

可善挺注射液劑/凍晶乾粉注射劑 150 毫克/毫升 (Cosentyx[®])

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	可善挺注射液劑 可善挺凍晶乾粉注射劑	成分	secukinumab
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1). 單位含量：150 毫克 (2). 包裝規格量： (a) 注射液劑 150 毫克/毫升 (b) 凍晶乾粉注射劑 150 毫克/毫升 (3). 劑型：注射液劑/凍晶乾粉注射劑		
主管機關許可適應症	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。		
建議健保給付之適應症內容	同其他乾癬生物製劑之健保給付範圍		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 8.2.4.6. Secukinumab(Cosentyx)：用於乾癬治療 1. 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)~(5) 略。 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。 (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。 (3)~(7) 略。 (8) secukinumab 起始時於第 0、1、2、3、4 週投予 300mg，接著於第 4 週開始每 4 週投予 300mg(體重 \leq 60kg，投予 150mg 的劑量)，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI 25 療效。		

	<p>3. 使用 etanercept、adalimumab、ustekinumab 或 secukinumab 時 cyclosporine 及照光治療，考慮 etanercept、adalimumab、ustekinumab 或 secukinumab 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，但 etanercept、adalimumab、ustekinumab 或 secukinumab 療效出現時即應逐漸停用。</p> <p>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：</p> <ol style="list-style-type: none"> (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）。 (4). 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(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)。 <p>5. 需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1). 不良事件，包括： <ol style="list-style-type: none"> 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%。 <p>6. 暫緩續用之相關規定：</p> <ol style="list-style-type: none"> (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。 <p>7. 暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，需符合至少有 50%復發(需附上次療程治療前、後，及本次照片)。</p>
建議療程	<p>每日劑量：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1). 一般劑量：secukinumab 300 毫克

	(2). 最大劑量：無
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：以 etanercept 與 ustekinumab 為療效參考品，以 ustekinumab 為核價參考首選。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：參考表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相關資料包括四項隨機分派、雙盲、平行分組、多中心之第三期臨床試驗(A2302 [ERASURE]、A2303 [FIXTURE]、A2308 [FEATURE]、A2309 [JUNCTURE])。總結 secukinumab 的療效與藥物安全性分析結果如下：

療效評估部份：

試驗 12 周的統合分析結果顯示，針對共同主要療效指標的評估，secukinumab 150 毫克與 300 克的表現皆優於安慰劑(具統計顯著意義)，而這個結果也與個別試驗的結果方向一致；A2303 試驗則顯示與 etanercept 比較的結果，secukinumab 150 毫克與 300 克的表現皆優於 etanercept(具統計顯著意義)。

試驗 52 周的統合分析結果顯示，secukinumab 組的療效皆得以良好延續至 52 周，尤其以 300 毫克組表現更佳。共同療效指標的表現於試驗第 16 周達到平原期，隨後緩慢下降。受試者的復發率也以 secukinumab 300 毫克組最低(7.4%；150 毫克 17.1%；etanercept 21.1%，安慰劑 28.6%)。

安全性評估部份：

300 毫克的安全性表現並未統計顯著與 150 毫克之表現有所差異。用於乾癬治療的生物製劑的典型不良事件，例如感染、嗜中性白血球低下(neutropenia)、過敏反應(hypersensitivity)等同樣被觀察到，但是，沒有觀察到分枝桿菌感染(mycobacterial infection)或嚴重伺機性感染(opportunistic infection)增加的情形。與其他用於乾癬治療的全身性療法相比，並沒有需要額外注意之處。
- 四、 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。
- 五、 成本效益：建議者有提供國內藥物經濟學研究，其分析結果顯示乾癬中度至重

度病人在基礎方案中，預期平均每位接受 secukinumab 300mg 治療病人之第一、二及十年的醫療花費約為新台幣 319,094 元、506,849 元及 1,403,732 元；與其他組別相比之下的遞增 QALYs 及遞增成本效益比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)如下：

- (1) 分析時間為一年時，secukinumab 300mg 分別與 ustekinumab 45 mg、etanercept 及 adalimumab 相比之下的 ICER 值(新臺幣/QALY)為: 8,052,740 元、6,554,137 元及 5,136,024 元；增加的 QALYs 分別為 0.016、0.036 及 0.04 QALY。
- (2) 分析時間為兩年時，secukinumab 300mg 分別與 ustekinumab 45 mg、etanercept 及 adalimumab 相比之下的 ICER 值(新臺幣/QALY)為: 6,378,570 元、5,255,886 元及 4,438,153 元；增加的 QALYs 分別為 0.027、0.061 及 0.067 QALY。
- (3) 分析時間為十年時，secukinumab 300mg 分別與 ustekinumab 45 mg、etanercept 及 adalimumab 相比之下的 ICER 值(新臺幣/QALY)為: 4,981,114 元、4,280,180 元及 3,913,706 元；增加的 QALYs 分別為 0.057、0.134 及 0.145 QALY。

查驗中心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。在療效部分使用間接比較所得參數，使得不確定性增加；且在單維敏感度分析部分並沒有呈現納入分析參數之高低值，無法判別其不確定性來源。藥費部分，依建議者藥費計算處敘述，藥品單價較建議者申請健保給付價低，且少算了施打起始及維持劑量各一次，藥費應為低估值，連帶造成 secukinumab 比上另外三種生物製劑之 ICER 值可能被低估。

六、 財務衝擊：建議者認為本品若納入給付，每年接受治療患者約 150-900 名，年度藥費影響約 1,800 萬元至 5,500 萬元。

查驗中心認為建議者預算影響分析架構大致清楚，但病人數可能因估算方式及市占率等種種假設而低估藥費影響。查驗中心重新估算後，認為本品若納入健保給付，各年使用人數約 230 至 2,000 人，扣除可取代的現有治療費用後，額外增加之年度藥費約 3 千 3 百萬至 2.9 億元。惟考量國內流行病學資料尚有不足，乾癬處方型態複雜，且可使用本品之病人數應不會一直維持高成長率，許多參數估計具有不確定性，決策者應謹慎解釋預算影響分析結果。

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
商品名	可善挺 Cosentyx [®]	喜達諾 Stelara [®]
主成分/含量	Secukinumab 150mg	Ustekinumab 45mg/0.5mL 及 90mg/1mL
劑型/包裝	注射液劑/凍晶乾粉注射劑	預充填式注射劑
WHO/ATC 碼	L04AC10	L04AC05
主管機關許可適應症	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	1.乾癬(Ps) Stelara 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.乾癬性關節炎(PsA) Stelara 適用於治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18 歲及以上)活動性乾癬性關節炎。Stelara 可單獨使用，亦可與 methotrexat(MTX)併用
健保給付條件	擬訂中	第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents 8.2.4.6.Etanercept (如 Enbrel)； adalimumab (如 Humira)； ustekinumab (如 Stelara) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1)：用於乾癬治療部分
健保給付價	擬訂中	100,329
仿單建議劑量與用法	仿單建議每次劑量為 secukinumab 300 mg。起始時於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。每次 300 mg 劑量為給與兩次 150 mg 皮下注射。有些病人（例如體重較輕者，≤60 kg），可給與 150 mg 的劑量。	➤ 乾癬 對體重≤100 公斤（220 磅）的患者，建議劑量為於開始時及 4 週後投予 45 毫克，然後每 12 週投予 45 毫克。 對體重>100 公斤（220 磅）的患者，建議劑量為於開始時及 4 週後投予 90 毫克，然後每 12 週投予

		<p>90 毫克。對體重>100 公斤的患者，45 毫克的劑量也證實可產生療效。不過，這類患者使用 90 毫克的劑量可達到較佳的療效。</p> <p>➤ 乾癬性關節炎</p> <p>建議劑量為於開始時及 4 週後投予 45 毫克，然後每 12 週投予 45 毫克。對併有中至重度斑塊性乾癬且體重>100 公斤 (220 磅) 的患者，建議劑量為於開始時及 4 週後投予 90 毫克，然後每 12 週投予 90 毫克。</p>
療程	符合給付條件下長期使用	同左
每療程 花費	擬訂中	一年約 50 萬
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：		

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)	<p>民國 104 年 10 月 28 日公告，委員會建議給付 secukinumab，做為適合接受全身性治療 (systemic therapy) 或照光治療 (phototherapy) 的中至重度斑塊性乾癬成人患者的治療藥物，且符合以下條件者：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1). 治療 12 周後，如果乾癬面積暨嚴重度指數 (Psoriasis Area Severity Index) PASI75 評估未達標，則停止治療。 (2). Secukinumab 的治療費用不得超過已給付用於中至重度斑塊性乾癬之生物製劑中價格最低者。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 104 年 3 月公告，基於與 adalimumab 比較符合最小成本的基礎 (cost-minimisation basis)，委員會同意在設定給付規範的條件下給付 secukinumab，做為非生物性疾病修飾抗風濕類藥物 (DMARDs) 治療失敗的慢性重度斑塊性乾癬病人的治療用藥。詳細給付規定內容請參閱附錄二。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 104 年 7 月公告，委員會建議給付 secukinumab 做為符合下列條件之斑塊性乾癬成年病人的治療用藥：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1). 疾病嚴重度屬於重度，定義為 PASI (Psoriasis Area Severity Index) 分數在 10 分或以上，而且，DLQI (Dermatology Life Quality Index) 分數也大於 10 分。 (2). 經過標準全身性治療失敗後的病人，例如，cyclosporine、methotrexate、光化學療法 (psoralen and long-wave ultraviolet radiation, PUVA)，或者，屬於這些治療禁忌症的病人，或者，病人無法耐受這些治療。 (3). 廠商同意提供價格折讓 (進行風險分攤方案)。 <p>如果病人接受 secukinumab 治療 12 周後，乾癬症狀未有適當反應者應停藥。治療獲得適當反應的定義為：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1). 與起始治療時的表現相比，PASI 分數有 75% 的降低 (PASI 75)；或 (2). 與起始治療時的表現相比，PASI 分數有 50% 的降低 (PASI50)，而且 DLQI 分數降低五分。

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。

【可善挺注射液劑/凍晶乾粉注射劑】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 104 年 11 月 27 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[1-7]

針對本案藥品 Cosentyx(secukinumab)此次申請健保給付的適應症「斑塊性乾癬」，以“乾癬”、“斑塊性乾癬”、“psoriasis”、“plaque psoriasis”等關鍵字進行網頁搜尋，獲得數篇由國內醫事人員發表的文章、台灣皮膚科醫學會發表的病人衛教手冊，以及美國皮膚科醫學會(The American Academy of Dermatology)發表的診療指引。以下將綜合所有資料簡要介紹乾癬。

乾癬是一項影響身體多重系統的疾病，主要侵犯皮膚與關節。典型的皮膚表現為紅斑 (erythema) 及脫屑 (scaling)，又稱為銀屑病[5]。

乾癬成因不明，除遺傳外，其他都只能算是乾癬的誘發或是惡化因素，包括外傷、感染、壓力、藥物、內分泌等[5]。

乾癬皮膚病灶的形態相當多樣化，所有皮膚都有產生乾癬的可能。乾癬的皮膚表現有四大特點：(1)界限清楚而明顯；(2)表面有鬆散的銀屑；(3)在皮屑之下的皮膚為滑亮均質的紅斑；(4)有 Auspitz sign，也就是用機械性方式移去皮屑後在紅色表皮上出現小血滴，20%的病人會有 Koebner's 現象，就是皮膚受傷處會誘發乾癬形成。除此之外，有相當比例的乾癬會造成關節疾患，也就是乾癬性關節病

變，50%的病人手指甲及35%病人的腳趾甲會被侵犯，產生指甲凹陷、黃斑、嚴重變形，常被誤認為黴菌感染[5]。

臨床上乾癬主要可分為斑塊型(plaque)乾癬、反轉型(inverse)乾癬、紅皮型(erythrodermic)乾癬、膿疱型(pustular)乾癬、點滴狀(guttate)乾癬等類型。其中，斑塊型乾癬是最常見的類型，約佔所有乾癬病人的80%~90%，主要表現為界線清楚的紅色斑塊，大小由一公分至數公分不等，病人體表可能僅有少數幾個斑塊或者斑塊佈滿全身。這些斑塊多為不規則形，分布於頭皮、軀幹、臀部或四肢。根據研究顯示，80%的乾癬病人其疾病嚴重程度屬輕至中度，20%的病人屬中至重度，而這些中至重度的乾癬病人多半有超過5%的體表面積受到影響，或者，影響到身體其他重要部位，如手、足、臉部、生殖器等。

一般來說，乾癬可經由臨床症狀診斷，個別可疑個案作病理切片可能有幫助，但是也可能導致局部切片處乾癬惡化。實驗室檢查不具特異性，除了全身膿疱型乾癬和紅皮型乾癬性之外，多數病人都無異常[5]。

乾癬的治療方式依照個別病人的病史、疾病嚴重度(輕至中度、中至重度)、藥物耐受程度與副作用而定，可以分為局部治療與全身性治療(systemic therapy)。局部治療包含局部照光^a(phototherapy)或塗藥^b，全身性治療^c包含全身性照光、口服藥物、針劑注射等。全身性治療效果較好，而局部治療較安全，適合病灶範圍小且病情穩定的患者[5]。表一所呈現者，為美國皮膚科醫學會建議之治療流程及我國健保署的給付規定。

表一、乾癬治療方案(美國皮膚科醫學會建議 vs. 台灣健保署給付規定)

單位	美國皮膚科醫學會建議[1, 2]	台灣健保署給付規定[8]
目標族群	慢性斑塊性乾癬成年男性病患(病灶>5%體表面積)、不具乾癬性關節炎者 ^d 。	乾癬病人
建議內容 ^e 第一線	UVB 照光治療；或 UVB 照光治療+acitretin；或 PUVA 照光治療；或 UVB 照光治療+MTX。	照光治療；或/和 系統性治療 ^f 。
第二線	Acitretin+生物製劑 ^g ；或	生物製劑 Adalimumab、

^a照光療法包括光化學療法(PUVA)、浸泡式光化學療法、中波紫外線光療(UVB)等。

^b外用藥物包括外用維生素 D 及衍生物、外用維生素 A 酸、焦油、類固醇、保濕劑等。

^c用於全身性治療的藥物包括 methotrexate(MTX)、環孢黴素(cyclosporine)、口服維生素 A 酸、全身性類固醇、生物製劑(如 adalimumab、etanercept、infliximab、ustekinumab 等)。

^d醫學會同時針對一般婦女、意欲懷孕婦女、同時患有乾癬性關節炎之成年患者皆分別給予治療建議，因主要建議內容相近，故而，此處予以略過。

^e此處建議之第一線與第二線治療選項，其內容並非依照療效表現優劣而前後排序。

^f此處所指之系統性治療包括 methotrexate、acitretin、cyclosporine 等藥物。

^g此處之生物製劑包含 alefacept、efalizumab、adalimumab、etanercept、infliximab 等藥品。於食品藥物管理署「西藥、醫

單位	美國皮膚科醫學會建議[1, 2]	台灣健保署給付規定[8]
	Cyclosporine+生物製劑； Cyclosporine+MTX；或 MTX+生物製劑；或 UVB 照光治療+MTX。	etanercept、ustekinumab 用於經照光治療及其他系統性 治療無效 ^h ，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。

