

喜開悅 75mg 針筒裝注射劑 (SKYRIZI 75mg / 0.83ml Pre-filled syringe)

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	SKYRIZI 75mg / 0.83ml Pre-filled syringe	成分	Risankizumab
建議者	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	75 mg/0.83 mL；針筒裝注射劑；每盒包含 2 個預填式注射器		
主管機關許可適應症	適合接受全身性治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	同上。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，如附錄一。		
建議療程	建議劑量為 150 mg (注射兩針 75 mg)，在第 0 週、第 4 週和之後每 12 週投予。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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，建議 ustekinumab (L04AC05)、guselkumab (L04AC16)及 adalimumab (L04AB04) 為主要的療效參考品，其中 guselkumab 與本品同屬 IL-23 抑制劑。另外，我國健保給付用於治療中重度乾癬之其他生物製劑則為潛在的療效參考品，包括 secukinumab、ixekizumab、etanercept 和 brodalumab。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性(人體健康)：(詳如內文表四至表十五整理)

本報告共納入 3 項第三期、雙盲、隨機分派直接比較試驗，UltIMMa-1、UltIMMa-2

及 IMMvent 的 2 篇文獻及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究。

1. UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗皆為針對適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，2 項試驗之共同主要療效指標結果皆顯示，risankizumab 受試者達 PASI 90 和 sPGA 0 或 1 分的療效反應比例在 16 週顯著高於 ustekinumab。而試驗第 52 週，不論在 PASI 75、PASI 90、PASI 100、sPGA 0 或 1、sPGA 0、DLQI 0 或 1 和 PSS 0 等療效指標，皆顯示 risankizumab 組的治療反應率統計上顯著優於 ustekinumab 組。
2. IMMvent 試驗共分為兩個階段，第一階段(Part A)為期 16 週，比較 risankizumab 和 adalimumab 的相對療效，第二階段(Part B)為第 16 週至第 44 週，原本在 adalimumab 治療組別的受試者，若第 16 週的治療反應達 PASI 90 則繼續以 adalimumab 治療；若治療反應介於 PASI 50 和 PASI 90 之間，則重新隨機分派至兩治療組別；若治療反應小於 PASI 50，則直接轉換成 risankizumab 治療。整體而言，risankizumab 相較於 adalimumab 有較高比例的受試者於試驗第 16 週達 PASI 90 和 sPGA 0 或 1 分，且兩組具統計顯著差異；而重新隨機分派至 risankizumab 組的受試者於試驗第 44 週其療效亦統計上顯著優於 adalimumab。
3. Sawyer 等人於 2019 年發表之網絡統合分析比較全身性治療生物製劑和非生物製劑之間用於中重度斑塊性乾癬的短期相對療效。評估的藥品包括 IL-17 抑制劑(brodalumab、ixekizumab 及 secukinumab)、IL-23 抑制劑(guselkumab、risankizumab 及 tildrakizumab)、IL-12/23 抑制劑(ustekinumab)、TNF 抑制劑(infliximab、etanercept、certolizumab pegol、adalimumab)、PDE4 抑制劑(apremilast) 和 dimethyl fumarate。結論顯示 brodalumab、ixekizumab、risankizumab 和 guselkumab 具有較佳的短期治療效果，惟需要長期的治療效果分析以了解不同生物製劑誘導治療期之後的療效差異。

四、醫療倫理：目前無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘錄病人團體之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益

1. 建議者提供之本土經濟評估報告係採用健保署觀點，執行本品用於治療中度至重度乾癬病人之成本效用分析(cost-utility analysis)，評估期間為終身，以經健康生活品質校正人年 (quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs) 為健康效果指標，並考量各生物製劑之藥費、門診、檢查及副作用處理費等成本參數，且 QALYs 與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。分析結果顯示，相較於建議之核價參考品 guselkumab，本品多獲得 0.17 個 QALY，需多花 14.88 萬元，遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為新台幣 862,609 元，建議者認為本品是符合成本效益的治療選擇。本報告認為此份報告的研究主題與設計大致合宜，且採用的假設與參數多有詳細說明及提供文獻來源，然而，模型架構尚未能充分反映臨床實務，且部分引用國外研究之參數未提供反應國情之合理與適

當說明；整體而言，本報告認為建議者之成本效益推估結果資訊尚稱充分。

2. 加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆建議收載使用於中重度或重度斑塊性乾癬(plaque psoriasis)病人，主要是認為本品可提供臨床多一項藥品治療之選擇，但前提為本品之藥價不得高於目前已給付於相同臨床地位之藥品，才同意納入給付。

六、財務影響

1. 建議者假設本品納入給付後將取代目前已給付用於治療乾癬的 7 種生物製劑，並參考文獻資料推估國人乾癬盛行率以人數，並自行假設本品及取代品之市佔率，以及以維持劑量療程藥費推估各藥品之年度藥費，以此預估本品若納入給付後之使用人數第一年為 309 人至第五年 2,432 人，整體財務影響為第一年約 1,200 萬元至第五年約 9,700 萬元。
2. 本報告認為建議者提出之財務影響分析可能具有高度不確定性，包含在各藥品市佔率推估未提供明確及合理之說明，且藥費計算上僅納入維持期藥費，未考量誘導期藥費等。
3. 而本報告另外重新利用健保資料庫分析各生物製劑之乾癬治療人數及市佔率，以建議者提出的本品市佔率假設，重新估算本品使用病人數及藥費，並以本品可能會取代現有乾癬生物製劑之情境，以及本品僅取代 IL 抑制劑之情境，分別進行財務影響推估，兩情境推估結果詳如內文說明，本報告重新估算後認為本品若納入健保給付後各年會約增加 500 至 4,500 人左右使用本品。預估未來 5 年財務影響為第 1 年約增加約 1.5 億元至第 5 年約增加 4.7 億元。本報告再次說明考量國內流行病學資料尚顯不足，乾癬處方型態複雜，且可使用本品之病人數成長率亦有不確定性，綜上，因許多參數估計具有不確定性，應謹慎解釋預算影響分析結果。
4. 參考加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 之評估報告內容，若我國相關審議會議決議本品核定的每療程花費不得高於目前相同治療地位之每療程花費，則預期對健保之財務影響將有限。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 109 年 5 月份藥品專家諮詢會議之初核價格更新財務影響推估，預期未來 5 年財務影響為第 1 年約 1.27 億元至第 5 年約 1.71 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	參考品 3
商品名	Skyrizi 喜開悅	Tremfya 特諾雅	Humira 復邁	Stelara 喜達諾
主成分/ 含量	Risankizumab 75 mg	Guselkumab 100 mg	Adalimumab 40 mg	Ustekinumab 45 mg
劑型/包 裝	皮下注射劑	預填充式注射劑	注射劑	預填充式注射劑
WHO / ATC 碼	L04AC18	L04AC16	L04AB04	L04AC05
主管機關 許可適應 症	適合接受全身性治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。	適用於治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人。	對其他全身性治療，包括 cyclosporine、MTX 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人病人。	<ol style="list-style-type: none"> 適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(18 歲(含)以上)。 適用於治療對光療法或其他全身性治療無法有效控制或無法耐受之中至重度斑塊性乾癬青少年患者(12 歲(含)以上)。
健保給付 條件	擬訂中	參考附錄一	參考附錄一	參考附錄一
健保給付 價	擬訂中	71,713 元	13,646 元	98,741 元
仿單建議 劑量與用 法	建議劑量為 150 mg (注射兩針 75 mg)，以皮下注射	每次 100 mg，以皮下注射方式投予。	初始劑量為 80 mg，之後每次 40 mg，以皮下注射	皮下注射投予。體重 100 公斤以下每次投予 45

	方式投予		方式投予。	mg；體重 100 公斤以上每次 90 mg。
療程	在第 0 週、第 4 週和之後每 12 週投予 150 mg。	於第 0 週、第 4 週和之後每 8 週投予 100 mg。	初始劑量 80 mg，接著初始劑量 1 週後開始每隔一周注射 40 mg。	於第 0 週、第 4 週和之後每 12 週投予 45 mg 或 90 mg。
每療程 花費	擬訂中	第 1 年約 57 萬元 第 2 年約 43 萬元	第 1 年約 38 萬元 第 2 年約 35 萬元	第 1 年約 49 萬元 第 2 年約 49 萬元
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：	✓ （同藥理作用： IL-23 抑制劑）			
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。				

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）	於民國 108 年 5 月 28 日公告。 CADTH 建議給付 risankizumab 用於「適合接受全身性治療或照光治療的中、重度斑塊性乾癬成年病人」，條件為給付方式與其他已給付用於治療中重度斑塊性乾癬的生物製劑相似且藥品計畫花費不超過已給付的最低價生物製劑，若病人在治療後第 16 週療效未達 PASI 75，則應予以停藥。
PBAC（澳洲）	截至民國 108 年 10 月 18 日止查無公開摘要文件，但已於民國 108 年 7 月的 PBAC 會議建議以事前審查的方式，依照最低成

	<p>本法收載 risankizumab 用於治療中至重度斑塊性乾癬。</p>
<p>NICE (英國)</p>	<p>於民國 108 年 8 月 21 日公告。 NICE 建議 risankizumab 可作為成人斑塊性乾癬的治療選項，乾癬的嚴重程度需符合 PASI \geq 10 分且 DLQI 大於 10 分，且病人需對 cyclosporine、methotrexate 和照光治療等全身性治療無效或無法耐受或具有禁忌症。若接受治療至第 16 週時療效未達 PASI 75 或是未達 PASI 50 合併 DLQI 改善 5 分，則須予以停藥。除此之外，廠商需依照商業協議供給藥品。</p>

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。

【喜開悅 75mg 針筒裝注射劑】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 109 年 07 月 16 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

乾癬(psoriasis)為一種免疫媒介(immune-mediated)的慢性發炎疾患，病徵主要發生在皮膚、關節或指甲，不具傳染性。乾癬的皮膚病灶(skin lesions)可為局部性(localized)或全身性(generalized)，大部分為對稱且通常界線清楚明顯(sharply demarcated)，具有紅色的丘疹(papules)或斑塊(plaques)，上面通常覆蓋一層白色的鱗屑(scales)。臨床上乾癬的型態可分為斑塊性乾癬(plaque psoriasis 或 psoriasis vulgaris)、反轉型乾癬(inverse psoriasis)^a、紅皮型乾癬(erythrodermic psoriasis)、膿皰性乾癬(pustular psoriasis)、滴狀乾癬(guttate psoriasis)，其中最常見的型態為斑塊性乾癬[1-3]。

乾癬的誘發因素包括皮膚外傷(例如抓傷、穿孔或紋身)、曬傷、吸菸、酒精成癮、咽喉鏈球菌感染(streptococcal throat infection)、壓力、氣候、人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、產後荷爾蒙變化等。另外全身性吸收藥品如β阻斷劑(β blocker)、鋰(lithium)、抗瘧疾藥品(antimalarial)、非類固

^a 又稱屈曲性乾癬(flexural psoriasis)或擦爛性乾癬(intertriginous psoriasis)，主要發生在皮膚皺褶及易受磨擦的部位，例如腹股溝、生殖器或腋下。

醇消炎止痛藥(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、tetracycline 等亦可能誘發乾癬的發生[4, 5]。乾癬的誘發主要是因為漿細胞樣樹突狀細胞(plasmacytoid dendritic cells, pDC)被活化，並促使一系列的促發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokines)被分泌，包括腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干擾素 γ (interferon- γ , INF- γ)、介白素(interleukin, IL)-17、IL-22、IL-23 和 IL-1 β 等。目前許多的生物製劑皆以抑制上述細胞激素的發炎途徑來達到控制乾癬的效果[6, 7]。

參考台灣皮膚科醫學會(Taiwan Dermatological Association, TDA)於 2017 年出版的乾癬治療共識，用來評估乾癬嚴重度的臨床工具包括乾癬面積嚴重度指數(psoriasis area severity index, PASI)、病灶佔身體體表面積(body surface area, BSA)、醫師全球評估(physician's global assessment, PGA)和皮膚學生活品質量表(dermatology life quality index, DLQI)。輕度乾癬定義為 BSA < 10% 或 PASI < 10 分和 DLQI < 10 分；中至重度乾癬定義為 BSA \geq 10% 或 PASI \geq 10 分或 DLQI \geq 10 分。若 PASI 分數降低 75% (PASI 75)或是降低 50% (PASI 50)且合併生活品質改善，則視為有效治療[8]。

根據英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)於 2019 年更新的乾癬臨床治療途徑，輕度乾癬的治療首選為局部外用製劑(topical therapy)，我國 TDA 乾癬治療共識所列的局部外用製劑包括皮質類固醇(corticosteroid)、維生素 D 類似物(vitamin D analogue)^b、tazarotene 和調磷酸酶抑制劑(calcineurin inhibitor)^c。若診斷為中至重度乾癬或是局部外用製劑控制不佳，則可選擇照光治療(phototherapy)或全身性治療(systemic therapy)，或是先經照光治療無效再選用全身性治療。照光治療一般分為窄頻紫外線 B(narrow-band ultraviolet B, nbUVB)和長波紫外線光化治療(psoralen-ultraviolet A, PUVA)^d；而全身性治療則可分為非生物製劑(non-biological therapy)和生物製劑(biological therapy)。非生物製劑的藥品選擇包括 methotrexate、acitretin 和 cyclosporine，當上述藥品治療無效或病人無法耐受時可改以 apremilast、dimethyl fumarate^e或全身性生物製劑治療[8, 9]。

根據我國的健保給付規定，生物製劑的使用限照光治療無效及至少 2 種全身性非生物製劑治療無效，或因醫療因素而無法接受全身性治療者。目前我國有給付用於治療乾癬之生物製劑包括 etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab、guselkumab 和 brodalumab[10]。另外，參考美國皮膚醫學會(American Academy of Dermatology Association, AAD)與美國國家乾癬基

^b 例如 calcipotriol 和 calcitriol。

^c 例如 pimecrolimus 和 tacrolimus。

^d 台灣所用的感光藥品為 8-methoxypsoralen。

^e 我國健保未給付 apremilast；dimethyl fumarate 則限用於復發型多發性硬化症。

金會(National Psoriasis Foundation, NPF)於 2019 年聯合出版的乾癬生物製劑治療指引，建議 risankizumab 可單獨用於治療中至重度斑塊型乾癬成年病人(證據等級 I; 建議強度 B)^f，於第 0、4 週和之後每 12 週以 150 mg 皮下注射(證據等級 I; 建議強度 A)^g，惟此指引發表時美國食品藥物管理署(U.S. Food and Drug Administration, FDA)尚未核准此藥品[11]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Skyrizi (risankizumab)為一種人類免疫球蛋白 G1 (IgG1)單株抗體，會與 IL-23 細胞激素的 p19 次單元以高度親和力選擇性結合，並抑制其與 IL-23 受體複合體的交互作用。衛生福利部食品藥物管理署核發之適應症為「適合接受全身性治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人」。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)的 2019 年 ATC/DDD Index 中，查無 risankizumab。在預計於 2020 年施行的新 ATC 碼索引中，則可查得其 ATC 碼為 L04AC18，屬於 L04A 免疫抑制劑(immune suppressants)分類中的 L04AC 介白素抑制劑(interleukin inhibitors)，此一分類包含 16 種成分，分別為 daclizumab、basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、brodalumab、ixekizumab、sarilumab、sirukumab、guselkumab 和 tildrakizumab，其中於我國具上市許可且適應症包含乾癬的藥品包括 ustekinumab、secukinumab、brodalumab、ixekizumab 和 guselkumab[12, 13]。

