

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Rinvoq Extended-Release Tablets 15 mg

學名：Upadacitinib

事由：

1. 成分藥品 Rinvoq®（以下簡稱本品）已於民國 110 年 5 月納入健保收載，給付用於治療「類風濕關節炎」病人。
2. 瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）函文健保署提出擴增給付範圍至「僵直性脊椎炎」、「乾癬性關節炎」及「異位性皮膚炎」，因此健保署函請查驗中心協助進行財務影響評估，以供後續研議參考。
3. 本報告依據民國 111 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分決議，同意 dupilumab 擴增給付及調降 dupilumab 支付價，且給付修訂已於民國 111 年 8 月 1 日開始實施，據此，本報告依 dupilumab 修訂之給付規定及健保署之建議價格更新財務影響評估。
4. 本報告依據民國 111 年 12 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議後，健保署與建議者協議之本品支付價更新財務影響評估。

完成時間：民國 112 年 02 月 13 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

(一) 僵直性脊椎炎

截至民國 111 年 3 月 1 日止，針對 upadacitinib 用於僵直性脊椎炎，僅查獲澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 110 年 3 月公告之評估報告。

來源 / 日期	給付建議
PBAC ¹ （澳洲） 民國 110 年 3 月	<p>建議給付 upadacitinib 用於治療僵直性脊椎炎成人病人。給付條件如本報告表一。</p> <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PBAC 認為，基於廠商提交的間接比較結果指出，upadacitinib 的療效不劣於 adalimumab 的宣稱，具合理性。 2. 因為 upadacitinib 相較於其他疾病緩解型抗風濕生物製劑（biologic disease modifying anti-rheumatic drug, bDMARD），預期無法提供實質上且具臨床相關的改善，且無法解決未滿足的臨床需求，因此建議基於成本最小化（cost-minimisation）的原則收載。

¹ PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源 / 日期	給付建議
	<p>【其他考量】</p> <ol style="list-style-type: none"> Upadacitinib 用於治療僵直性脊椎炎的限制，應與其他已納入給付的 bDMARDs 一致。 雖然 upadacitinib 僵直性脊椎炎試驗的安全性結果與既有已知的安全性資料一致，但因為接受 tofacitinib 及 baricitinib 的 janus kinase 抑制劑治療有新的血栓事件發生，因此建議 upadacitinib 應進行上市後監視²。

(二) 乾癬性關節炎

來源 / 日期	給付建議
CADTH ³ (加拿大) 民國 110 年 8 月	<p>建議給付 upadacitinib，做為單獨使用或與 methotrexate 合併治療，用於對 methotrexate 或其他疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人活動性乾癬性關節炎。</p> <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 在 2 項隨機雙盲對照試驗中，對於非生物製劑的 DMARD 無法產生適當治療反應或無法耐受，及無使用過 bDMARD(SELECT-PsA 1 試驗)，或是對 bDMARD 無法產生適當治療反應或無法耐受(SELECT-PsA 2 試驗)的中至重度活動性乾癬性關節炎成人病人，每日使用一次 upadacitinib 15 mg，在第 12 週時，達到 ACR 20 反應⁴的病人比例(主要療效指標)，統計上顯著優於安慰劑組。 Upadacitinib 符合病人所重視的治療需求，包含減少關節疼痛、清除乾癬病灶，以及改善健康相關生活品質。 目前沒有證據建議，接受 upadacitinib 相較於其他已給付用於成人活動性乾癬性關節炎的治療，更具療效；因此，upadacitinib 的價格不應高於成本最低的 bDMARD 或 tsDMARD，以確保具成本效果。
PBAC (澳洲) 民國 110 年 3 月	<p>建議給付 upadacitinib 用於治療嚴重乾癬性關節炎。給付條件如下(詳如本報告表三)：</p> <ol style="list-style-type: none"> 必須每週接受至少 methotrexate 20 mg，且經過至少 3 個月治療後無法達適當反應；且 必須每天接受至少 sulfasalazine 2 g，或是接受每天 leflunomide 至少 20 mg，並經過至少 3 個月治療後無法達適當反應 <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> PBAC 認為，不論是療效或是安全性，upadacitinib 不劣於 tofacitinib 的宣稱，具合理性。

² PBAC 對於乾癬性關節炎所發表之評估報告，亦有相關討論及建議。

³ 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。

⁴ ACR 20 係指美國風濕病學會量表分數(American College of Rheumatology response criteria)改善 20%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源 / 日期	給付建議
	<p>2. 因為 upadacitinib 相較於 tofacitinib 或其他 bDMARD，預期無法提供實質上且具臨床相關的改善，且無法解決未滿足的臨床需求，因此建議基於成本最小化的原則收載。</p> <p>【其他考量】 Upadacitinib 用於治療乾癱性關節炎的限制，應與其他已納入給付的 bDMARDs 一致。</p>
NICE ⁵ (英國) 民國 111 年 2 月	<p>建議給付 upadacitinib，做為單獨使用或與 methotrexate 合併治療，用於對於 DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受的成人活動性乾癱性關節炎。但僅適用於週邊性關節炎 (peripheral arthritis)，且影響到 3 個以上觸痛關節或 3 個以上腫脹關節的病人，且：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用過 2 種傳統 DMARDs 和至少 1 種 bDMARD ；或 • 病人符合 TNF-α 抑制劑但具有使用禁忌。 <p>※以上建議只適用在廠商根據商業協議(commercial arrangement) 提供 upadacitinib 的情況下。</p> <p>※在治療 12 週後評估病人對於 upadacitinib 的治療反應 (詳如本報告表四)。</p> <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Upadacitinib 相較於安慰劑，更具臨床療效；且和 adalimumab 具相似的治療效果。而間接比較結果建議，upadacitinib 可能與其他 bDMARDs 具備相似的治療效果，但結果具不確定性。 2. 經濟模型結果指出，對於之前使用過至少 1 種 bDMARD 或無法使用 TNF-α 抑制劑的病人，使用 upadacitinib 具成本效果。

(三) 異位性皮膚炎

截至民國 111 年 3 月 1 日止，針對 upadacitinib 用於異位性皮膚炎，僅查獲澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 110 年 7 月公告之評估報告。

來源 / 日期	給付建議
PBAC (澳洲) 民國 110 年 7 月	<p>建議給付 upadacitinib 用於治療嚴重異位性皮膚炎。給付條件如本報告表五。</p> <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PBAC 認為，基於間接比較結果指出，不論是在療效或是安全性，15 mg 的 upadacitinib 不劣於 dupilumab 的宣稱，具合理性，儘管長期影響仍具不確定性。 2. 但 PBAC 認為，廠商提交的直接比較證據，不足以支持

⁵ NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源 / 日期	給付建議
	<p>30mg 的 upadacitinib 療效優於 dupilumab 的宣稱。此外，PBAC 認為，30mg 的 upadacitinib 相較於 dupilumab，似乎具有較差的安全性。</p> <p>3. 因為不論是 15mg 或是 30 mg 的 upadacitinib 相較於 dupilumab，預期無法提供實質上且具臨床相關的改善，或無法解決未滿足的臨床需求，因此建議基於成本最小化的原則收載。</p>

二、財務影響評估

- (一) 建議者建議本品擴增給付於三個適應症，包括僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及異位性皮膚炎，預估三個適應症合計之未來五年財務影響約為第一年節省 0.57 億元至第五年節省 2.21 億元。
- (二) 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚且說明完整，惟三個適應症之臨床定位或部分參數設定具有不確定性，本報告校正相關參數並重新評估財務影響後，預估三個適應症合計之未來五年財務影響約為第一年新增 0.31 億元至第五年新增 0.46 億元，整體財務影響評估彙整如後表。

項目	建議者推估 (112 年至 116 年)	HTA 推估 (112 年至 116 年)
僵直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis, 簡稱 AS)		
本品使用人數	700 人至 2,700 人	620 人至 2,510 人
本品年度藥費	2.14 億元至 8.20 億元	1.37 億元至 5.58 億元
原情境年度藥費	24.45 億元至 31.38 億元	14.54 億元至 19.39 億元
新情境年度藥費	24.08 億元至 30.06 億元	14.35 億元至 18.82 億元
財務影響	節省 0.37 億元至節省 1.33 億元	節省 0.19 億元至節省 0.57 億元
乾癬性關節炎 (Psoriatic arthritis, 簡稱 PsA)		
本品使用人數	340 人至 1,470 人	170 人至 1,000 人
本品年度藥費	1.04 億元至 4.52 億元	0.35 億元至 2.11 億元
原情境年度藥費	8.01 億元至 11.21 億元	2.29 億元至 4.59 億元
新情境年度藥費	7.82 億元至 10.40 億元	2.30 億元至 4.63 億元
財務影響	節省 0.19 億元至節省 0.80 億元	新增 70 萬元至新增 400 萬元
異位性皮膚炎 (Atopic Dermatitis, 簡稱 AD)		
本品使用人數	30 人至 200 人 青少年：10 人至 70 人 成人：20 人至 120 人	210 人至 610 人 青少年：160 人至 310 人 成人：60 人至 300 人
本品年度藥費	0.14 億元至 0.87 億元	0.78 億元至 2.55 億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

項目	建議者推估 (112 年至 116 年)	HTA 推估 (112 年至 116 年)
	青少年：0.03 億元至 0.22 億元 成人：0.11 億元至 0.65 億元	青少年：0.48 億元至 0.94 億元 成人：0.30 億元至 1.60 億元
原情境年度藥費	1.26 億元至 1.97 億元 青少年：0.48 億元至 0.78 億元 成人：0.78 億元至 1.19 億元	2.22 億元至 3.11 億元 青少年：新增關係，無原情境藥費 成人：2.22 億元至 3.11 億元
新情境年度藥費	1.25 億元至 1.89 億元 青少年：0.46 億元至 0.65 億元 成人：0.79 億元至 1.24 億元	2.71 億元至 4.10 億元 青少年：0.48 億元至 0.94 億元 成人：2.22 億元至 3.16 億元
財務影響	節省 100 萬元至節省 800 萬元 青少年：節省 180 萬元至節省 1,300 萬元 成人：新增 80 萬元至新增 500 萬元	新增 0.49 億元至新增 0.99 億元 青少年：新增 0.48 億元至新增 0.94 億元 成人：新增 80 萬元至新增 480 萬元
三個適應症加總之財務影響		
財務影響	節省 0.57 億元至節省 2.21 億元	新增 0.31 億元至新增 0.46 億元

(三) 建議者與本報告之財務影響評估差異摘要如下：

1. 僵直性脊椎炎 (AS)

本報告與建議者的財務影響評估主要差異為每人每年藥費之估計，建議者參考仿單估計每人每年藥費，本報告考量部份取代藥品因有起始劑量及維持劑量之給藥頻率差異而不易預估，故參考健保資料庫分析結果，將本品與其他生物製劑的平均每人每年用量占仿單建議用法用量之比例（約 7 成）進行藥費估計，導致財務影響的節省幅度縮小。

2. 乾癬性關節炎 (PsA)