乾癬雖然是一種遺傳體質，但後天因素的影響也很重要，乾癬患者日常生活中做到以下六點可以避免乾癬惡化[5]：

- (1). 避免感染：包括細菌及病毒(如感冒、扁桃腺炎、愛滋病)。
- (2). 避免外傷：不要用力搔抓皮膚或去除皮屑，特別是頭皮屑。癢時輕拍皮膚、冰敷或服用抗組織胺，並將指甲剪短。
- (3). 避免藥物濫用：部分口服藥可能引起乾癬惡化，尤其是口服及注射的類固醇，強效外用類固醇突然停用也會惡化乾癬。
- (4). 避免長期暴露在低濕、低溫的工作或居住環境。
- (5). 保持情緒平穩，睡眠充足避免過勞。
- (6). 避免服用市售抗癌的免疫增強食品，如靈芝、巴西磨菇、藍藻(螺旋藻)、桑黃。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[8-10]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面下，查詢到本案申請藥品 secukinumab 之 ATC 碼為 L04AC10，屬免疫抑制類(L04A, immunosuppressants)之介白素抑制劑(L04AC, interleukin inhibitors)成分。此一分類層級下，共有 11 項不同的藥物成分，經逐一查核，除本案申請藥品外，目前已經獲得我國上市許可者共有 ustekinumab、tocilizumab、canakinumab 等三項。其中，僅 ustekinumab 此一成分可用於乾癬治療。

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，鍵入關鍵字「斑塊性乾癬、未註銷」，可獲得兩筆資料，即本案申請藥品。如果將關鍵字改為「乾癬、未註銷」，則可以獲得 167 筆資料。經過逐一查核，其中包含 dexamethasone、triamcinolone、neomycin、sulfadiazine、prednisolone、hydrocortisone acetate、crotamiton、gentamicin、dexamethasone、crotamiton、

療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面查證，未查獲 alefacept 與 efalizumab 等兩種成分資料[9]。

^h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。

fluocinolone、betamethasone、thimerosal、tolnaftate、benzocaine、hydrocortisone、crotamiton、betamethasone dipropionate、clobetasol propionate、clobetasol propionate、fluocinonide、methylprednisolone、flumethasone pivalate、leflunomide、fluticasone propionate、calcitriol、tazarotene、cyclosporine、etanercept、adalimumab、ustekinumab 等 28 種成分。

表二所彙整者，係與本案藥品具有相同治療地位藥品之 ATC 分類碼[10]、藥品許可證查詢[9]、健保藥品給付規定[8]的搜尋結果。

表二、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
L04AB01 Etanercept (抗腫瘤壞死因子製劑)	適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物(即 DMARDs，例如 methotrexate) 無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。也適用於先前未使用 methotrexate 治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。亦適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 2 歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。尚未對不足 2 歲的兒童進行試驗。適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。治療活動性僵直性脊椎炎。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。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。	注射劑	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 ⁱ 。
L04AB04 Adalimumab (抗腫瘤壞死因子製劑)	1.類風濕性關節炎: Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人病患，可減輕症狀與徵兆(包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。2.乾癬性關節炎: 適用於對疾病緩解型抗風濕藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。3.僵直性脊椎炎: 適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的病患之症狀與徵兆。4.克隆氏症: 適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。Humira 亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。5.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患者。6.潰瘍性結腸炎: Humira 適用於對於皮質類固醇和/或 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病患。7.小兒適應症:(1)幼年型自發性多關節炎: Humira 與 Methotrexate 併用適用於 2 歲及以上患有活動性幼年型自發性多關節炎，並且曾經對一種或超過一種 DMARDs 藥物反應不佳之患者。Humira 可單獨用於對 Methotrexate 無法耐受或不適合持續使用之患者。(2)小兒克隆氏症: Humira 適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(Immunomodulators)反應不佳之 6 歲	注射劑	同上。

ⁱ 完整給付規定內容請參閱附錄一。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	健保現行給付條件
	或大於 6 歲中度至重度克隆氏症患者，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。		
L04AC05 Ustekinumab (抗介白素 12/23 單株抗體製劑)	1.乾癬(Ps) Stelara 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.乾癬性關節炎(PsA) Stelara 適用於治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18 歲及以上)活動性乾癬性關節炎。Stelara 可單獨使用，亦可與methotrexat(MTX)併用。	注 射 劑	同上。
L04AC10 Secukinumab (抗介白素 17 單株抗體製劑)	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 劑	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 2015 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2015 年 7 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	歐洲藥物管理局(EMA)/美國食品藥物管理局(US FDA) 審查資料
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2015 年 10 月 7 日接獲廠商完整送審資料一份。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [11, 12]

2015年10月8日，在CADTH網頁鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得五筆資料，其中，一份[11]案件審議進度與本案相關，即CADTH於2014年12月22日接獲廠商送審資料，2015年3月27日其共同藥物審查部門(Common Drug Review)完成評估報告並送達廠商，委員會於同年5月20日開會評估是否給付secukinumab，會中決議請廠商針對降價後的預算影響重新評估。11月3日再次搜尋CADTH網頁，發現最新公告之評估報告一份[12]，以下將重點摘要該份報告內容以供參考。

1. 委員會建議

委員會建議給付 secukinumab，做為適合接受全身性治療(systemic therapy)或照光治療(phototherapy)的中至重度斑塊性乾癬成人患者的治療藥物，且符合以下條件者：

- (1). 治療 12 周後，如果乾癬面積暨嚴重度指數(Psoriasis Area Severity Index, PASI)PASI75 評估未達標，則停止治療。
- (2). Secukinumab 的治療費用不得超過已給付用於中至重度斑塊性乾癬之生物製劑中價格最低者。

2. 建議理由(療效部份)

- (1). 四項隨機分派試驗(ERASURE、FEATURE、JUNCTURE、FIXTURE)結果顯示，治療 12 周後，在 PASI75 分數此一指標上，secukinumab 300 毫克的表現優於(superior to)安慰劑。
- (2). 一項隨機分派試驗(FIXTURE)結果顯示，治療 12 周後，在 PASI75 分數此一指標上，secukinumab 300 毫克的表現優於(superior to)etanercept 50 毫克(每周兩次)。

註：委員會瞭解到，在審查完成後，有一項新發表的隨機分派試驗(CLEAR)，比較 secukinumab 與 ustekinumab 用於乾癬治療的表現差異。而這些資料廠商並未於送審資料中呈現。

3. 委員會評估的資料

委員會考量的資訊包括一份系統性文獻回顧、一份針對廠商經濟評估的評值(critique)以及病人代表團體的意見。

4. 病人代表團體意見

以下資訊源自三個病人代表團體。

- (1). 乾癬病人會經驗皮膚出血、裂開、結痂、脫屑、斑塊等情況。某些時候會經驗嚴重的搔癢或者關節痛。
- (2). 從社會心理層面來說，乾癬患者可能會出現憂鬱、自殺的意念、覺得恥辱、感覺無助或沮喪。憂鬱和自尊受損對患者人際關係造成負面的影響。某些病人的乾癬症狀出現在身體敏感部位，可能影響到他人對他們的吸引力或性慾的看法。
- (3). 乾癬患者表示，疾病限制他們的活動力、工作與參與運動的能力，並因此可能導致生產力降低、經常請假甚至失掉工作。某些病人因為睡眠狀況不佳，可能會有注意力的問題。由於皮膚脫屑和出血需要持續清理，對於病人來說亦是一項負擔。

5. 療效資料

療效評估資料源自於四項(ERASURE、FEATURE、JUNCTURE、FIXTURE)雙盲、隨機分派、安慰劑對照、多中心之臨床試驗結果。由於 CADTH 報告僅摘要部分數據，故此處予以略過。詳細試驗內容請參閱本報告第(四)節。

6. 委員會其他考量要點

委員會注意到以下兩點問題：

- (1). 廠商建議對於 secukinumab 治療的評估應在第 16 周進行，持續治療應給予對治療有反應者。但是，委員會注意到，樞紐試驗的試驗設計，是在試驗第 12 周評估病人的 PASI 分數，而且，經濟評估是假設治療 12 周後，無反應者將中止治療。
- (2). 委員會注意到目前仍缺乏的實證資料，包括 secukinumab 的長期療效和安全性資料、secukinumab 與目前臨床斑塊性乾癬常用藥物的直接比較結果、secukinumab 用於症狀較不嚴重斑塊性乾癬病人的研究。

(二)PBAC (澳洲) [13]

2015 年 10 月 8 日，在澳洲衛福部網頁鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得 11 筆資料。其中，一份[13]於 2015 年 3 月公告的會議報告與本案研究主題相同，以下將重點摘要其內容以供參考。

1. 廠商送審目的

廠商請求給付 secukinumab 150mg，在病人符合給付規範條件下，做為非生物性疾病修飾抗風濕藥物(non-biological disease modifying anti rheumatic drugs, DMARDs)治療失敗之慢性重度斑塊性乾癬病人的治療用藥。

本案為廠商首次送審，屬平行送審之案件，即澳洲治療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA)與藥品給付諮詢委員會(PBAC)同時審查之案件。

2. 藥物許可證內容

2015 年元月 8 日，澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)核准 secukinumab 上市，許可適應症為「用於適合接受全身性治療或光照治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者^k」。

3. 廠商申請給付條件

廠商申請的給付範圍與澳洲已給付用於慢性重度斑塊性乾癬的其他藥物(包括 ustekinumab、adalimumab、etanercept 與 infliximab)給付範圍相近，內容如表三所示。

廠商於送審資料中，同時請求將目前已同意給付之一個治療周期用藥，由三項生物製劑擴增為四項，但是，並未提供支持性證據以供參考。

表 三、澳洲廠商申請之 secukinumab 給付條件[13]

嚴重度	重度 全身(基礎值 PASI>15)或臉部，一隻手的手掌或一隻腳的足部 (PASI 分數評分屬“重度[severe]”或“極重度[very severe]”或身體 30%或以上之面積受到影響)
疾病	斑塊性乾癬
治療期	初始治療與持續治療
治療標準	由皮膚科醫師處方，且做為全身性之單一療法用藥(systemic monotherapy)(除 methotrexate 外)。
給付條件	(1). 至少以下列四種方式中之三種治療，並以 PASI 分數評估，未獲得適當的反應、無法耐受或屬使用禁忌之病人： <ul style="list-style-type: none"> • 接受每周三次照光治療(UVB 或 PUVA)至少六周； • 接受 Methotrexate 每周劑量至少 10 毫克的治療至少六周； • 接受 cyclosporine 每天每公斤體重至少 2 毫克的治療至少六周； • 接受 acitretin 每天每公斤體重至少 0.4 毫克的治療至少六周。

^k 原文為“*For treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy.*”

- (2). 核准之初始治療時間為 16 周。病人在接受至少 12 周治療後，需評估治療成效。
- (3). 病人需要展現適當的治療成效，或者，接受持續治療時，繼續維持適當的治療成效，亦即，針對症狀已影響至全身的病人，治療後的 PASI 值較其基礎值有 75% 的下降(PASI 75)；針對症狀僅影響臉部、手掌或足部的病人，治療後之 PASI 三項嚴重度評估(sub-scores)皆屬“輕度(slight)”或“無症狀(none)”等級，或者，PASI 值較其基礎值有 75% 的下降(PASI 75)。
- (4). 核准之持續治療時間為 26 周(等同六個月)。

目前澳洲健保已給付之生物製劑，包含同屬抗腫瘤壞死因子製劑類(anti-TNF)的 adalimumab、etanercept、infliximab，以及抗介白素 Interleukin-12/23 單株抗體的 ustekinumab。PBAC 委員會之次委員會(Economics Sub-Committee, ESC)注意到，如果維持一個治療周期可以使用的藥品為三項，則代表 secukinumab 與這些藥物為取代關係，但是，如果擴增為四項時，給付 secukinumab 的費用將會增加整體給付支出。基於 secukinumab 屬抗介白素 Interleukin-17 單株抗體藥物，所以，即使一個治療周期准許使用的藥品數仍維持為三項，病人可以在使用包含 secukinumab 情況下，用到每一類生物製劑的一種藥物，廠商於 PBAC 會議前，同意撤回擴增一個治療周期用藥由三項生物製劑擴增為四項的提議。

4. Secukinumab 的臨床治療地位

Secukinumab 用於慢性重度斑塊性乾癬的臨床治療地位，被視為生物性疾病修飾抗風濕類藥物(biological disease modifying anti rheumatic drugs, bDMARDs，包含 ustekinumab、adalimumab、etanercept 與 infliximab)之外的替代選項。

5. 比較品

廠商於送審資料中，基於健保(Medicare Australia)已給付藥品之使用量多寡，選擇以 ustekinumab(使用量最高，44%)做為主要比較藥品，其他藥品如 adalimumab(37%)、etanercept(10%)與 infliximab(9%)做為次要比較藥品。

另一個觀點則是，由於所有已給付藥品中，包含三項同藥物作用機轉之抗腫瘤壞死因子藥品，基於臨床醫師可能會在一個治療周期中給予病人三種作用機轉不同的藥物治療，因此，secukinumab 將會取代 etanercept 或 infliximab。

6. 臨床資料的考量

廠商要求列席會議。

臨床醫師則在會議中提出選擇 ustekinumab 與 adalimumab 做為比較品是否合適的問題。臨床醫師認為，目前尚未建立使用各項生物性疾病修飾抗風濕類藥物 (bDMARDs) 治療慢性重度斑塊性乾癬的前後順序(hierarchy)，各種藥物的使用皆根據每位病人的病情與藥物特性決定。臨床醫師認為廠商於送審資料中提出 ustekinumab 及 adalimumab 做為參考品是合適的，並且說明 etanercept 的療效較其他現存之生物性疾病修飾抗風濕類藥物為差(inferior to)。臨床醫師同時亦表態支持廠商送審資料中的宣稱。

PBAC 委員會認為此項會議提供許多資訊。

沒有任何消費者代表針對本案提出意見。

7. 臨床試驗

首先，廠商於送審資料中提出一項間接比較分析結果，包括 secukinumab、ustekinumab、adalimumab 與 infliximab 等藥品，但主要分析方向為 seckinumab 與 ustekinumab 的比較，簡要內容如表四所示。

其次，廠商亦提出一項預計 2015 年 7 月份完成之直接比較臨床試驗資料 (CLEAR, NCT02074982, 比較 secukinumab 300 毫克與 ustekinumab 45/90 毫克)¹。

表 四、澳洲廠商進行之間接比較內容[13]

藥品	方法	試驗內容	分析病人數
Secukinumab	統合四項臨床試驗結果 ^m	三項試驗比較 secukinumab 與安慰劑，一項試驗比較 secukinumab 與 etanercept 及安慰劑。	1377 人
Ustekinumab	統合六項臨床試驗結果	六項試驗使用 45 毫克劑量，四項試驗使用 90 毫克劑量。 五項試驗比較 ustekinumab 與安慰劑，一項試驗比較 ustekinumab 與 etanercept。	2596 人
Adalimumab	統合四項臨床試驗結果	四項試驗皆比較 adalimumab 與安慰劑。	1560 人
Infliximab	統合六項臨床	六項試驗皆比較 infliximab 與安慰	1255 人

¹經本中心於 ClinicalTrials.gov 網頁查證，NCT02074982 試驗(Efficacy of Secukinumab compared to Ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis)於 2014 年 2 月份開始進行，計畫於 2016 年 7 月份完成最終的資料搜集。預計納入之 676 位受試者中，亞洲部份包含來自於台灣及韓國的受試者[14]。該試驗重點內容請參閱第(四)節電子資料庫搜尋結果。

^m這四項臨床試驗為 ERASURE、FEATURE、JUNCTURE、FIXTURE 試驗。由於 PBAC 報告僅摘要部分數據，故此處予以略過，詳細試驗內容請參閱本報告第(四)節。

藥品	方法	試驗內容	分析 病人數
	試驗結果	劑。	

整體而言，分析結果如下：

相對療效

(1). 直接比較分析

納入分析之四項生物性疾病修飾抗風濕類藥物(bDMARDs)與安慰劑的比較結果，皆顯示有較高比例使用這些生物製劑的受試者，達到 PASI75 的評估標準(具統計顯著意義)。

