

希蓓麗活靜脈輸注液 (Spevigo)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Spevigo solution for infusion	成分	Spesolimab
建議者	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
含量規格劑型	每支 7.5 毫升小瓶含有 spesolimab 450 毫克；注射劑		
主管機關許可適應症	治療全身型膿疱性乾癬發作之成人病人		
建議健保給付之適應症內容	治療全身型膿疱性乾癬發作之成人病人		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>8.2.4.X. Spesolimab (如 Spevigo) (11X/XX/1)：用於全身型急性膿疱性乾癬治療部分：</u> <u>1. 經確診為全身性急性膿疱性乾癬，且符合以下所有條件者即可申請：</u> <u>I. GPPGA 總分\geq3 且 GPPGA 膿疱項目分數\geq2；</u> <u>II. 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積\geq10%。</u> <u>2. 每次申請參考仿單建議劑量，以一次給予 900 毫克為原則，如果在給予初始劑量的 1 週後急性發作症狀持續 (GPPGA 總分\geq2 且 GPPGA 單項膿疱評分\geq2)，可再給予額外一劑 900 毫克。</u>		
建議療程	單次給予 900 毫克的劑量，以靜脈輸注超過 90 分鐘給藥。如果全身型膿疱性乾癬急性發作症狀持續，在給予初始劑量的 1 週後，可考慮再給予一劑 900 毫克（以超過 90 分鐘的時間給藥）。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，認為對於符合現行健保給付規定之 18 歲以上有懷孕可能之病人族群，其可能的潛在療效參考品為 brodalumab 與 guselkumab；對於不符現行給付規定之男性或非育齡女性者，則可能的潛在療效參考品為 acitretin。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：本報告經搜尋主要醫療科技評估組織網站後，未獲得本案藥品相關醫療科技評估報告（如表二）。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

Effisayil 1 試驗納入 52 名病人，依 2:1 比例隨機分派至接受一劑 spesolimab 或安慰劑。主要療效指標評估時間是在第八天時 GPPGA 膿疱次項目分數為 0。主要試驗結果如下表。值得注意的是，在 spesolimab 組中，有 12 人在第 8 天接受第二劑 spesolimab（開放式，即病人與試驗人員皆知情），其中有 5 人在第 15 天時達到 GPPGA 膿疱次項目分數為 0。從 Effisayil 1 試驗結果可知，對於 GPP 發作病人，接受本品藥物治療一週後，在 GPPGA 膿疱次項目分數（主要療效指標）與 GPPGA 總分數（次要指標）方面皆優於安慰劑組。在安全性方面，Effisayil 1 試驗中 spesolimab 不良事件、嚴重不良事件發生率皆高於安慰劑組，多為感染相關，且在接受治療之一週內即有明顯差別。在 12 週時，以全體有接受過至少一劑 spesolimab 之族群而言，有 82% 病人有回報發生不良事件，且其中有 12% 為嚴重不良事件。

受試族群	共納入 52 位受試者，其中女性約占 7 成、亞洲人占 56%，其中 3 人為台灣人。兩組基礎期特徵在性別、GPPGA 膿疱分數、先前曾接受過生物製劑等皆具統計上顯著差異（詳見內文表五）。	
療效指標	Spesolimab 組(n=35)	安慰劑組(n=18)
第 8 天 GPPGA 膿疱次項目分數為 0 人數 (%)	19 (54)	1 (6)
比例差異(%, 95% CI)	49 (21 to 67) 雙尾 z-pooled 檢定 P 值< 0.001	
第 8 天 GPPGA 總分數為 0 或 1 分反應人數 (%)	15 (43)	2 (11)

比例差異(%, 95% CI)	32 (2 to 53) 雙尾 z-pooled 檢定 P 值 0.02
安全性	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 經過第 1 週的治療，約有 66%治療組病人以及 56%安慰劑組病人有報告不良事件 (adverse events) 及感染 (17%/6%；2 位治療組發生尿道感染，兩組各一位發生其他感染)。 2. 第 1 週 spesolimab 組發生嚴重不良事件有 6%，而安慰劑組則無。 3. 第 12 週，總共有 82%接受過至少一次劑量 spesolimab 的病人 (包含安慰劑組在第八天的時候轉換組別治療使用本品藥劑者) 有回報不良事件，且 12%為嚴重不良反應事件。 4. 試驗中沒有病人死亡。 	
生活品質	
由於安慰劑組過多病人在第 8 天時轉換組別接受 spesolimab，故原預計分析生活品質指標之第 12 週結果轉為描述性，在此不予呈現。	
CI: confidence interval；GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment，由膿疱、紅斑、脫屑三項次項目分數組成，各項目分數自 0 至 4 分；0 分表示正常皮膚，4 分表示該項嚴重。總分由前述三項平均後，依分數範圍設定為 0 分 (無病灶) 至 4 分 (嚴重疾病) (平均 0 分則為 0 分，0 到 <1.5 為 1 分，1.5 到 <2.5 為 2 分，2.5 到 <3 為 3 分，3.5 分以上為 4 分)。	
四、醫療倫理：目前無系統性蒐集之相關資訊可供參考。	
五、成本效益：加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 等 HTA 組織查無相關之公開療科技評估報告發表。	
六、財務衝擊：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 建議者建議本品納入給付於全身型急性膿疱性乾癬病人後，預估未來五年 (民國 113 至民國 117 年) 本品的使用人數為第一年 167 人至第五年 282 人，本品年度藥費約為第一年 1.59 億元至第五年 2.69 億元，對健保的財務影響約為第一年 1.53 億元至第五年 2.53 億元。 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. 本報告認為建議者之財務影響分析架構完整且多有提出推估說明，惟在推估目標族群人數規模部分及被取代品藥費估計上具有不確定性。建議者在目標族群人數推估上，使用總人口數、乾癬盛行率、GPP 比例…等參數，經過層層折算下將會造成目標族群人數推估的不確定性。另外，在 GPP 族群比例上，建議者僅以文獻中 (von) Zumbush type GPP 族群占比，忽略 other type GPP 族群，因此可能有低估 GPP 族群比例之虞；除此以外，建議者在被取代品藥費推估，每人每次用藥期間皆為 8 週，未考慮給付規定中限制「每次申請以 4 週為原則，經生物製劑治療後膿疱仍持續超過 4 週可申請延長至最長 8 週」，因此非全部病人每人每次治療期間皆為 8 週，故以 8 週治療期間推估，將高估被取代品藥費。 	
<ol style="list-style-type: none"> 3. 本報告輔以健保資料庫分析結果，調整 GPP 盛行人數、孕齡女性於 GPP 病人群 	

之比例，及以 brodalumab 和 guselkumab 臨床相關文獻推估被取代藥品每人每次用藥 4 週及 8 週之病人比例，估計未來五年（民國 113 至民國 117 年）本品使用人數為第一年 194 人至第五年 268 人，本品年度藥費約為第一年 1.85 億元至第五年 2.56 億元，對健保藥費的財務影響約為第一年 1.8 億元至第五年 2.46 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1 [†]	參考品 2 [†]
商品名	Spevigo [®]	Lumicef [®]	Tremfya [®]
主成分/含量	spesolimab/900 毫克	brodalumab/210 毫克	guselkumab/100 毫克
劑型/包裝	注射劑/兩個 450 毫克/7.5 毫升小瓶	注射液劑/ 玻璃預充填式針筒裝 100 支以下盒裝	預充填式注射劑/ 100 支以下盒裝 100mg/1mL 預充填式 針筒裝 100mg/1mL 預充填式 注射筆
WHO/ATC 碼	L04AC22	L04AC12	L04AC16
主管機關許可適應症	治療全身型膿疱性乾癬發作之成人病人。	治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。	適用於治療對傳統療法未能產生有效反應的膿疱性乾癬成人病人。
健保給付條件	擬訂中	<p>用於全身型急性膿疱性乾癬，且符合以下所有條件者，即可申請有全身型膿疱性乾癬適應症之生物製劑，每次申請以 4 週為原則，供當次或下次發作使用，之後身起得依前次病情需要（經生物製劑治療後膿疱仍持續超過 4 週）可申請延長至最多 8 週用藥。下次身起請使用，需相隔至少 12 週。</p> <p>I. 18 歲以上且有懷孕可能之患者。</p> <p>II. 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積>10%且伴隨系統性症狀包含發燒及白血球增多症等。</p>	

		其餘給付條件詳見附錄一。	
健保給付價	擬訂中	15,770 元	65,367 元
仿單建議劑量與用法	依據建議者劑量療程：單次給予 spesolimab 900 毫克的劑量，以靜脈輸注超過 90 分鐘給藥。如果全身型膿疱性乾癬急性發作症狀持續，在給予初始劑量的 1 週後，可考慮再給予一劑 900 毫克（以超過 90 分鐘的時間給藥）。	brodalumab 之建議劑量為第 0、1 和 2 週皮下注射 210 毫克，之後每 2 週給予 210 毫克。若 brodalumab 治療 12 至 16 週後，未能達到適當的治療反應時，應考慮停止治療。在未達到適當反應的病人，繼續使用超過 16 週不太可能有更大的成效。	guselkumab 的給藥方式為皮下注射。建議劑量為於第 0 週與第 4 週各投予 100 毫克，之後每 8 週投予 100 毫克。
療程	單次使用。	持續治療。	持續治療。
每療程花費	擬訂中	治療 4 週，總共使用 4 劑，每次療程費用為 63,080 元。 治療 8 週，總共使用 6 劑，每次療程費用為 94,620 元。	治療 4 週，總共使用 2 劑，每次療程費用為 130,734 元。 治療 8 週，總共使用 2 劑，每次療程費用為 130,734 元。
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：	適應症相近	適應症相近	
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			
†此處所列參考品間並無優先順序。			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 112 年 2 月 7 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 112 年 2 月 7 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 112 年 2 月 7 日止，查無相關資料。但於民國 111 年 9 月啟動相關案件審議，目前尚在進行評估中。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【希蓓麗活靜脈輸注液】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 112 年 02 月 18 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、 疾病治療現況

（一）乾癬分類與全身型膿疱性乾癬

乾癬（psoriasis）[1]是常見一般的皮膚疾病，會出現紅斑（erythematous）、鱗屑斑塊（scaling plaques）在皮膚上，且具有廣泛不同的臨床表徵（clinical presentation）。最常見臨床表徵就是慢性斑塊狀乾癬（chronic plaque psoriasis），具有明確的界線（well-defined）、發炎（inflammatory）、紅腫（red），以及鱗屑斑塊出現在皮膚上。膿疱性乾癬（pustular psoriasis）是乾癬比較少見的次分類，表現常會是急性（acute）、亞急性（subacute）甚或是慢性的膿疱（chronic pustular eruption）；膿疱性乾癬主要發生在成人，但也可能會發生在孩童身上。

膿疱性乾癬可以是獨立發生，也可能與曾經發生過的乾癬有關，且會以主要全身型（generalized）或者是局部型（localized）的分布區分。本案適應症—全身型膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis，以下簡稱 GPP）表現是急性或亞急性，且在發炎紅斑皮膚（inflamed erythematous skin）上會有廣泛分布的膿疱產生。局部性膿疱性乾癬主要會影響掌（palm）、蹠（soles），如 acrodermatitis continua of Hallopeau（以下簡稱 ACH）或者是末端的指節（extremity digits），如

palmoplantar pustulosis (以下簡稱 PPP)。根據 European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (以下簡稱 ERASPEN) 共識[2]，膿疱型乾癬可以分為三個表現型：generalized pustular psoriasis (GPP)，Hallopeau 氏肢皮炎 (acrodermatitis continua Hallopeau)，以及掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis)；而傳統上，後兩項表現型會被認為含括於 localized pustular psoriasis 的範圍[3]。

主要臨床上 GPP 的臨床變異型 (clinical variants) 包含了 acute generalized pustular psoriasis (急性 GPP 也為所知的 generalized pustular psoriasis of von Zumbusch) 以及 generalized annular pustular psoriasis (也為所知的 GPP 的亞急性型，subacute)。「Pustular psoriasis of pregnancy」以及「impetigo herpetiformis」，為指在孕期當中所發生的急性 GPP。Generalized annular pustular psoriasis 是較不急性 (less acute) 的 GPP 表現，病人通常會帶有環型 (annular) 或圖形 (figurate) 的紅斑塊 (erythematous plaques)，且上長滿膿疱 (pustules)。

乾癬是相對很常見的 (全球估計盛行約 0.91 到 8.5%)，其中慢性斑塊性乾癬 (chronic plaque psoriasis) 占了大部分。GPP 確切的盛行仍尚未知，但確實是罕見 (rare) [4]。GPP 在各種人種 (race) 背景之下都有發生；並在非懷孕相關 (non-pregnancy-associated) 的 GPP 中，沒有強烈的性別差異，但確實有一些案件系列有比較多的女性患者報告[5, 6]。GPP 多數發生在中年的成年人，從相關發表的報告平均年齡約於 40 到 60 歲之間，但也可能會發生在嬰幼兒。

許多 GPP 病人有著過去其他類型的乾癬病史，即便預估占比在不同研究間各異。乾癬病史病人在發展為 GPP 前通常會經過多年時間。相關研究指出，沒有過去乾癬病史的 GPP 病人可能有著 *IL36RN* 突變的傾向[7]。