本報告與建議者的財務影響評估主要差異為取代藥品設定，建議者假設本品會取代所有健保收載之生物製劑，在多數健保生物製劑估計之每人每年藥費高於本品下，建議者之財務影響評估為節省；而本報告參考臨床專家意見，考量藥理作用機轉與給藥途徑，認為本品主要取代與本品同為 JAK 抑制劑的 tofacitinib，按現行健保支付價，本品的每日藥費略高於 tofacitinib，因此財務影響推估預期不會節省。

3. 異位性皮膚炎 (AD)

本報告與建議者的財務影響評估主要差異為青少年的本品臨床地位設定，建議者設定本品會取代部分 dupilumab 市場，然而經查 dupilumab 尚未給付於 AD 青少年病人，故本報告認為本品之臨床地位應屬新增關係。另外，建議者提及本

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

品將以第 13 節皮膚科製劑 13.17 建議本品擴增給付於 AD，然而該給付規定尚無青少年部分下，本報告主要參考民國 110 年 10 月共同擬訂會議藥品部分會議資料「含 dupilumab 成分藥品（如 Dupixent[®]）給付修訂案及新增新品 200mg」案中健保署財務評估內容進行估計，使財務影響評估結果具有不確定性。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 111 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，建議擴增本案三項適應症之給付範圍並調降本品支付價格。因本報告評估期間，dupilumab 尚未擴增給付於中重度異位性皮膚炎（AD）青少年病人群，業經民國 111 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分決議，同意 dupilumab 擴增給付及調降 dupilumab 支付價，且給付修訂已於民國 111 年 8 月 1 日開始實施，據此，本報告調整本品於中重度異位性皮膚炎青少年病人之臨床地位設定，由新增關係調整為取代關係（取代 dupilumab 藥品），並參考給付規定將「接受光照“或”免疫調節劑治療比例」更新為「接受光照“及”免疫調節劑治療比例」推估異位性皮膚炎之本品使用人數約為第一年 180 人至第五年 450 人；另外，本品以更新之建議價格，重新評估本品擴增給付至本案三項適應症之財務影響為第一年約節省 0.75 億元至第五年約節省 2.29 億元。

全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 59 次會議後更新之財務影響評估

本案經民國 111 年 12 月共同擬訂會議決議，本品之藥價調降至合理之範圍，始同意擴增給付範圍，依該共擬會議決議，健保署與建議者協商本品支付價。據此，本報告依更新之建議支付價，重新評估本品擴增給付至本案三項適應症之財務影響為第一年約節省 0.53 億元至第五年約節省 1.41 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案申請藥品「銳虎[®] 持續性藥效錠 15 毫克(Rinvoq[®] Extended-Release Tablets 15mg)之主成分 upadacitinib，自 2021 年 5 月起收載為健保用藥品項，給付用於類風濕性關節炎。

本品亦於 2021 年 5 月經衛生福利部核准新增以下兩項適應症:1.乾癬性關節炎及 2.僵直性脊椎炎；另於 2021 年 11 月獲准新增異位性皮膚炎之適應症。此次，瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司(以下簡稱建議者)於 2021 年 11 月 30 日函文衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)，建議擴增給付本品用於僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及異位性皮膚炎。建議健保給付條件比照衛生福利部核可之適應症，詳如後表。

藥品名稱	Rinvoq [®] Extended-Release Tablets	成分	Upadacitinib
許可適應症	僵直性脊椎炎：治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎成人病人	乾癬性關節炎：治療患有活動性乾癬性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。RINVOQ 可用於單一療法或與非生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(non-biologic DMARDs)合併使用	異位性皮膚炎：治療患有中度至重度異位性皮膚炎，適合全身性療法的成人及 12 歲(含)以上青少年
建議健保擴增給付之適應症內容	同上		
建議療程	RINVOQ 建議口服劑量是每日一次 15 mg。	RINVOQ 建議口服劑量是每日一次 15 mg。	<u>成人</u> Upadacitinib 建議劑量是每日一次 15 mg 或 30 mg，應按照個別病人的嚴重度以及治療反應選擇劑量 ^a 。 <u>65 歲以上的病人</u> ，建議劑量是每日一次 15 mg。 <u>青少年 (12 至 17 歲)^b</u> 體重達 40 公斤以上青少年，建議劑量是每日

^a 對每日一次 15 mg 劑量反應不足的病人，可能適用每日一次 30 mg 劑量。有些病人可能適用每日一次 30 mg 的起始劑量，例如高疾病負擔的病人。維持治療應考慮使用最低有效劑量。

^b 未曾針對體重不足 40 公斤青少年進行 RINVOQ 研究。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

			一次 15 mg。
--	--	--	-----------

健保署於 2021 年 12 月函請查驗中心就修訂免疫製劑 Rinvoq[®] Extended-Release Tablets 15mg 健保給付規定一案提供財務評估資料。因本案非屬治療重大傷病之藥品，不須辦理醫療科技評估，故本報告將重點摘述主要醫療科技評估組織對於本品之給付建議並提供財務衝擊評估資料，俾供後續研議參考。

二、療效評估

本次療效評估部分僅就本品用於乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎及異位性皮膚炎等三項適應症之相關醫療科技評估報告進行重點內容摘要，相關結果重點摘述如後：

1. 僵直性脊椎炎

至2022年3月1日止，本報告針對本品用於僵直性脊椎炎，僅查獲澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)於2021年3月公告，建議給付本品於成人僵直性脊椎炎之相關評估報告[1]；而英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)預計於2022年8月17日公告。PBAC評估報告結果重點摘述如後。

(1) PBAC (澳洲)

A. 委員會討論結果

- (a) PBAC建議以事前審查 (Authority Required) 的方式給付upadacitinib(UPA)用於成人僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis, AS)。此決議主要是基於如果將UPA相較於最便宜的疾病緩解型抗風濕生物製劑(biologic disease modifying anti-rheumatic drug, bDMARD)成本最小化的基礎，PBAC認為此成本效果評估是可接受的。PBAC注意到，藥品給付計畫(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)已給付七種用於嚴重僵直性脊椎炎的生物製劑，UPA為第一個口服的janus kinase (JAK)抑制劑用於僵直性脊椎炎。
- (b) PBAC認為廠商指定adalimumab(ADA)為參考品是合理的，而其他目前給付的bDMARDs也是相關的替代治療。PBAC認為，和其他bDMARDs替代治療的等效劑量(equi-effective doses)，UPA為15毫克每日一錠。
- (c) PBAC注意到廠商呈交資料中呈現的UPA和ADA的間接比較，是基於六個臨床試驗(一項試驗比較UPA和安慰劑，五個試驗比較ADA和安慰劑)。PBAC認為不劣性邊界(non-inferiority margin)為0.43是合理的，與之前用於僵直性脊椎炎的疾病修飾抗風濕病生物製劑考量一致。PBAC認為，基於廠商呈交的證據，多數的ASAS 20、ASAS 40、BASDAI 50結果偏向ADA，UPA的相

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

對療效不劣於ADA的宣稱是合理的。

- (d) PBAC亦指出，試驗中報告的安全性結果與既有UPA資料一致，且SELECT-AXIS試驗，各組間沒有顯著不良事件數或類型上的差異。PBAC指出，雖然試驗中無重大心血管不良事件或靜脈栓塞事件的發生，但使用tofacitinib(TOF)及baricitinib(BAR)治療有新的血栓(thrombotic)事件發生，因此UPA亦被納入澳洲藥物管理局(therapeutic goods administration, TGA)的黑三角計畫(Black Triangle Scheme)和進行額外的上市後監視^c。PBAC注意到許多司法管轄區(jurisdictions)已對這個議題進行監視，且這類不良反應可能發生在同類的janus kinase抑制劑。
- (e) PBAC建議UPA用於僵直性脊椎炎的限制應與已納入給付的bDMARDs一致。
- (f) PBAC建議UPA和其他修飾抗風濕病生物製劑，包括：adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab、infliximab、ixekizumab，及secukinumab，應可替換使用於治療僵直性脊椎炎病人。
- (g) PBAC提及，因為UPA相對於其他替代治療，預期不會在療效或毒性減少上提供實質上且具臨床相關的改善，或不被預期能解決在存在替代療法情況下的高度且緊急之未滿足臨床需求，因此建議基於成本最小化的原則收載。

B. 僵直性脊椎炎給付條件 (如表一)

表一、僵直性脊椎炎給付條件

初始治療(Initial treatment)
<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人年齡須達18 歲或以上。 2. 須經X 光檢查確認有薦腸關節炎（雙側第二級或單側第三級）。 3. 病人須有至少2 項下列情況：I. 下背疼痛和僵硬持續3 個月或以上，無法因休息而緩解，但會隨運動改善；II. 腰椎矢狀面（sagittal）和額面（frontal）活動受限（BASMI 腰椎屈曲和腰椎側彎度評分各為至少1 分）；III. 胸部擴展受限（相對於同年齡與同性別的正常值）。 4. 在3 個月期間內，病人須在完成適當的運動計畫下，仍對於至少2 個NSAIDs 治療無法達到適當反應（adequate response）^d。 5. 須經由風濕科醫師或對僵直性脊椎炎有治療經驗的臨床免疫專家給予治

^c PBAC 對於乾癱性關節炎所發表之評估報告，亦有相關討論及建議。

^d 未達適當反應的定義為：a. BASDAI 至少 4 分(範圍 1 到 10 分)且 b. 紅血球沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) >25 mm/hour 或 C 反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) >10 mg/L。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

療。
6. 對於新病人或再次治療者（治療間隔5 年或以上），初次治療療程至多核准16週。
持續治療(Continuing treatment)
對於持續治療的條件為接受此治療藥品至少12 週療程後具有適當反應 ^e ；單次持續治療療程至多核准24 週。

2. 乾癬性關節炎

至2022年3月1日止，本報告針對本品用於乾癬性關節炎，查獲加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)於2021年8月公告之評估報告，建議給付UPA於對methotrexate或其他DMARDs無法產生適當治療反應或無法耐受的成人活動性乾癬性關節炎(psoriatic arthritis, PsA) [2]。另查獲PBAC於2021年3月公告之評估報告，建議給付UPA於治療嚴重乾癬性關節炎[3]。英國NICE於2022年2月公告之評估報告，建議單獨使用UPA或合併methotrexate做為對於DMARDs無法產生適當治療反應或無法耐受的成人活動性乾癬性關節炎[4]。以上評估報告結果摘述如後。

(1) CADTH (加拿大)

A. 委員會建議

CADTH 加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)建議給付 UPA，做為單獨或與 methotrexate 合併治療，用於對 methotrexate 或其他 DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受的成人活動性乾癬性關節炎，限給付於符合表二給付條件的病人。

B. 建議理由

在 2 項隨機雙盲對照試驗中，對於非生物製劑的 DMARD 無法產生適當治療反應或無法耐受，及無使用過 bDMARD(SELECT-PsA 1 試驗)，或是對 bDMARD 無法產生適當治療反應或無法耐受(SELECT-PsA 2 試驗)的中至重度活動性乾癬性關節炎成人病人，每日使用一次 UPA 15 mg，在第 12 週時，達到 ACR 20 反應^f的病人比例(主要療效指標)，不論是統計上和臨床上皆顯著高於安

