

# 立美西膚皮下注射劑 210 毫克 (Lumicef subcutaneous Injection 210mg Syringe)

## 醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Lumicef subcutaneous Injection 210mg Syringe	成分	brodalumab
建議者	台灣協和醱酵麒麟股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	Brodalumab 210 mg / 注射劑		
主管機關許可適應症	治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人病人，治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	同其他用於乾癬治療之生物製劑的健保給付範圍。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同其他用於乾癬治療之生物製劑的健保給付範圍。		
建議療程	通常，成人首次皮下注射 brodalumab 210 mg，接著於 1 週後、2 週後給藥，之後再每 2 週給藥一次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，ustekinumab、secukinumab、etanercept、adalimumab 及 ixekizumab 皆為合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
  - (1) 直接比較

二項 brodalumab 與 ustekinumab 進行的直接比較試驗，分別為 AMAGINE-2 及

AMAGINE-3。於誘導期，結果顯示 brodalumab 210 mg 及 ustekinumab 於第 12 週達 PASI 100(主要療效指標)的比率在 AMAGINE-2 分別為 44%及 22%，在 AMAGINE-3 分別為 37%及 19%，均達統計上顯著差異。維持期方面，分別持續接受 brodalumab 210 mg 及 ustekinumab 的病人，於第 52 週達 PASI 100 的比率在 AMAGINE-2 各為 56%及 30%，在 AMAGINE-3 各為 50%及 29%，但試驗未呈現統計分析結果。

## (2) 間接比較

本報告查詢到 3 篇研究執行 brodalumab 與其他生物製劑進行統合分析的間接比較。3 個研究均顯示 brodalumab 的相對療效於統計上優於 adalimumab、etanercept 及 ustekinumab，並且與 ixekizumab 的療效無統計上顯著差異。在與 secukinumab 比較方面，其中 2 個研究認為 brodalumab 與 secukinumab 的療效無統計上顯著差異，1 個研究則認為 brodalumab 的療效於統計上優於 secukinumab。

而在主要醫療科技評估組織報告中，加拿大 CADTH 認為 brodalumab 在達 PASI 反應率的相對風險(relative risk)於統計上優於 adalimumab、etanercept、ustekinumab 及 secukinumab；brodalumab 與 ixekizumab 則有相似結果。英國 NICE 則認為 brodalumab 達 PASI 75 反應率僅次於 ixekizumab。蘇格蘭 SMC 亦認為相對於 adalimumab、etanercept 及 ustekinumab，brodalumab 更為有效，並與 ixekizumab 與 secukinumab 的療效相似。但這些間接比較僅分析誘導期治療，並且沒有比較安全性或健康相關生活品質的數據。

## 四、醫療倫理：

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大及英國病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

## 五、成本效益：

建議者未提出國內藥物經濟學研究。而加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 均有對 brodalumab 進行評估並建議有條件收載；其中 CADTH 指出 brodalumab 在 ICER 閾值為 50,000 加幣時具有成本效益的機率約 70.5%，而 NICE 因 brodalumab 基礎值分析的 ICER 值小於 25,000 英鎊而認為具有成本效益，SMC 則認為 brodalumab 在風險分攤條件下可能具有成本效益。

## 六、財務衝擊：

建議者推估在 brodalumab 納入給付後的財務影響為第一年約減少 100 萬至第五年約減少 2,900 萬元，但因建議者只選取 secukinumab 為被取代藥品，故本報告認為其分析結果具有不確定性。因此，本報告選取具相同給付條件之 adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab 以及 ixekizumab 為被取代藥品，重新進行財務影響推估；預估在本品納入健保給付後，本品使用人數為第一年約 30 人至第五年約 960 人，年度藥費為第一年約 1,600 萬至第五年約 5 億 2,800

萬元，對健保整體之財務影響為第一年約增加 60 萬元至第五年約增加 4,500 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	立美西膚皮下注射劑 Lumicef® subcutaneous Injection	喜達諾注射液 Stelara® Solution for Injection	可善挺注射劑 Cosentyx® injection	達癬治注射劑 Taltz® injection
主成分/ 含量	brodalumab / 210 mg	Ustekinumab / 45 mg、90 mg	Secukinumab / 150 mg	Ixekizumab / 80 mg
劑型 / 包裝	注射液劑(預充填 注射針筒)	注射液劑(預充填 式針筒或小瓶)	注射液劑(注射 筆或注射針 筒)，凍晶乾粉 注射劑	預充填自動注 射筆
WHO/AT C 碼	L04AC12	L04AC05	L04AC10	L04AC13
主管機關 許可適應 症 (僅摘錄成 人乾癬)	治療適合接受全 身性治療的中至 重度斑塊性乾癬 之成人病人，治療 適合接受全身性 治療的膿疱性乾 癬之成人病人。	適用於治療適合 接受光療法或全 身性治療的中至 重度斑塊性乾癬 成人患者(18 歲 (含)以上)。	適用於治療適 合接受全身性 治的中至重度 斑塊性乾癬成 人患者。	治療適合接受 全身性治療的 中至重度斑塊 性乾癬之成人 患者。
健保給付 條件	擬訂中	8.2.4.6.Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab(如 Humira)；ustekinumab(如 Stelara)、secukinumab(如 Cosentyx)用於乾癬治療部分。詳細內容參見全民健康保險藥品給付規定。		
健保給付 價	擬訂中	98,741 元/支	19,442 元/支	32,233 元/支
仿單建議 劑量與用	成人首次皮下注 射 210 mg，接著於	體重≤100公斤的 患者，建議劑量	每次劑量為300 mg。起始時於	第0週給予160 mg(兩劑80 mg

法	1 週後、2 週後給藥 (0, 1, 2 週), 之後再每 2 週給藥一次。	為於開始時及 4 週後投予 45mg, 然後每 12 週投予 45 mg。體重 > 100 公斤的患者, 建議劑量為於開始時及 4 週後投予 90mg, 然後每 12 週投予 90 mg。	第 0, 1, 2, 3 和 4 週皮下注射, 接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。有些病人(例如體重較輕者, ≤ 60kg), 可給予 150mg 的劑量。	注射劑), 接著於第 2、4、6、8、10 與 12 週投予 80 mg, 之後每 4 週投予 80 mg。
療程	持續使用	持續使用	持續使用	持續使用
每療程 花費	擬訂中	第一年 592,446 元 第二年: 394,964 元	第一年: 661,028 元 第二年: 505,492 元	第一年: 580,194 元 第二年: 419,029 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)				
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)	✓			
具間接比較 (indirect comparison)				
近年來, 最多病人使用或 用量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的 首選				
其他考量因素, 請說明:			具相似作用機轉	具相似作用機轉
註: 若經審議認定本品屬於突破創新新藥, 則表列之參考品僅供療效比較, 而不做為核價之依據; 若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥, 則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 107 年 6 月發佈評估報告, 建議收載 brodalumab 用於治療中至重度斑塊性乾癬成年病人, 並且需符合以下標準與條件: <ul style="list-style-type: none"> <li>標準: 收載方式與其他已收載用於治療中至重度斑塊性乾癬的生物製劑相似。若 brodalumab 治療後 12 至 16 週後未達治療反應</li> </ul>

	(治療反應之定義為至少達PASI 75)，應停止治療。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 條件:brodalumab 治療的藥品計劃費用不應超過收載於治療斑塊性乾癬之生物製劑的最便宜費用。</li> </ul>
PBAC (澳洲)	至民國 107 年 7 月 6 日止查無資料。
NICE (英國)	於民國 107 年 3 月發表評估報告，建議在符合以下情境時，brodalumab 作為治療斑塊性乾癬成年病人之選擇： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 為嚴重疾病，定義為PASI大於等於10分，以及DLQI大於10分</li> <li>• 疾病對於其他的系統性治療沒有反應，包括ciclosporin、methotrexate及PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet A radiation)，或是對這些治療有禁忌症或不耐受。</li> <li>• 廠商於用藥可近性方案下提供折扣。</li> </ul> 另有相關建議如後：如果乾癬對於治療沒有反應，於第12週停止brodalumab治療。有反應之定義為治療開始後達PASI 75，或治療開始後達PASI 50及DLQI下降5分。

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

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

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

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

## 【立美西膚皮下注射劑 210 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 08 月 30 日

前言：

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

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

### 一、疾病治療現況

乾癬是一種慢性、發炎性的自體免疫疾病，其特徵為角質細胞異常分化與過度增生，嚴重度可由輕度的局部斑塊至幾近覆蓋全身。斑塊性(plaque)是最常見的形態，其特徵為界線分明的紅色斑塊，範圍由少數個斑塊至侵犯全身[1, 2]。當乾癬發生在一些治療困難部位，如臉部、屈曲部位、生殖器、頭皮、手掌及腳底，可能導致功能受損，給予局部治療時需特別照護。由於與皮膚相關的症狀(如慢性發癢、流血、脫皮屑及侵犯指甲)、治療副作用、乾癬性關節炎，以及明顯可見的皮膚疾病，乾癬對於許多病人的功能、心理與社會造成甚大的影響。除此之外，研究指出乾癬病人，尤其為嚴重程度者，可能會增加心血管疾病、淋巴瘤及非黑色素瘤皮膚癌的風險[2]。

根據一篇以台灣健保資料庫探討我國乾癬流行病學之文獻，其將 2006 年健保資料數據中有至少一次門診或住院的診斷碼為 696.0-1 者定義為乾癬病人，結果有 51,800 個案例，盛行率為 0.235%，平均年齡為 46.4 歲；並將於 2006 年接受過任何系統性治療或光照治療(phototherapy)者分類為中至重度乾癬，未接受過這些治療者為輕度乾癬，結果顯示 17.5%病人之嚴重程度為中至重度[3]。

台灣皮膚科醫學會(Taiwanese Dermatological Association)於 2017 年發表乾癬處置共識，指出評估乾癬嚴重度的工具包括乾癬面積暨嚴重度指數(psoriasis area severity index, PASI)、體表面積比率(percentage of body surface area, BSA)、醫師整體評估(physician's global assessment, PGA)及皮膚學生活品質問卷(dermatology life quality index, DLQI)，中至重度乾癬的定義為 BSA $\geq$ 10、或 PASI $\geq$ 10，或 DLQI $\geq$ 10[1]。美國皮膚科醫學會(American Academy of Dermatology, AAD)指出乾癬嚴重度之定義不僅為侵犯範圍，亦考量手部、腳部、臉部或生殖部位，雖然這些部位所占體表面積小，但可能對日常生活活動造成明顯障礙[4]。

乾癬之治療方式主要為局部治療、光照治療，以及系統性治療(包括傳統藥品，如 methotrexate、ciclosporin；或生物製劑)。英國皮膚科醫師協會(British Association of Dermatologists, BAD)於 2017 年更新指引建議使用生物製劑的標準是當乾癬病人對於 methotrexate 及 ciclosporin 治療失敗(或具禁忌症或不耐受)，並對於生理、心理或社會功能有很大影響，且有以下其中的條件：(1)BSA $>$ 10% 或 PASI $\geq$ 10，(2)乾癬在局部部位嚴重，並與功能受損明顯有關[5]。

目前獲我國食品藥物管理署用於治療乾癬的生物製劑機轉包括：(1)TNF 抑制劑(tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors)：etanercept 與 adalimumab；(2)阻斷介白素(interleukin, IL)的單株抗體：作用於 IL-12/23 的 ustekinumab，以及作用於 IL-17A 的 secukinumab 與 ixekizumab；本案藥品 brodalumab 則作用於 IL-17RA。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一) WHO ATC 分類碼[6]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“brodalumab”，獲分類碼“L04AC12”，分類層級屬：Antineoplastic and Immunomodulating Agents (L)，Immunosuppressants (L04)，Immunosuppressants (L04A)，Interleukin inhibitors (L04AC)。除本品外，L04AC 層級下有 14 種成分，包括 daclizumab、basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、ixekizumab、sarilumab、sirukumab 及 guselkumab。

### (二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[7]

食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，與本案申請藥品具有相同 ATC 前 5 碼(L04AC)之 14 種成分中，經查詢有 ustekinumab、secukinumab 與 ixekizumab 於本案適應症範圍內。若以適應症查詢，

鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：乾癬」，得 163 筆許可證資料，其中與本案相關(膿疱性或中至重度，及全身性治療)者，另有 etanercept、adalimumab 與 apremilast。

### (三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢[8]

在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，鍵入關鍵字「成份名稱：ustekinumab、secukinumab、ixekizumab、etanercept、adalimumab 及 apremilast」，其中 ustekinumab、secukinumab、etanercept 及 adalimumab 已獲健保給付。而全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議(107 年 5 月)加開臨時會議已決議將 ixekizumab 納入健保給付[9]。

### (四) 中央健康保險署藥品給付規定[10]

中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-107 年版」第 8 節免疫製劑規定(8.2.4.6)對 ustekinumab、secukinumab、etanercept 及 adalimumab 用於乾癬治療之給付條件皆限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。需經事前審查核准後使用，各生物製劑的規定劑量療程請見表三。Ixekizumab 依現行生物製劑使用於乾癬治療之規定，新增劑量規範於 8.2.4.6.[9]。其他詳細內容參見全民健康保險藥品給付規定。