(二) 介白素-36 (interleukin-36) 與 GPP

有些全身性或局部性的膿疱性乾癬可能是表示一種新的基因自體發炎疾病 (a new genetic autoinflammatory disease)，因為介白素-36 (interleukin-36，以下簡稱 IL-36) 受體的拮抗 (receptor antagonist) 產生基因突變[8-10]。已有其他特定的基因變異也被發現與膿疱型乾癬有關。因為這些重大發現的進展，擴展了對於膿疱性乾癬的發病 (pathogenesis) 的了解，也導致了量身訂製的治療設計與發展[11, 12]。

GPP 傳統上被分類為乾癬的變異 (variant)；然而，相關證據建議與慢性斑塊型乾癬相關的基因因子有異於影響 GPP 的相關基因因子。特別是，在 *IL36RN* 基因上的突變；該基因轉譯編碼 (encode) 了 IL-36 受體拮抗 (IL-36Ra)；IL-36 是 IL-1 家族中的一個抗發炎細胞激素 (anti-inflammatory cytokine)，藉由阻止 IL-36 鍵結到受體上，抑制前發炎訊息路徑 (pro-inflammatory signal pathways)。GPP 中發現持續活化的 IL-1 與 IL-36 建議 IL-1/IL-36 發炎關係主軸 (axis) 是主要 GPP

疾病發炎的病理機轉

IL36RN 基因突變，首先從一個突尼西亞九個帶有體染色體隱性 GPP 基因 (autosomal recessive GPP) 的家族中發現在 *IL36RN* 上的一個同基因合子突變 (homozygous mutation)。但，並非所有 GPP 的病人都帶有 *IL36RN* 的突變[13-15]。有研究報告帶有 *IL36RN* 基因突變可能會有疾病早發 (early age disease onset) 的狀況；也有研究報告指出帶有 *IL36RN* 基因突變之病人較傾向沒有過去乾癬病史。對於 GPP 與 *IL36RN* 突變分子基礎的理解有助於決定治療。但 *IL36RN* 突變並不僅限於 GPP，也有發現其他可能導致 GPP 的基因，如 *CARD14*[16]，*APIS3*[17] 等。而理想上，確認特定的基因突變將引導免疫治療的選擇[18]。

(三) GPP 的臨床表現、診斷與治療

本案 GPP 是一種罕見的乾癬表現，透過發炎訊息傳導的過度活化而造成嚴重的發炎反應，導致廣泛又疼痛的紅斑 (erythematous patches) 或薄斑塊，且快速的佈滿大量針頭大小的無菌膿疱 (sterile pustules)；經常，膿疱會聚集造成更大面積地化膿聚集 (purulent collections)，稱作「膿湖 (lake of pus)」；膿疱反覆發作 (recurrent episodes)，期間產生新的膿疱是典型特徵。每一次的發作 (episode) 伴隨著發燒 (fever)、發冷 (chill)，以及不適 (malaise)，且可能帶有全身性症狀 (systemically ill)。急性 GPP 可能會造成的併發症，包含菌血症 (sepsis)、嚴重的腎/肝，或呼吸異常，包含死亡。GPP 如果不處置會造成器官衰竭，甚或威脅生命。即使乾癬被認為是慢性且持續的疾病，它的發展有可能是無法預測的，在發作 (flare-ups) 以及緩解 (remissions) 之間不斷的反覆發生。

GPP 臨床病程 (clinical course) 通常是不穩定的 (unstable)；且如果沒有接受治療會導致病程延長 (prolonged)，伴隨著疾病的靜止期 (quiescence) 和經過一段時間 (年或數年) 的復發期 (recurrence)。GPP 疾病發作可能是再一次暴露誘發因子，或未知的因素；病人通常需要持續的治療以避免疾病發作的再起。

相關的診斷[19]，十分依靠專科醫師的經驗，特別是皮膚科專科醫師的鑑別，透過組織病理學 (histopathology) 檢驗，以及實驗室檢查異常數據 (laboratory abnormalities) 檢查，通常會透過確認病人的相關病史 (包含用藥) 以及症狀的檢查、完整體膚的檢查 (skin and oral mucosa)、皮膚切片 (hematoxylin 以及 eosin staining)，和基礎血清研究 (basic serologic studies)，來確診 GPP，並提供後續的治療。基因檢驗 *IR36RN* 目前尚非必要診斷檢測，但可考慮檢測。

GPP 的治療目標包含改善皮膚狀況 (improve skin manifestations)、緩解全身性症狀 (alleviate systemic symptoms)，以及預防嚴重或威脅生命的併發症 (prevent serious or life-threatening complications)。治療選項包含：局部治療 (topical therapies)、全身性治療 (systemic therapies) 以及光照 (phototherapy)；大部分的

病人會需要使用到全身性治療；而局部性治療多主要輔助全身性治療。在 GPP 病人要開始治療前，需要評估病人的住院需求 (hospitalization)；再者，病人的用藥病史也需要被檢視以確認是否有潛在可能的誘發因子。

成人的起始治療會受症狀 (symptoms) 的急性 (acuity) 以及嚴重度 (severity) 影響；經查找相關乾癬指引，除了日本 (2018) 有針對 GPP 急性發作制定的指引 [11]，其他如台灣 (2017) [20]、澳洲/紐西蘭 (2017) [21]、歐洲 (2017 及 2020) [2]、美國 (2019) [22]、英國 (2017 及 2020) [23, 24]、皆只有對於乾癬治療的相關建議，雖有 GPP 的提及，但多以傳統治療為主，有關生物製劑 (biologics) 之使用或建議較少或時效性多落於 2020 年前；更甚者，對於更近期新興生物製劑之使用，指引中有提及的，基本上就證據評值或建議等級都不太足夠，尚需要更多的臨床試驗證據的累積。多數的指引對於 GPP 的定義與判定、診斷，與治療尚未有一致的意見，一般著重在對於描述 GPP 急性特徵，以及嚴重程度的判斷。即便有測量之工具可以輔助 (多於臨床試驗中由研究者發展)，但在臨床上的通則仍以觀察病人的系統性症狀，以及影響之表面積程度，來做判斷。

由於目前對於 GPP 了解不夠深入，因此一般在治療指引中並未區分急性緩解與平常的預防，而是以發作開始即投予藥物治療；即使日本指引是特別針對 GPP 急性發作，仍是建議使用全身性藥物。傳統的治療選擇 [19]，包含常被使用於第一線的藥物，如 acitretin (以下簡稱 A 酸)、methotrexate (以下簡稱 MTX)，以及 ciclosporin (以下簡稱 CsA)；常輔以局部治療或搭配光照使用。這些傳統的治療藥物選擇，如 A 酸或 MTX 具有相對良好的耐受性 (tolerated)，且有口服劑型，又可以做長期的使用；然缺點則是相對起始作用的緩慢，特別是對於急性狀態的病人就少有角色。但 A 酸使用仍須考量有預計懷孕的女性，如果打算懷孕三年之內最好不要使用 A 酸。使用 MTX 可能最嚴重的副作用是抑制骨髓抑制 (myelosuppression) 且需要追蹤。

相對於 A 酸或 MTX 使用於較為穩定狀況的 GPP，亦可以使用 CsA、TNF-alpha 抑制劑，和 IL-17 或 IL-23 生物製劑 (ustekinumab 與 guselkumab) 等 [25, 26]，包含本品藥物 (spesolimab: IL-36 生物製劑) 治療。然而，這些藥物也有各自須留意之處。例如，CsA 所具有的腎毒性以及增加感染的風險。TNF-alpha 抑制劑，如 infliximab 曾有報告指出會反而導致乾癬，甚或 GPP [27, 28]。IL-17 抑制劑，包含 secukinumab、ixekizumab、brodalumab 等，可能的副作用包含注射位置的反應以及增加上呼吸道感染的風險，也有報告指出可能會有造成自殺的想法 [29]。

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Spevigo[®] (spesolimab，以下簡稱本案藥品) 為目前我國內核准唯一作用於 IL-36 途徑 (interleukin-36 receptor inhibitor，介白素-36 受體抑制劑)

之全身型膿疱性乾癬發作治療藥品[30]，是一種透過重組去氧核糖核酸 (DNA) 技術以中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞株製成、對抗人類介白素-36R (IL-36R) 的人源化單株免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗體 (mAb)。本案藥品經衛生福利部食品藥物管理署核准適應症為「治療全身型膿疱性乾癬發作之成人病人」。

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 網站[31]，查詢到本案申請藥品 spesolimab 的 ATC 分類代碼為 L04AC22，前 5 碼同屬 L04AC 者皆為 interleukin 抑制劑，包含 daclizumab、basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、brodalumab、ixekizumab、sariluman、guselkumab、tildrakizumab、satralizumab、netakimab、bimekizumab、spesolimab，以及 olokizumab 等；對應的適應症如為風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)、多發性硬化症 (multiple sclerosis)，以及乾癬 (psoriasis；如 ustekinumab、ixekizumab 以及 brodalumab 等)。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、化粧品許可證」查詢網頁[32]，以「全身型膿疱性乾癬」為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，並將註銷狀態設定為「未註銷」，僅查本品藥品 (spesolimab)；如以「膿疱性乾癬」關鍵字進行適應症搜尋，所得結果除本品，尚有另外兩藥：brodalumab (Lumicef[®]) 以及 guselkumab (Tremfya[®])。

現行健保給付規定中 (第 8 節免疫製劑—8.2.4.6 條列之用於乾癬治療部分，現列共有 9 項生物製劑)[33]，用於治療乾癬相關藥品則有 etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab、guselkumab、brodalumab、risankizumab、certolizumab、ciclosporin。此外，於前段疾病介紹之治療藥品成分中，已獲健保給付，但未規範給付規定之成分則包含 methotrexate、acitretin，以及 cyclosporin 或其他不同效力強度的類固醇等。

綜合上述不同考量方向，本報告認為 GPP 作為乾癬之一種變異型態為近年較為人所知，傳統上是使用乾癬相關藥品治療，相關藥品於我國皆已獲得藥品許可證，但多未獲得 GPP 適應症。相關藥品包含口服疾病修飾藥品 (disease modifying antirheumatic drugs) acitretin、ciclosporin (具乾癬適應症)；生物製劑中，與本案藥品具有相近治療地位 brodalumab 以及 guselkumab 之核准適應症分別為「治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人」與「膿疱性乾癬：適用於治療對傳統療法未能產生有效反應的膿疱性乾癬成人病人」[34, 35]，但與本案藥品核准的適應症有些許的差異：本案藥品適應症強調為 GPP「發作」之用(表三)。其餘生物製劑雖有獲得健保給付，但適應症多未有 GPP，僅有斑塊性乾癬；但需留意 adalimumab 與 etanercept 皆具有「乾癬」而非斑塊性乾癬適應症。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼	我國許可適應	劑型	單位含量	健保現行給付條件
---------	--------	----	------	----------

成分名	症			
L04AC22 spesolimab 本案藥品	治療全身型膿疱性乾癬發作之成人病人	注射劑	60 毫克/毫升	建議收載中
L04AC12 Brodalumab (Lumicelf®)	治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病	注射液劑	140 毫克/毫升 (210 毫克/1.5 毫升)	用於全身型急性膿疱性乾癬，且符合以下所有條件者，即可申請有全身型膿疱性乾癬適應症之生物製劑，每次申請以 4 週為原則，供當次或下次發作使用，之後身起得依前次病情需要（經生物製劑治療後膿疱仍持續超過 4 週）可申請延長至最多 8 週用藥。下次身起請使用，需相隔至少 12 週。 I. 18 歲以上且有懷孕可能之患者。 II. 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積 >10% 且伴隨系統性症狀包含發燒及白血球增多症等。 其餘相關給付規定詳見附錄一。
L04AC16 Guselkumab (Tremfya®)	膿疱性乾癬： 適用於治療對傳統療法未能產生有效反應的膿疱性乾癬成人病人	預充填式注射劑	100 毫克/毫升	

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2023 年 2 月 7 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 2 月 7 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2023 年 9 月收錄選題，目前尚在進行中 (in progress)。

其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2023 年 2 月 7 日止，查無相關資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於民國 111 年 12 月 30 日收訖。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2023 年 2 月 7 日止，使用『spesolimab』為關鍵字於網站搜尋，但查無相關資[38]。

(二) PBAC (澳洲)

至 2023 年 2 月 13 日止，使用『spesolimab』為關鍵字於網站搜尋，但查無相關資訊[39]。

(三) NICE (英國)

使用『spesolimab』為關鍵字於網站搜尋，查獲兩則紀錄；兩則皆為科技評估，一者[36]為申請 spesolimab 使用於治療急性 (acute) 全身性膿疱性乾癬 (2022 年 9 月)，一者[37]為申請 spesolimab 使用於預防 (preventing) 全身性膿疱性乾癬/發作 (flares) (2002 年 12 月)。但兩案件皆在發展進行中，尚未說明報告預期完成時間。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2023 年 2 月 13 日止，使用『spesolimab』為關鍵字於網站搜尋，但查無相關資訊[40]。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：generalized pustular psoriasis 排除條件：無
Intervention	spesolimab
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