^e 適當反應的定義為BASDAI 自基準值改善至少2 分並符合至少1 項下列條件：(a) ESR \leq 25mm/hour，或(b) CRP \leq 10 mg/L，或(c) ESR 或 CRP 自基準值降低至少20% (須提交申請前近4週測量值)。

^f ACR 20 係指美國風濕病學會量表分數(American College of Rheumatology response criteria)改善20%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

慰劑。在 SELECT-PsA 1 試驗中，UPA 15 mg 和安慰劑，達到 ACR 20 反應的病人比例差異為 34.5%(95%信賴區間:28.2% to 40.7%； $p<0.0001$)，在 SELECT-PsA 2 試驗中的差異則為 32.8%(95%信賴區間:24.0% to 41.6%； $p<0.0001$)。對於無使用過 bDMARD 的病人，在第 12 週時達到 ARC 20 的病人比例，UPA 不劣於每 2 週皮下注射 ADA。但對於使用過 bDMARD 的病人，目前未知 UPA 和 ADA 的相對療效。在以上 2 項試驗中，UPA 15 mg 相對於安慰劑，在統計上顯著改善乾癬性關節炎的臨床相關表現，包括改善功能與失能(以健康評估問卷 Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI 測量)、乾癬性關節炎症狀(以慢性病治療功能評估-疲勞量表 Functional Assessment of Chronic Illness Treatment-Fatigue Scale, FACIT-F 測量)、健康相關生活品質(以 Sort Form(36)health survey, SF-36 中的身體評估部分測量)、皮膚疾病(以乾癬面積暨嚴重度指數 [Psoriasis area severity index, PASI]和施測者整體評估[static Investigator's Global Assessment, sIGA 測量])，及其他臨床反應或疾病控制的測量(例如:最小疾病程度 minimal disease activity, MDA)。

病友團體表示需要新的乾癬性關節炎治療替代選項，以有效的減少乾癬性關節炎的症狀，包含減少關節疼痛、清除乾癬病灶，以及改善健康相關生活品質。此外，基於 SELECT-PsA 1 和 SELECT-PsA 2 試驗結果，UPA 似乎可以解決病人重視的一些治療指標。

未發現 UPA 與其他 bDMARD(ADA 以外)或標靶合成疾病緩解型抗風濕藥(targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)的直接比較證據。而廠商呈交 UPA 與 bDMARD 或 tsDMARD 的間接比較結果指出，對於無使用過或有使用過 bDMARD 的病人，UPA 相對於 bDMARD 及 tsDMARD 皆未呈現一致性或顯著性的療效改善，測量的療效指標包括:ACR、PASI、乾癬關節炎反應標準(Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC)、或 HAQ-DI。因納入網絡統合分析中的試驗間存在異質性，使得間接比較結果具不確定性。

使用廠商呈交的 UPA 價格以及其他藥品的公開收載價格，UPA 相較於其他相關的比較治療，用於對先前的 DMARDs 無法產生適當治療反應或對 DMARDs 無法耐受或是有禁忌症的成人活動性乾癬性關節炎，成本較高。委員會認為沒有足夠證據可支持 UPA 相較於 bDMARD 或 tsDMARD 可進行成本加價(cost premium)。

表二、Upadacitinib(UPA)的給付條件與建議原因

給付條件	建議原因
初次使用	
1. UPA 的使用資格應基於公開藥品	• 沒有直接證據顯示，UPA 在臨床上優於

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

給付條件	建議原因
計畫(public drug plan)中，已給付用於治療活動性乾癱性關節炎之 bDMARD 的條件。	<p>或劣於其他目前已給付之用於治療活動性乾癱性關節炎的 bDMARD。</p> <ul style="list-style-type: none"> 對於沒有使用過 bDMARD 的病人 (SELECT-PsA 1 試驗)，在第 12 週時達到 ARC 20 反應的病人比例，每日使用一次 UPA 15 mg 不劣於每兩週皮下注射 ADA。
續用條件 (renewal)	
2. UPA 續用條件應與目前已給付用於治療成人活動性乾癱性關節炎的 bDMARDs 相似。	沒有證據顯示，UPA 相對於其他給付選項應有不同的續用條件。
處方條件	
3. 病人應在風濕病專科醫師或是有成人活動性乾癱性關節炎臨床照護經驗的醫師下使用 UPA。	對於活動性乾癱性關節炎病人，準確的診斷和追蹤是重要的，以確保 UPA 用於最適合的病人。此外，在選擇最適合病人的治療方式時，有多種 bDMARD 或 tsDMARD 治療選項可供考慮，最好讓熟悉這些複雜治療模式的風濕病專科醫師或臨床醫師決定治療選項。
4. 不應給付 UPA 合併 bDMARDs 或其他 JAK 抑制劑用於治療活動性乾癱性關節炎。	沒有證據確定 UPA 合併 bDMARDs 或 JAK 抑制劑用於治療活動性乾癱性關節炎的治療效果。
價格	
5. UPA 的成本不應超過藥品計畫成本(drug program cost)中，用於治療活動性乾癱性關節炎之 bDMARD 或 tsDMARD 的最低收載價。	<ul style="list-style-type: none"> 基於直接證據(SELECT-PsA 1 試驗) 並沒有顯示，UPA 相較於 bDMARD 可改善療效或安全性。 對於未曾或曾使用過 bDMARD 的病人，UPA 與其他治療的間接比較證據存在許多限制。 基於證據總和，CADTH 指出，UPA 與 bDMARDs 和 tsDMARDs 相比，在 PsARC、PASI、HAQ-DI 改善及 ACR 指標方面的療效，沒有任何差異。

ACR=American College of Rheumatology; bDMARD=biologic disease modifying anti-rheumatic drug; tsDMARD=targeted synthetic modifying anti-rheumatic drug; JAK=Janus Kinase; PsARC=Psoriatic Arthritis Response Criteria; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

C. 實施建議

- (a) UPA 可能可做為單一療法或合併 methotrexate。在 SELECT-PsA 1 試驗中有將近 80% 的病人，而在 SELECT-PsA 2 試驗中則有將近 50% 的病人合併使用 non-bDMARD (通常是使用 methotrexate)。而次族群分析中發現無論病人有無合併使用 non-bDMARD，皆有一致性的治療效果。
- (b) CDEC 提及，沒有證據指出 UPA 用於先前使用過其他 JAK 抑制劑病人的療效。臨床專家指出，對於 TOF 治療無反應或之前使用過 TOF 的病人，或許可以接受 UPA 治療，但不應將對 TOF 治療有反應的病人轉換至使用 UPA，因為對於後續的治療反應未知。臨床專家也指出，如果使用生物製劑治療成功的病人，不應因為 UPA 是口服劑型就轉換治療；但對於之前使用 bDMARD 治療失敗的病人，應有資格轉換至接受 UPA 治療。

D. 討論要點

- (a) CDEC 指出，長期的比較證據只有比較未使用過 bDMARD 的病人接受 UPA 和 ADA 的治療結果，且只有描述性統計數據。且除了和 ADA 的比較結果，沒有比較 UPA 和其他在加拿大可使用之 bDMARD 或 tsDMARD 的長期證據。此外，廠商呈交的間接比較研究是採用相對較為短期的試驗結果。因為乾癱性關節炎是一種慢性疾病且需要長期治療，但 UPA 相對於其他目前可用於治療活動性乾癱性關節炎的 bDMARD 或 tsDMARD，長期療效和安全性具有不確定性。
- (b) 病友團體指出需要一種可改善生活品質和不良反應最小化的治療方法。目前只有未使用過 bDMARD 病人，接受 UPA 和 ADA 的比較證據，並且許多健康相關生活品質結果不在統計檢定階層內。廠商呈交的間接比較也無評估健康相關生活品質或安全性。因此，沒有證據可顯示，UPA 相對於其他目前用於治療活動性乾癱性關節炎的 bDMARD 或 tsDMARD，能改善健康相關生活品質或有較低的不良事件發生率。

(2) PBAC (澳洲)

A. 委員會討論結果

- (a) PBAC 建議以事前審查的方式給付 UPA 用於治療嚴重乾癱性關節炎。此建議是基於，如果將 UPA 相較於最便宜的 bDMARD 成本最小化的基礎，成本效果評估是可接受的。
- (b) PBAC 認為廠商指定 TOF 做為參考品是合理的，然而其他已給付用於治療乾癱性關節炎的 bDMARDs 也是相關的替代治療選項。PBAC 認為，和其他

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

bDMARD 替代治療的等效劑量，UPA 為 15 毫克每日一錠。

- (c) PBAC 指出，UPA 和 TOF 的間接比較結果，支持 UPA 的相對療效不劣於 TOF，包括 ACR 20 和 ACR 50。此外，PBAC 亦指出，UPA 用於乾癱性關節炎的主要試驗 SELECT-PsA 1，包含將 ADA 當作對照組，並將多重校正的直接比較(multiplicity-adjusted direct comparison)納入統計分析計畫中，做為次要指標結果；且 PBAC 認為此分析亦可提供額外的證據支持 UPA 的療效可能不劣於 ADA。
- (d) PBAC 指出，藉由配對比較 UPA 和 TOF 的安全性是不可行的，因為數據搜集的時間點不同。但委員會也指出，既有的證據沒有特別指出 UPA 的安全性劣於 TOF 的議題，因此認為 UPA 不劣於 TOF 的安全性宣稱是合理的。
- (e) PBAC 建議 UPA 用於乾癱性關節炎的限制應與已納入給付的 bDMARD 一致。
- (f) PBAC 指出，因為 UPA 相對於 TOF 或其他 bDMARD，預期不會在療效或毒性減少上提供實質性且具臨床相關的改善，或沒有被預期能解決存在替代療法情況下的高度且緊急之未滿足臨床需求，因此建議基於成本最小化的原則收載。

B. 嚴重乾癱性關節炎給付條件（如表三）

表三、嚴重乾癱性關節炎給付條件

初始治療
<ol style="list-style-type: none"> 1. 為限用於18 歲(含)以上的病人。 2. 必須每週接受至少 methotrexate 20 mg，且經過至少3 個月治療後無法達適當反應 3. 必須每天接受至少 sulfasalazine 2 g，或是接受每天leflunomide至少20 mg，並經過至少3個月治療後無法達適當反應^g 4. 不得接受超過 16 週的治療
持續治療
對於持續治療的條件為接受此治療藥品後具有適當反應 ^h ；單次持續治療療程至多核准24 週。

(3) NICE（英國）

^g 無法達適當治療反應是指申請時病人符合：(1)ESR > 25 mm/hour 或CRP > 15 mg/L；以及(2)至少20 個活動性（腫脹與觸痛）關節炎或至少4 個大關節為活動性關節炎。

^h 適當反應的定義為：(a) ESR ≤ 25mm/hour，或(b) CRP ≤ 15 mg/L，或(c) ESR 或CRP 自基準值降低至少20%等；其他詳細內容請見PBS網站：<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11979L-11989B-12621G-12624K-12625L-12648Q-12685P-12828E-12831H-12835M>。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NICE 建議單獨使用 UPA 或合併 methotrexate，做為對於 DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受的成人活動性乾癬性關節炎病人的治療選項之一。給付建議如表四。

