



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Spevigo (spesolimabum s.c.)**

we wskazaniu:

zapobieganie zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy
krostkowej (GPP) w ramach programu lekowego „Leczenie
chorych z łuszczycą (ICD-10: L40.0, L40.1)”

Analiza weryfikacyjna

DOWM.423.1.2.2025

Data ukończenia: 22.01.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (LEO PHARMA sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem LEO PHARMA sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: LEO PHARMA sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AAD	American Academy of Dermatology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADA	przeciwciała przeciwko lekowi (anti-drug antibodies)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	poprawa w zakresie świadczonych usług medycznych (amélioration du service médical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BAD	British Association of Dermatologists
BIA	analiza wpływu na budżet (business impact analysis)
BSA	powierzchnia ciała (body surface area)
CDA	Canadian Dermatology Association
CDA-AMC	Canadian Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada
CDEC	Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (Canadian Drug Expert Committee)
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DLQI	indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (Dermatology Life Quality Index)
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Foundation
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERASPEN	Europejska Sieć Ekspertów ds. Rzadkiej i Ciężkiej Łuszczycy (European Rare and Severe Psoriasis Expert Network)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GIS	Global Improvement Score
GPP	uogólniona łuszczyca krostkowa (generalized pustular psoriasis)
GPPASI	wskaźnik ciężkości i obszaru łuszczycy krostkowej (Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index)
GPPGA	Generalized Pustular Psoriasis Physician's Global Assessment
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard względny (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IL	interleukina
i.v.	dożylnie (intravenous)
JDA	Japanese Dermatological Association
JGP	jednorodna grupa pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki
LD	niska dawka (low dose)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LoE	poziom dowodów (level of evidence)
m.c.	masa ciała

MHRA	Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)
NNTH	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (numer needed to treat for an additional harmful endpoint)
NPF	National Psoriasis Foundation
OR	iloraz szans (odds ratio)
PASI	obszar łuszczycy i wskaźnik nasilenia (Psoriasis Area and Severity Index)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRO	patient-reported outcome
PSS	skala objawów łuszczycy (Psoriasis Severity Score)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (periodic safety update report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RCTC	Rheumatology Common Toxicity Criteria
RMP	plan zarządzania ryzykiem (risk management plan)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	rzeczywiste dane (real world evidence)
SAPHO	synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis
s.c.	podskórnice (subcutaneous)
SEE	structured expert elicitation
SoR	siła zalecenia (strength of recommendation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.1.2. Ocena badań	28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	36
5. Ocena analizy ekonomicznej	37
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	37
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2. Wyniki analizy progowej	41
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	41
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	43
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	46
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	46
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	48

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	49
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	50
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	55
10.	Źródła	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.11.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1169.2025.14.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Spevigo, spesolimabum, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 150 mg, 2 amp.-strzyk., GTIN: 05909991537425
- Wnioskowane wskazanie:
zapobieganie zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z łuszczycą (ICD-10: L40.0, L40.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

Wnioskodawca

LEO PHARMA sp. z o. o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Spevigo (spesolimabum) we wskazaniu zapobieganie zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP, ang. *Generalized Pustular Psoriasis*) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z łuszczycą (ICD-10: L40.0, L40.1)”.

Zarejestrowane wskazanie Spevigo s.c. obejmuje zapobieganie zaostrzeniom u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z GPP. Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji (m.in. wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia choroby w okresie ostatniego roku), co zawęży populację pacjentów względem wskazania rejestracyjnego. Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), polegający na

Wnioskodawca uzasadnił utworzenie nowej grupy limitowej, wskazując, że obecnie nie istnieje grupa obejmująca leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub podobnym mechanizmie działania, ani grupa z lekami uzyskującymi podobny efekt zdrowotny³.

Ustalona kategoria refundacyjna oraz poziom odpłatności nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Spevigo s.c. (spesolimabum)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Spevigo, spesolimabum, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce,						
Z RSS	150 mg/ml x 2 amp.-strzyk. po 1 ml						

CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania.

Problem zdrowotny

Łuszczycza krostkowa uogólniona (GPP, ICD-10: L40.1) jest rzadką, potencjalnie zagrażającą życiu autozapalną chorobą skóry, charakteryzującą się rozległą erupcją jałowych krost, często z objawami ogólnoustrojowymi (gorączka, złe samopoczucie, bóle stawów).

Główną przyczyną GPP jest rozregulowany wrodzony układ odpornościowy spowodowany nieprawidłowościami pojedynczego genu. Za rolę szlaku interleukiny-36 (IL-36) w procesie patogenezy GPP przemawia znalezienie mutacji utraty funkcji w genie antagonisty receptora IL-36 (IL36RN) i powiązanych genach (CARD14, AP1S3, SERPINA3 i MPO) oraz nadekspresja cytokin IL-36 w zmianach skórnych GPP.

Mutacja w białku IL-36RA powoduje niestabilność białka IL-36RA, które ma zmniejszone powinowactwo do receptora oraz prowadzi również do wzrostu liczby cytokin prozapalnych. GPP w przypadku tej specyficznej mutacji genetycznej określono jako "DITRA" lub "niedobór IL-36RA". Gen IL36RN koduje cząsteczkę IL-36RA. Cząsteczka ta hamuje działanie wielu cytokin związanych z IL-36, należących do rodziny cytokin IL-1. Kiedy IL-36R jest związany przez agonistyczną cytokinę z rodziny IL-1, aktywowane są szlaki prozapalne. Jednak hamujące działanie IL-36RA konkuruje z agonistycznymi cytokinami IL-36 o przyłączenie do IL-36R. Antagonizm IL-36R z IL-36RA skutkuje środowiskiem przeciwzapalnym poprzez hamowanie czynnika jądrowego łańcucha lekkiego kappa aktywowanych komórek B i szlaków sygnałowych kinazy białkowej aktywowanej mitogenami oraz aktywację ich dalszych szlaków zapalnych. W związku z tym, bez przeciwzapalnego działania funkcjonalnej IL-36RA (co obserwuje się w mutacjach genu IL36RN), IL-36 nie jest hamowana w swojej zdolności do zwiększania produkcji mediatorów prozapalnych, co prowadzi do przeciwnego działania IL-36 na czynnik jądrowy

³ równocześnie w Agencji oceniana jest inna dawka i forma podania wnioskowanej technologii (Spevigo i.v., spesolimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg) w innym wskazaniu tj. leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie chorych z łuszczycą (ICD-10: L40.0, L40.1)” (BIP AOTMiT nr 234/2025) W opinii analityków Agencji zasadne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, ponieważ mimo tej samej substancji czynnej występują różnice w drodze podania leku (infuzja dożylna vs. podanie podskórne), schemacie dawkowania, różnych wskazaniach (leczenie vs. profilaktyka) oraz kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, które w sposób znaczący wpływają na efekt zdrowotny i dodatkowy efekt terapeutyczny. Według wnioskodawcy działanie terapeutyczne obu postaci jest całkowicie odmienne co znajduje swoje odzwierciedlenie w zarejestrowanych wskazaniach (odpowiedź wnioskodawcy w sprawie wymagań minimalnych).

łańcucha lekkiego kappa wzmacniający aktywowane komórki B i szlaki zapalne kinazy białkowej aktywowanej mitogenami. Aktywacja IL-36R może również stymulować komórki pomocnicze T typu 1 (komórki TH1) u ludzi. Aktywacja IL-36R w tych komórkach prowadzi do powstania stanu zapalnego w skórze i rozwoju klinicznych cech stanów zapalnych skóry, w szczególności GPP. Wykazano również, że GPP i jego istotny związek genetyczny z niedoborem IL-36RA wykazują efekt dawkowania genu. U osób, u których wykryto tylko monoalleliczne mutacje w genie IL36RN, początek GPP jest znacznie opóźniony. Jednak pomimo dowodów na silną korelację między niedoborem IL-36RA a GPP, nie wszyscy pacjenci z GPP mają dowody na mutacje IL-36RA [APD]. allele chorobowe IL36RN zostały opisane w różnych grupach etnicznych, z najwyższą częstością u tajwańskich pacjentów z GPP, wynoszącą 75%. Różnicowanie etniczne i geograficzne, w tym częstość występowania określonych wariantów, sugeruje zróżnicowane wzorce choroby na świecie.

GPP jest najcięższą postacią łuszczycy krostkowej, która często przebiega z objawami ogólnoustrojowymi, a w przypadku niewłaściwego leczenia może być przyczyną zgonu. Szacunkowa częstość występowania GPP wśród wszystkich pacjentów z łuszczycą wynosi od 0,6% do 2,4%. Roczna częstość występowania jest zróżnicowana i w zależności od źródeł waha się od 1,8 przypadku na milion mieszkańców we Francji do nawet 88–124 przypadków na milion mieszkańców w Republice Korei (odpowiedź wnioskodawcy na minimalne). Zapadalność na GPP w Finlandii w latach 2010–2021 wynosiła od 2,1 na 100 000 do 4,2 na 100 000 w zależności od kryteriów kwalifikacji, natomiast średnia roczna zapadalność kształtowała się na poziomie 0,30–0,36 na 100 000, co jest porównywalne z danymi z innych krajów europejskich, takich jak Szwecja, Dania, Francja czy Wielka Brytania (Koivusalo 2025). Chociaż GPP może występować u dzieci, zwykle pojawia się w wieku dorosłym.

Przebieg kliniczny GPP może być nawracający z nawracającymi zaostrzeniami lub trwały z przerywanymi zaostrzeniami. Częstość zaostrzeń różni się u poszczególnych pacjentów, a zaostrzenia mogą być spontaniczne lub wywoływane m.in. przez infekcje górnych dróg oddechowych, stres, leki, odstawienie leków i ciążę. Nasilenie choroby może wahać się od łagodnego do ciężkiego, a u poszczególnych pacjentów może występować różny zakres choroby, nasilenie oraz objawy skórne i pozaskórne przy każdym zaostrzeniu. Zaostrzenia wiążą się ze znacznym pogorszeniem stanu zdrowia i śmiertelnością. Obejmują m.in. gorączkę, posocznice, zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność nerek i zastoinową niewydolność serca. Często wymagana jest hospitalizacja pacjenta.

Śmiertelność waha się od 2 do 16%, a zgony przypisywane są zazwyczaj wstrząsowi septycznemu i niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla Spevigo s.c. w zapobieganiu zaostrzeniom GPP wskazanymi przez wnioskodawcę są:

- acytretyna,
- cyklosporyna, metotreksat oraz leczenie biologiczne (inhibitory IL-23, IL-12/13, IL-17 oraz TNF-alfa).

Refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z GPP jest acytretyna, która posiada wskazanie rejestracyjne w leczeniu GPP (wskazanie ogólne, nie odnosi się specyficznie do prewencji zaostrzeń) i jest dostępna w ramach refundacji aptecznej. Cyklosporyna i metotreksat zarejestrowane są w leczeniu ciężkiej łuszczycy. Terapie biologiczne dostępne są podczas hospitalizacji pacjenta i rozliczane w ramach JGP (J38 Ciężkie choroby dermatologiczne).

W warunkach polskich w I/II linii leczenia stosuje się acytretynę/cyklosporynę z uwzględnieniem przeciwwskazań do terapii, a w II/III linii leczenia Infiksymb/adalimumab. Metotreksat stosowany jest u niewielkiego odsetka pacjentów.

Żadne z włączonych wytycznych nie odnoszą się do profilaktyki zaostrzeń GPP, a jedynie do leczenia podtrzymującego, które stosuje się po uzyskaniu kontroli nad chorobą, aby utrzymać osiągnięty efekt terapeutyczny i zapobiec nawrotowi. Zgodnie z informacją przekazaną przez KW leczenie podtrzymujące ma na celu utrzymanie remisji i jest stosowane u pacjentów, którzy otrzymali już intensywne leczenie w okresie rzutu choroby, a następnie wymagają terapii, która utrzyma ten zadawalający efekt kliniczny. Natomiast profilaktyka dotyczy pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko czy możliwość wystąpienia rzutu. Jednak w praktyce klinicznej pojęcia te są używane zamiennie.

Według zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenie podtrzymujące różni się w zależności od nasilenia zaostrzenia czy dostępności leczenia biologicznego. Wytyczne Hsu 2024 w przypadku leczenia biologicznego wskazują spesolimab jako leczenie pierwszego rzutu natomiast w przypadku leczenia niebiologicznego doustne retinoidy. W wytycznych Choon 2024 po zaostrzeniach GPP o nasileniu ciężkim lub umiarkowanym (po terapii niebiologicznej przy pogorszeniu stanu pacjenta lub braku odpowiedzi na leczenie) wskazano małe dawki acytretyny, metotreksat, inhibitory IL-36, IL-17 oraz IL-23 bez rozróżnienia na preferowane leczenie pierwszego

rzutu i alternatywne opcje leczenia. Przy zaostrzeniach o nasileniu umiarkowanym po poprawie stanu pacjenta po terapii niebiologicznej wskazano acytretynę jako lek preferowany leczenia pierwszego rzutu.

U dzieci jako pierwsza linia leczenia podtrzymującego GPP wskazane są doustne retinoidy a w dalszych liniach cyklosporyna oraz inhibitory TNF- α (Hsu 2024). Spesolimab jest wymieniany jako skuteczna terapia podtrzymująca w zapobieganiu zaostrzeniom GPP u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych (Hsu 2024).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii prof. dr. hab. n. med. Witolda Owczarka (KK) oraz Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie dermatologii i wenerologii prof. dr. hab. n. med. Ireny Waleckiej-Herniczek (KW). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wśród problemów ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych eksperci wskazują na ograniczoną skuteczność stosowanych terapii w zapobieganiu zaostrzeniom GPP, a także brak rejestracji poza acytretyną w leczeniu GPP.

Według ekspertów grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to pacjenci z częstymi nawrotami umiarkowanej do ciężkiej postaci GPP.

Wśród klinicznie istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności terapii spesolimabem eksperci wskazują redukcję o 1 lub więcej w skali GPPGA oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń w ciągu roku.

W opinii KK stosowanie spesolimabu w profilaktyce zaostrzeń GPP powinno być ograniczone do pacjentów, u których wcześniej stosowano spesolimab w leczeniu zaostrzeń i leczenie to było skuteczne. Eksperci wskazali, że z punktu widzenia klinicznego nie jest zasadne objęcie refundacją spesolimabu tylko w jednym wskazaniu, tj. w leczeniu zaostrzeń lub zapobieganiu zaostrzeń GPP.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące spesolimab s.c. z placebo (Effisayil 2) i jedno badanie włączone w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (Effisayil ON). Do analizy włączono dwa opracowania wtórne, które opisywały badanie Effisayil 2. Wnioskodawca nie zidentyfikował danych z zakresu efektywności praktycznej w analizowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library, w wyniku którego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, znaleźli opracowanie wtórne Chen 2024.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść spesolimabu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. czasu do pierwszego zaostrzenia GPP do 48 tygodnia. Nie wykazano wyższości spesolimabu względem placebo w zakresie oceny jakości życia (dla czasu do pogorszenia w skali PSS wykazano istotną statystycznie różnicę między ramionami badania, ale spesolimab nie osiągnął założonego w protokole badania progu do wykazania wyższości względem placebo, w konsekwencji nie testowano wyższości spesolimabu względem placebo w zakresie czasu do pogorszenia w skali DLQI).

Wyniki analizy interim badania Effisayil ON wskazują, iż podczas leczenia podtrzymującego podskórnymi dawkami spesolimabu (300 mg co 4, 6, 12 tygodni) 10 z 39 pacjentów (25,64%) było leczonych dożywotnim spesolimabem 900 mg z powodu nowego zaostrzenia. Spośród tych 10 pacjentów, 5 pacjentów miało 1 zaostrzenie, 4 miało 2 zaostrzenia, a 1 miał 4 zaostrzenia (łącznie 17 zaostrzeń) (Navarini 2023b).

W badaniu rejestracyjnym Effisayil 2 stosowanie spesolimabu s.c. w celu zapobiegania zaostrzeniom GPP nie było uzależnione od wcześniejszego leczenia zaostrzeń GPP za pomocą spesolimabu i.v. Co więcej, z badania wykluczano pacjentów, u których występowała jakakolwiek wcześniejsza ekspozycja na spesolimab lub inny biologiczny inhibitor IL36R.

Zidentyfikowano przez wnioskodawcę dowody kliniczne (opisy przypadków, badania retrospektywne, badania prospektywne) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych (inhibitorów IL-17, inhibitorów IL-23, IL-12/23, inhibitorów TNF- α), acytretyny i cyklosporyny w leczeniu GPP, przy czym nie pozwalają one na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom GPP. Zidentyfikowane dowody pozwalają na ocenę skuteczności tych leków w aktywnej fazie choroby, a następnie na skuteczność przewlekłego ich stosowania w celu utrzymania remisji zmian.

Wyniki PS z metaanalizą wskazują, że wskaźnik nawrotów GPP w ciągu 52 tygodni wynosi 21% (95%CI: 9-28), 20% (95%CI: 2-46), 15% (95%CI: 1-37) oraz 5% (95%CI: 0-29) odpowiednio w przypadku inhibitorów IL-36, inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów IL-17 i inhibitorów IL-23 (Chen 2024).

Głównym ograniczeniem badania Effisayil 2 jest fakt, że badanie skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu s.c. w zapobieganiu zaostrzeniom GPP przeprowadzono względem placebo, co istotnie odbiega od obecnej praktyki klinicznej w Polsce. W ramieniu wysokiej dawki spesolimabu populacja azjatycka stanowiła 70%, co wynika z epidemiologii GPP, ale wpływa na ograniczone wnioskowanie w populacji kaukaskiej. W ramach przedstawionej analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnotowano żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z technologiami stosowanymi w zapobieganiu zaostrzeniom GPP. AKL opiera się tylko na jednym badaniu pierwotnym Effisayil 2 porównującym wnioskowaną technologię lekową z placebo. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego skuteczności spesolimabu względem analizowanych komparatorów argumentując to brakiem badań umożliwiających takie porównanie. Wnioskodawca wskazuje na odmienną charakterystykę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów od charakterystyki badania Effisayil 2, a także na liczne ograniczenia metodologiczne badań dla komparatorów, które uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Effisayil 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie większości punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść spesolimabu w zakresie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, łuszczyca krostkowej oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść spesolimabu w zakresie infekcji dróg moczowych. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 86,7% pacjentów zarówno w ramieniu spesolimabu jak i placebo. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu. Odnotowano 3 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania spesolimabu. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących spesolimab to zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (43,3%), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (26,7%) oraz zakażenia (26,7%).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów dla porównania terapii spesolimabem z terapią acytretyną oraz terapią lekami biologicznymi, cyklosporyną lub metotreksatem. W ramach CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy użyteczności kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia spesolimabem w miejsce acytretyny oraz leków biologicznych, cyklosporyny lub metotreksatu okazała się **droższa i skuteczniejsza**. W **porównaniu spesolimabu z acytretyną** ICUR oszacowany z perspektywy NFZ znajdował się **powyżej progu opłacalności** i wyniósł 982 986 oraz 773 002 PLN/QALY odpowiednio w wariancie z RSS i bez RSS. W przypadku porównania **z lekami biologicznymi, cyklosporyną lub metotreksatem** ICUR oszacowany z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS wyniósł 407 337 PLN/QALY i znajdował się **powyżej progu opłacalności**, natomiast w wariancie z RSS wartość ICUR wyniosła 197 354 PLN/QALY i znajdowała się **poniżej progu opłacalności**.

Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości, potwierdziły wnioskowania analizy podstawowej.

Cena wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji

Zdaniem analityków Agencji, z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości terapii spesolimabem nad refundowaną terapią (acytretyna) zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji względem najtańszej technologii medycznej stanowiącej komparator.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Spevigo (spesolimab), koncentrat 150 mg/ml x 2 amp.-strzyk. po 1 ml, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji) wynosi [REDACTED]

Wśród ograniczeń AE należy wskazać, że skuteczność komparatorów oparto na analizie CPRD, która nie została uwzględniona w analizie klinicznej. Opiera się ona na danych z Anglii, co może nie mieć przełożenia na warunki polskie. Wnioskodawca powołuje się na nieopublikowane dane kliniczne pochodzące od ekspertów UK m.in. w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych po leczeniu komparatorami. Wnioskodawca nie dysponuje tymi danymi, w związku z powyższym dane te nie zostały przekazane do Agencji i nie ma możliwości zweryfikowania danych zaimplementowanych do modelu. Ponadto wartości wykorzystane w modelu oparte na konsensusie ekspertów z UK, mogą nie mieć przełożenia na warunki polskie.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie danych NFZ oraz informacji pochodzących z badań klinicznych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Spevigo w wariantcie podstawowym spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 1,83 mln PLN w 1. roku i o ok. 3,05 mln PLN w 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej. KK udzielający opinii Agencji w toku prac nad AWA wskazał mniejszą liczebność populacji docelowej niż wnioskodawca w wariantcie najbardziej prawdopodobnym.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti (KK i KW) nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji:

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego są niespójne z kryteriami kwalifikacji do badania Effisayil 2 pod względem kryteriów według których potwierdza się rozpoznanie GPP (JDA vs. ERASPEN).

