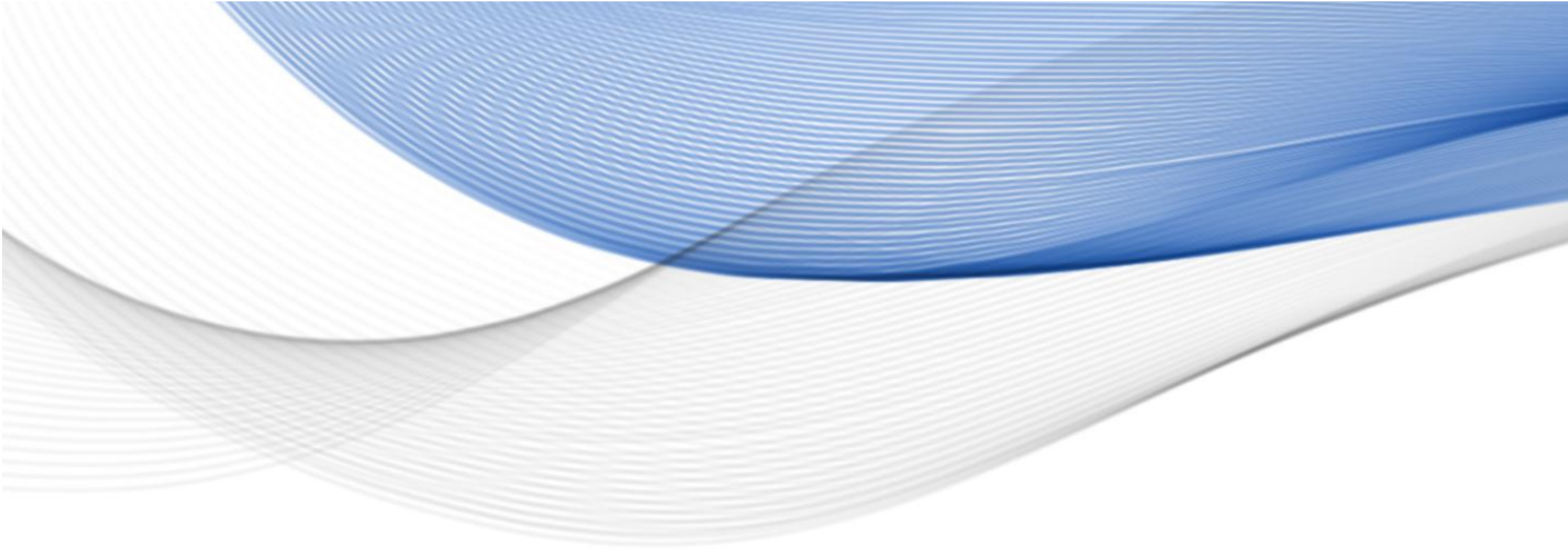




Spesolimab (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Dziekońskiego 3, 00-728 Warszawa

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz LEO Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy	9
2 Metodyka	11
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	11
2.3 Strategia ekstrakcji danych	15
2.4 Ocena jakości informacji	16
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	16
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	17
3 Wyniki przeglądu systematycznego	18
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	18
3.1.1 Opracowania pierwotne	18
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	21
3.1.3 Opracowania wtórne	25
3.1.4 Opracowania pierwotne dla komparatorów	27
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	30
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	34
3.4 Ocena jakości informacji	35
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	36
4 Analiza wyników badań pierwotnych	37
4.1 Skuteczność leczenia	37
4.1.1 Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia	37
4.1.2 Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia	37
4.1.3 Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥ 4 -punktową poprawą w skali DLQI do 48. tygodnia	38
4.1.4 Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI do 48. tygodnia	38
4.2 Jakość życia	39
4.2.1 Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia	39
4.2.2 Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia	39
4.3 Profil bezpieczeństwa	39
5 Ocena dowodów dla innych leków stosowanych w GPP	42
5.1 Acytretyna	42
5.1.1 Badania prospektywne	42
5.1.2 Inne dostępne dane kliniczne	42
5.2 Cyklosporyna	43

5.2.1 Badania prospektywne	44
5.2.2 Inne dostępne dane kliniczne	44
5.3 Metotreksat.....	44
5.4 Inhibitory TNF-alfa	44
5.4.1 Adalimumab	45
5.4.2 Certolizumab pegol.....	47
5.4.3 Etanercept.....	48
5.4.4 Infliksymab	50
5.5 Inhibitory IL-17	51
5.5.1 Bimekizumab	51
5.5.2 Iksekizumab	53
5.5.3 Sekukinumab	57
5.6 Inhibitory IL-12/23.....	63
5.6.1 Guselkumab.....	63
5.6.2 Ryzankizumab	66
5.6.3 Ustekinumab	67
5.6.4 Tyldrakizumab	69
6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa.....	70
6.1.1 Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa.....	70
6.1.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	72
6.1.3 VigAccess	73
7 Analiza wyników efektywności praktycznej	75
8 Dyskusja i ograniczenia	76
8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	76
8.2 Zidentyfikowane ograniczenia	79
8.2.1 Ograniczenia analizy	79
8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych.....	80
8.3 Wyniki innych analiz	80
8.4 Siła dowodów	80
9 Wnioski	82
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	83
Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i badań efektywności praktycznej	83
Identyfikacja opracowań pierwotnych dla komparatorów	84
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	90
Badania pierwotne	90
Opracowania wtórne.....	90
Dowody kliniczne dla technologii opcjonalnych	91
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	96

Badania pierwotne	96
Badania efektywności praktycznej	99
Opracowania wtórne.....	100
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	102
clinicaltrials.gov.....	102
clinicaltrialsregister.eu	102
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	103
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	106
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania	109
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	110
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań	111
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego	113
Badania z randomizacją	113
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2	114
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych	119
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	120
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych	125
Spis rysunków.....	127
Spis tabel	128
Bibliografia	131

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
b.d.	brak danych
BI 655130	inhibitor biologiczny IL36R (ang. <i>biologic inhibitor of IL-36 receptor</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body mass index</i>).
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CTP	plan prób klinicznych (ang. <i>clinical trial protocol</i>)
DLQI	Indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ERASPEN	Europejska Sieć Ekspertów ds. Rzadkiej i Ciężkiej Łuszczycy (ang. <i>European Rare and Severe Psoriasis Expert Network</i>)
FACIT	Wskaźnik funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>)
GGN	GGN - górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>);
GPP	uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i>)
GPPASI	Wskaźnik ciężkości i obszaru łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index</i>)
GPPGA	<i>Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment</i>
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HEMG	Mutacja heterozygotyczna (ang. <i>Heterozygous mutation</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HOMG	Mutacja homozygotyczna (ang. <i>Homozygous mutation</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICH GCP	Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji Dobrych Praktyk Klinicznych (ang. <i>International Council for Harmonisation of Good Clinical Practice</i>)
IL36RN	gen receptora interleukiny-36 (ang. <i>interleukin-36 receptor antagonist gene</i>)
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
n	liczba pacjentów
NA	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence

NMG	Mutacja niemutacyjna (ang. <i>Non-mutational genotype</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
P	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PP	Pustulosis palmoplantaris (ang. <i>Pustulosis palmoplantaris</i>)
PSS	Wynik oceny nasilenia łuszczycy krostkowej (ang. <i>Pustular Severity Score</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
QuantiFERON®	test diagnostyczny na gruźlicę (ang. <i>QuantiFERON tuberculosis test</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RCTC	<i>Rheumatology Common Toxicity Criteria</i>
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAPHO	Zespół obejmujący zapalenie błony maziowej, trądzik, krostowatość, hiperostozę i zapalenie kości (ang. <i>Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SoC	standard opieki (ang. <i>standard of care</i>)
TB	gruźlica (ang. <i>tuberculosis</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
T-Spot®	test diagnostyczny na gruźlicę (ang. <i>T-Spot tuberculosis test</i>)
TST	test skórny tuberkulinowy (ang. <i>tuberculin skin test</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WBC	liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cell count</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*, GPP) u pacjentów w wieku >12. r.ż. w porównaniu do leczenia standardowego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie bezpośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno randomizowane badanie kliniczne porównujących spesolimab z placebo (Effisayil 2) i 1 badanie włączone w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (Effisayil ON). Najistotniejsze punkty końcowe oceniano w całej populacji uwzględnionej w badaniu Effisayil 2.

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF).

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wyniki vs placebo	Ocena jakości (GRADE)
Zapobieganie zaostrzeń			
Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia	61 (1 RCT)	HR (95% CI) 0,16 (0,05; 0,54); p = 0,0005	⊕⊕⊕⊕ (wysoka)
Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia	61 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,10 (0,03; 0,42); p = 0,0014 RD (95% CI) -0,42 (-0,62; -0,21); p < 0,001 NNTB (95% CI) 2,40 (1,61; 4,76)	⊕⊕⊕⊕ (wysoka)
Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia	61 (1 RCT)	HR (95% CI) 0,42 (0,20; 0,91); p = 0,013	⊕⊕⊕⊖ (umiarkowana)
Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia	61 (1 RCT)	HR (95% CI) 0,26 (0,11; 0,62); p = 0,0010*	⊕⊕⊕⊖ (umiarkowana)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	60 (1 RCT)	OR (95% CI) 1,00 (0,23; 4,43); p = 1,0000 RD (95% CI) 0,00 (-0,17; 0,17); p = 1,000	⊕⊕⊕⊖ (umiarkowana)
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	60 (1 RCT)	OR (95% CI) 3,22 (0,32; 32,89); p = 0,3236 RD (95% CI) 0,07 (-0,06; 0,19); p = 0,296	⊕⊕⊕⊖ (umiarkowana)

*Wartość p nominalna; istotność statystyczna nie została osiągnięta w poprzednich rodzinach w hierarchii testowania statystycznego.

RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); HR - Współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); DLQI - Indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); PSS - Wynik oceny nasilenia łuszczycy krostkowej (ang. *Pustular Severity Score*). GPPGA - *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*; NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); FACIT - Wskaźnik funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

Nie zidentyfikowano dowodów klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania innych leków tj. leków biologicznych, acytretyny, metotreksatu i cyklosporyny w zapobieganiu zaostrzeniom GPP. Zidentyfikowano szereg publikacji, w tym przede wszystkim opisy przypadków i badania retrospektywne, na podstawie których nie można ocenić wartości tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom GPP - we wszystkich tych pracach leki stosowane były u pacjentów z aktywną chorobą. Zidentyfikowano również badania prospektywne, przy czym badania te dotyczyły wyłącznie leków biologicznych, były niekontrolowane, w większości przeprowadzone w bardzo małej populacji około 5-12 pacjentów (z wyjątkiem 2 badania dla sekukinumabu i iksekizumabu, w którym wzięło udział odpowiednio 95 i 63 pacjentów) i przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej. W sumie zidentyfikowano 10 prospektywnych, niekontrolowanych badań, w tym 2 badania dla inhibitorów TNF alfa (adalimumab i certolizumab), 6 badań dla inhibitorów IL-17 (bimekizumab, iksekizumab i sekukinumab) i 2 badania dla inhibitorów IL-23 (ryzankizumab i guselkumab). Wszystkie badania prospektywne nie dotyczyły wnioskowanej populacji i objęły populację bardzo zróżnicowaną pod względem stanu klinicznego GPP. Badanie mimo swoich ograniczeń wskazuje na dobrą odpowiedź pacjentów na leczenie biologiczne i trwałą remisję zmian w trakcie leczenia. Badania te nie odpowiadają na podstawowe zagadnienie niniejszej analizy tj. skuteczność tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom. Spośród leków niebiologicznych, przegląd dowodów klinicznych ujawnia praktyczny brak dowodów klinicznych dla pacjentów leczonych przewlekłe metotreksatem i cyklosporyną. Jedynie acytretyna, jedyny poza spesolimabem lek zarejestrowany w Polsce w leczeniu GPP, posiada dowody na skuteczność przewlekłego stosowania, przy czym podobnie jak w przypadku pozostałych technologii, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na stosowanie tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie spesolimabu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej w porównaniu z placebo, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Analiza pod względem zmiennych z zakresu skuteczności oraz jakości życia wykazała, że spesolimab cechuje istotnie statystycznie lepszy profil skuteczności względem placebo pod względem wszystkich najważniejszych punktów końcowych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy grupą spesolimabu oraz grupą placebo. Mimo że dane kliniczne wskazują, że leki biologiczne (szczególnie inhibitory IL-17) dają długotrwałą odpowiedź na leczenie, to brakuje dowodów klinicznych na skuteczność innych opcji terapeutycznych niż spesolimab w zapobieganiu zaostrzeniom GPP.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*, GPP) u pacjentów w wieku >12. r.ż. w porównaniu do standardowego leczenia.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Spevigo].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci w wieku >12. r.ż. z uogólnioną łuszczycą krostkową (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i> , GPP) w fazie remisji (zgodnie z kryteriami Programu Lekowego)
Interwencja (I)	Spesolimab (Spevigo®)
Komparator (C)	• Acytretyna • Cyklosporyna • Metotreksat • Leki biologiczne ○ TNF inhibitor: ▪ adalimumab, ▪ etanercept, ▪ infliksymab, ▪ certolizumab pegol, ○ IL-23 inhibitor: ▪ guselkumab, ▪ tyldrakizumab, ▪ ryzankizumab, ○ Inhibitory IL-17: ▪ sekukinumab, ▪ iksekizumab, ▪ bimekizumab (podwójny inhibitor IL-17A i IL-17F), ○ Inhibitory IL-12/23 ▪ ustekinumab. • w przypadku braku prac dla komparatora - naturalny przebieg choroby
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • ocena nasilenia choroby;

	• czas do pierwszego zaostrzenia GPP, • częstość występowania zaostrzeń GPP, Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane. Jakość życia.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • Badania randomizowane z grupą kontrolną. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). • Badania eksperymentalne jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). • Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*)

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 04.12.2025 - 18.12.2025.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie troje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6 odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci w wieku >12. r.ż. z uogólnioną łuszczycą krostkową (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i> , GPP) w fazie remisji (zgodnie z kryteriami Programu Lekowego)	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Spesolimab (Spevigo®) s.c. w dawkach zgodnych z ChPL	Preparat Spevigo® (spesolimab) podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	• Acytretyna • Cyklosporyna • Metotreksat • Leki biologiczne ○ TNF inhibitor: ▪ adalimumab, ▪ etanercept, ▪ infliksymab, ▪ certolizumab pegol, ○ IL-23 inhibitor: ▪ guselkumab, ▪ tyldrakizumab, ▪ ryzankizumab, ○ Inhibitory IL-17: ▪ sekukinumab, ▪ iksekizumab, ▪ bimekizumab (podwójny inhibitor IL-17A i IL-17F), ○ Inhibitory IL-12/23 ▪ ustekinumab. • w przypadku braku prac dla komparatora - naturalny przebieg choroby*.	Inny komparator niż wymieniony w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe	Skuteczność: • ocena nasilenia choroby; • czas do pierwszego zaostrzenia GPP,	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	częstość występowania zaostrzeń GPP, Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane. Jakość życia.	
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania eksperymentalne jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*)

* zgodnie z założeniem, komparatorem dla wnioskowanej interwencji miała być acytretyna. Jednak z powodu braku dostępnych danych, przeprowadzono poszukiwania prac porównujących spesolimab z naturalnym przebiegiem choroby.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci w wieku >12. r.ż. z uogólnioną łuszczyką krostkową (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i> , GPP) w fazie zaostrzenia (zgodnie z kryteriami Programu Lekowego)	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	- Acytretyna - Cyklosporyna - Metotreksat - Leki biologiczne - TNF inhibitor: - adalimumab, - etanercept, - infliksymab, - certolizumab pegol, - IL-23 inhibitor: - guselkumab,	Technologie podawane w innych dawkach niż zarejestrowana.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	▪ tyltrakizumab, ▪ ryzankizumab, ○ Inhibitory IL-17: ▪ sekukinumab, ▪ iksekizumab, ▪ bimekizumab (podwójny inhibitor IL-17A i IL-17F), ○ Inhibitory IL-12/23 ▪ ustekinumab.	
Komparatory	dowolny	Nie dotyczy
Punkty końcowe	Skuteczność: • ocena nasilenia choroby; • częstość występowania zaostrzeń GPP, Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane. Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania eksperymentalne jednoramienne. Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Badanie farmakokinetyczne.

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*)

Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB/NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

(ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia danego zdarzenia, wyniki przedstawiono w formie hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) i wartości p, przy czym wartości HR nie wyliczano samodzielnie i oparto się na danych prezentowanych przez autorów publikacji.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH/MMTB. Liczbę NNTH/NTTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 365.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii spesolimabu z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. W ramach przeglądu nie ograniczono się komparatorem, tj. przeglądano wszystkie dostępne dane dla spesolimabu.

W kolejnym etapie przeprowadzono przegląd dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z następującymi komparatorami:

- Acytretyna,
- Cyklosporyna,
- Metotreksat,
- Leki biologiczne tj.:
 - Adalimumab,
 - Bimakizumab,
 - Certolizumab pegol,
 - Etanercept,
 - Guselkumab,
 - Infliksymab,
 - Iksekizumab,
 - Ryzankizumab,
 - Sekukinumab,
 - Ustekinumab,
 - Tyldrakizumab,
- Różne opcje leczenia.

w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie spesolimabu z wyżej wymienionymi komparatorami.

W toku przeszukiwań baz danych w ramach przeglądu dla spesolimabu 417 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 25 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 5

prace porównujące spesolimab z placebo, które opisywały 1 RCT i 1 badanie włączone w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (analiza post-hoc oraz abstrakt konferencyjny).

W toku przeszukiwania baz danych w ramach przeglądu dla komparatorów, nie zidentyfikowano żadnych RCT w analizowanym wskazaniu[‡]. W związku z powyższym w niniejszej analizie ograniczono się do przeprowadzenia porównania spesolimabu z placebo.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu włączono:

- Morita 2023a i Morita 2023b - opisujące RCT Effisayil 2,
- Thaci 2024 (plakat do badania Effisayil 2 i Effisayil ON),

A także dodatkowe badania mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

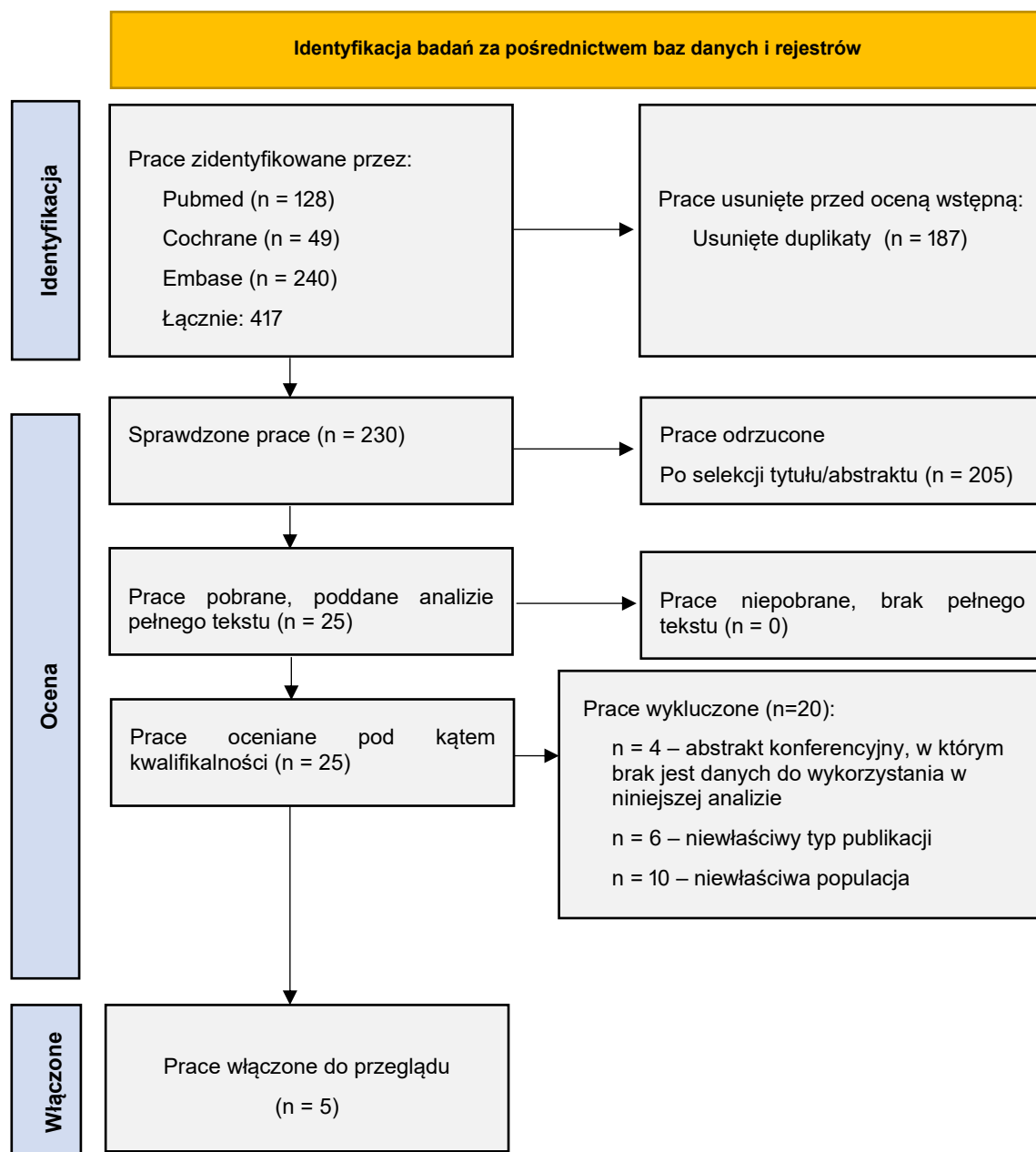
- Gordon 2025 (analiza post hoc badania Effisayil 2),
- Navarini 2023b (abstrakt do badania Effisayil ON).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

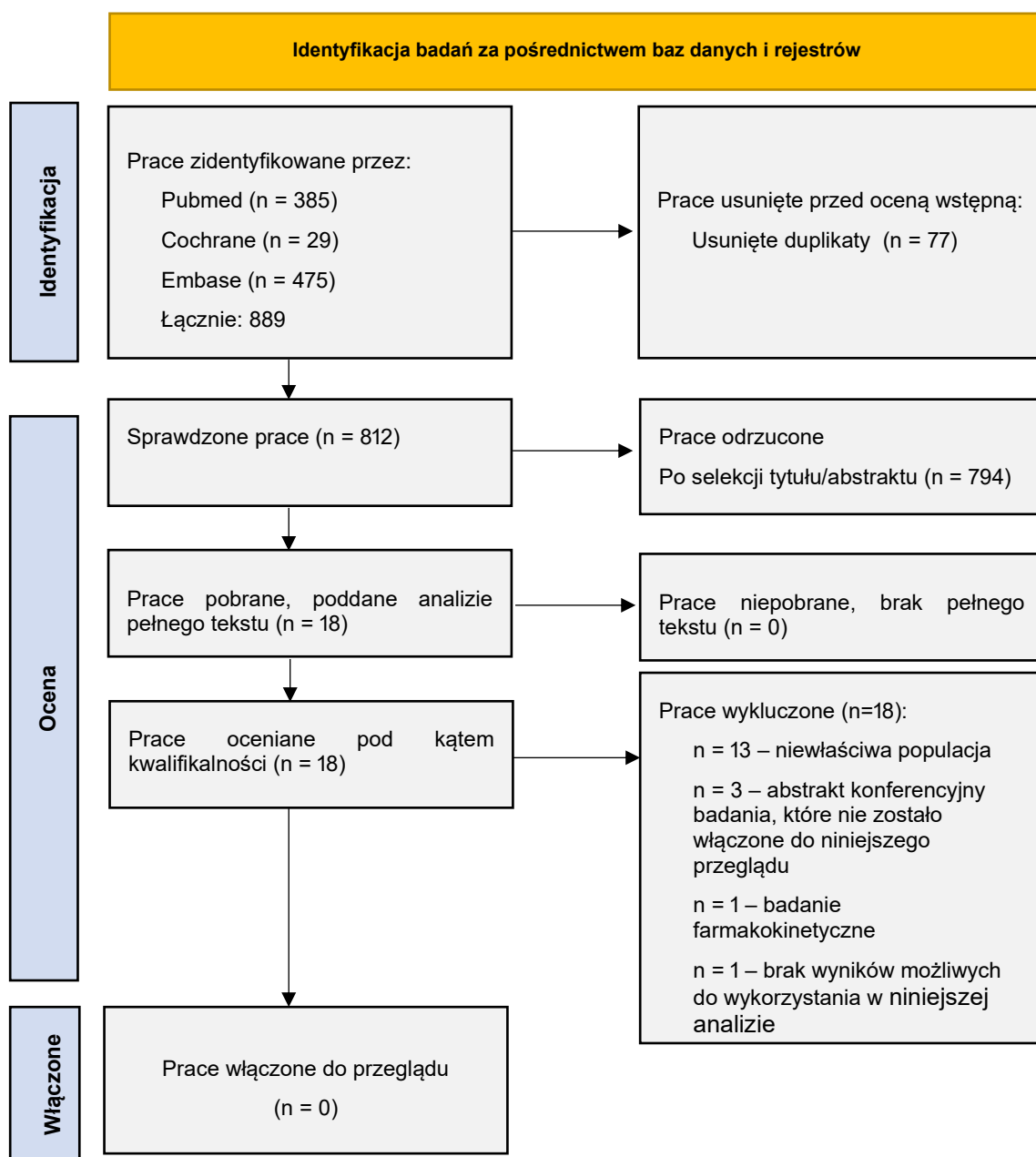
Diagramy przedstawiające proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys.1 i 2.

[‡] W związku z brakiem zidentyfikowanych RCT dla komparatorów, w analizie dodano rozdział z prezentacją innych dostępnych danych klinicznych dla komparatorów w analizowanym wskazaniu (patrz rozdział 5, 6, 7, 8, 9). Przedstawione dane opisują badania retrospektywne, otwarte oraz opisy przypadków (również materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę) dotyczące komparatorów stosowanych w GPP.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dotyczące spesolimabu) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].



Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dotyczące technologii opcjonalnych) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie troje badaczy ([REDACTED]) Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

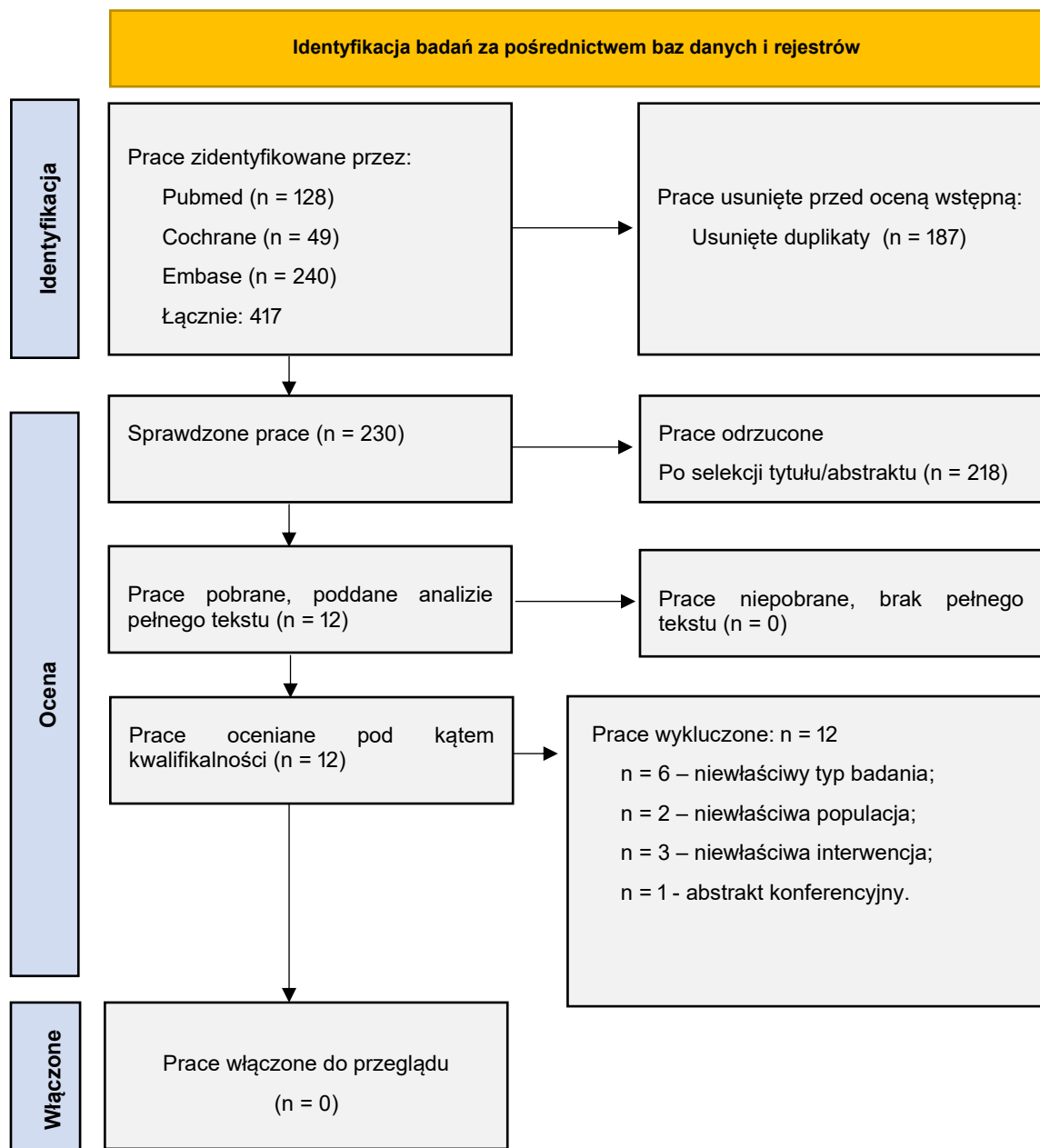
W toku przeszukiwań baz danych 417 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia

z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 417 artykułów i abstraktów zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 21 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 prace, które opisywały 1 RCT dotyczące zastosowania spesolimabu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

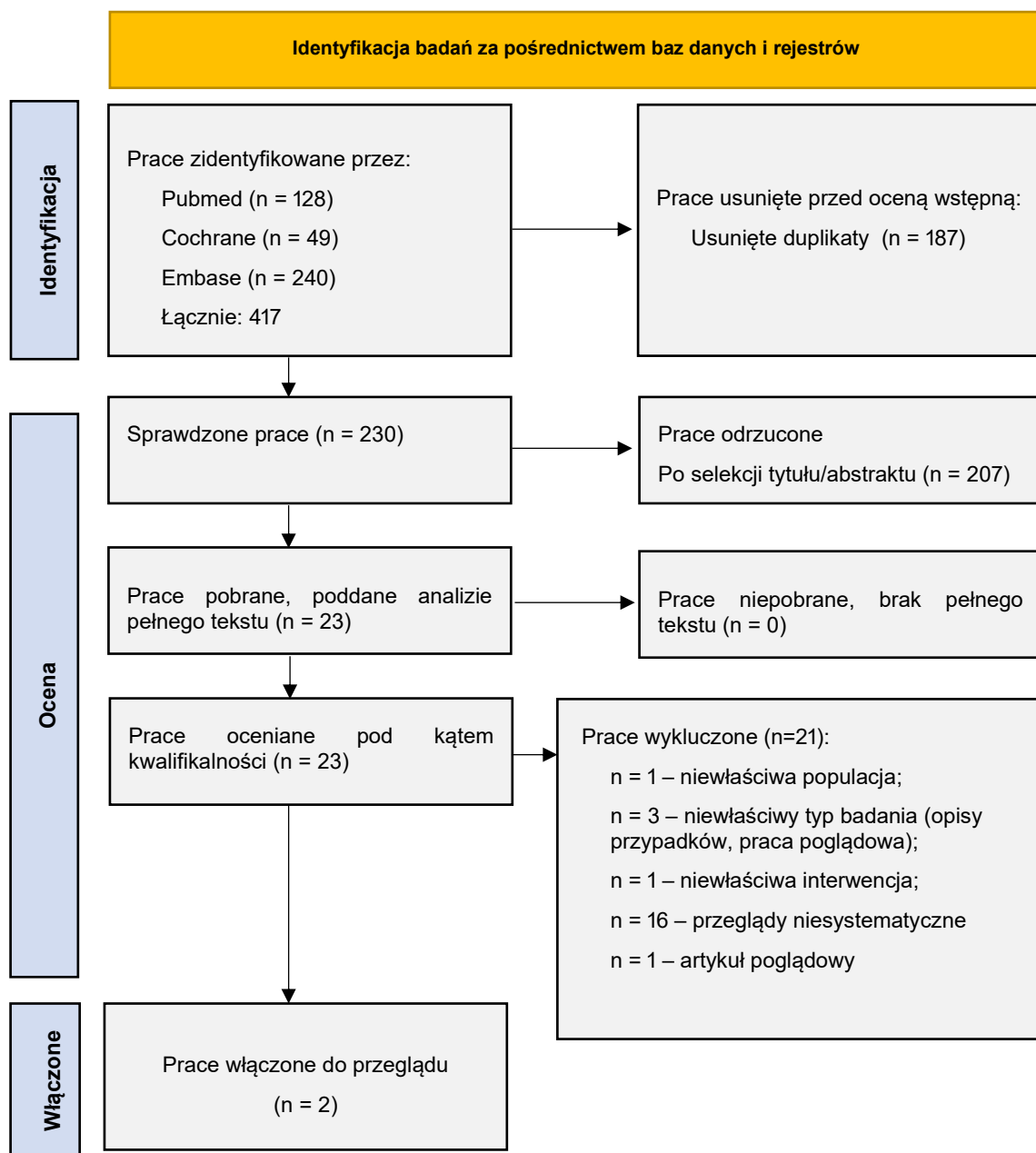
- Puig 2024,
- Vilaça 2024.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 4.

.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.4 Opracowania pierwotne dla komparatorów

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii spesolimabu z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. W ramach przeglądu nie ograniczono się komparatorem, tj. przeglądano wszystkie dostępne dane dla spesolimabu.

W kolejnym etapie przeprowadzono przegląd dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii następującymi komparatorami:

- Acytretyna,
- Cyklosporyna,
- Metotreksat,
- Leki biologiczne tj.:
 - Adalimumab,
 - Bimakizumab,
 - Certolizumab pegol,
 - Etanercept,
 - Guselkumab,
 - Infliksymab,
 - Iksekizumab,
 - Ryzankizumab,
 - Sekukinumab,
 - Ustekinumab,
 - Tyldrakizumab,
- Różne opcje leczenia.

w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie spesolimabu z wyżej wymienionym komparatorem.

W toku przeszukiwań baz danych w ramach przeglądu dla wyżej wymienionych komparatorów nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym w niniejszej analizie ograniczono się do przeprowadzenia porównania spesolimabu z placebo. Jako uzupełnienie, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków AOTMiT przeprowadzono przegląd dostępnych badań oceniających

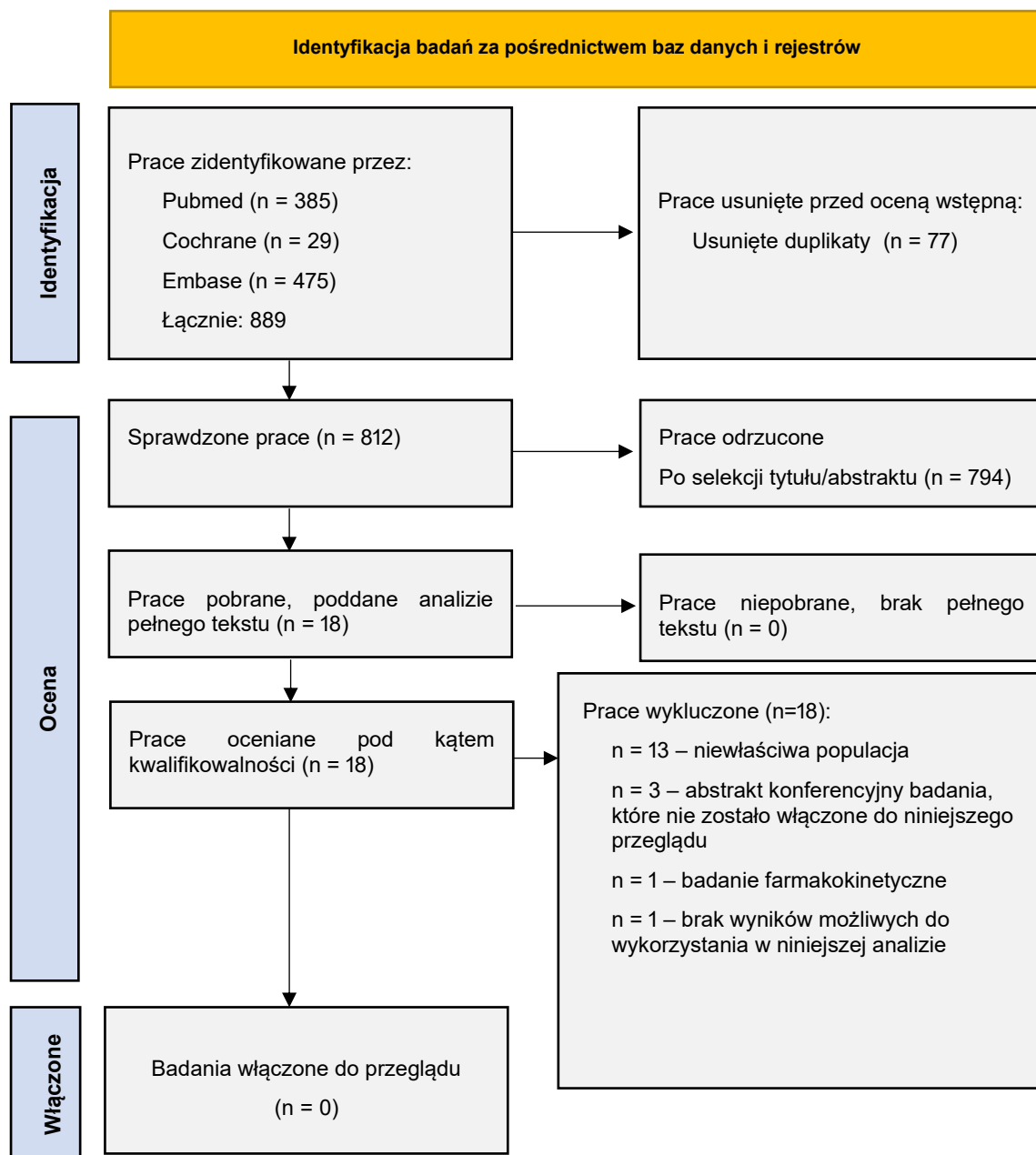
bezpieczeństwo i skuteczność komparatorów, w tym badania retrospektywne, otwarte oraz opisy przypadków[§].

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagramy przedstawiające proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 5 i 6.

[§] W związku z brakiem zidentyfikowanych RCT dla komparatorów, w analizie dodano rozdział z prezentacją innych dostępnych danych klinicznych dla komparatorów w analizowanym wskazaniu (patrz rozdział 5). Przedstawione dane opisują zidentyfikowane prospektywne, retrospektywne oraz opisy przypadków dotyczące komparatorów stosowanych w GPP.

Rys. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dotyczące komparatorów) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 7.

Tab. 7. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Puig 2024	Źródło finansowania: Wsparcie w zakresie pisania, redagowania i formatowania materiałów medycznych zapewniła firma OPEN Health Communications (Londyn, Wielka Brytania) oraz dr Claire Crouchley z Meridian HealthComms Ltd. Wsparcie finansowe na rzecz tej pomocy zapewniła firma Boehringer Ingelheim. Konflikt interesów: Lluís Puig otrzymał wynagrodzenie. Hideki Fujita otrzymywał honoraria lub honoraria za zasiadanie w radach doradczych, jako prelegent i konsultant, a także granty jako badacz. Diamant Thači oświadcza, że uczestniczyła w radach doradczych i/lub otrzymywała honoraria za konsultacje i/lub granty jako badacz. Min Zheng otrzymywała granty, honoraria za konsultacje i/lub honoraria za wystąpienia. Ana Cristina Hernandez Daly jest pracownicą Boehringer Ingelheim. Craig Leonardi otrzymywał honoraria lub wynagrodzenia za zasiadanie w radach doradczych, jako mówca i konsultant, a także granty jako badacz. Mark G. Lebowohl jest pracownikiem Mount Sinai i otrzymuje fundusze na badania. Jonathan Barker oświadcza, że uczestniczył w radach doradczych i/lub otrzymywał honoraria za konsultacje i/lub przemawiał na sponsorowanych sympozjach i/lub otrzymał dofinansowanie grantowe.	Cel Podsumowanie opublikowanej literatury dotyczącej skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia w związku z obecnym leczeniem GPP przy użyciu zarówno zatwierdzonych, jak i niezatwierdzonych produktów. Przeszukane bazy Embase, MEDLINE Przedział czasu objęty wyszukiwaniem 1980- wrzesień 2023	Populacja Uogólniona łuszczyca krostkowa Interwencja Spesolimab Komparator Placebo Metodyka Do przeglądu włączano RCT, otwarte badania kliniczne, badania prospektywne oraz badania retrospektywne.	Włączone badania Effisayil 1 Effisayil 2 Wyniki Effisayil 2 <u>Pacjenci z zaostrzeniami GPP w 48. tygodniu (48 tygodni)</u> Niska dawka: 7/31 (23%) Średnia dawka: 9/31 (29%) Wysoka dawka: 3/30 (10%) Placebo: 16/31 (52%) <u>HR dla czasu do zaostrzenia GPP w porównaniu z placebo</u> Niska dawka: 0,35 (95% CI 0,14-0,86; nominalne p = 0,0071) Średnia dawka: 0,67 (95% CI 0,21-2,06; p = 0,27) Wysoka dawka: 0,15 (95% CI 0,05-0,54; p = 0,0005) <u>Różnica ryzyka wystąpienia zaostrzenia GPP w porównaniu z placebo w ciągu 48 tygodni</u> Niska dawka: -0,33 (95% CI -0,54 do -0,08; nominalne p = 0,0062) Średnia dawka: -0,23 (95% CI -0,51 do 0,06; nominalne p = 0,096) Wysoka dawka: -0,42 (95% CI -0,62 do -0,16; nominalne p = 0,0008) <u>Odsetek pacjentów z ≥4 zaostrzeniami w skali PSS w ciągu 48 tygodni w porównaniu z placebo</u> Niska dawka: 0,65 (95% CI 0,22-0,95; nominalne p = 0,026) Średnia dawka: 0,65 (95% CI 0,28-1,10; nominalne p = 0,062) Wysoka dawka: 0,24 (95% CI 0,20-0,49; p = 0,013) <u>Jakiegolwiek AE</u> Wszystkie ramiona leczenia łącznie: 84 (90,3%) Placebo: 26 (86,7%) <u>Poważne AE</u> Wszystkie ramiona leczenia łącznie: 19 (19,4%) Placebo: 7 (23,3%)

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				<u>AE określone przez badacza jako związane z lekiem</u> Wszystkie ramiona leczenia łącznie: 37 (39,8%) Placebo: 10 (33,3%) <u>AE prowadzące do przerwania leczenia</u> Wszystkie ramiona leczenia łącznie: 5 (5,4%) Placebo: 0 <u>Poważne zdarzenia niepożądane</u> Wszystkie ramiona leczenia łącznie: 9 (9,7%) Placebo: 1 (3,3%) Wnioski Spesolimab został oceniony w kluczowym badaniu Effsayil 1, wykazując szybkie i trwałe oczyszczenie krost i skóry, wraz z korzyściami QoL. Było to pierwsze randomizowane badanie kontrolowane placebo przeprowadzone w populacji GPP, skupiające się na leczeniu zaostrzeń i wykazujące wyższość nad placebo, z wyższą częstością oczyszczania zmian po jednym tygodniu. Wyniki kolejnego randomizowanego badania kontrolowanego placebo (Effsayil2) skupiającego się na zapobieganiu zaostrzeniom zostały niedawno opublikowane, wykazując, że leczenie spesolimabem zmniejszyło ryzyko zaostrzeń GPP o 84% w ciągu 48 tygodni w porównaniu z placebo. Biorąc pod uwagę przewlekły i potencjalnie zagrażający życiu charakter GPP, zatwierdzenie spesolimabu w leczeniu zaostrzeń GPP jest szczególnie ważne.
Vilaça 2024	Źródło finansowania: Do przeprowadzenia badania i przygotowania niniejszego manuskryptu nie wykorzystano żadnych źródeł finansowania. Konflikt interesów: Orhan Yilmaz nie ma konfliktu interesów. João Vilaça nie ma konfliktu interesów. Tiago Torres otrzymał doradztwo i/lub honoraria za wystąpienia od i/lub uczestniczył w badaniach klinicznych. Fundatorzy/firmy nie mieli żadnej roli w projekcie badania; w zbieraniu, analizie lub interpretacji danych; w pisaniu manuskryptu; ani w decyzji o opublikowaniu wyników.	Cel Niniejszy przegląd ma na celu kompleksową ocenę rozwoju i potencjału klinicznego nowych i powstających terapii GPP. Przeszukane bazy PubMed, Embase, Medline Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Styczeń 2018 do stycznia 2024	Populacja Uogólniona tęczowica krostkowa Interwencja Spesolimab Komparator Placebo Metodyka Do przeglądu włączano RCT, otwarte badania kliniczne.	Włączone badania Effsayil 1 Effsayil 2 Wyniki Effsayil 2 W porównaniu z placebo, spesolimab w dużych dawkach wykazał statystycznie istotną przewagę w czasie do GPP ($p = 0,0005$). Grupy spesolimabu i placebo miały podobną częstością występowania działań niepożądanych Grupy spesolimabu miały 10% poważnych działań niepożądanych, a 3% w grupie placebo. Wnioski

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				Inhibitory receptora IL-36, w tym spesolimab wykazały obiecujące wyniki i zmieniają paradygmat leczenia GPP. Jednak konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa, oceny ich roli w określonych subpopulacjach i oceny ich potencjału jako skutecznych długoterminowych metod leczenia GPP.

GPP - Uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); GPPGA - Globalna ocena łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Global Assessment*); RCT - Randomizowane badania kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trials*); PSS - Wynik oceny nasilenia łuszczycy krostkowej (ang. *Pustular Severity Score*); FACIT - Wskaźnik funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*); DLQI - Indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); SAE - Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*); TRAE - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Events*); HR - Współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); AE - Zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*); GPPASI - Wskaźnik ciężkości i obszaru łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*); VAS - Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*).

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 8 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania Effisayil 2 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim	Badanie fazy IIb: wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Interwencja Spesolimab Komparator Placebo Czas obserwacji Analiza skuteczności: 48 tygodni; Analiza bezpieczeństwa: 48. tygodnie. Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - Pacjenci w wieku od 12 do 75 lat (minimalna waga 40 kg) - Pacjenci ze znaną i udokumentowaną historią GPP według kryteriów ERASPEEN, niezależnie od statusu mutacji IL36RN, z co najmniej 2 prezentacjami umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń GPP ze świeżą krostą (nowe pojawienie się lub pogorszenie) w przeszłości - Pacjenci z wynikiem 0 lub 1 w skali GPPGA Kryteria wykluczenia - Pacjenci z zespołem SAPHO (<i>Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis</i>) - Pacjenci z pierwotną erytrodermiczną łuszczycą zwykłą - Ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba wątroby - Leczenie jakimikolwiek lekami podlegającymi ograniczeniom, uznanymi za mogące zakłócać bezpieczny przebieg badania lub jakiegokolwiek wcześniejsza ekspozycja na spesolimab lub inny biologiczny inhibitor IL36R. Liczba pacjentów N = 123 (ITT) Interwencja - niska dawka: n = 31 Interwencja - średnia dawka: n = 31 Interwencja - wysoka dawka: n = 30 Komparator: n = 31	Pierwszorzędowy Czas do pierwszego zaostrzenia GPP Pozostałe Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia; Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia; Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia; Trwała remisja; Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
GPP - Uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i>); GPPGA - Ocena uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis Physician's Global Assessment</i>); GPPASI - Indeks nasilenia i powierzchni łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index</i>); VAS - Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analog Scale</i>); PSS - Skala nasilenia bólu (ang. <i>Pain Severity Scale</i>); FACIT - Kwestionariusz oceny przewlekłego zmęczenia (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>); ERASPEN - Europejska Sieć Ekspertów ds. Rzadkiej i Ciężkiej Łuszczycy (ang. <i>European Rare and Severe Psoriasis Expert Network</i>); SAPHO - Zespół obejmujący zapalenie błony maziowej, trądzik, krostowatość, hiperostozę i zapalenie kości (ang. <i>Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis</i>); DLQI - Indeks Jakości Życia Dermatologicznego (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>); ITT - Populacja przeznaczona do analizy zgodnie z zamierzeniem leczenia (ang. <i>Intention-To-Treat</i>).			

3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.3), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- W zapobieganiu zaostrzeń:

- Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia;
- Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia;
- Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia;
- Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia;
- Jakiegokolwiek AE;
- Jakiegokolwiek poważne AE.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie 10.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście zapobiegania uogólnionej łuszczycy krostkowej [APD Spevigo]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu, na którym oparto analizę jest czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia zapobieganiu zaostrzeń. Drugorzędowy punkt końcowy stanowi wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia w zapobieganiu zaostrzeń.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań dla komparatorów w populacji z uogólnioną łuszczycą krostkową umożliwiających wykonanie porównania ze spesolimabem. W związku z powyższym, w niniejszej analizie ograniczono się do przeprowadzenia porównania spesolimabu z placebo. Poniżej przedstawiono wyniki dla tego porównania. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

4.1 Skuteczność leczenia

4.1.1 Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia

W zakresie czasu do pierwszego zaostrzenia GPP, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących spesolimab w odniesieniu do placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia.

Badanie	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N		
Interwencja vs placebo						
Effisayil 2	3 (10%)	30	16 (51,6%)	31	0,16 (0,05; 0,54)	0,0005

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*).

4.1.2 Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia

W zakresie wystąpienia co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów spesolimab w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). W zakresie odsetka pacjentów z wystąpieniem co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów spesolimab w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 10 oraz Tab. 11.

Tab. 10. Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
Effisayil 2	3/30 (10%)	16/31 (51,6%)	0,10 (0,03; 0,42)	0,0014	-0,42 (-0,62; -0,21)	<0,001	2,40 (1,61; 4,76)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*).

Tab. 11. Odsetek pacjentów z wystąpieniem co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia*.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
Effisayil 2	4/30 (13,3%)	16/31 (51,6%)	0,14 (0,04; 0,51)	0,0027	-0,38 (-0,60; -0,17)	<0,001	2,61 (1,68; 5,92)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*).

*zastosowano imputację brakujących danych.

4.1.3 Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥ 4 -punktową poprawą w skali DLQI do 48. tygodnia

W zakresie odsetka pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥ 4 -punktową poprawą w skali DLQI do 48. tygodnia, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥ 4 -punktową poprawą w skali DLQI do 48. tygodnia.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
Effisayil 2*	11/29 (37,9%)	8/31 (25,8%)	1,76 (0,58; 5,28)	0,3153	0,12 (-0,11; 0,36)	0,311	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); DLQI - Indeks Jakości Życia Dermatologicznego (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

*Wyniki pochodzą z abstraktu Gottlieb 2024.

4.1.4 Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI do 48. tygodnia

W zakresie odsetka pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI do 48. tygodnia, odnotowano różnicę istotną statycznie na korzyść spesolimabu w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI do 48. tygodnia.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
Effisayil 2*	7/29 (24,1%)	1/31 (3,2%)	9,55 (1,09; 83,30)	0,0412	0,21 (0,04; 0,38)	0,015	4,78 (2,65; 24,15)

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); DLQI - Indeks Jakości Życia Dermatologicznego (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

*Wyniki pochodzą z abstraktu Gottlieb 2024.

4.2 Jakość życia

4.2.1 Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia

W zakresie czasu do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących spesolimab w odniesieniu do placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia.

Badanie	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N		
Interwencja vs placebo						
Effisayil 2	10 (33,3%)	30	20 (64,5%)	31	0,42 (0,20; 0,91)	0,013

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); PSS - *Psoriasis Severity Score*.

4.2.2 Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia

W zakresie czasu do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących spesolimab w odniesieniu do placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia.

Badanie	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N		
Interwencja vs placebo						
Effisayil 2	7 (23,3%)	30	20 (64,5%)	31	0,26 (0,11; 0,62)	0,0010*

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); DLQI - Indeks Jakości Życia w Dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

*Wartość p nominalna; istotność statystyczna nie została osiągnięta w poprzednich rodzinach w hierarchii testowania statystycznego.

4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia spesolimabu i placebo.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodzą z badania Effisayil 2.

Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu Effisayil 2 w zakresie większości ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy wszystkimi porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowią zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (łuszczyca krostkowa) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych, w przypadku których w zakresie miar OR i RD odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść spesolimabu. W przypadku infekcji dróg moczowych, w zakresie miary RD, odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść spesolimabu. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Profil bezpieczeństwa w badaniu Effisayil 2.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH/NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Interwencja vs placebo							
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	26/30 (86,7%)	26/30 (86,7%)	1,00 (0,23; 4,43)	1,0000	0,00 (-0,17; 0,17)	1,000	-
Poważne zdarzenie niepożądane (RCTC stopień 3 lub 4)	5/30 (16,7%)	7/30 (23,3%)	0,66 (0,18; 2,36)	0,5202	-0,07 (-0,27; 0,14)	0,517	-
Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	12/30 (40,0%)	10/30 (33,3%)	1,33 (0,46; 3,82)	0,5925	0,07 (-0,18; 0,31)	0,591	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3/30 (10,0%)	0/30 (0,0%)	7,76 (0,38; 157,15)	0,1817	0,10 (-0,02; 0,22)	0,102	-
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane^	3/30 (10,0%)	1/30 (3,3%)	3,22 (0,32; 32,89)	0,3236	0,07 (-0,06; 0,19)	0,296	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane`							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	13/30 (43,3%)	22/30 (73,3%)	0,28 (0,09; 0,82)	0,0207	-0,30 (-0,54; -0,06)	0,013	3,33 (1,86; 16,04)
- Łuszczyca krostkowa	3/30 (10,0%)	16/30 (53,3%)	0,10 (0,02; 0,39)	0,0010	-0,43 (-0,64; -0,23)	0,000	2,31 (1,56; 4,44)
- Łuszczyca	4/30 (13,3%)	3/30 (10,0%)	1,38 (0,28; 6,80)	0,6885	0,03 (-0,13; 0,20)	0,687	-
Infekcje i zarażenia	8/30 (26,7%)	10/30 (33,3%)	0,73 (0,24; 2,21)	0,5737	-0,07 (-0,30; 0,16)	0,572	-
- Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/30 (0,0%)	4/30 (13,3%)	0,10 (0,00; 1,88)	0,1226	-0,13 (-0,27; 0,00)	0,047	7,50 (3,77; 610,99)
- Zakażenie COVID-19	3/30 (10,0%)	1/30 (3,3%)	3,22 (0,32; 32,89)	0,3236	0,07 (-0,06; 0,19)	0,296	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH/NTTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
- Infekcja dróg moczowych	4/30 (13,3%)	0/30 (0,0%)	10,36 (0,53; 201,46)	0,1226	0,13 (0,00; 0,27)	0,047	7,50 (3,77; 610,99)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	8/30 (26,7%)	3/30 (10,0%)	3,27 (0,77; 13,83)	0,1069	0,17 (-0,02; 0,36)	0,088	-
- Rumień w miejscu wstrzyknięcia	5/30 (16,7%)	1/30 (3,3%)	5,80 (0,63; 53,01)	0,1194	0,13 (-0,01; 0,28)	0,077	-
Badania	5/30 (16,7%)	6/30 (20,0%)	0,80 (0,22; 2,97)	0,7389	-0,03 (-0,23; 0,16)	0,738	-
- Zwiększony poziom kinazy kreatynowej	0/30 (0,0%)	2/30 (6,7%)	0,19 (0,01; 4,06)	0,2857	-0,07 (-0,17; 0,04)	0,216	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	5/30 (16,7%)	3/30 (10,0%)	1,80 (0,39; 8,32)	0,4518	0,07 (-0,10; 0,24)	0,445	-
- Ból stawów	3/30 (10,0%)	1/30 (3,3%)	3,22 (0,32; 32,89)	0,3236	0,07 (-0,06; 0,19)	0,296	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); RCTC - *Rheumatology Common Toxicity Criteria*; NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

Pacjent losowo przydzielony do grupy placebo, który przypadkowo otrzymał pojedynczą dawkę spesolimabu 150 mg pierwszego dnia, został przydzielony do grupy otrzymującej małą dawkę spesolimabu w celu przeprowadzenia analiz narażenia i bezpieczeństwa.

[^]Poważne zdarzenia niepożądane u pacjentów otrzymujących spesolimab to encefalopatia nadciśnieniowa, wirusowe zapalenie mózgu, zapalenie płuc, bakteryjne zakażenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa, kołatanie serca, rak piersi, kamica żółciowa i łuszczyca krostkowa. Należy zauważyć, że encefalopatia nadciśnieniowa stanowiła rozpoznanie różnicowe wirusowego zapalenia mózgu u tego samego pacjenta. Jeden pacjent otrzymujący placebo miał stwardnienie rozsiane.

[`]Najczęstsze zdarzenia niepożądane występują u co najmniej 10% pacjentów w dowolnej grupie badawczej, zgodnie z preferowanym terminem.

5 Ocena dowodów dla innych leków stosowanych w GPP

5.1 Acytretyna

Acytretyna to retinoid stosowany w leczeniu uogólnionej łuszczycy krostkowej w dawkach 10 mg, 17,5 mg, 22,5 mg i 25 mg. Leczenie acytretyną można rozpocząć od dawki początkowej wynoszącej 25 mg/dobę; jednak pacjenci z uogólnioną krostkową łuszczycą i ciężkimi objawami często wymagają bardziej agresywnego leczenia z zastosowaniem wyższych dawek początkowych w zakresie 50-75 mg/dobę. Jednak przewlekłe stosowanie acytretyny w dawkach powyżej 25 mg/dobę może być trudne do tolerowania ze względu na działania niepożądane, dlatego może być łączona z innymi lekami, aby umożliwić stosowanie niższych dawek wynoszących 10-25 mg/dobę.

Dowody kliniczne przewlekłego stosowania acytretyny opierają się wyłącznie na retrospektywnych obserwacjach. Zidentyfikowano kilka publikacji opisujących skuteczność przewlekłego stosowania acytretyny (w sumie 87 pacjentów z GPP leczonych acytretyną). Dostępne dane dotyczą stosowania acytretyny u pacjentów w różnych stadiach choroby. W praktyce dane te nie pozwalają na wiarygodne porównanie skuteczności terapii acytretyną w zapobieganiu zaostrzeniom GPP.

5.1.1 Badania prospektywne

Nie zidentyfikowano

5.1.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano kilka publikacji opisujących skuteczność przewlekłego stosowania acytretyny (w sumie 87 pacjentów z GPP leczonych acytretyną). Dostępne dane dotyczą stosowania acytretyny u pacjentów w różnych stadiach choroby. W większości przypadków choroba była dobrze kontrolowana przez acytretynę, choć odnotowano również przypadki nawrotu choroby.

