

達癬治注射劑 (Taltz®)

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	達癬治注射劑	成分	ixekizumab
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	Ixekizumab 80 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患者。		
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	Ixekizumab 起始於第 0 週給予 160 mg(兩劑 80 mg 的注射劑)，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，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI 25 療效。		
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：本報告綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，建議 ustekinumab、secukinumab、etanercept 及 adalimumab 皆為可能的療效參考品。

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)：

(一) 直接比較

UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 為 ixekizumab 與 etanercept 之直接比較試驗，以及 IXORA-S 將 ixekizumab 與 ustekinumab 進行直接比較，結果顯示 ixekizumab 在主要療效指標部分統計上顯著優於 etanercept 及 ustekinumab。

(二) 間接比較

本報告經文獻查詢到 1 篇 ixekizumab 與 secukinumab 的間接比較結果，但統計結果 (PASI 75、PASI 90 及 PASI 100) 會因為共同參考品 (etanercept、ustekinumab，或合併分析)、風險統計量 (RD 或 OR)，以及分析方法而有不同結果；其中 DLQI 0 或 1 的結果不論共同參考品、風險統計量及分析方法如何變化，ixekizumab 與 secukinumab 皆未達統計上顯著差異。

四、 醫療倫理：無系統性之相關資料可供參考。

五、 成本效益：建議者未提出國內藥物經濟學研究。

加拿大 CDR 公告，在新使用及已經使用過生物製劑的混合族群中，本品與生物相似藥 infliximab 相比之下的 ICUR 值約為加幣 \$360,307/QALY；使用過生物製劑的 ICUR 值為加幣 \$393,762/QALY。澳洲 PBC 基於最低成本分析，認為本品可作為其他生物製劑 (adalimumab, etanercept, secukinumab) 用於重度斑塊性乾癬的替代治療方案，但是也提出本品比其他生物製劑更具有療效是不確定的。英國 NICE 公告，若將生物製劑與最佳支持性治療相比，ICER 值介於英鎊 £46,000-£74,000/QALY；若將本品與最佳支持性治療相比，ICER 值為英鎊 £41,000/QALY。需再經過折價後的病人可近性方案，本品方具有成本效益。

六、 財務衝擊：

建議者預估本品納入健保給付後，將取代同作用機轉的 Cosentyx[®] (secukinumab)。本報告認為尚會取代目前健保給付規定中相同臨床地位之藥品如 Enbrel[®] (etanercept)、Humira[®] (adalimumab)、Stelara[®] (ustekinumab)。同時由於生物製劑治療乾癬的給付項目與規定近幾年有所更改，使用生物製劑的乾癬病患比例上昇，2012-2016 年間比例變化為 1%-5%，由線性成長率推估 2019-2023 年使用生物製劑的比例為 7-10.5%，因此推估 2019 年至 2023 年生物製劑總體治療人數為第一年的 6,300 人至第五年的 11,400 人。根據建議者假設本品市佔率，估算本品使用人數約為第一年 760 人至第五年 4,220 人之間，本品年度藥費約為第一年的第一年 4.1 億元至第五年 19.9 億元之間。因此類生物製劑的健保給付規範中有兩年的限制且各年份藥費不同，建議者對本品給付後，本品使用者每年度第一及第二年病人的比例，以及所取代的生物製劑其使用者的第一及第二年病人的比例，提出假設，對照 2012~2016 年健保資料庫各生物製劑的佔比，假設應屬合理，故依建議者所假設進行藥費運算。總體財務影響約為第一年 7,300 萬元至第五年 3,000 萬元之間。敏感度分析得知當市占率增加 5% 時，財務影響約為第一年 1 億元至第五年 3,500 萬元之間；市占率減少 5% 的財務影響約為第一年 4,700 萬元至第五年 3,800 萬元之間。

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	達癬治注射劑 Taltz [®] injection	可善挺注射劑 Cosentyx [®] injection	喜達諾注射液 Stelara [®] Solution for Injection	恩博注射劑 Enbrel [®] injection
主成分/ 含量	Ixekizumab/ 80 mg	Secukinumab/ 150 mg	Ustekinumab/ 45 mg、90 mg	Etanercept/ 25 mg、50 mg
劑型/包 裝	預充填自動注 射筆	注射液劑(注射 筆或注射針 筒)，凍晶乾粉 注射劑	注射液劑(預充 填式針筒或小 瓶)	注射液劑(預充填 式針筒或注射 筆)、凍晶注射劑
WHO/AT C 碼	L04AC13	L04AC10	L04AC05	L04AB01
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 患者。	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。	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。
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	19,442 元/支	98,741 元/支	3,683 元/支
仿單建議 劑量與用	第 0 週給予 160 mg(兩劑 80 mg 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	每次劑量為 300 mg。起始時於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始 每 4 週皮下注射。有些病人(例如體重	體重≤ 100 公斤的患者，建議劑量為於開始時及 4 週後投予 45 mg，然後每 12 週投予 45 mg。體重 > 100 公斤的患者，建議劑量	建議劑量為 25mg，每週二次，但亦可每週給予一次 50 mg 的方式治療。亦可選擇先以每週兩次給予 50mg，持續給予達 12 週後，再調整為

	80 mg。	較輕者, ≤ 60 kg), 可給予 150 mg 的劑量。	為於開始時及 4 週後投予 90 mg, 然後每 12 週投予 90 mg。	25 mg, 每週二次, 或每週給予一次 50 mg 的方式治療。
療程	持續使用	持續使用	持續使用	應持續(最多 24 週)治療以達到症狀緩解。
每療程 花費	擬訂中	第一年: 622,144 元 第二年: 505,492 元	第一年: 493,705 元 第二年: 493,705 元	第一年: 471,424 元 第二年: 383,032 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)				
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)			✓	✓
具間接比較 (indirect comparison)	✓		✓	✓
近年來, 最多病人使用或使用量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素, 請說明:		具相同作用機轉(IL-17A)	同為 IL 抑制劑 (IL-12/23)	
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 2016 年 10 月發佈評估報告，建議收載 ixekizumab 用於中至重度斑塊性乾癬病人，並且需符合以下標準與條件： <ul style="list-style-type: none"> • 標準：限用於對於傳統系統性治療(如 methotrexate 及 cyclosporine)有反應不佳、具禁忌症或無法耐受者。若 12 週後對於 ixekizumab 治療沒有反應(對治療有反應之定義為 PASI 分數至少下降 75%，PASI 75)，應停止治療。 • 條件：降低價格。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 7 月發佈評估報告，建議收載 ixekizumab 用於治療對非生物性 DMARDs 治療失敗的嚴重慢性斑塊性乾癬。
NICE (英國)	於 2017 年 4 月發佈評估報告，建議符合以下情境時，ixekizumab 作為治療斑塊性乾癬成年病人之選擇： <ul style="list-style-type: none"> • 為嚴重疾病，定義為 PASI 總分大於等於 10 分，以及 DLQI 大於 10 分。 • 疾病對於標準的系統性治療沒有反應，例如 ciclosporin、methotrexate 及 PUVA，或對這些治療有禁忌或不耐受。 • 廠商於病人可近性方案下提供折扣。 另有相關建議如下： 如果乾癬對於治療沒有反應，於第 12 週停止 ixekizumab 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。

【達癬治注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 106 年 12 月 26 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，約占乾癬病人 90% [1, 2]，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。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。另外，有研究指出乾癬病人，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]。

根據一篇利用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]。

台灣皮膚科醫學會於 2017 年發表乾癬處置共識，指出在評估乾癬嚴重度的測量工具方面，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)，而中至重度乾癬的定義為 BSA \geq 10、或 PASI \geq 10，或 DLQI \geq 10。其中在體表面積方面，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之範圍，亦考量手部、腳部、臉部或生殖部位，因為這些部位所占體表面積雖然小，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分為局部治療、光照治療，以及系統性治療(包括傳統藥品，如 methotrexate、cyclosporine^a；或生物製劑)。美國皮膚科醫學會指出生物製劑目前已常規用於對於一種或以上傳統系統性治療失敗、因副作用而不耐受傳統系統性治療，或因共病症而不適合使用者[4]。蘇格蘭聯合學會指引網絡(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)則建議當病人患有嚴重乾癬(PASI \geq 10 及 DLQI \geq 10)，但對於光照治療或系統性治療(包括 ciclosporin 及 methotrexate)失敗、具禁忌症或無法耐受時，應提供生物製劑，除非病人對於生物製劑具禁忌症或因這些治療而增加危害風險[5]。

目前獲我國食品藥物管理署用於治療中至重度斑塊性乾癬適應症的生物製劑，其機轉包括 TNF 抑制劑(tumor necrosis factor- α inhibitors)以及阻斷介白素(interleukin, IL)的單株抗體(作用於 IL-12/23 或 IL-17A)。其成分及仿單建議劑量療程摘錄如下：

(1) TNF 抑制劑：

- Etanercept(Enbrel[®])：每週 50 mg(每週 2 次 25 mg 或每週 1 次 50 mg)。亦可選擇先以每週 2 次 50 mg 持續治療 12 週後，再調整為每週 50 mg。
- Adalimumab(Humira[®])：起始劑量為 80 mg，接著起始劑量 1 週後開始每隔 1 週注射 40 mg。

(2) 阻斷 IL 單株抗體：IL-17A

- Ixekizumab(Taltz[®])：第 0 週給予 160 mg，並於第 2、4、6、8、10 及 12 週給予 80 mg，之後每 4 週給予 80 mg。
- Secukinumab(Cosentyx[®])：每次劑量為 300 mg。起始時於第 0、1、2、3 和 4 週，接著於第 4 週開始每 4 週 1 次。

(3) 阻斷 IL 單株抗體：IL-12/23

- Ustekinumab(Stelara[®])：體重 \leq 100 公斤的病人，開始時及 4 週後給予 45 mg，之後每 12 週給予 45mg。體重 $>$ 100 公斤的病人，開始時及 4 週後給予 90 mg，之後每 12 週給予 90mg。

^a 環孢素：cyclosporine 為美國通用藥品名稱(United States Adopted Name, USAN)；ciclosporin 為國際非專利藥品名稱(International Nonproprietary Name, INN)。

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)所制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“ixekizumab”，獲分類碼“L04AC13”，分類層級屬：Antineoplastic and Immunomodulating Agents(L)，Immunosuppressants(L04)，Immunosuppressants(L04A)，Interleukin inhibitors(L04AC)。除本品外，於 L04AC 層級下，共有 12 種成分，包括 daclizumab、basiliximab、anakinra、riloncept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、brodalumab、及 sarilumab。

(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，與本案申請藥品具相同 ATC 碼(L04AC)之 12 種成分，經查詢有 ustekinumab 與 secukinumab 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」，共得 157 筆許可證資料，其中與本案相關(嚴重度為中至重度及全身性治療)者，另有 etanercept 與 adalimumab。

(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、etanercept 及 adalimumab」，皆獲得健保給付。

(四) 中央健康保險署藥品給付規定[9]

中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-106 年版」第 8 節免疫製劑規定對 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；並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。其他詳細內容請參見全民健康保險藥品給付規定。