(2) 搜尋結果

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，至 2023 年 2 月 7 日止，以 “generalized pustular psoriasis” 以及 “spesolimab” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二；於 PubMed 獲得 18 筆紀錄；於 Embase 獲得 39 筆紀錄；於 Cochrane Library 獲得 29 筆紀錄。經逐筆審視標題及摘要後，除了本品臨床試驗外，排除不相關適應症 (與試驗藥品) 後，並未發現與我國健保給付之臨床治療藥品 (brodalumab、guselkumab、acitretin 或 ciclosporin) 相比之直接或間接比較研究。因此，本報告呈現最新相關試驗結果，與次族群分析如後。除公開發表試驗資訊外，本報告另參考美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration) 之審查報告內容作為補充[41]。

(3) Effisayil 試驗系列

主要臨床試驗[12]為第二期、多中心 (12 國，37 中心)、隨機分派、雙盲、安慰劑與控制組設計的臨床試驗 (ClinicalTrials.gov 註冊編號：NCT03782792；以下簡稱 Effisayil 1) (表四)。此試驗以 2:1 比率，以日本人與否分層隨機分派具有全身型膿疱性乾癬發作病人 (GPP flare)，至 spesolimab 組^a 或安慰劑 (placebo) 組，並觀察至第十二週臨床試驗結束。在第一週內或第一週後，經醫師評估狀況惡化需要即刻治療又不符合設定救援治療條件者，可以使用脫逃治療^b (escape

^a 起始 (Day-1) 給予靜脈輸注單一 900 毫克劑量。

^b 因為 GPP 發作潛在威脅病人生命，使用脫逃治療的病人是為病人安全，因此試驗中評估第一週的主要結果和關鍵次要結果分析時，接受脫逃治療者視為對於試驗用藥無反應

treatment：為醫師所選擇的標準治療[standard-of-care therapy]）。

第 1 天兩組病人所接受之介入會維持雙盲性至第 29 天（四週）。在第 8 天兩組病人若症狀仍有持續，在符合設定條件^c可接受第二劑 spesolimab（開放式[open-label]，即試驗人員與病人皆會知道是接受 spesolimab）當作是救濟用藥（rescue medication）。另外，在第 8 天過後至 12 週內，若病人在先前治療（包含 spesolimab、安慰劑、標準治療）後 GPPGA 有達到 0 或 1 分，當復發時（recurrence of a flare：GPPGA 總分增加 ≥ 2 分以及 GPPGA 膿疱次項目分數增加 ≥ 2 分），也可以使用另一單一劑量的 spesolimab 當作救援治療。最後，兩組的病人繼續追蹤至第 12 週試驗結束^d（end of the trial）。

表四 臨床試驗設計

試驗贊助者	Boehringer Ingelheim
試驗主旨	評估 spesolimab 使用於 GPP 發作病人與安慰劑比較之效果
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 到 75 歲，曾經有過符合 ERASPEN 定義的 GPP 診斷條件（diagnostic criteria）。 ● 收錄的病人必須是具有 GPP 發作中度到嚴重的程度。定義為：GPPGA 總分≥ 3 分、產生新的或惡化的膿疱、GPPGA 膿疱次項目分數≥ 2 分，以及帶有膿疱的紅斑影響之體表皮膚面積$\geq 5\%$。
主要排除條件	不帶有膿疱的斑塊性乾癬（plaque psoriasis），或侷限性膿疱的乾癬斑塊（pustule restricted to psoriatic plaque），藥物引發的急性廣泛性發疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis，以下簡稱 AGEP），威脅病人性命需進入加護病房（intensive care）的 GPP 發作，以及正在使用下列藥物之病人：MTX、CsA、A 酸，或其他藥物（主要為 IL-12/23 抑制劑、IL-

（nonresponse）。脫逃治療適用於病況惡化，但不適用第二劑 spesolimab 資格的病人；脫逃治療則為依臨床醫師選擇的標準治療。

^c 在第八天，評估病人在前一週（week 1）的狀況如果症狀持續且未接受脫逃治療者，在完全符合以下三項條件時，可以使用第二劑的救援治療：

- 1). Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment（以下簡稱 GPPGA），總分數 ≥ 2 分；
- 2). 一位臨床醫師依據修改版 Physician Global Assessment 工具（modified Physician Global Assessment）對 GPP 嚴重程度判斷；
- 3). GPPGA 膿疱次項目分數 ≥ 2 分〔膿疱次項目分數範圍：0 分（肉眼未見膿疱）到 4 分（嚴重膿疱）〕。

GPPGA 由膿疱、紅斑、脫屑三項次項目分數組成，各項目分數自 0 至 4 分；0 分表示正常皮膚，4 分表示該項嚴重。總分由前述三項平均後，依分數範圍設定為 0 分（無病灶）至 4 分（嚴重疾病）（平均 0 分則為 0 分，0 to <1.5 為 1 分，1.5 to <2.5 為 2 分，2.5 to <3 為 3 分，3.5 分以上為 4 分）。

^d 病人有臨床症狀的改善以及並沒有在試驗期間再次發生 GPP 發作症狀而使用救援性 spesolimab，即有資格可以進入另外一個五年期開放性延伸臨床試驗（5-year open-label extension trial：the Effisayil ON [NCT03886246]）；有參加延伸試驗者，本臨床試驗在第 12 週觀察結束。未參加延伸試驗者，會繼續追蹤至最後一劑治療後 16 週。

	23 抑制劑、IL-17 抑制劑，以及其他免疫相關藥物)。
主要指標	在第一週結束時 (Day-8)，GPPGA 膿疱次項目 (pustulation subscore) 分數為 0 分 (0 為代表沒有可視的膿疱；4 分為嚴重膿疱狀態)。
次要指標	<ul style="list-style-type: none"> ● 次要關鍵臨床試驗指標 (key secondary end point) 為在第一週結束後 GPPGA 總分數達到 0 分或 1 分 (1 分代表潔淨或幾乎潔淨的皮膚狀態)。 ● 其他的次要臨床指標 (secondary end points) 多於試驗開始第四週時評估，包含：GPPASI 75^e (為 Psoriasis Area and Severity Index [PASI] for Generalized Pustular Psoriasis 這一個評估工具分數與起始相比，降低分數達 75%)，pain VAS (visual analogue scale)^f，Psoriasis Symptom Scale^g (PSS)，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue^h (FACIT-Fatigue) 等。
安全性	安全事件 (safety events)，包含不良事件 (adverse events)，收集期間自 Day-1 開始使用藥物之後到試驗結束 (12 週)，再延伸到第十六週 (藥物殘餘效果，residual-effect period)，且由未知分派結果的試驗主持人評估，並使用 Rheumatology Common Toxicity Criteria (version 2) 評估不良事件 (adverse events) 強度。
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> ● 依樣本數計算條件 (型一誤差為單邊 0.025、檢力 90%，以及對主要指標達成比率 0.6，和次要指標達成比率 0.1)，最終分析時需要至少 51 個樣本病人數。 ● 主要指標與次要指標皆採用 Suissa-Shuster z-pooled 檢驗；分析受試者則為接受隨機分派之治療意向分析 (intention-to-treat) 者。 ● 主要指標與次要指標的風險差異 (risk difference) 的信賴區間計算採用 Chang 與 Zhang 的方法。 ● 為控制整體型 I 誤差 (familywise type I error)，統計分析設計以階層方式 (hierarchical manner) 依序檢定主要指標與次要指標；亦即，當前者未達顯著時，不再檢定後者。

^e GPPASI 評分為從 PASI 評分工具採用而來，將 PASI 工具中的硬結組成 (induration component) 取代為膿疱組成 (pustule component)；分數範圍：0 分 (最不嚴重) 到 72 分 (最嚴重)。

^f Pain VAS 疼痛視覺化量表，測量從基期開始的分數改變；分數範圍：0 分 (不痛) 到 100 分 (嚴重疼痛)。

^g Psoriasis Symptom Scale 為乾癬病人自我評量自身疼痛、紅腫、搔癢，以及燒灼的工具；分數範圍從 0 到 16，越高分代表疾病症狀嚴重度越高。

^h FACIT-fatigue 測量病人自我評量自身疲勞對於每日日常活動之影響；分數範圍從 0 到 52；越低分代表影響越大。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 然而，原本預計欲使用階層檢驗第四週時之其他次要指標（如 GPPASI 75、pain VAS、PSS，以及 FACIT-Fatigue），但因為隨機的破壞〔安慰劑組多於一週後（15/18）轉為使用開放性的本品〕，所以結果插補（imputed）視為無反應（nonresponse）或最糟可能結果（the worst possible outcome）。此情形導致無法進行有意義的分析，故採以分組描述性（report descriptively）的方式報告。 ● 二元指標（binary end point）若發生遺失，則視為沒有發生指標事件。連續性指標（continuous end point），若發生遺失時，採用最終觀察值推估法（last-observation-carried forward method）補值。 ● 使用線性迴歸（linear regression）進行主要指標以及次要指標的事後敏感度分析（post hoc sensitivity），藉以控制不平衡的共變項，如性別、種族，以及 GPPASI 分數；但此類分析不做推論性解釋結論。
--	---

A. 收案病人以及基期特性（表五）

試驗總共有 53 位具有 GPP 條件的病人（平均年齡 43 歲[21 到 69 歲]；45% 為白種人；55% 為亞洲人；68% 為女性）加入，基期特性如表五。大多數的病人生活品質以及疾病負擔都不佳（Dermatology Life Quality Index [DLQI]、pain VAS、PSS，以及 FACIT-Fatigue）。此外，此試驗有在台灣收案，共有 5 人參加，3 人在 spesolimab 組，2 人在安慰劑組。

表五 基期收案病人特性[12, 41]

特徵；n(%)	Spesolimab (n=35)	安慰劑 (n=18)
年齡（平均±標準差）	43.2±12.1	42.6±8.4
女性	21 (60)	15 (83)
種族		
亞洲人	16 (46)	13 (72)
白人	19 (54)	5 (28)
GPPGA 總分		
3 分	28 (80)	15 (83)
4 分	7 (20)	3 (17)
GPPGA 膿疱分數		
2 分	6 (17)	5 (28)
3 分	16 (46)	7 (39)
4 分	13 (37)	6 (33)
GPPASI 中位數 (IQR)	27.4 (15.5 to 36.8)	20.9 (12.0 to 32.0)

特徵；n(%)	Spesolimab (n=35)	安慰劑 (n=18)
IL36 基因突變 [¶]	5 (14)	2 (11)
基礎期體溫 < 38.5°C*	29 (85.3)	18 (100)
DLQI 中位數 [†]	19.5 (16.0 to 25.0)	19.5 (14.0 to 24.0)
先前曾經接受過生物製劑治療	11 (31)	2 (11)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; IQR: interquartile range; IL: interleukin。 [¶] 3 人未完成 DNA 序列分析，7 位病人遺失檢測樣本。 *Spesolimab 組為 34 人，安慰劑組為 18 人 [†] Spesolimab 組為 34 人，其中 1 人遺漏基礎期數值。		

B. 治療一週後效果

在治療一週後，指標結果如表六。經過事後敏感度分析(post hoc sensitivity)，控制基期組間的性別、種族，以及疾病嚴重度，也得到相似的結果(比例差異為 0.482，95% CIⁱ 0.269 to 0.695)。spesolimab 組中有兩名受試者接受逃脫治療，1 名受試者在第 8 天前即放棄試驗，在主要指標分析中皆視為無反應者。在 spesolimab 組中，有 12 人在第 8 天接受第二劑 spesolimab，其中有 5 人在第 15 天時達到 GPPGA 膿疱次項目分數為 0。

在次族群分析方面，以主要療效指標第 8 天 GPPGA 膿疱次項目分數為 0 而言，spesolimab 組在年齡(65 以上與未滿)、性別、人種、地區、*IL36RN* 突變與否、基礎期 GPPGA 3 分或 4 分、基礎期 PGA 分數等皆一致較安慰劑組佳。值得注意的是，spesolimab 組中 *IL36RN* 突變病人有 88% 達到主要療效指標，而無突變的病人為 43%。

表六 試驗療效指標與其他情形

指標	Spesolimab (n=35)	安慰劑 (n=18)
主要指標		
第 8 天 GPPGA 膿疱次項目分數為 0 人數 (%)	19 (54)	1 (6)
比例差異 (%，95% CI)	49 (21 to 67)	
雙尾 z-pooled 檢定 P 值	< 0.001	
關鍵次要指標		
第 8 天 GPPGA 總分數為 0 或 1 分反應人數 (%)	15 (43)	2 (11)
比例差異 (%，95% CI)	32 (2 to 53)	

ⁱ confidence interval，信賴區間。

指標	Spesolimab (n=35)	安慰劑 (n=18)
雙尾 z-pooled 檢定 P 值	0.02	
其他指標		
第 1 週時達 GPPASI 75 人數 (%) [41]	16 (45.7)	2 (11.1)
比例差異 (%，95% CI)	34.6 (5.8 to 55.4)	
單尾 z-pooled 檢定 P 值	0.008	
提早終止試驗	2	1
在第 8 天接受第二劑 spesolimab 治療	12	15
在第 8 天後接受救援性 spesolimab 治療	4	2
接受 1 次以上逃脫治療 (標準治療)	2	1
CI: confidence interval; GPPASI: Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; GPPASI		

