

Generalize püstüler psoriasis tedavisi

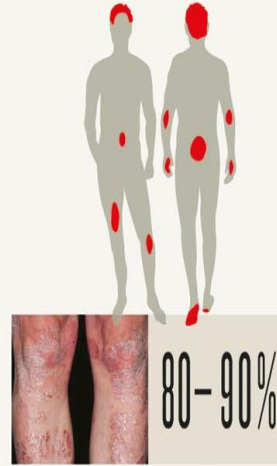
Prof. Dr. S. Pelin Kartal

SBU Etlik Şehir Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı

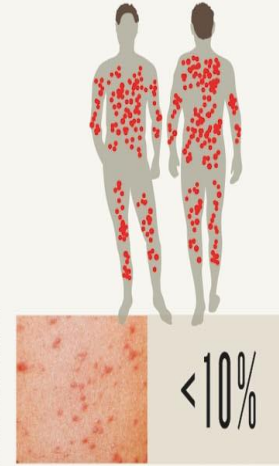
PSORIASIS

Klinik tipler

- *Kronik plak psoriasis*
- Guttat psoriasis
- Eritrodermik psoriasis
- Püstüler psoriasis
- Fleksural psoriasis
- Psoriatik artrit
- Tırnak psoriasis



Chronic plaque psoriasis
Red, scaly plaques in discrete patches. The extent of body surface area covered varies widely from patient to patient.



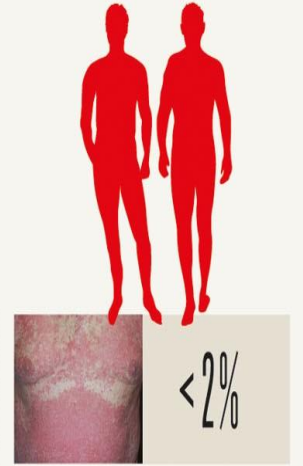
Guttate psoriasis
Multiple small, red spots, usually on the trunk and limbs.



Inverse/flexural psoriasis
Very red scale-free lesions that form in skin folds.



Pustular psoriasis
White blisters surrounded by red skin, which may be localized to a particular area, but which can also cover the whole body.



Erythrodermic psoriasis
Severe red inflammation and skin shedding covering most of the body. A rare but dangerous form of the disease that can cause patients to lose excessive amounts of heat through the skin.

Ayrıncı Tanısal Özellikler

GPP

- Püstüller, eritem, pullanma
- Ateş, yorgunluk, ağrı, CRP artışı, nötrofilik kolanjit
- Hepatik, renal, respiratuar ve kardiyovasküler yetmezlik, ölüm
- GPP, plak psöriyazisle birlikte veya plak psöriyazis olmaksızın ortaya çıkabilir

Genetik Bağlantılar

- *IL36RN, AP1S3, CARD14*
- *HLA-Cw6* ile bağlantılı değildir

Plak psöriyazis

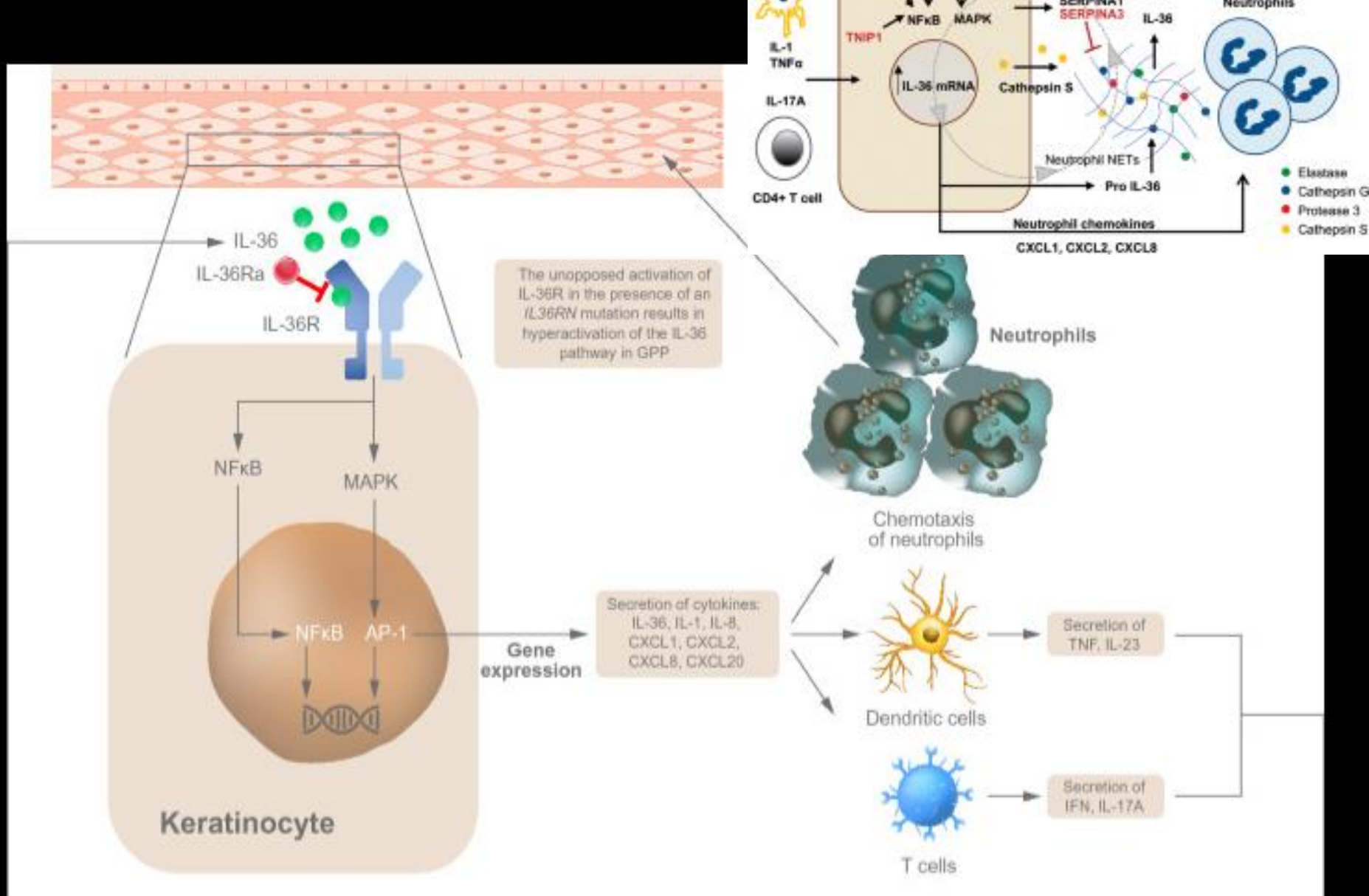
- Keskin sınırlara sahip simetrik plaklar
- Pullar, eritem, endürasyon
- Gri/gümüş-beyaz skuamlar

- *HLA-Cw6*
- *IL23R* ve *IL12B* dahil birden fazla bağlantısı bulunmaktadır

Patogenez



- IL-36 receptor (IL-36RN) mutasyonu
- IL-36; IL-1 pro-inflamatuar sitokin ailesinden
- IL36RN resesif mutasyonu jeneralize püstüler psoriasisile ilişkili
- Bu mutasyon palmoplantar püstüloz ve acrodermatitis continua of Hallopeau'da da (+)
- Daha önce plak psoriasis olan hastalarda *CARD14* fonksiyonel mutasyonu gelişmesi de jeneralize püstüler psoriasis gelişiminde predispozan bir faktör

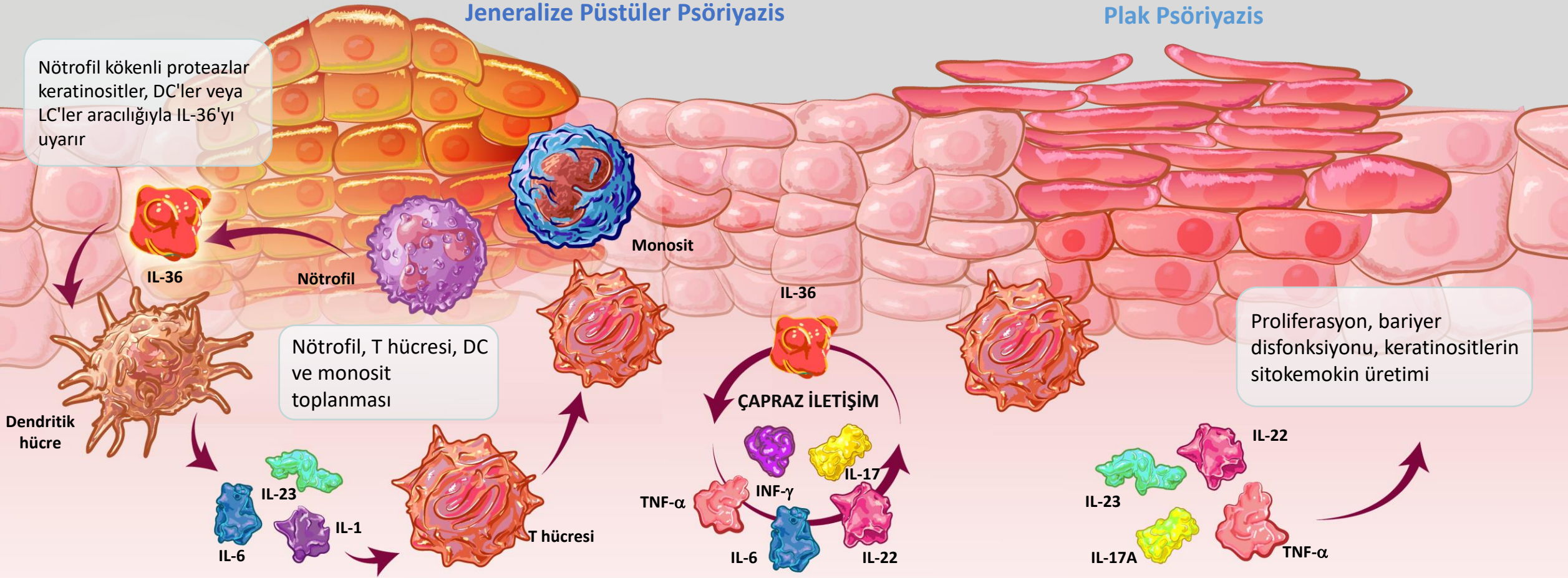


TNF, IL-17A, IL-23, IL-22

IL-36 ile sinerjistik etki gösterir ve keratinositlerden IL-36 salınımını artırır

GPP ve Plak Psöriyazis Patolojisi Farklı Mekanizmalarla Ortaya Çıkmaktadır¹⁻⁴

Her iki yolak da **yakından ilişkilidir ve çapraz iletişim söz konusudur**; bu da pozitif bir enflamatuvar döngü oluşturmaktadır

