

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Otezla Film-coated Tablets 30mg

學名：Apremilast

事由：

1. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於民國 110 年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就台灣安進藥品有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Otezla 膜衣錠（apremilast）30 毫克<sup>a</sup>（以下簡稱本品）納入全民健康保險給付於「治療適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人」一案進行醫藥科技評估。
2. 本品於民國 109 年 3 月歷經許可證持有者變更，原持有者賽基有限公司於民國 107 年 1 月業已針對本品納入健保給付於乾癬治療範疇提出申請，該案經查驗中心於民國 107 年 4 月提供完整醫療科技評估報告。
3. 基於前述執行背景，本報告將以補充報告格式，重點更新相關療效評估資料與財務影響分析，俾供健保審議會議參考。

完成時間：民國 111 年 05 月 26 日

### 評估結論

#### 一、療效評估

(一)在綜合考量臨床治療指引、我國許可適應症、健保收載情形與給付規定、ATC<sup>b</sup>分類、相對療效實證資料後，本報告認為 apremilast 適當參考品依其使用地位不同而有不同可能：

1. 若為第一線治療，則適當參考品為傳統全身性治療（methotrexate、acitretin、ciclosporin）；
2. 若為第一線口服治療失敗或無法使用（具禁忌症或無法耐受）時，則為其餘傳統全身性治療；
3. 若符合健保生物製劑給付規定情境時，則為生物製劑（adalimumab、brodalumab、certolizumab pegol、etanercept、guselkumab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、ustekinumab）。

<sup>a</sup> 我國核准使用之Otezla膜衣錠（apremilast）共有10、20、30毫克三種劑量，參考Otezla仿單建議用法用量為「從第1天至第5天逐漸上調建議初始劑量，以減少初始劑量相關的胃腸道症狀；第6天開始，建議維持劑量為每日兩次口服30毫克。調整方式如下表」，且Otezla膜衣錠不宜壓碎、剝半或咀嚼[1]。然而本案僅申請30毫克的劑量，建議者亦未對初始劑量調整期間之用藥方式提出說明。

第1天	第2天		第3天		第4天		第5天		第6天
早上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早晚
10毫克	10毫克	10毫克	10毫克	20毫克	20毫克	20毫克	20毫克	30毫克	30毫克

<sup>b</sup> Anatomical Therapeutic Chemical

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 主要醫療科技評估組織建議

加拿大 CADTH	英國 NICE	澳洲 PBAC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在廠商降價情形下，建議 apremilast 用於治療適合接受照光或全身性治療之成年中至重度斑塊性乾癬病人，且須符合下列兩點：               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 對全身治療（如 methotrexate、ciclosporin）治療無效、無法耐受或有禁忌症</li> <li>■ 符合生物製劑使用資格，但因有使用禁忌而無法使用之。</li> </ul> </li> <li>• 此外，在使用 apremilast 16 週後仍未達到 PASI 75 反應時須停止治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在廠商依病人可近性方案提供折扣情形下，建議 apremilast 用於治療對傳統全身治療，包含 methotrexate、ciclosporin、照光治療治療失敗、無法耐受、具禁忌症之重度（PASI ≥ 10 分及 DLQI &gt; 10 分）成年斑塊性乾癬病人，亦即與生物製劑相同臨床地位。</li> <li>• 此外，當治療 16 週時，若未達到 PASI 75 反應，或 PASI 50 反映合併 DLQI<sup>c</sup> 降低 5 分者，須停止治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 建議給付於經 methotrexate 治療至少 12 週但未達適當反應、無法耐受、或具禁忌症之重度慢性斑塊性乾癬成年病人。</li> <li>• 疾病須嚴重影響病人生活品質。</li> <li>• 不得併用 ciclosporin 或生物製劑。</li> </ul>

1. 加拿大 CADTH<sup>d</sup> 藥品專家委員會指出未能獲得與傳統全身性治療或生物製劑相比之直接比較研究，且針對這群病人的成本效益資料不足。
2. 英國 NICE<sup>e</sup> 評議委員會認為儘管間接比較有方法限制，生物製劑之療效仍明顯較 apremilast 佳；而 apremilast 在此臨床地位為提供醫師與病人多一項選擇。
3. 澳洲 PBAC<sup>f</sup> 認為與 ciclosporin 相比，雖然證據上仍有所不足，但仍有可能具有不劣性。相對安全性方面，PBAC 認為與 ciclosporin 相比至少具有不劣性；而基於已知 ciclosporin 累積毒性相關資料，apremilast 是有可能優於 ciclosporin。

### (三) 相對療效與安全性

1. 在試驗方面，可參考之 7 項隨機雙盲對照試驗之對照組皆為安慰劑，未能提供與參考品直接比較結果。整體而言，除了針對頭皮部位探討之 STYLE 試驗未報告 PASI 75 外，其餘納入試驗之短期（第 16 週）PASI 75 反應率顯示 apremilast 顯著優於安慰劑組。
2. 在間接比較之相對療效方面，4 項間接比較研究利用網絡統合分析（network

<sup>c</sup> dermatology life quality index（皮膚學生活品質量表）

<sup>d</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health（加拿大藥品及醫療科技評估機構）

<sup>e</sup> National Institute for Health and Care Excellence（國家健康暨照護卓越研究院）

<sup>f</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee（澳洲藥品給付諮詢委員會）

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

meta-analysis) 方式比較之 16 週 PASI<sup>g</sup>指標結果，皆呈現 apremilast 遜於各生物製劑<sup>h</sup>趨勢；在長期療效方面，52 週 PASI 間接比較結果與 16 週結果相似，apremilast 皆劣於各生物製劑<sup>i</sup>。而與 methotrexate、acitretin、cyclosporin 相比，Sbidian et al. 2021 研究結果顯示 PASI 75、90 結果 SUCRA<sup>j</sup>排名相近，點估計大多相近且未達統計上顯著差異。

3. 在間接比較之短期安全性方面，Sbidian et al. 2021 間接比較結果顯示 apremilast 與各生物製劑相比，在 serious 不良事件部分未有明顯差異，但不良事件發生風險則顯著較 risankizumab、guselkumab、ustekinumab、adalimumab、certolizumab、etanercept 高。與傳統全身治療比較時，在不良事件與 serious 不良事件方面，apremilast 傾向劣於 methotrexate，惟未達統計上顯著差異；與 cyclosporin、acitretin 相比時則未有明顯差異。然而，在解讀與傳統全身治療比較結果時須留意傳統全身治療試驗明顯較舊、數量較少，因此不確定較高。
4. 目前仍缺乏長期安全性之直接或間接比較結果。

### 二、主要醫療科技評估組織之成本效益評估

- (一)加拿大 CADTH：於民國 105 年 10 月的評估報告推估 apremilast 與標準照護相比的 ICER 為 105,935 加幣/QALY gained，需降價 50% 才能具有成本效益，並且在設定降價及限縮給付範圍的條件下(如曾接受全身性治療如 methotrexate 與 cyclosporine 反應不佳、不耐受或具禁忌症，或對生物製劑具禁忌症等)，建議給付 apremilast 用於中至重度斑塊性乾癬成年病人。
- (二)澳洲 PBAC：於民國 109 年 7 月的評估報告基於 apremilast 與 cyclosporin 之最低成本分析，建議在設定風險分攤方案之條件下，給付 apremilast 用於對 methotrexate 治療無效、不耐受或具禁忌症之重度斑塊乾癬成年病人。
- (三)英國 NICE：於民國 105 年 7 月的評估報告推估 apremilast 與最佳支持療法相比為不具成本效益之治療選擇，因此建議在簽訂用藥可近性方案條件下，給付 apremilast 用於對全身性治療(如 methotrexate、cyclosporine 和光照治療)無效、不耐受或具禁忌症的重度慢性斑塊乾癬成年病人。

### 三、財務影響評估

- (一)建議者利用公開統計資訊、國內文獻及專家意見等推估目標族群人數，再依自行設定之市占率推估未來五年本品使用人數為第一年約 1,200 人至第五年約 3,000 人；而在本品與被取代藥品(methotrexate、acitretin 及 cyclosporine)的藥費推估上，建議者假設用藥病人中有 15% 每年用藥 3 個月、85% 每年用藥 12 個月，以此推

<sup>g</sup> psoriasis area severity index (乾癬面積嚴重度指數)

<sup>h</sup> adalimumab、brodalumab、certolizumab pegol、etanercept、guselkumab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、ustekinumab

<sup>i</sup> brodalumab、ixekizumab、secukinumab、ustekinumab、adalimumab、etanercept

<sup>j</sup> surface under the cumulative ranking curve (曲線下面積累積排名)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估本品年度藥費為第一年約 1.6 億元至第五年約 3.9 億元，扣除取代藥費後的財務影響為第一年約 1,000 萬元至第五年約 5,600 萬元。

- (二)本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮為藥費推估的假設，因其設定之每人每年平均用藥時間約 10.65 個月(15%\*3 個月+85%\*12 個月)，但本報告分析健保資料庫後，發現目前的平均用藥時間明顯低於建議者的假設，並且被取代藥品的平均每人每年藥費也低於建議者的推估。
- (三)本報告重新依據相關研究及健保資料庫分析結果，推估未來五年本品使用人數為第一年約 1,400 人至第五年約 3,600 人，再依目前全身性治療藥品的每人每年平均用藥時間 140 天，推估本品年度藥費為第一年約 0.79 億元至第五年約 2.06 億元，扣除取代藥費後之財務影響為第一年約 0.51 億元至第五年 1.41 億元。

#### 四、醫療倫理

在主要醫療科技評估組織報告中，病友與病友團體表示乾癬對於生活品質有重大影響，並認為 apremilast 可提供多一項口服藥品選擇；若治療有效，不良事件是可忍受的。

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 110 年 3 月藥品專家諮詢會議建議之本品給付規定及核價更新財務影響評估。本報告推估未來五年本品使用人數為第一年約 630 人至第五年約 2,200 人，年度藥費為第一年約 0.36 億元至第五年約 1.24 億元，扣除取代藥費後之財務影響為第一年約 0.24 億元至第五年 0.85 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

本案申請藥品「Otezla 膜衣錠 (apremilast) 30 毫克<sup>k</sup> (以下簡稱本品)」於我國上市之許可證適應症為「(1)單獨使用或與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs) 併用，以治療活動性乾癬性關節炎之成年病人。(2) 治療適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人。(3) 治療與貝西氏症相關的口腔潰瘍之成年病人」。

衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 於 2021 年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 就台灣安進藥品有限公司 (以下簡稱建議者) 建議將本品納入全民健康保險給付於「治療適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人」一案進行醫藥科技評估。

本品歷經許可證持有者變更，於 2020 年 3 月，由原持有者賽基有限公司轉換為目前持有者安進藥品有限公司。原持有者賽基有限公司曾針對乾癬疾病治療範疇提出申請，該案業經查驗中心於 2018 年 4 月提供完整醫療科技評估報告，並經健保藥品專家諮詢會議討論。

基於前述執行背景，本報告將以補充報告格式，重點更新臨床治療指引建議、主要醫療科技評估組織之給付建議、相關臨床研究結果與財務影響評估，俾供健保相關審議會參考。

### 二、療效評估

#### (一) 疾病治療現況

乾癬 (psoriasis) 為一種不具傳染性、疼痛的慢性發炎疾患，病徵主要發生在頭皮、耳後、關節、手足、軀幹及指甲等，對病人生活品質 (quality of life, QoL) 造成嚴重負面影響[2]。根據一篇 2020 年發表、探討乾癬於各地區盛行率之系統性文獻回顧暨統合分析結果顯示，東亞盛行率 (0.14%) 較大洋洲及歐美地區低

<sup>k</sup> 我國核准使用之 Otezla 膜衣錠 (apremilast) 共有 10、20、30 毫克三種劑量，參考 Otezla 仿單建議用法用量為「從第 1 天至第 5 天微幅上調建議初始劑量，以減少初始劑量相關的胃腸道症狀；第 6 天開始，建議維持劑量為每日兩次口服 30 毫克。調整方式如下表」，且 Otezla 膜衣錠不宜壓碎、剝半或咀嚼[1]。然而本案僅申請 30 毫克的劑量，建議者亦未對初始劑量調整期間之用藥方式提出說明。

第1天	第2天		第3天		第4天		第5天		第6天
早上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早上	晚上	早晚
10毫克	10毫克	10毫克	10毫克	20毫克	20毫克	20毫克	20毫克	30毫克	30毫克

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(1.50%至1.99%) [3]；而根據Wei CC等人於2018年利用台灣全民健康保險研究資料庫發表之觀察性研究，結果顯示乾癬盛行率由2000年之0.18%成長至2013年之0.28%[4]。

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)<sup>1</sup>、滴狀乾癬 (guttate psoriasis)、膿皰性乾癬 (pustular psoriasis) 及紅皮型乾癬 (erythrodermic psoriasis)，其中最常見的型態即為本案目標族群的斑塊性乾癬，約佔乾癬的80%至90%[2, 5]。

而針對乾癬嚴重程度，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，用以評估乾癬嚴重度的臨床指標包含乾癬面積嚴重度指數 (psoriasis area severity index, PASI)<sup>m</sup>、病灶佔身體體表面積 (body surface area, BSA)<sup>n</sup>、醫師整體性評估 (physician's global assessment, PGA)<sup>o</sup>和皮膚學生活品質量表 (dermatology life quality index, DLQI)<sup>p</sup>。台灣皮膚科醫學會定義之中至重度乾癬為 BSA ≥ 10% 或 PASI ≥ 10 分或 DLQI ≥ 10 分[6]。

以下重點摘述臨床治療指引針對本案目標族群之治療建議。

### 1. European S3(2015年發布；2017年更新)[7, 8]及 EuroGuiDerm (2021年)[9]

根據 European S3 指引<sup>q</sup>及 EuroGuiDerm 指引<sup>r</sup>，可使用於斑塊性乾癬之藥物

<sup>1</sup> 又稱屈曲性乾癬 (flexural psoriasis) 或對磨性乾癬 (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。

<sup>m</sup> PASI 為測量乾癬疾病嚴重程度之指標，依照紅斑程度、厚度、脫屑程度及病灶佔體表面積綜合計分，分數範圍為 0 分 (無疾病) 至 72 分 (maximal disease)。而臨床試驗中常以 PASI 改善程度作為療效指標，以 PASI 75 為例，此 75 之單位並非分數，而是代表相較於治療前 (基期) 的分數，治療後的分數改善達 75%。PASI 75 被視為具臨床意義改善的指標。

<sup>n</sup> BSA 以乾癬覆蓋體表面積進行評估，一隻手通常為全身皮膚的 1%，<3% 為輕度乾癬，>10% 則常視為重度乾癬。

<sup>o</sup> PGA 分數包含 0 分至 5 分，PGA 0 分代表病灶完全清除，5 分代表病情嚴重。

<sup>p</sup> DLQI 為一種 10 題問卷，總分介於 0 至 30 分間，30 分表示生活品質最糟，0 分表示最佳。

<sup>q</sup> European S3 指引由歐洲皮膚病學論壇 (European Dermatology Forum, EDF)、歐洲皮膚科與性病學會 (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) 及國際乾癬理事會 (International Psoriasis Council, IPC) 共同完成。

<sup>r</sup> 歐洲皮膚病學論壇 (European Dermatology Forum, EDF) 於 2018 年與 Alexander Nast 教授合作成立了歐洲指引制定中心，並受各領域專家學者支持，旨在制定高品質且持續更新的皮膚科指引。

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

包含傳統全身治療（acitretin、ciclosporin<sup>s</sup>、fumarates<sup>t</sup>、methotrexate）、小分子藥物 apremilast，以及生物製劑（adalimumab、bimekizumab、brodalumab、certolizumab、etanercept、guselkumab、infliximab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、tildrakizumab、ustekinumab 等）；本報告一併彙整 European S3 及 EuroGuiDerm 治療建議於表一，並補充 EuroGuiDerm 建議治療路徑如附錄一所示。

表一、European S3 及 EuroGuiDerm 指引：斑塊性乾癬治療建議

藥品	建議	建議強度
<b>European S3：傳統全身治療建議</b>		
Acitretin	現有證據無法建議使用或不使用 acitretin 單獨治療	無法建議
Ciclosporin	作為短期誘導治療	強烈建議
	長期僅用於特定族群	建議
Fumarates	作為短期誘導治療或長期治療	強烈建議
Methotrexate	作為誘導及長期治療	強烈建議
<b>European S3：生物製劑及小分子藥物建議</b>		
Apremilast	作為第二線誘導及長期治療	建議
Adalimumab、etanercept、infliximab、ustekinumab	作為第二線誘導及長期治療(用於光照及傳統全身治療反應不佳，或對其有禁忌症或無法耐受者)	強烈建議
Secukinumab	做為誘導及長期治療； 於第一線或第二線(光照及傳統全身治療反應不佳，或對其有禁忌症或無法耐受者)使用視個體因素及地區法規規範而定	強烈建議
<b>EuroGuiDerm 指引</b>		
	建議	建議強度
	建議針對中至重度乾癬，提供全身治療*，且建議以傳統全身治療（包含 acitretin、ciclosporin、fumarates、methotrexate）作為第一線治療	強烈建議
	建議使用生物製劑於對傳統全身治療反應不佳、有禁忌症或無法耐受者	強烈建議
	針對預期對傳統治療反應不佳的病人(如：PASI≥20、快速惡化、涉及指甲、頭皮、生殖器官或嚴重影響生活品質，如：DLQI≥15 者)，建議可先使用 EMA 許可適應症含括「第一線」之生物製劑 <sup>†</sup>	建議
	建議使用 apremilast 於偏好口服且對傳統全身治療反應不佳、有禁忌症或無法耐受者	建議

註：灰底為我國尚未收載用於乾癬之藥品；建議強度分為五個層級，分別為強烈建議(Strong recommendation for)、建議(Weak recommendation for)、無法建議(No recommendation)、不建議(Weak recommendation against)及強烈不建議(Strong recommendation against)；EMA 為 European Medicines Agency 歐洲藥物管理局之縮寫。

\* 於狀況允許時，光照治療建議作為替代性誘導治療。

<sup>†</sup> EMA 核准用於第一線之生物製劑包含 adalimumab、bimekizumab、brodalumab、certolizumab、guselkumab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、tildrakizumab。治療路徑圖詳如附錄一。

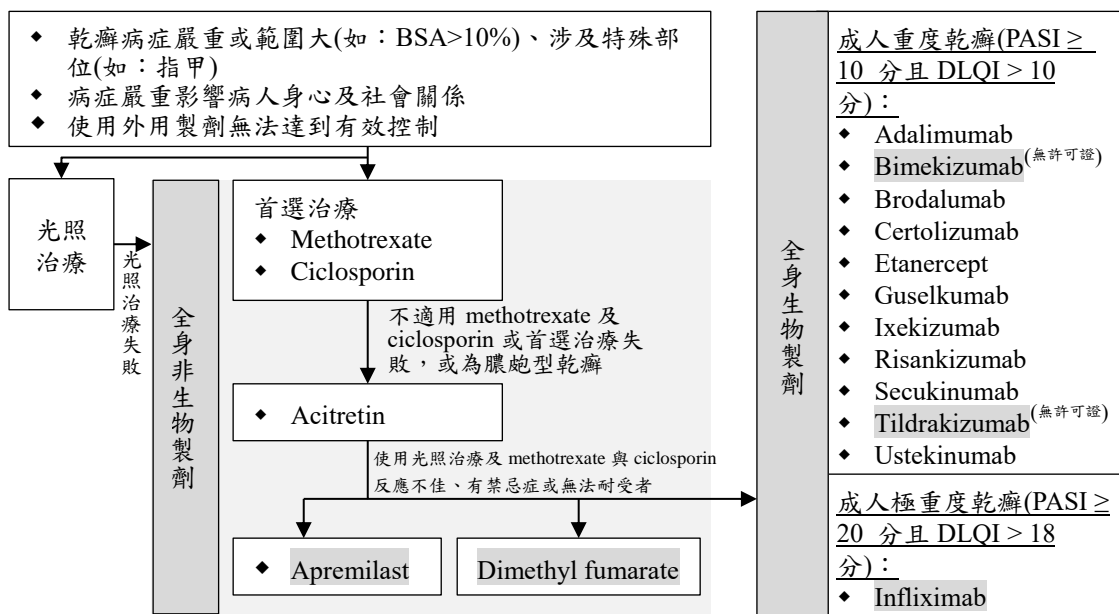
<sup>s</sup> Ciclosporin 亦作 cyclosporine 或 cyclosporin，我國藥品及醫療器材許可證使用名稱中三者皆有。本報告將以其國際非專利藥品名稱（International Nonproprietary Name）ciclosporin 統稱。

<sup>t</sup> 包含 dimethyl fumarate 及 fumaric acid esters。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指引(2012年發布；2017年更新)及治療路徑(2021年)[10, 11]

英國 NICE 指引及治療路徑建議如圖一所示，輕度乾癬之首選治療為外用製劑，而針對中至重度乾癬、使用外用製劑效果不彰或病症嚴重影響病人身心及社會關係者，可使用之治療選擇包含光照治療 (phototherapy)、全身非生物製劑 (如：acitretin、ciclosporin、methotrexate、dimethyl fumarate 及 apremilast)，及全身生物製劑 (如：adalimumab、bimekizumab、brodalumab、certolizumab、etanercept、guselkumab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、tildrakizumab、ustekinumab 及 infliximab)；NICE 指引建議本品、dimethyl fumarate 或生物製劑可用於使用光照治療及全身非生物製劑治療 (包含 methotrexate 及 ciclosporin) 反應不佳、有禁忌症或無法耐受之重度乾癬 (PASI 10 分以上且 DLQI 超過 10 分)。



圖一、NICE 建議治療路徑(我國健保尚未收載用於乾癬之藥品以灰底字呈現)

### 3. 美國皮膚醫學會(American Academy of Dermatology Association, AAD)與美國國家乾癬基金會(National Psoriasis Foundation, NPF)聯合治療指引—全身非生物製劑(2020年發布)[12] 及生物製劑(2019年發布)[13]

AAD 與 NPF 聯合治療指引針對中至重度乾癬相關描述重點摘述如表一，未提及治療線別順序。

表二、AAD 與 NPF 聯合治療指引：中至重度乾癬治療建議



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

藥品	建議	建議強度
<b>非生物製劑</b>		
Acitretin	建議可單獨使用於斑塊性乾癬	B
Apremilast	建議用於治療中至重度成人乾癬	A
Ciclosporin	建議用於治療重度、頑固性乾癬	A
Methotrexate	建議用於治療中至重度成人乾癬	A
<b>生物製劑</b>		
Adalimumab、brodalumab、etanercept、guselkumab、infliximab、ixekizumab、secukinumab、tildrakizumab、ustekinumab	建議單獨使用於中至重度成人斑塊性乾癬	A
Risankizumab	建議單獨使用於中至重度成人斑塊性乾癬	B

註：灰底為我國尚未收載用於乾癬或未上市之藥品；建議強度 A=建議係基於高品質且具一致性的病人導向實證(patient-oriented evidence；考量面向包含：發病率、死亡率、症狀改善程度、成本降低程度及生活品質等)；建議強度 B=建議係基於品質有限或不一致的病人導向實證；建議強度 C=建議係基於共識、專家意見、案例研究或以疾病為導向的實證。

## (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

### 【本案藥品介紹】

本案藥品 apremilast 是一種磷酸二酯酶-4 (phosphodiesterase-4, PDE4) 口服小分子抑制劑，PDE4 受抑制會導致細胞內環磷酸腺苷 (cAMP) 濃度增加。但本品於乾癬性關節炎及乾癬病人發揮治療的具體機轉還尚未確定[1]。

### 【與本案藥品具有相近治療地位之藥品】

(一) 經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 頁面[14]，本案藥品 ranibizumab 之 ATC 碼為 L04AA32，屬於免疫抑制劑 (L04A, immunosuppressants) 中的選擇性免疫抑制劑 (L04AA, Selective immunosuppressants)。此一分類層級共有 35 項成分，其中，僅本案藥品於我國核准用於「乾癬」相關許可證適應症。