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego są niespójne z kryteriami kwalifikacji do badania Effisayil 2 pod względem ilości zaostrzeń w przeszłości, a także nie odnoszą się do nasilenia tych zaostrzeń. Należy mieć na uwadze dodatkową opinię KW, w której wskazała, że „badanie kliniczne nie odzwierciedla w pełni praktyki klinicznej - zgodnie z danymi jedynie około 50% z GPP doświadcza ciężkich lub umiarkowanych zaostrzeń częściej niż raz w roku. Z uwagi na potencjalne zagrożenie życia pacjenta powinna być to wystarczająca przesłanka do możliwości leczenia profilaktycznego spesolimabem. Należy zwrócić uwagę, że nierzadko leczenie dużego zaostrzenia GPP trwa miesiącami, trudno zatem oczekiwać, że zaostrzenia będą się zdarzać wystarczająco często.”

Eksperti nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego, jednak w opinii KK (przekazanej w formie formularza eksperckiego) stosowanie spesolimabu w profilaktyce zaostrzeń GPP powinno być ograniczone do pacjentów, u których wcześniej stosowano spesolimab w leczeniu zaostrzeń i leczenie to było skuteczne. Należy jednak podkreślić, że badania rejestracyjne nie potwierdzają zasadności takiego ograniczenia (w badaniu Effisayil 2 spesolimab s.c. stosowany był, u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej spesolimabu i.v. w leczeniu zaostrzeń GPP). W dodatkowej opinii KW wskazała, że „z zasady w praktyce, leczenie profilaktyczne będzie stosowane jako kontynuacja leczenia zaostrzeń lekiem dożylnym; choć w pierwszym okresie od zarejestrowania formy terapii podskórnej do leczenia profilaktycznego mogą trafić się pacjenci, którzy w przeszłości mieli często nawroty, a aktualnie oczekują leczenia, które pozwoli ograniczyć ryzyko takiego nawrotu.” W programie lekowym powinny znaleźć się zapisy, które to doprecyzują.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego umożliwiają włączenie pacjentów, u których spesolimab s.c. byłby stosowany w ramach leczenia podtrzymującego w celu utrzymania remisji po skutecznym leczeniu zaostrzenia GPP. W ocenie analityków Agencji w programie lekowym powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące czy zapobieganie zaostrzeniom GPP oznacza leczenie podtrzymujące i profilaktykę.

Zapisy programu lekowego nie wskazują czy zastosowanie dodatkowych standardowych metod leczenia w celu zapobiegania zaostrzeniom lub nasilenia GPP jest dopuszczone dla pacjentów włączonych do programu lekowego, czy powinno stanowić kryterium wyłączenia z programu. Należy mieć na uwadze dodatkową opinię KW, w której zwraca uwagę, że „z zasady spesolimab jest stosowany w monoterapii. Niemniej jednak pacjenci mogą stosować takie leczenie z innych powodów i nie powinno to stanowić kryterium wykluczającego. Około 50% chorych na GPP ma współistniejącą inną postać łuszczycy, w tym łuszczycę plackowatą. Nie ma dowodów, że spesolimab działa na inne formy łuszczycy. Zatem ci pacjenci mogą stosować inne leczenie np. z powodu łuszczycy plackowatej. Proponowany zapis mógłby ograniczyć dostęp do spesolimabu najbardziej potrzebującym go pacjentom... W programie lekowym powinny znaleźć się zapisy, które to doprecyzują.

Doprecyzowanie zapisów programu lekowego mogłoby wpłynąć na zmniejszenie wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do programu lekowego, co mogłoby skutkować mniejszymi wydatkami ponoszonymi przez płatnika publicznego względem oszacowanych przez wnioskodawcę.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne: kanadyjską (CAD-AMC 2025) i francuską (HAS 2025) oraz dwie informacje o zawieszonym ocenie (NICE 2024, NICE 2025).

W pozytywnych rekomendacjach wskazuje się na udowodnione korzyści kliniczne spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeń GPP w porównaniu z placebo oraz niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (CAD-AMC 2025, HAS 2025).

W Wielkiej Brytanii odstąpiono od oceny i wydania rekomendacji ze względu na niedostarczenie przez firmę materiałów dowodowych do oceny (NICE 2024) oraz decyzję firmy o nieubieganie się o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (NICE 2025).

W rekomendacji kanadyjskiej wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku Spevigo, aby był on efektywny kosztowo.

Uwagi dodatkowe

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Spevigo zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego.

Równocześnie w Agencji oceniana jest inna dawka i forma podania wnioskowanej technologii (Spevigo i.v., spesolimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg) w innym wskazaniu tj. leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie chorych z łuszczycą (ICD-10: L40.0, L40.1)” (nr BIP AOTMiT 234/2025).

W pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych nie odnoszono się do zależności pomiędzy leczeniem zaostrzeń GPP za pomocą spesolimabu i.v. i zapobieganiem zaostrzeniom GPP za pomocą spesolimabu s.c.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Spevigo, spesolimabum, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 150 mg/ml x 2 amp.-strzyk. po 1 ml, GTIN: 05909991537425
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC22
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Dawkowanie	Zalecana dawka w zapobieganiu zaostrzeniom GPP u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg to podskórna dawka nasycająca 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg lub dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg lub jedno wstrzyknięcie 300 mg) podawane podskórnie co 4 tygodnie. Produktu leczniczego Spevigo nie badano u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg. Na podstawie modelowania farmakokinetycznego i symulacji farmakokinetycznej zalecana dawka dla młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 30 i < 40 kg to podskórna dawka nasycająca 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg lub jedno wstrzyknięcie po 300 mg), a następnie 150 mg (jedno wstrzyknięcie 150 mg) podawane podskórnie co 4 tygodnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Spesolimab to humanizowane antagonistyczne przeciwciało monoklonalne immunoglobuliny G1 (IgG1) blokujące przekazywanie sygnału przez ludzki receptor interleukiny 36 (IL36R). Wiązanie spesolimabu z IL36R zapobiega następowej aktywacji IL36R przez jego ligandy (IL36 α , β i γ) oraz aktywacji szlaków prozapalnych na dalszym etapie sekwencji zdarzeń.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym / kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Zapobieganie zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z łuszczycą (ICD-10: L40.0, L40.1)”. W ramach programu lekowego udostępnia się terapię: 1) <u>spesolimabem w postaci podskórnej, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. <u>Kryteria kwalifikacji:</u> Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) Pacjenci w wieku 12 lat i powyżej; 2) Pacjenci ze znaną i udokumentowaną historią uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i> , GPP) według kryteriów diagnostycznych JDA (ang. <i>Japanese Dermatological Association</i>); 3) Pacjenci z wynikiem GPPGA (ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment</i>) 0 lub 1; 4) Pacjenci u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w okresie ostatniego roku; 5) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 6) W przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego; 7) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 8) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 9) Brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 września 2024 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2024 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/22/1688/002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Spevigo jest wskazany do stosowania w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. <i>Generalised Pustular Psoriasis</i> , GPP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP). Dopuszczenie warunkowe ⁴ .
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Spevigo, projekt programu lekowego B.47

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) <https://www.ptderm.com.pl/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <https://eadv.org/>;
- European Dermatology Foundation (EDF) <https://www.edf.one/en/>;
- National Psoriasis Foundation (NPF) <https://www.psoriasis.org/>;
- British Association of Dermatologists (BAD) <https://www.bad.org.uk/>;
- Canadian Dermatology Association (CDA) <https://dermatology.ca/>;
- American Academy of Dermatology (AAD) <https://www.aad.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Guideline Central (<https://www.guidelinecentral.com/guidelines/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2026 r.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie zatwierdzenia nowego wskazania do stosowania spesolimabu s.c. w zapobieganiu zaostrzeniom GPP, to jest do wytycznych opublikowanych po 2024 r. ze względu na datę rejestracji wskazania (EMA 25.09.2024 r., FDA 18.03.2024 r.), z wyjątkiem polskich wytycznych, których ostatnia aktualizacja była w latach 2020-2021.

Odnaleziono cztery zagraniczne konsensusy ekspertów klinicznych dotyczących leczenia GPP (Barker 2025, Hsu 2024, Choon 2024, Rivera-Diaz 2024), przy czym tylko w dwóch (Hsu 2024, Choon 2024,) znajdują się zalecenia dotyczące rekomendowanych interwencji w leczeniu GPP, natomiast w dwóch (Barker 2025, Rivera-Diaz 2024) wymienione są możliwe opcje terapeutyczne bez formułowania konkretnych zaleceń w tym obszarze. Zidentyfikowano również PS i opinię ekspertów Marzano 2025, w której wymienione są możliwe opcje terapeutyczne w GPP.

Odnaleziono również dwie wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące łuszczycy u dzieci i dorosłych (PTD 2020, PTD 2021), które zawierają zalecenia odnoszące się do GPP.

Skuteczne leczenie uogólnionej łuszczycy krostkowej wymaga kompleksowego podejścia terapeutycznego, które uwzględnia zarówno cele krótkoterminowe (tj. leczenie zaostrzeń), jak i długoterminowe (w tym zapobieganie przyszłym zaostrzeniom) (Barker 2025).

Polskie wytyczne wskazują acytretynę jako lek z wyboru w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej u dorosłych i dzieci, bez wskazania czy chodzi o leczenie zaostrzeń, leczenie podtrzymujące czy profilaktykę (PTD 2021, PTD 2020). Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub z inną postacią łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie (PTD 2020).

W zagranicznych wytycznych (Choon 2024, Hsu 2024) po opanowaniu zaostrzenia GPP wskazane jest leczenie podtrzymujące, którego celem jest utrzymanie osiągniętego efektu i zapobieganie kolejnym zaostrzeniom. Inhibitory IL-36 (w tym spesolimab podawany podskórnie) wymieniane są jako opcja leczenia podtrzymującego.

⁴ Na stronie EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spevigo>) znajduje się informacja, że Spevigo otrzymało warunkowe dopuszczenie do obrotu. Na ww. stronie EMA nie znajduje się rozróżnienie na Spevigo i.v. i Spevigo s.c.

Zagraniczne wytyczne Choon 2024 jako terapię podtrzymującą GPP wskazują:

- po zaostrzeniach GPP o nasileniu ciężkim lub umiarkowanym (po terapii niebiologicznej przy pogorszeniu stanu pacjenta lub braku odpowiedzi na leczenie):
 - małe dawki acytretyny, metotreksat, inhibitory IL-36, IL-17 oraz IL-23 bez rozróżnienia na preferowane leczenie pierwszego rzutu i alternatywne opcje leczenia;
- po zaostrzeniach GPP o nasileniu umiarkowanym i po poprawie stanu pacjenta po terapii niebiologicznej:
 - acytretyna jako lek preferowane leczenie pierwszego rzutu,
 - metotreksat, steroidy stosowane miejscowo jako alternatywne opcje leczenia.

W wytycznych Hsu 2024 oddzielnie przeanalizowano leczenie biologiczne i niebiologiczne. W przypadku leczenia podtrzymującego wskazują:

- leczenie biologiczne:
 - spesolimab jako lek pierwszego wyboru,
 - Inhibitory IL-17, IL-23, TNF- α w kolejnych liniach leczenia;
- leczenie niebiologiczne:
 - doustne retinoidy,
 - cyklosporyna, metotreksat w kolejnych liniach leczenia.

U dzieci jako pierwsza linia leczenia podtrzymującego GPP wskazane są doustne retinoidy a w dalszych liniach cyklosporyna oraz inhibitory TNF- α (Hsu 2024). Spesolimab jest wymieniany jako skuteczna terapia podtrzymująca w zapobieganiu zaostrzeniom GPP u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych (Hsu 2024).

Niektóre wytyczne nie zawierają szczegółowych zaleceń dotyczących zapobiegania zaostrzeniom GPP, ale w swojej treści wymieniają spesolimab jako pierwszy lek zarejestrowany w leczeniu GPP (leczenie zaostrzeń oraz profilaktyka zaostrzeń) ze skutecznością potwierdzoną w badaniach klinicznych (Barker 2025, Marzano 2025, Rivera Diaz 2024).

Większość zagranicznych publikacji/wytycznych (4/5) została sfinansowana przez podmiot odpowiedzialny Boehringer Ingelheim (Marzano 2025, Barker 2025, Choon 2024, Rivera-Diaz 2024).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
polskie	
PTD 2021 (Polska) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące łuszczycy u dzieci (Część 2) <i>Leczenie ogólne konwencjonalne</i> • Acytretyna Acytretynę uważa się za szczególnie skuteczną u dzieci w leczeniu łuszczycy drobnogrudkowej (wysiewnej) oraz krostkowej dłoni i stóp i krostkowej uogólnionej, przy czym opisy z piśmiennictwa dotyczą zastosowania leku nawet u dzieci w 4.–6. tygodniu życia. Podkreśla się synergistyczny efekt acytretyny z naświetlaniami NB-UVB lub PUVA, który umożliwia zastosowanie łącznie mniejszej dawki leku. Efekt poprawy klinicznej po leczeniu acytretyną zazwyczaj utrzymuje się przez 2–3 miesiące i często konieczne jest ponowne włączenie terapii. Leczenie acytretyną u dzieci zazwyczaj zaczyna się od dawki 0,3–0,5 mg/kg m.c., zwiększając ją maksymalnie do 1 mg/kg m.c. (maksymalna dawka dobową 35 mg). W szczególnych przypadkach terapię można zacząć od istotnie mniejszej dawki 0,1 mg/kg m.c. Po uzyskaniu remisji klinicznej leczenie powinno się kontynuować przez kolejne 2 miesiące poprzez zastosowanie najniższej dawki leku skutecznie kontrolującej chorobę. Odstawienie leczenia nie wymaga powolnej redukcji dawki. W przypadku łuszczycy plackowatej poprawę kliniczną obserwuje się średnio po 2–3 miesiącach terapii, podczas gdy w łuszczycy krostkowej efekt jest znacznie szybszy, bo nawet po 3 tygodniach. • Cyklosporyna U dzieci najczęściej stosowana jest w terapii ciężkich, nawrotowych postaci łuszczycy plackowatej, w erytrodermii oraz łuszczycy krostkowej. Cyklosporyna jest dostępna w formie kapsułek po 25, 50 i 100 mg oraz roztworu 100 mg/ml. W leczeniu stosuje się 2–5 mg/kg m.c./dobę, w dwóch dawkach podzielonych. W piśmiennictwie są opisy skutecznego leczenia dzieci poniżej 2. roku życia z łuszczycą krostkową z zastosowaniem niższych dawek leku, tj. 1 mg/kg m.c./dobę. Maksymalny efekt terapeutyczny obserwuje się po 8 tygodniach. Odstawianie leku należy również dostosować indywidualnie. Dozwolone jest natychmiastowe odstawienie leku, ale można też powoli zmniejszać dawkę, redukując ją o 0,5 mg/kg/dobę co 4 tygodnie. Ze względu na potencjalne ryzyko

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	nefrotoksyczności leczenie ogranicza się do 3-6 miesięcy, maksymalnie do roku. Dłuższa terapia jest możliwa jedynie po wnikliwej ocenie klinicznej i przy braku możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych. <i>Leki biologiczne</i> W leczeniu łuszczycy początkowo stosowano je wyłącznie u pacjentów dorosłych, jednak przeprowadzone badania kliniczne wskazujące na ich wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa spowodowały, że część leków z grupy inhibitorów TNF, IL-12/23 oraz IL-17 uzyskała rejestrację w populacji pediatrycznej w łuszczycy plackowatej o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. W przeciwieństwie do omówionych powyżej leków klasycznych, terapie biologiczne poddane były kontrolowanym badaniom klinicznym z randomizacją. W piśmiennictwie znajdują się też opisy przypadków skutecznej terapii łuszczycy krostkowej, rąk i stóp, paznokci, skóry owłosionej głowy i erytrodermii u dzieci z zastosowaniem leków biologicznych, jednak są to wskazania pozarejestrycyjne. <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
PTD 2020 (Polska) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące łuszczycy (Część 2) <i>Leczenie ogólne</i> Acytretyna Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Dawka terapeutyczna leku wynosi 0,3–1 mg/kg m.c./dobę. Acytretyna jest jedynym lekiem podawanym ogólnie w łuszczycy, który zaleca się stosować łącznie z terapią PUVA (tzw. re-PUVA) lub UVB (re-UVB). <i>Leczenie biologiczne</i> Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Wymienione leki biologiczne: blokujące czynnik martwicy nowotworu (infliksymab etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), blokujące interleukinę 17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), blokujące interleukinę 12/23 (ustekinumab), blokujące interleukinę 23 (guselkumab, ryzankizumab tildrakizumab). <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
zagraniczne i międzynarodowe	
Global Delphi Consensus Barker 2025 (międzynarodowe) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim (Niemcy) w ramach inicjatywy PIONEERS® (Partnering for Innovation and Excellence in Rare Skin Diseases)</i>	Międzynarodowy konsensus Delphi dotyczący celów leczenia uogólnionej łuszczycy krostkowej Międzynarodowy panel ekspertów złożony z 33 osób (30 dermatologów z 24 krajów i trzech przedstawicieli pacjentów z trzech różnych krajów). Oświadczenie: Skuteczne leczenie uogólnionej łuszczycy krostkowej wymaga kompleksowego podejścia terapeutycznego, które uwzględnia zarówno cele krótkoterminowe (tj. leczenie zaostrzeń), jak i długoterminowe (w tym zapobieganie przyszłym zaostrzeniom, minimalizowanie aktywności choroby, optymalizację stanu funkcjonalnego i poprawę jakości życia, minimalizowanie zachorowalności oraz zapobieganie lub minimalizowanie powikłań, które mogą wynikać z nieleczzonej aktywnej choroby) (97-100% Konsensusu). Wobec braku szczegółowych wytycznych, w leczeniu GPP stosowano dotychczas terapie zatwierdzone do leczenia łuszczycy plackowatej. Retinoidy, cyklosporyna i metotreksat są najczęściej stosowanymi niebiologicznymi metodami leczenia GPP, chociaż żadna z nich nie została zatwierdzona specjalnie do leczenia GPP. Dowody na stosowanie większości leków biologicznych w leczeniu GPP (np. inhibitorów TNF i IL-17) pochodzą głównie z niekontrolowanych badań klinicznych i opisów przypadków, a ich rejestracja jest ograniczona do niektórych krajów. Jedynie inhibitory receptora IL-36 posiadają wyniki z badań podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, oceniających ich skuteczność w krótkoterminowym i długoterminowym leczeniu GPP. Spesolimab został oceniony w największym dotychczas programie klinicznym dotyczącym leczenia pacjentów z GPP. <i>Konsensus zdefiniowano jako ≥80% zgodności ze strony ekspertów.</i>
Asia-Pacific Consensus Choon 2024 (Azja-Pacyfik) <i>Konflikt interesów: Hideki Fujita jest członkiem Rady Redakcyjnej Journal of Dermatology oraz współautorem niniejszego artykułu (został</i>	Zalecenia konsensusu regionu Azji i Pacyfiku dotyczące leczenia uogólnionej łuszczycy krostkowej 20 ekspertów ds. GPP z 10 krajów (Australii, Chin, Japonii, Korei, Malesji, Singapuru, Tajwanu, Tajlandii, Filipin i Wietnamu) Proces Konsensusu Delphi - Runda 1: głosowanie online. Konsensus ≥80% zgodności ekspertów. Stwierdzenia z konsensusem zachowano; pozostałe zmodyfikowano lub usunięto. - Runda 2: wirtualne spotkanie panelu. Dyskusja nad stwierdzeniami bez konsensusu i nowymi propozycjami. Ponowne głosowanie nad zmienionymi stwierdzeniami. Zalecenia, które uzyskały konsensus ekspertów Leczenie niebiologiczne w przypadku GPP