### (五) 具有相近治療地位之藥品

綜合 ATC 碼與適應症，與本案藥品具有相近治療地位之藥品於我國上市與健保給付的情形如下：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅摘錄成人乾癬適應症)	劑型	健保現行給付條件 <sup>a</sup>
L04AC05 ustekinumab	適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(18 歲(含)以上)。	45 mg, 90 mg	初次及 4 週後投予 45mg，之後則為 45mg q12w，且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI 25 療效。
L04AC10 secukinumab	治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者。	150 mg	第 0, 1, 2, 3, 4 週投予 300 mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300 (體重≤60kg，投予 150 mg 的劑量)且於 12 週時，須先行評估，至少

<sup>a</sup> 此處僅摘錄藥品給付規定的第 8 節免疫製劑規定(8.2.4.6)中各成分的劑量規範。



			有 PASI 25 療效。
L04AC13 ixekizumab	治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者。	80 mg	起始於第 0 週投予 160 mg，接著於第 2, 4, 6, 8, 10, 12 週投予 80 mg，之後每 4 週投予 80 mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 療效。
L04AB01 etanercept	適用於對其他全身性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 或光化療法(PUVA))無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。	25 mg, 50 mg	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 PASI 25 療效。
L04AB04 adalimumab	對其他全身性治療，包括 cyclosporine、MTX 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。	40 mg	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 PASI 25 療效。
L04AA32 apremilast	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患者。	10 mg, 20 mg, 30 mg	尚未給付。

### 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 (加拿大)	2018 年 6 月 22 日。
PBAC (澳洲)	至 2018 年 7 月 6 日止查無資料。
NICE (英國)	2018 年 3 月 21 日。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2018 年 5 月 7 日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2018 年 6 月 14 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

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

由於主要醫療科技評估組織均以 AMAGINE-1、AMAGINE-2 以及 AMAGINE-3 作為療效評估證據，故先摘要其試驗設計與療效結果，並於各評估報告章節中說明相關議題。三個臨床試驗均為雙盲的隨機分派控制試驗 (randomized controlled trial, RCT)，納入相似的受試者：18 至 75 歲、患有中至重度斑塊性乾癬至少 6 個月、且 BSA ≥ 10%、sPGA ≥ 3 及 PASI ≥ 12 的病人。病人若在之前接受過特定藥物治療<sup>b</sup>，經由沖洗期(wash-out period)後可參加試驗[11, 12]。

表四 Brodalumab 治療 12 週(誘導期)的療效結果<sup>§</sup> [11, 12]

組別 <sup>#</sup> (人數)/指標 <sup>&amp;</sup>	PASI 75	sPGA 0/1	PASI 100	sPGA 0	PSI response
AMAGINE-1 (N = 661)：達各指標的病人比率(%)					
BRO 210 mg(n=222)	83.3 <sup>†</sup>	75.7 <sup>†</sup>	41.9 <sup>†</sup>	41.9 <sup>†</sup>	60.8 <sup>†</sup>
BRO 140 mg(n=219)	60.3	53.9	23.3	23.3	53.0
PBO(n=220)	2.7	1.4	0.5	0.5	4.1
AMAGINE-2 (N = 1,831)：達各指標的病人比率(%)					
BRO 210 mg(n=612)	86 <sup>†‡</sup>	79 <sup>†*</sup>	44 <sup>†*</sup>	45 <sup>†*</sup>	68 <sup>†</sup>
BRO 140 mg(n=610)	67	58	26	26	51
USK(n=300)	70	61	22	22	55
PBO(n=309)	8	4	1	1	7
AMAGINE-3 (N = 1,881)：達各指標的病人比率(%)					
BRO 210 mg(n=624)	85 <sup>†‡</sup>	80 <sup>†*</sup>	37 <sup>†*</sup>	37 <sup>†*</sup>	61 <sup>†</sup>
BRO 140 mg(n=629)	69	60	27	27	53
USK(n=313)	69	57	19	19	52
PBO(n=315)	6	4	0.3	0.3	6

sPGA：static physician's global assessment、PSI：Psoriasis Symptom Inventory、BRO：brodalumab、PBO：placebo (安慰劑)、USK：ustekinumab。

<sup>§</sup> 與安慰劑相比時，共同主要療效指標為 PASI 75 與 sPGA 0/1；與 ustekinumab 相比時，主要療效指標為 PASI 100。

<sup>#</sup> BRO 210 mg：第 0、1、2、4、6、8 及 10 週給予 210 mg；BRO 140 mg：第 0、1、2、4、6、8 及 10 週給予 140 mg；USK：第 1 天及第 4 週給藥 1 次(體重 ≤ 100 公斤者為 45 mg，體重 > 100 公斤為 90 mg)；PBO：第 0、1、2、4、6、8 及 10 週給予皮下注射。由於 BRO 140 mg 非現行建議之劑量，故不摘錄其與對照組之統計分析結果。

<sup>&</sup> PASI 75：PASI 分數至少下降 75%；PASI 100 為完全緩解。sPGA 0/1 為幾乎清除；sPGA 0 為完全清除；PSI response：定義為 PSI 總分 ≤ 8 分(總分範圍為 0 至 32 分，分數愈高愈嚴重)，且

<sup>b</sup> 生物製劑方面，排除接受過 ustekinumab 或 IL-17 機轉藥品者，接受過其他生物製劑的沖洗期為 12 週。

沒有一個項目的分數大於 1 分。

† 與安慰劑相比,  $p < 0.001$ ; \*與 ustekinumab 相比,  $p < 0.001$ ; ‡ 與 ustekinumab 相比, 於 AMAGINE-2 的  $p=0.08$ , 於 AMAGINE-3 的  $p=0.007$ 。

表五 Brodalumab 治療自第 12 至 52 週的療效結果[11, 12]

組別 (人數) / 指標	sPGA 0/1	PASI 90	PASI 100
AMAGINE-1: 停藥期 <sup>#</sup> 與重新治療期* [達各指標的病人比率(%)]			
BRO 210 mg → BRO 210 mg (n=83)	83.1 <sup>†</sup>	78.3 <sup>†</sup>	67.5 <sup>†</sup>
BRO 210 mg → PBO (n=84)	0	0	0
BRO 140 mg → BRO 140 mg (n=59)	70.2	66.7	43.9
BRO 140 mg → PBO (n=59)	5.1	3.4	1.7
AMAGINE-2: 維持期 <sup>&amp;</sup> [達各指標的病人比率(%)]			
BRO 210 mg → BRO 210 mg (n=189)	未呈現	75 <sup>‡</sup>	56 <sup>‡</sup>
USK → USK (n=300) <sup>\$</sup>	未呈現	48	30
AMAGINE-3: 維持期 <sup>&amp;</sup> [達各指標的病人比率(%)]			
BRO 210 mg → BRO 210 mg (n=194)	未呈現	73 <sup>‡</sup>	50 <sup>‡</sup>
USK → USK (n=313) <sup>\$</sup>	未呈現	53	29

<sup>#</sup> AMAGINE-1 中, 在誘導期(0 至 12 週)達 sPGA 0/1 的病人, 重新隨機分派至 brodalumab(誘導期接受的劑量)或安慰劑。為配合現行建議之劑量療程, 統計結果此處僅摘錄誘導期與停藥期(第 12 至 52 週)均接受 BRO 210 mg 治療者, 亦即組別為 BRO 210 mg → BRO 210 mg; 對照組為誘導期使用 BRO 210 mg, 停藥期接受安慰劑者, 亦即組別為 BRO 210 mg → PBO。

\* AMAGINE-1 中, 自第 16 週開始, 病人若疾病復發(sPGA  $\geq 3$ ), 可重新接受其於誘導期使用的 brodalumab 劑量。如果病人在重新治療至少 12 週後反應不佳(sPGA  $>2$  至少 4 週或 sPGA  $\geq 3$ ), 可給予開放性的 brodalumab 每 2 週 210 mg 救援治療。結果顯示於停藥期間發生復發並重新給予病人當初於誘導期接受的 brodalumab 劑量療程 12 週後(包括每 2 週 140 mg 或 210 mg, 以下僅摘錄每 2 週 210 mg 的結果), 達 sPGA 0/1 及 sPGA 0 的病人各有 97% 及 84%。

<sup>&</sup> AMAGINE-2 與 AMAGINE-3 中, 在誘導期(0 至 12 週)接受 brodalumab 治療的病人, 於維持期治療(第 12 至 52 週)重新隨機分派至 brodalumab 4 種劑量療程(每 2 週 210 mg; 每 2 週、每 4 週或每 8 週 140 mg); 誘導期接受 ustekinumab 治療者則繼續接受治療(第 16 週給藥 1 次, 之後每 12 週給藥 1 次; 體重  $\leq 100$  公斤者給予 45 mg, 體重  $> 100$  公斤給予 90 mg); 誘導期接受安慰劑者則接受 brodalumab 每 2 週 210 mg 治療。為配合現行建議之劑量療程, 此處僅摘錄在誘導期與維持期持續接受 brodalumab 210 mg 或 ustekinumab 治療的療效結果, 亦即組別為 BRO 210 mg → BRO 210 mg 以及 USK → USK。自第 16 週開始, 病人若對重新分派的治療反應不佳(sPGA  $>2$  至少 4 週或 sPGA  $\geq 3$ ), 可給予 brodalumab 每 2 週 210 mg 救援治療(仍維持盲性); 病人若對救援治療仍反應不佳(經由至少 12 週救援治療後, sPGA  $\geq 3$  至少 4 週), 則停止試驗藥品。

<sup>\$</sup> 於 AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 中分別有 55 位及 69 位病人在持續接受 ustekinumab 治療下, 在第 16 週接受 brodalumab 每 2 週 210 mg 救援治療, 這些病人會記錄為對治療沒有反應。

<sup>†</sup> 與安慰劑相比,  $p < 0.001$ 。<sup>‡</sup> 未呈現 brodalumab 與 ustekinumab 的統計分析結果。

## (一)CADTH/pCODR (加拿大) [13]

加拿大藥物專家委員會(CADTH Canadian Drug Expert Review Committee, CDEC)於 2018 年 6 月發表之評估報告建議收載 brodalumab 210 mg 用於治療中至重度斑塊性乾癬成年病人，其為系統性治療或光照治療的候選人，並且符合以下標準(criteria)與條件(condition)：

標準：收載方式與其他已收載用於治療中至重度斑塊性乾癬的生物製劑相似。若 brodalumab 治療後 12 至 16 週後未達治療反應(治療反應之定義為至少達 PASI 75)，應停止治療。

條件：brodalumab 治療的藥品計劃費用不應超過收載於治療斑塊性乾癬之生物製劑的最便宜費用。

### 1. 建議理由

3 個 RCTs (AMAGINE-1、AMAGINE-2 及 AMAGINE-3)的結果顯示在中至重度斑塊性乾癬成年病人進行 12 週的誘導期治療後，brodalumab 210 mg 在 PASI 與 sPGA 的改善於統計及臨床上顯著優於安慰劑；AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 另顯示 brodalumab 在達到 PASI 100 的表現於統計上顯著優於 ustekinumab，AMAGINE-3 亦顯示 brodalumab 達 PASI 75 的表現顯著優於 ustekinumab。加拿大衛生部核准的產品專論(Health Canada-approved product monograph)指出在 brodalumab 治療後 12 至 16 週若未達到足夠反應，應考慮停止治療，因為反應不佳者在 16 週後繼續治療也不太可能達更好的療效結果。

AMAGINE 臨床試驗設計的限制與試驗期間短，導致在比較 brodalumab 與 ustekinumab 時，於長期療效與安全性的不確定性。目前沒有 brodalumab 與其他生物製劑的相對療效與安全性的直接證據，而間接比較(indirect treatment comparisons, ITCs)則因為納入試驗的異質性(尤其是安慰劑反應的差異)而有相當大的不確定性。

### 2. 討論議題

首先在臨床實務上，病人對生物製劑反應不佳時的一個治療策略為提升劑量。委員會認為這不適用於 brodalumab，因為加拿大衛生部建議其用於治療乾癬的唯一劑量為每 2 週 210 mg。第二，雖然 brodalumab 的藥品費用比其他參考品的收載價格便宜，但用於監測病人的額外費用(加拿大衛生部於 brodalumab 產品專論中對於自殺意念與行為的黑框警語)會抵消其費用節省部分。第三，委員會討論到與 brodalumab 治療相關的自殺風險上升會增加病人接受其他治療的需求，並結論在此背景下病人所得到的潛在助益高於潛在風險。

### 3. CDEC 考量要點

#### (1) 病人意見

病人指出現有治療未滿足的需求為病灶的完全清除，並期待有一治療可改善療效以及最小的副作用而對於心理社會及整體生活品質有所幫助。

## (2) 臨床試驗

評估報告引用 AMAGINE-1、AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 作為中至重度斑塊性乾癬病人的療效證據，相關試驗設計與結果摘錄於表四與表五，此處不贅述。評估報告指出試驗的主要限制在於 12 週以後的治療組別間(brodalumab 210 mg 與 ustekinumab)缺乏統計分析比較(AMAGINE-2 及 AMAGINE-3)，並在第 16 週以後的任何時間點均可接受救援治療(所有試驗)，故最穩健的且有用的資訊僅限於 12 週的誘導期。