(二) 在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[15]，以「乾癬」、「牛皮癬」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」且許可證種類為「藥品」後，排除外用製劑及類固醇後，符合本案目標族群之全身治療品項除本品之外，尚包含屬傳統全身治療的 acitretin、ciclosporin、methotrexate，以及屬生物製劑的 adalimumab、brodalumab、certolizumab、etanercept、guselkumab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

ustekinumab<sup>u</sup>。

- (三) 根據健保署公告之藥品給付規定《第 8 節免疫製劑》及《第 13 節皮膚科製劑》，健保收載用於乾癬之全身治療品項皆已於前述，此處不再贅述。
- (四) 根據臨床治療指引，用於中度至重度乾癬之治療選擇包含光照治療、傳統全身治療（如：acitretin、ciclosporin、methotrexate、fumarates）、小分子藥物 apremilast，及全身生物製劑（如：adalimumab、bimekizumab、brodalumab、certolizumab、etanercept、guselkumab、ixekizumab、infliximab、risankizumab、secukinumab、tildrakizumab 及 ustekinumab）；其中，fumarates 及 infliximab 於我國之許可適應症未包含乾癬，bimekizumab 及 tildrakizumab 則尚未於我國上市。
- (五) 綜上，本報告彙整前述與本案藥品具有相近治療地位，可用於中度至重度斑塊性乾癬之相關藥品 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表三，以供參考。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（許可證適應症僅摘錄與乾癬相關適應症；健保給付規定請參考附錄二）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AA32 Apremilast (本品)	乾癬：適用於治療適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人。	膜衣錠	10、20、30 mg/tab	建議收載中
D05BB02 Acitretin	嚴重性牛皮癬	膠囊劑	10、25 mg/cap	申報費用時需檢具病患同意書，並檢送含確定診斷之詳細病歷資料。
L04AD01 Ciclosporin	替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬	軟膠囊劑、液劑	25、100 mg/cap、 100 mg/mL	請參考附錄二
L04AX03 Methotrexate	牛皮癬	錠劑	2.5、10 mg/tab	健保已收載，未另訂給付規定。
L04AB04 Adalimumab	乾癬：對其他全身治療，包括 ciclosporine、methotrexate 或其他光	注射劑	40、80 mg	請參考附錄二

<sup>u</sup> 本報告另查獲 methoxsalen 之許可證適應症包含「牛皮癬」，為與光照治療搭配使用之口服光活化物。此處不予納入。

**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
	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。			
L04AC12 brodalumab	1. 治療適合接受全身治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人。 2. 治療適合接受全身治療的膿疱性乾癬之成人病人。	注射液 劑	210 mg/1.5 mL	請參考附錄二
L04AB05 Certolizumab pegol	乾癬:用於接受全身治療或光療法的中度至重度斑塊性乾癬成人患者。	注射液	200 mg/mL	請參考附錄二
L04AB01 Etanercept	適用於對其他全身治療(包括 ciclosporine、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、 注射劑	25 mg、50 mg	請參考附錄二
L04AC16 Guselkumab	1. 斑塊性乾癬:適用於治療適合接受全身治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人。 2. 掌蹠膿皰症:適用於治療對傳統療法未能產生有效反應的中至重度掌蹠膿皰症成人病人。	預填充 式注射 劑	100 mg/mL	請參考附錄二
L04AC13 Ixekizumab	斑塊性乾癬:適用於治療適合接受全身治療的中至重度斑塊性乾癬之6歲以上兒童及成人病人。	注射劑	80 mg/mL	請參考附錄二
L04AC18 Risankizumab	適合接受全身治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。	注射液 劑	75 mg/ 0.83 mL	請參考附錄二
L04AC10 Secukinumab	斑塊性乾癬:治療適合接受全身治療的中至重度斑塊性乾癬6歲以上病人。	注射液 劑、凍晶 乾粉注 射劑	150 mg/mL、 150 mg	請參考附錄二
L04AC05 Ustekinumab	1. 適用於治療適合接受光療法或全身治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人(18歲(含)以上)。 2. 兒童乾癬(Pediatric Psoriasis):適用於治療對光療法或其他全身治療無法有效控制或無法耐受之中至重度斑塊性乾癬兒童及青少年病人(6歲(含)以上)。	預填充 式注射 劑	45 mg	請參考附錄二

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (三)療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 10 月 26 日公告
PBAC (澳洲)	於 2015 年 3 月、2016 年 11 月、2017 年 3 月、2017 年 11 月、2018 年 3 月、2020 年 7 月公告
NICE (英國)	於 2016 年 11 月 23 日公告
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 於 2015 年 6 月 8 日公告
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 11 月 26 日收訖。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2021 年 11 月 30 日止，在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“apremilast”後，查獲 1 筆與本案相關之評估報告。此份 2016 年 10 月 26 日公告之最終建議結果 (Final Recommendation) 已於查驗中心過往評估報告中詳述，惟過往評估報告內容尚未公開，本報告重點摘述 CADTH 最終建議結果如下供參考[16]。

CADTH：2016 年 10 月 26 日公告[16] (供作參考)
<p><b>(1) 委員會建議內容：</b></p> <p>加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議 apremilast 用於治療適用於光照治療或全身治療之中至重度斑塊性乾癬成年病人，並設有附帶臨床使用規範及條件如下：</p> <p>A. <u>臨床使用規範須符合以下兩點</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人需有無法耐受傳統全身治療 (如：methotrexate 及 ciclosporin)，或禁忌使用，或對其反應不佳之紀錄</li> <li>■ 病人符合使用生物製劑治療資格，但有使用禁忌 (特別是可歸因於生物製劑之嚴重或反覆感染、慢性 B 型肝炎感染、活性惡性腫瘤) 以</li> </ul>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

CADTH：2016年10月26日公告[16]（供作參考）

至於無法使用者

此外，在使用 apremilast 16 週後仍未達到 PASI 75 反應時須停止治療。

### B. 條件

- (a) 病人須接受皮膚科醫師會診以接受治療。
- (b) 降低價格。

### (2) 委員會建議理由（療效部分）：

- A. 根據一項隨機對照試驗（LIBERATE；n=250），於對傳統全身治療反應不佳、無法耐受或有禁忌症之中至重度斑塊性乾癬病人，每日給予兩次的 apremilast 30 mg，其 16 週時 PASI 75 反應率顯著優於安慰劑組（反應率差距為 27.5%；95% CI 14.9% to 40.1%；p<0.0001），並可於服藥 16 週後改善 DLQI 分數。
- B. 無試驗直接比較 apremilast 與傳統全身治療或生物製劑之效益；LIBERATE 試驗雖將病人隨機分派至 apremilast、etanercept 及安慰劑組，然而該試驗並未設計用於比較 apremilast 及 etanercept（etanercept 相較於安慰劑組，亦具顯著 PASI 75 反應率）。

### (3) 委員會其他考量要點：

- A. 病人團體表示乾癬病人承受疼痛、搔癢、出血、結痂、剝落等皮膚症狀，影響睡眠、運動、日常活動、工作機會及親密關係，並進而產生憂鬱、恥辱、無助、挫折及孤立感。現有治療包含外用製劑、光照治療、傳統全身治療及生物製劑，前述治療選擇之不良事件包含肝腎毒性、噁心、頭痛等；病人團體強調可取得多重治療選擇是重要的，因現有治療並非對所有病人有效，且起初有效的治療可能於後期逐漸失效。病人團體亦表達比起注射製劑，更偏好口服藥品。
- B. 委員會參考臨床專家意見，於評估期間核准用於治療中度至重度乾癬之藥物包含傳統全身治療（如：methotrexate、ciclosporin、acitretin）及生物製劑，臨床專家認為前述藥物已可滿足病人需求。此外，臨床專家認為 apremilast 此口服藥物可作為傳統全身治療之替代治療選擇，用於對傳統全身治療失敗或無法耐受的病人，以及用於並不想接受生物製劑者（如：暈針），但前述病人族群應僅佔少數（可能小於 5%）[17]。
- C. 建議者提供之網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）結果被隱匿，網絡統合分析並未將 apremilast 與更可能作為參考品的傳統全身治療相比較，而是與生物製劑相比<sup>v</sup>；而 CDEC 基於網絡統合分析結

<sup>v</sup> 委員會提及現有證據顯示 apremilast 療效可能並不比 methotrexate、ciclosporin 有效，但卻更加昂貴。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

CADTH：2016年10月26日公告[16]（供作參考）

果，認為療效更佳、且可能更具成本效果的生物製劑（如：adalimumab、etanercept、infliximab、secukinumab、ustekinumab）更可能是病人理想的治療選擇，而非 apremilast。綜上，委員會認為建議者提供之網絡統合分析方法學上是合理的，但有以下限制[17]：

- (a) 同為合適參考品的傳統全身治療未納入分析，難以進行決策。
  - (b) 納入試驗病人特徵存在差異，至少一半的病人曾接受過全身治療，而部分則未曾接受過全身治療；但建議者並未針對此差異進行敏感度分析；因此，網絡統合分析結果對於所有病人族群的一致性與外推性存在不確定性。
  - (c) 納入研究多為短期效益分析（多數≤16週），長期相對療效及安全性存在不確定性。
- D. 委員會認為同時符合對傳統全身治療有禁忌症、無法耐受或反應不佳，且無法接受生物製劑的病人族群應為少數；且 CDEC 認為前述病人族群使用 apremilast 的成本效果資料不足。

### 2. PBAC（澳洲）

至2021年11月30日止，在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑，查獲6筆與本案相關之評估報告[18-23]。分別於2015年3月、2016年11月、2017年3月、2017年11月、2018年3月、2020年7月公告；其中，2015年3月、2016年11月、2017年3月之PBAC公告內容已於過往查驗中心評估報告中詳述，惟過往查驗中心評估報告尚未公開，此處重點摘述過往PBAC公告內容（2015年3月、2016年11月、2017年3月），並整合2017年11月、2018年3月、2020年7月更新之PBAC評估報告於後。

#### (1) 背景

Apremilast 於2015年3月獲澳洲許可證，其乾癬相關許可證適應症內容為「活性（active）乾癬性關節炎成人病人症狀治療及治療適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊性乾癬之成年病人」；針對斑塊性乾癬，apremilast 許可證持有廠商共提交6次申請，前5次申請由 Celgene Pty Ltd 提出，後 Celgene Pty Ltd 於2019年被收購，2020年3月其持有廠商轉為 Amgen Australia Pty Ltd，並於第6次（2020年7月）申請時核准通過用於重度斑塊性乾癬。前5次申請歷程、委員會考量要點及結果摘述如表四。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表四、歷次申請歷程、委員會考量要點及結果

	2015年3月	2016年11月	2017年3月	2017年11月	2018年3月
<b>申請給付適應症及臨床主張</b>	建議以簡化式事先申請方式給付 apremilast 用於治療對其他全身治療(包含 methotrexate)無效或不適合之中至重度斑塊性乾癬；基於療效不劣於 ciclosporin、安全性優於 ciclosporin，以及可延緩開始使用生物製劑時機之成本效用分析。	基於療效及安全性優於 ciclosporin，建議以簡化式事先申請方式給付 apremilast 於中至重度斑塊性乾癬。	建議以簡化式事先申請方式給付 apremilast 對 methotrexate 反應不佳或有禁忌症的中至重度斑塊性乾癬。	基於網絡統合分析，療效不劣於 ciclosporin、安全性優於 ciclosporin 可能為合理的結果，且基於 ciclosporin 最低成本分析，建議以簡化式事先申請方式給付 apremilast 於對 methotrexate 反應不佳或有禁忌症的中至重度斑塊性乾癬。	申請給付適應症未變更，提出價格及風險分攤協議 (Risk sharing arrangement, RSA) 以達到成本效益。
<b>參考品</b>	ciclosporin	ciclosporin	ciclosporin	ciclosporin	ciclosporin
<b>臨床證據*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ apremilast vs 安慰劑: 3 篇樞紐試驗</li> <li>◆ ciclosporin vs 安慰劑: 1 篇樞紐試驗</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 隨機對照試驗: 3 篇 apremilast vs 安慰劑之樞紐試驗</li> <li>◆ 非隨機對照試驗: 1 篇 apremilast vs ciclosporin 比較研究</li> <li>◆ 3 篇 apremilast 單臂試驗</li> </ul>	無新增證據	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 5 篇 apremilast vs 安慰劑試驗</li> <li>◆ 1 篇 ciclosporin vs methotrexate 試驗</li> <li>◆ 1 篇 methotrexate vs 安慰劑試驗 (以兩階段進行間接比較)</li> </ul>	無新增證據
<b>關鍵療效證據</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 16 週時 apremilast PASI 75</li> <li>◆ 10 週時 ciclosporin PASI 75</li> <li>◆ 間接比較 apremilast vs ciclosporin: RR=0.94(95% CI 0.22 to 4.12)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 16 週時 apremilast PASI 75</li> <li>◆ apremilast vs 安慰劑 pooled RR=5.16(95% CI 3.74 to 7.12)</li> <li>◆ 非隨機分派試驗: 數值被隱匿</li> </ul>	無新增證據	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 主要療效指標: PASI 75</li> <li>◆ 間接比較統合分析結果: <ul style="list-style-type: none"> <li>- apremilast vs ciclosporin 風險差異 = -1.0% (95% CI -26.0% to 24.0%; p=0.939)</li> <li>- 異質性 Q 檢定 (df=4) = 4.6; p=0.333; I<sup>2</sup>=12.8%</li> </ul> </li> </ul>	無新增證據
<b>風險分攤</b>	未提出	未提出，但表示建議者接受可將預算衝擊之不確定性降至最低之風險分攤；此部分需與衛生部/PBAC 協議。	此部分數值被隱匿。PBS 在有預算上限情形下給付後，最初 5 年估計淨支出超過一億澳幣。	澳洲廠商未提出，PBAC 建議提出三階層(tier)的 RSA <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Tier 1: 在不超過澳洲廠商提交的情況下，提供具成本效益的 apremilast 價格</li> <li>◆ Tier 2: 支出高於提交的估算值且不超過 PBAC 會前回應 (pre-PBAC response) 中對 DUSC 建議估計值部分，應採用 ciclosporin</li> </ul>	澳洲廠商提交多階層 RSA，不同於 2017 年 11 月 PBAC 建議的版本。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	2015年3月	2016年11月	2017年3月	2017年11月	2018年3月
				價格 ◆ Tier 3：支出高於 tier 2 之估算值時，應直接給予一定折扣(折扣比例數值隱匿)	
<b>結果</b>	<b>否決</b>	<b>否決</b>	<b>否決</b>	<b>延遲</b>	<b>否決</b>
<b>PBAC 考量</b>	Apremilast 在相對有效性及安全性缺乏比 ciclosporin 更佳之證據，因此讓病人在適用生物製劑前新增額外治療在臨床上並不恰當。	建議者提交之證據不足以支持 apremilast 於相對療效及安全性優於 ciclosporin 之主張。	再次申請未說明 PBAC 於 2016 年 11 月提出之疑慮，PBAC 認為在其主張(相對療效及安全性的較優性)未被說明前，沒有討論 apremilast 與 ciclosporin 間成本效果之基礎。	PBAC 延遲建議給付 apremilast 以利後續建立一個具成本效果的價格。	PBAC 認為建議者提出之 RSA，換算成每病人整體價格而言，不太可能達到具成本效益。

註：RR=relative risk；PBS= Pharmaceutical Benefits Scheme 藥品給付計畫之縮寫；DUSC=Drug Utilisation Sub Committee 藥物使用小組委員會之縮寫

\* 最終納入參考之臨床試驗資訊詳如表五至表七所示。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (1) 委員會最終建議內容 (2020 年 7 月)

於 2020 年 7 月，委員會建議以簡化式事先申請方式給付 (Authority Required; Streamlined) apremilast 於對 methotrexate 反應不佳、有禁忌症或無法耐受的重度慢性斑塊性乾癬成年病人 (18 歲以上)。委員會認為第 6 次申請充分說明過往疑慮，且提出了合宜的風險分攤協議 (Risk sharing arrangement, RSA)。詳細條件限制如下<sup>w</sup>：

- A. 於使用本品前使用 methotrexate 至少 12 週，但未能達到適當的反應；或對 methotrexate 有禁忌症或嚴重無法耐受。
- B. 嚴重影響病人生活品質。
- C. 本品不得併用生物製劑或 ciclosporin。
- D. 病人須接受皮膚科醫師會診以接受治療。

### (2) 參考品 (2015 年 3 月至 2020 年 7 月)：Ciclosporin。

- A. 在 2015 年 3 月申請時，委員會認為若 apremilast 接續於光照治療與 methotrexate 之後，則除 ciclosporin 之外，acitretin 亦為合適參考品；若 apremilast 用於取代現有全身治療，則除 ciclosporin 之外，光照治療、methotrexate、acitretin 亦為合適參考品。
- B. 而在 2016 年 11 月申請中，建議者在小組委員會會議前回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 表示不認為 methotrexate 或 acitretin 為合適之參考品，因為它們實務上只會被直接取代(displace)而不僅是被替換(replace)。建議者於 PSCR 表示若 methotrexate 被認為是相關參考品時，建議修改給付 apremilast 條件為限制在 methotrexate 治療失敗之病人；並說明 acitretin 並不常用於控制發炎性乾癬。基於前述回應，PBAC 認為若限制 apremilast 僅能使用在 methotrexate 治療無效之病人時，接受 ciclosporin 為主要參考品。
- C. 在 2017 年 3 月申請中，建議者針對臨床地位進一步說明，建議 apremilast 作為與 ciclosporin 相同線別的額外 (additional) 治療選擇，用於對 methotrexate 無適當反應、有禁忌症之病人<sup>x</sup>。後續申請未再變更參考品。

<sup>w</sup> 因應 apremilast 建議納入收載，澳洲已收載之生物製劑品項(包含 adalimumab、etanercept、guselkumab、infliximab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、tildrakizumab 及 ustekinumab)給付條件亦隨之修訂為「重度慢性斑塊乾癬病人須接受至少兩種治療仍反應不佳方可使用生物製劑，兩種治療係於光照治療、methotrexate、ciclosporin、acitretin、apremilast 等五項治療中擇二」。

<sup>x</sup> 根據 Pharmaceutical Benefits Scheme 網站，Ciclosporin 用於乾癬之給付條件為「用於重度乾癬，且必須對其他全身治療無效或不適宜使用，且嚴重影響生活品質者」[24]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (3) 委員會建議理由 (2017 年 11 月至 2020 年 7 月)

- A. 委員會建議在 ciclosporin 最低成本分析的基礎上准予給付 apremilast，考量不同不良事件發生率及藥物監控成本，本品價格會比 ciclosporin 核准出廠價格 (approved ex-manufacturer price, AEMP) 高 (數值隱匿)。而於等效劑量 (equi-effective doses) 方面，apremilast 30 毫克一天兩次相當於 ciclosporin 3.29 毫克/公斤/天。
- B. 委員會同意建議者 2020 年 7 月重新提交之三階層 (tier) RSA 架構，此架構與 2017 年 11 月 PBAC 建議之方案相符。2020 年 7 月提出之三階層 RSA 架構如下：
- (a) Tier 1：在不超出基礎案例利用率估計值 (base case utilization estimates) 的情況下，提供 apremilast 價格 (=ciclosporin AEMP+【數值隱匿】% 的 ciclosporin AEMP)。
  - (b) Tier 2：在不超出 DUSC 假設的合理利用率估計值的情況下，適用 ciclosporin 的價格。
  - (c) Tier 3：高於 DUSC 假設的合理利用率估計值時，給予折扣 (數值隱匿)。
- C. 委員會認為確有乾癬替代治療的臨床需求，而 apremilast 相較於使用不得超過兩年的 ciclosporin，提供部分病人一個更為安全且可長期使用的選擇。
- D. 於參考品選擇方面，委員會認為當 apremilast 限制用於 methotrexate 之後，則 ciclosporin 為合理之參考品。
- E. 針對建議者主張 apremilast 具有不劣於 ciclosporin 之治療效益方面，委員會同意經濟評估小組委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 的想法：「建議者提交證據不足以支持其主張，尤其在網絡統合分析納入試驗異質性存在的情況下」；然而，整體而言，委員會認為建議者的不劣性主張可能是合理的。
- F. 針對建議者主張 apremilast 具有不劣於 ciclosporin 之安全性方面，委員會認為是合理的；而針對 apremilast 安全性優於 ciclosporin 方面，委員會認為提交證據不足以支持此主張，但在 ciclosporin 相關累積毒性資料及使用不得超過兩年的限制下，委員會認為 apremilast 安全性可能優於 ciclosporin。
- G. 針對給付目標族群，委員會認為應由最初申請的「中度至重度乾癬」調整為「重度乾癬」，以達到澳洲斑塊性乾癬全身治療品項 (如：ciclosporin、生物製劑) 的給付目標族群一致性 (皆為使用於重度乾癬)。根據澳洲皮膚專科學院 (Australasian College of Dermatologists) 於 2017 年 3 月發布之乾癬治療指引，乾癬嚴重度區分為「輕度至中度」及「重度」<sup>y</sup>；其中，「輕度至中

<sup>y</sup> 澳洲皮膚專科學院發布之指引中，「輕度至中度」乾癬之定義為 PASI≤10 及 DLQI≤10，「重

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

度」乾癬之治療建議為外用製劑，全身治療將保留給「重度」乾癬病人使用 [25]。於 2020 年 7 月之申請，建議者申請目標族群已調整為「重度乾癬」。

### (4) 委會其他考量要點 (2017 年 11 月至 2020 年 7 月)

#### A. 間接比較 (2017 年 11 月提出，後續無新增證據)：

##### (a) 納入試驗

建議者提供之間接比較以安慰劑及 methotrexate 作為共同參考品 (common references) 或連接藥物 (linkage drugs)，納入以 PASI 作為評估乾癬嚴重度之隨機對照試驗；間接比較納入之試驗彙整如表五。由表五可觀察到納入試驗中，Heydendael 等人於 2003 年發表之研究，收納族群為 PASI $\geq$ 8 之成人，不同於其他納入試驗的 PASI $\geq$ 10 或 12；且研究設計為開放式隨機對照試驗，不同於其他納入試驗的雙盲隨機對照試驗設計，偏誤風險 (risk of bias) 較高。

表五、納入試驗特徵(療效指標皆包含第 16 週達到 PASI 75 之比例)

試驗	藥品	人數	研究設計/追蹤時間	RoB	病人族群
<b>Apremilast vs 安慰劑之隨機對照試驗</b>					
CORE[26]	Apr	88	雙盲 RCT； 16 週治療後，續追蹤 4 週	低	PASI $\geq$ 12 之成人
	安	88			
ESTEEM-1[27]	Apr	562	雙盲 RCT；16 週治療後，於延展 期(extension phase)追蹤至 260 週	低	PASI $\geq$ 12 之成人
	安	282			
ESTEEM-2[28]	Apr	275	雙盲 RCT；16 週治療後，於延展 期(extension phase)追蹤至 260 週	低	PASI $\geq$ 12 之成人
	安	138			
LIBERATE[29]	Apr	83	雙盲 RCT；16 週治療後，於延展 期(extension phase)追蹤至 104 週	低	PASI $\geq$ 12 之成人
	安	84			
	Eta	83			
Ohtsuki (2017)[30]	Apr	85	雙盲 RCT； 16 週治療後，續追蹤 4 週	低	PASI $\geq$ 12 之日本 成人
	安	84			
<b>Methotrexate vs 安慰劑之隨機對照試驗(linking trials)</b>					
Saurat (2008)[31]	Met	110	雙盲 RCT；16 週治療。	低	PASI $\geq$ 10 之成人
	安	53			
<b>Ciclosporin vs methotrexate 之隨機對照試驗(linking trials)</b>					
Heydendael (2003)[32]	Cic	44	開放式作業 RCT； 16 週治療後，續追蹤 36 週	高	PASI $\geq$ 8 之成人
	Met	44			

註：RoB=risk of bias；Apr=apremilast；安=安慰劑；Eta=etanercept；Met=methotrexate；Cic=ciclosporin；  
RCT=randomized controlled trial

##### (b) 相對療效

於 2015 年 3 月之申請，apremilast vs ciclosporin 之間接比較 PASI 75 相對風險 (relative risk, RR) 比為 0.94 (95% CI 0.22 to 4.12)，2016 年 11 月之相對風險

度」乾癬之定義則為 PASI $>$ 10 且/或 DLQI $>$ 10。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

比則為 0.81 (95% CI 0.19 to 3.52)；而 2017 年 11 月提出之第 16 週 PASI 75 間接比較結果如表六所示，風險比為 2.25 (95% CI 1.06 to 4.75)。

Apremilast vs ciclosporin PASI 75 之風險差異 (risk difference) 估計值極微小 (-1.0%)，可能意謂著 apremilast 不劣於 ciclosporin；然而，ESC 認為風險差異之 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 之上下限值 (-26.0 to 24.0) 皆超過 PASI 75 之臨界值 (20%)，apremilast 是否不劣於 ciclosporin 仍具不確定性。