表四、嚴重乾癬性關節炎給付建議

1. 此項建議僅適用於治療週邊性關節炎 (peripheral arthritis)，且影響到 3 個以上觸痛關節 (tender joints) 或 3 個以上腫脹關節 (swollen joints) 的病人，且：
 - 使用過 2 種傳統 DMARDs 和至少 1 種 bDMARD ；或
 - 病人符合 TNF- α (腫瘤壞死因子)抑制劑使用條件但具有使用禁忌。

以上建議只適用在廠商根據商業協議 (commercial arrangement) 提供 upadacitinib 的情況下。
2. 在治療 12 週後評估病人對於 UPA 的治療反應。當有明確的治療反應證據時才可以續用 UPA。以上的治療反應定義為至少 4 項乾癬性關節炎反應標準 (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) 評估中有 2 項達到改善，其中 1 項目必須為關節壓痛或腫脹分數，且 4 項標準不能有任 1 項惡化。若病人 PsARC 無法符合可續用治療標準，但達到 PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index, 乾癬面積暨嚴重度指數) 時，皮膚科醫師應依照病人的皮膚反應決定是否適合續用治療。
3. 將病人的任何生理、感覺、學習失能、或是溝通困難列入考量，這些可能影響 PsARC 的反應標準，並且做出合適的治療調整。
4. 將膚色影響 PASI 分數列入考量，並且做出合適的治療調整。

A. 建議原因

- (a) 對於使用過兩種傳統 DMARDs 治療仍控制不佳的乾癬性關節炎病人，通常會使用 bDMARDs。有許多 bDMARDs 已被 NICE 建議用於治療乾癬性關節炎。
- (b) 臨床證據顯示相較於安慰劑，UPA 用於治療活動性乾癬性關節炎更具療效，並且可能與另一種 bDMARDs 「ADA」有相似的療效。但並沒有 UPA 與其他 bDMARDs 用於治療活動性乾癬性關節炎的直接比較證據。儘管間接比較結果顯示 UPA 可能與其他 bDMARDs 一樣有效，但結果具不確定性。
- (c) 經濟模型結果指出，對於先前未接受過 bDMARDs 的病人，UPA 相較於一些 bDMARDs，不具成本效果。但對於之前使用過至少 1 種 bDMARD 或無法使用 TNF- α 抑制劑的病人，使用 UPA 具成本效果，故建議 UPA 用於此類

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

病人。

B. 委員會討論內容

(a) 臨床需求

病人和臨床專家解釋乾癬性關節炎是一種終生且嚴重影響病人生活品質的疾病。乾癬性關節炎可發生在年輕時候，並且影響病人所有的生活方面，包括：教育、事業、關係和家庭生活。病人專家指出，乾癬性關節炎的症狀對於病人的心理和生理造成顯著的影響，包括：疲倦、疼痛、以及相關併發症，例如：發炎性腸道疾病（inflammatory bowel disorders）、心血管疾病和糖尿病。臨床專家和病人專家解釋，乾癬性關節炎病人的症狀範圍從輕微、非破壞性疾病到侵蝕性（erosive）和變型性（deforming）關節炎，對於生理功能有顯著的影響。症狀可包括腫脹的手指和腳趾到大關節發炎，例如：手肘和膝蓋、背部關節發炎及肌腱炎（tendinitis）。此外，皮膚和指甲乾癬也會影響生活品質。委員會總結指出，乾癬性關節炎顯著影響健康相關的生活品質。

(b) 臨床處置

臨床專家解釋，治療活動性乾癬性關節炎的主要目的，在於控制關節及結締組織發炎，防止關節損壞惡化及相關疼痛和失能。病人通常會接受非類固醇抗發炎藥物、corticosteroids、以及傳統 DMARDs，例如 methotrexate。與 NICE 科技評估指引對於 etanercept、infliximab、adalimumab 的建議一致，若病人使用過 2 種以上的傳統 DMARDs 後疾病仍控制不良，則符合使用生物或小分子治療的資格。以上所述的生物或小分子治療包括：

- TNF- α 抑制劑，例如：etanercept、adalimumab
- 介白素 (IL) 抑制劑治療，例如：secukinumab、ixekizumab (IL-17 抑制劑)、及 ustekinumab (IL-12 & IL-23 抑制劑)
- tofacitinib
- apremilast

臨床專家解釋，乾癬性關節炎是一種不可預測的疾病，會隨著時間惡化 (flare) 及改變。有時乾癬性關節炎對於第一種傳統 DMARD，或第二種、三種 DMARD 有反應，但也可能對所有 DMARD 都無反應。臨床專家強調，因為疾病的反覆發作很常見，所以治療途徑不總是相同。使用過傳統 DMARDs 的病人，通常會轉換到不同的 TNF- α 抑制劑治療，或是不同的 IL 調節劑 (ustekinumab、secukinumab、ixekizumab)，或是轉換到 TOF。如果出現以下情形，病人將可能可從額外的標靶治療得到效益：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 疾病對傳統 DMARDs 和其他生物或小分子治療沒有反應(或是停止反應)；或
- 因為產生不良反應而需停止之前的治療

UPA是一種選擇性且可逆的JAK抑制劑，優先抑制JAK1或JAK1/3的訊息傳遞。相較於其他JAK亞型，upadacitinib選擇性抑制JAK1，提供了一定程度的疾病特異性治療，使其不同於TOF(英國目前唯一核准用於乾癬性關節炎的JAK抑制劑)。病人專家解釋，乾癬性關節炎是一種終生且治療有效的期間有限。此外，許多乾癬性關節炎病人，希望能對自己的健康擁有自主權利，所以相對於在診所接受注射，他們傾向選擇口服治療。委員會總結指出，臨床專家和乾癬性關節炎病人樂於接受額外的治療選項。

3. 異位性皮膚炎

本報告至 2022 年 3 月 1 日止，針對本品用於異位性皮膚炎，僅查獲 PBAC 於 2021 年 7 月公告之評估報告[5]，會議結論為考量缺少澳洲醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 代表意見概述 (TGA Delegate's Overview) 之建議，故因此建議延緩 upadacitinib 給付；並於後續建議給付 upadacitinib 用於嚴重異位性皮膚炎。NICE 預計於 2022 年 10 月 17 日公告。PBAC 評估報告結果摘述如後。

(1) PBAC (澳洲)

A. 委員會討論結果

- PBAC建議給付UPA用於嚴重異位性皮膚炎。此建議是基於，PBAC認為UPA相對於dupilumab(DUPI)成本最小化的原則下，成本效果評估是可接受的。PBAC建議，2藥品於2年治療期間的等效劑量為每日一次UPA 15 mg或30 mg，和DUPI 600 mg的起始劑量接續每兩週300 mg，或對於體重< 60公斤的青少年，起始劑量為DUPI 400 mg接續每兩週200 mg。
- PBAC認可嚴重異位型皮膚炎對於全身性治療有額外的臨床需求，並考慮到UPA提供的整體臨床效益相似於參考治療藥品DUPI。PBAC不接受廠商呈交的直接比較證據指出，UPA 30 mg的治療反應優於DUPI的宣稱，儘管PBAC認可UPA可達到較快的治療反應。此外，PBAC認為UPA的安全性可能不如DUPI。
- PBAC指出，UPA是一種新型藥品，因為PBS目前沒有收載其他用於治療異位型皮膚炎的JAK抑制劑。PBAC承認，嚴重異位型皮膚炎的病人，臨床上需要額外的全身治療替代藥品；但考量嚴重異位型皮膚炎病人，目前有可用

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的DUPI，額外的治療需求是有限的。此外，PBAC注意到，消費者代表意見指出，中度異位性皮膚炎病人，也經歷著高度的疾病負擔，因此也有很高的臨床治療需求。

- (d) PBAC認為，UPA的收載方式在臨床條件和治療反應的條件和DUPI相似，是合適的。
- (e) 廠商提交建議將DUPI作為比較品，因為DUPI是最有可能被UPA取代的治療藥品。此外，廠商還提交了baricitinib、abrocitinib及tralokinumab作為次要的比較品。PBAC認為這些皆可做為合適的比較品。
- (f) PBAC提到，間接比較結果指出，在PBS成人族群(嚴重異位性皮膚炎定義為基礎值IGA=4，及 EASI \geq 20)，UPA 15 mg相對於DUPI，PBS的治療反應指標(EASI 50 & DLQI \geq 4)並無達到統計上顯著差異ⁱ。此外，PBAC亦提到，對於青少年族群，間接比較結果的詮釋是有問題的，因為病人數小，且各試驗間安慰劑組的反應率在存在差異(特別是EASI 50)。但PBAC認為，UPA 15 mg和DUPI 200 mg(或300 mg用於體重>60 kg的青少年)用於青少年的效益相似。整體來說，PBAC認為，廠商藉由間接比較證據宣稱，UPA 15 mg不劣於DUPI 300 mg是合理的。
- (g) 直接比較試驗結果指出，在第16週時，UPA 30 mg相較於DUPI 300 mg，有顯著更高病人比例達到EASI 75，且在次要結果指標也有相似的療效。然而，儘管在第16週觀察到統計上有顯著治療差異，但在第24週則不再觀察到。PBAC認為這些結果似乎表示使用UPA的病人對於治療的反應較DUPI快；但UPA和DUPI在EASI 75的差異，可能無法維持至16週之後。PBAC亦提到，PBS次族群的事後分析(EASI score \geq 20及IGA score = 4)，在第16週時，使用UPA 30 mg和DUPI 300 mg達到EASI 50的病人比例，僅呈現數字上差異，並未達到統計上顯著差異(76.3% vs 68.9%, RR=1.11 95%信賴區間: 0.97 to 1.27)。
- (h) 基於廠商呈交的間接比較評估PBS族群(嚴重異位性皮膚炎)的結果指出，UPA 30 mg相較於DUPI，估計可達到相對較大的PBS治療反應指標(RD=0.17 to 0.24，取決於之前使用過cyclosporin A)。但PBAC認為此結果是基於事後分析且為次族群，加上分析並未控制單一治療及合併治療等預後因子，使得結果估計具不確定性。PBAC提到，意向治療族群的間接比較結果亦發現，單一個PBS的治療反應「EASI 50^j以及在DLQI \geq 4^k」，單一治療相對於合併治療有很小治療上的差異。

ⁱ 未使用過 ciclosporin A 的病人：RR=0.93, 95%信賴區間=0.64 to 1.37；使用過 ciclosporin A 的病人：RR=1.67, 95%信賴區間=0.36 to 7.69。

^j EASI 50：使用單一治療的成人，RD=0.12, 95%信賴區間=0.05 to 0.19；使用合併治療的成人，RD=0.14, 95%信賴區間=0.01 to 0.27。