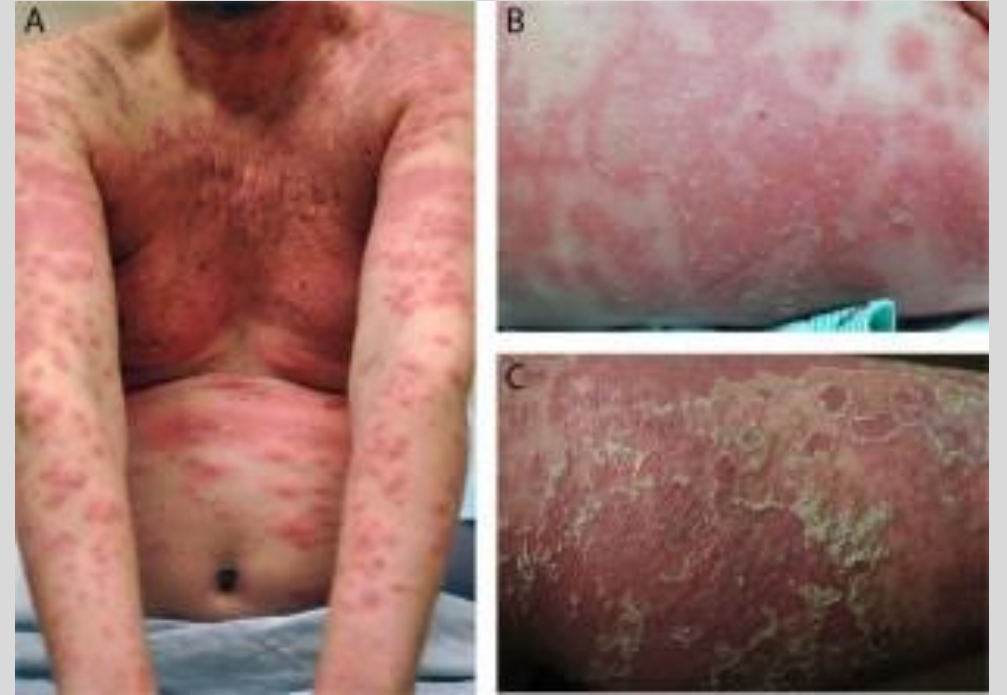


Oto-enflamasyon

Otoimmünite

Püstüler psoriasis (GPP)

- Lökositoz
- Yüksek ESR
- Hipokalsemi
- Elektrolit bozuklukları
- Hipoalbuminemi
- KC enzim bozukluğu
- Ciddi durumlarda sepsis, hepatik, respiratuar, renal disfonksiyon



Review of treatments for generalized pustular psoriasis manuscript

GPP[4]. Some medications are chosen over others, depending on disease severity or speed of onset of the treatment. Unfortunately, there is a lack of high-quality evidence for the medications used in GPP, with the majority of studies being uncontrolled with small sample sizes, likely in part due to the rarity of the disease. Thus, further research needs to be conducted in order to determine optimal treatment approaches for various types of generalized pustular psoriasis to maximize efficacy and safety outcomes.

Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation

Adult GPP

First Line

Acitretin
Cyclosporine
Methotrexate
Infliximab



Adult GPP

Second Line

Adalimumab
Etanercept
PUVA (in combination)
Topical corticosteroids
Topical calcipotriene
Topical tacrolimus

(Topical therapy for more limited disease or as adjunctive treatment)

Table I. Evidence levels for first-line adult GPP therapies

Disease expression	Treatment modality	Evidence level	References
Adult GPP, first line	Cyclosporine	III	4, 14
	Infliximab	III	17-21
	Methotrexate	III	4, 14, 18
	Retinoids	IIA	22
		III	4, 14
		IV	17

Table II. Evidence levels for second-line adult GPP therapies

Disease expression	Treatment modality	Evidence level	References
Adult GPP, second line	Adalimumab	III	23
	Etanercept	III	20, 24-26
	PUVA	III	27-29
	Topical	III	30, 31
	tacrolimus		
	Combination therapy	III	20, 23, 27, 28, 32-34

American Journal of Clinical Dermatology (2022) 23 (Suppl 1):S51–S64

<https://doi.org/10.1007/s40257-021-00658-9>

REVIEW ARTICLE



Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis

James Krueger¹ · Lluís Puig² · Diamant Thaçi³

Accepted: 14 November 2021 / Published online: 21 January 2022

© The Author(s) 2022

Abstract

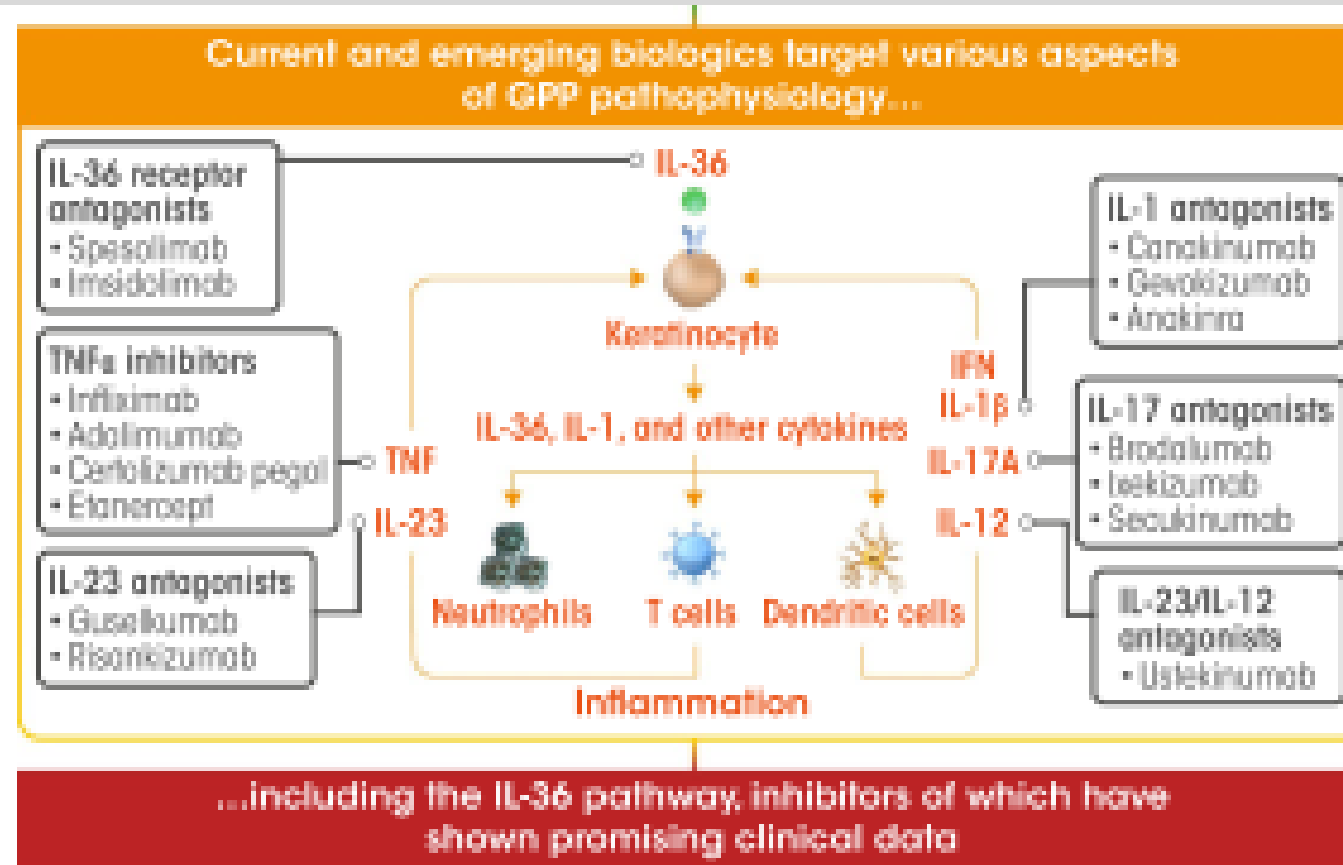
Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare, severe neutrophilic skin disorder characterized by sudden widespread eruption of superficial sterile pustules with or without systemic inflammation. GPP flares can be life-threatening if untreated due to potential severe complications such as cardiovascular failure and serious infections. Currently, there are no GPP-specific therapies approved in the USA or Europe. Retinoids, cyclosporine, and methotrexate are the most commonly used non-biologic therapies for GPP. The evidence that supports the currently available treatment options is mainly based on case reports and small, open-label, single-arm studies. However, recent advances in our understanding of the pathogenic mechanisms of GPP and the identification of gene mutations linked to the disease have paved the way for the development of specific targeted therapies that selectively suppress the autoinflammatory and autoimmune mechanisms induced during GPP flares. Several biologic agents that target key cytokines involved in the activation of inflammatory pathways, such as tumor necrosis factor- α blockers and interleukin (IL)-17, IL-23, and IL-12 inhibitors, have emerged as potential treatments for GPP, with several being approved in Japan. The evidence supporting the efficacy of these agents is mainly derived from small, uncontrolled trials. A notable recent advance is the discovery of *IL36RN* mutations and the central role of IL-36 receptor ligands in the pathogenesis of GPP, which has defined key therapeutic targets for the disease. Biologic agents that target the IL-36 pathway have demonstrated promising efficacy in patients with GPP, marking the beginning of a new era of targeted therapy for GPP.

Biyolojik dışı tedaviler

Table 1 Non-biologic systemic therapies for generalized pustular psoriasis

Drug	Mechanism of action	Efficacy and onset of action	General safety considerations
Methotrexate	The exact mechanism is unknown. It is proposed to suppress DNA synthesis and induce apoptosis of keratinocytes [1]	Efficacy in GPP has been demonstrated in several retrospective studies and case reports. Clearance of skin lesions could be achieved within 3–5 months [29]	Contraindicated during pregnancy [29] May cause hepatotoxicity and hematotoxicity [29]
Cyclosporine	Inhibits the production of inflammatory cytokines by T cells through inhibition of calcineurin [6, 77]	Efficacy is comparable with that of other non-biologics, based on case reports and retrospective studies [6, 30]	Pregnancy category C [1] Long-term use is associated with hypertension and renal dysfunction [6, 30]
Retinoids	Normalizes keratinization and epidermal cell proliferation and may suppress the production of proinflammatory cytokines, including TNF α , IL-1, and IL-6 [78]	The efficacy of acitretin has been demonstrated in case reports and retrospective studies. A retrospective study demonstrated that acitretin disrupted the formation of new pustules within 3 days, and skin lesion remission was observed within 5–7 days [35] In a retrospective study conducted in 1350 patients with GPP from a national Japanese registry, orally administered etretinate exhibited higher efficacy rates than cyclosporine, methotrexate, or corticosteroids; however, the efficacy measures were not defined [20]	Teratogenic; contraindicated in pregnancy [1] Long-term use may be associated with osteoarticular symptoms and adversely affect bone growth in children [1, 31]
MMF	Immunosuppressive agent that acts through inhibition of de novo purine synthesis [79]	MMF (2 g/day) improved the cutaneous status of patients within 1 week of treatment. The patients remained well, without requiring any treatment during follow-up for 4 months [25, 39]	The most commonly reported AEs associated with MMF are GI-related, including nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramps, constipation, soft stools, and frequent stools [79]
Hydroxyurea	Antimetabolite that is considered an effective treatment for chronic psoriasis [80]	The evidence that supports the use of hydroxyurea is limited. In a prospective, non-randomized study that included 80 patients with chronic plaque psoriasis and GPP with more than 20% body surface area involvement and psoriatic erythroderma, a good treatment response (up to 50% reduction in PASI score) was reported in 59/76 patients (77.6%) [40]	All patients showed lesional pigmentation [40]
Apremilast	Inhibits phosphodiesterase-4 in immune cells, leading to decreased levels of proinflammatory cytokines and chemokines [41]	In a case report, improvement of plaque psoriasis and GPP was noted after 2–3 weeks of treatment. Complete clearance of plaque psoriasis and GPP was noted 6 weeks after starting apremilast, with sustained remission of psoriatic plaques and pustular flares for 9 months at the time of this writing [41]	Mild-to-moderate AEs have been reported, including diarrhea, nausea, headache, and nasopharyngitis [41]

Biyolojik tedaviler



The infographic represents the opinion of the authors. For a full list of declarations, including funding and author disclosure statements, please see the full text online.