與每周使用 etanercept 100 毫克比較，有較高比例接受 secukinumab 與 ustekinumab 治療的受試者，達到 PASI75 的評估標準(具統計顯著意義)。

(2). 間接比較分析

間接比較分析結果請參閱下頁表五。

針對 secukinumab 與 ustekinumab 的比較，整體而言，間接比較並未獲得方向一致的結果，端視所使用之共同比較品為 etanercept 或安慰劑而定。基於 etanercept 在 secukinumab 與 ustekinumab 個別臨床試驗中的表現不同，委員會認為，以安慰劑做為共同比較品的間接比較分析結果較為可信。以安慰劑做為共同比較品時，於試驗第 12 周，secukinumab 組與 ustekinumab 組受試者達到 PASI75 評估標準的比例沒有統計顯著差異；當與 adalimumab 比較時(12-16 周)，secukinumab 組受試者(12 周)有較高比例達到 PASI75 評估標準(具統計顯著意義)。值得注意之處是，試驗中 ustekinumab 組受試者的 PASI75 評估是在第 12 周進行，而澳洲給付單位規定第 28 周評估 ustekinumab 的治療成效，因此，廠商提供的間接比較結果可能有低估 ustekinumab 療效之虞。

表 五、澳洲廠商進行的間接比較分析結果[13]

比較	共同比較品					
	Etanercept			安慰劑		
	SEC - 全部	SEC ≤ 100kg	SEC > 100kg	SEC - 全部	SEC ≤ 100kg	SEC > 100kg
UST45 - 全部病人(12 周)	V	N/A	N/A	V	N/A	N/A
UST90 -	V	N/A	N/A	NS	N/A	N/A

比較	共同比較品					
	Etanercept			安慰劑		
	SEC - 全部	SEC ≤ 100kg	SEC > 100kg	SEC - 全部	SEC ≤ 100kg	SEC > 100kg
全部病人(12 周)						
UST45 & 90 - 全部病人(12 周)	V	N/A	N/A	NS	N/A	N/A
UST45 - ≤ 100kg(12 周)	N/A	V	N/A	N/A	NS	N/A
UST90 - > 100kg(12 周)	N/A	N/A	NS	N/A	N/A	NS
ADA (12-16 周)	N/A	N/A	N/A	V	N/A	N/A
IFX (10 周)	N/A	N/A	N/A	NS	N/A	N/A

V:有較高比例受試者達到 PASI75 評估標準(具統計顯著意義)，比較結果以 secukinumab 300 毫克(12 周)的表現較佳；
NS:不具統計顯著差異；N/A:無法進行比較。

相對安全性

廠商於送審資料中，並未完整比較 secukinumab 與其他用於治療乾癬之生物性疾病修飾抗風濕類藥物(bDMARDs)，在藥物安全性方面的表現。廠商僅以間接比較方式呈現受試者至少經歷一次不良事件的結果。

總結來說，以安慰劑做為共同比較品，比較 secukinumab 與 ustekinumab、adalimumab、infliximab 等藥品，各組受試者至少經歷一次不良事件的表現，沒有獲得具統計顯著差異的結果(觀察 12~30 周)。

相對療效/安全性評估總結

基於廠商送審資料中提出的間接比較分析，獲得以下結果：

(1). 針對每 100 位體重小於等於 100 公斤接受 secukinumab 或 ustekinumab(45 毫克)治療的病人→經過 12 周治療後，secukinumab 組約有額外 10 個病人可以達到 PASI75 評估標準。

雖然，這項以風險差(risk difference)計算出來的結果具統計顯著意義，但是，如果以相對風險(relative risk)進行計算，則無法獲得統計顯著意義的結果。所以，解讀這項分析時應謹慎。

(2). 針對每 100 位接受 secukinumab 或 adalimumab 治療的病人→經過 12 周治療後，secukinumab 組約有 15 個病人可以達到 PASI75 評估標準。

這項結果可以經由兩組之風險差或勝算比(odds ratio)的間接比較計算出來，但是以相對風險進行計算時，則無法獲得相同的結果。

(3). 針對每 100 位體重大於 100 公斤接受 secukinumab 或 ustekinumab(90 毫克)治療的病人→經過 12 周治療後，兩組病人達到 PASI75 評估標準的表現沒有差異，方向一致的結果也出現在 secukinumab 與 infliximab 的比較上。

(4). 上述 secukinumab 表現較 ustekinumab(45 毫克)或 adalimumab 為佳的結果(12~16 周)，並沒有實證資料支持這些效益能夠延續至長期。

(5). Secukinumab 與 ustekinumab(45 毫克或 90 毫克)、adalimumab、infliximab 等藥品在藥物安全性方面的比較，各組病人至少經歷一次不良事件的表現沒有差異(12~30 周)。

8. 廠商宣稱

廠商於送審資料中宣稱：

相對療效→優於 etanercept 100 毫克/周；優於 ustekinumab 45/90 毫克；優於 adalimumab 40 毫克；短期不劣於 infliximab(10 周)，長期則較 infliximab 為佳。

相對安全性→與 etanercept 100 毫克/周相當；與 ustekinumab 45/90 毫克相當；與 adalimumab 40 毫克相當；優於 infliximab。

9. 委員會建議

基於與 adalimumab 比較符合最小成本的基礎(cost-minimisation basis)，委員會同意在設定給付規範的條件下給付 secukinumab，做為非生物性疾病修飾抗風濕類藥物(DMARDs)治療失敗的慢性重度斑塊性乾癬病人的治療用藥。等療效劑量為 secukinumab 300 毫克治療四周，相當於每兩周 adalimumab 40 毫克的治療。詳細給付規定內容請參閱附錄二。

(三)NICE (英國) [15]

2015 年 10 月 8 日在 NICE 網頁鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得八筆資料。其中，一份[15]公告於 2015 年 7 月份的醫療科技評估報告與本案研究主題相同，以下將重點摘要其內容以供參考。

1. 委員會建議

委員會建議給付 secukinumab 做為符合下列條件之斑塊性乾癬成年病人的治療用藥：

- A. 疾病嚴重度屬於重度，定義為 PASI(Psoriasis Area Severity Index)分數在 10 分或以上，而且，DLQI(Dermatology Life Quality Index)分數也大於 10 分。
- B. 經過標準全身性治療失敗後的病人，例如，cyclosporine、methotrexate、光化學療法(psoralen and long-wave ultraviolet radiation, PUVA)，或者，屬於這些治療禁忌症的病人，或者，病人無法耐受這些治療。
- C. 廠商同意提供價格折讓(進行風險分攤方案)。

如果病人接受 secukinumab 治療 12 周後，乾癬症狀未有適當反應者應停藥。治療獲得適當反應的定義為：

- A. 與起始治療時的表現相比，PASI 分數有 75%的降低(PASI 75)；或
- B. 與起始治療時的表現相比，PASI 分數有 50%的降低(PASI50)，而且 DLQI 分數降低五分。

2. 委員會評估資料

委員會主要評估資料包括廠商送審資料，以及實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)對於廠商送審資料的評值報告。

(1). 廠商送審資料

經過系統性文獻搜尋步驟，廠商共納入五項 secukinumab 之雙盲隨機分派試驗，其中，三項試驗(ERASURE、JUNCTURE、FEATURE)與安慰劑比較，一項試驗(FIXTURE)與 etanercept 及安慰劑比較，一項試驗(SCULPTURE)比較 secukinumab 不同劑量的治療方案。文獻搜尋結果顯示，並未有任何直接比較試驗可供參考，因此，廠商進行一項網絡統合分析(network meta-analysis)，間接比較 secukinumab 和其他五項比較品(最佳支持療法、etanercept、ustekinumab、adalimumab、infliximab)。除此之外，文獻搜尋過程亦未發現任何非隨機分派試驗或觀察性研究可供參考。

雖然，廠商於送審資料中同時呈現 secukinumab 150 毫克與 300 毫克的臨床試驗結果，但是，基於英國僅有 secukinumab 300 毫克獲得上市許可，所以，NICE 報告中僅呈現 300 毫克的分析結果。

A. 四項與安慰劑直接比較的臨床試驗結果

這四項試驗皆以試驗第 12 周之 PASI75 分數ⁿ與 IGA 分數^o(0 或 1)做為共同主要療效指標，分析納入試驗之意圖治療(intention-to-treat)族群表現。整體而言，這四項試驗結果皆顯示 secukinumab 在主要療效指標的表現較佳(具統計顯著意義)。

次族群分析(包含性別、年齡、體重、地域位置、診斷時的年齡、已患病時間長短、生活品質、先前接受過的治療[生物性或非生物性製劑])結果與主要分析結果方向一致，具體數據廠商以機密為由未公開。

生活品質分析(EQ-5D)結果顯示，secukinumab 組受試者表現較安慰劑組為佳(具統計顯著意義)。

B. 間接比較結果

廠商以隨機效應模型進行網絡統合分析，比較 secukinumab 與其他四項生物製劑(adalimumab、etanercept、infliximab、ustekinumab)在 PASI 分數的表現差異。這項分析共納入 30 項臨床試驗數據，其中，包括 ustekinumab 的五項試驗。分析結果如表六所示。整體而言，secukinumab 300 毫克較安慰劑、secukinumab 150 毫克、etanercept、adalimumab 等藥品在 PASI 50、PASI 75、PASI 90 等指標表現為佳(具統計顯著意義)。然而，與 ustekinumab 及 infliximab 等藥品相比時，其表現則未獲得具統計顯著差異的結果。

表六、Secukinumab 300 毫克與其他比較品的網絡統合分析結果(治療效果之相對風險[信賴區間])[15]

比較品	PASI 50	PASI 75	PASI 90
安慰劑	7.99(7.05~9.11)	22.25(18.7~26.62)	92.53(71.67~119.3)
Secukinumab 150mg	1.08(1.05~1.12)	1.17(1.10~1.26)	1.36(1.22~1.54)
Etanercept	1.52(1.35~1.75)	2.15(1.76~2.71)	3.71(2.69~5.33)
Ustekinumab 45mg	1.07(1.02~1.12)	1.15(1.05~1.28)	1.30(1.09~1.61)
Ustekinumab 90mg	1.03(0.99~1.08)	1.07(0.98~1.19)	1.15(0.96~1.40)
Adalimumab	1.21(1.12~1.34)	1.46(1.26~1.76)	2.0(1.54~2.76)
Infliximab	1.0(0.96~1.05)	1.01(0.92~1.13)	1.02(0.84~1.28)

(2). 實證資料審閱小組的評值意見(部份摘要)

A. 針對廠商進行的系統性文獻回顧，實證資料審閱小組認為執行方法完整、品

ⁿ乾癬面積嚴重度指數(Psoriasis Area Severity Index, PASI) PASI75 代表 PASI 評估分數與基礎值相比降低 75%。

^oIGA(investigator's global assessment)分數 0 或 1 分代表乾癬症狀清除或幾乎清除。

質良好，納入之各項臨床試驗品質亦良好。據此，實證資料審閱小組認為，試驗 12 周時，secukinumab 300 毫克組受試者的 PASI 評估優於安慰劑組的結果，具有較強的實證等級支持。

B. 針對廠商進行的網絡統合分析，實證資料審閱小組認為其方法學與執行步驟適當，唯獨僅分析一項療效指標與缺乏生活品質的分析略有不足。

C. 針對廠商在藥物不良事件的分析，基於生物製劑抑制人體免疫系統可能會增加罹癌比例，實證資料審閱小組提出此一問題討論。實證資料審閱小組同時亦說明，目前並沒有實證資料顯示，乾癬病人使用生物製劑增加其罹患淋巴瘤的比例，但是照光療法會增加黑色素瘤與非黑色素瘤皮膚癌的風險，而 cyclosporine 治療時間延長亦與淋巴瘤相關。

3. 委員會考量要點(療效部份摘要)

(1). 委員會認為廠商於送審資料中提出的臨床試驗品質良好，比較品包含安慰劑與活性對照藥(active comparator)，對於決策評估是適當的。

(2). 委員會針對各項臨床試驗受試者的納入標準、廠商提出給付申請的 secukinumab 適用範圍提出討論。

問題點在於，臨床試驗納入部份未曾接受過任何全身性療法(或生物製劑)的病人，而廠商申請給付用於全身性療法治療無效、無法耐受或屬使用禁忌病人，兩者涵蓋範圍不盡相同。雖然，臨床專家說明，尚無實證資料證明先前治療方案會影響目前治療方案的療效，但是，委員會仍舊認為，廠商應針對申請給付範圍之族群進行個別分析為佳。委員會總結這項討論，認為臨床試驗結果大致可以外推至重度乾癬病人群，對於評估 secukinumab 療效亦屬適當。

(3). 委員會討論臨床試驗之主要療效指標(PASI 分數降低)與臨床實務的相關性。委員會對於測量 PASI 分數是否客觀有所討論。

臨床專家說明，當醫師有過使用經驗，可以在短時間完成評估並且在不同醫師間不會有明顯的評估差異。另外，委員會同意 PASI75 結果可以高度反應乾癬的治療成效，但是，基於乾癬症狀對於生活品質造成顯著影響，所以，病人自覺是否完成治療(PASI100)也相當重要。委員會總結這項討論，認為除了以 PASI75 做為療效評估標準之外，亦需納入 PASI100 結果做為治療成效之依據。

(4). 委員會討論臨床試驗結果，並總結認為在主要及次要療效指標的評估，secukinumab 的表現優於(superior to)安慰劑和 etanccept。

(5). 委員會對於廠商進行的統合分析進行討論。

委員會注意到幾項侷限之處，包括並未說明納入病人群異質性的問題，以及間接比較與直接比較結果差異等問題。最終，委員會總結這項討論，認為雖然統合分析有侷限之處，但其提供的資訊仍足以供決策討論之用。

(6). 委員會討論是否有任何次族群更適用 secukinumab 治療。

委員會由臨床專家處瞭解到，合併有乾癬性關節炎的病人是重要的次族群，特別是那些手部關節受到疾病影響而自行注射藥劑有困難的病人，因為

secukinumab 的使用次數不如其他生物製劑頻繁，使得病人接受治療更為便利。委員會也注意到，廠商已經申請 secukinumab 用於乾癬性關節炎的新適應症，最佳的情況即是，給予 secukinumab 一個處方可以同時治療乾癬及乾癬性關節炎兩種病況。最終委員會總結此項討論，認為目前沒有足夠的實證資料得以瞭解，病人先前接受不同的治療是否會有更適合接受 secukinumab 方案的次族群。(7). 針對 secukinumab 不良事件的討論，委員會總結 secukinumab 在藥物安全性的表現，並未有與其他生物製劑表現不同之處。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“secukinumab”後，獲得一筆[16]資料，即 2015 年 5 月公告之本案給付審查會議報告，以下將摘要會議結論以供參考。

A. SMC 建議

基於 secukinumab 在改善中至重度斑塊性乾癬病人症狀的表現優於安慰劑以及腫瘤壞死因子藥物，且廠商同意持續執行風險分擔方案(降價以改善 secukinumab 的成本效益分析結果)的情況下，蘇格蘭藥物委員會同意有條件給付 secukinumab，條件如下：

用於經過標準之全身性治療(包含 cyclosporine、methotrexate 與照光治療)失敗、無法耐受，或者對於這些治療有使用禁忌的中至重度斑塊性乾癬病人。

B. 藥物許可證內容

Secukinumab 在英國蘇格蘭地區的適應症為「用於治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成年患者^P」。

2. 歐洲藥物管理局(EMA) [17] / 美國食品藥物管理局[18](US FDA)審查資料

在歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得一份[17]公告於 2014 年 11 月份之審查報告與本案主題相關，即 secukinumab 獲得歐盟國家上市許可，適應症為「適合接受全身性治療

^P適應症原文為“Treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.”