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 (僅摘錄乾癬適應症)	劑型	健保現行給付條件
----------------	-----------------------	----	----------

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。	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週開始每4週投予300 mg(體重≤60kg，投予150 mg)，且於12週時，須先行評估，至少有PASI 25療效。
L04AB01 etanercept	對其他全身性治療(包括cyclosporine、methotrexate或光化療法)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。	40mg	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。

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)	2016 年 10 月 25 日。
PBAC (澳洲)	2016 年 7 月。
NICE (英國)	2017 年 4 月 26 日。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2017 年 4 月 10 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 2017 年 11 月 9 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖，補件於 2017 年 11 月 17 日收訖。

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

主要醫療科技評估組織主要以 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 作為療效評估證據，故將試驗設計與療效結果進行摘要，並於各評估報告章節中將相關討論議題進行說明。

表四 Ixekizumab 治療 12 週(誘導期)的療效結果^{\$}[10, 11]

治療組別 [#] (人數)	主要療效指標 ^{&}		次要療效指標 ^{&}				
	PASI 75	sPGA 0 或 1	PASI 90	PASI 100	sPGA 0	Itch NRS	DLQI 0 或 1
UNCOVER-1(N = 1,296)：達各指標的病人比率(%)							
IXE Q2W(n=433)	89.1 [†]	81.8 [†]	70.9 [†]	35.3 [†]	37.0 [†]	85.9 [†]	NA
IXE Q4W(n=432)	82.6	76.4	64.6	33.6	34.5	80.5	NA
PBO(n=431)	3.9	3.2	0.5	0	0	15.5	NA
UNCOVER-2(N = 1,224)：達各指標的病人比率(%)							
IXE Q2W(n=351)	89.7 ^{*‡}	83.2 ^{*‡}	70.7 ^{*‡}	40.5 ^{*‡}	41.9 ^{*‡}	85.1 ^{*‡}	64.1 ^{*‡}
IXE Q4W(n=347)	77.5	72.9	59.7	30.8	32.3	76.8	59.9
ETA BW(n=358)	41.6	36.0	18.7	5.3	5.9	57.8	33.8
PBO(n=168)	2.4	2.4	0.6	0.6	0.6	14.1	6.0
UNCOVER-3 (N = 1,346)：達各指標的病人比率(%)							
IXE Q2W(n=385)	87.3 ^{*‡}	80.5 ^{*‡}	68.1 ^{*‡}	37.7 ^{*‡}	40.3 ^{*‡}	82.5 ^{*‡}	64.7 ^{*‡}
IXE Q4W(n=386)	84.2	75.4	65.3	35.0	36.0	79.9	63.7
ETA BW(n=382)	53.4	41.6	25.7	7.3	8.6	64.1	43.7
PBO(n=193)	7.3	6.7	3.1	0	0	20.9	7.8

sPGA：static physician's global assessment，Itch NRS：itch numeric rating scale；IXE：ixekizumab，PBO：placebo，ETA：etanercept；Q2W：每 2 週 1 次，Q4W：每 4 週 1 次，BW：每週 2 次。

^{\$} 3 個臨床試驗納入相似的病人族群：18 歲以上，患有中至重度斑塊性乾癬至少 6 個月者，為光照治療及/或系統性治療的候選人，且病灶占體表面積 $\geq 10\%$ 、sPGA ≥ 3 及 PASI ≥ 12 。在 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 試驗，之前接受過 etanercept 治療者被排除。

[#] IXE Q2W：第 0 週給予 160 mg，第 2 至 12 週期間每 2 週給予 80 mg；IXE Q4W：第 0 週給予 160 mg，第 2 至 12 週期間每 4 週給予 80 mg；ETA BW：etanercept 50 mg 每週 2 次。其中 IXE Q4W 並非現行建議之劑量療程，故不摘錄其與對照組之統計分析結果。

[&] PASI 75 及 PASI 90：PASI 分數至少下降 75% 及 90%；PASI 100 為完全緩解。sPGA 0 或 1 為幾乎清除；sPGA 0 完全清除。Itch NRS：自基礎期分數下降 ≥ 4 分(只納入基礎期分數 ≥ 4 分者)。DLQI 0 或 1：對病人生活沒有影響。

[†] 與安慰劑相比， $p < 0.001$ ；^{*}與安慰劑相比， $p < 0.0001$ ；[‡]與 etanercept 相比， $p < 0.0001$ 。

表五 Ixekizumab 治療自第 12 至 60 週(維持期)的療效結果[11]

治療組別 (人數)	PASI 75	PASI 90	PASI 100	sPGA 0 或 1
UNCOVER-1 及 UNCOVER-2: 停藥期(重新隨機分派) [#] : 達各指標的病人比率(%)				
IXE Q2W → Q4W(n = 221)	83.3*	76.5*	57.5*	78.3*
IXE Q2W → PBO(n = 211)	9.0	4.7	2.8	7.6
IXE Q2W → Q12W(n = 212)	49.1	40.6	18.9	40.6
IXE Q4W → Q4W(n = 195)	74.4	66.7	49.7	68.7
IXE Q4W → PBO(n = 191)	7.9	4.7	1.6	6.3
IXE Q4W → Q12W(n = 196)	44.9	34.7	20.9	37.2
UNCOVER-3: 延伸期 ⁺ : 達各指標的病人比率(%)				
IXE Q2W → Q4W(n = 385)	83	73	55	75
IXE Q4W → Q4W(n = 386)	80	71	52	73

[#] UNCOVER-1 及 UNCOVER-2 中，在誘導期(0 至 12 週)接受 ixekizumab 治療者(表四：IXE Q2W 及 IXE Q4W)，依 sPGA 分為對治療有反應(sPGA 0 或 1)及無反應(sPGA>1)的病人，有反應者會被重新隨機分派至 ixekizumab 每 4 週 80 mg(Q4W)、ixekizumab 每 12 週 80 mg(Q12W)，及安慰劑(PBO)。為配合現行建議之劑量療程，統計分析結果此處僅摘錄誘導期使用 IXE Q2W，維持期(第 12 至 60 週)接受 IXE Q4W 治療者，亦即治療組別為 IXE Q2W → Q4W；其對照組為誘導期使用 IXE Q2W，維持期接受安慰劑者，亦即治療組別為 IXE Q2W → PBO。病人若於第 12 至 60 週期間復發(sPGA ≥3)，則剩餘治療期間一律給予 ixekizumab 每 4 週 80 mg，且復發後的時間皆被記錄為對治療無反應，但此分析排除這些病人。

* 結果顯示在 PASI 75、PASI 90、PASI 100 及 sPGA 0 或 1，所有 p<0.001。

⁺ UNCOVER-3 維持期之設計為所有完成誘導期的病人皆進入開放性延伸期，接受 ixekizumab 每 4 週 80 mg(Q4W)。誘導期接受安慰劑者(表四：PBO)，於第 12 週接受 ixekizumab 160 mg，之後接受每 4 週 80 mg；誘導期接受 etanercept 者(表四：ETA)，經過 4 週沖洗期(wash-out period)後，於第 16 週開始接受 ixekizumab 每 4 週 80 mg。為配合現行建議之劑量療程，僅有誘導期使用 IXE Q2W，維持期接受 IXE Q4W 治療者(IXE Q2W → Q4W)，為本案探討之對象。

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大藥物專家委員會(CADTH Canadian Drug Expert Review Committee, CDEC)於 2016 年 10 月發表之評估報告建議收載 ixekizumab 用於中至重度斑塊性乾癬病人，並且需符合以下標準(criteria)與條件(condition)：

- 標準：限用於對於傳統系統性治療(如 methotrexate 及 cyclosporine)有反應不佳、具禁忌症或無法耐受者。若 12 週後對於 ixekizumab 治療沒有反應(對治療有反應之定義為 PASI 分數至少下降 75%，亦即 PASI 75)，應停止治療。
- 條件：降低價格。

1. 建議理由：

(1) 臨床試驗

3 個雙盲設計的隨機分派控制試驗(randomized controlled trial, RCT)，UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3，顯示在 12 週治療後，ixekizumab 的 PGA 及 PASI 75 改善程度優於安慰劑；並且相對於安慰劑，ixekizumab 與健康相關的生活品質(health-related quality of life, HRQoL)及功能改善有關。另外，ixekizumab 在上述試驗結果的表現於 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 中優於 etanercept。安全性方面，ixekizumab 與 etanercept 具有相似數據。

(2) 間接比較

間接比較結果顯示 ixekizumab 在治療中至重度斑塊性乾癬方面至少與其他的阻斷 IL 單株抗體(尤為 secukinumab 及 ustekinumab)及 TNF 抑制劑的療效相當，並與其他生物製劑的安全性數據無一致性的差異。

2. CDEC 考量摘要

(1) 臨床試驗

納入 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER 進行評估，試驗設計與療效結果摘要請見表四；此外，SF-36 健康量表(Short-Form Health Survey)的生理及心理總分結果顯示 ixekizumab 優於安慰劑及 etanercept。

(2) 統合分析

廠商執行網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)以比較 ixekizumab 與 TNF 抑制劑(adalimumab、etanercept 及 infliximab)及阻斷 IL 單株抗體(secukinumab 及 ustekinumab)的療效與安全性，結果顯示 ixekizumab 至少與其他的阻斷 IL 單株抗體及 TNF 抑制劑的療效相當。

PASI 分數方面，與 TNF 抑制劑相比，ixekizumab 的表現(包括 PASI 75)在統計上顯著優於 adalimumab 及 etanercept 每週 2 次 25 mg，但並未於統計上顯著優於 etanercept 每週 50 mg 或 infliximab，可見 ixekizumab 與 etanercept 療效比較結果不一致，與 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 所觀察到 ixekizumab 優於 etanercept 的結果不同，增添了不確定性。與阻斷 IL 單株抗體相比，ixekizumab 在統計上顯著優於 ustekinumab 45 mg、ustekinumab 90 mg 及 ustekinumab weight dosing(依體重給劑量)，但未顯著優於 secukinumab。

sPGA(包括 sPGA 0 或 1)方面，與 TNF 抑制劑相比，ixekizumab 在統計上顯著優於 adalimumab、etanercept 每週 2 次 25 mg 及 etanercept 每週 50 mg，但未顯著優於 infliximab。與阻斷 IL 單株抗體相比，ixekizumab 在統計上顯著優於 ustekinumab 45 mg、ustekinumab 90 mg 及 ustekinumab weight dosing，但未顯著優於 secukinumab。於 DLQI 方面，ixekizumab 未與 infliximab、adalimumab、ustekinumab 45 mg 及 ustekinumab 90 mg 在統計上有顯著差異。

(3) 安全性

UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 中無死亡發生，整體嚴重不良事件的發生率在 ixekizumab、安慰劑及 etanercept 間無差異。Ixekizumab 最常通報的嚴重不良事件發生頻率相對為低(<1%)，包括蜂窩性組織炎、闌尾炎及憂鬱。與安慰劑相比，更多接受 ixekizumab 治療的病人發生不良事件，但 ixekizumab 與 etanercept 的發生情形相似。Ixekizumab 最常通報的不良事件包括鼻咽炎、注射部位反應、上呼吸道感染、頭痛，及注射部位紅斑。