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」網頁中，以「乾癬」、「牛皮癬」為關鍵字於適應症欄位進行檢索，註銷狀態設定為「未註銷」，劑型限「注射劑型」，許可證種類設為「菌疫」，查詢到的藥品成分包括 etanercept、adalimumab、certolizumab、ustekinumab、secukinumab、brodalumab、ixekizumab 和 guselkumab^h。其中除了 certolizumab 目前健保僅給付用於類風溼性關節炎外，其他成分皆已給付用「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」，完整之乾癬健保給付規定請參考附錄一[10, 14]。

綜合上述資訊以及健保給付之相關規定，所有具乾癬適應症之生物製劑皆與

^f 證據等級 I:代表證據品質良好，證據來自病人導向實證(patient-oriented evidence);建議強度 B：建議基於不一致或品質有限的病人導向實證。

^g 建議強度 A：建議基於一致且品質良好的病人導向實證。

^h 根據建議者資料，本品業於 2019 年 8 月 15 日取得中重度斑塊性乾癬許可適應症，許可證字號為「衛部菌疫輸字第 001109 號」，但截至此醫療科技評估報告完成日尚無法於「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」網頁中查詢到本品資料。

本品的治療地位相近，因此本報告建議 etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab、brodalumab、guselkumab 皆為可能的療效參考品，其中，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，建議 ustekinumab (L04AC05)與 guselkumab (L04AC16)及 adalimumab (L04AB04) 為主要的療效參考品，詳如表三整理。另，本報告進一步參考各生物製劑的藥品機轉，etanercept 和 adalimumab 屬於 TNF- α 抑制劑；ustekinumab 屬於 IL-12/IL-23 抑制劑；secukinumab、ixekizumab 和 brodalumab 屬於 IL-17A 抑制劑ⁱ；guselkumab 與本案申請藥品則同屬於 IL-23 抑制劑。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[10, 14]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^j	劑型	單位含量	健保現行 給付條件
L04AB01 Etanercept	1. 適用於對其他全身性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 或光化療法(PUVA))無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。 2. 適用於對其他全身性治療或光化療法無法有效控制或無法耐受之6歲以上兒童及青少年的重度乾癬。	凍晶注射劑	25 mg	請參考附錄一。
		注射劑	50 mg/mL	
L04AB04 Adalimumab	乾癬：對其他全身性治療，包括 cyclosporine、MTX 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人病人。	注射劑	50 mg/mL	請參考附錄一。
L04AC05 Ustekinumab	1. 適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(18歲(含)以上)。 2. 適用於治療對光療法或其他全身性治療無法有效控制或無法耐受之中	預充填式注射劑	45 mg	請參考附錄一。

ⁱ Secukinumab 和 ixekizumab 抑制 IL-17A，brodalumab 則抑制 IL-17 receptor A。

^j 僅摘錄與乾癬相關之適應症。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^j	劑型	單位含量	健保現行 給付條件
	至重度斑塊性乾癬青少年患者(12歲(含)以上)。			
L04AC10 Secukinumab	斑塊性乾癬：治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者。	注射液劑	150 mg/mL	請參考附錄一。
		凍晶乾粉注射劑		
L04AC12 Brodalumab	治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。	凍晶注射劑	210 mg	請參考附錄一。
L04AC13 Ixekizumab	斑塊性乾癬：治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者。	注射劑	80 mg	請參考附錄一。
L04AC16 Guselkumab	適用於治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人。	預充填式注射劑	100 mg/mL	請參考附錄一。
L04AC18 Risankizumab	適合接受全身性治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。	皮下注射劑	75 mg/0.83 mL	本案申請藥品

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 Library/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)	於 2019 年 5 月 28 日公告。
PBAC (澳洲)	截至 2019 年 10 月 18 日止查無公開摘要文件，但已於 2019 年 7 月的 PBAC 會議同意收載。

NICE (英國)	於 2019 年 8 月 21 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。於 2019 年 10 月 7 日公告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2019 年 9 月 17 收到建議者完整資料光碟一份。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [15]

2019 年 10 月 5 日，於加拿大 CADTH 的共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)頁面，以「risankizumab」為關鍵字進行檢索，查詢到 1 筆於 2019 年 5 月 28 日公告的 CDR 審議結果。該份報告之療效相關內容重點摘錄如後。

1. 加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)建議

CDEC 建議給付 risankizumab 用於「適合接受全身性治療或照光治療的中、重度斑塊性乾癬成年病人」，但須符合下列給付條件：

- (1) 給付方式與其他已給付用於治療中重度斑塊性乾癬的生物製劑相似。
- (2) 若病人在第 16 週顯示對 risankizumab 無治療反應，則應予以停藥。治療反應定義為達 PASI 75。
- (3) Risankizumab 的藥品計畫花費(drug plan cost)不能超過已給付用於中重度斑塊性乾癬的最低價生物製劑。

2. 療效評估相關建議理由

- (1) 根據 4 項隨機對照試驗(UltIMMa-1 試驗、UltIMMa-2 試驗、IMMhance 試驗、IMMvent 試驗)結果，在第 16 週的誘導治療期間(induction period)，risankizumab 相較於安慰劑、ustekinumab 和 adalimumab 具有顯著較佳的皮膚病灶清除(skin clearance)表現¹。在 UltIMMa-1 和 UltIMMa-2 試驗中，risankizumab 優於 ustekinumab 的 PASI 90 療效結果持續至第 52 週。在 IMMvent 試驗中，對誘導治療期間以 adalimumab 治療成效不佳而改以 risankizumab 治療 28 週的病人，相較於持續使用 adalimumab 治療的病人有較佳的 PASI 90 表現。

¹ PASI 分數降低 90% (PASI 90)以及健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)改善。

- (2) 根據 CADTH 納入評估的 2 項間接比較研究(indirect treatment comparison, ITC)，顯示 risankizumab 在 PASI 75 和 PASI 90 的短期(10 至 16 週)誘導治療反應與 ixekizumab、brodalumab 和 guselkumab 相似，並且優於安慰劑、apremilast、etanercept、adalimumab、ustekinumab、infliximab 和 secukinumab。然而 risankizumab 缺乏與其他 IL-23 抑制劑、guselkumab 或 IL-17 抑制劑的直接比較實證，且除了 ustekinumab 和 adalimumab 之外，risankizumab 與其他生物製劑的長期相對療效及相對安全性尚不明確。最後，此兩項間接比較研究並未評估健康相關生活品質。

3. 臨床實證考量

- (1) Risankizumab 為加拿大第二個上市的 IL-23 抑制劑，第一個為 guselkumab，然而目前無直接比較臨床試驗證明 risankizumab 的療效優於 guselkumab，2 項間接比較研究則顯示兩者無統計顯著差異。
- (2) CDEC 指出目前沒有臨床實證有超過 52 週的比較，然而斑塊性乾癬為需要終身治療的疾病，因此 risankizumab 相較於其他生物製劑的長期治療效益及安全性具不確定性。
- (3) CDEC 認同目前 PASI 90 為中重度斑塊性乾癬的皮膚病灶清除標準指標，然而並非所有的生物製劑皆有此療效結果可供比較，因此在執行間接比較研究時，PASI 75 為唯一可以進行比較的療效指標。

4. 病人參與資訊(patient input)

參與的病人團體分別為 Arthritis Consumer Experts (ACE)和 Canadian Psoriasis Network (CPN)，其中 CPN 彙整了 Canadian Skin Patient Alliance (CSPA) 和 Canadian Association of Psoriasis (CAPP)的意見。病人團體的意見摘要如下：

- (1) 根據 CPN/CSPA/CAPP 的病人意見調查，74%的病人認為其乾癬的狀況為無法控制。除了斑塊性乾癬的身體症狀外，病人回報許多精神和情緒的相關影響，較常被提到的影響包括感到挫折、尷尬、焦慮和憂鬱。
- (2) 兩個病人團體共同都有提到的意見包括希望能有更有效的藥品；另外由於不同病人間的治療效果不一，因而希望能有更多的替代治療選擇；以及不同病人間所經歷的藥品副作用不同，其中 ACE 的病人意見表示對於現今生物製劑長期使用相關的副作用而感到擔憂。
- (3) 病人希望能多一個治療選項以充分控制或消除症狀，例如搔癢、脫屑、疼痛、流血和脫皮，並且不希望有副作用。

(二) PBAC (澳洲) [16]

2019年10月5日，於澳洲PBAC的公開摘要文件(Public Summary Documents)頁面中以「risankizumab」為關鍵字進行檢索，截至2019年10月18日止，查無公開摘要文件。

本報告進一步檢索PBAC會議(PBAC Meeting)的建議結果(PBAC Outcomes)，於2019年7月的正面建議(positive recommendation)清單中查詢到1筆相關資料。PBAC建議以事前審查(authority required)的方式，依照最低成本法(cost-minimisation basis)收載risankizumab用於治療中至重度斑塊性乾癬。

(三) NICE (英國) [17]

2019年10月5日，於英國NICE的科技評價指引(Technology Appraisal Guidance)頁面中以「risankizumab」為關鍵字進行檢索，查詢到1筆於2019年8月21日公告的醫療科技評估報告。療效之相關內容重點摘要如後。

1. NICE 建議

NICE建議risankizumab可作為成人斑塊性乾癬的治療選項，但須符合下列條件：

- (1) 疾病須為嚴重，定義為PASI \geq 10分且DLQI大於10分^m。
- (2) 對其他全身性治療無效、無法耐受或具有禁忌症，包括cyclosporine、methotrexate和照光治療。
- (3) 廠商依照商業協議(commercial arrangement)供給藥品。

另外，若以risankizumab治療至第16週但無法有效控制乾癬時，則須予以停藥，治療有效的定義為與開始治療相比，PASI score改善75% (PASI 75)ⁿ或是與開始治療相比，PASI score改善50% (PASI 50) 並合併DLQI改善5分。

當使用PASI進行乾癬嚴重程度評估時，醫療專業人員須考慮病人的膚色對PASI分數的影響，並進行適當的調整^o。

以DLQI評估時，醫療專業人員需考慮任何身體上、心理上、知覺或學習障

^m 雖然NICE所寫為重度(severe)乾癬，但其所定義之PASI標準與我國健保給付規定所訂之中重度乾癬相同，惟我國無訂定DLQI之標準。

ⁿ a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started

^o 深色皮膚者其PASI分數可能會被低估。

礙，或是否因溝通困難影響進而對 DLQI 的評估結果造成影響。

2. 療效評估相關建議理由

Risankizumab 預期可做為其他已被 NICE 建議使用於治療重度斑塊性乾癬之生物製劑替代藥品。臨床試驗(UltIMMa-1、UltIMMa-2 和 IMMvent 試驗)顯示 risankizumab 療效優於 adalimumab 和 ustekinumab。間接比較研究則顯示 risankizumab 可能能夠提供與 guselkumab 相近的健康效益，且相較於其他生物製劑有較佳的 PASI 改善。

3. 臨床實證考量

在具直接比較的隨機對照試驗方面，委員會認為以 PASI 90 作為主要療效指標對病人而言尤其重要，並認同 risankizumab 的療效優於 adalimumab 和 ustekinumab。而在網絡統合分析研究方面，實證資料審查團隊(Evidence Review Group, ERG)認為廠商所執行的文獻搜尋策略、納入文獻的方法學品質以及網絡統合分析的方法學皆為適當的，因此委員會同意 ERG 的意見而認為此間接比較適合用於決策。根據網絡統合分析結果，risankizumab 在 PASI 75 的療效表現與 guselkumab 相近，且 PASI 100 的療效表現也與 PASI 75 的結果一致，安全性方面也顯示 risankizumab 與其他生物製劑的表現近似，因此委員會總結認為 risankizumab 能夠提供與 guselkumab 相近的臨床效益，與其他生物製劑的臨床效益也相似甚至更佳。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭) [18]

2019 年 10 月 8 日，於蘇格蘭 SMC 網站以「risankizumab」為關鍵字進行檢索，查詢到 1 筆於 2019 年 10 月 7 日公告的醫療科技評估報告。療效之相關內容重點摘要如後。

A. SMC 建議

SMC 建議有條件給付 risankizumab 用於治療適合接受全身性治療的中重度斑塊性乾癬成年病人。給付條件限用於以傳統全身性治療失敗，或是對其不耐受或有禁忌症者。全身性治療包括 cyclosporine、methotrexate 和照光治療。

B. 療效相關建議理由

根據 UltIMMa-1、UltIMMa-2 和 IMMvent 試驗結果，在改善成人中至重度斑塊性乾癬症狀的療效上，risankizumab 優於安慰劑、TNF 抑制劑和 IL-12/23 抑制劑。

C. 臨床實證考量

廠商申請 risankizumab 用於傳統全身性治療無效、不耐受或具禁忌症的中重度斑塊性乾癬，然臨床試驗中的受試者使用條件較所申請的藥品治療地位廣。試驗受試者不需要是傳統全身性治療無效、不耐受或具禁忌症的病人，因此僅有一部份的病人以至少一種傳統全身性治療藥品治療失敗。根據不同次族群分析結果顯示，risankizumab 皆具有一致性的療效結果，包括先前接受過不同程度的全身性治療族群，惟次族群分析缺乏足夠的統計檢定力，因此評讀其結果時宜謹慎。

UltIMMa-1/2 試驗和 IMMvent 試驗的試驗長度分別有 52 週和 44 週，並顯示 risankizumab 在維持治療期仍具有治療效果，然乾癬為慢性反覆發作的疾病，因此更長的追蹤臨床數據可提供更多資訊。IMMhance 試驗為一尚在進行中的安慰劑對照隨機對照試驗，其療效會持續追蹤至 156 週。

縱使 risankizumab 已有與兩個活性對照藥品直接比較的臨床試驗，但仍缺乏和其他治療選項的直接比較實證，因此需透過網絡統合分析研究(network meta-analysis, NMA)來評估相對療效。整體而言，間接比較結果為可接受的，惟研究具有下列限制：

- a. 臨床試驗的受試者條件較廠商所申請的治療地位廣，因此 NMA 結果是否能反映以傳統全身性治療藥品治療失敗受試者的效應值(effect size)和相對差異則具有不確定性。
- b. 受試者基期資料(baseline characteristic)具有異質性(heterogeneity)，包括年齡、體重、疾病持續時間和 DLQI 分數。
- c. 不同試驗的 PASI 嚴重度以及評估時間並不相同，因此結果可能會被干擾(confounded result)。

D. 參考品

參考品為其他核准用於治療成人中至重度斑塊性乾癬的生物製劑，包括 adalimumab、brodalumab、certolizumab pegol、etanercept、guselkumab、infliximab、ixekizumab、secukinumab、tildrakizumab 和 ustekinumab。

E. 病人和照護者意見

意見提供主要來自 Psoriasis Association and the Psoriasis and Psoriatic Alliance (PAPAA)。病人意見重點摘要如下：