的中至重度斑塊性乾癬成人患者^q」的治療用藥，核准的用法用量，起始劑量為第 0、1、2、3、4 周皮下注射 secukinumab 300 毫克，並自第 4 周開始，每四周注射 300 毫克一次，治療至多至 16 周，如果藉時病人對治療仍未有反應，應停止治療。

美國食品藥物管理局(US FDA)於 2015 年 1 月核准 secukinumab 上市，核准的藥品適應症、藥物用量與歐洲藥物管理局所核准者略有差異。美國核准的適應症內容為「適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者^r」，核准的用法與歐洲相同，惟在維持劑量部份，歐洲藥物管理局建議，無論病人體重為何，每次治療皆給予 300 毫克，而美國食品藥物管理局則說明建議劑量為每次 300 毫克，針對某些病人，150 毫克是可以接受的劑量。

我國所核准之適應症與歐洲藥物管理局相同，藥品用量部份則與美國食品藥物管理局相同。以下將重點摘要歐洲藥物管理局審查報告內容以供參考。

廠商於送審資料中共提出四項第二期臨床試驗及六項第三期臨床試驗以供歐洲藥物管理局審查，其中，與本案較相關者為四項隨機分派、雙盲、平行分組、多中心之第三期臨床試驗(A2302、A2303、A2308、A2309)。

總結 secukinumab 的療效與藥物安全性分析結果如下：

首先，在療效評估部份，A2302、A2303、A2308 與 A2309 的個別試驗結果如表七所示。試驗第 12 周與 52 周的統合分析結果則如表八所示^s。總結來說：

試驗 12 周的統合分析結果顯示，針對共同主要療效指標的評估，secukinumab 150 毫克與 300 克的表現皆優於安慰劑(具統計顯著意義)，而這個結果也與個別試驗的結果方向一致；A2303 試驗另外分析與 etanercept 比較的結果，亦顯示 secukinumab 150 毫克與 300 克的表現皆優於 etanercept(具統計顯著意義)。

試驗 52 周的統合分析結果顯示，secukinumab 組的療效皆得以良好延續至 52 周，尤其以 300 毫克組表現更佳。共同療效指標的表現於試驗第 16 周達到平原期，隨後緩慢下降。受試者的復發率也以 secukinumab 300 毫克組最低(7.4%；150 毫克 17.1%；etanercept 21.1%，安慰劑 28.6%)。

其次，安全性評估的部份，廠商提出三套分析結果以供歐洲藥物管理局審查。這三套分析納入的受試者族群與觀察時間長短皆不相同，如表九所示，分析

^q原文為“Cosentyx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.”[17]。

^r原文為“Cosentyx is a human interleukin-IL-17A antagonist indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy.”[18]。

^s統合分析納入所有接受隨機分派受試者(3366 人)的數據(full analysis set, FAS, 全分析集)。第 12 周的分析包含 A2302、A2303、A2308、A2309 等四項試驗。第 52 周的試驗則包含 A2302、A2303、A2304 等三項試驗。

結果則如表十所示。總結來說，Secukinumab 的整體安全性表現良好，300 毫克的安全性表現並未統計顯著與 150 毫克之表現有所差異。用於乾癬治療的生物製劑的典型不良事件，例如感染、嗜中性白血球低下(neutropenia)、過敏反應(hypersensitivity)等同樣被觀察到，但是，沒有觀察到分枝桿菌感染(mycobacterial infection)或嚴重伺機性感染(opportunistic infection)增加的情形。與其他用於乾癬治療的全身性療法相比，並沒有需要額外注意之處。

表七、Secukinumab 四項樞紐試驗資料彙整表^t[17]

試驗號碼 / 名稱	試驗時間/ 人數	試驗藥物	主要療效指標 ^u	受試者納入/排除標準 (摘要)	試驗結果(未呈現安全性部份結果)																														
A2302 ERASURE	導入期 12 周 維持期 40 周 追蹤期 8 周 738 人	受試者被隨機分派至 S 300mg 組、S150mg 組或安慰劑組。至試驗第 12 周時，安慰劑組受試者依照其 PASI 分數高低，轉至 S300mg、S150mg 組，或維持在安慰劑組。	試驗第 12 周時，共同療效指標 PASI 75 與 IGA mod 2011(0 或 1)評估，S 藥表現優於安慰劑。	<p><u>納入標準</u>：</p> (1). 年齡 18 歲以上之成人； (2). 進入試驗前至少 6 個月，診斷為慢性斑塊性乾癬； (3). 基於 PASI 與 IGA 分數評估，屬中至重度乾癬病人； (4). 適合接受全身性治療者 ^v 。 <p><u>排除標準</u>：</p> (1). 其他類型之乾癬患者； (2). 藥物誘發之乾癬患者；	<p>共有 738 人被隨機分派至三組，95%受試者完成導入期的試驗，因為不良事件退出比例為 1.6%。之後，將近 90%受試者完成了維持期的試驗，最常見退出試驗的原因為不良事件(3.4%)與缺乏療效(2.3%)。受試者平均年齡 45 歲，92%小於 65 歲，70%為男性，20%為亞裔族群，平均 PASI 分數為 22 分，45%之 PASI 大於 20 分，77%受試者沒有乾癬性關節炎，63%接受過全身性治療(失敗率 67%)，30%接受過生物製劑治療(47%為 IL-12/23，67%為 anti-TNF-α)。</p> <p>共同療效指標結果如下表所示。S 藥的表現優於安慰劑，針對體重、先前用藥的次族群分析，結果與主要分析方向一致。</p> <p>(1). PASI75%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs. P</td> <td>71.6</td> <td>4.5</td> <td>57.6(28.4,116.9)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. P</td> <td>81.6</td> <td>4.5</td> <td>82.7(38.7,176.7)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2). IGA0/1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs. P</td> <td>51.2</td> <td>2.4</td> <td>44.2(18.2,107.2)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. P</td> <td>65.3</td> <td>2.4</td> <td>70.5(28.8,172.7)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs. P	71.6	4.5	57.6(28.4,116.9)	<0.0001	S300 vs. P	81.6	4.5	82.7(38.7,176.7)	<0.0001	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs. P	51.2	2.4	44.2(18.2,107.2)	<0.0001	S300 vs. P	65.3	2.4	70.5(28.8,172.7)	<0.0001
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																															
S150 vs. P	71.6	4.5	57.6(28.4,116.9)	<0.0001																															
S300 vs. P	81.6	4.5	82.7(38.7,176.7)	<0.0001																															
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																															
S150 vs. P	51.2	2.4	44.2(18.2,107.2)	<0.0001																															
S300 vs. P	65.3	2.4	70.5(28.8,172.7)	<0.0001																															

^t S: secukinumab ; E: etanercept ; U:ustekinumab ; T: treatment ; C: control ; OR: odds ratio 。

^u PASI(Psoriasis Area and Severity Index):乾癬病灶範圍及嚴重度改善狀況，PASI75 意指與基礎值相比有 75%的改善。IGA(Investigators Global Assessment 2011):評估斑塊性乾癬疾病嚴重度的指標，分為五級，第 0 級代表病人沒有乾癬症狀，第 1 級代表症狀幾乎清除。

^v 適合接受全身性治療者的定義為，先前「局部治療」和/或「照光治療」和/或「先前接受之全身性治療」無效者。

試驗號碼 / 名稱	試驗時間/ 人數	試驗藥物	主要療效指標 ^u	受試者納入/排除標準 (摘要)	試驗結果(未呈現安全性部份結果)																																																		
A2303 FIXTURE	試驗時間同上 1306 人	受試者被隨機分派至 E50mg 組、S 300mg 組、S150mg 組或安慰劑組。至試驗第 12 周時，安慰劑組受試者依照其 PASI 分數高低，轉至 S300mg、S150mg 組，或維持在安慰劑組。	與 A2302 試驗相同。 (本試驗之次要療效指標為 S 藥與 E 藥之比較。首先，在試驗第 12 周時，先觀察 S 藥是否不劣於 E 藥，之後，再觀察 S 藥是否優於 E 藥。其次，在試驗第 52 周時，觀察 S 藥表現優於 E 藥的結果是否持續維持 ^w 。)	與 A2302 試驗相同，除了再額外排除先前使用過 etanercept 者。	<p>1306 人被隨機分派至四組，95% 受試者完成導入期的試驗，因為不良事件退出比例為 1.1%。之後，將近 90% 受試者完成了維持期的試驗，因為不良事件退出的比例為 1.6%、缺乏療效而退出的比例為 2.1%。受試者平均年齡 44 歲，92% 小於 65 歲，70% 為男性，22% 為亞裔族群，平均 PASI 分數為 24 分，64% 接受過全身性治療(失敗率 82%)。共同療效指標結果如下表所示。S 藥的表現優於安慰劑，針對體重的次族群分析，S 藥的表現優於安慰劑及 E 藥。針對 223 位先前使用過生物製劑的次族群分析顯示，未接受過生物製劑與生物製劑治療未失敗者之反應較佳。</p> <p>(1). PASI75</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs. P</td> <td>67.0</td> <td>4.9</td> <td>42.8 (23.6,77.6)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. P</td> <td>77.1</td> <td>4.9</td> <td>65.9 (36.1,20.6)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S150 vs. E</td> <td>67.0</td> <td>44.0</td> <td>2.7 (1.9, 3.8)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. E</td> <td>77.1</td> <td>44.0</td> <td>4.7 (3.3, 6.7)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2). IGA0/1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs. P</td> <td>51.1</td> <td>2.8</td> <td>40.6 (19.8,83.4)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. P</td> <td>62.5</td> <td>2.8</td> <td>79.1(35.9,174.1)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S150 vs. E</td> <td>51.1</td> <td>27.2</td> <td>2.9 (2.1, 4.2)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. E</td> <td>62.5</td> <td>27.2</td> <td>4.9 (3.5, 6.9)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs. P	67.0	4.9	42.8 (23.6,77.6)	<0.0001	S300 vs. P	77.1	4.9	65.9 (36.1,20.6)	<0.0001	S150 vs. E	67.0	44.0	2.7 (1.9, 3.8)	<0.0001	S300 vs. E	77.1	44.0	4.7 (3.3, 6.7)	<0.0001	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs. P	51.1	2.8	40.6 (19.8,83.4)	<0.0001	S300 vs. P	62.5	2.8	79.1(35.9,174.1)	<0.0001	S150 vs. E	51.1	27.2	2.9 (2.1, 4.2)	<0.0001	S300 vs. E	62.5	27.2	4.9 (3.5, 6.9)	<0.0001
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																																																			
S150 vs. P	67.0	4.9	42.8 (23.6,77.6)	<0.0001																																																			
S300 vs. P	77.1	4.9	65.9 (36.1,20.6)	<0.0001																																																			
S150 vs. E	67.0	44.0	2.7 (1.9, 3.8)	<0.0001																																																			
S300 vs. E	77.1	44.0	4.7 (3.3, 6.7)	<0.0001																																																			
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																																																			
S150 vs. P	51.1	2.8	40.6 (19.8,83.4)	<0.0001																																																			
S300 vs. P	62.5	2.8	79.1(35.9,174.1)	<0.0001																																																			
S150 vs. E	51.1	27.2	2.9 (2.1, 4.2)	<0.0001																																																			
S300 vs. E	62.5	27.2	4.9 (3.5, 6.9)	<0.0001																																																			

^w 試驗結果顯示，S 藥(兩種劑量)的表現在第 12 周與 52 周皆優於 E 藥(具統計顯著差異)。第 12 周時，S300mg 表現較 S150mg 為佳，但是在第 52 周時，兩者表現相近。

試驗號碼 / 名稱	試驗時間/ 人數	試驗藥物	主要療效指標 ^u	受試者納入/排除標準 (摘要)	試驗結果(未呈現安全性部份結果)																														
A2308 FEATURE	試驗時間同上 177 人	受試者被隨機分派至 S 300mg 組、S150mg 組或安慰劑組(受試者自行注射藥劑)。至試驗第 12 周時，評估其 PASI 表現。	與 A2302 試驗相同。	與試驗 A2302 相同。	<p>177 人被隨機分派至三組，96%受試者完成導入期的試驗，兩位受試者因為不良事件退出試驗、三位受試者失去聯絡。受試者年齡中位數為 46 歲，66%為男性，92%為白人受試者，平均 PASI 分數為 20.8 分，初始診斷至今平均 19.5 年，67%接受過全身性治療，44%接受過生物製劑治療(53%治療失敗)。</p> <p>共同療效指標結果如下表所示。S 藥的表現優於安慰劑，針對體重的次族群分析，S 藥的表現優於安慰劑。針對先前使用過的藥物進行次族群分析，是否接受過全身性治療不影響此次試驗結果，未接受過生物製劑治療者之反應較佳。</p> <p>(1). PASI75</p> <table border="1" data-bbox="1346 847 2018 970"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs P</td> <td>69.5</td> <td>0.0</td> <td>69.5 (53.9,81.4)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs P</td> <td>75.9</td> <td>0.0</td> <td>75.9 (61.5,86.1)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2). IGA0/1</p> <table border="1" data-bbox="1346 1050 2018 1173"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs P</td> <td>52.5</td> <td>0.0</td> <td>52.5 (35.1,67.2)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs P</td> <td>69.0</td> <td>0.0</td> <td>69.0(53.5,80.5)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs P	69.5	0.0	69.5 (53.9,81.4)	<0.0001	S300 vs P	75.9	0.0	75.9 (61.5,86.1)	<0.0001	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs P	52.5	0.0	52.5 (35.1,67.2)	<0.0001	S300 vs P	69.0	0.0	69.0(53.5,80.5)	<0.0001
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																															
S150 vs P	69.5	0.0	69.5 (53.9,81.4)	<0.0001																															
S300 vs P	75.9	0.0	75.9 (61.5,86.1)	<0.0001																															
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																															
S150 vs P	52.5	0.0	52.5 (35.1,67.2)	<0.0001																															
S300 vs P	69.0	0.0	69.0(53.5,80.5)	<0.0001																															

試驗號碼 / 名稱	試驗時間/ 人數	試驗藥物	主要療效指標 ^u	受試者納入/排除標準 (摘要)	試驗結果(未呈現安全性部份結果)																														
A2309 JUNCTURE	試驗時間同上 182 人	與試驗 A2308 相同，差異之處僅在於所使用之注射醫材不同(注射筆)。	與 A2302 試驗相同。	與試驗 A2302 相同。	<p>182 人被隨機分派至三組，97%受試者完成導入期的試驗，兩位受試者因為不良事件退出試驗、一位受試者缺乏療效退出。受試者年齡中位數為 46 歲，66%為男性，92%為白人受試者，平均 PASI 分數為 20.8 分，初始診斷至今平均 19.5 年，67%接受過全身性治療，44%接受過生物製劑治療(53%治療失敗)。</p> <p>共同療效指標結果如下表所示。S 藥的表現優於安慰劑，針對體重的次族群分析，S 藥的表現優於安慰劑。針對先前使用過的藥物進行次族群分析，是否接受過全身性治療不影響此次試驗結果，未接受過生物製劑治療者之反應較佳。</p> <p>(1). PASI75</p> <table border="1" data-bbox="1350 847 2040 971"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs. P</td> <td>71.7</td> <td>3.3</td> <td>68.4 (53.1,79.8)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. P</td> <td>86.7</td> <td>3.3</td> <td>83.4 (70.7,91.7)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2). IGA0/1</p> <table border="1" data-bbox="1350 1051 2040 1176"> <thead> <tr> <th>T vs. C</th> <th>T(%)</th> <th>C(%)</th> <th>OR</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S150 vs. P</td> <td>53.3</td> <td>0.0</td> <td>53.3 (36.6,66.7)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>S300 vs. P</td> <td>73.3</td> <td>0.0</td> <td>73.3(58.8,83.9)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs. P	71.7	3.3	68.4 (53.1,79.8)	<0.0001	S300 vs. P	86.7	3.3	83.4 (70.7,91.7)	<0.0001	T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值	S150 vs. P	53.3	0.0	53.3 (36.6,66.7)	<0.0001	S300 vs. P	73.3	0.0	73.3(58.8,83.9)	<0.0001
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																															
S150 vs. P	71.7	3.3	68.4 (53.1,79.8)	<0.0001																															
S300 vs. P	86.7	3.3	83.4 (70.7,91.7)	<0.0001																															
T vs. C	T(%)	C(%)	OR	P 值																															
S150 vs. P	53.3	0.0	53.3 (36.6,66.7)	<0.0001																															
S300 vs. P	73.3	0.0	73.3(58.8,83.9)	<0.0001																															