於療效結果及其不確定方面，可從以下幾點論述：

- I. 由於納入研究之研究設計及收納族群差異，methotrexate 在 Saurat 等人之研究中，第 16 週達到 PASI 75 之反應率為 35.5%，於 Heydendael 等人之研究中則為 67.4%，此差異較大的反應率提供了遞移性假設 (transitivity assumption) 可能無法用於間接網絡統合分析的證據。此外，Saurat 等人之研究中，安慰劑組之 PASI 75 表現較其他試驗的安慰劑組佳，暗示試驗執行過程中可能存在異常。
- II. 異質性主要來源為 Heydendael 等人之研究，然而 ESC 亦留意到排除 Heydendael 等人之研究將無法執行網絡統合分析。
- III. 若透過單純間接比較 (naïve indirect comparison)，apremilast 之 PASI 75 反應率為 33%，劣於 Heydendael 等人研究的 ciclosporin 表現 (71%)；然而須謹慎解讀此結果。

綜上，ESC 認為由於納入 Heydendael 等人及 Saurat 等人之研究，間接網絡分析似乎存在根本性的缺陷，且不適宜用於決策；PBAC 委員會同意 apremilast 不劣於 ciclosporin 之主張存在不確定性，然而，整體而言，委員會認為建議者的不劣性主張可能是合理的。

表六、第 16 週達到 PASI 75 反應率及相對風險結果

試驗	介入組 n/N(%)	對照組 n/N(%)	相對風險(95% CI) (介入/對照)	風險差異(95% CI) (介入-對照)
<b>Apremilast vs 安慰劑</b>				
CORE[26]	36/88 (40.1)	5/88 (5.7)	<b>7.20 (2.96 to 17.49)</b>	<b>0.35 (0.24 to 0.47)</b>
ESTEEM-1[27]	186/562 (33.1)	15/282 (5.3)	<b>6.22 (3.75 to 10.32)</b>	<b>0.28 (0.23 to 0.32)</b>
ESTEEM-2[28]	79/274 (28.8)	8/137 (5.8)	<b>4.94 (2.46 to 9.92)</b>	<b>0.23 (0.16 to 0.30)</b>
LIBERATE[29]	33/83 (39.8)	10/84 (11.9)	<b>3.34 (1.76 to 6.33)</b>	<b>0.28 (0.15 to 0.40)</b>
Ohtsuki (2017)[30]	24/85 (28.2)	6/84 (7.1)	<b>3.95 (1.7 to 9.18)</b>	<b>0.21 (0.1 to 0.32)</b>
統合分析	Apremilast 反應率=33%		<b>4.99 (3.69 to 6.73)</b>	<b>0.27 (0.23 to 0.30)</b>
<b>Methotrexate vs 安慰劑</b>				
Saurat (2008)[31]	39/110 (35.5)	10/53 (18.9)	<b>1.88 (1.02 to 3.47)</b>	<b>0.17 (0.03 to 0.3)</b>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗	介入組 n/N(%)	對照組 n/N(%)	相對風險(95% CI) (介入/對照)	風險差異(95% CI) (介入-對照)	
<b>Ciclosporin vs methotrexate</b>					
Heydendael (2003) [32]	30/42 (71.4)	26/43 (67.4)	1.18 (0.87 to 1.61)	0.11 (-0.09 to 0.31)	
<b>第 16 週 PASI 75</b>	<b>估計值</b>	<b>95% CI</b>	<b>P-value</b>	<b>異質性 Q 檢定</b>	<b>I<sup>2</sup></b>
風險差異(%) (Apremilast-ciclosporin)	-1.0%	-26.0 to 24.0	0.939	Q(df=4)=4.6 ; p=0.333	12.8%
風險比(risk ratio)	2.25	1.06 to 4.75	0.034	Q(df=4)=3.2 ; p=0.526	0%

註：CI= confidence interval 信賴區間；n=第 16 週達到 PASI 75 之人數；N=總納入人數；df= degrees of freedom；**粗體字**代表具顯著差異。

### (c) 相對安全性

此間接比較提供 apremilast vs ciclosporin 於第 16 週之不良事件發生率，安全性結果彙整如表七所示。

由表七可觀察到，apremilast 及 ciclosporin 之不良事件發生率相當，然而，嚴重不良事件 (serious adverse event, SAE) 發生率於 apremilast 較高。此外，風險比之 95%信賴區間範圍極大，且由於發生事件數量少，可能存在很大的變異性。

表七、第 16 週 apremilast vs ciclosporin 不良事件發生率網絡統合分析

	結果	估計值	95% CI	P-value	異質性 Q 檢定	I <sup>2</sup>
風險差異 (%) (Apremilast-ciclosporin)	AEs	-6.4%	-29.1% to 16.3%	0.582	Q(df=4)=1.6 ; p=0.804	0%
	SAEs	1.1%	-5.1% to 7.3%	0.726	Q(df=4)=3.5 ; p=0.482	0%
風險比 (Apremilast/安慰劑)	AEs	0.95	0.70 to 1.29	0.741	Q(df=4)=1.3 ; p=0.866	0%
	SAEs	2.05	0.02 to 252.75	0.771	Q(df=4)=2.8 ; p=0.591	0%
勝算比 (Apremilast/安慰劑)	AEs	0.59	0.16 to 2.25	0.443	Q(df=4)=2.2 ; p=0.703	0%
	SAEs	2.07	0.02 to 272.06	0.770	Q(df=4)=2.8 ; p=0.586	0%

註：AEs=adverse events 不良事件之縮寫；CI= confidence interval 信賴區間；SAEs=serious adverse events 嚴重不良事件之縮寫

B. 消費者意見 (consumer comments)：PBS 網站蒐集之回饋意見為 apremilast 具治療反應的長期耐久性，且於初始治療劑量逐漸調高的過程後，不良事件發生率低，提高病人生活品質；此外，本品除作為替代治療之外，有可能作為減少或延後使用生物製劑需求的治療選擇。

### 3. NICE (英國)

至 2021 年 11 月 30 日止，在 NICE 網頁，鍵入關鍵字 “apremilast”，查獲 1 筆與本案相關之評估報告。此份 2016 年 11 月 23 日公告之報告內容已於查驗中心過往評估報告中詳述，本報告重點摘述如下供參考[33]。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

NICE：2016年11月23日公告[33]（供作參考）

### (1) 委員會建議內容：

建議 apremilast 用於治療對其他全身治療，包含 ciclosporin、methotrexate、光照治療（psoralen and ultraviolet-A light）無反應、無法耐受、或有禁忌症之成人慢性斑塊性乾癬，且須符合下列條件：

- A. PASI  $\geq$  10 分及 DLQI  $>$  10 分之重度（severe）乾癬；
- B. 停止治療時機為治療 16 週後仍未有適當反應；適當反應定義為起始 PASI 分數降低 75%（PASI 75），或起始 PASI 分數降低 50%（PASI 50）且 DLQI 分數降低 5 分；
- C. 建議者必須以在用藥可近性方案（patient access scheme）中同意之折價方案提供 apremilast。

此外，當採用 DLQI 進行評估時，醫療專業人士應考量任何會影響 DLQI 之身體、感官、學習障礙，或是溝通困難之情形，進而進行適當調整。

### (2) 委員會考量要點：

#### A. 乾癬嚴重度定義

Apremilast 於英國許可證適應症為中度至重度乾癬，未明確界定中度或重度乾癬之標準；參照 apremilast 相關臨床試驗收納標準，PASI 限為 12 分以上且影響體表面積 10% 以上、以及醫師靜態整體性評估（static physician's global assessment, sPGA）<sup>z</sup> 分數至少 3 分，並未規範 DLQI 值。而在過去 NICE 科技評議報告常以 PASI  $\geq$  10 分及 DLQI  $>$  10 分作為重度乾癬定義，英國臨床實務上則常以 PASI 5 至 9 分作為中等程度乾癬的定義。

建議者以 PASI 10 以上及 DLQI 10 以下之病人為對象（提交之臨床試驗並未收納英國定義之中度乾癬病人），以代表於英國嚴重程度不足以使用生物製劑的病人族群；雖臨床專家指出 DLQI 並非專門用於評估乾癬嚴重度，且無法全面考量乾癬造成影響之面向，委員會仍認可臨床試驗使用之 PASI 及 DLQI 指標與臨床實務評估嚴重度有關。委員會結論為建議者提供的 apremilast 證據基礎可反應臨床實務中的重度乾癬治療。

#### B. 臨床地位

委員會認為 apremilast 於英國臨床實務中可能之臨床地位有三種：

<sup>z</sup> sPGA 分數包含 0 分至 5 分，sPGA 0 分代表病灶完全清除，5 分代表病情嚴重。治療以達到 0 分或 1 分為目標。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

NICE：2016年11月23日公告[33]（供作參考）

- **於生物製劑前使用，即在一項（非全部）其他全身治療失敗之後**  
委員會注意到建議者並未提供 apremilast 於此臨床地位的任何分析資料，亦未得知有臨床專家會在此時間點提供 apremilast。因此，委員會並未繼續考慮此臨床地位。
- **於生物製劑之後**  
委員會自臨床專家處得知 apremilast 通常會被處方於已使用過生物製劑或無法使用生物製劑之病人，不太可能於治療路徑直接取代（displace）生物製劑；委員會結論為 apremilast 在臨床治療路徑中最有可能之地位為無法耐受生物製劑，或全部生物製劑治療皆失敗之後。
- **作為生物製劑替代治療，即所有其他全身治療失敗之後**
  - (a) 委員會同意 apremilast 之定位於生物製劑前或替代生物製劑將很大程度地受到病人選擇，以及是否對生物製劑無法耐受或有禁忌症而影響。
  - (b) 病人專家表示，因 apremilast 在療效上遜於生物製劑，提供 apremilast 於第一線治療可能會延後使用更具療效之治療，故病人可能會偏好生物製劑。
  - (c) 臨床專家表示需要考慮病人配合度以加強服藥順從性。Apremilast 藥途徑為口服一日二次，有些病人可能會比較偏好此方式，而有些病人可能會認為是負擔（相較於某些生物製劑可三個月一次皮下注射）。
  - (d) 委員會同意在可選擇使用生物製劑之時（即所有其他全身治療皆失敗時），apremilast 可能不是病人偏好的治療選擇，但臨床專家仍會想要在此時有處方 apremilast 之可能；而委員會亦了解病人更可能選擇療效較佳的生物製劑。

綜上，委員會決議將 apremilast 定位於與生物製劑相同地位（即經過其他全身治療，包含傳統 DMARD 與生物製劑之後，無適當反應或無法耐受，或禁忌使用之重度慢性斑塊性乾癬），儘管療效上 apremilast 明顯劣於生物製劑。

### C. 臨床試驗證據

- (a) Apremilast 之臨床試驗證據來自 CORE、ESTEEM 1、ESTEEM 2 及 LIBERATE 試驗，皆為以安慰劑作為對照組之雙盲隨機對照試驗，主要療效指標皆為第 16 周之 PASI 反應率。
- (b) 於病人基礎值方面，實證資料審查團隊（Evidence Review Group, ERG）認為 ESTEEM 1 及 ESTEEM 2 試驗結果可能會高估 apremilast 的效益；約有 65% 受試者曾接受過全身治療（包含傳統全身治療及生物製劑），有些受試者先前則未接受過全身治療，導致他們更有可能對 apremilast 產生反應，

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NICE：2016年11月23日公告[33]（供作參考）

因為他們的病情比起接受過多線治療之病人要輕。委員會自臨床專家處得知並無有力證據顯示先接受傳統治療會影響後續治療之反應，建議者亦反映 apremilast 試驗收納及排除條件和生物製劑相關試驗類似；委員會結論為 apremilast 試驗對決策提供恰當基礎。

- (c) 委員會注意到，臨床試驗顯示在第 16 週時，apremilast 的效益較安慰劑佳；而根據建議者提供之網絡統合分析結果，生物製劑對治療有反應之機率最高，而 apremilast 最低。ERG 認為此網絡統合分析在技術上是穩健的，但納入試驗之偏差會影響分析結果。此外，ERG 藉由 LIBERATE 試驗比較統合分析結果，結果顯示 etanercept 對乾癬之反應較 apremilast 佳；雖 LIBERATE 試驗設計並未直接比較 etanercept 與 apremilast，而是前述藥品各自與安慰劑組相比較，但委員會結論仍為 apremilast 表現較安慰劑組佳，但不如生物製劑。

#### D. 病人及臨床專家意見

病人表示乾癬會帶來癢、乾燥、鱗片狀及變厚的皮膚，造成身心衰弱，特別是當乾癬發生部位在手足與生殖器；且重度乾癬與預期壽命縮短有關。此外，由於乾癬影響外觀，使病人感受到孤立及孤獨感，並可能進一步影響自信及逃避社交場合、工作機會及親密關係；臨床專家表示重度乾癬病人產生自殺想法或意圖自殺的情形為常人的六倍。委員會同意重度乾癬嚴重影響心理、社交層面及生活品質。

臨床專家另表示 apremilast 最常出現之不良事件與腸胃道有關（腹瀉及噁心），而若病人有自 apremilast 獲得效益則將願意忍受不良事件。委員會結論為 apremilast 與腸胃道不良事件有關，但此並未阻礙病人接受 apremilast 治療。

#### 4. 其他實證資料

##### (1) 其他醫療科技評估組織

##### A. SMC（蘇格蘭）

至 2021 年 11 月 30 日止，在 SMC 網頁，鍵入關鍵字“apremilast”，查獲 1 筆與本案相關之評估報告，此份 2015 年 6 月 8 日公告之報告內容已於查驗中心過往評估報告中詳述，本報告重點摘述如下供參考[34]。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

SMC：2015 年 6 月 8 日[34]（供作參考）

**(1) 委員會建議內容：**

建議 apremilast 用於治療成人中至重度慢性斑塊性乾癬。病人必須已接受過 ciclosporin、methotrexate、光照治療（psoralen and ultraviolet-A light）無效、有禁忌症或無法耐受。

**(2) 委員會建議理由：**

2 項三期隨機對照試驗（ESTEEM 1 及 ESTEEM 2）收納中度至重度斑塊性乾癬病人，研究結果顯示第 16 週 PASI 75 反應率於 apremilast 組顯著高於安慰劑組。

**(3) 參考品：**生物製劑（如：etanercept、infliximab、adalimumab 及 ustekinumab）為重度乾癬之主要參考品。

**(4) 委員會其他考量要點：**

A. ESTEEM 1 及 ESTEEM 2 收納未曾接受過治療、已接受過治療、已接受過數項治療失敗的病人；其中未曾接受過全身治療且/或光照治療的病人約占三分之一（35 至 36%），此部分病人與 apremilast 於歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）核准之適應症所指病人不符<sup>aa</sup>。

B. 雖 LIBERATE 試驗設計了 etanercept 組作為活性對照組，但此試驗並非設計用以比較 apremilast 及 etanercept 間的相對療效或安全性。EMA 發布之審查報告則提到由於可得證據中缺乏與其他活性對照品比較之研究，因此難以將 apremilast 列於第一線全身治療，僅能核准用於第二線治療。

C. 建議者提供了 apremilast 與其他生物製劑（adalimumab、etanercept、infliximab、ustekinumab）利用貝氏 NMA（Bayesian network meta-analysis）進行之間接比較，共納入 22 項研究。此 NMA 主要目標族群為中至重度斑塊性乾癬病人。結果部分因保密原則而未揭露。然而，此 NMA 中具異質性的部分包含目標族群之疾病嚴重程度、是否接受過其他治療，以及各研究中安慰劑組之 PASI 結果差異。

D. 給付 apremilast 可提供重度乾癬病人（PASI ≥ 10 及 DLQI ≥ 10）除生物製劑外的替代治療選擇，以及對嚴重程度不足以符合生物製劑使用資格之乾癬病人（PASI ≥ 10 及 DLQI ≤ 10）提供最佳支持療法以外之替代選擇。

**E. 病友團體參與意見：**

(a) 慢性斑塊性乾癬現為一種終身狀態，此狀態會使病友感到極度難堪。症狀

<sup>aa</sup> Apremilast 於 EMA 核准之適應症為治療中至重度慢性斑塊性乾癬成年病人，且對其他全身治療（包含 ciclosporin、methotrexate 或光照治療）反應不佳、無法耐受或有禁忌症者。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

SMC：2015年6月8日[34]（供作參考）

包含大面積搔癢、持續脫落的皮膚等，病人因明顯的病灶而逃避社交活動，進而影響就業，心理及生理受到雙重不適衝擊。長此以往，中至重度斑塊性乾癬造成生活品質指數（Quality of Life indices）大幅下降。

- (b) 目前療法主要限制在於：局部治療有效但費時且麻煩、光照治療並不方便、傳統全身治療及生物製劑似乎無法在所有人身上奏效且可能會失效。
- (c) Apremilast 為口服給藥，方便且使病人可自主照護，亦不需要至診間重複監測。Apremilast 以化學上未曾被開發研究之路徑提供病人臨床上一項新的治療選擇。

### (2) 電子資料庫相關文獻

#### A. 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	適用於治療適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人
<b>Intervention</b>	Apremilast
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	隨機對照試驗（randomized controlled trial）、系統性文獻回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 12 月 17 日，以「apremilast」、「plaque psoriasis」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

#### B. 搜尋結果

##### (a) 隨機對照試驗

於 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 分別搜尋到 37 篇、85 篇及 169 篇隨機對照試驗，經過逐筆資料標題與摘要閱讀，排除重複、評論性文章及不符本

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

案目標族群之文獻後，符合 PICOS 之隨機對照試驗包含已於過往評估報告中詳述之試驗以及此次搜尋新納入之試驗：

- I. 已於過往評估報告中詳述的試驗：包含 CORE[26]、ESTEEM 1[27]、ESTEEM 2[28]及 ESTEEM 1&2 之安全性追蹤試驗[35]、LIBERATE[29]及其追蹤試驗[36]、Ohtsuki 等人於 2017 年發布之研究[30]、UNVEIL 試驗[37]及其追蹤試驗[38]。其中，CORE、Ohtsuki 等人於 2017 年發布之研究為第二期試驗，ESTEEM 1、ESTEEM 2、LIBERATE 試驗為第三期試驗，UNVEIL 試驗為第四期試驗；試驗初始皆為雙盲、隨機對照試驗，主要比較 apremilast 與安慰劑之療效及安全性；治療 16 週後，安慰劑組轉換組別治療（crossover）至 apremilast 組，並續追蹤其長期效益。
- II. 此次搜尋新納入之試驗：包含針對分布於頭皮的中度至重度斑塊性乾癬的三期、隨機對照 STYLE 試驗[39]及其追蹤試驗[40]和次族群分析研討會摘要，比較 apremilast 與安慰劑之療效及安全性[41]；STYLE 試驗雖針對頭皮部位，但頭皮亦屬斑塊性乾癬好發部位，文中亦透過探索性指標分析 sPGA 達到 0 分或 1 分之比例、BSA 平均改變百分比、PASI 分數平均改變百分比等斑塊性乾癬常用療效指標，故仍予納入；而本報告另查獲 1 篇於印度發表之開放式作業、隨機、平行組設計（Parallel Group）試驗[42]，比較 methotrexate 和 apremilast 用於中度至重度（BSA>10%）慢性斑塊性乾癬之之效益，惟此篇印度試驗未標註臨床分期，且存在對照組（methotrexate）使用非仿單核准劑量進行試驗<sup>bb</sup>、納入病人特徵與過往試驗存在差異<sup>cc</sup>、以及數據（病人特徵及研究結果）未完整呈現等情形，故本報告予以排除。

綜上，針對過往評估報告已詳述之試驗，本報告將彙整試驗資訊及結果於表八，並更新三期、隨機對照試驗（STYLE）於後。

### (b) 系統性文獻回顧暨統合分析

於 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 分別搜尋到 12 篇、75 篇及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析，經過逐筆資料標題與摘要閱讀，排除缺乏間接比較之系統性文獻回顧後，考量已查獲 4 篇 NMA[43-46]，此處予以排除個別統合分析研究。綜上，納入之 4 篇 NMA 包含已於過往評估報告中詳述之研究以及此次搜尋新納入之研究：

<sup>bb</sup> 參考 methotrexate 仿單，於乾癬，每週口服 methotrexate 10 至 25 mg；而健保給付規定則規範一般至少須達每週 15 mg。此試驗之 methotrexate 劑量與仿單不同，解讀療效結果須留意。

<sup>cc</sup> 印度試驗之平均 PASI 分數較過往試驗高（於 apremilast 組之平均 PASI 分數為 26.77 分，methotrexate 組則為 23.51 分）；過往試驗（如：ESTEEM 1、2 及 LIBERATE 試驗）平均 PASI 分數約在 18 至 19 分。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- I. 已於過往評估報告中詳述的 NMA：Loos 等人於 2018 年發表之研究[43]，評估標靶免疫調節劑 (targeted immunomodulators) 用於治療成人中至重度斑塊性乾癬相對療效及相對危害，本報告將摘錄其重點於後；而 Sbidian 等人發表之 Cochrane Systematic Review 及 NMA 亦曾於過往評估報告中詳述其 2017 年第二版，旨在比較傳統全身治療、小分子藥物、生物製劑用於治療中至重度乾癬病人之療效及安全性，本報告將更新並重點摘述其 2021 年第四版內容於後[44]。
  - II. 此次搜尋新納入之 NMA：包含 Sawyer 等人於 2019 年發表之研究[45]，探討生物製劑及 apremilast 用於中至重度斑塊性乾癬之長期效益；Armstrong 等人發表於 2021 年之研究，探討生物製劑及口服藥物 (如：apremilast) 用於中至重度斑塊性乾癬之短期及長期效益，惟 Armstrong 等人之長期效益分析中並未將 apremilast 納入比較[46]。
- C. 研究設計及結果

綜上，本報告將分別彙整隨機對照試驗及 NMA 於後。於隨機對照試驗，過往評估報告已納入之試驗將重點摘述於表八，STYLE 試驗 (NCT03123471) 則整理於其後；於 NMA 的部分，過往評估報告已詳述之 Loos 等人於 2018 年發表之研究及 Sbidian 等人發表之 Cochrane Systematic Review 及 NMA 將進行重點摘錄及更新，而新納入之 Sawyer 等人於 2019 年發表之研究及 Armstrong 等人發表於 2021 年之研究將摘述於其後。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

(a) 過往評估報告納入之隨機對照試驗

表八、過往評估報告納入試驗重點摘述

初始藥品*	CORE		ESTEEM 1		ESTEEM 2		LIBERATE			Ohtsuki (2017)		UNVEIL	
	A	安	A	安	A	安	A	E	安	A	安	A	安
人數	88	88	562	282	275	138	83	83	84	85	84	148	73
研究設計	三階段設計(第二期) (1) 0-24 週： ◆ 0-16 週： 1:1 :1:1 R, DB, PC ◆ 16-24 週：安→A、dose-B (2) 24-52 週：dose-B (3) 續追蹤至第 4 年：OL		四階段設計(第三期) (1) 0-16 週：2:1 R, DB, PC (2) 16-32 週：安→A (3) 32-52 週：排除未達到 PASI 75 反應者後再隨機分派 (4) 另追蹤 4 年：OL		四階段設計(第三期) (1) 0-16 週：2:1 R, DB, PC (2) 16-32 週：安→A (3) 32-52 週：排除未達到 PASI 50 反應者後再隨機分派 (4) 另追蹤 4 年：OL		二階段設計(第三期) (1) 0-16 週：1:1 :1 R, DB, PC (2) 16-104 週：安→A；E→A；於第 32 週未達到 PASI 50 反應者可加入局部治療或光照治療 <b>※此試驗並非用於比較 etanercept 及 apremilast</b>			三階段設計(第二期) (1) 0-16 週： 1:1 :1 R, DB, PC (2) 16-40 週：安→A (3) 40-68 週：未達到 PASI 50 反應者可加入局部治療或光照治療		二階段設計(第四期) (1) 0-16 週：2:1 R, DB, PC (2) 16-52 週：安→A	
收納族群	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 中重度斑塊性乾癬(PASI≥12、BSA≥10%、≥6 個月乾癬狀態)</li> <li>◆ 納入適用光照治療或全身治療者</li> <li>◆ 納入曾接受全身治療者(50%)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 中重度斑塊性乾癬(PASI≥12、BSA≥10%、sPGA≥3)</li> <li>◆ 納入適用光照治療或全身治療者</li> <li>◆ 納入曾接受光照治療、傳統全身治療(37.2%)、生物製劑(28.7%)者</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 中重度斑塊性乾癬(PASI≥12、BSA≥10%、sPGA≥3)</li> <li>◆ 納入適用光照治療或全身治療者</li> <li>◆ 納入曾接受光照治療、傳統全身治療(39%)、生物製劑(33%)者</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 中重度斑塊性乾癬(PASI≥12、BSA≥10%、sPGA≥3)</li> <li>◆ 納入曾接受傳統全身治療者，於 A、E 及安組分別佔 79.5、69.9、83.3%</li> <li>◆ 限為未曾接受過生物製劑者</li> <li>◆ 曾接受過 3 項全身治療仍失敗者亦被</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 中重度斑塊性乾癬(PASI≥12、BSA≥10%、≥6 個月乾癬狀態)</li> <li>◆ 納入曾接受光照治療、傳統全身治療(28%)、生物製劑(4%)者</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 中度斑塊性乾癬(BSA 為 5%至 10%之間、sPGA 為 3 分、≥6 個月乾癬狀態)</li> <li>◆ 限為未曾接受過傳統全身治療或生物製劑者</li> </ul>	