感染方面，在 UNCOVER-1(對照組為安慰劑)及 UNCOVER-2(對照組為安慰劑或 etanercept)中，ixekizumab 與對照組發生感染的病人比例相似；但在 UNCOVER-3 中 ixekizumab(21%)的通報感染病人比例高於安慰劑(14%)或 etanercept(15%)。注射部位反應方面，ixekizumab 的發生情形為 15 至 20%，在 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 中皆於數值上高於安慰劑；但與 etanercept 相似(UNCOVER-2 及 UNCOVER-3)。Ixekizumab 因不良事件退出的頻率低(<1%)，但比安慰劑或 etanercept 更為常見。整體而言，經由臨床專家確認，並未有新的安全性問題。

(二)PBAC (澳洲) [13]

2016 年 7 月發佈之評估報告建議收載 ixekizumab 用於治療對非生物性疾病修飾抗風濕藥物(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)治療失敗的嚴重慢性斑塊性乾癬。給付限制與其他用於治療相同適應症的生物製劑相同^b。

1. 治療地位與參考品

Ixekizumab 的臨床地位是作為目前 PBS 已收載用於治療嚴重慢性斑塊性乾癬的生物製劑(secukinumab、ustekinumab、adalimumab、etanercept 及 infliximab)的替代治療，但無法確定 ixekizumab 有何臨床需求是其他生物製劑無法提供的。這些已收載的生物製劑皆為合適參考品，目前並無證據顯示 ixekizumab 具有更佳的相對療效或安全性。

^b 新病人或再次治療者(治療間隔 5 年或以上)之給付規定摘錄：(1)自診斷起患病至少 6 個月，(2)對以下 4 個治療中至少 3 個未達治療反應：每週 3 次光照治療至少 6 週、methotrexate 每週至少 10 mg 至少 6 週、cyclosporin 每天至少 2 mg/kg 至少 6 週，及 acitretin 每天至少 0.4 mg/kg 至少 6 週。未達治療反應之標準在全身性病灶為 PASI>15；臉部、手掌或腳掌病灶為 PASI 中的紅斑、厚度及脫屑中至少 2 項被評為嚴重或非常嚴重，或是影響面積大於臉部、手掌或腳掌之 30%。詳細內容請見澳洲健保藥品補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)網站[14]。

2. 證據考量

PBAC 認為目前對於某一生物製劑優於其他生物製劑的證據有限，並指出基於送審資料的間接比較結果，合理的結論為 ixekizumab 的相對療效與安全性不劣於目前已收載的其他生物製劑，相關資料請見以下：

(1) 相對療效

送審資料以安慰劑及/或 etanercept 作為共同參考品，將 ixekizumab 與已收載的生物製劑進行間接比較，療效指標為 PASI 75 反應率，但比較結果並不一致，其依據選取的參考品(安慰劑或 etanercept)或風險統計量而有所不同，請見表六：表六 Ixekizumab 與其他生物製劑之間接比較結果：12 週的 PASI 75 反應率^c

Ixekizumab versus	安慰劑為共同參考品			etanercept 為共同參考品		
	RD	RR	OR	RD	RR	OR
Ustekinumab 45 mg	0.20*	1.5	3.7*	0.30*	1.6*	5.4*
Ustekinumab 90 mg	0.17*	1.0	2.5*	0.24*	1.4*	4.0*
Ustekinumab 45&90 mg	0.18*	1.5	3.4*	0.26*	1.5*	4.5*
Ustekinumab Label	0.21*	2.0*	5.7*	-	-	-
Secukinumab	0.08*	1.1	2.1	0.08	1.1	2.0
Adalimumab	0.21*	2.5*	5.8*	-	-	-
Infliximab	0.08*	1.0	1.4	-	-	-
Etanercept	0.53*	1.8	10.6*	-	-	-

* 達統計上顯著差異。RD: risk difference, RR: relative risk, OR: odds ratio。
Ustekinumab Label 是以病人體重給予劑量，≤100 kg 給予 45 mg，> 100 kg 給予 90 mg。

以上結果進行解讀時需考慮幾點：首先此為間接比較結果；第二，etanercept 的反應率在 ixekizumab 試驗(47.7%)與 ustekinumab 試驗(56.8%)中不同，安慰劑的反應率於 ustekinumab 的 LOTUS 試驗(11.1%)、adalimumab 的 M13-606 試驗(11.5%)及 CHAMPION 試驗(18.9%)、及 infliximab 的 Chaudhari 2001 研究(18.2%)裡高於其他試驗(0 至 8.1%)，這些可能顯示了藥品間可交換性(exchangeability)的議題；第三，ixekizumab 與 ustekinumab 及 secukinumab 的比較結果會受共同參考品(安慰劑或 etanercept)及風險統計量影響；最後，ustekinumab 依體重給予劑量的方式在 6 個試驗中(共 8 個臨床試驗)並未呈現。

由於可交換性議題及目前只有短期結果，PBAC 認為並無清楚的證據顯示與其他生物製劑相比，ixekizumab 具有明顯的療效改善或毒性降低的情形。評估報告另提供 ixekizumab 與給付較便宜的生物製劑的同等療效劑量資料^d。

(2) 安全性

UNCOVER-1 及 UNCOVER-2 中，ixekizumab 與安慰劑的感染發生率相似；但 UNCOVER-3 中 ixekizumab 的比例明顯高於安慰劑。Ixekizumab 的注射部位反應發生情形在這些 UNCOVER 試驗中皆明顯高於安慰劑，但與 etanercept 相似。

^c Adalimumab 為 12 週或 16 週的結果，infliximab 為 10 週的結果。

^d Ixekizumab、adalimumab 及 secukinumab 皆為仿單建議劑量，etanercept 為每週 50 mg。

考量到不同試驗中不良事件數據的收集方式及治療後出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 定義，亦間接比較至少發生一件 TEAE 的病人比率，結果顯示 ixekizumab 與 ustekinumab(整合各劑量)、secukinumab 及 adalimumab 相比無差異；但與 ustekinumab 45mg 及 ustekinumab 90 mg 相比，ixekizumab 具有統計上較高的不良事件數。間接比較另顯示與 ustekinumab、secukinumab 及 adalimumab 相比，ixekizumab 有更多病人通報至少一次注射部位反應。

(三)NICE (英國) [15]

2017 年 4 月發表之評估報告建議在符合以下情境時，ixekizumab 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。
- 疾病對於標準的系統性治療沒有反應，例如 ciclosporin、methotrexate 及 PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation)，或對這些治療有禁忌或不耐受。
- 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 ixekizumab 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 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。

1. 委員會考量要點

(1) 治療路徑

臨床專家指出生物製劑是用於疾病對標準的系統性治療(例如 ciclosporin 及 methotrexate)沒有反應，或對這些治療有禁忌症或無法耐受的病人。由於其他生物製劑已有長期的數據而臨床醫師也已熟悉其使用方式，故 ixekizumab 可能用於 2 個族群：「病人已使用生物製劑治療並對其沒有反應」及「病人對其他生物製劑具有禁忌症」。

臨床醫師表示當醫師對於 ixekizumab 治療更熟悉以及有更多的長期數據時，可能提供 ixekizumab 作為第一個使用的生物製劑。委員會接受 ixekizumab 在生物製劑使用順序上可能作為第二個治療，或是在其他生物製劑皆不適合時作為第一個治療選擇；當未來有更多數據時，ixekizumab 可取代較舊、療效較差的生物製劑作為第一個使用的生物製劑。

(2) 參考品

合適的參考品為其他現有的生物製劑，包括 secukinumab、ustekinumab、adalimumab、etanercept 及 infliximab。

(3) 臨床療效

a. 臨床試驗

委員會指出 ixekizumab 的證據主要來自 UNCOVER-1, UNCOVER-2 及 UNCOVER-3，並將勝算比(odds ratio, OR)整理如表七，並認為 ixekizumab 的療效優於安慰劑及 etanercept。

表七 ixekizumab 於第 12 週達較高 PASI 75 反應率之勝算比

UNCOVER-1	UNCOVER-2	UNCOVER-3
與安慰劑相比；OR (95% confidence interval, [95% CI])		
223.94(125.05 至 401.03)	997.29 (173.11 至 5745.5)	72.29 (36.11 至 144.73)
與 etanercept 相比 [°] ；OR (95% CI)		
N/A	13.28 (8.66 至 20.34)	6.46 (4.42 至 9.45)

委員會指出相對於安慰劑及 etanercept, ixekizumab 治療的助益可在已接受過或未接受過生物製劑治療的兩個次族群中觀察到。雖然臨床試驗不足以檢測到次族群之間的統計差異，無法確定不同次族群的治療效果是否不同，但目前並無證據顯示有次族群效果。臨床專家指出生物製劑治療如果用在其他生物製劑之後，一般作用會較差，但仍視特定的生物製劑及疾病嚴重度等因素而定。因此依現有的數據，不論病人之前是否接受過生物製劑治療，ixekizumab 比安慰劑或 etanercept 更為有效。

b. 網絡統合分析

廠商提供網絡統合分析將 ixekizumab 與 adalimumab、ustekinumab、secukinumab 及 infliximab 進行間接比較，結果顯示除了 infliximab，ixekizumab 在第 12 週達到 PASI 75 反應的相對風險(relative risk, RR)顯著高於其他生物製劑。但對於此統合分析結果之議題如下：首先，相對於安慰劑或 etanercept，secukinumab 達 PASI 75 反應的相對風險低於當初此藥品被 NICE 進行評估時的結果，廠商表示其統合分析中納入了之前 secukinumab 評估報告中未納入的試驗；第二，廠商指出無法以病人是否之前接受過生物製劑分開進行分析，因為一些納入網絡統合分析的試驗並未將這些族群的資訊分開呈現，因此委員會認為無法確定在生物製劑治療順序中，ixekizumab 作為第一個或第二個使用的生物製劑的結果外推性。確認以上的不確定性後，委員會結論認為網絡統合分析顯示 ixekizumab 的臨床療效比 adalimumab 及 ustekinumab 好，並可能與 secukinumab 及 infliximab 具有相似療效。

(4) 安全性

嚴重不良事件(包括非黑色素瘤皮膚癌，非黑色素瘤皮膚癌外的其他惡性腫瘤，及嚴重感染)的比率非常低，大部分與治療相關的不良事件為輕至中度，且未導致治療停止。臨床專家指出生物製劑主要的問題為嚴重感染，但一般而言耐受性良好。委員會認為 ixekizumab 的耐受性與其他治療乾癬的生物製劑相似。

[°] 委員會指出 etanercept 在試驗中的劑量(50 mg 每週 2 次)是 NICE 評估報告建議 etanercept 劑量(25 mg 每週 2 次)的兩倍，因此可能低估 ixekizumab 相對於 etanercept 的療效結果。