不良事件數據與其他治療組別相似。最常見的不良事件包括鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛及關節痛。嚴重不良事件與因為不良事件退出試驗的整體發生率低，且在治療組別間無明顯不同。但長期的安全性數據目前限於 1 年左右。發炎的腸道疾病在接受 brodalumab 治療的病人中發生率低(於 52 週期間，每 100 個人年小於 1 個事件)，但所有試驗均排除有克隆氏症病史者。在 AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 中，接受 brodalumab 治療者共通報 13 件及 2 件與自殺相關的事件(自殺意念、行為及企圖)。加拿大衛生部核准的產品專論包含自殺意念及行為的黑框警語，但指出 brodalumab 治療與自殺的因果關係尚未建立。廠商在加拿大衛生部要求下建立了風險管理計劃以將自殺意念及行為的風險降到最低。處方者被建議處方藥品前在 Siliq 病人支持計劃(Siliq Patient Support Program)註冊、教育病人治療的助益與風險，尤其是在自殺意念與行為風險的部分；被處方的病人則是會註冊於病人支持計劃，並且提供同意書表示瞭解治療的風險。

## (3) 間接比較

評估報告納入了兩個 ITCs，一個由廠商提供，一個是經由系統性回顧搜尋到的發表文獻。兩個 ITCs 均是評估數個用於治療中至重度斑塊性乾癬的生物製劑的臨床療效(PASI 反應率)。廠商提供與發表文獻的 ITCs 分別納入 43 個及 54 個 RCTs，兩個研究皆於安慰劑反應上顯示了異質性，可能是因為試驗間病人特性的不同，其可能導致間接比較結果的偏差。兩個 ITCs 的結論大致相似，於誘導期間(10 至 16 週) brodalumab 達到 PASI 50、75、90 及 100 的相對風險(relative risk)於統計上優於 adalimumab、apremilast、etanercept、ustekinumab、infliximab 及 secukinumab；brodalumab 與 ixekizumab 則有相似的結果。但 brodalumab 相對於其他生物製劑在誘導期以後的相對療效仍然未知，安全性與生活品質數據亦未於 ITCs 中評估。

## (二)PBAC (澳洲)

至 2018 年 7 月 6 日止，查無相關評估報告資料。

## (三)NICE (英國) [14]

2018年3月發表之評估報告建議在符合以下情境時，brodalumab作為治療斑塊性乾癬成年病人之選擇：

- 為嚴重疾病，定義為PASI總分大於等於10分，以及DLQI大於10分。
- 疾病對於其他的系統性治療沒有反應，包括ciclosporin、methotrexate及PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet A radiation)，或是對這些治療有禁忌症或不耐受。
- 廠商於病人可近性方案(patient access scheme, PAS)下提供折扣。

另有相關建議如下：

- (1) 如果乾癬對於治療沒有反應，於第12週停止brodalumab治療。有反應之定義為治療開始後達PASI 75，或治療開始後達PASI 50及DLQI下降5分。
- (2) 使用PASI時，應考慮膚色及其對於PASI分數的影響，並以合適的方式進行臨床調整。
- (3) 使用DLQI時，應考慮任何生理、心理、感覺或學習障礙，或溝通困難等會影響DLQI反應的因素，並以合適的方式進行臨床調整。

委員會做此建議的理由是基於相對於安慰劑與ustekinumab，臨床試驗顯示brodalumab改善嚴重乾癬的效果更佳；當進行間接比較時，則顯示其療效與其他IL-17機轉的治療相當。

#### 1. 病人經驗

任何程度的乾癬均會影響生活的各層面(生理、心理、社會及經濟)，對病人而言，在臉部、手部、腳部及生殖部位的有效治療與可處理的副作用是重要的。

#### 2. 臨床處置

斑塊性乾癬病人於第一線可能接受局部治療，並於第二線接受光照治療。若這些治療無法控制乾癬，病人於第三線也許會接受傳統的非生物製劑系統性治療(如methotrexate、ciclosporin或acitretin)，若疾病對其反應不佳，第四線病人可能會接受的治療包括生物製劑(如adalimumab、etanercept、ixekizumab、infliximab、secukinumab或ustekinumab)、apremilast，或dimethyl fumarate，並且只要還有效，即持續使用。如果疾病對於生物製劑不再有反應，病人則會接受另一生物製劑治療。以上的治療形式會在病人生命中一直重複。但一臨床專家認為治療的轉換可能影響後續治療的效果，故在臨床實務上，醫師傾向避免換藥。當病人的疾病對於多種生物製劑、apremilast，或dimethyl fumarate沒有反應，剩下的治療選擇為最佳支持療法，通常為局部治療。

#### 3. 治療地位

廠商將brodalumab的臨床地位置於第四線治療，作為生物製劑、apremilast或dimethyl fumarate的替代治療。一位臨床專家確認這是英國國民健康服務(National Health Service, NHS)醫師最可能開立brodalumab的治療階段。

#### 4. 臨床證據

評估報告引用AMAGINE-1、AMAGINE-2及AMAGINE-3作為中至重度斑塊性乾癬病人的療效證據，相關試驗設計與結果摘錄於表四與表五，此處不贅述。

### (1) 外推性

疾病嚴重度：AMAGINE納入中度至重度的乾癬，PASI分數為12分或以上，並未對DLQI設定最低值。之前NICE評估報告是以PASI及DLQI定義嚴重與非常嚴重，其中PASI於嚴重的定義為10分或以上。一位臨床專家認為AMAGINE的病人族群符合NICE評估報告中嚴重的定義，且不預期治療反應會因為基礎期PASI分數為10分或12分而有所不同。

疾病穩定度：AMAGINE納入隨機分派前乾癬為穩定狀態至少6個月的病人，一位臨床專家解釋試驗中穩定的乾癬通常是指沒有明顯的復發而需住院治療，並建議疾病的穩定度不太可能改變治療的效果。

之前接受的治療：AMAGINE試驗中有17%至35%病人之前未接受過任何系統性治療或光照治療，這與brodalumab本次申請作為第四線治療的臨床地位不一致。臨床專家認為國際臨床試驗會由於不同國家的處方行為而納入之前未接受過治療的病人；廠商則表示在3個AMAGINE試驗中，次族群分析顯示有接受與未接受過任何系統性治療或光照治療的病人相比，兩組具有相似的PASI 75反應率。委員會指出這些分析可能不具有足夠的檢定力以測定次族群間的差異，並且之前的治療可改變後續治療的治療效果。

委員會結論認為雖然試驗中納入一些未接受過任何系統性治療或光照治療的病人，導致AMAGINE整體族群的試驗結果可能高估brodalumab的臨床療效，但試驗納入的受試者仍反映了在NHS臨床實務上會使用brodalumab治療的病人。

### (2) 療效

於第12週，相對於安慰劑及ustekinumab，接受brodalumab治療的病人在臨床與統計上顯著地更可能達到PASI 75及sPGA 0或1。

### (3) 間接比較：網絡統合分析

廠商納入59個試驗(共28,346位病人)執行基礎值(base-case)網絡統合分析將brodalumab與adalimumab、apremilast、dimethyl fumarate、etanercept、infliximab、ixekizumab、secukinumab，以及ustekinumab進行間接比較。結果顯示brodalumab達到PASI 75的反應率僅次於ixekizumab。廠商並納入了5個敏感度分析的結果：

- 敏感度分析1：納入核准劑量。
- 敏感度分析2：其中一個試驗(CLEAR：secukinumab與ustekinumab相比)的數據採用治療開始後至第16週的結果(而非第12週的結果)。
- 敏感度分析3：排除少於100位病人的試驗。
- 敏感度分析4：排除30%以上的病人接受過生物製劑治療的試驗。
- 敏感度分析5：排除基礎期PASI平均分數大於25的試驗。

實證資料審查團隊(Evidence Review Group, ERG)指出敏感度分析的結果與基礎值結果相似。委員會指出敏感度分析2納入相同的試驗數量，在試驗間的病人基礎特性顯示較少統計上的變異。基礎值結果與所有的敏感度分析均顯示brodalumab具有一致性的高排名。

廠商指出在網絡統合分析納入的49個試驗中安慰劑組的PASI反應率差異，

並探討對這些變異進行校正的影響，但仍偏好未校正的模型，因為其更適配數據。ERG同意安慰劑的PASI反應率具有相當變異，指出試驗間PASI 50的範圍為5%至33%，並解釋這些變異來自於不同試驗的設計、納入條件、之前的治療，以及其他的基礎特性，這些皆可能會影響治療與安慰劑的相對療效結果。因此ERG偏好進行過安慰劑反應率校正的分析，並對廠商的校正方式做了微小修正，結果與未校正的治療排名相同。委員會亦同意安慰劑反應率的變異存在，並認為將這些差異進行校正可減少試驗間未解釋的變異，並改善PASI反應率估計的準確性，並認為經由校正後，基於PASI反應率，brodalumab仍為名列前茅的治療。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[15]

2018年5月發表之評估報告建議收載 brodalumab 用於治療中至重度斑塊性乾癬成年患者，並對標準系統性治療(包括 ciclosporin、methotrexate 及光照治療)失敗、或對這些治療不耐受或有禁忌者。此建議考量了用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)對於 brodalumab 成本效益的幫助；並在蘇格蘭 NHS 下用藥可近性方案持續可行，或是給付價格相同或更低的條件下。

##### (1) 相對療效

AMAGINE-1、AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 作為中至重度斑塊性乾癬病人的療效證據，相關試驗設計與結果摘錄於表四與表五，此處不贅述。AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 的誘導期結果顯示 brodalumab 210 mg 的治療反應時間比 ustekinumab 快，達 PASI 75 的時間中位數分別為 4.1 週與 8.1 週。生活品質方面，AMAGINE-1 中於第 12 週達到 DLQI 0 或 1(對生活品質沒有影響)的病人比率在 brodalumab 組與安慰劑組分別為 56%與 5%。在醫院焦慮憂鬱量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)部分，相對於安慰劑，brodalumab 亦有顯著的改善情形。而在 AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 試驗，第 12 週達到 DLQI 0 或 1 的病人比率在 AMAGINE-2 的 brodalumab 組、ustekinumab 組與安慰劑組分別為 61%、44%與 4.5%；在 AMAGINE-3 則分別為 59%、44%與 7%。基礎期 DLQI $\geq$ 5 的病人中，於第 12 週的 DLQI 改善 5 分(包含)以上的比率在 AMAGINE-2 的 brodalumab 組、ustekinumab 組與安慰劑組分別為 88%、83%與 30%；在 AMAGINE-3 則分別為 87%、85%與 31%。

維持期方面，AMAGINE-2與AMAGINE-3整合分析顯示brodalumab 210 mg 與ustekinumab於第52週達sPGA 0或1的比率為65%與45%。對於接受ustekinumab 治療並且在第16週接受brodalumab 210 mg 救援治療的病人，AMAGINE-2及AMAGINE-3中分別有91% (40/44)及82% (49/60)於第52週達PASI 75。

從AMAGINE-1、AMAGINE-2及AMAGINE-3的開放性、長期延伸研究的有限數據指出療效結果可維持至5年。

##### (2) 安全性



相對安全性可從 AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 中獲得數據，此處僅說明 brodalumab 的核准劑量(210 mg)部分，於誘導期間的不良事件通報如表六：

表六 AMAGINE-2 及 AMAGINE-3：誘導期的不良事件通報

	AMAGINE-2			AMAGINE-3		
	Brodalumab (n=612)	Ustekinumab (n=300)	安慰劑 (n=309)	Brodalumab (n=622)	Ustekinumab (n=313)	安慰劑 (n=313)
不良事件	58%	59%	53%	57%	54%	49%
嚴重不良事件	1.0%	1.3%	2.6%	1.4%	0.6%	1.0%
因不良事件停止治療	1.0%	1.3%	0.3%	1.1%	0.6%	1.0%
鼻咽炎	7.4%	6.0%	4.5%	5.0%	5.1%	7.0%
上呼吸道感染	5.4%	6.7%	7.4%	5.3%	5.1%	5.4%
頭痛	5.1%	4.0%	2.9%	3.4%	3.5%	4.5%
關節痛	4.6%	3.0%	3.9%	5.8%	1.9%	3.2%
注射部位反應	1.5%	0.7%	1.0%	1.4%	3.2%	1.9%
念珠菌感染	1.6%	0.7%	0.6%	1.3%	0.3%	0.3%
嚴重感染	0.3%	0%	0.3%	0.6%	0.6%	0.3%
嗜中性白血球低下	0.2%	0.7%	0%	1.1%	0.3%	0%
憂鬱	0.3%	0.7%	0.3%	0.3%	0.3%	0.6%

由此可見在兩個試驗中，最常見的不良事件為鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛與關節痛。相對於 ustekinumab 與安慰劑，念珠菌感染在 brodalumab 的發生情形更為頻繁，但所有的事件均為輕微或中度，並無系統性的感染。另外相對於安慰劑，嗜中性白血球低下在 brodalumab 與 ustekinumab 中更為頻繁，但並未與嚴重的感染有關，且大部分的案例為輕微、短暫並具可逆性。另於 AMAGINE-2 中，有一位接受 brodalumab 210 mg 的病人有自殺企圖。