表 八、Secukinumab 相關試驗於試驗第 12 周與 52 周的統合分析結果^x

	S150mg	S300mg	安慰劑	etanercept
試驗第 12 周的分析結果				
PASI 75 – 達到有反應標準的比例				
統合結果	69.2 [*]	79.4 ^{*#}	4.2	44.0
IGA 0/1 – 達到有反應標準的比例				
統合結果	51.4 [*]	65.0 ^{*#}	2.2	27.2
試驗第 52 周的分析結果				
PASI 75 – 達到有反應標準的比例				
統合結果	63.0	77.2	-	55.4
IGA 0/1 – 達到有反應標準的比例				
統合結果	47.2	63.1	-	37.2

*: 表示與安慰劑及 etanercept 的比較具統計顯著差異(至少 p<0.05)。

#: 表示 secukinumab 300 毫克與 150 毫克的表現具統計顯著差異。

^x 本表分別呈現 secukinumab 相關試驗於試驗第 12 周及 52 周數據統合的結果，惟試驗第 52 周的分析結果未包含各組表現差異評估之統計數值可以參考。

表 九、Secukinumab 樞紐試驗安全性分析 - 背景資料表[17]

統合組	人數	觀察時間	納入試驗	分析資料
A	2399 人	最長至 12 周	四項樞紐試驗 A2302、A2303、A2308、A2309	S150mg → n=692，157 病人年 S300mg → n=690，155 病人年 E50mg → n=323，73 病人年
B	3993 人	最長至 52 周	四項第二期臨床試驗與六項第三期臨床試驗 A2211、A2211e1、A2212、A2220、A2302、A2303、A2307、A2308、A2309	76%之總病人年暴露於 S 藥，3430 人暴露於 S 藥(1641 人至少一年，2751 人至少六個月)。 <u>12 周</u> S150mg → n=1174，268 病人年 S300mg → n=1173，268 病人年 安慰劑 → n=694，155 病人年 E50mg → n=323，73 病人年 <u>52 周</u> S150mg → n=1395，1142 病人年 S300mg → n=1410，1178 病人年 安慰劑 → n=793，201 病人年 E50mg → n=323，294 病人年
C	5044 人	無資料	包含 39 項第一、二、三期臨床試驗中之 34 項(排除第一期試驗中之健康受試者數據)	S 藥 → n=4498，大於 3588 病人年 安慰劑 → n=1158，大於 339 病人年

表 十、Secukinumab 樞紐試驗安全性分析結果彙整表[17]

分析組別	A 組 - 試驗前 12 周資料				B 組 - 試驗 52 周所有資料			
	S150mg	S300mg	安慰劑	E50mg	S150mg	S300mg	安慰劑	E50mg
試驗藥物								
分析人數	N=692	N=690	N=694	N=323	N=1395	N=1410	N=793	N=323
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(IR) ^y	n(IR)	n(IR)	n(IR)
所有不良事件	412(59.5)	388(56.2)	340(49.0)	186(57.6)	1066(239.9)	1091(236.1)	413(351.8)	253(243.4)
所有嚴重不良事件	14(2.0)	14(2.0)	12(1.7)	3(0.9)	76(6.8)	85(7.4)	15(7.5)	20(7.0)
個別不良事件(摘要)								
感染	203(29.3)	195(28.3)	134(19.3)	83(25.7)	653(85.3)	704(91.1)	173(101.9)	172(93.7)
主要心血管不良事件	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.44)	6(0.51)	1(0.50)	1(0.34)
心腦血管相關事件	7(1.0)	3(0.4)	11(1.6)	6(1.9)	30(2.7)	82(3.0)	13(6.5)	14(4.9)
惡性或未特定部位腫瘤	3(0.4)	1(0.1)	3(0.4)	0(0.0)	11(1.0)	9(0.8)	3(1.5)	2(0.7)
過敏反應 ^z	31(4.5)	31(4.5)	9(1.3)	15(4.6)	115(10.1)	132(11.9)	9(4.5)	27(9.7)

^y IR: exposure-adjusted incidence rate per 100 patient-years.^z 此處之分析數據係依據 narrow SMQ(standardized MedDRA query)而來。SMQ 為一種協助識別與攫取試驗之安全性數據的工具[19]。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 The 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	納入條件：斑塊性乾癬成年病人 排除條件：斑塊性乾癬孩童病人
Intervention	secukinumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析類

依照上述之 PICOS，透過 The Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 10 月 29 日，以（secukinumab）做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. The Cochrane Library[20, 21]

在 Cochrane Library 網頁，經鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得 111 筆資料，其中，包括五篇科技評估報告(Technology Assessments)以及 106 篇臨床試驗文獻。針對初步納入之五篇科技評估報告，經過逐筆標題與摘要閱讀，共有兩筆資料之研究主題與本案相符^{aa}。惟其中一筆資料為英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)委託英國國家衛生研究院(National Institute for Health Research, NIHR)進行的研究[20]，相關資料已於第三章節呈現，此處予以略過；另外一筆資料則為英國國家科技偵測中心（National Horizon Scanning Centre, NHSC）的新興科技前瞻性偵測評估報告[21]，不屬於相對療效評估報告，故此處亦予以略過。總結在 Cochrane Library 的文獻搜尋結果，並沒有納入任何文獻進一步彙整。

^{aa} 所排除之三篇文獻為 secukinumab 用於類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎治療的研究。

B. PubMed[22, 23]

在 PubMed 網頁，經鍵入關鍵字“secukinumab”，共獲得 122 筆資料。如果增加關鍵字“plaque psoriasis”後，共獲得 26 筆資料，其中，屬系統性文獻回顧或統合分析類文獻者有兩篇[22, 23]。經過逐筆資料摘要與標題閱讀，僅納入一篇統合分析研究[22]，所排除者係無法找到全文之文獻。總結在 PubMed 的文獻搜尋結果，共納入一篇文獻進一步彙整。

C. Embase[22, 23]

在 Embase 網頁，經鍵入關鍵字“secukinumab”，共獲得 636 筆資料。如果增加關鍵字“plaque psoriasis”並設定研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類研究，共獲得五筆資料。經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有兩篇[22, 23]文獻與本案研究主題相符^{bb}，惟這兩篇研究與 PubMed 搜尋結果重覆，故而此處予以略過。總結在 Embase 的文獻搜尋結果，並沒有納入任何文獻進一步彙整。

(3) 電子資料庫搜尋總結

在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫，經鍵入主要關鍵字“secukinumab”，可以獲得 869 筆資料，如果同時合併關鍵字“plaque psoriasis”並設定以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類研究，則得到七筆資料，其中，包含系統性文獻回顧與統合分析類研究兩篇以及科技評估報告五篇。經過逐筆標題和摘要閱讀，共納入一篇發表於 2015 年的統合分析研究。

另一方面，在文獻搜尋過程中，我們亦瞭解到 secukinumab 目前有一項正在進行的臨床試驗，直接比較其與 ustekinumab 的療效表現差異。該項試驗(NCT02074982, Efficacy of Secukinumab compared to Ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis)於 2014 年 2 月份開始進行，計畫於 2016 年 7 月份完成最終的資料收集；預計納入之 676 位受試者中，亞洲部份包含來自於台灣及韓國的受試者。今年六月已於 Journal of American Academy of Dermatology 期刊發表試驗前 16 周的結果[24]。基於此項試驗為 secukinumab 與 ustekinumab 之直接比較結果，具重要參考價值，故而，此處亦納入彙整。

以下將重點摘要納入之一篇統合分析與一篇臨床試驗內容。

A. 統合分析

^{bb} 所排除之三篇文獻為一篇成本效益分析研究、一篇針對作用在第 17 型介白素 A(IL-17A)的單株抗體生物製劑介紹文獻，以及一篇針對 brodalumab 用於乾癬治療的研究。

Xiong 等人的研究[22]「Secukinumab 用於中至重度斑塊性乾癬治療的療效及安全性表現 - 一項針對隨機分派試驗的統合分析」，於 2015 年 3 月在 International Journal of Clinical and Experimental Medicine 期刊發表，為第一項針對 secukinumab 相關試驗進行的統合分析研究。本研究主要由中國國家自然科學基金會支持完成，所有作者亦宣告沒有任何利益衝突關係。

作者主要在 Cochrane Library、MEDLINE、EMBASE、Wangfang Database 等電子資料庫，以“psoriasis”及“secukinumab”做為主要關鍵字搜尋所有相關文獻，未針對研究類型、語言或發表年代進一步設限。

最終，自 208 篇相關文獻中，篩選出八篇發表於 1989~2014 年的隨機分派、雙盲、安慰劑對照研究進一步分析，包含 3213 位受試者。總結來說，在試驗第 12 周，針對主要療效指標(包括 PASI75/90 以及 IGA0/1)的評估，secukinumab 150 毫克與 300 毫克的表現皆優於安慰劑，其中，300 毫克組的表現較 150 毫克組為佳。藥物安全性部份，與安慰劑相比，secukinumab 組並未有顯著不良事件發生率。

B. 臨床試驗

Thaci 等人的研究[24]「Secukinumab 用於中重度斑塊型乾癬皮膚症狀的治療優於 ustekinumab：CLEAR 隨機分派試驗」，於 2015 年 6 月在 Journal of American Academy of Dermatology 期刊發表，是一項為期 52 周的雙盲、隨機分派、活性對照、平行分組試驗(NCT02074982)的早期(16 周)結果報告^{cc}。本研究由廠商支持完成。

本試驗共納入 676 位年齡 18 歲以上，曾接受過局部治療、照光治療、全身性治療無效之中重度斑塊性乾癬病人，依據體重多寡($\leq 100\text{kg}$ 或 $>100\text{kg}$)以 1:1 比例隨機分派至 secukinumab 300 毫克組或 ustekinumab 45 毫克/90 毫克組。主要療效指標為試驗第 16 周時，secukinumab 組的 PASI90 分數表現較 ustekinumab 組為佳。次要療效指標為試驗第 4 周時，secukinumab 組在 PASI75 的表現優於 ustekinumab，以及在試驗第 52 周時，secukinumab 組在 PASI90 的表現優於 ustekinumab。除此之外，本試驗亦針對 IGA0/1 分數與生活品質進行評估。

試驗結果顯示，兩組受試者的基礎值相近，惟 ustekinumab 組病人有較高比例同時患有乾癬性關節炎(20.5% vs. 15.9%)。受試者平均年齡約 45 歲、七成為男性、近九成為白人、PASI 分數為 22 分、平均體表受影響面積約 33%、近七成接受過全身性治療、15%接受過生物製劑治療(其中 10%治療失敗)。

^{cc} 經本中心於 ClinicalTrials.gov 網頁查證，NCT02074982 試驗(Efficacy of Secukinumab compared to Ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis)於 2014 年 2 月份開始進行，計畫於 2016 年 7 月份完成最終的資料搜集。預計納入之 676 位受試者中，亞洲部份包含來自於台灣及韓國的受試者[14]。

在療效評估部份，試驗第 16 周時，secukinumab 組在主要療效指標的表現優於 ustekinumab 組(79.0% vs. 57.6%； $p<0.0001$)，進一步達到 PASI100 標準的受試者，也以 secukinumab 組顯著較多(44.3% vs. 28.4%； $p<0.0001$)。次要療效指標部份，試驗第 4 周達到 PASI75 指標的比例亦以 secukinumab 組表現較佳(50.0% vs. 20.6%； $p<0.0001$)。生活品質評估結果亦顯示，自評量起點至試驗第 16 周為止，secukinumab 組受試者的生活品質較佳(71.9% vs. 57.4%； $p<0.0001$)。

在藥物安全性評估部份，兩組受試者接受試驗藥物的時間長短相近。受試者至少經歷一次不良事件的比例，分別為 secukinumab 組 64.2%與 ustekinumab 組 58.3%。其中，最常見者為感染，兩組的表現分別為 secukinumab 組 29.3%與 ustekinumab 組 25.3%。嚴重不良事件的發生率低，兩組皆為 3%左右。試驗 16 周內，沒有受試者死亡案例通報。

總結上述兩項研究，本案之電子資料庫文獻搜尋，我們可以獲得以下結果：

根據 2015 年 3 月發表的一項統合分析研究，針對所有在 1989~2014 年發表的 secukinumab 隨機分派研究，篩選出八篇試驗進行分析(包含 3213 位受試者)，總結來說，在試驗第 12 周，針對主要療效指標(包括 PASI75/90 以及 IGA0/1)的評估，secukinumab 150 毫克與 300 毫克的表現皆優於安慰劑，其中，300 毫克組的表現較 150 毫克組為佳。藥物安全性部份，與安慰劑相比，secukinumab 組並未有顯著不良事件發生率。

根據 2015 年 6 月發表的一項直接比較試驗早期結果，試驗第 16 周時(676 人)，secukinumab 組在主要療效指標 PASI90 的表現優於 ustekinumab 組(79.0% vs. 57.6%； $p<0.0001$)，進一步達到 PASI100 標準的受試者，也以 secukinumab 組顯著較多(44.3% vs. 28.4%； $p<0.0001$)。在藥物安全性評估部份，兩組表現相近。

(五)建議者提供之資料

根據廠商所提供的送審資料，在療效部份，共引用九篇文獻用以證明 secukinumab 用於斑塊性乾癬病人的治療成效。其中，包含兩項第二期臨床試驗與七項第三期臨床試驗結果^{dd}。惟廠商並未對其文獻搜尋過程與篩選步驟給予說明，我們無法確定這些資料是否足以完整代表 secukinumab 的療效表現。

^{dd} 包含 ERASURE、FIXTURE、ERASURE(日本病人結果)、JUNCTURE、FEATURE、STATURE、CLEAR、SCULPTURE 等試驗。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

針對本案申請藥品 Cosentyx(secukinumab)之目標病人群「適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者」，綜合考量臨床指引建議與健保署給付規定，同屬相同臨床治療地位之療效參考品包括 etanercept、adalimumab 與 ustekinumab 等三種藥物成份。其中，與 secukinumab 有直接比較試驗結果者，包含 etanercept 與 ustekinumab 等兩種成份。雖然，ustekinumab 與 secukinumab 具有相同之 ATC 前五碼，然基於 secukinumab 與 etanercept 之直接比較試驗有 52 周較長期的結果，與 ustekinumab 的直接比較目前僅有 16 周的結果可供參考，所以，查驗中心針對本案建議的療效參考品包含 etanercept 與 ustekinumab 兩項(無先後優先順序)。

2. 相對療效與相對安全性

根據歐洲藥物管理局 2014 年 11 月公告的審查報告，廠商於送審資料中共提出四項第二期臨床試驗及六項第三期臨床試驗用以證明 secukinumab 的療效。其中，與本案較相關者為四項隨機分派、雙盲、平行分組、多中心之第三期臨床試驗 (A2302 [ERASURE]、A2303 [FIXTURE]、A2308 [FEATURE]、A2309 [JUNCTURE])。總結 secukinumab 的療效與藥物安全性分析結果如下：

首先，在療效評估部份，A2302、A2303、A2308 與 A2309 的個別試驗結果如表七所示。試驗第 12 周與 52 周的統合分析結果則如表八所示^{ee}。總結來說：

