



喜開悅注射劑 (Skyrizi)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Skyrizi	成分	Risankizumab
建議者	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	● 喜開悅®靜脈注射劑 600 毫克/10.0 毫升：每瓶小藥瓶 10.0 ml 溶液中含有 600 mg 的 risankizumab ● 喜開悅®150 mg/ml 注射劑（360 mg/2.4 ml 預充填注射匣及隨身注射器）：每支預充填注射匣在 2.4 ml 溶液中含有 360 mg 的 risankizumab		
主管機關許可適應症	● 喜開悅®靜脈注射劑 600 毫克/10.0 毫升： 適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、無法耐受，或不適合接受上述治療之病人 ● 喜開悅®150 mg/ml 注射劑： 1. 乾癬：適合接受全身性治療的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。 2. 乾癬性關節炎：單獨使用或與傳統疾病緩解型抗風濕藥物(cDMARD)合併使用，適用於治療對疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)療效不佳或無法耐受之活動性乾癬性關節炎成人病人。 3. 適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、無法耐受，或不適合接受上述治療之病人。		
建議健保給付之適應症內容	適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、無法耐受、或不適合接受上述治療之病人。		
建議健保給付條件	□無 ■有，如後： ● 給付規定 8.2.4.7 用於克隆氏症治療部分 ● 給付規定 8.2.4.7.1 成人治療部分 療效評估與繼續使用： (1) 初次申請：Risankizumab 以 12 週（使用靜脈注射 3 劑為限） (2) 繼續使用者：Risankizumab 需每 16 週（使用皮下注射 2 劑）		

	或 24 週（使用皮下注射 3 劑）評估一次。Risankizumab 以 16 週（使用皮下注射 2 劑）或 24 週（使用皮下注射 3 劑）為限。 (3) 總療程：Risankizumab 靜脈注射搭配皮下注射共治療 44 週，總共使用 8 劑，使用靜脈注射 3 劑，皮下注射 5 劑（療效持續至 52 週） 使用劑量： Risankizumab：第 0、4、8 週給予靜脈輸注 600 mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予皮下注射維持劑量 360 mg，可持續治療至第 44 週（總共使用 8 劑，使用靜脈注射 3 劑，皮下注射 5 劑，療效持續至 52 週），作為緩解之維持。 ● 給付規定 8.2.4.7.2 兒童治療部分 Risankizumab 限使用於 16 歲以上未滿 18 歲之經診斷為小兒克隆氏症患者 療效評估與繼續使用： (1) 初次申請：Risankizumab 以 12 週（使用靜脈注射 3 劑為限） (2) 繼續使用者：Risankizumab 需每 16 週（使用皮下注射 2 劑）或 24 週（使用皮下注射 3 劑）評估一次。Risankizumab 以 16 週（使用皮下注射 2 劑）或 24 週（使用皮下注射 3 劑）為限。 (3) 總療程：Risankizumab 治療 44 週總共使用 8 劑，使用靜脈注射 3 劑，皮下注射 5 劑（療效持續至 52 週） 使用劑量： Risankizumab：第 0、4、8 週給予靜脈輸注 600 mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予皮下注射維持劑量 360 mg，可持續治療至第 44 週（總共使用 8 劑，療效持續至 52 週），作為緩解之維持。
建議療程	● 誘導治療（採靜脈注射劑型）：建議劑量為 600 mg，在第 0 週、第 4 週和第 8 週以靜脈注射方式投予 ● 維持治療（採皮下注射劑型）：對誘導治療具反應者，接著以 360 mg 在第 12 週及之後每 8 週以皮下注射方式投予
建議者自評是否屬突破創新新藥	■ 非突破創新新藥 □ 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	□ 無同成分（複方）健保給付藥品 ■ 有，藥品名為 <u>Skyrizi 75MG / 0.83ML PRE-FILLED SYRINGE</u> 與 <u>SKYRIZI 150 mg/ml solution for injection</u>，分別從民國 109 年 12 月 1 日與民國 111 年 6 月 1 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 WHO ATC code、相關臨床治療指引、具我國主管機關核可適應症與健保給付規定後，本報告認為 ustekinumab、vedolizumab、adalimumab、infliximab 可為適當之參考品。

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）：

本案藥品主要臨床試驗實證來自兩項與安慰劑比較、誘導治療之臨床試驗

（ADVANCE 試驗與 MOTIVATE 試驗），與一項納入前兩項試驗中達到反應病人之維持治療臨床試驗（FORTIFY SS1 試驗）。在間接比較方面，有兩項網絡統合分析與一項間接比較可供參考。

1. 相對療效

A. ADVANCE 試驗與 MOTIVATE 試驗

兩項試驗設計相似，差異在 MOTIVATE 試驗僅限先前需使用過生物製劑，而 ADVANCE 試驗則不限制。兩項試驗納入相似之中度到重度活動性的克隆氏症病人。ADVANCE 試驗之 850 名受試者中有 491 人過去曾接受過生物製劑治療失敗，而 MOTIVATE 試驗納入 569 名曾接受過生物製劑治療失敗之受試者，其中有 301 人使用兩種以上治療並治療失敗。

兩項試驗之共同主要療效指標（Crohn's Disease Activity Index, CDAI[定義詳見內文註腳]緩解率與糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解）方面，與安慰劑組相比，經 risankizumab 600 mg 誘導治療 12 週後，皆達統計上顯著差異。CDAI 緩解率方面，ADVANCE 試驗兩組經校正後差異為 21%（95%信賴區間為 12 至 29）；MOTIVATE 試驗則為 22%（95%信賴區間為 13 至 31）。在糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解方面，ADVANCE 試驗兩組經校正後差異為 22%（95%信賴區間為 14 至 30），MOTIVATE 試驗則為 15%（95%信賴區間為 6 至 24）。其他關鍵次要指標依預先定義控制多重檢定後皆有達統計上顯著差異。

B. FORTIFY SS1 試驗

在維持治療方面，risankizumab 360 mg 組相較於轉換至安慰劑組，在 52 週時，CDAI 緩解率（差異為 15%，95% CI 為 4 到 25）、糞便頻率與腹痛分數臨床緩解率（差異為 15%，95% CI 5 到 25）、內視鏡反應等皆有統計上顯著差異，顯示維持治療仍可維持效果。

C. 網絡統合分析與間接比較

兩項網絡統合分析顯示，針對未曾使用過生物製劑病人，在誘導緩解治療方面，infliximab 與 risankizumab 排序皆較為靠前，但兩者先後順序在兩項研究中並不一致；在維持治療方面，一項網絡統合分析結果顯示 risankizumab 360 mg 排名較 upadacitinib、infliximab、adalumumab 後面。另有一項間接比較結果顯示在誘導治療期方面，risankizumab 在 CDAI 緩解、內視鏡反應較 ustekizumab 佳；但在維持治療期兩成分則無統計上明顯差異。

這些網絡統合分析與間接比較仍須留意潛在無法控制之效果修飾因子、預後因子，以及試驗設計上不同之處導致之不一致性，解讀時須謹慎。

2. 相對安全性

在 ADVANCE 試驗與 MOTIVATE 試驗中，各組在整體治療期間發生的不良事件相似，亦無特殊可歸因於 risankizumab 之不良事件。雖有死亡事件發生，但經判定與 risankizumab 無關。

在 FORTIFY 試驗中，本品與安慰劑組在因嚴重不良事件退出試驗、嚴重不良事件發生比例等皆相似。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考；於此摘述主要國際醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友相關意見。

加拿大 CADTH 報告中的病友團體強調病人認為重要的包含症狀解除，降低疼痛，以及達到和維持緩解，改善生活品質，盡可能減少慢性類固醇的使用，以及能夠獲得多樣有效的治療選項。特別是，因為無法預期下一次緊急腸道蠕動會發生於何時，以及無法控制復發發作，對於個人或社交生活都是一個巨大的影響。

五、成本效益：

1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者供一份成本效果研究，評估 risankizumab 用於中度至重度克隆氏症的每次事件成本。研究結果顯示，risankizumab 平均達到 SES-CD 的內視鏡反應之完整療程費用約 116 萬元，而比較品 ustekinumab 則 1,158 萬元。

本報告認為在僅提供研究摘要且未檢附模型供檢核之前提下，本報告所能驗證之內容極其有限，並認為該研究存有許多疑義，故認為建議者所提出之本土藥物經濟學研究的資訊有限。

2. 主要醫療科技評估組織報告

國際主要醫療科技評估組織皆支持 risankizumab 有條件給付用於克隆氏症病人之治療，惟給付之適應症範圍以及給付前提略有差異，包括：加拿大 CADTH 建議收載用於對傳統治療或生物製劑療效反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人，惟 risankizumab 藥價須降低至其花費不超過其他現已收載的最低成本的生物製劑；澳洲 PBAC 建議收載用於重度克隆氏症成人病人，

然 risankizumab 花費不該超過目前最便宜的生物製劑；英國 NICE 建議收載曾經使用過生物製劑或不適用 TNF- α 抑制劑的 16 歲以上中度至重度活動性克隆氏症病人，惟廠商須額外提供本品之商業協議。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品納入健保給付用於「成人及 16 至 17 歲兒童之克隆氏症」後，未來五年（2024 年至 2028 年）本品年度藥費合計約為第一年 2,133 萬元至第五年 1 億 5,863 萬元，財務影響約為第一年節省 495 萬元至第五年節省 3,637 萬元。
2. 本報告認為建議者在本品年度藥費與取代藥品年度藥費間之計算基礎不一致，可能影響後續財務影響分析結果之合理性。故後續改以相同之劑量調整標準重新估算，估計本品納入健保給付用於 16 歲以上克隆氏症病人後，未來五年（113 至 117 年），本品年度藥費約為第一年 2,503 萬元至第五年 1 億 8,769 萬元，藥費財務影響約為第一年增加 487 萬元至第五年增加 3,818 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 113 年 1 月份藥品專家諮詢會議審議，結論為建議納入給付並訂定初核價格。本報告依初核價格更新財務影響推估，推估 113 至 117 年本案藥品用於 16 歲以上克隆氏症病人，使用人數約為第一年 66 人至第五年 495 人，年度藥費約為第一年 1,533 萬元至第五年 1 億 1,497 萬元，財務影響約為第一年節省 55 萬元至第五年節省 273 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	參考品 4
商品名	喜開悅®靜脈注射劑 600 毫克/10.0 毫升 SKYRIZI® Concentrate for Solution for Infusion 600 mg /10.0 ml Vial	喜開悅®150 mg/ml 注射劑 (360 mg/2.4 ml 預充填注射匣及隨身注射器) SLYRIZI® 360 mg/2.4 ml Solution for Injection (OBI)	喜達諾®靜脈注射液 130 毫克/26 毫升 STELARA Concentrate for Solution for Infusion (130 mg/26 ml)	喜達諾®靜脈注射液 STELAR Solution for Injection	安潰悠凍晶注射劑 300 毫克 Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion	安潰悠皮下注射劑 108 毫克 Entyvio 108mg Solution for Injection	復邁注射劑 20 毫克 Humira 20mg Solution for Injection 復邁注射劑 Humira 40mg Solution for Injection 復邁注射劑 80 毫克 Humira 80 mg Solution for Injection	類克凍晶注射劑 Remicade powder for concentrate for solution for infusion
主成分/含量	Risankizumab 600 mg/10.0 ml	每支預充填注射匣在 2.4 ml 溶液中含有 360 mg risankizumab	Ustekinumab 130 mg/26 ml	Ustekinumab 90 mg/1.0 ml	Vedolizumab 60 毫克/毫升 每一單劑藥瓶內含 300 毫克 vedolizumab	Vedolizumab 每支預充填注射針筒或預充填注射筆在 0.68 毫升中投予 108 mg vedolizumab。	Adalimumab Humira 20 mg/0.2 mL 無菌注射液 Humira 40 mg/0.4 mL 無菌注射液 Humira 80 mg/0.8 mL 無菌注射液	Infliximab 10mg/mL
劑型/包裝	注射劑/每盒包含 1 個小	注射劑/每盒含有 1 支預充	注射液劑 130mg/26 mL 玻璃小瓶	預充填式注射劑	凍晶注射劑	注射液劑 · 安潰悠注	· 注射液劑 0.2 毫升針	凍晶注射劑 注射劑型：

	藥瓶；每瓶小藥瓶 10.0 ml 溶液中含有 600 mg risankizumab	填注射匣和 1 個隨身注射器	裝	45 毫克/0.5 毫升及 90 毫克/1 毫升玻璃預充填式針筒裝 45 毫克/0.5 毫升玻璃小瓶裝		射劑 108 毫克預充填注射針筒 · 安潰悠注射劑 108 毫克預充填注射筆	筒裝注射劑 (Pre-Filled Syringe) · 注射劑針筒裝注射劑，筆型注射器(內含單次使用預充填式注射器) · 注射液劑 0.8mL 針筒裝注射劑 (Pre-Filled Syringe)或筆型注射器 (Pre-Filled Pen，內含單次使用預充填式注射器)	infliximab 100 mg 為單劑量瓶裝的白色凍晶粉末 100 毫克玻璃小瓶裝
WHO/AT C 碼	L04AC18		L04AC05		L04AA33		L04AB04	L04AB02
主管機關許可適應症 ^a	適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對	適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對傳統治	克隆氏症 (Crohn's Disease) [誘導治療請使	克隆氏症：適用於治療下列中至重度活動性克隆	1. 適用於治療以下的成人病人：	適用於治療以下的成人病人：(2) 中度至重	20mg (2) 小兒克隆氏症：Humira 適用於對皮質類固醇	1. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆

^a 僅節錄克隆氏症相關適應症。

傳統治療或生物製劑治療反應不佳、無法耐受、或不適合上述治療之病人。	或生物製劑治療反應不佳、無法耐受、或不適合上述治療之病人。	用喜達諾®靜脈注射液[130毫克/26毫升]適用於下列活動性成人： ● 曾用過調節劑或類固醇治療失敗或無效者，且曾用過TNFα治療失敗者。 ● 曾用過調節劑或類固醇治療失敗或無效者，且曾用過TNFα治療失敗者。	成人病人： ● 曾用過調節劑或類固醇治療失敗或無效者，且曾用過TNFα治療失敗者。 ● 曾用過調節劑或類固醇治療失敗或無效者，且曾用過TNFα治療失敗者。	(2) 中度至重度活動性克隆氏症。對腫瘤因子(TNF)阻斷劑反應不佳、無法耐受、或不適合上述治療之病人。	度活性克隆氏症。對腫瘤因子(TNF)阻斷劑反應不佳、無法耐受、或不適合上述治療之病人。	及免疫調節劑(Immunomodulators)反應不佳之6歲或大於6歲中度至重度克隆氏症病人，可減輕症狀與維持臨床緩解。 40mg 4. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(UC)，可減輕症狀與維持臨床緩解。亦適用於對infliximab已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與維持臨床緩解。 10. 小兒適應症： (2). 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(Immunomodulators)反應不佳之6歲或大於6歲中度至重度克隆氏	氏症，可減輕症狀與維持臨床緩解；適用於對傳統治療(包含抗生素、引流與免疫抑制劑)反應不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症。 2. 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(immunomodulators)反應不佳之小兒(6-17歲)中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與維持臨床緩解。
--	--------------------------------------	---	---	---	--	--	--

			● 這些藥物之作用，且未曾使用過抗TNFα藥物之病人。或曾經使用一種(含)以上之抗TNFα藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之病人。	● 藥物之病人曾經使用一種(含)以上之抗TNF-α藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之病人			症病人，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 80mg 2. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。亦適用於對infliximab已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 8. 小兒適應症： (1). 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(Immunomodulators)反應不佳之6歲或大於6歲中度至重度克隆氏症病人，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。		
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

健保給付 條件 ^b	擬訂中		8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara)：用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara)：成人治療部分		8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara)：用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara)：成人治療部分		8.2.4.7 用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1 成人治療部分 8.2.4.7.2 兒童治療部分	8.2.4.7 用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1 成人治療部分 8.2.4.7.2 兒童治療部分
健保給付 價	擬訂中	擬訂中	NT 48,422 元	NT 93,594 元	NT 53,421 元	NT 12,359 元	NT 10,000 元	NT 8,915 元
仿單建議 劑量與用法	誘導治療(採靜脈注射：建議劑量為 600 mg，在第 0 週、第 4 週和第 8 週以靜脈注射方式投予	維持治療(採皮下注射)：對誘導治療具反應者，接著以 360 mg 在第 12 週及之後每 8 週以皮下注射方式投予	應依體重以單次靜脈輸注劑量開始作為誘導劑量，第一劑皮下注射劑量應於靜脈輸注劑量後的第 8 週給予皮下注射 90 毫克 Stelara，之後建議每 12 週投藥一次，可以持續治療至第 44 週(總共使用 5 劑，療效持續至 56 週)，作為緩解之維持。		潰瘍性結腸炎或克隆氏症：安潰悠用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年病人的建議劑量為 300 毫克，使用方式為第 0 週、第	用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年病人的劑量：在進行至少 2 次靜脈輸注之後，以皮下注射安潰悠做為維持治療時，建議劑量療程是每 2 週以皮	克隆氏症成年克隆氏症病人的 Humira 建議劑量為最初第 1 天皮下注射 160 mg (劑量可於一天注射 4 針 40 mg 或連續二天每天注射 2 針 40 mg)，接著 2 週後注射 80 mg	對於成人中度至重度活動性克隆氏症或瘻管性克隆氏症病人，建議在第 0、2 及 6 週給予 REMICADE 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持

^b 完整給付規定參見附錄一。

				2 週和第 6 週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔 8 週給藥一次。	下注射施用 108 毫克一次。第一次的皮下注射劑量應施用來取代下一次排定的靜脈劑量，其後則是每 2 週施用一次。	(第 15 天)。再過 2 週後 (第 29 天) 開始每隔一週一次給予維持劑量 40 mg。Aminosalicylates、皮質類固醇和/或免疫調節劑 (如，6-mercaptopurine 和 azathioprine) 可於 Humira 治療期間繼續使用。	治療。	小兒克隆氏症對於小兒(6-17 歲)中度至重度活動性克隆氏症病人，建議在第 0、2 及 6 週給予 REMICADE 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。	
						小兒克隆氏症 6 歲及以上克隆氏症的小兒病人的 Humira 建議劑量須依體重而定 17 公斤至<40 公斤:[誘導]第 1 天注射 80 mg (劑量			

							可於一天注射 2 針 40mg)，及第 15 天 (兩週後) 注射 40 mg；[維持(第四週開始)] 每隔一週注射 20 mg ≥ 40 公斤:[誘導] 第 1 天注射 160 mg (劑量可於一天注射 4 針 40 mg 或連續二天 每天注射 2 針 40 mg)，及第 15 天 (兩週後)注射 80 mg (一天注射 2 針 40 mg)；[維持 (第四週開始之後)]每隔一週注射 40 mg	
療程	誘導治療：第 0、4、8 週靜脈注射 600mg (共 3 劑)	維持劑量：第 12 週及之後每隔 8 週皮下注射 360mg (共 5 劑，療效持續至 52 週)	第 0 週依體重靜脈輸注誘導劑量：≤55 公斤 260mg；>55 公斤至≤85	每隔 12 週皮下注射 90 mg(共 4 劑，療效持續至 56 週)	第 0、2、6 週靜脈輸注 300mg，之後每隔 8 週靜脈輸注 300mg 至第 46 週(共靜脈輸注 8 劑，療效持續至 54 週)；或第 0、2 週靜脈輸注 300mg，第 6 週開始皮下注射 108mg，之後每	<u>成人</u> 第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第 4 週第三劑 40mg，之後每隔兩週	<u>成人</u> 第 0、2、6 週 5mg/kg，之後每隔 8 週 5mg/kg 至第 46 週(共 8 劑，療效持續至 54 週)	

			公斤 390mg；> 85 公斤 520mg		隔 2 週皮下注射 108mg 至第 52 週（共靜脈輸注 2 劑、皮 下注射 24 劑，療效持續至 54 週）	40mg，持續至 54 週（共 28 劑） <u>兒童</u> 體重 ≥ 40 公斤 者，第一劑 160mg，兩週後第 二劑 80mg，第 4 週第三劑 40mg，之後每隔 兩週 40mg；體重 <40 公斤者，第一 劑 80mg，兩週後 第二劑 40mg，第 4 週第三劑 20mg，之後每隔 兩週 20mg	<u>兒童</u> 第 0、2、6 週 5mg/kg，之後每隔 8 週 5mg/kg 至第 46 週（共 8 劑，療 效持續至 54 週）
每療程 花費	擬訂中	擬訂中	145,266 元 （以大於 55 公斤至 85 公斤計算）	374,376 元	1. 誘導治療、維持治療皆採 靜脈輸注：427,368 元 2. 誘導治療採靜脈輸注，搭 配維持治療採皮下注 射：403,458 元	<u>成人</u> 320,000 元 <u>兒童</u> 體重 ≥ 40 公斤， 320,000 元	<u>成人</u> 以 60 公斤計算， 213,960 元 <u>兒童</u> 以 60 公斤計算， 213,960 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）							
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			V （SEQUENCE 臨床試驗進				

	行中)			
具間接比較 (indirect comparison)	V	V	V	V
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素，請說明：				

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。



表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 112 年 5 月公告，有條件建議給付本案藥品，於成人具有中/重度活動性克隆氏症，對於類固醇具有不適當反應、無法耐受，或產生依賴；或對於免疫調節劑或生物製劑治療產生不適當反應、無法耐受，或失去反應者。
PBAC (澳洲)	於民國 111 年 11 月公告，建議給付本品使用於治療嚴重程度的成人克隆氏症 (詳如內文)。
NICE (英國)	於民國 112 年 5 月公告，建議為治療中/重度活動性克隆氏症之 16 歲以上病人之治療選項之一，適用於對於前生物製劑治療無法有足夠好的反應或失去反應，或無法耐受，和如果無法使用 TNF- α 抑制劑者。

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

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

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

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

【喜開悅注射劑】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 113 年 06 月 04 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

克隆氏症（Crohn's Disease，以下簡稱 CD），為發炎性腸道疾病（inflammatory bowel disease，IBD）的一種，是使人衰弱、慢性，且重複復發的發炎性腸道疾病（inflammatory bowel disease，以下簡稱 IBD），但病因尚不清楚。在亞洲約有 2 到 5% 的克隆氏症病人具有家族病史；在台灣 CD 的盛行在 2001 年與 2015 年分別為 0.6 人（/每十萬人）以及 3.9 人（/每十萬人）；CD 好發作於 20 到 39 歲。CD 可能造成腸道系統任何地方的發炎以及黏膜的潰瘍，具有跳躍性質（skip lesion）以及全層腸壁（transmural）發炎特徵，但常發生在迴腸（ileum）、結腸（colon）與直腸（rectum）；是一個無法治癒持續一生的狀況。CD 症狀包含腹瀉、腹痛、腹脹氣、疲倦、嘔吐、沒胃口、體重減輕、糞便中有血或黏液、直腸流血、肛門周邊疾病，以及貧血等；症狀可能會隨時間而有所不同，並且可能會維持數天到數月不等，疾病活動性以及嚴重程度亦有不同。持續性的發炎會導致腸道的疤痕（scarring），且更進一步複雜會需要手術。與 CD 相關的併發症（complications）包括有營養不良、體重減輕、貧血、腸道阻塞、瘻管，肛裂、腹內膿瘍或其他膿腫，以及潰瘍等。更甚者，帶有結腸 CD 的病人有增高的結腸癌風險。吸菸、IBD 家族病史、傳染性腸胃炎，以及經常使用非皮質類固醇抗發炎藥物被視為危險因