^k DLQI \geq 4：使用單一治療的成人，RD=0.12, 95%信賴區間=-0.01 to 0.25；使用合併治療的成人，RD=0.03, 95%信賴區間=-0.08 to 0.14。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (i) PBAC提到直接比較試驗「HEADS UP」指出，使用UPA 30 mg相較於DUPI 300 mg，有顯著較多病人經歷不良反應(包含任何不良事件、治療相關不良事件，以及嚴重不良事件)，與間接比較結果呈現一致性(任何不良事件)。此外，使用UPA 30 mg相較於UPA 15 mg，有顯著較多的病人經歷不良事件(任何不良事件、治療相關不良事件)。經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)提到，JAK抑制劑相較於IL-4抑制劑，會增加感染風險(包括帶狀皰疹)以及惡性腫瘤的發生。這些不良事件僅出現於長期使用。PBAC提到在PBAC會議前的廠商回應，提供額外長達52週異位性皮膚炎試驗的安全性數據，以及治療風濕性關節炎長達4.5年的安全性數據。在這些長期安全性結果未發現顯著的變化。PBAC認為UPA 15 mg的安全性不劣於DUPI是合理的，即使UPA的長期影響仍有不確定性。PBAC認為，廠商呈交資料中的證據，並不足以支持UPA 30 mg的安全性不劣於DUPI 300 mg的宣稱，並認為UPA 30 mg相較於DUPI似乎有較差的安全性。
- (j) 整體來說，PBAC認為廠商呈交的資料，不足以支持UPA 30 mg療效優於DUPI 300 mg的宣稱，因為最可靠的直接證據顯示，治療反應的差異可能小於間接比較證據，並且可能無法維持差異超過16週。此外，PBAC考量到，UPA 15 mg相較於DUPI 300 mg，對於疾病活動度和生活品質並無額外益處；但，UPA 30 mg相較於DUPI 300 mg，對於疾病活動或生活品質可能可提供些微的額外益處，因為UPA 30 mg的治療反應起始時間較快。而PBAC認為這個益處會被治療相關的不良事件增加而被抵銷。
- (k) PBAC建議應考慮產品資訊上列出的建議劑量，所有病人的起始劑量為15 mg，且年齡小於65歲的成人病人如有臨床需求劑量，可於4週後增加劑量至30 mg。PBAC認為對於使用起始劑量15 mg且在4週後增加劑量的病人，在第16週時應是能評估增加劑量後治療反應的適當時間。但PBAC認為，此限制應有彈性，以允許臨床醫師往上或往下調整劑量，以利開立處方者能使用最小有效劑量。
- (l) PBAC認為，因為UPA和DUPI具有不同的作用機轉及給藥途徑，可能會導致耐受性及對於治療反應上有所差異，使得某些病人將會適當的使用接續治療，而對於財務上限小幅增加可能是合理的。因此，PBAC建議，UPA應遵循和DUPI相同的風險分攤協議(risk sharing arrangements)。
- (m) PBAC指出，因為UPA 15mg和UPA 30 mg相對於DUPI，預期不會在療效或毒性減少上提供實質性且具臨床相關的改善，或沒有被預期能解決存在替代療法情況下的高度且緊急之未滿足臨床需求，因此建議基於成本最小化的原則收載。

B. 異位性皮膚炎給付條件 (如表五)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表五、異位性皮膚炎給付條件

全身性治療¹
<p>初始治療 - 臨床條件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 儘管已使用至少 28 天的每日局部治療(中至高效的 corticosteroid/鈣調磷酸酶抑制劑[calcineurin inhibitor])，病人的 PGA 基礎值仍至少 4 分；且 2. 儘管已使用至少 28 天的每日局部治療(中至高效的 corticosteroid/鈣調磷酸酶抑制劑)，病人的 EASI 基礎值分數仍至少為 20 分；且 3. 病人在使用至少 28 天的每日局部治療(中至高效的 corticosteroid/鈣調磷酸酶抑制劑)後，必須有適合年齡的 DLQI 基礎值評分；且 4. 自慢性嚴重異位性皮膚炎的初始診斷起，必須有至少 6 個月的病灶，且影響全身或臉/手；且 5. 每次只能接受一種 PBS 給付的生物製劑用於治療異位性皮膚炎；且 6. 病人必須沒有對治療異位性皮膚炎的生物製劑產生過不適當的治療反應。
臉部和/或手部
<p>初始治療 - 臨床條件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 儘管已使用至少 28 天的每日局部治療(中至高效的 corticosteroid / 鈣調磷酸酶抑制劑)，病人 ESAI 中仍有至少兩項以上症狀的次分數為嚴重等級，包括:紅疹(erythema)、水腫/丘疹(oedema/papulation)、表皮脫落(excoriation)、苔癬化(lichenification)；或至少有 30%的臉部/手部面積受到影響；或 2. 儘管已使用至少 28 天的每日局部治療(中至高效的 corticosteroid / 鈣調磷酸酶抑制劑)後，病人必須有符合年齡的 DLQI 基礎值評分；且 3. 自慢性嚴重異位性皮膚炎的初始診斷起，必須有至少 6 個月的病灶，且影響全身或臉/手；且 4. 每次只能接受一種 PBS 給付的生物製劑用於治療異位性皮膚炎；且 5. 病人必須沒有對治療異位性皮膚炎的生物製劑產生過不適當的治療反應。

¹ 其他詳細內容（如轉換治療或持續治療條件等）請見 PBS 網站：
<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11979L-11989B-12621G-12624K-12625L-12648Q-12685P-12828E-12831H-12835M>.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、財務影響評估

建議者本次建議擴增給付本品於三個適應症，包括僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及異位性皮膚炎，本報告分別就此三個適應症評估財務影響，說明如後：

(一) 僵直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis, 簡稱 AS)

● 建議者推估流程

建議者推估本品擴增給付於僵直性脊椎炎成人患者後，未來五年（2023 年至 2027 年）本品使用人數為第一年約 700 人至第五年約 2,700 人，本品年度藥費約第一年 2.14 億元至第五年約 8.20 億元，合計其他藥品年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費，預估未來五年的財務影響約為第一年節省 0.37 億元至第五年節省 1.33 億元。建議者詳細計算過程如後說明：

1. 臨床地位設定：

建議者表示本品將依健保給付規定第 8 節免疫製劑 8.2.4.3 納入給付，因此預期本品將取代現行健保收載藥品 adalimumab (Humira®)、etanercept (Enbrel®)、golimumab (Simponi®)、infliximab (Remicade®) 及 certolizumab pegol (Cimzia®) 及 secukinumab (cosentyx®)，用於治療曾對非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs) 反應不佳或耐受性不良的 AS 成人病人。

2. 目標族群人數推估：

建議者參考 2014 年至 2018 年健保資料庫中「具有 AS 診斷碼」且「使用生物製劑」的成人病人數，以線性迴歸推估未來五年（2023 年到 2027 年）目標族群人數約為第一年 6,900 人至第五年 8,900 人。

3. 本品使用人數推估：

建議者參考臨床及產業界專家意見，假設本品市佔率為第一年約 10% 至第五年約 30%，推估未來五年本品使用人數為第一年約 700 人至第五年約 2,700 人。

4. 原情境年度藥費推估：

建議者根據各藥品仿單估計各藥品年度使用劑量；再以 2014 年至 2018 年健保資料庫中 AS 成人使用各生物製劑之市占率推估成長趨勢，以及公司內部對 AS 生物製劑的間接比較分析，和臨床及產業界專家意見，假設各藥

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

品之市佔率後，按各藥品之健保支付價，加權平均估算每人每年藥費約為 35.2 萬元，預估原情境年度藥費為第一年約 24.45 億元至第五年約 31.38 億元。

5. 新情境年度藥費推估：

建議者根據本品仿單（每日一次 15 mg）及健保支付價格，推估本品每人每年藥費約為 30.7 萬元，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.14 億元至第五年 8.20 億元。其他藥品年度藥費推估邏輯同上，將本品與其他藥品加權平均估算新情境之每人每年藥費約為 35.1 萬元，預估未來五年新情境年度藥費為第一年約 24.08 億元至第五年約 30.06 億元。

6. 財務影響推估：

建議者以新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，估計本品擴增健保給付於 AS 之未來五年財務影響為第一年節省約 0.37 億元至第五年節省約 1.33 億元。

7. 敏感度分析：

建議者參考 2014 年至 2018 年健保資料庫分析顯示 TNF- α 抑制劑占 AS 生物製劑九成以上病人數，故假設本品將主要取代 adalimumab、etanercept 及 golimumab 藥品進行敏感度分析，估計本品擴增健保給付於 AS 之未來五年財務影響仍為第一年節省約 0.37 億元至第五年節省約 1.33 億元。

● 本報告評論

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚且說明完整，惟取代藥品未考慮生物相似藥品、部份取代藥品之年度使用量因起始劑量及維持劑量之給藥頻率差異而有高估或低估之情形，以及未以最新健保支付價格估算。另外，考量近年來 AS 治療藥品之健保給付更迭，本報告更新健保資料庫年份為 2016 年至 2020 年，分析 AS 健保給付藥品的使用人數與使用量，以進行未來五年（2023 年至 2027 年）的財務影響推估，說明如後。

1. 臨床地位設定：

本報告認為建議者設定本品臨床地位為取代關係應屬合理，惟從健保藥品品項查詢，顯示 adalimumab、etanercept 及 infliximab 藥品均有生物相似藥品納入給付，故除了建議者提出之取代藥品，另應納入 adalimumab 成分之生物相似藥品（Amgevita[®]、Hulio[®]、Idacio[®]、Abrilada[®]）、etanercept 成分之生

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

物相似藥品(Erelzi[®]), 及 infliximab 成分之生物相似藥品(Remsima[®]、Ixifi[®])。

2. 目標族群人數推估：

由於建議者的目標族群人數推估來源為較早之資訊，本報告考量近年 AS 治療藥品之健保給付更迭，更新以 2016 年至 2020 年的健保資料庫分析符合 AS 主次診斷及相關生物製劑使用人數，再以複合成長率估算未來五年（2023 年到 2027 年）目標族群人數約為第一年 6,200 人至第五年 8,400 人。

3. 本品使用人數推估：

本報告經諮詢臨床專家表示相較於現今已收載藥品之投予途徑為針劑，本品為口服劑型而有服藥便利性的優勢，所以在新用藥病人群預期會有相當多的病人使用本品，而在已經使用生物製劑之 AS 病人群，除非因不耐受或效果不好才可能轉換使用本品。然而，專家也表示市占率會受到各藥品的藥品管理策略影響，使本報告難以驗證其合理性，因此暫以建議者假設之本品市佔率，推估未來五年本品使用人數為第一年 620 人至第五年 2,510 人。

4. 原情境年度藥費推估：

建議者估計健保已收載之生物製劑藥費時，未考量生物相似藥品；且部份藥品因有起始劑量及維持劑量之給藥頻率差異，建議者取前兩年平均劑量或只考慮維持劑量估計年度使用量，分別有高估或低估取代藥費之虞。考量生物製劑之間的換藥情形及部分生物製劑的起始劑量與維持劑量給藥頻率差異，使各生物製劑之年度使用劑量預估具有不確定性，因此，本報告參考 2020 年健保資料庫中各生物製劑的平均每人每年用量計算年度藥費。另外，由於 infliximab 及 certolizumab pegol 藥品分別於 2020 年 9 月及 2021 年才納入給付，因此這 2 項藥品另以仿單估計每人每年使用量，並參考其他生物製劑（如 adalimumab、golimumab 等）於 2020 年之平均每人每年使用量占仿單建議用法用量之比例約為 7 成進行藥費估計。