- a. 乾癬為影響病人生活終生的疾病，由於疾病的病灶會影響外觀，因此也會影響病人的社交，尤其是當乾癬發生於手、腳、臉和生殖器時更為令人困擾。
- b. 雖然乾癬的治療已較為進步，但總有部分病人對現有的治療無效，這些病人需要更多的治療選擇。
- c. Risankizumab 可提供另外一個治療選擇以改善部分病人的生活品質。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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	中、重度乾癬成年病人
Intervention	Risankizumab
Comparator	安慰劑或全身性治療生物製劑
Outcome	PASI、PGA 和 DLQI
Study design	系統性文獻回顧(systematic review, SR)、統合分析研究(meta-analysis, MA)、隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 9 月 18 日，以「risankizumab」和「psoriasis」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

2019 年 9 月 18 日以相關關鍵字進行文獻檢索，於 Cochrane Library 得到 15 筆資料；PubMed 得到 8 筆資料；Embase 得到 11 筆資料。排除掉重複之文獻後共有 27 篇文獻，經逐筆文獻標題和摘要閱讀後進一步排除與所設 PICOS 不符的研究、缺乏間接比較之系統性文獻回顧、僅與 adalimumab 比較之統合分析研究、臨床第一期或第二期之隨機對照試驗、探討不同劑量療效安全性的臨床二/三期

隨機對照試驗、僅分析 IL-23p19 抑制劑的統合分析研究以及尚未發表於期刊或尚在進行之隨機對照試驗。最後共納入 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究，以及共 3 項隨機對照試驗的 2 篇文獻。以下重點摘要各試驗及研究內容。

A. 隨機對照試驗：UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗[19-21]

a. 試驗設計

UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗為兩個相同試驗設計之多國多中心、雙盲、安慰劑對照和活性藥品對照之臨床第三期 RCT，分別於澳洲、奧地利、比利時、加拿大、捷克、法國、德國、日本、墨西哥、波蘭、葡萄牙、南韓、西班牙和美國共 139 個試驗中心執行。受試者的納入條件為中至重度慢性斑塊性乾癬成年病人(合併與不合併乾癬性關節炎)^p，病人須為適合接受全身性治療或照光治療者。UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗分別納入 506 名和 491 名受試者，並按照體重和先前是否使用 TNF 抑制劑分層，以 3：1：1 的比例隨機分派至 150 mg risankizumab 組、45 mg 或 90 mg ustekinumab 組^q和安慰劑組。

試驗共分為兩個階段，第一個階段(part A)按隨機分派結果進行為期 16 週的治療；而第 16 週至第 52 週(part B)，原本在安慰劑的治療組別則會轉換以 risankizumab 治療。

試驗的共同主要療效指標(co-primary endpoint)為受試者第 16 週達 PASI 90 的比例，以及 sPGA (static physician's global assessment)分數達 0 或 1 分^r的比例。次要療效指標(secondary endpoint)則包括第 12 週、16 週或第 52 週受試者達 PASI 100、DLQI 分數 0 或 1 分、乾癬症狀評估量表(Psoriasis Symptom Scale, PSS)^s分數 0 分、PASI 75 及 PSS 改善分數的受試者比例。所有療效評估指標皆以意向治療族群(intention to treat, ITT)分析。

b. 受試者基期資料(baseline demographics and characteristics)

大致上 UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗各治療組別的受試者基期資料分布平均，且與近期的乾癬臨床試驗大致一致。納入試驗的受試者大部分為男性(UltIMMa-1 試驗：71%；UltIMMa-2 試驗：68%)。綜合兩個試驗來看，受試者的平均 PASI 分數為 20 ± 7 分。另外，UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗分別有 70%和 67%的病人先前接受過全身性治療，其中接受非生物製劑的全身性治療比例分別有 52%和 47%，接受生物製劑治療的比例分別為 34%和 41%。完整

^p 疾病至少穩定持續 6 個月，病灶 BSA 至少 10%，PASI 分數至少達 12 分且 PGA 分數≥3 分。

^q Ustekinumab 依照仿單，體重 100 kg 以下給予 45 mg，體重 100 kg 以上給予 90 mg。

^r 即皮膚病灶完全清除或幾乎清除。

^s PSS 為 4 項目病人自述結果(patient-reported outcome)，用於評估皮膚疼痛、發紅、搔癢以及燒灼感的嚴重程度。

的受試者基期資料請參考表四。

c. 相對療效結果

在 UltIMMa-1 試驗的第 16 週，risankizumab 組和安慰劑組分別有 229 名 (75.3%) 和 5 名 (4.9%) 的受試者達 PASI 90，安慰劑校正差值為 70.3% (95% CI: 64.0 to 76.7; $p < 0.0001$)；ustekinumab 組則有 42 名 (42.0%) 受試者達 PASI 90，ustekinumab 校正差值為 33.5% (95% CI: 22.7 to 44.3; $p < 0.0001$)。在 UltIMMa-2 試驗的第 16 週，risankizumab 組和安慰劑組分別由 220 名 (74.8%) 和 2 名 (2.0%) 受試者達 PASI 90，安慰劑校正差值為 72.5% (95% CI: 66.8 to 78.2; $p < 0.0001$)；ustekinumab 組則有 47 名 (47.5%) 受試者達 PASI 90，ustekinumab 校正差值為 27.6% (95% CI: 16.7 to 38.5; $p < 0.0001$)。

在 UltIMMa-1 試驗的第 16 週，risankizumab 組和安慰劑組分別有 267 名 (87.8%) 和 8 名 (7.8%) 受試者達 sPGA 分數 0 或 1，安慰劑校正差值為 79.9% (95% CI: 73.5 to 86.3; $p < 0.0001$)；ustekinumab 組則有 63 名 (63.0%) 受試者達 sPGA 分數 0 或 1，ustekinumab 校正差值為 25.1% (95% CI: 15.2 to 35.0; $p < 0.0001$)。在 UltIMMa-2 試驗的第 16 週，risankizumab 組和安慰劑組分別由 246 名 (83.7%) 和 5 名 (5.1%) 受試者達 sPGA 分數 0 或 1，安慰劑校正差值為 78.5% (95% CI: 72.4 to 84.5; $p < 0.0001$)；ustekinumab 組則有 61 名 (61.6%) 受試者達 sPGA 分數 0 或 1，ustekinumab 校正差值為 22.3% (95% CI: 12.0 to 32.5; $p < 0.0001$)。

Risankizumab 受試者達 PASI 和 sPGA 療效反應的比例在 16 週後仍持續增加。不論在 PASI 75、PASI 90、PASI 100、sPGA 0 或 1、sPGA 0、DLQI 0 或 1 和 PSS 0 等療效指標，皆顯示 risankizumab 組在第 52 週的治療反應率顯著優於 ustekinumab 組。UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗的完整療效結果請參考表五和表六。

d. 相對安全性結果

整體而言，risankizumab 組、安慰劑組、ustekinumab 組和安慰劑轉 ustekinumab 組的治療後出現之不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAE) 發生率近似。在 Part A 試驗期間，發生頻率較高的不良事件為上呼吸道病毒感染、上呼吸道感染、乾癬和腹瀉；在 Part B 試驗期間，發生頻率較高的不良事件為上呼吸道病毒感染、上呼吸道感染、泌尿道感染、流感和頭痛。UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗安全性結果請參考表七和表八。

e. 小結

根據試驗結果，risankizumab 相較於安慰劑和 ustekinumab 在治療中至重度

斑塊性乾癬有較佳的療效。TEAE 發生率在各治療組別間則無差異。

表四 受試者基期資料[19]

	UltIMMa-1 試驗			UltIMMa-2 試驗		
	Risankizumab (n=304)	Ustekinumab (n=100)	安慰劑 (n=102)	Risankizumab (n=294)	Ustekinumab (n=99)	安慰劑 (n=98)
性別， n (%)						
男性	212 (70)	70 (70)	79 (77)	203 (69)	66 (67)	67 (68)
女性	92 (30)	30 (30)	23 (23)	91 (31)	33 (33)	31 (32)
種族， n (%)						
白人	200 (66)	74 (74)	71 (70)	255 (87)	91 (92)	87 (89)
黑人或非洲裔美國人	10 (3)	1 (1)	1 (1)	10 (3)	2 (2)	2 (2)
亞洲人	86 (28)	22 (22)	28 (27)	25 (9)	4 (4)	7 (7)
其他	8 (3)	3 (3)	2 (2)	4 (1)	2 (2)	2(2)
體重， kg (SD)	87.8 (22.9)	88.9 (22.9)	88.8 (20.2)	92.2 (21.7)	91.9 (21.4)	92.2 (20.0)
≤ 100 kg， n (%)	226(74)	74 (74)	76 (75)	203 (69)	69 (70)	67 (68)
> 100 kg， n (%)	78 (26)	26 (26)	26 (25)	91 (31)	30 (30)	31 (32)
身體質量指數(BMI)， kg/m ² (SD)	29.9 (6.9)	29.8 (6.9)	29.5 (6.4)	31.1 (7.1)	30.9 (6.8)	31.0 (5.8)
具有乾癬性關節炎(確診或疑似)， n (%)	85 (28)	23 (23)	36 (35)	74 (25)	27 (27)	32 (33)
PASI， 分數(SD)	20.6 (7.7)	20.1 (6.8)	20.5 (6.7)	20.5 (7.8)	18.2 (5.9)	18.9 (7.3)
sPGA						
中度， n (%)	256 (84)	85 (85)	86 (84)	228 (78)	81 (82)	77 (79)
重度， n (%)	48 (16)	15 (15)	16 (16)	66 (22)	18 (18)	21 (21)
乾癬病灶 BSA， % (SD)	26.2 (15.4)	25.2 (14.7)	27.9 (17.2)	26.2 (15.9)	20.9 (12.1)	23.9 (15.7)

	UltIMMa-1 試驗			UltIMMa-2 試驗		
	Risankizumab (n=304)	Ustekinumab (n=100)	安慰劑 (n=102)	Risankizumab (n=294)	Ustekinumab (n=99)	安慰劑 (n=98)
DLQI, 分數 (SD)	13.0 (7.0)	13.6 (7.3)	12.3 (6.2)	13.5 (7.4)	11.7 (6.6)	12.9 (6.7)
先前使用任何生物製劑, n (%)	104 (34)	30 (30)	40 (39)	118 (40)	43 (43)	42 (43)
TNF 抑制劑, n (%)	67 (22)	19 (19)	22 (22)	67 (23)	24 (24)	26 (27)
非 TNF 抑制劑, n (%)	54 (18)	17 (17)	24 (24)	75 (26)	31 (31)	25 (26)

表五 UltIMMa-1 試驗療效結果[19]

	RIS (n=304)	UST (n=100)	安慰劑 (n=102)	安慰劑轉 RIS (n=97)	與 UST 差值 (95% CI)	與安慰劑差值 (95% CI)
第 16 週達 PASI 90	229 (75.3%)	42 (42.0%)	5 (4.9%)	NA	33.5% (22.7 to 44.3) ¹	70.3% (64.0 to 76.7) ¹
第 16 週達 sPGA 0 或 1	267 (87.8%)	63 (63.0%)	8 (7.8%)	NA	25.1% (15.2 to 35.0) ¹	79.9% (73.5 to 86.3) ¹
第 16 週達 sPGA 0	112 (36.8%)	14 (14.0%)	2 (2%)	NA	22.9% (14.3 to 31.6) ¹	34.7% (28.6 to 40.8) ¹
第 16 週達 PASI 100	109 (35.9%)	12 (12.0%)	0	NA	23.8% (15.5 to 32.1) ¹	35.5% (30.0 to 41.0) ¹
第 16 週達 DLQI 0 或 1	200 (65.8%)	43 (43.0%)	8 (7.8%)	NA	23.0% (11.9 to 34.0) ¹	57.9% (50.4 to 65.3) ¹
第 16 週達 PSS 0	89 (29.3%)	15 (15.0%)	2 (2.0%)	NA	14.3% (5.8 to 22.8) ²	27.1% (21.2 to 32.9) ¹
第 52 週達 PASI 90	249 (81.9%)	44 (44.0%)	NA	76 (78.4%)	38.3% (27.9 to 48.6) ¹	NA
第 52 週達 PASI 100	171 (56.3%)	21 (21.0%)	NA	53 (54.6%)	35.1% (25.7 to 44.6) ¹	NA
第 52 週達 sPGA 0	175 (57.6%)	21 (21.0%)	NA	53 (54.6%)	36.5% (27.0 to 45.9) ¹	NA
第 12 週達 PASI 75	264 (86.8%)	70 (70.0%)	10 (9.8%)	NA	17.0% (7.4 to 26.6) ³	76.9% (70.1 to 83.8) ¹
第 12 週達 sPGA 0 或 1	250 (82.8%)	65 (65.0%)	9 (8.8%)	NA	17.3% (7.3 to 27.3) ⁴	73.3% (66.4 to 80.3) ¹

	RIS (n=304)	UST (n=100)	安慰劑 (n=102)	安慰劑轉 RIS (n=97)	與 UST 差值 (95% CI)	與安慰劑差值 (95% CI)
第 16 週 PSS 變化，平均(SD)	-5.6 (0.2)	-4.4 (0.3)	0.2 (0.3)	NA	-1.2 (-1.9 to -0.4)	-5.8 (-6.5 to -5.0) ¹

¹p<0.0001 ; ²p=0.0010 ; ³p=0.0005 ; ⁴p=0.0007

RIS: risankizumab; UST: ustekinumab; PASI: Psoriasis Area and Severe Index; sPGA: static Physician's Global Assessment; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; NA: not applicable

表六 UltIMMa-2 試驗療效結果[19]

	RIS (n=294)	UST (n=99)	安慰劑 (n=98)	安慰劑轉 RIS (n=94)	與 UST 差值 (95% CI)	與安慰劑差值 (95% CI)
第 16 週達 PASI 90	220 (74.8%)	47 (47.5%)	2 (2.0%)	NA	27.6% (16.7 to 38.5) ¹	72.5% (66.8 to 78.2) ¹
第 16 週達 sPGA 0 或 1	246 (83.7%)	61 (61.6%)	5 (5.1%)	NA	22.3% (12.0 to 32.5) ¹	78.5% (72.4 to 84.5) ¹
第 16 週達 sPGA 0	150 (51.0%)	25 (25.3%)	3 (3.1%)	NA	26.3% (16.1 to 36.4) ¹	47.5% (40.9 to 54.2) ¹
第 16 週達 PASI 100	149 (50.7%)	24 (24.2%)	2 (2.0%)	NA	27.0% (17.0 to 37.0) ¹	48.2% (41.9 to 54.6) ¹
第 16 週達 DLQI 0 或 1	196 (66.7%)	46 (46.5%)	4 (4.1%)	NA	20.2% (9.1 to 31.4) ²	62.2% (55.5 to 68.9) ¹
第 16 週達 PSS 0	92 (31.3%)	15 (15.2%)	0	NA	16.1% (7.5 to 24.8) ³	31.2% (25.7 to 36.6) ¹
第 52 週達 PASI 90	237 (80.6%)	50 (50.5%)	NA	80 (85.1%)	30.2% (19.6 to 40.9) ¹	NA
第 52 週達 PASI 100	175 (59.5%)	30 (30.3%)	NA	63 (67.0%)	29.5% (18.9 to 40.1) ¹	NA
第 52 週達 sPGA 0	175 (59.5%)	30 (30.3%)	NA	63 (67.0%)	29.5% (18.9 to 40.1) ¹	NA
第 12 週達 PASI 75	261 (88.8%)	69 (69.7%)	8 (8.2%)	NA	19.2% (9.5 to 28.8%) ¹	80.2% (73.7 to 86.7) ¹
第 12 週達 sPGA 0 或 1	242 (82.3%)	64 (64.6%)	9 (9.2%)	NA	18.0% (7.8 to 28.3) ³	72.9% (65.7 to 80.0) ¹
第 16 週 PSS 變化，平均(SD)	-6.4 (0.2)	-5.6 (0.3)	-0.0 (0.3)	NA	-0.8 (-1.6 to -0.1)	-6.4 (-7.1 to -5.6)