子。

CD 通常會復發 (relapse)，且病人有可能會經歷到突然急性的病情加重 (flare；發作)；對於病人是生活上的主要障礙，嚴重地影響著病人自尊、社交功能、工作、個人關係、家庭以及其他活動。接受治療後所得到的緩解，也可以延緩需要進行手術的可能。治療的目標以症狀的解除、促進黏膜的復原，以及維持或改善生活品質，藉由誘導疾病的緩解 (inducing disease remission)，一方面也盡可能減少治療藥物的毒性。

臨床疾病的嚴重程度通常使用 The Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ^b 為評估[2]；申請國內生物製劑健保給付也需要用 CDAI 對疾病活動進行評分[3]；緩解 (remission) 的定義通常為 CDAI 分數降至 150 以下並且維持 12 個月。復發 (flare) 通常定義為在臨床緩解期的克隆氏症病人，自發或在治療後所產生的突發症狀；復發應該透過實驗檢測、造影或內視鏡檢驗確認。確診 CD 後疾病的表現型 (phenotype) 多以 Montreal Classification[4] (成人；基於發病年齡、疾病所在位置，以及疾病行為來做分類) 或精簡改進的 Paris Classification[5] (孩童) 來進行描述以利後續治療。

美國胃腸科醫學會 (American College of Gastroenterology，以下簡稱 ACG) 在 2018 年有關成年克隆氏症最新指引[6]，針對中/重度或中/高風險之治療提出建議^c (附錄一)。在 ACG 2018 年指引發展時，本品尚未有臨床實證證據產生。整體來說，對於中至重度病人之症狀緩解誘導治療方面，ACG 2018 指引建議是優先使用口服皮質類固醇，並搭配 methotrexate、azathiopurine 或 6-mercaptopurine 以減少類固醇劑量。當具有類固醇、methotrexate、thiopurines 抗性時，再開始使用 TNF- α 抑制劑。Ustekinumab 與 vedolizumab 則建議用於傳統治療失敗，或是對 TNF- α 抑制劑治療具抗性之病人。但指引中提大約 1/3 的病人 (未曾使用過 TNF- α 抑制劑) 對於 TNF- α 抑制劑治療未有適當的反應 (primary nonresponse)；而在對 TNF- α 抑制劑治療有反應的病人中，大約也有 1/3 的人逐漸地流失對於治療的反應或對治療產生不耐受 (secondary nonresponders)；而對於後者可以一者增加劑量，又或者是另外以其他的 TNF- α 抑制劑替代，又或改用其他機轉的藥物如 anti-integrin (natalizumab 或 vedolizumab)，anti-IL-12/23 (ustekinumab)，或

^b CDAI 由八個臨床症狀或實驗室檢查的項目經由加權算出總分，包括項目有總體健康狀況、稀便與軟便次數、腹部疼痛、腸道外併發症、腹部腫塊、體重、血比容與正常值之差距，和使用強的止瀉藥或鴉片類藥物來止瀉；CDAI 分數小於 150 代表病情緩解 (remission)、150 到 219 為輕度 (mild)、220 到 450 為中度 (moderator)，以及大於 450 為嚴重 (severe) 程度 [1]。

^c 使用 GRADE 方法進行證據評值：證據的等級有高度 (未來的研究可能不能會改變作者對於效果預估)、中度 (更進一步的研究可能對於預估的信心會有影響)、低度 (更進一步研究將會造成重要的影響，更很有可能會改變目前的預估)，以及極低度 (任何預估都非常不確定)。建議的強度有強建議 (當期待介入效果明顯地超越) 和有條件式建議 (取捨之間具有不確定性)。

一個全新的機轉。在同類藥物中轉換成分的病人，對比於沒有使用過這類藥物的病人，可獲得的療效較少。指引中也在 2018 年更新中，提及發展中的本品（IL-23：risankizumab 即為本品和 brazikumab）或其他藥品（anti-integrin：etrolizumab[$\alpha 4\beta 7$ 以及 $\alpha E\beta 7$]或 ozanimod；Janus kinase-1 抑制劑：filgotinib、upadacitinib）。

2020 年歐洲克隆氏症與結腸炎組織（The European Crohn's and Colitis Organisation，以下簡稱為 ECCO）指引（附錄二）[7]中指出病人藥物的選擇需要根據病人個別特質以及偏好、安全性、復發風險、疾病進程、併發症、潛在副作用，和藥物可獲得性與醫師做討論以及共同決策。整體來說，ECCO 指引亦與 ACG 2018 指引類似，建議中至重度 CD 第一線應使用傳統治療，無效時再使用 TNF- α 抑制劑；ustekinumab 和 vedolixumab 則是在傳統治療或 TNF- α 抑制劑治療失敗之後考慮使用。對於使用生物製劑達到緩解的病人，建議維持治療繼續使用相同的藥物（抗 TNG- α 、vedolizumab，以及 ustekinumab）；同樣也並沒有證據支持緩解成功後轉換其他不一樣的藥物。

台灣發炎性腸道疾病學會於 2017 年出版的 CD 指引，最新在 2021 年發表更新[8]，指出 CD 的治療主要取決於疾病發生部分和活動性；CD 治療的最終目標包含誘導並維持疾病緩解、預防狹窄和瘻管等併發症，以及改善生活品質。參考國際發炎性腸道疾病研究組織（International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease, IOIBD）所訂出的 CD 短期、中期和長期治療目標建議（Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease II, STRIDE-II）[9]如後表：

STRIDE-II 克隆氏症治療目標建議		
短期	臨床反應 (clinical response) @†	● PRO2*（腹痛、稀便或軟便）分數降低至少 50% ● 兒童病人：PCDAI^{\$}下降至少 12.5 分、wPCDAI^{&}下降至少 17.5 分
中期	臨床緩解 (clinical remission) @†	● PRO2*（腹痛≤ 1 及排便頻率≤ 3）或 HBI[#]< 5 ● 兒童病人：PCDAI< 10 或排除身高項目後< 7.5，或 wPCDAI< 12.5
	生化指標 [†] ： CRP ^ó 、fecal calprotectin	● CRP^ó 低於正常值的上限 ● Fecal calprotectin 低於 100 或 250 $\mu\text{g/g}$^{**}

長期	內視鏡檢查 [†]	● 內視鏡反應(endoscopic response): SES-CD 或 CDEIS 下降% ● 確認癒合: SES-CD<3 或潰瘍消失 ● 確認方式: 大腸鏡、膠囊內視鏡或氣囊輔助小腸內視鏡
	生活品質	沒有失能，健康相關生活品質回復正常
輔助檢查	病理組織	尚非治療目標
	全層腸壁癒合 (transmural healing) ^{***}	尚非治療目標，但是可輔助內視鏡檢查結果，判斷病患深層組織的癒合情形
備註： @生長發育恢復正常是兒童病人的長期治療目標； [†] 若無法達成，請考慮改變治療方式；*PRO2 為 Patient Reported Outcome 2，病患自述結果評估量表，是以 CDAI 中稀便或軟便次數、以及腹痛項目的加權總合作測量。 ^{\$} PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index； ^{&} wPCDAI: weighted PCDAI； [#] HBI: Harvey-Bradshaw Index； ^{**} Fecal calprotectin 的臨界值取決於想達到的臨床效果。建議以較低的臨界值（例如<100 µg/g）反應較深層的癒合（包括內視鏡和整層腸壁的癒合）或病理組織所觀察到的癒合；較高的臨界值（例如<250 µg/g）則為較寬鬆的標準。 ^ω CRP: C-reactive protein； ^{***} 以 CTE (CT enterography)、MRE (MR enterography) 或腸部超音波 (intestinal ultrasonography, IUS) 檢查。		

對 CD 病人來說[9]，最重要且可實現的治療目標包括臨床緩解、內視鏡下的黏膜癒合、恢復生活品質和無失能。臨床症狀緩解被病人評選為最重要的短期治療目標；血清和糞便生物標記則在臨床證據充足的情況下成為中期目標。

整體來說，台灣發炎性腸道疾病學會治療共識對於中至重度 CD 的誘導緩解亦建議優先使用皮質類固醇；若無效時則可以考慮生物製劑或 methotrexate；緩解後，維持緩解則是可以選擇單獨使用免疫調節藥物，或合併免疫調節藥物，生物製劑[8]。中/重度 CD 的誘導緩解療法如後：

藥物	2017 年台灣發炎性腸道疾病學會治療共識
類固醇	建議以全身性類固醇 0.5-1.0 mg/kg (每日最大劑量 60 mg，最常使用 28 天) 作為誘導緩解治療，但不建議用於維持緩解
Methotrexate	Methotrexate 可有效誘導類固醇依賴型/難治型克隆氏症的緩解
生物製劑	對類固醇或免疫調節藥物無反應的中度至重度活動性克隆氏症，可以生物製劑誘導緩解

以上誘導緩解，連同台灣發炎性腸道疾病學會，ACG[6]以及 ECCO[7]都具

有類似的建議。而於台灣指引中所提及之核准使用生物製劑包含有 TNF- α 抑制劑抗體（靜脈注射 infliximab 以及皮下 adalimumab）、抗 $\alpha 4\beta 7$ integrin 抗體（靜脈注射 vedolizumab），以及抗 IL-12/23 抗體（靜脈/皮下 ustekinumab）。

再者，對於本案中/重度 CD 的維持緩解療法，台灣發炎性腸道疾病學會共識如後：

藥物	2017 年台灣發炎性腸道疾病學會治療共識
免疫調節藥物	Thiopurines (AZA 和 6-MP) 和 MTX 能有效維持緩解
生物製劑	生物製劑(合併或不合併免疫調節藥物[AZA、6-MP 或 MTX]) 能有效維持緩解

在維持緩解部分，ACG[6]與 ECCO 指引皆建議類固醇依賴型 CD 可以 Thiopurines 或 MTX 維持緩解；再者，早先以生物製劑誘導緩解的病人，建議繼續使用同樣的生物製劑維持緩解。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Risankizumab (Skyrizi，以下簡稱本品)是人體 IgG1 單株抗體，選擇性地與 IL-23 的 p19 次單元結合（有別於其他標的為 IL-12 和 IL-23 共享的 p40 次單位的生物製劑，如 ustekinumab），並且抑制 IL-23 的訊息傳導，包含前發炎細胞素（IL-17）的釋放。

國內 risankizumab 具有主管機關核可適應症共有三個品項：包含喜開悅 75mg 針筒裝注射劑（SKYRIZI 75mg / 0.83ml Pre-filled syringe）、[本案藥品]喜開悅 150 mg/ml 注射劑（SKYRIZI 150 mg/ml solution for injection）、[本案藥品]喜開悅靜脈注射劑 600 毫克/10 毫升（SKYRIZI Concentrate for Solution for infusion 600mg/10ml Vial）。承上，risankizumab 目前也被使用於乾癬（psoriasis）以及乾癬性關節炎（psoriatic arthritis）；但僅有喜開悅 150 mg/ml 注射劑及喜開悅 600 毫克/10 毫升靜脈注射劑具有「克隆氏症」的適應症；適應症描述為「適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症；對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、無法耐受、或不適合接受上述治療之病人。」

以適應症「克隆氏症」於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證」網站系統查詢，除了本品之外，查有 ustekinumab、vedolizumab、infliximab、adalimumab，以及 certolizumab pegol 具有相同適應症；而以適應症「Crohn」查詢，查有 Sulfasalazine (Salazosulphapyridine)具有相同本品適應症。

以本品之 ATC code 前五碼 (L04AC) 於衛生福利部食品藥物管理署『西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證』網站系統查詢，除本品 (risankizumab) 外，另查有 basiliximab (免疫移植)、tocilizumab (關節炎等)、siltuximab (castleman 氏病)、secukinumab (乾癬、關節炎等)、ixekizumab (乾癬、關節炎等)、canakinumab (cryopyrin 相關週期性症候群)、brodalumab (乾癬、關節炎等)、guselkumab (乾癬、關節炎等)、satralizumab (泛視神經脊髓炎)、spesolimab (全身型膿疱性乾癬)、ustekinumab (乾癬、關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症具有相同 ATC code 前五碼。除本品用於克隆氏症外，僅有 ustekinumab 與本品具有相同克隆氏症適應症。

以本品之 ATC code 前五碼 (L04AC; IL 抑制劑) 於 WHO ATC/DDD Index 系統網站查詢[10]，除本品外另查有： daclizumab (多發性硬化症)、basiliximab (移植、免疫抑制等)、anakinra (類風濕性關節炎)、rilonacept (國內尚無適應症)、ustekinumab (乾癬、關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症)、tocilizumab (關節炎等)、canakinumab (週期性症候群)、briakinumab (類風濕性關節炎、發炎性腸胃疾病，多發性硬化症等)、secukinumab (乾癬、關節炎等)、siltuximab (多發性 Castleman 氏病)、brodalumab (乾癬、關節炎等)、ixekizumab (乾癬、關節炎等)、sarilumab (類風濕性關節炎)、sirukumab (類風濕性關節炎)、guselkumab (乾癬、關節炎等)、tildrakizumab (乾癬)、satralizumab (泛視神經脊髓炎)、netakimab (乾癬、關節炎等)、bimekizumab (斑塊性乾癬)、spesolimab (全身型膿疱性乾癬發作)、olokizumab (類風濕性關節炎) 等具有相同的 ATC code 前五碼。但只有 ustekinumab 共享克隆氏症適應症。

以本案之申請適應症「克隆氏症」於中央健康保險屬之「藥品給付規定」網站系統查詢內容 (第 8 節免疫製劑 Immunologic agents) [3]，查有[成人治療] adalimumab、infliximab、vedolizumab，以及 ustekinumab；和[兒童治療] adalimumab、infliximab。

另外自指引中所建議使用之生物製劑，如 ACG 有建議的 TNF- α 抑制劑 (包含 infliximab、adalimumab、certolizumab pegol)，anti-integrin (如 vedolizumab 或 natalizumab)，和 ustekinumab 等；相同的在誘導或維持治療，ECCO 也建議了 TNF- α 抑制劑 (如 infliximab、adalimumab，以及 certolizumab pegol)，以及 ustekinumab 和 vedolixumab。

綜合上述資料，於國內具有藥品許可證且具有相關許可適應症之相近治療地位藥品詳如表三。

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（其他適應症僅節錄）	劑型	單位 含量	健保現行給付條件（僅摘錄克隆氏症相關者）
L04AC18 Risankizumab	喜開悅 150 mg/ml 注射劑（SKYRIZI 150 mg/ml solution for injection）： 1. 乾癬； 2. 乾癬性關節炎； 3. 適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、無法耐受、或不適合接受上述治療之病人。	注射劑 [皮下注射]	150 mg / mL	建議收載中
	喜開悅靜脈注射劑 600 毫克/10 毫升（SKYRIZI Concentrate for Solution for infusion 600mg/10ml Vial）： 適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、無法耐受、或不適合接受上述治療之病人。	注射劑 [靜脈注射]	60 mg / mL	建議收載中
Interleukin inhibitors				
L04AC05 Ustekinumab	喜達諾注射液（Stelara Solution for Injection）： 1. 乾癬(Ps)； 2. 乾癬性關節炎(PsA)； 3. 克隆氏症(Crohn's Disease) [誘導治療請使用喜達諾®靜脈注射液 130 毫克/26 毫升]適用於治療下列中至重度活動性克隆氏症成人病人： ● 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗 TNF α 藥物治療但並未失敗之病人。 或 ● 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些	預充式注射劑	90 mg / mL	健保已收載 8.2.4.7 用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1 用於成人治療部分

	藥物之作用，且未曾使用過抗 TNFα 藥物之病人。或 ● 曾經使用一種(含)以上之抗 TNFα 藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的病人。 4. 潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis): 適用於治療中至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，且對傳統治療(如：皮質類固醇、6-mercaptopurine 或 azathioprine) 或 其它生物製劑(如：腫瘤壞死因子 [TNF] 阻斷劑 或 vedolizumab)治療無效、或對上述療法不耐受或有醫療禁忌者。			
	喜達諾 靜脈注射液 130 毫克/26 毫升 (STELARA Concentrate for Solution for Infusion (130 mg/26mL)) 1. 克隆氏症 [維持治療請使用 STELARA Solution for Injection (45mg/0.5mL or 90 mg/mL)]: 適用於治療下列中至重度活動性克隆氏症成人病人： (1) 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗 TNFα 藥物治療但並未失敗之病人。 (2) 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且未曾使用過抗 TNFα 藥物之病人。 (3) 曾經使用一種(含)以上之抗 TNFα 藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的病人。 2. 潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis): 適用於治療中至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，且對傳統治療(如：皮質	注 射 液 劑	130m g/26 mL (5 mg / mL)	

	類固醇、6-mercaptopurine 或 azathioprine)或其它生物製劑 (如：腫瘤壞死因子[TNF]阻斷劑 或 vedolizumab) 治療無效、或對上述療法不耐受或有醫療禁忌者。			
TNF- α 抑制劑				
L04AB02 Infliximab (以及其他生物相似藥)	類克凍晶注射劑 (Remicade powder for concentrate for solution for infusion) 1. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療(包含抗生素、引流與免疫抑制劑)反應不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症。 2. 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑 (immunomodulators) 反應不佳之小兒(6-17 歲)中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 3. 潰瘍性結腸炎； 4. 小兒潰瘍性結腸炎； 5. 類風濕性關節炎； 6. 僵直性脊椎炎：減緩活動性疾病病人的徵兆及症狀。	凍晶注射劑	10 mg / mL	健保已收載 8.2.4.7. 用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1. 成人治療部分 8.2.4.7.2. 兒童治療部分
L04AB04 Adalimumab (以及其他生物相似藥)	復邁注射劑 20 毫克 (Humira 20mg Solution for Injection) 1. 幼年型自發性多關節炎； 2. 小兒克隆氏症：Humira 適用於對皮質類固醇及免疫調節劑 (Immunomodulators) 反應不佳之 6 歲或大於 6 歲中度至重度克隆氏症病人，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 3. 小兒葡萄膜炎。	注射液劑	100 mg / mL	健保未收載 (20 毫克)

	復邁注射劑 (Humira 40mg Solution for Injection) 1. 類風濕性關節炎； 2. 乾癬性關節炎； 3. 僵直性脊椎炎； 4. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症 (CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 5. 乾癬； 6. 潰瘍性結腸炎； 7. 腸道貝西氏症； 8. 化膿性汗腺炎； 9. 葡萄膜炎； 10. 小兒適應症： (1). 幼年型自發性多關節炎； (2). 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑 (Immunomodulators) 反應不佳之 6 歲或大於 6 歲中度至重度克隆氏症病人，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 (3). 小兒葡萄膜炎； (4). 小兒潰瘍性結腸炎。	注 射 劑	100 mg / mL	健保已收載 8.2.4.7. 用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1. 成人治療部分 8.2.4.7.2. 兒童治療部分
	復邁注射劑 80 毫克 (Humira 80 mg Solution for Injection) 1. 類風濕性關節炎； 2. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症 (CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，	注 射 液劑	100 mg / mL	健保未收載 (80 毫克)

	可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 3. 乾癬； 4. 潰瘍性結腸炎； 5. 腸道貝西氏症； 6. 化膿性汗腺炎； 7. 葡萄膜炎。 8. 小兒適應症： (1). 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑 (Immunomodulators) 反應不佳之 6 歲或大於 6 歲中度至重度克隆氏症病人，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 (2). 小兒葡萄膜炎； (3). 小兒潰瘍性結腸炎。			
L04AB05 Certolizumab Pegol	欣膝亞 200 毫克/毫升注射液 (Cimzia 200 mg/ml solution for injection) 1. 類風濕性關節炎； 2. 僵直性脊椎炎(AS)； 3. 乾癬性關節炎； 4. 乾癬； 5. 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎 (Non-radiographic axial spondyloarthritis, 簡稱 nr-axSpA)； 6. 克隆氏症：用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症 (CD)，可減輕症狀與徵兆及維持臨床反應。	注射液	200 mg / mL	健保未收載用於克隆氏症
Integrin 抗體				
L04AA33 Vedolizumab	安潰悠凍晶注射劑 300 毫克 (Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion) 1. 適用於治療以下的成人病人： (1) 中度至重度活性潰瘍性結腸炎。	凍晶注射劑	60 mg / mL	健保已收載 8.2.4.7. 用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1. 成人治療部

	(2) 中度至重度活性克隆氏症。對腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。 2. 適用於治療因潰瘍性結腸炎接受直腸結腸切除術和迴腸儲袋肛管吻合術，並且對抗生素治療反應不足或失去反應之中至重度活動性慢性結腸袋炎(pouchitis)之成人病人。			分
	安潰悠皮下注射劑 108 毫克(Entyvio 108mg Solution for Injection) 適用於治療以下的成人病人： (1) 中度至重度活性潰瘍性結腸炎。 (2) 中度至重度活性克隆氏症。對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。	27D 注射劑	158.8 mg / mL	健保已收載 8.2.4.7. 用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1. (用於克隆氏症治療部分) 成人治療部分
L04AA23 Natalizumab	泰吉利濃縮靜脈輸注液 300 毫克 (Tysabri concentrate for solution for infusion 300mg) 單一藥物治療反覆發作型多發性硬化症，其病人群為下列成人病人： 1) 已使用至少一種改善病程進展的治療 (Disease-modifying therapy, DMT)，但是仍持續惡化的病人，或 2) 病情急速惡化的反覆發作型多發性硬化症病人。	270 注射劑	20 mg / mL	健保未收載 用於克隆氏症

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建

議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2023 年 5 月公告，有條件給付本品，於成人具有中/重度活動性克隆氏症，對於類固醇具有不適當反應、無法耐受，或產生依賴；或對於免疫調節劑或生物製劑治療產生不適當反應、無法耐受，或失去反應者。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 11 月公告，建議給付本品使用於治療嚴重程度的成人克隆氏症。
NICE (英國)	於 2023 年 5 月公告，建議為治療中/重度活動性克隆氏症之 16 歲以上病人之治療選項之一，適用於對於前生物製劑治療無法有足夠好的反應或失去反應，或無法耐受，和如果無法使用 TNF- α 抑制劑者。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 11 月公告，建議給付 16 歲以上中/重度活動性克隆氏症病人，對於傳統治療或生物製劑治療無適當反應、失去反應，或無法耐受，或不建議使用者。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 10 月收到建議者申請資料。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [11]

1. 給付建議

CADTH 建議，符合表四條件下，給付本品治療於中/重度活動性成人克隆氏症病人，當對於傳統治療或生物製劑治療無反應、停止反應，或無法耐受者(如表四)。

表四、給付條件與理由

給付條件	理由
起始使用 (initiation)	
1. 使用本品的條件必須基於目前已給付的其他生物製劑的限定，中/重	根據 MOTIVATE、ADVANCE，以及 FORTIFY 安慰劑控制比較隨機臨床試