而在 AMAGINE-2 與 AMAGINE-3 的維持期，持續使用 brodalumab 每 2 週 210 mg 的不良事件<sup>c</sup>各為 403/100 人年與 397/100 人年，持續使用 ustekinumab 的不良事件則各為 413/100 人年與 376/100 人年。

### (3) 臨床療效議題

#### A. 臨床試驗

AMAGINE 試驗的維持期間，brodalumab 210mg 劑量是每 2 週評估一次，雖然此為核准劑量，但歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)認為這是研究限制，因為並未探討減少 210 mg 給藥頻率的維持效果。

AMAGINE 試驗並未要求病人需要先經過傳統的系統性治療失敗、或對其無法耐受或是具禁忌症，故試驗族群比廠商的申請地位更為廣泛。AMAGINE-2 及

<sup>c</sup> 每 100 個人年發生的暴露校正事件比率 [exposure-adjusted event rate per 100 patient-years (n/Patient-yr\*100)]

AMAGINE-3中，各有76%及68%病人接受過系統性治療或光照治療；並且各有25%及29%病人接受過生物製劑治療。SMC臨床專家指出在傳統系統性治療之後，TNF拮抗劑是最常使用的第一線生物製劑，接著為ustekinumab、secukinumab及ixekizumab。次族群分析指出brodalumab的治療效果在接受過與未接受過系統性治療(或生物製劑)的病人相似。另外在AMAGINE-2及AMAGINE-3的維持期，有限的數據顯示在ustekinumab治療失敗後給予brodalumab救援治療可使大部分病人於第52週達到PASI 75。

次族群分析亦發現相對於體重小於100公斤者，brodalumab在大於100公斤病人的治療效果較低，歐洲公共評估報告(European Public Assessment Report)指出廠商會執行上市後臨床研究(post-authorisation clinical study)以建立非常高體重者的理想治療劑量。

對於在誘導期有治療反應的病人，AMAGINE-1的停藥與重新治療期結果顯示停止治療所造成的反應率下降與重新治療的療效。一開始有治療反應並於第12週重新隨機分派至安慰劑組的病人，經歷了中位數為期8.1週的反應不佳情形，並需要中位數為期4週的重新治療以回到治療反應，因此需要時治療(on-demand treatment)並非實際的選項。藥品特性說明(Summary of Product Characteristics, SPC)指出對於治療12至16週後沒有反應者應考量停止治療，但有些一開始有部分反應者可能在16週後持續接受治療會有後續的改善。

## B. 網絡統合分析

由於相對比較數據僅限於ustekinumab，廠商呈現了納入54個試驗的貝氏網絡統合分析結果，針對中至重度的斑塊性乾癬病人，將brodalumab與其他生物製劑(adalimumab、etanercept、infliximab、ixekizumab、secukinumab與ustekinumab)及apremilast進行比較。相對療效是採用PASI不同程度的反應率。網絡統合分析結果指出相對於adalimumab、apremilast、etanercept及ustekinumab，brodalumab(核准劑量)更為有效，其並與infliximab、ixekizumab與secukinumab療效相似。由於試驗間的異質性而進行敏感度分析，得到相似的結果。但有數個研究限制會對這些結果造成影響，例如目標族群比廠商本次申請的地位更廣；網絡統合分析僅比較誘導期治療，並且沒有比較安全性或健康相關生活品質的數據。

## C. 其他議題

Brodalumab可提供病人另一種生物製劑治療選擇，但其每2週一次皮下注射的間隔時間短於其他生物製劑(尤其在維持期)，包括ustekinumab、secukinumab、ixekizumab與infliximab。Brodalumab的安全性數據是在免疫調節劑之範圍內，但SPC指出自殺意念及行為，包括自殺完成，已被接受brodalumab治療的病人通報。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	psoriasis
<b>Intervention</b>	brodalumab
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	納入條件：隨機分派對照臨床試驗、系統性文獻回顧及統合分析研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 21 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

### A. PubMed 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 142 篇。經標題與摘要閱讀共得 13 篇文獻，其中臨床試驗及其整合分析研究共 7 篇，系統性文獻回顧或統合分析研究共 6 篇。

#### a. 臨床試驗

AMAGINE 系列試驗[11, 12]的設計與結果已於前述；2個臨床試驗所使用的 brodalumab 劑量不同於現行核准劑量<sup>d</sup>，故不贅述；另外還有1個納入日本病人的臨床試驗，以雙盲期與開放性延伸期的結果發表2篇文獻，說明如下：

一個雙盲、以安慰劑為對照的第二期 RCT，納入 20 至 70 歲、患有 6 個月以上的斑塊性乾癬、PASI ≥ 12、BSA ≥ 10%，並接受過光照治療或系統性治療(或為這些治療的候選人)。病人以隨機分派至安慰劑(n=38)或 brodalumab 70 mg (n=39)、140 mg (n=37)，及 210 mg (n=37)：接受 brodalumab 治療者，於基礎期、第 1、2、4、6、8 及 10 週給予皮下注射。完成 12 週治療者可進入為期 52 週的開放性延伸試驗。為配合仿單核准劑量，僅摘錄 brodalumab 210 mg 的結果。結果顯示 brodalumab 210 mg 及安慰劑於第 12 週達 PASI 75 比率分別為 94.6% 及

<sup>d</sup> 一篇為開放性、單一組別第三期臨床試驗，納入 12 位患有廣泛性膿疱型乾癬(generalized pustular psoriasis, GPP)及 18 位患有 BSA > 80% 乾癬性紅皮症(psoriatic erythroderma, PsE)的日本病人。Brodalumab 療程為第 1 天、第 1 週及第 2 週給予 140 mg，之後每 2 週給予 140 mg 至第 52 週；於第 4 週可視疾病情形(GPP 的膿疱症狀為中至重度，PsE 未達 PASI 50)將劑量增加至 210 mg，但劑量增至 210 mg 者不能回復至接受 140 mg [16]。另一篇為開放性的第二期臨床試驗，探討 brodalumab 的長期療效與安全性(120 週)。181 位病人進入延伸期試驗，一開始病人均接受 brodalumab 每 2 週 210 mg 治療，但後來計畫書修改為體重低於(包含)100 公斤者，降低劑量為每 2 週 140 mg，若反應不佳再增加為每 2 週 210 mg[17]。

7.9%、達 PASI 90 比率分別為 91.9%及 2.6%，達 PASI 100 的比率分別為 59.5%及 0%；另達 sPGA 0 或 1 分別為 94.6%及 5.3%，達 DLQI 0 或 1 分別為 56.8%及 8.8%。安全性方面，於 12 週治療期間，brodalumab 210 mg 組及安慰劑組各有 73.0%及 44.7%病人發生任一不良事件，各有 2.7%及 2.6%病人發生嚴重不良事件。接受 brodalumab 210 mg 治療者，最常見的不良事件有鼻咽炎(10.8%)、腹瀉(8.1%)及毛囊炎(5.4%) [18]。共 145 位病人完成 12 週治療，進入為期 52 週的開放性延伸試驗，原接受 brodalumab 140 mg 及 210 mg 者繼續接受原劑量治療，原接受安慰劑或 brodalumab 70 mg 者則分別接受 brodalumab 140 mg 或 210 mg 治療。依據仿單核准劑量，應分析雙盲期及開放期均接受 brodalumab 210 mg 治療者的結果，但此文獻僅呈現開放期接受 brodalumab 140 mg 或 210 mg 治療的結果，亦即兩組均包含雙盲期接受 brodalumab 70 mg 或安慰劑者，故不贅述[19]。

#### b. 臨床試驗之整合分析

1 篇研究整合在 AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 中接受過生物製劑治療的中至重度斑塊性乾癬病人並進行分析。Brodalumab 210 mg 組與 ustekinumab 組分別有 27%(334/1,236)與 26%(159/613)之前接受過生物製劑治療，其中 88%接受過 TNF 抑制劑；並各有 45% (150/334)與 39% (62/159)的病人之前有生物製劑治療失敗的經驗。失敗的定義包括對治療沒有反應、隨時間而失去療效(例如對藥品產生抗體)，或是對治療產生不耐受性。結果顯示於第 12 週，brodalumab 210 mg 組達 PASI 100 的比率在接受過與未接受過生物製劑治療者分別為 40.9%及 39.5%，ustekinumab 組則分別為 21.1%及 17.0%。而對於之前生物製劑治療成功與失敗的病人，brodalumab 210 mg 組達到 PASI 100 的比率分別為 41.7%與 32.0%，ustekinumab 組則分別為 21.1%及 11.3% [20]。

#### c. 系統性文獻回顧或統合分析

統合分析文獻共 6 篇，其中 4 篇以療效為主題，1 篇以念珠菌感染為主題，還有 1 篇文獻同時探討療效與安全性。

##### (a) Brodalumab 之療效

2篇統合分析研究的結果呈現是以安慰劑作為參考品[21, 22]，未將各治療進行間接比較，故不贅述；另有3篇統合分析研究則是將用於治療乾癬的藥品之間進行間接比較(以下均僅摘錄已納入我國健保給付的生物製劑)，說明如下。

- The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis[23]

這個研究將文獻進行系統性回顧後納入54個臨床試驗，先將EMA核准並由NICE建議的藥品劑量療程進行基礎值分析(base-case analysis；41個試驗，n=17,959)，再納入其他的核准劑量進行敏感度分析(54個試驗，n=25,838)。研究將試驗間的安慰劑反應差異進行校正後，執行網絡統合分析顯示中至重度斑塊性乾癬病人經過誘導期治療，以ixekizumab及brodalumab最為有效，其次為secukinumab。相關統計分析結果如表七：

表七 Brodalumab與其他生物製劑的療效比較結果(一)

Brodalumab 210 mg vs. 參考品 RR <sup>e</sup> (95% Credible Interval, CrI)			
PASI反應率	PASI 100	PASI 90	PASI 75
Ixekizumab	0.99 (0.84至1.18)	0.99 (0.92至1.09)	1.00 (0.96至1.04)
Secukinumab	1.33 (1.12至1.59)	1.16 (1.07至1.28)	1.08 (1.03至1.13)
Ustekinumab	2.11 (1.76至2.6)	1.53 (1.37至1.72)	1.25 (1.18至1.34)
Adalimumab	2.38 (1.94至3.04)	1.64 (1.46至1.91)	1.31 (1.22至1.42)
Etanercept	8.28 (6.17至11.29)	3.74 (3.07至4.61)	2.2 (1.94至2.53)
Ustekinumab：劑量為45 mg；Etanercept：每週50 mg；其他生物製劑均為核准劑量。			

- Comparative Effectiveness of Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis[24]

此研究將文獻進行系統性回顧後納入34個臨床試驗，將各藥品的核准劑量療程進行網絡統合分析，結果顯示中至重度斑塊性乾癬病人經過誘導期治療後(10至16週)，brodalumab在統計上顯著優於ustekinumab、adalimumab與etanercept；與ixekizumab及secukinumab則無統計上顯著差異。

表八 Brodalumab與其他生物製劑的療效比較結果(二)

	PASI 75	PASI 90
Ixekizumab相對於brodalumab達療效指標的RR (95% Confidence Interval, CI)		
Ixekizumab	1.03 (0.91 至 1.25)	1.07 (0.8 至 1.60)
Brodalumab相對於其他生物製劑達療效指標的RR (95% CI)		
Secukinumab	1.13 (0.92 至 1.32)	1.29 (0.85 至 1.80)
Ustekinumab	1.24 (1.01 至 1.45)	1.54 (1.02 至 2.12)
Adalimumab	1.15 (1.02 至 1.34)	1.74 (1.07 至 2.77)
Etanercept	1.81 (1.45 至 2.19)	2.94 (1.91 至 4.17)
Ustekinumab：體重≤100 公斤者給予 45 mg，體重>100 公斤給予 90 mg；Etanercept：每週100 mg；其他生物製劑均為核准劑量。		

- Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a networkmeta-analysis (Review)[25]

此研究將文獻進行系統性回顧後納入74個臨床試驗(n=35,454)執行網絡統合分析<sup>f</sup>，先包含各藥品的所有劑量療程，之後再將不同的劑量療程進行敏感度分析。網絡統合分析結果顯示中至重度斑塊性乾癬病人經過誘導期治療後(12至16週)，brodalumab的療效在統計上顯著優於ustekinumab、adalimumab

<sup>e</sup> RR：風險比(risk ratio)或相對危險(relative risk)，於本報告之意義為更高的機率達到療效指標。

<sup>f</sup> 納入統合分析的試驗數量依不同療效指標而異：PASI 75、PASI 90 及 PGA 0/1 分別納入 64 個、58 個及 56 個臨床試驗。

與etanercept；與ixekizumab及secukinumab則無統計上顯著差異，相關統計結果如表九。該研究表示執行敏感度分析得到相似的結果。

表九 Brodalumab與其他生物製劑的療效比較結果(三)