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

初始藥品*	CORE		ESTEEM 1		ESTEEM 2		LIBERATE			Ohtsuki (2017)		UNVEIL	
	A	安	A	安	A	安	A	E	安	A	安	A	安
							排除						
<b>第 16 週結果彙整</b>													
PASI 50, %	60.2	25.0	58.7	17.0	55.5	19.7	62.7	83.1	33.3	50.6	21.4	--	--
PASI 75, %	40.9	5.7	33.1	5.3	28.8	5.8	39.8	48.2	11.9	28.2	7.1	21.6	8.2
未曾接受傳統全身治療, %	--	--	--	--	33.3	3.6	--	--	--	--	--	--	--
未曾接受生物製劑, %	--	--	--	--	31.9	6.5	--	--	--	--	--	--	--
曾接受生物製劑, %	--	--	--	--	22.8	4.5	--	--	--	--	--	--	--
PASI 90, %	11.4	1.1	9.8	0.4	8.8	1.5	14.5	20.5	3.6	14.1	1.2	--	--
sPGA≤1, % <sup>†</sup>	33.0	12.5	21.7	3.9	20.4	4.4	21.7	28.9	3.6	29.6	8.8	30.4	9.6
ScPGA≤1, % <sup>‡</sup>	--	--	46.5	17.5	40.9	17.2	44.4	50.0	25.9	--	--	38.4	20.0
BSA 平均改變百分比, %	-49.4	-8.4	-47.8	-6.9	--	--	-48.3	-56.5	-16.5	-30.6	8.1	--	--
PGA×BSA 平均改變百分比	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-48.1	-10.2
DLQI 平均改變量, 分數	-4.4	-1.9	-6.6	-2.1	-6.7	-2.8	-8.3	-7.8	-3.8	-2.2	+1.3	-4.8	-2.4
≥1 項 AE, %	82	65	69.3	55.7	68.0	60.3	71.1	53.0	53.6	51.8	41.7	62.6	47.9
≥1 項 severe AE, %	--	--	3.6	3.2	4.4	4.4	3.6	3.6	2.4	0.0	1.2	2.0	1.4
≥1 項 serious AE, %	--	--	2.1	2.8	1.8	2.2	3.6	2.4	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0
因 AE 退出試驗, %	--	--	5.2	3.2	5.5	5.1	3.6	2.4	2.4	7.1	4.8	3.4	4.1
<b>第 52 週療效結果 及 0 至 52 週安全性結果彙整<sup>§</sup></b>							<b>第 52 週<sup>*</sup></b>			<b>第 68 週<sup>**</sup></b>		<b>第 52 週<sup>  </sup></b>	
初始藥品轉換至 apremilast	A→A+	安→A	A→A	安→A	A→A	安→A	A→A	E→A	安→A	A→A	安→A	A→A	安→A
PASI 50, %	72.4	--	--	--	--	--	70.3	91.1	72.6	70.6	80.0	--	--
PASI 75, %	36.2	--	--	--	--	--	52.7	57.0	53.4	41.2	57.1	26.4	37.5
PASI 90, %	13.8	--	--	--	--	--	17.6	27.8	26.0	10.6	25.7	--	--
sPGA≤1, % <sup>†</sup>	--	--	--	--	--	--	24.3	26.6	35.6	39.4	59.3	33.1	35.9
ScPGA≤1, % <sup>‡</sup>	--	--	--	--	--	--	53.1	60.4	52.0	--	--	47.7	46.9
BSA 平均改變百分比, %	-67.3	--	--	--	--	--	-58.6	-72.0	-60.8	-58.8	-49.8	--	--
PGA×BSA 平均改變百分比	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-55.5	-42.2
DLQI 平均改變量, 分數	-5.6	--	--	--	--	--	-8.2	-6.9	-6.7	-3.3	-1.9	-4.4	-5.1

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	CORE		ESTEEM 1		ESTEEM 2		LIBERATE			Ohtsuki (2017)		UNVEIL	
初始藥品*	A	安	A	安	A	安	A	E	安	A	安	A	安
≥1 項 AE, %	--	--	78.7	--	77.9	--	59.5	62.0	56.2	74.2		67.3	--
≥1 項 severe AE, %	--	--	6.0	--	8.7	--	4.1	5.1	4.1	1.7		2.4	--
≥1 項 serious AE, %	--	--	4.2	--	4.7	--	2.7	2.5	5.5	1.7		4.7	--
因 AE 退出試驗, %	--	--	7.3	--	7.1	--	4.1	2.5	4.1	8.3		6.6	--
<b>第 104 週療效結果 及 16 至 104 週安全性結果彙整</b>													
初始藥品轉換至 apremilast	A→A	安→A	A→A	安→A	A→A	安→A	A→A	E→A	安→A	A→A	安→A	A→A	安→A
PASI 75, %	--	--	--	--	--	--	45.9	51.9	50.7	--	--	--	--
sPGA≤1, % <sup>†</sup>	--	--	--	--	--	--	18.9	26.6	27.4	--	--	--	--
ScPGA≤1, % <sup>‡</sup>	--	--	--	--	--	--	59.2	56.6	50.0	--	--	--	--
DLQI 平均改變量, 分數	--	--	--	--	--	--	-7.5	-5.2	-5.6	--	--	--	--
≥1 項 AE, %	--	--	--	--	--	--	66.2	68.4	61.6	--	--	--	--
≥1 項 severe AE, %	--	--	--	--	--	--	5.4	8.9	5.5	--	--	--	--
≥1 項 serious AE, %	--	--	--	--	--	--	4.1	5.1	6.8	--	--	--	--
因 AE 退出試驗, %	--	--	--	--	--	--	5.4	2.5	4.1	--	--	--	--

註：R= randomized；DB= double blind；PC=placebo controlled；OL=open label；dose-B=dose-blinded；A=apremilast；安=安慰劑；E=etanercept；ScPGA = Scalp Physician's Global Assessment，為一種評估頭皮部位乾癬嚴重程度的 0 至 4 分評分量表，0 分或 1 分分別代表治療後病灶清除或幾近清除；AE=adverse event；安→A=由安慰劑組轉換至 Apremilast 組；E→A=由 Etanercept 組轉換至 Apremilast 組。

\* 此處之 apremilast 劑量皆僅納入每日兩次，每次 30 mg 之治療組別。於 CORE 試驗中，部分病人隨機分派至接受 apremilast 每日兩次，每次 10 mg 或 20 mg；Ohtsuki (2017) 之研究中則有部分病人隨機分派至接受 apremilast 每日兩次，每次 20 mg；由於 apremilast 每次 10 mg 或 20 mg 並非我國仿單建議劑量，故不列入探討。

† sPGA≤1(%) 包含於第 16 週時相對基礎值下降 2 分以上者。

‡ ScPGA 評估族群為基期 ScPGA≥3 者。

§ CORE 試驗之 0 至 52 週結果摘錄自 ClinicalTrial.gov 網站[47]。此處呈現 CORE、ESTEEM 1 及 2 的第 52 週療效結果，及 0 至 52 週的安全性結果。於 CORE、ESTEEM 1 及 2 試驗，第 16 週起安慰劑組轉換至 A 組。

¶ 於 LIBERATE 試驗呈現第 52 週之療效結果及第 16 週至 52 週之安全性結果；於 LIBERATE 試驗，第 16 週起安慰劑組及 E 組皆轉換至 A 組。

⌘ 於 Ohtsuki (2017) 等人之研究中並未呈現 0 至 52 週結果，而是呈現第 68 週之療效結果，及第 0 至第 68 週之安全性結果；第 16 週起安慰劑組轉換至 A 組。

⌘ 於 UNVEIL 試驗呈現第 52 週之療效結果及第 0 週至 52 週之安全性結果，第 16 週起安慰劑組轉換至 A 組。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (b) 新納入之隨機對照試驗

#### **STYLE 試驗[39-41]**

##### I. 研究設計

STYLE 試驗為在加拿大及美國執行的第 3b 期、多中心、雙盲、隨機對照試驗，以安慰劑為對照組，評估 apremilast 於頭皮部位之中度至重度斑塊性乾癬的療效及安全性。

試驗收納具有中至重度斑塊性乾癬 (PASI $\geq$ 12、BSA $\geq$ 10%、sPGA $\geq$ 3) 及頭皮部位中度至重度斑塊性乾癬 (ScPGA $\geq$ 3<sup>es</sup>、psoriasis-involved scalp surface area, SSA $\geq$ 20%) 的成年病人，且對至少一種用於治療頭皮斑塊性乾癬的外用製劑反應不佳或無法耐受；排除條件則包含正在或近期預計併用外用製劑、傳統全身治療、光照治療及生物製劑等。

於第 0 週至第 16 週 (雙盲安慰劑對照期；Double-blind Placebo-controlled Phase)，病人以 2:1 隨機分派至接受 apremilast 30 mg 一天兩次<sup>hh</sup> (n=201) 或安慰劑 (n=102)；於第 16 週至第 32 週 (延伸期；Extension Phase)，安慰劑組轉換為使用 apremilast 治療，且病人端解盲；32 週治療後，進行為期 4 週的安全性觀察追蹤期 (Observational Follow-up Phase)。

主要療效指標為第 16 週 ScPGA 達到 0 分或 1 分、且相對基期 ScPGA 值需改善 $\geq$ 2 分之比例，次要療效指標為第 2、4、8、12、16 週之全身搔癢量表(Whole Body Itch Numeric Rating Scale, Whole Body Itch NRS)及頭皮搔癢 NRS<sup>ii</sup>改善達 4 分以上之比例、第 16 週 DLQI 相對基期的平均改變量<sup>jj</sup>以及安全性。預先設定 (predefined) 之非頭皮部位探索性療效指標包含於第 16 週 sPGA 達到 0 分或 1 分、且相對基期 sPGA 值改善 $\geq$ 2 分之比例，以及 BSA 相對基期之平均改變百分比、PASI 分數相對基期之平均改變百分比。

##### II. 病人基期資料

基期共收納 303 位病人，apremilast 組及安慰劑組之病人特徵相近。曾接受

<sup>es</sup> ScPGA 為 Scalp Physician's Global Assessment 之縮寫，為一種評估頭皮部位乾癬嚴重程度的 0 至 4 分評分量表，0 分或 1 分分別代表病灶清除(clear)或幾近清除(almost clear)，2 分為輕度(mild)，3 分為中度(moderate)，4 分為重度(severe)。

<sup>hh</sup> 與過往試驗(如：ESTEEM 1 或 2)相同，apremilast 第一週微幅調整劑量向上，由首日 10 mg 一天一次的劑量開始，每日增加 10 mg，逐漸調整至 30 mg 一天兩次，以減少腸胃副作用。

<sup>ii</sup> 全身搔癢 NRS 及頭皮搔癢 NRS 為 0 分至 10 分的評估量表，0 分代表不癢，10 分代表可以想像到的最嚴重的癢(worst imaginable itch)。

<sup>jj</sup> DLQI 總分介於 0 至 30 分間，分數越高代表健康相關生活品質越差。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

全身治療例約佔一半，其中，曾接受過生物製劑或傳統全身治療者皆近三成。病人基期資料詳如表九所示。

表九、STYLE 試驗病人基期資料

	Apremilast 組(n=201)	安慰劑組(n=102)
平均年齡(歲)	47.0	46.7
男性, n(%)	125 (62.2)	62 (60.8)
平均 BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.7	31.7
乾癬平均持續時間(年)	15.7	14.8
平均頭皮乾癬表面積(SSA), %	61.9	58.2
未曾接受全身治療, %	61.8	60.0
曾接受全身治療, %	61.9	56.2
ScPGA, n(%)		
3分 (moderate)	155 (77.1)	78 (76.5)
4分 (severe)	46 (22.9)	24 (23.5)
sPGA, n(%)		
3分 (moderate)	153 (76.1)	76 (74.5)
4分 (severe)	48 (23.9)	26 (25.5)
平均頭皮搔癢 NRS, 分數	6.6	6.7
平均全身搔癢 NRS, 分數	7.2	7.2
平均乾癬 BSA, %	19.0	21.2
平均 PASI 分數	17.2	18.2
平均 DLQI 分數	12.6	12.6
未曾接受全身治療	12.0	12.5
曾接受全身治療	13.3	12.8
過往是否接受過全身治療, n (%)		
未曾接受全身治療	102 (50.7)	53 (52.0)
曾接受全身治療	99 (49.3)	49 (48.0)
過往接受治療種類, n (%)		
光照治療	45 (22.4)	21 (20.6)
傳統全身治療	62 (30.8)	27 (26.5)
生物製劑	55 (27.4)	31 (30.4)

註：BMI= Body mass index

### III. 療效分析結果

- (i) 於主要療效指標，第 16 週 ScPGA 達到 0 分或 1 分、且相對基期 ScPGA 值改善 $\geq 2$  分之比例於 apremilast 組 (43.3%；95% CI 36.2 to 50.5) 顯著高於安慰劑組 (13.7%；95% CI 6.6 to 20.8)，校正差值達到 29.6% ( $p < 0.0001$ )<sup>kk</sup>。且 apremilast 之 ScPGA 反應率於每個評估時間點 (2、4、8、12、16 週) 皆優於安慰劑組。
- (ii) 次要療效指標方面，第 16 週頭皮搔癢 NRS 相對基期改善 4 分以上之比例於

<sup>kk</sup> 需收納至少 300 位病人，以雙側顯著水準  $\alpha = 0.05$ 、90% 檢定力偵測最低為 18% 之治療差值 (treatment difference)，並以多重插補法進行分析。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- apremilast 及安慰劑組分別為 47.1% 及 21.1%，校正差值為 26.2% ( $p < 0.0001$ )；全身搔癢 NRS 相對基期改善 4 分以上之比例則分別為 45.5% 及 22.5%，校正差值為 23.0% ( $p < 0.0001$ )，皆達顯著差異。且頭皮及全身搔癢 NRS 於每個評估時間點皆顯著優於安慰劑組。而於第 16 週 DLQI 相對基期的平均改變量方面，apremilast 及安慰劑組分別為 -6.7 分及 -3.8 分 ( $p < 0.0001$ )。
- (iii) 預先設定之探索性療效指標方面，apremilast 皆顯著優於安慰劑組 ( $p \leq 0.0001$ )；第 16 週 sPGA 達到 0 分或 1 分、且相對基期 sPGA 值改善  $\geq 2$  分之比例於 apremilast 及安慰劑組分別為 22.4% 及 4.9%，BSA 相對基期之平均改變百分比分別為 -40.9% 及 -16.4%，PASI 分數相對基期之平均改變百分比則分別為 -48.8% 及 -28.0%。
- (iv) 根據 16 週至 32 週延伸期之追蹤試驗[40]，252 人完成安慰劑對照期之治療，進入延伸期之人數為 249 人；而完成延伸期治療之病人為 216 人，包含 90.5% (76 人/84 人) 於基期分派到安慰劑組，後續轉換至 apremilast 的病人 (安/A 組)，以及 84.8% (140 人/165 人) 持續使用 apremilast 治療 (A/A 組)。
- (v) 於第 32 週，ScPGA 達到 0 分或 1 分、且 ScPGA 值改善  $\geq 2$  分之比例於「A/A 組」及「安/A 組」分別為 45.5% 及 63.1%；頭皮搔癢 NRS 改善 4 分以上之比例於「A/A 組」及「安/A 組」皆為 49.3%，全身搔癢 NRS 改善 4 分以上之比例則分別為 45.7% 及 59.7%；而 DLQI 平均改變量於兩組則分別為 -6.8 分及 -8.0 分[40]。
- (vi) 次族群分析研討會摘要係評估曾接受或未曾接受全身治療此兩類次族群，療效指標為 apremilast 組及安慰劑組第 16 週頭皮乾癬表面積 (SSA) 最小平方方法平均差值 (least-squares mean differences) 及 DLQI 的最小平方方法平均差值 [41]；於 apremilast 組及安慰劑組的 SSA 最小平方方法平均差值的部分，曾接受全身治療者的 SSA 平均差值為 -27.3% ( $p = 0.0003$ )，未曾接受全身治療者的 SSA 平均差值則為 -33.6% ( $p < 0.0001$ )。於 apremilast 組及安慰劑組的 DLQI 最小平方方法平均差值的部分，曾接受全身治療者的 DLQI 平均差值為 -3.4 ( $p = 0.0003$ )，未曾接受全身治療者的 DLQI 平均差值則為 -2.6 ( $p = 0.0016$ )。研討會摘要結論為無論過往曾接受全身治療與否，apremilast 皆展現優於安慰劑組之效益。療效結果彙整如表十所示。

表十、STYLE 試驗療效結果彙整

	第 16 週		第 32 週	
	Apremilast 組	安慰劑組	A/A 組	安/A 組
ScPGA $\leq$ 1*	43.3%	13.7%	45.5%	63.1%
頭皮搔癢 NRS 改善 4 分以上之比例	47.1%	21.1%	49.3%	49.3%
全身搔癢 NRS 改善 4 分以上之比例	45.5%	22.5%	45.7%	59.7%
DLQI 平均改變量	-6.7 分	-3.8 分	-6.8 分	-8.0 分
sPGA $\leq$ 1*	22.4%	4.9%	--	--
BSA 平均改變百分比	-40.9%	-16.4%	--	--
PASI 分數平均改變百分比	-48.8%	-28.0%	--	--
<b>Apremilast vs 安慰劑組的 SSA 最小平方方法平均差值</b>				

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

	第 16 週		第 32 週	
	Apremilast 組	安慰劑組	A/A 組	安/A 組
曾接受過全身治療	-27.3%		--	--
未曾接受過全身治療	-33.6%		--	--
<b>Apremilast vs 安慰劑組的 DLQI 最小平方平均差值</b>				
曾接受過全身治療	-3.4		--	--
未曾接受過全身治療	-2.6		--	--

\* ScPGA 或 sPGA ≤1 包含相對基期 ScPGA 值或 sPGA 值改善 ≥2 分之比例。

### IV. 安全性分析結果

第 0 至 16 週（安慰劑對照期）常見不良事件（發生率 ≥5%）包含腹瀉、噁心、頭痛及嘔吐，多為輕度至中度不良事件，嚴重不良事件（serious adverse events）發生率低且於兩組間發生率相近；apremilast 組兩項事件分別為氣喘與慢性腎臟疾病。延伸期安全性結果與安慰劑對照期一致。安全性結果彙整如表十一所示。

表十一、STYLE 試驗第 16 週安全性結果彙整

	Apremilast 組 (n = 200)	安慰劑組 (n = 102)
≥1 項 AE, %	67.5	51.0
≥1 項 severe AE, %	2.5	2.0
≥1 項 serious AE, %	1.0	1.0
因 AE 退出試驗, %	5.5	2.9

### (c) 過往評估報告納入之 NMA 摘述

#### **Loos (2018)[43]**

##### I. 研究設計

- (i) 研究目的：評估標靶免疫調節劑（targeted immunomodulators）用於治療成人中至重度斑塊性乾癬的相對療效。
- (ii) 文獻納入條件：第三期臨床試驗，對照組為安慰劑或活性對照品。目標族群包含其他類型乾癬、乾癬性關節炎等。排除合併治療相關研究。
- (iii) 搜尋範圍：文獻介於於 1996 年 1 月 1 日至 2016 年 6 月 28 日，檢索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 等資料庫及相關研討會摘要。
- (iv) 分析方法：研究結果藉由貝氏 NMA 合併，以 probit link 建立模型，並使用隨機效應模式（random-effect model）分析。主要療效指標為 PASI 50、75、90 反應率。納入試驗主要結果評估時間皆於導入期（induction period）結束時（介於起始後第 10 至 16 週，依個別藥物而定），且於導入期結束後允許轉換治療（crossover）。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (v) 納入研究數：共納入 34 項試驗，其中 8 項為藥品-藥品直接比較 (head-to-head comparison) 試驗，26 項為安慰劑對照試驗。
- (vi) 研究限制：作者自陳限制包含僅分析 PASI 反應率而未分析病人主觀結果、導入期於各研究間不一、長期療效及安全性資料存在變數，以及 apremilast、infliximab、adalimumab 缺乏直接比較。
- (vii) 贊助：此分析由 Institute for Clinical and Economic Review 贊助；此組織大部分資金來源由非營利組織，少部分由藥商及政府提供。

### II. 療效結果

PASI 75 間接比較結果中 (表十二)，apremilast 僅較安慰劑有效，與其他生物製劑相比統計上皆顯著較差。PASI 50 及 90 僅擷取與 apremilast 比較結果於表十三。

表十二、PASI 75 導入期間接比較結果，格中數據為風險比 (95% credible interval)，由各欄介入比上各列介入。

IXE									
1.03 (0.91, 1.25)	BRO								
1.07 (0.95, 1.24)	1.04 (0.85, 1.23)	INF							
<b>1.16</b> <b>(1.04,</b> <b>1.33)</b>	1.13 (0.92, 1.32)	1.09 (0.93, 1.26)	SEC						
<b>1.28</b> <b>(1.14,</b> <b>1.45)</b>	<b>1.24</b> <b>(1.01,</b> <b>1.45)</b>	<b>1.20</b> <b>(1.02,</b> <b>1.38)</b>	1.1 (0.96, 1.26)	UST					
<b>1.37</b> <b>(1.14,</b> <b>1.74)</b>	<b>1.15</b> <b>(1.02,</b> <b>1.34)</b>	<b>1.28</b> <b>(1.02,</b> <b>1.65)</b>	1.18 (0.95, 1.52)	1.07 (0.87, 1.37)	ADA				
<b>1.87</b> <b>(1.62,</b> <b>2.19)</b>	<b>1.81</b> <b>(1.45,</b> <b>2.19)</b>	<b>1.75</b> <b>(1.45,</b> <b>2.10)</b>	<b>1.61</b> <b>(1.36,</b> <b>1.91)</b>	<b>1.46</b> <b>(1.25,</b> <b>1.73)</b>	<b>1.37</b> <b>(1.05,</b> <b>1.71)</b>	ETA			
<b>2.90</b> <b>(2.03,</b> <b>4.46)</b>	<b>2.79</b> <b>(1.90,</b> <b>4.36)</b>	<b>2.70</b> <b>(1.86,</b> <b>4.22)</b>	<b>2.49</b> <b>(1.72,</b> <b>3.78)</b>	<b>2.26</b> <b>(1.58,</b> <b>3.49)</b>	<b>2.11</b> <b>(1.42,</b> <b>3.31)</b>	<b>1.55</b> <b>(1.07,</b> <b>2.4)</b>	APR		
<b>17.89</b> <b>(12.68,</b> <b>25.94)</b>	<b>17.25</b> <b>(11.94,</b> <b>25.39)</b>	<b>16.72</b> <b>(11.75,</b> <b>24.34)</b>	<b>15.37</b> <b>(10.93,</b> <b>22.17)</b>	<b>13.99</b> <b>(10.02,</b> <b>20.0)</b>	<b>13.01</b> <b>(8.98,</b> <b>19.27)</b>	<b>9.57</b> <b>(6.94,</b> <b>13.54)</b>	<b>6.15</b> <b>(3.81,</b> <b>9.80)</b>	安慰劑	

註：粗體表示達統計上顯著差異。IXE= ixekizumab；BRO= brodalumab 210 mg；INF= infliximab；SEC= secukinumab；UST= ustekinumab 45/90 mg；ADA=adalimumab；ETA=etanercept；ARR=apremilast

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十三、apremilast 為對照組時，各介入治療的 PASI 50 及 90 導入期間接比較結果。格中數據為風險比（95% credible interval）

指標	IXE	BRO	INF	SEC	UST	ADA	ETA	安慰劑*
PASI 50	<b>1.89</b> (1.50, 2.57)	<b>1.86</b> (1.45, 2.53)	<b>1.83</b> (1.44, 2.50)	<b>1.76</b> (1.38, 2.39)	<b>1.67</b> (1.32, 2.27)	<b>1.61</b> (1.24, 2.19)	<b>1.34</b> (1.05, 1.82)	<b>3.87</b> (2.73, 5.47)
PASI 90	<b>6.17</b> (3.57, 11.6)	<b>5.73</b> (3.04, 11.17)	<b>5.32</b> (2.91, 10.33)	<b>4.48</b> (2.51, 8.60)	<b>3.74</b> (2.13, 7.07)	<b>3.3</b> (1.76, 6.47)	<b>1.96</b> (1.12, 3.72)	<b>12.14</b> (6.18, 23.34)