C. 安全性報告

經過第 1 週的治療，約有 66% 治療組病人以及 56% 安慰劑組病人有報告不良事件 (adverse events)：如發燒^j (pyrexia；治療組/安慰劑組：6%/22%)，及感染 (17%/6%；2 位治療組發生尿道感染，兩組各一位發生其他感染)。第 1 週嚴重不良事件 (serious adverse events, SAE) 方面，治療組有 6%，而安慰劑組則無。第 12 週則共有 82% 接受過至少一次劑量 spesolimab 的病人 (包含安慰劑組在第八天的時候轉換組別治療使用本品藥劑者) 有回報不良事件，且 12% 為嚴重不良反應事件。試驗中沒有病人死亡。

在 spesolimab 組中，校正暴露時間發生率 (time adjusted incidence rate) 後，追蹤 12 週與追蹤 1 週相比，各項安全性指標發生有所下降。然而，在治療組有 2 位病人有發生 DRESS^k，且其中一位同時有藥物引發的肝傷害 (drug-induced hepatic injury)。在完整的追蹤 (12 週內)，約有 47% (24/51) 病人發生感染。而在至少接受一個劑量 spesolimab 的病人，約有 46% (23/50) 產生抗藥抗體 (antidrug antibodies)。

D. 主要分析小結

該試驗在第一週結束，治療組約有三分之一需要用到第二劑的 spesolimab，而安慰劑組則大多數 (15/18) 都需要交叉使用本品，因而無法透過原始所設計的統計方法來分析本品藥物與安慰劑之於第四週之指標效果。而因為疾病的偶發和不同的 GPP 嚴重程度，挑戰了本研究的試驗設計，臨床疾病的病程在不同病人

^j 都發生於 GPP 發作之下，但無法排除是否為藥品所引起。

^k 接受 spesolimab 有兩位病人發生藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms，以下簡稱 DRESS)；European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions 分數各為 1 與 3 分 (1 分表示應非 DRESS；3 分表示懷疑是 [possible])。

以及個別病人身上皆存在差異，且可能會有復發（relapsing with recurrent flares）或持續間歇性（persistent with intermittent flares）的發作。

本試驗相關的限制包含受限於疾病較罕見之小樣本數（雖然試驗有計算樣本數）；上段所提統計方法比較無法適用；基期治療組與安慰劑組之人口學差異（性別、種族，以及 GPPASI 分數，另透過事後分析校正呈現）。建議者也同時繼續且執行更大規模和更長期追蹤的臨床試驗來確認 spesolimab 使用於 GPP 病人之效果與風險。此外，試驗排除須進入加護病房之病情嚴重的病人，而此類病人在臨床實務上是有治療需求的。

E. 亞洲次族群分析[42]

此分析針對亞洲族群病人，分析本品藥物之效力（efficacy）與安全性（safety）。Effisayil 1 試驗中納入了 29 位亞洲病人（spesolimab 組 16 人，安慰劑組 13 人）。其中，台灣有 5 位病人參加試驗，且治療組的 3 個 *IL36RN* 突變病人剛好都是台灣人（對照安慰劑組 *IL36RN* 突變的三人：台灣 1 位；泰國 1 位；中國 2 位¹）。亞洲次族群中，spesolimab 組和安慰劑組人口學特性基本上大致相似；但安慰劑組女性比例較高（10 人 vs. 12 人），不同的 GPPGA 總分數以及膿疱次項目分數的分布（3 分：11 人 vs. 13 人），和較佳的 pain VAS 與 FACIT-fatigue 分數。此外，另需要留意，整體來說，亞洲病人體重與 BMI 值較低、GPPASI 指標總分較低，以及較低的 Japanese Dermatological Association Generalized Pustular Psoriasis Severity Index score（以下簡稱 JDA-GPPSI）分數。治療組病人中有 4 人在第八天接受第二劑 spesolimab，其中又有 1 人在第 58 天時再因新發作接受 1 劑的 spesolimab。安慰劑組則是有 10 人接受第二劑，其中 2 人分別在第 44 天與 68 天再次接受 1 劑。

從該次族群分析發現，第一週主要臨床試驗指標 GPPGA 膿疱次項目分數為 0 分的病人，治療組有 10 位（62.5%），對比於安慰劑組有 1 位（7.7%），風險差異為 54.8%（95%信賴區間：17.3 to 79.8）；次要關鍵臨床試驗指標 GPPGA 總分數為 0 或 1 分，治療組有 8 人（50.0%）對比於安慰劑組有 2 位（15.4%），風險差異為 34.6%（95%信賴區間：17.3 to 79.8）。兩項指標結果皆相似於 Effisayil 1 試驗完整族群分析。

治療組 3 位 *IL26RN* 突變病人，有 2 位（2/3）達到主要臨床試驗指標以及次要關鍵臨床試驗指標；反之，安慰劑組 4 位突變病人，有 1 位達到臨床試驗指標。而沒有突變的病人，治療組病人 6/10 位（安慰劑組 0/9）以及 4/10（安慰劑組 1/9）分別達到主要與次要關鍵試驗指標。

在病人報告結果（patient-reported outcome）方面，治療組病人在 pain VAS、FACIT-Fatigue、DLQI、PSS 指標皆有持續的改善，但有些在第八週到第十二週

¹ 但 spesolimab 組中有 3 人、安慰劑組中有 1 人未接受 DNA 序列分析。

出現趨緩平原 (plateauing)。治療組病人此四項指標都達到最小臨床重要差異 (minimal clinically improvement difference, 以下簡稱 MCID): FACIT-Fatigue 和 PSS 是在第一週, pain VAS 與 DLQI 是在第二週, 並持續到第 12 週, 如後表所示。所有病人報告結果到第十二週皆超過了 MICDs 的閾值。

病人報告結果, 12 週時與基期相比變化量 中位數 (IQR)	Spesolimab (n=16)
pain VAS	-63.5 (-75.45 to -5.24)
FACIT-Fatigue	26.5 (7.5 to 9.5)
DLQI	-13.5(-16.5 to -5.0)
PSS	-7.5 (-10.0 to -2.5)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IQR: interquartile range; PSS: Psoriasis Symptom Scale; VAS: visual analog scale;	

第一週時, spesolimab 組有 11 人, 安慰劑組有 8 人至少發生過一件不良反應事件。spesolimab 組有 2 位案例回報泌尿道感染 (urinary tract infection), 而安慰劑組則無。有一位病人在第一週經歷了三件 SAE (泌尿道感染以及 DRESS 症狀); 這一位病人在使用 spesolimab 的第二天開始出現狀況, 且於第十天症狀逐漸緩解, 但依據 DRESS 的定義本案似乎無法建立關聯, 又根據 RegiSCAR 評分列為 1 分, 應非為 DRESS。試驗結束時 (12 週), 有 20 位至少皆受過一劑量的 spesolimab 病人 (74.1) 回報至少一例的不良反應事件。本試驗研究期間沒有死亡病例產生。

本亞洲次族群分析發現, 病人斑塊性乾癬病史 (present/past and ongoing) 比例, 在亞洲族群、非亞洲族群與整體族群都是相似的; 但與過去文獻有出入 (文獻中亞洲的比率比歐洲還要低)。雖然 *IL36RN* 基因突變與 GPP 有關, 但並沒有明確證據支持 spesolimab 在具有突變的病人比較有效的。

F. 本品後續相關臨床試驗

後續相關臨床試驗為 Effisayil 2, 研究本品長期的效果, 使用皮下注射劑型做為維持治療, 來預防 GPP 再次發作 (flare), 並希望能夠決定最佳劑量的療程以達目的; NCT04399837; 此結果仍待期刊正式發表。其次, 前述 Effisayil 1 之延伸追蹤試驗 Effisayil On (NCT03886246) 截至今日仍在執行中。

(五) 建議者提供之資料

建議者檢附一份針對當時對 GPP 治療之系統性文獻回顧研討會海報, 以及一份系統性文獻摘要。前者發表時間為 2021 年 10 月, 由 Boehringer Ingelheim 贊助; 在方法中, 作者提供 PROSPERO 登錄編號 (CRD42021215437) [43]。從 PROSPERO 登錄內容以及海報內容我們可以知道此系統性文獻回顧目的為了解

現行 GPP 可能之治療，以及其效果、安全性、生活品質、經濟負擔。簡而言之，此系統性文獻回顧步驟大致說明清楚，且提供文獻納入排除過程圖，可讓讀者了解當時有哪些可能之治療方式，以及其研究特徵、所報告之指標。惟搜尋過程未能詳細說明、亦無法了解納入哪些文獻。若可依循系統性文獻回顧報告工具提供完整報告，將可使內容更加完整。後者則未能提供研究發表或其他資訊，無法判斷執行過程。

建議者另提供之相對療效資料包含：樞紐性第二期臨床試驗 Effisayil 1 文獻 [12]，以及樞紐性第二期臨床試驗 Effisayil 1 亞洲次族群分析[42]。此外，建議者提供我國國內實施種族特異性療效及安全性臨床試驗資料，即 Effisayil 臨床試驗台灣次族群臨床研究報告；此外尚有一項文獻回顧[44]以及 Brodalumab 和 Guselkumab 臨床試驗文獻。基於台灣次族群臨床研究報告尚未公開，且兩組人數有限（spesolimab 3 人，安慰劑組 2 人）本報告在此不再贅述。

四、療效評估結論

（一）療效參考品

本案藥品 Spevigo[®]的主成分為 spesolimab，主管機關許可證適應症範圍與建議者申請健保給付適應症範圍同為「治療全身型膿疱性乾癬發作之成人病人」。現行指引中，除日本有針對 GPP 發表指引外，其他國家目前的指引仍主要以乾癬為主題，GPP 部分篇幅與建議有限。整體來說，各指引對於 GPP 的治療僅有少量建議，且實證不足，亦尚未有一定程度的共識；也僅有日本指引將 GPP 的治療分為發作時以及非發作維持控制，其他的指引對於治療方面仍未區分，僅建議傳統乾癬口服藥物或生物製劑。針對本案評估的目標族群，經查詢我國藥品適應症核准現況，目前我國並無其他獲藥品許可證且相同機轉知藥品；而與本案藥品有接近適應症者包含 brodalumab 與 guselkumab，且已獲健保收載。此外，依據系統性文獻回顧結果，本品與 brodalumab 與 guselkumab 尚無直接或間接比較試驗。

另考量現行健保給付規定，用於治療 GPP 之生物製劑限用於 18 歲以上且有懷孕可能之病人，臨床條件為有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積>10%且伴隨系統性症狀（systemic symptoms）包含發燒及白血球增多症等。本案建議者則是以核准適應症提出建議，建議給付條件設定為：「GPPGA 總分 ≥ 3 且 GPP 膿疱項目分數 ≥ 2 ，以及伴有膿疱之紅腫部分侵犯體表面積>10%」。由此觀之，建議者建議範圍除 18 歲以上育齡女性外，尚擴增給付於「男性」；而在臨床條件則設定使用 GPPGA 作為標準，而非現行考量體表面積與系統性症狀。由於 GPPGRA 評估方式是由醫師主觀判斷，因此與現行給付規定是否相合仍可能有不確定性。

綜合上述所有資訊，針對本案目標族群，若為符合現行健保給付規定者，

brodalumab 與 guselkumab 為可能的療效參考品；但若為符合 GPP 診斷條件之男性，或非育齡女性時，則可能的療效參考品應為指引建議且亦具乾癬適應症，並獲健保給付之 acitretin。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

經搜尋加拿大 CADTH、英國 NICE 與澳洲 PBAC 網站，皆未獲得相關公開評估報告。然而，於 NICE 網站查獲 spesolimab 用於治療 GPP 發作與維持治療之評議計畫，惟案件仍在進行評估中，具體完成時間仍屬未知。

(三) 相對療效與安全性

從 Effisayil 1 試驗結果可知，對於 GPP 發作病人，接受本品藥物治療一週後，在 GPPGA 膿疱次項目分數（主要療效指標）與 GPPGA 總分數（次要指標）方面皆優於安慰劑組（比例差異為 0.482，95% CI 0.269 to 0.695），顯示可治療 GPP 急性發作病程。然而，即使是 spesolimab 組，亦有 34%受試者（12 人）在第 8 天時需要第 2 劑 spesolimab 來控制病情。亞洲受試者方面，雖然基本特徵與主要分析族群有些許不同，但在療效方面是相似的。儘管 spesolimab 是針對 *IL36RN* 設計之藥品，spesolimab 治療在 *IL36RN* 基因有無突變病人中皆有效果，但有突變病人中有效比例較高。

在安全性方面，Effisayil 1 試驗中 spesolimab 不良事件、嚴重不良事件發生率皆高於安慰劑組，多為感染相關，且在接受治療之一週內即有明顯差別。在 12 週時，以全體有接受過至少一劑 spesolimab 之族群而言，有 82%病人有回報發生不良事件，且其中有 12%為嚴重不良事件。