¹p<0.0001 ; ²p=0.0004 ; ³p=0.0006

RIS: risankizumab; UST: ustekinumab; PASI: Psoriasis Area and Severe Index; sPGA: static Physician's Global Assessment; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PSS: Psoriasis Symptom Scale; NA: not applicable

表七 UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗在 Part A 治療後出現之不良事件(treatment-emergent adverse events) [19]

	UltIMMa-1 試驗			UltIMMa-2 試驗		
	Risankizumab (n=304)	Ustekinumab (n=100)	安慰劑 (n=102)	Risankizumab (n=294)	Ustekinumab (n=99)	安慰劑 (n=98)
任何不良事件	151 (49.7%)	50 (50.0%)	52 (51.0%)	134 (45.6%)	53 (53.5%)	45 (45.9%)
嚴重不良事件(serious adverse events)	7 (2.3%)	8 (8.0%)	3 (2.9%)	6 (2.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)
重度不良事件(severe adverse events)	6 (2.0%)	3 (3.0%)	5 (4.9%)	7 (2.4%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)
因不良事件停藥	2 (0.7%)	2 (2.0%)	4 (3.9%)	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)
感染	75 (24.7%)	20 (20.0%)	17 (16.7%)	56 (19.0%)	20 (20.2%)	9 (9.0%)
嚴重感染	1 (0.3%)	3 (3.0%)	0	3 (1.0%)	1 (1.0%)	0
開放性結核病(active tuberculosis)	0	0	0	0	0	0
潛伏性結核病(latent tuberculosis)	0	0	0	0	0	0
判定(adjudicated)重大心血管不良事件	0	0	0	0	0	0
惡性腫瘤	1 (0.3%)	0	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
排除非黑色素瘤皮膚癌之惡性重流	0	0	0	0	0	0
嚴重過敏反應(serious hypersensitivity)	0	0	0	0	0	0
死亡 (包含非治療後出現之死亡)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0

表八 UltIMMa-1 試驗和 UltIMMa-2 試驗在 Part B 治療後出現之不良事件(treatment-emergent adverse events) [19]

	UltIMMa-1 試驗			UltIMMa-2 試驗		
	Risankizumab (n=297)	Ustekinumab (n=99)	安慰劑 (n=97)	Risankizumab (n=291)	Ustekinumab (n=99)	安慰劑 (n=94)

	UltIMMa-1 試驗			UltIMMa-2 試驗		
	Risankizumab (n=297)	Ustekinumab (n=99)	安慰劑 (n=97)	Risankizumab (n=291)	Ustekinumab (n=99)	安慰劑 (n=94)
任何不良事件	182 (61.3%)	66 (66.7%)	65 (67.0%)	162 (55.7%)	70 (74.5%)	61 (64.9%)
嚴重不良事件(serious adverse events)	16 (5.4%)	4 (4.0%)	3 (3.1%)	13 (4.5%)	4 (4.3%)	3 (3.2%)
重度不良事件(severe adverse events)	13 (4.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	5 (1.7%)	1 (1.1%)	5 (5.3%)
因不良事件停藥	0	0	0	2 (0.7%)	2 (2.1%)	2 (2.1%)
感染	112 (37.7%)	41 (41.4%)	34 (35.1%)	101 (34.7%)	46 (48.9%)	34 (36.2%)
嚴重感染	2 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0	0
開放性結核病(active tuberculosis)	0	0	0	0	0	0
潛伏性結核病(latent tuberculosis)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
判定(adjudicated)重大心血管不良事件	0	0	0	2 (0.7%)	0	0
惡性腫瘤	0	0	1 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
排除非黑色素瘤皮膚癌之惡性腫瘤	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
嚴重過敏反應(serious hypersensitivity)	0	0	0	0	0	0
死亡(包含非治療後出現之死亡)	0	0	0	1 (0.3%)	0	0

B. 隨機對照試驗：IMMvent 試驗[22, 23]

a. 試驗設計

IMMvent 試驗為一多國多中心、雙盲、活性藥品對照之臨床第三期 RCT，分別於加拿大、捷克、德國、芬蘭、法國、墨西哥、波蘭、葡萄牙、瑞典、台灣和美國共 66 個試驗中心執行。受試者的納入條件為中至重度慢性斑塊性乾癬成年病人(合併與不合併乾癬性關節炎)[†]，病人須為適合接受全身性治療或照光治療者。試驗共納入 605 名受試者，並按照體重和先前是否使用 TNF 抑制劑分層，以 1：1 的比例隨機分派 risankizumab 組和 adalimumab 組。

試驗共分為兩個階段，第一階段(Part A)為期 16 週，比較 risankizumab 和 adalimumab 的相對療效。第二階段(part B)為第 16 週至第 44 週，原本在 adalimumab 治療組別的受試者，若第 16 週的治療反應達 PASI 90 則繼續以 adalimumab 治療；若治療反應介於 PASI 50 和 PASI 90 之間，則重新隨機分派至兩治療組別；若治療反應小於 PASI 50，則直接轉換成 risankizumab 治療。

Part A 的共同主要療效指標為第 16 週達 PASI 90 的受試者比例以及達 sPGA 0 或 1 的受試者比例，次要療效指標包括第 16 週達 PASI 75、PASI 100 的受試者比例。而針對 Part B 重新隨機分派的受試者，主要療效指標為第 44 週達 PASI 90 的受試者比例，次要療效指標則為第 44 週達 PASI 100 的受試者比例。所有療效評估指標皆以 ITT 分析。

b. 受試者基期資料

依照隨機分派結果，risankizumab 組和 adalimumab 組各有 301 名和 304 名受試者，97%的受試者皆有完成 part A 並進入 part B，其中有 53 名受試者於第 16 週時重新隨機分派至 risankizumab 組，56 名受試者則分派至 adalimumab 組。

整體而言，兩治療組別的基期資料良好平衡，平均 PASI 分數為 20 ± 7 分。Risankizumab 和 adalimumab 組分別有 69%和 65%的受試者先前接受過全身性治療，其中分別有 48%和 49%的受試者曾接受非生物製劑的全身性治療。詳細的受試者基期資料請參考表九。

表九 受試者基期資料[22]

	Risankizumab (n=301)	Adalimumab (n=304)
年齡，歲 (SD)	45.3 (13.8)	47.0 (13.1)

[†] 疾病至少穩定持續 6 個月，病灶 BSA 至少 10%，PASI 分數至少達 12 分且 PGA 分數 \geq 3 分。

	Risankizumab (n=301)	Adalimumab (n=304)
性別，n (%)		
女性	91 (30)	92 (30)
男性	210 (70)	212 (70)
種族，n (%)		
白人	245 (81)	263 (87)
亞洲人	41 (14)	35 (11)
黑人或非洲裔美國人	11 (4)	6 (2)
其他	4 (1)	-
體重，kg (SD)	88.8 (23.1)	91.4 (24.6)
體重>100 kg	82 (27)	87 (29)
BMI，kg/m ² (SD)	30.2 (7.9)	30.8 (7.4)
乾癬性關節炎，n (%)	23 (7.6)	37 (12.2)
PASI，平均 (SD)	20.0 (7.5)	19.7 (7.5)
sPGA，n (%)	58 (19)	58 (19)
BSA，% (SD)	26.5 (17)	25.5 (17)
接受過生物製劑治療，n (%)	118 (39)	111 (37)
接受過 TNF 抑制劑治療*，n (%)	44 (15)	45 (15)
接受過非 TNF 抑制劑治療，n (%)	95 (32)	83 (27)
接受過 IL-12/IL-23 抑制劑治療，n (%)	32 (12)	21 (7)
接受過 IL-17 抑制劑治療，n (%)	60 (20)	64 (21)

*不包含 adalimumab

c. 相對療效結果

於試驗第 16 週，risankizumab 組和 adalimumab 組分別有 218 名(72%)和 144 名(47%)受試者達 PASI 90，校正後差值為 24.9% (95% CI: 17.5 to 32.4; p<0.0001)；另外兩組分別有 252 名(84%)和 183 名(60%)受試者達 sPGA 分數達 0 或 1，校正後差值為 23.3% (95% CI: 16.6 to 30.1; p<0.0001)。

在 Part B 的重新隨機分派受試者中，分派至 risankizumab 組和分派至 adalimumab 組於第 44 週分別有 35 名(66%)和 12 名(21%)受試者達 PASI 90，校正後差值為 45.0% (95% CI: 28.9 to 61.1; p<0.0001)。完整的療效結果請參考表十和表十一。

另外，原本以 adalimumab 治療但因第 16 週治療反應未達 PASI 50 而轉換以 risankizumab 的組別，在第 44 週分別有 61% (23/38) 的受試者達 PASI 90；63% (24/38)的受試者達 sPGA 0 或 1 分。而因治療效果達 PASI 90 以上而維持以

adalimumab 治療的組別，其治療效果則大致維持至試驗第 44 週，惟此部分未呈現相關數據可供參考。

表十 第 16 週療效結果[22]

	Risankizumab (n=301)	Adalimumab (n=304)	校正後差值 (95% CI)	p 值
PASI 90	218 (72%)	144 (47%)	24.9% (17.5 to 32.4)	<0.0001
sPGA 0 或 1	252 (84%)	183 (60%)	23.3% (16.6 to 30.1)	<0.0001
PASI 100	120 (40%)	70 (23%)	16.7% (9.5 to 23.9)	<0.0001
sPGA 0	124 (41%)	71 (23%)	17.7% (10.4 to 24.9)	<0.0001
PASI 75	273 (91%)	218 (72%)	18.9 % (13.0 to 24.9)	<0.0001)

表十一 第 44 週重新隨機分派受試者之療效結果[22]

	Risankizumab (n=53)	Adalimumab (n=56)	校正後差值 (95% CI)	p 值
PASI 90	35 (66%)	12 (21%)	45.0% (28.9 to 61.1)	<0.0001
sPGA 0 或 1	39 (74%)	19 (34%)	38.9% (22.0 to 55.8)	<0.0001
PASI 100	21 (40%)	4 (7%)	32.8% (18.8 to 46.9)	<0.0001
sPGA 0	21 (40%)	4 (7%)	32.8% (18.8 to 46.9)	<0.0001
PASI 75	48 (91%)	26 (46%)	44.2% (29.2 to 59.2)	<0.0001)

d. 相對安全性結果

整體而言，試驗組與對照組發生不良事件的比例皆不高。Part A 部分發生率較高的不良事件上呼吸道病毒感染、上呼吸道感染和頭痛；Part B 部分發生率較高的不良事件上呼吸道病毒感染、上呼吸道感染、支氣管炎、泌尿道感染、關節痛、背痛和頭痛。詳細的安全性結果請參考表十二和表十三。

表十二 第 16 週治療後出現之不良反應[22]

n (%)	Risankizumab (n=301)	Adalimumab (n=304)
任何不良事件	168 (56)	173 (57)
藥品相關不良事件	55 (18)	61 (20)
嚴重(serious)不良事件	10 (3)	9 (3)
藥品相關嚴重不良事件	2 (1)	4 (1)
重度(severe)不良事件	10 (3)	10 (3)
因不良事件停藥	4 (1)	6 (2)
感染	88 (29)	74 (24)
嚴重感染	1 (<1)	1 (<1)

n (%)	Risankizumab (n=301)	Adalimumab (n=304)
伺機性感染	0	1 (<1)
開放性結核病	0	0
潛伏性結核病	0	0
嚴重過敏反應	0	0
判定重大心血管不良事件	1 (<1)	0
肝事件(Hepatic events)	5 (2)	3 (1)
惡性腫瘤	1 (<1)	1 (<1)
排除非黑色素瘤皮膚癌之惡性腫瘤	1 (<1)	1 (<1)
死亡(包含非治療後出現之死亡)	1 (<1)	2 (1)

表十三 16 週至 44 週治療後出現之不良反應[22]

n (%)	原治療組	重新隨機分派		ADA 無效	ADA 有效
	RIS (n=294)	RIS (n=53)	ADA (n=56)	RIS (n=38)	ADA (n=144)
任何不良事件	188 (64)	40 (75)	37 (66)	23 (61)	98 (68)
藥品相關不良事件	66 (22)	16 (30)	12 (21)	8 (21)	28 (19)
嚴重(serious)不良事件	12 (4)	3 (6)	2 (4)	4 (11)	5 (3)
藥品相關嚴重不良事件	4 (1)	1 (2)	0	2 (5)	1 (1)
重度(severe)不良事件	14 (5)	3 (6)	5 (9)	4 (11)	6 (4)
因不良事件停藥	5 (2)	0	3 (5)	1 (3)	1 (1)
感染	119 (40)	25 (47)	18 (32)	15 (39)	68 (47)
嚴重感染	3 (1)	2 (4)	0	2 (5)	2 (1)
伺機性感染	2 (1)	0	0	0	0
開放性結核病	0	0	0	0	0
潛伏性結核病	1 (<1)	1 (2)	0	1 (3)	0
嚴重過敏反應	0	0	0	0	0
判定重大心血管不良事件	0	0	0	1 (3)	0
肝事件(Hepatic events)	8 (3)	1 (2)	4 (7)	0	6 (4)
惡性腫瘤	2 (1)	0	0	0	0
排除非黑色素瘤皮膚癌之惡性腫瘤	1 (1)	0	0	0	0
死亡(包含非治療後出現之死亡)	0	0	0	0	0

RIS: risankizumab; ADA: adalimumab

e. 小結

整體而言，risankizumab 相較於 adalimumab 有較顯著達皮膚病灶清除的療效，

且從 adalimumab 換成 risankizumab 治療並沒有額外的安全性疑慮。

C. 系統性文獻回顧/網絡統合分析研究：Sawyer et al., 2019[24]

此篇統合分析研究目的為比較全身性治療生物製劑和非生物製劑之間用於中重度斑塊性乾癬的短期相對療效。評估的藥品包括 IL-17 抑制劑(brodalumab、ixekizumab、secukinumab)、IL-23 抑制劑(guselkumab、risankizumab、tildrakizumab)、IL-12/23 抑制劑(ustekinumab)、TNF 抑制劑(infliximab、etanercept、certolizumab pegol、adalimumab)、PDE4 抑制劑(apremilast)和 dimethyl fumarate，本報告將重點摘錄 risankizumab 與我國健保給付規定可用於治療乾癬的生物製劑相對療效結果^u。

系統性文獻回顧所採資料庫包括 MEDLINE、MEDLINE In-Process、Embase 和 Cochrane Library)，檢索 2000 年 1 月 1 日至 2018 年 11 月 22 日的隨機對照試驗，最後共納入 77 項 RCT (34,816 名病人)。統合分析採貝氏網絡統合分析方法 (Bayesian network meta-analysis)，以隨機效益多項概似模式 (random-effects multinomial likelihood model)、機率連結函數 (probit link) 和 統合回歸 (meta-regression) 校正治療誘導期 (induction period) 時不同試驗之間，在不同 PASI 分數下安慰劑相較於治療介入的治療反應 (placebo response) 變異。