註：粗體粗體表示達統計上顯著差異。

\*安慰劑欄位為 apremilast 對照安慰劑之數據。

IXE= ixekizumab；BRO= brodalumab 210 mg；INF= infliximab；SEC= secukinumab；UST= ustekinumab 45/90 mg；ADA=adalimumab；ETA=etanercept

### **Sbidian 等人之 Cochrane Review 及 NMA 更新至 2021 年第四版[44]**

#### I. 研究設計

- (i) 研究目的：比較傳統全身治療（acitretin、ciclosporin、fumaric acid esters、methotrexate）、小分子藥品（apremilast、tofacitinib、deucravacitinib）、TNF- $\alpha$  抑制劑（etanercept、infliximab、adalimumab、certolizumab）、IL12/23 抑制劑（ustekinumab）、IL17 抑制劑（secukinumab、ixekizumab、brodalumab、bimekizumab）、IL23 抑制劑（guselkumab、tildrakizumab、risankizumab、mirikizumab）等 20 項、六大類中至重度乾癬藥物之療效及安全性，並且依照療效及安全性提出排名順序。
- (ii) 文獻納入條件：第二期至第四期隨機對照試驗，並排除轉換組別（crossover）之數據。目標族群須為患有中至重度（即需要全身治療）斑塊性乾癬之成年病人，或患有乾癬性關節炎伴有中至重度乾癬者（無論治療階段）。
- (iii) 搜尋範圍：此研究為實時系統性文獻回顧（living systematic review），每月更新資料庫搜尋；目前發布之版本為 2021 年第四版，資料截至 2020 年 9 月 8 日。檢索範圍包含 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 等資料庫、臨床試驗註冊資料、審查報告及相關研討會摘要。
- (iv) 分析方法：只要至少有兩項研究，便以隨機效應模式依介入治療進行成對統合分析（pair-wise meta-analysis），後續據此進行網絡統合分析。主要評估指標包含在導入期（隨機分派後 8 至 24 週內）之 PASI 90 反應率及嚴重不良事件（SAE）比例；次要療效指標包含導入期之 PASI 75 反應率及不良事件等。各治療之排名則以曲線下面積累積排名（surface under the cumulative

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ranking curve, SUCRA)表示<sup>II</sup>。

- (v) 納入研究數及病人基期特徵：共納入 158 項研究 (n= 57,831)；納入病人平均年齡為 45 歲，男性比例約兩倍於女性，平均體重為 85.4 公斤，平均基期 PASI 分數為 20 分。
- (vi) 研究限制：嚴重不良事件因事件數較低，解讀結果須留意；此外，部分藥物納入研究數低，如 ciclosporin 僅納入 2 篇研究；而主要結果測量時間皆於導入期結束時，無法外推至長期結果。納入研究中有 53 項 (共 158 項) 在表現性誤差 (performance bias) 項目被評為高偏差風險或不明。

結果部分本報告僅摘錄我國核准具乾癬適應症成分，主要療效指標之導入期 PASI 90 及 SAE 網絡統合分析結果如表十四所示，次要療效指標之導入期 PASI 75 及不良事件網絡統合分析結果如表十五所示，SUCRA 結果如表十六所示。

### II. 療效結果

在 PASI 90 結果中，methotrexate、ciclosporin 與 apremilast 之間的比較皆未達統計上顯著差異，methotrexate 及 ciclosporin PASI 90 之風險比 (vs apremilast) 分別為 0.90 (95% CI 0.17 to 4.85)、0.91 (95% CI 0.16 to 5.28)，生物製劑 PASI 90 結果則多顯著優於 apremilast (詳如表十四)。而在 PASI 75 結果中，apremilast 與 methotrexate、ciclosporin、acitretin 之間的比較皆未達統計上顯著差異，生物製劑 PASI 75 結果則皆顯著優於 apremilast (詳如表十五)。在 SUCRA PASI 90 及 PASI 75 介入治療排名中，apremilast 皆位於後段選擇 (詳如表十六，僅摘錄 13 項我國核准具乾癬適應症之介入治療進行排名)。

### III. 安全性結果

在嚴重不良事件發生風險比中，ciclosporin 發生風險較 apremilast 高 (風險比 1.48；95% CI 0.16 to 13.73)，但統計上未達顯著差異 (詳如表十四)。而在所有不良事件發生風險比分析中，apremilast 與 ciclosporin 之間並未有明顯偏向 (風險比 1.01；95% CI 0.76 to 1.33)，統計上無顯著差異 (詳如表十五)。在 SUCRA 嚴重不良事件及不良事件介入治療排名中，apremilast 分別為第 5 名及第 13 名 (詳如表十六，僅摘錄 13 項我國核准具乾癬適應症之介入治療進行排名)。

<sup>II</sup> SUCRA 中，0%代表該治療選擇之療效或安全性最差，100%代表有最佳的療效或安全性。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十四、導入期嚴重不良事件及 PASI 90 間接比較結果摘錄。此順序是以主要利益排序 (primary benefit ranking)。格中數據為風險比 (95%信賴區間)，由各欄介入比上各列介入。左下三角風險比大於 1 以及右上三角風險比小於 1 者表示結果偏好左側治療。

Serious adverse events												
ixekizumab	1.54 (0.81, 2.91)	1.06 (0.59, 1.92)	1.17 (0.67, 2.04)	1.04 (0.52, 2.09)	1.19 (0.67, 2.12)	1.08 (0.60, 1.96)	1.47 (0.54, 3.99)	1.28 (0.77, 2.13)	0.86 (0.09, 7.08)	3.32 (0.64, 17.10)	1.27 (0.62, 2.62)	1.10 (0.69, 1.74)
1.13 (0.99, 1.28)	risankizumab	0.69 (0.41, 1.17)	0.76 (0.39, 1.48)	0.68 (0.34, 1.33)	0.77 (0.48, 1.26)	0.70 (0.40, 1.22)	0.95 (0.35, 2.58)	0.83 (0.46, 1.50)	0.56 (0.06, 5.06)	2.15 (0.42, 11.08)	0.83 (0.40, 1.71)	0.71 (0.45, 1.13)
<b>1.26</b> <b>(1.11, 1.43)</b>	<b>1.12</b> <b>(1.01, 1.23)</b>	secukinumab	1.10 (0.58, 2.09)	0.98 (0.52, 1.85)	1.12 (0.73, 1.72)	1.02 (0.58, 1.79)	1.38 (0.52, 3.65)	1.21 (0.72, 2.03)	0.81 (0.09, 7.23)	3.12 (0.62, 15.77)	1.19 (0.60, 2.37)	1.03 (0.70, 1.52)
<b>1.27</b> <b>(1.17, 1.39)</b>	1.13 (0.99, 1.18)	1.01 (0.89, 1.15)	guselkumab	0.89 (0.42, 1.88)	1.02 (0.54, 1.92)	0.93 (0.53, 1.63)	1.26 (0.45, 3.54)	1.10 (0.59, 2.05)	0.74 (0.08, 6.78)	2.84 (0.54, 14.94)	1.09 (0.50, 2.35)	0.94 (0.55, 1.59)
<b>1.38</b> <b>(1.19, 1.60)</b>	<b>1.22</b> <b>(1.07, 1.39)</b>	1.10 (0.98, 1.22)	1.08 (0.93, 1.26)	brodalumab	1.15 (0.64, 2.06)	1.04 (0.53, 2.04)	1.41 (0.50, 3.94)	1.23 (0.64, 2.37)	0.83 (0.09, 7.61)	3.19 (0.61, 16.73)	1.22 (0.56, 2.64)	1.05 (0.62, 1.79)
<b>1.76</b> <b>(1.56, 1.98)</b>	<b>1.56</b> <b>(1.41, 1.72)</b>	<b>1.40</b> <b>(1.31, 1.49)</b>	<b>1.38</b> <b>(1.22, 1.57)</b>	<b>1.28</b> <b>(1.17, 1.39)</b>	ustekinumab	0.91 (0.53, 1.56)	1.23 (0.47, 3.23)	1.08 (0.65, 1.78)	0.72 (0.08, 6.42)	2.78 (0.55, 13.99)	1.07 (0.54, 2.09)	0.92 (0.64, 1.33)
<b>1.82</b> <b>(1.63, 2.04)</b>	<b>1.62</b> <b>(1.44, 1.81)</b>	<b>1.45</b> <b>(1.27, 1.65)</b>	<b>1.43</b> <b>(1.32, 1.56)</b>	<b>1.32</b> <b>(1.13, 1.54)</b>	1.04 (0.91, 1.18)	adalimumab	1.35 (0.50, 3.62)	1.18 (0.67, 2.10)	0.79 (0.09, 7.16)	3.06 (0.60, 15.63)	1.17 (0.58, 2.38)	1.01 (0.66, 1.56)
<b>2.42</b> <b>(1.80, 3.26)</b>	<b>2.14</b> <b>(1.58, 2.91)</b>	<b>1.92</b> <b>(1.42, 2.60)</b>	<b>1.90</b> <b>(1.40, 2.58)</b>	<b>1.76</b> <b>(1.29, 2.40)</b>	<b>1.38</b> <b>(1.02, 1.86)</b>	1.33 (0.98, 1.80)	certolizumab	0.88 (0.33, 2.32)	0.59 (0.06, 6.07)	2.27 (0.37, 13.80)	0.87 (0.30, 2.49)	0.75 (0.30, 1.84)
<b>3.02</b> <b>(2.69, 3.38)</b>	<b>2.67</b> <b>(2.33, 3.07)</b>	<b>2.40</b> <b>(2.12, 2.72)</b>	<b>2.37</b> <b>(2.08, 2.71)</b>	<b>2.19</b> <b>(1.89, 2.54)</b>	<b>1.72</b> <b>(1.52, 1.94)</b>	<b>1.66</b> <b>(1.44, 1.91)</b>	1.25 (0.95, 1.64)	etanercept	0.67 (0.07, 6.00)	2.59 (0.51, 13.09)	0.99 (0.51, 1.92)	0.85 (0.58, 1.26)
4.61 (0.86, 24.81)	4.09 (0.76, 21.98)	3.66 (0.68, 19.70)	3.62 (0.67, 19.50)	3.35 (0.62, 18.01)	2.62 (0.49, 14.10)	2.53 (0.47, 13.61)	1.91 (0.35, 10.46)	1.53 (0.28, 8.21)	ciclosporin	3.86 (0.46, 32.52)	1.48 (0.16, 13.73)	1.28 (0.15, 11.01)
4.66 (0.94, 23.17)	4.13 (0.83, 20.53)	3.70 (0.74, 18.39)	3.66 (0.74, 18.21)	3.38 (0.68, 16.82)	2.65 (0.53, 13.16)	2.55 (0.51, 12.71)	1.92 (0.38, 9.78)	1.54 (0.31, 7.67)	1.01 (0.61, 1.68)	methotrexate	0.38 (0.07, 2.04)	0.33 (0.07, 1.59)
<b>4.20</b> <b>(2.44, 7.22)</b>	<b>3.72</b> <b>(2.60, 6.42)</b>	<b>3.34</b> <b>(1.94, 5.74)</b>	<b>3.30</b> <b>(1.91, 5.69)</b>	<b>3.05</b> <b>(1.76, 5.27)</b>	<b>2.39</b> <b>(1.39, 4.11)</b>	<b>2.30</b> <b>(1.33, 3.98)</b>	1.74 (0.95, 3.16)	1.39 (0.82, 2.38)	0.91 (0.16, 5.28)	0.90 (0.17, 4.85)	apremilast	0.86 (0.49, 1.52)
<b>32.48</b> <b>(27.13, 38.87)</b>	<b>28.76</b> <b>(23.96, 34.54)</b>	<b>25.79</b> <b>(21.61, 30.78)</b>	<b>25.52</b> <b>(21.25, 30.64)</b>	<b>23.55</b> <b>(19.48, 28.48)</b>	<b>18.46</b> <b>(15.51, 21.98)</b>	<b>17.81</b> <b>(14.82, 21.40)</b>	<b>13.42</b> <b>(9.76, 18.44)</b>	<b>10.76</b> <b>(9.03, 12.82)</b>	<b>7.04</b> <b>(1.32, 37.50)</b>	<b>6.97</b> <b>(1.42, 34.34)</b>	<b>7.73</b> <b>(4.51, 13.24)</b>	placebo
PASI 90												

註：粗體表示統計上達顯著差異

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十五、導入期不良事件及 PASI 75 間接比較結果摘錄。此順序是以主要利益排序。格中數據為風險比（95%信賴區間），由各欄介入比上各列介入。左下三角風險比大於 1 以及右上三角風險比小於 1 者表示結果偏向左側治療。

Adverse events													
ixekizumab	1.11 (0.98, 1.26)	1.01 (0.91, 1.11)	<b>1.13</b> (1.01, 1.26)	1.03 (0.92, 1.16)	1.07 (0.98, 1.17)	1.10 (0.99, 1.23)	1.14 (0.99, 1.32)	1.05 (0.97, 1.15)	0.91 (0.69, 1.20)	0.92 (0.81, 1.04)	1.08 (0.90, 1.29)	--	<b>1.17</b> (1.04, 1.30)
1.08 (0.93, 1.25)	risankizumab	0.90 (0.81, 1.01)	1.01 (0.88, 1.16)	0.92 (0.81, 1.06)	0.96 (0.87, 1.07)	0.99 (0.87, 1.12)	1.03 (0.87, 1.21)	0.95 (0.84, 1.06)	0.82 (0.62, 1.09)	<b>0.83</b> (0.72, 0.95)	0.97 (0.79, 1.18)	--	1.04 (0.94, 1.15)
<b>1.14</b> (1.00, 1.30)	1.06 (0.95, 1.18)	secukinumab	<b>1.12</b> (1.00, 1.26)	1.02 (0.92, 1.14)	1.07 (0.99, 1.15)	1.10 (0.99, 1.22)	1.14 (0.99, 1.31)	1.05 (0.96, 1.14)	0.91 (0.69, 1.19)	0.92 (0.82, 1.03)	1.07 (0.90, 1.28)	--	<b>1.15</b> (1.08, 1.23)
1.19 (0.94, 1.49)	1.10 (0.92, 1.31)	1.04 (0.84, 1.29)	guselkumab	0.91 (0.80, 1.04)	0.95 (0.86, 1.06)	0.98 (0.88, 1.09)	1.02 (0.87, 1.19)	0.94 (0.84, 1.04)	0.81 (0.61, 1.08)	<b>0.82</b> (0.71, 0.94)	0.96 (0.79, 1.16)	--	1.03 (0.93, 1.13)
<b>1.19</b> (1.02, 1.39)	1.10 (0.96, 1.27)	1.04 (0.91, 1.19)	1.00 (0.80, 1.26)	brodalumab	1.04 (0.95, 1.15)	1.07 (0.95, 1.21)	1.11 (0.95, 1.29)	1.02 (0.92, 1.14)	0.89 (0.67, 1.17)	0.89 (0.79, 1.02)	1.05 (0.87, 1.26)	--	1.12 (1.03, 1.23)
<b>1.32</b> (1.17, 1.48)	<b>1.22</b> (1.11, 1.34)	<b>1.15</b> (1.06, 1.25)	1.11 (0.91, 1.35)	<b>1.10</b> (1.00, 1.23)	ustekinumab	1.03 (0.93, 1.13)	1.06 (0.93, 1.22)	0.98 (0.91, 1.06)	0.85 (0.65, 1.11)	<b>0.86</b> (0.77, 0.96)	1.00 (0.84, 1.20)	--	1.08 (1.02, 1.14)
<b>1.45</b> (1.18, 1.77)	<b>1.34</b> (1.16, 1.54)	<b>1.26</b> (1.05, 1.52)	<b>1.22</b> (1.10, 1.35)	<b>1.21</b> (1.00, 1.48)	1.10 (0.93, 1.30)	adalimumab	1.04 (0.89, 1.20)	0.96 (0.87, 1.05)	0.83 (0.63, 1.09)	<b>0.84</b> (0.74, 0.95)	0.98 (0.81, 1.18)	--	1.05 (0.97, 1.14)
<b>1.51</b> (1.22, 1.88)	<b>1.40</b> (1.12, 1.75)	<b>1.32</b> (1.06, 1.65)	1.27 (0.97, 1.67)	<b>1.27</b> (1.00, 1.60)	1.15 (0.93, 1.42)	1.05 (0.81, 1.34)	certolizumab	0.92 (0.81, 1.05)	0.80 (0.60, 1.07)	<b>0.81</b> (0.69, 0.94)	0.94 (0.77, 1.16)	--	1.01 (0.89, 1.15)
<b>1.80</b> (1.61, 2.00)	<b>1.66</b> (1.47, 1.88)	<b>1.57</b> (1.40, 1.77)	<b>1.51</b> (1.24, 1.85)	<b>1.51</b> (1.31, 1.74)	<b>1.37</b> (1.23, 1.51)	<b>1.24</b> (1.04, 1.48)	1.19 (0.98, 1.44)	etanercept	0.87 (0.66, 1.14)	<b>0.87</b> (0.78, 0.98)	1.02 (0.86, 1.22)	--	<b>1.10</b> (1.04, 1.17)
<b>3.10</b> (1.47, 6.54)	<b>2.86</b> (1.36, 6.03)	<b>2.71</b> (1.29, 5.71)	<b>2.61</b> (1.22, 5.57)	<b>2.60</b> (1.23, 5.49)	<b>2.35</b> (1.12, 4.94)	<b>2.14</b> (1.01, 4.54)	2.05 (0.95, 4.40)	1.72 (0.82, 3.62)	ciclosporin	1.01 (0.76, 1.33)	1.18 (0.96, 1.45)	--	1.27 (0.98, 1.65)
<b>2.98</b> (2.27, 3.91)	<b>2.76</b> (2.12, 3.58)	<b>2.61</b> (1.99, 3.41)	<b>2.51</b> (1.88, 3.36)	<b>2.50</b> (1.90, 3.30)	<b>2.26</b> (1.75, 2.93)	<b>2.06</b> (1.56, 2.71)	<b>1.97</b> (1.45, 2.68)	<b>1.66</b> (1.29, 2.13)	0.96 (0.44, 2.08)	apremilast	1.17 (0.97, 1.41)	--	1.26 (1.14, 1.38)
<b>3.98</b> (1.94, 8.14)	<b>3.68</b> (1.80, 7.50)	<b>3.48</b> (1.70, 7.10)	<b>3.35</b> (1.62, 6.92)	<b>3.34</b> (1.63, 6.84)	<b>3.02</b> (1.48, 6.15)	<b>2.75</b> (1.34, 5.64)	<b>2.63</b> (1.26, 5.47)	<b>2.21</b> (1.09, 4.50)	1.28 (0.95, 1.74)	1.33 (0.64, 2.80)	methotrexate	--	1.08 (0.91, 1.27)
7.87 (0.97, 63.72)	7.28 (0.90, 58.82)	6.88 (0.85, 55.66)	6.63 (0.82, 53.84)	6.61 (0.82, 53.48)	5.98 (0.74, 48.30)	5.44 (0.67, 44.08)	5.21 (0.64, 42.36)	4.38 (0.54, 35.38)	2.54 (0.28, 23.20)	2.64 (0.32, 21.56)	1.98 (0.22, 17.88)	acitretin	--
<b>14.54</b> (12.59, 16.79)	<b>13.44</b> (11.87, 15.22)	<b>12.71</b> (11.12, 14.52)	<b>12.25</b> (10.22, 14.68)	<b>12.20</b> (10.50, 14.16)	<b>11.04</b> (9.83, 12.40)	<b>10.05</b> (8.61, 11.73)	<b>9.61</b> (7.78, 11.88)	<b>8.09</b> (7.22, 9.06)	<b>4.69</b> (2.25, 9.78)	<b>4.88</b> (3.84, 6.20)	<b>3.66</b> (1.81, 7.37)	1.85 (0.23, 14.86)	placebo
PASI 75													

註：粗體表示統計上達顯著差異



**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

表十六、SUCRA 結果及排名(分數越高代表療效或安全性越佳)

	SUCRA PASI 90	Rank PASI 90	SUCRA PASI 75	Rank PASI 75	SUCRA SAE	Rank SAE	SUCRA AE	Rank AE
Ixekizumab	90.5	1	90.3	1	29.8	13	34.4	11
Risankizumab	84.6	2	84.2	2	68.1	2	71.9	4
Secukinumab	76.2	3	77.2	3	34.8	11	35.9	10
Guselkumab	75	4	73.1	4	44.4	7	75.3	3
Brodalumab	68.4	5	72.5	5	34.3	12	44.7	9
Ustekinumab	56.1	6	60.8	6	46.5	6	60.6	6
Adalimumab	52.9	7	52.2	7	36.9	9	68.8	5
Certolizumab	41.4	8	49.6	8	58.8	3	78.2	2
Etanercept	33.1	9	38.9	9	53.7	4	53.1	8
Ciclosporin	26.5	10	24.2	10	35.4	10	22.7	12
Methotrexate	25.6	11	15.3	12	83.8	1	60.5	7
<b>Apremilast</b>	21.1	12	22	11	51.3	5	15.7	13
Placebo	0.1	13	1.4	14	37.1	8	85.4	1
Acitretin	--	--	12.8	13	--		--	--

**(d) 新納入之 NMA**

**Sawyer (2019)[45]**

**I. 研究設計**

- (i) 研究目的：探討生物製劑（adalimumab、brodalumab、etanercept、infliximab、ixekizumab、secukinumab、ustekinumab）及 apremilast 用於中至重度慢性斑塊性乾癬之長期效益。
- (ii) 文獻納入條件：以系統性文獻回顧的方法搜尋，納入介入治療符合歐洲藥物管理局（EMA）核准劑量，且具長期追蹤（40 週至 64 週）結果之隨機對照試驗。
- (iii) 搜尋範圍：搜尋期間包含 2000 年至 2016 年 8 月 31 日，檢索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 資料庫及相關研討會摘要，語言限制為英文。
- (iv) 分析方法：研究結果藉由貝氏 NMA 合併，以 probit link 建立模型，並使用隨機效應模式及固定效應模式（Fixed-effect model）分析，以評估達到 PASI 75、PASI 90、PASI 100 之反應率。各治療之排名則以曲線下表面累積排名（SUCRA）表示。
- (v) 納入試驗：共納入 26 項研究，apremilast 相關試驗僅納入 LIBERATE 試驗。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (vi) 研究限制：受限於安慰劑組於導入期結束後便會轉換組別至活性治療組，故於此篇長期效益分析中，安慰劑組之數據擷取自導入期結束時。作者理解此方式存在不確定性，然而，作者參考使用安慰劑長達 24 週之研究結果，觀察到安慰劑組表現穩定，應可以安慰劑組於導入期結束之反應作為安慰劑組長期效益之參考。
- (vii) 贊助：由 LEO Pharma A/S 贊助。

### II. 療效結果

於 52 週網絡統合分析中，最有效之治療依序為 brodalumab、ixekizumab 及 secukinumab，而 apremilast 與生物製劑相比，PASI 表現 (PASI 75、PASI 90、PASI 100) 最差，SUCRA 排名亦為最後一名。第 52 週 apremilast 網絡統合分析結果摘錄如表十七所示。

表十七、第 52 週 PASI 75、90 及 100 網絡統合分析結果。格中數據為風險比 (95% credible interval)

介入治療 vs apremilast				
介入治療	BRO	IXE	SEC	UST
PASI 75	3.22 (1.36, 16.4)	2.98 (1.34, 13)	2.91 (1.33, 12.4)	2.5 (1.27, 9.27)
PASI 90	5.47 (1.75, 36.35)	4.78 (1.7, 26.17)	4.58 (1.67, 24.39)	3.62 (1.5, 16.57)
PASI 100	11.61 (2.72, 103.4)	9.29 (2.52, 65.72)	8.66 (2.42, 58.94)	6 (1.94, 35.29)
apremilast vs 介入治療				
介入治療	ADA	ETA	INF	安慰劑
PASI 75	0.43 (0.12, 0.83)	0.52 (0.18, 0.88)	0.4 (0.11, 0.79)	5.83 (2.29, 22.01)
PASI 90	0.31 (0.07, 0.73)	0.4 (0.12, 0.82)	0.28 (0.06, 0.66)	9.09 (3.11, 39.46)
PASI 100	0.19 (0.03, 0.62)	0.29 (0.07, 0.73)	0.17 (0.03, 0.51)	16.05 (4.62, 82.94)

註：ADA=adalimumab；BRO=brodalumab；ETA=etanercept；IXE=ixekizumab；INF=infliximab；SEC=secukinumab；UST=ustekinumab 45/90 mg。