Tab. 17. Acytretyna - podsumowanie badań nad leczeniem uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Zhu 2018	Retrospektywne badanie	61 pacjentów z GPP otrzymywało dawkę podtrzymującą acytretyny i było obserwowanych 2-4 lata.	Pacjenci, którym zalecono dawkę podtrzymującą, mieli łagodne nawroty (0-2 razy w roku) w okresie obserwacji.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Yu 2020	Retrospektywna analiza przypadków	9 pacjentów z GPP i nieprawidłowościami w testach wątrobowych obserwowani w okresie 12 miesięcy.	Remisja kliniczna utrzymywała się w trakcie podtrzymującego leczenia u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem 2 przypadków. U 2 pacjentów pod koniec 6-miesięcznej obserwacji wystąpił łagodny nawrót łuszczących się zmian grudek, jednak nie obserwowano zmian krostkowych.	Nie raportowano	Podczas leczenia ani w okresie obserwacji nie wystąpiły znaczące skutki uboczne	Nie raportowano
Lau 2017	Opis przypadku	Jeden przypadek młodzieńczego GPP leczonego w Malezji.	Podczas leczenia podtrzymującego u pacjenta nadal co kilka miesięcy występowały rzuty krostkowe, które opanowywano poprzez zwiększenie dawki acytretyny.	Co kilka miesięcy	Brak	Nie raportowano
Wang 2017	Retrospektywna analiza przypadków	26 pacjentów pediatrycznych z GPP (w tym 16 leczonych acytretyną).	16 pacjentów całkowicie wyzdrowiało po pierwszej terapii acytretyną, a pełne ustąpienie objawów nastąpiło po 1,5-4 latach. Homozygoty IL36RN częściej doświadczaly nawrotu w ciągu pół roku po odstawieniu doustnej acytretyny.	Nie raportowano	Brak zgłoszonych działań niepożądanych	Nie raportowano

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*).

5.2 Cyklosporyna

Cyklosporyna jest ogólnoustrojowym lekiem immunosupresyjnym (inhibitor kalcyneuryny), stosowanym jako terapia szybko działająca w ciężkiej łuszczyce (często krótkoterminowo, pomostowo). W dermatologii typowy zakres dawek to 2,5-5 mg/kg mc./dobę (zwykle w 2 dawkach podzielonych), a terapia bywa prowadzona w krótszych kursach ze względu na tolerancję i bezpieczeństwo.

W piśmiennictwie opisano zaledwie 2 przypadki przewlekłego (do roku) stosowania cyklosporyny (zawsze u pacjentów z zaostrzeniem choroby). Brakuje zatem praktycznie jakichkolwiek dowodów klinicznych na skuteczność cyklosporyny w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.2.1 Badania prospektywne

Nie zidentyfikowano

5.2.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano dwa opisy pacjentów leczonych cyklosporyną w trakcie zaostrzenia choroby. U pacjentów tych stosowano następnie terapie podtrzymującą przez okres do 1 roku.

Tab. 18. Cyklosporyna - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Meinardi 1987	Opis przypadku	49-letni mężczyzna z łuszczycą powikłaną zapaleniem stawów. Zmniejszenie dawki metotreksatu skutkowało rozwojem uogólnionej łuszczycy krostkowej.	Po 9 miesiącach leczenia podtrzymującego nie obserwowano zaostrzeń.	Nie raportowano	Przejęciowy wzrost stężenia kreatyniny	Nie raportowano
Vine 2012	Opis przypadku	23-letnia kobieta z GPP	Przez rok stosowania cyklosporyny w monoterapii objawy były odpowiednio kontrolowane.	Nie raportowano	2 epizody półpaśca	Nie raportowano

GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*).

5.3 Metotreksat

Metotreksat to klasyczny lek przeciwmetaboliczny o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, powszechnie stosowany w łuszczycy zwykle w dawce 7,5-25 mg raz w tygodniu doustnie lub parenteralnie, z dostosowaniem do skuteczności i tolerancji.

W ramach niniejszej analizy nie zidentyfikowano żadnych dowodów klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności leczenia metotreksatu w zapobieganiu zaostrzeniom GPP.

5.4 Inhibitory TNF-alfa

Zidentyfikowano 2 prospektywne, niekontrolowane badania, w stosunkowo mało licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 17 pacjentów), w których stosowano inhibitory TNF-alfa (adalimumab i certolizumab). Charakter tych badania jest całkowicie

odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Zidentyfikowano również opisy przypadków i obserwacje retrospektywne skutecznego podtrzymania remisji choroby przy użyciu inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu i infliksymabu). Dane te wskazują na skuteczność terapii inhibitorami TNF-alfa w aktywnej fazie GPP, ale brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. W rozdziałach poniżej przedstawiono zidentyfikowane dowody kliniczne dla adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu i infliksymabu.

5.4.1 Adalimumab

Adalimumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty-TNF- α stosowanym w leczeniu m.in. umiarkowanej-ciężkiej łuszczycy plackowatej.

Zidentyfikowano 1 prospektywne, niekontrolowane badanie, w stosunkowo mało licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 10 pacjentów). Charakter badania jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Zidentyfikowano również 3 opisy przypadków skutecznego podtrzymania remisji choroby przy użyciu adalimumabu.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii adalimumabem w GPP w fazie zaostrzenie, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność adalimumabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.4.1.1 Badania prospektywne

5.4.1.1.1

Badanie Morita i wsp. (2018) było wieloośrodkowym, otwartym, niekontrolowanym badaniem klinicznym opisywanym jako badanie fazy III, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu u japońskich dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową (GPP) leczonych przez okres do 52 tygodni. Do badania włączono 10 pacjentów z aktywną chorobą (całkowity wynik skórny ≥ 3), w tym chorych z długim czasem trwania GPP oraz z wcześniejszą nieskutecznością innych terapii systemowych, w tym infliksymabu. Średni czas trwania choroby wynosił 10,6 lat. 60% pacjentów miało umiarkowaną, a 10% ciężką postać choroby wg wskaźnika JDA. U 30% pacjentów stosowano wcześniej infliksymab.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna (CR) w 16. tygodniu leczenia, zdefiniowana jako remisja (total skin score = 0) lub istotna poprawa względem wartości wyjściowej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. zmiany w całkowitym wyniku GPP, PASI, PGA, DLQI oraz SF-36.

Odpowiedź kliniczną w 16. tygodniu osiągnęło 70% pacjentów. Efekt terapeutyczny pojawiał się wcześniej i u 50% pacjentów utrzymywał się do 52. tygodnia. Zaobserwowano istotną redukcję nasilenia zmian skórnych, poprawę parametrów zapalnych oraz jakości życia. Eskalacja dawki (do 80 mg) umożliwiła uzyskanie odpowiedzi u części pacjentów pierwotnie niereagujących na dawkę 40 mg.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% pacjentów, przy czym większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 30% pacjentów, jednak tylko jedno uznano za potencjalnie związane z leczeniem.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym bardzo małą liczebnością próby, brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyką badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.4.1.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano kilka opisów przypadków pacjentów z GPP leczonych adalimumabem (w sumie 3 pacjentów, w tym 2 przypadki pediatryczne). Po skutecznej indukcji remisji, opisano utrzymanie się odpowiedzi na leczenie przez okres od kilku miesięcy do blisko 3 lat (72 tyg.).

Tab. 19. Adalimumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Callen 2005	Opis przypadku	1 pacjentka (17 lat) z GPP i łuszczycowym zapaleniem stawów; choroba oporna na liczne terapie. Leczenie podtrzymujące polegało na kontynuacji ADA z jednoczesnym stopniowym odstawieniem innych leków ogólnych (MTX, cyklosporyna).	Choroba była zasadniczo w remisji przez okres 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Hansel 2020	Opis przypadku	1 pacjentka (16 lat) z GPP	Utrzymanie pełnego ustąpienia zmian w trakcie rocznej obserwacji.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Zangrilli 2008	Opis przypadku	1 pacjentka (50 lat) z ciężką łuszczycą krostkową + łuszczycowym zapaleniem stawów	W publikacji zaznaczono, że pacjentka ukończyła 72 tygodnie ciągłego leczenia, remisja utrzymywała się do 72. tygodnia.	Nie raportowano	Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych	Zadowolenie pacjentki było widoczne, co potwierdzają wskaźniki DLQI, PDI i SKINDEX 29

GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); DLQI - wskaźnik jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*); PDI - wskaźnik niesprawności w łuszczycy (ang. *Psoriasis Disability Index*); ADA - adalimumab.

5.4.2 Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (pegyłowany fragment Fab) jest lekiem anty-TNF- α stosowanym m.in. w umiarkowanej-ciężkiej łuszczycy plackowatej.

Zidentyfikowano 1 prospektywne, niekontrolowane badanie, w stosunkowo mało licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 7 pacjentów). Charakter badania jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii certolizumabem w GPP w fazie zaostrzenie, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność certolizumabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.4.2.1 Badania prospektywne

5.4.2.1.1 Okubo 2022

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (CZP), leku biologicznego anty-TNF, u japońskich pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy, w tym u pacjentów z GPP. Badanie miało charakter randomizowanego, wieloośrodkowego, otwartego badania fazy II/III. Pacjentów randomizowano do leczenia CZP 400 mg co 2 tygodnie (Q2W) lub CZP 200 mg Q2W (z dawką nasycającą 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4) przez 16 tygodni. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną, kontynuowali leczenie do 52 tygodni. U pacjentów bez odpowiedzi możliwa była eskalacja dawki do 400 mg Q2W.

Do analizy włączono 7 pacjentów z rozpoznaniem GPP zgodnie z kryteriami Japanese Dermatological Association. Pacjenci charakteryzowali się umiarkowanym do ciężkiego przebiegiem choroby (średni wyjściowy całkowity wskaźnik ciężkości JDA 5,9). Część pacjentów była wcześniej leczona terapiami systemowymi, w tym biologicznymi.

Skuteczność oceniano na podstawie: Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I), Global Improvement Score (GIS), wskaźnika ciężkości GPP wg JDA, jakości życia (DLQI 0/1) oraz nasilenia świądu (INRS 0). Bezpieczeństwo oceniano poprzez analizę zdarzeń niepożądanych (TEAE) w okresie do 52 tygodni.

Odpowiedź kliniczna była obserwowana bardzo wcześnie. Już w 2. tygodniu leczenia 6 z 7 pacjentów osiągnęło poprawę wg CGI-I. W 16. tygodniu wszyscy pacjenci z GPP uzyskali odpowiedź wg CGI-I, a odpowiedź ta była utrzymana u 6 z 7 pacjentów w 52. tygodniu. Równolegle obserwowano poprawę GIS oraz istotne zmniejszenie całkowitego wskaźnika ciężkości GPP wg JDA, obejmujące zarówno objawy skórne, jak i parametry ogólnoustrojowe.

Poprawa jakości życia następowała stopniowo. W 52. tygodniu 4 z 7 pacjentów osiągnęło DLQI 0/1, co wskazuje na minimalny wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów z GPP, jednak w większości miały charakter łagodny lub umiarkowany. U jednego pacjenta z GPP odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane (neutropenia), uznane za związane z leczeniem. Nie zgłoszono zgonów ani nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym bardzo niską liczebnością populacji z GPP, brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.4.2.2 Inne dostępne dane kliniczne

Nie zidentyfikowano innych danych klinicznych

5.4.3 Etanercept

Etanercept to rozpuszczalny receptor dla TNF- α stosowany w łuszczycy w dawkach 50 mg 2×/tydz. przez 3 miesiące z przejściem na 50 mg 1×/tydz. lub w schematach 25-50 mg/tydz.

Jedynie dane kliniczne dotyczące zastosowania etanerceptu w GPP pochodzą z opisu 6 przypadków pacjentów leczonych tym lekiem. Pacjenci po uzyskaniu remisji choroby kontynuowali leczenie i utrzymywali remisję przez okres do 48 tyg. U 2 pacjentów, u których zredukowano dawkę podtrzymującą doszło do ponownego zaostrzenia GPP.

Podsumowując, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność etanerceptu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.4.3.1 Badania prospektywne

Nie zidentyfikowano.

5.4.3.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano opis 6 dorosłych pacjentów leczonych etanerceptem. U wszystkich raportowano utrzymanie się remisji choroby przez okres do 48 tyg. U 2 pacjentów, u których zredukowano dawkę podtrzymującą doszło do ponownego zaostrzenia GPP (zmiany ustąpiły po zwiększeniu dawki etanerceptu).

Tab. 20. Etanercept - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Esposito 2008	Opis przypadków pacjentów z GPP leczonych etanerceptem	6 dorosłych z ciężką, nawrotową GPP, oporną na leczenie standardowe.	Pacjent 1 i 2 (dawka 50 mg BIW): remisja utrzymywała się do 48. tyg.	Nie raportowano	Brak działań niepożądanych	Ustępowanie złego samopoczucia i astenii

			Pacjent 3 i 4: po 12 tyg. 50 mg BIW zredukowano do 25 mg BIW → doszło do szybkiego pogorszenia/nawrotu, po powrocie do dawki 50 mg uzyskano niemal pełną remisję w 48. tyg. (PASI=2,4 w przypadku pacjenta nr 3 i PASI=5 w przypadku pacjenta nr 4). Pacjent 6: 50 mg BIW przez 24 tyg. → po redukcji do 25 mg bez utraty skuteczności do 48. tyg.			
--	--	--	--	--	--	--

GPP - Generalizowana krostkowa łuszczyca (ang. *Generalized pustular psoriasis*); PASI - obszar łuszczycy i wskaźnik nasilenia (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*); BIW - dwa razy w tygodniu (ang. *bis in week*).

5.4.4 Infliksymab

Infliksymab, inhibitor TNF- α stosowany w łuszczycy najczęściej w dawce 5 mg/kg i.v. w tyg. 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni, z możliwością zwiększenia dawki lub skrócenia odstępów w razie utraty odpowiedzi.

Jedyne dane kliniczne dotyczące zastosowania infliksymabu w GPP pochodzą z opisu 5 przypadków pacjentów leczonych przewlekłe tym lekiem. Pacjenci po uzyskaniu remisji choroby kontynuowali leczenie i utrzymywali remisję przez okres do 3 lat.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii infliksymabem w GPP w fazie zaostrzenia, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność infliksymabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.4.4.1 Badania prospektywne

Nie zidentyfikowano

5.4.4.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano 5 opisów pacjentów leczonych przewlekłe infliksymabem (w tym 2 pacjentów pediatrycznych). Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie w ostrej fazie choroby i po uzyskaniu remisji utrzymywali kontrolę choroby przez okres od 6 miesięcy do 3 lat. U dwóch pacjentów pediatrycznych w trakcie terapii rozwinął się półpasiec.

Tab. 21. Infliksymab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Chen 2019	Opis 1 przypadku pacjenta z GPP	1 chłopiec, 12 lat, ciężka młodzieńcza GPP z uogólnionym rumieniem i krostami.	W 6-miesięcznej obserwacji nie odnotowano nawrotu ani zaostrzeń;	Nie raportowano	Ostra infekcja wirusowa herpes zoster	Nie raportowano
Kim 2014	Opis 1 przypadku z GPP	1 kobiety, 39 lat, ostra/ciężka GPP z gorączką i uogólnionymi krostami	W 12-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono nawrotu krost ani objawów zapalenia stawów.	Nie raportowano	Leczenie dobrze tolerowane, bez poważnych zdarzeń niepożądanych.	Nie raportowano
Lu 2020	Opis 1 przypadków GPP	12 letni chiński chłopiec z ciężką młodzieńczą GPP	brak nawrotów krost w 12-miesięcznej obserwacji.	Nie raportowano	Ostra infekcja wirusowa herpes zoster	Nie raportowano

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostżenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Rogowski-Tylman 2011	Opis 1 przypadku z GPP	1 kobieta, 54 lata, ciężka uogólniona łuszczycza krostkowa.	długi okres remisji >24 miesiące	Nie raportowano	Brak zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych	Nie raportowano
Routhouska 2008	Opis przypadków 3 pacjentów z GPP, w tym 1 przypadek stosowania leku przewlekłe.	3 dorośli z ciężką, nawracającą GPP	2 pacjentów leczonych było nieregulanie (IFX + MTX podawane w przypadku wystąpienie zaostżenia). 1 pacjentka otrzymująca regularnie IFX+MTX pozostała w remisji przez 3 lata	Nie raportowano	Objawy wstrząsu u 1 pacjenta w trakcie wlewu	Nie raportowano

GPP - Generalizowana krostkowa łuszczycza (ang. *Generalized pustular psoriasis*); IFX - infliksimab; MTX - metotreksat.

5.5 Inhibitory IL-17

Zidentyfikowano 6 prospektywnych, niekontrolowanych badań, w stosunkowo licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 192 pacjentów), w których stosowano przeciwciała monoklonalne blokujące IL-17 (bimekizumab, iksekizumab i sekukinumab). Charakter tych badania jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tych leków w zapobieganiu zaostżeniom choroby. Zidentyfikowano również opisy przypadków i obserwacje retrospektywne skutecznego podtrzymania remisji choroby przy użyciu przeciwciał monoklonalnych blokujących IL-17. Dane te wskazują na skuteczność terapii przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi IL-17 w aktywnej fazie GPP, ale brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność tych leków w zapobieganiu zaostżeniom choroby. W rozdziałach poniżej przedstawiono zidentyfikowane dowody kliniczne dla bimekizumabu, iksekizumabu i sekukinumabu.

5.5.1 Bimekizumab

Bimekizumab to przeciwciało monoklonalne blokujące IL-17A i IL-17F, stosowane w leczeniu umiarkowanej-ciężkiej łuszczycy plackowatej.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 1 prospektywne, niekontrolowane badanie, w stosunkowo nielicznej populacji (10 pacjentów) z GPP (całość populacji stanowili Azjaci) którego charakter jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostżeniom choroby. Zidentyfikowano również 2 opisy przypadków pacjentów GPP leczonych bimekizumabem, nie mniej w obserwacje te również nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostżeniom choroby.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii bimekizumabem w GPP w fazie zaostrzenie, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność bimekizumabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.5.1.1 Badania prospektywne

5.5.1.1.1 Okubo 2025

Badanie Okubo et al. 2025 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy III (BE BRIGHT) z 3-letnią obserwacją (144 tygodnie), oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową (GPP) lub łuszczycą erytrodermiczną (EP) w Japonii.

Do badania włączono 10 dorosłych pacjentów z GPP. Średni wiek wynosił 46,0 lat, a średni czas trwania choroby 9,4 roku. U 70% pacjentów stosowano wcześniej leczenie biologiczne, a 100% było wcześniej leczonych systemowo. Połowa pacjentów miała umiarkowane (IGA=3), a 20% ciężkie (IGA=4) nasilenie choroby (IGA jest odpowiednikiem PGA).

Wszyscy pacjenci otrzymywali bimekizumab w dawce 320 mg co 4 tygodnie od tygodnia 0. Od tygodnia 16 pacjenci z odpowiedzią IGA 0/1 przechodzili na dawkowanie co 8 tygodni, natomiast pozostali kontynuowali leczenie co 4 tygodnie. Możliwa była ponowna intensyfikacja dawkowania od tygodnia 48.

W 16. tygodniu leczenia odpowiedź IGA 0/1 osiągnęło 60% pacjentów z GPP, a poprawa utrzymywała się długoterminowo - do 144. tygodnia u 86% pacjentów z dostępnymi danymi. Wysokie odsetki odpowiedzi obserwowano również dla PASI 90, DLQI 0/1 oraz CGI-I. Poprawa była szybka i trwała przez cały 3-letni okres obserwacji.

Leczenie bimekizumabem prowadziło do poprawy lub utrzymania wysokiej jakości życia, co potwierdzono za pomocą narzędzi EQ-5D-3L, SF-36 oraz DLQI. Pacjenci zgłaszali również poprawę produktywności i wysoką satysfakcję z leczenia.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% pacjentów z GPP, przy czym większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 20% pacjentów, a 20% przerwało leczenie z powodu AE. Najczęściej obserwowano zakażenia grzybicze (Candida) oraz zdarzenia wątrobowe, zgodne z mechanizmem działania leku. Nie odnotowano zgonów ani nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym bardzo małą liczebnością próby, brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyką badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.5.1.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano 1 publikację opisującą leczenie 2 pacjentów z GPP. Leczenie skutkowało ustąpieniem zmian i brakiem nawrotu choroby w horyzoncie 12-24 tygodni, co stanowi jedynie poszlakę dla oceny skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom. Badanie

nie raportowało czasu do wystąpienia zaostrzenia. Badanie nie dotyczyło stanu klinicznego objętego wnioskiem refundacyjnym.

Tab. 22. Bimekizumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Hagino 2023	2 opisy przypadków - leczenie GPP bimekizumabem	2 dorośli z ciężką, rozlaną GPP, oporni na wcześniejsze leczenie systemowe.	Przypadek 1: brak nawrotu wysypki w 12. tygodniu leczenia. Przypadek 2: brak nawrotu wysypki w 24. tygodniu leczenia.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano

GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. *Generalized pustular psoriasis*).

5.5.2 Iksekizumab

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw IL-17A, stosowanym w łuszczycy plackowatej.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 3 prospektywne, niekontrolowane badanie, w stosunkowo licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 75 pacjentów). Nie mniej charakter badań jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

Dodatkowo zidentyfikowano jedno badanie retrospektywne (5 pacjentów) i szereg opisów przypadków (12 pacjentów), w których najczęściej po skutecznej indukcji leczenia remisja choroby utrzymywała się przez wiele miesięcy maksymalnie do 96 tygodni. Opisano pojedynczy przypadek nawrotu choroby mimo leczenia iksekizumabem. Większość obserwacji i badań dotyczy populacji azjatyckiej.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii iksekizumabem w GPP w fazie zaostrzenia, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność iksekizumabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.5.2.1 Badania prospektywne

5.5.2.1.1 UNCOVER-J

Opisane w 3 publikacjach (Saeki et al. 2015, Saeki et al. 2017 oraz Okubo et al. 2019) badanie kliniczne fazy III UNCOVER-J, oceniało skuteczność i bezpieczeństwo ixekizumabu u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, w tym u pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową (GPP). Badanie miało charakter wieloośrodkowy, jednoramienny, otwarty. Iksekizumab podawano w dawce 160 mg w tygodniu 0, następnie 80 mg co 2 tygodnie do tygodnia 12, a następnie 80 mg co 4 tygodnie w okresie podtrzymującym. Wyniki raportowano po 12, 24 oraz 52 tygodniach obserwacji. Do badań włączono łącznie 5 pacjentów z rozpoznaniem GPP, zgodnie z kryteriami japońskiego Ministerstwa Zdrowia. Pacjenci

charakteryzowali się ciężkim przebiegiem choroby, wysokim nasileniem objawów skórnych oraz wcześniejszym stosowaniem systemowych terapii przeciwluszczycowych.

Ixekizumab wykazywał szybką i klinicznie istotną skuteczność w populacji GPP. Po 12 tygodniach leczenia 80% pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI75, a 60% PASI90. Poprawa była utrzymywana do 24 i 52 tygodnia obserwacji. U większości pacjentów obserwowano również poprawę globalnej oceny lekarza (sPGA 0-1) oraz redukcję nasilenia objawów charakterystycznych dla GPP (rumień, krosty, obrzęk skóry).

Profil bezpieczeństwa ixekizumabu w populacji GPP był akceptowalny. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany i obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych oraz reakcje skórne. Nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii u pacjentów z GPP.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym bardzo niską liczebnością populacji z GPP, brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.5.2.1.2 UNCOVER-J2

Badanie miało charakter wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego fazy IV (post-marketing), przeprowadzonego w Japonii (UNCOVER-J2). Wszyscy pacjenci otrzymywali ixekizumab w dawce 160 mg na początku leczenia, następnie 80 mg co 2 tygodnie do 12. tygodnia. Pacjenci bez pełnej odpowiedzi w 12. tygodniu kontynuowali leczenie 80 mg Q2W do 20. tygodnia. Do badania włączono 7 pacjentów z rozpoznaniem GPP. Wszyscy pacjenci mieli łagodną-umiarkowaną aktywność choroby wg wskaźnika GPP Severity Index w momencie włączenia. Część pacjentów była wcześniej leczona systemowo, jednak większość nie miała wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była poprawa globalnego wskaźnika poprawy (Global Improvement Score, GIS) o co najmniej 1 punkt pomiędzy 12. a 20. tygodniem leczenia, przy wartości GIS ≤ 2 . Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. PASI, sPGA, zmiany wskaźnika ciężkości GPP, jakość życia (DLQI) oraz nasilenie świądu (Itch NRS).

W 12. tygodniu leczenia u 6 z 7 pacjentów z GPP odnotowano poprawę kliniczną. Czterech pacjentów zakończyło udział w badaniu po 12. tygodniu, natomiast dwóch pacjentów kontynuowało leczenie do 20. tygodnia. W 20. tygodniu u obu pacjentów utrzymywała się poprawa kliniczna. Odnotowano istotne zmniejszenie PASI, BSA oraz poprawę wskaźnika GPP Severity Index.

Kontynuacja leczenia ixekizumabem Q2W wiązała się z utrzymaniem poprawy jakości życia ocenianej za pomocą DLQI oraz zmniejszeniem nasilenia świądu (Itch NRS). Zmiany te były obserwowane zarówno w 12., jak i 20. tygodniu leczenia.

W populacji pacjentów z GPP nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych. Nie odnotowano zgonów, reaktywacji gruźlicy ani kandydozy.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym bardzo niską liczebnością populacji z GPP, brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.5.2.1.3 Torri 2024

Celem badania była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności ixekizumabu w rutynowej praktyce klinicznej w Japonii. Badanie miało charakter prospektywnego, jednoramiennego, obserwacyjnego badania porejestracyjnego (post-marketing surveillance). Było prowadzone w 163 ośrodkach w Japonii w latach 2016-2022. Skuteczność oceniano do 52 tygodni, natomiast wybrane zdarzenia bezpieczeństwa monitorowano do 3 lat. W całej kohorcie badania analizowano 804 pacjentów z różnymi postaciami łuszczycy, w tym u 63 pacjentów (7,8%) rozpoznano GPP. Mediana wieku w tej podgrupie wynosiła 56 lat, a niemal połowa pacjentów była wcześniej leczona biologicznie. Ixekizumab stosowano zgodnie z zatwierdzonymi schematami dawkowania w Japonii, z możliwością intensyfikacji leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią. Publikacja nie raportuje wyników skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na schematy dawkowania w populacji GPP.

Skuteczność oceniano przede wszystkim za pomocą wskaźników PASI oraz odsetka zajętej powierzchni ciała (BSA). W analizach czasowych wykazano istotne zmniejszenie PASI i BSA w porównaniu z wartościami wyjściowymi, które utrzymywało się do 52. tygodnia leczenia. Odsetek pacjentów utrzymujących leczenie do 52. tygodnia wynosił 65,1%.

W podgrupie GPP zdarzenia niepożądane wystąpiły u około jednej trzeciej pacjentów, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane u około 18%. Najczęściej raportowano zakażenia oraz zdarzenia o charakterze zapalnym. Nie odnotowano zgonów.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Dodatkowym ograniczeniem, jest prezentacja większości wyników bez podziału na typ łuszczycy. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.5.2.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano 1 retrospektywne badanie w którym 5 pacjentów z GPP leczono iksekizumabem - uzyskano poprawę kliniczną (brak danych umożliwiających ocenę

skuteczności w zapobieganiu zaostrzeniom). Poza tym zidentyfikowano opisy przypadków (w sumie 13 pacjentów), u których obserwowano utrzymywanie się remisji choroby (maksymalnie w obserwacji 2 letniej). U jednego pacjenta zaobserwowano narastanie objawów GPP w 24 tygodniu od włączenia leczenia.

Tab. 23. Iksekizumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Hu 2024	Retrospektywna analiza	N=18 pacjentów z GPP (w tym N=5 leczonych IXE). Średni wiek 32,6 lat.	U pacjentów leczonych IXE (N=5): <u>GPPASI 90</u> 75% (3/4) w tygodniu 96 . <u>GPPASI 100</u> 50% (2/4) w tygodniu 96.	Brakuje wyników specyficznych dla IXE Do 96. tygodnia 27,8% pacjentów (5/18) doświadczyło nowych flar; 80% z nich należało do grupy niskiej adherencji. Epizody flar pojawiały się średnio ok. 23 tygodnie po redukcji dawki lub odstawieniu leczenia.	U 2 pacjentów wystąpiły AE. Brak poważnych AE .	U pacjentów leczonych IXE, DLQI 0 osiągnięto u 75% (3/4) w tygodniu 96.
Nagata 2020	Seria przypadków	N=10 pacjentów z GPP (Japończycy).	U 9 z 10 pacjentów poprawa kliniczna utrzymywała się w 24 tygodniu obserwacji	U 1 pacjenta zaobserwowano narastanie objawów w 24 tygodniu terapii	Zgłoszono 1 przypadek raka okrężnicy u pacjenta, który zakończył leczenie IXE, ale związek przyczynowy był niejasny. Ogólnie brak innych zdarzeń niepożądanych.	Nie raportowano
Burlando 2022	Opis przypadku	1 pacjent (51 lat) z ciężką GPP, wcześniej nieskutecznie leczony cyklosporyną.	Utrzymana kontrola choroby i remisja przez 2 lata.	Nie raportowano	Brak zdarzeń niepożądanych (AE) przez 2 lata obserwacji.	Nie raportowano

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Gargiulo 2022	Opis przypadku	1 pacjent (56 lat) z łuszczycą plackowatą i GPP, z historią zakażenia WZW C.	Remisja utrzymana do 52 tyg. obserwacji	Nie raportowano	Nie zgłoszono działań niepożądanych do 52 tygodnia. Nie zaobserwowano reaktywacji wirusa WZW C.	Nie raportowano
Wilsmann-Theis 2018	Opis serii przypadków	7 pacjentów z GPP z Niemiec, w tym 1 leczonych iksekizumabem	uzyskano trwałą poprawę utrzymującą się w horyzoncie obserwacji (12 tyg.)	Nie raportowano	nieliczne, łagodne AE	Nie raportowano

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*); DLQI - Dermatologiczny Indeks Jakości Życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*); GPPASI - wskaźnik nasilenia i rozległości uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*); IXE - iksekizumab (ang. *Ixekizumab*); WZW C - wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. *Hepatitis C Virus*).