根據研究結果，經安慰劑校正基礎值分析 (placebo-adjusted base-case analysis)，所有生物製劑的療效皆優於安慰劑。Ixekizumab、brodalumab、risankizumab 和 guselkumab 皆在不同 PASI 改善程度顯示最大的治療效果 (treatment effect)，在 PASI 100 尤為明顯。相較於安慰劑，risankizumab 達病灶完全清除 (PASI 100) 的需治療病人數 (number needed to treat, NNT) 為 3 人。詳細結果請參考表十四。

不同生物製劑的間接比較部分，分析結果顯示 risankizumab 在 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 的療效顯著優於 secukinumab 和 ustekinumab，但與 brodalumab、ixekizumab 和 guselkumab 相比則無統計顯著差異。詳細間接比較結果請參考表十五。

根據此篇 NMA 的結論，brodalumab、ixekizumab、risankizumab 和 guselkumab 具有較佳的短期治療效果，惟需要長期的治療效果分析以了解不同生物製劑誘導治療期之後的療效差異。

^u Tildrakizumab 尚無具有我國上市許可；infliximab 核准之適應症未包含乾癬；certolizumab 具有乾癬適應症但健保尚未給付用於治療乾癬；apremilast 和 dimethyl fumarate 則非生物製劑。

表十四 各生物製劑相較於安慰劑於不同 PASI 改善程度的治療效果[24]

生物製劑	RR vs. 安慰劑，中位數(95% CrI)				PASI 100 NNT (95% CrI)
	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	
Brodalumab	6.52 (3.39 to 14.63)	16.26 (7.07 to 42.54)	62.34 (22.61 to 188.04)	398.09 (124.07 to 1348.07)	2.60 (1.71 to 4.72)
Ixekizumab	6.54 (3.39 to 14.75)	16.42 (7.10 to 43.31)	63.73 (22.91 to 194.67)	415.97 (127.94 to 1436.99)	2.49 (1.66 to 4.43)
Secukinumab	6.37 (3.36 to 13.91)	15.36 (6.89 to 38.40)	55.07 (21.08 to 155.69)	313.68 (104.99 to 976.56)	3.30 (2.02 to 6.53)
Guselkumab	6.45 (3.37 to 14.30)	15.85 (6.99 to 40.62)	58.89 (21.90 to 173.16)	356.00 (114.80 to 1173.71)	2.90 (1.83 to 5.52)
Risankizumab	6.53 (3.39 to 14.68)	16.32 (7.08 to 42.86)	62.89 (22.72 to 191.53)	405.52 (125.87 to 1392.95)	2.55 (1.69 to 4.62)
Ustekinumab	5.82 (3.23 to 117.73)	12.80 (6.25 to 28.47)	38.74 (16.84 to 94.52)	168.83 (66.89 to 444.05)	6.14 (3.17 to 14.57)
Adalimumab	5.84 (3.23 to 11.83)	12.88 (6.27 to 28.87)	39.22 (16.98 to 96.43)	172.50 (67.93 to 456.20)	6.01 (3.13 to 14.09)
Etanercept 50 mg/週	4.11 (2.66 to 6.76)	7.10 (4.30 to 12.37)	14.86 (8.45 to 27.43)	38.52 (20.58 to 75.53)	27.40 (10.16 to 92.68)
Etanercept 100 mg/週	4.92 (2.96 to 8.83)	9.50 (5.22 to 18.28)	23.35 (11.87 to 47.69)	75.41 (36.11 to 161.84)	13.87 (6.00 to 39.80)

RR: risk ratio; CrI: credible interval; NNT: number needed to treat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

表十五 各生物製劑的 PASI 75、PASI 90、PASI 100 的間接比較結果[24]

介入治療	比較品	RR 中位數 (95% CrI)		
		PASI 75	PASI 90	PASI 100
Brodalumab	Risankizumab	1 (0.95 to 1.04)	0.99 (0.9 to 1.09)	0.98 (0.82 to 1.17)
Ixekizumab	Risankizumab	1.01 (0.97 to 1.05)	1.01 (0.93 to 1.11)	1.03 (0.86 to 1.23)
Secukinumab	Risankizumab	0.94 (0.87 to 0.98)	0.88 (0.77 to 0.96)	0.78 (0.62 to 0.93)
Guselkumab	Risankizumab	0.97 (0.91 to 1.01)	0.94 (0.83 to 1.03)	0.88 (0.71 to 1.05)
Risankizumab	Ustekinumab	1.27 (1.13 to 1.53)	1.62 (1.33 to 2.11)	2.39 (1.79 to 3.42)

RR: risk ratio; CrI: credible interval; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

(五) 建議者提供之資料

整體而言，建議者提供的療效相關資料完整。主要提供藥物納入全民健康保險給付建議書一份及附件 15 項，其中包含一份「國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料」、2019 年第 24 屆皮膚科大會(World Congress of Dermatology, WCD)發表的 IMMhance 試驗結果摘要、於 2019 年美國皮膚醫學會(AAD)年度會議發表的中重度乾癬治療統合分析研究摘要以及中重度乾癬短期 PASI 療效指標的網絡統合分析完整報告一份。

國內實施種族特異性試驗為 IMMvent 試驗的台灣次族群分析結果，共納入 51 名台灣受試者。根據試驗結果，台灣受試者使用 risankizumab 相較於使用 adalimumab 有較高的受試者於第 16 週達 PASI 90 和 sPGA 0 或 1 分，惟未提供統計相關分析結果，因此無法解讀其療效結果是否具有統計顯著差異。

另外，IMMhance 試驗結果顯示使用 risankizumab 的中重度乾癬病人於試驗第 104 週時，相較於安慰劑對照組有較高比例的受試者達 PASI 90 和 sPGA 0 或 1 分，顯示其藥品的治療效果可持續至 2 年，惟此項試驗尚未發表，解讀其研討會的試驗結果摘要時宜謹慎。

根據建議者提供的內部統合分析研究報告結果，risankizumab 在乾癬短期治療反應達 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 的療效優於 secukinumab、ustekinumab、etanercept 和 adalimumab，但相較於 brodalumab、ixekizumab 和 guselkumab 則無統計顯著差異。由於目前的相對療效僅分析誘導治療期(16 週)的治療反應，個生物製劑長期使用的相對療效則尚具不確定性。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

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，建議 ustekinumab (L04AC05)、guselkumab (L04AC16)及 adalimumab (L04AB04) 為主要的療效參考品，其中 guselkumab 與本品同屬 IL-23 抑制劑。另外，我國健保給付用於治療中重度乾癬之其他生物製劑則為潛在的療效參考品，包括 secukinumab、ixekizumab、etanercept 和 brodalumab。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH/pCODR (於 2019 年 5 月 28 日公告)

CADTH 建議給付 risankizumab 用於「適合接受全身性治療或照光治療的中、重度斑塊性乾癬成年病人」，條件為給付方式與其他已給付用於治療中重度斑塊性乾癬的生物製劑相似且藥品計畫花費(drug plan cost)不能超過已給付的最低價生物製劑，若病人在治療後第 16 週療效未達 PASI 75，則應予以停藥。

(2) 澳洲 PBAC (截至 2019 年 10 月 18 日尚未公告)

截至 2019 年 10 月 18 日止，查無相關之公開摘要文件，但 2019 年 7 月的 PBAC 會議(PBAC meeting)已建議以事前審查(authority required)的方式，依照最低成本法(cost-minimisation basis)收載 risankizumab 用於治療中至重度斑塊性乾癬。

(3) 英國 NICE (於 2019 年 8 月 21 日公告)

NICE 建議 risankizumab 可作為成人斑塊性乾癬的治療選項，乾癬的嚴重程度需符合 PASI ≥ 10 分且 DLQI 大於 10 分，且病人需對 cyclosporine、methotrexate 和照光治療等全身性治療無效、無法耐受或具有禁忌症。若治療至第 16 週時療效未達 PASI 75 或是 PASI 50 合併 DLQI 改善 5 分，則須予以停藥。除此之外，廠商需依照商業協議(commercial arrangement)供給藥品。

3. 相對療效與相對安全性

本報告共納入 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究(Sawyer et al., 2019)，以及共 3 項隨機對照試驗(UltIMMa-1、UltIMMa-2 和 IMMvent 試驗)的 2 篇文獻。

綜上，根據 UltIMMa-1 和 UltIMMa-2 試驗結果，risankizumab 相較於安慰劑和 ustekinumab 在治療中至重度斑塊性乾癬有較佳的療效，TEAE 發生率在各治療組別間則無差異；根據 IMMvent 試驗結果，risankizumab 相較於 adalimumab 有較顯著達皮膚病灶清除的療效，且從 adalimumab 換成 risankizumab 治療並沒有額外的安全性疑慮。3 項試驗較常發生的不良事件主要為上呼吸道感染或上呼吸道病毒感染。3 項試驗的主要療效結果合併整理如附錄三。

4. 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘錄病人團體之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益評估

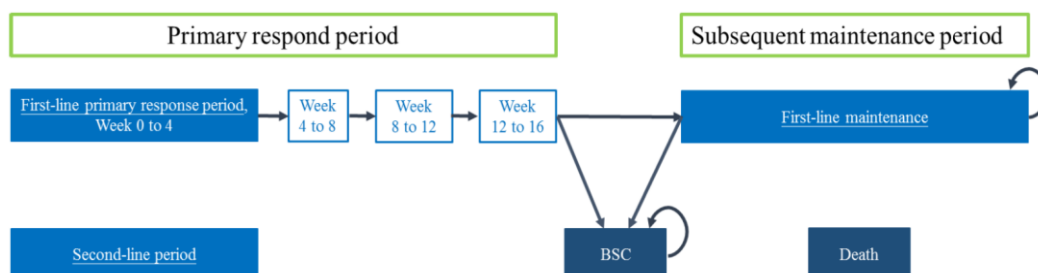
(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供之本土經濟評估報告係採用健保署觀點，執行本品用於治療中度至重度乾癬病人之成本效用分析(cost-utility analysis)，評估期間為終身，以經健康生活品質校正人年(quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs)為健康效果指標，並考量各生物製劑之健保藥費、門診、檢查及副作用處理費等成本參數。QALYs與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。

此模型採用之介入策略為皮下注射本品 (150 mg)第 0 週、第 4 週和之後每 12 週一次；比較策略包括現行健保給付之生物製劑：Adalimumab、Brodalumab、Etanercept、Guselkumab、Ixekizumab、Secukinumab 與 Ustekinumab，各生物製劑之用法用量採參考健保給付規定，見後表：

治療方式	用法用量 (皮下注射)	初期反應階段
Adalimumab	第 0 週 80mg，此後 2 週 1 次 40mg	為期 16 週
Brodalumab	第 0、1、2 週 210 mg，此後 2 週 1 次 210mg	為期 12 週
Etanercept	每週 2 次 25 mg 或每週 1 次 50mg	為期 12 週
Guselkumab	第 0、4 週 100 mg，此後 8 週 1 次 100mg	為期 16 週
Ixekizumab	第 0 週 160 mg，之後 2 週 1 次 80mg 直到第 12 週止，此後 4 週 1 次 80mg	為期 12 週
Secukinumab	第 0、1、2、3、4 週 300 mg，此後每月 1 次 300mg	為期 12 週
Ustekinumab	第 0、4 週 45 mg，此後 12 週 1 次 45mg	為期 16 週

在以上策略中，模型包含四個健康狀態(詳見後圖)：初期反應階段、後續維持階段、最佳支持照顧階段(best supportive care, BSC)，以及死亡。若病人在初期反應階段結束時療效達 PASI \geq 50 者，進入後續維持階段，療效未達 PASI 50 者，停止該生物製劑療程，轉為接受最佳支持照顧；進入後續維持階段者，若療效反應出現低於 PASI 50 者，亦轉為接受最佳支持照顧。此分析採用馬可夫模型模擬病程，評估療效時間以 4 週為一個周期，未採用半循環調整法。根據國人的生命表，病人在任何時間都可能進入死亡期。以下陳述各重要參數及結果：



療效參數

模型應用的比較療效證據，主要依據建議者內部由各生物製劑之臨床試驗所進行的 Network meta-analysis 得來。隨著病人 PASI 改善程度不同，病人生活品質隨之改變。病人生活品質效用值(utility)主要參考 NICE TA511 報告之 EQ5D-3L 結果，TA511 為建議者此模型開發期間，NICE 最新發表之乾癬生物製劑評估報告。

醫療成本

藥費方面，本品 150mg 依建議者自訂價格(尚未加計國內外臨床試驗及本土藥物經濟學可能之價格加成)，其餘生物製劑之療程費用皆以 2019 年健保給付價格計算。其它醫療費用，包括門診診察費用、檢查費及嚴重副作用等，採用 2012 至 2016 年全民健保資料庫分析之各項費用中位數。

成本效用分析結果

基礎分析結果顯示，相較於建議之核價參考品 guselkumab，本品多獲得 0.17 個 QALY，需多花 14.88 萬元，遞增成本效果比值(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)為新台幣 862,609 元，建議者認為本品是符合成本效益的治療選擇。

本報告對建議者提出之國內藥物經濟學研究所做評論如後：

此份報告的研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整，模型中所採用的假設與參數多有詳細說明且提供文獻來源，有助於瞭解 Skyrizi® 在我國健保觀點下的成本效用。然而建議者未提供可供驗證之電子檔以輔佐相關參數評估，且多階段馬可夫模型存有部分疑義與限制，本報告依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整如後：

1. 本研究同時比較本品與其他 7 項生物製劑療效參考品，作用機轉包括 TNF- α 、IL-12/23、IL17，且健康狀態根據 PASI 反應情況，區分 5 類，比較過於複雜；參考品中有兩項藥品皆於去年(2018)才納入健保收載給付，本土參數資料均有待建立，方能充分反應國情。
2. 本品現有的相對療效證據來自在四項多中心、隨機分派、雙盲試驗中(ULTIMMA-1、ULTIMMA-2、IMMHANCE 和 IMMVENT)，針對 2109 位中度至重度斑塊性乾癬受試者，評估 Skyrizi® 的療效和安全性。然而上列隨機試驗僅進行本品與 ustekinumab 以及 adalimumab 直接比較，其餘比較品之相對療效證據則根據網絡統合分析(network meta-analysis) 間接比較，建議者提供其內部統合分析文獻供本報告驗證，納入分析對象涵蓋亞洲族群，主要有日本、中國及韓國，然 ustekinumab 雖包括臺灣的研究，但樣本數很少，對反

- 映臺灣國情現況有限，因此在相對療效部分與相關性假設具有不確定性。
3. 本研究介入策略模型包含 4 個健康狀態：初期反應階段、後續維持階段、最佳支持照顧階段(BSC)以及死亡，根據 PASI 反應區分上述狀態；初期反應階段又細分 3 個隧道健康狀態，而死亡為吸收狀態。病人從初期反應階段進入模型，通過隧道狀態過渡到後續維持階段(PASI \geq 50 的病人)或進入 BSC (PASI $<$ 50 的病人)；由於模型中未包括其它治療方案，因此在後續維持階段的病人只能過渡到 BSC 或死亡。前述分析模型的治療途徑並不能實際反映臨床實務作法，在臨床上，當病人對初始治療沒有反應或停止用藥時，下一步可能是接受更高劑量的相同藥物或轉換到另一種積極治療，而不是轉換為 BSC。
 4. 本品臨床樞紐試驗 IMMvent (M16-010) 605 位受試者，其中有 51 位台灣病人，進行次族群分析後認為本品療效及安全性無種族差異，然檢視以臺灣人資料所進行之國內臨床試驗，其 PASI 結果顯然較國際為差，分析結果是否能反映臺灣實況，存在不確定性。
 5. 數據引用與計算之正確性可進一步加強確認，建議者報告內容之重要結果「遞增成本效果比值(ICER)」，經驗算後發現所有數值全部誤植，報告呈現數字較正確數字短報 6,930 元至 38,624 元不等。訂正後之結果，相較於建議之核價參考品 guselkumab，本品多獲得 0.17 個 QALY，需多花 16.15 萬元(誤植為 14.88 萬元)，遞增成本效果比值(ICER)為新台幣 875,300 元(誤植為 862,609 元)。由於建議者未提供可供驗證之電子檔，是否另有誤植之處，不得而知。