© The authors, CC-BY-NC 2021

Biyolojik tedaviler

Table 2 Biologic systemic therapies for generalized pustular psoriasis

Drug	Efficacy and onset of action	General safety considerations
<i>TNFα-blocking agents</i> [55]		
Infliximab	Infliximab is reported to have a rapid onset of action (1–3 days) based on assessment of pustule clearance; however, the efficacy measures were not defined [30]	Increased risk of serious infections [81] Increased risk of lymphoma and other malignancies [60] May induce GPP flares [7]
Adalimumab	In a national, multicenter, retrospective study conducted among patients with GPP ($N = 11$) at a French university hospital, patients were treated with the TNF α inhibitors etanercept, infliximab, and adalimumab. For those treated with adalimumab, remission was achieved by two of three patients, and time to remission was 7–28 days. The efficacy of TNF α -blocking agents was based on the number of pustules and recurrence of GPP flares [55] In a study that included 10 Japanese patients with GPP, adalimumab treatment was effective and well tolerated for up to 52 weeks [67]	Immunogenicity may limit its efficacy [33]
Etanercept	Case studies demonstrated successful treatment of patients with GPP using etanercept [57, 59, 61, 68]	
<i>IL-17 inhibitors</i> [21, 22, 26]		
Brodalumab	In an open-label, multicenter, long-term, phase III study of 12 Japanese patients with GPP or erythrodermic psoriasis, brodalumab treatment was effective; by Week 12 of treatment, 83.3% of the patients were in clinical remission or experienced improvement in GPP symptoms, and by Week 52, 91.7% were in clinical remission or experienced improvement in GPP symptoms. Efficacy was defined using PASI, CGI, and Psoriasis Symptom Scale scores [26]	The most commonly reported AE was nasopharyngitis (33.3%). Five serious AEs occurred during the study; however, none were considered treatment-related [26]. Arthralgia, headache, and fatigue were the most common AEs associated with brodalumab [82]
Ixekizumab	In a phase III study that included five patients with GPP, ixekizumab treatment resulted in achievement of the study endpoints in 4/5 patients (80%). The clinical measures used were PASI, itch numeric rating scale, and Dermatology Life Quality Index [22, 53]	Ixekizumab is generally safe and effective in patients with GPP. The most frequently reported TEAEs associated with ixekizumab include nasopharyngitis, eczema, injection-site reaction, and seborrheic dermatitis [22, 53]
Secukinumab	In a phase III, multicenter, open-label trial, treatment with secukinumab resulted in improved CGI score in 83.3% of patients. Moreover, the area of erythema with pustules improved as early as Week 1 and resolved by Week 16 in most patients. The improvements were maintained throughout 52 weeks based on PASI, CGI, and JDA severity index scores [21]	Secukinumab is well tolerated with no unexpected safety signals. Nasopharyngitis, urticaria, diabetes mellitus, and arthralgia were the most frequent AEs reported [21]
<i>IL-23 inhibitors</i> [23]		
Guselkumab	Results from a phase III, multicenter, open-label study involving 10 patients with GPP showed guselkumab treatment resulted in rapid onset of action, with response observed within 1 week of treatment. The efficacy was assessed using CGI, PASI, and JDA severity index scores. The median percentage improvement in PASI was 86.8% and the treatment success based on the JDA severity index was 100% [23]	The TEAEs reported overall were nasopharyngitis (6/21, 28.6%), gastroenteritis, nausea, arthralgia, and alopecia (2/21, 9.5% each) [23]

Biyolojik tedaviler

Drug	Efficacy and onset of action	General safety considerations
<i>IL-23 and IL-12 inhibitors</i> [50]		
Ustekinumab	<p>In a case series of four patients with GPP, ustekinumab treatment induced sustained remission in all patients. This response was independent of <i>IL36RN</i> mutations and was consolidated by combination with low doses of the retinoid acitretin [70]</p> <p>In a case study of one patient, ustekinumab induced rapid resolution of symptoms within 4 weeks of treatment and the patient remained in remission for 2.5 years on a maintenance dose of ustekinumab 45 mg every 12 weeks [50]</p>	Ustekinumab is well tolerated without any known complications or severe infections [50]
<i>IL-1 inhibitors</i> [45, 48, 49]		
Canakinumab	In a case report, 1-year treatment with canakinumab suppressed GPP symptoms and was well tolerated [49]	
Gevokizumab	In a case study of two patients with GPP, gevokizumab resulted in a 79% and 65% reduction in GPPASI scores at Weeks 4 and 12, respectively, with some improvements in quality-of-life instruments [48]	No notable AEs were related to gevokizumab, although one patient developed an abscess in a hematoma secondary to an injury [48]
Anakinra	In a 45-year-old patient who presented with a GPP flare following a GI tract infection that was resistant to adalimumab, treatment with anakinra suppressed the formation of new pustules by Day 9 and normalized the CRP level and leukocyte count [45]	

Yeni biyolojikler

Future treatment options

IL-36 receptor inhibitors [19, 51]

Spesolimab (BI 655130)

In the phase I, proof-of-concept trial, a single, intravenous dose of 10 mg/kg spesolimab resulted in rapid (within 1 week) skin and pustule clearance that was sustained up to Week 20 [19]. In Effisayil™ 1, a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with a GPP flare, 53 patients were randomized 2:1 to receive a single 900 mg intravenous dose of spesolimab or placebo [52]. A GPPGA pustulation subscore of 0 at Week 1 was achieved by 19/35 patients (54.3%) receiving spesolimab versus 1/18 (5.6%) of those receiving placebo, and a GPPGA score of 0/1 at Week 1 was achieved by 15/35 patients (42.9%) receiving spesolimab versus 2/18 (11.1%) of those receiving placebo [52]. At Week 4, 16/35 patients (45.7%) receiving spesolimab achieved 75% improvement in GPPASI versus 2/18 (11.1%) of those receiving placebo [52]

Drug-related AEs were observed in 57.1% of patients; all AEs were mild or moderate [19]

Imsidolimab (ANB019)

Currently being developed for the treatment of GPP [44]

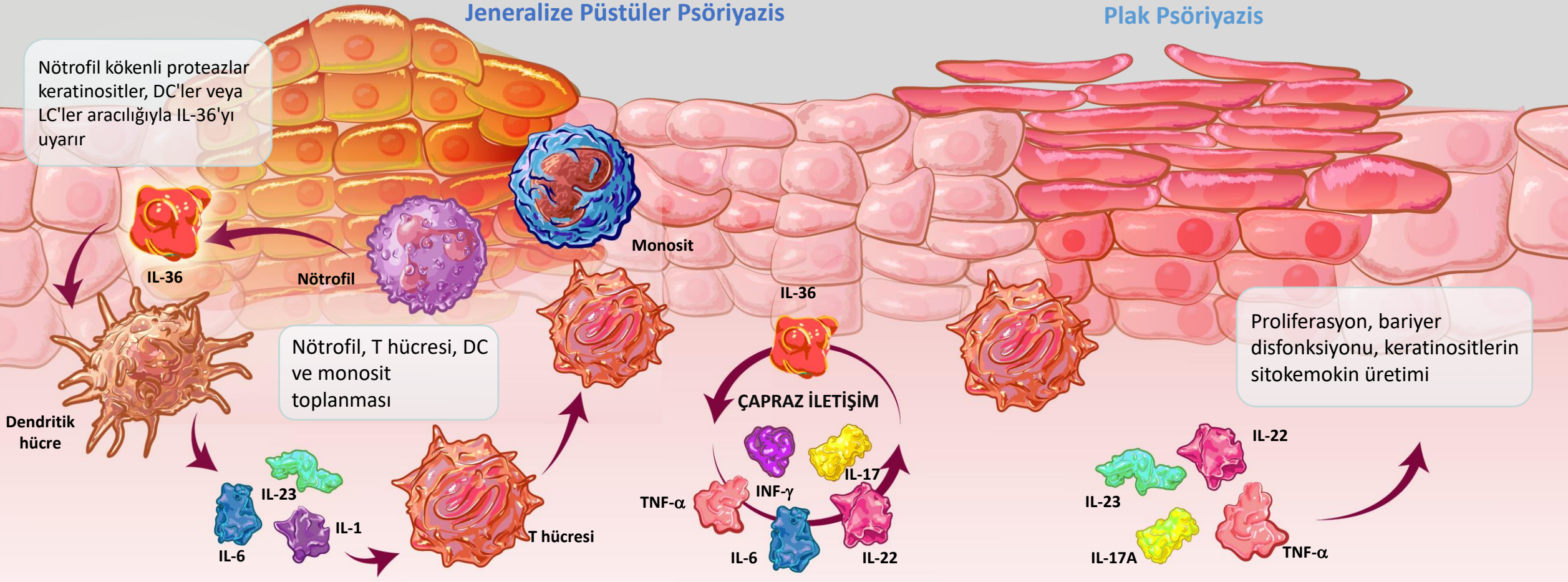
AE, adverse event; CGI, Clinical Global Impression; CRP, C-reactive protein; JDA, Japanese Dermatological Association; GI, gastrointestinal; GPP, generalized pustular psoriasis; GPPASI, Gen

NEW Product Specific J-Code: J1747

A Permanent J-Code for SPEVIGO® (spesolimab-sbzo) injection has been approved and is effective April 1, 2023. The new code is J1747 and is described as Injection, spesolimab-sbzo, 1 mg.

GPP ve Plak Psöriyazis Patolojisi Farklı Mekanizmalarla Ortaya Çıkmaktadır¹⁻⁴

Her iki yolak da **yakından ilişkilidir ve çapraz iletişim söz konusudur**; bu da pozitif bir enflamatuvar döngü oluşturmaktadır