此試驗受限於許多安慰劑組病人在第 8 天時即轉使用本案藥品，導致缺乏後續時間點其他指標之比較性證據；以及排除病情嚴重需加護病房照護之病人。由於 GPP 案例少見，診斷仍需相當經驗之臨床醫師判斷，且本案藥品臨床試驗所使用之判斷指標 GPPGA 是一項由醫師主觀判斷之工具，我國臨床醫師對其熟悉度尚未可知，故此試驗結果應用於我國情境時是否可得相似結果或有不確定性。

(四) 醫療倫理

目前無系統性蒐集之相關資訊可供參考。本報告就目前可得的實證文獻中，可以發現各作者認為就目前已獲核准的生物製劑相較於傳統的全身性藥品，皆有著較佳的臨床效果[44]；相關作者指出，如果不考量病人的疾病嚴重以及緊急程度，又或可以排除藥價費用[45]，生物製劑確實可以為選項之一。然而，GPP 各項可能之治療藥品臨床地位皆尚未有穩健的定論。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭): 至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。
電子資料庫	至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。
建議者提供之資料	建議者未提供相關的經濟評估文獻。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。

3. NICE (英國)

至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2023 年 2 月 6 日止，查無相關資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	generalized pustular psoriasis
Intervention	Spevigo, spesolimab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 2 月 6 日止，以 “spesolimab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，未發現相關的經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關的經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

全身型膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis, GPP) 是一種罕見且嚴重的自體發炎性疾病，其特徵為肉眼可見的無菌膿疱，發作時常伴有全身症狀，特別是高燒、全身不適、疲勞和致殘性水腫，可能致命的併發症包括敗血症和腎、肝、呼吸及心衰竭。GPP 是一種高度異質性的疾病，其症狀的嚴重程度和發作次數因患者而異，常見的誘發因素包含停用全身性皮質類固醇、感染、妊娠、月經和壓力等，患者主要來自女性和成人族群，急性 GPP 為最常見的亞型，約占全部 GPP 案例的三分之二[46, 47]。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

Spevigo® (spesolimab，以下簡稱本品) 在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為 L04AC22，屬「L04AC: Interleukin inhibitors」類，經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，目前同屬 L04AC 類且未註銷的藥品共計 7 品項，包含 tocilizumab、ustekinumab、siltuximab、secukinumab、satralizumab、risankizumab 和本品，然而除本品外皆未包含「膿疱性乾癬」相關之適應症；經查適應症包含「膿疱性乾癬」且未註銷的藥品共計 3 品項，為 brodalumab、guselkumab 和本品，進一步查詢中央健康保險署《健保用藥品項查詢》網頁，brodalumab、guselkumab 皆取得健保給付。

綜上所述，本報告考量 ATC 分類、同藥理作用或同治療類別之選取原則，認為 brodalumab 和 guselkumab 皆為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

● 建議者推估

建議者建議本品納入健保給付於全身型急性膿疱性乾癬病人後，預估未來五年 (2024 至 2028 年) 本品的使用人數為第一年 167 人至第五年 282 人，本品年度藥費約為第一年 1.59 億元至第五年 2.69 億元，對健保的財務影響約為第一年

1.53 億元至第五年 2.53 億元。

1. 臨床地位設定

建議者此次申請建議本品用於經確診為全身型急性膿疱性乾癬且符合以下兩條件之病人：

- (1) GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) 總分 ≥ 3 且膿疱項目分數 ≥ 2
- (2) 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積 $> 10\%$

因此，建議者預期本品將取代 brodalumab 和 guselkumab 於符合上述條件的孕齡女性，並新增於符合上述條件的非孕齡女性及男性，對健保財務而言屬於取代及新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者根據國家發展委員會「中華民國人口推計（2020 至 2070 年）」報告中 2024 到 2028 年台灣 18 歲以上人口數中推估[48]，第一年 2,010 萬人至第五年 2,060 萬人，結合國內研究中乾癬盛行率 0.24%[49]，以及國外研究中 1.8% 的乾癬病人為 (von) Zumbush type GPP[50]，推估未來五年台灣 GPP 人數為第一年 868 人至第五年 867 人。

另外，建議者認為因 GPP 較為罕見，病人從就醫至確診恐需多次轉診，據此假設確診 GPP 之病人比例第一年為 70%，隨著醫師診斷與治療經驗增加，至第五年確診比例為 90%，進一步根據國內未發表文獻，經歷 2 次以上急性發作之 GPP 病人中，急性發作時 GPPGA 膿疱分數為中重度者的比例為 55%，並諮詢專家意見，認為此比例與符合本次建議給付適應症範圍^c的乾癬病人比例相近，推估未來五年符合建議給付條件之 GPP 病人數為第一年 334 人至第五年 429 人。

此外，建議者根據國外研究中 GPP 病人中約 63.3% 為女性[51]，結合國家發展委員會「中華民國人口推計（2020 至 2070 年）」報告中孕齡（19 至 49 歲）女性占 18 歲以上女性人口的 49%[48]推估 18 歲以上 GPP 病人中有 31% 為孕齡女性，並考量此族群不建議使用口服 A 酸類藥品，故假設皆會使用生物製劑，推估未來五年（2024 年至 2028 年）孕齡女性目標人數為第一年 104 人至第五年 134 人。

呈上述假設，建議者扣除 18 歲以上 GPP 病人中孕齡女性占比後，推估 18 歲以上 GPP 病人非孕齡女性和男性占比為 69%，並根據專家意見，表示此病人

^c (1) GPPGA 總分 ≥ 3 且膿疱項目分數 ≥ 2 ；(2) 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積 $> 10\%$

群約 70% 會因症狀嚴重進而使用生物製劑，推估未來五年非孕齡女性和男性目標人數為第一年 162 人至第五年 208 人。

綜上，合計未來五年（2024 至 2028 年）目標族群人數為第一年 266 人至第五年 342 人。

3. 本品使用人數推估

建議者假設本品未來五年於孕齡女性中的市占率為第一年 35% 至第五年 70%；於非孕齡女性和男性中的市占率為第一年 80% 至第五年 90%，推估未來五年本品孕齡女性使用本品人數為第一年 37 人至第五年 94 人；非孕齡女性和男性使用本品人數為第一年 130 人至第五年 188 人；合計本品使用人數為第一年 167 人至第五年 282 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者參考本品仿單用法及用量，單次給予本品一劑 900 mg，若症狀持續，於一週後再給予本品一劑 900 mg，接續，根據國外文獻中 GPP 每人每年發作次數平均約 1.26 次[52]及台灣市場調查結果顯示 GPP 每人每年發作次數平均約 1.8 次，以 2 參數之平均值假設 GPP 每人每年發作次數為 1.53 次，除此，以臨床試驗[12]假設在給予初始劑量後仍有 34% 的病人症狀仍持續需再接受本品一劑 900 mg 治療，因此 66% 的病人，每次療程使用本品 1 劑，34% 的病人，每次療程使用本品 2 劑，最後根據本品建議支付價，推估未來五年本品年度藥費為第一年 1.59 億元至第五年 2.69 億元。

5. 被取代品藥費推估

建議者假設原情境 brodalumab 和 guselkumab 於孕齡女性 GPP 病人中的市占率各為 50%，推估 brodalumab 和 guselkumab 未來五年的使用人數各為第一年 19 人至第五年 47 人，另外，考量生物製劑使用族群的疾病嚴重程度較高，建議者假設兩藥品使用者皆會使用至現有給付上限的 8 個禮拜，並參考 brodalumab 和 guselkumab 仿單，假設 brodalumab 會使用 6 劑；guselkumab 會使用 2 劑，推算 brodalumab 每次療程藥費約為 9 萬元；guselkumab 每次療程藥費約為 13 萬元，進一步結合上述使用人數和每人每年平均發作次數（1.53 次），推估未來五年 brodalumab 被取代藥費為第一年 260 萬元至第五年 670 萬元；guselkumab 被取代藥費為第一年 360 萬元至第五年 920 萬元，合計被取代藥費為第一年 620 萬元至第五年 1,590 萬元。

6. 財務影響推估

建議者預估本品納入給付後，未來五年（2024 至 2028 年）對健保的財務影響約為第一年 1.53 億元至第五年 2.53 億元。

7. 敏感度分析

(1) 本品於孕齡女性的市占率

建議者針對本品於孕齡女性族群的市占率進行敏感度分析，於低推估中假設本品市占率為第一年 30% 至第五年 65%；於高推估假設本品市占率為第一年 40% 至第五年 75%，推估結果如後：

情境	項目	2024 至 2028 年分析結果
基礎情境	本品使用人數	第一年 167 人至第五年 282 人
	本品年度藥費	第一年 1.59 億元至第五年 2.69 億元
	健保財務影響	第一年 1.53 億元至第五年 2.53 億元
低推估	本品使用人數	第一年 162 人至第五年 276 人
	本品年度藥費	第一年 1.55 億元至第五年 2.63 億元
	健保財務影響	第一年 1.5 億元至第五年 2.48 億元
高推估	本品使用人數	第一年 172 人至第五年 289 人
	本品年度藥費	第一年 1.64 億元至第五年 2.76 億元
	健保財務影響	第一年 1.57 億元至第五年 2.59 億元

(2) 每人每年平均發作次數

另外，建議者針對病人急性發作次數進行敏感度分析，於低推估中假設每人每年平均發作 1.26 次；於高推估假設每人每年平均發作 1.8 次，推估結果如後：

情境	項目	2024 至 2028 年分析結果
基礎情境	本品使用人數	第一年 167 人至第五年 282 人
	本品年度藥費	第一年 1.59 億元至第五年 2.69 億元
	健保財務影響	第一年 1.53 億元至第五年 2.53 億元
低推估	本品使用人數	第一年 167 人至第五年 282 人
	本品年度藥費	第一年 1.31 億元至第五年 2.21 億元
	健保財務影響	第一年 1.26 億元至第五年 2.08 億元
高推估	本品使用人數	第一年 167 人至第五年 282 人
	本品年度藥費	第一年 1.88 億元至第五年 3.16 億元
	健保財務影響	第一年 1.8 億元至第五年 2.98 億元

● 查驗中心評估與推論

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整且多有提出推估說明，惟在推估目標族群人數規模部分及被取代品藥費估計上具有不確定性，以下為本報告對於建議者之財務影響細部評論及相關校正：

1. 臨床地位設定

在孕齡女性族群部分，本報告經諮詢專家，專家表示現有治療以生物製劑及口服 A 酸為主，經比對現行生物製劑相關的健保給付規定和本品建議給付之適應症範圍，發現本品建議給付條件未有伴隨系統性症狀包括發燒及白血球增多症等限制，可能會有不符合原先健保生物製劑給付規定的孕齡女性病人使用本品，然而考量此疾病較為罕見，病人數較少，暫不計算新增，故本報告認為本品於孕齡女性族群會取代生物製劑屬可接受範圍。

在非孕齡女性和男性族群部分，根據諮詢專家後的意見，專家表示現有的常用治療為口服 A 酸，但考量生物製劑需要事前申請，約需 2 至 3 週的時間，在這之前可能還是會使用非生物製劑的治療，且口服 A 酸藥費較低，故本報告認為本品於非孕齡女性和男性族群的臨床地位為新增屬可接受範圍。

2. 目標族群人數推估

本報告經確認建議者引用於 GPP 族群比例相關的文獻[50]，該文獻除了(von) Zumbush type GPP 族群外還有 other type GPP 族群，故認為建議指使用 (von) Zumbush type GPP 族群比例進行推估可能有低估之虞。除此以外，建議者設定的參數（總人口數、乾癬盛行率、GPP 比例...等）皆根據文獻和專家意見，但由於參數較多，在多项參數的層層折算下將會提高目標族群人數推估的不確定性，因此本報告改以健保資料庫分析結果輔以推估目標病人數。

由於現有生物製劑相關的給付規定是在 2021 年通過，本報告根據健保資料庫分析，發現該年度有使用 brodalumab 或 guselkumab 的孕齡女性 GPP 病人偏低，經諮詢臨床專家，得知此情形與臨床情況相符，但考量現有給付規定才剛通過，資料不足以推估未來情形，且本次建議給付的範圍較廣，因此，本報告於基礎分析使用 GPP 人數和建議者假設的符合本次建議給付適應症範圍比例進行目標族群人數推估，並對此不確定因素進行敏感度分析。

本報告根據健保資料庫分析中 2017 至 2021 年符合 GPP 診斷碼的人數，以線性回歸進行推估，未來五年 GPP 病人數為第一年 685 人至第五年 756 人，並參考建議者假設的符合本次建議給付適應症範圍比例為 55%，推估未來五年符合建議給付條件之 GPP 病人數為第一年 377 人至第五年 416 人，另外，根據健保

資料述分析中，孕齡女性 GPP 病人約占全體 GPP 病人的 22%，推估未來五年符合建議給付條件之孕齡女性 GPP 病人數為第一年 82 人至第五年 90 人；非孕齡女性和男性 GPP 病人數為第一年 295 人至第五年 326 人。

根據專家諮詢，疾病嚴重較低不需使用生物製劑的病人通常不會歸於急性 GPP，故本報告於基礎分析暫依建議者假設推估，並於敏感度分析假設符合建議給付條件之 GPP 病人皆會使用生物製劑，推估未來五年孕齡女性目標人數為第一年 82 人至第五年 90 人；非孕齡女性和男性目標人數為第一年 207 人至第五年 228 人。