5.5.3 Sekukinumab

Sekukinumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw IL-17A stosowanym w łuszczycy plackowatej.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 2 prospektywne, niekontrolowane badanie, w stosunkowo licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 107 pacjentów). Nie mniej charakter badań jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Dodatkowo zidentyfikowano szereg opisów przypadków i retrospektywnych analiz, w których najczęściej po skutecznej indukcji leczenia, remisja choroby utrzymywała się przez wiele miesięcy a nawet lat (do 6 lat). Opisano pojedyncze przypadki nawrotu choroby mimo leczenia sekukinumabem (nawrót choroby w ciągu kilku - kilkunastu miesięcy). Większość obserwacji i badań dotyczy populacji azjatyckiej.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii sekukinumabem w GPP w fazie zaostrzenie, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność sekukinumabu w zapobieganiu zaostrzeniom tej choroby.

5.5.3.1 Badania prospektywne

5.5.3.1.1 Imafuku 2016

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu, przeciwciała monoklonalnego anty-IL-17A, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem systemowym u pacjentów GPP. Badanie miało charakter wieloośrodkowego, jednoramiennego, otwartego badania klinicznego fazy III. Pacjenci otrzymywali sekukinumab 150 mg podskórnie w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4, a następnie co 4 tygodnie do 52. tygodnia. U pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi klinicznej możliwa była eskalacja dawki do 300 mg. Dopuszczano stosowanie współistniejącego leczenia systemowego GPP.

Do badania włączono 12 dorosłych pacjentów z GPP spełniających kryteria Japanese Dermatological Association. Średni wiek pacjentów wynosił 56,3 roku; 66,7% stanowili mężczyźni. Większość pacjentów miała łagodną lub umiarkowaną aktywność choroby wg JDA severity index (mediana wyniku 6). U 66,7% pacjentów stosowano leczenie systemowe na początku badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu, definiowana wg skali Clinical Global Impression (CGI). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. utrzymanie odpowiedzi do 52. tygodnia, zmiany JDA severity index, PASI, zakres zajęcia skóry, parametry laboratoryjne oraz bezpieczeństwo.

W 16. tygodniu odpowiedź na leczenie osiągnęło 83,3% pacjentów (10/12), w tym 75% ocenionych jako bardzo znaczna odpowiedź. Poprawa kliniczna była obserwowana już od 1. tygodnia leczenia i utrzymywała się do 52. tygodnia u większości pacjentów. U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli obserwację, obszar rumienia z krostami uległ całkowitemu ustąpieniu. W 52. tygodniu PASI75 osiągnęło 72,7% pacjentów, PASI90 - 63,6%, a PASI100 - 27,3%. U pacjentów otrzymujących na początku badania leczenie systemowe (np. cyklosporyna, etretinat, metotreksat, GKS) u większości możliwa była redukcja dawki lub odstawienie terapii towarzyszącej w trakcie leczenia sekukinumabem, bez pogorszenia kontroli choroby.

Wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, głównie o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Najczęściej raportowano zapalenie nosogardła, pokrzywkę, cukrzycę oraz bóle stawów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u trzech pacjentów; u dwóch z nich doprowadziły do przerwania leczenia. Nie odnotowano zgonów ani nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Badanie miało charakter otwarte, jednoramienny i obejmowało co ogranicza możliwość wnioskowania porównawczego.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym brakiem grupy kontrolnej, niewielką liczbę pacjentów oraz otwartym charakterem. Dopuszczenie leczenia skojarzonego utrudnia jednoznaczną ocenę efektu sekukinumabu jako monoterapii. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.5.3.1.2 Fujishige 2025

Badanie Fujishige i Seko (2025) było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym, prospektywnym badaniem porejestracyjnym oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność sekukinumabu u japońskich pacjentów z GPP. Obserwacja trwała 52 tygodnie, z dodatkowym 2-letnim okresem follow-up dla wybranych zdarzeń bezpieczeństwa.

Do badania włączono 99 pacjentów z GPP z 71 ośrodków; 95 pacjentów uwzględniono w analizie bezpieczeństwa, a 82 w analizie skuteczności. Średni wiek pacjentów wynosił 56,9 lat. Około 40% pacjentów było wcześniej leczonych biologicznie, najczęściej infliksymabem.

Sekukinumab stosowano zgodnie z zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego w Japonii: 300 mg podskórnie w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4, a następnie co 4 tygodnie (lub 150 mg u pacjentów o mniejszej masie ciała).

Odpowiedź kliniczna (całkowita lub częściowa poprawa wg globalnej oceny) była obserwowana od 2. tygodnia leczenia i utrzymywała się u około 90% pacjentów do 52. tygodnia. Odsetek pacjentów w remisji wg skali JDA wzrósł z 22,2% w tygodniu 4 do 47,8% w tygodniu 52. Średni wynik PASI zmniejszył się z 17,3 do 0,83 w 52. tygodniu.

Średni wynik DLQI obniżył się z 8,7 na początku leczenia do 1,9 w 52. tygodniu, a odsetek pacjentów z DLQI 0-1 wzrósł do 57,1%.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 51,6% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 12,6%. Najczęściej obserwowano zakażenia oraz zaostrzenia GPP. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.5.3.2Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano 2 retrospektywne analizy (13 pacjentów i 34 pacjentów) oraz stosunkowo liczne opisy przypadków (w sumie 23 pacjentów z GPP) oraz, w których najczęściej po skutecznej indukcji leczenia remisja choroby utrzymywała się przez wiele miesięcy a nawet lat (do 6 lat). Opisano 3 przypadki nawrotu choroby mimo leczenia sekukinumabem (nawrót choroby w ciągu kilku - kilkunastu miesięcy). W badaniu retrospektywnym obejmujących 13 pacjentów do 96. tygodnia 27,8% pacjentów (wyniki wspólne dla sekukinumabu i iksekizuambu) doświadczyło nowych flar. Epizody flar pojawiały się średnio ok. 23 tygodnie po redukcji dawki lub odstawieniu leczenia. Większość obserwacji dotyczy populacji azjatyckiej. W drugim retrospektywnym badaniu, w populacji 34 pacjentów, uzyskano trwałą (do 48 tyg. obserwacji) i istotną poprawę objawów GPP.

Tab. 24. Sekukinumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Guo 2024	Seria przypadków	Pacjent 1: Mężczyzna, 30 lat, GPP zaostrzenie Pacjent 2: Chłopiec, 14 lat, GPP zaostrzenie	Pacjent 1: brak nawrotu choroby w ciągu 3 lat Pacjent 1: brak nawrotu choroby w ciągu 2 lat	Nie raportowano	U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano działań niepożądanych przez okres obserwacji (3 lata dla Pacjenta 1, 2 lata dla Pacjenta 2).	Nie raportowano
Sun 2020	Seria przypadków	Pacjent 1: Mężczyzna, 21 lat, GPP. Zajęte 86% BSA. Pacjent 2: Dziewczyna, 16 lat, GPP. Zajęte 42% BSA.	Pacjent 1: utrzymanie remisja do 11. tygodnia. Pacjent 2: utrzymanie remisja do 24. tygodnia	Nie raportowano	Brak zgłoszonych AEs/SAEs.	Nie raportowano
Reymundo 2022	Seria przypadków	5 pacjentów z GPP, średni wiek 45.1 lat. Wszyscy otrzymywali wcześniej leczenie systemowe i biologiczne.	Wszyscy pacjenci osiągnęli GPP IGA 0 lub 1 po 3 miesiącach. U 3 pacjentów skuteczność utrzymana do 36 miesiąca obserwacji. U 2 pacjentów wystąpił nawrót choroby.	12-18 miesięcy	Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.	DLQI 0/1 osiągnięto u 2/3 pacjentów w 36. miesiącu.
Li 2023	Opis przypadku	Jedna pacjentka (31 lat) z GPP, z 10-letnim wywiadem łuszczycy zwykłej.	Brak nawrotu GPP przez 6 miesięcy obserwacji.	Nie raportowano	Brak poważnych działań niepożądanych	Nie raportowano dla fazy podtrzymania remisji

Xue 2022	Opis przypadku	Jedna pacjentka (27 lat) z ostrą GPP płożową, nie reagująca na konwencjonalne terapie,. Zajęte 80% BSA.	Brak nawrotu w ciągu 8 miesiącach obserwacji.	Nie raportowano	Brak zgłoszonych AEs/SAEs.	Nie raportowano dla fazy podtrzymania remisji
Fujiwara 2025	Opis przypadku	Jedna pacjentka (34 lata) z GPP wywołaną hydroksychlorochiną, oporną na kortykosteroidy systemowe.	Brak nawrotu choroby w ciągu 3 lata przy kontynuacji terapii sekukinumabem.	Nie raportowano	Brak zgłoszonych AEs/SAEs.	Nie raportowano
Hsu 2025	Opis przypadku	Jeden pacjent (45 lat) z przewlekłą GPP typu von Zumbusch.	Remisja utrzymana przez 6 lat leczenia. Nawrót choroby po 4 miesiącach od odstawienia leczenia. Remisja po wznowieniu leczenia utrzymana przez 18 miesięcy.	Nie raportowano	Brak zgłoszonych AEs/SAEs.	Nie raportowano
Minakawa 2023	Opis przypadku	Jedna pacjentka (65 lat), GPP z mutacją IL36RN. Leczenie sekukinumabem przez 6 lat.	Całkowita remisja utrzymana przez 6 lat leczenia	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Polesie 2017	Opis przypadku	Jeden pacjent (44 lata) z przewlekłą GPP, z licznymi nawrotami, nieskuteczne wcześniejsze terapie.	Utrzymanie remisji klinicznej przez 9 miesięcy.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano

Sawai 2023	Opis przypadku	Jedna pacjentka (88 lat) z GPP, której towarzyszyły wcześniej zmiany PPP. Brak mutacji IL36RN i CARD14.	1 rok leczenia bez nawrotu.	Nie raportowano	Brak zgłoszonych AEs/SAEs.	Nie raportowano
Hsieh 2024	Opis przypadku	Jedna 56-letnia kobieta z GPP.	Nawroty 2-3 razy do roku mimo leczenia	Nawroty 2-3 razy do roku	Nie raportowano	Nie raportowano
Wilsmann-Theis 2018	Opis serii przypadków	7 pacjentów z GPP z Niemiec, w tym 6 leczonych sekukinumabem	U wszystkich 6 pacjentów uzyskano trwałą poprawę (CGI) utrzymującą się w horyzoncie obserwacji (24-48 tyg.)	Nie raportowano	nieliczne, łagodne AE	Nie raportowano
Hu 2024	Retrospektywna analiza	N=18 pacjentów z GPP (w tym N=13 leczonych SEC). Średni wiek 22,0 lat.	U pacjentów leczonych SEC (N=13): W 96. tygodniu) GPPASI90 utrzymywało 91%, a GPPASI100 73%.	Do 96. tygodnia 27,8% pacjentów (5/18) doświadczyło nowych flar; 80% z nich należało do grupy niskiej adherencji. Epizody flar pojawiały się średnio ok. 23 tygodnie po redukcji dawki lub odstawieniu leczenia.	W grupie sekukinumabu zarejestrowano pojedyncze AE. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani AE prowadzących do przerwania leczenia.	DLQI 0/1 w 96. tygodniu osiągnęło 82%
Ruan 2024	Retrospektywna analiza	65 pacjentów (32 dorosłych, 33 dzieci) z GPP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w tym 34 pacjentów leczonych sekukinumabem.	Utrzymanie odpowiedzi GPPASI 75, 90 i 100 między 12 a 48 tygodniem obserwacji Wyniki w 48 tyg.: GPPASI75: ~100% pacjentów GPPASI90: ~90% pacjentów GPPASI100: ~80% pacjentów	Nie raportowano	Odsetek pacjentów z jakimikolwiek AEs: 38,24%. Nie odnotowano ciężkich AEs ani zgonów.	W tygodniu 48: 88.24 % pacjentów osiągnęło wynik CDLQI/DLQI „0 lub 1”. Poprawa SF-36 PCS w 48 tyg.: 66.00±13.54 Poprawa SF-36 MCS w 48 tyg.: 42.52±14.67 Poprawa PedsQL w 48 tyg.: 72.34±7.50

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*); BSA - powierzchnia ciała objęta chorobą (ang. *Body Surface Area*); DLQI - wskaźnik jakości życia w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); GPPASI - wskaźnik nasilenia uogólnionej łuszczyki krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*); IGA - globalna ocena badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*); IL-36RN - gen antagonisty receptora interleukiny 36 (ang. *Interleukin-36 Receptor Antagonist gene*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*); PPP - łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (ang. *Palmoplantar Pustulosis*); CARD14 - gen CARD14 (ang. *Caspase Recruitment Domain Family Member 14*); CGI - kliniczna ogólna ocena stanu pacjenta (ang. *Clinical Global Impression*); SEC - sekukinumab (ang. *Secukinumab*); CDLQI - dziecięcy wskaźnik jakości życia w dermatologii (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*); SF MCS - psychiczny komponent jakości życia (ang. *Short Form - Mental Component Summary*); SF PCS - fizyczny komponent jakości życia (ang. *Short Form - Physical Component Summary*); PedsQL - pediatryczna skala jakości życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*).

5.6 Inhibitory IL-12/23

Zidentyfikowano 2 prospektywne, niekontrolowane badania, w stosunkowo mało licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 18 pacjentów), w których stosowano przeciwciała monoklonalne blokujące IL-23 (ryzankizumab i guselkumab). Charakter tych badania jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Zidentyfikowano również opisy przypadków i obserwacje retrospektywne skutecznego podtrzymania remisji choroby przy użyciu przeciwciał monoklonalnych blokujących IL-23 lub IL-12/23 (ustekinumab, ryzankizumab i guselkumab). Dane te wskazują na skuteczność terapii przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi IL-23 lub IL-12/23 w aktywnej fazie GPP, ale brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. W rozdziałach poniżej przedstawiono zidentyfikowane dowody kliniczne dla ustekinumabu, ryzankizumabu, guselkumabu i tyldrakizumabu.

5.6.1 Guselkumab

Guselkumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw IL-23 (podjednostka p19), stosowanym w łuszczyce plackowatej.

Zidentyfikowano 1 prospektywne, niekontrolowane badanie, w stosunkowo nielicznej populacji (10 pacjentów) z GPP (całość populacji stanowili Azjaci) którego charakter jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Zidentyfikowano również 2 opisy przypadków pacjentów GPP leczonych guselkumabem, nie mniej w obserwacje te również nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii guselkumabem w GPP w fazie zaostrzenie, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność guselkumabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.6.1.1 Badania prospektywne

5.6.1.1.1 Sano 2018

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu, u japońskich pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczyki, w tym GPP. Badanie miało charakter wieloośrodkowego, jednoramiennego, otwartego badania fazy III. Guselkumab podawano w dawce 50 mg podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie co 8 tygodni (q8w) do 52. tygodnia.

Od 20. tygodnia pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią mogli mieć eskalację dawki do 100 mg q8w. Do badania włączono 10 pacjentów z rozpoznaniem GPP zgodnie z kryteriami Japanese Dermatological Association. Średni wiek pacjentów wynosił 42,6 lat, a mediana czasu trwania choroby 14,9 roku. Większość pacjentów miała łagodną lub umiarkowaną aktywność choroby wg wskaźnika JDA na początku badania. U 30% pacjentów w wywiadzie stosowano wcześniejsze leczenie biologiczne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu, definiowana jako poprawa w skali Clinical Global Impression (CGI). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany PASI, JDA severity index, IGA 0/1, DLQI oraz inne wskaźniki jakości życia. W 16. tygodniu 77,8% pacjentów z GPP (7/9 ocenianych) osiągnęło odpowiedź kliniczną. Odpowiedź kliniczna była obserwowana bardzo wcześnie - u 50% pacjentów już w 1. tygodniu. U pacjentów, którzy ukończyli 52 tygodnie obserwacji, odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 100%. Średnia poprawa PASI była istotna i utrzymywała się do 52. tygodnia (mediana poprawy względnej 86,8%). Po eskalacji dawki do 100 mg u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią odsetek odpowiedzi wzrósł z 40% w 20. tygodniu do 100% w 52. tygodniu. Poprawa jakości życia oceniana za pomocą DLQI była widoczna już w 8. tygodniu leczenia. W 52. tygodniu 42,9% pacjentów z GPP osiągnęło DLQI 0/1.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów z GPP, jednak przeważnie miały charakter łagodny lub umiarkowany. U dwóch pacjentów z GPP odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane (upadek z utratą przytomności oraz rak kolczystokomórkowy skóry); w jednym przypadku zdarzenie to doprowadziło do przerwania leczenia. Nie zgłoszono zgonów, ciężkich zakażeń ani wytworzenia przeciwciał przeciwko guselkumabowi.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym bardzo niską liczebnością populacji z GPP, brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.6.1.2 Inne dostępne dane kliniczne

Opisano 2 przypadki pacjentów leczonych przewlekłe guselkumabem. U obu pacjentów po uzyskaniu remisji choroby, nie obserwowano nawrotu objawów przez 18 miesięcy.

Tab. 25. Guselkumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Part 2024	Opis przypadku	60-letnia kobieta z GPP	Remisja ta utrzymywała się podczas leczenia podtrzymującego przez kolejne 18 miesięcy. Odstawienie kortykoterapii nie doprowadziło do nawrotu GPP.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Mateme 2025	Opis przypadku	58-letni mężczyzna z GPP	W 24. tygodniu zmiany były prawie niewidoczne, a poprawa utrzymywała się do 72. tygodnia (18 mies.).	Nie raportowano	Nie raportowano	Poprawa DLQI utrzymująca się do 72 tyg. obserwacji

GPP - uogólniona łuszczycza krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); DLQI - wskaźnik jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

5.6.2 Ryzankizumab

Ryzankizumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw podjednostce p19 IL-23, stosowane w leczeniu umiarkowanej-ciężkiej łuszczycy plackowatej.

Zidentyfikowano 1 prospektywne, niekontrolowane badanie, w stosunkowo mało licznej populacji pacjentów rasy azjatyckiej (w sumie 8 pacjentów). Charakter badania jest całkowicie odmienny od badania Effisayil 2 i nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Dodatkowo zidentyfikowano 1 opis przypadku pacjenta leczonego ryzankizumabem, który po uzyskaniu remisji choroby, utrzymał ją przez okres 6 miesięcy obserwacji.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii ryzankizumabem w GPP w fazie zaostrzenia, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność ryzankizumabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.6.2.1 Badania prospektywne

5.6.2.1.1 Yamanaka 2023

Celem badania Yamanaka i wsp. 2023 (badanie IMMspire) była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ryzankizumabu u dorosłych pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową (GPP) lub łuszczycą erythrodermiczną (EP). IMMspire było randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym fazy III prowadzonym w Japonii. Pacjenci byli randomizowani (1:1) do leczenia ryzankizumabem w dawce 75 mg lub 150 mg podawanej podskórnie w tygodniach 0 i 4, a następnie co 12 tygodni. Podstawową analizę skuteczności przeprowadzono w horyzoncie 16. tygodniu, a obserwację długoterminową kontynuowano do 180 tygodni.

Do badania włączono 8 pacjentów z rozpoznaną uogólnioną łuszczycą krostkową (GPP). Średni wiek pacjentów wynosił 57,5 roku, a 75% stanowili mężczyźni. Średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 17,4, a średni wynik ciężkości choroby wg JDA - 4,8 (łagodna do umiarkowanej aktywności choroby). 37,5% pacjentów było wcześniej leczonych biologicznie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu leczenia, zdefiniowana u pacjentów z GPP jako co najmniej niewielka poprawa w całkowitym wyniku JDA w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. PASI 90, poprawę jakości życia (DLQI 0/1) oraz zmianę całkowitego wyniku JDA w czasie.

Wszyscy pacjenci z GPP (100%) osiągnęli pierwotny punkt końcowy odpowiedzi klinicznej w 16. tygodniu leczenia, niezależnie od zastosowanej dawki ryzankizumabu. Odpowiedź kliniczna była utrzymywana u wszystkich pacjentów kontynuujących leczenie do 160. tygodnia. PASI 90 osiągnęło 87,5% pacjentów w 16. tygodniu, a efekt ten utrzymywał się długoterminowo. Redukcja całkowitego wyniku JDA była obserwowana już od 4. tygodnia leczenia i utrzymywała się do końca obserwacji.

Poprawę jakości życia potwierdzono za pomocą wskaźnika DLQI. DLQI 0/1 osiągnęło 75% pacjentów z GPP w 16. tygodniu leczenia. U pacjentów kontynuujących terapię korzystne wyniki DLQI utrzymywały się do 160. tygodnia.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów, jednak miały one głównie charakter łagodny lub umiarkowany. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w populacji GPP.

Badanie charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, w tym małą liczebnością populacji docelowej, brakiem grupy kontrolnej oraz otwartym charakterem. Ogranicza to możliwość porównań pośrednich oraz precyzyjnej oceny względnej skuteczności technologii. W kontekście problemu klinicznego będącego przedmiotem niniejszej analizy tj. zapobieganie zaostrzeniom choroby, badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania (nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby). Charakterystyka badania całkowicie nie pasuje do charakterystyki badania Effisayil 2.

5.6.2.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano 1 opis przypadku pacjenta (rasa azjatycka), który utrzymał remisję choroby przez 6 miesięcy od włączenia leczenia.

Tab. 26. Ryżankizumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Heyer 2022	Opis przypadku	1 kobieta, 70 l., ciężkie zaostrzenie GPP z gorączką.	Utrzymanie remisji choroby przez 6 miesięcy	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano dla fazy podtrzymania

GPP - Generalizowana krostkowa łuszczycza (ang. *Generalized pustular psoriasis*).

5.6.3 Ustekinumab

Ustekinumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw IL-12/23 (podjednostka p40) stosowanym w łuszczycy plackowatej.

W ramach niniejszej analizy nie zidentyfikowano prospektywnych badań. Zidentyfikowano opisy 5 przypadków pacjentów GPP leczonych ustekinumabem, nie mniej w obserwacji te nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Zidentyfikowano również badanie retrospektywne porównujące sekukinumab z ustekinumabem, w którym 31 pacjentów otrzymywało ustekinumab przez 48 tyg., nie mniej podobnie jak opisy przypadków, terapia była stosowana w leczeniu pacjentów z objawami GPP.

Podsumowując, mimo klinicznych danych wskazujących na skuteczność terapii ustekinumabem w GPP w fazie zaostrzenia, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na skuteczność ustekinumabu w zapobieganiu zaostrzeniom choroby.

5.6.3.1 Badania prospektywne

Nie zidentyfikowano.

5.6.3.2 Inne dostępne dane kliniczne

Zidentyfikowano 2 publikacje opisujące w sumie 5 pacjentów z GPP leczonych ustekinumabem. Leczenie skutkowało ustąpieniem zmian i brakiem nawrotu choroby w horyzoncie od 17 do 2,5 roku, co stanowi jedynie poszlakę dla oceny skuteczności tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom. Zidentyfikowano również badanie retrospektywne porównujące sekukinumab z ustekinumabem, w którym 31 pacjentów otrzymywało ustekinumab przez 48 tyg. Badanie to wskazuje na porównywalny odsetek odpowiedzi na leczenie tymi lekami, a odsetek odpowiedzi na leczenie utrzymywała się na stałym wysokim poziomie między 16 a 48 tyg. obserwacji.

Badania nie raportowały czasu do wystąpienia zaostrzenia. Badanie nie dotyczyło stanu klinicznego objętego wnioskiem refundacyjnym.

Tab. 27. Ustekinumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja pacjentów (liczebność/stan kliniczny)	Wyniki skuteczności	Czas do zaostrzenia	Wyniki bezpieczeństwa	Wyniki jakości życia
Arakawa 2016	Seria przypadków	4 pacjentki z uogólnioną łuszczycą krostkową typu von Zumbusch (GPP). Choroba była oporna na konwencjonalne leki lub antagonistów TNF, lub utraciła odpowiedź na leczenie. Ustekinumab był stosowany w monoterapii (1 pacjent) lub w połączeniu z małymi dawkami acytretyny (3 pacjentów).	Remisja utrzymywała się od 17 do 44 miesięcy.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano

Storan 2016	Opis przypadku	1 pacjentka (kobieta) w wieku 90 lat z GPP. GPP była oporna na metotreksat, a leczenie acytretyną i cyklosporyną musiało być przerwane z powodu działań niepożądanych. Choroba nawróciła mimo stosowania adalimumabu z CsA.	Skóra pacjentki pozostaje czysta 2,5 roku od uzyskania odpowiedzi na leczenie.	Nie raportowano	Ustekinumab był dobrze tolerowany.	Nie raportowano
Ruan 2024	Retrospektywna analiza	65 pacjentów (32 dorosłych, 33 dzieci) z GPP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w tym 31 pacjentów leczonych ustekinumabem.	Utrzymanie odpowiedzi GPPASI 75, 90 i 100 między 12 a 48 tygodniem obserwacji: Wyniki w 48 tyg. GPPASI75: ~100% pacjentów GPPASI90: ~90% pacjentów GPPASI100: ~80% pacjentów	Nie raportowano	Odsetek pacjentów z jakimkolwiek AEs: 32,26%. Nie odnotowano ciężkich AEs ani zgonów.	W tygodniu 48: 83.87% pacjentów osiągnęło wynik CDLQI/DLQI „0 lub 1”. Poprawa SF-36 PCS w 48 tyg.: 65,94±11,10 Poprawa SF-36 MCS w 48 tyg.: 41.98±13.03 Poprawa PedsQL w 48 tyg.: 66.59±8.17

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. Generalized Pustular Psoriasis); TNF - Czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor*); CsA - cyklosporyna; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*); DLQI - wskaźnik jakości życia w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); GPPASI - wskaźnik nasilenia uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*); CDLQI - dziecięcy wskaźnik jakości życia w dermatologii (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*); SF MCS - psychiczny komponent jakości życia (ang. *Short Form - Mental Component Summary*); SF PCS - fizyczny komponent jakości życia (ang. *Short Form - Physical Component Summary*); PedsQL - pediatryczna skala jakości życia (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*).

5.6.4 Tyldrakizumab

Tyldrakizumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw IL-23 (podjednostka p19), zarejestrowanym do leczenia umiarkowanej-ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych.

W ramach niniejszej analizy nie zidentyfikowano żadnych dowodów klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności leczenia tyldrakizumabem w zapobieganiu zaostrzeniom GPP.

6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

6.1.1 Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa

6.1.1.1 Gordon 2025

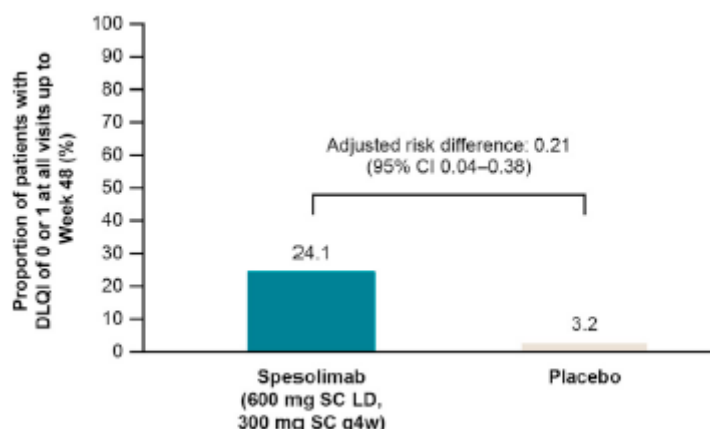
Analiza post-hoc do badania Effisayil 2 (Gordon 2025) przedstawia porównanie wpływu spesolimabu podawanego w dawce 600 mg podskórnie (SC), a następnie w dawce 300 mg SC co 4 tygodnie, w porównaniu do placebo, na objawy skórne i jakość życia u pacjentów z GPP.

Analiza została przeprowadzona w celu oceny odsetka pacjentów z trwałą poprawą objawów skórnych (GPP Physician Global Assessment całkowity wynik, 0 lub 1) i obciążenia QoL (wynik Dermatology Life Quality Index, 0 lub 1) podczas wszystkich wizyt do 48. tygodnia.

W niniejszej analizie post-hoc oceniono tylko dawkę, która znacząco zmniejszyła występowanie zaostrzeń GPP. Całkowita punktacja GPPGA i podskale GPPGA (krostkowatość, łuszczenie i rumień) były rejestrowane na początku badania i podczas każdej wizyty badawczej (co 4 tygodnie) do 48 tygodnia. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Effisayil 2 był czas do wystąpienia zaostrzenia GPP, a kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem GPP, w obu przypadkach do 48. tygodnia.

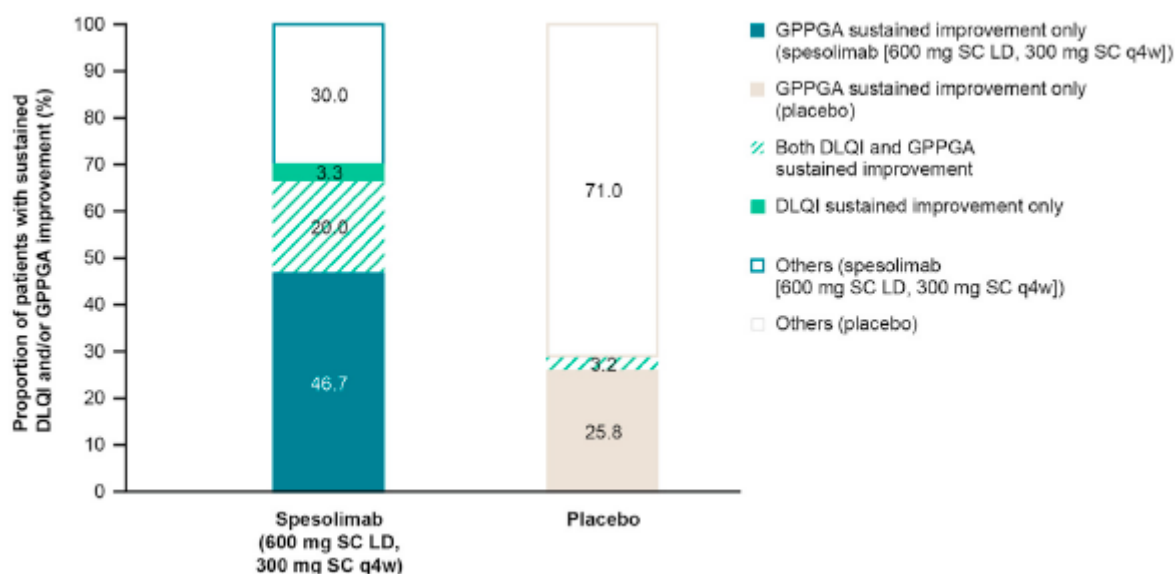
Prawie dwie trzecie (63,3%) pacjentów, którzy otrzymali spesolimab (600 mg SC LD; 300 mg SC podawany co 4. tygodnie), miało trwałą poprawę objawów podczas wszystkich wizyt do 48. tygodnia w porównaniu z 29,0% pacjentów, którzy otrzymali placebo. Analiza zmiany nasilenia objawów między wartością wyjściową a 48. tygodniem wykazała, że większość pacjentów leczonych (600 mg SC LD; 300 mg SC co 4. tygodnie) utrzymała całkowitą punktację GPPGA na poziomie 0 lub 1 między wartością wyjściową a 48. tygodniem (Rys. 6). Żaden pacjent z wyjściowym całkowitym wynikiem GPPGA 0 nie doświadczył zaostrzenia, a 3 pacjentów (11%) z wyjściowym wynikiem GPPGA wynoszącym 1 miało zaostrzenie. W grupie placebo wszyscy pacjenci z wyjściowym wynikiem GPPGA równym 0 utrzymali wynik 0 lub 1 w 48. tygodniu. Jednak u około połowy pacjentów z wynikiem GPPGA wynoszącym 1 doszło do pogorszenia w 48. tygodniu (59%, n = 16).