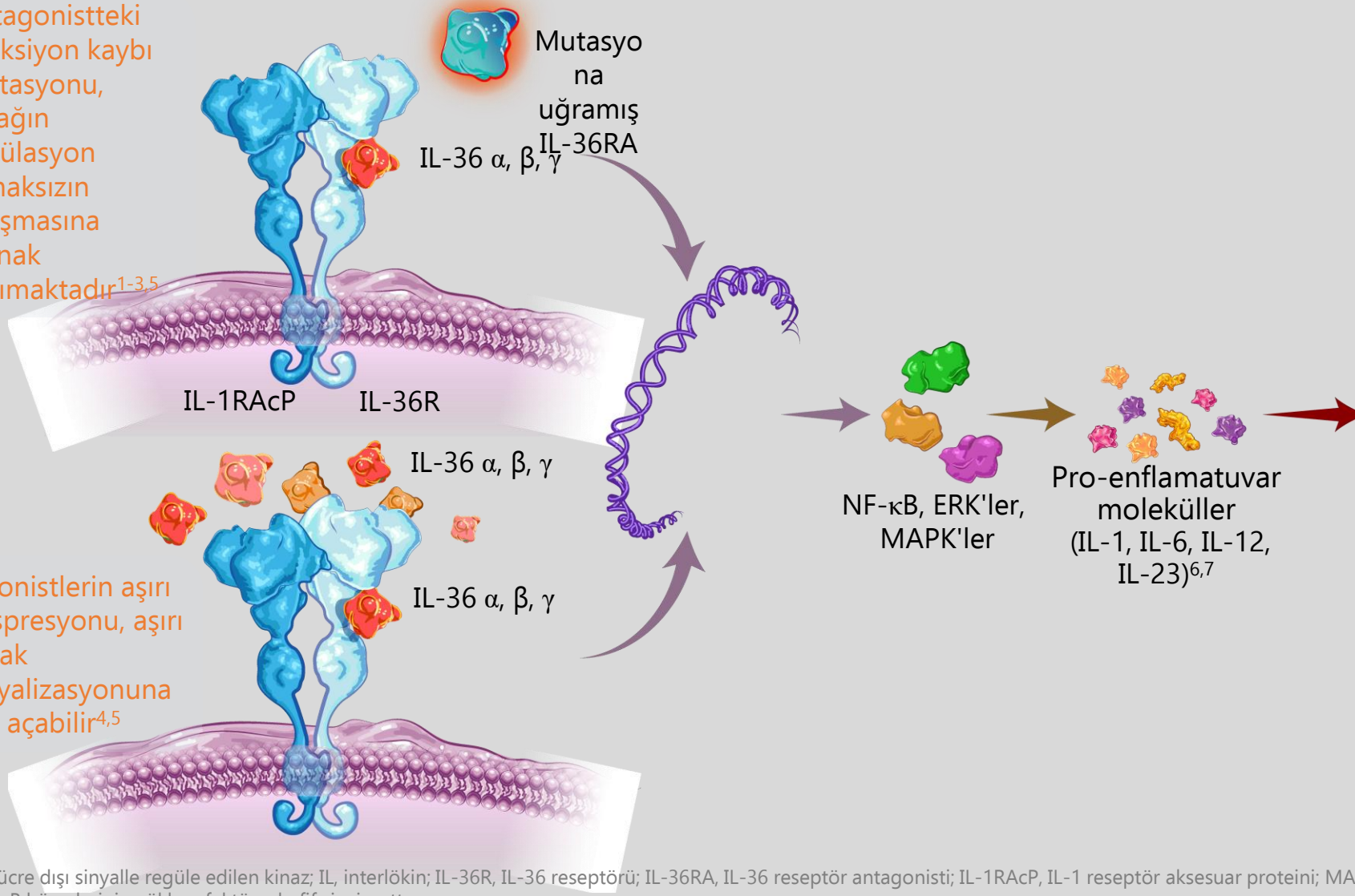


Oto-enflamasyon

Otoimmünite

IL-36 Yolağının Kontrol Edilemeyen Aktivasyonu Enflamatuvar Püstüler Deri Hastalığının Altında Yatan Yolakları Yönlendirebilir¹⁻³

Antagonistteki fonksiyon kaybı mutasyonu, yolağın regülasyon olmaksızın çalışmasına olanak tanımaktadır^{1-3,5}



Agonistlerin aşırı ekspresyonu, aşırı yolak sinyalizasyonuna yol açabilir^{4,5}

Regülasyon Bozukluğu Olan Enflamatuvar Sinyalizasyon¹⁻⁴

- Keratinositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını indükler
- Pro-enflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarını artırır
- Epidermiste nötrofil infiltrasyonunu destekler

ERK, hücre dışı sinyalle regüle edilen kinaz; IL, interlökin; IL-36R, IL-36 reseptörü; IL-36RA, IL-36 reseptör antagonisti; IL-1RAcP, IL-1 reseptör aksesuar proteini; MAPK, mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz; NF-κB, aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör κ hafif zincir arttırıcısı.

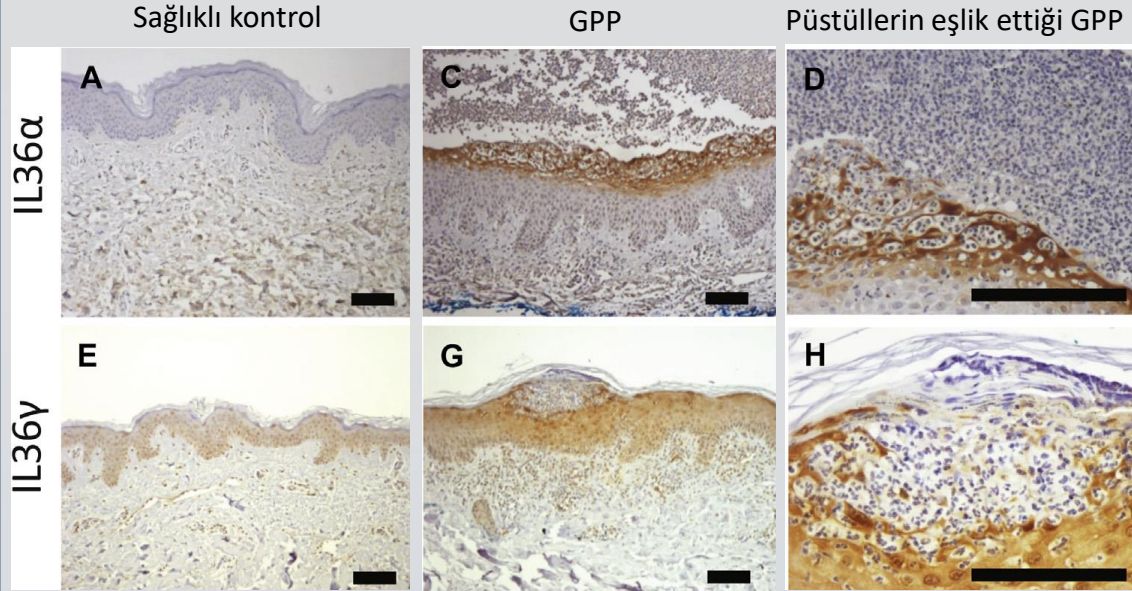
1. Marrakchi S, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:620; 2. Onoufriadis A, et al. *Am J Hum Genet*. 2011;89:432; 3. Sugiura K, et al. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2514; 4. Johnston A, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:109; 5.

Ganesan R, et al. *MAbs*. 2017;9:1143; 6. Bassoy EY, et al. *Immunol Rev*. 2018;281:169; 7. Gabay C, et al. *J Leukoc Biol*. 2015;97:645.

GPP, IL-36RA'da Fonksiyon Kaybı ve Aşırı IL-36 Ekspresyonuyla Bağlantılıdır¹⁻⁵

IL-36R Agonistlerinin Aşırı Ekspresyonu

IL-36, GPP hastalarının lezyonlu derisinde anlamlı ölçüde aşırı ekspresyona uğramaktadır¹⁻²

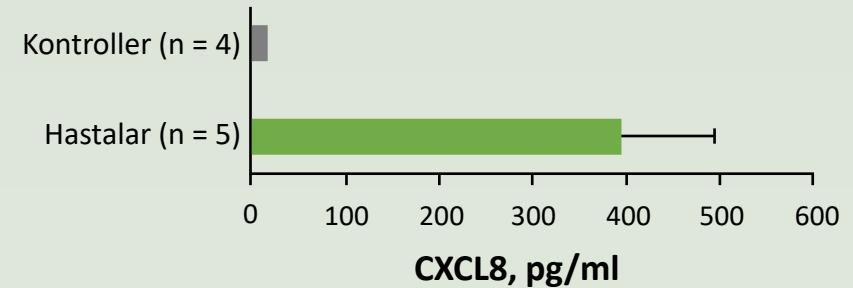


IL-36RA'da Fonksiyon Kaybı Mutasyonu

IL-36RA fonksiyonunun kaybedilmesi GPP'ye yol açmaktadır³⁻⁵



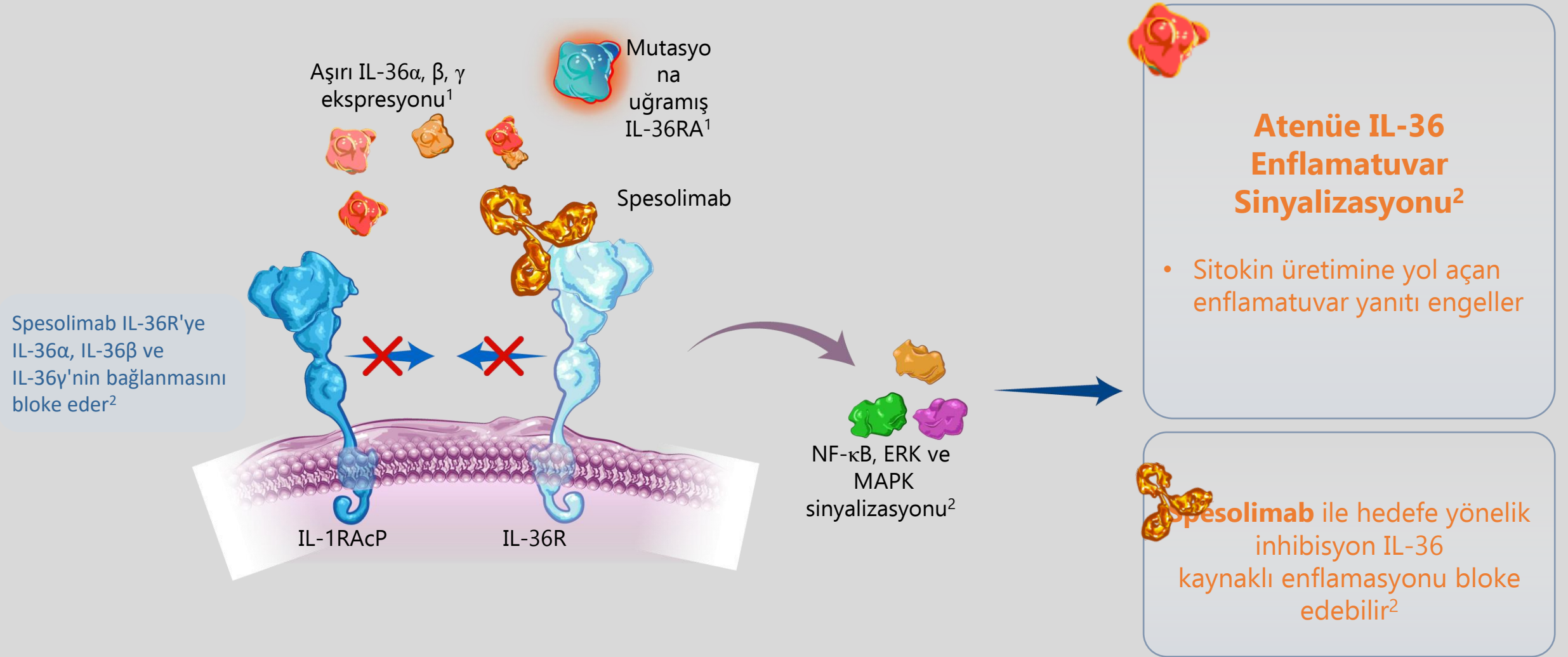
Periferik kandaki CXCL8 (IL-8) düzeyleri



CXCL, C-X-C motif ligandı; GPP, jeneralize püstüler psöriyazis; IL, interlökin; IL-36R, IL-36 reseptörü; IL-36RA, IL-36 reseptör antagonisti.

1. Johnston A, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:109; 2. D'Erme AM, et al. *J Invest Dermatol.* 2015;135:1025; 3. Onoufriadis A, et al. *Am J Hum Genet.* 2011;89:432; 4. Marrakchi S, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:620; 5. Sugiura K, et al. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2514.