2. 公平性議題

委員會指出可能的公平性議題為對於膚色較深者，PASI 會低估其疾病嚴重度，而 DLQI 在年紀較大者及未工作者的效度有限，並可能忽略焦慮及憂鬱。故使用 PASI 時，應考慮膚色及其對於 PASI 的影響；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。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[16]

(1) 給付建議

2017 年 4 月發表之評估報告建議收載 ixekizumab，適應症為中至重度斑塊性乾癬成年患者，其為全身性治療的候選人；並限制用於對於標準的系統性治療（包括 ciclosporin、methotrexate 及光照治療）失敗、或對這些治療無法耐受或有禁忌的病人。

(2) 相對療效

證據主要來自 UNCOVER-1, UNCOVER-2 及 UNCOVER-3，試驗設計與結果摘要請見表四。目前已有以 ustekinumab 作為對照組的第三期臨床試驗 (IXORA-S)，其為雙盲、為期 52 週的 RCT，納入患有中至重度斑塊性乾癬者 (PASI \geq 10)，且之前接受過至少一種系統性治療(ciclosporin、methotrexate 或光照治療)。主要療效指標為第 12 週的 PASI 90，結果顯示 ixekizumab 組(75%)達到的病人比率高於 ustekinumab 組(42%)，治療差異為 32% (97.5% CI: 20 至 44, $p<0.001$)。次要療效指標方面，達 PASI 75 的病人比率在 ixekizumab 組及 ustekinumab 組分別為 91%及 69% ($p<0.05$)；另在 DLQI 分數為 0 或 1 者，兩組分別為 63%及 45%。

(3) 安全性

UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 的誘導期(0 至 12 週)安全性數據整合分析顯示在 ixekizumab 每 2 週 80 mg 及 etanercept 的不良事件相似，分別為 58%及 54%，嚴重不良事件在兩組的比率皆為 1.9%；而因不良事件停止治療比率在兩組分別為 2.0%及 1.2%；然而在與治療可能相關之不良事件方面，ixekizumab 每 2 週 80 mg(30%)的發生情形高於 etanercept(24%)。12 週治療期間常見的不良事件 (ixekizumab 每 2 週 80 mg, etanercept, 安慰劑)包括鼻咽炎(8.3%, 7.4%, 7.8%)、上呼吸道感染(3.7%, 4.6%, 3.3%)、注射部位反應(10%, 11%, 1.1%)、頭痛(4.5%, 4.2%, 2.2%)及關節痛(2.7%, 2.3%, 2.2%)。在維持期，ixekizumab 的耐受性良好，12 至 60 週的安全性數據與誘導期相似。另外，在特殊關注的不良事件(adverse events of special interest)中，相對於安慰劑，ixekizumab 有更多的念珠菌感染及嗜中性白血球低下發生情形。

(4) 臨床療效議題

a. 臨床試驗

UNCOVER 試驗中，三分之二的病人之前接受過標準的系統性治療，四分之一的病人接受過生物製劑；而 UNCOVER-2 顯示對於 etanercept 沒有反應者，接受 ixekizumab 治療仍可達臨床改善。雖然達 sPGA 0 或 1 以及 PASI 75 的反應率不因病人之前是否接受過系統性治療而有重大差異，但在之前接受過數個不同生物製劑治療者的反應率傾向較低。體重較重者的反應率亦較低^f，實務上達治療反應的可能性可能受病人體重所影響。

b. 網絡統合分析

廠商納入 36 個臨床試驗以貝氏網絡統合分析(Bayesian NMA)將 ixekizumab 與 secukinumab、ustekinumab、adalimumab、etanercept 及 infliximab 進行間接比較，結果顯示 ixekizumab 每 2 週 80 mg 在所有療效結果中有最高的可能性為排名最佳，而達 PASI 75 反應的機率信賴區間在 ixekizumab、secukinumab、infliximab 及 ustekinumab 90 mg 有所重疊。但 NMA 之限制包括沒有安全性或健康相關生活品質的比較數據、無法進行情境分析以符合申請之給付條件，以及各試驗評估 PASI 75 時間點與病人基礎特性的異質性，例如患有乾癬時間的長短、PASI 基礎分數，及之前所接受的生物製劑治療。

c. 其他議題

臨床專家認為 ixekizumab 可能提供病人另一種治療選擇，其具有比現有生物製劑作用更快的潛力^g。安全性特性則在免疫調節劑之範圍內並可接受。當劑量療程進入維持期時，ixekizumab 每 4 週皮下注射 1 次，與其他生物製劑相比可能更為方便，例如 etanercept 的每週 1 或 2 次皮下注射及 adalimumab 的每 2 週 1 次皮下注射。不過 secukinumab 與其給藥區間相似，ustekinumab 的給藥間隔時間更長(每 12 週 1 次皮下注射)。

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

^f 本報告經查詢，1 篇整合 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 的文獻將病人依體重分 3 組(<80 kg、80-100 kg，及≥100 kg)，探討其對於誘導期接受 ixekizumab 每 2 週 80 mg 治療的影響，結果顯示 3 組(依體重輕至重排列)的 PASI 75 反應率分別為 90.9%、89.4%及 85.7%；PASI 90 反應率分別為 77.9%、70.6%及 60.2%；PASI 100 反應率分別為 46.7%、39.1%及 25.8% [17]。

^g 本案送審資料指出在 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 中，ixekizumab(每 2 週 80 mg)在第 2 週的 PASI 75 表現顯著優於 etanercept (UNCOVER-2：18% vs. 1%；UNCOVER-3：23% vs. 2%)；IXORA-S 中，ixekizumab(16.2%)在第 2 週的 PASI 75 的表現顯著優於 ustekinumab(1.8%)。

量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	psoriasis
Intervention	ixekizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	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 2017 年 11 月 20 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 164 篇。經標題與摘要閱讀，共得 26 篇文獻，其中臨床試驗及其整合或次族群分析共 22 篇，系統性文獻回顧及統合分析研究 4 篇。

(a) 臨床試驗

UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3[10, 11]的設計與結果已於前述，1 個第三期臨床試驗(UNCOVER-A)探討 ixekizumab 預填針筒(prefilled syringe)及自動注射器(autoinjector)的藥物動力學、療效與安全性，分析顯示兩種給藥方式在以上這些結果皆相似[18]。另外 4 篇文獻分別為 UNCOVER-3 延伸研究、IXORA-S 及 UNCOVER-J，簡述如下。

• UNCOVER-3 的延伸試驗結果：108 週[19]

1,274 位完成 12 週誘導期治療並進入延伸試驗的病人中^h，385 位病人接受 ixekizumab 建議治療劑量(前 12 週為每 2 週接受 1 次治療，第 13 至 108 週為每 4 週接受 1 次治療)，其結果(n=385)顯示 PASI 75 的反應率依不同分析方式分別為 93.4%(觀察值)、88.3%(多重插補法：multiple imputation, MI)及 83.6%(改良多重插補法：modified multiple imputation, mMI)ⁱ；達 sPGA 0 或 1 的反應率為 82.6%(觀察值)、78.3%(MI)及 74.1%(mMI)。治療期間有 84.5%(1,077/1,274)的病人通報一件以上 TEAE，其中 85%為輕度至中度；並有 6.4%(82/1,274)的病人因為不良事件退停止治療。

^h 包括誘導期接受 ixekizumab 每 4 週或每 2 週 80mg、安慰劑，及 etanercept 治療者，於延伸期間(第 13 至 108 週)所有病人接受 ixekizumab 每 4 週 80mg。

ⁱ mMI：病人若因為療效不佳或不良事件停止治療，其缺失值以「無反應」進行插補(nonresponder imputation)。

- IXORA-S：以 ustekinumab 為對照之臨床試驗[20]

IXORA-S 為雙盲、以 ustekinumab 為對照，為期 52 週的第三期(3b)RCT。納入條件為 18 歲以上、確診有 6 個月以上的慢性斑塊性乾癬、PASI ≥ 10 ，且之前對至少一種系統性治療失敗(包括 ciclosporin、methotrexate 及光照治療)，或對這些治療有禁忌或無法耐受者。之前若接受過任何 IL-17 或 IL-12/23 拮抗劑的病人則被排除。病人以 1:1 比例隨機分派至 ixekizumab 或 ustekinumab 治療：接受 ixekizumab 者(n = 136)，第 0 週給予皮下注射 160 mg，第 2、4、6、8、10 及 12 週各給予 80 mg，第 16 至 52 週則每 4 週給予 80 mg；接受 ustekinumab 者(n = 166)，於第 0、4、16、28、40 及 52 週給予皮下注射(體重 ≤ 100 公斤及 >100 kg 者分別給予 45 mg 及 90 mg)。主要療效指標是第 12 週達到 PASI 90 的病人比率，其結果顯示 ixekizumab(72.8%)表現優於 ustekinumab(42.2%)，治療差異為 32.1%(97.5% CI: 19.8-44.5%, $p < 0.001$)；ixekizumab 在 PASI 75、PASI 100 及 sPGA 0 或 1 的反應率亦高於 ustekinumab($p < 0.05$)^j。Ixekizumab 於第 24 週的 PASI、sPGA 及 DLQI 表現亦優於 ustekinumab($p < 0.05$)^k。24 週治療期間，沒有死亡案例通報，TEAE、嚴重不良事件，以及因不良事件停止治療的發生情形在治療間無統計上顯著差異。

- UNCOVER-J：以日本病人為探討對象[21, 22]

UNCOVER-J 為單一組別、開放性的第三期臨床試驗，納入 78 位患有斑塊性乾癬、8 位患有紅皮症乾癬(erythrodermic psoriasis)，及 5 位患有廣泛性膿皰型乾癬(generalized pustular psoriasis, GPP)的日本病人，探討 ixekizumab 的療效與安全性。為配合本案適應症，僅摘錄斑塊性乾癬者之研究設計與結果。斑塊性乾癬病人之納入條件為 20 歲以上、患病時間大於 6 個月、為光照治療及/或系統性治療的候選人，並且 PASI ≥ 12 、sPGA ≥ 3 ，以及病灶大於體表面積 10%。Ixekizumab 療程為第 0 週接受 160 mg，第 2 至 12 週期間每 2 週 80 mg，第 16 至 52 週期間每 4 週 80 mg。結果顯示於第 12 週達到 PASI 75、PASI 90 及 PASI 100 的病人比率分別為 98.7%、83.3%及 32.1%，達到 sPGA 0 或 1 及 sPGA 0 的病人比率分別為 89.7%及 35.9%。至第 52 週達到 PASI 75、PASI 90 及 PASI 100 的病人比率則分別為 92.3%、80.8%及 48.7%，達到 sPGA 0 或 1 及 sPGA 0 的病人比率分別為 83.3%及 52.6%。安全性方面，78 位病人中有 67 位通報 TEAE，大部分為輕度至中度；感染(61.5%)、過敏反應(28.2%)、注射部位反應(15.4%)，以及肝功能(9.0%，主要為肝功能數值上升)為常見的不良事件。

^j Ixekizumab 及 ustekinumab 於第 12 週的 PASI 75 反應率分別為 88.2%及 68.7%，PASI 100 反應率分別為 36.0%及 14.5%，sPGA 0 或 1 反應率分別為 83.6%及 57.2%。