度活動性成人 CD 病人，對於傳統或生物製劑治療無適當反應、失去反應，或無法耐受	驗顯示，本品對中/重度活動性 CD，無法對傳統治療或生物製劑治療有適當反應、失去反應，或無法耐受者，為有效且安全的治療。 SEQUENCE 臨床試驗的第一部分，以及間接比較證據並未足以明確的結論支持本品與其他已受給付之生物製劑之相對療效和安全性（使用於中/重度 CD）
更新使用（renew）	
2. 病人需要在誘導治療開始後 12 週達成臨床反應（clinical response） ^d 以繼續維持治療	在 MOTIVATE 以及 ADVANCE 誘導治療臨床試驗中，病人必須要在誘導階段結束前，亦即第 12 週時達到臨床反應，以繼續在 FORTIFY 臨床試驗的維持治療
3. 更新使用（renew）的評估在第一次臨床反應的評估之後，應該每一年做評估一次。病人應該維持臨床反應以持續使用本品。	病人失去對於本品的反應將不再從治療中獲得益處
處方（prescribing）	
4. 本品應該只被具有診斷以及處置 CD 經驗的醫師處方	確認本品只處方給予適當的病人是重要的
5. 本品不應該與其他的生物製劑治療合併使用於 CD	並沒有證據支持合併使用本品以及其他生物製劑於 CD
定價（pricing）	
6. 本品應該議價以使其不超過目前已給付之生物製劑治療最低的費用	本品的療效與安全性，相對於經傳統治療以及生物製劑治療失敗後，所使用的活性對照品，目前並沒有明確的結論。因此，目前並沒有足夠的證據可以支持本品相對於最便宜的生物製劑治療可以有成本溢價（cost premium）。

2. 建議給付理由

CADTH 評估中參考了三個臨床試驗研究（中/重度活動性 CD 病人無法對前傳統治療或生物製劑治療有適當反應或無法耐受者；臨床試驗 ADVANCE、

^d 臨床反應定義為 CDAI 分數降低大於或等於 100 分，或 Harvey-Bradshaw Index（HB 分數）5 分或少於 5 分，或 HBI 分數降低 4 分或更多。

MOTIVATE，以及 FORTIFY)；三個試驗皆顯示與使用安慰劑的病人相比，使用本品之病人展現了臨床緩解 (clinical remission) 和內視鏡反應 (endoscopic response) 的改善。其中兩項試驗亦觀察到本品療效可長期維持。

基於當前的證據，本品可能符合一部分病人的需求，對於 CD 病人是重要的，特別是改善症狀以及健康生活品質。但這兩類指標皆可能因測量方式為病人主觀判斷而受到潛在偏差 (bias) 影響。

基於 CADTH 所評估之健康經濟證據，本品與其他比較品相比時 (比較品以公開標價[public listing price]計算)，並未能提供在健康照顧體系的優良價值 (good value)。委員會表達目前並未有足夠的證據來支持本品相比其他生物製劑在治療中/重度活動性 CD 時需支出更多成本。

基於比較對象的公開標價與加拿大廠商提供的本品價格，若本品獲給付後，預估在未來 3 年會約有 56 億加幣的花費。

3. 參考品

CADTH 報告中所參考的四個臨床試驗，前三個臨床試驗 (MOTIVATE、ADVANCE，以及 FORTIFY) 所對照的為安慰劑；第四個仍在進行的臨床試驗為 SEQUENCE 為第三期隨機臨床試驗直接比對本品以及 ustekinumab 之使用 (Part 1: 48 週頭對頭比較)；但委員會認為即使具有相似的適應症，因為 ustekinumab 並未列入大部分的公共藥物計畫 (public drug plans)，並非最適當的比較品。

然而在 CADTH 的經濟評估中，列入了 adalimumab 以及相關生物相似藥、infliximab 以及相關生物相似藥、ustekinumab、vedolizumab 以及 vedolizumab-SC，以及傳統治療 (包含皮質類固醇、amino salicylates，以及免疫調節劑) 為比較品。

4. 相對療效及安全性

委員會提出本品對比於現行於加拿大所給付之對照品，相對療效與安全性仍具有不確定性。再者，除了加拿大建議者所提供的網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA)，額外兩篇 NMAs 也因為未能適當處理異質性 (heterogeneity) 以及缺乏 NMAs 的細節與執行，因此委員會無法決定本品與其他生物製劑之相對療效。

從三個第三期、雙盲、隨機分派，安慰劑對照臨床試驗 (MOTIVATE、ADVANCE，以及 FORTIFY) 顯示，與安慰劑治療對比，根據共同主要結果指標諸如 12 週誘導治療 (600 mg IV) 後，以及 52 週維持治療 (360 mg SC) 後的臨床緩解以及內視鏡反應，本品展現統計上顯著以及臨床上有意義的改善。

臨床試驗	校正後組間差異		
	CADI 臨床緩解率 ^e	SF/APS 臨床緩解率 ^f	內視鏡反應
MOTIVATE	22.1% (95% 信賴區間 [CI] = 13.1% 到 31.0% ; p-value < 0.001)	15.2% (95% CI = 6.4% 到 24.0% ; p-value = 0.001)	17.7% (95% CI = 9.9% 到 25.4% ; p-value < 0.001)
ADVANCE	20.7% (95% CI = 12.4% 到 29.0% ; p-value < 0.001)	21.9% (95% CI = 13.8% 到 29.9% ; p-value < 0.001)	28.3% (95% CI = 21.2% 到 35.4% ; p-value < 0.001)
FORTIFY	14.6% (95% CI = 4.3% 到 25.0% ; p-value = 0.005)	15.2% (95% CI = 4.9% 到 25.4% ; p-value = 0.004)	27.8% (95% CI = 18.7% 到 37.0% ; p-value < 0.001)

CDEC 結論為本品在有效誘導以及維持臨床緩解以及內視鏡反應，和降低臨床症狀，以及可能可以改善病人健康相關生活品質，可能可以處理部分病人需求。

從關鍵臨床試驗所得證據使用本品於誘導治療以及維持治療整體上安全且耐受。在 MOTIVATE 試驗，因治療期間發生的不良事件（treatment-emergent adverse events, TEAEs）、嚴重不良事件（serious adverse events, SAEs），以及不良事件（adverse events, AEs）而導致試驗用藥停止的情況，在安慰劑組是高於試驗組的，主要是因為 CD 的惡化。在 ADVANCE 試驗中，TEAEs 在兩組之間相似，而 SAEs 和 AEs 而導致試驗用藥停止也是同樣在安慰劑組偏高。最常見的使用本品所產生的 TEAEs (> 2% 的病人) 在 12 週誘導期間為頭痛、關節痛 (arthralgia)，以及鼻咽炎 (nasopharyngitis)；相對於安慰劑組則是因為 CD 或其他潛在疾病的惡化、頭痛，以及關節痛。兩個誘導臨床試驗中，最常回報的 TEAE 導致試驗用藥中斷為 CD 或潛在疾病的惡化。兩個試驗中有兩個死亡案例發生，但都發生在 ADVANCE 試驗的安慰劑組。在 FORTIFY 維持臨床試驗中，發生 TEAEs、SAEs，以及 AEs 導致試驗用藥停止的原因與兩個誘導試驗相似。在三組臨床試驗中，值得注意的傷害 (notable harms) 安全問題在治療組間是相似的但不常發生。

委員會也參考了仍在執行中的 SEQUENCE 臨床試驗；此試驗為第三期臨床試驗，主要評估以及比較本品對比於 ustekinumab 的相關療效與安全性。然而，

^e 根據美國臨床試驗計劃書使用之共同主要指標。

^f 根據美國以外地區之臨床試驗計劃書中使用之共同主要指標。

試驗第一部分的期中結果具有過度預估治療效果之風險。因為資料來自期中分析，委員會無法對於本品對比於 ustekinumab 之相對療效釐清完整的結論。

5. 其他臨床議題

委員會參考的兩個病人團體回饋意見，皆強調症狀解除、降低疼痛、達成以及維持緩解、改善生活品質、最小化慢性類固醇的使用，以及獲得更多治療的選項等都是重要的；特別是當無法預測下一次緊急發生的腸道蠕動（bowel movement），以及無法控制的復發（flare-ups）對於病人個人以及社交生活都是顯著的負面影響。

委員會參考的臨床專家回饋意見，表示病人確有未被滿足的需求，特別是對於目前既有治療無法產生反應，或有些轉變為困難治療；專家提出本品將不預期會造成現有治療典範的轉移，指出應該與目前其他現有生物製劑治療相似，可以單獨處方或加上搭配類固醇降低使用，或搭配免疫調節劑使用；也同時指出本品可以作為一線使用或者是後線治療為用。根據專家的意見，最適合本品者，為中/重度 CD 且使用其他生物製劑失敗，甚或沒有使用過生物製劑者，都可能有比較好的反應。

(二) PBAC（澳洲）[12]

澳洲廠商原本提出申請給付本品使用於治療嚴重 CD 以及複雜難治之瘻管性（fistulizing）克隆氏症（FCD），但後來因為臨床試驗 FCD 人數太少且難以展現本品之臨床效益，因此澳洲廠商主動放棄申請 FCD 給付，僅保留原嚴重 CD 的適應症以及給付申請。

本品於澳洲 PBAC 評估，是透過 TGA/PBAC 平行審查程序（parallel process）；最終核准適應症為：「本品使用於中/重度 CD 成人，對傳統或生物製劑治療未能有適當反應、反應消失，無法耐受或產生併發症者」^g。澳洲廠商提出 Special Pricing Arrangement (SPA)，而同樣的 SPA 也被提出於對於 ustekinumab 以及 vedolizuman 使用於 CD 的給付。給付申請所限制的族群，相對於 TGA 的適應正申請，更為限縮為成人（18 歲以上）。

1. 給付建議

PBAC 建議給付本品使用於嚴重 CD 成年病人，將本品使用於初始治療以及

^g 當 PBAC 執行評估的同時，提議的仿單草稿（proposed Australian Product Information document）和 TGA 臨床評估報告（第一輪）已經提出；但並未包含 The Delegates' Overview 資料，但後來於 2022 年 11 月 PBAC 會議補全。

持續治療，並以成本最小化方法給付（與生物製劑或標靶合成疾病調節抗風濕藥物[bDMARD/tsDMARD]相比）。建議給付與續用條件^h如後：

(1) 起始條件

- A. 病人必須要透過標準臨床、內視鏡及/或影像特徵，包括病理證據，以及經過腸胃專科醫師或諮詢醫師的確診診斷為嚴重克隆氏症。
- B. 病人先前必須接受過類固醇劑量逐步調整療程全身性治療（以 prednisolone 40 mg 作為起始劑量[或相等效價藥物劑量]，並持續 6 週時間）後失敗。
- C. 病人先前必須接受過下列三項治療之一，但無法達到適當反應：
 - a. azathioprine 全身性治療（起始劑量為 2 mg/kg 使用 3 個月以上）；或
 - b. 6-mercaptopurine 全身性治療（起始劑量為 1 mg/kg 使用 3 個月以上）；或
 - c. methotrexate 全身性治療（起始劑量為 15 mg 使用 3 個月以上）；
- D. 達到以下三項條件之一：
 - a. Crohn Disease Activity Index（CDAI）分數 $\geq$ 300 作為先前接受全身性治療無法達成適當的反應的失敗證據；或
 - b. 病人必須要有短腸症候群的診斷影像或手術證據，或已經經過迴腸或結腸造口術；以及必須要有腸道發炎的證據；以及必須要有先前使用全身性治療未能夠達到適當反應的失敗證據；或
 - c. 病人必須具有廣泛性腸道發炎影響超過 50 cm 的小腸搭配影像證據；以及必須要具有 CDAI 分數 $\geq$ 220；以及必須要有早先使用系統性治療未能夠得到適當反應之失敗證據。
- E. 經全身性治療後未能達到適當反應的標準為下列項目之一：
 - a. 病人必須有腸道發炎的證據；
 - 腸道發炎證據包含下列之一
 - I. 血小板計數高於正常值、紅細胞沉降速率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）大於每小時 25 mm/hr，或 C-反應蛋白（C-reactive protein, CRP）大於 15 mg/L；
 - II. 糞便中乳鐵蛋白（lactoferrin）或鈣衛蛋白（calprotectin）高於正常值；
 - III. 診斷影像顯示靜脈內造影劑的吸收增加，且腸壁增厚，或腸系膜（mesentery）淋巴結病變，或腸系膜中出現脂肪條紋（fat streaking）。
 - b. 病人必須在臨床上被評估為高糞便排出狀態；
 - c. 當沒有本品，且病人受到短腸症候群、廣泛的小腸疾病影響或是造口病人，而臨床上評估為必須接受手術或全靜脈營養作為下一個治療選

^h 根據 PBAC 建議之生物製劑整體使用條款，一位病人在三次生物製劑治療失敗後，自第三項生物製劑開始治療之日起算 5 年內無法再獲得 PBS 給付生物製劑。

項；

- F. 首次療程不能夠超過共 3 個劑量的靜脈注射，在第 0、4，以及 8 週；後續可申請 1 次治療期間為 8 週之皮下注射。

(2) 續用條件

A. 達到以下三項條件之一

- a. 若病人是以 CDAI 評估或發生廣泛小腸疾病疾病，則 CDAI 分數 < 150；
b. 病人必須對本品具有適當反應，定義為

I. 腸道發炎的改善；

- i. 正常化的血小板數值，或 ESR < 25 mm/小時，或 CRP < 15 mg/L；
或

- ii. 糞便中乳鐵蛋白或鈣衛蛋白數值達正常；或

- iii. 與基期相比，透過診斷影像發現黏膜癒合的證據；或

II. 改善高排便狀態；或

- III. 如果病人受短腸道症候群，廣泛性小腸疾病之影響或為造口病人，用藥後避免了手術或接受全靜脈營養輸注需求時。

2. 建議給付理由

根據誘導治療或維持治療臨床試驗結果，與安慰劑相比對，本品皆展現優於安慰劑之療效以及安全性。然而，雖然 PBAC 認為間接比較證據雖然具有一些遞移性 (transitivity) 問題ⁱ，但在誘導或維持治療，PBAC 皆指出對比於 ustekinumab 在療效或安全性，皆具不劣性 (non-inferior comparative effectiveness / safety)。因此，PBAC 認為應以最小成本給付（至少與 adalimumab, vedolizumab, infliximab 之最低成本）。

3. 參考品

對於嚴重 CD 族群，澳洲廠商提出以 ustekinumab 為主的對照品，因為 ustekinumab 為最接近本品藥理作用的藥物，且根據 PBS 的族群同樣也是限制在成人，再者也具有大致相同的給藥方式以及劑量療程。澳洲廠商同時也列舉了 infliximab、adalimumab 以及 vedolizumab 為補充對照品。

PBAC 認為 ustekinumab 為主要比較品為合理，也以為 adalimumab，vedolizumab 以及 infliximab 做為補充對照品為適當，且同意該補充對照品為替代治療。PBAC 認為本品 600 mg 於第 0、4，以及 8 週靜脈注射接著每 8 週皮下注射 360 mg 達兩年，對比於 ustekinumab 425 mg 在第 0 週靜脈注射接著每 8 週皮下注射 90 mg 達兩年，為相等療效劑量是為合理。

ⁱ 包含，不同試驗間，先前曾使用過生物製劑病人比例、同時併用其他治療狀況（類固醇、5-ASA、免疫調節劑）、安慰劑組在主要指標的反應比例差異。

4. 相對療效及安全性

沒有直接比較的臨床試驗比較本品與 ustekinumab, adalimumab 或 infliximab 使用於嚴重 CD。澳洲廠商於嚴重 CD 提出了四個與安慰劑相比的臨床試驗：M15-993 (N = 80)、ADVANCE (N = 559)、MOTIVATE (N = 413)，以及 FORTIFY (N = 363)。澳洲廠商將前三項誘導治療之試驗使用統合分析的方法合併，並將其結果用於間接比較 (表五及表六)。

在 ustekinumab 方面，將三個與安慰劑比較之臨床試驗：UNITI-1 (N = 496；誘導)、UNITI-2 (N = 419；誘導)，以及 IM-UNITI (N = 265；維持) 進行統合分析，並將其結果用於間接比較。

澳洲廠商同時也呈現其他間接比較分析，比較本品與 adalimumab、infliximab，以及 vedolizumab，作為支持臨床申請的補充證據。

表五、PBAC 評估報告整理之誘導治療臨床試驗與間接比較結果：risankizumab vs. ustekinumab

試驗類型 或估計值	試驗	DMARD n/N (%)	PBO n/N (%)	OR [95% CI] [†]	RD [95% CI] [‡]
臨床緩解 (CDAI < 150)					
RISA vs. PBO	M15-993	15/41 (36.6)	6/39 (15.4)	3.17 [1.08, 9.32]	0.21 [0.03, 0.40]
	ADVANCE	152/336 (45.2)	43/175 (24.6)	2.54 [1.69, 3.80]	0.21 [0.12, 0.29]
	MOTIVATE	80/191 (41.9)	37/187 (19.8)	2.92 [1.84, 4.63]	0.22 [0.13, 0.31]
	Pooled	247/568 (43.5)	86/401 (21.4)	2.73 [2.04, 3.66] (p<0.0001)	0.21 [0.16, 0.27] (p<0.0001)
USTE vs. PBO	UNITI I	52/249 (20.9)	18/247 (7.3)	3.36 [1.90, 5.93]	0.14 [0.08, 0.20]
	UNITI II	84/209 (40.2)	41/210 (19.5)	2.77 [1.79, 4.30]	0.21 [0.12, 0.29]
	Pooled	136/458 (29.7)	59/457 (12.9)	2.98 [2.10, 4.21] (p<0.0001)	0.16 [0.09, 0.24] (p<0.0001)
ITC result	-	-	-	0.916 [0.582, 1.443] (p=0.7054)	0.05 [-0.043, 0.143] (p=0.292)
臨床反應 (相對於基期降低>100 分的 CDAI)					
RISA vs. PBO	M15-993	17/41 (41.5)	9/39 (23.1)	2.36 [0.90, 6.23]	0.18 [-0.02, 0.38]
	ADVANCE	201/336 (59.8)	64/175 (36.6)	2.58 [1.77, 3.77]	0.23 [0.14, 0.32]
	MOTIVATE	114/191 (59.7)	56/187 (29.9)	3.46 [2.26, 5.30]	0.30 [0.20, 0.39]
	Pooled	332/568 (58.8)	129/401 (32.2)	2.89 [2.20, 3.79]	0.25 [0.19, 0.32]
USTE vs. PBO	UNITI I	94/249 (37.8)	50/247 (20.2)	2.39 [1.60, 3.57]	0.18 [0.10, 0.25]
	UNITI II	121/209 (57.9)	67/210 (31.9)	2.93 [1.97, 4.38]	0.26 [0.17, 0.35]

	Pooled	215/458 (46.9)	117/457 (25.6)	2.65 [2.00, 3.52]	0.21 [0.13, 0.30]
ITC result	-	-	-	1.091 [0.737, 1.614] (p=0.6649)	0.04 [-0.067, 0.3147] (p=0.4638)
備註：-，not required；CI，confidence interval；n，number of participants with event；N，total number of participants in group；OR，odds ratio；RD，risk difference；RISA，risankizumab；PBO，placebo；UST，ustekinumab；ITC，indirect treatment comparison；Bold indicates statistically significant results； $\phi > 1$ 代表偏好 RISA in ITC； $\alpha > 0$ 代表偏好 RISA in ITC					

從兩個臨床試驗結果，統合分析本品對比安慰劑，以及 ustekinumab 對比安慰劑，顯示在誘導階段結束時，兩個生物製劑於臨床緩解以及臨床反應結果統計上顯著優於安慰劑 ($p < 0.00001$)。從間接比較中得到本品對比於 ustekinumab 的療效並無統計顯著差異。對於誘導治療，PBAC 提出根據目前可獲得的證據，支持目前的結論認為本品對比於 ustekinumab，具有不劣性 (non-inferior comparative effectiveness) 療效。

表六、PBAC 評估報告整理之維持治療臨床試驗與間接比較結果：risankizumab vs. ustekinumab

試驗類型或估計值	試驗 ID	DMARD n/N (%)	PBO n/N (%)	OR [95% CI] ^φ	RD [95% CI] ^α
臨床緩解 (CDAI < 150)					
RISA vs. PBO	FORTIFY	74/141 (52.5)	67/164 (40.9)	1.60[1.02, 2.52]	0.12[0.00, .023]
USTE vs. PBO	IM UNITY	68/128 (53.1)	47/131 (35.9)	2.03[1.23, 3.33]	0.17[0.05, 0.29]
ITC result	-	-	-	0.788 [0.402, 1.544] (p=0.488)	-0.05 [-0.216, 0.116] (p=0.555)
臨床反應 (相對於基期降低>100 分的 CDAI)					
RISA vs. PBO	FORTIFY	87/141 (61.7)	79/164 (48.2)	1.73 [1.10, 2.74]	0.14 [0.02, 0.25]
USTE vs. PBO	IM UNITY	76/128 (59.38)	58/131 (44.27)	1.84 [1.12, 3.01]	0.15 [0.03, 0.27]
ITC result	-	-	-	0.94 [0.48, 1.842] (p=0.8575)	-0.01 [-0.176, 0.156] (p=0.9061)
備註：-，not required；CI，confidence interval；n，number of participants with event；N，total number of participants in group；OR，odds ratio；RD，risk difference；RISA，risankizumab；PBO，placebo；UST，ustekinumab；ITC，indirect treatment comparison；Bold indicates statistically significant results； $\phi > 1$ 代表偏好 RISA in ITC； $\alpha > 0$ 代表偏好 RISA in ITC					

在維持治療階段，有關臨床反應結果或臨床緩解結果，於本品以及

ustekinumab 之間並未有統計顯著差異；對於維持治療，PBAC 提出根據目前可獲得的證據，支持目前的結論認為本品對比於 ustekinumab 具有不劣性（non-inferior comparative effectiveness）療效。

根據澳洲廠商提出申請資料描述本品相對於 ustekinumab 於安全性上為非劣性（non-inferior comparative safety）（如：表七和表八），PBAC 認為合理。