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
wyłączony z wszelkich decyzji redakcyjnych dotyczących akceptacji artykułu do publikacji). <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	- Nie należy stosować cyklosporyny w leczeniu podtrzymującym długoterminowym, trwającym dłużej niż 1–2 lata (R1: 92%; R2: ND). - Metotreksat można rozważyć w leczeniu długoterminowym (R1: 92%; R2: ND). - Jeśli pacjenci nie tolerują wysokich dawek leków niebiologicznych przez dłuższy czas po opanowaniu ostrego zaostrzenia, należy rozważyć zmniejszenie dawki i dodanie innych metod leczenia podtrzymującego (R1: 100%; R2: ND). - Odstawienie leczenia ogólnoustrojowego może spowodować nawrót choroby (R1: 100%; R2: ND). - Antybiotyki ogólnoustrojowe należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne oznaki infekcji lub nie można wykluczyć infekcji w ostrej fazie (R1: 83%; R2: ND). - Zasadniczo kortykosteroidy ogólnoustrojowe nie są zalecane jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z GPP (R1: 92%; R2: ND). - Fototerapia nie jest zalecana w leczeniu ostrych zaostrzeń (R1: 92%; R2: ND). - Jeśli stan pacjenta poprawi się w ciągu 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia ogólnoustrojowego w fazie ostrej (poprawa stanu krost, brak pojawienia się nowych zmian), dawkę leków niebiologicznych można stopniowo zmniejszać w zależności od odpowiedzi klinicznej. Nagłe i/lub przedwczesne zmniejszanie dawki może prowadzić do zaostrzenia objawów i nieoptymalnej kontroli choroby (R1: 75%; R2: 95%). <u>Leczenie biologiczne w leczeniu GPP</u> Spesolimab jest preferowanym lekiem biologicznym w leczeniu nagłych zaostrzeń, ponieważ po podaniu pojedynczej dawki powoduje szybką poprawę objawów skórnych u pacjentów z mutacjami IL36RN lub bez nich (R1: 100%; R2: ND). - Pacjenci z mutacjami IL36RN szybciej reagują na leczenie spesolimabem (R1: 88%; R2: ND). - W leczeniu nagłych zaostrzeń można rozważyć zastosowanie inhibitorów IL-17 i inhibitorów IL-23 (R1: 90%; R2: ND). - Inhibitory TNF-α mogą wymagać jednoczesnego leczenia lekami niebiologicznymi (R1: 90%; R2: ND). - Inhibitory TNF-α nie są zalecane dla pacjentów z aktywną lub utajoną gruźlicą; można je stosować w przypadku leczonej gruźlicy lub 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia utajonej gruźlicy (R1: 83%; R2: 100%). - Podobnie jak w przypadku leków ogólnoustrojowych, ze względu na związane z nimi działania niepożądane i możliwość wystąpienia efektu odbicia, pacjenci otrzymujący leki biologiczne powinni być dokładnie monitorowani (R1: 92%; R2: ND). - Decyzję o leczeniu należy podjąć w oparciu o stan pacjenta i dostępność leków biologicznych w poszczególnych krajach (R1: 100%; R1: ND). <u>Zarządzanie GPP u dzieci</u> - Specjalistyczne wsparcie i opieka są potrzebne od specjalistów podczas leczenia pacjentów pediatrycznych z GPP (R1: 100%; R2: ND). - Acytretyna może być stosowana do leczenia GPP u pacjentów pediatrycznych, gdy leki biologiczne nie są dostępne (R1: 70%; R2: 100%). - Acytretyna jest zalecana w leczeniu ostrych zaostrzeń GPP u dzieci (R1: 94%; R2: ND). - Cyklosporyna jest zalecana do leczenia GPP u pacjentów pediatrycznych (R1: 91%; R2: ND). - Metotreksat jest zalecany do leczenia GPP u pacjentów pediatrycznych (R1: 91%; R2: ND). - Inhibitory IL-17 są zalecane do leczenia GPP u pacjentów pediatrycznych (R1: 100%; R2: ND). - Inhibitory TNF-α są zalecane do leczenia GPP u pacjentów pediatrycznych (R1: 100%; R2: ND). - Inhibitory IL-36 można rozważyć w leczeniu nagłych zaostrzeń GPP u dzieci, które nie spełniły standardowego leczenia (R1: ND; R2: 100%). Zalecenia, które nie uzyskały konsensus ekspertów <u>Leczenie w fazie ostrej</u> - Inhibitory IL-36 są zalecane jako leczenie drugiego rzutu w nagłych zaostrzeniach (R1: 58%; R2: ND). <u>Postępowanie w dziecięcej GPP</u> - Inhibitory IL-36 są zalecane w leczeniu GPP u pacjentów pediatrycznych (R1: 67%; R2: ND). - Spesolimab jest zalecany w leczeniu nagłych zaostrzeń GPP u dzieci – (R1: ND; 27%). - Spesolimab może być rozważany w leczeniu nagłych zaostrzeń GPP u dzieci (R1: ND; R2: 79%). <u>Postępowanie w GPP w ciąży</u> - Inhibitory IL-36 są zalecane w leczeniu GPP u pacjentek w ciąży (R1: 30%; R2: ND).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Algorytm leczenia dorosłych pacjentów z zaostrzeniami GPP Adults with GPP flares* Mild flare (BSA <3% or GPPGA total and/or pustulation score <2 without systemic symptoms) Moderate flare (BSA 3% to <10% or GPPGA total and/or pustulation score of 2 without systemic symptoms) Severe flare (BSA ≥10% or GPPGA total and/or pustulation score ≥3 with or without systemic symptoms; or any cutaneous severity with systemic symptoms) Topical steroids No response Non-biologics Preferred: Acitretin† Other options: - Cyclosporine - Methotrexate Improved No response or worsening Maintenance therapy Preferred: Acitretin† Other options: - Methotrexate - Topical steroids Is biologic therapy available? Yes Biologics Preferred: IL-36 inhibitors Other options: - IL-17 inhibitors - IL-23 inhibitors - TNF-α inhibitors + non-biologics No Non-biologics Preferred: - High-dose cyclosporine‡ - High-dose acitretin†,§ Clearance of fever within 1 week, clearance of pustules within 2 weeks, skin clearance within 4 weeks Yes Maintenance therapy - Low-dose acitretin†,¶ - Methotrexate - IL-36 inhibitors - IL-17 inhibitors - IL-23 inhibitors No Modified treatment Switch to another first-line treatment or add other treatments Recurrence of flare After the flare has been controlled, consider reducing the dose or adding other treatments for maintenance *Klasyfikacja nasilenia zaostrzeń GPP ma charakter wyłącznie orientacyjny i nie powinna być wykorzystywana do ograniczania dostępu do leczenia. Wybór leczenia powinien być zgodny z lokalnymi wytycznymi. †Etretnat, jeśli acytretna nie jest dostępna. ‡3,5–5 mg/kg. §0,5–1 mg/kg. ¶0,125–0,5 mg/kg. Konsensus zdefiniowano jako ≥80% zgodności ze strony ekspertów.
Taiwanese Dermatological Association Consensus Hsu 2024 (Tajwan) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak finansowania</i>	Rekomendacje konsensusu Tajwańskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące diagnostyki, leczenia i postępowania w uogólnionej łuszczycy krostkowej <u>Terapie niebiologiczne</u> 1. Retinoidy Dorośli - Acytretna i etretynian są skuteczne w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej oraz w zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP (LoE: III). Dowody na łączenie retinoidów z lekami biologicznymi są niewystarczające, by poprzeć jakąkolwiek konkretną rekomendację (LoE: III). Retinoidy należy rozważyć jako opcję leczenia pierwszego wyboru, choć nie należy ich stosować u kobiet w ciąży (SoR: A; 100% zgodności). Dzieci - Acytretna i etretynian są skuteczne w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej oraz w zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u niemowląt/dzieci i młodzieży z GPP (LoE: III). Dowody na łączenie retinoidów z lekami biologicznymi są niewystarczające, by poprzeć jakąkolwiek konkretną rekomendację (LoE: III). Retinoidy należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu (SoR: A; 100% zgodności). 2. Cyklosporyna Dorośli - Cyklosporyna może być skuteczna w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej oraz w zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP, w tym u kobiet w ciąży (LoE: III). Może być rozważana jako opcja leczenia dla osób z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub nietolerancją na retinoidy lub gdy są przeciwwskazania do ich stosowania (SoR: A; 83% zgodności).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Dzieci - Cyklosporyna może być skuteczna w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej oraz w zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u niemowląt/ dzieci i młodzieży z GPP (LoE: III). Może być rozważana jako opcja leczenia dla osób z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania retinoidów (SoR: A; 92% zgodności). 3. Metotreksat Dorośli - Metotreksat może być skuteczny w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej i zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP, w tym u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie retinoidami lub cyklosporyną (LoE: III; SoR: B; 100% zgodności). Dzieci - Ograniczone dowody naukowe o niskiej jakości sugerują, że metotreksat może być opcją terapeutyczną dla niemowląt/dzieci i młodzieży, ale dowody nie pozwalają na sformułowanie konkretnego zalecenia (LoE: III; SoR: B; 100% zgodności). <u>Terapie miejscowe</u> - Miejscowe sterydy były stosowane jako element schematu leczenia w celu kontrolowania zaostrzeń, ale dowody naukowe są niewystarczające, aby sformułować konkretne zalecenia (LoE: III; SoR: B; 100% zgodności). - Miejscowa aktywna witamina D3 była stosowana jako element schematu leczenia GPP, ale dowody naukowe są niewystarczające, aby sformułować konkretne zalecenia (LoE: III). Miejscową witaminę D3 należy stosować z ostrożnością na rany lub skórę z rozległymi krostami. Pacjentów należy monitorować pod kątem hiperkalcemii i rozważyć modyfikację dawki w celu opanowania związanych z tym zdarzeń niepożądanych (SoR: B; 92% zgodności). - Miejscowo stosowany takrolimus był stosowany jako element schematu leczenia GPP, ale dowody naukowe potwierdzające jego skuteczność są niewystarczające (LoE: III; SoR: B; 100% zgodności). <u>Leczenie biologiczne</u> 1. Inhibitory TNF-α Dorośli - Inhibitory TNF-α mogą być skuteczne w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej oraz w zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP, w tym u kobiet z GPP w ciąży; połączenie inhibitorów TNF z metotreksatem lub retinoidami wykazało skuteczność w zwalczaniu krost i zapobieganiu kolejnym zaostrzeniom (LoE: II; SoR: B; 75% zgodności). Dzieci - Inhibitory TNF-α mogą być skuteczne w kontrolowaniu zaostrzeń w ostrej fazie i zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u niemowląt/dzieci i młodzieży z GPP (LoE: III; SoR: B; 75% zgodności). 2. Inhibitory IL-17 Dorośli - Brodalumab (LoE: II; SoR: A), iksekizumab (LoE: III; SoR: B) i sekukinumab (LoE: III; SoR: B) są skuteczne w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej i zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP i mogą być rozważane jako opcja leczenia GPP (100% zgodności). Dzieci - Brak wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania brodalumabu, iksekizumabu i sekukinumabu w kontrolowaniu zaostrzeń w ostrej fazie lub zapobieganiu zaostrzeniom w ramach terapii podtrzymującej u niemowląt/dzieci i młodzieży z GPP (LoE: III; SoR: B; zgodność 83%). 3. Inhibitory IL-23 i IL-12/23 Dorośli - Guselkumab (LoE: II; SoR: A), risankizumab (LoE: III; SoR: B) i ustekinumab (LoE: III; SoR: B) mogą być skuteczne w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej i zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z GPP i mogą być rozważane jako opcja leczenia GPP (100% zgodności). Dzieci - Brakuje wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność stosowania guselkumabu, risankizumabu i ustekinumabu w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej lub zapobieganiu zaostrzeniom jako leczenie podtrzymujące u niemowląt/dzieci z GPP (LoE: III; SoR: B; 100% zgodności). 4. Inhibitory IL-36 Spesolimab podawany dożylnie jest skuteczny w kontrolowaniu zaostrzeń w ostrej fazie u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim GPP (LoE: I) i może być rozważany jako opcja leczenia pierwszego rzutu. Spesolimab podawany podskórnie jest skuteczny w zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z GPP (LoE: III) (SoR: A; 100% zgodności). 5. Inne terapie - Inhibitory IL-1: brakuje wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność inhibitorów IL-1 w kontrolowaniu zaostrzeń w fazie ostrej i zapobieganiu zaostrzeniom w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów z GPP (LoE: III; SoR: B; 100% zgodności).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
	- Bimekizumab (inhibitor IL-17) może być skuteczny w kontrolowaniu zaostrzeń w ostrej fazie lub zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u pacjentów z GPP i może być rozważany jako opcja leczenia GPP (LoE: III; SoR: B; 92% zgodności). - Deukrawacytinib (inhibitor TYK2): brakuje wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania deukrawacytinibu w kontrolowaniu zaostrzeń w ostrej fazie lub zapobieganiu zaostrzeniom jako terapia podtrzymująca u pacjentów z GPP (LoE: III; SoR: B; 100% zgodności). Cztery kategorie jakości dowodów (zgodnie z systemem GRADE): I – wysoka (wysoka pewność, że efekt jest zbliżony do rzeczywistego), II – umiarkowana, III – niska, IV – bardzo niska (bardzo mała pewność, że efekt jest zbliżony do rzeczywistego). Dwie kategorie siły zaleceń: A – silne zalecenie (korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko), B – słabe zalecenie (korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko).									
Rivera-Diaz 2024 (Hiszpania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim. Firma miała możliwość przejrzenia manuskryptu w celu weryfikacji jego poprawności medycznej i naukowej w odniesieniu do leków lub obszarów terapeutycznych będących przedmiotem zainteresowania BI, a także kwestii własności intelektualnej. Ascendo Sanidad & Farma zapewniło pomoc redakcyjną podczas przygotowywania manuskryptu, na zlecenie i finansowane przez Boehringer Ingelheim.	Usprawnienia w leczeniu pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową w Hiszpanii: rekomendacje grupy ekspertów Obecnie postępowanie terapeutyczne w GPP jest zindywidualizowane z powodu braku krajowych lub europejskich wytycznych oraz zatwierdzonych terapii do kontrolowania zaostrzeń GPP. Niedawno w Europie zatwierdzono lek na GPP (spesolimab, inhibitor receptora IL-36). W tym kontekście zainicjowano niniejszy konsensus w celu przeanalizowania bieżącej opieki i ścieżki pacjentów GPP oraz przeprowadzenia analizy, która pozwoliłaby zidentyfikować obszary wymagające poprawy i przedstawić zalecenia mające na celu usprawnienie opieki nad pacjentami. Projekt przeprowadzono w 3 fazach z udziałem komitetu doradczego (n=8), panel ekspertów (n=15) i pacjentów z GPP (n=6). W zależności od wcześniejszego leczenia i oceny początkowej, pacjent może rozpocząć terapię konwencjonalną lub bezpośrednio leczenie biologiczne. Obecnie, z powodu braku specyficznych terapii dla GPP w Hiszpanii, stosuje się leki off-label (bez wskazania konkretnych leków) o niskim poziomie dowodów. <u>W publikacji nie przedstawiono schematów leczenia GPP.</u>									
Marzano 2025 (Włochy) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer-Ingelheim Italia. Firma nie brała udziału w projektowaniu badania, zbieraniu danych ani	Przegląd literatury i opinia ekspertów na temat diagnostyki i aktualnego leczenia uogólnionej łuszczycy krostkowej Zazwyczaj jako leczenie pierwszego rzutu stosuje się niebiologiczne terapie ogólnoustrojowe, w tym kortykosteroidy, acytretynę, cyklosporynę i metotreksat, chociaż dowody potwierdzające ich skuteczność są ograniczone. Inne leki o ograniczonej skuteczności to mykofenolan mofetylu, hydroksykarbamid, apremilast i kolchicyna. Biorąc pod uwagę nagły, zagrażający życiu charakter zaostrzeń GPP, czasami preferuje się cyklosporynę ze względu na jej szybkie działanie. W Japonii i innych krajach azjatyckich zatwierdzono kilka terapii biologicznych ukierunkowanych na szlaki immunologiczne w leczeniu GPP, w tym inhibitory TNF (infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol), inhibitory IL-17/IL-17 R (sekukinumab, brodalumab i iksekizumab) oraz inhibitory IL-23 (risankizumab i guselkumab). Opcje leczenia GPP <table><tr><th>Opcja leczenia</th><th>Wskazania</th><th>Kluczowe uwagi</th></tr><tr><td colspan="3">Leki niebiologiczne</td></tr><tr><td>Kortykosteroidy</td><td>Leczenie zaostrzeń</td><td>Szybko działający, ale związany ze znacznymi działaniami niepożądanymi i ryzykiem zaostrzenia po odstawieniu.</td></tr></table>	Opcja leczenia	Wskazania	Kluczowe uwagi	Leki niebiologiczne			Kortykosteroidy	Leczenie zaostrzeń	Szybko działający, ale związany ze znacznymi działaniami niepożądanymi i ryzykiem zaostrzenia po odstawieniu.
Opcja leczenia	Wskazania	Kluczowe uwagi								
Leki niebiologiczne										
Kortykosteroidy	Leczenie zaostrzeń	Szybko działający, ale związany ze znacznymi działaniami niepożądanymi i ryzykiem zaostrzenia po odstawieniu.								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
interpretacji wyników. Firma miała możliwość dokonania przeglądu manuskryptu pod kątem dokładności medycznej i naukowej, a także kwestii związanych z własnością intelektualną	Cyklosporyna			Preferowana ze względu na szybkie działanie w ciężkich przypadkach.
	Metotreksat	Leczenie przewlekłe		Dowody naukowe dotyczące skuteczności są ograniczone; wymaga monitorowania toksyczności wątrobowej i hematologicznej.
	Acytretyna			Skuteczny w leczeniu zaburzeń keratynizacji skóry; teratogenność ogranicza stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym.
	Leki biologiczne			
	Inhibitory TNF (np. infliksimab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol)	Leczenie zaostrzeń i przewlekłe		Ograniczone dowody naukowe na skuteczność stosowania w nagłych zaostrzeniach; stosowane głównie w przewlekłych stanach zapalnych.
	Inhibitory IL-17 (np. sekukinumab, brodalumab, iksekizumab, bimekizumab)	Leczenie przewlekłe		Wykazano skuteczność w niektórych przypadkach GPP, szczególnie u pacjentów z współistniejącą łuszczycą plackowatą.
	Inhibitory IL-23 (np. guselkumab, risankizumab, tildrakizumab)			Stosowane głównie w łuszczycy plackowatej; ograniczone dowody naukowe dotyczące skuteczności leczenia GPP.
	Inhibitory IL-36	Leczenie zaostrzeń i profilaktyka		Niedawno zatwierdzony; szybka skuteczność potwierdzona w badaniach klinicznych Effisayil. Pierwszy lek biologiczny zarejestrowany do leczenia GPP.
	Spesolimab			Obiecująca opcja terapeutyczna ukierunkowana na szlak IL-36.
	Imsidolimab	W trakcie badań		

Wykaz skrótów: BSA, powierzchnia ciała (ang. *body surface area*); GPP, uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); GPPGA, *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*; IL, interleukina; LoE, poziom dowodów (ang. *Level of Evidence*); ND, nie dotyczy; R1, runda 1 głosowania (ang. *round 1*); R2, runda 2 głosowania (ang. *round 2*); R3, runda 3 głosowania (ang. *round 3*); SoR, siła zalecenia (ang. *Strength of Recommendation*); TNF, czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Acytretyna	TAK	Ze względu na brak ujednoliconych międzynarodowych wytycznych dotyczących profilaktyki zaostrzeń łuszczycy krostkowej wybór komparatorów dla wnioskowanej technologii oparto na odnalezionych wytycznych polskich Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 r. Jako standardowe leczenie wskazują one w populacji dorosłych pacjentów acytretynę. Acytretyna jest wskazywana również przez ekspertów klinicznych jako lek najczęściej wykorzystywany w leczeniu pacjentów z GPP (APD str. 54).	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów. Wybór odpowiedni dla młodzieży w wieku od 12 lat i dorosłych.
Cyklosporyna, metotreksat, leki biologiczne (inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol; inhibitory IL-23: guselkumab, tildrakizumab, ryzankizumab; inhibitory IL-12/23: ustekinumab; inhibitory IL-17: sekukinumab, iksekizumab, bimekizumab)	TAK	Wytyczne kliniczne (głównie azjatyckie) wymieniają również stosowanie leczenia biologicznego, tj. inhibitorów TNF-alfa, przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL (17, 23, 12/23). Również ankietowani eksperci kliniczni wskazywali na możliwość zastosowania leczenia biologicznego. Obok acytretyny i leków biologicznych w wytycznych klinicznych wymieniane są również metotreksat i cyklosporyna. Przy czym w przypadku tego drugiego leku podkreśla się brak możliwości terapii przewlekłej związane z toksycznością tego leku. Wytyczne podkreślają brak zasadności stosowania glikokortykosteroidów systemowych w GPP (glikokortykosteroidy wymieniane są jako leki, które mogą wywołać zaostrzenie choroby). Tym samym, w naszej opinii jedynym uzasadnioną technologią opcjonalną jest acytretyna. Mając na uwadze opinie AOTMiT z pisma w sprawie minimalnych wymagań z dnia 26 listopada 2025 r. w analizie uwzględniono również technologie, które nie stanowią w naszej opinii technologii opcjonalnych (APD str.54-55).	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów. Wybór odpowiedni dla młodzieży w wieku od 12 lat i dorosłych. Wnioskodawca w AK uwzględnił inhibitory TNF-alfa, inhibitory IL-23, inhibitory IL-12/23 i inhibitory IL-17, w konsekwencji przeanalizował więcej leków biologicznych niż wskazują eksperci ankietowani przez Agencję (w ich opinii spośród leków biologicznych stosuje się inhibitory TNF-alfa). Powyższe nie wpływa na wyniki AE i BIA.