^k Ixekizumab 及 ustekinumab 於第 24 週的 PASI 75 反應率分別為 91.2%及 81.9%，PASI 90 反應率分別為 83.1%及 59.0%，PASI 100 反應率分別為 49.3%及 23.5%，sPGA 0 或 1 的反應率分別為 86.6%及 69.3%，sPGA 0 的反應率分別為 53.7%及 24.1%；DLQI 0 或 1 反應率分別為 66.2%及 53.0%；Itch NRS(下降 4 分以上)改善比率分別為 85.5%及 72.1%。

(b) 臨床試驗之整合分析或次族群分析

共 15 篇文獻以 UNCOVER 試驗進行整合或次族群分析，摘錄如下：

- Ixekizumab 之安全性

1 篇整合 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 誘導期(0 至 12 週)安全性數據進行分析的文獻結果已於 SMC 章節敘述[23]。另 2 篇文獻整合 7 個臨床試驗¹的 ixekizumab 安全性結果，探討發炎性腸道疾病，包括克隆氏症(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)[24]，以及感染[25]的發生情形，共 4,209 位病人接受 ixekizumab 治療。疑似克隆氏症及潰瘍性結腸炎不良事件各有 12 件及 17 件被通報，其中被判定為確認/可能的病人分別有 7 位及 12 位。16 位有發炎性腸道疾病病史者中，12 位未發生治療後出現的發炎性腸道疾病不良事件。感染方面，60.3%(2,537/4,209)病人發生至少一次與感染相關的 TEAE，其中發生嚴重感染者為 2%(87/4,209)。而發生念珠菌感染者(3.9%，165/4,209)，能以抗黴菌治療控制，且不會導致停止治療。

- Ixekizumab 用於治療不同部位乾癬的結果

4 篇文獻分別探討 ixekizumab 用於治療發生於手指甲、頭皮、掌蹠部及臉部的乾癬病灶結果。1 篇文獻分析 UNCOVER-3 之數據，以 NAPSI(Nail Psoriasis Severity Index)測量手指甲乾癬狀態，基礎期有手指甲乾癬者約占全體病人 60%(n=809)，其為此研究之分析族群。結果顯示自基礎期至第 12 週的 NAPSI 平均改善百分比方面，ixekizumab 每 2 週 80 mg (35.2%)的表現優於安慰劑(-34.3%)及 etanercept(20.0%)。達完全緩解者(NAPSI=0)在 ixekizumab 每 2 週 80 mg、安慰劑及 etanercept 分別為 17.5%、4.3%及 10.2%。至第 60 週，誘導期接受 ixekizumab 每 2 週 1 次及維持期接受每 4 週 1 次治療者，62.4%病人達完全緩解[26]。

非膿疱型掌蹠乾癬(nonpustular palmoplantar psoriasis)方面，1 篇研究整合分析 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 之數據，其以 PPASI (Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index)進行測量，基礎期 9.1%(n=350)病人有中至重度非膿疱型掌蹠乾癬(PPASI \geq 8)，為此研究之分析族群。結果顯示於第 12 週之 PPASI 50、PPASI 75 及 PPASI 100，ixekizumab 每 2 週 80 mg 的表現(79.8%、69.3%、51.8%)於統計上顯著優於安慰劑(32.9%、18.8%、8.2%)或 etanercept(67.8%、44.1%、32.2%)。至第 60 週，誘導期接受 ixekizumab 每 2 週 1 次及維持期每 4 週 1 次治療者(n=38)，57.9%病人達 PPASI 100 [27]。

頭皮乾癬方面，1 篇文獻整合 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 之數據，以 PSSI(Psoriasis Scalp Severity Index)進行測量，基礎期約 90%病人有頭皮乾癬(PSSI $>$ 0)，其中一半以上為嚴重程度(PSSI \geq 15，頭皮病灶 \geq 30%)。結果顯示於第 12 週之 PSSI 90，ixekizumab 每 2 週 80 mg 的表現(81.7%)顯著優於安慰劑(7.6%)及 etanercept(55.5%)。至第 60 週，誘導期接受 ixekizumab 每 2 週 1 次及維持期每 4 週 1 次治療者，約 80%病人達 PSSI 90[28]。

¹ UNCOVER-1、UNCOVER-2、UNCOVER-3，及 4 個第一至三期臨床試驗。

臉部乾癬病灶部分，則有 1 篇研究則整合 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 數據，並以有或無臉部病灶進行分析，基礎期時 44% 病人有臉部病灶 (ixekizumab 每 2 週 80 mg 組為 42.8%、安慰劑組為 46.3%，及 etanercept 組為 45.4%)，結果顯示於第 12 週的臉部病灶清除(無病灶)病人比率，ixekizumab 每 2 週 80 mg 組(84.1%)高於安慰劑組(24.6%)及 etanercept 組(67.9%)[29]。

- Ixekizumab 用於治療乾癬對於心理及社會層面的影響

1 篇研究分析 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 之數據，以工作生產力及活動障礙-乾癬問卷(Work Productivity and Activity Impairment -Psoriasis, WPAI-PSO)進行測量，項目包括缺勤率(absenteeism)、假性出席(presenteeism)、生產力損失(work productivity loss)及活動損失(activity impairment)。3 個試驗均顯示相對於安慰劑，ixekizumab 每 2 週 1 次治療在所有項目皆有統計上顯著改善。但相對於 etanercept，ixekizumab 每 2 週 1 次的治療在 UNCOVER-2 之結果為除了缺勤率，其他 3 個項目有統計上顯著改善；於 UNCOVER-3 則只有活動損失達顯著改善[30]。

憂鬱症狀部分，1 篇研究整合 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 數據，探討憂鬱症狀快速自評問卷(16-item Quick Inventory of Depressive Symptomology - Self-Report, QIDS-SR16)之測量結果，其顯示約 10% 病人在基礎期有至少中度的憂鬱症狀(QIDS-SR16 ≥ 11)。結果顯示相對於安慰劑，接受 ixekizumab 每 2 週 1 次治療者在第 12 週的 QIDS-SR16 整體分數有顯著改善($p < 0.001$)，並有較高比率病人的憂鬱症狀緩解($p < 0.001$)[31]。

與皮膚相關的人際關係困難方面，則有 1 篇研究整合 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 (n=2,570)數據，探討 DLQI-PRD (DLQI-Personal Relationships Domain：評估皮膚狀況導致的人際關係困難程度)之測量結果。結果顯示相對於安慰劑或 etanercept，接受 ixekizumab 每 2 週 1 次治療者有快速(治療第 2 週)且顯著的改善($P < 0.001$) [32]。1 篇文獻則探討 ixekizumab 對於發癢(以 NRS 測量)、皮膚疼痛(以視覺類比量表測量)及皮膚外觀困擾(以 Psoriasis Skin Appearance Bothersomeness instrument 評估皮膚發紅/變色、厚度及脫屑)的結果。分析 UNCOVER-1、UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 數據顯示於第 12 週，相對與安慰劑或 etanercept，接受 ixekizumab 治療者在這 3 個指標皆有顯著改善($p < 0.001$)[33]。另 1 篇研究則將 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 數據進行事後分析，結果顯示在達到 DLQI 改善(50% 病人之降低分數 ≥ 5 分)的時間中位數，接受 ixekizumab 治療者短於 etanercept 及安慰劑，分別為 2 週、4 週及大於 12 週；Itch NRS(50% 病人之降低分數 ≥ 4 分)亦有相似的結果，達改善的時間中位數在 ixekizumab、etanercept 及安慰劑分別為 2 週、8 週及大於 12 週[34]。

- Ixekizumab 用於其他生物製劑之後的療效

共 2 篇文獻。1 篇研究將 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 中對 etanercept 沒有反應者進行次族群分析，其定義為經過 etanercept 50 mg 每週 2 次之治療 12 週後，在 UNCOVER-2 未達到 sPGA 0 或 1(n=200)或在 UNCOVER-3 未達到

PASI 75(n=165)者，探討 ixekizumab(每 4 週 80 mg，第 16 至 60 週)用於這群病人的反應。結果顯示轉用 ixekizumab 治療 12 週後，分別有 73.0%達 sPGA 0 或 1(UNCOVER-2)及 78.2%達 PASI 75(UNCOVER-3)[35]。另 1 篇研究則整合 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 數據，探討 ixekizumab 用於有接受過(19.3%)與未接受過(80.7%)生物製劑治療者(包括 ustekinumab、adalimumab、infliximab 或其他)的結果，其顯示接受 ixekizumab 每 2 週 80 mg 者達 PASI 75 的比率在接受過與未接受過生物製劑治療者分別為 91.5%及 87.7%，etanercept 組則分別為 34.6%及 50.7% [36]。

- Ixekizumab 持續治療與中斷治療對疾病的影響

此研究整合 UNCOVER-1 及 UNCOVER-2 分析 ixekizumab 持續與中斷使用的結果，其中中斷使用的病人在疾病復發(sPGA \geq 3)後給予 24 週的 ixekizumab(每 4 週 80 mg)治療。經過 12 週的 ixekizumab 每 2 週 80 mg 治療後，分別有 221 位及 211 位被隨機分派至 IXEQ4W(持續治療組)及安慰劑(中斷治療組)。結果顯示在中斷治療組有 83.4%病人在第 60 週疾病復發(7.6%達 sPGA 0 或 1)，至復發的中位數時間為 20 週左右。而在持續治療組，仍有 81.9%病人達 sPGA 0 或 1。經由 24 週的再治療，疾病復發者有 70.7%回到 sPGA 0 或 1。整體不良事件在兩組間相似[37]。

(c) 系統性文獻回顧或統合分析

統合分析文獻共 4 篇，1 篇研究以安慰劑為對照品，納入 40 篇研究，將各生物製劑與小分子藥物進行統合分析，此處僅摘錄我國已納入健保給付用於本案適應症之生物製劑數據，結果顯示相對於安慰劑，ixekizumab(建議劑量)、secukinumab 300 mg、ustekinumab 45 mg、etanercept 每週 50 mg、etanercept 每週 100 mg 及 adalimumab 在 PASI 75 之 RD(95% CI)分別為 0.84(0.81–0.88)、0.76(0.71–0.81)、0.64(0.60–0.69)、0.31(0.27–0.35)、0.44 (0.40–0.48) 及 0.62(0.58–0.67)；PASI 75 之需治人數(number needed to treat, NNT)分別為 1.19、1.31、1.56、3.22、2.27 及 1.61，但未提供各治療之間接比較結果[38]。另外 2 篇研究所納入的生物製劑劑量包括仿單外建議，故不贅述[39, 40]。