Rys. 6. Odsetek pacjentów z DLQI równym 0 lub 1 podczas wszystkich wizyt do 48. tygodnia.



Podsumowując, wyższy odsetek pacjentów, którzy otrzymali spesolimab (600 mg SC LD; 300 mg SC co 4. tygodnie) (20,0%) miał zarówno trwałą poprawę GPPGA, jak i trwałą poprawę DLQI w porównaniu z placebo (3,2%) (Rys. 7).

Rys. 7. Odsetek pacjentów z trwałą poprawą DLQI i GPPGA.



6.1.1.2 Navarini 2023b

W abstrakcie Navarini 2023b przedstawiono dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali leczenie dożylnym spesolimabem 900 mg w przypadku nawracających zaostrzeń GPP podczas leczenia podtrzymującego w Effisayil ON (otwarte, długoterminowe badanie przedłużone). Spośród 39 pacjentów z Effisayil ON, 10 zostało leczonych z powodu nowego zaostrzenia do daty granicznej dla tej analizy. 5 z 10 pacjentów miało 1 zaostrzenie, 4 miało 2 zaostrzenia, a 1 miał 4 zaostrzenia (tj. łącznie 17 okresów leczenia zaostrzeń). Tydzień po pierwszym

leczeniu zaostrzeń dożylnym spesolimabem 5/10 pacjentów (50,0%) osiągnęło wynik 0 w podskali krost GPPGA. Pacjenci osiągnęli wynik 0 w podskali krost GPPGA w 7/17 okresach leczenia zaostrzeń (41,2%). Podczas pierwszego okresu leczenia zaostrzeń 9 pacjentów zgłosiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane; po jednym pacjencie zgłosiło wystąpienie ciężkiego lub poważnego zdarzenia niepożądanego.

Tab. 28. Odsetek pacjentów z otwartej fazy badania Effisayil ON z zaostrzeniami lub z odpowiedzią na leczenie.

Punkt końcowy	Open Label Spesolimab, n = 10 %
Wystąpienie 1 zaostrzenia	5/10 (50%)
Wystąpienie 2 zaostrzeń	4/10 (40%)
Wystąpienie 4 zaostrzeń	1/10 (10%)
Wynik 0 w podskali krost GPPGA	5/10 (50%)
Liczba okresów leczenia zaostrzeń, w których pacjenci osiągnęli wynik 0 w podskali krost GPPGA	7/17 (41,2%)
Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego podczas pierwszego okresu leczenia	9/10 (90%)
Wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego podczas pierwszego okresu leczenia	1/10 (10%)
Wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego podczas pierwszego okresu leczenia	1/10 (10%)

6.1.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 29.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Spevigo® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 29. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 15.12.2025) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	1
Choroby serca	8
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	0
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	15

Choroby wątroby i dróg żółciowych	1
Choroby układu odpornościowego	5
Infekcje i choroby pasożytnicze	20
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9
Odchylenia w parametrach badań	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Choroby układu nerwowego	1
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	3
Choroby psychiczne	3
Choroby nerek i układu moczowego	1
Choroby układu rozrodczego i piersi	0
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10
Choroby skóry i tkanki podskórnej	34
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	1
Choroby naczyniowe	5
ŁĄCZNIE	133

6.1.3 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO *Uppsala Monitoring Centre*) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Spevigo®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 30.).

Tab. 30. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 15.12.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	4
Choroby serca	8
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	2
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Choroby oka	6

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	19
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	87
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2
Choroby układu odpornościowego	5
Infekcje i choroby pasożytnicze	50
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	28
Odchylenia w parametrach badań	16
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Choroby układu nerwowego	20
Kwestie związane z produktem	3
Choroby psychiczne	7
Choroby nerek i układu moczowego	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	19
Choroby skóry i tkanki podskórnej	87
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	3
Choroby naczyniowe	10
ŁĄCZNIE	412

7 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano danych z zakresu efektywności praktycznej w analizowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania spesolimabu (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 04.12.2025 - 18.12.2025, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu 4 prace opisujących 1 RCT (Effisayil 2) RCT i 1 badanie włączone w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (analiza post-hoc oraz abstrakt konferencyjny) oraz 2 opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano opracowań efektywności praktycznej dla analizowanego wskazania.

W związku z tym, że w toku przeszukiwań baz danych w ramach przeglądu dla komparatorów, nie zidentyfikowano żadnych RCT w analizowanym wskazaniu, w niniejszej analizie ograniczono się do przeprowadzenia porównania spesolimabu z placebo.

Uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- W zapobieganiu zaostrzeń:
 - Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia;
 - Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia;
 - Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia;
 - Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia;
 - Jakiegokolwiek AE;
 - Jakiegokolwiek poważne AE.

W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla obu badań oraz dla wszystkich analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie przeprowadzonych porównań względem placebo.

Tab. 31. Podsumowanie wyników - zmienne katagoryczne.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapobieganie zaostrzeń									
Effisayil 2	Odsetek pacjentów z wystąpieniem co najmniej jednego zaostrzenia GPP†	48. tydzień	4/30 (13,3%)	16/31 (51,6%)	0,14 (0,04; 0,51)	0,0027	-0,38 (-0,60; -0,17)	<0,001	2,61 (1,68; 5,92)
Effisayil 2****	Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥4-punktową poprawą w skali DLQI	48. tydzień	11/29 (37,9%)	8/31 (25,8%)	1,76 (0,58; 5,28)	0,3153	0,12 (-0,11; 0,36)	0,311	-
Effisayil 2****	Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI	48. tydzień	7/29 (24,1%)	1/31 (3,2%)	9,55 (1,09; 83,30)	0,0412	0,21 (0,04; 0,38)	0,015	4,78 (2,65; 24,15)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GPPGA - Ocena uogólnionej łuszczyca krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Physician's Global Assessment*); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); DLQI - Indeks Jakości Życia Dermatologicznego (ang. *Dermatology Life Quality Index*); PSS - skala objawów łuszczyca (ang. *Psoriasis Symptom Scale*).

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych

****Wyniki pochodzą z abstraktu Gottlieb 2024.

† Zastosowano imputację brakujących danych.

Tab. 32. Podsumowanie wyników - wyrażone jako HR.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
			n (%)	N	n (%)	N		
Zapobieganie zaostrzeń								
Effisayil 2	Czas do pierwszego zaostrzenia GPP	48. tydzień	4 (13,3%)	30	16 (51,6%)	31	0,16 (0,05l 0,54)	0,0005
Effisayil 2	Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS	48. tydzień	10 (33,3%)	30	20 (64,5%)	31	0,42 (0,20; 0,91)	0,013
Effisayil 2	Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI	48. tydzień	7 (23,3%)	30	20 (64,5%)	31	0,26 (0,11; 0,62)	0,0010*

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); ; PSS - *Psoriasis Severity Score*; DLQI - Indeks Jakości Życia w Dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

*Wartość p nominalna; istotność statystyczna nie została osiągnięta w poprzednich rodzinach w hierarchii testowania statystycznego.

Tab. 33. Podsumowanie wyników - bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH/NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapobieganie zaostrzeń							
Jakiegolwiek zdarzenie niepożądane	26/30 (86,7%)	26/30 (86,7%)	1,00 (0,23; 4,43)	1,0000	0,00 (-0,17; 0,17)	1,000	-
Poważne zdarzenie niepożądane (RCTC stopień 3 lub 4)	5/30 (16,7%)	7/30 (23,3%)	0,66 (0,18; 2,36)	0,5202	-0,07 (-0,27; 0,14)	0,517	-
Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	12/30 (40,0%)	10/30 (33,3%)	1,33 (0,46; 3,82)	0,5925	0,07 (-0,18; 0,31)	0,591	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3/30 (10,0%)	0/30 (0,0%)	7,76 (0,38; 157,15)	0,1817	0,10 (-0,02; 0,22)	0,102	-
Jakiegolwiek poważne zdarzenie niepożądane^	3/30 (10,0%)	1/30 (3,3%)	3,22 (0,32; 32,89)	0,3236	0,07 (-0,06; 0,19)	0,296	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane`							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	13/30 (43,3%)	22/30 (73,3%)	0,28 (0,09; 0,82)	0,0207	-0,30 (-0,54; -0,06)	0,013	3,33 (1,86; 16,04)
- Łuszczyca krostkowa	3/30 (10,0%)	16/30 (53,3%)	0,10 (0,02; 0,39)	0,0010	-0,43 (-0,64; -0,23)	0,000	2,31 (1,56; 4,44)
- Łuszczyca	4/30 (13,3%)	3/30 (10,0%)	1,38 (0,28; 6,80)	0,6885	0,03 (-0,13; 0,20)	0,687	-
Infekcje i zarażenia	8/30 (26,7%)	10/30 (33,3%)	0,73 (0,24; 2,21)	0,5737	-0,07 (-0,30; 0,16)	0,572	-
- Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/30 (0,0%)	4/30 (13,3%)	0,10 (0,00; 1,88)	0,1226	-0,13 (-0,27; 0,00)	0,047	7,50 (3,77; 610,99)
- Zakażenie COVID-19	3/30 (10,0%)	1/30 (3,3%)	3,22 (0,32; 32,89)	0,3236	0,07 (-0,06; 0,19)	0,296	-
- Infekcja dróg moczowych	4/30 (13,3%)	0/30 (0,0%)	10,36 (0,53; 201,46)	0,1226	0,13 (0,00; 0,27)	0,047	7,50 (3,77; 610,99)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	8/30 (26,7%)	3/30 (10,0%)	3,27 (0,77; 13,83)	0,1069	0,17 (-0,02; 0,36)	0,088	-
- Rumień w miejscu wstrzyknięcia	5/30 (16,7%)	1/30 (3,3%)	5,80 (0,63; 53,01)	0,1194	0,13 (-0,01; 0,28)	0,077	-
Badania	5/30 (16,7%)	6/30 (20,0%)	0,80 (0,22; 2,97)	0,7389	-0,03 (-0,23; 0,16)	0,738	-
- Zwiększony poziom kinazy kreatynowej	0/30 (0,0%)	2/30 (6,7%)	0,19 (0,01; 4,06)	0,2857	-0,07 (-0,17; 0,04)	0,216	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	5/30 (16,7%)	3/30 (10,0%)	1,80 (0,39; 8,32)	0,4518	0,07 (-0,10; 0,24)	0,445	-
- Ból stawów	3/30 (10,0%)	1/30 (3,3%)	3,22 (0,32; 32,89)	0,3236	0,07 (-0,06; 0,19)	0,296	-

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH/NTTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); RCTC - *Rheumatology Common Toxicity Criteria*; NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

‡ Przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w dowolnej grupie badanej.

§ Wywołane lekami uszkodzenie wątroby zostało odzwierciedlone przez wzrost poziomu aminotransferaz i zostało uznane za ogólnoustrojowy objaw reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi.

^Poważne zdarzenia niepożądane u pacjentów otrzymujących spesolimab to encefalopatia nadciśnieniowa, wirusowe zapalenie mózgu, zapalenie płuc, bakteryjne zakażenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa, kołatanie serca, rak piersi, kamica żółciowa i łuszczyca krostkowa. Należy zauważyć, że encefalopatia nadciśnieniowa stanowiła rozpoznanie różnicowe wirusowego zapalenia mózgu u tego samego pacjenta. Jeden pacjent otrzymujący placebo miał stwardnienie rozsiane.

^Najczęstsze zdarzenia niepożądane występują u co najmniej 10% pacjentów w dowolnej grupie badawczej, zgodnie z preferowanym terminem.

Nie zidentyfikowano dowodów klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania innych leków tj. leków biologicznych, acytretyny, metotreksatu i cykloporyny w zapobieganiu zaostrzeniom GPP. Zidentyfikowano szereg publikacji, w tym przede wszystkim opisy przypadków i badania retrospektywne, na podstawie których nie można ocenić wartości tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom GPP - we wszystkich tych pracach leki stosowane były u pacjentów z aktywną chorobą. Zidentyfikowano również badania prospektywne, przy czym badania te dotyczyły wyłącznie leków biologicznych, były niekontrolowane, w większości przeprowadzone w bardzo małej populacji około 5-12 pacjentów (z wyjątkiem 2 badania dla sekukinumabu i iksekizumabu, w którym wzięło udział odpowiednio 95 i 63 pacjentów) i przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej. W sumie zidentyfikowano 10 prospektywnych, niekontrolowanych badań, w tym 2 badania dla inhibitorów TNF alfa (adalimumab i certolizumab), 6 badań dla inhibitorów IL-17 (bimekizumab, iksekizumab i sekukinumab) i 2 badania dla inhibitorów IL-23 (ryzankizumab i guselkumab). Wszystkie badania prospektywne nie dotyczyły wnioskowanej populacji i objęły populację bardzo zróżnicowaną pod względem stanu klinicznego GPP. Badanie mimo swoich ograniczeń wskazuje na dobrą odpowiedź pacjentów na leczenie biologiczne i trwałą remisję zmian w trakcie leczenia. Badania te nie odpowiadają na podstawowe zagadnienie niniejszej analizy tj. skuteczność tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom. Spośród leków niebiologicznych, przegląd dowodów klinicznych ujawnia praktyczny brak dowodów klinicznych dla pacjentów leczonych przewlekłe metotreksatem i cyklosporyną. Jedynie acytretyna, jedyny poza spesolimabem lek zarejestrowany w Polsce w leczeniu GPP, posiada dowody na skuteczność przewlekłego stosowania, przy czym podobnie jak w przypadku pozostałych technologii, brakuje wiarygodnych dowodów klinicznych na stosowanie tego leku w zapobieganiu zaostrzeniom.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

Spośród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące:

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań dla komparatorów w populacji z uogólnioną łuszczyką krostkową. Nie było możliwe zatem

przygotowanie zestawienia wyników badań z wykorzystaniem spesolimabu i innych opcji terapeutycznych.

- Brak badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących spesolimab z innymi opcjami terapeutycznymi.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- Ze względu na brak możliwości porównania spesolimabu z innymi opcjami terapeutycznymi, przedstawiono wyniki dla spesolimabu w porównaniu z placebo - komparatorem wybranym w obu badaniach klinicznych dla spesolimabu, zatwierdzonym przez EMA.

8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wykazano, że spesolimab jest lepszy od placebo w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych. Akceptowalność spesolimabu nie była gorsza od placebo, a także nie było między nimi istotnych różnic. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 0.

Podsumowując, zidentyfikowane opracowania wtórne wykazały, iż terapia spesolimabem jest lepsze od placebo.

8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania spesolimabu w leczeniu pacjentów z uogólnioną łuszczyką krostkową wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów (pierwszorzędowe punkty miały wysoką siłę dowodów). Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane, kontrolowane placebo. Zidentyfikowano 2 opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących oceny efektywności praktycznej spesolimabu w analizowanym wskazaniu.

We wszystkich odnalezionych badaniach spesolimab był porównywany bezpośrednio z placebo we wnioskowanym wskazaniu.

Punkty końcowe oceniane w badaniu są istotne z punktu widzenia problemu zdrowotnego, zgodne z zaleceniami zawartymi w wytycznych klinicznych, a także opierają się na zwalidowanych, szeroko używanych skalach oceny.

Badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego. Sposób prezentacji danych, i oceniane punkty końcowe uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy.

Tab. 34. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile) - zapobieganie zaostrzeń.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	HR (95% CI) 0,16 (0,05l 0,54); p = 0,0005	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕ (wysoka)
Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Niewielkie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,10 (0,03; 0,42); p = 0,0014 RD (95% CI)-0,42 (-0,62; -0,21); p<0,001 NNTB (95% CI) 2,40 (1,61; 4,76)	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕ (umiarkowana)
Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Niewielkie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	HR (95% CI) 0,42 (0,20; 0,91); p = 0,013	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕ (umiarkowana)
Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Niewielkie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	HR (95% CI) 0,26 (0,11; 0,62); p = 0,0010*	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕ (umiarkowana)
Bezpieczeństwo leczenia									
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Niewielkie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 1,00 (0,23; 4,43); p = 1,0000 RD (95% CI) 0,00 (-0,17; 0,17); p = 1,000	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕ (umiarkowana)
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Brak ograniczeń (0)	Niewielkie (-1)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 3,22 (0,32; 32,89); p = 0,3236 RD (95% CI) 0,07 (-0,06; 0,19); p = 0,296	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕ (umiarkowana)

*Wartość p nominalna; istotność statystyczna nie została osiągnięta w poprzednich rodzinach w hierarchii testowania statystycznego.

RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. randomised controlled trial); OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. Generalized Pustular Psoriasis); HR - Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio); MD - średnia różnica (ang. mean difference); DLQI - Indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (ang. Dermatology Life Quality Index); PSS - Wynik oceny nasilenia łuszczyki krostkowej (ang. Pustular Severity Score).

9 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie spesolimabu stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej w porównaniu z placebo, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Analiza pod względem zmiennych z zakresu skuteczności oraz jakości życia wykazała, że spesolimab cechuje istotnie statystycznie lepszy profil skuteczności względem placebo pod względem wszystkich najważniejszych punktów końcowych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy grupą spesolimabu oraz grupą placebo. Mimo że dane kliniczne wskazują, że leki biologiczne (szczególnie inhibitory IL-17) dają długotrwałą odpowiedź na leczenie, to brakuje dowodów klinicznych na skuteczność innych opcji terapeutycznych niż spesolimab w zapobieganiu zaostrzeniom GPP.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i badań efektywności praktycznej

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025 – strategia dla spesolimabu.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	generalized pustular psoriasis [text word]	1 121
#2	GPP [text word]	3 652
#3	#1 OR #2	4 336
#4	"spesolimab" [Supplementary Concept]	34
#5	spesolimab [text word]	1939
#6	BI 655130 [text word]	7
#7	BI655130 [text word]	1
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	195
#9	#3 AND #8	128

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 04.12.2025 – strategia dla spesolimabu.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	generalized pustular psoriasis	104
#2	GPP	163
#3	#1 OR #2	205
#4	spesolimab	79
#5	BI 655130	34
#6	BI655130	2
#7	#4 OR #5 OR #6	96
#8	#3 AND #7	49

*Cochrane Reviews = 1, Trials = 48.

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Embase, 04.12.2025 – strategia dla spesolimabu.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	generalized AND pustular AND psoriasis	2 185

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#2	'generalized pustular psoriasis'/exp OR 'generalized pustular psoriasis'	1 995
#3	GPP	4 694
#4	#1 OR #2 OR #3	6 348
#5	'spesolimab'/exp OR 'spesolimab'	447
#6	bi AND 655130	38
#7	bi655130	3
#8	#5 OR #6 OR #7	447
#9	#4 AND #8	240

Identyfikacja opracowań pierwotnych dla komparatorów

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025 – strategia dla komparatorów.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	generalized pustular psoriasis [text word]	1 121
#2	GPP [text word]	3 652
#3	#1 OR #2	4 336
#4	Acitretin [MeSh]	1 359
#5	Acitretin [Text Word]	2 276
#6	Etretin [Text Word]	64
#7	Ro 137652 [Text Word]	7
#8	Soriatane [Text Word]	23
#9	Neotigason [Text Word]	21
#10	Ro 101670 [Text Word]	59
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 308
#12	Adalimumab [MeSh]	7 745
#13	Adalimumab [Text Word]	12 899
#14	Humira [Text Word]	447
#15	Amjevita [Text Word]	13
#16	Cyltezo [Text Word]	17
#17	D2E7 Antibody [Text Word]	1 640
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	12 953
#19	Etanercept [MeSh]	6 736
#20	Etanercept [Text Word]	10 299
#21	TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein [Text Word]	2
#22	Enbrel [Text Word]	369

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#23	TNFR Fc Fusion Protein [Text Word]	23
#24	TNR 001 [Text Word]	3
#25	Erelzi [Text Word]	20
#26	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	10 372
#27	Infliximab [MeSh]	12 864
#28	Infliximab [Text Word]	19 614
#29	Renflexis [Text Word]	31
#30	Inflectra [text Word]	109
#31	Remicade [Text Word]	464
#32	MAb cA2 [Text Word]	3
#33	Monoclonal Antibody cA2 [Text Word]	22
#34	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	19 669
#35	Certolizumab Pegol [MeSh]	795
#36	Certolizumab Pegol [Text Word]	1 382
#37	Cimzia [Text Word]	67
#38	CDP 870 [Text Word]	16
#39	CDP870 [Text Word]	35
#40	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	1 424
#41	guselkumab [Supplementary Concept]	422
#42	guselkumab [Text Word]	1 014
#43	Tremfya [Text Word]	25
#44	CNTO 1959 [Text Word]	3
#45	#41 OR #42 OR #43 OR #44	1 015
#46	tildrakizumab [Supplementary Concept]	163
#47	tildrakizumab [Text Word]	411
#48	SCH 900222 [Text Word]	1
#49	MK-3222 [Text Word]	7
#50	Ilumya [Text Word]	21
#51	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	411
#52	risankizumab [Supplementary Concept]	300
#53	risankizumab [Text Word]	812
#54	BI 655066 [Text Word]	6
#55	skyrizi [Text Word]	35
#56	ABBV-066 [Text Word]	1
#57	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	814
#58	secukinumab [Supplementary Concept]	1 300
#59	secukinumab [Text Word]	2 758
#60	AIN 457 [Text Word]	4
#61	AIN457 [Text Word]	22
#62	Cosentyx [Text Word]	60

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#63	#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62	2 765
#64	ixekizumab [Supplementary Concept]	605
#65	ixekizumab [Text Word]	1 384
#66	LY2439821 [Text Word]	11
#67	Taltz [Text Word]	38
#68	#64 OR #65 OR #66 OR #67	1 389
#69	bimekizumab [Supplementary Concept]	126
#70	bimekizumab [Text Word]	413
#71	UCB4940 [Text Word]	3
#72	#69 OR #70 OR #71	413
#73	Ustekinumab [MeSh]	2 171
#74	Ustekinumab [Text Word]	4 145
#75	CNTO 1275 [Text Word]	18
#76	Stelara [Text Word]	83
#77	#73 OR #74 OR #75 OR #76	4 150
#78	Cyclosporine [MeSh]	41 506
#79	Cyclosporine [Text Word]	50 341
#80	Ciclosporin [Text Word]	2 289
#81	CsA Neoral [Text Word]	56
#82	CyA NOF [Text Word]	4
#83	Sandimmun [Text Word]	343
#84	Neoral [Text Word]	1 07
#85	#78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84	57 096
#86	Methotrexate [MeSh]	43 256
#87	Methotrexate [Text Word]	65 381
#88	Amethopterin [Text Word]	434
#89	Mexate [Text Word]	2
#90	#86 OR #87 OR #88 OR #89	65 486
#91	#11 OR #18 OR #26 OR #34 OR #40 OR #45 OR #51 OR #57 OR #63 OR #68 OR #72 OR #77 OR #85 OR #90	153 446
#92	#3 AND #91	385

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 04.12.2025 – strategia dla komparatorów.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	generalized pustular psoriasis	104
#2	GPP	163
#3	#1 OR #2	205

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	98
#5	Acitretin	228
#6	Etretin	35
#7	Ro 137652	1
#8	Soriatane	2
#9	Neotigason	8
#10	Ro 101670	7
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	238
#12	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	1 178
#13	Adalimumab	4 346
#14	Humira	508
#15	Amjevita	5
#16	Cyltezo	8
#17	D2E7 Antibody	19
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	4 367
#19	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	1 007
#20	Etanercept	2 554
#21	TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein	9
#22	Enbrel	299
#23	TNFR Fc Fusion Protein	48
#24	TNR 001	24
#25	Erelzi	7
#26	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2 604
#27	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	1 093
#28	Infliximab	3 026
#29	Renflexis	4
#30	Inflectra	32
#31	Remicade	308
#32	MAB cA2	8
#33	Monoclonal Antibody cA2	39
#34	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	3 055
#35	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	220
#36	Certolizumab Pegol	751
#37	Cimzia	65
#38	CDP 870	11
#39	CDP870	67
#40	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	770
#41	guselkumab	817
#42	Tremfya	26

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#43	CNTO 1959	22
#44	#41 OR #42 OR #43	825
#45	tildrakizumab	222
#46	SCH 900222	11
#47	MK-3222	17
#48	Ilumya	2
#49	#45 OR #46 OR #47 OR #48	229
#50	risankizumab	424
#51	BI 655066	31
#52	skyrizi	8
#53	ABBV-066	33
#54	#50 OR #51 OR #52 OR #53	437
#55	secukinumab	1 225
#56	AIN 457	25
#57	AIN457	194
#58	Cosentyx	72
#59	#55 OR #56 OR #57 OR #58	1 297
#60	ixekizumab	728
#61	LY2439821	72
#62	Taltz	16
#63	#60 OR #61 OR #62	741
#64	bimekizumab	388
#65	UCB4940	31
#66	#64 OR #65	393
#67	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	360
#68	Ustekinumab	1 397
#69	CNTO 1275	35
#70	Stelara	125
#71	#67 OR #68 OR #69 OR #70	1 409
#72	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 786
#73	Cyclosporine	6 668
#74	Ciclosporin	654
#75	CsA Neoral	104
#76	CyA NOF	2
#77	Sandimmun	175
#78	Neoral	671
#79	#72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78	7 458
#80	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	5 153
#81	Methotrexate	13 912
#82	Amethopterin	12

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#83	Mexate	15
#84	#80 OR #81 OR #82 OR #83	13 915
#85	#11 OR #18 OR #26 OR #34 OR #40 OR #44 OR #49 OR #54 OR #59 OR #63 OR #66 OR #71 OR #79 OR #84	30 533
#86	#3 AND #85	35
#87	Trials	29

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Embase, 04.12.2025 – strategia dla komparatorów.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'generalized pustular psoriasis'/exp OR 'generalized pustular psoriasis' OR (generalized AND ('pustular'/exp OR pustular) AND ('psoriasis'/exp OR psoriasis))	2 660
#2	gpp	4 694
#3	'acitretin'/exp OR 'acitretin'	9 828
#4	'adalimumab'/exp OR 'adalimumab'	56 130
#5	'etanercept'/exp OR 'etanercept'	43 048
#6	'infliximab'/exp OR 'infliximab'	73 982
#7	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol'	11 026
#8	'guselkumab'/exp OR 'guselkumab'	3 972
#9	'tildrakizumab'/exp OR 'tildrakizumab'	1 730
#10	'risankizumab'/exp OR 'risankizumab'	3 298
#11	'secukinumab'/exp OR 'secukinumab'	10 372
#12	'ixekizumab'/exp OR 'ixekizumab'	5 259
#13	'bimekizumab'/exp OR 'bimekizumab'	1 287
#14	'ustekinumab'/exp OR 'ustekinumab'	18 007
#15	'cyclosporine'/exp OR 'cyclosporine'	189 553
#16	'methotrexate'/exp OR 'methotrexate'	247 216
#17	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	482 404
#18	#1 OR #2	6 606
#19	#17 AND #18	1 191
#20	#19 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	475

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 41. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Morita 2023a	Morita A, Strober B, Burden AD, Choon SE, Anadkat MJ, Marrakchi S, Tsai TF, Gordon KB, Thaci D, Zheng M, Hu N, Haeufel T, Thoma C, Lebwohl MG. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2023 Oct 28;402(10412):1541-1551.	Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kontrolowane placebo. Bezpieczeństwo i skuteczność
Morita 2023b	Morita A, Choon SE, Bachelez H, Anadkat MJ, Marrakchi S, Zheng M, et al. Design of Effisayil™ 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Spesolimab in Preventing Flares in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2023;13(1):347-59.	Protokół badania
Navarini 2023b	Navarini AA, Bachelez H, Choon SE, Jaya S, Burden AD, Zheng M, et al. 43008 Effisayil ON, an open-label, long-term extension study of spesolimab treatment in patients with generalized pustular psoriasis: interim results for flare treatment. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2023;89(3):AB44.	Abstrakt konferencyjny do badania Effisayil ON
Thaci 2024	Thaci D, Morita A, Strober B, Torres T, Pinter A, Marzano AV, et al. 51342 Four-weekly dosing intervals with subcutaneous spesolimab appear to be required for optimal prevention of generalized pustular psoriasis flares: data from the Effisayil 2 and Effisayil ON trials. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2024;91(3):AB46.	Plakat z wynikami do badania Effisayil 2 i Effisayil ON
Gordon 2025	Gordon KB, Augustin M, Barker J, Tada Y, Lebwohl MG, Tang M, Hofmann P, Thoma C, Gottlieb AB. Effect of spesolimab on sustained disease control in patients with generalized pustular psoriasis: Post hoc analysis of the EFFISAYIL 2 study. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2025 Jun;92(6):1235-1242. doi: 10.1016/j.jaad.2025.01.089. Epub 2025 Mar 7. PMID: 40057892.	Analiza post hoc badania Effisayil 2.