### Armstrong (2021)[46]

#### I. 研究設計

- (i) 研究目的：探討生物製劑及口服藥物（如：apremilast）用於中至重度斑塊性乾癬之短期及長期效益。
- (ii) 文獻納入條件：以系統性文獻回顧的方法搜尋，納入第二期至第四期隨機對照試驗，目標族群為中至重度斑塊性乾癬且適用全身治療或光照治療的病人。納入之隨機對照試驗中，介入治療須為美國食品藥物管理局或歐洲藥物管理局核准用於中至重度乾癬的治療選擇，且須符合核准劑量，並且呈現導入期（10 至 16 週）或維持期（44 至 60 週）之至少一項療效指標（如：PASI 75、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

90、100)。

- (iii) 搜尋範圍：搜尋截至 2020 年 7 月 1 日，檢索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 等資料庫。
- (iv) 分析方法：研究結果藉由貝氏 NMA 合併，以 probit link 建立模型，並使用隨機效應模式評估短期效益，以固定效應模式分析長期效益，療效指標為達到 PASI 75、PASI 90、PASI 100 之反應率。各治療之排名則以曲線下表面累積排名 (SUCRA) 表示。
- (v) 納入試驗：共納入 71 篇研究，71 篇皆涵蓋短期 (10 至 16 週) 分析結果，11 篇研究涵蓋長期 (44 至 60 週) 分析結果，惟長期效益分析中並未將 apremilast 納入比較。
- (vi) 研究限制：納入試驗異質性 (如：研究設計、評估時間點、病人特徵、併用藥物) 影響介入治療之間的可比較性，長期效益資訊仍不足。
- (vii) 贊助：由 AbbVie Inc 贊助。

## II. 療效結果

結果部分本報告僅摘錄我國核准具乾癬適應症成分，以及與本品相關之分析；PASI 90 事後中位數 (posterior medians) 表現依序以 ixekizumab、risankizumab 及 brodalumab 最佳，apremilast 則敬陪末座；於 PASI 75 及 PASI 100 有相似的結果。而成對比較 (pairwise) 勝算比結果顯示生物製劑顯著較 apremilast 有更佳的 PASI 反應率。短期網絡統合分析治療反應率 (PASI 75、PASI 90、PASI 100) 及 SUCRA 結果摘錄如表十八所示。

表十八、短期 PASI 75、PASI 90、PASI 100 反應率及 SUCRA 結果 (僅摘錄我國核准具乾癬適應症成分)

	Posterior median, % (95% credible interval)			SUCRA	SUCRA mean rank (95% credible interval)
	PASI 75	PASI 90	PASI 100		
介入治療					
ixekizumab	89.9 (87.3, 92.0)	72.9 (68.3, 77.1)	41.4 (36.3, 46.6)	0.951	1.8 (1.0, 3.0)
risankizumab	89.6 (87.2, 91.8)	72.5 (68.1, 76.7)	40.8 (36.1, 46.0)	0.940	2 (1.0, 3.0)
brodalumab	89.4 (86.7, 91.9)	72.0 (67.3, 76.7)	40.3 (35.2, 46.1)	0.930	2.2 (1.0, 3.0)
guselkumab	85.3 (82.3, 88.1)	65.0 (60.3, 69.7)	32.9 (28.5, 37.7)	0.795	4.5 (4.0, 5.0)

**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

	Posterior median, % (95% credible interval)			SUCRA	SUCRA mean rank (95% credible interval)
	PASI 75	PASI 90	PASI 100		
介入治療					
secukinumab	85.3 (82.7, 87.6)	65.0 (61.0, 68.7)	32.9 (29.2, 36.7)	0.794	4.5 (4.0, 5.0)
ustekinumab 45/90 mg	71.1 (67.1, 74.9)	45.7 (41.2, 50.3)	17.4 (14.7, 20.6)	0.505	9.4 (7.0, 12.0)
adalimumab	68.7 (64.7, 72.5)	43.0 (38.7, 47.4)	15.7 (13.2, 18.6)	0.410	11 (8.0, 14.0)
certolizumab pegol	68.0 (61.3, 74.2)	42.2 (35.3, 49.4)	15.3 (11.4, 20.0)	0.389	11.4 (8.0, 14.0)
etanercept	40.2 (34.7, 45.9)	18.0 (14.5, 22.2)	4.1 (2.9, 5.5)	0.171	15.1 (15.0, 16.0)
apremilast	31.3 (26.4, 36.8)	12.4 (9.7, 15.9)	2.4 (1.7, 3.4)	0.090	16.5 (16.0, 17.0)
安慰劑	5.3 (4.8, 5.8)	1.1 (1.0, 1.3)	0.1 (0.1, 0.1)	0.000	18 (18.0, 18.0)

## 5. 建議者提供之資料

建議者建議給付本品治療「適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人」，並提供全民健康保險給付建議書一份以及附件11項。

建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，且未對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。給付建議書內與斑塊乾癬相關之臨床試驗共4篇，分別為ESTEEM 1、ESTEEM 2試驗及ESTEEM 1、ESTEEM 2合併(pooled)安全性分析及LIBERATE試驗；相關重點已於前述，此處不再贅述。

此外，建議者另提供一份未發表之公司內部間接比較、乾癬口服藥物安全性文獻回顧[48]及真實世界研究[49]。內部間接比較分為兩部分，第一部分旨在比較apremilast與其他12種常用乾癬治療藥物的療性及安全性，第二部分則針對apremilast與cyclosporin進行療效及安全性之比較；本報告考量資料機敏性質，故不於此揭露其研究結果；乾癬口服藥物安全性文獻回顧及真實世界研究略述於下供參考：

### 乾癬口服藥物安全性文獻回顧

#### (1) 研究設計

A. 研究目的：探討探討乾癬口服全身治療藥物（apremilast、acitretin、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ciclosporine、methotrexate、fumaric acid esters) 對於成人乾癬病患的長期安全性。

- B. 文獻納入條件：納入涵蓋乾癬全身治療長期使用(≥6 個月)安全性之研究；納入文獻類型包含原著文獻(primary manuscripts)、文獻回顧(review articles)、個案報告(case series)、臨床試驗、比較研究(comparative studies)、統合分析和觀察性研究，並排除研討會摘要與臨床前期試驗。
- C. 搜尋範圍：截至 2018 年 11 月 30 日，檢索 PubMed、EMBASE 資料庫，語言限制為英文。

### (2) 研究結果

共納入 157 篇文獻，探討常用口服全身治療藥物 (apremilast、acitretin、ciclosporine、methotrexate、fumaric acid esters) 用於中度至重度乾癬成人病人的長期使用安全性分析。本報告僅摘錄我國核准具乾癬適應症成分，並依據長期累積毒性或劑量依賴不良事件、潛在嚴重或不可逆不良事件、效益及特殊考量重點摘述如下：

- A. Apremilast：未見長期累積毒性或劑量依賴不良事件，潛在嚴重或不可逆不良事件包含憂鬱及自殺念頭；優勢包含未增加致癌風險、無血液監控需求，以及亦可用於乾癬性關節炎病人，特殊考量則為身心相關病史者使用須提高警惕。
- B. Acitretin：長期使用與骨骼毒性相關，潛在嚴重或不可逆不良事件包含高血脂以及致畸胎性風險；優勢為無免疫抑制不良反應，特殊考量為不適用於育齡婦女等。
- C. Ciclosporin：長期使用或潛在嚴重或不可逆不良事件包含腎毒性、高血壓及致癌風險；優勢為反應快速；特殊考量為可短期使用於惡化的乾癬，但不適用於具高血壓、腎臟疾病或有藥物交互作用的病人。
- D. Methotrexate：長期使用與肝毒性相關，潛在嚴重或不可逆不良事件包含骨髓毒性、致畸胎、肺毒性及腎毒性；優勢包含每週服用一次，且可用於治療乾癬性關節炎，特殊考量為不適用於肝毒性發生風險較高者等。
- E. 中位數用藥時間 (drug survival) 評估中，apremilast 用藥時間中位數為 2.9 個月至 9.7 個月間、acitretin 約為 8.6 個月、ciclosporin 約為 5.4 個月、methotrexate 約為 12.1 至 21.6 個月。

### 真實世界研究

#### (1) 研究設計

- A. 研究目的：此多國、觀察性、回溯性的橫斷研究 (cross-sectional study) 旨

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在評估真實世界中使用 apremilast 治療斑塊性乾癬的病人特徵及治療結果，以及了解醫師及病人對治療結果的觀點。

- B. 研究方法：研究於六個歐洲國家進行，納入條件為診斷為慢性斑塊性乾癬的成年病人，且在使用 apremilast 治療後  $6 \pm 1$  個月後能被聯繫到，便予以納入。病人特徵、PASI 及 DLQI 等資訊取自病歷紀錄，並藉由醫師與病人填答問卷的形式評估治療結果。

### (2) 研究結果

- A. 共納入 480 人，病人特徵資料顯示，有 89.6% 的病人於使用 apremilast 之前曾接受過至少一線全身治療（光照治療佔 56.3%、傳統全身治療佔 68.3%、生物製劑佔 15%），併用治療者佔 13.8%，主要為併用光照治療（9.0%）、類固醇（2.1%）及 methotrexate（1.0%）。於治療起始時，PASI 平均分數為 12.5 分（37.4% 的病人 PASI 分數  $< 10$ ），DLQI 平均分數為 13.4 分。
- B. 在第  $6 \pm 1$  個月時，72.3% 病人仍持續接受 apremilast 治療，PASI 75 反應率為 48.6%，PASI 50 反應率為 68.9%。
- C. 治療後 DLQI 平均分數改善至 5.7 分；於治療起始 DLQI 分數  $\geq 4$  分的病人中，66.0% 的病人其 DLQI 改善分數  $\geq 4$  分，即達到具臨床意義的生活品質改善。
- D. 醫師認為使用 apremilast 後，75.6% 病人達到臨床上的改善，醫師與病人對 apremilast 預期療效相近。
- E. 研究結論認為，接受 apremilast 治療  $6 \pm 1$  個月後，仍有近七成的病人持續接受治療，且與治療起始時相比，明顯改善乾癬的嚴重度與病人的生活品質。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (四)療效評估結論

#### 1. 療效參考品

- (1) 本次建議者申請擴增本案藥品之健保給付範圍至「治療適合光照療法或全身療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人」。
- (2) 本案藥品之 ATC 分類碼為 L04AA32，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁查無同屬 L04AA 分類且適用於本案目標族群的藥品。
- (3) 參考國際臨床治療指引，針對中至重度斑塊乾癬病人，其建議之治療選擇包含傳統全身治療 (acitretin、ciclosporin、fumarates、methotrexate)、小分子藥物 apremilast，以及生物製劑 (adalimumab、bimekizumab、brodalumab、certolizumab、etanercept、guselkumab、infliximab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、tildrakizumab、ustekinumab 等)<sup>mmm</sup>。而前述治療選擇中，fumarates 及 infliximab 於我國之許可證適應症未包含乾癬，bimekizumab 及 tildrakizumab 則尚未於我國上市。
- (4) Apremilast 樞紐試驗之對照組為安慰劑。
- (5) 參考臨床專家意見，本品之療效介於傳統全身治療及生物製劑之間，或可作為延後生物製劑使用時機之治療選擇<sup>mm</sup>。
- (6) 綜合考量我國許可適應症、臨床指引建議、相對療效實證資料及臨床專家意見後，於中度至重度斑塊乾癬病人，若本品用於第一線治療，可能的療效參考品為傳統全身治療 (acitretin、ciclosporin、methotrexate)，若本品用於對一項 (非全部) 傳統全身治療反應不佳、有禁忌症或無法耐受者時，則可能的參考品為排除已使用過之傳統全身治療的其他傳統全身治療 (如第一線使用 acitretin，則參考品為 methotrexate 及 ciclosporin)，而若本品用於對全部傳統全身治療反應不佳、有禁忌症或無法耐受者時，則可能的參考品或許為生物製劑 (adalimumab、brodalumab、certolizumab、etanercept、guselkumab、ixekizumab、risankizumab、secukinumab、ustekinumab)，但療效上 apremilast 不如生物製劑。

<sup>mmm</sup> 於治療優先順序方面，各指引之間存在分歧，部分指引將成本效果納入考量 (如：英國 NICE)，建議將本品與生物製劑放在同等治療定位，用於對傳統全身治療反應不佳、無法耐受或有禁忌症之後；但部分指引 (如 European S3 指引及 EuroGuiDerm 指引) 則未限制生物製劑需用於傳統全身治療失敗後，而是建議 EMA 核准用於一線的生物製劑可第一線用於預期對傳統治療反應不佳的病人；此外，另有指引未建議治療順序 (如：美國的 AAD 與 NPF 聯合治療指引)。

<sup>mm</sup> 臨床專家表示本品或可取代 acitretin 及 methotrexate，而與 ciclosporin 相比，本品療效或許不如 ciclosporin，但安全性較 ciclosporin 高。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2021 年 11 月 30 日，於加拿大 CADTH、英國 NICE 網站各查詢到 1 份與本案相關之評估報告，皆建議給付本品用於斑塊性乾癬，澳洲 PBAC 則查詢到 6 次與本案相關之申請案評估，並於第 6 次申請時建議收載於斑塊性乾癬。然而雖各國皆建議收載，但目標族群（如：乾癬嚴重度、臨床定位）及使用限制略有差異；各醫療科技評估組織建議及評論彙整如表十九供參考。

於乾癬嚴重度方面，PBAC 及 NICE 將乾癬嚴重度限為重度乾癬，NICE 更詳細規範為「PASI $\geq$ 10 分及 DLQI $>$ 10 分」；PBAC 雖未明確定義，但評估報告中引述澳洲皮膚專科學院乾癬指引內容，該指引將乾癬治療建議區分為「使用外用製劑的輕度至中度乾癬」以及「使用全身治療的重度乾癬」，其中，重度乾癬之定義為「PASI $>$ 10 且/或 DLQI $>$ 10」。而 CADTH 則建議用於「中至重度」乾癬，未明確限制 PASI 或 DLQI 值<sup>00</sup>。

而於臨床地位方面，CADTH 建議將本品用於使用傳統全身治療（如：methotrexate 及 ciclosporin）反應不佳、無法耐受或有禁忌症者，且病人符合使用生物製劑治療資格，但有使用禁忌以至於無法使用者；PBAC 建議用於對 methotrexate 反應不佳、有禁忌症或無法耐受者；NICE 則建議用於對其他全身治療，包含 ciclosporin、methotrexate、光照治療無反應、無法耐受、或有禁忌症者。整體而言，CADTH 建議本品用於傳統全身治療後且符合生物製劑使用資格但有禁忌症導致無法使用者；NICE 建議 apremilast 定位或可與生物製劑同等地位，但療效上難以取代生物製劑；PBAC 之定位則於 methotrexate 後，生物製劑之前。

本報告另參考其他醫療科技組織蘇格蘭 SMC 之建議，SMC 建議本品用於治療成人中至重度慢性斑塊性乾癬，且病人必須已接受過 ciclosporin、methotrexate、光照治療無效、有禁忌症或無法耐受。SMC 之參考品為生物製劑，除乾癬嚴重度的差異之外，其治療定位與英國 NICE 相近。

表十九、主要醫療科技評估組織建議彙整

	CADTH	PBAC	NICE
建議	治療適用於光照治療或全身治療之中至重度斑	對 methotrexate 反應不佳、有禁忌症或無法耐受	治療對其他全身治療，包含 ciclosporin、

<sup>00</sup> 參考 EuroGuiDerm 指引內容[9]，雖 2011 年 European S3 指引曾定義中至重度乾癬為 (PASI $>$ 10 或 BSA $>$ 10)且 DLQI $>$ 10，但相關討論仍持續演進；於 2020 年，國際乾癬理事會 (International Psoriasis Council, IPC)透過專家共識決策程序(Delphi consensus process)嘗試建立乾癬嚴重度定義之共識，而最受偏好的定義為「不再以乾癬嚴重度來區分，而是依據適用治療來區分」，意即區分為適用外用製劑者，以及適用全身治療者；適用全身治療者可進一步定義為(1) BSA $>$ 10%，(2) 病灶涉及特殊部位，以及(3)使用外用製劑失敗[9]。而在 2017 年台灣皮膚科醫學會出版的乾癬治療共識中[6]，中至重度乾癬定義為 BSA $\geq$ 10%或 PASI $\geq$ 10 分或 DLQI $\geq$ 10 分。



**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

	CADTH	PBAC	NICE
	塊性乾癬成年病人	的重度慢性斑塊性乾癬成年病人	methotrexate、光照治療無反應、無法耐受、或有禁忌症之成人慢性斑塊乾癬
臨床使用限制	<p>在廠商降價情形下，尚須符合下列兩點：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>病人需有無法耐受傳統全身治療(如：methotrexate 及 ciclosporin)，或禁忌使用，或對其反應不佳之紀錄。</li> <li>病人符合使用生物製劑治療資格，但有使用禁忌以至於無法使用者。</li> </ul> <p>此外，在使用 apremilast 16 週後仍未達到 PASI 75 反應時須停止治療。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>須於使用本品前使用 methotrexate 至少 12 週，但未能達到適當的反應；或對 methotrexate 有禁忌症或嚴重無法耐受。</li> <li>嚴重影響病人生活品質者。</li> <li>本品不得併用生物製劑或 ciclosporin。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PASI <math>\geq 10</math> 分及 DLQI <math>&gt; 10</math> 分之重度 (severe) 乾癬</li> <li>停止治療時機為治療 16 週後仍未有適當反應；適當反應定義為起始 PASI 分數降低 75%(PASI 75) 或，起始 PASI 分數降低 50%(PASI 50) 且 DLQI 分數降低 5 分</li> </ul>
降價方案	降低價格	風險分攤協議	用藥可近性方案
乾癬嚴重度	中至重度	重度	重度
參考品	未說明；建議者提供之 NMA 僅將生物製劑納入比較，委員會評論應將更適合的傳統全身治療一同納入分析以利決策	Ciclosporin	未說明，僅提及定位於與生物製劑相同，但療效上 apremilast 明顯劣於生物製劑。
乾癬嚴重度相關評論	(無相關描述)	<ul style="list-style-type: none"> <li>澳洲皮膚專科學院乾癬指引將乾癬嚴重度區分為「輕度至中度」及「重度」；其中，「輕度至中度」建議使用外用製劑，「重度」建議使用全身治療。「重度」乾癬之定義為 PASI <math>&gt; 10</math> 且 / 或 DLQI <math>&gt; 10</math>。</li> <li>委員會建議給付於「重度」乾癬，以達到澳洲斑塊性乾癬全身治療品項(如：ciclosporin、生物製劑)的給付目標族群皆為重度乾癬。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>英國臨床實務及過往 NICE 評估報告以 PAS <math>\geq 10</math> 分及 DLQI <math>&gt; 10</math> 分作為「重度」乾癬的定義；委員會結論為建議者提供的 apremilast 證據基礎可反應英國臨床實務中的重度乾癬治療。</li> </ul>
臨床定位 / 參考品相關評論	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床專家認為 apremilast 可作為傳統全身治療之替代治療選擇，用於對傳統全身治療失敗或無法耐受</li> </ul>	澳洲廠商並不認為 methotrexate 或 acitretin 為合適之參考品，因為它們實務上只會被直接取代(displace)而不僅是被替換	<ul style="list-style-type: none"> <li>委員會同意臨床專家意見「本品不可能在治療路徑上取代生物製劑」，但在可選擇使用生物製劑</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	CADTH	PBAC	NICE
	<p>的病人，以及用於並不想接受生物製劑者，但前述病人族群可能小於 5%。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>建議者提供之網絡統合分析並未進行 apremilast 與更可能作為參考品的傳統全身治療之比較，而是與生物製劑相比；CDEC 基於網絡統合分析結果，認為療效更佳、且可能更具成本效果的生物製劑更可能是病人理想的治療選擇，而非 apremilast。</li> </ul>	<p>(replace)，並說明若 methotrexate 被認為是相關參考品時，建議 apremilast 給付條件為限制在 methotrexate 治療失敗之病人，作為與 ciclosporin 相同線別的額外(additional)治療選擇；並表示 acitretin 並不常用於控制發炎性乾癬。基於前述回應，委員會認為若 apremilast 限用於 methotrexate 治療無效之病人時，接受 ciclosporin 為主要參考品。</p>	<p>的時機時(即所有其他全身治療皆失敗時)，即使 apremilast 可能不是受偏好的治療，臨床專家仍會想要在此時機有處方 apremilast 之選擇。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>委員會決議將 apremilast 定位於與生物製劑相同地位(即經過其他全身治療過後無適當反應或無法耐受，或禁忌使用之重度慢性斑塊性乾癬)，儘管療效上 apremilast 明顯劣於生物製劑。</li> </ul>

### 3. 相對療效及安全性

本報告透過 PubMed/Embase/Cochrane Library 等電子資料庫搜尋，共納入 7 項隨機對照試驗，以及 4 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析。納入之隨機對照試驗皆比較 apremilast 與安慰劑之療效及安全性，並未搜尋到可信賴的與活性藥品的直接比較試驗；納入之 4 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析中，有 3 篇主要進行 apremilast 與生物製劑之間接比較，1 篇為 apremilast 與傳統全身治療、生物製劑相比之 Cochrane Review 及網絡統合分析。

隨機對照試驗中，有 6 項試驗已於過往評估報告中詳述，包含屬第二期試驗的 CORE 試驗[26]、Ohtsuki 等人於 2017 年發布之研究[30]，屬第三期試驗的 ESTEEM 1[27]、ESTEEM 2[28]、LIBERATE 試驗[29, 36]，以及屬第四期試驗的 UNVEIL 試驗[37, 38]；除 UNVEIL 試驗收納中度乾癬病人之外（BSA 為 5%至 10%之間），其餘試驗皆收納中重度斑塊性乾癬病人（共同條件為 PASI $\geq$ 12、BSA $\geq$ 10%）。新納入之 STYLE 試驗為第三期試驗[39-41]，收納具有中至重度斑塊性乾癬（PASI $\geq$ 12、BSA $\geq$ 10%）及頭皮部位中度至重度斑塊性乾癬（ScPGA $\geq$ 3、SSA $\geq$ 20%）的成年病人；各試驗初始皆為雙盲、隨機對照試驗，且皆比較 apremilast 與安慰劑之療效及安全性，治療 16 週後，安慰劑組轉換組別治療（crossover）至 apremilast 組，並續追蹤其長期效益。

整體而言，過往納入試驗之短期（第 16 週）PASI 75 反應率顯示 apremilast 顯著優於安慰劑組，PASI 75 於 apremilast 組落在 21.6%至 40.9%之間，安慰劑組則落在 5.3%至 11.9%之間，雖 STYLE 試驗未呈現 PASI 75 結果，但各項療效指

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

標（如：sPGA $\leq$ 1、BSA 平均改變百分比）及生活品質指標 DLQI 與過往納入試驗一致，以 apremilast 表現較佳；安全性方面，apremilast 常見不良事件包含腹瀉、噁心、頭痛、鼻咽炎、上呼吸道感染等，嚴重不良事件發生率約在 0.0%至 3.6%之間。

於長期效益方面，以 LIBERATE 試驗為例，結果顯示第 52 週 PASI 75 反應率於持續使用 apremilast 者為 52.7%(LIBERATE 試驗第 16 週 PASI 75 為 39.8%)，第 104 週 PASI 75 反應率於持續使用 apremilast 者為 45.9%；長期安全性結果與短期分析期間相似。而參考建議者提供的真實世界研究[49]，收納治療起始之 PASI 平均分數為 12.5 分的慢性斑塊性乾癬病人，且有 89.6%的病人於使用 apremilast 之前曾接受過至少一線全身治療；研究結果顯示接受 apremilast 治療 6 $\pm$ 1 個月後，仍有 72.3%的病人持續接受治療，且與治療起始時相比，明顯改善乾癬的嚴重度與病人的生活品質（PASI 75 反應率為 48.6%，PASI 50 反應率為 68.9%）。

另於次族群分析方面，僅 ESTEEM 2 試驗及 STYLE 試驗呈現相關結果；ESTEEM 2 試驗中，apremilast 組曾接受全身治療（傳統全身治療且/或生物製劑）者佔 53.3%，曾使用傳統全身治療及生物製劑治療之比例分別為 39%及 33%，結果顯示 apremilast 組整體族群之 PASI 75 為 28.8%，未曾接受傳統全身治療或未曾接受生物製劑之 PASI 75 分別為 33.3%及 31.9%，曾接受過生物製劑治療之 PASI 75 則為 22.8%。STYLE 試驗中曾接受全身治療比例近半（含生物製劑、傳統全身治療、光照治療），次族群分析結果以曾接受或未曾接受全身治療此兩類次族群，於 apremilast 組及安慰劑組第 16 週頭皮乾癬表面積（SSA）最小平方法平均差值及 DLQI 的最小平方法平均差值表示，研究結論為無論過往曾接受全身治療與否，apremilast 皆展現優於安慰劑組之效益。