綜上，合計未來五年（2024 至 2028 年）目標人數為第一年 288 人至第五年 318 人。

3. 本品使用人數推估

由於本品的建議給付族群範圍較現有生物製劑的條件廣，且非孕齡女性和男性 GPP 病人線前尚未有給付的生物製劑可使用（需自費），故本報告認為建議者市占率假設合理，同建議者市占率推估，未來五年本品孕齡女性使用者為第一年 29 人至第五年 63 人；非孕齡女性和男性使用者為第一年 165 人至第五年 205 人；合計第一年 194 人至第五年 268 人。

4. 本品年度藥費推估

本報告參考本品臨床試驗[12]，認為建議者假設有 34% 的病人會於一週後追加一劑，本報告認為尚屬合理；除此，本報告諮詢臨床專家，其表示成人病人在藥品使用得當的情形下，急性發作通常在一年一次左右，只有少數的病人有一年內發生數次的可能性，故認為建議者假設每人每年發生次數尚屬合理，故同建議者假設推估，結合本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.85 億元至第五年 2.56 億元。

5. 被取代品藥費推估

根據健保資料分析結果，認為建議者假設 brodalumab 和 guselkumab 各占 50% 合理。另外，經諮詢臨床專家，其表示 brodalumab 和 guselkumab 用於治療全身型急性膿疱性乾癬，同樣會依據仿單的用法及用量，故認為建議者假設之使用方法合理。此外，根據 brodalumab 和 guselkumab 臨床相關文獻，使用 brodalumab 的病人於用藥 4 週時 Clinical Global Impression of Improvement (CGI) 指標中達到改善的占比約為 65% [53]；而使用 guselkumab 的病人，於用藥 4 週的治療成功（treatment success^d）占比約為 80% [54]，由於生物製劑需要事前申請，若症狀緩

^d 治療成功是指在 Clinical Global Impression (CGI.) 中為 “very much improved”, “much improved”

解可能就無法申請成功，故本報告認為建議者假設病人皆會使用 8 週治療可能不符合健保給付規定，故參考上述文獻，假設 brodalumab 使用者有 35% 會使用八週，而 guselkumab 使用者有 20% 會使用八週。根據 brodalumab 仿單，病人接受 4 週治療會使用 4 劑，每次療程藥費約為 6 萬元，若使用 8 週則需使用 6 劑，每次療程藥費約為 9 萬元，另外，根據 guselkumab 仿單，無論病人接受 4 週或 8 週治療皆使用 2 劑，每次療程藥費約為 13 萬元，進一步結合兩藥品使用人數和每人每年平均發作次數（1.53 次），推估未來五年 brodalumab 被取代藥費為第一年 160 萬元至第五年 360 萬元；guselkumab 被取代藥費為第一年 290 萬元至第五年 630 萬元，合計被取代品藥費為第一年 450 萬元至第五年 990 萬元。

6. 財務影響推估

本報告預估本品納入給付後，未來五年對健保的財務影響約為第一年 1.8 億元至第五年 2.46 億元。

7. 敏感度分析

(1) 參考現有生物製劑使用人數推估

根據健保資料分析，2021 年有 9 位孕齡女性 GPP 病人使用 brodalumab 和 guselkumab，約為全部孕齡女性 GPP 人數的 7%，故本報告以此設定 2024 年本品目標族群於全部 GPP 病人中的比例，並假設每隔一年會以同比例增加，推算未來五年（2024 至 2028 年）本品目標族群於全部 GPP 病人中的比例為第一年 7% 至第五年 34%，推估未來五年孕齡女性目標人數為第一年 10 人至第五年 55 人，非孕齡女性和男性目標人數為第一年 36 人至第五年 200 人，合計目標人數為第一年 46 人至第五年 256 人。

市占率假設同基礎分析，推估未來五年孕齡女性本品使用人數為第一年 4 人至第五年 39 人，非孕齡女性和男性本品使用人數為第一年 29 人至第五年 180 人，合計本品使用人數為第一年 33 人至第五年 219 人。

本品與被取代品的使用方法假設同基礎分析，推估未來五年本品年度藥費為第一年 3,110 萬元至第五年 2.09 億元，被取代品藥費為第一年 55 萬元至第五年 610 萬元，對健保的財務影響約為第一年 3,050 萬元至第五年 2.03 億元。

(2) 符合建議給付條件之 GPP 病人皆會使用生物製劑

本報告參考專家意見假設符合建議給付條件之 GPP 病人皆會使用生物製劑，推估未來五年孕齡女性本品使用人數為第一年 29 人至第五年 63 人，非孕齡女性

或“minimally improved”。

和男性本品使用人數為第一年 236 人至第五年 293 人，合計本品使用人數為第一年 265 人至第五年 356 人。本品年度藥費為第一年 2.52 億元至第五年 3.4 億元，對健保的財務影響約為第一年 2.48 億元至第五年 3.3 億元。

七、經濟評估結論

- (一) 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。
- (二) 至 2023 年 2 月 6 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 等 HTA 組織查無與本品相關之公開醫療科技評估報告發表。
- (三) 財務影響

建議者主要國內外文獻和專家意見進行推估，推估未來五年（2024 至 2028 年）本品使用人數為第一年 167 人至第五年 282 人，本品年度藥費約為第一年 620 萬元至第五年 1,590 萬元，對健保藥費的財務影響約為第一年 1.53 億元至第五年 2.53 億元。

本報告認為建議者目標族群在多項參數的層層折算下具有不確定性，另外，建議者假設被取代品每人每次皆會使用 8 週，未考慮給付規定限制「每次申請以 4 週為原則，經生物製劑治療後膿疱仍持續超過 4 週可申請延長至最長 8 週」，因此有高估被取代品藥費之虞，故本報告改以健保資料庫分析和臨床相關文獻進行校正相關參數，經校正後推估未來五年（2024 至 2028 年）本品使用人數為第一年 194 人至第五年 268 人，本品年度藥費約為第一年 1.85 億元至第五年 2.56 億元，對健保藥費的財務影響約為第一年 1.8 億元至第五年 2.46 億元。

參考資料

1. Pustular psoriasis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UptoDate.
https://www.uptodate.com/contents/pustular-psoriasis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=generalized%20pustular%20psoriasis&source=search_result&selectedTitle=1~18&usage_type=default&display_rank=1. Accessed Jan 11, 2023.
2. Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(11): 1792-1799.
3. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2014; 53(6): 676-684.
4. Löfvendahl S, Norlin JM, Schmitt-Egenolf M. Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study. *Br J Dermatol* 2022; 186(6): 970-976.
5. Jin H, Cho HH, Kim WJ, et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. *J Dermatol* 2015; 42(7): 674-678.
6. Noe MH, Wan MT, Mostaghimi A, et al. Evaluation of a Case Series of Patients With Generalized Pustular Psoriasis in the United States. *JAMA Dermatol* 2022; 158(1): 73-78.
7. Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al. The Majority of Generalized Pustular Psoriasis without Psoriasis Vulgaris Is Caused by Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist. *Journal of Investigative Dermatology* 2013; 133(11): 2514-2521.
8. Iznardo H, Puig L. IL-1 Family Cytokines in Inflammatory Dermatoses: Pathogenetic Role and Potential Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci* 2022; 23(16).
9. Iznardo H, Puig L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17(2): 187-199.
10. Iznardo H, Puig L. Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9).
11. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *The Journal of Dermatology* 2018; 45(11): 1235-1270.

12. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(26): 2431-2440.
13. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol* 2013; 133(5): 1366-1369.
14. Körber A, Mössner R, Renner R, et al. Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol* 2013; 133(11): 2634-2637.
15. Twelves S, Mostafa A, Dand N, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(3): 1021-1026.
16. Ammar M, Jordan CT, Cao L, et al. CARD14 alterations in Tunisian patients with psoriasis and further characterization in European cohorts. *Br J Dermatol* 2016; 174(2): 330-337.
17. Setta-Kaffetzi N, Simpson MA, Navarini AA, et al. AP1S3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking. *Am J Hum Genet* 2014; 94(5): 790-797.
18. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol* 2020; 100(3): adv00034.
19. Pustular psoriasis: Management. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/pustular-psoriasis-management?search=generalized%20pustular%20psoriasis&source=search_result&selectedTitle=2~1&usage_type=default&display_rank=2. Accessed Jan 11, 2023.
20. 臺灣皮膚科醫學會. Consensus Statement on Management of Psoriasis. http://www.derma.org.tw/index.php?sort_no=1383033790&sort_s_no=1508124052&id=1508124216. Published 2017. Accessed Feb 7, 2023.
21. Dermatologist TACo. Treatment goals for psoriasis: The Australian Psoriasis Treatment Goals Project. <https://www.dermcoll.edu.au/wp-content/uploads/ACD-Consensus-Statement-Treatment-goals-for-psoriasis-March-2017.pdf>. Published 2017. Accessed Feb 7, 2023.
22. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4): 1029-1072.
23. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol* 2020; 183(4): 628-637.
24. Excellence NIHaC. Psoriasis: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>. Published 2017. Accessed Feb 7,

- 2023.
25. Falto-Aizpurua LA, Martin-Garcia RF, Carrasquillo OY, Nevares-Pomales OW, Sánchez-Flores X, Lorenzo-Rios D. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol* 2020; 59(3): 284-296.
 26. Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, et al. Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86(6): 1266-1274.
 27. Almutairi D, Sheasgreen C, Weizman A, Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient With Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg* 2018; 22(5): 507-510.
 28. Zheng J, Gao Y, Ding Y. Successful management of infliximab-induced generalized pustular psoriasis without therapy discontinuation in a patient with psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2019; 32(6): e13132.
 29. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(1): 81-89.e85.
 30. 衛生福利部食品衛生管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢：Spesolimab.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001210>. Accessed Feb 7, 2023.
 31. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. <https://www.whocc.no/>. Accessed Feb 15, 2023.
 32. 衛生福利部食品衛生管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed Feb 15, 2023.
 33. 衛生福利部中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46&upn=D5EBE3873A3008A4. Accessed Feb 15, 2023.
 34. 仿單：guselkumab.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D31.aspx?LicId=60001077>. Accessed Feb 7, 2023.
 35. 仿單：brodalumab.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D31.aspx?LicId=60001076>. Accessed Feb 7, 2023.
 36. Spesolimab for treating acute generalised pustular psoriasis [ID3963]. National Institute of Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10871>. Accessed Jan 9, 2023.
 37. Spesolimab for preventing generalised pustular psoriasis flares TS ID 11789.

- National Institute of Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11189>.
 Accessed Jan 9, 2023.
38. Canada's Drug and Health Technology Agency. Search-spesolimab.
<https://www.cadth.ca/search?s=spesolimab>. Accessed Feb 15, 2023.
 39. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Search-spesolimab.
<https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=spesolimab>. Accessed Feb 15, 2023.
 40. Scottish Medicines Consortium. Search-spesolimab.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=spesolimab>.
 Accessed Feb 15, 2023.
 41. Multi-Discipline Review. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761244Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed February 16, 2023.
 42. Morita A, Tsai TF, Yee EYW, et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study. *J Dermatol* 2022.
 43. Jonathan Barker, Hideki Fujita, Mark Lebwohl, et al. Systematic review of current treatments for generalized pustular psoriasis (GPP). PROSPERO: Centre for Reviews and Dissemination, University of York.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=215437.
 Published 2022. Accessed February 16, 2023.
 44. Krueger J, Puig L, Thaçi D. Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23(Suppl 1): 51-64.
 45. Kharawala S, Golembesky AK, Bohn RL, Esser D. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16(3): 239-252.
 46. Karen Ly KMB, Mary P Smith, Quinn Thibodeaux, and Tina Bhutani. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis* 2019; 2019:9: 37-42.
 47. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23(Suppl 1): 21-29.
 48. 「中華民國人口推估（2022年至2070年）」報告。國家發展委員會。
<https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70>. Accessed february 6, 2023.
 49. Chiu H-Y, Wang T-S, Chen P-H, Hsu S-H, Tsai Y-C, Tsai T-F. Psoriasis in Taiwan: From epidemiology to new treatments. *Dermatologica Sinica* 2018; 36(3): 115-123.

50. Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H, Japanese Society For Psoriasis R. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *The Journal of Dermatology* 2018; 45(3): 293-301.
51. Kotowsky N, Feldman SR, Garry EM, Valdecantos WC, Gao R, Golembesky AK. 439 Characteristics of patients with generalized pustular psoriasis compared to those with psoriasis vulgaris: A claims database study. *Journal of Investigative Dermatology* 2020; 140(7, Supplement): S58.
52. Bachelez H, Massol J, de Pouvourville G, et al. 26591 Characterization of flares in patients with generalized pustular psoriasis-A population-based study from the French National Health Data System database (SNDS). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021; 85(3): AB20.
53. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K, the Japanese Brodalumab Study G. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *British Journal of Dermatology* 2017; 176(3): 741-751.
54. Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *The Journal of Dermatology* 2018; 45(5): 529-539.