還有 1 篇研究將 ixekizumab 與 secukinumab 進行間接比較，以 etanercept 及 ustekinumab 作為共同參考品，納入 9 個臨床試驗進行統合分析，結果顯示在 RD 方面，ixekizumab 與 secukinumab 在 PASI 75 及 DLQI 0 或 1 並未有統計上顯著差異；但在 PASI 90(10 至 12.6%)及 PASI 100(11.7 至 13.1%)達統計上顯著差異，ixekizumab 優於 secukinumab。OR 方面，ixekizumab 與 secukinumab 在 PASI 100 及 DLQI 0 或 1 並未有統計上顯著差異，在 PASI 75 達統計上顯著差異(ixekizumab 優於 secukinumab)，PASI 90 則因不同分析方式而有不同統計結果。值得注意的是，若僅以 ustekinumab 作為參考品進行間接比較，上述所有指標皆未達統計顯著差異[41]。

b. Embase 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 651 篇。經標題與摘要閱讀，去除重複之文獻，無合適之文獻。

c. Cochrane 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 107 篇。經標題與摘要閱讀，去除重複之文獻，無合適之文獻。

(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 ixekizumab 起始於第 0 週給予 160 mg(兩劑 80 mg 注射劑)，接著於第 2、4、6、8、10 及 12 週投予 80 mg，之後每 4 週投予 80 mg，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI 25 療效。

2. 參考文獻

建議者提供 30 篇文獻，其中臨床試驗、或臨床試驗之相關延伸、整合或次族群分析共 16 篇，相關結果與本報告經電子資料庫搜尋到的文獻結果相似。

3. 參考品比較

建議者選取 secukinumab 作為參考品，療效部分，其理由為具有間接比較試驗，以及具有相同的 ATC 碼前 5 碼與相同的作用機轉。建議者引用 4 篇文獻，提出間接比較結果顯示 ixekizumab 具有較低的 NNT 值，療效優於 secukinumab。此 4 篇文獻當中，3 篇為摘要。NNT 值方面，分別有 1 篇發表文獻及 1 篇摘要進行統合分析，結果顯示在 PASI 75、PASI 90 及 PASI 100，ixekizumab 的 NNT 值皆小於 secukinumab，但未進行兩者間的統計分析。

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織給付建議

CADTH、NICE、PBAC 及 SMC 評估報告皆建議給付 ixekizumab 用於治療斑塊性乾癬，但給付之疾病嚴重度不同，CADTH 及 SMC 建議為中至重度，NICE 及 PBAC 建議為嚴重疾病(NICE：PASI \geq 10 及 DLQI $>$ 10；PBAC：全身性病灶為 PASI $>$ 15；臉部、手掌或腳掌病灶為 PASI 中的紅斑、厚度及脫屑中至少 2 項被評為嚴重以上，或影響面積大於臉部、手掌或腳掌之 30%)；皆限用於標準系統性治療失敗者。

(二) 臨床治療地位與療效參考品

1. 臨床治療地位

PBAC 評估報告認為 ixekizumab 是作為目前 PBS 已收載用於本案適應症的生物製劑替代治療，但無法確定有何臨床需求是其他生物製劑無法提供的。NICE 評估報告則認為其他生物製劑已有長期數據且臨床醫師已熟悉其使用方式，故 ixekizumab 可能用於 2 個族群：「病人已使用生物製劑治療並對其沒有反應」及「病人對其他生物製劑具有禁忌症」，不過當未來有更多數據時，ixekizumab 可取代較舊、療效較差的生物製劑作為第一個使用的生物製劑。

2. 療效參考品

目前納入我國健保給付用於本案適應症之生物製劑為 ustekinumab、secukinumab、etanercept 及 adalimumab，其中已有 RCT 將 ixekizumab 與 etanercept(UNCOVER-1 及 UNCOVER-2)及 ustekinumab(IXORA-S)進行直接比較；secukinumab 則與本案藥品具有相同的作用機轉；另有統合分析將 ixekizumab 與這 4 個生物製劑進行間接比較，但無一致性的結論。考量 ixekizumab 建議之給付條件與其他生物製劑相似，stekinumab、secukinumab、etanercept 及 adalimumab 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

目前已有 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 將 ixekizumab 與 etanercept 進行直接比較，以及 IXORA-S 將 ixekizumab 與 ustekinumab 進行直接比較，結果顯示 ixekizumab 的療效表現優於 etanercept 及 ustekinumab。其中 IXORA-S 試驗之 ustekinumab 依體重給予不同劑量(體重 \leq 100 公斤及 $>$ 100 kg 者分別給予 45 mg 及 90 mg)，然而我國目前的健保給付規定為投予 45mg。另外，IXORA-S 發表日期晚於 CADTH、PBAC 及 NICE 的評估報告發布時間，可能為主要醫療科技評估組織的評估報告未引用本試驗作為證據的原因。

(2) 間接比較

CADTH 認為 ixekizumab 的療效至少與 adalimumab、etanercept、secukinumab 及 ustekinumab 相當；PBAC 認為 ixekizumab 的相對療效不劣於這些生物製劑；NICE 則認為網絡統合分析顯示 ixekizumab 的臨床療效比 adalimumab 及 ustekinumab 好，並可能與 secukinumab 及 infliximab 具有相似療效。

建議者雖然提供 4 篇文獻以支持 ixekizumab 的療效優於 secukinumab，但其中 3 篇為摘要，1 篇全文則以安慰劑作為參考品得到 ixekizumab 與 secukinumab 的療效數據，雖然數值上 ixekizumab 表現較佳，但差異不大，且研究未將兩者進行間接比較，無法得知是否有統計上顯著差異。

本報告經文獻查詢到 1 篇 ixekizumab 與 secukinumab 的間接比較結果，但統

計結果(PASI 75、PASI 90 及 PASI 100)會因為共同參考品(etanercept、ustekinumab，或合併分析)、風險統計量(RD 或 OR)，以及分析方法而有不同結果；其中 DLQI 0 或 1 的結果不論共同參考品、風險統計量及分析方法如何變化，ixekizumab 與 secukinumab 皆未達統計上顯著差異。

2. 相對安全性

UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 中，ixekizumab 與 etanercept 的不良事件及嚴重不良事件的發生情形相似。Ixekizumab 最常見的不良事件為注射部位反應、鼻咽炎及上呼吸道感染。IXORA-S 中，ixekizumab 與 ustekinumab 的整體不良事件發生情形無統計上顯著差異。NICE 評估報指出委員會認為 ixekizumab 的耐受性與其他核可用於治療乾癬的生物製劑是相似的。PBAC 亦認為 ixekizumab 的相對安全性不劣於這些生物製劑。

(四) 醫療倫理

本案無系統性之相關資料可供參考。

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 Cochrane/PubMed 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 4 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 於 2017 年 3 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

1. CADTH (加拿大)

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2016 年 10 月建議收載 ixekizumab (以下簡稱本品) 用於中至重度斑塊性乾癬之成人患者 [12]，其給付規範如下：1) 限用於標準全身性治療無效、無法耐受、或使用上有禁忌的病人，例如，methotrexate、cyclosporine。2) 治療 12 週後，須先行評估；若無療效，則需停藥。原因如下：1) 三份臨床試驗 (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3) 均表示經過 12 週的治療後，本品在療效參數 (Psoriasis area severity index, PASI 反應、Physician global assessment, PGA)、及健康生活品質生命年 (Health-related quality of life, HRQoL) 上優於安慰劑。在 UNCOVER-2 及 UNCOVER-3 兩份臨床試驗中表示本品在療效參數及 HRQoL 優於 etanercept，且在安全性方面相當。2) 在間接比較中在治療中至重度斑塊性乾癬，本品與其他 interleukin 抑制劑 (secukinumab、ustekinumab) 和 TNF 抑制劑有相似

的療效，安全性也相當。3) 經由共同藥物審查 (Common Drug Review, 以下簡稱 CDR) 再次分析後，生物相似藥 infliximab 最具成本效益，本品與其相比的遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratio, 以下簡稱 ICUR 值) 為加幣 \$360,307；因此，CDEC 要求本品降價。

建議者送交一份成本效用評估分析 (cost-utility analysis)，比較本品與其他生物製劑 (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab) 及標準療法 (此處定義為 methotrexate 和光療法) 用於中至重度斑塊型乾癬病人之成本效用。此研究採保險支付者觀點，分析時間為 45 年，以馬可夫模型 (Markov model) 來模擬病程，每個月為一周期，其中包括使用過及從未使用過生物製劑的混合族群 (mixed population)；參數方面，療效參數 (PASI 反應) 採自建議者贊助所執行的間接比較 (indirect comparison) 研究，每年停止治療的比例參數則由文獻得出；得出的結果本品與標準治療相比的 ICUR 值為加幣 \$113,023/QALY；生物相似藥 infliximab 與標準療法相比的 ICUR 值為加幣 \$85,983/QALY；本品與生物相似藥 infliximab 相比的 ICUR 值為加幣 \$346,946/QALY。

CDR 注意到此研究有以下幾點限制：

- (1) 模型中假設一使用生物製劑後，就對生活質量 (quality of life) 產生效果，此與現有文獻證據不相符，因此 QALY 值有高估的可能。
- (2) 使用 PASI 參數推估效用，而非直接從本品臨床試驗的 SF-36 值去推估，由於此作法沒有經過確效 (validity)，因此有不確定性。
- (3) 分析時間 45 年可能過長，尤其對於長期使用生物製劑於斑塊性乾癬仍具有不確定性。
- (5) 缺乏針對之前已治療過的病人之分組分析 (subgroup analysis)。

經 CDR 重新分析後，在新使用及已經使用過生物製劑的混合族群中，本品與生物相似藥 infliximab 相比之下的 ICUR 值約為加幣 \$360,307/QALY；使用過生物製劑的 ICUR 值為加幣 \$393,762/QALY。如果本品調降價格 22-24%，與生物相似藥 infliximab 相比的 ICUR 值可低於加幣 \$100,000/QALY；若調降價格 27-28%，ICUR 值可低於加幣 \$50,000/QALY。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 於 2016 年 7 月建議收載本品用於使用非生物製劑後 [13]，仍復發的慢性重度斑塊性乾癬。給付規定類似 ustekinumab, secukinumab, adalimumab, etanercept, 和 infliximab。

建議者送交之最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，比較品為

ustekinumab。其中，ustekinumab與etanercept相比的成本效益值是可接受的。除了infliximab外，其他Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug (bDMARDs) 與etanercept相比均有較低的藥費。由於在間接比較中，本品與其他治療例如：adalimumab，secukinumab，etanercept，及infliximab相比並沒有一致性較好的效果或較低的毒性，因此與ustekinumab相比的最低成本分析並沒有說服性的結果；此外在會前會後，將參考品改成secukinumab。

最後，PBAC 建議收載本品用於使用非生物製劑後，仍復發的慢性重度斑塊性乾癬。並且根據s101(3BA)條例，本品可作為其他生物製劑 (adalimumab，etanercept，secukinumab) 用於重度斑塊性乾癬的替代治療方案，但是也提出本品比其他生物製劑更具有療效是不確定的，因此建議本品降價。

3. NICE (英國)

英國國家健康及卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2017 年 4 月公佈委員會建議收載本品用於斑塊性乾癬之成人患者 [15]，其給付規範如下：1) 重度乾癬：定義為 PASI \geq 10 及 Dermatology Life Quality Index \geq 10。2) 限用於經照光治療(psoralen 和長波紫外線放射治療)及其他系統性治療無效，或無法耐受及具有使用禁忌的病人，例如：ciclosporin, methotrexate。3) 廠商同意折扣本品於用藥可近性方案 (patient access scheme)。