Spesolimab: IL-36R İnhibisyonu Püstüler Deri Hastalığı Altında Yatan Pro-enflamatuvar Yolakların Aktivasyonunu İnhibe Edebilir^{1,2}



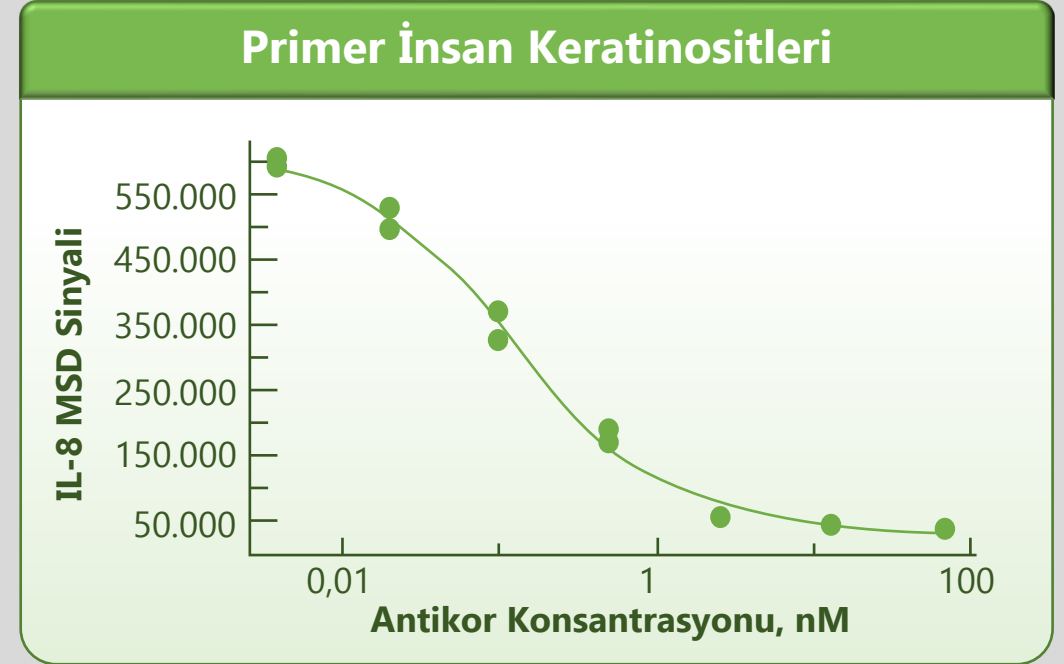
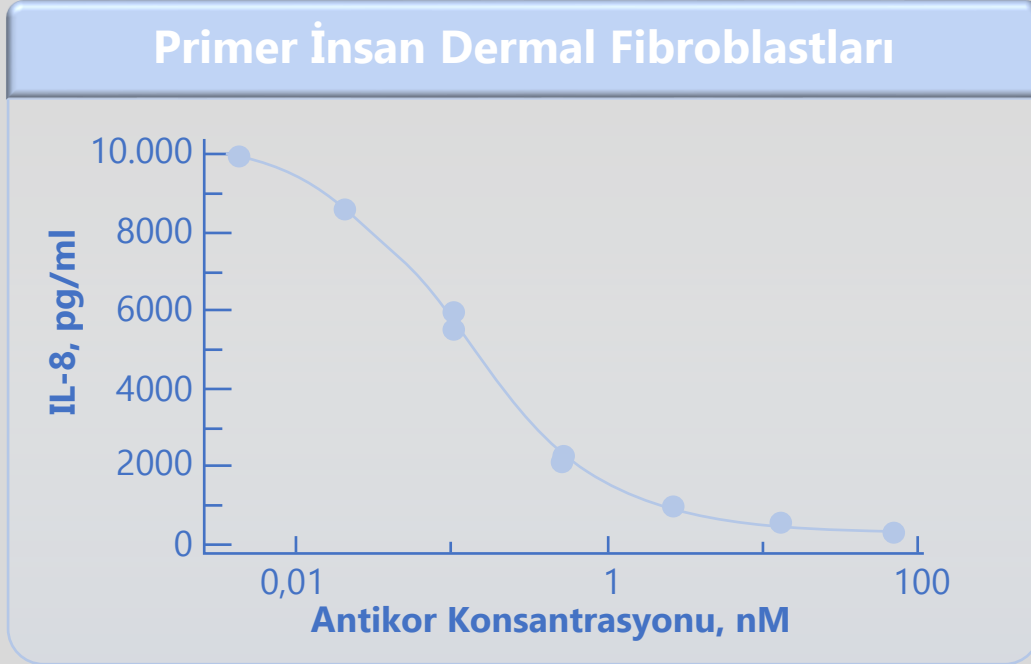
Bu bileşik araştırma aşamasındadır. Güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

ERK, hücre dışı sinyalle regüle edilen kinaz; IL, interlökin; IL-36R, IL-36 reseptörü; IL-36RA, IL-36 reseptör antagonisti; IL-1RAcP, IL-1 reseptör aksesuar proteini;

MAPK, mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz; NF- κ B, aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör κ hafif zincir arttırıcısı.

1. Marrakchi S, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:620; 2. Ganesan R, et al. *MAbs*. 2017;9:1143

Fibroblastlardaki Enflamatuvar Sitokin Üretimini Doğrudan İnhibe Eder



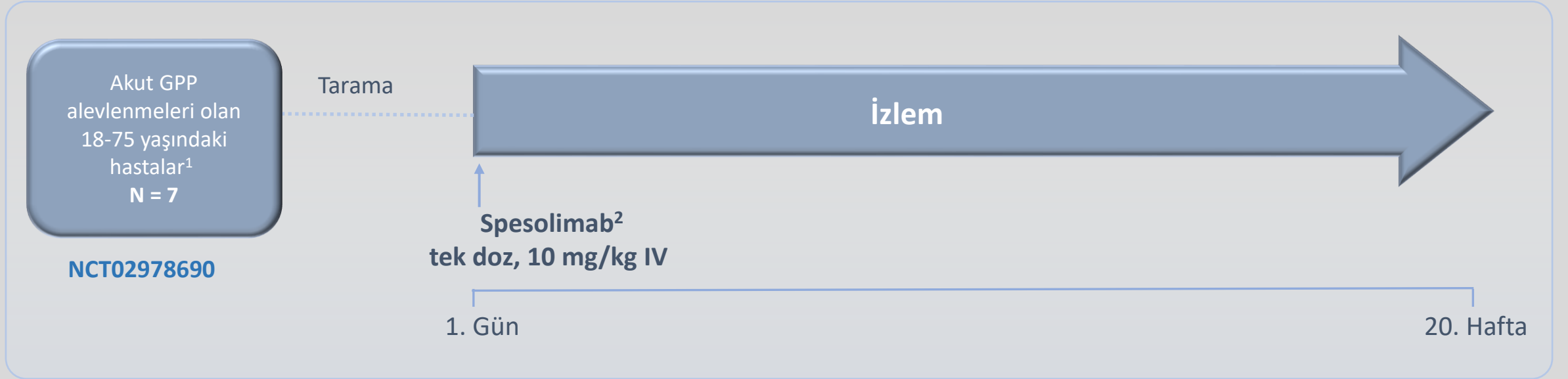
- Spesolimab, doza bağımlı bir şekilde IL-36 ligand uyarısına yanıt olarak primer insan keratinositlerindeki/dermal fibroblastlardaki IL-8 üretimini inhibe eder
- Bulgular, spesolimabın püstüler psöriyazis patogenezinin ayırıcı özelliklerinden biri olan derideki pro-enflamatuvar sitokin salgılanmasını engelleyebileceğine işaret etmektedir



Klinik Veriler

GPP'de Spesolimab ile Gerçekleştirilen Faz I Çalışma (1368-0011)¹⁻²

GPP hastalarında yapılan tek kollu, açık etiketli, kavram kanıtlama çalışması



Primer sonlanım noktası: 8. Haftada ilaçla ilişkili advers olaylar olarak tanımlanan advers reaksiyon görülen hastaların yüzdesi¹

Sekonder sonlanım noktaları: 2. Haftada GPPASI toplam skorunda başlangıca göre meydana gelen yüzdelik değişim; 2. Haftada GPPGA toplam skoru 0 veya 1 olan hastaların oranı; 2. Haftada FACIT-Yorgunluk skorunda başlangıca göre meydana gelen değişim; 2. Haftada ağrı VAS skorunda başlangıca göre meydana gelen değişim¹

Bu bileşik araştırma aşamasındadır. Güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

FACIT, Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi; GPP, jeneralize püstüler psöriyazis; GPPASI, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi; GPPGA, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Hekimin Genel Değerlendirmesi; IV, intravenöz; VAS, görsel analog skala.

GPPASI, PASI'nin GPP'ye Spesifik Olarak Değiştirilmiş Hali Olup Klinik Çalışmalarda Yaygın Olarak Kullanılan Bir Sonlanım Noktasıdır¹⁻²

PASI¹

Plak Özelliği	Lezyon Skoru	Baş	Üst Ekstremiteler	Gövde	Alt Ekstremiteler
Eritem	0 = Yok				
Endürasyon/kalınlık	1 = Hafif				
Pullanma	2 = Orta şiddetli				
	3 = Şiddetli				
	4 = Çok şiddetli				
4 ayrı toplam değer elde etmek amacıyla her vücut bölgesi için 3 skor birbirine eklenir (A).					
Etkilenen Alan Yüzdesi	Alan Skoru	Baş	Üst Ekstremiteler	Gövde	Alt Ekstremiteler
Alan skoru (B)	0 = %0				
<i>Etkilenen her vücut bölgesi için yüzdelik değer olarak tutulum derecesi (her bölge, 0 ila 6 arasındaki bir skorla puanlanır)</i>	1 = %1-%9				
	2 = %10-%29				
	3 = %30-%49				
	4 = %50-%69				
	5 = %70-%89				
	6 = %90-%100				
4 ayrı alt toplam değer (C) elde etmek amacıyla her vücut bölgesi için lezyon skoru toplamı (A) alan skoruyla (B) çarpılır.					
Alt toplamlar (C)					
Alt toplamların (C) her biri o bölgenin temsil ettiği vücut yüzey alanı miktarıyla çarpılır, yani, baş için × 0,1, üst ekstremiteler için × 0,2, gövde için × 0,3 ve alt ekstremiteler için × 0,4.					
Vücut Yüzey Alanı		× 0,1	× 0,2	× 0,3	× 0,4
Toplamlar (D)					
Son PASI skorunun elde edilmesi için her vücut bölgesinin skoru birbirine eklenir.					

GPPASI²

Her vücut bölgesi (baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler) için kızarıklık (eritem), püstüller ve pullanmaya (deskuamasyon) yönelik skorlar bu alanların etkilenme yüzdesiyle birleştirilir






Bölge Alan Skoru	Tutulum Yüzdesi
0	Yok
1	> 0 ila < 10
2	10 ila < 30
3	30 ila < 50
4	50 ila < 70
5	70 ila < 90
6	90 ila 100

Bileşen Skoru	0	1	2	3	4
Eritem (E)	Temiz	Neredeyse temiz	Hafif	Orta şiddetli	Şiddetli
Püstüller (P)	Temiz	Neredeyse temiz	Hafif	Orta şiddetli	Şiddetli
Deskuamasyon (D)	Temiz	Neredeyse temiz	Hafif	Orta şiddetli	Şiddetli

GPP, jeneralize püstüler psöriyazis; GPPASI, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi; PASI, Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi.