Opracowania wtórne

Tab. 42. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja
Puig 2024	Puig L, Fujita H, Thaci D, Zheng M, Hernandez Daly AC, Leonardi C, Lebwohl MG, Barker J. Current Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Narrative Summary of a Systematic Literature Search. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2024 Sep;14(9):2331-2378.
Vilaça 2024	Vilaça J, Yilmaz O, Torres T. New and Emerging Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: Focus on IL-36 Receptor Inhibitors. <i>Pharmaceutics</i> . 2024 Jul 6;16(7):908.

Dowody kliniczne dla technologii opcjonalnych

Tab. 43. Zestawienie publikacji uwzględnionych w opisie dostępnych dowodów klinicznych dla technologii opcjonalnych.

Kod badania	Publikacja	Typ publikacji	Oceniana interwencja
Yu 2020	Yu N, Li Y, Ding Y, Shi Y. Combination therapy with acitretin and glycyrrhizin in generalized pustular psoriasis with liver test abnormalities: A case series. <i>Dermatol Ther.</i> 2020 May;33(3):e13318. doi: 10.1111/dth.13318. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32182382.	Retrospektywna analiza przypadków	acytretyna
Lau 2017	Lau BW, Lim DZ, Capon F, Barker JN, Choon SE. Juvenile generalized pustular psoriasis is a chronic recalcitrant disease: an analysis of 27 patients seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. <i>Int J Dermatol.</i> 2017 Apr;56(4):392-399. doi: 10.1111/ijd.13489. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28194751.	Opis przypadku	acytretyna
Wang 2017	Wang Y, Cheng R, Lu Z, Guo Y, Yan M, Liang J, Huang P, Li M, Yao Z. Clinical profiles of pediatric patients with GPP alone and with different IL36RN genotypes. <i>J Dermatol Sci.</i> 2017 Mar;85(3):235-240. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.008. Epub 2016 Dec 13. PMID: 28063630.	Retrospektywna analiza przypadków	acytretyna
Meinardi 1987	Meinardi MM, Westerhof W, Bos JD. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. <i>Br J Dermatol.</i> 1987 Feb;116(2):269-70. doi: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb05826.x. PMID: 3828221.	Opis przypadku	cyklosporyna
Vine 2012	Vine K, Votava HJ, Smith BL. Generalized pustular psoriasis of Zambusch: case report of successful disease control with cyclosporine and etanercept. <i>Cutis.</i> 2012 Sep;90(3):132-6. PMID: 23094312.	Opis przypadku	cyklosporyna
Callen 2005	Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2005;16(5-6):350-2. doi: 10.1080/09546630500430604. PMID: 16428160.	Opis przypadku	adalimumab
Hansel 2020	Hansel K, Marietti R, Tramontana M, Bianchi L, Romita P, Giuffrida R, Stingeni L. Childhood generalized pustular psoriasis: Successful long-term treatment with adalimumab. <i>Dermatol Ther.</i> 2020 May;33(3):e13294. doi: 10.1111/dth.13294. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32134546.	Opis przypadku	adalimumab
Zangrilli 2008	Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2008;19(3):185-7. doi: 10.1080/09546630701759587. PMID: 18569276.	Opis przypadku	adalimumab
Morita 2018	Morita A, Yamazaki F, Matsuyama T, Takahashi K, Arai S, Asahina A, Imafuku S, Nakagawa H, Hasegawa Y, Williams D, Matsuda N, Kitamura S. Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results of an open-label phase 3 study. <i>J Dermatol.</i> 2018 Dec;45(12):1371-1380. doi: 10.1111/1346-8138.14664. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30302793; PMCID: PMC6585693.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	adalimumab
Okubo 2022	Okubo Y, Umezawa Y, Sakurai S, Hoshii N, Nakagawa H. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis: 52-Week Results. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2022 Jun;12(6):1397-1415. doi: 10.1007/s13555-022-00741-x. Epub 2022 May 27. PMID: 35622315; PMCID: PMC9209588.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	certolizumab
Esposito 2008	Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. <i>Dermatology.</i> 2008;216(4):355-60. doi: 10.1159/000117706. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18285687.	Opis serii przypadków	etanercept

Kod badania	Publikacja	Typ publikacji	Oceniana interwencja
Chen 2019	Chen W, Peng C, Ding Y, Yi X, Gao Y. Development of herpes zoster during infliximab treatment for pediatric generalized pustular psoriasis: A case report. <i>Dermatol Ther.</i> 2019 Mar;32(2):e12838. doi: 10.1111/dth.12838. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30672104.	Opis przypadku	infliksymab
Kim 2014	Kim HS, You HS, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, Ko HC, Kim MB, Kim BS. Two cases of generalized pustular psoriasis: successful treatment with infliximab. <i>Ann Dermatol.</i> 2014 Dec;26(6):787-8. doi: 10.5021/ad.2014.26.6.787. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25473247; PMCID: PMC4252692.	Opis serii przypadków	infliksymab
Lu 2020	Lu J, Li Y, Yu N, Chen F, Ding Y, Yi X. Successful treatment of juvenile generalized pustular psoriasis with infliximab therapy: two case reports. <i>J Int Med Res.</i> 2020 Mar;48(3):300060520912091. doi: 10.1177/0300060520912091. PMID: 32216562; PMCID: PMC7132563.	Opis serii przypadków	infliksymab
Rogowski-Tylman 2011	Rogowski-Tylman M, Lesiak A, Sysa-Jędrzejowska A, Brucka-Stemkowska A, Sobolewska D, Narbutt J. Biological treatment in atypical forms of psoriasis: case reports. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.</i> 2011;98(6):501-506.	Opis przypadku	infliksymab
Routhouska 2008	Routhouska SB, Sheth PB, Korman NJ. Long-term management of generalized pustular psoriasis with infliximab: case series. <i>J Cutan Med Surg.</i> 2008 Jul-Aug;12(4):184-8. doi: 10.2310/7750.2008.07036. PMID: 18627699.	Opis serii przypadków	infliksymab
Okubo 2025	Okubo Y, Tada Y, Takahashi H, Abe M, Yamanaka K, Tilt N, Cross N, Deherder D, Matano M, Nakagawa H. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Japanese Patients with Generalised Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis: 3-Year Results from BE BRIGHT, a Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2025 Oct;15(10):2947-2966. doi: 10.1007/s13555-025-01509-9. Epub 2025 Aug 11. PMID: 40788331; PMCID: PMC12454709.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	bimekizumab
Hagino 2023	Hagino T, Saeki H, Kanda N. Two cases of generalized pustular psoriasis successfully treated with bimekizumab. <i>J Dermatol.</i> 2023 Oct;50(10):e357-e358. doi: 10.1111/1346-8138.16866. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37334759.	Opis serii przypadków	bimekizumab
UNCOVER-J	Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Berclaz PY, Heffernan M. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2015 Jun;29(6):1148-55. doi: 10.1111/jdv.12773. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25355284. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Cameron GS, Osuntokun OO; Japanese Ixekizumab Study Group. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). <i>J Dermatol.</i> 2017 Apr;44(4):355-362. doi: 10.1111/1346-8138.13622. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27726163; PMCID: PMC5412888. Okubo Y, Mabuchi T, Iwatsuki K, Elmaraghy H, Torisu-Itakura H, Morisaki Y, Nakajo K. Long-term efficacy and safety of ixekizumab in Japanese patients with erythrodermic or generalized pustular psoriasis: subgroup analyses of an open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Feb;33(2):325-332. doi: 10.1111/jdv.15287. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30317671; PMCID: PMC6587497.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	iksekizumab

Kod badania	Publikacja	Typ publikacji	Oceniana interwencja
UNCOVER-J2	Morita A, Okubo Y, Morisaki Y, Torisu-Itakura H, Umezawa Y. Ixekizumab 80 mg Every 2 Weeks Treatment Beyond Week 12 for Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2022 Feb;12(2):481-494. doi: 10.1007/s13555-021-00666-x. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34967916; PMCID: PMC8717693.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	iksekizumab
Torri 2024	Torii H, Morita A, Yamamoto C, Dong J, Tsujimoto M, Matsuo T, Torisu-Itakura H, Ohtsuki M, Saeki H. Safety and effectiveness of ixekizumab in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis, generalized pustular psoriasis, and erythrodermic psoriasis: Post-marketing surveillance. <i>J Dermatol</i> . 2025 May;52(5):787-801. doi: 10.1111/1346-8138.17695. Epub 2025 Mar 13. Erratum in: <i>J Dermatol</i> . 2025 Nov;52(11):1753-1757. doi: 10.1111/1346-8138.17976. PMID: 40079483; PMCID: PMC12056272.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	iksekizumab
Hu 2024	Hu K, Liu Y, Liu Y, Jian L, Duan Y, Liu R, Zhang H, Chen J, Zhang M, Kuang Y. Rapid and sustained resolution in generalized pustular psoriasis with IL-17A inhibitors required high adherence: a 96-week analysis in a real-life setting. <i>Int J Dermatol</i> . 2024 Nov;63(11):1551-1557. doi: 10.1111/ijd.17163. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38632699.	Retrospektywna analiza	iksekizumab
Nagata 2020	Nagata M, Kamata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Sugiura K, Tada Y. Real-world single-center experience with 10 cases of generalized pustular psoriasis successfully treated with ixekizumab. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020 Mar;82(3):758-761. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.040. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31560979.	Seria przypadków	iksekizumab
Burlando 2022	Burlando M, Salvi I, Paravisi A, Cozzani E, Parodi A. Severe Generalized Pustular Psoriasis Successfully Treated with Ixekizumab: A Case Report. <i>Case Rep Dermatol</i> . 2022 Nov 4;14(3):326-329. doi: 10.1159/000526037. PMID: 36466750; PMCID: PMC9710421.	Opis przypadku	iksekizumab
Gargiulo 2022	Gargiulo L, Pavia G, Ibba L, Fiorillo G, Bressan A, et al. (2022) Generalized Pustular Psoriasis and Plaque Psoriasis is Successfully Treated Ixekizumab. <i>Clin Exp Dermatol Ther</i> 7: 183. DOI: 10.29011/2575-8268.100183	Opis przypadku	iksekizumab
Wilsmann-Theis 2018	Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, Bieber T, Schön MP, Hüffmeier U, Mössner R. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. <i>J Dermatol</i> . 2018 Jul;45(7):850-854. doi: 10.1111/1346-8138.14318. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29655177.	Opis serii przypadków	iksekizumab
Imafuku 2016	Imafuku S, Honma M, Okubo Y, Komine M, Ohtsuki M, Morita A, Seko N, Kawashima N, Ito S, Shima T, Nakagawa H. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. <i>J Dermatol</i> . 2016 Sep;43(9):1011-7. doi: 10.1111/1346-8138.13306. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26919410.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	sekukinumab
Fujishige 2025	Safety and effectiveness of secukinumab in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: A post-marketing surveillance	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	sekukinumab
Guo 2024	Guo HS, Zhou XL, Chen HH, Hu T, Liu MH, Liu FY, Ma LL, Li WQ. Successful secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis. <i>Dermatol Online J</i> . 2024 Mar 15;30(1). doi: 10.5070/D330163284. PMID: 38762856.	Opis serii przypadków	sekukinumab
Sun 2020	Sun ZL, Liu ZL, Xu YY, Zhang XL, Zhang CL, Guan X. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with secukinumab: a report of two cases. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2020 Nov 23;133(24):3015-3016. doi: 10.1097/CM9.0000000000001244. PMID: 33237694; PMCID: PMC7752662.	Opis serii przypadków	sekukinumab

Kod badania	Publikacja	Typ publikacji	Oceniana interwencja
Reymundo 2022	Reymundo A, Vilarraza E, Baniandr�s O, Rodríguez-Fernández-Freire L, Feltes R, Llamas-Velasco M, Daud�n E. Effectiveness and safety profile of secukinumab for the treatment of patients with generalized pustular psoriasis in daily practice. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Oct;36(10):e849-e851. doi: 10.1111/jdv.18317. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35689497.	Opis serii przypadków	sekukinumab
Li 2023	Li J, Gao X, Ma L, Fang Y. Secukinumab for the treatment of generalized pustular psoriasis: A case report. Medicine (Baltimore). 2023 May 5;102(18):e33693. doi: 10.1097/MD.00000000000033693. PMID: 37144985; PMCID: PMC10158903.	Opis przypadku	sekukinumab
Xue 2022	Xue G, Lili M, Yimiao F, Miao W, Xiaohong Y, Dongmei W. Case report: Successful treatment of acute generalized pustular psoriasis of puerperium with secukinumab. Front Med (Lausanne). 2022 Dec 8;9:1072039. doi: 10.3389/fmed.2022.1072039. PMID: 36569147; PMCID: PMC9773417.	Opis przypadku	sekukinumab
Fujiwara 2025	Fujiwara M, Oda A, Ohtake R, Namiki T, Mimori E, Yasuda S, Okiyama N. Hydroxychloroquine-Induced Generalized Pustular Psoriasis Successfully Treated With Secukinumab: A Case Report. J Dermatol. 2025 Nov;52(11):e1002-e1003. doi: 10.1111/1346-8138.17936. Epub 2025 Aug 29. PMID: 40878856.	Opis przypadku	sekukinumab
Hsu 2025	Hsu YA, Lan CE, Lin SY. Disease Modification of Pustular Psoriasis by Secukinumab: A 20-Year Follow-Up of Von Zumbusch-Type Generalized Pustular Psoriasis With Evolution Into Annular Pustular Psoriasis-A Case Report. Kaohsiung J Med Sci. 2025 Aug 12:e70083. doi: 10.1002/kjm2.70083. Epub ahead of print. PMID: 40798863.	Opis przypadku	sekukinumab
Minakawa 2023	Minakawa S, Matsuzaki Y, Watanabe S, Sugiura K, Sawamura D. The utility of IL36RN mutation analysis in an elderly patient with generalized pustular psoriasis patient treated with secukinumab. Journal of Cutaneous Immunology and Allergy. 2023 Oct;6(5):198-200. doi: 10.1002/cia2.12318	Opis przypadku	sekukinumab
Polesie 2017	Polesie S, Lidholm AG. Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case report. Acta Derm Venereol. 2017 Jan 4;97(1):124-125. doi: 10.2340/00015555-2467. PMID: 27231055.	Opis przypadku	sekukinumab
Sawai 2023	Sawai N, Kawakami Y, Tachibana K, Nomura H, Miyake T, Yokoyama E, Hirai Y, Morizane S. Successful treatment with secukinumab in a patient with generalized pustular psoriasis preceded by palmoplantar lesions. J Dermatol. 2023 Dec;50(12):e413-e414. doi: 10.1111/1346-8138.16919. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37577828.	Opis przypadku	sekukinumab
Hsieh 2024	Hsieh, Chang-Yu; Tsai, Tsen-Fang*. Treatment responses of four different biologics in a patient with recurrent generalized pustular psoriasis harboring IL36RN mutation. Dermatologica Sinica 42(2):p 152-153, Apr-Jun 2024. DOI: 10.4103/ds.DS-D-23-00107	Opis przypadku	sekukinumab
Wilsmann-Theis 2018	Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, Bieber T, Schön MP, H�ffmeier U, M�ssner R. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. J Dermatol. 2018 Jul;45(7):850-854. doi: 10.1111/1346-8138.14318. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29655177.	Opis serii przypadków	sekukinumab
Hu 2024	Hu K, Liu Y, Liu Y, Jian L, Duan Y, Liu R, Zhang H, Chen J, Zhang M, Kuang Y. Rapid and sustained resolution in generalized pustular psoriasis with IL-17A inhibitors required high adherence: a 96-week analysis in a real-life setting. Int J Dermatol. 2024 Nov;63(11):1551-1557. doi: 10.1111/ijd.17163. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38632699.	Retrospektywna analiza	sekukinumab

Kod badania	Publikacja	Typ publikacji	Oceniana interwencja
Ruan 2024	Ruan SF, Su X, Xiao Z, Zhang Y, Lin T, Luo R, Xiang N, Cheng B, Gong T, Ji C. Comparative Efficacy and Safety of Ustekinumab and Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A 48-Week Retrospective Cohort Study with Genetic Background Analysis. J Inflamm Res. 2024 Sep 24;17:6707-6721. doi: 10.2147/JIR.S472338. PMID: 39345893; PMCID: PMC11438462.	Retrospektywna analiza	sekukinumab
Sano 2018	Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. J Dermatol. 2018 May;45(5):529-539. doi: 10.1111/1346-8138.14294. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569397; PMCID: PMC5947137.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	guselkumab
Part 2024	Part M. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with guselkumab. J Dermatolog Treat. 2024 Dec;35(1):2331807. doi: 10.1080/09546634.2024.2331807. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38522861.	Opis przypadku	guselkumab
Mateme 2025	Mateme, J.P.N., Alwi, F.A., Wu, L.M. and Liu, J. (2025) Generalized Pustular Psoriasis Including Nail Psoriasis Successfully Treated with Guselkumab: Case Report. Open Access Library Journal, 12, 1-14. doi: 10.4236/oalib.1113621.	Opis przypadku	guselkumab
Yamanaka 2023	Yamanaka K, Okubo Y, Yasuda I, Saito N, Messina I, Morita A. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with generalized pustular psoriasis or erythrodermic psoriasis: Primary analysis and 180-week follow-up results from the phase 3, multicenter IMMspire study. J Dermatol. 2023 Feb;50(2):195-202. doi: 10.1111/1346-8138.16667. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36514850; PMCID: PMC10107196.	Prospektywne, niekontrolowane badanie kliniczne	ryzankizumab
Heyer 2022	Heyer S, Seiringer P, Eyerich S, Pilz AC, Steimle-Grauer SA, Eyerich K, Biedermann T, Böhner A. Acute generalized pustular psoriasis successfully treated with the IL-23p19 antibody risankizumab. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Oct;20(10):1362-1364. doi: 10.1111/ddg.14857. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36067528.	Opis przypadku	ryzankizumab
Arakawa 2016	Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic Efficacy of Interleukin 12/Interleukin 23 Blockade in Generalized Pustular Psoriasis Regardless of IL36RN Mutation Status. JAMA Dermatol. 2016 Jul 1;152(7):825-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0751. PMID: 27096382.	Seria przypadków	ustekinumab
Storan 2016	Storan ER, O'Gorman SM, Markham T. Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. Clin Exp Dermatol. 2016 Aug;41(6):689-90. doi: 10.1111/ced.12868. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27333948.	Opis przypadku	ustekinumab
Ruan 2024	Ruan SF, Su X, Xiao Z, Zhang Y, Lin T, Luo R, Xiang N, Cheng B, Gong T, Ji C. Comparative Efficacy and Safety of Ustekinumab and Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A 48-Week Retrospective Cohort Study with Genetic Background Analysis. J Inflamm Res. 2024 Sep 24;17:6707-6721. doi: 10.2147/JIR.S472338. PMID: 39345893; PMCID: PMC11438462.	Retrospektywna analiza	ustekinumab

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne dotyczące spesolimabu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Anadkat 2025	Anadkat MJ, Thaçi D, Lebwohl MG, Mostaghimi A, Pink AE, Morita A, Choon SE, Tang M, Hofmann P, Thoma C, Langley RG. Flare burden in generalized pustular psoriasis (GPP): analysis of pre-trial historical experience of patients enrolled in EFFISAYIL® 2. J Am Acad Dermatol. 2025;93(3 Suppl):AB210. doi:10.1016/j.jaad.2025.05.834.	Niewłaściwa populacja.
Bhutani 2025	Bhutani T, Ferris L, DiRuggiero D, Guercio J, Tang M, Thoma C, Lebwohl M, et al. Spesolimab improves quality of life as measured by Psoriasis Symptom Scale (PSS) and Pain Visual Analog Scale (VAS) in generalized pustular psoriasis (GPP) over time: results from the EFFISAYIL® 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2025;93(3):AB302.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.
Elewski 2025	Elewski B, Lebwohl MG. Management of Chronic Generalized Pustular Psoriasis: A Review and Expert Opinion. Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis®. 2025;10(2):58-66. doi:10.1177/24755303251318976	Niewłaściwy typ publikacji. Opinia eksperta na temat badania EFFISAYIL 2.
Gordon 2025a	Gordon K, Hsiao J, Ferris L, DiRuggiero D, Guercio J, Tang M, Thoma C, Lebwohl M. Spesolimab improves quality of life as measured by Dermatology Life Quality Index (DLQI) in generalized pustular psoriasis (GPP) over time: results from the EFFISAYIL® 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2025;93(3 Suppl):AB302. doi:10.1016/j.jaad.2025.05.1194.	Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.
Gudjonsson 2025	Gudjonsson JE, Gottlieb AB, Gooderham M, Barker JN, Morita A, Strober B, Puig L, Tang M, Hofmann P, Thoma C, Lebwohl MG, et al. Spesolimab in generalized pustular psoriasis (GPP): a sub-group analysis of patients with prior use of systemic non-biologics in EFFISAYIL® 2. J Am Acad Dermatol. 2025;93(3):AB302.	Post-hoc. Niewłaściwa populacja.
Krefting 2024	Frederik Krefting, Julia Welzel, Janis Thamm, Karisa Thölken, Johannes Wohlrab, Valentina Laura Müller, Alexander Kreuter, Franziska Rueff, Michael Sticherling, Stefanie Hölsken, Jan-Malte Placke, Wiebke Sondermann. Analysis of the German Compassionate Use Program on spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis: evidence outside of clinical trials. European Journal of Dermatology. 2024;34(6):643-650. doi:10.1684/ejd.2024.4785	Niewłaściwy typ publikacji. Studium 17 pacjentów.
Merola 2025	Merola JF, Lebwohl MG, Crowley J, Hawkes JE, Romiti R, Warren RB, Morita A, Tang M, Hofmann P, Thoma C, Strober B. The efficacy of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis (GPP) who received biologics prior to randomization in EFFISAYIL® 2. J Am Acad Dermatol. 2025;93(3 Suppl):AB315. doi:10.1016/j.jaad.2025.05.1246.	Post-hoc. Niewłaściwa populacja.
Augustin 2024	Augustin M, Gottlieb AB, Tada Y, Puig L, Elewski B, Gooderham M, et al. 51782 Generalized pustular psoriasis (GPP) continues to adversely impact quality of life between flares, as per Dermatology Life Quality Index scores: baseline data from the Effisayil 2 trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024;91(3):AB220.	Abstrakt konferencyjny do badania Effisayil 2, wyjściowe dane jakości życia DLQI; brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Bachelez 2019	Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. N Engl J Med. 2019;380(10):981-3.	Niewłaściwa populacja.
Baum 2019	Baum P, Visvanathan S, Bossert S, Lang B, Schmid R, Garcet S, et al. 388 Treatment with spesolimab, an anti-interleukin-36 receptor antibody, in patients with generalized pustular psoriasis, is associated with the downregulation of biomarkers linked to innate, Th1/17 and neutrophilic pathways. Journal of Investigative Dermatology. 2019;139(9):S281.	Niewłaściwa populacja.
Baum 2020	Baum P, Visvanathan S, Garcet S, Roy J, Schmid R, Bossert S, et al. 049 Generalized pustular psoriasis (GPP) and palmoplantar pustulosis (PPP) both show upregulation of the IL-36, neutrophil chemokine, and innate pathways that are modulated by spesolimab, an anti-IL-36 receptor antibody, treatment. Journal of Investigative Dermatology. 2020;140(7):S5.	Niewłaściwa populacja.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Duvvuri 2024	Duvvuri SP, Burri RG, Ch AM, Meduri KC, Damineni U. Effectiveness and safety of spesolimab in treating generalized pustular psoriasis: A comparative analysis of randomized controlled trials. Indian J Pharmacol. 2024;56(5):365-6.	Niewłaściwy typ publikacji. Opracowanie wtórne.
Gordon 2024	Gordon K, Eyerich K, Anadkat MJ, Choon SE, Elewski B, Barker JN, et al. 51348 Low occurrence of predefined safety events across six randomized clinical trials of spesolimab in dermatologic conditions. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024;91(3):AB252.	Niewłaściwy typ publikacji. Opracowanie wtórne. Niewłaściwa populacja.
Gupta 2024	Gupta AK, Mann A, Vincent K, Abramovits W. Spevigo® (Spesolimab-Sbzo) Injection for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. Skinmed. 2024;22(2):134-7.	Niewłaściwa populacja.
Matsuo 2023	Matsuo M, Niwa H, Onishi H, Iwata H. A case of generalized pustular psoriasis with discrepant resolution time between pustules and erythema after treatment with spesolimab. J Dermatol. 2024;51(4):e127-e8.	Niewłaściwa populacja.
Krueger 2024	Krueger JG, Gudjonsson JE, Morita A, Lebwohl MG, Warren RB, Mostaghimi A, et al. Spesolimab controls chronic inflammation in GPP. Journal of investigative dermatology. 2024;144(8):S165.	Abstrakt konferencyjny do badania Effisayil 2; brak wyników do wykorzystania w niniejszej analizie.
Shao 2022	Shao S, Wang G. Commentary on a Clinical Trial of Spesolimab, a Humanized Anti-interleukin-36 Receptor Monoclonal Antibody, in Generalized Pustular Psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(12):2627-35.	Niewłaściwy typ publikacji. Publikacja stanowi komentarz do badania klinicznego Effisayil™ 1
Strober 2024	Strober B, Warren RB, Gordon KB, Langley RG, Lebwohl MG, Puig L, et al. 51349 Spesolimab for the prevention of generalized pustular psoriasis (GPP) flares in White/Caucasian patients: results from the randomized, placebo-controlled Effisayil 2 study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024;91(3):AB87.	Post-hoc. Niewłaściwa populacja.
Wang 2024	Wang N, Yang Q, Wu W, Shi Z, Liu H, Zhang F. Long-term remission and normal pregnancy with successful delivery in a patient with generalized pustular psoriasis after spesolimab. J Dtsch Dermatol Ges. 2024;22(12):1679-81.	Niewłaściwy typ badania - opis przypadku

Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne dotyczące komparatorów.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Shen 2025	Shen S, Tang X, Wang W, Zheng X, Liu L, Chen G, Liang B, Zhou F, Zhou W. Transcriptomic landscape of generalized pustular psoriasis before and after acitretin/glucocorticoids treatment. Clin Exp Med. 2025 Nov 18;26(1):1.	Niewłaściwa populacja
Yang 2020	Yang H, Tan Q, Chen GH, et al. Plasma retinol as a predictive biomarker of disease activity and response to acitretin monotherapy in children with generalized pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. Jun 2020;34(6):e270-e272.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Morita 2018	Morita A, Yamazaki F, Matsuyama T, Takahashi K, Arai S, Asahina A, Imafuku S, Nakagawa H, Hasegawa Y, Williams D, Matsuda N, Kitamura S. Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results of an open-label phase 3 study. J Dermatol. 2018 Dec;45(12):1371-1380.	Niewłaściwa populacja
Okubo 2024	52668 Bimekizumab efficacy and safety in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: 3-year results from BE BRIGHT, a multicenter, open-label, phase 3 study Okubo Y, Tada Y, Takahashi H, Abe M, Yamanaka K, Tilt N, Cross N, Deherder D, Matano M, Nakagawa H Journal of the American Academy of Dermatology, 2024, 91(3), AB23 added to CENTRAL: 30 November 2024 2024 Issue 11	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Okubo 2025	Okubo Y, Tada Y, Takahashi H, Abe M, Yamanaka K, Tilt N, Cross N, Deherder D, Matano M, Nakagawa H. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Japanese Patients with Generalised Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis: 3-Year Results from BE BRIGHT, a Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Oct;15(10):2947-2966.	Niewłaściwa populacja
Okubo 2022	Okubo Y, Umezawa Y, Sakurai S, Hoshii N, Nakagawa H. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis: 52-Week Results. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Jun;12(6):1397-1415.	Niewłaściwa populacja

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Lu 2024	Lu J, Huang D, Yang N, Qin H, Yu Y, Zhong X, Kong L, Jiang Y, Zhou J, Shi Y. Better efficacy, lower recurrence rate and decreased CD8+TRM with guselkumab treatment for generalized pustular psoriasis: A prospective cohort study from China. Clin Immunol. 2024 Feb;259:109899. doi: 10.1016/j.clim.2024.109899. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38185271.	Niewłaściwa populacja
Ota 2017	Ota T., Goto R., Zheng R., Nakagawa H. (2017). Phase 3 study of guselkumab, a human mAb directed against the p19 subunit of IL23, in Japanese subjects with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis, 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.766	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Sano 2018	Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. J Dermatol. 2018 May;45(5):529-539. doi: 10.1111/1346-8138.14294. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569397; PMCID: PMC5947137.	Niewłaściwa populacja
Morita 2022	Morita A, Okubo Y, Morisaki Y, Torisu-Itakura H, Umezawa Y. Ixekizumab 80 mg Every 2 Weeks Treatment Beyond Week 12 for Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Feb;12(2):481-494. doi: 10.1007/s13555-021-00666-x. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34967916; PMCID: PMC8717693.	Niewłaściwa populacja
Okubo 2019	Okubo Y, Mabuchi T, Iwatsuki K, Elmaraghy H, Torisu-Itakura H, Morisaki Y, Nakajo K. Long-term efficacy and safety of ixekizumab in Japanese patients with erythrodermic or generalized pustular psoriasis: subgroup analyses of an open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb;33(2):325-332. doi: 10.1111/jdv.15287. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30317671; PMCID: PMC6587497.	Niewłaściwa populacja
Saeki 2015	Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Berclaz PY, Heffernan M. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jun;29(6):1148-55. doi: 10.1111/jdv.12773. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25355284.	Niewłaściwa populacja
Saeki 2017	Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Cameron GS, Osuntokun OO; Japanese Ixekizumab Study Group. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). J Dermatol. 2017 Apr;44(4):355-362. doi: 10.1111/1346-8138.13622. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27726163; PMCID: PMC5412888.	Niewłaściwa populacja
Torii 2025	Torii H, Morita A, Yamamoto C, Dong J, Tsujimoto M, Matsuo T, Torisu-Itakura H, Ohtsuki M, Saeki H. Safety and effectiveness of ixekizumab in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis, generalized pustular psoriasis, and erythrodermic psoriasis: Post-marketing surveillance. J Dermatol. 2025 May;52(5):787-801. doi: 10.1111/1346-8138.17695. Epub 2025 Mar 13. Erratum in: J Dermatol. 2025 Nov;52(11):1753-1757. doi: 10.1111/1346-8138.17976. PMID: 40079483; PMCID: PMC12056272.	Niewłaściwa populacja
Khatrri 2019	Khatrri A, Eckert D, Oberoi R, Suleiman A, Pang Y, Cheng L, Othman AA. Pharmacokinetics of Risankizumab in Asian Healthy Subjects and Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis, Generalized Pustular Psoriasis, and Erythrodermic Psoriasis. J Clin Pharmacol. 2019 Dec;59(12):1656-1668. doi: 10.1002/jcph.1473. Epub 2019 Jun 30. PMID: 31257614; PMCID: PMC6852105.	Badanie farmakokinetyczne
Suleiman 2019 (NCT03022045)	Suleiman AA, Khatrri A, Oberoi RK, Othman AA. Exposure-Response Relationships for the Efficacy and Safety of Risankizumab in Japanese Subjects with Psoriasis. Clin Pharmacokinet. 2020 May;59(5):575-589. doi: 10.1007/s40262-019-00829-2. PMID: 31667790.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie
Yamanaka 2023	Yamanaka K, Okubo Y, Yasuda I, Saito N, Messina I, Morita A. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with generalized pustular psoriasis or erythrodermic psoriasis: Primary analysis and 180-week follow-up results from the phase 3, multicenter IMMspire study. J Dermatol. 2023 Feb;50(2):195-202. doi: 10.1111/1346-8138.16667. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36514850; PMCID: PMC10107196.	Niewłaściwa populacja
Fujishige 2025	Fujishige A, Seko N. Safety and effectiveness of secukinumab in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: A post-marketing surveillance. J Dermatol. 2025 May;52(5):773-786. doi: 10.1111/1346-8138.17648. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40178170; PMCID: PMC12056282.	Niewłaściwa populacja