Analizy zachowują spójność w zakresie uwzględnionych komparatorów. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów. Refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z GPP

jest acytretyna, która posiada wskazanie rejestracyjne w leczeniu GPP (wskazanie ogólne, nie odnosi się specyficznie do prewencji zaostrzeń) i jest dostępna w ramach refundacji aptecznej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy 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.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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, - tylindakizumab, - 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, - częstość występowania zaostrzeń GPP, Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane. Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	<u>Badania pierwotne:</u> Badania randomizowane z grupą kontrolną.	<u>Badania pierwotne:</u> Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania.	Biorąc pod uwagę, że GPP jest rzadką postacią łuszczycy, uzasadnione wydaje się włączenie także badań eksperymentalnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	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. <u>Opracowania wtórne:</u> 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.	Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. 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). <u>Opracowania wtórne:</u> Opracowania niemające 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.	z grupą kontrolną oraz badań jednoramiennych bez dodatkowych ograniczeń.

* 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.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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	Spevigo (Spevigo) s.c. w dawkach zgodnych z ChPL	Preparat Spevigo (spesolimab) podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Komparatory	Niewymagany	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.	-
Punkty końcowe	Skuteczność: - ocena nasilenia choroby; - czas do pierwszego zaostrzenia GPP, - częstość występowania zaostrzeń GPP, Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane. Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-
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.	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące spesolimab z placebo:
 - Effisayil 2 (Morita 2023a, Morita 2023b⁵, Thaci 2024, Gottlieb 2024⁶),
- dwa badania mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:
 - Gordon 2025 - analiza post hoc badania Effisayil 2,
 - Navarini 2023b - Abstrakt konferencyjny do badania Effisayil ON,
- dwa opracowania wtórne:
 - Puig 2024,
 - Vilaça 2024.

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych z zakresu efektywności praktycznej w analizowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*spesolimab*, *Spevigo*) i wnioskowanego wskazania (*generalized pustular psoriasis*, *GPP*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.01.2026 r.

W wyniku wyszukiwania, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opracowanie wtórne Chen 2024, którego wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2.3 AWA.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Effisayil 2 (Morita 2023 – publikacja główna, Gottlieb 2024 – abstrakt konferencyjny, Thaci 2024 – plakat konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Badanie fazy II: wieloośrodkowe (60 ośrodków w 20 krajach), randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Hipoteza: superiority Okres obserwacji: <u>Analiza skuteczności:</u> do 48 tygodni. <u>Analiza bezpieczeństwa:</u> do 48 tygodni.	Interwencja: spesolimab, • wysoka dawka: całkowita dawka nasycająca 600 mg w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące 300 mg s.c. co 4 tygodnie (n=30/30/30*), • średnia dawka: całkowita dawka nasycająca 600 mg w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące 300 mg s.c. co 12 tygodni (n=31/31/31*), • niska dawka: całkowita dawka nasycająca 300 mg w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące 150 mg s.c. co 12 tygodni (n=31/31/32*). Komparator: dawka nasycająca placebo odpowiadającego spesolimabowi w tygodniu 1/dniu 1, a następnie leczenie podtrzymujące placebo odpowiadającym spesolimabowi (n= 31/31/30*).	Kryteria włączenia: • Pacjenci w wieku od 12 do 75 lat (minimalna waga 40 kg). • Pacjenci ze znaną i udokumentowaną historią GPP według kryteriów ERASPEN (Europejskiej Sieci Ekspertów ds. Rzadkiej i Ciężkiej Łuszczycy, ang. <i>European Rare and Severe Psoriasis Expert Network</i>), 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 (Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis)	Pierwszorzędowy: • Czas do pierwszego zaostrzenia GPP** Pozostałe (wybrane): • 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 • Zdarzenia niepożądane.

⁵ Wnioskodawca wskazuje protokół badania Morita 2023b jako pracę włączoną do opracowania, jednak w żadnym miejscu AKL nie odnosi się do ww. publikacji. Protokół badania nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

⁶ Wnioskodawca włącza wyniki abstraktu konferencyjnego Gottlieb 2024, jednak nie wymienia ww. badania wśród badań włączonych do AKL.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- 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 jakakolwiek wcześniejsza ekspozycja na spesolimab lub inny biologiczny inhibitor IL36R.	
Effisayil ON# (NCT03886246) <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Badanie fazy II: badanie interwencyjne, nierandomizowane, otwarte (open-label), długoterminowe przedłużenie wcześniejszych prób ze spesolimabem (Effisayil 1 i 2) Okres obserwacji: Okres leczenia do 252 tygodni (ok. 5 lat), z przewidzianą obserwacją po zakończeniu (w materiałach: follow-up 16 tygodni).	Interwencja: Spesolimab (podskórnie, s.c.) w leczeniu podtrzymującym; w przypadku wystąpienia zaostrzenia – możliwość leczenia zaostrzenia dawką dożylną (IV) zgodnie z protokołem 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 s.c. co 12 tygodni (q12w). - Pacjenci, którzy wymagali leczenia flary spesolimabem 900 mg IV w badaniu poprzedzającym – otrzymywali intensywniejszy schemat: spesolimab 300 mg s.c. 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.	- Wiek: 12–75 lat. - Uczestnicy z rozpoznaniem GPP, którzy zakończyli okres leczenia w poprzednich badaniach spesolimabu (Effisayil 1 i 2) i mogli kontynuować terapię.	Pierwotny punkt końcowy: - zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) oceniane do tygodnia 252. Wtórne punkty końcowe: - ponowne wystąpienie flary GPP, czas do osiągnięcia wyniku GPPGA 0 lub 1

* odpowiednio randomizowani/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa

** zaostrzenie GPP zdefiniowano jako wzrost wyniku w skali GPPGA o ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowej i wyniku w podskali krost GPPGA ≥ 2 do 48. tygodnia.

*** pogorszenie zdefiniowane jako jako 4-punktowy wzrost całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej

na podstawie AKL wnioskodawcy dotyczącej Spevigo i.v., nie przedstawiono charakterystyki badania w AKL wnioskodawcy dotyczącej Spevigo s.c.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie 5, 8 i 9 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania randomizowanego Effisayil 2 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2). Dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego w zakresie następujących punktów końcowych:

- 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 AEs;
- jakiegokolwiek poważne AEs.

Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla ocenianych punktów końcowych jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Wnioskodawca ocenił jakości opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2 jako krytycznie niską.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 10 i 11 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń jakości badań pierwotnych.

Komentarz analityków Agencji

1. Badanie skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu przeprowadzono względem placebo, co istotnie odbiega od obecnej praktyki klinicznej w Polsce.
2. Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badania w zakresie rasy (rasa biała 30% w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu vs. 45% w ramieniu placebo), wyników GPPASI (3,92 w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu i 3,11 w ramieniu placebo), PSS (5,3 w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu i 3,6 w ramieniu placebo) i DLQI (11,1 w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu i 7,2 w ramieniu placebo), jednoczesnej łuszczycy plackowatej w momencie rozpoczęcia badania (23% w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu i 32% w ramieniu placebo), stosowania co najmniej jednej terapii biologicznej w przeszłości (20% w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu i 29% w ramieniu placebo). Wyższe wyniki GPPASI, PSS i DLQI w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu, wskazują na cięższy przebieg choroby w momencie randomizacji w grupie wysokiej dawki spesolimabu względem grupy placebo.
3. Duży odsetek populacji azjatyckiej w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu (70%), co wynika z epidemiologii GPP, ale ogranicza wnioskowanie w populacji kaukaskiej.
4. Mała liczebność populacji (31 pacjentów włączonych do grupy placebo i 30 pacjentów do grupy wysokiej dawki spesolimabu), co wynika z rzadkości choroby. Dodatkowo, 4 pacjentów (13,3%) w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu nie ukończyło badania, a 7 pacjentów (23,3%) przerwało przyjmowanie spesolimabu z powodów innych niż leczenie zaostrzeń, w tym 3 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. Mała liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż, którym podano spesolimab (n=6, po 2 w każdej grupie leczenia) oraz w wieku ≥ 65 lat (n=6, z czego 3 w ramieniu wysokiej dawki spesolimabu i 1 w ramieniu placebo), co wpływa na ograniczone wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania spesolimabu w tej grupie pacjentów.
5. W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane przedstawione w postaci doniesień konferencyjnych, w tym wyniki badania Effisayil ON przedstawione tylko w postaci doniesień konferencyjnych.
6. Pacjenci włączeni do badania Effisayil 2 musieli odstawić wszystkie terapie GPP (zgodnie z protokołem, np. metotreksat, cyklosporyna i retinoidy musiały zostać przerwane w dniu randomizacji). Taki projekt badania może wywoływać zaostrzenia, ponieważ odstawienie terapii podtrzymujących jest czynnikiem wywołującym nowe zaostrzenia. W konsekwencji wystąpiło wiele zaostrzeń w ciągu pierwszych 4 tygodni po randomizacji, zwłaszcza w grupie placebo.
7. Brak danych dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg, dla tej grupy pacjentów przeprowadzono modelowanie farmakokinetyczne i symulację farmakokinetyczną, co rodzi obawy dotyczące bezpieczeństwa.
8. Brak danych długoterminowych – efekty utrzymywania skuteczności po 48 tygodniach są nieznane.
9. Brak analizy istotności statystycznej wyników analizy post hoc dla badania Effisayil 2 (Gordon 2025). Zarówno w publikacji, jak i AKL wnioskodawcy zastosowano statystykę opisową, co ogranicza wnioskowanie w zakresie wyższości spesolimabu względem placebo.

10. W analizie post hoc dla badania Effisayil 2 (Gordon 2025) wskazywano na trwałą poprawę objawów skórnych (drugorzędowy punkt końcowy nie uwzględniony w hierarchii testów statystycznych badania Effisayil 2), zdefiniowaną jako całkowity wynik GPPGA wynoszący 0/1 podczas wszystkich wizyt do 48. tygodnia, bez przyjmowania żadnych innych leków przepisanych przez badacza. Należy podkreślić, że do badania Effisayil 2 włączano pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali GPPGA, a zatem nazwa punktu końcowego „poprawa” może wprowadzać w błąd, sugerując, że poprawa nastąpiła w okresie obserwacji, podczas gdy w rzeczywistości świadczy o utrzymaniu wyniku, który pacjenci mieli w momencie włączenia do badania.
11. W opinii wnioskodawcy badania prospektywne włączone do analizy skuteczności komparatorów wskazują na skuteczność terapii lekami biologicznymi w aktywnej fazie GPP (w fazie zaostrzenia). Charakter badań jest odmienny od badania Effisayil 2, nie raportowano czasu do wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby, co nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności leków biologicznych w zapobieganiu zaostrzeniom choroby. Należy jednak podkreślić, że badania wskazywały na skuteczność leków biologicznych w długim okresie obserwacji (w zależności od badania do 52. lub 180. tygodnia), co w opinii analityków Agencji nie pozwala na ograniczenie skuteczności tych leków wyłącznie do aktywnej fazy GPP, ale świadczy również o ich skuteczności w leczeniu podtrzymującym.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- *W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań dla komparatorów w populacji z uogólnioną łuszczycą krostkową. Nie było możliwe zatem przygotowanie zestawienia wyników badań z wykorzystaniem spesolimabu i innych opcji terapeutycznych (str. 78-79 AKL).*
- *Brak badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących spesolimab z innymi opcjami terapeutycznymi. (str. 79 AKL).*

Ograniczenia dostępnych danych wskazane przez wnioskodawcę:

- *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 (str. 79 AKL).*

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji:

W ramach przedstawionej analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnotowano żadnych badań, w tym randomizowanych, bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię względem analizowanych komparatorów.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego skuteczności spesolimabu względem analizowanych komparatorów argumentując to brakiem badań umożliwiających takie porównanie. Wnioskodawca wskazuje na odmienną charakterystykę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów od charakterystyki badania Effisayil 2, a także na liczne ograniczenia metodologiczne badań dla komparatorów, które uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego, m.in.: małe liczebności populacji, brak grupy kontrolnej, otwarty charakter badań, badania prospektywne były prowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej. W opinii wnioskodawcy brak raportowania czasu do wystąpienia zaostrzenia, a także stosowanie leków u pacjentów z aktywną chorobą uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności komparatorów w zapobieganiu zaostrzeniom.

AKL opiera się tylko na jednym badaniu pierwotnym Effisayil 2 porównującym wnioskowaną technologię lekową z placebo. Należy podkreślić, że wyniki tego badania zostały oparte niewielkiej liczebności populacji (choroba rzadka), a samo badanie wiąże się z pewnymi ograniczeniami.

Wnioskodawca włączył do AKL dwa opracowania wtórne, ale wyniki każdego z nich opierają się wyłącznie na badaniu Effisayil 2.

Brak badań efektywności praktycznej spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeniom GPP.

Wnioskodawca wskazał, że do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie Thaci 2024 (str. 19 AKL), ale w AKL nie przedstawiono wyników tego badania. Natomiast włączył wyniki badania Gottlieb 2024, ale nie wskazał, że ww. badanie zostało włączone do opracowania. Wnioskodawca wskazał, że włączył protokół badania Effisayil 2 (Morita 2023b), ale w żadnym miejscu opracowania nie odwołuje się do ww. publikacji. Protokół badania nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Opis skal i kwestionariuszy

Skale do oceny pacjentów z GPP

Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA). Całkowity wynik GPPGA opiera się na uśrednieniu wyników podskal dla rumienia, łuszczenia i krost. Wynik każdej z podskal waha się od 0 do 4. W przypadku podskali krost wynik 0 oznacza brak widocznych krost, a 4 oznacza ciężkie krosty. Sposób obliczenie wyniku GPPGA przedstawiono szczegółowo w APD wnioskodawcy (Tab. 2 i Rys. 3).

Punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów

Skala objawów łuszczycy (PSS, ang. *Psoriasis Symptom Scale*). Ocena nasilenia bólu, zaczerwienienia, swędzenia i objawów pieczenia w ciągu ostatnich 24 godzin. Całkowity wynik waha się od 0 do 32. Im wyższy wynik, tym bardziej nasilone objawy. Zmiana o 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej jest uznawana za minimalną klinicznie istotną różnicę.

Indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*). Całkowity wynik waha się od 0 do 30. Im wyższy wynik, tym większy wpływ choroby na jakość życia. Zmiana o 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej jest uznawana za minimalną klinicznie istotną różnicę.

Wśród klinicznie istotnych punktów końcowych dla określenia skuteczności terapii spesolimabem eksperci wskazują redukcję o 1 lub więcej w skali GPPGA oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń w ciągu roku.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Barker 2025 długoterminowe cele leczenia GPP skupiają się na utrzymaniu kontroli/remisji choroby, zapobieganiu kolejnym zaostrzeniom, poprawie jakości życia oraz zapobieganiu długotrwałym powikłaniom (Barker 2025, Hsu 2024).

Panel zdefiniował trwałą kontrolę choroby jako utrzymywanie się czystej lub prawie czystej skóry (na podstawie badania Effisayil 2 całkowity wynik GPPGA wynoszący 0 lub 1). Cele te obejmują również minimalizację aktywności choroby, w tym zapobieganie i redukcję częstości zaostrzeń oraz kontrolę objawów między zaostrzeniami takich jak ból, świąd, rumień. Istotnym elementem jest także monitorowanie i leczenie chorób współistniejących, które mogą wpływać na przebieg GPP i decyzje terapeutyczne. W długiej perspektywie priorytetem jest więc utrzymanie stabilności choroby, poprawa jakości życia oraz kompleksowe, przewlekłe zarządzanie GPP (Barker 2025).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Spevigo s.c. vs. placebo

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności spesolimabu względem placebo

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	HR (95% CI), p	NNTH (95% CI)
		Spevigo	PLC				
Czas do pierwszego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia	Effisayil 2	3/30 (10%)	16/31 (51,6%)	-	-	0,16 (0,05; 0,54), p=0,0005	-
Odsetek pacjentów z wystąpieniem co najmniej jednego zaostrzenia GPP† do 48. tygodnia	Effisayil 2	4/30 (13,3%)	16/31 (51,6%)	0,14 (0,04; 0,51), p=0,0027	-0,38 (-0,60; -0,17), p<0,001	-	2,61 (1,68; 5,92)
Wystąpienie co najmniej jednego zaostrzenia GPP do 48. tygodnia	Effisayil 2	3/30 (10%)	16/31 (51,6%)	0,10 (0,03; 0,42), p=0,0014	-0,42 (-0,62; -0,21), p<0,001	-	2,40 (1,61; 4,76)
Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z ≥4-punktową poprawą w skali DLQI do 48. tygodnia	Effisayil 2*	11/29 (37,9%)	8/31 (25,8%)	1,76 (0,58; 5,28), p=0,3153	0,12 (-0,11; 0,36), p=0,311	-	-
Odsetek pacjentów bez zaostrzenia GPP oraz z wynikiem wynoszącym 0 lub 1 w skali DLQI do 48. tygodnia	Effisayil 2*	7/29 (24,1%)	1/31 (3,2%)	9,55 (1,09; 83,30), p=0,0412	0,21 (0,04; 0,38), p=0,015	-	4,78 (2,65; 24,15)
Czas do pierwszego pogorszenia w skali PSS do 48. tygodnia	Effisayil 2	10/30 (33,3%)	20/31 (64,5%)	-	-	0,42 (0,20; 0,91), p=0,013	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	HR (95% CI), p	NNTH (95% CI)
		Spevigo	PLC				
Czas do pierwszego pogorszenia w skali DLQI do 48. tygodnia	Effisayil 2	7/30 (23,3%)	20/31 (64,5%)	-	-	0,26 (0,11; 0,62), p=0,0010**	-

Wykaz skrótów: CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); DLQI, indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); GPP, uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *Generalized Pustular Psoriasis*); HR, hazard względny (ang. *hazard ratio*); 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*); OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PSS, skala objawów łuszczycy (ang. *Psoriasis Severity Score*); RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

* Wyniki pochodzą z abstraktu Gottlieb 2024.

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

† Zastosowano imputację brakujących danych. W publikacji Morita 2023 wynik 3/30 pacjentów vs. 16/31 pacjentów, odpowiednio w ramieniu spesolimabu i placebo; RD=-0,39 (95% CI -0,62; -0,16), p=0,0013

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść spesolimabu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu do pierwszego zaostrzenia GPP do 48 tygodnia. Nie wykazano wyższości spesolimabu względem placebo w zakresie oceny jakości życia (dla czasu do pogorszenia w skali PSS wykazano istotną statystycznie różnicę między ramionami badania, ale spesolimab nie osiągnął założonego w protokole badania progu do wykazania wyższości względem placebo, w konsekwencji nie testowano wyższości spesolimabu względem placebo w zakresie czasu do pogorszenia w skali DLQI).