(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/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)	於 2019 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 9 月 23 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2019 年 8 月 21 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2019 年 10 月 7 日公告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關文獻。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

2019年9月19日於CADTH網頁中，以「risankizumab」為關鍵字進行檢索，搜尋到一則2019年5月公告的Skyrizi® (Risankizumab)用於「治療適合接受全身性治療或光療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人」之評估報告[SR0583-000][15]。加拿大藥物專家委員會(CDEC)建議同意有條件收載本品，所需滿足條件如下：

- (1) 以類似其它生物製劑的給付方式，給付於治療中度至重度斑塊性乾癬。
- (2) 經使用本品治療16週後，無法證明有治療效果，則應停止治療。
- (3) 本品的藥物計畫成本不得超過給付於中度至重度斑塊性乾癬最低成本生物製劑的藥物計畫成本。

治療反應的定義為第16週時PASI值降低至少75% (PASI 75)。

以下是CADTH建議有條件收載本品的理由：

- (1) 在4個雙盲雙模擬隨機試驗 (UltIMMA-1, N = 506、UltIMMA-2, N = 491、IMMhance, N = 507、IMMvent, N = 605) 中，相較於安慰劑、ustekinumab以及adalimumab，在16週的雙盲誘導治療期間，本品對病人的皮膚清除率(PASI 90)以及健康生活質量(HRQoL)，均具有統計意義與臨床意義上的顯著改善。在UltIMMA-1和UltIMMA-2兩個試驗中，使用本品的病人在持續52週獲得PASI 90的療效顯著優於ustekinumab；在IMMvent試驗中，誘導期間使用adalimumab但反應不佳的病人，在轉換至本品後直至28週，相較於持續使用adalimumab的病人，有較高比率病人獲得PASI 90的療效。
- (2) CADTH共同藥物審查(CDR)進行的兩項療效間接比較，結果顯示使用本品獲致PASI 75和PASI 90療效反應與使用ixekizumab、brodalumab和guselkumab等治療的結果相似；在10至16週的誘導治療期間，本品對中度至重度斑塊性乾癬病人的療效，優於安慰劑、apremilast、etanercept、adalimumab、ustekinumab、infliximab以及secukinumab。

然而，本品與其它介白素-23 (IL-23)抑制劑、guselkumab或3種可用的介白素-17 (IL-17)抑制劑 (brodalumab、secukinumab、ixekizumab) 中任何一種的直接比較，目前並無證據。此外，相較於ustekinumab與adalimumab以外的生物製劑，本品在誘導期之外的相對效果和安全性，也尚未有證據闡明；而病人的健康生活品質，也並未進行過間接比較的評估。

- (3) 按照建議者提出的價格，若每健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life year, QALY)閾值是50,000加幣，本品並不符合成本效益。然鑑於與其它已收載用於治療中度至重度斑塊性乾癬的生物製劑相比較下，本品療效仍有不確定性，以及成本效用分析模型的局限性，因此並無足夠證據可證明本品成本

高於目前已收載用於治療中度至重度斑塊性乾癬的生物製劑中最便宜的藥價。

加拿大衛生部核准本品的適應症是用於治療可接受進行全身治療或光照療法的中度至重度斑塊性乾癬成年病人。本品是一種人源化免疫球蛋白 G1 單株抗體，可與 IL-2 的 p19 次單元結合，從而抑制 IL-23 接受體之作用。本品可採皮下注射，其中包含 75 mg 本品。加拿大衛生部核准的劑量是在第 0 週、第 4 週及其之後每 12 週通過皮下 (SC) 注射給藥 150 mg (兩次 75 mg 注射)。

CDEC所檢視的證據

CDEC 檢視來自加拿大共同藥物審查(CDR)提供的證據，包括：4 個隨機臨床試驗、2 個間接性比較分析，以及建議者送交的藥物經濟學分析，CDEC 還參考臨床專家的意見，以及病友團體所提交的信息與建議。

根據系統性文獻回顧，CDR 提出 4 個 III 期隨機試驗，包括：UltIMMA-1 (N=506)，UltIMMA-2 (N=491)，IMMhance (N=507) 和 IMMvent (N=605)。受試者的納入標準為中度至重度斑塊性乾癬，定義為超過 10% 體表面積受影響、PASI \geq 12，以及靜態醫師整體評估(sPGA)值 \geq 3 的病人；前述定義與加拿大斑塊性乾癬管理指引定義相符。在每項研究中，病人被隨機分派接受雙盲治療，並按體重 (100 公斤(含)以下/大於 100 公斤) 和 TNF 拮抗劑暴露進行分層；所有試驗均包括加拿大多個地點的病人。

試驗追蹤時間過短是關鍵的侷限，畢竟乾癬是一種需要終生治療的慢性疾病。雖說 16 週的時間已足以確定病人對治療的反應，但是 52 週的時間仍不足以確定本品的長期療效和安全性，因此，需要更多的長期數據來了解本品對中度至重度斑塊性乾癬的長期療效和安全性。此外，目前也缺乏本品與其他 IL-23 抑制劑 (guselkumab) 和 IL-17 抑制劑 (brodalumab, secukinumab, ixekizumab) 直接比較的證據。

以下說明有關經濟評估的結果：

根據建議者建議的劑量療程與價格，病人在第 0 週、第 4 週分別注射 2 針 75mg 本品，之後每 12 週注射一次。建議者提出每個預裝注射器價格為 2,467.50 加幣，第一年每位病人藥費為 24,675 加幣，之後每年為 21,385 加幣。

建議者送交一份根據馬可夫階段轉移模型 (Markov state-transition model) 為基礎的藥物經濟學成本效用分析(CUA)，比較本品與加拿大目前已收載用於治療中度至重度斑塊性乾癬的藥品，包括 adalimumab、brodalumab、etanercept、guselkumab, infliximab biosimilar、ixekizumab、secukinumab 以及 ustekinumab。

這項分析是採用加拿大公共健康照顧付費者觀點，在具有與臨床試驗相似人口學特徵的族群中，以 10 年時間為分析範圍內所進行。該模型有兩個時間段：(1) 主要反應期：從治療開始到病情初始評估 (10 至 16 週)；(2) 維持期：受試者依據反應，繼續或轉換治療。病人獲得治療反應的定義為 PASI 值 \geq 75；在主要反應期結束時，PASI 值仍 $<$ 75 的病人，會被轉換接受最佳支持治療(BSC)，即非生物支持藥物治療，而 PASI 值 \geq 75 的病人，則以當時的健康狀態 (依據 PASI 值)，繼續治療、停止治療或死亡。該模型假設病人在停藥後會接受最佳支持治療，依據建議者設定的基本情況，etanercept 成本最低，QALYs 也最少，其次是 brodalumab 與本品。遞增成本效用比分析 (the incremental cost-utility ratio, ICUR) 結果，Brodalumab 相較於 etanercept，每 QALY 為 47,006 加幣；本品相較於 brodalumab，每 QALY 為 203,266 加幣。

CDEC 對於上述 4 個隨機臨床試驗、2 個間接性比較分析，以及建議者送交的藥物經濟學分析有以下的評論：

- (1) CDEC指出，包括本品在內，加拿大共有9種生物製劑被准用於治療中度至重度斑塊性乾癬；本品是guselkumab之外第二個抗IL-23抑制劑，目前沒有直接證據支持本品比guselkumab有更好的效果。而2個間接分析的結果發現，在10至16週的短期誘導治療期間，療效達到PASI 75或PASI 90，本品和guselkumab之間沒有顯著差異。
- (2) CDEC認為目前沒有證據比較本品與其它任何生物製劑在52週以後的療效，鑑於斑塊性乾癬需要終身治療，相對於治療中度至重度斑塊性乾癬的其它已收載的生物製劑，本品的長期有效性和安全性仍不確定。
- (3) CDEC同意PASI 90是目前加拿大評估中度至重度斑塊性乾癬病人是否達到皮膚清除的臨床標準，然而，並不是加拿大使用的所有生物療法都適合進行此一結果的比較。對於2個間接比較分析，PASI 75是唯一每種生物製劑都能提出的臨床相關數據，也是唯一可以評估比較的效果指標。
- (4) CDEC認為建議者提交的分析模型存在結構性問題，造成經濟分析結果存在不確定性，包括缺乏長期比較數據和長期停藥率的不確定性問題，甚至還指出用於中度至重度斑塊性乾癬的生物製劑的真實藥物計畫成本缺乏透明度。

CADTH 對建議者所提交的經濟分析提出了以下重要的研究限制：

- (1) 建議者假設治療的臨床療效在試驗結束後 (10 至 16 週) 能持續長達 10 年，並未將治療效果可能逐年減弱納入考慮。
- (2) 建議者基於間接比較結果假設分析模型治療特异性中止率 (treatment-specific discontinuation rates) 是從第 16 週到 10 年，間接比較僅適用於 10 至 16 週的短期安全性報告，並不適合運用在預測長期停藥率。

- (3) 經濟分析模型的治療途徑並不能實際反映臨床實務作法，在臨床上，當病人對初始治療沒有反應或停止用藥時，下一步可能是接受更高劑量的相同藥物或轉換到另一種積極治療，而不是轉換為 BSC。
- (4) 建議者對 BSC 的成本分派是根據文獻所估計的，成本中還包括光照療法和包括生物療法在內的藥物療法，這與 BSC 假設不一致。
- (5) 藥物比較的單位成本資料是來自魁北克醫療保險管理局，而不是來自 CADTH CDR 的轄區。

CADTH 重新分析，並提出以下假設：所有比較策略的治療中止率皆相同（20%）、藥物單位成本取自於安大略省藥物處方集、去除 brodalumab 病人的額外諮詢費用，並排除與 BSC 相關的治療費用。根據前述更新後的假設，本品比起 etanercept 與 brodalumab 都更加有效，成本也更高。與 brodalumab 相比，每 QALY 的本品 ICUR 為 2,370,521 加幣，若每 QALY 閾值是 50,000 加幣，本品價格至少需調降 26% 方具有成本效益。由於 CADTH 無法處理臨床上的治療效果減弱以及治療順序等相關問題，因此本品的成本效益比較需要謹慎解釋。

2. PBAC（澳洲）

至 2019 年 9 月 23 日止查無相關評估報告資料。

另本報告進一步檢索 PBAC 會議 (PBAC Meeting) 的建議結果 (PBAC Outcomes)，於 2019 年 7 月的正面建議 (positive recommendation) 清單中查詢到 1 筆相關資料。PBAC 建議以事前審查 (authority required) 的方式，依照最低成本法 (cost-minimisation basis) 收載 risankizumab 用於治療中至重度斑塊性乾癬。

3. NICE（英國）

2019 年 9 月 18 日於 NICE 網頁中，以「risankizumab」為關鍵字進行檢索，搜尋到一則 2019 年 8 月 21 日公告的醫療科技評估報告 [TA596]，篇題為「Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis」[17]；內容重點摘錄如下。

只有在以下的情況下，建議將本品做為成人治療斑塊性乾癬的選擇：

- (1) 病人的疾病嚴重程度必須達到 PASI 等於 10 或 10 以上並且 DLQI 大於 10，且
- (2) 對其它全身性治療無效，包括 ciclosporin、methotrexate 與光照治療，或對這些治療有禁忌或不耐受之情況，以及
- (3) 建議者需依據商業協議提供本品。

如果在使用本品治療 16 週後乾癬狀況沒有獲得充份反應，應停止使用本品。

所謂充份反應的定義為：

- I. 相較於開始治療時，PASI 分數降低 75% (PASI 75)，或
- II. 相較於開始治療時，PASI 分數降低 50% (PASI 50) 且 DLQI 降低 5 分。

如果病人與醫師認為本品與 ixekizumab 和 secukinumab 等療法皆是合適的斑塊性乾癬治療選項，應選擇成本最低的(考慮管理成本、劑量、價格與商業協議)。

NICE 建議收載本品的理由如後：

由臨床試驗證明本品比 adalimumab 和 ustekinumab 更有效，間接比較結果顯示，本品能提供與 guselkumab 相似的健康效益，並且比許多生物製劑有更好的 PASI 反應率，故 NICE 建議本品作為用於治療成人嚴重斑塊性乾癬生物療法之替代療法。在成本方面，使用本品所需的成本與使用 guselkumab 相近或更低廉，因此 NICE 建議 NHS 將本品作為治療嚴重斑塊性乾癬的選擇之一，針對族群為對其它全身性治療無效或對這些治療有禁忌或不耐受的嚴重斑塊性乾癬成人病患。

NICE 評議委員會審查了 AbbVie 提交的證據以及證據審查小組(ERG)對該證據的審查後，有如下的見解：

(1) 決策議題

NICE 同意建議者提出的決策議題與臨床實務有關

建議者建議本品作為對全身性非生物療法或光照療法反應不明顯、禁忌或是不耐受之乾癬成人病人的替代生物療法，其所提出的適用範圍排除了沒有進行全身性非生物療法或光照療法的病人，比市場授權範圍還要限縮。委員會認為，建議者提出的目標族群與 NICE 過去對治療乾癬的生物製劑以及其臨床使用方法的建議一致。建議者提出的療效參考品為 NICE 已建議的生物製劑 guselkumab，委員會認為這樣的成本比較評估在標準上是一致的。根據 NICE 在 guselkumab 技術評估指引上的建議，如果在 16 週內沒有獲得充份反應，應停止使用本品。所謂充份反應的定義為：

- I. 相較於開始治療時，PASI 分數降低 75% (PASI 75)，或
- II. 相較於開始治療時，PASI 分數降低 50% (PASI 50) 且 DLQI 降低 5 分。

委員會認為本評估所採用的方法是合理的，並同意該公司提出的決策議題與臨床實務有關。

(2) 臨床效果

本品比 adalimumab 和 ustekinumab 更有效

在 4 個有關本品的隨機對照試驗中，共研究約 2,200 名斑塊性乾癬的成人病人，其中 2 個試驗 (UltIMMa-1 和 UltIMMa-2) 直接比較本品與 ustekinumab，而在 IMMvent 試驗中則是比較本品與 adalimumab。試驗結果顯示，相較於 ustekinumab 和 adalimumab，本品對包括 PASI 反應率在內的主要和次要結果都具有統計意義上的顯著改善。委員會指出，PASI 90 反應的改善是試驗的主要終點，對病人尤為重要。在第 16 週，本品與 ustekinumab 的比較結果 (UltIMMa-1)，PASI 90 的反應率分別為 75.3% 和 42.0% ($p < 0.001$)；與 adalimumab 的比較結果 (IMMvent) PASI 90 的反應率分別為 72.4% 和 47.4% ($p < 0.001$)。委員會根據這些試驗的結果，接受本品比 adalimumab 和 ustekinumab 更有效。