Badania efektywności praktycznej

Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cardenas-De La Garza 2025	Jesus Alberto Cardenas-de la Garza, Emmanuel Dominguez-Chapa, Angel Kevin Garza-Elizondo, Rebeca L Polina-Lugo, Jose Dario Martinez, Esperanza Welsh, Minerva Gómez-Flores, Dionicio A Galarza-Delgado, Treatment with spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis: a review of real-world experience, Clinical and Experimental Dermatology, Volume 50, Issue 9, September 2025, Pages 1733-1740, https://doi.org/10.1093/ced/llaf238	Niewłaściwy typ badania. Opracowanie wtórne
Coscarella 2023	Coscarella G, Falco GM, Palmisano G, Ippoliti E, De Luca E, Gori N, Di Nardo L, Caldarella G, De Simone C, Chiricozzi A, Peris K. Low grade of satisfaction related to the use of current systemic therapies among pustular psoriasis patients: a therapeutic unmet need to be fulfilled. Front Med (Lausanne). 2024 Jan 11;10:1295973. doi: 10.3389/fmed.2023.1295973. PMID: 38274451; PMCID: PMC10808801.	Niewłaściwa interwencja.
Dattola 2024	Dattola A, Taliano A, Rallo A, Pellacani G, Richetta AG. Spesolimab for the treatment of generalized pustular psoriasis: real life experience. Ital J Dermatol Venereol. 2024 Feb;159(1):61-62. doi: 10.23736/S2784-8671.23.07628-4. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38226936.	Niewłaściwy typ badania. List do redakcji.
Morita 2025	Morita A, Zheng M, Zhang F, Shi YL, Liu X, Yamanaka K, Tada Y, Tsunemi Y, Lapadula M, Pillai N, Gao X, et al. Patient characteristics and treatment patterns in generalized pustular psoriasis (GPP): Real-world data from expanded access programs (EAPs) in Japan, China, and Argentina. J Am Acad Dermatol. 2025;93(3):AB263.	Abstrakt konferencyjny, który nie został opublikowany w formie pełnej publikacji.
Okubo 2025	Okubo Y, Okuyama R, Imafuku S, Tada Y, Yamanaka K, Sugiura K, Yamaguchi Y, Yasuda M, Sakamoto W, Saitoh M, Morita A; Study Investigators. Treatment Status for Generalized Pustular Psoriasis in Japanese Patients: A Retrospective Chart Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Jul;15(7):1883-1899. doi: 10.1007/s13555-025-01429-8. Epub 2025 May 19. PMID: 40388057; PMCID: PMC12126438.	Niewłaściwa interwencja.
Russo 2025	Russo G, Dumont S, Menzinger S, Rocher L, Laffitte E. Efficacy and safety of spesolimab in the treatment of generalized pustular psoriasis in elderly patients. Ann Dermatol Venereol. 2025 Jun;152(2):103363. doi: 10.1016/j.annder.2025.103363. Epub 2025 Mar 28. PMID: 40157140.	Niewłaściwy typ badania. Opisy przypadków.
Yeung 2025	Yeung J, Prajapati VH, Mutter E, Gooderham M. Just the facts: diagnosis and management of generalized pustular psoriasis. CJEM. 2025 Jul;27(7):514-517. doi: 10.1007/s43678-025-00883-9. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40111719; PMCID: PMC12279558.	Niewłaściwy typ badania. Opis przypadku.
Bellinato 2024	Bellinato F, Gisondi P, Dattola A, Richetta AG, Costanzo A, Valenti M, De Simone C, Marzano AV, Zussino M, Pezzolo E, Nacca M, Pellacani G, Girolomoni G. Spesolimab in patients with flare of generalized pustular psoriasis: A multicentre case-series. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024 May;38(5):e437-e439.	Niewłaściwa populacja
Yeung 2024	Yeung J, Sood S. Real-World Experience of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis Flares in Adult Patients: A Multicenter Retrospective Study. Am J Clin Dermatol. 2024 Nov 29.	Niewłaściwa populacja
Balato 2024	Balato A, Ambrogio F, Burlando M, Carrera CG, Chiricozzi A, Esposito M, Piaserico S, Teoli M, Gisondi P. Commentary: Unmet Needs in Generalized Pustular Psoriasis in Clinical Practice. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Jan;14(1):5-13.	Niewłaściwy typ badania. Opracowanie poglądowe
Rega 2024	Rega F, Trovato F, Bortone G, Pellacani G, Richetta AG, Dattola A. Therapeutic Potential of Spesolimab-Sbzo in the Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares in Adults: Evidence to Date. Psoriasis (Auckl). 2024 Mar 15;14:23-27.	Niewłaściwy typ badania. Opracowanie wtórne
Young 2024	The use of biologic medications for the treatment of cutaneous immune-related adverse events secondary to immune checkpoint inhibitors: A single-institution real-life study Young, Jade N. et al. JAAD Case Reports, Volume 43, 1 - 3	Niewłaściwa interwencja.

Opracowania wtórne

Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abduelmula 2023	Management of adult generalized pustular psoriasis using biologics: A systematic review Abduelmula, Abraham et al. Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 89, Issue 2, 417 - 419	Niewłaściwa interwencja
Potestio 2023	Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, Martora F, Guerriero L, Fornaro L, Ruggiero A, Megna M. Efficacy and safety of spesolimab for the management of generalized pustular psoriasis: a drug safety evaluation. Expert Opin Drug Saf. 2023 Jul-Dec;22(11):1003-1010. doi: 10.1080/14740338.2023.2265295. Epub 2023 Nov 28. PMID: 37768729.	Brak znamion systematyczności
Bernardo 2024	Bernardo D, Thaçi D, Torres T. Spesolimab for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. Drugs. 2024 Jan;84(1):45-58. doi: 10.1007/s40265-023-01988-0. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38114719; PMCID: PMC10789831.	Niewłaściwy typ badania Artykuł poglądowy.
Bukhari 2024	Bukhari T, Markovina M, Abduelmula A, Rankin BD, Vender R, Yeung J, Devani AR, Prajapati VH. Spesolimab, A Novel Interleukin-36 Inhibitor for Generalized Pustular Psoriasis Flares in Adult Patients. Skin Therapy Lett. 2024 Jan;29(1):1-4. PMID: 38271532.	Brak znamion systematyczności
Gwillim 2024	Gwillim EC, Nichols AJ. Spesolimab for generalized pustular psoriasis: a review of two key clinical trials supporting initial US regulatory approval. Front Immunol. 2024 Jul 22;15:1359481.	Brak znamion systematyczności
Hadeler 2021	Hadeler, E., Mosca, M., Hong, J. et al. Inpatient Management of Psoriasis: A Current Perspective and Update for Clinicians. Curr Derm Rep 10, 205-221 (2021).	Brak znamion systematyczności
Hawkes 2023	Hawkes JE, Visvanathan S, Krueger JG. The role of the interleukin-36 axis in generalized pustular psoriasis: a review of the mechanism of action of spesolimab. Front Immunol. 2023 Nov 21;14:1292941.	Brak znamion systematyczności
Hsieh 2024b	Hsieh, Chang-Yu; Tsai, Tsen-Fang*. Treatment responses of four different biologics in a patient with recurrent generalized pustular psoriasis harboring IL36RN mutation. Dermatologica Sinica 42(2):p 152-153, Apr-Jun 2024.	Niewłaściwy typ badania Opis przypadku
Hwang 2022	Hwang J, Rick J, Hsiao J, Shi VY. A review of IL-36: an emerging therapeutic target for inflammatory dermatoses. J Dermatolog Treat. 2022 Sep;33(6):2711-2722.	Brak znamion systematyczności
Ito 2024	Generalized Pustular Psoriasis (von Zumbusch) Ito, Ryosuke et al. The American Journal of Medicine, Volume 137, Issue 10, e186 - e187	Niewłaściwy typ badania Opis przypadku
Iznardo2021	Iznardo H, Puig L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: pathogenetic role and therapeutic perspectives. Expert Rev Clin Immunol. 2021 Feb;17(2):187-199.	Brak znamion systematyczności
Kodali 2023	Kodali N, Blanchard I, Kunamneni S, Lebwohl MG. Current management of generalized pustular psoriasis. Exp Dermatol. 2023 Aug;32(8):1204-1218.	Brak znamion systematyczności
Lu 2022	Lu J, Shi Y. A review of disease burden and clinical management for generalized pustular psoriasis in China. Expert Rev Clin Immunol. 2022 Oct;18(10):1023-1032.	Brak znamion systematyczności
Marson 2021	Marson JW, Snyder ML, Lebwohl MG. Newer Therapies in Psoriasis. Med Clin North Am. 2021 Jul;105(4):627-641.	Brak znamion systematyczności
Menter 2021	Menter A, Van Voorhees AS, Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Dec;11(6):1917-1929.	Brak znamion systematyczności
Morita 2024	Morita A, Okubo Y, Imafuku S, Terui T. Spesolimab, the first-in-class anti-IL-36R antibody: From bench to clinic. J Dermatol. 2024 Nov;51(11):1379-1391.	Brak znamion systematyczności
Okorie 2023	Okorie CL, Nayudu K, Nambudiri VE. Cutaneous findings and treatments in deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA): A review of the literature. Exp Dermatol. 2024 Jan;33(1):e14934.	Niewłaściwa populacja
Rivera-Díaz 2023	Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. Dermatol Ther (Heidelb). 2023 Mar;13(3):673-688.	Brak znamion systematyczności
Sachen 2022	Sachen KL, Arnold Greving CN, Towne JE. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. Cytokine. 2022 Aug;156:155897.	Brak znamion systematyczności

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Wang 2020	Wang WM, Jin HZ. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2020 Aug;19(8):969-980.	Brak znamion systematyczności
Wei 2023	Wei L, Zhang B, Wang L, Xu J, Liu A. Knowledge Mapping and Research Hotspots of Generalized Pustular Psoriasis: A Bibliometric Analysis from 2003 to 2023. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023 Dec 20;16:3629-3643.	Brak znamion systematyczności

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 48. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT04399837	Effisayil 2	Spesolimab	Placebo	Tak	Morita 2023	Zakończone
NCT03886246	Effisayil ON	Spesolimab	Brak	Nie	Brak	

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 49. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
1368-0027	Effisayil 2	Spesolimab	Placebo	Tak	Brak	Zakończone

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 50. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Effisayil 2	- Pacjenci ze znaną i udokumentowaną historią GPP według kryteriów ERASPEEN, niezależnie od statusu mutacji IL36RN, z co najmniej 2 prezentacjami umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń GPP ze świeżą krostą (nowe pojawienie się lub pogorszenie) w przeszłości; - Pacjenci z wynikiem 0 lub 1 w skali GPPGA podczas badań przesiewowych i randomizacji; - Pacjenci nieleczeni jednocześnie na GPP w momencie randomizacji musieli mieć co najmniej dwa przypadki zaostrzenia GPP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu ostatniego roku, z których co najmniej jeden wykazywał gorączkę i/lub podwyższone CRP i/lub podwyższone WBC, i/lub osłabienie i/lub bóle mięśni; - Pacjenci nieleczeni jednocześnie na GPP w momencie randomizacji, ale którzy byli leczeni jednocześnie na GPP do czasu krótko przed randomizacją (≤ 12 tygodni przed randomizacją), ci pacjenci muszą mieć historię zaostrzenia podczas jednoczesnego leczenia na GPP lub w przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia jednocześnie przyjmowanego leku; - Pacjenci stosujący jednocześnie leczenie retinoidami i/lub metotreksatem i/lub cyklosporyną muszą przerwać leczenie w dniu randomizacji. Pacjenci ci muszą mieć historię zaostrzeń podczas jednoczesnego leczenia na GPP lub w przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia tych jednocześnie stosowanych leków; - Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku od 12 do 75 lat w momencie badania przesiewowego. W przypadku wszystkich pacjentów wymagana jest minimalna waga 40 kg; - Podpisana i opatrzona datą pisemna świadoma zgoda i zgoda zgodnie z ICH-GCP i lokalnymi przepisami przed dopuszczeniem do badania; - Kobiety w wieku rozrodczym muszą być gotowe i zdolne do stosowania wysoce skutecznych metod kontroli urodzeń zgodnie z ICH M3, które skutkują niskim wskaźnikiem niepowodzeń wynoszącym mniej niż 1% rocznie, gdy są stosowane konsekwentnie i prawidłowo.	- Pacjenci z zespołem SAPHO (<i>Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis</i>); - Pacjenci z pierwotną erythrodermiczną łuszczycą zwykłą; - Ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba wątroby, zdefiniowana jako >3-krotne podwyższenie górnej granicy normy (GGN) aminotransferazy asparaginianowej (AST) lub aminotransferazy alaninowej (ALT) lub fosfatazy alkalicznej, lub >2-krotne podwyższenie GGN bilirubiny całkowitej; - Leczenie: - jakikolwiek lekami podlegającymi ograniczeniom, jak określono w CTP, lub jakikolwiek lekami uznanymi za mogące zakłócić bezpieczny przebieg badania, zgodnie z oceną badacza, - jakakolwiek wcześniejsza ekspozycja na BI 655130 lub inny biologiczny inhibitor IL36R; - Zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych (np. niedawne zakażenie ropotwórcze, jakikolwiek wrodzony lub nabyty niedobór odporności (np. HIV), przeszczep narządu lub komórek macierzystych w przeszłości), zgodnie z oceną badacza; - Istotne przewlekłe lub ostre infekcje, w tym aktywna gruźlica, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub wirusowe zapalenie wątroby w momencie randomizacji. Pacjent może zostać poddany ponownemu badaniu przesiewowemu, jeśli był leczony i został wyleczony z ostrej infekcji; - Aktywna lub utajona gruźlica (TB): - Należy wykluczyć pacjentów z aktywną gruźlicą,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		○ Pacjenci z dodatnim wynikiem testu QuantiFERON® (lub, jeśli dotyczy, T-Spot®) na gruźlicę podczas badań przesiewowych są wykluczeni, chyba że u pacjenta wcześniej zdiagnozowano aktywną lub utajoną gruźlicę i zakończył on odpowiednie leczenie według uznania lokalnego badacza w ciągu ostatnich 3 lat i najpóźniej w momencie badania przesiewowego (tj. 2 do 4 tygodni przed podaniem badanego leku); pacjenci mogą zostać ponownie przebadani raz, aby spełnić to kryterium), ○ Pacjenci z podejrzeniem fałszywie dodatniego lub nieokreślonego wyniku testu QuantiFERON® (lub, w stosownych przypadkach, T-Spot®) na gruźlicę mogą zostać poddani ponownemu badaniu jeden raz, ○ Jeśli test QuantiFERON® (lub, jeśli ma to zastosowanie, T-Spot®) na gruźlicę nie jest dostępny lub daje nieokreślone wyniki po powtórnych badaniu, można wykonać tuberkulinowy test skórny (TST): Reakcja TST ≥ 10 mm (≥ 5 mm w przypadku przyjmowania ≥ 15 mg/d prednizonu lub jego odpowiednika) jest uznawana za dodatnią; • Historia alergii/nadwrażliwości na podawany ogólnoustrojowo badany lek lub jego substancje pomocnicze; • Wszelkie udokumentowane aktywne lub podejrzone nowotwory złośliwe lub historia nowotworu złośliwego w ciągu pięciu lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy; • Obecnie zapisani do innego badania eksperymentalnego urządzenia lub leku lub mniej niż 30 dni od zakończenia innego badania eksperymentalnego urządzenia lub leku lub otrzymujący inne eksperymentalne leczenie. Wyjątek: Pacjenci w badaniu Effisayil 1, którzy byli w okresie przesiewowym i którzy nie mieli szansy na randomizację do badania Effisayil 1 ze względu na osiągnięcie docelowej liczby pacjentów zrandomizowanych w badaniu lub którzy nie kwalifikowali się do randomizacji do badania Effisayil 1, mogli zostać zapisani do badania Effisayil 2, jeśli spełnili wszystkie kryteria włączenia/wykluczenia;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Kobiety, które były w ciąży, karmiły piersią lub planowały zajść w ciążę w trakcie badania. Kobiety, które przestały karmić piersią przed podaniem badanego leku, nie musiały być wykluczane z udziału; musiały powstrzymać się od karmienia piersią przez 16 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku; • Duży zabieg chirurgiczny (duży według oceny badacza) przeprowadzony w ciągu 12 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku badanego lub zaplanowany w trakcie badania, np. wymiana stawu biodrowego, usunięcie tętniaka, podwiązanie żołądka; • Dowody obecnej lub przeszłej choroby, stanu medycznego (w tym przewlekłego nadużywania alkoholu lub narkotyków, zastoinowej choroby serca lub jakiegokolwiek stanu) innego niż GPP, zabiegu chirurgicznego, problemów psychiatrycznych lub społecznych, wyników badania lekarskiego (w tym parametrów życiowych i elektrokardiogramu) lub wartości laboratoryjnych podczas badania przesiewowego wykraczających poza zakres referencyjny, które zdaniem badacza były klinicznie istotne i mogłyby sprawić, że uczestnik badania nie będzie mógł przestrzegać protokołu, stosować się do wszystkich wizyt/procedur badawczych lub ukończyć badania, narazić na szwank bezpieczeństwo pacjenta lub jakość danych.

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *generalized pustular psoriasis*); GPPGA - ogólna ocena nasilenia łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*); ERASPEN - Europejska Grupa Badawcza ds. Łuszczycy Krostkowej (ang. *European Rare And Severe Psoriasis Expert Network*); ICH GCP - Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji Dobrych Praktyk Klinicznych (ang. *International Council for Harmonisation of Good Clinical Practice*); CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); WBC - liczba białych krwinek (ang. *white blood cell count*); SAPHO - zespół zapalenia błony maziowej, trądziku, krostkowicy, hiperostozy i zapalenia kości (ang. *Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); TB - gruźlica (ang. *tuberculosis*); TST - test skórny tuberkulinowy (ang. *tuberculin skin test*); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); CTP - plan prób klinicznych (ang. *clinical trial protocol*); BI 655130 - inhibitor biologiczny IL36R (ang. *biologic inhibitor of IL-36 receptor*); QuantiFERON® - test diagnostyczny na gruźlicę (ang. *QuantiFERON tuberculosis test*); T-Spot® - test diagnostyczny na gruźlicę (ang. *T-Spot tuberculosis test*); GGN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); IL36RN - gen receptora interleukiny-36 (ang. *interleukin-36 receptor antagonist gene*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 51. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [średnia (SD)]	Waga - kg [średnia (SD)]	BMI, kg/m ² [średnia (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Rasa [n (%)]		Łączny wynik GPPGA [n (%)]				Podskala krost GPPGA [n (%)]					Mediana całkowitego wyniku GPPASI (IQR/SD)	Mutacja IL36RN [n (%)]		
						Azjatycka	Biała	0	1	3	4	0	1	2	3	4		Tak	Nie	Nieznany
Effisayil 2	Spesolimab - niska dawka N = 31	38,9 (16,5)	-	26,9 (7,2)	11 (35)	20 (65)	11 (35)	2 (6)	29 (94)	-	-	-	-	-	-	-	3,03 (3,48)	7 (23)	17 (55)	7 (23)**
	Spesolimab - średnia dawka N = 31	42,9 (16,7)	-	27,4 (8,8)	11 (35)	21 (68)	10 (32)	8 (26)	23 (74)	-	-	-	-	-	-	-	3,12 (4,16)	10 (32)	15 (48)	6 (19)**
	Spesolimab - wysoka dawka N = 30	40,2 (16,4)	-	25,6 (7,3)	12 (40)	21 (70)	9 (30)	3 (10)	27 (90)	-	-	-	-	-	-	-	3,92 (4,42)	7 (23)	19 (63)	4 (13)**
	Placebo n = 31	39,5 (14,0)	-	26,9 (8,3)	13 (42)	17 (55)	14 (45)	4 (13)	27 (87)	-	-	-	-	-	-	-	3,11 (2,81)	4 (13)	22 (71)	5 (16)**

* W dniu zablokowania bazy danych (18 stycznia 2021 r.) sekwencjonowanie DNA (Illumina MiSeq) nie zostało jeszcze zakończone u trzech pacjentów, a próbek od siedmiu pacjentów brakowało.

** Status mutacji IL36RN nie był znany u pacjentów, od których nie pobrano próbki krwi.

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); n - liczba pacjentów; IQR - przedział międzykwartylowy; GPPGA - Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; GPPASI - Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index.; BMI - Wskaźnik masy ciała (ang. Body mass index).

Tab. 52. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Wyjściowa temperatura ciała [n (%)]**	Wyjściowa liczba leukocytów [n (%)]***†	Wyjściowa wartość CRP [n (%)]***‡	Wynik DLQI (IQR)	Wynik w skali PSS (IQR)	Mediana bólu w skali VAS (IQR)		Mutacja CARD14 [n (%)]^#
---------	------------------	---------------------------------------	---	-----------------------------------	------------------	-------------------------	--------------------------------	--	--------------------------

		<38,5 °C	≥38,5 °C	<10,000 µL	≥10,000 µL	≥3 mg/L- <70 mg/L	≥70 mg/L				Mediana wyniku w skali FACIT-F (IQR)	Tak	Nie	b.d.
Effisayil 2	Spesolimab - niska dawka N = 31	-	-	-	-	-	-	7,6 (6,7)\$	4,1 (3,8)\$	-	-	-	-	-
	Spesolimab - średnia dawka N = 31	-	-	-	-	-	-	6,6 (5,6)\$	3,9 (2,9)\$	-	-	-	-	-
	Spesolimab - wysoka dawka N = 30	-	-	-	-	-	-	11,1 (6,9)\$	5,3 (3,8)\$	-	-	-	-	-
	Placebo n = 31	-	-	-	-	-	-	7,2 (5,6)\$	3,6 (2,9)\$	-	-	-	-	-

* Mediana (95% CI)

\$ Średnia (SD)

** Do badania włączono łącznie 52 pacjentów; 34 w ramieniu ze spesolimabem i 18 w ramieniu z placebo.

† U czterech pacjentów brakowało wartości wyjściowych.

‡ U pięciu pacjentów brakowało wartości wyjściowych.

§ Grupa spesolimabu obejmuje łącznie 34 pacjentów; u jednego pacjenta brakowało wartości wyjściowych.

^ Pacjenci z wynikiem dodatnim mieli heterozygotyczne mutacje (dwie p.Ser200Asn; jedna p.Arg682Trp; jedna p.Pro506Leu; jedna p.Ser539Arg). Jeden pacjent w ramieniu spesolimabu był nosicielem podwójnych mutacji CARD14 i IL36RN (odpowiednio p.Ser200Asn i p.Ser113Leu).

Pacjent z wynikiem dodatnim miał mutację heterozygotyczną (p.Phe4Cys). Jeden pacjent w ramieniu spesolimabu był nosicielem podwójnych mutacji AP1S3 i IL36RN (odpowiednio p.Phe4Cys i p.Leu27Pro).

CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); n - liczba pacjentów; IQR - przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); DLQI - wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*); PSS - skala oceny objawów łuszczycy (ang. *Psoriasis Symptom Scale*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); FACIT-F - funkcjonalna ocena terapii chorób przewlekłych - skala oceny zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*); b.d. - brak danych

Tab. 53 Wyjściowe dane demograficzne c.d. 2.

Badanie		Mutacja AP1S3 [n (%)]#	Pochodzenie [n (%)]					Czas od pierwszej diagnozy
---------	--	---------------------------	---------------------	--	--	--	--	-------------------------------

	Grupa badana (n)	Tak	Nie	b.d.	US	Azja	Europa	Afryka	Jednoczesne stosowanie ogólnoustrojowych leków na GPP podczas randomizacji [n (%)]	Jednoczesna łuszczyca plackowata na początku badania [n (%)]†	Historyczne zastosowanie co najmniej jednej terapii biologicznej [n (%)]	Historyczna liczba flar w roku [średnia (SD)]	≤1 rok	>1 do ≤5 lat	>5 do ≤10 lat	>10 lat
Effisayil 2	Spesolimab - niska dawka N = 31	-	-	-	-	-	-	-	25 (81)	10 (32)	5 (16)	2,7 (2,3)	5 (16)	4 (13)	4 (13)	3 (10)
	Spesolimab - średnia dawka N = 31	-	-	-	-	-	-	-	23 (74)	7 (23)	8 (26)	1,9 (0,9)	6 (19)	9 (29)	9 (30)	10 (32)
	Spesolimab - wysoka dawka N = 30	-	-	-	-	-	-	-	22 (73)	7 (23)	6 (20)	2,4 (1,9)	6 (19)	8 (26)	8 (27)	7 (23)
	Placebo n = 31	-	-	-	-	-	-	-	22 (71)	10 (32)	9 (29)	2,4 (1,2)	14 (45)	10 (32)	9 (30)	11 (35)

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); n - liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

Pacjent z wynikiem dodatnim miał mutację heterozygotyczną (p.Phe4Cys). Jeden pacjent w ramieniu spesolimabu był nosicielem podwójnych mutacji AP1S3 i IL36RN (odpowiednio p.Phe4Cys i p.Leu27Pro).

†Obecność współistniejącej łuszczycy plackowatej oparta była na badaniu klinicznym badacza w momencie włączenia do badania

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 54. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
Effisayil 2	Spesolimab - niska dawka	31	31	31	32	4	0	0	0	0	2 (50)	0	2 (50)
	Spesolimab - średnia dawka	31	31	31	31	3	0	0	0	0	1 (13)	0	2 (67)
	Spesolimab - wysoka dawka	30	30	30	30	4	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (75)
	Placebo	31	31	31	30	1	0	0	0	0	1 (100)	0	0

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 55. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe		
Effisayil 2	Czas do pierwszego zaostrzenia GPP	Zaostrzenie GPP zdefiniowano jako wzrost wyniku w skali GPPGA o ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowej i składowej krostkowej GPPGA ≥ 2 do 48. tygodnia. Stosowanie leków ratunkowych lub zaleconego przez badacza standardu opieki (SoC) w przypadku pogorszenia GPP uznano za początek zaostrzenia GPP.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe		
Effisayil 2	Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia	Podano odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem GPP do 48. tygodnia.
Jakość życia		
Effisayil 2	Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia	Pogorszenie w skali PSS do 48. tygodnia zdefiniowano jako 4-punktowy wzrost całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej. Przyjęcie leku ratunkowego lub przepisane przez badacza SoC w przypadku pogorszenia GPP uznawano za początek pogorszenia.
Effisayil 2	Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia	Pogorszenie DLQI do 48. tygodnia zdefiniowano jako 4-punktowy wzrost całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej. Przyjęcie leku ratunkowego lub przepisane przez badacza SoC w przypadku pogorszenia GPP uznawano za początek pogorszenia.
Bezpieczeństwo		
Effisayil 2	Zdarzenia niepożądane	odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, w tym z poważnymi.
		odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *generalized pustular psoriasis*); GPPGA - ogólna ocena nasilenia łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*); SoC - standard opieki (ang. *standard of care*); GPPASI - wskaźnik nasilenia i powierzchni łuszczycy krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*); FACIT-Fatigue - kwestionariusz oceny zmęczenia FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*); PSS - skala objawów łuszczycy (ang. *Psoriasis Symptom Scale*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); DLQI - wskaźnik jakości życia związany z chorobą skóry (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 56. Metodyka badań.

Badanie	Effisayil 2
Metoda badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	60 ośrodki w 20 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	Spesolimab - niska dawka - 31/31/32 Spesolimab - średnia dawka - 31/31/31 Spesolimab - wysoka dawka - 30/30/30 Placebo - 31/31/30
Czas obserwacji	Analiza skuteczności: do 48 tygodni. Analiza bezpieczeństwa: do 48 tygodni.
Populacja	Pacjenci w wieku od 12 do 75 lat z udokumentowaną historią GPP zgodnie z kryteriami Europejskiej Sieci Ekspertów ds. Rzadkiej i Ciężkiej Łuszczycy, z historią co najmniej dwóch zaostrzeń GPP i wynikiem 0 lub 1 w GPP Physician Global Assessment (GPPGA) podczas badania przesiewowego.
Porównywane interwencje	Grupy badane: - wysoka dawka: całkowita dawka nasycająca 600 mg w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące 300 mg s.c. co 4 tygodnie, - średnia dawka: całkowita dawka nasycająca 600 mg w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące 300 mg s.c. co 12 tygodni, - niska dawka: całkowita dawka nasycająca 300 mg w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące 150 mg s.c. co 12 tygodni. Grupa kontrolna: dawka nasycająca placebo odpowiadającego spesolimabowi w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące placebo odpowiadającym spesolimabowi
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim.
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	Superiority

GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. generalized pustular psoriasis).