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności

Analiza post hoc do badania Effisayil 2 (Gordon 2025) wskazuje, że wyższy odsetek pacjentów, którzy otrzymali spesolimab (600 mg s.c. LD; 300 mg s.c. co 4. tygodnie) (20,0%) miał zarówno trwałą poprawę GPPGA, jak i trwałą poprawę DLQI w porównaniu z placebo (3,2%). Szczegółowe wyniki w AKL wnioskodawcy (str. 69-70).

Wyniki analizy interim badania Effisayil ON wskazują, iż podczas leczenia podtrzymującego podskórnymi dawkami spesolimabu (300 mg co 4, 6, 12 tygodni) 10 z 39 pacjentów (25,64%) było leczonych dożylnym spesolimabem 900 mg z powodu nowego zaostrzenia. Spośród tych 10 pacjentów, 5 pacjentów miało 1 zaostrzenie, 4 miało 2 zaostrzenia, a 1 miał 4 zaostrzenia (łącznie 17 zaostrzeń) (Navarini 2023b).

Wyniki dla komparatorów

Zidentyfikowano dowody kliniczne (opisy przypadków, badania retrospektywne, badania prospektywne) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych (inhibitorów IL-17, inhibitorów IL-23, IL-12/23, inhibitorów TNF-alfa), acytretyny i cyklosporyny w leczeniu GPP, przy czym nie pozwalają one na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków w zapobieganiu zaostrzeniom GPP. Zidentyfikowane dowody pozwalają na ocenę skuteczności tych leków w aktywnej fazie choroby, a następnie na skuteczność przewlekłego ich stosowania w celu utrzymania remisji zmian (okres obserwacji w badaniach prospektywnych mieścił się w przedziale 52-160 tygodni).

Badania prospektywne zidentyfikowano tylko dla leków biologicznych. Badania prospektywne z udziałem największej liczby pacjentów z GPP zidentyfikowano dla inhibitorów IL-17: sekukinumabu (99 pacjentów, Fujishige 2025) i iksekizumabu (63 pacjentów, Torri 2025). Wyniki badań wskazują na dobrą odpowiedź pacjentów na leczenie biologiczne i trwałą remisję zmian w trakcie leczenia.

Acytretyna

Nie zidentyfikowano badań prospektywnych. Zidentyfikowane retrospektywne obserwacje (łącznie 87 pacjentów z GPP leczonych acytretyną) wskazują, że w większości przypadków choroba była dobrze kontrolowana przez acytretynę. Odnotowane przypadki nawrotu choroby były łagodne lub zostały opanowane poprzez zwiększenie dawki. Szczegóły w AKL wnioskodawcy (str. 41-42).

Cyklosporyna

Nie zidentyfikowano badań prospektywnych. Zidentyfikowano dwa opisy przypadku, w których pacjentów leczono cyklosporyną w trakcie zaostrzenia, a następnie stosowano terapię podtrzymującą przez okres do 1 roku. W tym czasie nie obserwowano zaostrzeń / odpowiednio kontrolowano objawy. Szczegóły w AKL wnioskodawcy (str. 43).

Metotreksat

Nie zidentyfikowano żadnych dowodów klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności metotreksatu w zapobieganiu zaostrzeniom GPP.

Inhibitory TNF-alfa

Zidentyfikowano dwa badania prospektywne: dla adalimumabu (Morita 2018) oraz certolizumabu (Okubo 2022), przeprowadzone w populacji azjatyckiej (w sumie 17 pacjentów), a także opisy przypadków i obserwacje retrospektywne skutecznego podtrzymania remisji choroby przy użyciu adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu i infliksymabu. W opinii wnioskodawcy 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. Szczegółowe wyniki opisów przypadków, dotyczące zarówno populacji pediatrycznej, jak i dorosłych, znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 45, 47-50).

Wyniki prospektywnego badania III fazy Morita 2018 wskazują na skuteczność adalimumabu w GPP w leczeniu GPP. 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.

Wyniki prospektywnego badania II/III fazy Okubo 2022 wskazują na skuteczność certolizumabu w leczeniu GPP. W 2. tygodniu leczenia 6 z 7 pacjentów osiągnęło poprawę wg CGI-I (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*). 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 (ang. *Global Improvement Score*) oraz istotne zmniejszenie całkowitego wskaźnika ciężkości GPP wg JDA (ang. *Japanese Dermatological Association*), obejmujące zarówno objawy skórne, jak i parametry ogólnoustrojowe. Poprawa jakości życia następowała stopniowo. W 52. tygodniu 4 z 7 pacjentów osiągnęło DLQI 0 lub 1

Inhibitory IL-17

Zidentyfikowano sześć prospektywnych badań dla inhibitorów IL-17 przeprowadzonych w populacji azjatyckiej (w sumie 192 pacjentów): jedno badanie dla bimekizumabu (Okubo 2025), trzy dla iksekizumabu (badanie III fazy UNCOVER-J, badanie IV fazy UNCOVER-J2, badanie porejestracyjne Torri 2025) oraz dwa badania dla sekukinumabu (Imafuku 2016, Fujishige 2025). Zidentyfikowano również opisy przypadków i obserwacje retrospektywne skutecznego podtrzymania remisji choroby przy użyciu przeciwciał monoklonalnych blokujących IL-17 (bimekizumabu, iksekizumabu lub sekukinumabu). Szczegółowe wyniki opisów przypadków i obserwacji retrospektywnych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 51-52, 54-56, 58-61).

Wyniki prospektywnego badania Okubo 2025 (10 pacjentów) wskazują na skuteczność bimekizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z GPP. W 16. tygodniu leczenia odpowiedź IGA 0/1 osiągnęło 60% pacjentów, 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 trwała przez cały 3-letni okres obserwacji. Wykazano poprawę lub utrzymanie wysokiej jakości życia mierzoną za pomocą EQ-5D-3L, SF-36 oraz DLQI.

Wyniki badań prospektywnych (w sumie 75 pacjentów) wskazują na skuteczność iksekizumabu w leczeniu zaostrzeń GPP. Po 12 tygodniach leczenia 80% pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI75, a 60% PASI90 (UNCOVER-J). 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) (UNCOVER-J). Wyniki badań porejestracyjnych potwierdzają poprawę kliniczną u pacjentów z GPP leczonych iksekizumabem. Odnotowano poprawę kliniczną w 12. tygodniu leczenia u 85,7% pacjentów (6/7) (UNCOVER-J2), a także istotne zmniejszenie PASI i BSA w porównaniu z wartościami wyjściowymi, które utrzymywało się do 52. tygodnia leczenia (Torri 2025).

Wyniki badań prospektywnych wskazują na skuteczność sekukinumabu w leczeniu GPP. Badanie Fujishige 2025, do którego włączono 99 pacjentów z GPP wykazało odpowiedź kliniczną (całkowita lub częściowa poprawa wg globalnej oceny) od 2. tygodnia leczenia sekukinumabem, która utrzymywała się u ok. 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. Wykazano spadek wyniku PASI (z 17,3 do 0,83) oraz DLQI (z 8,7 do 1,9) w 52. tygodniu. Wyniki te są spójne z wynikami badania Imafuku 2016 (12 pacjentów z GPP), w którym obserwowano poprawę kliniczną już od 1. tygodnia leczenia i utrzymywała się ona do 52. tygodnia u większości pacjentów. W 16. tygodniu odpowiedź na leczenie osiągnęło 83,3% pacjentów (10/12).

Inhibitory IL-23 lub IL-12/23

Zidentyfikowano dwa badania prospektywne: dla guselkumab (Sano 2018) oraz ryzankizumab (Yamanaka 2023), przeprowadzone w populacji azjatyckiej (w sumie 17 pacjentów), a także opisy przypadków i obserwacje retrospektywne skutecznego podtrzymania remisji choroby przy użyciu przeciwciał monoklonalnych blokujących IL-23 (guselkumab, ryzankizumab) lub IL-12/23 (ustekinumab). Szczegółowe wyniki opisów przypadków i obserwacji retrospektywnych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 63-64, 66-68).

Wyniki prospektywnego badania III fazy Sano 2018 wskazują na uzyskanie odpowiedzi klinicznej, definiowanej jako poprawa w skali CGI, u 77,8% pacjentów (7/9) leczonych guselkumabem. Odpowiedź kliniczną obserwowano u 50% pacjentów już w 1. tygodniu terapii. 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.

Wyniki randomizowanego badania III fazy Yamanaka 2023 (8 pacjentów) wskazują na skuteczność risankizumabu w leczeniu pacjentów z GPP. Wszyscy pacjenci z GPP osiągnęli pierwotny punkt końcowy odpowiedzi klinicznej w 16. tygodniu leczenia, zdefiniowanej jako co najmniej niewielka poprawa w całkowitym wyniku JDA w porównaniu z wartością wyjściową. Redukcja całkowitego wyniku JDA była obserwowana już od 4. tygodnia leczenia i utrzymywała się u wszystkich pacjentów do końca obserwacji (do 180. tygodnia). PASI 90 osiągnęło 87,5% pacjentów w 16. tygodniu, a efekt ten utrzymywał się długoterminowo. Wykazano poprawę jakości życia, DLQI 0/1 osiągnęło 75% pacjentów z GPP w 16. tygodniu leczenia.

Badania wtórne

Wnioskodawca przedstawił wyłącznie wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa leczenia spesolimabem (nie przedstawiono wyników dla innych leków stosowanych w leczeniu GPP). Nie przedstawiono wyników porównujących spesolimab względem innych leków.

Badania wtórne włączone do AKL wnioskodawcy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeniom GPP opierają się na jednym badaniu Effisayil 2, a zatem są tożsame z wynikami analizy skuteczności opartej na badaniu pierwotnym Effisayil 2 przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Wykazano, że terapia spesolimabem jest lepsza od placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych. Akceptowalność spesolimabu nie była gorsza od placebo, a także nie było między nimi istotnych różnic. Szczegółowe wyniki i wnioski przedstawiono w tab.8 AKL wnioskodawcy (str. 30-32).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Spevigo s.c. vs. placebo

Tabela 9. Profil bezpieczeństwa w badaniu Effisayil 2

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNTH/NTTB (95% CI)
	Spevigo	PLC			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	26/30 (86,7%)	26/30 (86,7%)	1,00 (0,23; 4,43), p=1,000	0,00 (-0,17; 0,17), p=1,000	-
Poważne zdarzenie niepożądane: RCTC stopnia 3 lub 4	5/30 (16,7%)	7/30 (23,3%)	0,66 (0,18; 2,36), p=0,5202	-0,07 (-0,27; 0,14), p=0,517	-
Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	12/30 (40,0%)	10/30 (33,3%)	1,33 (0,46; 3,82), p=0,5925	0,07 (-0,18; 0,31), p=0,591	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3/30 (10,0%)	0/30 (0,0%)	7,76 (0,38; 157,15), p=0,1817	0,10 (-0,02; 0,22), p=0,102	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane*					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	13/30 (43,3%)	22/30 (73,3%)	0,28 (0,09; 0,82), p=0,0207	-0,30 (-0,54; -0,06), p=0,013	3,33 (1,86; 16,04)
Łuszczyca krostkowa	3/30 (10,0%)	16/30 (53,3%)	0,10 (0,02; 0,39), p=0,0010	-0,43 (-0,64; -0,23), p=0,000	2,31 (1,56; 4,44)
Łuszczyca	4/30 (13,3%)	3/30 (10,0%)	1,38 (0,28; 6,80), p=0,6885	0,03 (-0,13; 0,20), p=0,687	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	8/30 (26,7%)	10/30 (33,3%)	0,73 (0,24; 2,21), p=0,5737	-0,07 (-0,30; 0,16), p=0,572	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/30 (0,0%)	4/30 (13,3%)	0,10 (0,00; 1,88), p=0,1226	-0,13 (-0,27; 0,00), p=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), p=0,3236	0,07 (-0,06; 0,19), p=0,296	-
Infekcja dróg moczowych	4/30 (13,3%)	0/30 (0,0%)	10,36 (0,53; 201,46), p=0,1226	0,13 (0,00; 0,27), p=0,047	7,50 (3,77; 610,99)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNTB/NNTB (95% CI)
	Spevigo	PLC			
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	8/30 (26,7%)	3/30 (10,0%)	3,27 (0,77; 13,83), p=0,1069	0,17 (-0,02; 0,36), p=0,088	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	5/30 (16,7%)	1/30 (3,3%)	5,80 (0,63; 53,01), p=0,1194	0,13 (-0,01; 0,28), p=0,077	-
Nieprawidłowe wyniki badań**	5/30 (16,7%)	6/30 (20,0%)	0,80 (0,22; 2,97), p=0,7389	-0,03 (-0,23; 0,16), p=0,738	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	5/30 (16,7%)	3/30 (10,0%)	1,80 (0,39; 8,32), p=0,4518	0,07 (-0,10; 0,24), p=0,445	-
Ból stawów	3/30 (10,0%)	1/30 (3,3%)	3,22 (0,32; 32,89), p=0,3236	0,07 (-0,06; 0,19), p=0,296	-

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

* występują u co najmniej 10% pacjentów w dowolnej grupie badawczej

** podwyższona aktywność kinazy kreatynowej we krwi, podwyższony poziom trypsyny we krwi, obecność białka w moczu, podwyższony poziom tryptazy

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie większości punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść spesolimabu w zakresie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, łuszczycy krostkowej oraz zakażeń górnych dróg oddechowych⁷. Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść spesolimabu w zakresie infekcji dróg moczowych. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 86,7% pacjentów zarówno w ramieniu spesolimabu jak i placebo. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu. Odnotowano 3 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania spesolimabu. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów przyjmujących spesolimab to zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (43,3%), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (26,7%) oraz zakażenia (26,7%).

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy interim badania Effisayil ON wskazują, iż podczas leczenia podtrzymującego podskórnymi dawkami spesolimabu (300 mg co 4, 6, 12 tygodni) 10 z 39 pacjentów (25,64%) było leczonych dożylnym spesolimabem 900 mg z powodu nowego zaostrzenia. Spośród tych 10 pacjentów, 5 pacjentów miało 1 zaostrzenie, 4 miało 2 zaostrzenia, a 1 miał 4 zaostrzenia (łącznie 17 zaostrzeń). Podczas pierwszego okresu leczenia zaostrzeń 9 pacjentów zgłosiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane; po jednym pacjencie zgłosiło wystąpienie ciężkiego lub poważnego zdarzenia niepożądanego (Navarini 2023b).

Na dzień 15.12.2025 r. zgłoszono w bazie EudraVigilance 133 pojedynczych przypadków działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Spevigo. Najwięcej dotyczyło chorób skóry i tkanki podskórnej (34 przypadków), infekcji i chorób pasożytniczych (20 przypadków) oraz zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania (15 przypadków). Natomiast w bazie VigiAccess (stan na dzień 15.12.2025 r.) zidentyfikowano 412 zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie stosowania produktu Spevigo. Najczęściej zdarzenia te dotyczyły chorób skóry i tkanki podskórnej (87 przypadków), zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania (87 przypadków) oraz infekcji i chorób pasożytniczych (50 przypadków).

Badania dla komparatorów

Acytretyna

W opisach przypadków i badaniach retrospektywnych nie zgłaszano działań niepożądanych lub nie raportowano wyników bezpieczeństwa. Szczegóły w AKL wnioskodawcy (str. 41-42).

Cyklosporyna

Opisy przypadków (w sumie dwóch pacjentów) wskazują na przejściowy wzrost stężenia kreatyniny oraz dwa epizody półpaśca po stosowaniu cyklosporyny. Szczegóły w AKL wnioskodawcy (str. 43).

⁷ W przypadku OR różnica nieistotna statystycznie. W przypadku RD wartość p wskazuje na różnicę istotną statystycznie, ale według przedziału ufności różnica jest na granicy istotności statystycznej.

Inhibitory TNF-alfa

W opisach przypadków i badaniach retrospektywnych nie zgłaszano działań niepożądanych lub nie raportowano wyników bezpieczeństwa. Szczegóły w AKL wnioskodawcy (str. 45, 47-50).

Wyniki prospektywnego badania III fazy Morita 2018, do którego włączono pacjentów z GPP 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) wskazują, że zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% pacjentów stosujących adalimumab, przy czym większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 30% pacjentów, jednak tylko jedno uznano za potencjalnie związane z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów z GPP stosujących certolizumabu, jednak w większości miały charakter łagodny lub umiarkowany. U jednego pacjenta z GPP odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane (neutropenia), uznane za związane z leczeniem (badanie II/III fazy Okubo 2022).

Inhibitory IL-17

W opisach przypadków pacjentów leczonych bimekizumabem nie raportowano wyników bezpieczeństwa. W retrospektywnej analizie (Hu 2024) pacjentów leczonych iksekizumabem odnotowano wystąpienie u 2 pacjentów zdarzeń niepożądanych, bez poważnych AEs. W seriach przypadków zgłoszono 1 przypadek raka okrężnicy u pacjenta, który zakończył leczenie iksekizumabem, bez jasnego związku przyczynowego oraz nieliczne, łagodne AEs. W poszczególnych opisach przypadków nie zgłoszono działań niepożądanych do 52. tygodnia oraz przez 2 lata obserwacji. W retrospektywnej analizie (Hu 2024) w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem, zarejestrowano pojedyncze AEs. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani AEs prowadzących do przerwania leczenia. Natomiast w innej retrospektywnej analizie (Ruan 2024) odsetek pacjentów z jakimikolwiek AEs wyniósł: 38,24%, nie odnotowano ciężkich AE ani zgonów. W opisie serii przypadków odnotowywano nieliczne, łagodne AEs. Pośród trzech serii przypadków m.in. nie zaobserwowano działań niepożądanych przez okres obserwacji oraz nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. W opisach przypadków pacjentów leczonych sekukinumabem nie raportowano wyników bezpieczeństwa lub nie zgłaszano działań niepożądanych. Szczegółowe wyniki opisów przypadków znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 52, 55, 59-61).

Wyniki badań prospektywnych:

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% pacjentów z GPP stosujących bimekizumabu, przy czym większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 20% pacjentów, a 20% przerwało leczenie z powodu AEs (Okubo 2025).

Profil bezpieczeństwa iksekizumabu w populacji GPP był akceptowalny. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany (UNCOVER-J, UNCOVER-J2).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po leczeniu sekukinumabem wynosił od 51,6% (Fujishige 2025) do 100% pacjentów (Imafuku 2016). Wystąpiły głównie zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12,6% pacjentów w badaniu Fujishige 2025 i 25% pacjentów (3/12) w badaniu Imafuku 2016.

Inhibitory IL-23 lub IL-12/23

W opisach przypadków pacjentów leczonych guselkumabem nie raportowano wyników bezpieczeństwa. W opisie przypadku pacjenta leczonego risankizumabem nie raportowano wyników bezpieczeństwa. W retrospektywnej analizie (Ruan 2024) pacjentów leczonych ustekinumabem odsetek pacjentów z jakimikolwiek AEs wyniósł 32,26%, nie odnotowano ciężkich AEs ani zgonów. W serii przypadków nie raportowano wyników bezpieczeństwa, a w opisie przypadku wskazano, że ustekinumab był dobrze tolerowany. Szczegółowe wyniki opisów przypadków i obserwacji retrospektywnych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 64, 66-68).

Wyniki badań prospektywnych:

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów z GPP leczonych guselkumabem, jednak przeważnie miały charakter łagodny lub umiarkowany. U dwóch pacjentów z GPP odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane (Sano 2018).