試驗 12 周的統合分析結果顯示，針對共同主要療效指標的評估，secukinumab 150 毫克與 300 克的表現皆優於安慰劑(具統計顯著意義)，而這個結果也與個別試驗的結果方向一致；A2303 試驗則顯示與 etanercept 比較的結果，secukinumab 150 毫克與 300 克的表現皆優於 etanercept(具統計顯著意義)。

試驗 52 周的統合分析結果顯示，secukinumab 組的療效皆得以良好延續至 52 周，尤其以 300 毫克組表現更佳。共同療效指標的表現於試驗第 16 周達到平原期，隨後緩慢下降。受試者的復發率也以 secukinumab 300 毫克組最低(7.4%；150 毫克 17.1%；etanercept 21.1%，安慰劑 28.6%)。

其次，安全性評估的部份，廠商提出三套分析結果以供歐洲藥物管理局審查。這三套分析納入的受試者族群與觀察時間長短皆不相同，如表九所示，分析

^{ee} 統合分析納入所有接受隨機分派受試者(3366 人)的數據(full analysis set, FAS, 全分析集)。第 12 周的分析包含 A2302、A2303、A2308、A2309 等四項試驗。第 52 周的試驗則包含 A2302、A2303、A2304 等三項試驗。

結果則如表十所示。總結來說，Secukinumab 的整體安全性表現良好，300 毫克的安全性表現並未統計顯著與 150 毫克之表現有所差異。用於乾癬治療的生物製劑的典型不良事件，例如感染、嗜中性白血球低下(neutropenia)、過敏反應(hypersensitivity)等同樣被觀察到，但是，沒有觀察到分枝桿菌感染(mycobacterial infection)或嚴重伺機性感染(opportunistic infection)增加的情形。與其他用於乾癬治療的全身性療法相比，並沒有需要額外注意之處。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1). 加拿大 CADTH

2015 年 10 月 8 日在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得五筆資料，其中，一份[11]案件審議進度與本案相關，即 CADTH 於 2014 年 12 月 22 日接獲廠商送審資料，2015 年 3 月 27 日其共同藥物審查部門(Common Drug Review)完成評估報告並送達廠商，委員會於同年 5 月 20 日開會評估是否給付 secukinumab，會中決議請廠商針對降價後的預算重新評估。11 月 3 日再次搜尋 CADTH 網頁，發現最新公告之評估報告一份[12]。

委員會基於四項隨機分派試驗(ERASURE、FEATURE、JUNCTURE、FIXTURE)結果顯示，治療 12 周後，在 PASI75 分數此一指標上，secukinumab 300 毫克的表現優於(superior to)安慰劑及 etanercept 50 毫克(每周兩次，僅 FIXTURE 試驗比較 secukinumab 與 etanercept)，建議給付 secukinumab 做為適合接受全身性治療(systemic therapy)或照光治療(phototherapy)的中至重度斑塊性乾癬成人患者的治療藥物，且符合以下條件者：

- A. 治療 12 周後，如果乾癬面積暨嚴重度指數(Psoriasis Area Severity Index, PASI)75 評估未達標，則停止治療。
- B. Secukinumab 的治療費用不得超過已給付用於中至重度斑塊性乾癬之生物製劑中價格最低者。

註：委員會瞭解到，在審查完成後有一項新發表的隨機分派試驗(CLEAR)，比較 secukinumab 與 ustekinumab 用於乾癬治療的表現差異。而這些資料廠商並未於送審資料中呈現。

(2). 澳洲 PBAC

2015 年 10 月 8 日在澳洲衛福部網頁鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得 11 筆資料。其中，一份[13]於 2015 年 3 月公告的會議報告與本案研究主題相同。根據該份報告內容，委員會基於與 adalimumab 比較符合最小成本的基礎(cost-minimization basis)，同意在設定給付規範的條件下給付 secukinumab，做為

非生物性疾病修飾抗風濕類藥物(DMARDs)治療失敗的慢性重度斑塊性乾癬病人的治療用藥。等療效劑量為 secukinumab 300 毫克治療四周，相當於每兩周 adalimumab 40 毫克的治療。詳細給付規定內容請參閱附錄二。

(3). 英國 NICE

2015 年 10 月 8 日在 NICE 網頁鍵入關鍵字“secukinumab”後，共獲得八筆資料。其中，一份[15]公告於 2015 年 7 月份的醫療科技評估報告與本案研究主題相同。委員會建議給付 secukinumab 做為符合下列條件之斑塊性乾癬成年病人的治療用藥：

- A. 疾病嚴重度屬於重度，定義為 PASI(Psoriasis Area Severity Index)分數在 10 分或以上，而且，DLQI(Dermatology Life Quality Index)分數也大於 10 分。
- B. 經過標準全身性治療失敗後的病人，例如，cyclosporine、methotrexate、光化學療法(psoralen and long-wave ultraviolet radiation, PUVA)，或者，屬於這些治療禁忌症的病人，或者，病人無法耐受這些治療。
- C. 廠商同意提供價格折讓(進行風險分攤方案)。

如果病人接受 secukinumab 治療 12 周後，乾癬症狀未有適當反應者應停藥。治療獲得適當反應的定義為：

- A. 與起始治療時的表現相比，PASI 分數有 75%的降低(PASI 75)；或
- B. 與起始治療時的表現相比，PASI 分數有 50%的降低(PASI50)，而且 DLQI 分數降低五分。

4. 醫療倫理

無相關系統性收集之資訊可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫，經鍵入主要關鍵字“secukinumab”，可以獲得 869 筆資料，如果同時合併關鍵字“plaque psoriasis”並設定以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類研究，則得到七筆資料，其中，包含系統性文獻回顧與統合分析類研究兩篇以及科技評估報告五篇。經過逐筆標題和摘要閱讀，共納入一篇發表於 2015 年的統合分析研究。

除此之外，在閱讀相關文獻過程中，我們亦瞭解到 secukinumab 目前有一項正在進行的臨床試驗，直接比較其與 ustekinumab 的療效表現差異。該項試驗(NCT02074982，Efficacy of Secukinumab compared to Ustekinumab in patients with plaque-type psoriasis)於 2014 年 2 月份開始進行，計畫於 2016 年 7 月份完成最終

的資料搜集；預計納入之 676 位受試者中，亞洲部份包含來自於台灣及韓國的受試者。而今年六月已於 *Journal of American Academy of Dermatology* 期刊發表試驗前 16 周的結果[24]。基於此項試驗為 secukinumab 與 ustekinumab 之直接比較結果，具重要參考價值，故而，此處亦納入彙整。

總結上述兩項研究，本案之電子資料庫文獻搜尋，我們可以獲得以下結果：

根據一項統合分析研究結果，針對所有在 1989~2014 年發表的 secukinumab 隨機分派研究，篩選出八篇試驗進行分析(包含 3213 位受試者)，總結來說，在試驗第 12 周，針對主要療效指標(包括 PASI75/90 以及 IGA0/1)的評估，secukinumab 150 毫克與 300 毫克的表現皆優於安慰劑，其中，300 毫克組的表現較 150 毫克組為佳。藥物安全性部份，與安慰劑相比，secukinumab 組並未有顯著不良事件發生率。

根據一項目前仍在進行之直接比較試驗(CLEAR)的早期結果，試驗第 16 周時(676 人)，secukinumab 組在主要療效指標 PASI90 的表現優於 ustekinumab 組(79.0% vs. 57.6%； $p < 0.0001$)，進一步達到 PASI100 標準的受試者，也以 secukinumab 組顯著較多(44.3% vs. 28.4%； $p < 0.0001$)。在藥物安全性評估部份，兩組表現相近。

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secukinumab用於治療中度至重度乾癬(moderate to severe psoriasis)病人之成本效用分析(cost-utility analysis)，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。此模型採用之介入策略為皮下注射secukinumab (150 mg, 300 mg)第0到4週為每週一次，之後每4週一次。比較策略為：

- (1) Adalimumab:第一週皮下注射80 mg，此後兩週一次皮下注射40 mg
- (2) Ustekinumab 45 mg (病患體重小於等於100公斤):第0、4週皮下注射45 mg，此後每12週一次皮下注射45 mg。
- (3) Ustekinumab 90 mg (病患體重大於100公斤):第0、4週皮下注射90 mg，此後每12週一次皮下注射90 mg。
- (4) Etanercept:前12週為2週皮下注射一次50 mg，此後為每週皮下注射一次50 mg。

在以上策略中，若病人第12、24或52週PASI<50，則停止該生物製劑療程，轉為他種生物製劑療程。

此分析採用決策樹(模擬52週治療情形，最長為2年)及馬可夫模型模擬病程。用藥期間之隨治療效果更改療法以決策樹模擬之，評估療效時間為第12、24及52週，其後馬可夫模型則以年為循環單位。分析病人進入模型後一年、兩年及十年的健康結果與醫療成本，QALYs 與成本皆以3%為年折現率進行折現。

模型考慮的健康狀態分為：使用生物製劑療法、使用生物製劑療法效果不佳或退出改用標準療法及死亡。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，主要依據建議者委外由相關臨床試驗所做的交錯療效比較法(Mixed treatment comparison)研究得來；而病人第一年退出治療率主要由 ERASURE study 得來，第二年之後由其他文獻假設之。此研究中之病人效用值(utility)隨 PASI 改變，由 FIXTURE study 之 EQ-5D 結果假設之。

醫療成本

藥費方面，secukinumab 150mg依建議者自訂價格(300mg為150mg的雙倍價格)，其餘藥品費用皆照2015年健保給付價格，療程藥費計算主要依照前面療程敘述，但在secukinumab的療程藥費計算中，起始劑量(loading dose)只計算第1至4週每週一次，共4劑劑量。其餘醫療費用來自全民健保資料庫分析結果，包括診

察費用、使用methotrexate或cyclosporin之監測費用(肝穿刺檢查、相關實驗室檢測費用)、UVB光療費用、使用生物製劑療程前檢測費用、使用生物製劑療程期間檢測費用、相關住院或嚴重副作用之醫療費用。

成本效用分析結果

建議者的分析結果顯示，乾癬中度至重度病人在基礎方案中，其他組別相比之下的遞增QALYs及遞增成本效益比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)如下：

分析時間為一年時，secukinumab 300mg分別與ustekinumab 45 mg、etanercept及adalimumab相比之下的ICER值(新臺幣/QALY)為: 8,052,740元、6,554,137元及5,136,024元；增加的QALYs分別為0.016、0.036及0.04 QALY。

分析時間為兩年時，secukinumab 300mg分別與ustekinumab 45 mg、etanercept及adalimumab相比之下的ICER值(新臺幣/QALY)為: 6,378,570元、5,255,886元及4,438,153元；增加的QALYs分別為0.027、0.061及0.067 QALY。

分析時間為十年時，secukinumab 300mg分別與ustekinumab 45 mg、etanercept及adalimumab相比之下的ICER值(新臺幣/QALY)為: 4,981,114元、4,280,180元及3,913,706元；增加的QALYs分別為0.057、0.134及0.145 QALY。

1. 查驗中心評論

對於建議者所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與建議者建議給付規定大抵相近，惟存有部分疑義與限制，若要援引前述報告結果宜先釐清相關細節。

查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整該報告的疑義與限制如下：

(1) 參數蒐集品質與反應國情適切程度：

在藥費方面，secukinumab在此藥物經濟學報告中放入的藥品單價為建議者申請健保給付價約0.9倍，無法在此藥物經濟學研究中完全反映其所申請之健保價可能帶來的影響。

效用(健康生活品質校正權重)取自國外臨床試驗，需要進一步說明是否能反應我國臨床治療現況。

(2) 整體執行品質：

無專章說明模型驗證及相關假設之合理性。

(3) 敏感度分析：

敏感度分析並無呈現機率型敏感度分析之結果以及單維敏感度分析所使用之上下界。又療效參數由間接比較而來，故此處必須有完整敏感度分析結果進一步說明間接比較所帶來的不確定性。

在單維敏感度分析方面，報告內文中敘述會呈現分析時間為十年的結果，但

結果處並無呈現。

(4) 數據引用、計算之正確性與結果之完整性需進一步說明與確認：

沒有提供產出療效參數之交錯療效比較研究全文。嚴重不良反應此節裡，所提到嚴重不良反應相關醫療花費的引用文章中，病人族群為類風濕性關節炎之病人與本研究之病人族群不符。無提供模型及計算結果過程，無法驗證。並在總療程藥費中，secukinumab藥費計算有誤，第一年應施打17次，第二年維持劑量應施打13次，共少算了2次。在結果部分，只使用secukinumab 300 mg的組別分析其成本效用。

(5) 報告撰寫邏輯與陳述可再清楚陳述：

報告中只提及病人轉換治療方式是由健保給付規範而來，但無清楚說明如何選擇之後的治療組別。在secukinumab療法撰寫上分散，無法完整說明模型圖中之療法。結果的圖表呈現編排分散且不清楚，較難理解。報告中某些圖表編排上有誤，易造成混淆。

(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 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 201 年 10 月 30 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2015 年 7 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2015 年 5 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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) [11]

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee,以下簡稱 CDEC)在 2015 年 8 月公布 secukinumab 評議結果，建議收載此品項用在適用全身性治療

(systemic therapy)或光療法之中度至重度斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 病人且符合以下條件者：

- (1) 治療 12 週後，如果乾癬面積暨嚴重度指數(Psoriasis Area Severity Index, PASI)75 評估未達標，則停止治療。
- (2) Secukinumab 的治療費用不得超過已給付用於中至重度斑塊性乾癬之生物製劑中價格最低者。

其中，經濟部分評論敘述如下：

建議者送交一份成本效用評估分析(cost-utility analysis)，比較 secukinumab 300 mg 與 secukinumab 150 mg、etanercept 50 mg、ustekinumab(45 mg, 90 mg)、adalimumab 40 mg、infliximab(5 mg/kg)及標準療法(此處定義為口服全身性治療、光療法或外用療法)用於中至重度斑塊型乾癬病人之成本效用。此研究採保險支付者觀點，分析時間為十年，以馬可夫模型(Markov model)來模擬病程，療效參數採自建議者贊助所執行的交錯療效比較研究得來。

而共同藥物審查(Common Drug Review, 以下簡稱 CDR)注意到此研究有以下幾點限制：

- (1) secukinumab 300 mg 療效數據由維持劑量為一年 13 劑得來，但在藥費部分只計入 12 劑。
- (2) 因為由交錯療效比較法得到療效參數，故在 secukinumab 與其他生物製劑之相對療效具不確定性。
- (3) 在基礎方案中，缺乏 infliximab 生物相似性藥品的價格資料
- (4) 效用值方面採取間接定位(indirect mapping)，會帶來不確定性。
- (5) 缺乏針對之前已治療過的病人之分組分析(subgroup analysis)。

在經 CDR 重新分析建議者所提供的藥物經濟學模型後，CDR 建議 secukinumab 與標準療法(standard of care)相比之下的遞增成本效用比值(incremental cost-utility ratio，以下簡稱 ICUR 值)約在 82,534 加幣至 122,365 加幣間。此外，依據現今已收載的其他競爭藥品之藥價，使用 secukinumab 300 mg 第一年總藥費高於 adalimumab 及 ustekinumab，並且低於 etanercept、infliximab and SEB-infliximab。在第二年以後的年總藥價中，使用 secukinumab 300 mg 較以上生物製劑療法的藥費低(19,249 加幣至 32,096 加幣)。

2. PBAC (澳洲) [13]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC) 針對 secukinumab 於 2015 年七月發布一則公開摘要，PBAC 在

最小成本的考量下建議將本品納入收載，作為重度慢性斑塊型乾癬病人經非生物性疾病修飾性抗風濕藥（non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs，non-biological DMARDs）治療復發後用藥。（詳細病人使用條件限制請見表三）其經濟部分考量如下：