表七、PBAC 評估報告－臨床試驗主要不良事件摘要：誘導治療，risankizumab vs. ustekinumab

試驗類型 或估計值	試驗 ID	DMARD n/N (%)	PBO n/N (%)	OR [95% CI] ^φ	RD [95% CI] [※]
任何不良事件					
RISA vs. PBO	M15-993	31/141 (75.6)	32/39 (82.1)	0.68 [0.23, 2.01]	-0.06 [-0.24, 0.11]
	ADVANCE	191/338 (56.5)	99/176 (56.3)	1.01 [0.70, 1.46]	0.00 [-0.09, 0.09]
	MOTIVATE	94/195 (48.2)	125/192 (65.1)	0.50 [0.33, 0.75]	-0.17 [-0.27, -0.07]
	Pooled	316/574 (55.1)	256/407 (62.9)	0.71 [0.41, 1.22]	-0.08 [-0.20, 0.04]
USTE vs. PBO	UNITI I	164/249 (65.9)	159/245 (64.9)	1.04 [0.72, 1.51]	0.01 [-0.07, 0.09]
	UNITI II	115/207 (55.6)	113/208 (54.3)	1.05 [0.71, 1.55]	0.01 [-0.08, 0.11]
	Pooled	279/456 (61.2)	272/453 (60.0)	1.05 [0.80, 1.37]	0.01 [-0.05, 0.07]
ITC result	-	-	-	0.676 [0.368, 1.242] (p=0.2072)	-0.09 [-0.224, 0.044] (p=0.1886)
嚴重不良事件					
RISA vs. PBO	M15-993	4/41 (9.8)	13/39 (33.3)	0.22 [0.06, 0.74]	-0.24 [-0.41, -0.06]
	ADVANCE	22/338 (6.5)	27/176 (15.3)	0.38 [0.21, 0.70]	-0.09 [-0.15, -0.03]
	MOTIVATE	10/195 (5.1)	23/192 (12.0)	0.40 [0.18, 0.86]	-0.07 [-0.12, -0.01]
	Pooled	36/574 (6.3)	63/407 (15.5)	0.36 [0.23, 0.56]	-0.09 [-0.15, -0.04]

USTE vs. PBO	UNITI I	18/249 (7.2)	15/245 (6.1)	1.19 [0.59, 2.43]	0.01 [−0.03, 0.06]
	UNITI II	6/207 (2.9)	12/208 (5.8)	0.49 [0.18, 1.32]	−0.03 [−0.07, 0.01]
	Pooled	24/456 (5.3)	27/453 (6.0)	0.82 [0.34, 1.95]	−0.01 [−0.04, 0.02]
ITC result	-	-	-	0.439 [0.165, 1.170] (p=0.100)	−0.08 [−0.143, −0.017] (p=0.0123)
嚴重感染					
RISA vs. PBO	M15-993	2/41 (4.9)	4/39 (10.3)	0.45 [0.08, 2.60]	−0.05 [−0.17, 0.06]
	ADVANCE	3/338 (0.9)	7/176 (4.0)	0.22 [0.06, 0.85]	−0.03 [−0.06, −0.00]
	MOTIVATE	1/195 (0.5)	5/192 (2.6)	0.19 [0.02, 1.67]	−0.02 [−0.05, 0.00]
	Pooled	6/574 (1.0)	16/407 (3.9)	0.26 [0.10, 0.69]	−0.03 [−0.04, −0.01]
USTE vs. PBO	UNITI I	7/249 (2.8)	3/245 (1.2)	2.33 [0.60, 9.13]	0.02 [−0.01, 0.04]
	UNITI II	1/207 (0.5)	3/208 (1.4)	0.33 [0.03, 3.22]	−0.01 [−0.03, 0.01]
	Pooled	8/456 (1.8)	6/453 (1.3)	1.10 [0.17, 7.08]	0.00 [−0.02, 0.03]
ITC result	-	-	-	0.236 [0.029, 1.93] (p=0.1782)	−0.03 [−0.059, −0.001] (p=0.0437)
備註：-，not required；CI，confidence interval；n，number of participants with event；N，total number of participants in group；OR，odds ratio；RD，risk difference；RISA，risankizumab；PBO，placebo；UST，ustekinumab；ITC，indirect treatment comparison；Bold indicates statistically significant results； $\phi < 1$ 代表偏好 RISA in ITC； $\kappa < 0$ 代表偏好 RISA in ITC					

表八、PBAC 評估報告－臨床試驗主要不良事件摘要：維持治療，risankizumab vs. usetekinumab

試驗類型 或估計值	試驗 ID	DMARD n/N (%)	PBO n/N (%)	OR [95% CI] ^φ	RD [95% CI] [⌘]
任何不良事件					
RISA vs. PBO	FORTIFY	114/159 (71.7)	120/166 (72.3)	0.97 [0.60, 1.58]	-0.01 [-0.10, 0.09]
USTE vs. PBO	IM UNITY	107/131 (81.7)	111/133 (83.5)	0.88 [0.47, 1.67]	-0.02 [-0.11, 0.07]
ITC result	-	-	-	1.102 [0.496, 2.447] (p=0.8109)	0.01 [-0.121, 0.141] (p=0.8809)
嚴重不良事件					
RISA vs. PBO	FORTIFY	19/159 (11.9)	20/166 (12.0)	0.99 [0.51, 1.93]	-0.00 [-0.07, 0.07]
USTE vs. PBO	IM UNITY	13/131 (9.9)	20/133 (15.0)	0.62 [0.30, 1.31]	-0.05 [-0.13, 0.03]
ITC result	-	-	-	1.597 [0.592, 4.31] (p=0.3556)	0.05 [-0.056, 0.156] (p=0.3566)
嚴重的感染					
RISA vs. PBO	FORTIFY	3 / 1 5 9 (1.9)	5 / 1 6 6 (3.0)	0.62 [0.15, 2.64]	-0.01 [-0.04, 0.02]
USTE vs. PBO	IM UNITY	3 / 1 3 1 (2.3)	3 / 1 3 3 (2.3)	1.02 [0.20, 5.13]	0.00 [-0.04, 0.04]
ITC result	-	-	-	0.608 [0.07, 5.298] (p=0.6522)	-0.01 [-0.06, 0.04] (p=0.6951)
備註：-，not required；CI，confidence interval；n，number of participants with event；N，total number of participants in group；OR，odds ratio；RD，risk difference；RISA，risankizumab；PBO，placebo；UST，ustekinumab；ITC，indirect treatment comparison；Bold indicates statistically significant results； φ <1 代表偏好 RISA in ITC；⌘ <0 代表偏好 RISA in ITC					

5. 其他委員會討論議題

PBAC 所收集之意見回饋，來自病友團體 (Crohn's & Colitis Australia, CCA)

提出 SC 劑型對於病人為重要的選項，因為不需要到醫療院所進行輸注，可提供時間彈性，避免因治療而缺席上班，和減少交通時間。

來自專家的反饋指出 CD 會導致高發病(morbidity)以及高失能(disability)，以及對於既有治療選項的反應不佳（高達 50%病人），因此病人具有未被滿足的需求。

PBAC 以為根據兩年以上成本最小化方式(cost minimization approach)給付，與過去用於的 bDMARDs (Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs) 一致，是適當來決定本品的成本最小化價格 (cost minimized price)。PBAC 認為本品的價格不應該超過替代療法最低成本價格（包含 adalimumab、vedolizumab，以及 infliximab 等）。

(三) NICE（英國）[13]

1. 給付建議

NICE 建議給付本品用於治療 16 歲以上、中至重度活動性 CD 病人；條件為：當對於之前使用的生物製劑治療並未產生足夠反應或反應流失；或不耐受之前使用的生物製劑；或不適合使用 TNF- α 抑制劑。

此外，若病人可使用藥物有數種時，醫師在與病人討論過利弊後，應選擇成本最低（需考量整體成本，包含給藥成本）者；且英國廠商必須依商業協議供貨。

2. 建議給付理由

中/重度活動性 CD 的標準治療，當對於傳統治療停止產生反應時，為使用生物製劑（如 TNF- α 抑制劑[adalimumab 和 infliximab]、ustekinumab 和 vedolizumab）；本品是為另外一種生物製劑選項。

臨床試驗證據顯示，本品與安慰劑相比，可以降低症狀以及增加疾病緩解的機率。從間接比較證據，對比本品與其他生物製劑治療，仍存在不確定性；但當前有足夠證據顯示本品與 vedolizumab 效果相近。Vedolizumab 是 NICE 建議給付於使用過 TNF- α 抑制劑後無效，或當 TNF- α 抑制劑並不適合時使用。

本品與 vedolizumab 的成本比較顯示兩者具有相似或較低的成本。NICE 認為在經其他生物製劑治療效果不彰或無法維持，或無法耐受，或不適合使用 TNF- α 抑制劑時，給付本品是適當的使用 NHS 之資源，因此，建議給付本品。

3. 參考品

本品為對比於既有治療之不同作用機制的創新治療 (IL-23)。英國廠商提議本品可以使用於傳統治療或生物製劑治療後使用，為額外的生物製劑選項。臨床專家解釋治療的選擇並不因疾病發生的位置而有差異；專家同意英國廠商之臨床路徑之定位，使用於傳統治療以及生物製劑治療失敗之族群。然而，專家也指出可能使用於後者更多；這是因為 TNF- α 抑制劑可以為有效且較不昂貴的治療選項（因為已有生物相似藥），因此通常病人會先使用。病人專家強調病人所需要的是在第一時間就能夠獲得最有效的治療，這是因為往往找到最適合病人的治療模式通常會耗時多年才能夠誘導疾病的緩解。NICE 委員會之結論為本品可以是對於傳統治療和生物製劑治療失敗後治療的選項之一；更進一步結論認為相關的對照品，在傳統治療失敗族群為 adalimumab、infliximab 以及 ustekinumab；相對於生物製劑失敗族群，相對應的對照品為 ustekinumab 以及 vedolizumab。

4. 相對療效及安全性

誘導治療之臨床試驗結果顯示無論是在傳統治療失敗，或是生物製劑失敗群組受試者，本品對比於安慰劑皆與更高比率的臨床緩解以及內視鏡反應有關；而於後續維持治療 FORTIFY 臨床試驗則顯示，本品對比於安慰劑與較高比率的內視鏡反應有關。NICE 委員會指出 FORTIFY 試驗的次族群分析結果顯示，在先前傳統治療和生物製劑治療失敗族群中，與安慰劑比較，本品於臨床緩解 (CDAI) 並未達到統計顯著差異。NICE 委員會結論認為本品與安慰劑 (withdrawal) 相比，作為病人第一個使用之生物製劑，或用於先前曾使用生物製劑治療失敗者，皆與較高比率的臨床緩解以及內視鏡反應有關。

根據 NICE 委員會所建議之方法重新分析網絡統合分析比較間接證據（比較本品以及其他對照品，如 ustekinumab、adalimumab、infliximab，以及 vedolizumab 等），英國廠商指出本品之結果與其他對照品具有相似之臨床療效；並未發現顯著之差異。NICE 委員會指出不同的治療之間缺乏統計顯著差異並未能夠代表它們有著相同的臨床療效^j。然而，NICE 委員會指出所有以 CDAI 呈現之臨床緩解（CDAI-measured clinical remission）風險比率（risk ratio）點估計值，本品與 adalimumab、infliximab 以及 utekinuman 對比時皆為小於 1；另外，本品與 vedolizumab 相比之風險比率為大約等於 1^k。所有間接比較的比較估計值之 95% 可信區間（credible interval）皆為寬且含括之數值落於 1 之上或下。EAG（external assessment group）並不認為該 NMA 分析可支持治療之間的相等療效（equivalent clinical effectiveness），而有臨床專家指出缺乏直接比較的臨床試驗是難以評估兩項治療間之臨床相等性（clinical equivalence）。最終，NICE 委員會同意，基於目

^j 確切的點估計值以及信賴區間為機密，未於報告中呈現。

^k 當數值在 1 之下代表臨床緩解在對照品可能優於本品；而當數值在 1 之上代表本品臨床緩解可能高於對照品。

前可獲得之證據，只對本品與 vedolizumab 具有相等療效有信心。

5. 其他委員會討論議題

本品之維持治療將透過單一次隨身注射器（single-use on-body injector）搭配預填之注射匣（prefilled cartridge）。然而，在 FORTIFY 臨床試驗，本品之給予是透過注射四劑的皮下注射針筒。NICE 委員會從其他臨床試驗了解本品透過使用隨身注射器以及使用皮下注射的生物相等性（bio-equivalence）。然而，也同時注意到因為缺乏對於裝置的操作經驗，治療配合度（treatment adherence）可能與 FORTIFY 臨床試驗呈現狀況有所不同。無論接受治療的方法，病人專家指出一個新的治療選項是有需要的，而在試驗中與其接受四劑的皮下注射，病人更傾向接受隨身注射器的裝置注射方式。然而，病人專家也解釋有些藥物的投予是疼痛的，且他們並不知道是否接受隨身注射器也會產生有同樣的疼痛。病友點出相對於其他 CD 皮下治療的投予，他們需要一個安靜的（quiet）以及低雜音（less-jarring）的藥物投予機制。NICE 委員同樣也提出有關對於環境影響（single-use device）的質疑，因為其中包含了電池以及微晶片。

在第二次的 NICE 委員會會議中，臨床以及病人專家認為所有自我給藥的系統都可能發生注射失敗的浪費，亦指出皮下注射的筆型注射器需要協調握把以及按鈕之按壓以正確的壓力。雖然隨身注射器為單次使用，但本品每 12 週投予一次，仍低於其他治療的給藥頻率，故其他治療會製造更多的浪費機會。NICE 委員會結論為即使仍有環境問題考量，CD 病人可能更能接受隨身注射器。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

SMC 於 2023 年 11 月 13 日公告給付決定，建議給付治療 16 歲以上中/重度活動性克隆氏症病人，曾接受過傳統治療或生物製劑治療未產生適當反應、失去反應、或無法耐受，又或這些治療方式並不被建議時使用。

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：

Population	納入條件：中/重度活動性克隆氏症病人 排除條件：不設限
Intervention	接受 risankizumab 生物製劑治療
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis）、隨機對照試驗（randomized controlled trial）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 11 月 6 日止，以本品“risankizumab”和本品申請適應症“Crohn's disease”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

透過上述搜尋策略於，於 PubMed 共尋獲 63 筆資料、於 Embase 共尋獲得 365 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 73 筆資料；經排除重複文獻、再逐筆檢視標題與摘要篩選，排除不符合本案評估主題者後，本報告獲得並納入一項與 ustekinumab 比較之隨機分派對照試驗 SEQUENCE 試驗[15]、兩項網絡統合分析符合本案 PICOS[16-18]；但 SEQUENCE 試驗尚未正式發表。因此，在臨床試驗部分，本報告另擷取本品兩項第三期誘導治療臨床試驗 ADVANCE 和 MOTIVATE 試驗[19-21]。

A. 直接比較證據—SEQUENCE 隨機對照臨床試驗[15]

SEQUENCE 臨床試驗為第三期、多中心、隨機分派、開放式標籤但療效評估人員遮蔽之試驗。此試驗目的為評估本品對照 ustekinumab 使用於過去曾接受一個或多個 TNF- α 抑制劑治療失敗（無法耐受或不適當反應）成人中/重度克隆氏症。所有的試驗參與者為至少診斷三個月以上的中/重度克隆氏症，並且於基期 CDAI 分數為 220 到 450 分，評估基期糞便頻率，腹痛分數，以及 SES-CD 分數。

在 SEQUENCE 臨床試驗的第一部份，為期 48 週，試驗參與者被隨機分派給與注射本品 600 mg 在第 0、4，以及 8 週，以及後續給予皮下注射 360 mg 本

品在第 12 週之後以每 8 週的頻次給予，或者給予對照藥物 ustekinumab 為根據體重為基礎注射單一劑量，之後續與每 8 週皮下注射 90 mg。在 SEQUENCE 臨床試驗的第二部分，參與者在第一部份接受本品且完成 48 週的回診後，繼續接受皮下本品的注射直到 220 週後，以收集不良事件回報。主要的結果指標為在第 24 週時達成臨床緩解 (CDAI < 150) 的病人比例，以及在第 48 週時的內視鏡緩解 (SES-CD ≤ 4，至少對比於基期下降 2 分，以及沒有任一個次項目分數大於 1 在任何個人變數中)。次級結果指標包含第 48 週時達成的病人比例：臨床緩解 (CDAI < 150)，無使用類固醇的內視鏡緩解，以及在第 24 和第 48 週時的內視鏡反應 (從基期下降 SES-CD 分數 > 50%，或對孤立型回腸病人以及 SES-CD 基期分數為 4，至少比基期下降 2 分)。此試驗由 AbbVie 出資，預計於 2028 年完成。

B. 誘導治療臨床試驗 ADVANCE 和 MOTIVATE 試驗

本品主要臨床實證來自兩項誘導治療臨床試驗 ADVANCE 和 MOTIVATE 試驗，以及一項 FORTIFY SS1 維持治療臨床試驗構成，皆由 AbbVie 出資進行。

基於兩項試驗設計方法相似，且報告在同一文獻中，本報告一併呈現如後 [20]。

a. 研究方法

研究設計	● ADVANCE (NCT03105128) 與 MOTIVATE (NCT03104413) 為第三期、多中心、雙盲、隨機分派，以及安慰劑控制對照之誘導治療臨床研究。 ● 個別臨床試驗研究包含 35 天的篩選時間，12 週的誘導階段 (誘導階段 1)，額外探索性 12 週延長誘導階段 (誘導階段 2；對於誘導階段 1 結束時未達到臨床反應¹的病人)，以及自最後一個研究藥物劑量給予開始 140 天的追蹤階段。 ■ 誘導階段 2 屬於探索性試驗，因此研究的關鍵部分評估共同主要結果 (coprimary endpoints) 僅在最初誘導階段 1 的 12 週時進行測量。 ● 納入的病人隨機分派 (ADVANCE 試驗為 2:2:1，以及 MOTIVATE 試驗是 1:1:1) 至接受靜脈注射的本品 600 mg，本品 1200 mg，或安慰劑，為期 12 週的階段 (誘導階段 1)。 ■ 隨機分派分層使用下列變項：曾經使用過的無法提供
------	--

¹ 臨床反應定義為每日平均糞便頻率與基期相比較大於 30% 的降低，或每日平均腹痛分數與基期比較降低大於 30%，或兩者，以及都沒有比基期差；資料從病人第 12 週的電子日誌擷取)

	適當反應生物製劑治療次數 (ADVANCE 試驗為 0、1、或>1；MOTIVATE 試驗為 1 或 >1)、是否於基期時使用皮質類固醇 (是/否)，以及 Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD；原始或低)。 ● 若本品組病人在第 12 週時對於本品沒有臨床反應，則進入誘導階段 2，這些病人會再以隨機分派的方式 (1:1:1) 來接受靜脈注射本品 1200 mg，持續性皮下注射本品 180 mg，或持續性皮下注射本品 360 mg，並維持盲性直到誘導階段 2 結束 (持續 12 週)。安慰劑病人組在第 12 週時對於安慰劑沒有反應者，則會接受本品 1200 mg 並持續藥物治療的盲性。 ● 於 ADVANCE 與 MOTIVATE 臨床試驗使用本品達成臨床反應者符合接續進入 FORTIFY SS1 臨床試驗的資格。 ● 研究主持人、研究場地機構人員，以及病人，在臨床試驗過程當中都是被遮蔽盲性的。試驗藥品是由一個非遮蔽盲性的藥師 (或有資格的指定人員) 準備靜脈注射的溶液。安慰劑為同等容量的食鹽水。安慰劑以及試驗用藥以遮蔽的針頭注射給予。
研究族群	納入條件： ● 兩個臨床試驗納入病人條件為，16 歲到 80 歲經確診至少長於 3 個月的克隆氏症，於基期之前，並且具有中/重嚴重程度 (根據 Crohns' Disease activity index，基期 CDAI 分數於 220 到 450 分之間)、平均每日糞便頻率 ≥ 4 次或平均腹痛分數 ≥ 2 分；或兩者條件同時滿足)，以及內視鏡確認有關黏膜之發炎 (一般為 SES-CD ≥ 6；對於孤立迴腸疾病 [isolated ileal disease] 則 SES-CD ≥ 4。此定義為原始試驗計畫書之 SES-CD，後續變更則放寬到 3 分以上)。符合納入條件的 SES-CD 分數在計算時須排除有窄小 (narrowing) 腸道部分的分數。 ● 所有受試者在基礎期都必須要測量 SES-CD。 ● ADVANCE 臨床試驗收錄對於傳統治療 (即先前未使用過生物製劑)，或對生物製劑，或對兩者，無法耐受或無適當反應者；而 MOTIVATE 臨床試驗之收錄者，僅限於使用過生物製劑失敗者。 ■ 病人接受過生物製劑治療，但不是因為不適當反應或無法耐受之停用 (如給付補助改變，疾病控制良好等) 都會被當作是有使用過生物製劑，但並不會記錄為曾使用生物製劑治療失敗。

	● 兩個臨床試驗中，受試者曾經使用過 ustekinumab 之比例上限為 20%。 排除條件： ● 同時併有潰瘍性結腸炎或未定性結腸炎（indeterminate colitis） ● 使用口服類固醇高於一定每日劑量者^m； ● 同時有克隆氏症併發症者，包含膿瘍（abscess）、有症狀之腸道狹窄、5 段腸道ⁿ缺失超過 2 處、猛爆性結腸炎、毒性巨結腸症、其他可能需手術狀況。 ● 短腸症
試驗組	● 病人依兩種劑量 600 mg 以及 1200 mg 於第 0 週、第 4 週，以及第 8 週接受本品。 ● 每一個預計注射的時間都設定可容許前後 7 天的範圍內。
對照組	病人接受單一劑量的試驗安慰劑藥物（生理食鹽水）。
療效指標	● 共同主要結果指標（Coprimary Endpoints）為第 12 週時的臨床緩解以及內視鏡反應 ● 因為地域性規範要求的差異（在美國偏好 CDAI-based 的結果，在歐洲偏好病患自述結果 Patient-reported outcomes），在美國分析計畫中，臨床緩解定義為 CDAI < 150（如 CDAI 臨床緩解）。而在非美國分析計畫中，臨床緩解定義為每日平均液態或非常稀鬆之糞便頻率 ≤ 2.8 次且平均每日腹痛分數 ≤ 1，且兩者皆未劣於基期（稱作「糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解」）。平均每日糞便頻率以及腹痛分數是使用病人自述報告結果指標，以回診前 14 天中挑出最有用的七天（如排除忘記登錄的天數或相關內視鏡的處置等）計算。所有的收案病人都以這兩種臨床緩解定義進行計算。 ● 在美國或非美國的內視鏡反應都定義為自基期 SES-CD 降低分數大於 50% 以上（或對於孤立性迴腸疾病，SES-CD 基期分數為 4，自基期降低至少 2 分以上），集中判讀。 ● 糞便頻率，腹痛分數，以及 SES-CD 的分割條件（cut-off criteria）之定義基於文獻回顧以及對於 adalimumab 和本品之二期研究資料分析，並與法規管理單位對齊一致。 ● 關鍵次級結果指標（key secondary endpoints）為在第 4 週以及第 12 週時的 CDAI 臨床反應（從基期降低 CDAI 分數 ≥ 100 分），第 4 週的 CDAI 臨床緩解（CDAI