系統性文獻回顧暨網絡統合分析方面，納入 Loos 等人於 2018 年發表之研究[43]、Sbidian 等人發表之 Cochrane Systematic Review 及 NMA[44]、Sawyer 等人於 2019 年發表之研究[45]以及 Armstrong 等人發表於 2021 年之研究[46]；目標族群為中至重度斑塊乾癬病人。Loos 等人、Sbidian 等人及 Armstrong 等人發表之短期療效結果顯示，在 apremilast 在 PASI 75 及 90 反應率中，生物製劑表現多顯著較 apremilast 表現佳；與傳統全身治療（ciclosporin 及 methotrexate）相比，apremilast 可能優於 methotrexate，與 ciclosporin 則無明顯偏向，但 apremilast 與傳統全身治療相比，無論在 PASI 75 及 PASI 90 等結果中皆未有統計上顯著差異。而長期分析方面，Sawyer 等人於 2019 年發表之研究結果顯示，與生物製劑相比，第 52 週 PASI 75、90 及 100 反應率中，生物製劑表現皆優於 apremilast。

另於短期安全性方面，apremilast 不良事件發生風險點估計有高於 methotrexate 趨勢，但 apremilast 與 ciclosporin 相比則無明顯偏向，且統計上皆無

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

顯著差異；而 apremilast 與 risankizumab、guselkumab、ustekinumab、adalimumab、certolizumab、etanercept 相比，apremilast 之不良事件風險顯著較高，與 ixekizumab、secukinumab、brodalumab 相比則未達顯著差異。

整體而言，網絡統合分析結果顯示 apremilast 與傳統全身治療相比，短期 PASI 75、90 或不良事件發生風險比皆未達統計上顯著差異；與生物製劑相比，apremilast 療效上明顯劣於生物製劑且達統計上顯著差異，不良事件發生風險比則視不同生物製劑而有所不同。然而，因多數研究追蹤時間為短期（16 週），難以外推至長期分析，且長期分析存在安慰劑組轉換至 apremilast 組的問題，需進行短期安慰劑組與長期安慰劑組結果相近等假設，增加不確定性；此外，傳統全身治療納入研究少、嚴重不良事件發生率低，解讀時需謹慎。

#### 4. 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考；本報告於此摘述主要醫療科技組織評估報告中的病人及臨床專家意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

- (1) 病人團體表示乾癬影響睡眠、運動、日常活動、工作機會及親密關係，並進而產生憂鬱、恥辱、無助、挫折及孤立感。現有治療包含外用製劑、光照治療、傳統全身治療及生物製劑，前述治療選擇之不良事件包含肝腎毒性、噁心、頭痛等；病人團體強調可取得多重治療選擇是重要的，並表達比起注射製劑，更偏好口服藥品（加拿大 CADTH）。
- (2) 消費者意見為 apremilast 具治療反應的長期耐久性，且於初始治療劑量逐漸調高的過程後，不良事件發生率低，提高病人生活品質；此外，本品除作為替代治療之外，並可作為減少或延後使用生物製劑需求的治療選擇（澳洲 PBAC）。
- (3) 病人表示乾癬會帶來癢、乾燥、鱗片狀及變厚的皮膚，造成身心衰弱，且重度乾癬與預期壽命縮短有關。此外，由於乾癬影響外觀，使病人感受到孤立及孤獨感，並可能進一步影響自信及避開社交場合、工作機會及親密關係。臨床專家表示 apremilast 最常出現之不良事件與腸胃道有關（腹瀉及噁心），而若病人有自 apremilast 獲得效益則將願意忍受不良事件（英國 NICE）。

### 三、經濟評估

#### (一) 其他經濟評估報告

##### 1. 主要醫療科技評估組織評估報告

有關主要醫療科技評估組織之相關評估報告，本報告再次搜尋apremilast用於斑塊乾癬之治療，至2021年12月7日止，新增澳洲PBAC的最終給付建議報告。各主要醫療科技評估組織之建議給付範圍與本案建議略有不同，其經濟評估內容彙整如表二十；各主要醫療科技評估組織在設定給付條件及簽訂相關財務方案前提下，建議收載apremilast用於先前曾接受全身性治療無效或不耐受、中度至重度的乾癬成年病人治療，

##### 2. 電子資料庫相關文獻

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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	Apremilast
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 12 月 10 日，以 “plaque psoriasis”、“apremilast” 及 “cost-effectiveness analysis” 等為關鍵字進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，並排除非全文的文獻，共查獲 3 篇與 apremilast 相關之經濟評估研究，其中包括 2 篇建議者提供之文獻，相關經濟評估摘述如表二十一，搜尋策略參見附錄四。

表二十、國際醫療科技評估組織經濟結論摘要

組織、日期	評估方法與比較策略	評估結論	評估結果
CADTH、 2016年10 月[16]	成本效用分析；1. 標準照護（包括外用藥、光療法及常規就診）；2. 其他生物製劑（adalimumab、etanercept、infliximab、infliximab、ustekinumab）	CADTH 重新分析 apremilast 與標準照護比較的遞增成本效用比值（incremental cost-utility ratio, ICUR）為 105,935 加幣/QALY gained，CADTH 認為 apremilast 需調降價格 50%，才能達到具成本效益的閾值（小於 50,000 加幣/QALY gained）	<b>建議收載</b> ，基於 apremilast 價格需調降的條件下，用於先前曾接受全身性治療（如 methotrexate 與 cyclosporine）後反應不佳、不耐受或具禁忌症；或符合使用生物製劑治療但具禁忌症（如 B 型肝炎或惡性腫瘤所引起的嚴重感染）的 <b>中度至重度斑塊乾癬</b> 之成年病人
PBAC、 2020年7月 [23]	最低成本分析；cyclosporin	PBAC 認為 apremilast 與 cyclosporin 相較，不需定期監測不良反應，可節省後續醫療費用	<b>建議收載</b> ，基於風險分攤方案下，用於對 methotrexate 治療無效、不耐受或具禁忌症的 <b>重度斑塊乾癬</b> 之成年病人
NICE、2016 年11月[33]	成本效用分析；治療順序為生物製劑（adalimumab 及 etanercept）與最佳支持療法前，是否給予 apremilast	NICE 推估於重度病人（PASI 且 DLQI 為 10 以上）的 ICUR 值為英鎊 \$30,300/QALY gained，於中度病人（PASI 10 以上且 DLQI 10 以下）的 ICUR 值為英鎊 97,500 英鎊至 125,300 英鎊/QALY gained，皆不具成本效益。NICE 認為在用藥可近性方案下，apremilast 與最佳支持療法比較的 ICUR 可低於英鎊 30,000 英鎊/QALY gained	<b>建議收載</b> ，基於簽訂用藥可近性方案下，用於對全身性治療（如 methotrexate、cyclosporine 和 PUVA）無效、不耐受或具禁忌症的 <b>重度慢性斑塊乾癬</b> 之成年病人
SMC、2015 年5月[34]	成本效用分析；治療順序為生物製劑（adalimumab 及 etanercept）與最佳支持療法前，是否給予 apremilast	SMC 調整最佳支持療法的費用後，推估在治療順序下給予 apremilast 治療的 ICUR 值為 15,922 英鎊/QALY gained	<b>建議收載</b> ，基於生物製劑前使用 apremilast 治療具成本效益下，用於對全身性治療（如 methotrexate、cyclosporine 和 PUVA）無效、不耐受或具禁忌症的 <b>中度至重度慢性斑塊乾癬</b> 之成年病人

註：加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）；澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）；英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）；蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）。

表二十一、經濟評估文獻摘要

國家、年代	評估方法	比較策略	模型	觀點	評估期間	折現率	結果
Iran、2021[50]	成本效用分析	在治療順序為生物製劑（ <u>adalimumab</u> 及 <u>etanercept</u> ）與最佳支持療法前，是否給予 apremilast	Markov model	伊朗付費者	10 年，每 3 個月一個週期	成本 5%、效用 3%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用 apremilast 組相較於未使用組，可增加 0.1 個 QALY，費用減少 11,100 美金，因此在生物製劑前使用 apremilast 為具優勢的策略。</li> <li>2. 單因子敏感度分析（包括折現率、藥價、達到 PASI 75 機率等）顯示，在生物製劑治療前使用 apremilast 皆為具優勢的策略。</li> </ol>
Italy、2020[51]	成本效用分析	在治療順序為生物製劑（ <u>etanercept</u> 、 <u>adalimumab</u> 及 <u>ustekinumab</u> ）與最佳支持療法前，是否給予 apremilast	Markov state-transition cohort model	義大利付費者	5 年，每 28 天一個週期	成本和效用皆 3%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用 apremilast 組相較於未使用組，可增加 0.1 個 QALY，費用減少 1,169 歐元（包括節省治療費用 657 歐元、監測費用 252 歐元），因此在生物製劑前使用 apremilast 為具優勢的策略。</li> <li>2. 機率敏感度分析顯示，在生物製劑前使用 apremilast 具成本效益的機率為 60%。</li> </ol>
UK、2018[52]	成本效用分析	在治療順序為生物製劑（ <u>adalimumab</u> 及 <u>etanercept</u> ）與最佳支持療法前，是否給予 apremilast	Markov state-transition cohort model	英國付費者	10 年，每 28 天一個週期	成本和效用皆 3.5%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用 apremilast 組相較於未使用組，可增加 0.09 個 QALY，費用增加 1,882 英鎊，ICUR 值為 20,593 英鎊/QALY，在願付價格（willingness to pay, WTP）閾值為 30,000 英鎊下，為具成本效益之治策略。</li> <li>2. 使用 apremilast 組相較於未使用組，能縮短生物製劑使用時間 0.44 年及減少最佳支持療法時間 1.01 年，並延長 PASI 75 反應率平均時間 0.73 年。</li> <li>3. 機率敏感度分析顯示，若 WTP 為 2 萬或 3 萬英鎊下，在生物製劑前使用 apremilast 具成本效益的機率分別為 51% 或 91%。</li> </ol>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 財務影響

建議者建議本品用於「治療適合光照療法或全身性療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人」，預期將取代現行全身性治療藥品，包括methotrexate、acitretin及cyclosporine。建物者預估未來五年（2023年至2027年）本品使用人數約第一年1,200人至第五年3,000人，本品年度藥費約第一年1.6億元至第五年3.9億元，財務影響約第一年1,000萬元至第五年5,600萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

#### 1. 臨床地位

建議者認為本品將取代methotrexate、acitretin及cyclosporine等全身性治療藥品，臨床地位為取代關係。

#### 2. 目標族群

建議者根據公開統計資訊、國內文獻及諮詢專家意見，預估未來五年目標族群約14,700人至15,800人。建議者之推估流程及參數設定說明如下：

- (1) 根據國家發展委員人口推估查詢系統，以18歲以上的中推估人口數，預估未來五年成年人口數每年約2,000萬人。
- (2) 參考國內乾癬盛行率之文獻，以線性迴歸推估未來五年盛行率約0.35%至0.37%，以此推估2023年至2027年國內乾癬人數約7.0萬人至7.5萬人。
- (3) 考量斑塊乾癬為乾癬常見之類型，然因缺乏本土資料，參考專家意見及相關生物製劑之醫療科技評估報告，假設乾癬族群皆屬於斑塊乾癬。
- (4) 參考國內健保資料庫分析研究、諮詢專家及查驗中心意見，設定乾癬病人中度至重度比例約21%。

#### 3. 本品使用人數

建議者考量本品初上市時需要臨床使用經驗及準備，設定市占率約8%至19%，預估未來五年本品使用人數約1,200人至3,000人。

#### 4. 原情境年度藥費

建議者根據國內文獻、諮詢專家意見（計北中南約30位專家）及內部市場調查資料等，設定methotrexate、acitretin及cyclosporine之市占率每年分別約50%、28%及22%。接續，參考專家意見認為約15%至35%個案接受全身治療後會改用



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

生物製劑，因此建議者假設約15%個案在接受3個月的全身性治療後，會轉而使用生物製劑治療，並依據以下公式及用法用量估算每人年度藥費。建議者推估未來五年原情境年度藥費約6.2億元至6.7億元，各藥品藥費推估說明如下：

$$\text{每人年度藥費} = (\text{每人每月藥費} * 3 \text{ 個月} * 15\%) + (\text{每人每月藥費} * 12 \text{ 個月} * 85\%)$$

- (1) Methotrexate的每週使用劑量15 mg，以2.5 mg估算每人每月需26顆，考量部分轉換生物製劑治療後及健保給付價後，每人年度藥費約1,300元。
- (2) Acitretin的每天使用劑量設定為0.65 mg/kg，假設病人體重約65公斤，以10 mg、25 mg估算每人每月分別需60顆及30顆，考量部分轉換生物製劑治療及健保給付價後，每人年度藥費約46,500元。
- (3) Cyclosporine的每天使用劑量設定為5 mg/kg，假設病人體重約65公斤，以25 mg、100 mg估算每人每月分別需30顆及90顆，考量部分轉換生物製劑治療及健保給付價後，每人年度藥費約13萬元。

### 5. 新情境年度藥費

建議者認為本品以取代cyclosporine的市場為主，以此前提設定取代品之市占率，未來五年分別約methotrexate 50%至49%、acitretin 28%至26%、及cyclosporine 15%至7%，並根據上述各藥品之每人年度藥費進行後續推估。接續，在本品藥費部分，建議者根據本品仿單用法用量（參見下表），以本品每天使用2顆30 mg來估算每人每月藥費，並依據上述部分轉換使用生物製劑之邏輯，估算本品每人年度藥費約13萬元。最後，結合上述使用人數及給付價格，建議者推估未來五年本品年度藥費約1.6億元至3.9億元，新情境年度藥費約6.3億元至7.3億元。

本品	第一天	第二天	第三天	第四天	第五天	第六天以後
早上	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg
晚上	-	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg

### 6. 財務影響

建議者以新情境年度藥費扣除原情境年度藥費，推估未來五年財務影響約1,000萬元至5,600萬元。

### 7. 敏感度分析

建議者針對取代cyclosporine的部分，以本品市占率進行高低推估的敏感度分析，於高推估下（本品市占率約9%至20%），未來五年財務影響約990萬元至5,600萬元，於低推估下（本品市占率為7%至18%），未來五年財務影響約1,000

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

萬元至5,600萬元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

1. 建議者的財務影響分析架構大致合理，然本報告認為專家意見中轉換使用的比例變異大（15%至35%），因此假設在接受3個月治療後會轉換使用生物製劑的比例具有不確定性，且對於建議者以此來推估各藥品年度藥費有所疑慮。由於相關比例難以驗證且具有較大的不確定性，本報告以健保資料庫分析目標族群以及各取代藥品之使用情形來進行推估。

### 2. 臨床地位

本報告認為根據建議者提出之健保給付條件，本品將取代相關全身性治療藥品臨床地位合理。

### 3. 目標族群

本報告認為建議者的推估邏輯合理，惟所參考文獻的評估年代（2003年至2013年）較為久遠，因此本報告另外根據2016年至2020年的健保資料庫，分析符合乾癬主次診斷（ICD-9-CM：696.1；ICD-10-CM：L40.0-L40.4、L40.8-L40.9）的就醫人數，接續，參考文獻及資料分析設定斑塊乾癬比例約85%，及建議者推估之中重度比例約21%，推估未來五年目標人數約16,800人至19,100人。

### 4. 本品使用人數

本報告認為本品較傳統全身性治療藥品具有較佳的安全性，市占率可能會較建議者設定的提升，於此暫依建議者的市占率進行推估，預估未來五年本品使用人數約1,400人至3,600人。

### 5. 原情境年度藥費

本報告參考健保資料庫分析結果，認為建議者於取代藥品的市占率設定應屬合理，惟在各藥品年度藥費估算部分，本報告認為建議者於轉換使用生物製劑的時程與比例假設具有不確定性；另外，乾癬治療視個人狀況而定，且部分藥品有不同劑型可供組合使用，故藥品使用組合的變異性大（仿單用法用量參見附錄五）。因此，本報告主要依據2016年至2020年的健保資料庫，分析符合乾癬診斷碼中取代藥品的每人每年平均使用情形，並根據最新健保支付價格來推估每人年度藥費，於methotrexate、acitretin及cyclosporine的每人年度藥費分別約400元、7,500元及21,000元。綜上，本報告推估未來五年原情境年度藥費約1.16億元至1.33億元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 6. 新情境年度藥費

本報告對於建議者的評論部分同原情境年度藥費，主要採健保資料分析各取代藥品之年度平均使用量與藥費。在本品使用量部分，本報告先參考全身性治療藥品的每人平均使用天數，在基礎情境設定平均每人每年使用約140天，以此估算本品每人年度藥費，並結合上述使用人數及建議給付價格，本報告推估未來五年本品年度藥費約0.79億元至2.06億元，新情境年度藥費約1.68億元至2.73億元。

### 7. 財務影響

根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費，本報告推估本品納入健保給付後，未來五年財務影響約0.51億元至1.41億元。

### 8. 敏感度分析

本報告認為本品若納入健保給付，每年使用期間具有不確定性，本報告參考本品臨床試驗及建議者推估邏輯，推算本品於不同使用天數下之本品年度藥費，以此模擬本品每人每年平均使用140天至360天的財務影響。在敏感度分析下，若本品每人每年平均使用天數為270天，未來五年財務影響約1.24億元至3.32億元；若本品每人每年平均使用天數為320天，未來五年財務影響約1.52億元至4.06億元。主要考量依據如下，模擬結果參見圖二。

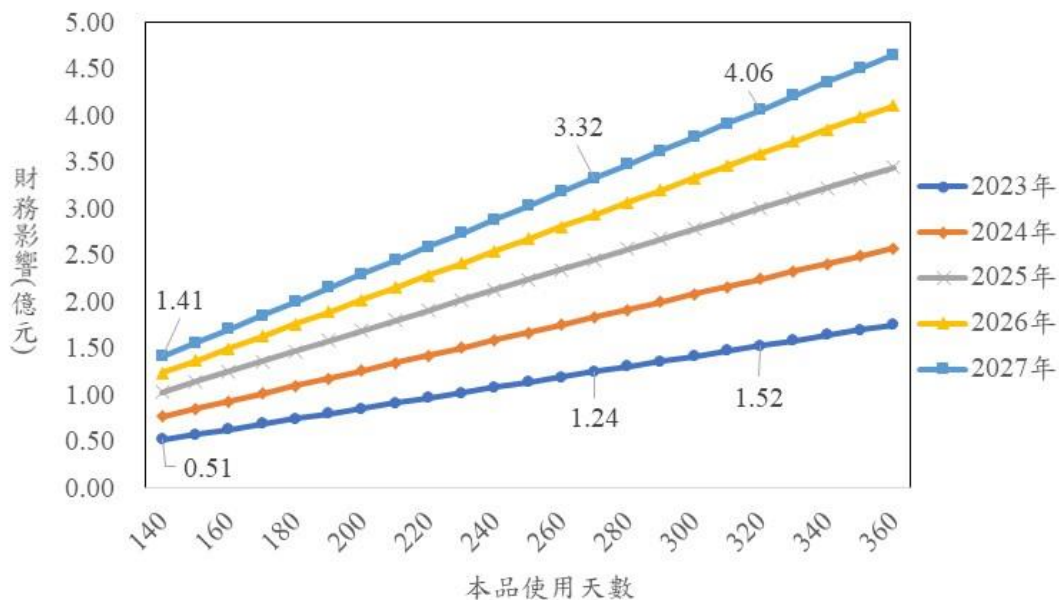
考量依據	天數*
參考建議者之專家意見，若假設35%個案在接受3個月治療後會轉換使用生物製劑，其他使用12個月	269天
根據LIBERATE臨床試驗52週之結果，達到PASI 75的比例約52.7%可使用12個月，其他未達到PASI 75者使用6個月[29]	275天
根據LIBERATE臨床試驗52週之結果，達到PASI 50的比例約70.3%可使用12個月，其他未達到PASI 50者使用6個月[29]	307天
根據歐洲真實世界研究，在第6±1個月時，72.3%仍持續接受apremilast治療者可使用12個月，其他未持續者使用6個月[49]	310天
參考建議者之專家意見，若假設15%個案在接受3個月治療後會轉換使用生物製劑，其他使用12個月	324天

\*參考建議者公式換算每人每年平均使用天數

另外，值得注意的是，各國醫療科技組織皆建議本品用於先前曾接受全身性治療無效或不耐受的乾癬成年病人，並於生物製劑治療前使用，與本次建議者申請之適應症不同；而國外成本效益研究也考量使用本品可延後或減少生物

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

製劑的使用期間，於財務影響上可能有節省的效果。本報告針對建議者本次申請之適應症為「治療適合光照療法或全身性療法的中度至重度斑塊乾癬之成年病人」，以及考量使用本品可能只是延後生物製劑的使用，暫不估算可能減少生物製劑使用的節省效果。



圖二、本品使用天數之未來五年財務影響分析

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 七、經濟評估結論

#### 1. 國際主要醫療科技評估報告

- (1) 加拿大CADTH認為本品需調降價格50%，才能達到具成本效益的閾值，基於本品價格需調降的條件下，建議收載本品用於中度至重度斑塊乾癬之成年病人。
- (2) 澳洲PBAC認為本品與cyclosporin相較，不需定期監測不良反應等醫療費用，在最低成本分析以及基於風險分攤方案下，建議收載本品用於重度斑塊乾癬之成年病人。
- (3) 英國NICE認為本品用於重度或中度病人的ICUR值皆過高，不具成本效益，然基於簽訂用藥可近性方案下，建議收載本品用於重度慢性斑塊乾癬之成年病人。

2. 建議者認為本品將取代現行全身性治療藥品，包括methotrexate、acitretin及cyclosporine，預估未來五年（2023年至2027年）本品使用人數約第一年1,200人至第五年3,000人，本品年度藥費約第一年1.6億元至第五年3.9億元，對健保財務影響約增加第一年1,000萬元至第五年5,600萬元。

3. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致上合理，惟部分假設和數據具有不確定，本報告主要根據健保資料庫分析、調整目標族群與取代藥品藥費之估算，重新推估未來五年本品使用人數約為第一年約1,400人至至第五年3,600人，本品年度藥費約為第一年0.79億元至第五年2.06億元，對健保財務影響約增加第一年0.51億元至第五年1.41億元。

4. 本報告認為本品的每年可能的使用期間對於健保的財務影響較大，故進行本品每人每年平均使用天數的財務影響模擬，若每人每年平均使用天數為270天，則未來五年財務影響約1.24億元至3.32億元。另外，本報告認為建議者的臨床地位設定，與其他國家給付建議有所差異，對於後續可能核定之健保給付規定內容以及是否有生物製劑部分的節省效果，本報告予以保留。

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經2022年3月份健保署藥品專家諮詢會議（以下簡稱藥品專家會議）討論後，建議新增本品用於「對傳統全身性治療療效反應不佳、無法耐受或具有禁忌症的中度至重度斑塊乾癬之成年病人」，並分別就本品30 mg劑型及建議者另

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

提出之10 mg、20 mg劑型建議核價，且另針對藥品給付規定「8.2.4.6.用於乾癬治療部分」中之治療無效部分，修訂為「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、apremilast」。

本品建議給付規定如後表。

1. 限用於對傳統全身性治療療效反應不佳、無法耐受或具有禁忌症的中度至重度斑塊乾癬之成年病人。
  - (1) 傳統全身性治療必須包括足量之照光治療及methotrexate或cyclosporin至少一種治療藥物。
  - (2) Methotrexate合理劑量需達每週15mg, cyclosporin為2.5-5mg/kg/day。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。
  - (3) 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。
  - (4) 所稱禁忌症或不適用情況指有下列任一情形：
    - A. 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或癌症所引起嚴重或重複感染而無法使用methotrexate 治療者。
    - B. 腎功能異常或癌症無法使用cyclosporine 者。
    - C. 具有光敏感性疾病，不適合照光。
    - D. 多發性非原位皮膚上皮癌，不適合照光。
    - E. 頭皮侵犯(>50%)照光無效或無法耐受。
2. 需經事前審查核准後使用，初次申請時應檢附資料如申請表。
3. 需排除使用及停止治療的情形應參照藥物仿單。
4. 不得合併申請生物製劑、tofacitinib 及cyclosporine 使用。

建議者原建議之本品健保給付適應症為「用於治療適合光照療法或全身性療法的中度至重度斑塊乾癬患者」，與前述藥品專家會議提出之給付規定臨床地位並不相同，但建議者並未進行財務影響推估更新。