	PASI 75	PASI 90	PGA 0或1
其他生物製劑相對於brodalumab達療效指標的RR (95% CI)			
Ixekizumab	1.21 (0.88至1.68)	1.22 (0.92至1.62)	1.05 (0.67至1.64)
Secukinumab	1.09 (0.81至1.46)	1.04 (0.82至1.33)	1.01 (0.66至1.54)
Brodalumab相對於其他生物製劑達療效指標的RR (95% CI)			
Ustekinumab	1.10 (0.89至1.36)	1.28 (1.10至1.48)	1.33 (0.98至1.81)
Adalimumab	1.45 (1.03至2.05)	1.71 (1.08至2.71)	1.79 (1.14至2.79)
Etanercept	1.54 (1.18至2.02)	2.36 (1.83至3.04)	2.03 (1.40至2.96)

#### (b) Brodalumab 之安全性

1 篇文獻進行系統性回顧探討乾癬或乾癬性關節炎病人接受 IL-17A 機轉生物製劑治療(secukinumab、brodalumab、ixekizumab)對於念珠菌感染的影響。Secukinumab、brodalumab 與 ixekizumab 各納入 13 個(n=4,771)、8 個(n=4,431)與 5 個(n=4,113)試驗，這些試驗納入的對照組有 etanercept (n=1,065)、ustekinumab (n=613)與安慰劑(n=2,323)。結果顯示念珠菌感染的通報於 secukinumab、brodalumab 與 ixekizumab 分別為 1.7%、4.0%與 3.3%；對照組中的 etanercept、ustekinumab 與安慰劑則各為 0.8%、2.3%與 0.3%。雖然 IL-17A 治療的念珠菌感染發生率僅稍較高，但接受此類機轉治療者應監測其黴菌感染並於必要時進行治療[26]。

另 1 篇研究將文獻進行系統性回顧後納入 74 個臨床試驗(n=35,454)執行網絡統合分析<sup>g</sup>，其納入各藥品的所有劑量療程，之後再將不同的劑量療程進行敏感度分析。網絡統合分析結果顯示經過誘導期治療後(12 至 16 週)，brodalumab 的不良事件與嚴重不良事件在統計上與 ustekinumab、adalimumab、etanercept、ixekizumab 及 secukinumab 均無顯著差異[25]。

#### B. Embase 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 519 篇。經標題與摘要閱讀，排除重複之文獻，無其他相關之文獻。

#### C. Cochrane 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 53 篇。經標題與摘要閱讀，排除重複之文獻，無其他相關之文獻。

<sup>g</sup> 納入統合分析的試驗數量依不同指標而異：不良事件與嚴重不良事件各納入 54 個及 60 個臨床試驗。

## (五)建議者提供之資料

### 1. 建議健保給付規範

建議者提出之健保給付規範與目前其他已收載用於乾癬治療的生物製劑相同，劑量療程為首次皮下注射 brodalumab 210 mg，接著於 1 週後、2 週後給藥，之後再每 2 週給藥一次。

### 2. 參考文獻

建議者提供 2 篇文獻，分別是以 ustekinumab 為參考品進行直接比較的臨床試驗(AMAGINE-2 與 AMAGINE-3)以及 brodalumab 的第三期臨床試驗回顧，相關結果均於前面章節敘述。

### 3. 參考品比較

建議者選取 ustekinumab 與 secukinumab 作為參考品。建議者說明 ustekinumab 作為參考品的理由為具有直接比較試驗，並且為近年來最多病人使用或使用量最多的藥品；而以 secukinumab 作為參考品理由為具有間接比較試驗，但建議者並未提供相關文獻。查驗中心則是在文獻搜尋中查詢到 3 篇治療乾癬之生物製劑治療的間接比較研究，相關設計與結果已於前述。

## 四、療效評估結論

### (一) 主要醫療科技評估組織給付建議

CADTH、NICE 及 SMC 評估報告皆建議給付 brodalumab 用於治療斑塊性乾癬。疾病嚴重度方面，CADTH 及 SMC 之收載條件為中至重度，NICE 則另行定義收載標準為嚴重疾病(PASI ≥ 10 及 DLQI > 10)。

### (二) 臨床治療地位與療效參考品

#### 1. 臨床治療地位

依據我國健保給付生物製劑用於乾癬治療之規定、其他國際主要醫療科技評估組織評估報告及相關指引，本報告建議 brodalumab 的臨床治療地位與其他生物製劑相同，用於治療經光照治療及其他的系統性治療無效的病人。

#### 2. 療效參考品

目前納入我國健保給付用於乾癬治療之生物製劑為 etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab，以及 ixekizumab；其中已有 RCTs 將 brodalumab 與 ustekinumab 進行直接比較；secukinumab 與 ixekizumab 則與本案藥品具有相似的作用機轉；另有統合分析將 brodalumab 與這 5 個生物製劑進行間接比較。考量 brodalumab 建議的給付條件與其他生物製劑相似，ustekinumab、secukinumab、etanercept、adalimumab 及 ixekizumab 皆為合適參考品。

### (三) 臨床相對療效實證與安全性

#### 1. 相對療效

##### (1) 直接比較

二項 brodalumab 與 ustekinumab 進行的直接比較試驗，分別為 AMAGINE-2 及 AMAGINE-3。於誘導期，結果顯示 brodalumab 210 mg 及 ustekinumab 於第 12 週達 PASI 100(主要療效指標)的比率在 AMAGINE-2 分別為 44% 及 22%，在 AMAGINE-3 分別為 37% 及 19%，均達統計上顯著差異。維持期方面，分別持續接受 brodalumab 210 mg 及 ustekinumab 的病人，於第 52 週達 PASI 100 的比率在 AMAGINE-2 各為 56% 及 30%，在 AMAGINE-3 各為 50% 及 29%，但試驗未呈現統計分析結果。此外，試驗中 ustekinumab 依體重給予不同劑量(體重≤100 公斤及>100 kg 者分別給予 45 mg 及 90 mg)，但我國健保給付規定為投予 45mg。

##### (2) 間接比較

依據 CADTH 評估報告認為 brodalumab 在達 PASI 反應率的相對風險於統計上優於 adalimumab、etanercept、ustekinumab 及 secukinumab；brodalumab 與 ixekizumab 則有相似結果。NICE 則認為 brodalumab 達 PASI 75 反應率僅次於 ixekizumab。SMC 亦認為相對於 adalimumab、etanercept 及 ustekinumab，brodalumab 更為有效，並與 ixekizumab 與 secukinumab 的療效相似。但這些間接比較僅分析誘導期治療，並且沒有比較安全性或健康相關生活品質的數據。

本報告經文獻查詢到 3 篇研究執行 brodalumab 與其他生物製劑進行統合分析的間接比較。3 個研究均顯示 brodalumab 的相對療效於統計上優於 adalimumab、etanercept 及 ustekinumab，並且與 ixekizumab 的療效無統計上顯著差異。在與 secukinumab 比較方面，其中 2 個研究認為 brodalumab 與 secukinumab 的療效無統計上顯著差異，1 個研究則認為 brodalumab 的療效於統計上優於 secukinumab。

#### 2. 相對安全性

AMAGINE-2 及 AMAGINE-3 中，brodalumab 與 ustekinumab 的不良事件及嚴重不良事件的發生情形相似。Brodalumab 最常見的不良事件包括鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛及關節痛。相對於 ustekinumab，念珠菌感染在 brodalumab 的發生情形更為頻繁，但所有的事件均為輕微或中度，並無系統性的感染。Brodalumab 長期的安全性數據目前限於 1 年左右。另外，加拿大衛生部核准的 brodalumab 產品專論包含自殺意念及行為的黑框警語，但指出 brodalumab 治療與自殺的因果關係尚未建立。廠商在加拿大衛生部要求下建立了風險管理計劃以將自殺意念及行為的風險降到最低。

### (四) 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大及英國病人意見以彌補現有醫療倫理議



題不足之處。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2018 年 6 月 29 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2018 年 3 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)於 2018 年 5 月公告其醫療科技評估報告。
電子資料庫	於 CRD/Cochrane/PubMed 查獲 3 篇研究文獻。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [13]

CADTH 加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2018 年 6 月公布 brodalumab(以下簡稱本品)共同藥物審查報告(Common Drug Review, CDR)，在調整廠商經濟模型重新分析後，設定願付閾值 (willingness-to-pay threshold) 在每獲得一個生活品質生命年 (quality-adjusted life-year, QALY) 需付出 \$50,000 元 (加幣) 的前提下，分析結果指出本品約有 70.5% 的機率具有成本效益，然因缺乏本品與其他相關生物製劑相對療效的證據，又 CDR 於分析中無從考量與其他生物製劑廠商協商後之價格，因此本品真實的成本效益具有不確定性，故建議有條件的收載給付本品做為符合資格進行系統性治療或照光治療之中度至重度斑塊狀乾癬成人患者治療用藥。CDEC 針對本

品所陳述之給付條件及前提、經濟評估及其他相關意見評論摘要重點如下：

### (1) 給付條件

- 給付方式同其他用以治療中度至重度斑塊狀乾癬成人患者的其他生物製劑。
- 在接受本品治療 12 至 16 週後若未產生反應，應停止治療。

### (2) 給付前提

本品的給付價格不應超過目前已核准用於治療相同適應症之最便宜的生物製劑。

### (3) 經濟評估

廠商遞交一份以馬可夫狀態轉移模型 (Markov state-transition model) 為基礎進行的成本效用分析，其目標族群為成人乾癬患者，其介入策略為本品，比較策略為現行可用之治療，包括 ixekizumab、secukinumab、etanercept、infliximab (包含 Remicade 以及後續的生物相似性藥品 (biosimilars))、adalimumab、ustekinumab 以及最佳支持性療法 (best supportive care, BSC)。治療效果參數來源為未發表的藥物間接比較研究，並假設所有生物製劑的停用率均相同且可維持治療效果 10 年，另不良反應的影響則未於模型中考慮。而在基線與乾癬面積暨嚴重度指數 (Psoriasis area severity index, PASI) 的效用值資料則引用自 AMAGINE-1 臨床試驗。相關成本納入藥物、行政管理、醫師診療以及實驗室檢查等費用。

廠商所提供之分析結果顯示，相較於 infliximab、secukinumab、ustekinumab、etanercept 以及 adalimumab，本品的成本較低且可獲得更較多的 QALY；相較於 BSC，本品可獲得更多的 QALY 但也需付出更高的成本，估計本品之遞增成本 (incremental cost) 為 \$118,741 元 (加幣)；相較於本品，ixekizumab 可獲得更多的 QALY 但也需付出更高的成本，估計 ixekizumab 之遞增成本為 \$6,948,457 元 (加幣)。

針對廠商的經濟分析，CDR 提出下研究限制：

- 由於廠商所委託進行的間接比較研究未對各研究間的異質性進行控制，故使得間接比較之短期療效結果存在不確定性。此外，廠商的資料亦缺乏 RCT 的長期相對療效數據，故長期療效結果參數亦存在不確定性。
- 未有針對需要額外生物治療的族群而進行之研究 (例如：對其他生物治療失敗或具不耐受性，或對治療抗性之患者)。
- CDR 不支持建議者設定臨床療效可維持 10 年且不會有任何效果減弱的假

設。另在模型架構均已固定之情況下，即使重新分析亦無法探究該假設可能產生的影響。

- 該分析是以比較品的給付價為基礎進行分析，但若是各生物製劑有各自設定風險分攤計畫（product listing agreements），那麼分析的結論就不會成立。

CDR 將 BSC 自分析中移除後重新進行分析，結果顯示相較於 adalimumab，本品可獲得更多的 QALY 卻也需付出更多的成本，其遞增成本效益比值（incremental cost-effectiveness ratios, ICER）為每獲得一個 QALY 需多付出 \$42,981 元（加幣），在設定願付閾值為每獲得一個 QALY 需多付出 \$50,000 元（加幣）的前提下，本品有 70.5% 的機率具成本效益。然同前段所述，由於模型架構均已固定，CDR 無法探究治療效果減弱所造成之影響，另廠商所提交的資料中缺乏本品與其他生物製劑相對療效之證據，且 CDR 又無從考量與其他生物製劑廠商協商後之價格，故 CDR 強調對於分析結果的詮釋需謹慎，因為本品真實的成本效益具有其不確定性。

## 2. PBAC（澳洲）

至 2018 年 6 月 29 日止，查無澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）對 brodalumab 進行中度至重度乾癬成人患者治療之相關經濟評估資料。

## 3. NICE（英國）[14]

英國國家健康及照護卓越研究院（National institute for health and care excellence, NICE）在 2018 年 3 月發布 brodalumab（以下簡稱本品）用於治療中度至重度乾癬成人患者之科技評估指引（Technology appraisal guidance 511），指引中提及在與其他生物治療、apremilast 以及 dimethyl fumarate 等治療選項相比，本品通常更具有成本效益。考量上述因素，NICE 認為本品可作為對於其他系統性生物治療無效之嚴重乾癬症患者的另一治療選擇，故建議有條件收載給付本品。NICE 針對本品所陳述之給付條件、經濟評估及其他相關意見評論摘要重點如下：

### (1) 給付條件

- 重度乾癬的定義為乾癬面積暨嚴重度指數（Psoriasis area severity index, PASI）為 10 或更高，且皮膚學生活品質量表（Dermatology Life Quality Index, DLQI）分數超過 10，以及
- 該疾病對於其他系統性治療無效，包括 ciclosporin、methotrexate 以及 PUVA（psoralen 與長波 UVA）等治療，或對於上述治療選項具禁忌或具不耐受性，以及