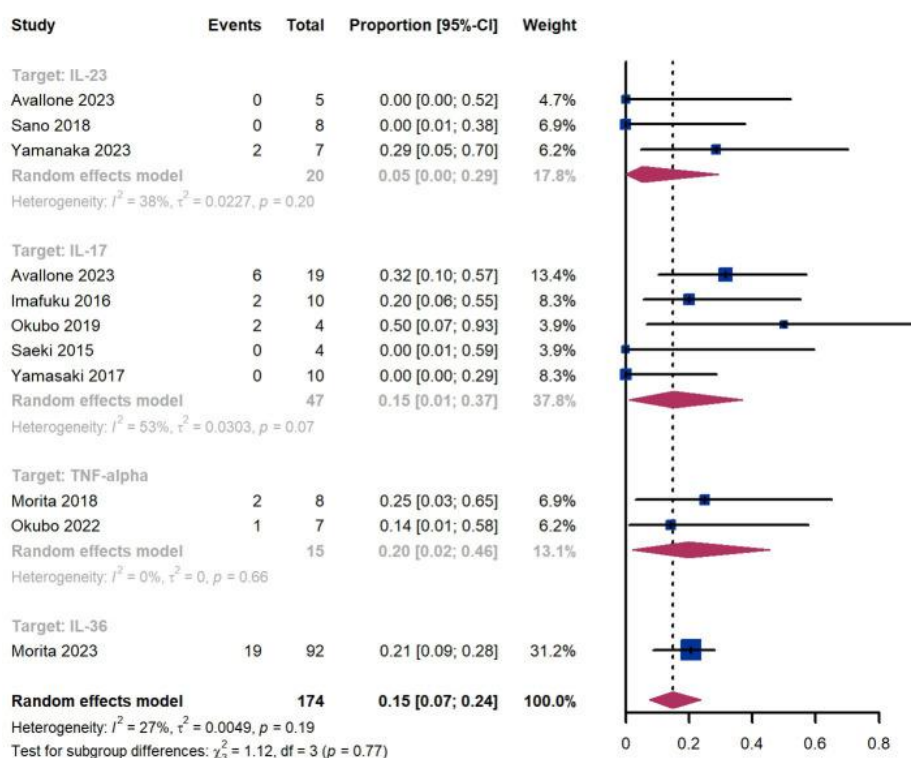
Zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości pacjentów leczonych risankizumabem, jednak miały one głównie charakter łagodny lub umiarkowany. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (Yamanaka 2023).

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

Chen 2024

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy Chen 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w leczeniu GPP. Do opracowania włączono 16 badań, które obejmowały łącznie 329 pacjentów: 157 pacjentów otrzymywało inhibitory IL-36 (spesolimab, imsidolimab); 97 – inhibitory IL-17 (brodalumab, iksekizumab, sekukinumab), 43 - inhibitory IL-23 (guselkumab, risankizumab), 32 - inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab). Dla inhibitorów IL-36 włączono 3 badania dla spesolimabu (prospektywne jednoramienne Bachelez 2019 oraz dwa RCT: Bachelez 2021 i Morita 2023) oraz jedno prospektywne jednoramienne badanie dla imsidolimabu (Warren 2023), przy czym dla prezentowanych poniżej wyników w zakresie skuteczności włączono badania dla spesolimabu, natomiast dla wyników w zakresie bezpieczeństwa – dla spesolimabu i imsidolimabu.

Wskaźniki nawrotów GPP w ciągu 52 tygodni, uszeregowane od najwyższego do najniższego, są następujące: 21% (95%CI: 9-28), 20% (95%CI: 2-46), 15% (95%CI: 1-37) oraz 5% (95%CI: 0-29) odpowiednio w przypadku inhibitorów IL-36, inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów IL-17 i inhibitorów IL-23.



Rysunek 1. Skumulowana analiza odsetka zaostżeń w ciągu 52 tygodni

EMA CHMP 2024

W oparciu o charakter przeciwciała i mechanizm działania spesolimabu, istotne potencjalne zagrożenia wymienione w RMP (ang. *Risk Management Plan*) to poważne lub oportunistyczne zakażenia, ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i nowotwory złośliwe. Ponadto jako potencjalne zagrożenie wymieniono neuropatię obwodową, ponieważ podczas opracowywania spesolimabu opisano kilka przypadków.

Swissmedic 2025

Zgłoszono poważne zdarzenia niepożądane (infekcje, nowotwory, reakcje skórne typu DRESS, przypadki zespołu Guillain-Barré w innych wskazaniach). Ryzyko infekcji i nowotworów uznano za istotne, wymagające monitorowania. Ze względu na swoje właściwości immunosupresyjne istnieje obawa, że spesolimab może potencjalnie powodować nowotwory złośliwe. Potwierdza to wystąpienie dwóch nowotworów złośliwych (rak płaskonabłonkowy skóry, rak piersi) w badaniach Effisayil 1 i 2, a także dodatkowych przypadków w badaniu Effisayil ON (1368-0025) i w badaniach spesolimabu w innych wskazaniach niż w leczeniu GPP.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji, tj. produktu leczniczego Spevigo (spesolimab) jest acytretyna oraz leki biologiczne, cyklosporyna lub metotreksat.

Leki biologiczne, cyklosporynę i metotreksat wnioskodawca połączył w jeden komparator ze względu na taki sam sposób finansowania (grupa JGP „J38 CIĘŻKIE CHOROBY DERMATOLOGICZNE”).

Populacja docelowa

Populacja pacjentów ≥ 12 . lat z GPP.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

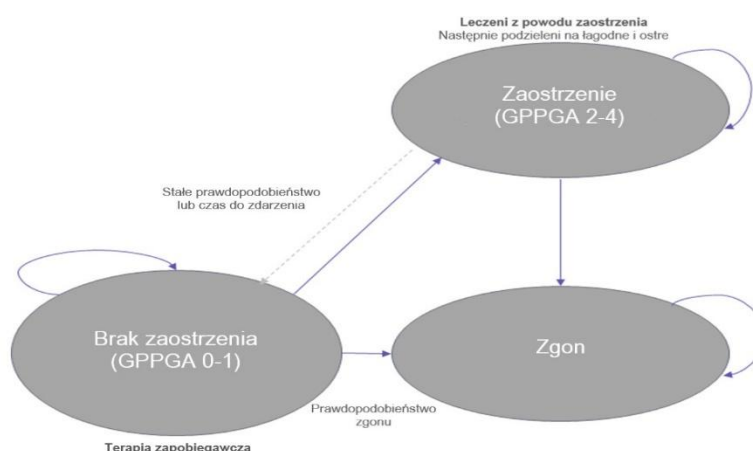
Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa, w którym wyróżniono trzy stany zdrowia: GPP bez zaostrzenia (GPPGA 0-1), zaostrzenie GPP (GPPGA 2-4) i zgon. Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel 365. W analizie uwzględniono koszty związane z: nabyciem leków (w stanie zaostrzenia i do zapobiegania GPP), diagnostyką, opieką zdrowotną nad pacjentami oraz zdarzeniami niepożądanymi.

Schemat modelu wnioskodawcy, z zaznaczonymi możliwymi przejściami między poszczególnymi stanami zdrowia przedstawiono na rycinie poniżej.



Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wynosi 12 tygodni. Stan zaostżenia zawiera podstawy oparte na wyniku GPPGA, które pozwalają na zaostżenia trwające mniej niż 12 tygodni.

Ze względu na ograniczenia danych wnioskodawca założył, że wszystkie zaostżenia są „ostre” i są zgodne z definicją zaostżenia opisaną w badaniu klinicznym Effisail-2: definiowanego jako wzrost wyniku GPPGA o ≥ 2 w porównaniu z wartością wyjściową i podskalą krost GPPGA ≥ 2 do 48. tygodnia.

W stanie zaostżenia model zakłada, że zgon następuje w warunkach hospitalizacji, niezależnie od tego, czy pacjent przebywa na oddziale ogólnym, czy na oddziale intensywnej terapii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność leczenia – zapobieganie

Populacja pacjentów stosujących terapię w zapobieganiu zaostżeniom GPP została podzielona w modelu na dwie grupy:

- grupa wysokiego ryzyka zaostżeń (w ramieniu interwencji stosująca spesolimab s.c.) – 50% populacji pacjentów,
- grupa niskiego ryzyka zaostżeń (w ramieniu interwencji niestosująca spesolimabu s.c.) – 50% populacji pacjentów.

Skuteczność spesolimabu s.c. w zapobieganiu zaostżeniom w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem zaostżenia została oszacowana na podstawie badania Effisayil 2 dla schematu wysokiej dawki. Spośród 30 pacjentów, 3 doświadczyło zaostżenia w ciągu 48 tygodni, co daje 12-tygodniowe prawdopodobieństwo zaostżenia równe 0,026. W przypadku pacjentów z niskim ryzykiem zaostżenia, którzy nie otrzymują spesolimabu s.c. wykorzystano dane z analizy CPRD – 0,023.

W grupie kontrolnej w populacji z wysokim ryzykiem zaostżenia również zastosowano dane z analizy CPRD. Sugerują one 1,4 nawrotu na rok, co skutkuje 12-tygodniowym prawdopodobieństwem zaostżenia wynoszącym 0,276. Dla populacji z niskim ryzykiem zaostżeń CPRD podaje 0,1 zaostżenia na rok, czyli 0,023 na 12 tygodni.

Istnieją alternatywne dane do modelowania wielu opcji dla ramienia porównawczego, oparte na rzeczywistych danych (RWE), wskazujące na 12-tygodniowe prawdopodobieństwo zaostżenia wynoszące 0,2077 (na podstawie analizy SCRIPTOR, zakładającej 0,9 nawrotu na rok, dane nieopublikowane) oraz analiza wyników badania Effisayil 2 w ramieniu placebo, w którym 16 z 31 pacjentów doświadczyło zaostżenia, co daje prawdopodobieństwo 0,166.

Skuteczność leczenia – zaostżenie

Skuteczność w leczeniu ostrych zaostżeń została oszacowana na podstawie danych z badania Effisayil 1 (dane dla ramienia placebo do końca 1. tygodnia) połączonych z danymi z publikacji Choon 2023 (dla tygodni 2.-12.), z wykorzystaniem podskali „krosty” GPPGA. Model zakłada, że po pozytywnej odpowiedzi na leczenie pacjenci pozostają wolni od zaostżeń aż do ewentualnego nawrotu. Dane dotyczące skuteczności z badania również wspierają to założenie, koncentrując się na nowych pacjentach odpowiadających na leczenie w każdym punkcie czasowym.

Ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie skuteczności leczenia w zaostżeniu pomiędzy wnioskowane komparatory, w analizie przyjęto, że wartości te są tożsame.

Istnieją dodatkowe profile wejściowe jako opcje dla skuteczności ramienia porównawczego. Wykorzystują one dane placebo z badania Effisayil 1, dane historyczne badania Effisayil 1 oraz wyniki oddzielnego badania SEE, dane Wolf 2024 lub dane Choon 2023 (samodzielnie lub w połączeniu z danymi badania Effisayil 1).

W każdym przypadku, podczas 12-tygodniowego cyklu dla zaostżenia, dane są oceniane dziennie przy użyciu liniowego podejścia do odpowiedzi, które zostało przyjęte w celu oszacowania dziennego wskaźnika odpowiedzi (tj. skuteczność leczenia została podzielona przez liczbę dni w tym przedziale czasowym). Model zakłada również, że pacjenci leczeni ambulatoryjnie reagują na leczenie szybciej niż pacjenci hospitalizowani, co zostało potwierdzone przez klinicystów.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5.2. AE wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w Aneksie 5. Załącznik A AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z nabyciem leków, podania leków oraz koszty zarządzania chorobą w warunkach szpitalnych oraz ambulatoryjnych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu o dane literaturowe, dane przekazane przez wnioskodawcę oraz dane pochodzące od ekspertów klinicznych. W analizie podstawowej zastosowano koszty oparte na danych klinicznych. Jednostkowe koszty dawki są stosowane zgodnie ze schematem dawkowania.

Cena zbytu netto spesolimabu została ustalona na poziomie [REDACTED], co odpowiada [REDACTED] za mg. W analizie podstawowej zastosowano koszty zgodne z wysokodawkowym schematem leczenia stosowanym w badaniu Effisayil 2. Jednakże, możliwe do użycia są również profile dawkowania z obniżoną częstotliwością podawania.

Ze względu na sposób szacowania kosztów poszczególnych procedur opieki zdrowotnej koszty związane z podaniem leczenia zostały wyzerowane

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów i źródeł wykorzystanych do ich oszacowania znajdują się w rozdz. 2.5.7. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazie Medline badań prezentujących wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z GPP. Modelowane wartości użyteczności zostały opracowane na podstawie analizy danych indywidualnych pacjentów z badania Effisayil 2. Dane dotyczyły 5-poziomowej wersji EQ-5D (EQ-5D-5L) oraz indeksu jakości życia związanego ze zdrowiem w dermatologii (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*).

W związku z tym, że badanie Effisayil 2 objęło znaczną liczbę pacjentów otrzymujących terapię systemową na początku badania (75%), wnioskodawca uznał, że wartość bazowa użyteczności z Effisayil 2 (0,68) odzwierciedla pacjentów otrzymujących leki biologiczne, cyklosporyna, metotreksat w profilaktyce, w której nie występuje zaostrzenie. W przypadku pacjentów otrzymujących spesolimab w sytuacji braku zaostrzenia wnioskodawca użył wartości użyteczności pacjentów po zastosowaniu tej terapii.

Tabela 10. Wartości użyteczności w analizie podstawowej AE wnioskodawcy

Stan zdrowia	Wartość	SE (log)	Źródło
Ostre zaostrzenie (GPPGA subskala 3-4)	0,3500	0,0175	Dane z badania Effisayil 2
Brak zaostrzenia (GPPGA subskala 0-1) leki biologiczne, cyklosporyna, metotreksat	0,6800	0,0340	
Brak zaostrzenia (GPPGA subskala 0-1) spesolimab s.c.	0,8400	0,0420	

Dodatkowo zastosowano wartości użyteczności zależne od wieku, zapewniając, że użyteczność dla stanu "brak zaostrzenia" nie może przekroczyć wartości dla ogólnej populacji w danym wieku.

Model uwzględnia jednorazową utratę QALY związaną z wystąpieniem działania niepożądanego. Wnioskodawca założył, że każdy spadek użyteczności trwa przez 4 tygodnie. Wartości dekrementu użyteczności związanego z poważną infekcją i gruźlicą zostały uznane za tożsame i przyjęte na poziomie określonym w ocenie NICE dla leków biologicznych (TA375). Informację o dekremencie dotyczącym uszkodzenia wątroby wnioskodawca zaczerpnął z publikacji opisującej katalog wartości EQ-5D dla UK (Sullivan 2011).

Ponadto, na podstawie publikacji Golicki 2021 (polskie dane dotyczące wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L) wnioskodawca określił spadek użyteczności związany z wiekiem.

Szczegółowe wartości i spadki użyteczności uwzględnione w modelu przedstawiono w rozdz. 2.5.8 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej spesolimab vs. acytretyna

Parametr	spesolimab	acytretyna
Efekt [QALY]	14,162	12,790
Efekt inkrementalny [QALY]		1,372
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	1 572 156	223 593
Koszt inkrementalny [PLN]	-	1 348 563
ICUR [PLN/QALY]		982 986
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	-	
ICUR [PLN/QALY]		773 002
Perspektywa wspólna, bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	1 572 720	224 689
Koszt inkrementalny [PLN]	-	1 348 031
ICUR [PLN/QALY]		982 598
Perspektywa wspólna, z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	-	
ICUR [PLN/QALY]		772 614

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie spesolimabu w miejsce jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi względem acytretyny. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł 773 002 PLN/QALY (bez RSS: 982 986 PLN/QALY). Oszacowany ICUR z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS 772 614 PLN/QALY (bez RSS: 982 598 PLN/QALY). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej spesolimab vs. leki biologiczne, cyklosporyna, metotreksat

Parametr	spesolimab	leki biologiczne, cyklosporyna, metotreksat
Efekt [QALY]	14,162	12,790
Efekt inkrementalny [QALY]		1,372
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]	2 406 670	1 847 840
Koszt inkrementalny [PLN]	-	558 830
ICUR [PLN/QALY]		407 337
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	-	
ICUR [PLN/QALY]		197 354

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy leczenie produktem leczniczym spesolimab jest droższe od leczenia lekami biologicznymi, cyklosporyną, metotreksatem (rozliczanymi w ramach JGP) o 558 830 PLN bez RSS i o [REDACTED] z RSS i wiąże się z przyrostem QALY o 1,372. Oszacowany ICUR perspektywy NFZ wyniósł 197 354 PLN/QALY z RSS i 407 337 PLN/QALY bez RSS. Wartość ICUR z perspektywy płatnika publicznego bez RSS znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności, natomiast po uwzględnieniu RSS wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanym w analizie podstawowej i bez uwzględniania RSS, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu (aktualnego na dzień złożenia wniosku przez Wnioskodawcę⁸), o którym mowa w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy, wynosi odpowiednio:

dla perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej dla porównania

- spesolimab s.c. vs. acytretyna: 6 829 PLN i 6 838 PLN,

dla perspektywy płatnika publicznego dla porównania

- spesolimab s.c. vs. leki biologiczne, cyklosporyna, metotreksat: 19 440 PLN.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Cena Spevigo s.c. wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie została oszacowana przez wnioskodawcę. Oszacowania zostały przeprowadzone przez analityków Agencji w rozdz. 5.3.2 AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem analizy podstawowej (zmiana wnioskowania, największy wzrost kosztów inkrementalnych). Więcej szczegółów przedstawiono w rozdziale 2.7 AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania spesolimabu ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorami testowano różne parametry i założenia (łącznie 73 scenariusze). Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 2.7.1 (Tabela 16) AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie spesolimabem pozostaje droższe od leczenia acytretyną lub lekami biologicznymi, cyklosporyną, metotreksatem, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,490 do 2,401.

W ramach wszystkich analizowanych scenariuszy wartość ICUR (od 632 759 do 2 419 250 PLN/QALY bez RSS oraz od 497 590 do 1 902 453 PLN/QALY z RSS) dla porównania spesolimab s.c. vs. acytretyna znajdowała się powyżej progu opłacalności, zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia zaproponowanego RSS.

W przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego RSS, w ramach wszystkich analizowanych scenariuszy wartość ICUR (od 262 207 PLN/QALY do 1 002 498 PLN/QALY) dla porównania spesolimab s.c. vs. leki biologiczne, cyklosporyna lub metotreksat znajdowała się powyżej progu opłacalności. W przypadku uwzględnienia RSS w ramach niemal wszystkich analizowanych scenariuszy wartość ICUR (od 68 812 PLN/QALY do 485 708 PLN/QALY) znajdowała się poniżej progu opłacalności.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

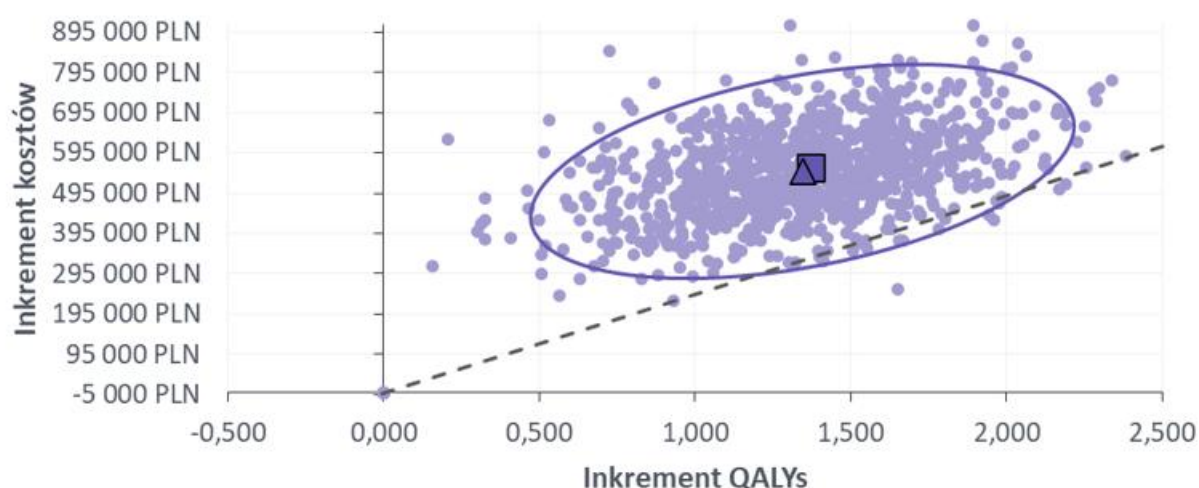
Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo, że leczenie wnioskowaną technologią w porównaniu z acytretyną jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi 0% zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i uwzględnienia RSS. Prawdopodobieństwo, że

⁸ 244 821 PLN/QALY

leczenie wnioskowaną technologią w porównaniu z leczeniem lekami biologicznymi, cyklosporyną lub metotreksatem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi 2% w przypadku nieuwzględnienia RSS i 73,8% w przypadku uwzględnienia RSS.