治療 12 週後，須先行評估；若無療效，則需停藥。療效的定義如下：至少有 1) PASI75 的療效，或 2) PASI50 及 DLQI 減少五分的療效。並且使用 PASI 時，需考量皮膚的顏色，且必要時做臨床上面的調整。使用 DLQI 時，需考量生理、心理、感知、或溝通學習的障礙。

在經濟評估方面，建議者提交馬可夫模型(Markov state transition model)，七種生物製劑分別有以下的順序組合：ixekizumab，ustekinumab (90mg)，infliximab；adalimumab，ustekinumab (90mg)，infliximab；etanercept，ustekinumab (90mg)，infliximab；infliximab，ustekinumab (90mg)，adalimumab；ustekinumab (45mg)，adalimumab，infliximab；ustekinumab (90mg)，adalimumab，infliximab。然而，委員會表示臨床上並不會將etanercept或infliximab當第一種使用的生物製劑。

委員會建議在模型中應該包括副作用費用、在誘導期 (induction period) 中增加效用、在參數方面使用機率性敏感度分析；因此 NICE 的實證資料審閱小組 (Evidence Review Group, ERG) 修正建議者的參數後 (如：增加因使用生物製劑而導致的嚴重副作用費用、secukinumab 的維持劑量)，於是委員會也用 ERG 做的模型進行評估。當考慮本品和 secukinumab 均使用用藥可近性方案 (patient

access scheme)，若將本品列為第一種使用的生物製劑，ICER 值則小於 £30,000/QALY；。若將本品列為第二種使用的生物製劑，使用 adalimumab，本品，infliximab 比使用 secukinumab，ustekinumab，infliximab 每少掉一個 QALY，節省£50,000。若將生物製劑與最佳支持性治療 (best supportive care, BSC) 相比，ICER 值介於£46,000-£74,000/QALY；若將本品與 BSC 相比，ICER 值為£41,000/QALY。整體而言，委員會認為再經過折價後的病人可近性方案，本品具有成本效益。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

經搜索蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC) 於 2017 年 3 月建議收載本品用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者[16]，其給付規範如下：1) 限用於經標準系統性治療 (methotrexate、cyclosporine、照光治療) 無效，無法耐受或使用上有禁忌者。

建議者提供一份成本效用分析，比較本品，ustekinumab 90mg，infliximab 及 BSC 與其他治療方案，包括以下七種藥物：adalimumab、apremilast、etanercept、infliximab、ustekinumab、和 secukinumab 用於治療中度至重度斑塊型乾癬且曾經標準全身性治療失敗者。此馬可夫模型分析時間為終身，每個周期為一個月。由於缺乏本品與其他藥物的直接比較，因此建議者利用網絡統合分析執行間接比較研究。利用折價後的病人可近性方案，本品治療方案與 apremilast，ustekinumab，infliximab，BSC 相比的 ICER 值為 £41,921/QALY。情境敏感度分析將 adalimumab，本品，infliximab 與 adalimumab，apremilast，infliximab，BSC 相比，ICER 值為 £38,937/QALY

建議者並提供本品與 secukinumab 及其他生物製劑比較之最低成本分析，分析時間為五年，然而本品並沒有比其他比較品便宜。因此，再經過折價後的病人可近性方案，本品具有成本效益。

5. 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測

量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：psoriasis 排除條件：未設限
Intervention	ixekizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 11 月 17 日，以 psoriasis，ixekizumab，cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

2. 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane/Pubmed 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，共查獲一篇與 ixekizumab 相關之經濟評估研究，摘要如下：

針對中至重度斑塊型乾癬症，Sawah 等人估計每達到 Psoriasis Area and severity index (PASI)75，90，100 所需的費用[42]，及 number needed to treat (NNT)，也就是計算需治療多少個病人後，新治療法會比舊治療法多一個成功案例。利用網絡統合分析 (network meta-analysis) 估計生物製劑達到 PASI75，90，100 的可能性。在達到 PASI100 時，本品每兩週使用 80mg 與其他生物製劑相比，最具有成本效益；在達到 PASI75 時，ustekinumab 45mg 花費最少 (\$10,561 美元)；在達到 PASI90 時，secukinumab 300mg (\$15,603 美元) 及每兩週使用 80mg 本品 (\$15,753 美元) 花費最少；在達到 PASI100 時，每兩週使用 80mg 本品 (\$28,155 美元) 與其他生物製劑相比，花費最少。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據2015年全民健保醫療統計年報[43]，牛皮癬及類似疾患 (Psoriasis and

similar disorders) 的人數為124,358 人 (ICD-9-CM 為696)，此統計數據除了乾癬性關節病變 (ICD-9-CM 為696.0)，尚包含其他乾癬、類乾癬等疾病。Wang 等人以2003年-2013年的台灣健保資料庫進行一個乾癬和乾癬性關節炎病人的盛行率及生物製劑治療趨勢研究[44]，診斷標準為至少有2次因乾癬疾病就診 (ICD-9-CM 為696.0、696.1)。從2003年到2013年間，罹患乾癬的盛行率從每一萬人15.54人到21.9人，增加了41%。Chen等人以2006年的台灣健保資料庫進行一個乾癬和乾癬性關節炎病人的經濟負擔研究[45]，診斷標準為至少有1次因乾癬疾病就診 (ICD-9-CM 為696.0、696.1)。對於使用全身性治療的中至重度乾癬病人的每年花費為60,823元，其中健保給付佔41,525元，自費部分佔13,095元，喪失工作能力的花費佔6,203元。而非使用全身性治療的輕度乾癬性病人為24,803元，其中健保給付佔14,816元，自費部分佔7,237元，喪失工作能力的花費佔2,750元，估計2009年乾癬症所造成的經濟負擔為16.7億元。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為L04AC13[6]，屬「L04A：immunosuppressants」的「L04AC：interleukin inhibitors」類，而同屬interleukin inhibitors 類的藥品共有14 項（包括：daclizumab、basiliximab、anakinra、riloncept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、brodalumab、ixekizumab、sarlumab。若考慮本品之申請適應症，目前我國健保收載用於治療乾癬病人的生物製劑僅有兩種TNF- α 抑制劑包括etanercept與adalimumab，及兩種interleukin inhibitors—ustekinumab與secukinumab，此四種藥品的適應症與本品許可證所核准之適應症「治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者」相符，治療地位相近。其中，因本品與ustekinumab、secukinumab作用機轉較相近，查驗中心建議以ustekinumab、secukinumab為核價參考品的首選。

(三)財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後，預期將取代同作用機轉的 Cosentyx[®] (secukinumab)。預估未來五年 (2019 年-2023 年) 本品使用人數約為第一年的 240 人至第五年的 990 人，再依據建議者提出的建議價格計算，本品納入健保後的年度藥費約為第一年的 1.4 億萬元至第五年的 5 億元間。本品取代 secukinumab 藥費後，推估本品財務影響約為第一年的 600 萬元至第五年約可節省 2,300 萬元之間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 本品臨床定位：建議者認為本品將取代同作用機轉 Cosentyx[®] (secukinumab)，並假設 Enbrel[®] (etanercept)、Humira[®] (adalimumab)、Stelara[®] (ustekinumab)的未來 2019-2023 年的市佔率維持穩定不變。
2. 符合治療條件的病人數推估：依據「全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬定會議藥品部分第 20 次(105 年 6 月)會議」，得知醫療科技評估報告對 secukinumab 所預估 2016-2020 年之病患數，及該藥證擁有廠商推估 secukinumab 於生物製劑的市佔率，因而相除回推得知 2016-2020 年「使用健保生物製劑的病患數」；之後依據健保署報告，新藥於健保給付後約 4-5 年成長趨緩，因此自 2021 年開始每年以 3%推估，而外推 2021-2023 年「使用健保生物製劑的病患數」；最後，依據建議者公司 market intelligence 訊息、market insights 與醫師觀點，粗略推估生物製劑的遵醫囑性為 70%，因此推估未來五年 (2019 年至 2023 年) 生物製劑治療人數為第一年的 2,000 人至第五年的 2,700 人。
3. 本品使用人數：根據建議者假設本品市佔率，推估本品使用人數約為第一年 240 人至第五年 990 人之間。因此類生物製劑的健保給付規範中有兩年的限制，建議者依據公司內部的 market intelligence 訊息、market insights 與醫師觀點，推估本品納入給付後，各年度總使用人數中屬第一年使用及第二年使用本品的病人比例，假設 2019-2023 年的第一年與第二年的本品使用比例如下表。

	2019	2020	2021	2022	2023
第一年	100%	80%	60%	50%	40%
第二年	0%	20%	40%	50%	60%

4. 本品年度藥費：建議者依仿單建議劑量為成人第一年使用 17 瓶，第二年使用 13 瓶，再根據建議給付價格計算本品年度藥費約為第一年的 1.4 億元至第五年的 5 億元間。
5. 取代品年度藥費：建議者假設 etanercept、adalimumab、ustekinumab 的未來 2019~2023 年的市佔率維持穩定不變。因此假設本品上市後，會取代 secukinumab，再根據下述每人每年使用量及其健保價格計算，被取代品年度藥費約為第一年 1.35 億元至第五年 5.25 億元之間。
 - (1) secukinumab：依仿單建議第一年使用 32 瓶，第二年使用 26 瓶，其中假設 2019-2023 年的第一年與第二年的比例如下：2019 年 (上市第 4 年) 為 50%：50%；2020 年 (上市第 5 年) 為 40%：60%；2021-2023 年皆維持 20%：80%。

取代品	單價(元)	單位劑量	每年瓶數	每年藥費(元)
Secukinumab				
第一年	19,442	150mg/ml	32	622,144
第二年	19,442	150mg/ml	26	505,492

6. 財務影響：假設本品納入健保給付後，財務影響約為第一年 600 萬元至第五年約可節省 2,300 萬元。

本報告對建議者財務影響分析所做的評論如下：

1. 建議者所提供的預算影響分析架構大致合理，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證，以下將針對相關參數進行討論與調整。
2. 臨床使用地位：查驗中心認為若依建議者建議給付規定，按照目前健保給付規定第 8 節免疫製劑，8.2.4.6 與本品具相同臨床地位之藥品，除建議者建議的 Cosentyx[®] (secukinumab)，也應包含 Enbrel[®] (etanercept)、Humira[®] (adalimumab)、Stelara[®] (ustekinumab)。
3. 符合治療條件的病人數推估：依據 2012-2016 年健保資料庫，使用生物製劑 (etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab) 的人數為 770-3,528 人，佔乾癬病患(ICD9-code：696.1)的比例為 1%-5%。其中，2012 年 5 月開始給付 ustekinumab，生物製劑佔比從 2012 年 1% 增至 2013 年 2%，2015 年 4 月修改暫緩續用之相關規定，生物製劑佔比從 2015 年 3% 增至 2016 年 5%。由線性成長率推估 2019 年-2023 年生物製劑佔乾癬的比例為 7-10.5%，因此推估 2019 年至 2023 年生物製劑治療人數為第一年的 6,300 人至第五年的 11,400 人。
4. 本品使用人數及本品年度藥費：根據建議者假設本品市佔率，及上市後第一年及第二年使用生物製劑的比例，重新估算本品使用人數約為第一年 760 人至第五年 4,220 人之間，及本品年度藥費約為第一年的第一年 4.4 億元至第五年 21.3 億元之間。
5. 被取代年度藥費：建議者假設本品只會取代 secukinumab，然而現行給付規範中，仍有其他臨床地位相同的生物製劑 (etanercept、adalimumab、ustekinumab。) 參考健保資料庫中 2012-2016 年各生物製劑的佔比進行推估；其中 2012 年至 2016 年 etanercept 呈現負成長；adalimumab 維持平衡；ustekinumab 受到 2016 年 9 月給付 secukinumab 的影響，市佔率小幅降低。另外，依 2012-2016 年健保資料庫，建議者假設各生物製劑上市後第一年及第二年的比例，應屬合理，故仍依建議者所假設的比例進行運算。然而市佔率難以估計，故此處會具有相當程度的不確定性。