Tab. 57. EFFISAYIL™ ON (NCT03886246) - zestawienie tabelaryczne (charakterystyka, metodyka, populacja, punkty końcowe)

Element	Informacje (EFFISAYIL™ ON)
Identyfikacja badania	- Nazwa/tytuł: Effisayil™ ON: An Open-label, Long Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Spesolimab Treatment in Patients With Generalized Pustular Psoriasis (GPP). - Rejestr: ClinicalTrials.gov, numer: NCT03886246. - Sponsor: Boehringer Ingelheim.
Faza i typ	Faza 2; badanie interwencyjne, otwarte (open-label), długoterminowe przedłużenie wcześniejszych prób ze spesolimabem (Effisayil 1 i 2).
Cel badania (wg źródeł)	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeniom u pacjentów z GPP.
Projekt i schemat	- Badanie nierandomizowane - Dobór schematu dawkowania zależny od odpowiedzi w badaniu poprzedzającym.

Populacja	Wiek: 12-75 lat. Uczestnicy z rozpoznaniem GPP, którzy zakończyli okres leczenia w poprzednich badaniach spesolimabu (Effisayil 1 i 2) i mogli kontynuować terapię.
Wielkość próby i status (wg rejestru NCT)	- Planowana/uzyskana liczebność: 131 - Status: Aktywne, bez rekrutacji. - Estymowany czas zakończenia: 27 kwietnia 2028.
Interwencja - lek	Spesolimab (podskórnie, SC) w leczeniu podtrzymującym; w przypadku wystąpienia zaostrzenia - możliwość leczenia zaostrzenia dawką dożylną (IV) zgodnie z protokołem
Dobór dawkowania / ramiona w EFFISAYIL™ ON	- Dobór dawki na podstawie odpowiedzi w poprzednim badaniu: - Pacjenci, którzy nie wymagali otwartego leczenia flary spesolimabem 900 mg IV w badaniu poprzedzającym (lub otrzymywali placebo) - otrzymywali spesolimab 300 mg SC co 12 tygodni (q12w). - Pacjenci, którzy wymagali leczenia flary spesolimabem 900 mg IV w badaniu poprzedzającym - otrzymywali intensywniejszy schemat: spesolimab 300 mg SC co 4 tygodnie (q4w). - Schemat mógł być eskalowany lub deeskalowany zgodnie z kryteriami opartymi o zmiany GPPGA (wynik całkowity i podskala krost) oraz historię flar.
Czas trwania	Okres leczenia do 252 tygodni (ok. 5 lat), z przewidzianą obserwacją po zakończeniu (w materiałach: follow-up 16 tygodni).
Definicja zaostrzenia	Zaostrzenie GPP definiowane jako wzrost wyniku całkowitego GPPGA i nasilenia krost (podskala krost) zgodnie z kryteriami protokołu; w materiale wskazano m.in. progi wzrostu GPPGA i podskali krost (np. ≥ 2 punkty).
Punkty końcowe - główne	Pierwotny punkt końcowy: zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) oceniane do tygodnia 252.
Punkty końcowe - wtórne	Wtórne punkty końcowe: (1) ponowne wystąpienie flary GPP oraz (2) czas do osiągnięcia wyniku GPPGA 0 lub 1.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

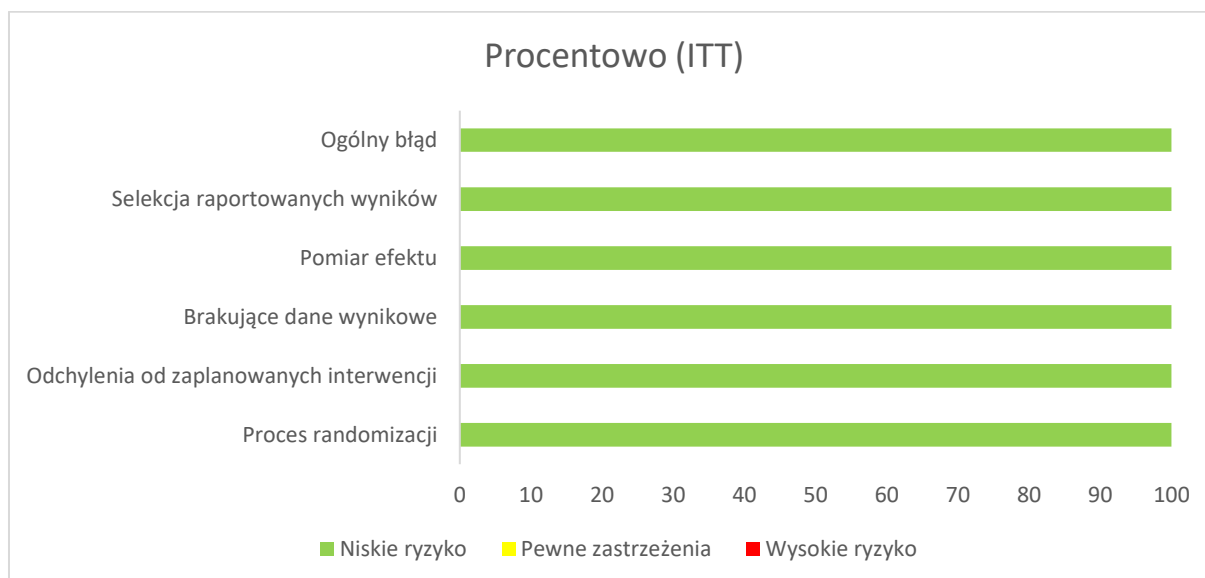
Badania z randomizacją

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale 3.4. Na Rys. 8 i Rys. 9 podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny w zapobieganiu zaostrzeń.

Rys. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - zapobieganie zaostrzeń.



Rys. 9. Procentowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – zapobieganie zaostrzeń.



Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 58. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Puig 2024	Vilaça 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.	Nie	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Puig 2024	Vilaça 2024
- przeszukać rejestry badań, - skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, - w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, - przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.		
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub - dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak	Nie
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub - dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Nie	Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: - populacje, - interwencje, - komparatory, - efekty zdrowotne, - projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: - szczegółowo opisać populacje, - szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), - opisać warunki badania, - zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Nie	Nie
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Puig 2024	Vilaça 2024
Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji, oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - czynników zakłócających, oraz - błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.		
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: - stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz - badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: - stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz - statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, - osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy

Ocena jakości badań wtórnych	Puig 2024	Vilaça 2024
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.		
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Nie	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Nie	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Ocena jakości badań wtórnych	Puig 2024	Vilaça 2024
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. - Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.		

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 31.07.2020 r.].

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 59. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 60. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa spesolimabu (Spevigo®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration*, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 15.12.2025 r.

Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA)

Zidentyfikowano specjalne ostrzeżenia załączone do charakterystyki produktu leczniczego [ChPL Spevigo®]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_pl.pdf

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Spesolimab może zwiększać ryzyko zakażeń.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającym zakażeniem w wywiadzie należy rozważyć potencjalne ryzyko i spodziewane korzyści kliniczne z leczenia, zanim zaleci się im spesolimab. Nie należy rozpoczynać leczenia spesolimabem u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie zakażenia po otrzymaniu spesolimabu.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia spesolimabem pacjentów należy ocenić w kierunku zakażenia gruźlicą.

Spesolimab jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z czynną gruźlicą.

Przed rozpoczęciem leczenia spesolimabem należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej u pacjentów z utajoną gruźlicą, gruźlicą w wywiadzie lub możliwym wcześniejszym narażeniem na kontakt z chorymi na czynną gruźlicę, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia. Po otrzymaniu spesolimabu pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy.

Nadwrażliwość i reakcje związane z infuzją

W przypadku podawania przeciwciał monoklonalnych, takich jak spesolimab, mogą wystąpić nadwrażliwość i reakcje związane z infuzją. Nadwrażliwość może obejmować reakcje typu natychmiastowego, takie jak anafilaksja, oraz reakcje opóźnione, takie jak reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów anafilaksji lub innej ciężkiej nadwrażliwości należy natychmiast przerwać stosowanie spesolimabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

W przypadku wystąpienia u pacjenta nadwrażliwości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu podczas infuzji leczenie należy przerwać i rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia (np. ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy). Po ustąpieniu reakcji podawanie infuzji można rozpocząć ponownie ze zmniejszoną szybkością, stopniowo ją zwiększając, w celu zakończenia infuzji.

Stosowanie u pacjentów z zaostrzeniem GPP bezpośrednio zagrażającym życiu

Brak doświadczenia ze stosowaniem spesolimabu u pacjentów z zaostrzeniem GPP bezpośrednio zagrażającym życiu lub zaostrzeniem wymagającym intensywnej opieki medycznej.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu GPP

Nie przeprowadzono systematycznej oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności spesolimabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi.

W badaniu klinicznym dotyczącym leczenia zaostrzeń GPP w przypadku większości innych leków (leków biologicznych, innych ogólnoustrojowych leków immunomodulujących) obowiązywał okres wypłukiwania, z kolei niektóre leki odstawiano przed rozpoczęciem leczenia spesolimabem bez zachowania wymaganego okresu wypłukiwania (metotreksat, cyklosporyna, retinoidy, leki o działaniu miejscowym).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i spesolimabu. Podczas rozpoczynania leczenia spesolimabem należy odstawić inne leki stosowane w leczeniu GPP. Nie należy stosować jednocześnie innych leków (np. ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych) w celu leczenia zaostrzenia.

Powtórne leczenie

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w przypadku powtórnego leczenia spesolimabem kolejnego nowego zaostrzenia. Dostępne są dane dotyczące pięciu pacjentów z GPP, którzy otrzymali powtórne leczenie z powodu kolejnego nowego zaostrzenia i byli obserwowani przez co najmniej 8 tygodni.

Szczepienia

Nie wiadomo, czy spesolimab wpływa na skuteczność szczepionek.

Brak danych dotyczących potencjalnego wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących spesolimab. Odstęp czasu między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia spesolimabem powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie. Nie należy podawać żywych szczepionek przez co najmniej 16 tygodni od zakończenia leczenia spesolimabem.

Neuropatia obwodowa

Zagrożenie wystąpieniem neuropatii obwodowej podczas stosowania spesolimabu jest nieznane. Przypadki neuropatii obwodowej zgłaszano w badaniach klinicznych spesolimabu. Lekarze powinni zwracać uwagę na potencjalne objawy wystąpienia neuropatii obwodowej.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Brak informacji

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA)

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zidentyfikowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania spesolimabu (*Highlights of Prescribing Informations*). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf

Zakażenia

Produkt Spevigo może zwiększać ryzyko zakażeń. Podczas tygodniowego okresu kontrolowanego placebo w badaniu Effisayil-1, zakażenia odnotowano u 14% pacjentów leczonych produktem Spevigo w porównaniu z 6% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów z przewlekłą infekcją lub nawracającą infekcją w wywiadzie należy rozważyć potencjalne ryzyko i oczekiwane korzyści kliniczne z leczenia przed przepisaniem leku Spevigo. Leczenie produktem Spevigo nie jest zalecane u pacjentów z jakąkolwiek klinicznie istotną aktywną infekcją, dopóki infekcja nie ustąpi lub nie zostanie odpowiednio wyleczona.

Należy poinstruować pacjentów, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli po leczeniu produktem Spevigo wystąpią oznaki lub objawy klinicznie istotnego zakażenia.

Ryzyko gruźlicy

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Spevigo należy ocenić pacjentów pod kątem zakażenia gruźlicą. Nie podawać produktu Spevigo pacjentom z aktywnym zakażeniem gruźlicą.

Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu Spevigo u pacjentów z utajoną gruźlicą lub gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia. Należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów czynnej gruźlicy w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem Spevigo.

Nadwrażliwość i reakcje związane z infuzją

Reakcje nadwrażliwości związane ze stosowaniem produktu Spevigo mogą obejmować reakcje natychmiastowe, takie jak anafilaksja, oraz reakcje opóźnione, takie jak reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

DRESS została zgłoszona w badaniach klinicznych spesolimabu u pacjentów z GPP.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy anafilaksji lub innej poważnej nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Spevigo i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Jeśli u pacjenta wystąpią łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją, należy przerwać infuzję produktu Spevigo i rozważyć odpowiednie leczenie (np. ogólnoustrojowe leki przeciwhistaminowe i/lub kortykosteroidy). Po ustąpieniu reakcji można wznowić infuzję z mniejszą szybkością i stopniowo zwiększać ją do zakończenia infuzji.

Szczepienia

Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów leczonych produktem Spevigo. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów leczonych produktem Spevigo, którzy niedawno otrzymali żywe szczepionki wirusowe lub bakteryjne.

Lareb

Brak informacji

Brytyjska agencja ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)

Brak informacji

Europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports)

Patrz 6.1.1.1

Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration*, TGA)

Zastrzeżenia TGA są tożsame z zastrzeżeniami EMA (*Australian Product Information*).
Dostęp: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-07/auspar-spevigo-240703-pi.pdf>.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 61. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne katagoryczne.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapobieganie zaostrzeń									
Effisayil 2	Odsetek pacjentów z wystąpieniem co najmniej jednego zaostrzenia GPP†	48. tydzień	4/30 (13,3%)	16/31 (51,6%)	0,14 (0,04; 0,51)	0,0027	-0,38 (-0,60; -0,17)	<0,001	2,61 (1,68; 5,92)
Effisayil 2****	Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥4-punktową poprawą w skali DLQI	48. tydzień	11/29 (37,9%)	8/31 (25,8%)	1,76 (0,58; 5,28)	0,3153	0,12 (-0,11; 0,36)	0,311	-
Effisayil 2****	Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI	48. tydzień	7/29 (24,1%)	1/31 (3,2%)	9,55 (1,09; 83,30)	0,0412	0,21 (0,04; 0,38)	0,015	4,78 (2,65; 24,15)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GPPGA - Ocena uogólnionej łuszczyca krostkowej (ang. *Generalized Pustular Psoriasis Physician's Global Assessment*); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); DLQI - Indeks Jakości Życia Dermatologicznego (ang. *Dermatology Life Quality Index*); PSS - skala objawów łuszczyca (ang. *Psoriasis Symptom Scale*).

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych

****Wyniki pochodzą z abstraktu Gottlieb 2024.

† Zastosowano imputację brakujących danych.

Tab. 62. Podsumowanie wyników - wyrażone jako HR.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
			n (%)	N	n (%)	N		
Zapobieganie zaostrzeń								
Effisayil 2	Czas do pierwszego zaostrzenia GPP	48. tydzień	4 (13,3%)	30	16 (51,6%)	31	0,16 (0,05l 0,54)	0,0005
Effisayil 2	Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS	48. tydzień	10 (33,3%)	30	20 (64,5%)	31	0,42 (0,20; 0,91)	0,013

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja		Komparator		HR (95% CI)	Wartość p
			n (%)	N	n (%)	N		
Effisayil 2	Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI	48. tydzień	7 (23,3%)	30	20 (64,5%)	31	0,26 (0,11; 0,62)	0,0010*

HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*); GPP - uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); ; PSS - *Psoriasis Severity Score*; DLQI - Indeks Jakości Życia w Dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

*Wartość p nominalna; istotność statystyczna nie została osiągnięta w poprzednich rodzinach w hierarchii testowania statystycznego.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dotyczące spesolimabu) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].	20
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dotyczące technologii opcjonalnych) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	21
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	24
Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	26
Rys. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dotyczące komparatorów) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	29
Rys. 6. Odsetek pacjentów z DLQI równym 0 lub 1 podczas wszystkich wizyt do 48. tygodnia.	71
Rys. 7. Odsetek pacjentów z trwałą poprawą DLQI i GPPGA.	71
Rys. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - zapobieganie zaostrzeń.	113
Rys. 9. Procentowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – zapobieganie zaostrzeń.	113

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF).....	7
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	9
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym - technologie opcjonalne.	13
Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 7. Opracowania wtórne.	31
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	34
Tab. 9. Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia.	37
Tab. 10. Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia.	37
Tab. 11. Odsetek pacjentów z wystąpieniem co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia*.	38
Tab. 12. Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥ 4 -punktową poprawą w skali DLQI do 48. tygodnia.	38
Tab. 13. Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI do 48. tygodnia.	38
Tab. 14. Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia.	39
Tab. 15. Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia.	39
Tab. 16. Profil bezpieczeństwa w badaniu Effisayil 2.	40
Tab. 17. Acytretyna - podsumowanie badań nad leczeniem uogólnionej łuszczycy krostkowej.	42
Tab. 18. Cyklosporyna - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	44
Tab. 19. Adalimumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	46
Tab. 20. Etanercept - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	48
Tab. 21. Infliksymab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	50
Tab. 22. Bimekizumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	53
Tab. 23. Iksekizumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	56
Tab. 24. Sekukinumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	60

Tab. 25. Guselkumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	65
Tab. 26. Ryzankizumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	67
Tab. 27. Ustekinumab - podsumowanie badań nad zapobieganiem zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej.	68
Tab. 28. Odsetek pacjentów z otwartej fazy badania Effisayil ON z zaostrzeniami lub z odpowiedzią na leczenie.	72
Tab. 29. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 15.12.2025) [<i>adrreports.eu</i>].	72
Tab. 30. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 15.12.2025) [<i>vigiaccess.org</i>].	73
Tab. 31. Podsumowanie wyników - zmienne katagoryczne.	77
Tab. 32. Podsumowanie wyników - wyrażone jako HR.	77
Tab. 33. Podsumowanie wyników - bezpieczeństwo.	78
Tab. 34. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile) - zapobieganie zaostrzeń.	81
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025 – strategia dla spesolimabu....	83
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 04.12.2025 – strategia dla spesolimabu.	83
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Embase, 04.12.2025 – strategia dla spesolimabu.	83
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 04.12.2025 – strategia dla komparatorów.	84
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 04.12.2025 – strategia dla komparatorów..	86
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej w bazie Embase, 04.12.2025 – strategia dla komparatorów.	89
Tab. 41. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.....	90
Tab. 42. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.	90
Tab. 43. Zestawienie publikacji uwzględnionych w opisie dostępnych dowodów klinicznych dla technologii opcjonalnych.....	91
Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne dotyczące spesolimabu.....	96
Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne dotyczące komparatorów. ...	97
Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	99
Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	100
Tab. 48. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	102

Tab. 49. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	102
Tab. 50. Kryteria włączenia i wykluczenia.	103
Tab. 51. Wyjściowe dane demograficzne.	106
Tab. 52. Wyjściowe dane demograficzne c.d.	106
Tab. 53 Wyjściowe dane demograficzne c.d. 2.	107
Tab. 54. Przyczyny nieukończenia badania.	109
Tab. 55. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	110
Tab. 56. Metodyka badań.	111
Tab. 57. EFFISAYIL™ ON (NCT03886246) - zestawienie tabelaryczne (charakterystyka, metodyka, populacja, punkty końcowe).....	111
Tab. 58. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	114
Tab. 59. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	119
Tab. 60. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	119
Tab. 61. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne kategoryczne.	125
Tab. 62. Podsumowanie wyników - wyrażone jako HR.	125

Bibliografia

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 16.01.2025].
Meinardi 1987	Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. Meinardi MMHM, Westerhof W, Bos JD. Br J Dermatol. 1990;123(2): 269-270
Georgesesen 2017	Georgesesen C, Wildman H, Wang X, Magro C. Pediatric pustular psoriasis responsive to cyclosporine bridged to etanercept: A treatment approach. Dermatol Online J. 2017 Nov 15;23(11):13030/qt9787b6c0. PMID: 29447638.
Vine 2012	Vine K, Votava HJ, Smith BL. Generalized pustular psoriasis of Zambusch: case report of successful disease control with cyclosporine and etanercept. Cutis. 2012 Sep;90(3):132-6. PMID: 23094312.
Meinardi 1987	Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. Meinardi MMHM, Westerhof W, Bos JD. Br J Dermatol. 1990;123(2): 269-270
Georgesesen 2017	Georgesesen C, Wildman H, Wang X, Magro C. Pediatric pustular psoriasis responsive to cyclosporine bridged to etanercept: A treatment approach. Dermatol Online J. 2017 Nov 15;23(11):13030/qt9787b6c0. PMID: 29447638.
Vine 2012	Vine K, Votava HJ, Smith BL. Generalized pustular psoriasis of Zambusch: case report of successful disease control with cyclosporine and etanercept. Cutis. 2012 Sep;90(3):132-6. PMID: 23094312.
Collins 1992	Collins P, Rogers S. The efficacy of methotrexate in psoriasis--a review of 40 cases. Clin Exp Dermatol. 1992 Jul;17(4):257-60. doi: 10.1111/j.1365-2230.1992.tb02161.x. PMID: 1451315.
Teoh 2015	Teoh YL, Tay YK. Generalized pustular psoriasis with a novel mutation of interleukin-36 receptor antagonist, responding to methotrexate. JAAD Case Rep. 2015 Feb 5;1(2):51-3. doi: 10.1016/j.jdc.2014.12.007. PMID: 27051681; PMCID: PMC4802561.
Callen 2005	Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. J Dermatolog Treat. 2005;16(5-6):350-2.
Du 2022	Du Y, Yan Q, Chen M, Dong Z, Wang F. Efficacy of adalimumab in pediatric generalized pustular psoriasis: case series and literature review. J Dermatolog Treat. 2022 Sep;33(6):2862-2868.
Hansel 2020	Hansel, Katharina & Marietti, Rossella & Tramontana, Marta & Bianchi, Leonardo & Romita, Paolo & Giuffrida, Roberta & Luca, Stingeni. (2020). Childhood generalized pustular psoriasis: Successful long-term treatment with adalimumab. Dermatologic Therapy. 33. 10.1111/dth.13294.
Zangrilli 2008	Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. J Dermatolog Treat. 2008;19(3):185-7.
Okubo 2025	Okubo Y, Tada Y, Takahashi H, Abe M, Yamanaka K, Tilt N, Cross N, Deherder D, Matano M, Nakagawa H. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Japanese Patients with Generalised Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis: 3-Year Results from BE BRIGHT, a Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Oct;15(10):2947-2966.
Hagino 2023	Hagino T, Saeki H, Kanda N. Two cases of generalized pustular psoriasis successfully treated with bimekizumab. J Dermatol. 2023 Oct;50(10):e357-e358.

Okubo 2022	Okubo Y, Umezawa Y, Sakurai S, Hoshii N, Nakagawa H. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Erythrodermic Psoriasis: 52-Week Results. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2022 Jun;12(6):1397-1415.
Esposito 2008	Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. <i>Dermatology</i> . 2008;216(4):355-60. doi: 10.1159/000117706. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18285687.
Part 2024	Part M. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with guselkumab. <i>J Dermatolog Treat</i> . 2024 Dec;35(1):2331807. doi: 10.1080/09546634.2024.2331807. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38522861.
Sano 2018	Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. <i>J Dermatol</i> . 2018 May;45(5):529-539. doi: 10.1111/1346-8138.14294. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569397; PMCID: PMC5947137.
Mateme 2025	Mateme, John & Alwi, Fauzi & Wu, Liming & Liu, Jue. (2025). Generalized Pustular Psoriasis Including Nail Psoriasis Successfully Treated with Gulsekumab: Case Report. <i>OALib</i> . 12. 1-14. 10.4236/oalib.1113621.
Chen 2019	Chen W, Peng C, Ding Y, Yi X, Gao Y. Development of herpes zoster during infliximab treatment for pediatric generalized pustular psoriasis: A case report. <i>Dermatol Ther</i> . 2019 Mar;32(2):e12838. doi: 10.1111/dth.12838. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30672104.
Kim 2014	Kim HS, You HS, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, Ko HC, Kim MB, Kim BS. Two cases of generalized pustular psoriasis: successful treatment with infliximab. <i>Ann Dermatol</i> . 2014 Dec;26(6):787-8. doi: 10.5021/ad.2014.26.6.787. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25473247; PMCID: PMC4252692.
Lu 2020	Lu J, Li Y, Yu N, Chen F, Ding Y, Yi X. Successful treatment of juvenile generalized pustular psoriasis with infliximab therapy: two case reports. <i>J Int Med Res</i> . 2020 Mar;48(3):300060520912091. doi: 10.1177/0300060520912091. PMID: 32216562; PMCID: PMC7132563.
Rogowski-Tylman 2011	Rogowski-Tylman M, Lesiak A, Sysa-Jędrzejowska A, Brucka-Stemkowska A, Sobolewska D, Narbutt J. Biological treatment in atypical forms of psoriasis: case reports. <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> . 2011;98(6):501-506.
APD Spevigo	Analiza Problemu Decyzyjnego Spevigo. Warszawa, 2025.
Bellinato 2024	Bellinato F, Gisondi P, Dattola A, Richetta AG, Costanzo A, Valenti M, De Simone C, Marzano AV, Zussino M, Pezzolo E, Nacca M, Pellacani G, Girolomoni G. Spesolimab in patients with flare of generalized pustular psoriasis: A multicentre case-series. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2024 May;38(5):e437-e439.
Chen 2018	Chen P, Li C, Xue R, et al. Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis: results from 15 cases and a literature review. <i>J Dermatolog Treat</i> . Jun 2018;29(4):353-363.
ChPL Spevigo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spevigo.
Effisayil 2	Morita A, Strober B, Burden AD, Choon SE, Anadkat MJ, Marrakchi S, Tsai TF, Gordon KB, Thaçi D, Zheng M, Hu N, Haeufel T, Thoma C, Lebwohl MG. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre,

	randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2023 Oct 28;402(10412):1541-1551.
Gordon 2025	Gordon KB, Augustin M, Barker J, Tada Y, Lebwohl MG, Tang M, Hofmann P, Thoma C, Gottlieb AB. Effect of spesolimab on sustained disease control in patients with generalized pustular psoriasis: Post hoc analysis of the EFFISAYIL 2 study. J Am Acad Dermatol. 2025 Jun;92(6):1235-1242. doi: 10.1016/j.jaad.2025.01.089. Epub 2025 Mar 7. PMID: 40057892.
Gottlieb 2024	Gottlieb AB, Strober B, Kokolakis G, Merola JF, Zheng M, Langley R, et al. 51856 Spesolimab rapidly improves quality of life in patients with generalized pustular psoriasis, as per Dermatology Life Quality Index scores: data from the Effisayil 2 trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024;91(3):AB316.
Kromer 2021	Kromer C, Loewe E, Schaarschmidt ML, et al. Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study. Dermatologic Therapy. 2021
Lau 2017	Lau BW, Lim DZ, Capon F, Barker JN, Choon SE. Juvenile generalized pustular psoriasis is a chronic recalcitrant disease: an analysis of 27 patients seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. Int J Dermatol. Apr 2017;56(4):392-399.
Navarini 2023b	Navarini AA, Bachelez H, Choon SE, Jaya S, Burden AD, Zheng M, et al. 43008 Effisayil ON, an open-label, long-term extension study of spesolimab treatment in patients with generalized pustular psoriasis: interim results for flare treatment. Journal of the American Academy of Dermatology. 2023;89(3):AB44.
PRISMA 2020	PRISMA 2020. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [Dostęp: 16.01.2025]
Puig 2024	Puig L, Fujita H, Thaçi D, Zheng M, Hernandez Daly AC, Leonardi C, Lebwohl MG, Barker J. Current Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Narrative Summary of a Systematic Literature Search. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Sep;14(9):2331-2378.
Shen 2025	Shen S, Tang X, Wang W, Zheng X, Liu L, Chen G, Liang B, Zhou F, Zhou W. Transcriptomic landscape of generalized pustular psoriasis before and after acitretin/glucocorticoids treatment. Clin Exp Med. 2025 Nov 18;26(1):1.
Thaci 2024	Thaci D, Morita A, Strober B, Torres T, Pinter A, Marzano AV, et al. 51342 Four-weekly dosing intervals with subcutaneous spesolimab appear to be required for optimal prevention of generalized pustular psoriasis flares: data from the Effisayil 2 and Effisayil ON trials. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024;91(3):AB46.
Uçmak 2014	Uçmak D, Akkurt ZM, Türkçü G, Acar G, Akdeniz S, As1ca M. Generalized Pustular Psoriasis in Two Children: Acitretin Therapy: Case Report. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology. 2014;24:24-28.
Wang 2017	Wang Y, Cheng R, Lu Z, Guo Y, Yan M, Liang J, Huang P, Li M and Yao Z: Clinical profiles of pediatric patients with GPP alone and with different IL36RN genotypes. J Dermatol Sci 85: 235-240, 2017.
Vilaça 2024	Vilaça J, Yilmaz O, Torres T. New and Emerging Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: Focus on IL-36 Receptor Inhibitors. Pharmaceutics. 2024 Jul 6;16(7):908.
Yang 2020	Yang H, Tan Q, Chen GH, et al. Plasma retinol as a predictive biomarker of disease activity and response to acitretin monotherapy in children with generalized pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. Jun 2020;34(6):e270-e272.

Yeung 2024	Yeung J, Sood S. Real-World Experience of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis Flares in Adult Patients: A Multicenter Retrospective Study. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2024 Nov 29.
Yu 2020	Yu N, Li Y, Ding Y, Shi Y. Combination therapy with acitretin and glycyrrhizin in generalized pustular psoriasis with liver test abnormalities: A case series. <i>Dermatol Ther</i> . May 2020;33(3):e13318.
Zhu 2018	Zhu T, Jin H, Shu D, Li F, Wu C. Association of IL36RN mutations with clinical features, therapeutic response to acitretin, and frequency of recurrence in patients with generalized pustular psoriasis. <i>Eur J Dermatol</i> . Apr 1 2018;28(2):217-224.