- 廠商須提供病人可近性方案，予以藥價折扣。

若患者進行治療 12 週後乾癬症狀未有明顯改善，則停止使用本品；而未有明顯改善之相關定義如下：

- 經 12 週治療後需有 PASI 75 的療效（即有 75% 的皮膚獲得改善），或
- 經 12 週治療後需有 PASI 50 的療效（即有 50% 的皮膚獲得改善），且 DLQI 需降低 5 點

在使用 PASI 分數時，醫護專業人員應考慮膚色如何影響 PASI 評分，並適時為患者進行合適的臨床調整；而在使用 DLQI 時，醫護專業人員應考慮生理、心理、感官、學習障礙或溝通困難等任何可能影響 DLQI 作答的因子，並適時為患者進行合適的調整。

## (2) 經濟分析

廠商建立了一個馬可夫狀態轉移模型，用以評估本品的成本效益，廠商假設本品可改善生活品質，但不會延長壽命。該模型由四種健康狀態所構建而成，分別為誘導期、維持期、最佳支持性治療期和死亡，所有患者均自誘導期進入模型，並進行一線治療。在誘導期結束後，若患者的 PASI 達 75，則可自模型中的誘導期轉至維持期。自維持期開始，設定部分患者可因任何原因停止治療，並允許進行下一線治療。而 PASI 未達 75 的患者，則直接進入下一線治療的誘導期。患者可在任一線治療後或是在一連串積極治療卻未有良好治療反應的狀況下進入最佳支持性治療期，另患者可隨時進入死亡期。

包含本品，廠商共納入 9 種不同的藥品，每一治療排序皆有 4 種不同藥品所組成，組成規則如下：

- 治療排序一：設定有本品、任一種生物製劑（包括 adalimumab、etanercept、infliximab、ixekizumab、secukinumab 或 ustekinumab）、apremilast 或 dimethyl fumarate 等九種治療選擇。
- 治療排序二：設定為 ustekinumab，但若是在 ustekinumab 已做為治療排序一的狀況下，則改以 adalimumab 作為治療排序二。
- 治療排序三：設定為 secukinumab，但若是在 secukinumab 已做為治療排序一的狀況下，則改以 adalimumab 作為治療排序三。
- 不論任何的治療排序，治療排序四皆設定為最佳支持性療法。

NICE 同意上述治療排序已大致反映目前所認可用於乾癬的生物治療指引以及 NHS 的臨床執行現況。

廠商於模型中設定各種治療之治療停止率均相同、不同線別治療皆具同等療效、提高乾癬患者的死亡風險等假設，NICE 雖認為上述假設皆有不甚合理的地方，如：各種治療應使用各種治療專屬之治療停止率、越後線的治療其產生之治療效果應越差以及提高死亡風險會影響每位患者於模型中的存活時間。然經討論上述因素目前均無更穩健的數據解決上述問題，故同意廠商於模型中的假設。另在效用值的參數選擇上，廠商使用 AMAGINE-1 試驗中的數據，將 DLQI 分數進行校正後作為模型中效用值的數據來源，然而因 ERG 校正後的 EQ-5D 分數對於模型的適合度較佳，故 NICE 認為校正後的 EQ-5D 分數較 DLQI 分數更適合作為模型中效用值代表。在成本估算方面，ERG 認為廠商在成本的計算上具有瑕疵，如：應以兩劑作為本品的計算單位，因本品的包裝為兩劑且無法分開；對於原治療沒有反應而接受其他治療的患者應有其成本支出，然廠商認為該成本已包含在最佳支持性療法的費用中；以及廠商沒有將 dimethyl fumarate 的額外監測成本納入計算等。經 ERG 將上述缺漏參數進行調整並重新納入模型後，NICE 認為 ERG 對於成本參數的調整是適當的。

NICE 認為雖然乾癬的治療排序確實反映了臨床執行現況，但可能會因此導治本品成本效益估計的錯判，主要是因為廠商在分析時僅納入有限的治療排序以及限制各藥品進行治療的順序。NICE 提及在一個治療排序中任意移動某治療的臨床地位後，就會影響成本效益的評估。在理想的狀況下，NICE 期待看到所有合理的治療排序均可完整地納入模型中進行分析，於分析時考慮不同的臨床地位以及治療排序之藥物種類。此外，NICE 提及 ERG 在其基礎值分析因有進行個別治療與最佳支持性療法的比較，而這樣的分析有助於在決策時考量個別治療與最佳支持性療法之間的比較，並可說明包含在治療排序中不具成本效益之比較品的潛在偏差。

NICE 參考廠商於基礎值分析所進行包含本品的治療排序以及不含本品的其他治療排序的比較結果，結果顯示與其他治療排序相比，包含本品的治療排序佔有優勢 (dominated) (意即更具療效且成本更低) 或是其遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratios, ICER) 為每額外獲得一個生活品質校正年 (quality-adjusted life year, QALY) 需多付出小於 25,000 英鎊。NICE 隨後考慮 ERG 基礎值分析的結果，該分析將個別治療與最佳支持性療法進行比較，因為廠商的模型中可能存有潛在影響成本效益估計的因子。ERG 基礎值分析採用安慰劑校準 (placebo-adjusted) 之網絡統合分析，針對模型基線的 EQ-5D 以及成本假設進行校正，所有的校正都為 NICE 所認可接受。ERG 的分析結果也顯示本品為具有成本效益的治療選項。在廠商與 ERG 的分析結果具相似性的狀況下，NICE 認為模型的估計結果是可信的。最終，NICE 的結論為建議收載本品做為對於其他系統性治療無效，包括 ciclosporin、methotrexate 以及 PUVA (psoralen 與長波 UVA) 等治療，或對於上述治療選項具禁忌或具不耐受性的慢性重度乾癬患者另一治療選項。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish medicines consortium, SMC) 於 2018 年 5 月發布第 1283/17 號建議報告，報告中指出相較於安慰劑及替代白細胞介素抑制劑 (alternative interleukin inhibitor)，brodalumab (以下簡稱本品) 改善中度至重度的乾癬症狀較佳，又考量廠商所提供本品的用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 可改善本品的成本效益，故建議有條件收載給付本品。SMC 對於本品之給付條件、經濟評估以及相關意見之評論陳述如下：

- 給付條件：對於其他標準系統性治療無效 (包括 ciclosporin、methotrexate 以及光療等治療)，或對於上述治療選項具禁忌或具不耐受性的慢性重度乾癬患者。
- 經濟分析

廠商遞交成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 以及最小成本分析 (cost-minimisation analysis, CMA) 供 SMC 進行審查。在 CUA 的部分，介入策略為 brodalumab (以下簡稱為本品)，比較策略為 adalimumab、etanercept 以及 ustekinumab；在 CMA 的部分，介入策略為本品，比較策略為 ixekizumab 以及 secukinumab。目標族群設定為先前接受系統性治療失敗，或是不能接受系統性治療之中度至重度乾癬患者。

廠商使用馬可夫狀態轉換模型 (Markov state-transition model) 進行 CUA，分析期間設定為 5 年，模型週期設定為 2 週。該模型由 4 種治療相關狀態所組成，包括：誘導期、維持期、最佳支持性治療期以及死亡。患者均於誘導期階段進入模型，並根據接受誘導治療後所產生的乾癬面積暨嚴重度指數 (Psoriasis area severity index, PASI)，分配至各自所屬的維持期。另外經誘導治療後未有良好反應者，即 PASI 未達 75% 者，則進入最佳支持性治療期。治療後具有持續反應之患者，可持續處於維持期狀態，直至治療中止或死亡。在維持期階段，模型設定每年的停止治療率；在最佳支持性治療期階段，設定患者接受安慰劑的治療，相關數據來自網絡統合分析，並接受非生物製劑的支持性療法，直到模型模擬期間結束或是死亡。另 CMA 的分析亦是基於相同的模型，但假設每一種藥物的治療效果均相同。

廠商進行了網絡統合分析，模型中相關藥物反應的臨床數據均引用自該分析結果。效用值相關數據取自於 AMAGINE-1 臨床試驗，並以英國的資料庫為基礎進行相關分數轉換。這些效用值分數因 PASI 反應的差異而有所不同。由於模型中假設各治療間的安全性相似，因此在模型的基礎值分析中不考慮不良事件所產生之成本以及效用值的降低。

模型中納入藥費、監測費用以及最佳支持性治療的相關成本。藥物使用的參數設定均與臨床研究數據相同。最佳支持性治療的數據則以回溯性觀察性研究數據進行模擬。不良事件的成本另於情境分析中呈現。

廠商提交了一份用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS)，經用藥可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group) 評估為可在蘇格蘭 NHS 實施。secukinumab 以及 ixekizumab 亦各有所屬之 PAS，在 SMC 決策的過程中，皆使用 PAS 的藥品折扣價進行相關估計。

在 CUA 的分析結果部分，廠商提出以本品分別與 adalimumab、etanercept 以及 ustekinumab 兩兩成對比較的遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratios, ICER)。在不考慮 PAS 的前提下，相較於 ustekinumab，本品每額外獲得一個生活品質校正年 (quality-adjusted life year, QALY) 需多付出£116,333 元；相較於 etanercept，本品每額外獲得一個 QALY 需多付出£59,635 元；相較於 adalimumab，本品每額外獲得一個 QALY 需多付出£89,329 元。在此基於廠商商業機密，SMC 無法呈現納入 PAS 後的 ICER 值供參。

在 CMA 的分析結果部分，廠商比較本品與 secukinumab 以及 ixekizumab 的所需成本，在相關治療效果皆假設為相等的前提下，相較於 secukinumab，本品需多付出£1,315 元進行治療；相較於 ixekizumab，本品需多付出£1,489 元進行治療。上述分析並未呈現 secukinumab 以及 ixekizumab 各自所屬之 PAS 所產生的影響，然在 SMC 實際決策的過程中則有被考慮。同前所述，基於廠商機密，在此無法呈現以 PAS 為基礎所估算之結果。

在 CUA 的部分，廠商有提供單因子敏感度分析與情境分析。在本品與 ustekinumab 的敏感度分析結果顯示，影響分析結果的主要因子為治療效果 (efficacy) 與效用 (utility) 指標。在未考量 PAS 的前提下，以 ustekinumab 治療效果數據的 95% 信賴區間之上限，或是假設接受最佳支持性治療的患者有 65% 達到 PASI 50 等狀況進行分析，結果分別顯示本品每額外獲得一個 QALY 需多付出£165,000 元以及£148,000 元。

在 CMA 的部分，廠商有針對年度的折現率以及分析期間，提供單因子敏感度分析，本品與 secukinumab 的分析結果顯示，成本變動範圍約在節省£1,072 元至增加£2,869 元之間；另在本品與 ixekizumab 的分析結果顯示，成本的變動範圍約在節省£899 元至增加£3,043 元之間。

- SMC 相關評論

SMC 臨床專家提及臨床的處置會因應實際的疾病特徵而有所變化，因此可依治療排序使用可用的生物治療。secukinumab、ixekizumab 以及 ustekinumab 等藥



品被認為是在經 TNF 抑制劑治療後，第二或第三排序可優先選擇使用的藥物。考慮到本品於治療中可能的臨床地位以及在治療排序結束後其他抗 IL-17A 的治療選擇，不以治療排序的方式進行經濟評估似乎也是合理的做法。

在以蘇格蘭境內為分析背景設定下，廠商於模型中針對最佳支持性治療的模擬具有有些不確定性。然而由於廠商是以個別比較品進行模擬，上述的不確定性不會造成經濟評估結果的過份偏差，在 CMA 中的影響更是微小。在考量廠商所提供本品的 PAS 可改善本品的成本效益後，建議收載給付本品。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed 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：

<b>Population</b>	納入條件：patients with moderate-to-severe psoriasis 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	Brodalumab
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2018 年 7 月 24 日，以 brodalumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查獲 3 篇以 brodalumab（以下簡稱本品）為介入策略且與本案相關之經濟研究，3 篇皆以美國為研究情境，其中 2 篇為本品與其他用於乾癬治療之生物製劑的成本效益分析，另 1 篇為探討在美國商業健康計畫下，本品進入市場後可能產生的財務影響，而上述 3 篇皆為廠商贊助之研究。茲將上述研究之研究方法及重點發現摘錄如下：