1. Fredriksson T, Pettersson U. *Dermatologica*. 1978;157:238; 2. Boehringer Ingelheim. Data on file.

Püstül skoru

Temiz	0		Görünür püstül yok
Neredeyse temiz	1		Düşük yoğunluklu, yer yer küçük, sınırları belirli püstüller (birleşme göstermeyen)
Hafif	2		Orta yoğunluklu, gruplanmış, birbirinden ayrı küçük püstüller (birleşme göstermeyen)
Orta dereceli	3		Bir miktar birleşme gösteren yüksek yoğunluklu püstüller
Şiddetli	4		Püstüller göllenme gösteren çok yüksek yoğunluklu püstüller

Eritem skoru

Aşınmış alan için derecelendirme yapılmaz

0		Normal veya post-enflamatuvar hiperpigmentasyon
1		Soluk, yaygın pembe veya hafif kırmızı
2		Açık kırmızı
3		Parlak kırmızı
4		Koyu ateş kırmızısı

Pullanma/kabuklanma skoru

0		Pullanma veya kabuklanma yok
1		Lezyonların periferleri ile sınırlı yüzeysel fokal pullanma veya kabuklanma
2		Ağırlıklı olarak ince yayılım gösteren pullanma veya kabuklanma
3		Lezyonların çoğunu veya tamamını örten orta dereceli pullanma veya kabuklanma
4		Lezyonların çoğunu veya tamamını örten şiddetli pullanma veya kabuklanma

Tek Doz Spesolimab, 20. Haftaya Kadar İyi Tolerabilite Göstermekte ve Şiddetli veya Ciddi AE Görülmemektedir

- Tüm hastalar çalışmayı 20. haftaya kadar tamamlamıştır^a
- İyi güvenlilik ve tolerabilite profili
 - Dört hasta ilaçla ilişkili AE'ler (araştırmacı tarafından değerlendirilen) görülmüş ve tümü hafif veya orta şiddetli olarak derecelendirilmiştir
 - Şiddetli veya ciddi AE görülmemiştir
 - Laboratuvar parametreleri çoğu hastada normal bulunmuştur

20. Haftaya Kadar Görülen AE'lerin Özeti

AE, n (%)	Spesolimab 10 mg/kg (N = 7)
Herhangi bir AE	7 (100)
Şiddetli AE	0
İlaçla ilişkili AE	4 (57,1)
Eozinofili	2 (28,6)
Kusma	1 (14,3)
Üşüme	1 (14,3)
Ağrı ^b	1 (14,3)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	2 (28,6)
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (14,3)
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon	1 (14,3)
Artralji	1 (14,3)
Ciddi ilaçla ilişkili AE	0

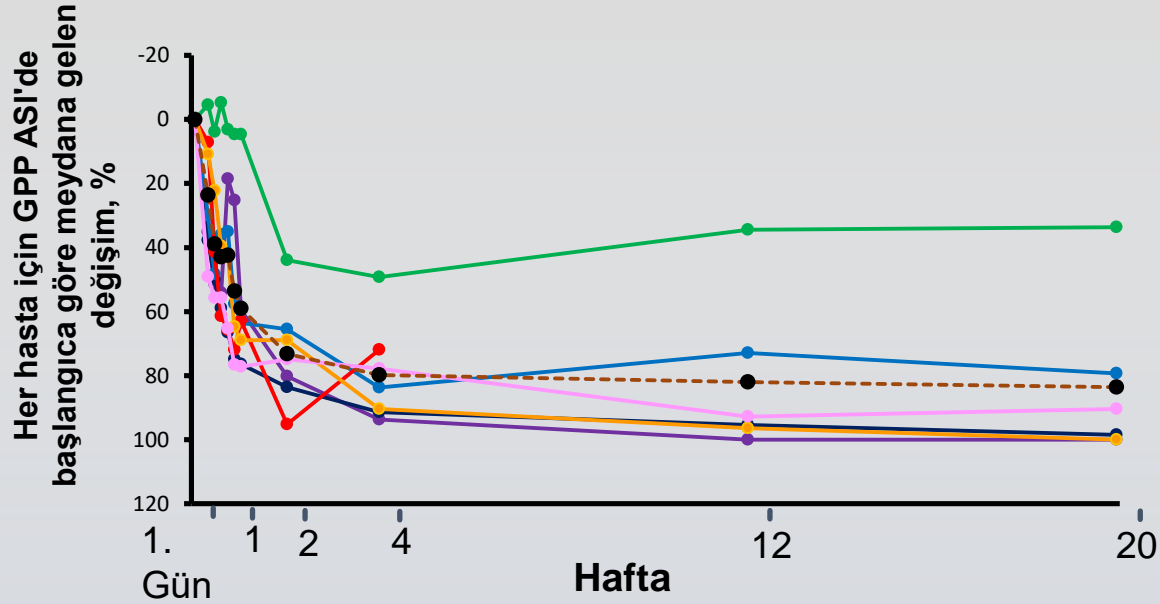
Bu bileşik araştırma aşamasındadır. Güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.
AE, advers olay.

^a İki protokol ihlali: 1 hasta, bilinen jeneralize püstüler psöriyazis öyküsüne sahip olma şeklindeki dahil edilme kriterini karşılamamış ancak diğer dahil edilme kriterini karşılamıştır, başka bir hasta ise 4. Haftada ağrı tedavisi için metotreksat almıştır. Her iki hasta da tanımlayıcı analizlere dahil edilmiştir; ^b Her iki kaval kemiği bölgesindeki önceki lezyon alanlarında hasta tarafından bildirilen ağrı.

Bachelez H, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:981.

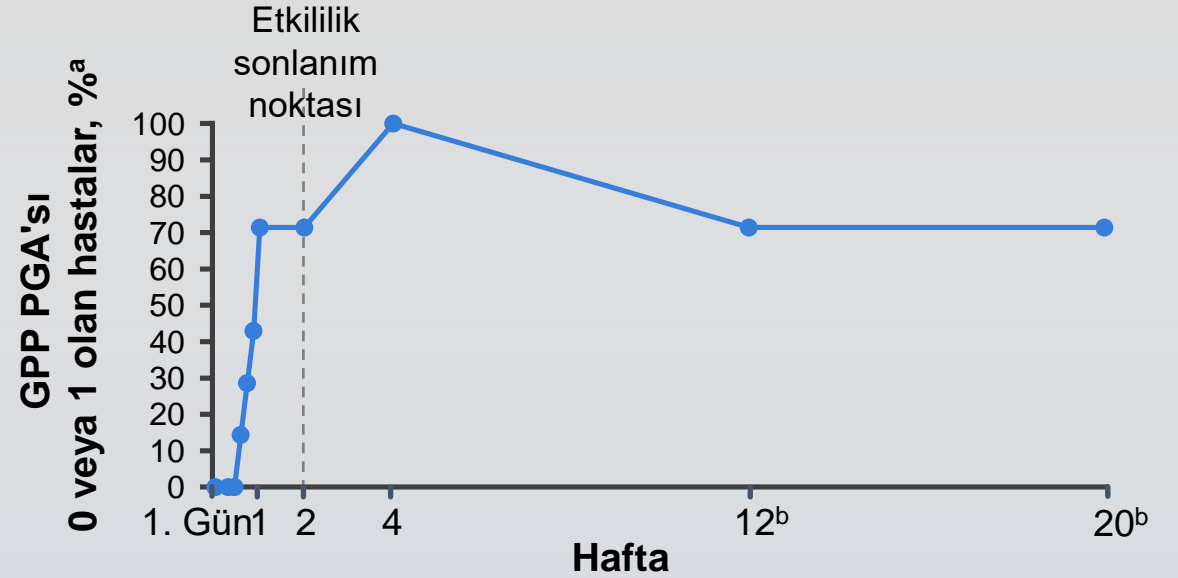
Spesolimab Tedavisi GPPASI ve GPPGA'da Hızlı ve Sürekli Bir İyileşme Sağlamıştır (ITT)

Tüm hastalarda GPPASI'de anlamlı bir iyileşme gözlenmiş ve 4. haftada başlangıca göre meydana gelen ortalama (SD) yüzde değişim %79,8 (%15,6) olmuştur



Kaynak: Bachelez H, et al. N Engl J Med. 2019;380(10):981-983. Telif Hakkı© 2019 Massachusetts Medical Society. Massachusetts Medical Society izniyle tekrar basılmıştır.

Bir hafta kadar erken bir sürede 5 hastada (%71,4) ve 4. hafta itibariyle tüm hastalarda 0 (temiz) veya 1 (neredeyse temiz) GPPGA skoru elde edilmiştir



Kaynak: Bachelez H, et al. N Engl J Med. 2019;380(10):981-983. Telif Hakkı© 2019 Massachusetts Medical Society. Massachusetts Medical Society izniyle tekrar basılmıştır.

48 saatlik tedavi süresi içinde 3 hastanın (%42,9) derisi püstüllerden tamamen temizlenmiştir

Bu bileşik araştırma aşamasındadır. Güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

GPP, jeneralize püstüler psöriyazis; GPPASI, jeneralize püstüler psöriyazis alan ve şiddet indeksi; GPPGA, jeneralize püstüler psöriyazis hekimin genel değerlendirmesi; ITT, tedavi edilmesi amaçlanan.

^a Tedavi edilen gruba (N = 7) dayalı veriler; ^b 12. ve 20. haftalarda 1 hasta (hasta 5) metotreksat almış ve kurtarma tedavisi almış olarak sınıflandırılmıştır.

Bachelez H, et al. *New Engl J Med.* 2019;380:981.

IL36RN Mutasyonu Olan ve Olmayan Hastalarda 1. Hafta

Hasta 2

IL36RN+

Başlangıç



GPPGA = 3

1. Hafta



GPPGA = 2

4. Hafta



GPPGA = 1

Hasta 4

IL36RN-

Başlangıç



GPPGA = 3

1. Hafta



GPPGA = 3

4. Hafta



GPPGA = 1

Kaynak: Bachelez H, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(10):981-983. Telif Hakkı © 2019 Massachusetts Medical Society. Massachusetts Medical Society izniyle tekrar basılmıştır.