Rysunek 3. Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy dla porównania spesolimab vs. leki biologiczne, cyklosporyna lub metotreksat, perspektywa NFZ, wariant z RSS (prawdopodobieństwo, że leczenie spesolimabem jest kosztowo efektywne wynosi 73,8% z RSS)



Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy dla porównania spesolimab vs. leki biologiczne, cyklosporyna lub metotreksat, perspektywa NFZ, wariant bez RSS (prawdopodobieństwo, że leczenie spesolimabem jest kosztowo efektywne wynosi 2% dla wariantu bez RSS)

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS dla porównania spesolimab vs. acytretyna znajdują się w rozdz.3 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca nie odnalazł w ramach przeglądu systematycznego badań porównujących technologię wnioskowaną z stosowanym w praktyce komparatorem. Skuteczność wnioskowanej technologii opartą na badaniu porównującym ją z placebo. Wnioskodawca nie dokonał porównania pośredniego poprzez opisowe zestawienie wyników skuteczności dla interwencji i komparatora. Skuteczność komparatorów w zapobieganiu zaostrzeniom oparto na danych pochodzących z badania kohortowego CPRD, którego celem była ocena m.in. epidemiologii, chorób współistniejących, śmiertelności i wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej przez pacjentów z GPP w Anglii.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, w wyniku, którego nie odnaleziono badań użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- W ciągu pojedynczego 12-tygodniowego cyklu zakłada się, że pacjenci reagujący na leczenie pozostają wolni od zaostrzeń aż do wystąpienia kolejnego zaostrzenia (tj. nawrotu w ciągu 12 tygodni). Pacjenci w stanie zdrowia "bez zaostrzenia" pozostają bez zaostrzeń, co jest klinicznie uzasadnione, dopóki nie doświadczą kolejnego zaostrzenia.
- W przypadku zaostrzenia, śmiertelność specyficzna dla choroby jest stosowana u pacjentów hospitalizowanych. Dane te nie obejmują śmiertelności z wszystkich przyczyn. Model zakłada, że hospitalizowani pacjenci mogą doświadczać śmiertelnych objawów, niezależnie od tego, czy są na oddziale intensywnej terapii, czy na ogólnym oddziale szpitalnym.
- Model zakłada maksymalny czas trwania zaostrzenia wynoszący 12 tygodni. Zakłada się, że wszyscy pacjenci reagują do 12. tygodnia, co odzwierciedla doświadczenia kliniczne i dane z badań.
- Założono, że pacjenci doświadczający zaostrzenia, leczeni ambulatoryjnie, wymagają średnio 1 wizyty co dwa tygodnie.
- Model zakłada, że podczas zaostrzenia wszystkie objawy u pacjentów leczonych ambulatoryjnie ustępują szybciej niż u pacjentów hospitalizowanych. Założenie to jest klinicznie uzasadnione, ponieważ przypadki ambulatoryjne są zwykle mniej poważne i mniej skomplikowane w porównaniu z hospitalizowanymi.

- W przypadku wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w okresie zaostrzenia liczbę dni hospitalizacji dobrano w taki sposób, aby ostateczny koszt hospitalizacji równał się kosztowi świadczenia 5.08.07.0000001 (hospitalizacja związana z wykonaniem programu).
- Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych następuje tylko w pierwszym cyklu. Działania niepożądane również występują tylko w pierwszym cyklu oraz są oparte na maksymalnym odsetku pacjentów w danym momencie w horyzoncie czasowym modelu w każdym stanie/otrzymujących każde leczenie. Jest to uproszczenie, które zakłada, że działania niepożądane mogą wystąpić tylko raz i ma ograniczony wpływ na wyniki modelu.
- W scenariuszu podstawowym uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaostrzeń. Jest to uproszczenie zapobiegające podwójnemu liczeniu działań niepożądanych w schematach obejmujących zarówno profilaktykę, jak i leczenie zaostrzeń. W modelu istnieje możliwość modyfikacji tego parametru przez użytkownika.
- Przerwanie leczenia dotyczy tylko pacjentów leczonych spesolimabem; niezależnie od przyczyny przerwania (przerwanie z powodu działań niepożądanych, braku odpowiedzi, tj. zaostrzenia, lub innych powodów) spesolimab jest przerywany zarówno w ramieniu profilaktycznym jak i w przypadku zaostrzeń. Jest to założenie arbitralne. Model pozwala użytkownikowi zmienić ustawienia tak, aby spesolimab był przerywany jedynie w ramieniu profilaktycznym.
- Brak parametrów zmienności. W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE stanowi 5% wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.
- Ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie skuteczności leczenia w zaostrzeniu pomiędzy wnioskowane komparatory, w analizie przyjęto, że wartości te są tożsame.
- Ze względu na brak danych umożliwiających zróżnicowanie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w stanie zaostrzenia pomiędzy wnioskowane komparatory, w analizie przyjęto, że wartości te są tożsame.
- Leki biologiczne, cyklosporynę i metotreksat połączono w jeden komparator ze względu na taki sam sposób finansowania (cyklosporyna i metotreksat nie są zajerestrowane we wnioskowanym dlatego ich podanie, podobnie jak w przypadku leków biologicznych, rozliczane jest w ramach grupy JGP „J38 CIĘŻKIE CHOROBY DERMATOLOGICZNE”).
- Ze względu na sposób finansowania leczenia biologicznego, cyklosporyny lub metotreksatu (grupa JGP J38) oraz interwencji w ramach programu lekowego, wyniki analizy dla wskazanego komparatora przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ. Przyjęcie szerszej perspektywy nie wpłynęłoby na wyniki analizy, ponieważ nie generuje ona dodatkowych, relewantnych różnic kosztowych względem perspektywy płatnika publicznego.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków

- 1) Ograniczenia danych, które posłużyły wnioskodawcy do przeprowadzenia CUA. Analiza CPRD włączona do analizy ekonomicznej (wykorzystana jako źródło danych dotyczących skuteczności komparatorów w zapobieganiu zaostrzeniom) nie została uwzględniona w analizie klinicznej. Opiera się ona na danych z Anglii, co może nie mieć przełożenia na warunki polskie.
- 2) Wnioskodawca powołuje się na nieopublikowane dane kliniczne pochodzące od ekspertów UK (*structured expert elicitation*, SEE), m.in. w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych po leczeniu komparatorami. Wnioskodawca nie dysponuje tymi danymi, w związku z powyższym dane te nie zostały przekazane do Agencji i nie ma możliwości zweryfikowania danych zaimplementowanych do modelu, co stanowi ograniczenie analizy. Ponadto wartości wykorzystane w modelu oparte na konsensusie ekspertów z UK, mogą nie mieć przełożenia na warunki polskie.
- 3) Wysoka niepewność założeń wnioskodawcy dotycząca kosztów związanych z hospitalizacją na oddziale intensywnej terapii, opieki terminalnej i kosztów zdarzeń niepożądanych dla spesolimabu. Brakuje dowodów potwierdzających słuszność założeń.
- 4) Struktura modelu wnioskodawcy zakłada stan zdrowia „zaostrzenia” zdefiniowany jako stan z GPPGA ≥ 2 , który następnie dzieli zaostrzenia na „ostre” (wynik GPPGA 3 lub 4) i „łagodne” (wynik GPPGA 2). Wnioskodawca zakłada, że ze względu na ograniczenia danych wszystkie zaostrzenia są „ostre”, co jest niespójne z programem lekowym, gdzie zaostrzenia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiuje się jako „a) całkowity wynik GPPGA ≥ 3

Walidacja modeli

Wnioskodawca w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną oraz konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej Wnioskodawca sprawdził poprawność działania modelu poprzez testowanie wartości zerowych dla składowych kosztowych/cen oraz zweryfikował, czy nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY) w zrównywaniu wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności. Walidacja ta potwierdziła poprawność modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań z zakresu efektywności praktycznej, w których oceniano stosowanie spesolimabu w populacji pacjentów z uogólnioną łuszczycą krostkową.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W związku z powyższym Wnioskodawca wykonał dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku, którego zidentyfikował dwie analizy ekonomiczne, tj. NICE 2025, CADTH 2024.

Populację w analizie CADTH 2024 stanowili pacjenci w wieku ≥ 12 . r.ż. z uogólnioną łuszczycą krostkową, natomiast autorzy porównali spesolimab vs brak leczenia. W analizie NICE 2025 populację stanowili pacjenci z zaostrzeniem GPP, a porównywanymi terapiami były spesolimab i najlepsze leczenie dostępne obecnie.

W obu analizach leczenie spesolimabem wiązało się z wyższymi kosztami i generowało przyrost QALY – są to tożsame wnioski jak analizie Wnioskodawcy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Oszacowania ceny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych leku Spevigo, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią acytretyną, należy policzyć cenę leku Spevigo zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji względem najtańszej technologii medycznej stanowiącej komparator. W ramach oszacowań posłużono się obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. wybierając preparaty zawierające acytretynę najtańsze z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej, czyli odpowiednio produkty Acitren, (10 mg x 100 tab.), Acitren, (10 mg x 30 tab), Acitren, (25 mg x 100 tab), Acitren, (25 mg x 30 tab), Neotigason, (10 mg x 100 tab.), Neotigason, (10 mg x 30 tab.), Neotigason, (25 mg x 100 tab.), Neotigason, (25 mg x 30 tab.).

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Spevigo (spesolimab), koncentrat 150 mg/ml x 2 amp.-strzyk. po 1 ml, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji) wynosi [redacted].

Koszty przyjęte do oszacowania ceny zbytu netto leku przez Agencję zostały oparte na niektórych danych kosztowych przedstawionych przez Wnioskodawcę. W obliczeniach uwzględniono koszt leczenia ambulatoryjnego. Koszty hospitalizacji na oddziale ogólnym, koszty hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, koszty opieki terminalnej oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi zostały pominięte, ponieważ dostępne dane z badań pierwotnych nie pozwalają na przyjęcie tych założeń, by oszacować je w sposób wiarygodny. W związku z powyższym zdecydowano się je wyłączyć, aby zachować przejrzystość i rzetelność oszacowania.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowego Funduszu Zdrowia). W związku z faktem, iż oceniana interwencja po objęciu refundacją będzie dostępna bezpłatnie w ramach programu lekowego perspektywa płatnika publicznego jest zarazem perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli i młodzież w wieku od 12 r.ż. z rozpoznaniem uogólnionej łuszczycy krostkowej, u których nastąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu roku. Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o dane NFZ oraz informacje pochodzące z badań klinicznych.

Udziały w rynku

We wszystkich analizowanych wariantach wnioskodawca przyjął, że wnioskowana technologia przejmie 100% rynku w 1. i 2. roku analizy, ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz braku zarejestrowanego, alternatywnego leczenia.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: nabycia leków (preparatu Spevigo s.c. i komparatorów), hospitalizacji na oddziale ogólnym oraz intensywnej terapii (z lub bez mechanicznej wentylacji), leczenia ambulatoryjnego, opieki terminalnej, leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	21 (4-55)	23 (5-60)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	21 (4-55)	23 (5-60)

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1.4 i 2.1.5.

Liczebność populacji oszacowano uwzględniając prognozowaną liczbę pacjentów z GPP (na podstawie danych NFZ), odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali GPPGA (dane literaturowe), odsetek pacjentów z ≥ 1

zaostreniem GPP w ciągu roku (dane literaturowe) oraz współczynnik nowych pacjentów z wynikiem GPPGA 0 lub 1 i ≥ 1 zaostreniem GPP w ciągu roku (dane literaturowe). Szczegóły w BIA wnioskodawcy (str. 9-11).

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	421 413	848 819	421 413	848 819
Koszty sumaryczne	421 413	848 819	421 413	848 819
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	2 189 439	3 729 219		
Koszty pozostałe	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	2 248 104	3 902 821		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	2 248 104	3 902 821		
Koszty pozostałe	-421 413	-848 819	-421 413	-848 819
Koszty sumaryczne	1 826 691	3 054 002		

Źródło: plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.2. BIA wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Spevigo w wariantcie podstawowym spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 1,83 mln PLN w 1. roku i o ok. 3,05 mln PLN w 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił minimalny i maksymalny wariant analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji docelowej na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Szczegóły dotyczące wydatków inkrementalnych w wariantcie minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym oraz maksymalnym [PLN]

Wariant	Koszty inkrementalne			
	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny	347 941	644 129		
Maksymalny	4 784 190	7 974 572		

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.3 i 3.4

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Spevigo w wariantcie minimalnym spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] roku refundacji w wariantcie z RSS oraz wzrost wydatków NFZ o ok. 347,94 tys. PLN i 644,13 tys. PLN odpowiednio w 1. roku i 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS. Natomiast w wariantcie maksymalnym spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. 4,80 mln PLN i ok. 7,97 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz danych literaturowych. Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali mniejszą liczebność populacji docelowej. (patrz 6.3.1 ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków)
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Wnioskodawca wskazał, że przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Według wnioskodawcy Spevigo przejmie 100% rynku w 1. i 2. roku analizy we wszystkich analizowanych wariantach ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz brak zarejestrowanego, alternatywnego leczenia. Acytretyna posiada wskazanie rejestracyjne w leczeniu GPP (wskazanie ogólne, nie odnosi się specyficznie do prewencji zaostrzeń) i jest dostępna w ramach refundacji aptecznej. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali znacznie niższe przejęcie udziałów przez Spevigo (KK-10%, KW-80%).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy. Przedstawiono wyłącznie wariant minimalny i maksymalny.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA, s. 34-35):

- 1) Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania leku – w analizie wykorzystano dane z modelu ekonomicznego opartego na badaniach klinicznych.
- 2) Niepewność dotycząca liczebności populacji pacjentów. Dane dotyczące liczby pacjentów z wnioskowanym wskazaniem oraz włączanej do terapii preparatem Spevigo® pochodzą z danych NFZ oraz badań klinicznych. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariantach minimalnym oraz maksymalnym.
- 3) Leki biologiczne, cyklosporynę i metotreksat połączono w jeden komparator ze względu na taki sam sposób finansowania (cyklosporyna i metotreksat nie są zarejestrowane we wnioskowanym dlatego ich

podanie, podobnie jak w przypadku leków biologicznych, rozliczane jest w ramach grupy JGP „J38 CIĘŻKIE CHOROBY DERMATOLOGICZNE”).

- 4) Założone udziały w rynku dla poszczególnych komparatorów (80% dla acytretyny i 20% dla leków biologicznych, cyklosporyny lub metotreksatu) opierają się na opinii Eksperta Klinicznego.
- 5) W związku z budową modelu ekonomicznego dane kosztowe dla ramienia spesolimabu są rozróżnione dla porównania z acytretyną oraz lekami biologicznymi, cyklosporyną lub metotreksatem. Dane te są następnie zważone odsetkami udziału komparatorów w rynku podanymi przez Eksperta Klinicznego.

Wnioskodawca wskazał na niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej. KK udzielający opinii Agencji w toku prac nad AWA wskazał mniejszą liczebność populacji docelowej niż wnioskodawca w wariancie najbardziej prawdopodobnym. KK szacuje, że obecna liczba chorych w Polsce z rozpoznaniem GPP spełniających kryteria *International Psoriasis Council JDA*, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w okresie ostatniego roku wynosi od 1 do 50 osób w populacji dorosłych i od 1 do 5 w populacji powyżej 12. r.ż., a wnioskowana technologia byłaby stosowana u 10% osób z tej populacji.

Wnioskodawca wskazał na ograniczenia dotyczące założonych udziałów w rynku dla poszczególnych komparatorów. Założone przez wnioskodawcę udziały pokrywają się z opinią przekazaną przez KW, jednak KK wskazał, że udział w rynku dla komparatorów wynosi odpowiednio: 50% dla acytretyny, 35% dla cyklosporyny, 20% dla inhibitorów TNF-alfa oraz 10% dla metotreksatu.

Oprócz ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę, **analitycy zidentyfikowali następujące ograniczenia:**

- 1) Wnioskodawca założył, że wnioskowana technologia, po objęciu jej refundacją, przejmie 100% rynku ze względu na fakt, że jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym we wnioskowanym wskazaniu (zarejestrowane wskazanie dla acytretyny jest ogólne i nie odnosi się specyficznie do prewencji zaostrzeń). W opinii KK i KW odsetek pacjentów, którzy skorzystaliby z wnioskowanej technologii po objęciu jej refundacją jest niższy i wynosi odpowiednio 10% i 80%.
- 2) W oszacowaniach liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana nie uwzględniono, że część pacjentów będzie przerywała leczenie (wyłączenie z programu lekowego).
- 3) W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił tylko minimalny i maksymalny wariant analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji. Nie testowano wpływu zmian innych parametrów na wyniki analizy.
- 4) Brak wariantu z równoczesną refundacją Spevigo i.v. i Spevigo s.c. W przypadku refundacji obu postaci Spevigo koszty dla płatnika publicznego mogą być niższe niż sumaryczne koszty wynikające z BIA dla Spevigo i.v. i Spevigo s.c.
- 5) Błędna interpretacja wyników z publikacji – nieprawidłowe wykorzystanie odsetków w analizie wnioskodawcy. Po wezwaniu do uzupełnienia niezgodności z wymaganiami minimalnymi wnioskodawca nie uwzględnił uwagi dotyczącej błędnej interpretacji odsetka pacjentów z więcej niż jednym zaostrzeniem GPP w ciągu roku, które zostały uwzględnione w analizie w wariancie minimalnym jako odsetki pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem GPP w ciągu roku (Bellinato 2023). Założony w wariancie maksymalnym, na podstawie publikacji Koivusalo 2025, odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem w ciągu roku, tj. 36,7% w publikacji opisany został jako odsetek pacjentów, u których pierwsze zaostrzenie nastąpiło w ciągu 5 lat. Jeśli odsetek został wyliczony przez autorów BIA, nie zostało to odpowiednio opisane i wyjaśnione, co uniemożliwia ocenę poprawności wyliczeń.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Eksperci (KK i KW) nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków AOTMiT

Tabela 18. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 2) Pacjenci ze znaną i udokumentowaną historią uogólnionej łuszczycy krostkowej (ang. Generalized Pustular Psoriasis, GPP) według kryteriów diagnostycznych JDA (ang. Japanese Dermatological Association) ;	„W badaniu fazy II b prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną placebo (Effisayil 2) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania spesolimabu do podawania podskórnego u pacjentów z populacji dorosłych i młodzieży z GPP w wywiadzie, rozpoznaną zgodnie z kryteriami ERASPEN , niezależnie od statusu mutacji IL36RN, u których w przeszłości wystąpiły co najmniej dwa zaostżenia GPP o nasileniu umiarkowanym do silnego.”	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego są niespójne z kryteriami kwalifikacji do badania Effisayil 2 pod względem kryteriów według których potwierdza się rozpoznanie GPP (JDA vs. ERASPEN).
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 4) „Pacjenci, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostżenie choroby w okresie ostatniego roku ”	„W badaniu fazy II b prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną placebo (Effisayil 2) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania spesolimabu do podawania podskórnego u pacjentów z populacji dorosłych i młodzieży z GPP w wywiadzie, rozpoznaną zgodnie z kryteriami ERASPEN, niezależnie od statusu mutacji IL36RN, u których w przeszłości wystąpiły co najmniej dwa zaostżenia GPP o nasileniu umiarkowanym do silnego. ”	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego są niespójne z kryteriami kwalifikacji do badania Effisayil 2 pod względem ilości zaostżeń w przeszłości, a także nie odnoszą się do nasilenia tych zaostżeń. Należy mieć na uwadze dodatkową opinię KW, w której wskazała, że „badanie kliniczne nie odzwierciedla w pełni praktyki klinicznej - zgodnie z danymi jedynie około 50% z GPP doświadcza ciężkich lub umiarkowanych zaostżeń częściej niż raz w roku. Z uwagi na potencjalne zagrożenie życia pacjenta powinna być to wystarczająca przesłanka do możliwości leczenia profilaktycznego spesolimabem. Należy zwrócić uwagę, że nierzadko leczenie dużego zaostżenia GPP trwa miesiącami, trudno zatem oczekiwać, że zaostżenia będą się zdarzać wystarczająco często.”