除此之外，建議者未依最新之健保支付價估算現今已納入給付之藥品，因此本報告除更新藥價外，針對有生物相似藥品的生物製劑，則參考其他適應症藥品的生物相似藥品使用情況，假設約 90% 的病人會使用研發廠藥品及約 10% 會使用生物相似藥品，加權計算各生物製劑之健保支付價。最後，本報告參考健保資料庫分析結果，與建議者於原情境各藥品假設的市佔率相近，故參考建議者之市占率設定，推估未來五年原情境年度藥費約第一年 14.54 億元至第五年 19.39 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

5. 新情境年度藥費推估：

本報告認為建議者根據本品仿單及健保支付價推估本品每人每年藥費應屬合理，為使本品與其他生物製劑於同一基礎進行評估，將本品每人每年用量同樣以仿單建議用法用量約 7 成進行估計，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.37 億元至第五年 5.58 億元；其他藥品年度藥費推估邏輯同上，合計推估未來五年新情境年度藥費約第一年 14.35 億元至第五年 18.82 億元。

6. 財務影響推估：

本報告以新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，推估本品擴增健保給付於 AS 之未來五年財務影響為第一年節省約 0.19 億元至第五年節省約 0.57 億元。

7. 敏感度分析：

本報告諮詢的臨床專家表示現今已收載藥品為針劑，而本品是口服劑型具使用便利性的優勢，所以新用藥病人使用本品的比例會相當高，因此本報告調整本品市佔率為 15% 至 35% 進行敏感度分析，推估未來五年財務影響為第一年節省約 0.22 億元至第五年節省約 0.58 億元。

(二) 乾癬性關節炎 (Psoriatic arthritis, 簡稱 PsA)

● 建議者推估流程

建議者推估本品擴增給付於 PsA 後，未來五年 (2023 年至 2027 年) 本品使用人數約為第一年 340 人至第五年 1,470 人，本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 4.52 億元，合計其他藥品年度藥費，再扣除原情境年度藥費後，推估未來五年本品的財務影響約為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.8 億元。建議者詳細計算過程如下說明：

1. 臨床地位設定：

建議者表示本品將依健保給付規定第 8 節免疫製劑 8.2.4.4 及 8.2.4.5 納入給付，於 8.2.4.4 乾癬性周邊關節炎治療部分，在使用 NSAIDs 及疾病修飾治療藥物 (DMARDs) 治療無效後，本品將取代 TNF- α 抑制劑、secukinumab、tofacitinib 藥品，以及後線的 ustekinumab 及 ixekizumab 藥品；於 8.2.4.5 乾癬性脊椎病治療部分，本品將取代 TNF- α 抑制劑、secukinumab、ixekizumab、

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

tofacitinib 等藥品。

2. 目標族群人數推估：

建議者表示本品目標族群包含 (1) 新增使用生物製劑的病人，與 (2) 轉換不同生物製劑治療的病人，預估未來五年本品目標族群人數為第一年約 2,300 人至第五年約 3,100 人。

(1) 新增使用生物製劑的病人：

建議者分析 2014 年至 2018 年健保資料庫中「診斷為 PsA 之成人病人」及「此病人群中使用生物製劑之比率」，分別以線性迴歸推估後，再將兩者相乘，推估未來五年使用生物製劑的 PsA 成人病人數；接續，以「當年度」病人數扣除「前一年」病人數以估計「當年度」開始使用生物製劑者，推估未來五年新增使用生物製劑的 PsA 成人病人為第一年約 900 人至第五年約 1,000 人。

(2) 轉換不同生物製劑治療的病人數：

建議者根據推估之每年使用生物製劑的 PsA 病人數，扣除當年度新使用者後，估計生物製劑既有使用人數。接著，建議者參考 2014 年至 2018 年健保資料庫之 PsA 成人病人中，持續使用第一線生物製劑的病人占比為 80%，反推生物製劑既有治療者轉換使用不同生物製劑治療的比率為 20%，推估未來五年轉換不同生物製劑治療之病人數為第一年約 1,400 人至第五年約 2,100 人。

3. 本品使用人數推估：

建議者經諮詢臨床及產業界專家，假設本品於「新增使用生物製劑病人群」未來五年市佔率約為 15% 至 40%，而於「轉換不同生物製劑治療病人群」未來五年的市佔率約為 15% 至 50%，據此，推估本品使用人數約為第一年 340 人至第五年 1,470 人。

4. 原情境年度藥費推估：

建議者以 2014 年至 2018 年健保資料庫中 PsA 各生物製劑之市占率推估成長趨勢，以及公司內部對 PsA 生物製劑的間接比較分析，及臨床及產業界專家意見，推估在原情境下，各健保已收載生物製劑在「新增使用生物製劑的病人」與「轉換不同生物製劑治療的病人」的市佔率。接續，依各生物製

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

劑仿單用法用量及健保支付價格，加權計算原情境之 PsA 每人每年藥費，「新增使用生物製劑的病人」平均每人每年藥費約為 34.5 萬元，「轉換不同生物製劑治療的病人」平均每人每年藥費約為 36.2 萬元。據此，推估未來五年原情境年度藥費為第一年約 8.01 億元至第五年約 11.21 億元。

5. 新情境年度藥費推估：

建議者根據本品仿單及健保支付價推估本品每人每年藥費，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 4.52 億元。其他生物製劑之年度藥費推估邏輯同上，將本品與其他生物製劑加權計算新情境之 PsA 每人每年藥費，「新增使用生物製劑的病人」平均每人每年藥費約為 34.4 萬元，「轉換不同生物製劑治療的病人」平均每人每年藥費約為 35.6 萬至 36.1 萬元。據此，推估未來五年之新情境年度藥費為第一年約 7.82 億元至第五年約 10.40 億元。

6. 財務影響推估：

建議者以新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，推估本品擴增健保給付於 PsA 之未來五年財務影響為第一年節省約 0.19 億元至第五年節省約 0.80 億元。

7. 敏感度分析：

建議者將「轉換使用生物製劑治療的病人占比」由 20%調升為 30%進行敏感度分析，並在不調整其他參數下，推估本品納入健保給付後之未來五年財務影響為第一年節省約 0.26 億元至第五年節省約 1.13 億。

● 本報告評論

本報告認為建議者之分析架構清楚，但在「取代藥品設定」及「轉換不同生物製劑治療的病人數推估」部分具有不確定性，且建議者於原情境並未納入全部現行給付藥品，如 brodalumab 藥品，且 adalimumab 及 etanercept 藥品均有生物相似藥品納入給付，但建議者僅將研發廠藥品納入計算；除此以外，建議者在計算各生物製劑用法用量時因起始劑量及維持劑量之給藥頻率差異而有高估或低估之情形，且在部份生物製劑並非以最新健保支付價進行計算，均使財務影響評估具有不確定性。本報告就上述評論及校正說明如後：

1. 臨床地位設定：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者表示本品將依健保給付規定第 8 節免疫製劑 8.2.4.4 及 8.2.4.5 納入給付，因此根據給付規定將本品設定與已健保收載之生物製劑為取代關係。本報告經諮詢臨床專家，其表示 PsA 成人患者若考量皮膚改善問題，會偏好 interleukin inhibitors 類的藥品，如 secukinumab、ustekinumab、ixekizumab 及 brodalumab 藥品；若著重於關節改善問題，病人的共病症為醫師主要建議之考量；除此之外，臨床專家表示患者在針劑與口服劑型之生物製劑有各自偏好之病人群，因此根據藥理機轉及給藥途徑，本報告認為本品應主要取代同為 JAK 抑制劑的 tofacitinib 藥品。

2. 目標族群人數推估：

本報告對於建議者在「轉換不同生物製劑治療的病人數」的計算邏輯有所疑慮，包括每年藥品間的轉換使用屬於動態變化且有多個治療線別，以及建議者雖參考多項資料來源估計各生物製劑之市佔率，但未詳細說明推估之流程或假設理由，難以驗證其合理性。此外，本報告認為生物製劑之間的換藥情形及市佔率變化相當複雜，要逐一計算各年度首次使用、持續用藥及換藥人數相當困難且具有高度不確定性，考量健保資料庫中各生物製劑的申報人數已是新用藥、持續用藥、轉換用藥之綜合呈現結果，因此，本報告將以健保資料庫的生物製劑申報人數進行估計。

根據臨床專家意見，本報告設定本品主要取代同藥理機轉之 JAK 抑制劑 tofacitinib 藥品，據此，本報告分析 2016 年至 2020 年健保資料庫中患有 PsA 且使用生物製劑的成人病人數，以複合成長率推估未來五年（2023 年至 2027 年）生物製劑使用人數約第一年 5,700 人至第五年 8,400 人。除此之外，考量 tofacitinib 藥品於 2020 年 6 月才健保給付於 PsA，受限健保資料庫可觀察年度只有約半年的使用情形，因此參考 2015 年至 2019 年健保資料庫 JAK 抑制劑於類風濕性關節炎的生物製劑使用人數占整體生物製劑之成長趨勢，以及 Xeljanz[®] 醫療科技評估報告中 JAK 抑制劑於 PsA 的生物製劑（使用人數）市佔率設定，顯示兩個資料來源間並無太大差異，因此本報告參考 JAK 抑制劑於類風濕性關節炎的生物製劑使用人數占整體生物製劑之成長趨勢，並以 2020 年 JAK 抑制劑於 PsA 的生物製劑（使用人數）市佔率進行校正，預估未來五年（2023 年至 2027 年）JAK 抑制劑於 PsA 的生物製劑使用人數佔率約為第一年 20% 至第五年 27%，推估未來五年 JAK 抑制劑於 PsA 之使用人數為第一年約 1,100 人至第五年約 2,300 人。

3. 本品使用人數推估：

經諮詢臨床專家，其表示本品與 tofacitinib 於療效及安全性上並無差異，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

市占率將取決於各藥品之藥品管理方案而難以預估，因此本報告暫先採納建議者所預估本品於「新增使用生物製劑病人群」及「轉換生物製劑治療病人群」的市占率平均值，以未來五年本品市佔率為 15%至 45%推估本品使用人數為第一年約 170 人至第五年約 1,000 人。考量本報告與建議者因取代藥品不同而使評估情境不同，使市占率假設具有高度不確定性，但因兩藥品的每人每年藥費相近，經評估對整體財務衝擊影響不大，故本報告不另外進行敏感度分析。

4. 原情境年度藥費推估：

由於 tofacitinib 於 2020 年 6 始納入健保給付於 PsA，本報告參考 2020 年健保資料庫中 PsA 病人使用生物製劑的平均每人每年使用量約占仿單建議用法用量之 7 成，以估計 tofacitinib 每人每年用量，並按 tofacitinib 健保支付價格，推估原情境年度藥費為第一年約 2.29 億元至第五年約 4.59 億元。