^m Budesonide > 9mg/day; Beclomethasone > 5 mg/day; prednisone > 20 mg/day。

ⁿ 迴腸末段、右結腸、橫結腸、乙狀與左結腸、直腸。

	< 150)，增強性第 4 週以及第 12 週的糞便頻率以及腹痛分數臨床反應^o，第 12 週的糞便頻率緩解（平均每日糞便頻率 ≤ 2.8 次以及並不劣於基期），第 12 週的腹痛分數緩解（平均每日腹痛分數 ≤ 1 分以及並不劣於基期），第 4 週的糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解，第 12 週的內視鏡緩解（SES-CD ≤ 4 以及至少各項目對比於基期減少 2 分，並且各項目次分數皆未>1）（依照統一中央評估者），第 12 週內視鏡檢查未發現潰瘍（如潰瘍的消失；SES-CD 潰瘍表皮次分數在病人為 0 分，對比於基期病人 SES-CD 潰瘍表皮次分數），以及第 12 週結合 CDAI 反應，和內視鏡反應或加強性糞便頻率以及腹痛分數臨床反應等之複合式臨床反應。
安 全 性 指 標	● 安全性根據不良事件，健康檢查的不正常發現，生命徵象的改變，以及臨床實驗室檢驗數據來做評估。 ● 因治療期間發生的不良事件（treatment emergent adverse event, TEAEs）定義為事件發生在給予研究試驗第一劑之後，且在 12 週誘導階段最後一劑試驗用藥後 140 天之內，或在誘導階段 2 給予之第一個劑量之前，或進入 FORTIFY SS1 維持臨床試驗之前（如果適用），哪一種狀況先發生就取那一種定義為先。 ● 主要心血管不良事件（Major adverse cardiovascular event, MACEs）定義為心血管死亡、非致死心肌梗塞，以及非致死中風；延伸的主要心血管事件定義為 MACEs 與需要住院的非穩定型心絞痛以及冠狀動脈血管重建手術（coronary revascularization procedures）。
統 計 分 析 與 其 他 資 訊	● ADVANCE 以及 MOTIVATE 試驗所收集到資料分別獨立分析。 ● 兩個臨床試驗的臨床樣本大小，經過計算可提供 87% 的 power 來檢測本品以及安慰劑之間每個共同主要結果指標的預期治療差異，並採用兩側顯著水準為 0.025 的 Fisher's Exact Test。 ● 療效分析採用意向治療族群（intention-to-treat, ITT），包含隨機分派之病人，接受至少一個試驗藥品劑量，在第一個 12 週誘導階段，並且在基期具有符合條件 SES-CD 測量數值（≥ 6，或孤立性迴腸疾病 ≥ 4）。 ■ ADVANCE 試驗會針對先前有或無生物製劑治療失敗

^o 達到下列一且／或二項：（一）平均每日糞便頻率相較於基期降低 ≥ 60%，且／或平均每日腹痛分數相較於基期降低 ≥ 35%；且平均每日糞便頻率和平均每日腹痛分數皆未劣於基期；（二）達到臨床緩解。

的病人次族群分析共同主要結果指標（臨床緩解以及內視鏡反應）和次要結果指標（CDAI 臨床反應，加強糞便頻率，以及腹痛分數臨床反應，內視鏡緩解，和內視鏡無潰瘍）。

- SES-CD 預先定義的插補遺失變數為補 0，包含基期與各追蹤時間點；若遺失變數多於八個，則此測量指標整個會視為遺失。
- 安全性是針對第一個 12 週階段所有至少有皆受過一劑試驗用藥品之病人
 - SES-CD 分數介於 3 到 5 的結腸（colonic）或迴結腸（ileocolonic）疾病次族群，或 SES-CD 分數為 3 的孤立迴腸疾病（稱為低 SES-CD）雖有接受隨機分派，但未納入作為療效分析的主要族群，僅作為試驗探索性分析群體；然而安全性分析群體包含這些病人。
 - 病人出自非配合機構（non-compliant site；並未有主持人主持監督）被剔除於療效分析，但仍然納入安全性分析（ADVANCE 臨床試驗有 5 個病人[1 個在安慰劑組，2 個在 600 mg 試驗用藥組，以及 2 個在 1200 mg 試驗用藥組]）以及 MOTIVATE 有 13 個病人[5 個病人在安慰劑組，4 個在 600 mg 試驗用藥組，以及 4 個在 1200 mg 試驗用藥組]）。

統計檢定方式

- 每一個共同主要指標需要個別符合個別試驗申請計畫書預先定義之成功條件統計檢定。
- 次要結果指標依序臨床重要性以及相關性排序。治療組之間的主要共同療效結果指標差異以及排序次要療效結果指標，是使用圖像式多重校正（graphical multiplicity adjustment）確保在顯著水準 $\alpha = 0.05$ （雙尾）對於依分群劃分之型一誤差率（family-wise type 1 error rate）控制。
 - 先針對共同主要指標檢定，再按指定順序檢定次要結果指標。
 - 從兩個劑量組與安慰劑組比較配對開始，檢定共同主要結果指標；兩個劑量組分別獲得 $\alpha = 0.025$ （兩側）為顯著水準。
- 如果兩個共同主要結果指標在劑量水平內達到統計顯著性，則按照家族內單一假設之間以及跨劑量假設家族之間預先指定的 α 分派權重繼續測試。

其他統計議題

	● 所有類別結果指標都以 Cochran-Mantel-Haenszel 檢驗分析，搭配分層因子校正。 ● 因 COVID-19 感染或因為 COVID-19 疫情限制而造成的遺失資料，以無反應（non-responder）的插補搭配多重插補使用於類別結果指標；病人因為所有其他理由而產生遺失值都被當作是無反應者。 ● 對於具有多個時間點的基期後測量的指標，是使用混合效應模型（mixed-effect model）進行重複測量（repeated measures）；對於沒有重複基期後測量的終點，透過 ANCOVA 進行分析。 ● 在事後分析中，在第 12 週評估是否達成複合式結果指標之臨床緩解（根據 CDAI 或糞便頻率以及腹痛分數）以及內視鏡反應，以及多少部分的病人基期升高的 high-sensitivity C-reactive protein（hs-CRP；>5 mg/L）或 faecal calprotectin（>250 mg/kg）在第 12 週的時候達到正常（hs-CRP，≤5 mg/L；faecal calprotectin，≤100 mg/kg [正常範圍]；≤250 mg/kg [低於活動性疾病範圍]）。 ● 其他結果指標的分析也是採 ITT 方式分析。 ● 安全性以及免疫原性（immunogenicity）指標以描述性統計方式摘要。
--	--

在 ADVANCE 試驗，931 個病人接受隨機分派，接受本品 600 mg (n=373)，本品 1200 mg (n=372)，或安慰劑 (n=186)；其中 850 個病人符合療效分析群體定義而納入主要療效分析。在 MOTIVATE 試驗，618 個病人被隨機分派接受本品 600 mg (n=206)，本品 1200 mg (n=205)，或安慰劑 (n=207)；其中 569 個病人符合療效分析群體定義而納入主要療效分析。

在兩個試驗中，相較於試驗組病人（ADVANCE 試驗：600 mg 16[5%]，1200 mg 12[3%]；MOTIVATE 試驗：600 mg 6[3%]，1200 mg 7[4%]），安慰劑組有更多病人停止試驗用藥（ADVANCE 試驗：25[14%]；MOTIVATE 試驗：26[14%]）。主要的停止試驗用藥的理由為不良事件（主要是 CD 惡化的事件），效果不佳或無效，以及病人主動放棄；其中安慰劑組因無效放棄比例略高。

b. 病人基期資料

病人人口學資料以及基期特質在兩臨床試驗的試驗組以及安慰劑組之間相似。加入試驗的平均 CD 病史在 ADVANCE 試驗為 8.8 年（標準差[standard deviation, SD]為 8.3 年），在 MOTIVATE 試驗為 11.7 年（SD 為 8.9 年）。基期疾病相關特徵在兩個試驗組間大致相似，反應病人為中度到重度活動性的克隆氏症。

在 ADVANCE 試驗中，850 位病人中有 491 人（58%）過去曾經經歷使用生物製劑失敗（其中 239 [28%] 人對一個生物製劑未有適當反應或不耐受，以及 252 [30%] 人對多於一個生物製劑未有適當反應或不耐受），以及 850 位病人中有 359 人（42%）未於過去使用生物製劑失敗；未於過去使用生物製劑失敗的 359 人中有 45 人（13%）確實使用過生物製劑。具有過去使用生物製劑失敗的病人具有較長的疾病病史（平均 10.2 年[SD 7.8]），對比於未曾經歷過生物製劑失敗者（平均 7.0 年[8.7]）。

在 MOTIVATE 試驗中，569 位病人中有 268 人（47%）曾只對一項生物製劑無適當反應或不耐受，另有 301 人（53%）對多於一個生物製劑未有適當反應或不耐受。在 ITT 族群中，ADVANCE 有 110 人（22%），MOTIVATE 有 109 人（19%）對 ustekinumab 無適當反應或不耐受。

c. 療效分析結果

兩個試驗的共同主要結果指標為第 12 週接受過兩劑量本品注射的臨床緩解以及達內視鏡反應。在 ADVANCE 試驗中，與安慰劑組相比（25% [43/175]），600 mg 組（45% [152/336]；校正後差異為 21% [95% CI 12 到 29]； $p < 0.0001$ ）以及 1200 mg 組（42% [141/339]；校正後差異為 17% [95% CI 8 到 25]； $p < 0.0001$ ）達統計顯著較高的第 12 週 CDAI 臨床緩解率。相同地，第 12 週糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解也是在 600 mg 組（43% [146/336]；校正後差異為 22% [14 到 30]； $p < 0.0001$ ）或 1200 mg 組（41% [139/339]；校正後差異為 19% [95% CI 11-27]； $p < 0.0001$ ），相對於安慰劑組（22% [38/175]），更高比例的病人達成。第 12 週內視鏡反應也同樣於 600 mg 組（40% [135/336]；校正後差異為 28% [95% CI 21-35]； $p < 0.0001$ ）和 1200 mg 組（32% [109/339]；校正後差異為 20% [95% CI 14 到 27]； $p < 0.0001$ ），相對於安慰劑組（12% [21/175]），有更多比例的病人達成。

在 MOTIVATE 試驗中也有相類似的發現（曾經經歷過生物製劑失敗的所有病人）。第 12 週臨床緩解率，相對於安慰劑組（20% [95% CI 37/187]），在 600 mg 組（42% [80/191]；校正後差異為 22% [95% CI 13 到 31]； $p < 0.0001$ ）以及 1200 mg 組（40% [77/191]；校正後差異為 21% [95% CI 12 到 29]； $p < 0.0001$ ）顯著地高。糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解，相對於安慰劑組（19% [36/187]），在 600 mg 組（35% [66/191]；15% [6 到 24]； $p = 0.0007$ ）以及 1200 mg 組（40% [76/191]；校正後差異為 20% [95% CI 12 到 29]； $p < 0.0001$ ）也同樣的有顯著較高比例的達成。再者，第 12 週內視鏡反應率（11% [21/187]），相對於安慰劑組，於 600 mg 組（29% [55/191]；校正後差異為 18% [95% CI 10 到 25]； $p < 0.0001$ ）以及 1200 mg 組（34% [65/191]；校正後差異為 23% [95% CI 15 到 31]； $p < 0.0001$ ），也有顯著高達成率。大致上，在 MOTIVATE 試驗以及 ADVANCE 試驗（曾經經歷過生物製劑失敗之族群）具有相類似的結果。本品藥物 1200 mg 對比於本品藥物 600

mg，以任何共同結果指標比較，療效並沒有明顯增加。

大部分的次要結果指標測量臨床症狀以及降低內視鏡發炎情形，相對於安慰劑組，在兩個臨床試驗中（ADVANCE 和 MOTIVATE），接受本品之試驗組皆達到顯著較高比例的達成。第 12 週糞便頻率緩解以及腹痛分數緩解，在兩個臨床試驗中，相對於安慰劑組，使用本品之試驗組（兩種劑量）皆顯著較高達成（ $p < 0.0003$ ）。

在第 4 週的時間點，接受過單一劑量之試驗本品劑量（600 mg 或 1200 mg）之後，CDAI 臨床緩解率，與安慰劑比較，在試驗組治療顯著高達成緩解（ADVANCE 試驗：600 mg，18% [62/336]， $p = 0.015$ 以及 1200 mg，19% [64/339]， $p = 0.0072$ ，對比於安慰劑組，10% [18/175]；MOTIVATE 試驗：600 mg，21% [40/191]， $p = 0.010$ 以及 1200 mg，19% [37/191]， $p = 0.023$ ，對比於安慰劑組，11% [21/187]）。相類似的，第 4 週時，糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解也是一樣，相對於安慰劑組，本品的試驗組（兩種劑量）都具有顯著高出的達成（ADVANCE 試驗：600 mg，21% [71/336] 以及 1200 mg，21% [72/339]，對比於安慰劑組，9% [16/175]，兩組比較 $p \leq 0.0002$ ；MOTIVATE 試驗：600 mg，17% [33/191]， $p = 0.0059$ 以及 1200 mg，18% [35/191]， $p = 0.0022$ ，對比於安慰劑組，8% [15/187]）。再者，額外的症狀結果指標，包含 CDAI 臨床反應以及加強糞便頻率和腹痛分數臨床反應，都同樣在第 4 週在試驗組（兩種劑量）對比於安慰劑組有更高顯著的達成，也隨著觀察時間的延伸，試驗組之療效也隨時間增加，直到第 12 週。第 12 週時，內視鏡緩解以及內視鏡無潰瘍（潰瘍消失），以及複合式臨床以及內視鏡結果指標（CDAI 臨床反應以及內視鏡反應，和加強糞便頻率以及腹痛分數臨床反應，和內視鏡反應）也同樣在試驗組中（兩種劑量）對比於安慰劑組皆高比例顯著達成。

在 ADVANCE 試驗中，發現在次族群中（兩種劑量的試驗用藥組），沒有曾經經歷生物製劑失敗的次族群，對比於曾經經歷過生物製劑失敗的次族群，具有更高的療效以及效果量。對比於安慰劑組，在 600 mg 組以及 1200 mg 組，CADI 臨床緩解率在沒有曾經經歷生物製劑失敗的次族群分別為 49%（69/141；校正後差異為 26% [13-38]）和 47%（66/140；24% [12-37]）；在曾經經歷過生物製劑失敗的次族群分別為 48%（67/141；校正後差異為 27% [15-39]）和 44%（62/140；24% [95% CI 12-36]）。糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解率，對比於安慰劑組，在 600 mg 組以及 1200 mg 組，在沒有曾經經歷生物製劑失敗的次族群分別為 48%（67/141；27% [95% CI 15-39]）和 44%（62/140；24% [95% CI 12-36]）；在曾經經歷過生物製劑失敗的次族群分別為 41%（79/195；18% [95% CI 7-29]）和 39%（77/199；16% [95% CI 5-27]）。內視鏡反應率，對比於安慰劑組，在 600 mg 組以及 1200 mg 組，在沒有曾經經歷生物製劑失敗的次族群分別為 50%（71/141；38% [95% CI 27-49]）和 44%（62/140；31% [95% CI 20-42]）；在曾經經歷過生物製劑失敗的次族群分別為 33%（64/195；21% [95% CI 12-31]）和 24%（47/199；

12% [95% CI 4-21])。

症狀結果指標（CDAI 臨床反應和加強糞便頻率以及腹痛分數臨床反應）在有/無過去使用生物製劑失敗之次族群分析（ADVANCE）顯示，本品試驗組（兩種劑量）對比於安慰劑組的反應率，在兩次族群分析的療效效果皆相似；但在過去沒有經歷過生物製劑失敗的次族群中，試驗組反應率稍高一點。於內視鏡緩解以及內視鏡無潰瘍（潰瘍消失）結果指標，試驗組（兩種劑量）對比於安慰劑組，也同樣呈現較高達成率；但值得注意的是，對比沒有過生物製劑失敗經驗者，以及曾經使用過生物製劑失敗者，反應率為 2 倍。

受試者產生抗藥抗體（antidrug antibodies）方面，在 ADVANCE 試驗有 10 人（10%）/736（其中 7 人接受 600 mg；3 人接受 1200 mg）；MOTIVATE 試驗有 6 人（2%）/397（其中 5 人接受 600 mg；1 人接受 1200 mg）。兩個臨床試驗各 1 人（600 mg 劑量）於中和抗體測試（neutralising antibodies）為陽性。ADVANCE 試驗受試者出現第一次治療相關抗藥抗體的時間範圍大致為接受第一個劑量的本品劑量後 3.6 到 4.3 週，MOTIVATE 試驗是 4.1 到 7.6 週。兩項試驗皆沒有觀察到與本品之抗藥抗體明顯有關的反應。

d. 安全性分析結果

在 ADVANCE 以及 MOTIVATE 兩個臨床試驗，整體治療期間發生的不良事件（treatment-emergent adverse event），在試驗期間以及 12 週的誘導階段過後（自最後一個劑量的試驗用藥物給予或者是直到下一階段 FORTIFY 維持臨床試驗給予第一劑量試驗藥物之前，或誘導階段 2，的 140 天追蹤階段），在所有治療組別之間都是相似的。嚴重不良事件率（serious adverse events），嚴重不良事件率（severe adverse events），以及不良事件（adverse events）而導致停止試驗用藥的情形，在安慰劑組為較高，且大部分都與都與 CD 本身有關。在兩個臨床試驗中，最常被回報的不良事件（≥ 5% 每一組）在試驗本品組為頭痛、鼻咽炎（nasopharyngitis）；而在安慰劑組則為 CD 本身（CD 惡化）、腹痛、噁心以及頭痛。

兩個臨床試驗總共有三個死亡事件（MOTIVATE 試驗 1200 mg 1 個死亡案例；ADVANCE 試驗安慰劑組 2 個死亡事件）。接受本品試驗組的死亡病人，有著 40 年的吸菸史（為風險因子之一），以及接受一個劑量的本品，是因為左肺侵入性鱗狀細胞癌所引起急性呼吸衰竭（在給予本品劑量後第 8 天發生）。這一次死亡事件被計畫主持人當作與計畫試驗藥物無關。

個別不良事件的發生比例，在兩個臨床試驗的治療組別之間，皆為相似；除了嚴重的感染，在安慰劑組偏高。在 ADVANCE 試驗，本品組有 5 個嚴重感染事件（闌尾炎 appendicitis，鉤端螺旋體病 leptospirosis[病人可能於環境中接觸嚙

菌動物]，下呼吸道感染，肺炎，以及尿道感染)，每一個事件代表單一個別病人；所有的嚴重感染經計畫主持人考慮後皆未有合理的可能性與本品有關，且並沒有單一感染事件造成試驗用藥的停止。在 MOTIVATE 試驗中，本品組有 3 個嚴重感染事件（胃腸炎[大腸桿菌]gastroenteritis，病毒性咽喉炎 viral pharyngitis，以及敗血症）；同樣也被計畫主持人判定為與試驗用藥不相關，也未造成試驗用藥停止。在 ADVANCE 試驗，2 個活動性肺結核被回報，其中一個發生在安慰劑組；另外一個發生在 600 mg 試驗用藥組，且有過去活動性肺結核的病史；在篩選時，該位病人具有陽性肺結核檢測但胸部 X 光為正常，之後活動性肺結核被排除；這位病人在接受試驗用藥之前的一個月發生過數次的發燒（pyrexia），因此被斷定是繼發（secondary to Crohn's disease）；然而，病人於第 8 週的時候在接受過 3 劑量的試驗用藥之後停止試驗用藥，因為持續性的但是不嚴重的發燒。140 天追蹤階段中，最後使用胸部 X 光確認活動性肺結核；計畫主持人回報 2 個事件（發燒與肺結核）與本試驗用藥無相關。

兩個臨床試驗中皆未發生經判定的重大心血管事件（adjudicated major cardiovascular event, MACE）、判定延伸的重大心血管事件（adjudicated extended），以及判定的過敏反應（adjudicated anaphylactic reaction）。1 個嚴重過敏反應（皮疹），跟隨著肝臟酵素的增加（alanine transaminase，aspartate transaminase，以及 total bilirubin）超過臨床測試閾值，被 ADVANCE 600 mg 回報，在使用第一劑試驗藥物後 80 天；經住院以及類固醇治療後，皮疹以及上升肝臟數值即回復正常；這一個病人過去在第 55 天有發生不嚴重的皮疹，因此導致試驗重要的停止中斷，最後一個劑量的試驗用藥在第 29 天的時候投與。肝臟酵素數值上升的時間和緩解的建議為突發的狀況而與真正的藥物引發的肝損傷不一致。與輸注相關的反應（infusion-related reactions），在 MOTIVATE 試驗治療組之間相似，但於 ADVANCE 試驗中本品治療組稍高；所有的事件發生不是輕微就是中度嚴重性，且並未發生在對試驗用藥產生抗藥抗體的病人身上。

e. 生活品質

整體來說，在 12 與 52 週時，risankizumab 600 mg 組相較於安慰劑組，在各項疾病特定生活品質問卷或一般整體性問卷方面，都有達到顯著差異，特別是 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire^p、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue^q兩項有較為明顯改善。

C. 維持治療臨床試驗 FORTIFY 試驗次研究 1（substudy 1 [SS1]）[21]

^p 針對發炎性腸道疾病之生活品質問卷，共 32 題，總分自 32 至 224 分，分數愈高表示生活品質愈佳。

^q 慢性疾病治療的功能評估量表，針對疲憊部分；一共有 13 題，總分自 0 至 52 分，分數愈高表示愈不疲憊。

a. 研究方法

研究設計	● 多中心、隨機、雙盲、安慰劑控制組，第三期臨床試驗 ● 進入 FORTIFY SS1 的病人再一次以 1:1:1 的比率透過互動式反應科技技術隨機分派，每隔 8 週接受 180 mg 皮下注射本品，360 mg 皮下注射本品，或皮下注射安慰劑。 ● 隨機分派分層是根據誘導治療後是否達到內視鏡反應^r，在最後一次誘導階段的回診之時；以及本品誘導治療時最中所使用劑量（1200 mg 或 600 mg）。 ■ 所有用於資料分析需求的內視鏡檢驗都是經中央判讀，但隨機配派分層所需的內視鏡反應是使用試驗當地的判讀。 ● 在誘導治療臨床試驗基期時屬於低 SES-CD 分數病人、接受 24 週的誘導治療療程病人，以及誘導治療試驗中歸屬於未遵照試驗計畫的試驗中心（例如缺少主持人監督主持）的病人也會接受隨機分派並且納入安全性分析族群當中，但不會納入療效分析族群當中。 ● 自第 16 週回診起，如果試驗病人無法對所投與的試驗治療產生適當的反應，可給予開放標籤的本品當作急救治療（如一個單一 1200 mg 劑量靜脈注射，再以 360 mg[4 劑 90 mg 每八週皮下注射]接續）。
研究族群	納入條件 ● 在 ADVANCE 臨床試驗[NCT03105128]或 MOTIVATE 臨床試驗[NCT03104413]，第 12 週（誘導治療 1）或在第 24 週（誘導治療 2）達到臨床反應的病人（定義為在排定的評估回診之前 7 天，每日平均糞便頻率下降$\geq 30\%$；或平均每日腹痛分數下降$\geq 30\%$；兩者皆不劣於基期誘導試驗）。 ● 在 FORTIFY 試驗中，病人加入但未經過隨機分派治療，包含有在第 24 週誘導階段 2 對皮下本品具有臨床反應的 ADVANCE 或 MOTIVATE 病人，或者是 ADVANCE 或 MOTIVATE 試驗對安慰劑具有臨床反應者；這些納入之病人，並不會列入療效分析，但在安全性分析當中會納入分析。 ■ 受試者進入試驗資格並未設定 high-sensitivity (hs) - CRP、faecal calprotectin，或內視鏡檢查的符合條件。