附錄

附錄一、全身型急性膿疱性乾癬成本效益文獻搜尋紀錄

8.2.4.6. Etanercept(如 Enbrel); adalimumab(如 Humira); ustekinumab(如 Stelara); secukinumab(如 Cosentyx); ixekizumab(如 Taltz); guselkumab(如 Tremfya); brodalumab(如 Lumicef); risankizumab(如 Skyrizi); certolizumab(如 Cimzia) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1、107/8/1、108/3/1、108/4/1、109/9/1、109/12/1、110/5/1、110/7/1):

用於乾癬治療部分

1. 給付條件：限符合下列(1)或(2)任一情形使用：

- (1) 用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。
 - I. 所稱”慢性”，指病灶持續至少 6 個月，且 Psoriasis area severity index (PASI) ≥ 10 (不適用 PASI 測定如膿疱性乾癬，則以範圍 $\geq 10\%$ 體表面積)。(附表二十四之二)
 - II. 頑固之掌蹠性乾癬：指非膿疱性掌蹠廣泛性角化，嚴重影響行走或日常作習，申請時需附照片以供審查。照片應包括前、後、左、右至少四張，並視需要加附頭部、掌、蹠照片。
 - III. 慢性紅皮症乾癬：範圍 $\geq 75\%$ 體表面積，病史超過 1 年，以 cyclosporin 足量 (5mg/kg/d，除非有明顯不良反應) 治療 6 個月以上，停藥未滿 3 個月即復發到 PASI > 10 或體表面積 $> 30\%$ (需經皮膚科醫師評估)，可不經照光治療，只需 methotrexate 及 acitretin 治療無效後直接申請。(101/12/1)
 - IV. 所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(I)及第(II)點情況，或 PASI 或體表面積改善 $< 50\%$ 。(101/5/1)
 - i. 治療必須包括足量之照光治療及包括以下兩種系統性治療之至少兩種，包括 methotrexate、acitretin、cyclosporin。(101/12/1)
 - ii. 治療需至少使用 3 個月，但育齡女性，得不經 acitretin 使用。
 - iii. 照光治療應依學理，如光化療法(PUVA)及窄頻 UVB(nb-UVB)必須每週至少 2 次，寬頻 UVB 併用焦油每週至少 3 次，並依學理逐漸增加至有效可忍受劑量。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。
 - iv. Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg, cyclosporin 為 2.5-5 mg/kg/d, acitretin 為 0.3-1 mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。
 - V. 所稱無法接受治療：

i.Methotrexate：指因肝功能異常或切片第三期 a 異常，經 6 個月後切片仍無改善，或第三期 b 以上之肝切片異常，病毒性肝炎帶原或腎功能異常而無法使用 methotrexate 治療者。

ii.Acitretin：指有明顯肝功能異常、高血脂無法有效控制，或 cyclosporin 有效但停藥後迅速復發，已持續使用超用 1 年，或已產生腎毒性經減量後無法有效控制者。

(2)用於全身型急性膿疱性乾癬(限經衛生主管機關核准許可證登載此適應症之藥品):經確診為全身型急性膿疱性乾癬,且符合以下所有條件者,即可申請有全身型膿疱性乾癬適應症之生物製劑,每次申請以 4 週為原則,供當次或下次發作使用,之後申請得依前次病情需要(經生物製劑治療後膿疱仍持續超過 4 週)可申請延長至最長 8 週用藥。下次申請使用,需相隔至少 12 週。(110/5/1)

I.18 歲以上且有懷孕可能之患者。

II.伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積>10%且伴隨系統性症狀包括發燒及白血球增多症等。

2.需經事前審查核准後使用：

(1)初次申請時，以 6 個月為 1 個療程，持續使用時每 6 個月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。(101/12/1)

(2)紅皮症乾癬病患以 6 個月為限，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 \geq 30%)，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制。(101/12/1)

(3)Etanercept 初期 3 個月可使用 50mg biw，之後則為 25mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。

(4)Adalimumab 初次投予為 80mg，之後則為 40mg qow，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(100/7/1)

(5)Ustekinumab：

i.初次及 4 週後投予 45mg，之後則為 45mg q12w (對於初次使用 45mg 反應不完全*，或體重大於 100 公斤病患，得初次及 4 週後投予 90mg，之後則為 90mg q12w)，且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。(101/5/1、109/9/1)

註*：治療後雖然有達成 PASI50 療效，但仍有 PASI>1，體表面積>3，或是病灶存在外露明顯部位(臉部、指甲、手部)者。

ii.若使用劑量為 90mg(含)以上，限使用 90mg(1mL)規格量。(109/9/1)

(6)Secukinumab 起始於第 0,1,2,3,4 週投予 300mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300mg (體重 \leq 60kg，投予 150 mg 的劑量)，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。

(7)Ixekizumab 起始於第 0 週投予 160 mg，接著於第 2,4,6,8,10,12 週投予 80mg，之後每 4 週投予 80mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25

療效。(107/8/1)

- (8)Guselkumab 起始於第 0 週投予 100 mg，接著於第 4 週投予 100mg，之後每 8 週投予 100mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(108/3/1)
 - (9)Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(108/4/1)
 - (10)Risankizumab 起始於第 0 週投予 150mg，接著於第 4 週投予 150mg，之後每 12 週投予 150mg。且於 16 週時，須先行評估至少有 PASI 75 療效。(109/12/1)
 - (11)Certolizumab 起始建議劑量為第 0 週、第 2 週及第 4 週各投予 400mg，之後每 2 週 200 mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不須受照光治療及其他系統性治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期申請 certolizumab。(110/7/1)
 - (12)原先使用 cyclosporin 控制有效且腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 \geq 30%)者，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制，否則下次申請應於 1 年後。
 - (13)初次申請後每 6 個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 PASI50 方可使用；其中 risankizumab 續用時，與初次治療前之療效達 PASI 75 方可使用續用；且 etanercept 再次申請時僅限使用 25mg biw 之劑量。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。(101/12/1、104/4/1、109/12/1)
- 3.使用生物製劑時，考慮其於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用 cyclosporine 及照光治療，但生物製劑療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1、105/9/1、107/8/1)
 - 4.需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：
 - (1)懷孕或正在授乳的婦女(certolizumab 除外)(110/7/1)。
 - (2)罹患活動性的感染症的病患。
 - (3)未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1)
 - (4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血病(sepsis)者。
 - (5)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)的病患。
 - (6)免疫功能不全者(immunodeficiency)。
 - 5.需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：
 - (1)不良事件，包括：
 - i.惡性腫瘤。

ii.該藥物引起的嚴重性毒性。

iii.懷孕（certolizumab 除外，其他暫時停藥即可）。(110/7/1)。

iv.嚴重的間發性感染症（intercurrent infection）（暫時停藥即可）。

(2)療效不彰：患者經過6個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達 50%。

6.暫緩續用之相關規定：(104/4/1、110/5/1)

(1)暫緩續用時機：使用生物製劑治療2年後符合 $PASI \leq 10$ 者，但有連續兩次暫緩用藥後復發病史者（停藥後6個月內 $PASI > 10$ 或 50%復發）不在此限。(110/5/1)

(2)因使用一種生物製劑治療後療效不彰($PASI > 10$)，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算2年後開始減量之時機。但因無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。(110/5/1)

7.暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50%復發(需附上次療程治療前、後，及本次照片，計算方式係以最近一次新療程開始時的 PASI 嚴重度，減去療程結束時的 PASI 嚴重度，有 50%復發)。(104/4/1、110/5/1)

8.平行轉換時機：(110/5/1)

(1)使用一種生物製劑治療後，雖 $PASI < 10$ 且有 PASI 50 療效，但治療後仍有 $PASI > 1$ 、體表面積 $> 3\%$ 或是病灶存在外露明顯部位(如頭皮、臉部、手指甲、手部)且明顯影響生活品質者，得於每半年續用申請時，平行轉用另一種生物製劑(用法用量依照仿單)，但前後所使用生物製劑之期間均應計入2年給付時間合併計算。

(2)申請此項平行轉換者，申請續用時，有效性比較基準點為此2年療程起始時之嚴重度。

◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用生物製劑申請表(105/9/1、107/8/1、110/5/1)

◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬（慢性紅皮症乾癬部分）使用生物製劑申請表(105/9/1、107/8/1)

◎附表二十四之三：乾癬面積暨嚴重度指數【Psoriasis Area Severity Index (PASI)】

◎附表二十四之四：全民健康保險乾癬(全身型急性膿疱性乾癬部分)使用生物製劑申請表(110/5/1)

附錄二、全身型急性膿疱性乾癬相對療效搜尋紀錄

PubMed		
Search number	Search Details	Results
1	Search: (generalized pustular psoriasis) OR (generalised pustular psoriasis)	1002
2	Search: spesolimab	30
3	Search: ((generalized pustular psoriasis) OR (generalised pustular psoriasis)) AND (spesolimab)	18
4	Search: ((generalized pustular psoriasis) OR (generalised pustular psoriasis)) AND (spesolimab) AND (Randomized Controlled Trial)	3
5	Search: ((generalized pustular psoriasis) OR (generalised pustular psoriasis)) AND (spesolimab) AND (Systematic Review)	0
6	Search: ((generalized pustular psoriasis) OR (generalised pustular psoriasis)) AND (spesolimab) AND (Meta-Analysis)	0
Embase		
1	'generalized pustular psoriasis' OR 'generalised pustular psoriasis'	1600
2	spesolimab	87
3	#1 AND #2	39
4	#3 AND 'randomized controlled trial'	17
5	#3 AND 'systematic review'	0
6	#3 AND 'meta-analysis'	0
Cochrane library		
1	spesolimab	29
2	#1 and CT.gov	3
3	#1 and ICTRP	4
4	#1 and PubMed	6
5	#1 and Embase	21
6	generalized pustular psoriasis	69
7	#6 AND Cochrane Reviews	1
8	#6 AND Trials	68
9	#6 and CT.gov	7
10	#6 and ICTRP	15
11	#6 and PubMed	18

12	#6 and Embase	36
----	---------------	----

附錄三、全身型急性膿疱性乾癬成本效益文獻搜尋紀錄

電子資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
CRD	2023/02/06		(generalized pustular psoriasis) AND ((Spevigo) OR (spesolimab)) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
INAHTA	2023/02/06		(generalized pustular psoriasis) AND ((Spevigo) OR (spesolimab)) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
Cochrane	2023/02/06		generalized pustular psoriasis in All Text AND (Spevigo) OR (spesolimab) in All Text AND (cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) in All Text - (Word variations have been searched)	0
PubMed	2023/02/06	1	generalized pustular psoriasis	997
		2	(zanubrutinib) OR (Brukinsa)	28
		3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	526,463
		4	1 AND 2 AND 3	0
Embase	2023/02/06		'generalized pustular psoriasis'/exp AND 'spesolimab'/exp AND ('cost consequence analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost studies')	0

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Spevigo

學名：Spesolimab

事由：

1. 有關台灣百靈佳殷格翰股份有限公司建議將新成分新藥 Spevigo[®] solution for infusion (spesolimab, 以下簡稱本品) 納入健保給付用於治療全身型膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis, GPP) 一案，民國 112 年 4 月藥品專家諮詢會議討論結論主要為考量財務衝擊大，建議以較具療效之 IL36RN 突變病人數計算。
2. 本次建議者依藥品專家諮詢會議之建議更新財務影響推估，爰此，衛生福利部中央健康保險署於民國 112 年 7 月再次委託財團法人醫藥品查驗中心就其更新之新財務影響方案進行評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 08 月 15 日

評估結論

- 一 建議者本次限縮目標族群至 IL36RN 突變者，預期本品之臨床使用地位為分別為取代 brodalumab 和 guselkumab 用於符合給付條件的孕齡女性，以及新增於符合給付條件的非孕齡女性和男性；建議者推估未來五年本品使用人數為第一年 107 人至第五年 163 人，年度藥費約為第一年 1.02 億元至第五年 1.55 億元，扣除可取代藥費後之財務影響約為第一年 0.95 億元至第五年 1.45 億元。
- 二 本報告認為建議者之推估有以下疑慮：
 - (1) 目標族群：建議者假設孕齡女性佔率為 31%，但本報告分析健保資料庫顯示約為 22%。建議者推估具 IL36RN 突變病人比例為 50%，本報告認為因各研究數據差異甚大，故仍具不確定性。
 - (2) 被取代品藥費：建議者假設每人每次用藥期間皆為 8 週，但因藥品給付規定規範每次申請 4 週為原則，故本報告認為 8 週治療期間將高估取代藥費。
- 三 除校正上述參數外，本報告另依健保資料庫分析結果校正 GPP 病人數，未來五年推估結果彙整如後表。

基礎分析		
項目	建議者推估	本報告推估
本品使用人數 (A)	107 人至 163 人	115 人至 151 人
本品年度藥費 (B)	1.02 億元至 1.55 億元	1.1 億元至 1.44 億元
可取代品藥費 (C)	680 萬元至 1,060 萬元	920 萬元至 1,200 萬元
財務影響 (D) = (B) - (C)	0.95 億元至 1.45 億元	1.01 億元至 1.32 億元
敏感度分析		
財務影響	IL36RN 突變比例調升為 75%	1.51 億元至 1.98 億元
	本品於孕齡女性市占率下修為 35%至 70%	0.85 億元至 1.22 億元
	NA	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