Feldman 等人於 2018 年發表之研究，為廠商贊助之研究，以美國為情境，目的旨在探討 brodalumab（以下簡稱本品）與 ustekinumab 用於先前未曾接受過生物製劑治療或是先前曾接受過生物製劑治療的中度至重度乾癬患者成本效益分析。該分析以本品作為介入策略，以 ustekinumab 做為比較策略，分析時以美國付費者的立場作為主要觀點，相關成本參數採已發表文獻，相關結果參數則以 AMAGINE-2 以及 AMAGINE-3 臨床試驗中所紀錄之接受本品與 ustekinumab 治療後患者的乾癬面積暨嚴重度指數（Psoriasis area severity index, PASI）呈現，並以 excel 進行建模。研究者將先前未曾接受過生物製劑治療的乾癬患者分為兩群，分別接受本品與 ustekinumab 治療，並根據治療反應再分為 PASI 75、90 以及 100 三組，進行本品與 ustekinumab 年度治療成本的比較。結果顯示相較於 ustekinumab，本品在三種治療反應組別的成本皆低於 ustekinumab，三組實際差值分別為 \$31,106 元、\$57,776 元以及 \$163,069 元；另在先前曾接受過生物製劑治療的乾癬患者，以上述相同方式進行比較，結果顯示相較於 ustekinumab，本品在三種治療反應組別的成本亦皆低於 ustekinumab，三組實際差值分別為 \$40,535 元、\$65,472 元以及 \$233,610 元。研究者針對先前曾接受生物製劑治療之患者群，進一步分為曾接受生物製劑治療失敗以及曾接受生物製劑治療成功兩組，同樣再根據 PASI 反應分為三組進行年度治療成本比較。在先前曾接受生物製劑治療失敗的患者群部分，結果顯示相較於 ustekinumab，本品在三種治療反應組別的成本皆低於 ustekinumab，三組實際差值分別為 \$52,822 元、\$93,309 元以及 \$365,606 元；另在先前曾接受生物製劑治療成功的患者群部分，本品在三種治療反應組別的成本亦皆低於 ustekinumab，三組實際差值分別為 \$31,660 元、\$57,128 元以及 \$164,996 元。研究者最終結論為無論過去有無使用過生物製劑或是過去曾使用生物製劑治療失敗與否，本品的成本效益比值均較 ustekinumab 為佳，尤其是在過去曾使用過生物製劑以及過去曾使用過生物製劑治療失敗的兩種患者群，本品的成本效益更是突出[27]。

Wu 等人於 2018 年發表之研究，為廠商贊助之研究，以美國為情境，目的旨在探討 brodalumab（以下簡稱本品）與其他常用之生物製劑用於中度至重度乾癬患者的成本效益分析。該分析以本品作為介入策略，以 adalimumab、ixekizumab、secukinumab 以及 ustekinumab 等四種常用之生物製劑做為比較策略，分析時以美國付費者的立場作為主要觀點，相關成本參數取自 2017 年紅皮書（RedBook），相關結果參數則以 2017 年由 Cavarlho 等人所發表之統合分析內的乾癬面積暨嚴

重度指數 (Psoriasis area severity index, PASI) 呈現，並以 excel 進行建模。研究者根據接受包含本品共五種生物製劑治療後患者的 PASI 反應，分為 PASI 75、90 以及 100 三組，進一步比較各組的年度藥物成本，進而估計成本效益。研究結果顯示，針對個別接受本品、adalimumab、ixekizumab、secukinumab 以及 ustekinumab 等五種藥品的患者，每位患者的平均年度藥費依序分別為 \$38,538 元、\$51,246 元、\$65,484、\$57,510 以及 \$57,013 元。在不同 PASI 反應的部分，同先前藥物排序，每位 PASI 75 的患者平均年度藥費為 \$48,782 元、\$82,655 元、\$77,957 元、\$75,671 元以及 \$87,243 元；每位 PASI 90 的患者平均年度藥費為 \$51,383 元、\$119,178 元、\$94,904 元、\$108,509 元以及 \$130,615 元；每位 PASI 100 的患者平均年度藥費為 \$87,585 元、\$284,702 元、\$176,983 元、\$205,393 元以及 \$366,645 元。研究者最終結論為不論是以哪一種方式進行比較，本品皆具有高度療效及最低成本的特性，是為具有成本效益的治療選項[28]。

Feldman 等人於 2018 年發表之研究，為廠商贊助之研究，以美國為情境，進行 brodalumab (以下簡稱本品) 用於治療中度至重度的乾癬患者，對於美國商業健康計畫 (U.S. commercial health plans) 可能產生的財務影響。研究者透過 excel 進行健康經濟決策分析模型的建模，以美國商業健康計畫的立場為主要觀點，納入已發表文獻之中度至重度乾癬患者盛行率資料，以本品作為介入策略，設定 adalimumab、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab 以及 etanercept 等具有相同臨床地位之生物製劑為比較品，並使用上述藥品的市占率進行分析。在成本參數部分則納入 2017 年生物製劑之平均出廠價格 (Wholesale Acquisition Costs)、配藥費 (drug dispensing fee)、患者自付額 (patient co-pay)、以及藥品承包折扣 (drug contracting discount) 等參數，用以估計各生物製劑年度藥費成本。在情境分析的部分，研究者設定不同比例的乾癬患者接受本品治療，分別與本品完全不進入市場的對照情境進行比較。研究者假設商業健康計畫納保者共 200 萬人，其中有 7,038 位中度至重度的乾癬患者符合本品的治療條件。在本品核准納入市場之前，估計上述五種藥品的市占率依序為 50.8%、13.5%、14.1%、4.4% 以及 17.2%。在所有生物製劑均適用藥品折扣前提下，假設藥品折扣為 20%，推估每位患者使用本品以及上述五種藥品的年度商業健康計畫費用之估計值分別為 \$37,224 元、\$49,166 元、\$55,084 元、\$56,061 元、\$64,396 元以及 \$57,170 元。當完全沒有使用本品時，估計所有患者使用生物製劑的年度藥物成本為 \$414,362,647 元。當假設本品進入市場後，分別以 3%、8%、16% 以及 30% 的市佔率進行分析時，藥品年度商業健康計畫費用之估計值則會分別依序降低為 \$3,698,129 元、\$9,861,677 元、\$19,723,355 以及 \$36,981,290 元。研究者認為在該經濟模型為基礎之下，本品進入市場後有可能大量減少美國商業健康計畫在中度至重度乾癬患者的年度藥費支出[29]。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

民國 104 年全民健康保險醫療統計年報顯示[30]，牛皮癬及類似疾病之 (ICD-9-CM:696) 之就醫患者數為 124,358 人，其中男性為 71,909 人、女性為 52,449 人，此統計數據包含乾癬性關節病變、其他乾癬、類乾癬等疾病。

根據 Chen 等人於 2014 年所發表之文章[31]，從付費者觀點，透過健保資料庫分析 2006 年乾癬和乾癬性關節炎病人的經濟負擔，結果顯示每位中度至重度乾癬患者的每年平均花費為 60,823 元，其中包括健保給付 41,525 元，患者自費 13,095 元及患者生產力損失 6,203 元；而輕度乾癬性患者的年度花費為 24,803 元，其中包括健保給付 14,816 元，患者自費 7,237 元以及患者生產力損失為 2,750 元。

在以 psoriasis 以及 taiwan 等關鍵字於 PubMed 進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查獲 4 篇以台灣為情境之乾癬流行病學研究，相關資訊如表十所示，而由其中近期之研究可以看出我國近年之乾癬年盛行率約每萬人 22 人至 28 人。

表十、以台灣為情境之乾癬流行病學研究

作者	Chang 等人[32]	Tsai 等人[33]	Wang 等人[34]	Wei 等人[35]
發表年分	2009 年	2011 年	2016 年	2018 年
分析期間	2000 至 2006 年	2006 年	2003 至 2013 年	2000 至 2013 年
目標族群定義	未提供明確之 ICD 碼，以曾經因乾癬住院或門診之患者做為目標族群	設定 ICD-9-CM 為 696.0、696.1，以當年度至少有一次門診或是住院的患者作為確診患者進行分析	設定 ICD-9-CM 為 696.0、696.1，以當年度有兩次以上就診記錄作為確診患者進行分析	設定 ICD-9-CM 為 696.0、696.1，以當年度有三次以上門診或一次住院作為確診患者進行分析，
年盛行率	平均年盛行率約 0.19%，若區分性別，男性平均年盛行率約 0.23%，女性則約 0.16%	乾癬年盛行率為 0.235%，總共有 53,761 人，其中男性共 33,024 人，女性共 20,737 人	自 2003 年乾癬盛行率為每萬人有 15.54 位上升至 2013 年每萬人有 21.9 位乾癬患者	自 2003 年乾癬盛行率為每萬人有 17.92 位上升至 2013 年每萬人有 28.15 位乾癬患者
年發生率	-	-	-	自 2003 年乾癬發生率為每 10 萬人年有 42.02 位下降至 2013 年每 10 萬人年有 30.34 位，然此區間的數據變化不具有統計上之顯著差異
其他	在所有患者當中，98.4% 的患者曾接受過類固醇治療，13.6% 接受系統性治療	其中該年度接受過系統性治療或照光治療之中度至重度乾癬患者共有 9,265 人	在僅具有乾癬疾病的患者群中 (psoriasis only, PsO) 進行分析，2009 年使用生物製劑之 PsO 佔整體 PsO 0.1% 至 2013 年佔 1.2%	在其他乾癬患者 (Cases of Other Psoriasis, COP) 的次族群分析中，2009 年使用生物製劑之 COP 佔整體 COP 0.24% 至 2013 年佔 1.56%

## (二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2018 編碼為 L04AC12[6]，屬「L04A：IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AC：Interleukin inhibitors」類，而同屬 L04AC 類尚有 daclizumab、basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、brodalumab、ixekizumab、sarlumab、sirukumab、guselkumab 等 15 種成分。經查衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證網路查詢服務[7]以及中央健康保險署之健保用藥品項網路查詢服務[8]，僅有 ustekinumab 以及 secukinumab 之臨床地位與本品相近，且已有健保給付。另根據 107 年 5 月之全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議之決議結果[36]，已同意 ixekizumab 納入健保給付，且給付之臨床地位亦與本品相近。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[7]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「斑塊性乾癬」、「膿疱性乾癬」以及「中度至重度乾癬」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含斑塊性乾癬的藥品成分有 ustekinumab、secukinumab、ixekizumab 以及 guselkumab；未有藥品成分之適應症包含膿疱性乾癬；適應症包含中度至重度乾癬的藥品成分有 etanercept 以及 adalimumab，上述藥品之臨床地位皆與本品相近，除 guselkumab 尚未獲得健保給付外，其於藥品均已納入健保給付。

考量 ustekinumab、secukinumab 以及 ixekizumab 的 ATC 碼及臨床地位與本品相符，且皆納入健保給付，故本報告建議以上述三種藥品作為核價參考品的選項。

## (三)財務影響

本案建議者所提供的財務分析邏輯，係設定 brodalumab（以下簡稱本品）做為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、重度乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者的治療，並取代 secukinumab 的部分市場。建議者透過已公開之醫療科技評估報告為基礎，用以推估本品納入健保給付後，未來五年（民國 108 年至 112 年）可能使用生物製劑治療的總乾癬患者數，第一年約為 2,000 人至第五年約為 2,600 人。在新情境年度藥費部分，依建議者設定之本品市占率、本品仿單用法用量及建議給付價，估計在本品納入健保給付後未來五年，新情境年度藥費第一年約為 700 萬至第五年約為 1 億 9,600 萬元；在原情境年度藥費部分，依建議者設定之 secukinumab 市占率、secukinumab 仿單用法用量及健保給付價，估計在 secukinumab 納入健

保給付後未來五年，原情境年度藥費第一年約為 800 萬至第五年約為 2 億 2,600 萬元。據此，建議者估計在本品納入健保後，未來五年的健保財務影響第一年約減少 100 萬至第五年約減少 2,900 萬元。有關建議者財務影響分析之假設及估算如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品納入健保給付後將會取代 secukinumab 的部分市場，因此對於健保署的財務而言為取代關係。
2. 目標族群估計：建議者以過去公開之醫療科技評估報告中使用生物製劑治療的總乾癬患者數為基礎再次進行推估，估計在本品納入健保後，未來五年(民國 108 年至 112 年)可能使用生物製劑治療的總乾癬患者數第一年約為 2,000 人至第五年約為 2,600 人。
3. 本品使用人數估計：依建議者所設定之本品年度市占率為基礎，估計在本品納入健保後，未來五年可能使用本品治療的總乾癬患者數第一年約為 10 人至第五年約為 360 人。
4. 本品年度藥費計算：依現行健保給付規定，每位患者最多可進行兩年的生物製劑治療，另根據仿單之用法用量，患者於上述各年度使用本品進行治療的總使用支數並不相同，故建議者在此部分的估算先參考過去公開的醫療科技評估報告將患者數分為初次使用本品治療以及續用本品治療兩部分，根據前段估計人數，預估在新情境下，未來五年初次使用本品治療之患者數第一年約 10 人至第五年約 220 人，另因本品納入健保給付後的第一年實際上並無續用患者，故第一年續用本品治療之患者數為 0 人至第五年約 140 人。再根據仿單用法用量及其建議之給付價，估計本品年度藥費第一年約為 700 萬至第五年約為 1 億 9,600 萬元。
5. 被取代的藥費計算：建議者原情境下同樣考量每位患者最多可進行兩年的生物製劑治療且各年度使用 secukinumab 的總使用支數並不相同，故此部分的估算方式亦與前段的相同，將患者數分為初次使用 secukinumab 治療以及續用 secukinumab 治療兩部分。在原情境下，未來五年初次使用 secukinumab 治療之患者數第一年約 10 人至第五年約 220 人，第一年續用 secukinumab 治療之患者數為 0 人至第五年約 160 人，推估未來五年原情境下使用 secukinumab 治療之患者數第一年約 10 人至第五年約 380 人。再根據仿單用法用量及其健保給付價，估計 secukinumab 被本品所取代的藥費第一年約為 800 萬至第五年約為 2 億 2,600 萬元。
6. 財務影響：財務影響存在於新情境與原情境年度藥費之差值，故建議者所估計之本案的財務影響第一年約減少 100 萬至第五年約減少 2,900 萬元。