^r SES-CD 從基期降低 $> 50\%$ （或對於具有孤立型迴腸疾病的病人以及基期 SES-CD 為 4 分者，至少從基期降低 2 分；是/否），以及糞便頻率和腹痛分數臨床緩解狀態（平均每日糞便頻率 ≤ 2.8 次以及不比基期差，且每日平均腹痛分數 ≤ 1 和不比基期差等狀態；是/否）。

試驗組	● 本品 180 mg 組病人在第 0、8、16、24、32、40、以及 48 週接受皮下注射 90 mg 2 劑與 2 劑安慰劑。 ● 本品 360 mg 組病人在第 0、8、16、24、32、40、以及 48 週接受皮下注射 90 mg 4 劑。 ● 每一個預計注射的時間都設定可容許前後 7 天的範圍內。
對照組	● 病人在第 0、8、16、24、32、40、以及 48 週接受皮下注射 4 劑安慰劑。
研究指標	● FORTIFY SS1 的共同主要結果指標為在第 52 週時候主要療效族群的臨床緩解和內視鏡反應。 ■ 因為地域的法規要求的差異（在美國偏好 CDAI-based 的結果指標；在歐洲偏好 patient-reported outcome-based 結果指標），臨床緩解在美國分析計畫定義為 CDAI < 150；在非美國的分析計畫，臨床緩解定義為平均每日液態或極軟糞便頻率 ≤ 2.8 次以及與不劣於基期，加上平均每日腹痛分數 ≤ 1 分，以及不劣於誘導基期（稱為糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解）。因此，本研究分為美國與美國以外兩份研究分析計畫。 ■ 所有參與臨床試驗的病人都會分析以上兩種共同結果指標。 ■ 在兩個分析計畫中（美國以及非美國），內視鏡反應被定義為 SES-CD 對比於基期下降 $\leq 50\%$（或對於孤立型迴腸疾病以及基期 SES-CD 分數為 4 分者，至少和基期相比降低 ≤ 2 分）。 ● 次要結果指標以多重比較方法控制。 ● 關鍵次要結果指標檢視在第 52 週的糞便頻率緩解、腹痛緩解、CDAI 臨床反應、加強糞便頻率以及腹痛分數臨床反應，內視鏡無潰瘍（如潰瘍消失），內視鏡緩解，臨床緩解以及內視鏡反應之複合式結果指標，CDAI 深層緩解（即組合臨床緩解與內視鏡緩解），糞便頻率以及腹痛臨床反應。 ● 其他計畫的次要結果指標，包含第 52 週時的臨床緩解的持續時間（如 CDAI 以及糞便頻率以及腹痛分數），第 52 週時的 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigues 測量與基期的改變，第 52 週時的無類固醇 CADI 臨床緩解，與基期比較的 Inflammatory Bowel Disease 總體分數變化，以及第 52 週時的 36-Item Short Form Survey 與基期的改變。 ● 安全性分析包含不良事件的發生，生命徵象的改變，物理身體檢查結果，心電圖，以及臨床實驗室數據檢驗，從至少接受過一劑量之試驗用藥的病人族群分析。

	■ 治療期間發生的不良事件收集期間，是從開始接受試驗用藥第一劑開始，直到最後一劑試驗用藥注射後的140天。 ■ 與計畫書有關的嚴重 (serious) 不良事件以及非嚴重不良事件，是從病人簽屬知情同意後即開始收集。 ● 心血管事件以及全身過敏性反應事件 (anaphylactic events) 依照事先定義由獨立外部委員會進行判定。 ● 主要的不良心血管事件定義包含心血管死亡、非致死心肌梗塞、以及非致死中風；拓展的主要不良心血管事件定義包含主要不良心血管事件，以及因為不穩定心絞痛以及因接受冠狀動脈血管重建手術的住院。
統計分析與其他資訊	● 主要療效指標分析族群為 ADVANCE 以及 MOTIVATE 誘導臨床試驗的參與者，至少基期 SES-CE$\geq$ 6 分（孤立型迴腸疾病$\geq$ 4 分）者，第 12 週誘導結束具有臨床反應者；且在 52 週 FORTIFY 維持臨床試驗中至少接受過一個試驗用藥劑量的病人。 ● 主要安全性分析族群除療效指標分析族群外，尚包括 ADVANCE 以及 MOTIVATE 誘導治療臨床試驗中使用 24 週之受試者（誘導治療 2）、未遵守試驗計畫書之臨床試驗中心的受試者、在誘導治療基礎期時是具有低 SES-CD 的病人、以及並沒有接受隨機分派加入試驗治療組的病人（例如在 ADVANCE 或 MOTIVATE 臨床試驗中進入第 24 週[誘導階段 2]，接受本品 180 mg 或 360 mg 的病人，以及在 ADVANCE 或 MOTIVATE 臨床試驗中屬於安慰劑組但有臨床反應者）。 ● 共同主要結果指標，如臨床緩解和內視鏡反應，會依臨床試驗計畫書，分開分析。 ● 共同主要結果指標會以雙尾顯著水準 0.05 依序檢定，先在 360 mg 治療組對比於安慰劑組，其次為 180 mg 治療組對比於安慰劑組。美國與美國以外之分析計畫需各自兩項指標皆達統計上顯著差異方可認為試驗成功。 ● 如果兩個共同主要結果指標，在本品兩種劑量之下，達到顯著，會依序檢定次要結果指標；多重比較是透過圖像式 α spending 方法校正型一誤差在 0.05。 ● 共同主要以及類別次要療效指標是以 Cochrane-Mantel-Haenszel 檢定分析，並依第 0 週臨床緩解狀態、第 0 週內視鏡反應狀態，以及本品誘導劑量分層分析。 ● 因為 COVID-19 感染或研究限制而導致測量值遺漏時，類

	別結果指標是使用無反應插補搭配多重插補遺失值；因為其他所有理由而帶有遺失值的病人都被算做是無反應者。 ■ 接受救援治療的病人，在類別結果指標中，會當作無反應者。 ● 會重複測量的連續性結果指標，是以 mixed-effect model 進行分析；而基期之後只有一個測量點時，是以 ANOVA model 進行分析。隨機分派分層因子，以及在誘導階段和第 0 週時的測量，會納入作為共變數。 ■ 接受救援治療後的資料在連續結果指標分析並沒有被納入。
--	--

b. 病人基期資料

FORTIFY SS1 共納入 542 位病人。進入維持治療試驗的兩組病人在誘導治療試驗基礎期特徵和疾病特質相似，誘導治療期完成後達到糞便頻率以及腹痛分數臨床緩解（約 52 至 59%）、CDAI 緩解（約在 60%）、內視鏡緩解的比例（29%）亦相似；但在達內視鏡反應方面，本品 360 mg 組為 40%，而安慰劑組為 45%。整體而言，338/462 位病人（73%）被分類為過去曾經使用過生物製劑失敗（33% 對於一種生物製劑沒有反應，以及 40% 病人對於超過一個生物製劑沒有反應）。在對於過去使用生物製劑失敗的病人中，15% 人對於 ustekinumab 不耐受或未有適當反應。

接受本品 180 mg (n=157)，本品 360 mg (n=141)，或安慰劑組 (n=164)。大多數治療組的病人完成維持階段試驗（180 mg 試驗組 92%；360 mg 試驗組：88%；安慰劑組：88%）。最常見主要停止試驗用藥的理由為因為病人或計畫主持人決定停止因為缺乏療效（在安慰劑組最高）以及不良事件（組別間相類似）。

c. 療效分析結果

在第 52 週時，360 mg 組對比於安慰劑組的 CDAI 臨床緩解的校正治療差異為 15%（95% CI 為 4 到 25）；糞便頻率與腹痛分數臨床緩解的校正治療差異為 15%（95% CI 5 到 25）；內視鏡反應的校正治療差異為 28%（95% CI 19 到 37）。在 180 mg 組，對比於安慰劑組的 CDAI 臨床緩解的校正治療差異為 15%（95% CI 為 5 到 25），而於內視鏡反應的校正治療差異為 26%（95% CI 17 到 35）；然而在糞便頻率與腹痛分數臨床緩解的校正治療差異為 8%（95% CI -2 到 18）。因此，此部分計畫書後續不再檢定次要結果指標。

第 52 週關鍵次要結果指標方面，在內視鏡緩解以及內視鏡無潰瘍，複合式臨床緩解與內視鏡反應結果指標，和 CDAI 深層緩解，在本品試驗組對比於安慰劑組有較佳效果。

其他第 52 週時評估的臨床次要結果指標，如 CDAI 臨床反應、糞便頻率以及腹痛分數臨床反應，加強糞便頻率以及腹痛分數臨床反應，糞便頻率緩解，以及腹痛緩解，皆顯示本品組高於安慰劑組。然而，至第 16 週時，本品試驗組與安慰劑組中可見部分療效指標結果相似，顯示安慰劑組有誘導治療階段效果遞延情形。

因為治療而產生的抗藥抗體在所有治療組之間相似。本品合併治療組有 4 人 (2%/224)，以及安慰劑組有 4 (4%/92)。360 mg 治療組產生第一次因為治療所引起的抗藥抗體時間為 48.1 週 (n=1)，而 180 mg 則為 15.6 週到 48.3 週；受試者並沒有明顯抗藥抗體所造成的影響。FORTIFY SS1 有 1 位病人被發現中和抗體陽性，但仍然在第 52 週具有臨床緩解以及內視鏡反應。

d. 安全性分析結果

隨機分派治療的病人中，至少回報 1 次不良事件的病人數目，在各治療組間相似。在所有治療組間最常見的不良事件 ($\geq 5\%$ 病人)，為克隆氏症惡化、鼻咽喉炎、關節痛、頭痛、腹痛，以及噁心。本品試驗組最常見不良事件也包含貧血；對於安慰劑組還有腹瀉。因嚴重 (serious) 不良事件和不良事件而導致停止試驗用藥的病人比例，在所有治療組間，是相似的；而在本品兩種劑量組間並沒有差異。在 52 週的 FORTIFY 試驗維持治療階段臨床試驗並沒有任何死亡事件。

感染相關不良事件的發生在兩個劑量的本品治療組 (180 mg: 34% [51.4 事件/每 100 人年; 360 mg: 34% [57.7 事件/每 100 人年]，對比於安慰劑組 (40% [76.0 事件/每 100 人年])，是較低的。嚴重感染率在所有治療組之間是相似的 (180 mg: 3.0 事件/每 100 人年; 360 mg: 6.0 事件/每 100 人年; 安慰劑組: 5.0 事件/每 100 人年)。最常見回報的嚴重 (serious) 感染包括病毒感染 (360 mg 組有 3 個人) 以及闌尾炎 (180 mg 組有 2 個人)。另外的嚴重感染回報還有單 1 位接受本品的病人；沒有任何使用本品之病人的嚴重 (serious) 感染事件導致試驗用藥的停止。2 個帶狀皰疹的事件被回報，發生於 180 mg 組，以及 2 個伺機感染事件，和 1 個口腔黴菌感染 (口腔念珠菌) 發生於 180 mg 組；以及 1 個腸道 *Aeromonas* 感染發生於 360 mg 組，有被報告；所有的事件皆為輕度到中度的嚴重程度，且每一個事件皆獲得緩解解決，以及沒有一個事件導致試驗用藥的停止。

1 個主要不良心血管事件發生在 360 mg 治療組；這是一個非致死的心肌梗塞在一位 49 歲的白人男性，有著血脂異常的病史和 34 年的抽菸史；抽菸為已知重大不良心血管事件的危險因子；且這一個事件被計畫主持人判定為與試驗用藥不相關並且也沒有導致試驗用藥的中斷。肝臟相關事件在治療組間被回報 $< 4\%$ (180 mg: 4.7 事件/每 100 人年; 360 mg: 5.4 事件/每 100 人年; 以及安慰劑組: 2.5 事件/每 100 人年)。

D. 網絡統合分析 Singh et al. 2021[16]

此網絡統合分析納入 15 個隨機對照臨床試驗，共 2,931 位曾使用過生物製劑的中/重度克隆氏症病人。針對先前未接受過生物製劑之病人分析結果顯示，ustekinumab 與 risankizumab 之間在 CDAI < 150 之緩解指標方面並無顯著差異，但計算其排序曲線下面積（surface under the cumulative ranking curve, SUCRA）為 0.49，較合併 infliximab, azathiopurin (0.96)、單獨使用 infliximab (0.81) 與 adalimumab (0.67)、ustekinumab (0.58) 要低；此分析並未發現有不一致性。

另根據 10 個隨機對照臨床試驗，在 2,479 位曾經有使用過生物製劑的中/重度克隆氏症病人，risankizumab 與 vedolizumab 相比具有更高傾向達到誘導緩解（OR=2.10 [95%CI 為 1.12 到 3.92]），且不存在有顯著的異質性。大多數的臨床試驗皆為低度或不確定偏差風險。

此研究聲明並非由業界出資進行。

E. 網絡統合分析—Barberio et al. 2022[17]

該研究納入了 25 篇誘導緩解之臨床研究（共 8,720 病人）。納入先前用過生物製劑和未用過生物製劑的病人，比較未達成臨床緩解^s時，與安慰劑相比，infliximab 5 mg/kg 排名第一（RR=0.67，95%CI 為 0.56 到 0.79，p-score 為 0.95），接續為（本品）risankizumab 600 mg，和第三的 upadacitinib 每日 45 mg。然而，以未使用過生物製劑之病人分析，比較未達成臨床緩解，risankizumab 則改為排名第一（RR=0.66，95%CI 為 0.52 到 0.85，p-score 為 0.93）；而有經歷過生物製劑的病人中 risankizumab RR=0.74，亦排名第一（95%CI 為 0.67 到 0.82，p-score 為 0.92）。

在 15 個維持緩解的臨床試驗當中（共 4,016 名病人），基於疾病活動之復發，upadacitinib 每日 30 mg 排名第一（RR=0.61，95%CI 為 0.52 到 0.72，p-score 為 0.03），adalimumab 每週 40 mg 排名第二，以及 infliximab 每 8 週 10 mg/kg 排名第三。在未接觸過生物製劑治療的病人，adalimumab 排名第一（RR=0.59，95%CI 為 0.48 到 0.73，p-score 為 0.86）；而在曾經接觸過生物製劑治療的病人，vedolizumab 每兩週 108 mg（RR=0.70，95%CI 為 0.57 到 0.86，p-score 為 0.82）則排名第一。Risankizumab 360 mg 則相較之下排名較為靠後（p-score 為 0.36）。

在該網絡統合分析中顯示，infliximab 5mg/kg 在誘導緩解於帶有 luminal CD 的病人排名第一；但 risankizumab 600 mg 對於有/無曾使用過生物製劑治療之病人則為排名第一。Upadacitinib 每日 30 mg 對於維持緩解則排名第一。

^s 此處呈現之相對風險比較對象為安慰劑。

此研究宣稱無出資者。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2023 年 10 月接獲建議者送審資料。整體而言，送審資料內容說明清楚。然而，針對此次建議納入健保給付的相關療效實證資料，建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，或者，對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明。我們無法清楚了解被納入之文獻，是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持其相關論述。

建議者提供臨床試驗相關資料已於本報告中詳述，此處不再贅述。在相對療效方面，建議者提供一項間接比較[22]。此研究由 AbbVie 出資進行。此研究利用 risankizumab 三項臨床試驗之個別受試者資料與 ustekinumab 三項公開試驗之整合資料進行配對校正間接比較。間接比較依誘導治療試驗和維持治療試驗分別進行。結果顯示 risankizumab 在 CDAI 緩解、內視鏡反應部分統計上顯著較 ustekinumab 佳；而兩成分維持治療結果則相似。然而，納入試驗仍有不同之處，例如給藥期程；預後因子未能校正；維持治療試驗之安慰劑組仍有誘導治療試驗之殘餘效應等。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

使用本案克隆氏症適應症或 ATC code 前五碼 (L04AC) 查衛生福利部食品藥物管理署『西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證』網站系統，與 WHO ATC/DDD Index 系統網站，以及中央健康保險屬之『藥品給付規定』網站系統，搭配國內外相關指引建議之使用於中/重度活動性克隆氏症的生物製劑，可為療效參考品者包含：adalimumab、infliximab、ustekinumab，以及 vedolizumab。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

國際主要醫療科技評估組織皆建議給付本品使用於中/重度克隆氏症，惟英國 NICE[13]之設定年齡為 16 以上，而澳洲 PBAC[12]或加拿大 CADTH[11]則設定為 18 歲以上成人；各國在給付條件皆大致上類似，於對於傳統治療或其他生物製劑治療產生不適當反應、失去反應，或無法耐受時，可以使用本品。

(三) 相對療效及安全性

本報告經電子資料庫搜尋後，獲得一項直接比較隨機對照試驗，但仍在進行

中，尚無結果資料可供參考。在相對療效方面，與參考品比較之研究來自兩項網絡統合分析與一項間接比較。

根據本品誘導臨床試驗（ADVACE 以及 MOTIVATE），在中/重度活動性克隆氏症，本品試驗組相對於安慰劑組在第 12 週有著顯著較高比例之病人達到共同結果指標（臨床緩解以及內視鏡反應）。症狀改善也透過臨床試驗證實在第 4 週獲得改善，以及內視鏡改善也於第 12 週發現。本品之治療效果也同樣在有/無曾經接受過生物製劑失敗之病人身上展現。該兩項臨床試驗考慮這些成果，認為本品可以當作初診斷中/重度克隆氏症之第一線治療，或對於一個或多個生物製劑治療具有不適當反應或不耐受之使用。

另外參考 FORTIFY SS1 臨床試驗顯示持續使用本品維持治療，在經過上段描述誘導治療之後，於第 52 週展現本品之兩種劑量（180 mg 以及 360 mg）達成共臨床緩解以及內視鏡反應的共同主要結果指標，以及 360 mg 在第 52 週達成糞便頻率和腹痛分數臨床緩解。較高比例使用本品之病人對比於安慰劑組，獲得臨床反應（CDAI 以及糞便頻率和腹痛分數），以及也有更多嚴格的客觀內視鏡結果指標達成，並且有劑量反應發現。180 mg 以及 360 mg 本品皮下劑量一般而言維持試驗階段為耐受；安全分析包含不良事件、特殊不良事件、實驗室數據檢驗，和生命徵象並沒有顯示劑量依賴情形。沒有更新的安全性風險被發現，以及整體安全性皆與已知的本品安全性一致。

間接比較從三篇統合分析文獻了解，可以發現 IL-23 機制的本品有其臨床地位，且特別對於有或沒有於過去使用過其他生物製劑失敗的中/重度克隆氏症病人皆為有效；可能的臨床地位或為第一線或第二線藥物使用，但藥物的選擇以及使用，仍需由主治醫師與病人討論達成醫病共同決策而決定。

（四）醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友相關意見。

英國 NICE：一位病人專家解釋治療誘導緩解對於有症狀的病人是很重要的，因為症狀的使人衰弱除非狀況緩解是無法被控制的。手術的併發症以及潛在對於生育的影響對於有症狀的病人是有巨大的。病人專家指出臨床治療處置應該給予病人最有效的治療優先。病人專家表示需要新的治療選項，不論實施投藥的方式，但如果新劑型與裝置對於病人能夠提供方便性，病人會偏好 on-body device（四劑量）；但也需要能夠提供適當的教學以及訓練如何操作。

加拿大 CADTH：諮詢的兩個病友團體（the Gastroenterological Society 以及 Crohn's and Colitis Canada）都強調症狀解除，降低疼痛，以及達到和維持緩解，

改善生活品質，最小化慢性類固醇的使用，以及能夠獲得多樣有效的治療選項，是非常重要的。特別是，因為無法預期下一次緊急腸道蠕動會發生於何時，以及無法控制復發發作，對於個人或社交生活都一個巨大的影響。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提交一份國內實施藥物經濟學研究報告摘要，探討 Skyrizi®（成分為 risankizumab）（以下簡稱本品）用於中度至重度克隆氏症病人的成本效益，模型相關資訊如下：

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	中度至重度克隆氏症（傳統治療失敗和／或生物製劑治療失敗）之病人
介入策略	本品
比較策略	ustekinumab、adalimumab、infliximab 以及 vedolizumab
模型架構	每次事件成本（Cost Per Event, CPE），即一個 52 週的評估療程（含誘導期與維持期）中，平均達到一個 SES-CD 的內視鏡反應的所需費用。 計算公式為：治療成本／療效事件發生率
評估期間	52 週
折現率	無
敏感度分析	無

1. 建議者提出之報告內容摘要

在療效參數部分，建議者參考 2021 年克隆氏症台灣診療現況以及 2021 年國際發炎性腸道疾病研究組織（International organization for the study of inflammatory bowel disease）針對克隆氏症的各式檢查，依實證以及專家共識所提出之短中長期治療目標，設定以 SES-CD 的內視鏡反應作為療效結果指標，相關數據來自一篇 risankizumab 與 ustekinumab 之配對調整間接比較（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）。

在藥費成本參數的部分，依各藥品仿單劑量以及健保支付價格計算各藥品之療程費用；而在其他醫療成本上，則納入靜脈注射輸注費及皮下注射教育訓練費。

CPE 結果顯示，risankizumab 平均達到 SES-CD 的內視鏡反應之完整療程費用約為 116 萬元，而比較品 ustekinumab 則平均約為 1,158 萬元。

2. 查驗中心評論

有關建議者所提出的本土藥物經濟學研究，本報告認為在僅提供研究摘要且未檢附模型供檢核之前提下，本報告所能驗證之內容有限，並認為該研究存有許多疑義。綜上所述，本報告認為建議者所提出之本土藥物經濟學研究的資訊有限，相關評論彙整如後：

- (1) 部分比較藥品於誘導期及維持期之投與劑量未完全符合我國健保給付規定，可能高估比較品之藥費成本。
- (2) 其他醫療費用部分未說明相關數據來源為何。
- (3) 建議者最終僅呈現本品與 ustekinumab 之分析結果，並未含括 16 歲至 17 歲兒童克隆氏症用藥（adalimumab、infliximab）部分的分析結果，且亦未對此進行說明，本報告無從得知未對相關結果進行陳述之緣由。
- (4) 模型中其他未臻說明之處包括：未針對相關模型架構的適當性提出相關驗證說明、未說明模型是否存在任何假設、未執行任何敏感度分析、以及未檢附分析模型以供檢核相關參數引用及推估之正確性，上述因素均導致研究結果具有不確定性。

(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 2023 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 5 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 11 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料

無

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2023 年 5 月公告給付建議，建議有條件給付 risankizumab 用於對傳統治療或生物製劑療效反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。給付條件為(1)限定由具克隆氏症診斷及治療經驗的醫師才能處方、(2)不能與其他生物製劑併用、(3)risankizumab 藥價能降低至其花費不超過其他現已收載的最低成本的生物製劑、(4)於 risankizumab 治療初始 12 週具療效反應者才能繼續使用。