有關台灣百靈佳殷格翰股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Spevigo[®] solution for infusion (spesolimab, 以下簡稱本品) 納入健保給付用於治療全身型膿疱性乾癬一案，前經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2023 年 2 月完成醫療科技評估報告後，於 2023 年 4 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論主要為考量財務衝擊大，建議以較具療效之 IL36RN 突變病人數計算。

本次建議者於 2023 年 6 月函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出申覆，更新建議給付規定及提供 IL36RN 基因檢測和突變比例資料，並更新財務影響評估。爰此，健保署於 2023 年 7 月函請查驗中心就其更新之新財務影響方案進行評估，以供後續研議參考。

表一、建議者前次與本次關於本品建議之給付規定對照表

本次新建議給付規定	前次建議給付規定
<p>8.2.4.X. Spesolimab (如 Spevigo) (11X/XX/1): 用於全身型急性膿疱性乾癬治療部分:</p> <p>1. 經確診為全身型急性膿疱性乾癬，且符合以下所有條件者即可使用:</p> <p>I. GPPGA 總分≥ 3 且 GPPGA 膿疱項目分數≥ 2;</p> <p>II. 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積$\geq 10\%$。</p> <p>III. 具有 IL36RN 突變者(需檢具符合診斷之 IL36RN 檢測報告)。</p> <p>2. 每次申請參考仿單建議劑量，以一次給予 900 毫克為原則，如果在給予初始劑量的 1 週後急性發作症狀持續 (GPPGA 總分≥ 2 且 GPPGA 單項膿疱評分≥ 2)，可再給予額外一劑 900 毫克。</p>	<p>8.2.4.X. Spesolimab (如 Spevigo) (11X/XX/1): 用於全身型急性膿疱性乾癬治療部分:</p> <p>1. 經確診為全身性急性膿疱性乾癬，且符合以下所有條件者即可申請:</p> <p>I. GPPGA 總分≥ 3 且 GPPGA 膿疱項目分數≥ 2;</p> <p>II. 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積$\geq 10\%$。</p> <p>2. 每次申請參考仿單建議劑量，以一次給予 900 毫克為原則，如果在給予初始劑量的 1 週後急性發作症狀持續 (GPPGA 總分≥ 2 且 GPPGA 單項膿疱評分≥ 2)，可再給予額外一劑 900 毫克。</p>

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一)建議者推估

建議者本次參考藥品專家諮詢會議討論之建議，納入 IL36RN 突變參數更新財務影響分析資料，預估在本品納入健保給付後，未來五年(2024 年至 2028 年)本品使用人數為第一年 107 人至第五年 163 人，本品年度藥費約為第一年 1.02 億元至第五年 1.55 億元，扣除可取代藥費後對健保的財務影響約為第一年 0.95 億元至第五年 1.45 億元。

1. 臨床地位設定

建議者此次參考藥品專家諮詢會議討論建議，將 IL36RN 突變納入條件中，建議本品用於經確診為全身型急性膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis, GPP) 且符合以下三條件之病人，並預期本品將取代 brodalumab 和 guselkumab 於符合條件的孕齡女性，及新增於符合條件的非孕齡女性以及男性，對健保財務而言屬於取代及新增關係。

- (1) GPPGA 總分 ≥ 3 且膿疱項目分數 ≥ 2 ；
- (2) 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積 $>10\%$ ；
- (3) 具有 IL36RN 突變者 (需檢具符合診斷之 IL36RN 檢測報告)

2. 目標族群人數推估

建議者此次參考藥品專家諮詢會議討論建議，根據 1 篇國外文獻回顧研究[1]，表示其中收納之 1 篇國內研究顯示約有 75% 的 GPP (24/32) 病人具有 IL36RN 突變，然考量收案病人較少，可能存在選擇性偏差，故其 IL36RN 突變比例恐高於同為亞洲族群的其他研究，並推論 GPP 病人中大約 50% 具有 IL36RN 突變，再結合前次申請假設之孕齡女性目標人數、非孕齡女性及男性目標人數，重新推估未來五年孕齡女性目標人數為第一年 52 人至第五年 67 人，非孕齡女性及男性目標人數為第一年 81 人至第五年 104 人，合計目標人數為第一年 133 人至第五年 171 人。

3. 本品使用人數推估

建議者此次預期 IL36RN 突變之 GPP 病人將優先使用本品，故提高在新情境本品於孕齡女性目標族群的市占率，與非孕齡女性及男性目標族群的市占率相同，假設本品未來五年市占率為第一年 80% 至第五年 95%；據此推估未來五年本品孕齡女性使用本品人數為第一年 42 人至第五年 64 人，非孕齡女性和男性使

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用本品人數為第一年 65 人至第五年 99 人，合計本品使用人數為第一年 107 人至第五年 163 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者與前次推估邏輯相同，參考本品仿單建議用法用量，單次給予本品一劑 900 mg，若症狀持續，於一週後再給予本品一劑 900 mg；接續，根據國外文獻[2]與台灣市場調查結果顯示的 GPP 每人每年發作次數之平均數，假設 GPP 每人每年發作次數為 1.53 次。另外，參考臨床試驗中在給予初始劑量後仍持續需再接受本品 1 劑治療之比例[3]，假設有 66% 的病人每次療程使用本品 1 劑，34% 的病人每次療程使用本品 2 劑。最後根據本品建議支付價，推估未來五年本品年度藥費為第一年 1.02 億元至第五年 1.55 億元。

5. 被取代品藥費推估

建議者與前次推估邏輯相同，假設原情境 brodalumab 和 guselkumab 於孕齡女性 GPP 病人中的市占率各為 50%，推估 brodalumab 和 guselkumab 未來五年的使用人數各為第一年 21 人至第五年 32 人。另外，考量生物製劑使用族群的疾病嚴重程度較高，假設兩藥品使用者皆會使用至現有給付上限的 8 週，並參考 brodalumab 和 guselkumab 仿單，假設 brodalumab 會使用 6 劑，guselkumab 會使用 2 劑，推算 brodalumab 每次療程藥費約為 9 萬元，guselkumab 每次療程藥費約為 13 萬元。而進一步結合上述使用人數和每人每年平均發作次數（1.53 次），推估未來五年 brodalumab 被取代藥費為第一年 290 萬元至第五年 450 萬元，guselkumab 被取代藥費為第一年 400 萬元至第五年 610 萬元，合計被取代藥費為第一年 680 萬元至第五年 1,060 萬元。

6. 財務影響推估

建議者將本品年度藥費扣除被代品藥費後，預估本品納入健保給付後，對健保的財務影響約為第一年 0.95 億元至第五年 1.45 億元。

(二) 查驗中心評估與推論

本報告認為建議者推估目標族群人數規模部分及被取代品藥費估計上具有不確定性，以下為對於建議者財務影響分析之細部評論及相關校正：

1. 臨床地位設定

本報告經比對現行生物製劑相關的健保給付規定和本品建議給付適應症範

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

圍，認為建議者假設之本品於孕齡女性族群會取代生物製劑，以及於非孕齡女性和男性族群的臨床地位為新增，應屬可接受。

2. 目標族群人數推估

本報告對於建議者更新推估之評論如下：(1) 前次醫療科技報告已說明，根據健保資料庫分析，GPP 病人中孕齡女性的佔率為 22%；然此次建議者仍維持前次之假設為 31%；(2) 根據諮詢的專家表示，社團法人台灣乾癬協會提供會員 GPP 基因的固定檢測，故暫假設 GPP 病人皆會接受 IL36RN 突變檢測；(3) 建議者依文獻回顧研究假設 GPP 病人有 50% 具有 IL36RN 突變，本報告經驗證建議者引用文獻，其中 3 篇僅有亞洲人的研究中顯示約有 38.7%、60.5% 及 75% 病人具有 IL36RN 突變，平均突變率約為 58%，故認為建議者假設為可接受，然考量該參數具有不確定性，本報告暫以建議者之假設進行基礎分析，並進行敏感度分析。

綜合上述假設，推估未來五年孕齡女性目標人數為第一年 41 人至第五年 45 人，非孕齡女性和男性目標人數為第一年 103 人至第五年 114 人，合計目標人數第一年 144 人至第五年 159 人。

3. 本品使用人數推估

根據本品臨床試驗次族群分析[4]，有無 IL36RN 突變的病人使用本品後達到主要和次要臨床試驗指標的比例分別為：(1) 有 IL36RN 突變約 67% (2/3)，(2) 無 IL36RN 突變約 60% (6/10)，兩者比例相近且人數較少；據此，本報告認為較沒有明確證據支持 IL36RN 突變之 GPP 病人將優先使用本品，建議者於孕齡女性市占率假設具有不確定性，故於基礎分析維持建議者原假設，並另進行敏感度分析。而非孕齡女性以及男性 GPP 病人目前尚未有給付的生物製劑可使用(需自費)，故本報告認為建議者非孕齡女性及男性市占率假設合理，同建議者假設推估。

綜合上述假設，推估未來五年本品於孕齡女性使用者為第一年 33 人至第五年 43 人；以非孕齡女性和男性使用者為第一年 83 人至第五年 108 人，合計本品使用人數為第一年 115 人至第五年 151 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者此部分推估假設與前次報告相同，本報告認為建議者假設合理。以建議者假設進行推估，推估未來五年本品年度藥費為第一年 1.1 億元至第五年 1.44 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 被取代品藥費推估

前次醫療科技報告已說明，根據 brodalumab 和 guselkumab 臨床相關文獻，使用 brodalumab 的病人於用藥 4 週時 Clinical Global Impression of Improvement (CGI) 指標中達到改善的占比約為 65%[5]；而使用 guselkumab 的病人，於用藥 4 週的治療成功 (treatment successd) 占比約為 80%[6]，但由於生物製劑需要事前申請，若症狀緩解可能就無法申請成功，故本報告認為建議者假設病人皆會使用 8 週治療可能與健保給付規定不相符，故參考上述文獻，假設 brodalumab 使用者有 35% 會使用 8 週，而 guselkumab 使用者有 20% 會使用 8 週。而根據 brodalumab 仿單，病人接受 4 週治療會使用 4 劑，每次療程藥費約為 6 萬元，若使用 8 週則需使用需使用 6 劑，每次療程藥費約為 9 萬元，另外，根據 guselkumab 仿單，無論病人接受 4 週或 8 週治療皆使用 2 劑，每次療程藥費約為 13 萬元，進一步結合兩藥品使用人數和每人年平均發作次數 (1.53 次)，推估未來五年 brodalumab 被取代藥費為第一年 350 萬元至第五年 450 萬元，guselkumab 被取代藥費為第一年 570 萬元至第五年 750 萬元，合計被取代品藥費為第一年 920 萬元至第五年 1,200 萬元。

6. 其他醫療費用推估

根據諮詢的專家表示，目前社團法人台灣乾癬協會有提供會員 GPP 基因的固定檢測，本報告考量在本品給付後，該檢測費用可能將轉移健保給付，然考量 IL36RN 突變為單點突變，其基因檢測費用會增加些微的財務影響，然檢測費用相較本品藥費影響有限，故本報告於此暫不納入財務影響的估算。

7. 財務影響推估

建議者預估本品納入給付後，未來五年對健保的財務影響約為第一年 1.01 億元至第五年 1.32 億元。

8. 敏感度分析

(1) 參考國內文獻假設具有 IL36RN 突變病人比例

本報告參考 1 篇國內研究[7]，假設 GPP 病人約有 75% 具有 IL36RN 突變，推估未來五年本品使用人數為第一年 173 人至第五年 227 人，本品年度藥費約為第一年 1.65 億元至第五年 2.16 億元，對健保的財務影響約為第一年 1.51 億元至第五年 1.98 億元。

(2) 參考前次本品醫療科技報告假設本品於孕齡女性的市占率

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告參考前次本品醫療科技報告中本品於孕齡女性的市占率，假設未來五年本品於孕齡女性的市占率為第一年 35%至第五年 70%，推估未來五年本品使用人數為第一年 97 人至第五年 140 人，本品年度藥費約為第一年 0.92 億元至第五年 1.33 億元，對健保的財務影響約為第一年 0.85 億元至第五年 1.22 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Prinz JC, Choon SE, Griffiths CEM, et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2023; 37(2): 256-273.
2. Bachelez H, Massol J, de Pouvourville G, et al. 26591 Characterization of flares in patients with generalized pustular psoriasis; A population-based study from the French National Health Data System database (SNDS). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021; 85(3): AB20.
3. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(26): 2431-2440.
4. Morita A, Tsai T-F, Yee EYW, et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study. *The Journal of Dermatology* 2023; 50(2): 183-194.
5. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K, the Japanese Brodalumab Study G. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *British Journal of Dermatology* 2017; 176(3): 741-751.
6. Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *The Journal of Dermatology* 2018; 45(5): 529-539.
7. Wang T-S, Chiu H-Y, Hong J-B, Chan C-C, Lin S-J, Tsai T-F. Correlation of IL36RN mutation with different clinical features of pustular psoriasis in Chinese patients. *Archives of Dermatological Research* 2016; 308(1): 55-63.