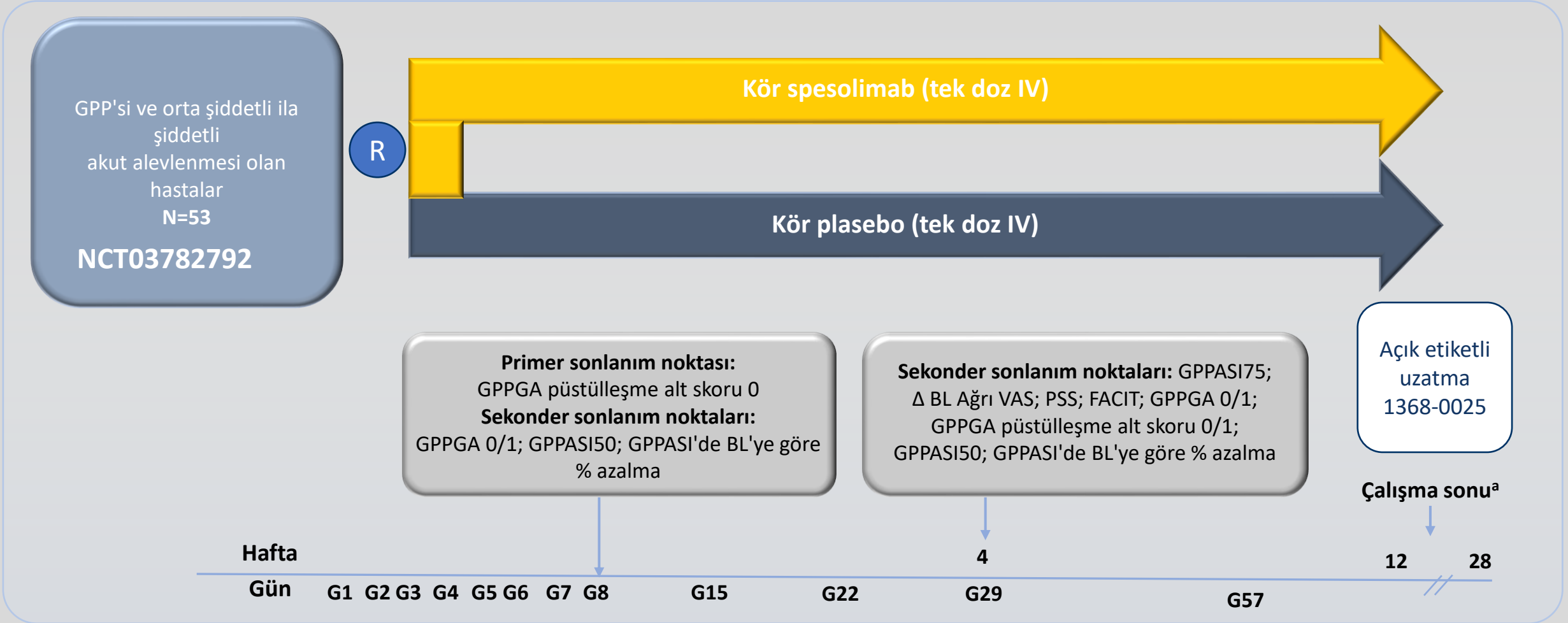
Bu bileşik araştırma aşamasındadır. Güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

GPP, jeneralize püstüler psöriyazis; GPPGA, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Hekimin Genel Değerlendirmesi; IL36RN, interlökin 36 reseptör antagonisti mutasyonu.

Bachelez H, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:981.

Effisayil™ 1: GPP'de Spesolimab ile Gerçekleştirilen Faz II Çalışma (1368-0013)

GPP alevlenmesi olan hastalarda gerçekleştirilen çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma



Bu bileşik araştırma aşamasındadır. Güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

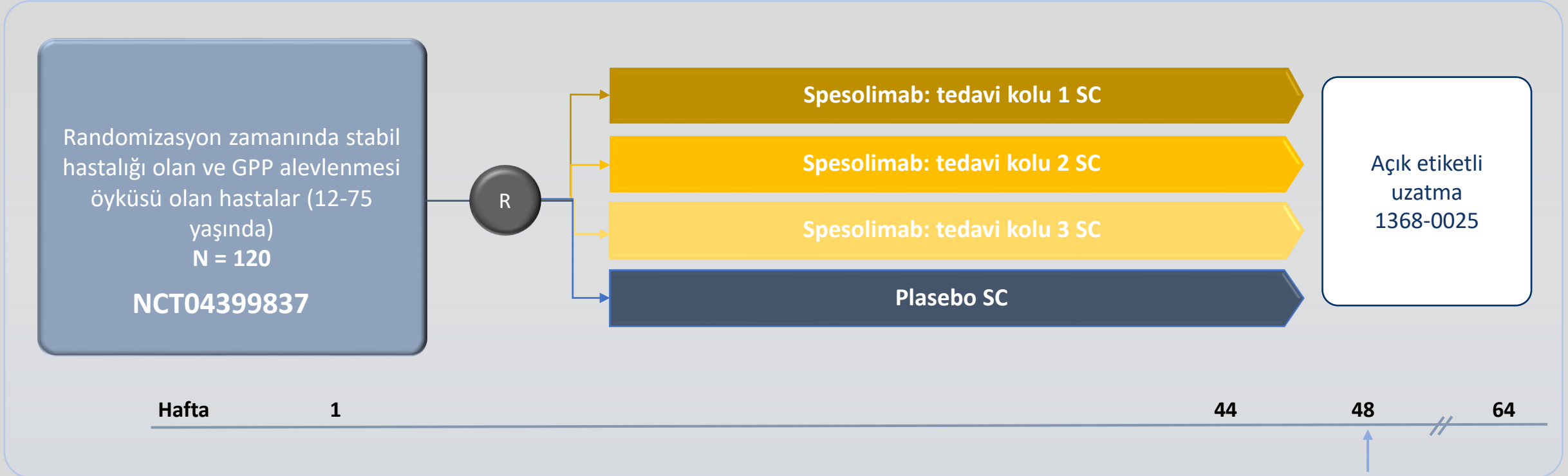
BL, başlangıç; G, gün; FACIT, Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi; GPP, jeneralize püstüler psöriyazis; GPPASI, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi; GPPASI50, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksinde %50 azalma; GPPASI75, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksinde %75 azalma; GPPGA, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Hekimin Genel Değerlendirmesi; IV, intravenöz; PSS, Psöriyazis Semptom Ölçeği; R, randomizasyon; VAS, görsel analog skala.

^a Bazı hastalar 12. Haftada çalışma sonuna ulaşacaktır, buna karşılık diğer hastalar daha sonraki bir zaman noktasında çalışma sonuna ulaşabilir; ayrıntılar için slayt notlarına bakınız.

ClinicalTrials.gov numarası: NCT03782792. Erişim tarihi: 29 Ekim 2020.

Effisayil™ 2: GPP'de Spesolimab Faz IIb Çalışma (1368-0027)

GPP alevlenme öyküsü olan hastalarda çok merkezli, çift kör, randomize, paralel gruplu, plasebo kontrollü çalışma



Sekonder sonlanım noktaları:

- 48. Haftaya kadar ≥ 1 GPP alevlenmesi ortaya çıkması
- 48. Haftaya kadar ilk PSS kötüleşmesine kadar geçen zaman
- 48. Haftaya kadar ilk DQLI kötüleşmesine kadar geçen zaman
- Sürdürülebilir remisyon (kurtarma ilacı veya araştırmacı tarafından reçete edilen SOC almaksızın, 48. Haftaya kadar olan tüm ziyaretlerde GPPGA'nın 0 veya 1 olması)
- 64. Haftaya kadar tedaviye bağlı advers olayların (TEAE'ler) ortaya çıkması

Primer sonlanım noktası:

48. haftaya kadar olan sürede ilk GPP alevlenmesine kadar geçen zaman

Bu bileşik araştırma aşamasındadır. Güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

DQLI, Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi; GPP, jeneralize püstüler psöriyazis; GPPGA, Jeneralize Püstüler Psöriyazis Hekimin Genel Değerlendirmesi; PSS, Psöriyazis Semptom Ölçeği; R, randomizasyon; SC, subkutan; SOC, bakım standardı. ClinicalTrials.gov numarası: NCT04399837. Erişim Tarihi: 12 Ocak 2021.

ORJİNAL MAKALE

Jeneralize Püstüler Psöriyazise Yönelik Spesolimab Çalışması

H. Bachelez, S.-E. Choon, S. Marrakchi, A.D. Burden, T.-F. Tsai, A. Morita, AA. Navarini, M.Zheng, J.Xu, H-Turki, M.J. Anadkat, S. Rajeswari, H. Hua, S.D. Vulcu, D. Hall, K. Tetzlaff, C. Thoma ve M.G. Lebwohl, Effisayıl 1 Çalışma Araştırmacıları adına*

ÖZET

Tablo 1. Hastaların Başlangıçtaki Demografik ve Klinik Özellikleri.*

Özellik	Spesolimab (N = 35)	Plasebo (N = 18)
Yaş - yıl	43,2±12,1	42,6±8,4
Vücut ağırlığı - kg	73,7±24,0	68,8±26,6
Kadın cinsiyet - sayı (%)	21 (60)	15 (83)
İrk - sayı (%)†		
Asyalı	16 (46)	13 (72)
Beyaz	19 (54)	5 (28)
GPPGA toplam skoru — sayı (%)‡		
3	28 (80)	15 (83)
4	7 (20)	3 (17)
GPPGA püstülleşme alt skoru — sayı (%)§		
2	6 (17)	5 (28)
3	16 (46)	7 (39)
4	13 (38)	6 (33)
Medyan GPPASI toplam skoru (IQR)¶	27,4 (15,5-36,8)	20,9 (12,0-32,0)
IL36RN mutasyonu — sayı (%)		
Evet	5 (14)	2 (11)
Hayır	24 (69)	12 (67)

* Artı—eksi değerler ortalama ±SD'yi göstermektedir. IQR, çeyrekler arası aralığı ifade etmektedir.

† İrk, hasta tarafından bildirilmiştir.

‡ Jeneralize Püstüler Psöriyazis Hekimin Genel Değerlendirmesindeki (GPPGA) skorlar 0 (temiz deri) ile 4 (şiddetli hastalık) aralığındadır.

§ GPPGA püstülleşme alt skorları 0 (görünür püstül yol) ile 4 (şiddetli püstülleşme) aralığındadır.

¶ Jeneralize Püstüler Psöriyazise Yönelik Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksindeki (GPPASI) skorlar 0 (en az şiddetli) ile 72 (en şiddetli) aralığındadır.

| Beş hastada homozigot mutasyon (dördü p.Leu27Pro ile ve biri p.Ser113Leu ile) ve iki hastada heterozigot mutasyon (p.Ser113Leu; p.Ser113Leu/p.Val44Met) görülmüştür. Veritabanı kilidi tarihinde (18 Ocak 2021), DNA sekanslaması (Illumina MiSeq ile hedefe yönelik yeniden sekanslama) üç hastada henüz tamamlanmamıştır ve yedi hastanın numuneleri eksik kalmıştır.

Tablo 2. Primer ve Kilit Sekonder Etkililik Sonlanım Noktaları.

Sonlanım Noktası	Spesolimab (N = 35)	Plasebo (N = 18)
Primer sonlanım noktası: 1. haftada GPPGA püstülleşme alt skoru 0		
Yanıt — hasta sayısı (%)	19 (54)	1 (6)
Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) — yüzdelik puan	49 (21-67)	
P değeri*	<0,001	
Kilit sekonder sonlanım noktası: 1. haftada GPPGA toplam skoru 0 veya 1		
Yanıt — hasta sayısı (%)	15 (43)	2 (11)
Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) — yüzdelik puan	32 (2-53)	
P değeri*	0,02	

* Suissa-Shuster z-toplu testi yoluyla hesaplanan iki taraflı P değerleri gösterilmektedir.

BULGULAR: Toplamda 53 hasta kaydedilmiştir: 35'i spesolimab ve 18'i plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Başlangıçta spesolimab grubundaki hastaların %46'sının ve plasebo grubundakilerin %39'unun GPPGA püstülleşme alt skoru 3 ve sırasıyla %37'sinin ve %33'ünün püstülleşme alt skoru 4 olmuştur. 1. haftanın sonu itibarıyla spesolimab grubundaki 35 hastanın toplam 19'unda (%54), buna karşılık plasebo grubundaki 18 hastanın 1'inde (%6) püstülleşme alt skoru 0 olmuştur (fark, 49 yüzde puan; %95 güven aralığı [GA], 21 ila 67; P<0,001)

35 hastanın toplam 15'inin (%43), buna karşılık plasebo grubundaki 18 hastanın 2'sinin (%11) toplam GPPGA skoru 0 veya 1 olmuştur (fark, 32 yüzde puan; %95 GA, 2 ila 53; P=0,02). Spesolimab alan 2 hastada ilaç reaksiyonları bildirilmiştir, bunlardan 1'inde ilaca bağlı karaciğer hasarıyla eş zamanlı görülmüştür. Spesolimab grubuna randomize edilen hastalar arasında enfeksiyonlar birinci haftada 6/35 hastada (%17); araştırmanın herhangi bir zamanında spesolimab alan hastalarda enfeksiyonlar 12. haftada 24/51 hastada (%47) görülmüştür. En az bir doz spesolimab almış 50 hastanın 23'ünde (%46) anti-ilac antikorumları saptanmıştır.