CADTH 建議給付的理由為基於 risankizumab 現有證據，risankizumab 可能可以改善克隆氏症病人臨床症狀、增加健康相關生活品質，但由於沒有足夠證據顯示 risankizumab 的療效及安全性優於其他現已收載的生物製劑，因此無法證明 risankizumab 的藥費高於現已收載的最便宜的生物製劑是合理的。

在經濟評估部分，廠商提交一份以決策樹及馬可夫模型所建構的成本效用分析，用以評估 risankizumab 用於治療於對皮質類固醇療效反應不佳、不耐受或出現依賴性；或對免疫調節劑或生物製劑療效反應不佳、不耐受或失去治療反應的中度至重度活動性克隆氏症病人。比較策略為生物製劑（包含 adalimumab、adalimumab 生物相似藥、infliximab、infliximab 生物相似藥、ustekinumab、vedolizumab 靜脈注射劑、vedolizumab 皮下注射劑）或傳統治療（包含皮質類固醇、amino salicylates、免疫調節劑），評估觀點為加拿大醫療保險機構，評估期間為終生（60 年）。

CADTH 對於廠商的經濟模型具有些許疑義，包含：

- (1) 針對先前歷經傳統治療或生物製劑治療失敗的克隆氏症病人，沒有足夠證據顯示 risankizumab 的相對療效優於其他所有比較藥品，而模型中對於 risankizumab 的療效仰賴臨床試驗的長期外推結果並假設療效反應會一直持續不衰退，可能高估 risankizumab 的臨床效益。
- (2) 模型中未區分克隆氏症病人手術原因或手術類型，也沒有考慮手術和手術併發症對生活品質、復發風險和未來併發症的影響。
- (3) 模型中假設 risankizumab 以外的所有生物製劑在維持期內皆需調升劑量，臨床專家認為這可能過於樂觀，將導致低估 risankizumab 的總成本。
- (4) 有限的臨床證據使得病人在不同健康狀態間的轉移機率具不確定性。

- (5) 模型結構複雜且存在程式錯誤，使得 CADTH 無法執行機率性敏感度分析來驗證模型參數的不確定性。
- (6) 關於不良事件引起的嚴重感染的假設缺乏表面效度。模型中假設嚴重感染的負效用值 (disutility) 將持續一年，但 CADTH 所諮詢專家並不認為如此。

基於前述限制，CADTH 校正嚴重感染不良事件的負效用值，並對所有生物製劑處以相同的劑量調升率 (rate of dose escalation)，並依廠商提出的建議價格計算。經 CADTH 校正後，在對傳統治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症病人，risankizumab 相較於 ustekinumab，其成本及效果皆不具優勢 (dominated)；在對生物製劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症病人，risankizumab 相較於 vedolizumab 皮下注射劑之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 535,031 加幣 (約台幣 1,258 萬元) / QALY gained。當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的情境下，與 vedolizumab 相比，risankizumab 需要至少降價 41.1% 才具成本效益。

2. PBAC (澳洲) [12]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2022 年 11 月舉行會議，建議給付 risankizumab 用於重度克隆氏症成人病人。

針對重度克隆氏症成人病人，廠商提交一份最小成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，比較策略主要為 ustekinumab，另亦使用 adalimumab、vedolizumab 及 infliximab 進行補充分析，評估時間為 2 年。廠商基於 risankizumab 相較於 ustekinumab 的療效及安全性不劣性宣稱而進行相關研究，PBAC 認為如果在成本最小化的基礎上來核價，則 risankizumab 用於重度克隆氏症預期將為不增加支出的治療，花費不該超過目前最便宜的生物取代藥品，基於當前收載用於克隆氏症的 ustekinumab 及 vedolizumab 均存在特殊價格協議 (special pricing arrangement, SPA)，建議廠商亦需提供 risankizumab SPA。

最終，PBAC 在成本最小化的基礎上，建議收載 risankizumab 用於重度克隆氏症成人病人，並強調 risankizumab 的使用需經書面審查，且 risankizumab 的價格不應高於 adalimumab、vedolizumab 及 infliximab。

3. NICE (英國) [13]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care

° 1 加幣以 23.51 元台幣計算。

Excellence, NICE) 於 2023 年 5 月發佈相關評估報告，在廠商同意依據商業協議提供藥品的情況下，建議有條件給付 risankizumab 用於 16 歲以上中度至重度活動性克隆氏症病人。給付條件為(1)先前曾使用生物製劑，但療效反應不佳或失去治療反應、(2)先前使用的生物製劑無法耐受、(3)不適合使用 TNF- α 抑制劑者。除此之外，NICE 亦建議若符合前述 risankizumab 建議給付條件且經醫師評估適合使用 risankizumab 的克隆氏症病人，仍需進一步衡量輸注費用、劑量、藥品單價及商業協議後，進而選擇成本最低的藥品來治療。

NICE 建議給付的理由為臨床試驗指出，與安慰劑相比，risankizumab 可減輕症狀並增加疾病緩解的可能性。雖然 risankizumab 與其他生物製劑的間接比較結果存在不確定性，但有足夠證據推斷 risankizumab 和 vedolizumab 的療效相同，而 vedolizumab 是 NICE 建議在 TNF- α 抑制劑後，或不適合使用 TNF- α 抑制劑時，所使用的一種治療克隆氏症的方法。根據成本比較 (cost comparison) 的結果顯示，risankizumab 具有和 vedolizumab 相似或更低的花費，因此 NICE 認為在某一生物製劑療效反應不佳、失去治療反應、無法耐受、或不適合使用 TNF- α 抑制劑時，risankizumab 是英國國民健康體系 (National Health Service, NHS) 資源可被接受的運用方式，因此建議收載 risankizumab。

在經濟評估部分，廠商先後分別提交了一項成本效用分析與一項成本比較分析。在最早提交的成本效用分析中，以決策樹及馬可夫模型來評估 risankizumab 用於對傳統治療或生物製劑治療失敗的克隆氏症病人，比較策略為其他生物製劑 (包含 adalimumab、infliximab、ustekinumab、vedolizumab)。該模型最大的限制為評估時間僅 1 年，且設定病人僅會使用單一療程的生物製劑，並不符合克隆氏症會持續復發—緩解的疾病特性，NICE 科技評議委員會 (technology appraisal committee, TAC) 留意到在該成本效用分析中，risankizumab 相較於其他生物製劑的 QALY gain 極低，加上網路統合分析顯示 risankizumab 與其對照藥品具有相似的臨床療效，建議廠商若針對相同適應症的某項技術與 NICE 已建議收載的技術具有相同的臨床效果，可考慮進行成本比較分析，因此廠商在參考 TAC 的意見後，重新提交了一份新的成本比較分析。在廠商重新提交的成本比較分析中，同樣評估 risankizumab 用於對傳統治療或生物製劑治療失敗的克隆氏症病人，比較策略亦為 adalimumab、infliximab、ustekinumab、vedolizumab 等其他生物製劑，但將評估時間修正為 10 年。

由於牽涉其他比較藥品的機密價格，NICE 無法公開確切的成本比較結果。然而，依據廠商提交的成本比較分析，若將傳統治療或生物製劑治療失敗的克隆氏症病人視為一個全體，則 risankizumab 相較於所有其他比較藥品，或相較於 adalimumab 及 infliximab，皆無法節省成本 (not cost saving)；但若僅針對生物製劑治療失敗的克隆氏症病人，則 risankizumab 相較於 ustekinumab 及 vedolizumab，可節省成本 (cost saving)。由於成本比較分析的結果若要可信，必須確定各藥品

的臨床或健康和社會照護系統相較於現已收載的藥品具有相同的效益，最終，NICE 考量現有證據僅能證明 risankizumab 與 vedolizumab 的效益相等，且基於成本比較分析的結果顯示 risankizumab 相較於 vedolizumab 可節省成本，而 vedolizumab 是 NICE 建議在 TNF- α 抑制劑後，或不適合使用 TNF- α 抑制劑時，所使用的一種治療克隆氏症的方法，因此建議收載 risankizumab 用於曾經使用過生物製劑或不適用 TNF- α 抑制劑的克隆氏症病人。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2023 年 11 月公告給付決定，建議僅在 NHS Scotland 病人可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）提供的成本效益結果或與 PAS/支付價相同或更低的條件下，建議收載給付 risankizumab 用於 16 歲以上中/重度活動性克隆氏症病人曾接受過傳統治療或生物製劑治療未產生適當反應、失去反應、或無法耐受，或這些治療方式並不被建議時使用。

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：Crohn's disease 排除條件：未設限
Intervention	risankizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、

	cost-consequence analysis 及 cost study
--	--

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 11 月 6 日止，以 Crohn's disease、risankizumab 及經濟評估相關研究方法做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 收尋結果

經上述關鍵字搜尋共尋得 3 篇研究，經排除病人群非 Crohn's disease、非經濟評估相關研究後，查無相關文獻。

5. 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

根據健保署公布之「重大傷病各疾病別有效領證統計表」顯示，截至 2023 年 10 月止，全台克隆氏症有效領證人數為 2,188 人[23]。在本土研究方面，2000 年至 2010 年健保資料研究顯示，台灣克隆氏症病人數男性多於女性(69% vs. 31%)，且克隆氏症的發生率和盛行率逐年穩升，男性發生率已由每十萬人 0.195 人(2000 年)爬升至每十萬人 0.318 人(2010 年)；女性發生率已由每十萬人 0.092 人(2000 年)爬升至每十萬人 0.210 人(2010 年)。此外，2013 年的健保資料研究顯示，台灣克隆氏症不分男女之總盛行率約為每十萬人 3.5 人[24]。

(二)核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查含 risankizumab 成分藥品在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為

L04AC18[10]，屬「L04A：IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AC：Interleukin inhibitors」類。同屬此分類的藥品成分共有 22 項，而於我國取得上市核可且與本品同具「克隆氏症」適應症的成分僅 ustekinumab，ustekinumab 亦已取得我國健保給付用於成人克隆氏症。

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[25]，設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：克隆氏症」進行搜尋，其中適應症包含「克隆氏症」的藥品成分有 adalimumab、infliximab、ustekinumab、vedolizumab、certolizumab 等 5 種，上述藥品之臨床地位皆與本品相近，除 certolizumab 外，其餘藥品皆已被納入健保給付用於克隆氏症病人之治療。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別及考量臨床地位之選取原則，本報告認為 adalimumab、infliximab、ustekinumab、vedolizumab、皆為可能之核價參考品。

(三)財務影響

1. 建議者推估

建議者提供的財務影響推估，係設定 Skyrizi® (risankizumab)（以下簡稱本品）用於 16 歲以上中度至重度的克隆氏症病人，推估本品給付後未來五年（2024 年至 2028 年）16 至 17 歲以及成人族群之本品使用人數合計第一年約 66 人至第五年約 495 人；相對應之本品年度藥費合計約為 2,133 萬元至 1 億 5,863 萬元；而藥費財務影響約節省 495 萬元至節省 3,637 萬元，兩族群個別推估結果如下表所示。

	16 至 17 歲	成年
本品使用人數	1 至 5 人	65 人至 490 人
本品年度藥費	50 萬元至 160 萬元	2,083 萬元至 1 億 5,703 萬元
藥費財務影響	37 萬元至 95 萬元	-531 萬元至-3,732 萬元

建議者採用的評估假設及計算過程說明如後：

中度至重度克隆氏症成年病人

(1) 臨床地位

在成人克隆氏症部分，建議者認為本品納入健保給付後，將用於中至重度且持有重大傷病卡之克隆氏症病人，預期本品將取代現已給付用於克隆氏症的生物製劑 Stelara[®] (ustekinumab)、Entyvio[®] (vedolizumab)、Humira[®] (adalimumab)、Remicade[®] (infliximab) 的部分市場，對健保財務而言屬取代關係。

(2) 目標族群推估

建議者參考查驗中心於 2023 年 5 月完成之 Entyvio[®] (vedolizumab 108mg) 醫療科技評估補充資料[26]，透過該報告推算之 2023 至 2027 年克隆氏症病人使用生物製劑人數為基礎，計算複合成長率約 16.8%，並用以推算未來五年使用生物製劑之中度至重度克隆氏症成年病人數約 1,319 人至 2,452 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者參考臨床專家意見，預期本品納入健保給付後，未來五年在克隆氏症生物製劑用於成年病人之市占率為 5%至 20%，據此預估未來五年度至重度克隆氏症成年病人之本品使用人數為 65 人至 490 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者先依本次建議之給付規定，估算本品之完整療程為「誘導期接受每劑 600 毫克本品，靜脈注射 3 劑」及「維持期接受每劑 360 毫克本品，皮下注射 5 劑」，再參考其內部健保資料分析結果：「目前克隆氏症病人平均使用生物製劑量約為完整療程用藥量之 60%」，並以 60%對本品維持期用量進行折扣。建議者另考量本品使用者是否通過誘導期應有不同的本品使用量，故參考本品誘導試驗之臨床反應率為 60%[15]，試算經本品於誘導期治療具反應與不具反應之使用者。在誘導期具反應的本品使用者部分，本品年度藥費推估將以完整誘導期所需劑量再加上維持期劑量的 60%作為代表；而在誘導期對本品不具反應者，本品年度藥費則以誘導期使用之藥費做為代表。

最後，建議者依據本次建議支付價，估算誘導期對本品具反應者每人每年本品療程費用約 44 萬元，而誘導期對本品不具反應者每人每年的本品療程費用約 15 萬元，並以上述推估之本品使用人數，估計未來五年度至重度克隆氏症成年病人使用本品之年度藥費約為 2,083 萬元至 1 億 5,703 萬元。

(5) 取代藥品年度藥費推估

建議者設定前段於新情境使用本品之病人，於原情境下皆使用現行給付藥品進行治療，依其內部健保資料分析結果，推算克隆氏症病人於各生物製劑之每年平均使用瓶數，包含 adalimumab: 16.06 瓶/人、infliximab: 15.25 瓶/人、vedolizumab:

4.35 瓶/人。另考量 ustekinumab 甫於近年納入給付用於克隆氏症，可能無法實際反映穩定用量，遂以健保給付規定之完整劑量（誘導期 3 瓶、維持期 4 瓶）做為每人每年之平均使用量。

建議者參考內部分析 2016 年至 2020 年健保資料庫各品項的使用狀況結合臨床醫師意見，逕行設定上述品項於本品給付後未來五年的被取代率，並假設主要取代 ustekinumab 以及 vedolizumab，結合各品項之使用量、健保支付價計算每人每年取代藥品年度藥費約為 40 萬元，推估未來五年使用生物製劑之中度至重度克隆氏症成年病人之取代藥品年度藥費約為 2,615 萬元至 1 億 9,435 萬元。

(6) 財務影響

建議者預估當本品納入健保給付用於中度至重度克隆氏症成年病人後，未來五年藥費財務影響約為第一年節省 531 萬元至第五年節省 3,732 萬元。

(7) 敏感度分析

針對成人克隆氏症之治療，建議者另假設 ustekinumab 於維持期使用劑量為仿單維持期劑量的 75%（即維持期皆使用 3 瓶）進行敏感度分析，預估未來五年於成人治療之財務影響約為節省 161 萬元至節省 978 萬元。

16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人

(1) 臨床地位

在 16 至 17 歲兒童克隆氏症病人部分，建議者認為本品納入健保給付後，將用於中至重度且持有重大傷病卡之克隆氏症病人，預期本品將取代現已給付之 Humira®（adalimumab）及 Remicade®（infliximab），對健保財務而言屬取代關係。

(2) 目標族群推估

建議者參考其分析 2016 年至 2020 年健保資料庫之結果，估算未來五年平均每年皆約 9 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者參考臨床專家意見，設定本品納入健保給付後，未來五年於 16 至 17 歲兒童克隆氏症生物製劑市場之市占率為 10%至 50%。據此預估未來五年使用本品之 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人數約 1 人至 5 人。

(4) 本品年度藥費推估

相關推估邏輯與參數設定，同前段建議者推估成年中度至重度克隆氏症之本品年度藥費所述，在此不再贅述，設定誘導期對本品具反應者每人每年本品療程費用約 44 萬元，而誘導期對本品不具反應者每人每年的本品療程費用約 15 萬元，估計未來五年 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人使用本品之年度藥費約為 50 萬元至 160 萬元。

(5) 取代藥品年度藥費推估

建議者設定前段於新情境使用本品之病人，在原情境下皆使用現行給付藥品進行治療，依其內部健保資料分析結果，推算克隆氏症病人於各生物製劑之每年平均使用瓶數，包含 adalimumab：16.06 瓶/人、infliximab：15.25 瓶/人。

建議者設定 adalimumab 與 infliximab 在本品給付後兩者間的被取代率約為 1：2，再結合上述設定之各品項使用量以及健保支付價，計算每人每年取代藥品年度藥費約為 13 萬元，推估未來五年使用生物製劑之 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人之取代藥品年度藥費第一年約 13 萬元至第五年約 65 萬元。

(5) 財務影響

建議者預估當本品納入健保給付用於 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人後，未來五年藥費財務影響約為第一年增加 37 萬元至第五年增加 95 萬元。

2. 查驗中心推估

中度至重度成年克隆氏症

(1) 臨床地位

經檢視本品建議給付規定與現行健保給付規定，目前健保針對克隆氏症治療所給付之生物製劑，於成人治療包含 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab，本報告認為建議者之設定應屬合理。

(2) 目標族群推估

經檢視建議者所援引之 HTA 報告內容，本報告另以 2018 至 2022 年健保分析資料進行驗證，認為建議者所推估之使用生物製劑之克隆氏症成人病人數尚可接受，故以建議者之分析結果進行後續分析，推估未來五年（2024 至 2028 年）使用生物製劑之中度至重度克隆氏症成年病人數約 1,319 人至 2,452 人。

(3) 本品使用人數推估

本報告經諮詢臨床專家，考量目前未有直接證據比較各生物製劑用於克隆氏症之優劣，認為建議者對本品之市占率預估尚可接受。因此，本報告參考建議者之設定，預估未來五年中度至重度克隆氏症成年病人使用本品之人數為第一年 65 人至第五年 490 人。

(4) 本品年度藥費推估

經檢視建議者本品年度藥費以及取代藥品年度藥費推估邏輯，發現建議者針對本品與取代藥品使用不同的邏輯計算藥費，如：於本品之藥費考慮誘導治療之反應率，並對維持期之使用劑量僅計算本次建議之給付規定用量的 60%；但在計算同為 IL-23 抑制劑且具有相似投與途徑的 ustekinumab，除未考慮誘導治療之反應率而設定全數病人皆會經歷誘導治療與維持治療外，更依據仿單及健保給付規定計算維持期之完整劑量，本報告認為建議者在本品年度藥費與取代藥品年度藥費的計算基礎並不一致，影響後續財務影響分析結果之合理性。

本報告參考 CADTH 所發布之本案相關醫療科技評估報告並諮詢臨床專家，認為應對所有生物製劑處以相同的劑量調整標準。又，經驗證建議者提供之健保資料分析結果，顯示建議者對於克隆氏症病人平均使用生物製劑量約為完整療程用藥量之 60% 的陳述為合理設定，且此處之「完整療程」定義應為包含誘導期與維持期，然建議者僅針對維持期進行劑量調整，本報告認為可能無法如實反映現況。綜上，基於參數使用的合理性與藥費計算基礎的一致性，本報告計算本品以及取代藥品之劑量方式，調整為先將全數病人依據仿單及健保給付規定計算完整劑量，再將誘導期及維持期之使用劑量均僅計算完整劑量的 60% 作為後續分析代表。另考量臨床上使用的不確定性，參考所諮詢專家建議，以各藥品之誘導期及維持期皆依據仿單及健保給付規定使用完整劑量進行敏感度分析。

本報告依據建議者本次建議支付價及上述原則，估算每人每年本品療程費用約 38 萬元，並以推估之本品使用人數，估計未來五年在中度至重度克隆氏症成年病人之本品年度藥費約為第一年 2,465 萬元至第五年 1 億 8,579 萬元。

(5) 取代藥品年度藥費推估

建議者以分析健保資料庫所得每人每年平均使用瓶數來推估 adalimumab、infliximab 及 vedolizumab 之藥費，本報告認為當存在跨年度用藥之病人時，便會因部分紀錄被截斷在不同年度，而容易低估每人每年平均使用量。針對此部分，同前本報告在「本品年度藥費推估」之評論所述，本報告調整依各品項仿單及健保給付規定計算完整劑量，再將誘導期及維持期之使用劑量均僅計算完整劑量的 60%，經檢視建議者未來五年各品項之市占率應屬合理之前提下，暫依建議者設

定進行後續分析，本報告推估原情境下每人每年取代藥品加權年度藥費約 30 萬元。

在設定所有中度至重度克隆氏症成年病人於原情境下均使用現有給付治療之前提下，結合每人每年取代藥品加權年度藥費，推估未來五年取代藥品年度藥費約為第一年 2,002 萬元至第五年 1 億 4,883 萬元。

(6) 財務影響

本報告預估當本品納入健保給付用於中度至重度克隆氏症成年病人後，未來五年藥費財務影響約為第一年增加 462 萬元至第五年增加 3,696 萬元。

(7) 敏感度分析

本報告另以本品及各取代藥品之誘導期及維持期皆依據仿單及健保給付規定使用完整劑量進行敏感度分析，預估未來五年健保給付用於中度至重度克隆氏症成年病人之藥費財務影響約為第一年增加 1,053 萬元至第五年增加 8,256 萬元。

16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人

(1) 臨床地位

經檢視本品建議給付規定與現行健保給付規定，目前健保針對克隆氏症治療所給付之生物製劑，於 16 歲至 17 歲兒童治療可取代 adalimumab、infliximab，本報告認為建議者之設定應屬合理。

(2) 目標族群推估

經本報告分析健保資料庫顯示 2018 年至 2022 年使用生物製劑之 16 歲至 17 歲克隆氏症兒童病人數落在 10 人上下，故本報告認為建議者針對 16 歲至 17 歲兒童所推估之目標族群數尚為合理，故暫依建議者推估結果進行後續分析，估計未來五年（2024 年至 2028 年）平均每年皆約 9 人。

(3) 本品使用人數推估

與中度至重度克隆氏症成年病人的評論相同，本報告經諮詢臨床專家認為建議者對本品之市占率預估尚可接受。因此，參照建議者之設定，預估未來五年 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人使用本品之人數約為第一年 1 人至第五年 5 人。

(4) 本品年度藥費推估

因與先前本報告推估中度至重度克隆氏症成年病人之邏輯相同，故在此不另贅述，以每人每年本品療程費用約 38 萬元，結合上述推估之本品使用人數，估計未來五年在 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人之本品年度藥費約為第一年 38 萬元至第五年 190 萬元。

(5) 取代藥品年度藥費推估

在現有給付品項 adalimumab、infliximab 的年度藥費推估之評論上，由於建議者之推估邏輯與參數與先前推估中度至重度克隆氏症成年病人大致相同，僅調整相關品項之市占，本報告的評論亦與先前相同，認為建議者在相關品項的劑量上有低估之可能，故改以仿單及健保給付規定計算完整劑量，再將誘導期及維持期之使用劑量均僅計算完整劑量的 60%進行後續計算，被取代率部分則暫依建議者設定，估計每人每年取代藥品加權藥費約為 13 萬元。