本報告針對藥品專家會議建議之給付規定重新進行財務影響評估，預估未來五年本品使用人數第一年約630人至第五年2,200人，本品年度藥費約第一年0.36億元至第五年1.24億元，對健保財務影響約增加第一年0.24億元至第五年0.85億元。推估流程及參數設定說明如下：

1. 臨床地位：本品使用情境在傳統全身治療與生物製劑治療之間，區別在於生物製劑所需治療無效條件為「照光治療及包括系統性治療至少兩種」，本品所

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

需治療無效條件為「照光治療及methotrexate或cyclosporin至少一種治療藥物」。另外，基於國內給付規定下，使用生物製劑後有暫緩續用之規定，乾癬病人也可能重新使用傳統全身治療，因此本報告認為本品臨床地位為取代關係，主要將取代methotrexate或cyclosporine，少部分可能取代生物製劑的治療。

2. 目標族群：本報告主要依據2016年至2020年的健保資料，分析符合乾癬主次診斷（ICD-9-CM：696.1；ICD-10-CM：L40.0-L40.4、L40.8-L40.9）及相關藥品（methotrexate或cyclosporine）的使用情形。接續，參考文獻及資料分析設定斑塊乾癬比例約85%，及參考Ohtsuki等人於日本的研究[30]，假設先前曾使用過傳統全身治療或生物製劑比例約36%作為後續接受治療的比例，預估未來五年目標族群約7,700人至11,700人。
3. 本品使用人數：本報告認為可能的取代比例具有不確定性，因此暫以建議者設定之市占率（8%至19%）進行推估，預估未來五年本品使用人數約630人至2,200人。
4. 原情境年度藥費：本報告根據健保資料庫分析結果及參考Ohtsuki試驗，設定methotrexate、cyclosporine或生物製劑的比例約68%、29%及3%，並依據健保資料庫分析各藥品的每人年度藥費分別約400元、21,000元及330,000元。綜上，本報告推估未來五年原情境年度藥費約1.39億元至2.11億元。
5. 新情境年度藥費：取代藥品年度藥費的推估邏輯同上；在本品部分，參考全身性治療藥品的每人平均使用天數，在基礎情境設定平均每人每年使用約140天，結合上述使用人數及本品建議核價（包括10 mg、20 mg及30 mg），推估未來五年本品年度藥費約0.36億元至1.24億元，新情境年度藥費約1.63億元至2.96億元。
6. 財務影響：根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費，本報告推估本品納入健保給付後，未來五年財務影響約0.24億元至0.85億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. 歐泰樂<sup>®</sup>膜衣錠 10 毫克、20 毫克、30 毫克[仿單電子檔]. 台灣安進藥品有限公司.  
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52027209&Seq=004&Type=9>. Published 2021. Accessed November 30, 2021.
2. Global report on psoriasis. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ* 2020; 369: m1590-m1590.
4. 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. *The Journal of Rheumatology* 2018; 45(3): 385.
5. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Care & Research* 2009; 61(2): 233-239.
6. Consensus Statement on Management of Psoriasis. Taiwanese Dermatological Association.  
[http://www.derma.org.tw/CKEdit/upload/files/Final%20TW%20PsO%20consensus%20booklet\(B5\)-layout-4r\(final\).pdf](http://www.derma.org.tw/CKEdit/upload/files/Final%20TW%20PsO%20consensus%20booklet(B5)-layout-4r(final).pdf). Published 2017. Accessed November 29, 2021.
7. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015; 29(12): 2277-2294.
8. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017; 31(12): 1951-1963.
9. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of Psoriasis vulgaris. European Dermatology Forum, EDF.  
[https://www.edf.one/dam/jcr:42cd32c6-9d20-4d52-8072-0e5294f10a36/EuroGuiDerm\\_Pso\\_GL\\_Oct\\_2021.pdf](https://www.edf.one/dam/jcr:42cd32c6-9d20-4d52-8072-0e5294f10a36/EuroGuiDerm_Pso_GL_Oct_2021.pdf). Published 2021. Accessed December 3, 2021.



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

10. Psoriasis: assessment and management-clinical guideline [CG153]. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>. Published 2012. Accessed November 29, 2021.
11. Psoriasis: NICE pathway. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis>. Published 2021. Accessed December 2, 2021.
12. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 82(6): 1445-1486.
13. 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.
14. ATC / DDD Index 2021. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2021. Accessed December 3, 2021.
15. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢。衛生福利部食品藥物管理署。  
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2021. Accessed December 1, 2021.
16. Canadian Drug Expert Committee Recommendation—Apremilast (Otezla). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0478\\_complete\\_Otezla-Oct-28-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0478_complete_Otezla-Oct-28-16.pdf). Published 2016. Accessed November 30, 2021.
17. Canadian Drug Expert Committee Recommendation—Clinical Review Report for Apremilast (Otezla). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0478\\_Otezla\\_CL\\_Report\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0478_Otezla_CL_Report_e.pdf). Published 2017. Accessed November 30, 2021.
18. Public Summary Document – Apremilast(Otezla®) - March 2015 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/apremilast%281%29-psd-march-2015.pdf>. Published 2015. Accessed November 30, 2021.
19. Public Summary Document – Apremilast(Otezla®) - November 2016 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/apremilast-psd-11-2016.pdf>. Published 2016. Accessed November 30, 2021.
20. Public Summary Document – Apremilast(Otezla®) - March 2017 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/apremilast-psd-march-2017.pdf>. Published 2017. Accessed November 30, 2021.
  21. Public Summary Document – Apremilast(Otezla®) - November 2017 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/apremilast-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed November 30, 2021.
  22. Public Summary Document – Apremilast(Otezla®) - March 2018 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/apremilast-psd-march-2018.pdf>. Published 2018. Accessed November 30, 2021.
  23. Public Summary Document – Apremilast(Otezla®) -July 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/apremilast-psd-july-2020.pdf>. Published 2020. Accessed November 30, 2021.
  24. CICLOSPORIN 50 mg capsule. Pharmaceutical Benefits Scheme.  
<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/6353j>. Accessed December 22, 2021.
  25. The Australasian College of Dermatologists (ACD): Consensus statement on treatment goals for psoriasis. The Australasian College of Dermatologists.  
<https://www.dermcoll.edu.au/wp-content/uploads/ACD-Consensus-Statement-Treatment-goals-for-psoriasis-March-2017.pdf>. Published 2017. Accessed November 29, 2021.
  26. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 380(9843): 738-746.
  27. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *Journal of the*

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- American Academy of Dermatology* 2015; 73(1): 37-49.
28. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *British Journal of Dermatology* 2015; 173(6): 1387-1399.
  29. Reich K, Gooderham M, Green L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017; 31(3): 507-517.
  30. Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *The Journal of Dermatology* 2017; 44(8): 873-884.
  31. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology* 2008; 158(3): 558-566.
  32. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus Cyclosporine in Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(7): 658-665.
  33. Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis [TA419]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta419/resources/apremilast-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82604611623877>. Published 2016. Accessed November 30, 2021.
  34. Medicines advice -apremilast 200mg 10mg, 20mg and 30mg film-coated tablets (Otezla®) [SMC ID: 1052/15]. Scottish Medicines Consortium. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1254/apremilast\\_otezla\\_plaque\\_psoriasis\\_final\\_may\\_2015\\_revised\\_010615\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1254/apremilast_otezla_plaque_psoriasis_final_may_2015_revised_010615_for_website.pdf). Published 2015. Accessed November 30, 2021.
  35. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 77(2): 310-317.e311.
  36. Reich K, Gooderham M, Bewley A, et al. Safety and efficacy of apremilast

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2018; 32(3): 397-402.
37. Strober B, Bagel J, Lebwohl M, et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2017; 16(8): 801-808.
  38. Stein Gold L, Bagel J, Lebwohl M, et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Systemic- and Biologic-Naive Patients With Moderate Plaque Psoriasis: 52-Week Results of UNVEIL. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2018; 17(2): 221-228.
  39. Van Voorhees AS, Stein Gold L, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp: Results of a phase 3b, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 83(1): 96-103.
  40. Van Voorhees AS, Stein Gold L, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis of the scalp: results up to 32 weeks from a randomized, phase III study. *British Journal of Dermatology* 2021; 185(4): 840-842.
  41. Wang Y, Gold LS, Lebwohl M, Strober B, Zhang Z, Van Voorhees A. 25603 Improvement in scalp psoriasis and quality of life with apremilast in patients with moderate to severe scalp psoriasis regardless of prior systemic treatment: Results from the phase 3, randomized STYLE study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021; 85(3): AB63.
  42. Rathipriyadharshini R, Prem Kumar M, Soundarya S, Srinivasan MS. An open-labelled randomised comparative evaluation of therapeutic efficacy and safety of apremilast versus methotrexate in the treatment of patients with chronic plaque psoriasis. *Annals of Tropical Medicine and Public Health* 2020; 23(15).
  43. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 79(1): 135-144.e137.
  44. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane*

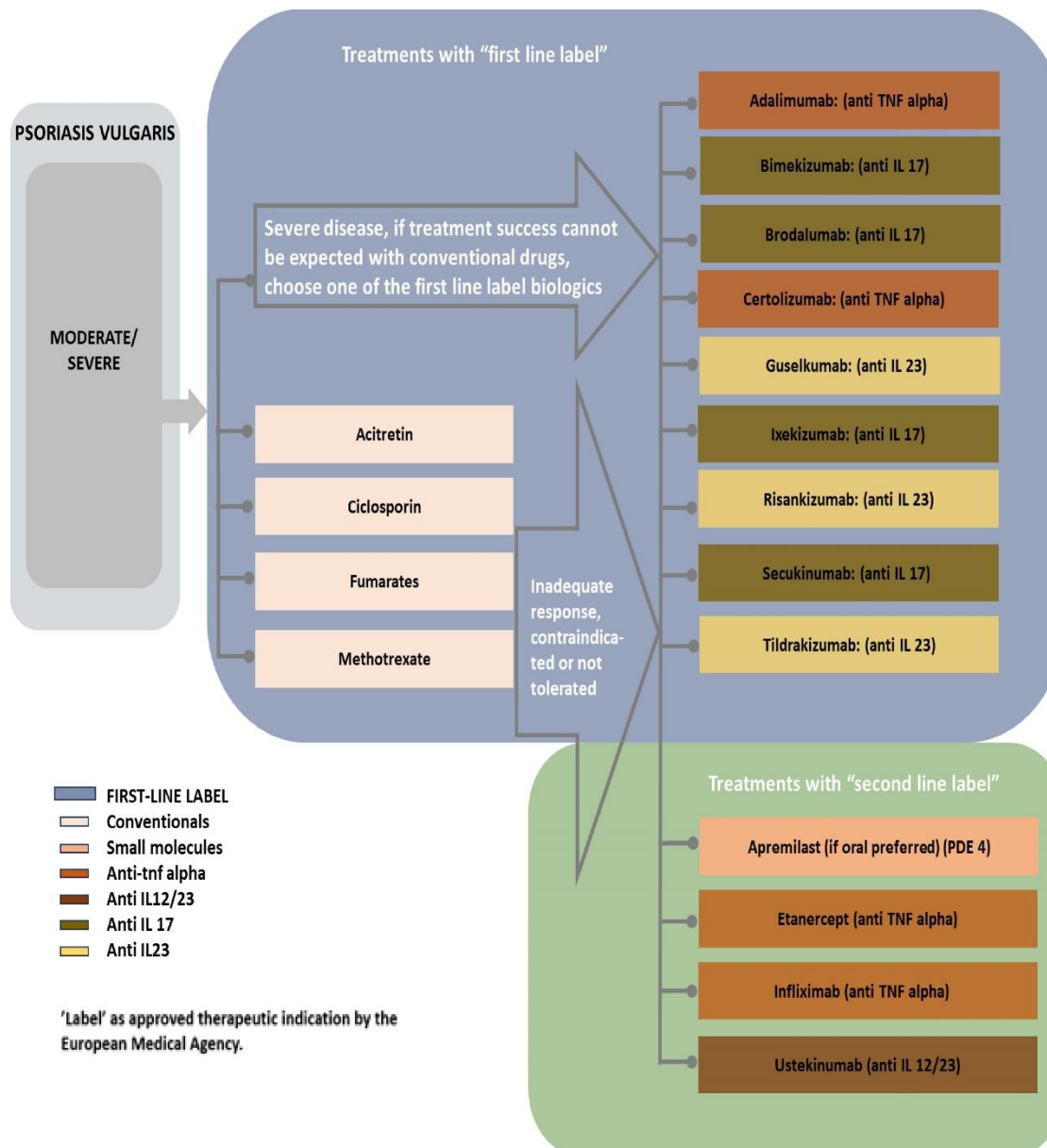
財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- Database of Systematic Reviews* 2021; (4).
45. Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2019; 33(2): 355-366.
  46. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatology and Therapy* 2021; 11(3): 885-905.
  47. Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque-Type Psoriasis (Core Study). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00773734?view=results>. Published 2020. Accessed December 22, 2021.
  48. Balak DMW, Gerdes S, Parodi A, Salgado-Boquete L. Long-term Safety of Oral Systemic Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatology and Therapy* 2020; 10(4): 589-613.
  49. Augustin M, Kleyn CE, Conrad C, et al. Characteristics and outcomes of patients treated with apremilast in the real world: results from the APPRECIATE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2021; 35(1): 123-134.
  50. Zargaran M, Soleymani F, Nasrollahi S, Seyedifar M, Rahaghi M. Cost-utility and budget impact analysis of adding-on apremilast to biologic therapy in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, an Iranian payer perspective. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2021; 16 (4) : 381-390.
  51. Barbieri M, Loconsole F, Migliore A, Capri S. A cost-effectiveness and budget impact analysis of apremilast in patients with psoriasis in the Italian setting. *Journal of medical economics* 2020; 23 (4) : 362-370.
  52. Bewley A, Barker J, Mughal F, et al. Cost-effectiveness of apremilast in moderate to severe psoriasis in the United Kingdom. *Cogent Medicine* 2018; 5 (1) : 1-23.

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 附錄

附錄一、EuroGuiDerm 指引針對斑塊性乾癬建議之治療路徑[9]



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄二、用於乾癬之全身性治療藥品健保給付規定摘錄

#### 8.2.1. Cyclosporin (如 Sandimmun) : (86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1) 限

1. 器官移植抗排斥藥物。
2. 嚴重乾癬引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。
3. 自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。
4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
5. 標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
6. 以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群【經活體檢視 (biopsy) 主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症】，經細胞穩定劑 (cytostatics) 治療無效且腎功能指數在正常值 50%以上之病人。
7. 若經病人使用 cyclosporin 後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少 40% 時，即認定為 cyclosporin 治療無效，應予以停用 cyclosporin。
8. 使用於後天型嚴重再生不良性貧血。惟限使用「Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg」及「Sandimmun Neoral Oral Solution 100mg/mL」。(101/10/1)

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

用於乾癬治療部分

1. 給付條件：限符合下列(1)或(2)任一情形使用：
  - (1) 用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。
    - I. 所稱”慢性”，指病灶持續至少 6 個月，且 Psoriasis area severity index (PASI)  $\geq 10$  (不適用 PASI 測定如膿疱性乾癬，則以範圍  $\geq 10\%$  體表面積)。(附表二十四之二)
    - II. 頑固之掌蹠性乾癬：指非膿疱性掌蹠廣泛性角化，嚴重影響行走或日常作習，申請時需附照片以供審查。照片應包括前、後、左、右至少四張，並視需要加附頭部、掌、蹠照片。
    - III. 慢性紅皮症乾癬：範圍  $\geq 75\%$  體表面積，病史超過 1 年，以

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

cyclosporin 足量 (5mg/kg/d, 除非有明顯不良反應) 治療 6 個月以上, 停藥未滿 3 個月即復發到 PASI > 10 或體表面積 > 30% (需經皮膚科醫師評估), 可不經照光治療, 只需 methotrexate 及 acitretin 治療無效後直接申請。(101/12/1)

IV. 所稱治療無效, 指治療後嚴重度仍符合上列第(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。

V. 所稱無法接受治療:

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

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

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

I. 18 歲以上且有懷孕可能之患者。

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

2. 需經事前審查核准後使用:

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

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



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) Etanercept 初期 3 個月可使用 50mg biw，之後則為 25mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。
- (4) Adalimumab 初次投予為 80mg，之後則為 40mg qow，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(100/7/1)
- (5) Ustekinumab：
- i. 初次及 4 週後投予 45mg，之後則為 45mg q12w（對於初次使用 45mg 反應不完全\*，或體重大於 100 公斤病患，得初次及 4 週後投予 90mg，之後則為 90mg q12w），且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。(101/5/1、109/9/1)
  - 註\*：治療後雖然有達成 PASI50 療效，但仍有 PASI>1，體表面積>3，或是病灶存在外露明顯部位(臉部、指甲、手部)者。
  - ii. 若使用劑量為 90mg（含）以上，限使用 90mg(1mL)規格量。  
(109/9/1)
- (6) Secukinumab 起始於第 0,1,2,3,4 週投予 300mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300mg（體重≤60kg，投予 150 mg 的劑量），且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。
- (7) Ixekizumab 起始於第 0 週投予 160 mg，接著於第 2,4,6,8,10,12 週投予 80mg，之後每 4 週投予 80mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(107/8/1)
- (8) Guselkumab 起始於第 0 週投予 100 mg，接著於第 4 週投予 100mg，之後每 8 週投予 100mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(108/3/1)
- (9) Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。(108/4/1)
- (10) Risankizumab 起始於第 0 週投予 150mg，接著於第 4 週投予 150mg，之後每 12 週投予 150mg。且於 16 週時，須先行評估至少有 PASI 75 療效。(109/12/1)
- (11) Certolizumab 起始建議劑量為第 0 週、第 2 週及第 4 週各投予 400mg，之後每 2 週 200 mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不須受照光治療及其他系統性治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期間申請 certolizumab。(110/7/1)
- (12) 原先使用 cyclosporin 控制有效且腎功能異常(Creatinine 基礎值上升≥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。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (13)初次申請後每6個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 PASI50 方可使用；其中 risankizumab 續用時，與初次治療前之療效達 PASI 75 方可使用續用；且 etanercept 再次申請時僅限使用 25mg biw 之劑量。停藥超過3個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。(101/12/1、104/4/1、109/12/1)
- 3.使用生物製劑時，考慮其於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用 cyclosporine 及照光治療，但生物製劑療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1、105/9/1、107/8/1)
- 4.需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：
- (1)懷孕或正在授乳的婦女(certolizumab 除外)(110/7/1)。
  - (2)罹患活動性的感染症的病患。
  - (3)未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
  - (4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(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)。
- 5.需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：
- (1)不良事件，包括：
    - i.惡性腫瘤。
    - ii.該藥物引起的嚴重性毒性。
    - iii.懷孕（certolizumab 除外，其他暫時停藥即可）。(110/7/1)。
    - iv.嚴重的間發性感染症（intercurrent infection）（暫時停藥即可）。
  - (2)療效不彰：患者經過6個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達 50%。
- 6.暫緩續用之相關規定：(104/4/1、110/5/1)
- (1)暫緩續用時機：使用生物製劑治療2年後符合  $PASI \leq 10$  者，但有連續兩次暫緩用藥後復發病史者（停藥後6個月內  $PASI > 10$  或 50%復發）不在此限。(110/5/1)
  - (2)因使用一種生物製劑治療後療效不彰( $PASI > 10$ )，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算2年後開始減量之時機。但因無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。(110/5/1)
- 7.暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50%復發(需附上次療程治療前、後，及本次照片，計算方式係以最近一次新療程開始時的 PASI 嚴重度，減去療程結束時的 PASI 嚴重度，有 50%復發)。(104/4/1、110/5/1)
- 8.平行轉換時機：(110/5/1)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1)使用一種生物製劑治療後，雖 PASI<10 且有 PASI 50 療效，但治療後仍有 PASI>1、體表面積>3% 或是病灶存在外露明顯部位(如頭皮、臉部、手指甲、手部)且明顯影響生活品質者，得於每半年續用申請時，平行轉用另一種生物製劑(用法用量依照仿單)，但前後所使用生物製劑之期間均應計入 2 年給付時間合併計算。
- (2)申請此項平行轉換者，申請續用時，有效性比較基準點為此 2 年療程起始時之嚴重度。
- ◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用生物製劑申請表(105/9/1、107/8/1、110/5/1)
- ◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬（慢性紅皮症乾癬部分）使用生物製劑申請表(105/9/1、107/8/1)
- ◎附表二十四之三：乾癬面積暨嚴重度指數【Psoriasis Area Severity Index (PASI)】
- ◎附表二十四之四：全民健康保險乾癬(全身型急性膿疱性乾癬部分)使用生物製劑申請表(110/5/1)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄三、療效文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2021年12月17日)		
#1	psoriasis vulgaris OR nummular psoriasis OR plaque psoriasis	9,746
#2	apremilast [Supplementary Concept] OR apremilast	870
#3	#1 AND #2	177
#4	#3 AND (randomized OR randomised)	37
#5	#3 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	12
Embase (搜尋日期：2021年12月17日)		
#1	' psoriasis vulgaris '/exp	15,031
#2	' apremilast '/exp	2,868
#3	#1 AND #2	673
#4	#3 AND 'randomized controlled trial'/exp	85
#5	#3 AND ('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp)	75
Cochrane (搜尋日期：2021年12月17日)		
#1	psoriasis vulgaris OR nummular psoriasis OR plaque psoriasis	3,780
#2	apremilast:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	488
#3	#1 AND #2	1 review 169 trial

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、經濟文獻搜尋記錄

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期: 2021/12/10)	篇數
PubMed	1	("plaque s"[All Fields] OR "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] OR "plaques"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoriasis"[All Fields])	6248
	2	"apremilast"[Supplementary Concept] OR "apremilast"[All Fields]	864
	3	"cost-consequence analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-effectiveness analysis"[All Fields] OR "cost-utility analysis"[All Fields] 93,283 01:47:14	93,283
	4	#1 and #2 and #3	7
EMBASE	1	plaque psoriasis/exp OR 'plaque psoriasis' OR ( ('plaque'/exp OR plaque) AND ('psoriasis'/exp OR psoriasis) )	15947
	2	Apremilast	2856
	3	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis'	248,890
	4	#1 and #2 and #3	38
Cochrane Library	1	plaque psoriasis in Title Abstract Keyword - ( Word variations have been searched )	10
	2	Apremilast in Title Abstract Keyword - ( Word variations have been searched )	1
	3	"cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" in Title Abstract Keyword - ( Word variations have been searched )	53
	4	#1 and #2 and #3	1

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄五、傳統全身性治療藥品之仿單用法用量

藥品	劑型	仿單（乾癬部分）
Methotrexate	2.5 mg	<u>每週單次口服療程</u> ：每週 10 到 25 mg。每週總劑量不應超過 25 mg。 <u>分次口服劑量療程</u> ：每 12 小時 2.5 到 5.0 mg，共三劑，每週重複一次。此療程，劑量每週可緩慢增加 2.5 mg，但不應超過每週總劑量。上述使用方式一旦達到最佳臨床反應，劑量時程應儘可能調降為最低藥物量以及最長的可能用藥間隔時間。
Acitretin	10 mg	<u>起始每日劑量</u> 為 25 mg（即一顆 25 mg 膠囊）或 30 mg（即 3 顆 10 mg 膠囊），在服用 2-4 星期後可達到令人滿意的療效。 <u>維持劑量</u> 必須以臨床上的效果及病患的耐受度為基準。一般而言，在之後的 6-8 星期，每天服用 25-50 mg 可達到理想的療效。在某些病例中，可能需要增加至最大劑量 75 mg/day（即 3 顆 25 mg 膠囊）。對於牛皮癬的病患，當其患處已充分解決時，即可停藥。若復發，則依上述方式治療。
	25 mg	
Cyclosporine	25 mg	因為症狀多變化、所以治療需依照個人狀況而定。 <u>為誘導緩解作用，建議起始劑量</u> 為每日每公斤體重 2.5 毫克分成兩次，口服給藥。如果治療超過一個月狀況仍然沒有改善，可以逐漸增加每日治療劑量，但不應超過每公斤體重 5 毫克。對以每日每公斤體重 5 毫克持續治療六週乾癬病灶仍無有效改善的病患、或有效劑量超過目前公認安全規範的病患，應該停止使用。 <u>對於症狀需要迅速改善的病患，起始劑量</u> 可調整至每日每公斤體重 5 毫克。一旦達到令人滿意的反應，可能需要停止投與新體睦，並且如果症狀隨後復發，可以重新給予新體睦當初有效的劑量即可控制。在某些病患，必需要持續的維持治療。 <u>維持性治療時的劑量</u> 應依個人狀況緩慢的降低至最低有效劑量，而且不應超過每日每公斤體重 5 毫克。
	100 mg	