5. 新情境年度藥費推估：

本報告認為建議者根據本品仿單及健保支付價推估本品每人每年藥費應屬合理，為使本品與其他生物製劑於同一基礎進行評估，將本品每人每年用量同樣以仿單建議用法用量約 7 成進行估計，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 0.35 億元至第五年約 2.11 億元；合計未被取代的 tofacitinib 藥費，推估新情境年度藥費為第一年約 2.30 億元至第五年約 4.63 億元。

6. 財務影響推估：

本報告以新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，推估本品擴增健保給付至 PsA 之未來五年財務影響為第一年約 70 萬元至第五年約 400 萬元。

(三) 異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, 簡稱 AD)

● 建議者推估流程

建議者推估本品擴增給付於異位性皮膚炎青少年及成人患者後，未來五年 (2023 年至 2027 年) 本品使用人數為第一年約 30 人至第五年約 200 人，本品年度藥費為第一年約 0.14 億元至第五年約 0.87 億元，合計其他藥品年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，預估未來五年的財務影響為第一年節省 100 萬元至第五年節省 800 萬元。建議者詳細計算過程說明如後：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 臨床地位設定：

建議者表示 (1) 本品將依健保給付規定第 13 節皮膚科製劑 13.17 納入給付，並考量 (2) 本品與 dupilumab 有直接比較試驗、間接比較統合分析，及 (3) 2020 年臺灣皮膚醫學會異位性皮膚炎診療共識建議 dupilumab 為中重度異位性皮膚炎治療用藥首選之一；(4) 本品與 dupilumab 具有相同適應症，且 dupilumab 為此臨床地位唯一已納入健保給付之藥品，因此預期本品將取代 dupilumab 藥品用於治療中重度 AD 青少年及重度 AD 成人病人。

2. 目標族群人數推估：

建議者依青少年 (12 歲以上至未滿 18 歲) 及成人 (18 歲以上) 分別進行推估，相關推估邏輯如後所述：

(1) 青少年部分：

建議者參考 2021 年 10 月全民健康保險藥物給付項目支付標準共同擬訂會議 (以下簡稱共同擬訂會議) 藥品部分會議資料中「含 dupilumab 成分藥品 (如 Dupixent®) 給付修訂案及新增新品 200mg」一案的健保署財務評估內容[6]，以當中「2015 年至 2019 年健保資料庫中青少年 AD 病人數」、「接受光照或免疫調節劑治療比例 (1.56%至 2.21%)」及「接受持續三個月治療之占比 (46.98%)」設定參數；另綜合 Dupixent®醫療科技評估報告中「持續接受三個月治療後，治療無效比例 (65%)」及參考一篇回溯性研究[7]中兒童及青少年接受光照治療後達到病灶清除比例反推治療無效者約 60%，估計中重度 AD 青少年病人「光照治療及免疫抑制劑治療無效比例」約 39%，綜上，推估未來五年中重度 AD 青少年目標族群為第一年約 100 人至第五年約 160 人。

(2) 成人部分：

建議者參照「2011 年至 2015 年全民健康保險醫療統計」中「特異性皮膚炎及有關病態 (ICD-9: 691)」門住急診就醫人數，推估未來五年 AD 成人病人數，並引用 2021 年 10 月共同擬訂會藥品部分會議資料中「含 dupilumab 成分藥品 (如 Dupixent) 給付修訂案及新增新品 200mg」案中健保署財務評估內容[6]，設定「接受光照或免疫調節劑治療比例」為 1.56%至 2.21%，並參考 Dupixent®醫療科技評估報告[8]與文獻[9]假設其中接受光照完整療程且治療無效比例為 15.5%；接著，建議者參考 Dupixent®醫療科技評估報告[8]與臨床專家意見，假設接受第一種免疫抑制劑完整療程且治療無效比率為 36%、接受第二種免疫抑制劑完整療程且治療無效比率為 56%，綜上，推

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估未來五年 AD 成人目標族群為第一年約 160 人至第五年約 250 人。

3. 本品使用人數推估：

建議者推估未來五年 AD 青少年及成人合計之本品使用人數為第一年約 30 人至第五年約 200 人，說明如下。

(1) 青少年部分：

建議者假設本品於青少年病人群之市占率約為第一年 10%至第五年 45%，推估未來五年 AD 青少年之本品使用人數為第一年約 10 人至第五年約 70 人。

(2) 成人部分：

建議者假設本品於成人病人群之市占率約為 13%至第五年 50%，推估未來五年 AD 成人之本品使用人數為第一年約 20 人至第五年約 120 人。

4. 原情境年度藥費推估：

建議者推估未來五年 AD 青少年及成人合計之原情境年度藥費為第一年約 1.26 億元至第五年約 1.97 億元，說明如下。

(1) 青少年部分：

建議者假設原情境均使用 dupilumab 藥品，並以 dupilumab 藥品仿單用法用量中包含起始劑量之針數，即以每人每年使用 27 劑計算，再參考 2021 年 10 月共同擬訂會藥品部分會議記錄中對 dupilumab 藥品的建議支付價格，推估未來五年 AD 青少年之原情境年度藥費為第一年約 0.48 億元至第五年約 0.78 億元。

(2) 成人部分：

成人之原情境年度藥費以相同方式推估，建議者預估未來五年 AD 成人之原情境年度藥費為第一年約 0.78 億元至第五年約 1.19 億元。

5. 新情境年度藥費推估：

建議者推估未來五年 AD 青少年及成人合計之未來五年本品年度藥費為第一年約 0.14 億元至第五年約 0.87 億元；合計未被取代的 dupilumab 藥費，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者預估未來五年 AD 青少年及成人合計之新情境年度藥費為第一年約 1.25 億元至第五年約 1.89 億元，說明如下。

(1) 青少年部分：

建議者依據仿單用法用量設定每日使用本品 15mg 與本品健保支付價，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 0.03 億元至第五年約 0.22 億元；再合計未被取代之 dupilumab 藥費，預估未來五年 AD 青少年之新情境年度藥費為第一年約 0.46 億元至第五年約 0.65 億元。

(2) 成人部分：

建議者參考國內文獻[10]假設 18 歲至 64 歲重度 AD 成人約有 72%，以每日會使用本品 30 mg 進行估計；於 65 歲(含)以上重度 AD 成人約 28%，則設定每日使用本品 15mg，再按本品健保支付價，推估重度 AD 成人的本品年度藥費為第一年約 0.11 億元至第五年約 0.65 億元；再合計未被取代之 dupilumab 藥費，建議者預估未來五年 AD 成人之新情境年度藥費為第一年約 0.79 億元至第五年約 1.24 億元。

6. 財務影響推估：

建議者將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，推估本品擴增給付於中重度 AD 青少年之財務影響約為第一年節省 180 萬元至第五年節省 1,300 萬元；於重度 AD 成人之財務影響約為第一年新增 80 萬元至第五年新增 500 萬元；合計 AD 青少年及重度 AD 成人病人之財務影響約為第一年節省 100 萬元至第五年節省 800 萬元。

● 本報告評論

本報告認為建議者財務影響推估邏輯清楚且參數均有說明出處及來源，但在 AD 青少年之本品臨床地位設定與目前健保給付規定並不相符，且建議者以 2015 年至 2019 年健保資料庫之 AD 青少年人數，直接估計 2023 年至 2027 年之 AD 青少年人數有低估目標族群之虞。另外，無論在 AD 青少年及成人，建議者在取代藥品 dupilumab 的用法用量設定每人每年都會使用起始劑量而有高估取代藥費之虞。最後，有關 dupilumab (Dupixent[®]) 單位價格，建議者並非採用目前的健保支付價。本報告將上述設定與參數予以調整並重新進行財務影響評估，詳如後述：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 臨床地位設定：

根據 2021 年 10 月共同擬訂會議藥品部分會議記錄陳述，Dupixent[®]是否擴增於中度至重度 AD 青少年病人，需經藥品專家會議確認後再提下次會議討論，且經查 Dupixent[®]目前確實尚未給付於 AD 青少年病人群，故於 AD 青少年部份，本品的臨床地位應屬新增關係。

另於成人部份，由於建議者建議本品依健保給付規定第 13 節皮膚科製劑 13.17 dupilumab (Dupixent[®]) 納入給付，建議者假設本品於 AD 成人病人將取代 Dupixent[®]藥品，本報告認為應屬合理。

2. 目標族群人數推估：

(1) 青少年部份：

建議者參考 2021 年 10 月共同擬訂會議藥品部分會議資料「含 dupilumab 成分藥品 (如 Dupixent[®]) 給付修訂案及新增新品 200mg」案中健保署財務評估內容，然而該資料的 AD 青少年人數為 2015 年至 2019 年健保資料庫數據，而建議者直接用以估計 2023 年至 2027 年 AD 青少年人數，有低估目標族群之虞。另外，建議者在估計中重度 AD 青少年病人「光照治療及免疫抑制劑治療無效比例」時，引用一篇回溯性研究[7]中兒童及青少年接受光照治療後達到病灶清除比例反推治療無效者約 60%，但該文獻的治療無效定義是否符合健保給付規定之治療無效定義具有不確定性，故本報告先參考 2021 年 10 月共擬會議資料以 65% 進行推估。

綜上，本報告更新健保分析年度，以 2016 年至 2020 年健保資料庫中因 AD 而就診的青少年病人數，以及 2015 年至 2019 年健保資料分析推估未來五年「接受光照或免疫調節劑治療比例」，並參考 2021 年 10 月共擬會議資料設定持續接受三個月治療比例 (47%) 且治療後無效比例 (65%)，推估未來五年 AD 青少年目標族群為第一年約 200 人至第五年約 310 人。

(2) 成人部份：

本報告認為建議者於成人部份的病人數推估，有較大不確定性，包括：

- A. 引用「全民健康保險醫療統計」其數據年代較為久遠，導致所推估的病人數成長趨勢與現行情形可能不符。
- B. 低估光照或免疫抑制劑治療比例：建議者參考青少年接受光照或免疫抑制劑治療比例設定，但臨床專家表示青少年接受光照治療的頻率普遍低於

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

成人。

據此，本報告參考 dupilumab 於 2020 年 4 月至 2021 年 9 月健保申報人數為 254 人，假設申報期間平均每月新增約 16 位使用者，推估 2021 年完整一年的使用人數約 300 人，再進一步參考 2021 年 10 月共同擬訂會議「含 dupilumab 成分藥品（如 Dupixent）給付修訂案及新增新品 200mg」案所假設 dupilumab 之成長趨勢，推估未來五年（2023 年至 2027 年）AD 成人目標族群為第一年約 430 人至第五年約 610 人。

3. 本品使用人數推估：

本報告推估未來五年 AD 青少年及成人合計之本品使用人數為第一年約 210 人至第五年約 610 人，說明如後：

(1) 青少年部份：

經諮詢臨床專家，其表示本品屬於口服藥品方便投予，預期青少年病人群的接受度較高，又本報告設定本品於 AD 青少年之臨床地位為新增關係，故參考「含 dupilumab 成分藥品（如 Dupixent）給付修訂案及新增新品 200mg」一案，假設未來五年本品市佔率為 80% 至 98%，推估未來五年本品於青少年部份的使用人數為第一年約 160 人至第五年約 310 人。