Dodatkowe uwagi do programu lekowego

Eksperci nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego, jednak w opinii KK (przekazanej w formie formularza eksperckiego) stosowanie spesolimabu w profilaktyce zaostżeń GPP powinno być ograniczone do pacjentów, u których wcześniej stosowano spesolimab w leczeniu zaostżeń i leczenie to było skuteczne. Należy jednak podkreślić, że badania rejestracyjne nie potwierdzają zasadności takiego ograniczenia (w badaniu Effisayil 2 spesolimab s.c. stosowany był, u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej spesolimabu i.v. w leczeniu zaostżeń GPP). W dodatkowej opinii KW wskazała, że „z zasady w praktyce, leczenie profilaktyczne będzie stosowane jako kontynuacja leczenia zaostżeń lekiem dożylnym; choć w pierwszym okresie od zarejestrowania formy terapii podskórnej do leczenia profilaktycznego mogą trafić się pacjenci, którzy w przeszłości mieli często nawroty, a aktualnie oczekują leczenia, które pozwoli ograniczyć ryzyko takiego nawrotu.” W programie lekowym powinny znaleźć się zapisy, które to doprecyzują.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego umożliwiają włączenie pacjentów, u których spesolimab s.c. byłby stosowany w ramach leczenia podtrzymującego w celu utrzymania remisji po skutecznym leczeniu zaostżenia GPP. W ocenie analityków Agencji w programie lekowym powinny znaleźć się zapisy doprecyzowujące czy zapobieganie zaostżeniom GPP oznacza leczenie podtrzymujące i profilaktykę.

Zapisy programu lekowego nie wskazują czy zastosowanie dodatkowych standardowych metod leczenia w celu zapobiegania zaostżeniom lub nasilenia GPP jest dopuszczalne dla pacjentów włączonych do programu lekowego, czy powinno stanowić kryterium wyłączenia z programu. Należy mieć na uwadze dodatkową opinię

KW, w której zwraca uwagę, że „z zasady spesolimab jest stosowany w monoterapii. Niemniej jednak pacjenci mogą stosować takie leczenie z innych powodów i nie powinno to stanowić kryterium wykluczającego. Około 50% chorych na GPP ma współistniejącą inną postać łuszczycy, w tym łuszczycę plackowatą. Nie ma dowodów, że spesolimab działa na inne formy łuszczycy. Zatem ci pacjenci mogą stosować inne leczenie np. z powodu łuszczycy plackowatej. Proponowany zapis mógłby ograniczyć dostęp do spesolimabu najbardziej potrzebującym go pacjentom... W programie lekowym powinny znaleźć się zapisy, które to doprecyzują.

Doprecyzowanie zapisów programu lekowego mogłoby wpłynąć na zmniejszenie wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do programu lekowego, co mogłoby skutkować mniejszymi wydatkami ponoszonymi przez płatnika publicznego względem oszacowanych przez wnioskodawcę.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Spevigo s.c. (spesolimabum) we wskazaniu zapobieganiu zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Spevigo, spesolimabum. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne: kanadyjską (CAD-AMC 2025) i francuską (HAS 2025) oraz dwie informacje o zawieszonym ocenie (NICE 2024, NICE 2025).

W pozytywnych rekomendacjach wskazuje się na udowodnione korzyści kliniczne spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeń GPP w porównaniu z placebo oraz niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (CAD-AMC 2025, HAS 2025).

W Wielkiej Brytanii odstąpiono od oceny i wydania rekomendacji ze względu na niedostarczenie przez firmę materiałów dowodowych do oceny (NICE 2024) oraz decyzję firmy o nieubieganie się o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (NICE 2025).

W jednej odnalezionej rekomendacji (CDA-AMC 2025) wskazano warunki objęcia refundacją. Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w większości pokrywają się z warunkami objęcia refundacją w Kanadzie (CDA-AMC 2025). Zidentyfikowane różnice dotyczą:

- kryteriów rozpoznania GPP (Polska: kryteria diagnostyczne JDA, Kanada: kryteria ERASPEN);
- liczby udokumentowanych zaostrzeń GPP (Polska: co najmniej jedno zaostrzenie choroby w okresie ostatniego roku, Kanada: udokumentowana historia co najmniej dwóch zaostrzeń GPP).

W Kanadzie warunkiem zaprzestania refundacji jest konieczność zastosowania dodatkowych standardowych metod leczenia w celu zapobiegania zaostrzeniom lub nasilenie GPP.

W rekomendacji kanadyjskiej wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku Spevigo, aby był on efektywny kosztowo.

W pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych nie odnoszono się do zależności pomiędzy leczeniem zaostrzeń GPP za pomocą spesolimabu i.v. i zapobieganiem zaostrzeniom GPP za pomocą spesolimabu s.c.

Szczegóły w zakresie wydanych rekomendacji refundacyjnych i uzasadnień przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla Spevigo w zapobieganiu zaostrzeniom GPP

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025 (Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Leczenie i zapobieganie zaostrzeniom GPP u osób dorosłych oraz pacjentów pediatrycznych w wieku 12 lat i starszych, ważących co najmniej 40 kg.	Rekomendacja pozytywna CDA rekomenduje refundację produktu Spevigo zarówno w leczeniu ostrych zaostrzeń GPP, jak i w zapobieganiu zaostrzeniom GPP u pacjentów z historią zaostrzeń, zgodnie z kryteriami ERASPEN. <u>Uzasadnienie</u> GPP jest rzadką i poważną chorobą, której zaostrzenia mogą stanowić zagrożenie życia. Dwa kluczowe badania dotyczące spesolimabu, Effisayil 1 i Effisayil 2, wykazały, że leczenie spesolimabem przynosi korzyści kliniczne pacjentom z GPP w porównaniu z placebo. Pacjenci wskazali następujące niezaspokojone potrzeby w leczeniu GPP: kontrola objawów choroby, zmniejszenie chorobowości i śmiertelności związanej z zaostrzeniami GPP oraz szybkie ustąpienie objawów skórnych zaostrzeń. Pacjenci wyrazili również

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
		potrzebę stosowania terapii bezpiecznych i zapobiegających kolejnym zaostrzeniom, co ostatecznie prowadzi do poprawy produktywności i jakości życia. CDEC stwierdził, że spesolimab spełnia część tych potrzeb w porównaniu z placebo, zapewniając leczenie o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, które może złagodzić objawy ostrego zaostrzenia GPP. CDEC zauważył również, że spesolimab może zapobiegać kolejnym zaostrzeniom, choć ocena tego w badaniach klinicznych jest trudna ze względu na nieprzewidywalny charakter choroby. ICUR dla spesolimabu wynosił 431 569\$/QALY w porównaniu z brakiem leczenia. Przy tym ICUR spesolimabu nie jest opłacalny przy progu gotowości do zapłaty 50 000\$ za QALY w leczeniu GPP. Aby spesolimab był uznany za opłacalny przy progu 50 000\$/QALY, konieczna jest obniżka ceny. <u>Warunki refundacji</u> 1. Dorośli oraz pacjenci pediatryczni w wieku 12 lat i starsi, ważący co najmniej 40 kg, chorujący na GPP, zgodnie z następującymi kryteriami: 1.1. rozpoznanie GPP na podstawie kryteriów ERASPEN. - Kryteria rozpoczęcia leczenia ostrych zaostrzeń oraz zapobiegania zaostrzeniom zostały szczegółowo opisane odpowiednio w warunkach 2 i 3. 2. Refundacja spesolimabu w leczeniu ostrego zaostrzenia GPP o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, definiowanego przez wystąpienie wszystkich poniższych kryteriów: 2.1. Całkowity wynik GPPGA co najmniej 3 (umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie GPP) 2.2. Pojawienie się nowych lub pogarszających się krost 2.3. Wynik w podskali krost GPPGA większy niż 2 (umiarkowane lub ciężkie krosty) 2.4. Ponad 5% powierzchni ciała z rumieniem i obecnością krost. 3. Refundacja spesolimabu w celu zapobiegania zaostrzeniom GPP, zgodnie z następującymi kryteriami: 3.1. Udokumentowana historia co najmniej dwóch zaostrzeń GPP, zdefiniowanych według kryteriów ERASPEN 3.2. Całkowity wynik GPPGA równy 0 lub 1 3.3. Brak możliwego do zidentyfikowania, modyfikowalnego czynnika wyzwalającego zaostrzenia GPP. 4. Okres początkowej autoryzacji stosowania spesolimabu w celu zapobiegania zaostrzeniom GPP wynosi 6 miesięcy. 5. W celu refundacji pierwszego przedłużenia stosowania spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeniom, należy wykazać po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii: 5.1. utrzymanie całkowitego wyniku GPPGA z początku leczenia 5.2. zmniejszenie liczby zaostrzeń w porównaniu z wartością wyjściową. 6. Refundacja kolejnych przedłużeń stosowania spesolimabu w zapobieganiu zaostrzeniom powinna opierać się na corocznej ocenie, w której należy wykazać: 6.1. Utrzymanie zmniejszenia liczby zaostrzeń w porównaniu z rokiem przed rozpoczęciem leczenia do roku po leczeniu. Dla pacjentów, u których wystąpiła bezwzględna redukcja liczby zaostrzeń w ciągu roku, należy wykazać mniej niż 2 ostre zaostrzenia o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, aby kontynuować przedłużenie leczenia. 7. Refundacja spesolimabu w celu zapobiegania zaostrzeniom GPP powinna zostać przerwana w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych: 7.1. Konieczność zastosowania dodatkowych standardowych metod leczenia w celu zapobiegania zaostrzeniom 7.2. Nasilenie choroby GPP. 8. Spesolimab powinien być przepisywany przez lekarzy (dermatologów lub reumatologów) posiadających doświadczenie w leczeniu GPP oraz innych postaci łuszczycy. 9. Obniżenie ceny. <i>Data wydania rekomendacji: 07.01.2025 r.</i>
HAS 2025 (Haute Autorité de Santé) Francja	Zapobieganie zaostrzeniom GPP u dorosłych oraz młodzieży od 12. roku życia.	Rekomendacja pozytywna HAS wydaje pozytywną opinię dotyczącą włączenia produktu leczniczego Spevigo (spesolimab) 150 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkę, zarówno do listy leków refundowanych dla pacjentów ambulatoryjnych, jak i do listy leków refundowanych dla pacjentów hospitalizowanych, zatwierdzonych do stosowania w ramach wskazania określonego w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oraz w dawkach tam określonych. Zalecana stawka refundacji dla włączenia do listy leków refundowanych dla pacjentów ambulatoryjnych: 65%. <u>Uzasadnienie</u>

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
		HAS uznaje, że Spevigo zapewnia niewielką poprawę w zakresie świadczonych usług medycznych (ASMR: IV) w zapobieganiu zaostrzeniom GPP u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia ze względu na: • przewagę spesolimabu w monoterapii wykazaną w porównaniu z placebo w badaniu Effisayil 2, w zakresie odsetka pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem PPG do 48. tygodnia, • brak wykazania przewagi spesolimabu względem placebo w drugorzędowych punktach końcowych (skala PSS i DLQI), • dane eksploracyjne z 156. tygodnia sugerujące utrzymanie skuteczności w dłuższym okresie • profil tolerancji w leczeniu podtrzymującym zgodny z wcześniej ustalonym w leczeniu zaostrzeń, • utrzymujące się niepewności dotyczące ryzyka ciężkich lub oportunistycznych infekcji, reakcji nadwrażliwości ogólnoustrojowej, nowotworów złośliwych i neuropatii obwodowej, • niezaspokojone potrzeby zdrowotne. <i>Data wydania rekomendacji: 26.02.2025 r.</i>
NICE 2025 (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania	Zapobieganie zaostrzeniom GPP u osób w wieku 12 lat i starszych.	Ocena zawieszona Firma poinformowała, iż obecnie nie będzie ubiegać się o uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez MHRA dla tego wskazania w postaci 2 ml. W związku z tym NICE podjęło decyzję o zawieszeniu tej oceny w ramach swojego bieżącego programu prac. <i>Data zawieszenia decyzji: 30.04.2025 r.</i>
NICE 2024 (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania	Zapobieganie zaostrzeniom GPP.	Ocena zawieszona Firma poinformowała, że nie dostarczy materiałów dowodowych do tej oceny. W związku z tym NICE zawiesił proces oceny, aby rozważyć kolejne kroki. <i>Data zawieszenia decyzji: 11.04.2024 r.</i>

Wykaz skrótów: ASMR, poprawa w zakresie świadczonych usług medycznych (fr. *amélioration du service médical rendu*); CDEC, Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. *Canadian Drug Expert Committee*); DLQI, Indeks jakości życia związany ze zdrowiem w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); ERASPEN, Europejska Sieć Ekspertów ds. Rzadkiej i Ciężkiej Łuszczycy (ang. *European Rare and Severe Psoriasis Expert Network*); GPP, uogólniona łuszczyca krostkowa (ang. *generalized pustular psoriasis*), GPPGA, *Generalized Pustular Psoriasis Physician's Global Assessment*; ICUR, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*); MHRA, Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (ang. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*); PSS, skala objawów łuszczycy (ang. *Psoriasis Symptom Scale*); QALY, lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 20. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Spevigo s.c. (stan na 30.05.2025 r.) nie jest refundowany w żadnym z krajów UE i EFTA. Jest dostępny wyłącznie w jednym kraju (na 30 wskazanych) – Austrii. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna (AE)	Spesolimab (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, grudzień 2025.
Analiza kliniczna (AKL)	Spesolimab (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej, Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest, Warszawa, grudzień 2025.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Spesolimab (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa, grudzień 2025.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Spesolimab (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa, grudzień 2025.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Spesolimab (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej, Odpowiedź na pismo DOWM.423.1.2.2025.10.MCz z dnia 26 listopada 2025 r., HealthQuest, Warszawa, grudzień 2025.

Badania pierwotne i wtórne

Chen 2024	Chen B-I et al., (2024) Biologics for generalized pustular psoriasis: a systematic review and single-arm meta-analysis. <i>Front. Immunol.</i> 15:1462158. doi: 10.3389/fimmu.2024.1462158.
Choon 2023	Choon SE et al., Clinical Characteristics and Outcomes of Generalized Pustular Psoriasis Flares. <i>Dermatology</i> . 2023;239(3):345-354. doi: 10.1159/000529274. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36796336; PMCID: PMC10233699.
Effisayil 2	A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis, <i>ClinicalTrials.gov</i> ID NCT04399837.
Effisayil ON	Effisayil™ ON: A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in a Previous Study, <i>ClinicalTrials.gov</i> ID NCT03886246.
Fujishige 2025	Fujishige A et al., Safety and effectiveness of secukinumab in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: A post-marketing surveillance. <i>J Dermatol.</i> 2025 May;52(5):773-786. doi: 10.1111/1346-8138.17648. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40178170; PMCID: PMC12056282.
Gordon 2025	Gordon KB et al., 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.
Gottlieb 2024	Gottlieb AB 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, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , Volume 91, Issue 3, AB316.
Hu 2024	Hu K et al., 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.
Imafuku 2016	Imafuku S et al., 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.
Morita 2023a	Morita A et al., 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. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01378-8. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37738999.
Morita 2023b	Morita A 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 Jan;13(1):347-359. doi: 10.1007/s13555-022-00835-6. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36333618; PMCID: PMC9823166.
Morita 2018	Morita A, et al., 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.
Navarini 2023b	Navarini A 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> , Volume 89, Issue 3, AB44.
Okubo 2025	Okubo Y et al., (2025). 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>Dermatology and Therapy</i> , 15(10), 2947-2966. https://doi.org/10.1007/s13555-025-01509-9 .

Okubo 2022	Okubo Y et al., 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.
Puig 2024	Puig L et al., 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. doi: 10.1007/s13555-024-01230-z. Epub 2024 Aug 1. PMID: 39088126; PMCID: PMC11393368.
Ruan 2024	Ruan SF et al., 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. <i>J Inflamm Res</i> . 2024 Sep 24;17:6707-6721. doi: 10.2147/JIR.S472338. PMID: 39345893; PMCID: PMC11438462.
Sano 2018	Sano S et al., 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.
Thaci 2024	Thaci D 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): n. pag.
Torri 2025	Torii H et al., 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.
UNCOVER-J	Saeki H et al., 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 et al., 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.
UNCOVER-J2	Okubo Y et al., 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. Morita A et al., 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.
Vilaça 2024	Vilaça J et al., New and Emerging Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: Focus on IL-36 Receptor Inhibitors. <i>Pharmaceutics</i> . 2024 Jul 6;16(7):908. doi: 10.3390/pharmaceutics16070908. PMID: 39065604; PMCID: PMC11279831.
Wolf 2024	Wolf P et al., Characteristics and management of generalized pustular psoriasis (GPP): Experience from the Central and Eastern Europe (CEE) GPP Expert Network. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2024 Aug;38(8):1531-1542. doi: 10.1111/jdv.19808. Epub 2024 Jan 27. PMID: 38279888.
Yamanaka 2023	Yamanaka K et al., 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. <i>J Dermatol</i> . 2023 Feb;50(2):195-202. doi: 10.1111/1346-8138.16667. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36514850; PMCID: PMC10107196.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Barker 2025	Barker JN et al., Partnering for Innovation and Excellence in Rare Skin Diseases (PIONEERS®) Working Group and the DELPHI Panel. Global Delphi consensus on treatment goals for generalized pustular psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> . 2025 Mar 18;192(4):706-716. doi: 10.1093/bjd/ljae491. PMID: 39844356.
CDA-AMC 2025	Reimbursement Recommendation, Spesolimab (Spevigo) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0844_Spevigo_Final_Recommendation.pdf [data dostępny: 21.01.2026].

Choon 2024	Choon Seet et al. Asia-Pacific consensus recommendations on the management of generalized pustular psoriasis. <i>J Dermatol.</i> 2024 Dec;51(12):1579-1595. doi: 10.1111/1346-8138.17471. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39390737; PMCID: PMC11624156.
HAS 2025	Spesolimab, Spevigo 150 mg, solution for injection in pre-filled syringe, Inclusion on list https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-09/dir12/spevigo_260225_summary_ct21140.pdf [data dostępu: 21.01.2026].
Hsu 2024	Hsu, C.-K et al. (2024). Taiwanese Dermatological Association consensus recommendations for the diagnosis, treatment, and management of generalized pustular psoriasis. <i>Dermatologica Sinica</i> , 42(2), 98–109. https://doi.org/10.4103/ds.DS-D-24-00070 .
Marzano 2025	Marzano AV et al. Literature review and expert opinion on diagnosis and current management of generalized pustular psoriasis. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2025 Mar;25(3):265-273. doi: 10.1080/14712598.2025.2464858. Epub 2025 Feb 13. PMID: 39925164.
NICE 2025	Spesolimab for preventing generalised pustular psoriasis flares in people 12 years and over [TSID12086] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11709 [data dostępu: 21.01.2026].
NICE 2024	Spesolimab for preventing generalised pustular psoriasis flares [ID6216] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11189 [data dostępu: 21.01.2026].
PTD 2021	Narbutt J et al. Łuszczycza u dzieci. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2. <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol.</i> 2021;108:335–353. DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2021.111962 .
PTD 2020	Reich A et al. (2020). Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. <i>Dermatology Review</i> , 107(2), 110–137. https://doi.org/10.5114/dr.2020.95259 .
Rivera-Diaz 2024	Rivera-Díaz R, et al., [Translated article] Improvements in the Management of Patients With Generalized Pustular Psoriasis in Spain: Recommendations From a Group of Experts. <i>Actas Dermosifiliogr.</i> 2024 Sep;115(8):T801-T813. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2024.07.012. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38972580.
Pozostałe publikacje	
CADTH 2024	https://www.cda-amc.ca/spesolimab [data dostępu: 13.01.2025].
ChPL Spevigo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spevigo 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, Spevigo 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (data ostatniej aktualizacji: 19.09.2025 r.) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.01.2026].
EMA CHMP 2024	European Medicines Agency, Assessment report Spevigo, Procedure No. EMEA/H/C/005874/X/0006/G.
EudraVigilance	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/ [data dostępu: 15.12.2025].
Golicki 2021	Golicki D., General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
Koivusalo 2025	Koivusalo, M. et al., (2025). Epidemiology, clinical characteristics, flares and mortality of generalized pustular psoriasis: a nationwide register study in Finland. <i>Skin Health and Disease</i> , 5(6), 432-442. https://doi.org/10.1093/skinhd/vzaf076 .
Sullivan 2011	Sullivan PW et al., Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making.</i> 2011 Nov-Dec;31(6):800-4. doi: 10.1177/0272989X11401031. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21422468.
Swissmedic 2025	Swiss Public Assessment Report, Extension of therapeutic indication Spevigo, https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/zulassung/swisspar/69579-spevigo-02-swisspar-20250807.pdf.download.pdf/Assessment_Report_SwissPAR_Spevigo.pdf [data dostępu: 21.01.2026].
TA375	NICE, Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed, Technology appraisal guidance, [TA375], Published: 26 January 2016.
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [data dostępu: 15.12.2025].