建議者所做的統合分析(meta-analyses)適用於決策參考

建議者對 PASI 反應率、皮膚學生活品質指數(DLQI)，以及安全性等結果，進行一系列的統合分析，共納入 57 個隨機試驗的數據，比較本品、guselkumab 和 NICE 所建議的所有其它用於治療斑塊性乾癬的生物製劑。建議者統合分析所提出的資料檢索策略與方法學獲得證據審查小組的認同，而委員會也接受了證據審查小組的觀點，認為建議者提供的統合分析適合作為決策參考。

本品的 PASI 反應率與 guselkumab 相似，也與其它生物製劑相似或更好

PASI 75 是 NICE 委員會認為決定是否繼續治療的關鍵結果，建議者統合分析的結果顯示，就 PASI 75 反應而言，本品與 guselkumab 效果相近。委員會很肯定分析中的一系列結果，包括 PASI 100 的結果與 PASI 75 的結果大致一致；委員會根據建議者分析中的安全性和耐受性結果，認為本品具有與其它治療乾癬生物製劑相似的安全性。委員會的結論是，本品與 guselkumab 具有相似的益處，並且臨床益處與其它生物製劑相似或更好。

(3) 成本比較

使用本品所需總成本與使用 guselkumab 的總成本相似或更低廉

建議者進行了一項成本比較分析，納入本品和 guselkumab 超過 10 年的總成本分析比較，模型考慮誘導期後的停止治療（基於 PASI 75 反應率，與比較品在 NICE 醫療科技指引中停止治療的規定一致），並且在維持治療期間對本品和 guselkumab 應用相同的長期停止治療。委員會接受了建議者的分析模型，並考慮所病人可近性方案的商業機密，故這些分析結果只呈現本品的總成本與 guselkumab 的總成本相似或更低廉（由於折扣是保密的，所以 NICE 未在報告呈現確切的結果）。

建議將本品作為成人嚴重斑塊性乾癬的治療選擇之一

委員會最後作出結論，根據成本比較的標準，認為本品在成本上是具有優勢的，因為：

- I. 本品可提供相似於 guselkumab 的整體健康效益；且
- II. 本品總費用與 guselkumab 總費用相近或更低廉。

因此，NICE 建議將本品作為治療成人嚴重斑塊性乾癬的選擇之一，並且認為本品建議收載條件應與建議者的提案及 NICE 對 guselkumab 的建議收載條件一致，即：

- I. 可應用於疾病嚴重的病人 (PASI 等於 10 或 10 以上並且 DLQI 大於 10)，和
- II. 對標準全身性治療沒有反應或對這些治療是禁忌或不耐受者，並且
- III. 使用本品治療 16 週後乾癬狀況沒有獲得充份反應，應停止使用本品。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2019 年 10 月 14 日於 SMC 網頁中，以「risankizumab」為關鍵字進行檢索，搜尋到一則 2019 年 9 月 6 日公告的醫療科技評估報告[SMC2196] [18]，同意收載本品用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人病人，其給付規範如下：限用於經常規全身性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 和光照治療)無效、無法耐受或使用上有禁忌者。SMC 認為本品對中度至重度斑塊性乾癬成人病人的症狀改善效果優於 TNF- α 抑制劑、介白素-12/23(IL-12/23)抑制劑以及安慰劑。SMC 認為病人用藥可近性方案(PAS)有助於提高本品成本效果，因此建議本品在蘇格蘭 NHS 必須持續提供 PAS 方案或者本品藥價不得高於目前藥品，才同意給付。

建議者根據市場數據以及英國皮膚科醫師協會指南，提出 3 個比較品，包括 adalimumab、ustekinumab 與 secukinumab，認為這些是最常用的第一線生物製劑。然而，SMC 臨床專家認為本品可能被用於後線的治療，因此要求提供與較新療法(guselkumab、brodalumab 和 ixekizumab)的比較。

建議者採用蘇格蘭 NHS 與社會照顧觀點，提交成本效用分析(CUA)和最小成本分析(CMA)，進行本品與每個比較品的成對比較。CUA 分析模型包含三個健康狀態：初期反應階段、後續維持階段、最佳支持照顧階段(BSC)，根據 PASI

反應區分上述狀態；初期反應階段又細分3個隧道健康狀態，而死亡為吸收狀態。病人從初期反應階段進入模型，通過隧道狀態過渡到後續維持階段(PASI \geq 75 的病人)或進入 BSC(PASI \leq 75 的病人)；由於模型中未包括其它治療方案，因此在後續維持階段的病人只能過渡到 BSC 或死亡；該分析採用 4 週為循環周期長度，以終生(42 年)為評估期間。CMA 採用更簡單的四階段模型，包括初期反應階段、後續維持階段(第 0 至第 16 週)、無治療以及死亡。同樣應用 PASI75 標準來判定過渡到後續維持期的病人比例；該分析採用每週為循環周期長度，以 10 年為評估期間。

由於僅 adalimumab、ustekinumab 與安慰劑與本品有直接比較證據，因此利用統合分析來比較蘇格蘭臨床上的其他療法。停藥率的參數來自一項英國觀察性研究(BADBIR)，並假設各種療法的停藥率一致，醫療資源費用數據來自倫敦教學醫院的 76 位病人；不同 PASI 反應程度的效用評估參數來自本品臨床試驗的 EQ-5D-5L 數據，藉由 crosswalk 方法匯整到各個治療組並對應到 EQ-3D-3L；模型假設治療過程的不良事件發生率極小且一致，且沒有成本花費。

建議者提交的病人用藥可近性方案，由病人用藥可近性方案評估小組(PASAG)核定可在蘇格蘭 NHS 實施。其它藥物價格資訊是從醫學專業月指數(MIMS)中獲得，而劑量和持續時間是從產品特性摘要(SPCs)中獲得的，BSC 費用資訊來自已發表的文獻。Ustekinumab、secukinumab、guselkumab、brodalumab 和 ixekizumab 等藥物都有 PAS 折扣，並且在比較 PAS 價格的決策分析中被考慮。

分析結果為每個配對 CUA 分析提供遞增成本效果比(ICERs)，並在 CMA 分析考慮增量成本，進行敏感度分析。在 CUA 分析結果方面，本品比上 Adalimumab，每 QALY 為 191,663 歐元、比上 Ustekinumab，每 QALY 為 183,900 歐元、比上 Secukinumab 是具有優勢的、比上 Guselkumab，每 QALY 為 3,282 歐元、比上 Brodalumab 是具有優勢的、比上 Ixekizumab，每 QALY 為-394,240 歐元。在 CMA 分析結果方面，本品比上 Adalimumab，增加成本為 191,663 歐元、比上 Adalimumab，增加成本為 21,420 歐元、比上 Ustekinumab，增加成本為 19,121 歐元、比上 Secukinumab，增加成本為-192 歐元、比上 Guselkumab，增加成本為 858 歐元、比上 Brodalumab，增加成本為-3,762 歐元、比上 Adalimumab，增加成本為 21,420 歐元、比上 Ixekizumab，增加成本為-1,335 歐元。建議者的 CUA 與 CMA 的主情境敏感度分析結果，顯示該模型對本品與比較品的藥費成本改變，以及本品與比較品的相對效果最具敏感度。

SMC 對建議者所提交的分析指出以下關鍵不確定性：

- I. 建議者依據間接比較療效的差異資料進行 CUA 分析，這樣的療效差異存在不確定性。然而，CMA 分析為缺乏臨床差異的情況提供了另一個

評估方法。

- II. 停藥規則是否適用於所有的比較藥品，目前尚不清楚。
- III. 雖然過去對最佳支持照顧(BSC)費用的估計高於此次評估，但是蘇格蘭 NHS 在 BSC 普遍性的成本仍具有不確定性。
- IV. 雖然委員對缺乏基線效用估計值提出了質疑，但這並不會影響 ICER 值的計算。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti Library 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	納入條件：plaque psoriasis
Intervention	risankizmab
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	Cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti Library 等文獻資料庫，於 2019 年 9 月 23 日，以 plaque psoriasis、risankizmab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(1) 搜尋結果

至 2019 年 9 月 23 日無符合條件之文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關參考資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2015 年度全民健康保險醫療統計年報[26]，因牛皮癬及類似疾病(包括乾癬性關節病變、其他乾癬、類乾癬等) (ICD-9-CM: 696) 就醫人數為 124,358 人，其中男性 71,909 人(57.82%)、女性 52,449 人(42.18%)。Chiu 等人[27]的研究顯示，雖然國人乾癬的盛行率遠低於白種人(2 至 11%)，非洲裔美國人(1.3%)，馬來西亞人(4 至 5.5%)，也低於日本(0.29 至 1.18%)和韓國(0.44 至 0.45%)，但近 10 年來，臺灣人罹患乾癬和乾癬關節炎呈上升趨勢，盛行率約為 0.24%，男性是女性的 1.4 倍。2003 年至 2013 年間，乾癬盛行率從每萬人中的 15.54 增至 21.90，而乾癬病人同時罹患乾癬性關節炎(PSA)者從 6.3%增加到 12.7%[28]。另根據 Wei 等人於 2018 發表之文獻[29]，臺灣乾癬年盛行率自 2000 年的每萬人 17.92 位上升至 2013 年每萬人有 28.15 位乾癬病人。

乾癬是一種自體免疫系統失調的疾病，不僅止於皮膚病灶和關節疾病，且對身體系統有深遠的影響，常出現的併發症包括：心血管疾病、糖尿病、代謝症候群、抑鬱症和慢性腎臟病，盛行率都比沒有乾癬者高。迄今，人們對乾癬和併發症的相關機轉的了解仍有待深入探究，因此乾癬及其併發症對人們健康與醫療照顧帶來了沉重負擔，尤其對病人的生活質量早成了沉重的負面影響。

Chen 等人[30]從付費者觀點探討乾癬病人的經濟負擔，利用 2006 年健保資料庫分析乾癬病人年度支出成本，結果顯示接受全身性治療的中度至重度乾癬病人每年需花費 60,823 元，其中健保給付 41,525 元，自費 13,095 元，生產力損失為 6,203 元；非全身性治療的輕度乾癬病人年度花費為 24,803 元，健保給付 14,816 元，自費 7,237 元，生產力損失為 2,750 元。而病人承受的生活品質惡化以及失能所造成的非經濟損失，尚難以估算。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD [12] Index 2020 編碼為 L04AC18，屬「L04A：immunosuppressants」的「L04AC：interleukin inhibitors」類，而同屬 interleukin inhibitors 類的藥品共有 18 項(包括：basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、brodalumab、ixekizumab、sarilumab、sirukumab、guselkumab、tildrakizumab 和本品)。若考慮本品之申請適應症，同機轉且與本品具有相同適應症之藥品為 ustekinumab (L04AC05)與 guselkumab (L04AC16)。

另就健保給付之適應症作考量，查詢衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統、衛生福利部中央健康保險署之健保給付規

定及「全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議」記錄，顯示目前我國健保收載用於治療乾癬病人的生物製劑僅有 2 種 TNF- α 抑制劑(etanercept 與 adalimumab)以及 3 種介白素-17(IL-17)抑制劑(brodalumab、secukinumab 與 ixekizumab)。復考量 adalimumab 和 ustekinumab 雖與本品有直接比較(head-to-head)臨床對照試驗，但本品與前述兩藥品在作用機轉上不盡相同，而本品與 guselkumab 同為抗介白素-23 抗體的藥品。

綜合上述，本報告根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十九條新藥之核價參考品選取原則，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行直接比較(head-to-head)之臨床對照試驗之選取原則，本報告認為 guselkumab、adalimumab、ustekinumab 皆為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，若本品納入健保給付，預期將取代目前已給付用於治療乾癬的生物製劑，包括 etanercept (Enbrel[®])、adalimumab (Humira[®])、Ustekinumab (Stelara[®])、Secukinumab (Cosentyx[®])、Ixekizumab (Taltz[®])、Brodalumab (Lumicef[®])以及 Guselkumab (Tremfya[®])。未來五年本品預估使用人數將從第一年 309 人成長至第五年 2,432 人，依據建議者提出的建議價格計算，藥費財務影響從 1,244 萬元至 9,695 萬元。

建議者採用的主要假設與理由臚列如後：

1. 本品臨床定位：建議者認為本品將部分取代目前已給付用於治療乾癬之生物製劑：etanercept (Enbrel[®])、adalimumab (Humira[®])、Ustekinumab (Stelara[®])、Secukinumab (Cosentyx[®])、Ixekizumab (Taltz[®])、Brodalumab (Lumicef[®])與 Guselkumab (Tremfya[®])等 7 個品項。
2. 目標族群：建議者對目標族群的估算，系根據國家發展委員會人口推估查詢系統 ≥ 19 歲者為總人口數，另根據 Wei 等人[7] 2018 年的研究得到國人乾癬盛行率自 2000 年每萬人 17.92 位上升至 2013 年每萬人 28.15 位，經線性回歸推算未來五年各年度乾癬盛行率，進而推估 2020 年至 2024 年乾癬患盛行率為每十萬人 327.71 人至 354.44 人。
3. 接受生物製劑治療人數：建議者參考已公開之 Taltz[®] 醫療科技評估報告為基礎，引用醫藥科技評估組由線性成長率推估 2019 年至 2023 年生物製劑佔乾癬治療比例為 7%至 10.5%，同樣利用線性成長率方式推估 2020 年至 2024 年各年度生物製劑佔乾癬治療的比例。
4. 本品使用人數：根據建議者公司內部推估，假設目前乾癬生物製劑市佔率以及本品被收載後的市佔率，進而估計本品治療之使用人數。

5. 年度藥費：採用健保總額預算觀點，根據建議者所假設之乾癬生物製劑市佔率、各生物製劑每年所需療程、每年所需返診次數，計算本品收載前後之加權平均療程數差異；每次療程的門診相關費用包括：診察費 260 元/次、藥事服務費 75 元/次，以及可得被取代的非藥品治療之費用。本品收載前後之藥費差異即為健保收載本品之財務影響。
6. 整體財務影響：若本品納入健保給付，預期將取代目前已給付用於治療乾癬的生物製劑，未來 5 年本品預估使用人數將從第 1 年 309 人成長至第 5 年 2,432 人，藥費財務影響從 1,244 萬元至 9,695 萬元。