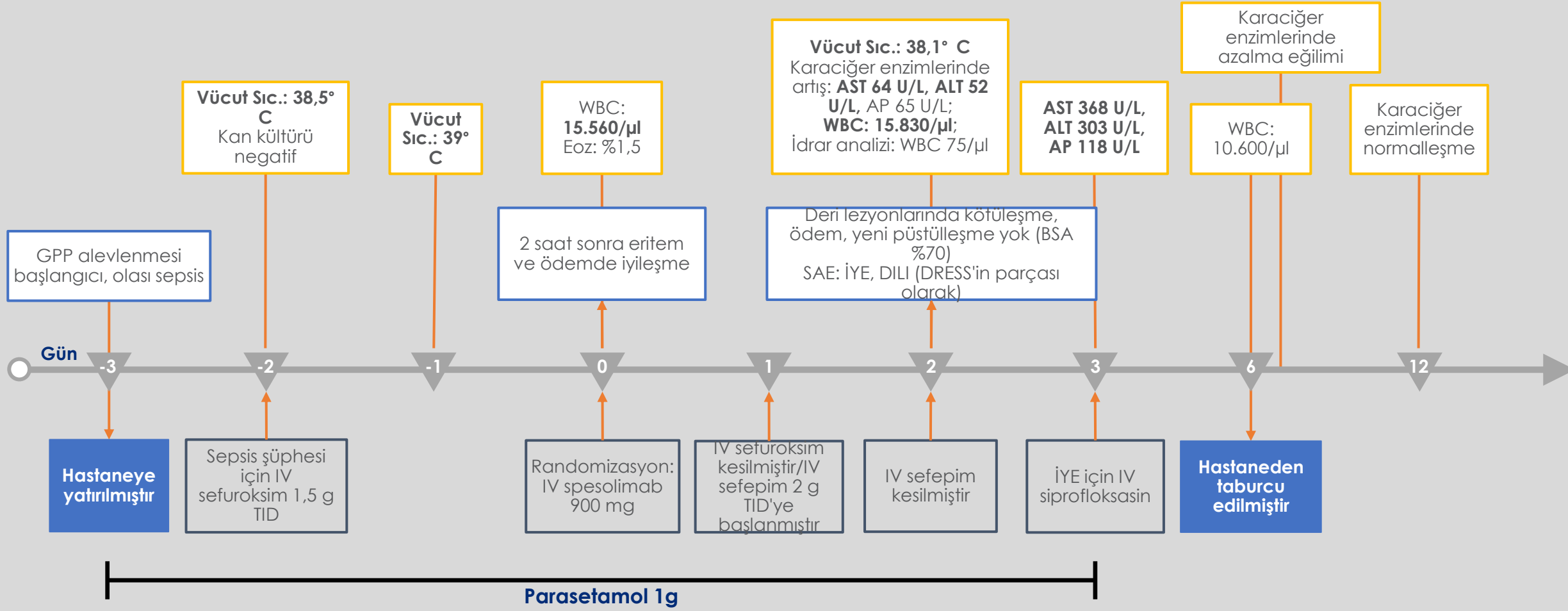
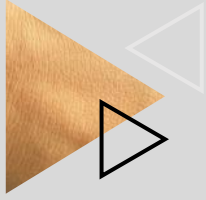
İlaca karşı antikor gelişimi (ADA)

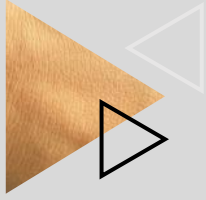
ADA'lar, spesolimab uygulamasından medyan 2.3 hafta sonra saptanmıştır¹

- En az 1 doz spesolimab alan 23/50 (%46) hastada ADA gelişmiş

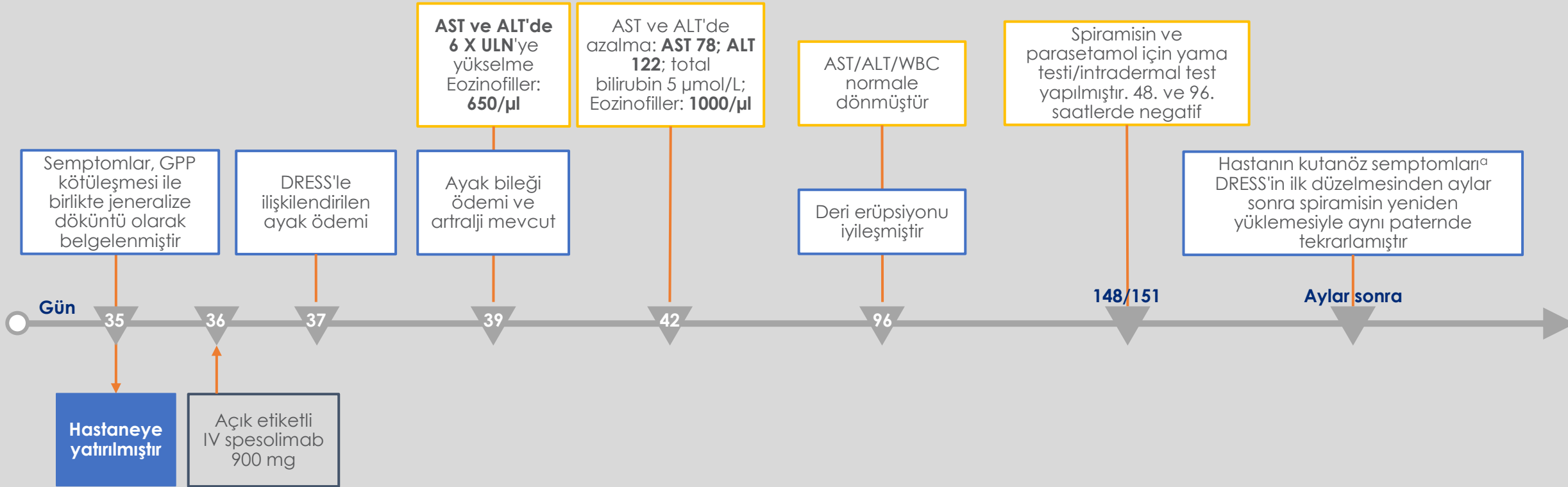
Bununla birlikte ADA'ların gelişiminin, 1. Haftadaki veya zaman içindeki spesolimab güvenliliğini ve etkililiğini etkilemediği görülmekte

• DRESS Olgusu 1: 40 yaşında kadın hasta, 2003'ten beri GPP'si mevcut





- **DRESS Olgusu 2: 34 yaşında kadın hasta, >20 yıldır GPP'si mevcut**



- ^a Kutanöz semptomlar: jeneralize eritem, pullar ve deskuamasyon, püstül olmaması ve avuçlarında ve ayak tabanlarında kayda değer tutulum - sonuncu semptom, önceki GPP alevlenmeleri sırasında atıktır).
- Laboratuvar referans aralıkları: AST (15–31 U/L); ALT (14–34 U/L); Total Bilirubin (3-21 μ mol/L); eozinofiller (0–400).
- Data on file.

IMPORTANT SAFETY INFORMATION

CONTRAINDICATIONS

SPEVIGO is contraindicated in patients with severe or life-threatening hypersensitivity to spesolimab-sbzo or to any of the excipients in SPEVIGO. Reactions have included drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Infections: SPEVIGO may increase the risk of infections. In patients with a chronic infection or a history of recurrent infection, consider the potential risks and expected clinical benefits of treatment prior to prescribing SPEVIGO. Treatment with SPEVIGO is not recommended for use in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important infection occur after treatment with SPEVIGO.

Risk of Tuberculosis: Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with SPEVIGO. Do not administer SPEVIGO to patients with active TB infection. Consider initiating anti-TB therapy prior to initiating SPEVIGO in patients with latent TB or a history of TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Monitor patients for signs and symptoms of active TB during and after SPEVIGO treatment.

Hypersensitivity and Infusion-Related Reactions:

- SPEVIGO-associated hypersensitivity reactions may include immediate reactions such as anaphylaxis and delayed reactions such as drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) has been reported in clinical trials with spesolimab-sbzo in subjects with GPP.
- If a patient develops signs of anaphylaxis or other serious hypersensitivity, discontinue SPEVIGO immediately and initiate appropriate treatment.
- If a patient develops mild or moderate infusion-related reactions, stop SPEVIGO infusion and consider appropriate medical therapy (eg, systemic antihistamines and/or corticosteroids). Upon resolution of the reaction, the infusion may be restarted at a slower infusion rate with gradual increase to complete the infusion.

Vaccinations: Avoid use of live vaccines in patients treated with SPEVIGO. No specific studies have been conducted in SPEVIGO-treated patients who have recently received live viral or live bacterial vaccines.

INDICATION

SPEVIGO is indicated for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) flares in adults.



- If a patient develops signs of anaphylaxis or other serious hypersensitivity, discontinue SPEVIGO immediately and initiate appropriate treatment.
- If a patient develops mild or moderate infusion-related reactions, stop SPEVIGO infusion and consider appropriate medical therapy (eg, systemic antihistamines and/or corticosteroids). Upon resolution of the reaction, the infusion may be restarted at a slower infusion rate with gradual increase to complete the infusion.

Vaccinations: Avoid use of live vaccines in patients treated with SPEVIGO. No specific studies have been conducted in SPEVIGO-treated patients who have recently received live viral or live bacterial vaccines.

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions reported in greater than or equal to 5% of patients treated with SPEVIGO in the clinical trial were asthenia and fatigue, nausea and vomiting, headache, pruritus and prurigo, infusion site hematoma and bruising, and urinary tract infection (UTI).

Specific Adverse Reactions

- **Infections:** The most frequent adverse reactions that occurred in subjects treated with SPEVIGO were infections. During the 1-week placebo-controlled period of the Effisayil-1 clinical trial, infections were reported in 14% of subjects treated with SPEVIGO compared with 6% of subjects treated with placebo. Serious infection (UTI) was reported in 1 subject (3%) in the SPEVIGO group and no subjects in the placebo group. Infections observed through Week 1 in Effisayil-1 in subjects treated with SPEVIGO were mild (29%) to moderate (71%).
- **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS):** Two cases of DRESS were reported in Study Effisayil-1 in subjects with GPP who were treated with spesolimab-sbzo. RegiSCAR DRESS validation scoring (with the following categories: “no”, “possible”, “probable”, or “definite” DRESS) was applied to the reported cases. Reported cases were assessed as “no DRESS” and “possible DRESS”.

Clinical Development

- **Guillain-Barre syndrome (GBS):** Among approximately 750 subjects exposed to spesolimab-sbzo during clinical development, GBS was reported in 3 subjects who received various doses of spesolimab-sbzo via various methods of administration in clinical trials for unapproved indications.
- **Injection Site Reactions:** During clinical development, injection site reactions (including injection site erythema, injection site swelling, injection site pain, injection site induration, and injection site warmth) occurred with spesolimab-sbzo.

CL-SPG-100002 09.01.2022

Please see SPEVIGO [Prescribing Information](#), including [Medication Guide](#).



The recommended dose of SPEVIGO is a single continuous IV infusion of 900 mg administered over 90 minutes¹

If flare symptoms persist, an additional 900 mg IV dose may be administered 1 week after the initial dose.¹