本報告對建議者之財務影響分析評論如下：

1. 建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟在取代藥品的選擇、取代人數的估算與說明以及計算的正確性上本報告有所疑慮，故本報告認為建議者

所提供的財務影響分析具有不確定性。

2. 臨床地位：本報告同意建議者所述，本品納入健保給付後，與 secukinumab 具有取代關係，然而，因本品之建議健保給付條件為同其他用於乾癬治療之生物製劑的健保給付範圍，故取代藥品應為具相同給付條件之所有生物製劑藥品，包含 adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab，以及 107 年 8 月 1 日納入健保給付的 ixekizumab；因此本報告將以 adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab 以及 ixekizumab 做為被取代藥品進行後續分析。
3. 目標族群患者數估計：建議者此部分之參考資料來源為 104 年 secukinumab 醫療科技評估報告的相關數據，然因近幾年有越來越多的生物製劑納入健保給付，時空背景已有所不同，因此建議者所參考之資料可能無法完全反映臨床現況。本報告另利用民國 102 年至 106 年健保資料庫全人口檔資料，統計各年度主次診斷為乾癬 (ICD-9-CM：696.1) 且有使用任一生物製劑 (adalimumab、etanercept、secukinumab、ustekinumab) 的病人數，並利用線性迴歸的方式推估未來五年 (民國 108 年至 112 年) 使用生物製劑進行治療之乾癬患者數；據此，估計在本品通過健保給付後，未來五年目標族群患者數為第一年約 4,700 人至第五年約 7,000 人。
4. 本品使用人數估計：本報告暫依建議者的市占率假設進行估算，估計在本品通過健保給付後，未來五年以本品進行治療的人數第一年約 30 人至第五年約 960 人。
5. 本品年度藥費估計：本報告考量本案財務影響存在於本品通過給付前後有變更治療選項的患者上，故以下推估僅就前段估計可能使用本品的患者數進行討論。由於本品第一年與第二年的使用支數不同，故本報告沿用建議者之方式，將患者數分為初次使用本品治療以及續用本品治療兩部分，並暫按建議者所假設之比例分布進行後續分析。推估在本品納入給付的新情境下，未來五年初次使用本品治療之患者數第一年約 30 人至第五年約 590 人，另因本品納入健保給付後的第一年實際上並無續用患者，故第一年續用本品治療之患者數為 0 人至第五年約 380 人。另根據仿單用法用量及其建議之給付價，估計新情境下之本品年度藥費第一年約為 1,600 萬至第五年約為 5 億 2,800 萬元。
6. 被取代的藥費：建議者在此部分的推算過程，除僅納入 secukinumab 藥物成本與現行給付條件不符外，其原情境取代患者數的估算亦存在錯誤，如：在原情境下 secukinumab 第一年度的續用人數不應為 0 人，以及新情境使用本品的患者數和原情境下取代患者數的人數並不一致等問題；因此，本報告重新推估其他生物製劑被本品取代的藥費。首先，本報以利用 102 年至 106 年健保資料庫所統計之乾癬患者使用各生物製劑之人數及趨勢，推估各藥品之未來市占率，而剛納入給付之 ixekizumab 的市占率，則參考其他生物製劑進入市場之市占率趨勢進行推估；另在各生物製劑被本品取代的病人數推



估上，本報告則考量作用機轉及療效等因素進行推估；據此，本報告推估本品未來五年所取代之初次使用各生物製劑（包含 adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab 以及 ixekizumab）患者數合計為第一年約 10 人至第五年約 190 人，所取代之續用各生物製劑治療患者數合計為第一年約 20 人至第五年約 770 人。本報告另根據各生物製劑之仿單用法用量及健保給付價推估每位病人第一年及第二年用藥之年度藥費(如下表)，並以上述推估之取代人數，估計在本品納入健保給付後，adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab 以及 ixekizumab 被本品取代的藥費合計為第一年約為 1,600 萬至第五年約為 4 億 8,800 萬元。

表、各生物製劑之每人年度藥費推估

取代品	單價(元)	單位劑量	瓶數	年度藥費(元)
adalimumab				
第一年用藥	14,002	50 mg/ml	28	392,056
第二年用藥	14,002	50 mg/ml	26	364,052
etanercept				
第一年用藥	3,558	25 mg/ml	130	462,540
第二年用藥	3,558	25 mg/ml	104	370,032
ustekinumab				
第一年用藥	98,741	90 mg/ml	6	592,446
第二年用藥	98,741	90 mg/ml	4	394,964
secukinumab				
第一年用藥	19,442	150 mg/ml	34	661,028
第二年用藥	19,442	150 mg/ml	26	505,492
ixekizumab				
第一年用藥	32,233	150 mg/ml	18	580,194
第二年用藥	32,233	150 mg/ml	13	419,029

7. 財務影響：以本品新增之年度藥費扣除其他生物製劑被取代的藥費後，預估本品納入健保後，未來五年的財務影響為第一年約增加 30 萬元至第五年約增加 4,000 萬元。
8. 敏感度分析：由於本品的市占率以及其他生物製劑被取代比例具不確定性，因此本報告就這 2 個參數進行單因子敏感度分析。在本品的市占率調高 1.5 倍後，推估未來五年的財務影響第一年約增加 70 萬元至第五年約增加 5,900 萬元；而提高 adalimumab、ustekinumab 以及 ixekizumab 取代本品之比例，以及降低 secukinumab 取代本品之比例後，推估未來五年的財務影響第一年約增加 60 萬元至第五年約增加 4,500 萬元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境進行 brodalumab 藥物經濟學研究。
2. 加拿大及英國 HTA 組織皆曾針對本品作為中度至重度乾癬成人患者之治療提出相關評估，澳洲則未有相關評估資料。加拿大和英國最終皆建議本品在有條件下給付，相關說明如下：
  - (1) CADTH 下之 CDEC 於 2018 年 6 月公布本品共同藥物審查報告，在調整廠商經濟模型重新分析後，在官方設定之願付閾值下，分析結果指出本品約有 70.5% 的機率具有成本效益，然因療效數據以及成本參數的缺乏，因此本品真實的成本效益具有不確定性，故建議有條件的收載給付本品。
  - (2) NICE 在 2018 年 3 月發布本品用於治療中度至重度乾癬成人患者之科技評估指引，指引中提及在與其他生物治療、apremilast 以及 dimethyl fumarate 等治療選項相較之下，本品通常更具有成本效益，故建議有條件收載給付本品。
3. SMC 於 2018 年 5 月發布第 1283/17 號建議報告，報告中指出相較於安慰劑及替代白細胞介素抑制劑，以下簡稱本品改善中度至重度的乾癬症狀較佳，又考量廠商所提供本品的 PAS 可改善本品的成本效益，故建議有條件收載給付本品。
4. 整體而言，本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟在取代藥品的選擇、取代人數的估算與說明以及計算的正確性上本報告有所疑慮，故該分析結果具有不確定性。本報告分析健保資料庫取得 102 至 106 年有使用生物製劑的乾癬患者數，以線性回歸的方式進行未來患者數推估，再依建議者所設定的市占率，估計本品納入健保給付後，未來五年以本品進行治療的患者數第一年約 30 人至第五年約 960 人。考量本案財務影響存在於本品通過給付前後有變更治療選項的患者上，故後續僅以上述患者數進行估計。在新情境下，考量健保給付條件、本品仿單用法用量以及建議給付價，估計新情境年度藥費第一年約為 1,600 萬至第五年約為 5 億 2,800 萬元。在原情境下，以與本品具相同給付條件之所有藥品作為取代藥品，考量各藥品健保給付條件、仿單用法用量、健保給付價，並依健保資料庫的分析結果假設各藥品未來之市占率，估計原情境年度藥費第一年約為 1,600 萬至第五年約為 4 億 8,800 萬元。綜上所述，本品通過健保給付後，未來五年的財務影響第一年約增加 30 萬元至第五年約增加 4,000 萬元。將本品的市占率調高 1.5 倍進行單因子敏感度分析，未來五年的財務影響第一年約增加 70 萬元至第五年約增加 5,900 萬元；另調整取代藥品之取代比例進行單因子敏感度分析，未來五年的財務影響第一年約增加 60 萬元至第五年約增加 4,500 萬元。

## 參考資料

1. Tsai T-F, Lee C-H, Huang Y-H, et al. Taiwanese Dermatological Association consensus statement on management of psoriasis. *Dermatologica Sinica* 2017; 35(2): 66-77.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Psoriasis: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>. Published 2017. Accessed June 26, 2018.
3. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2011; 63(1): 40-46.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 65(1): 137-174.
5. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *The British journal of dermatology* 2017; 177(3): 628-636.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed June 15, 2018.
7. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed June 15, 2018.
8. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢. <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed June 15, 2018.
9. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 31 次加開臨時(107 年 5 月)會議紀錄(107.06.21 新增). [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=C9AD7A30DC886EFA&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=C9AD7A30DC886EFA&topn=3FC7D09599D25979). Published 2018. Accessed July 6, 2018.
10. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付規定-107 年版. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed June 15, 2018.
11. Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *The British journal of dermatology* 2016; 175(2): 273-286.
12. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *The New England journal of medicine* 2015;

- 373(14): 1318-1328.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Brodalumab (Siliq — Valeant Canada LP). <https://www.cadth.ca/brodalumab>. Published 2016. Accessed July 6, 2018.
  14. National Institute for Health and Care Excellence. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>. Published 2018. Accessed June 26, 2018.
  15. Scottish Medicines Consortium. brodalumab 210mg solution for injection in pre-filled syringe (Kyntheum® ). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brodalumab-kyntheum-re-submission/>. Published 2018. Accessed June 27, 2018.
  16. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *The British journal of dermatology* 2017; 176(3): 741-751.
  17. Papp K, Leonardi C, Menter A, et al. Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71(6): 1183-1190.e1183.
  18. Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *Journal of dermatological science* 2016; 81(1): 44-52.
  19. Umezawa Y, Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K. Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2016; 30(11): 1957-1960.
  20. Papp KA, Gordon KB, Langley RG, et al. Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *The British journal of dermatology* 2018; 172(2): 320-328.
  21. de Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs in R&D* 2017; 17(1): 29-51.
  22. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of the

- Interleukin (IL)-12/23 and IL-17 Inhibitors Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab, Guselkumab, and Tildrakizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *The Journal of dermatological treatment* 2018: 1-37.
23. Sawyer L, Fotheringham I, Wright E, Yasmeen N, Gibbons C, Holmen Moller A. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *The Journal of dermatological treatment* 2018: 1-12.
  24. 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.
  25. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 12: Cd011535.
  26. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *The British journal of dermatology* 2017; 177(1): 47-62.
  27. Feldman SR, Rastogi S, Lin J. Effect of Prior Biologic Use on Cost-Effectiveness of Brodalumab vs. Ustekinumab for Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis in the United States. *Dermatology and therapy* 2018: 1-13.
  28. Wu JJ, Feldman SR, Rastogi S, Menges B, Lingohr-Smith M, Lin J. Comparison of the cost-effectiveness of biologic drugs used for moderate-to-severe psoriasis treatment in the United States. *Journal of Dermatological Treatment* 2018: 1-6.
  29. Feldman SR, Wu JJ, Rastogi S, Menges B, Lingohr-Smith M, Lin J. The budget impact of brodalumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis on US commercial health plans. *Journal of medical economics* 2018; 21(5): 537-541.
  30. 衛生福利部統計處. 104 年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1919-113.html>. Accessed July 4 2018.
  31. Chen K-C, Hung S-T, Yang C-WW, Tsai T-F, Tang C-H. The economic burden of psoriatic diseases in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2014; 75(3): 183-189.
  32. Chang Y-T, Chen T-J, Liu P-C, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta dermato-venereologica* 2009; 89(3): 262-266.

33. Tsai T-F, Wang T-S, Hung S-T, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2011; 63(1): 40-46.
34. Wang T-S, Hsieh C-F, Tsai T-F. Epidemiology of psoriatic disease and current treatment patterns from 2003 to 2013: a nationwide, population-based observational study in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2016; 84(3): 340-345.
35. 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):385-392.
36. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 31 次加開臨時(107 年 5 月)會議紀錄.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=C9AD7A30DC886EFA&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=C9AD7A30DC886EFA&topn=3FC7D09599D25979). Published 107. Accessed July 4, 2018.

## 附錄

### 附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.06.21	#1 psoriasis #2 brodalumab #1 AND #2	142	13
EMBASE	2018.06.21	#1 psoriasis #2 brodalumab #1 AND #2	519	0*
Cochrane Library	2018.06.21	#1 psoriasis #2 brodalumab #1 AND #2	53	0*

\* 去除與 PubMed 資料庫重複之文獻。

## 附錄二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2018.07.24	1	"brodalumab"[Supplementary Concept] OR "brodalumab"[All Fields]	179
		2	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	765,955
		3	#1 and #2	4
Cochrane Library	2018.07.24	1	brodalumab (Economic evaluations)	0
CRD	2018.07.24	1	((brodalumab)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	2