本報告對建議者財務影響分析所做的評論如後：

1. 建議者所提供的財務影響分析架構雖屬合理，但需多假設過於簡化，參數和資料來源本報告難以驗證，以下將針對建議者財務分析之假設與相關參數進行討論與調整。
2. 建議者對於符合治療條件病人之推估引用 Wei 等人 2018 的文獻，以 2000 至 2013 年乾癬盛行率資料，利用簡單線性回歸，推估 2020 至 2024 年乾癬盛行率，在透過人口推估資料以及接受生物製劑治療的病人比例，推算預估目標族群約第 1 年的 5,000 人至第 5 年的 8,000 人。建議者推估邏輯雖屬合理，但推估之市場規模相較於本報告利用健保資料庫所推估的目標族群數，明顯低估。
3. 建議者根據公司內部推估，提出被取代的現有醫療科技在 2020 至 2014 年的市佔率參數，並假設在健保“未納入”本品時，現有乾癬生物製劑市佔率在 2020 至 2024 年維持穩定不變。這一簡化的假設與藥品市場競爭所造成的市佔率消長不符，並且造成本品進入市場後對各藥品的取代情況推估的不確定性。
4. 建議者未計算個別現有乾癬生物製劑的藥價，而是依據目前健保已給付之乾癬生物製劑組合之市佔率和每年平均費用，得出加權平均年費用(元)，建議者未提供作法與推估公式，本報告難以驗證。另外本報告同樣認為這樣的簡化推估作法，會造成預算影響分析結果更多不確定性。
5. 建議者自行假設本品第 1 年至第 5 年之市佔率，未針對不同現有乾癬生物製劑進行取代藥品比例推估，致使被取代藥費的估算存在高度不確定性。
6. 建議者計算本品藥費與比較品藥費的計算上，未考慮前 2 年療程費用與之後維持療程藥費的不同，僅以維持劑量療程數計算維持劑量年度總療程費用，如此可能大幅低估各藥品之藥費成本。

基於上述諸點，本報告認為建議者提出之財務影響分析可能具有高度不確定性，本報告以建議者提出的本品第 1 年至第 5 年市佔率假設下，重新估算病人數、市佔率、藥費，進行後續財務影響推估。本品對不同生物製劑的取代以及以各生物製劑會互相取代之情境，實際轉換方式多為臨床考量，較難以預估，故本報告假設本品對現有乾癬生物製劑皆會取代，以及本品僅 IL 抑制劑會互相取代之情

境，分別進行後續財務影響推估，分析結果如後：

1. 目標族群人數

本報告以 2014 至 2018 年健保資料庫全人口檔 18 歲以上族群，依主次診斷為 ICD-9-CM：696.1、ICD-10：L400、L401、L402、L403、L404、L408、L409 乾癬人數，以線性迴歸推估未來 5 年乾癬人數，再以 2014 至 2018 年乾癬病人使用生物製劑之比率推估未來 5 年乾癬病人使用生物製劑之比率，兩者相乘後推估未來 5 年乾癬病人中使用生物製劑人數，約為第 1 年的 7,600 人至第 5 年的 15,000 人。

2. 使用者人數

根據建議者提出的本品第 1 年至第 5 年市佔率假設，在前項目標族群人數的規模下，預估未來 5 年本品使用人數為第 1 年約為 539 人至第 5 年約為 4,613 人。

3. 本品年度藥費

本報告根據本品建議價格所估算之本品第 1、第 2 年療程費用及第 3 年起為維持劑量療程藥費，本報告假設每年第 1、第 2 年與維持劑量療程的使用人數比例為 20%、30%、50%，估計未來 5 年本品年度藥費為第 1 年約 2.9 億元至第 5 年約 25 億元。

4. 取代藥費與財務影響

(1) **情境一：**本品納入健保給付範圍後，會取代 adalimumab 與 etanercept 等 TNF- α 抑制劑，以及取代 secukinumab、ustekinumab、ixekizumab、brodalumab、guselkumab 等 IL 抑制劑市場。

根據各藥品仿單之用法用量，以健保資料庫與文獻推估之各藥品年度持有率，推估每人每年藥費，據此預估未來 5 年財務影響為第 1 年約增加 1.7 億元至第 5 年約增加 4.7 億元。

(2) **情境二：**本品納入健保給付範圍後，僅會取代 secukinumab、ustekinumab、ixekizumab、brodalumab、guselkumab 等 IL 抑制劑市場。

同樣根據各藥品仿單之用法用量，並以健保資料庫與文獻推估之各藥品年度持有率，推估每人每年藥費，據此預估未來 5 年財務影響為第 1 年約增加 1.5 億元至第 5 年約增加 4 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者針對本案遞送一份國內藥物經濟學研究，建議者的分析結果顯示，基礎分析結果顯示，相較於建議之核價參考品 guselkumab，本品多獲得 0.17 個 QALY，需多花 14.88 萬元，遞增成本效果比值(ICER)為新台幣 862,609 元，建議者認為本品是符合成本效益的治療選擇。
2. 本報告認為建議者所提出的國內藥物經濟學研究報告的研究主題與研究設計與其建議給付規定大抵相近，惟存有部分疑義與限制。介入策略模型在治療失敗後未包括其它治療方案，因此在後續維持階段的病人只能過渡到 BSC 或死亡，而不是接受更高劑量的相同藥物或轉換到另一種積極治療，不能實際反映臨床實務作法。在相對療效部分使用間接比較得到參數，生活品質參數也是取自國外文獻，使得不確定性增加。
3. 加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆建議收載使用於中至重度或重度斑塊性乾癬(plaque psoriasis)病人，主要是希望提供病人多一項藥品選擇，因此條件皆為藥價不得高於目前藥品，才同意給付。
4. 財務影響分析方面，本報告認為建議者預算影響分析架構過於簡化，病人數可能因估算方式及市占率等種種假設而低估可能帶來的健保藥費影響。本報告重新估算後認為本品若納入健保給付後各年會約增加 500 至 4,500 人左右使用本品。若本品僅取代 IL 抑制劑市場，扣除可取代的現有治療費用後，額外為健保帶來的年度藥費增加約 1.5 億至 4 億元。若本品將取代 TNF- α 與 IL 抑制劑藥品市場，扣除可取代的現有治療費用後，額外為健保帶來的年度藥費增加約 1.7 億至 4.7 億元。考量國內流行病學資料尚顯不足，乾癬處方型態複雜，且可使用本品之病人數成長率亦有不確定性，綜上，因許多參數估計具有不確定性，應謹慎解釋預算影響分析結果。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2020 年 5 月份藥品專家諮詢會議所提之初核價格，重新評估財務影響，並依部分取代藥品最新之健保價調整取代藥費，預估未來五年本品對健保之財務影響為第一年約 1.27 億元至第五年約 1.71 億元。

參考資料

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 58(5): 826-850.
2. Global Report on Psoriasis. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf?sequence=1. Published 2016. Accessed September 23, 2019.
3. Feldman SR, Dellavalle RP, Duffin DC, Ofori AO. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. UpToDate. Published 2019. Accessed September 25, 2019.
4. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9997): 983-994.
5. Burris KI, Fedorowicz Z, Ehrlich A. Psoriasis. DynaMed. Published 2019. Accessed September 25, 2019.
6. von Csiky-Sessoms S, Lebwohl M. What's New in Psoriasis. *Dermatologic clinics* 2019; 37(2): 129-136.
7. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: What is the evidence? *The British journal of dermatology* 2019.
8. 王莉芳, 王德華, 李志宏, et al. 乾癬治療共識. 台灣皮膚科醫學會. Published 2017. Accessed September 25, 2019.
9. Psoriasis. National Institute for Health and Care Excellence. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis>. Published 2019. Accessed September 25, 2019.
10. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-108 年版(整份帶走)。衛生福利部中央健康保險署。 https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2019. Accessed September 25, 2019.
11. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019; 80(4): 1029-1072.
12. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC. Published 2019. Accessed October 5, 2019.
13. New ATC. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/?order_by=0_1&d=DESC. Published 2019. Accessed October 5, 2019.

14. 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2019. Accessed September 25, 2019.
15. CADTH Drug Reimbursement Recommendation: Riasnkizumab (Skyriz) - CDEC Meeting. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/risankizumab>. Published 2019. Accessed October 5, 2019.
16. July 2019 PBAC Meeting-Positive Recommendations. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-july-2019>. Published 2019. Accessed October 9, 2019.
17. Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [TA596]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta596>. Published 2019. Accessed October 5, 2019.
18. Risankizumab 75 mg solution for injection in pre-filled syringe (Skyrizi). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/risankizumab-skyrizi-full-smc2196/>. Published 2019. Accessed October 7, 2019.
19. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* (London, England) 2018; 392(10148): 650-661.
20. BI 655066 Versus Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684357>. Published 2019. Accessed October 7, 2019.
21. BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684370>. Published 2019. Accessed October 7, 2019.
22. Reich K, Gooderham M, Thaci D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2019; 394(10198): 576-586.
23. BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Compared to Active Comparator

- (Adalimumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02694523>. Published 2019. Accessed October 9, 2019.
24. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019; 14(8): e0220868.
 26. 衛生福利部. 中華民國 104 年全民健康保險醫療統計年報. <https://www.mohw.gov.tw/dl-16333-e123ec54-7f0d-4db8-bba0-8d313c11a905.html>. Published 2017. Accessed September 30, 2019.
 27. Hsien-Yi Chiu, Ting-Shun, WangPo-Hua, et al. Psoriasis in Taiwan: From epidemiology to new treatments. *Derm Sinica* 2018; 36: 115-123.
 28. Ting-Shun Wang, Chi-Feng Hsieh, Tsen-Fang Tsai. Epidemiology of psoriatic disease and current treatment patterns from 2003 to 2013: A nationwide, population-based observational study in Taiwan. *J. Dermatol. Sci.* 2016; 84(3): 340-5.
 29. Wei JC-C, Shi L-H, Huang J-Y, Wu X-F, Wu R, Chiou J-Y. Epidemiology and Medication Pattern Change of Psoriatic Diseases in Taiwan from 2000 to 2013: A Nationwide, Population-based Cohort Study. *J. Rheumatol.* 2018;45(3):385-392.
 30. Chen K-C, Hung S-T, Yang C-WW, Tsai T-F, Tang C-H. The economic burden of psoriatic diseases in Taiwan. *J. Dermatol. Sci.* 2014; 75(3): 183-9.

附錄

附錄一 乾癬健保給付規定

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) (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)：

用於乾癬治療部分

甲、 給付條件：限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。

- (1) 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)。
- (2) 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。
- (3) 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 (5 mg/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)
- (4) 所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(1)及第(2)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 - 1mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。
- (5) 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. 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 50 mg biw，之後則為 25 mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI 25 療效。
- (4) Adalimumab 初次投予為 80mg，之後則為 40 mg qow，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 療效。(100/7/1)
- (5) Ustekinumab 初次及 4 週後投予 45 mg，之後則為 45 mg q12w，且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI 25 療效。(101/5/1)
- (6) Secukinumab 起始於第 0、1、2、3、4 週投予 300 mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300 mg (體重 \leq 60 kg，投予 150 mg 的劑量)，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 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 80 mg，之後每 4 週投予 80 mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 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 100 mg，之後每 8 週投予 100 mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 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 210 mg，之後每 2 週投予 210 mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 療效。(108/4/1)
- (10) 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。

- (11) 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 PASI 50 方可使用；且 etanercept 再次申請時僅限使用 25 mg 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)
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。
 - (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(暫時停藥即可)。
 - 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)
- (1) 暫緩續用時機：使用生物製劑治療 2 年後符合 PASI \leq 10 者。
 - (2) 因使用一種生物製劑治療後療效不彰，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。
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)。(104/4/1)

附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/9/18	#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2,977
	#2	Risankizumab	77
	#3	#1 and #2	15
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/9/18	#1	"psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]	49,131
	#2	Risankizumab[All Fields]	73
	#3	("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]) AND Risankizumab[All Fields]	56
	#4	#3 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	8
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/9/18	#1	'psoriasis'/exp OR psoriasis	93,669
	#2	'risankizumab'/exp OR risankizumab	254
	#3	#1 AND #2	185
	#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	43
	#5	#4 AND [article]/lim	11

附錄三 UltIMMa-1、UltIMMa-2 和 IMMvent 試驗之相對療效總結摘要[19, 22, 23]

	UltIMMa-1 試驗			UltIMMa-2 試驗			IMMvent 試驗	
Part A (0 至第 16 週)								
療效指標	PBO (n=102)	UST (n=100)	RIS (n=304)	PBO (n=98)	UST (n=99)	RIS (n=294)	ADA (n=304)	RIS (n=301)
第 16 週達 PASI 90 的受試者比例								
N (%)	5 (4.9)	42 (42.0)	229 (75.3)	2 (2.0)	47 (47.5)	220 (74.8)	144 (47.4)	218 (72.4)
校正後差值 (95% CI)	70.3 (64.0 to 76.7) ^a	33.5 (22.7 to 44.3)	-	72.5 (66.8 to 78.2) ^a	27.6 (16.7 to 38.5) ^a	-	24.9 (17.5 to 32.4) ^a	-
第 16 週達 sPGA 0 或 1 分 (病灶完全清除或幾乎清除)								
N (%)	8 (7.8)	63 (63.0)	8 (7.8)	5 (5.1)	61 (61.6)	246 (83.7)	183 (60.2)	252 (83.7)
校正後差值 (95% CI)	79.9 (73.5 to 86.3) ^a	25.1 (15.2 to 35.0) ^a	-	78.5 (72.4 to 84.5) ^a	22.3 (12.0 to 32.5) ^a	-	23.3 (16.6 to 30.1) ^a	-
Part B (UltIMMa-1 和 UltIMMa-2 試驗為第 16 週至第 52 週；IMMvent 試驗為第 16 週至第 44 週)								
療效指標	PBO/RIS ^b (n=97)	UST (n=100)	RIS (n=304)	PBO/RIS ^b (n=99)	UST (n=99)	RIS (n=294)	ADA/ADA ^c (n=56)	RIS/RIS ^c (n=53)
達 PASI 90 的受試者比例								
N (%)	76 (78.4)	44 (44.0)	249 (81.9)	80 (85.1)	50 (50.5)	237 (80.6)	12 (21.4)	35 (66.0)
校正後差值 (95% CI)	-	38.3 (27.9 to 48.6) ^a	-	-	30.2 (19.6 to 40.9) ^a	-	45.0 (28.9 to 61.1) ^a	-
達 sPGA 0 或 1 分 (病灶完全清除或幾乎清除)								
N (%)	88 (90.7)	54 (54.0)	262 (86.2)	82 (87.2)	54 (54.5)	245 (83.3)	19 (33.9)	39 (73.6)

校正後差值 (95% CI)	-	32.4 (22.0 to 42.9) ^a	-	-	29.1 (18.5 to 39.6) ^a	-	38.9 (22.0 to 55.8) ^a	-
<p>PBO: placebo; UST: ustekinumab; RIS: risankizumab; ADA: adalimumab; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; sPGA: static Physician Global Assessment</p> <p>^ap<0.0001 ; ^b於第 16 週原安慰劑治療組別轉換以 risankizumab 治療 ; ^c於第 16 週時，原以 adalimumab 治療的組別因療效反應介於 PASI 50 至 90 之間而重新隨機分派至 adalimumab 組或 risankizumab 組</p>								

附錄四 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	編號	搜尋時間	搜尋策略	篇數
PubMed	#1	9/23	((("plaque, amyloid"[MeSH Terms] OR ("plaque"[All Fields] AND "amyloid"[All Fields]) OR "amyloid plaque"[All Fields] OR "plaque"[All Fields] OR "dental plaque"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "plaque"[All Fields]) OR "dental plaque"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields])) AND risankizumab[All Fields]) AND ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields])	0
Embase	#1	9/23	psoriasis AND risankizumab AND 'cost analysis'	0
Cochrane Library	#1	9/23	(plaque psoriasis):ti,ab,kw AND (risankizumab):ti,ab,kw AND (cost analysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
CRD	#1	9/23	(plaque psoriasis) AND (risankizumab) AND (cost analysis)	0
Airiti Library	#1	9/23	查詢 (plaque psoriasis) = 所有欄位 AND (risankizumab) = 所有欄位 AND (cost analysis) = 所有欄位	0