在建議者送交 secukinumab 與 adalimumab 比較之最低成本分析(cost minimization analysis)中，療效證據以間接比較(indirect comparison)得來，其中 secukinumab 在十二週後病人達到 PASI 75 的比例較優效於(superior) adalimumab，但無長期藥品-藥品直接比較(head to head comparison)資料支持。因建議者在此份報告中，藥品維持使用劑量假設為一年須施打 12 次，但 PBAC 認為在臨床試驗中維持劑量的給藥頻率皆為每四週一次，故再更改為一年施打 13 次再分析評估之。

另外，建議者在預估 secukinumab 納入收載後之藥品用量及財務影響上，假設 secukinumab 的使用者來自於會使用目前已收載的生物製劑類 DMARDs (bDMARDs)，如 ustekinumab、adalimumab、etanercept 和 infliximab。而建議者預估納入收載後第五年，使用病人數會少於 10,000 人。在預估 secukinumab 納入收載後的財務節省方面，建議者估計 secukinumab 會減少 ustekinumab 的使用人年數，而使用 ustekinumab 的病患每人每年平均藥費較高，故可節省財務支出。

然而 PBAC 認為，建議者所提出之使用 secukinumab 的病患每人每年該藥物費用極可能被低估，因為建議者假設維持劑量每病人一年只施打 12 次，而非 13 次。此外，在財務節省方面，PBAC 認為建議者的算法只反映出 secukinumab 與 ustekinumab 在最低成本分析及財務分析中假設之相對使用劑量的差異(分別為 2.4:1 及 2.9:1)，如建議者主張在最小成本的考量下建議將 secukinumab 納入收載，則委員會覺得這樣的財務節省是不被認為可實現的。並且 PBAC 提出，即便假設收載 secukinumab 並不會造成市場的成長且只取代現存的三種 bDMARDs，建議者預估的對於政府的財務影響還是可能被低估。

PBAC 提出，建議者申請 secukinumab 的藥價比 adalimumab 要高上許多，但依據送件資料 PBAC 並沒有看到令他們滿意的顯著療效改善或毒性減少，又建議者預估的財務影響不太合理。但 PBAC 同意如果基於最小成本的考量下收載 secukinumab，理論上對健保藥品輔助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)所牽涉到的財務衝擊極小。

最後，PBAC 建議收載 secukinumab 的給付條件與現存的 bDMARDs 相同，且用於嚴重慢性斑塊型乾癬。

3. NICE (英國) [15]

依據英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）在 2015 年 7 月發布的 NICE 單一科技評值指引（technology appraisal guidance 350）在一項用藥可近性計畫（patient access scheme）提供藥價折讓的前提下，建議收載 secukinumab 用於嚴重斑塊型乾癬病人(total PASI>10 且 DLQI>10)且曾接受過標準全身性治療失敗者。(詳細規定請見療效部分)

在經濟評估方面，建議者提交成本效用評估分析，比較 secukinumab 與 etanercept、ustekinumab(45 mg, 90 mg)、adalimumab、infliximab 及最佳支持性療法(best supportive care)六種治療選項之成本效用。此分係採英國國民健康服務中心(National Health Service, 簡稱 NHS)觀點，分析時間設為 10 年，其中第一年使用決策樹(decision tree)模擬病人接受治療的狀況，後九年假設病人進入馬可夫模型(Markov model)以模擬病程。在療效參數部分由建議者執行網絡統合分析(network meta-analysis)而得之。

委員會認為建議者的模型因沒有考慮治療失敗後轉換別種生物製劑療法且分析時間太短，並無法反映英國真實臨床執業狀況，會增加此分析的不確定性。另外因為使用間接比較得到療效參數，委員會提出這也會對此成本效用評估分析所產出的結果增加不確定性。

在 NICE 的實證評估小組(Evidence Review Group, ERG)修正建議者的參數後(如:增加因使用生物製劑而導致的嚴重副作用費用、secukinumab 的維持劑量改為一年施打 13 次...)，委員會同意 secukinumab 與其他療法相比之遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER)約為 17,700 英鎊(與 ustekinumab 90 mg 相比)至 42,400 英鎊(與 etanercept 相比)之間，但同時委員會也認為因分析時間太短和沒有納入標準支持性治療所帶來的負效用(disutility)會使此 ICER 值可能有高估之虞。

最後，NICE 考慮建議者提供藥價折讓、臨床數據及專家意見後，認為 secukinumab 的 ICER 值會與其他已收載的生物製劑藥品大約類似，決議收載 secukinumab 用於嚴重斑塊型乾癬病人(total PASI>10 且 DLQI>10)且曾接受過標準全身性治療失敗者。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2015 年 5 月發布的第 1054/15 號建議，基於現存資料中 secukinumab 組療效較優性於安慰劑組及腫瘤壞死因子拮抗劑 (tumor necrosis factor antagonist) 組(於療效部

分說明)，且建議者提出病人用藥可近性計畫 (patient access scheme, 以下簡稱 PAS) 後會增加成本效益，故建議收載 secukinumab 治療中度至重度斑塊型乾癬且曾經標準全身性治療(包含 ciclosporin、methotrexate 及 phototherapy)失敗或對於標準全身性治療有使用禁忌患者。

建議者提供一份比較 secukinumab 與 etanercept、adalimumab、ustekinumab(45 mg, 90 mg)、infliximab 用於治療中度至重度斑塊型乾癬且曾經標準全身性治療(包含 ciclosporin、methotrexate 及 phototherapy)失敗或對於標準全身性治療有使用禁忌患者的最低成本分析。此分析時間為五年，療效參數藉由執行貝氏網絡統合分析(Bayesian network meta-analysis)而得之。在建議者的基礎方案分析結果中，secukinumab 跟不同比較組相比之下，五年內所節省下的每病患每年平均花費為 19,494 英鎊到 23,083 英鎊。如以建議者折扣過後的藥價計算，SMC 認為 secukinumab 為具有成本效益(cost-effective)的治療選項，但值得注意的是，即使在有提供 PAS 折扣的藥價之下，在治療第一年時，secukinumab 組的藥費並不是最低的，還是會比某些治療組別高。在敏感度分析方面，建議者假設治療第二年後的停藥率增減 10%，且分析時間增減兩年。當分析時間減至三年時，secukinumab 相較於大部分的治療組別，能帶來醫療費用的節省。

雖然此份分析報告的分析時間只有五年，但 SMC 專家意見認為觀察時間五年即可模擬出此慢性病程。在提供 PAS 折扣的藥價之下，分析時間為第五年時，secukinumab 比起其他組別為最節省醫療花費的方案。

最後，SMC 建議收載 secukinumab 用於治療中度至重度斑塊型乾癬且曾經標準全身性治療(包含 ciclosporin、methotrexate 及 phototherapy)失敗或對於標準全身性治療有使用禁忌患者。

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 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	plaque psoriasis
Intervention	secukinumab

Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-minimization analysis; cost-benefit analysis; cost analysis(Taiwan only).

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2015 年 11 月 3 日，以 (secukinumab) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

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

無提供。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2013 年全民健保醫療統計年報，牛皮癬及類似疾患 (Psoriasis and similar disorders) 的人數為 126,684 人 (ICD-9-CM 為 696)，此統計數據除了乾癬，尚包含其他乾癬性關節病變、類乾癬等疾病。[25]

Tsai 等人在 2011 年發表一篇利用 2005 年臺灣健保抽樣歸人檔，得到臺灣乾癬病人的流行病學及共病症等相關資訊。[26] 其中，他們利用 ICD-9-CM code 696.0、696.1 來定義乾癬病人，計算出在臺灣，乾癬的盛行率為 2.35%。在另一篇 2009 年 Chang 等人發表的文章中，利用 2000 至 2006 年的健保資料庫之百萬人歸人檔，得到乾癬一年平均盛行率為 1.9%。[27]

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 L04AC10，屬「L04A：immunosuppressants」的「L04AC：interleukin inhibitors」類，而同屬 interleukin inhibitors 類的藥品共有 11 項 (包括：daclizumab、basiliximab、anakinra、

riloncept、ustekinumab、mepolizumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab 及 siltuximab) [10]。若考慮本品之申請適應症，目前我國健保收載用於治療乾癬病人的生物製劑僅有兩種 TNF- α 抑制劑包括 etanercept 與 adalimumab，及一種 interleukin inhibitors—ustekinumab [28]，此三種藥品的適應症與本品許可證所核准之適應症「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。」[9]相符，治療地位相近。

其中，因本品與 ustekinumab 作用機轉較相近，查驗中心建議以 ustekinumab 為核價參考品的首選。

(三)財務影響

依據建議者所提供之財務衝擊分析，若給付本品後，每年將有約 150-900 名左右的患者可接受本品的治療，新藥年度藥費影響約為 1,800 萬元至 5,500 萬元左右。

建議者採用的主要假設與理由臚列如下：

1. 臨床使用定位：

建議者建議本品給付適應症為「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」，臨床地位與現有藥品 etanercept、adalimumab 和 ustekinumab 相當。

2. 可能的市場規模：

(1) 符合適應症範圍的病人數推估：

建議者分析 2009 年至 2013 年健保資料庫，得到乾癬就診人數及使用照光治療 (phototherapy) 病人數，進而推估線性公式預測 2014 至 2021 年乾癬就診人數及估算出平均每年有 19% 的乾癬就診人數會使用照光治療，最後得到 2014 至 2021 年使用照光治療病人數。

在計算 2014 至 2021 年使用生物製劑病人總數時，建議者使用 2013 年健保資料庫所得人數加上 2014 年新使用生物製劑病人數 (為 2.6% 的乾癬病人使用照光治療人數) 得到 2014 年人數，以後依此類推至 2021 年。

(2) 可能會使用本品的人數：

建議者預測會使用各藥品的人數由轉換生物製劑病人數 (20% 使用生物製劑病人總數) 加上每年新使用生物製劑病人數 (為 2.6% 的乾癬病人使用照光治療人數)，再乘與各自藥品不同市占率得來，建議者以自行假設的第一至第五年市占率計算，預計未來五年間 (2016~2020 年)，每年會使用 secukinumab 的人數約為 150 至 900 人。

3. 未來五年現有藥品和 secukinumab 市占率變化：

- (1) secukinumab：以建議者自行假設之市占率估計之。
- (2) 現有藥品治療選擇：建議者列出不同藥品具不同的市占率並無說明假設原因。Etanercept、adalimumab及ustekinumab皆會因secukinumab進入市場而降低市占率。
4. 現有治療藥費總成本：

建議者計算出每人使用etanercept、adalimumab 和ustekinumab第一年及第二年療程花費(20%的病患會在第二年時會轉換或退出治療)，再用各藥品的使用人數算出第一至第五年各藥品的總計療程花費。
5. secukinumab的總藥費成本：

建議者計算藥費依據以下劑量：第1週到第5週每週施打一次300 mg，之後則為4週施打一次300 mg。建議者以第一年施打16次，第二年施打12次來計算每人總藥費，據此再用建議者自行預估的市占率及病人數(20%的病患會在第二年時會轉換療法)，推估出若本品納入給付第一年至第五年的年度藥費約1億元至5億元。
6. 健保藥費預算影響觀點：

在考慮本品給付範圍，臨床地位為可能取代etanercept、adalimumab或ustekinumab，估算預算影響約在1,800萬元至5,500萬元。

查驗中心對於建議者所作之預算衝擊分析的評論如下：

1. 使用人數推估：
 - (1) 使用人數算法：

建議者的2009至2013年乾癬就診人數及使用光療法治療乾癬人數取自於分析健保資料庫所得之數據，並2014至2021年的每年使用生物製劑病人總數根據此數據推估出，卻未詳細說明方法學及相關ICD-9診斷碼定義，較不容易再次驗證。

另外，在推論時可能使用本品人數時，建議者假設為每年轉換生物製劑的乾癬病人(為20%每年使用生物製劑病人總數)加上每年新使用生物製劑病人數，但在臨床使用上，使用各藥品後再轉換至其他療法之比例不一，這樣的估計方法可能會使病人數的估算具有不確定性。

查驗中心委請健保署提供每年使用生物製劑病人總數，以診斷碼696.1，且當年新使用生物製劑等定義，並以建議者推估的轉換率，推估每年乾癬病人使用生物製劑人數(分為新使用及非新使用)，再乘上建議者預估之市占率，預計未來五年間(2016~2020年)，每年會使用本品人數約為230至2,000人。
 - (2) 市占率：

建議者預估之市占率會直接影響使用到藥品人數，查驗中心依照建議者對etanercept、adalimumab 和ustekinumab的估計進行預算衝擊分析，其中建議者預期secukinumab納入給付後，ustekinumab的市占率會大幅減少，但市占率難以估計，故此處會具有相當程度的不確定性。
2. 藥費計算：

- (1) 建議者在送審文件中所擬定的健保給付規範療程為「起始時於第0、1、2、3和4週投予300 mg，接著於第4週開始每4週投予300 mg(體重 \leq 60 kg，投予150 mg的劑量)，且於12週時，需先行評估，至少有PASI 25療效」在計算藥費部分，建議者自述以第1週到第5週每週施打一次300 mg，之後則為4週施打一次300 mg來計算，並且不分體重計算，具不一致性。
- (2) 在施打次數估算方面，建議者以第一及第二年維持劑量為施打12次估算之，但以一年具52週，每4週施打一次來計算，維持劑量一年應施打13次。
- (3) 查驗中心假設醫師處方cosentyx維持劑量時，可能會有同一處方情境(同建議者假設所有病人皆處方300mg)或是混合處方型態(依據建議者提供之國內臨床試驗資料，80%病人大於60kg，20%病人小於60kg，故假設80%開方300mg，20%開方150mg)兩種狀況計算第一年(施打17次)及第二年藥費(施打13次)，以取得預算衝擊預估範圍。

綜合1、2，查驗中心重新估算病人數及藥費後，認為本品若納入健保，若為同一處方情境，預估本品的藥費約為1.5億元至12億元間，扣除可取代的現有生物製劑藥費，將額外為健保帶來約5千萬至2.9億元的藥費支出；若為混合處方型態情境，預估本品的藥費約為1.3億元至9.9億元間，扣除可取代的現有生物製劑藥費，將額外為健保帶來約3千3百萬至1.7億元的藥費支出。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應不會一直維持高成長率，許多參數估計具有不確定性，決策者應謹慎解釋預算影響分析結果。

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，乾癬中度至重度病人在基礎方案中，預期平均每位接受secukinumab 300mg治療的病人其第一、二及十年的醫療花費約為新台幣319,094元、506,849元及1,403,732元；與其他組別相比之下的遞增QALYs及遞增成本效益比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)如下：
 - (1) 分析時間為一年時，secukinumab 300mg分別與ustekinumab 45 mg、etanercept及adalimumab相比之下的ICER值(新臺幣/QALY)為：8,052,740元、6,554,137元及5,136,024元；增加的QALYs分別為0.016、0.036及0.04 QALY。
 - (2) 分析時間為兩年時，secukinumab 300mg分別與ustekinumab 45 mg、etanercept及adalimumab相比之下的ICER值(新臺幣/QALY)為：6,378,570元、5,255,886元及4,438,153元；增加的QALYs分別為0.027、0.061及0.067 QALY。
 - (3) 分析時間為十年時，secukinumab 300mg分別與ustekinumab 45 mg、etanercept及adalimumab相比之下的ICER值(新臺幣/QALY)為：4,981,114元、4,280,180元及3,913,706元；增加的QALYs分別為0.057、0.134及0.145 QALY。