(2) 成人部份：

本報告暫依建議者假設本品的市佔率進行推估，未來五年本品於成人部份之使用人數為第一年約 60 人至第五年約 300 人。

4. 原情境年度藥費推估：

本報告推估未來五年 AD 青少年及成人合計之原情境年度藥費為第一年約 2.22 億元至第五年約 3.11 億元，說明如下。

(1) 青少年部份：

本報告認為本品的臨床地位屬新增關係，故無原情境年度藥費推估。

(2) 成人部份：

建議者在取代藥品 dupilumab 的用法用量，設定每人每年都會使用起始劑量而有高估取代藥費之虞。本報告根據推估之使用 dupilumab 的 AD 成人

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人數，以「當年度」病人數扣除「前一年」病人數，做為「當年度」開始使用 dupilumab 者（亦即新用藥病人），依仿單估計每人每年使用 27 支；而當年度使用人數扣除當年度新用藥者後，即為持續用藥者，依仿單估計每人每年使用 26 支；按 dupilumab 健保支付價，本報告預估原情境年度藥費第一年約 2.22 億元至第五年約 3.11 億元。

5. 新情境年度藥費推估：

本報告推估未來五年 AD 青少年及成人合計之本品年度藥費為約第一年 0.78 億元至第五年 2.55 億元；合計未被取代的 dupilumab 藥費，預估未來五年新情境年度藥費為第一年約 2.71 億元至第五年約 4.10 億元，說明如下。

（1）青少年部份：

本報告認為建議者於本品年度藥費之推估方法應屬合理，預估 AD 青少年的本品年度藥費為第一年約 0.48 億元至第五年約 0.94 億元；由於本品的臨床地位屬新增關係，因此本品年度藥費即為新情境年度藥費。

（2）成人部份：

本報告認為建議者於本品年度藥費之推估方法應屬合理，故採建議者之推估方式及參考建議者引用之國內文獻[10]假設 18 歲至 64 歲重度 AD 成人病人約有 72%，每日會使用本品 30mg；於 65 歲（含）以上重度 AD 成人病人約 28%，則每日會使用本品 15mg，預估重度 AD 成人的本品年度藥費約為第一年 0.30 億元至第五年 1.60 億元；合計未被取代的 dupilumab 藥費，本報告推估未來五年新情境年度藥費為第一年約 2.22 億元至第五年約 3.16 億元。

6. 財務影響推估：

在 AD 青少年部分，由於本品的臨床地位屬新增關係，因此本品年度藥費即為財務影響，預估未來五年之財務影響約為第一年約新增 0.48 億元至第五年約新增 0.94 億元；於重度 AD 成人部分，本報告將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，預估未來五年之財務影響約為第一年新增 80 萬元至第五年新增 480 萬元；合計 AD 青少年及重度 AD 成人病人之財務影響約為第一年新增 0.49 億元至第五年新增 0.99 億元。

（四）總結

建議者建議擴增本品給付於三個適應症，包括僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及異位性皮膚炎，因此本報告分別就三個適應症的財務影響評估彙整如表六。

1. 僵直性脊椎炎 (AS)

本報告與建議者的財務影響評估主要差異為每人每年藥費之估計，建議者參考仿單估計每人每年藥費，本報告考量部份取代藥品因有起始劑量及維持劑量之給藥頻率差異而不易預估，故參考 2020 年健保資料庫分析結果，將本品與其他生物製劑的平均每人每年用量占仿單建議用法用量之比例（約 7 成）進行藥費估計，導致整體財務影響的節省幅度縮小。

2. 乾癬性關節炎 (PsA)

本報告與建議者的財務影響評估主要差異為取代藥品設定，建議者假設本品會取代所有健保收載之生物製劑，在多數健保生物製劑估計之每人每年藥費高於本品下，建議者之財務影響評估為節省；而本報告參考臨床專家意見，考量藥理作用機轉與給藥途徑，認為本品主要取代與本品同為 JAK 抑制劑的 tofacitinib，按現行健保支付價，本品的每日藥費略高於 tofacitinib，因此財務影響推估預期不會節省。

3. 異位性皮膚炎 (AD)

本報告與建議者的財務影響評估主要差異為青少年的本品臨床地位設定，建議者設定本品會取代部分 dupilumab 市場，然而本報告參考 2021 年 10 月共同擬訂會議藥品部分會議記錄陳述，dupilumab 是否擴增於中重度 AD 青少年仍需經藥品專家會議確認後再提下次會議討論，且經查 dupilumab 確實尚未給付於 AD 青少年病人，故本報告認為本品之臨床地位應屬新增關係。另外，建議者提及本品將以第 13 節皮膚科製劑 13.17 建議本品擴增給付於 AD，然而該給付規定尚無青少年部分下，本報告主要參考 2021 年 10 月共同擬訂會議藥品部分會議資料「含 dupilumab 成分藥品（如 Dupixent®）給付修訂案及新增新品 200mg」案中健保署財務評估內容進行估計，使財務影響評估結果具有不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表六、建議者與本報告之財務影響評估彙整表

項目	建議者推估 (2023 年至 2027 年)	HTA 推估 (2023 年至 2027 年)
僵直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis, 簡稱 AS)		
本品使用人數	700 人至 2,700 人	620 人至 2,510 人
本品年度藥費	2.14 億元至 8.20 億元	1.37 億元至 5.58 億元
原情境年度藥費	24.45 億元至 31.38 億元	14.54 億元至 19.39 億元
新情境年度藥費	24.08 億元至 30.06 億元	14.35 億元至 18.82 億元
財務影響	節省 0.37 億元至節省 1.33 億元	節省 0.19 億元至節省 0.57 億元
乾癬性關節炎 (Psoriatic arthritis, 簡稱 PsA)		
本品使用人數	340 人至 1,470 人	170 人至 1,000 人
本品年度藥費	1.04 億元至 4.52 億元	0.35 億元至 2.11 億元
原情境年度藥費	8.01 億元至 11.21 億元	2.29 億元至 4.59 億元
新情境年度藥費	7.82 億元至 10.40 億元	2.30 億元至 4.63 億元
財務影響	節省 0.19 億元至節省 0.80 億元	新增 70 萬元至新增 400 萬元
異位性皮膚炎 (Atopic Dermatitis, 簡稱 AD)		
本品使用人數	30 人至 200 人 青少年：10 人至 70 人 成人：20 人至 120 人	210 人至 610 人 青少年：160 人至 310 人 成人：60 人至 300 人
本品年度藥費	0.14 億元至 0.87 億元 青少年：0.03 億元至 0.22 億元 成人：0.11 億元至 0.65 億元	0.78 億元至 2.55 億元 青少年：0.48 億元至 0.94 億元 成人：0.30 億元至 1.60 億元
原情境年度藥費	1.26 億元至 1.97 億元 青少年：0.48 億元至 0.78 億元 成人：0.78 億元至 1.19 億元	2.22 億元至 3.11 億元 青少年：新增關係，無原情境藥費 成人：2.22 億元至 3.11 億元
新情境年度藥費	1.25 億元至 1.89 億元 青少年：0.46 億元至 0.65 億元 成人：0.79 億元至 1.24 億元	2.71 億元至 4.10 億元 青少年：0.48 億元至 0.94 億元 成人：2.22 億元至 3.16 億元
財務影響	節省 100 萬元至節省 800 萬元 青少年：節省 180 萬元至節省 1,300 萬元 成人：新增 80 萬元至新增 500 萬元	新增 0.49 億元至新增 0.99 億元 青少年：新增 0.48 億元至新增 0.94 億元 成人：新增 80 萬元至新增 480 萬元
三個適應症加總之財務影響		
財務影響	節省 0.57 億元至節省 2.21 億元	新增 0.31 億元至新增 0.46 億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，建議擴增本案三項適應症之給付範圍並調降本品支付價格。因本報告評估期間，dupilumab 尚未擴增給付於中重度異位性皮膚炎（AD）青少年病人群，業經 2022 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議決議，同意 dupilumab 擴增給付及調降 dupilumab 支付價，且給付修訂已於 2022 年 8 月 1 日開始實施，據此，本報告調整本品於中重度異位性皮膚炎青少年病人之臨床地位設定，由新增關係調整為取代關係（取代 dupilumab 藥品），並參考給付規定將「接受光照“或”免疫調節劑治療比例」更新為「接受光照“及”免疫調節劑治療比例」推估異位性皮膚炎之本品使用人數約為第一年 180 人至第五年 450 人；另外，本品以健保署建議之價格，重新評估本品擴增給付至本案三項適應症之財務影響為第一年約節省 0.75 億元至第五年約節省 2.29 億元。

全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 59 次會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 12 月共同擬訂會議決議，本品之藥價調降至合理之範圍，始同意擴增給付範圍，依該共擬會議決議，健保署與建議者協商本品支付價。據此，本報告依更新之建議支付價，重新評估本品擴增給付至本案三項適應症之財務影響為第一年約節省 0.53 億元至第五年約節省 1.41 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Public Summary Document - Upadacitinib (Rinvoq®): (ankylosing spondylitis) - March 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/upadacitinib-ankylosing-spondylitis-tablet-15-mg-rinvoq>. Accessed Jan 22, 2022.
2. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - upadacitinib Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/upadacitinib-0>. Accessed Jan 22, 2022.
3. Public Summary Document - Upadacitinib (Rinvoq®) (severe psoriatic arthritis) - March 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/upadacitinib-severe-psoriatic-arthritis-tablet-15-mg>. Accessed Jan 22, 2022.
4. Upadacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [TA768]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta768>. Accessed Jan 22, 2022.
5. Public Summary Document - Upadacitinib (Rinvoq®) - July 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/upadacitinib-tablet-15-mg-tablet-30-mg-rinvoq>. Accessed Jan 22, 2022.
6. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 51 次會議會議資料. <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xNDc5MjUv56ysNTHmrKHol6Xlk4HlhbHmk6zmnIPorbDos4fmlpkucGRm&n=56ysNTHmrKHol6Xlk4HlhbHmk6zmnIPorbDos4fmlpkucGRm&ico%20=.pdf>. Accessed Feb. 27, 2022.
7. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clinical and experimental dermatology* 2007; 32(1): 28-33.
8. 財團法人醫藥品查驗中心. 杜避炎注射劑 300 毫克(DUPIXENT solution for injection 300mg) 醫療科技評估報告. https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2019%E5%B9%B4/135_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%885_Dupixent.p

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- df. Published 2018. Accessed Feb 27, 2022.
9. Fernández-Guarino M, Aboin-Gonzalez S, Barchino L, Velazquez D, Arsuaga C, Lázaro P. Treatment of moderate and severe adult chronic atopic dermatitis with narrow-band UVB and the combination of narrow-band UVB/UVA phototherapy. *Dermatologic therapy* 2016; 29(1): 19-23.
 10. Cho Y-T, Hsieh W-T, Chan TC, Tang C-H, Chu C-Y. Prevalence of baseline comorbidities in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *JAAD International* 2020; 1(1): 50-58.