取代品	單價(元)	單位劑量	每年瓶數	每年藥費(元)
Etanercept				
第一年	3,683	25mg/ml	128	471,424
第二年	3,683	25mg/ml	104	383,032
Adalimumab				
第一年	14,436	40mg/ml	27	389,772

第二年	14,436	40mg/ml	26	375,336
Ustekinumab				
第一年	98,741	45mg/0.5ml	5	493,705
第二年	98,741	45mg/0.5ml	5	493,705
Secukinumab				
第一年	19,442	150mg/ml	32	622,144
第二年	19,442	150mg/ml	26	505,492

6. 財務影響：根據以上重新估算數據所得，本品納入健保給付後，財務影響約為第一年 1 億元至第五年 1.8 億元之間。
7. 敏感度分析：本報告另對本品市占率進行敏感度分析，分析建議者假設市占率加減 5%，對於本品財務影響的改變。敏感度分析結果顯示，若將市占率增加 5%，本品年度藥費約為第一年的第一年 6.3 億元至第五年 24.2 億元之間，未來五年財務影響約為第一年 1.4 億元至第五年 2 億元之間。若將市占率減少 5%，本品年度藥費約為第一年的第一年 2.6 億元至第五年 18.4 億元之間，未來五年財務影響約為第一年 6,500 萬元至第五年 1.6 億元之間。

綜述以上，本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性，經修改後重新估算未來五年使用人數約為第一年 760 人至第五年 4,220 人之間，及本品年度藥費約為第一年的 4.4 億元至第五年的 21.3 億元之間。假設本品可能會取代 Enbrel[®] (etanercept)、Humira[®] (adalimumab)、Stelara[®] (ustekinumab)、Cosentyx[®] (secukinumab) 等之部分市場，本品未來五年之財務影響約為第一年 1 億元至第五年 1.8 億元之間。敏感度分析得知高推估市占率增加 5% 的財務影響約為第一年 1.4 億元至第五年 2 億元之間；低推估市占率減少 5% 的財務影響約為第一年 6,500 萬元至第五年 1.6 億元之間。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提交本土經濟評估報告。
2. 各國醫療科技評估報告：
 - (1) CADTH 於 2016 年 10 月建議本品降價後，收載用於中至重度斑塊性乾癬之成人患者，給付規範限用於標準全身性治療無效、無法耐受、或使用上有禁忌的病人，並規定治療 12 週後，須先行評估；若無療效，則需停藥。

- (2) PBAC 於 2016 年 7 月建議收載本品用於使用非生物製劑後，仍復發的慢性重度斑塊性乾癬。並且根據 s101(3BA)條例，本品可作為其他生物製劑 (adalimumab, etanercept, secukinumab) 的替代治療方案，但是也提出本品比其他生物製劑更具有療效是不確定的，因此建議本品降價。
- (3) NICE 於 2017 年 4 月建議收載本品用於重度斑塊性乾癬之成人患者，給付規範限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或無法耐受及具有使用禁忌的病人；治療 12 週後，須先行評估；若無療效，則需停藥。另外，廠商同意折扣本品於用藥可近性方案 (patient access scheme)。
- (4) SMC 於 2017 年 3 月建議收載本品用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者，給付規範限用於經標準系統性治療無效，無法耐受或使用上有禁忌者，並採取用藥可近性方案。
3. 本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性。經調整計算後，推估未來五年使用人數約為第一年 760 人至第五年 4,220 人之間，及本品年度藥費約為第一年的 4.4 億元至第五年的 21.3 億元之間。敏感度分析得知高推估市占率增加 5% 的財務影響約為第一年 1.4 億元至第五年 2 億元之間；低推估市占率減少 5% 的財務影響約為第一年 6,500 萬元至第五年 1.6 億元之間。然而本品與其他用於治療乾癬的生物製劑之間的佔比難以估計，因此本報告的財務影響推估仍具有不確定性。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經 2018 年 2 月的健保署藥品專家諮詢會議後，健保署初步核定本品之給付價格。在此本報告對於健保署初核之給付價格重新計算。未來五年的目標族群總人數不變，依舊約為第一年 760 人至第五年 4,220 人，本品的年度藥費約為第一年的 4.1 億至第五年的 19.9 億元之間。未來五年之財務影響約為第一年 7,300 萬元至第五年 3,000 萬元之間。敏感度分析得知高推估市占率增加 5% 的財務影響約為第一年 1 億元至第五年 3,500 萬元之間；低推估市占率減少 5% 的財務影響約為第一年 4,700 萬元至第五年 3,800 萬元之間。然而本品與其他用於治療乾癬的生物製劑之間的佔比、及生物製劑用於乾癬的比例難以估計，因此本報告的財務影響推估仍具有不確定性。

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 (NICE). Psoriasis: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>. Published 2012. Accessed November 17, 2017.
3. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci* 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. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. <http://www.sign.ac.uk/assets/sign121.pdf>. Published 2010. Accessed December 4, 2017.
6. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index 2017. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed November 20, 2017.
7. 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. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 20, 2017.
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/query/query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9>. Accessed November 20, 2017.
9. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付規定-106 年版. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed November 20, 2017.
10. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9993): 541-551.
11. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in

- Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine* 2016; 375(4): 345-356.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). IXEKIZUMAB (Taltz - Eli Lilly Canada Inc.) Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0481_complete_Taltz-oct-27-16.pdf. Published 2016. Accessed November 20, 2017.
 13. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ixekizumab: 80 mg/mL injection 2 × 1 mL syringe, 80 mg/mL injection 2 x 1 mL injection device, Taltz® .
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/ixekizumab-psd-july-2016.pdf>. Published 2016. Accessed November 20, 2017.
 14. Scheme TPB. Ixekizumab 80 mg/mL injection, 2 x 1 mL injection devices.
<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11032P-11033Q>. Accessed December 4, 2017.
 15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta442>. Published 2017. Accessed November 20, 2017.
 16. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ixekizumab 80mg solution for injection (Taltz®) SMC No. (1223/17).
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1223_17_ixekizumab_Taltz/ixekizumab_Taltz. Accessed November 20, 2017.
 17. Reich K, Puig L, Mallbris L, Zhang L, Osuntokun O, Leonardi C. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2017; 31(7): 1196-1207.
 18. Callis Duffin K, Bagel J, Bukhalo M, et al. Phase 3, open-label, randomized study of the pharmacokinetics, efficacy and safety of ixekizumab following subcutaneous administration using a prefilled syringe or an autoinjector in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (UNCOVER-A). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2017; 31(1): 107-113.
 19. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3).

- Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 77(5): 855-862.
20. Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. 2017; 177(4): 1014-1023.
 21. Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2015; 29(6): 1148-1155.
 22. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *The Journal of dermatology* 2017; 44(4): 355-362.
 23. Strober B, Leonardi C, Papp KA, et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76(3): 432-440.e417.
 24. Reich K, Leonardi C, Langley RG, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76(3): 441-448.e442.
 25. Papp KA, Bachelez H, Blauvelt A, et al. Infections from seven clinical trials of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis. 2017.
 26. van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2017; 31(3): 477-482.
 27. Menter A, Warren RB, Langley RG, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2017; 31(10): 1686-1692.
 28. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from

- three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *The Journal of dermatological treatment* 2017; 28(4): 282-287.
29. Paul C, Guenther L, Torii H, Sofen H. Impact of ixekizumab on facial psoriasis and related quality of life measures in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two phase III trials. 2017.
 30. Armstrong AW, Lynde CW, McBride SR, et al. Effect of Ixekizumab Treatment on Work Productivity for Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Analysis of Results From 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials. *JAMA dermatology* 2016; 152(6): 661-669.
 31. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, et al. Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. *Psychotherapy and psychosomatics* 2017; 86(5): 260-267.
 32. Strober B, Guenther L, Warren RB, et al. Impact of ixekizumab treatment on skin-related personal relationship difficulties in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two Phase 3 trials. *The British journal of dermatology* 2017; 31(11): 1867-1875.
 33. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, et al. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; 75(6): 1156-1161.
 34. Leonardi CL, Blauvelt A, Sofen HL, et al. Rapid improvements in health-related quality of life and itch with ixekizumab treatment in randomized phase 3 trials: results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2017; 31(9): 1483-1490.
 35. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al. Efficacy and Safety of Switching to Ixekizumab in Etanercept Non-Responders: A Subanalysis from Two Phase III Randomized Clinical Trials in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UNCOVER-2 and -3). *American journal of clinical dermatology* 2017; 18(2): 273-280.
 36. Gottlieb AB, Lacour JP, Korman N, et al. Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2017; 31(4): 679-685.
 37. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, et al. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in

- psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2017; 31(6): 1004-1013.
38. 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.
 39. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of investigative dermatology* 2017; 137(8): 1646-1654.
 40. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatology and therapy* 2017.
 41. Warren RB, Brnabic A, Saure D, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Ixekizumab Versus Secukinumab. *The British journal of dermatology* 2017.
 42. Al Sawah S, Foster SA, Burge R, et al. Cost per additional responder for ixekizumab and other FDA-approved biologics in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of medical economics* 2017; 20(12): 1224-1230.
 43. 104 年度全民健康保險醫療統計年報.
<http://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-1922-113.html>. Accessed December 18, 2017.
 44. Wang TS, Hsieh CF, Tsai TF. 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.
 45. Chen KC, Hung ST, Yang CW, Tsai TF, Tang CH. The economic burden of psoriatic diseases in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2014; 75(3): 183-189.

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	2017.11.20	#1 psoriasis #2 ixekizumab #1 AND #2	164	26
EMBASE	2017.11.20	#1 psoriasis #2 ixekizumab #1 AND #2	651	0*
Cochrane Library	2017.11.20	#1 psoriasis #2 ixekizumab #1 AND #2	107	0

* 去除與 PubMed 資料庫重複之文獻。

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2017/11/17	("ixekizumab"[Supplementary Concept] OR "ixekizumab"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]) AND ("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])	5
Cochrane Library	2017/7/17	ixekizumab and cost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4