2. 查驗中心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。在療效部分使用間接比較得到參數，使得不確定性增加；且在單維敏感度分析部分並沒有呈現納入分析參數之高低值，無法判別其不確定性來源。藥費部分，依建議者藥費計算處敘述，藥品單價較建議者申請健保給付價低，且少算了施打起始及維持劑量各一次，藥費應為低估值，連帶造成secukinumab 比上另外三種生物製劑之ICER值可能被低估。
3. 加拿大 CADTH、澳洲PBAC、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型乾癬 (plaque psoriasis) 病人，其中只有加拿大 CADTH沒有限制用於曾經全身性治療復發之病人。
4. 預算影響分析方面，查驗中心認為建議者預算影響分析架構大致清楚，但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。查驗中心重新估算後認為本品若納入健保給付後各年會約增加230至2,000人左右使用本品，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3千3百萬至2.9億元。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應不會一直維持高成長率，許多參數估計具有不確定性，決策者應謹慎解釋預算影響分析結果。

參考資料

1. 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. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-850.
2. Alan Menter, Neil J. Korman, Craig A. Elmets, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis - Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137-174.
3. Steven R Feldman, Robert P Dellavalle, Kristina Callis Duffin, Abena O Ofori. Treatment of psoriasis UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis?topicKey=DERM%2F5666&elapsedTimeMs=7&view=print&displayedView=full#>. Published 2015. Accessed Oct.30th 2015.
4. 10/29 世界乾癬日衛教手冊. 台灣皮膚科醫學會. Published 2012. Accessed Oct. 30th 2015.
5. 蔡呈芳醫師. 衛教天地 - 乾癬. 台大醫院皮膚部. <https://www.ntuh.gov.tw/derm/healthcareCenter/healthCenter/%E4%B9%BE%E7%99%AC.aspx>. Accessed Nov. 3rd., 2015.
6. 過敏免疫風濕科衛教資訊 - 乾癬. 彰化基督教醫院. http://www.cch.org.tw/knowledge/knowledge_1_1_detail.aspx?oid=1702&no=7&pID=59&sNO=222. Published 2013. Accessed Nov. 4th 2015.
7. 吳命選藥師, 陳怡靜藥師, 陳立奇藥師. 乾癬與治療. 藥學雜誌電子報. <http://www.taiwan-pharma.org.tw/JTP/103/062-067.html>. Published 2010. Accessed Nov. 4th 2015.
8. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-104 年版. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919. Published 2015. Accessed Aug. 11th, 2015.
9. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2015. Accessed Nov. 5th 2015.
10. ATC / DDD Index 2015. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2015. Accessed Nov. 5th 2015.
11. Common Drug Review - Submission Status Report (Secukinumab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/secukinumab-4>. Published 2015. Accessed Oct. 08th

- 2015.
12. Common Drug Review - Secukinumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/secukinumab-4>. Published 2015. Accessed Nov. 3rd., 2015.
 13. Public Summary Document - Secukinumab. Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/secukinumab-cosentyx-psd-03-2015>. Published 2015. Accessed Oct. 08th 2015.
 14. Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis. U.S. National Institute of Health. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02074982?term=NCT02074982&rank=1>. Published 2015. Accessed Nov. 2nd., 2015.
 15. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (NICE technology appraisal guidance 350). National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta350>. Published 2015. Accessed Oct. 08th 2015.
 16. SMC Advice - secukinumab (Cosentyx). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1054_15_secukinumab_Cosentyx/secukinumab_Cosentyx. Published 2015. Accessed Oct. 08th 2015.
 17. Assessment Report - Cosentyx. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2014. Accessed Oct. 08th 2015.
 18. Label information - Secukinumab. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Published 2015. Accessed Nov. 06th 2015.
 19. Introductory guide for standardised MedDRA queries (SMQs) Version 16.0. International Conference on Harmonisation (ICH). www.meddra.org/sites/default/files/.../smq_intguide_16_0_english.pdf. Published 2013. Accessed Nov. 10th, 2015.
 20. Aberdeen Uo. Secukinumab (1st or 2nd line) for plaque, moderate to severe psoriasis. National Institute for Health Research. <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/1312901>. Published 2015. Accessed Oct. 29th, 2015.
 21. Secukinumab for plaque psoriasis National Horizon Scanning Centre. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000070/fra>

- [me.html](#). Published 2012. Accessed Oct. 29th 2015.
22. Xiong HZ, Gu JY, He ZG, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(3): 3156-3172.
 23. Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg* 2014; 18(3): 156-169.
 24. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(3): 400-409.
 25. 102 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處.
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5327. Published 2014. Accessed Nov. 3rd, 2015.
 26. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2011; 63(1): 40-46.
 27. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta dermato-venereologica* 2009; 89(3): 262-266.
 28. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局.
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Published 2015. Accessed Nov. 3rd, 2015.
 29. The Pharmaceutical Benefits Scheme - Secukinumab. Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10494h>. Accessed Nov. 2nd, 2015.

附錄

附錄一 健保署藥品給付規定(104年版)[8]

第八節 免疫製劑(Immunologic agents)

8.2.4.6.Etanercept (如 Enbrel); adalimumab (如 Humira); ustekinumab (如 Stelara) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1): 用於乾癬治療部分

1.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 (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)

(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 0.3-1 mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受, 使用劑量可酌情降低。

(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 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 初次及 4 週後投予 45mg，之後則為 45mg q12w，且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。(101/5/1)

(6)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。

(7)初次申請後每六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；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)

3.使用 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 時 cyclosporine 及照光治療，考慮 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 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，但 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1)

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、Secukinumab 在澳洲的給付規定內容[25]

Authority Required

Severe chronic plaque psoriasis

Treatment Phase: Initial treatment – Initial 1, Whole body (new patient (no prior biological agent) or patient recommencing treatment after a break of 5 years or more)

Clinical criteria:

Patient must have severe chronic plaque psoriasis where lesions have been present for at least 6 months from the time of initial diagnosis,

AND

Patient must not have received any prior PBS-subsidised treatment with a biological agent for this condition; OR

Patient must not have received PBS-subsidised treatment with a biological agent for at least 5 years, if they have previously received PBS-subsidised treatment with a biological agent for this condition and wish to commence a new Treatment Cycle,

AND

Patient must have failed to achieve an adequate response, as demonstrated by a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) assessment, to at least 3 of the following 4 treatments: (i) phototherapy (UVB or PUVA) for 3 treatments per week for at least 6 weeks; and/or (ii) methotrexate at a dose of at least 10 mg weekly for at least 6 weeks; and/or (iii) cyclosporin at a dose of at least 2 mg per kg per day for at least 6 weeks; and/or (iv) acitretin at a dose of at least 0.4 mg per kg per day for at least 6 weeks,

AND

Patient must have signed a patient and prescriber acknowledgement indicating they understand and acknowledge that PBS-subsidised treatment will cease if they do not meet the predetermined response criterion for ongoing PBS-subsidised treatment, as outlined in the restriction for continuing treatment (whole body),

AND

The treatment must be as systemic monotherapy (other than methotrexate),

AND

Patient must not receive more than 16 weeks of treatment under this restriction.

Population criteria:

Patient must be aged 18 years or older.

Treatment criteria:

Must be treated by a dermatologist.

For the purposes of this restriction 'biological agent' means adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab or ustekinumab.

The following criterion indicates failure to achieve an adequate response to prior treatment and must be demonstrated in the patient at the time of the application:

- (a) A current Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of greater than 15, as assessed, preferably whilst still on treatment, but no longer than 1 month following cessation of the most recent prior treatment.
- (b) A PASI assessment must be completed for each prior treatment course, preferably whilst still on treatment, but no longer than 1 month following cessation of each course of treatment.
- (c) The most recent PASI assessment must be no more than 1 month old at the time of application.

Note

A PASI assessment of the patient's response to this initial course of treatment must be made after at least 12 weeks of treatment so that there is adequate time for a response to be demonstrated. This assessment, which will be used to determine eligibility for continuing treatment, must be submitted to the Department of Human Services no later than 1 month from the date of completion of this initial course of treatment. Where a response assessment is not undertaken and submitted to the Department of Human Services within these timeframes, the patient will be deemed to have failed to respond to treatment with this drug.

Authority Required

Severe chronic plaque psoriasis

Treatment Phase: Initial treatment – Initial 2, Whole body (change or recommencement of treatment)

Clinical criteria:

Patient must have a documented history of severe chronic plaque psoriasis,

AND

Patient must have received prior PBS-subsidised treatment with a biological agent for this condition in this Treatment Cycle,

AND

Patient must not have already failed, or ceased to respond to, PBS-subsidised treatment with 3 biological agents for this condition within this Treatment Cycle,

AND

Patient must not have failed, or ceased to respond to, PBS-subsidised therapy with this drug for the treatment of this condition in the current Treatment Cycle,

AND

The treatment must be as systemic monotherapy (other than methotrexate),

AND

Patient must not receive more than 16 weeks of treatment under this restriction.

Population criteria:

Patient must be aged 18 years or older.

Treatment criteria:

Must be treated by a dermatologist.

For the purposes of this restriction 'biological agent' means adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab or ustekinumab.

An adequate response to treatment is defined as:

A Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score which is reduced by 75% or more, or is sustained at this level, when compared with the prebiological treatment baseline value for this Treatment Cycle.

Note

Patients who fail to demonstrate a response to treatment with 3 biological agents are deemed to have completed this Treatment Cycle and must cease PBS-subsidised therapy. These patients may recommence a new Biological Treatment Cycle after a minimum of 5 years has elapsed between the date the last prescription for a PBS-subsidised biological agent was approved in this Cycle and the date of the first application under the new Cycle.

Authority Required

Severe chronic plaque psoriasis

Treatment Phase: Initial treatment – Initial 1, Face, hand, foot (new patient (no prior biological agent) or patient recommencing treatment after a break of 5 years or more)

Clinical criteria:

Patient must have severe chronic plaque psoriasis of the face, or palm of a hand or sole of a foot where the plaque or plaques have been present for at least 6 months from the time of initial diagnosis,

AND

Patient must not have received any prior PBS-subsidised treatment with a biological agent for this condition; OR

Patient must not have received PBS-subsidised treatment with a biological agent for at least 5 years, if they have previously received PBS-subsidised treatment with a biological agent for this condition and wish to commence a new Treatment Cycle,

AND

Patient must have failed to achieve an adequate response, as demonstrated by a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) assessment, to at least 3 of the following 4 treatments: (i) phototherapy (UVB or PUVA) for 3 treatments per week for at least 6 weeks; and/or (ii) methotrexate at a dose of at least 10 mg weekly for at least 6 weeks; and/or (iii) cyclosporin at a dose of at least 2 mg per kg per day for at least 6 weeks; and/or (iv) acitretin at a dose of at least 0.4 mg per kg per day for at least 6 weeks,

AND

Patient must have signed a patient and prescriber acknowledgement indicating they understand and acknowledge that PBS-subsidised treatment will cease if they do not meet the predetermined response criterion for ongoing PBS-subsidised treatment, as outlined in the restriction for continuing treatment (face, hand, foot),

AND

The treatment must be as systemic monotherapy (other than methotrexate),

AND

Patient must not receive more than 16 weeks of treatment under this restriction.

Population criteria:

Patient must be aged 18 years or older.

Treatment criteria:

Must be treated by a dermatologist.

For the purposes of this restriction 'biological agent' means adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab or ustekinumab.

The following criterion indicates failure to achieve an adequate response to prior treatment and must be demonstrated in the patient at the time of the application:

(a) Chronic plaque psoriasis classified as severe due to a plaque or plaques on the face, palm of a hand or sole of a foot where:

(i) at least 2 of the 3 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) symptom subscores for erythema, thickness and scaling are rated as severe or very severe, as assessed, preferably whilst still on treatment, but no longer than 1 month following cessation of the most recent prior treatment; or

(ii) the skin area affected is 30% or more of the face, palm of a hand or sole of a foot, as assessed, preferably whilst still on treatment, but no longer than 1 month following cessation of the most recent prior treatment;

(b) A PASI assessment must be completed for each prior treatment course, preferably whilst still on treatment, but no longer than 1 month following cessation of each course of treatment.

(c) The most recent PASI assessment must be no more than 1 month old at the time of application.

Authority Required

Severe chronic plaque psoriasis

Treatment Phase: Initial treatment – Initial 2, Face, hand, foot (change or recommencement of treatment)

Clinical criteria:

Patient must have a documented history of severe chronic plaque psoriasis of the face,

or palm of a hand or sole of a foot,

AND

Patient must have received prior PBS-subsidised treatment with a biological agent for this condition in this Treatment Cycle,

AND

Patient must not have already failed, or ceased to respond to, PBS-subsidised treatment with 3 biological agents for this condition within this Treatment Cycle,

AND

Patient must not have failed, or ceased to respond to, PBS-subsidised therapy with this drug for the treatment of this condition in the current Treatment Cycle,

AND

The treatment must be as systemic monotherapy (other than methotrexate),

AND

Patient must not receive more than 16 weeks of treatment under this restriction.

Population criteria:

Patient must be aged 18 years or older.

Treatment criteria:

Must be treated by a dermatologist.

For the purposes of this restriction 'biological agent' means adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab or ustekinumab.

An adequate response to treatment is defined as the plaque or plaques assessed prior to biological treatment showing:

- (i) a reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) symptom subscores for all 3 of erythema, thickness and scaling, to slight or better, or sustained at this level, as compared to the pre-biological treatment baseline values; or
- (ii) a reduction by 75% or more in the skin area affected, or sustained at this level, as compared to the pre-biological treatment baseline value.

Authority Required

Severe chronic plaque psoriasis

Treatment Phase: Initial treatment - Initial 1, Whole body or Face, hand, foot (new patient or patient recommencing treatment after a break of 5 years or more) or Initial 2, Whole body or Face, hand, foot (change or recommencement of treatment) - balance of supply

Clinical criteria:

Patient must have received insufficient therapy with this drug under the Initial 1, Whole body (new patient or patient recommencing treatment after a break of 5 years or more) restriction to complete 16 weeks treatment; OR

Patient must have received insufficient therapy with this drug under the Initial 2, Whole body (change or recommencement of treatment) restriction to complete 16 weeks treatment; OR

Patient must have received insufficient therapy with this drug under the Initial 1, Face, hand, foot (new patient or patient recommencing treatment after a break of 5 years or more) restriction to complete 16 weeks treatment; OR

Patient must have received insufficient therapy with this drug under the Initial 2, Face, hand, foot (change or recommencement of treatment) restriction to complete 16 weeks treatment,

AND

The treatment must be as systemic monotherapy (other than methotrexate),

AND

The treatment must provide no more than the balance of up to 16 weeks treatment available under the above restrictions.

Treatment criteria:

Must be treated by a dermatologist.

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	20151029	'ustekinumab'	111
1800-2015			
PubMed	20151029	"secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]	122
1950-2015			
		("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]) AND (("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]))	26
		("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]) AND (("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 (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	2
EMBASE	20151029	#1 'secukinumab'/exp OR 'secukinumab' #2 'plaque psoriasis' #3 #1 AND #2 #4 #1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim	636 3048 115 5
1950-2015			

附錄表二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2015.11.3	#1 (secukinumab or cosentyx) #2 ("cost effectiveness" or "cost benefit" or "cost utility" or "cost minimization" or "economic evaluation") #3 plaque psoriasis #4 #1 AND #2 AND #3	0	
Cochrane Library	2015.11.3	secukinumab or cosentyx Limited to 'economic evaluation'	0	
INAHTA	2015.11.3	secukinumab or cosentyx	0	
CRD	2015.11.3	(secukinumab or cosentyx) AND (plaque psoriasis) AND (cost effectiveness or cost benefit or cost utility or cost minimization or economic evaluation)	0	
Embase	2015.11.3	(secukinumab or cosentyx) AND (plaque psoriasis) AND (cost effectiveness or cost benefit or cost utility or cost minimization or economic evaluation)	0	