本報告設定新情境使用本品的病人，於原情境下全數使用現有給付治療，推估未來五年 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人之取代藥品年度藥費第一年約 13 萬元至第五年約 67 萬元。

(7) 財務影響

本報告預估當本品納入健保給付用於 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人後，未來五年藥費財務影響約為第一年增加 24 萬元至第五年增加 122 萬元。

(4) 敏感度分析

本報告另以本品及各取代藥品之誘導期及維持期皆依據仿單及健保給付規定使用完整劑量進行敏感度分析，預估未來五年健保給付用於 16 至 17 歲中度至重度克隆氏症兒童病人之藥費財務影響約為第一年增加 41 萬元至第五年增加 204 萬元。

七、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提交一份國內藥物經濟學研究報告，評估 risankizumab 用於中度至重度克隆氏症的每次事件成本。研究結果顯示，平均達到 SES-CD 的內視鏡反應之完整療程費用於 risankizumab 約為 116 萬元，而比較品 ustekinumab 則約為 1,158 萬元。
2. 有關建議者所提出的本土藥物經濟學研究，本報告認為在僅提供研究摘要且未檢附模型供檢核之前提下，本報告所能驗證之內容極其有限，並認為該研究存有許多疑義。綜上所述，本報告認為建議者所提出之本土藥物經濟學研究的資訊有限。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 於 2023 年 5 月公告，基於 risankizumab 現有證據，risankizumab 可能可以改善克隆氏症病人臨床症狀、增加健康相關生活品質，但由於沒有足夠證據顯示 risankizumab 的療效及安全性優於其他現已收載的生物製劑，故無法支持 risankizumab 的藥費高於現已收載的最便宜的生物製劑是合理的。因此建議在不能與其他生物製劑併用且 risankizumab 藥價須降低至其花費不超過其他現已收載的最低成本的生物製劑之前提下，有條件給付 risankizumab 用於對傳統治療或生物製劑療效反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。
2. 澳洲 PBAC 於 2022 年 11 月建議收載 risankizumab 用於重度克隆氏症成人病人，但基於廠商提交的最小成本分析，PBAC 認為 risankizumab 用於重度克隆氏症之花費不該超過目前最便宜的生物製劑，基於現已收載用於克隆氏症的 ustekinumab 及 vedolizumab 均存在特殊價格協議，建議廠商亦需提供 risankizumab 的特殊價格協議。
3. 英國 NICE 於 2023 年 5 月公告基於現有證據僅能證明 risankizumab 與 vedolizumab 的療效相等，且廠商提交的成本比較分析顯示針對生物製劑治療失敗的克隆氏症病人，risankizumab 相較於 vedolizumab 可節省成本，因此建議在廠商同意依據商業協議提供藥品的情況下，比照 vedolizumab 之給付規定，有條件收載 risankizumab 用於曾經使用過生物製劑或不適用 TNF- α 抑制劑的 16 歲以上中度至重度活動性克隆氏症病人。

(三) 財務影響

1. 建議者預期本品納入健保給付用於「成人及 16-17 歲兒童之克隆氏症」後，

於成人治療可取代 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab、於 16 歲至 17 歲兒童治療可取代 adalimumab、infliximab，未來五年（2024 年至 2028 年）本品年度藥費合計約為第一年 2,133 萬元至第五年 1 億 5,863 萬元，財務影響約為第一年節省 495 萬元至第五年節省 3,637 萬元。

2. 本報告經參考相關評估報告並諮詢臨床專家，認為建議者在本品年度藥費與取代藥品年度藥費間之計算基礎不一致，可能影響後續財務影響分析結果之合理性。
3. 本報告在本品與取代藥品的年度藥費估算上，改以相同之劑量調整標準重新估算（即所有藥品均依仿單及健保給付規定計算完整劑量，並於誘導治療及維持治療均考慮劑量折扣），估計本品納入健保給付用於 16 歲以上克隆氏症病人，未來五年（2024 至 2028 年），本品年度藥費約為第一年 2,503 萬元至第五年 1 億 8,769 萬元，藥費財務影響約為第一年增加 487 萬元至第五年增加 3,818 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 1 月份藥品專家諮詢會議討論，結論為建議將本品納入給付，並提出初核支付價。本報告依本品之初核支付價更新財務影響推估，推估未來五年（2024 至 2028 年）本品用於 16 歲以上克隆氏症病人，本品使用人數約為第一年 66 人至第五年 495 人，本品年度藥費約為第一年 1,533 萬元至第五年 1 億 1,497 萬元，財務影響約為第一年節省 55 萬元至第五年節省 273 萬元。

參考資料

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(1): 3-25.
2. The Gastroenterological Society of Australia (GESA). Clinical Update for General Practitioners and Physicians: Inflammatory Bowel Disease (2018 updated).
https://www.gesa.org.au/public/13/files/Education%20%26%20Resources/Clinical%20Practice%20Resources/IBD/2018_IBD_Clinical_Update_May_update.pdf. Published 2018. Accessed Oct 25, 2023.
3. 藥品給付規定－第八節 免疫製劑(112.09.22 更新)
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Nov 10, 2023.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6): 749-753.
5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1314-1321.
6. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2018; 113(4): 481-517.
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14(1): 4-22.
8. 台灣發炎性腸道疾病學會. 克隆氏症台灣診療現況 (2021 version) .
<https://drive.google.com/file/d/1QWijtFnyY6JcCjr1LvXSEA1XoTSiuK5d/view>. Published 2021. Accessed Oct 26, 2023.
9. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5): 1570-1583.
10. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Oct 26, 2023.
11. CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Risankizumab

- (Skyrizi): CADTH Reimbursement Recommendation. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023.
12. Risankizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 600 mg in 10 mL, Injection 360 mg in 2.4 mL in pre-filled cartridge; Skyrizi® - July 2022 – November 2022 PBAC meetings. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Risankizumab-Skyrizi-PSD-july-2022>. Published 2022. Accessed Nov 6, 2023.
 13. Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta888>. Published 2023. Accessed Nov 6, 2023.
 14. risankizumab (Skyrizi). Scottish Medicines Consortium (SMC).
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/risankizumab-skyrizi-abb-smc2534/>. Accessed Nov 6, 2023.
 15. AbbVie's SKYRIZI® (risankizumab) Versus STELARA® (ustekinumab) Head-to-Head Study in Crohn's Disease Meets All Primary and Secondary Endpoints.
<https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvies-skyrizi-risankizumab-versus-stelara-ustekinumab-head-to-head-study-in-crohns-disease-meets-all-primary-and-secondary-endpoints.htm>. Accessed Nov 8, 2023.
 16. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(12): 1002-1014.
 17. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023; 72(2): 264-274.
 18. Vuyyuru SK, Solitano V, Hogan M, et al. Efficacy and Safety of IL-12/23 and IL-23 Inhibitors for Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2023; 68(9): 3702-3713.
 19. Peyrin-Biroulet L, Ghosh S, Lee SD, et al. Effect of risankizumab on health-related quality of life in patients with Crohn's disease: results from phase 3 MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57(5): 496-508.
 20. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy

- for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* 2022; 399(10340): 2015-2030.
21. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* 2022; 399(10340): 2031-2046.
 22. Dubinsky M, Ma C, Griffith J, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison Between Risankizumab and Ustekinumab for Induction and Maintenance Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Adv Ther* 2023; 40(9): 3896-3911.
 23. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表 (112 年 9 月) 衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D. Published 2023. Accessed November 6, 2023.
 24. Wei SC, Chang TA, Chao TH, et al. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 2017; 15(3): 285-310.
 25. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed November 6, 2023.
 26. 藥品 HTA 評估報告__Entyvio 108mg Solution for Injection. 財團法人醫藥品查驗中心
https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2023/11206_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC2%E6%A1%88_Entyvio.pdf. Accessed November 9, 2023.

附錄

附錄一 健保克隆氏症藥品給付規定

8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab(如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara) (100/7/1、102/1/1、105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab(如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara) (105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)：成人治療部分

1. 限具有消化系專科證書者處方。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。

- (1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及/或免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，仍然無法控制病情(CDAI $\geq$ 300)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。
- (2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI $\geq$ 100 者。
- (3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI $\geq$ 100 者。

4. 療效評估與繼續使用：

- (1) 初次申請：adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)；vedolizumab 以 6 週(使用靜脈注射 3 劑為限)，或以 2 週(使用靜脈注射 2 劑為限)；ustekinumab 以 8 週(使用靜脈注射 1 劑為限)，完成誘導治療後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1、106/10/1、109/9/1、112/8/1)
 - i 有效緩解之誘導：CDAI $\leq$ 150 或瘻管痊癒。
 - ii 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降 $\geq$ 100 或瘻管數量減少。
- (2) 繼續使用者:adalimumab 需每 24 週(使用 12 劑)；infliximab 需 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)；vedolizumab 需 16 週(使用靜脈注射 2 劑)或 24 週(使用靜脈注射 3 劑)，或第 6 週起，每 24 週(使用皮下注射 12

劑)；ustekinumab 需每 24 週(使用 2 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 24 週(使用 12 劑)；infliximab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)；vedolizumab 以 16 週(使用靜脈注射 2 劑)或 24 週(使用靜脈注射 3 劑)，或每 24 週(使用皮下注射 12 劑)；ustekinumab 以 24 週(使用 2 劑)為限。(106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)

(3)總療程:adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)；vedolizumab 靜脈注射治療 46 週，使用靜脈注射 8 劑(療效持續至 54 週)，或 vedolizumab 靜脈注射搭配皮下注射共治療 52 週，使用靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑(療效持續至 54 週)；ustekinumab 治療 44 週使用 5 劑。總療程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準(惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)才能再次提出申請使用(105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)。

5.使用劑量：

- (1)Adalimumab：原則上，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，可持續治療至 54 週(總共使用 28 劑)，作為緩解之維持。
(105/10/1、106/5/1)
- (2)Infliximab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 5mg/kg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 5mg/kg，可持續治療至第 46 週(總共使用 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/5/1)
- (3) Vedolizumab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 300mg，可持續治療至第 46 週(總共使用靜脈輸注 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。或第 0、2 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；第 6 週開始給予皮下注射維持劑量 108mg，之後每隔 2 週給予皮下注射維持劑量 108mg，可持續治療至第 52 週(總共使用靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/10/1、112/8/1)
- (4)Ustekinumab：原則上，第 0 週給予靜脈輸注作為緩解之誘導(體重 ≤55kg 使用 260 mg;大於 55kg 至 85kg 使用 390mg;>85kg 者使用 520mg)；之後每隔 12 週給予皮下注射維持劑量 90mg，可持續治療至第 44 週(總共使用 5 劑，療效持續至 56 週)，作為緩解之維持。
(109/9/1)

註：ustekinumab 若使用維持劑量為 90mg(含)以上，限使用 90mg(1mL)規格量。(109/9/1)

6.須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

- (1)懷孕或正在授乳的婦女。
- (2)罹患活動性感染症(active infection)之病患。
- (3)未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
- (4)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患(但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)。
- (5)具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。
- (6)多發性硬化症(multiple sclerosis)。

7.須停止治療的情形

- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。
- (2)其他事項：包括
 - i 惡性腫瘤
 - ii 該藥物引起之嚴重毒性（白血球過低、嚴重過敏）
 - iii 懷孕(暫時停藥即可)
 - iv 嚴重間發性感染(暫時停藥即可)。

◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab、vedolizumab 申請表(106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)

◎附表二十六之二：CDAI (Crohn's disease activity index)

8.2.4.7.2.Adalimumab(如 Humira)、infliximab(如 Remicade)(105/10/1、106/5/1、108/10/1、111/2/1)：兒童治療部分

- 1.限具消化系專科證書之內科、兒科專科醫師處方使用。(108/10/1)
- 2.須經事前審查核准後使用。
- 3.6 歲以上，經診斷為小兒克隆氏症且領有重大傷病證明，並排除第 6 項之情形及符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告(111/2/1)。
 - (1)克隆氏症病情發作，經皮質類固醇及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過三個月，仍然無法控制病情(PCDAI>30)或產生過敏或其他嚴重副作用者。
 - (2)小兒克隆氏症病童腹部或肛門瘻管合併生長遲緩者(height velocity Z Score -1 to -2.5)。
 - (3)小兒克隆氏症病情發作且生長遲緩(height velocity Z Score -1 to -2.5)病童，經營養治療與免疫抑制劑治療失敗者。
- 4.療效評估與繼續使用：
 - (1)初次申請 adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)，治療第 3 劑後，達到臨床反應(PCDAI 降低 $\geq$ 15)者，方得申

請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1)

(2)繼續使用者: adalimumab 需每 24 週(使用 12 劑);infliximab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 PCDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 16 週(使用 8 劑); infliximab 以每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)為限。(106/5/1、108/10/1)

(3)總療程:adalimumab 治療 54 週使用 28 劑; infliximab 治療 46 週使用 8 劑 (療效持續至 54 週)。必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。(106/5/1、108/10/1)

5.使用劑量：

(1)adalimumab:體重 $\geq$ 40 公斤者，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週給予第三劑 40mg，之後每隔兩週給予維持劑量 40mg；體重 $<$ 40 公斤者，最初第一劑 80mg，兩週後第二劑 40mg，第四週給予第三劑 20mg，之後每隔兩週給予維持劑量 20mg。

(2)Infliximab：第 0.2.6 週給予靜脈輸注 5mg/kg 作為緩解之誘導，之後每 8 週給予 5mg/kg。可持續治療至第 46 週 (總共使用 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/5/1)

6.須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

- (1)罹患活動性感染症(active infection)之病患。
- (2)未經完整治療之結核病的病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。
- (3)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患。
- (4)具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。
- (5)多發性硬化症(multiple sclerosis)。

7.須停止治療的情形

- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。
- (2)其他事項：包括
 - i 惡性腫瘤
 - ii 該藥物引起之嚴重毒性 (白血球過低、嚴重過敏)
 - iii 嚴重感染(暫時停藥即可)。

◎附表二十六之三：全民健康保險小兒克隆氏症使用 adalimumab、infliximab 申請表(106/5/1、108/10/1)

◎附表二十六之四：PCDAI (Pediatric Crohn's disease activity index)

附錄二 美國胃腸科醫學會（American College of Gastroenterology）2018 年成年克隆氏症最新指引，針對中/重度或中/高風險之治療提出建議^a

ACG 建議項目	GRADE	
	建議強度	證據品質
口服皮質類固醇（Corticosteroid）為有效且可以使用於短期症狀之緩解（remission）	強	中
傳統皮質類固醇無法持續達到黏膜治癒且應該保守地使用	弱	低
免疫調節劑 Azathioprine（劑量 1.5 到 2.5 毫克/公斤/日）以及 6-mercaptopurine（劑量 0.75 到 1.5 mg 毫克/公斤/日）在誘導短期的緩解上並沒有比安慰劑更有效且不應該這樣使用	強	低
免疫調節劑 Thiopurine（azathioprine 和 6-mercaptopurine）是有效的且應該被考慮使用於當需要節用類固醇時	強	低
免疫調節劑 Azathioprine 和 6-mercaptopurine 是有效的治療，且當病人需要維持緩解（maintain remission）治療時應該考慮使用	強	中
Thiopurine methyltransferase（TPMT）檢測應該在開始使用 azathioprine 或 6-mercaptopurine 為初始治療前	強	低
對於有類固醇依賴的病人，應該考慮以可減輕克隆氏症徵兆與症狀，且可做為維持緩解的 methotrexate（劑量可達一週肌肉或皮下注射 25 mg）治療。	有條件建議	低
TNF- α 抑制劑（包含 infliximab、adalimumab、certolizumab pegol）應該用於對皮質類固醇產生抗性的病人	強	中
TNF- α 抑制劑應該用於對 thiopurines 或 methotrexate 難治的病人	強	中
合併 infliximab 與免疫調節劑（immunomodulators；如 thiopurines）對比於單獨使用免疫調節劑或 infliximab，使用於從未使用過這些製劑病人是更有效的	強	高
有著中/重度克隆氏症病人以及考慮活動性客觀證據，anti-integrin（如 vedolizumab）有或無搭配免疫調節劑，是比安慰劑更有效的且應該被考慮使用於症狀緩解的誘導治療	強	高
Natalizumab 對比於安慰劑是更為有效的且應該被考慮使用於活動性克隆氏症病人之症狀反應（symptomatic response）誘導以及緩解	強	高；國內有此藥物，但

^a 使用 GRADE 方法進行證據評值：證據的等級有高度（未來的研究可能不能會改變作者對於效果預估）、中度（更進一步的研究可能對於預估的信心會有影響）、低度（更進一步研究將會造成重要的影響，更很有可能會改變目前的預估），以及極低度（任何預估都非常不確定）。建議的強度有強建議（當期待介入效果明顯地超越）和有條件式建議（取捨之間具有不確定性）。

		未有核准克隆氏症之適應症
Natalizumab 只有當 John Cunningham (JC) 病毒血清抗體檢驗為陰性時，應該被使用於 natalizumab 誘發的克隆氏症的維持治療	強	中
Ustekinumab 應該被給予使用過之前治療失敗（皮質類固醇、thiopurines、methotrexate，或 TNF- α 抑制劑，或未曾暴露於 TNF- α 抑制劑中）的克隆氏症病人；對於抗-JC 病毒抗體檢測應該每六個月測試且如果結果為陽性，該治療必須要停止	強	中
Cyclosporine、mycophenolate mofetil，以及 tacrolimus 不應該被使用於克隆氏症	強	中

有關 ACG 的指引中，針對中/重度克隆氏症或中/高風險疾病也另有提出沒有標示證據/建議等級的疾病管理摘要：

ACG 建議項目
全身性皮質類固醇於病人之維持治療是無效的。表皮皮膚所使用的皮質類固醇，即使常被使用於克隆氏症，但也是療效有限
Azathioprine、6-mercaptopurine 或 Methotrexate（每週 15 mg 給予一次）可能被使用於治療活動型克隆氏症以及對於降低生物製劑（biology therapy）免疫原性（immunogenicity）的輔助治療
infliximab 和 adalimumab 的生物相似藥物對於中/重度克隆氏症治療是有效的且可以被使用於再一次的（de novo；重新）誘導和維持治療。
並沒有足夠的證據可以支持，置換穩定維持治療中的生物相似藥，用另外一種相同生物相似分子的藥物替換，使用於中/重度克隆氏症的安全性以及療效

附錄三 2020 年歐洲克隆氏症與結腸炎組織（The European Crohn's and Colitis Organisation）針對中/重度疾病的誘導與維持治療建議：

針對中/重度疾病的誘導治療建議：

ECCO 建議項目	GRADE	
	建議強度	證據品質
可考慮（suggest）使用全身性皮質類固醇於誘導臨床反應（clinical response）以及緩解（remission）	弱	中
不考慮（suggest）以單一治療方式使用 thiopurines 來誘導緩解中至重度腸腔型（luminal）克隆氏症	弱	極低
建議（recommend）使用 TNF- α 抑制劑（如 infliximab、adalimumab，以及 certolizumab pegol）來誘導對於傳統治療無反應者之緩解	強	中
不考慮以合併 adalimumab 以及 thiopurines 來取代單一治療使用 adalimumab 以達到臨床緩解和反應	弱	中
建議對於傳統治療無適當反應者，開始使用 infliximab 誘導緩解時合併 thiopurine	強	中
建議當對於傳統治療及/或 TNF- α 抑制劑無適當反應時使用 ustekinumab 誘導緩解	強	高
建議當對於傳統治療及/或 TNF- α 抑制劑無適當反應時使用 vedolizumab 誘導反應以及緩解	強	中
當中至重度腸腔型克隆氏症病人對於 TNF- α 抑制劑治療失敗後，可考慮使用 ustekinumab 或 vedolizumab 治療	弱	低

承上，針對中/重度疾病的 ECCO 維持治療建議[7]：

ECCO 建議項目	GRADE	
	建議強度	證據品質
不建議使用口服 5-aminosalicylic acid 做為維持緩解治療	強	低
建議以 thiopurines 做為類固醇依賴的 CD 維持緩解治療	強	中
不建議提早使用（early introduction）thiopurine 於新診斷的克隆氏症病人做為維持緩解治療	弱	低
類固醇依賴的病人，可考慮以腸胃道外給藥方式（parenterally）給予 methotrexate 用於維持緩解	弱	中
使用 TNF- α 抑制劑達到緩解的病人，建議維持治療繼續使用相同的製劑	強	中

建議使用 vedolizumab 達到緩解的病人，繼續使用 vedolizumab 以維持臨床緩解	強	中
建議使用 ustekinumab 達到緩解的病人，繼續使用 ustekinumab 以維持臨床緩解	強	中
使用 TNF- α 抑制劑達臨床緩解之病人，與常規照護比，目前並未有足夠的證據建議或不建議使用主動藥物監視來改善臨床結果	弱	中
對 TNF- α 抑制劑失去反應的病人，目前並沒有足夠證據建議或不建議使用反應式（reactive）藥物監視來改善臨床結果	弱	低
可考慮繼續使用 thiopurines 於長期病人緩解之維持治療，因為治療停用造成復發的風險更高	弱	低
合併使用 infliximab 以及免疫抑制劑而達成長期緩解之病人，可考慮 infliximab 單一治療	弱	極低
合併使用 adalimumab 以及免疫抑制劑而達成長期緩解之病人，可考慮 adalimumab 單一治療	弱	低
並沒有足夠證據建議在達成長期緩解時繼續或中斷（withdrawal）TNF- α 抑制劑；因此，繼續使用 TNF- α 抑制劑的決定應該個人化（individualized）以及應和病人討論潛在的結果（風險與效益）	強	中

附錄四 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
#1	risankizumab	429
#2	crohn	69,048
#3	(risankizumab) AND (crohn)	63
#4	(risankizumab) AND (crohn) AND (Randomized Controlled Trial)	8
#5	(risankizumab) AND (crohn) AND (Systematic Review)	4
#6	(risankizumab) AND (crohn) AND (Meta-Analysis)	4
EMBASE (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
#1	'risankizumab'/exp OR risankizumab	1,653
#2	crohn	137,762
#3	#1 AND #2	365
#4	#3 AND 'randomized controlled trial'/de	46
#5	#3 AND 'systematic review'/de	31
#6	#3 AND 'meta analysis'/de	25
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
#1	(risankizumab):ti,ab,kw AND (crohn):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73

附錄五、經濟評估文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
#1	risankizumab	423
#2	Crohn's disease	51,868
#3	cost-effectiveness	77,257
#4	#1 and #2 and #3	0
EMBASE (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
#1	risankizumab	1,627
#2	Crohn disease	115,859
#3	cost-effectiveness	214,228
#4	#1 and #2 and #3	3
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
	('risankizumab') AND ('Crohn's disease') AND ('cost-effectiveness')	0
INAHTA (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
	('risankizumab') AND ('Crohn's disease') AND ('cost-effectiveness')	0
CRD (搜尋日期：2023 年 11 月 6 日止)		
	('risankizumab') AND ('Crohn's disease') AND ('cost-effectiveness')	0