

全民健康保險藥事小組會議參考資料

喜達諾注射液(Stelara Solution for Injection)

醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Stelara Solution for Injection	成分	Ustekinumab
廠商名稱	嬌生股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	Ustekinumab 45 mg/0.5mL		
廠商申請適應症	Stelara™適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(18歲(含)以上)。		
衛生署許可適應症	同上。		
廠商建議療程	於第0週及第四週投予（即第一週及第五週的第一天），然後每12週注射一次		
廠商提出給付限制	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>比照 etanercept 之現行給付規範：「用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者」。</u> 需經事前審查核准後使用。另依據仿單建議給藥及回診時間，廠商提出之建議給付規範請如廠商送審資料之附件14.1。		
廠商送審需求與主張	1. “First in Class”; 2. 具直接比較 (head to head) 臨床試驗且證實 Stelara 療效顯著較目前最佳常用藥物佳 (significantly superior); 3. 使用上方便性大幅提升		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

1. 核價參考品：本品申請為第一類新藥，若委員認定本品可屬突破創新新藥，則不需核價參考品，但建議療效參考品為 etanercept。若認定為非突破創新新藥，則建議以 Enbrel 為主要核價參考品。Humira 為次要核價參考品。
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：請參見下表二。
3. 相對療效：
 - 本品與 etanercept (前 12 週每週 2 次 50 毫克) 有一項在歐洲與北美進行之第三期、多中心、平行隨機對照試驗 (ACCEPT)。
 - 主要療效部份：ustekinumab 45 毫克、90 毫克和 etanercept 組，第 12 週時至少達到 PASI 75 的病人比率分別為 67.5%、73.8% 和 56.8% (ustekinumab 45 毫克和 90 毫克與 etanercept 組相比，均具統計顯著意義)。
 - 次要療效指標：
 - ustekinumab 45 毫克、90 毫克和 etanercept 組，第 12 週時至少達到 PASI 90 的病人比率分別為 36.4%、44.7% 和 23.1%。
 - 第 12 週時醫師整體性評估 (PGA)，分數 1 分以下 (正常或極輕微) 的病人，在 ustekinumab 顯著較高。
 - 對於接受 45 毫克 ustekinumab 的病人，疾病復發時間的中位數為 14.4 週，接受 90 毫克 ustekinumab 的病人為 18.1 週，接受 etanercept 的為 7.3 週。乾癬復發後再次接受 ustekinumab 治療的 633 名病人中，有 534 名 (84.4%) 病人於再治療後 12 週內的醫師整體性評估分數為 0 到 2 分。
 - ACCEPT 試驗沒有收集 DLQI 及其他健康品質相關證據資料。
4. 相對安全性：ACCEPT 試驗中，ustekinumab 45 毫克組、90 毫克組和 etanercept 組有一或多個不良事件的比率分別為 66.0%、68.3% 和 69.5%。病人有嚴重不良事件的比率分別為 1.9%、1.2% 和 1.2%。
5. 成本效益：廠商遞送了一項以採英國 NICE 所用評估模式為基本架構，綜合國際療效資料以及台灣治療成本資料進行之分析。
6. 健保財務衝擊：以本品申請價以每次使用 45mg 計算每年所需藥費，稍高於已給付的 etanercept 或 adalimumab，在相同給付條件下，以本品取代現有藥品將會增加健保的財務負擔。由於健保開始給付生物製劑藥品用於治療乾癬病人的期間仍短，接

受治療病人數仍呈現快速增加的趨勢，因此對於預估未來可能接受治療病人數的不確定性高。廠商估計未來每年約 370 到 660 位病人接受治療，所需本品藥品費用由開始給付第一年約 1.5 億元增加到第五年約 3 億元，應屬可能的範圍。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料 [1-4]

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2
商品名	Stelara Solution for Injection	Enbrel 25 mg, solution for injection, pre-filled syringe	Humira 40 mg, solution for injection, pre-filled syringe
主成份/含量	Ustekinumab 45mg/0.5mL	Etanercept 25mg/mL	Adalimumab 50mg/mL, 800mcl
劑型/包裝	預充填式針筒	1. 凍晶注射劑 25mg/mL 2. 針筒裝注射劑 (pre-filled syringe) 25mg/mL	針筒裝注射劑
ATC 碼	L04AC05	L04AB01	L04AB04
衛生署 許可適應症	Stelara™ 適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者 (18 歲(含)以上)。	適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物(即 DMARDs，例如 methotrexate) 無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。也適用於先前未使用 methotrexate 治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。治療活動性僵直性脊椎炎。適用於對其他全身性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 或光化療法(PUVA))無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。適用於對其他全身性治療或光化療法無法有效控制或無法耐受之 8 歲以上兒童及青少年的重度乾	類風濕性關節炎：Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人病患，可減輕症狀與徵兆(包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。乾癬性關節炎：適用於對疾病緩解型抗風濕藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或 DMARDs 藥物併用。僵直性脊椎炎：適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的病患之症狀與徵兆。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

		癬。	持臨床緩解。Humira 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。乾癬：對其他全身性治療，包括 cyclosporine、methotrexate 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。
健保給付條件	-	第8章 免疫製劑 Immunologic agents 8.2.4.6. Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) (98/11/1、100/7/1)：用於乾癬治療部分	第8章 免疫製劑 Immunologic agents 8.2.4.6. Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) (98/11/1、100/7/1)：用於乾癬治療部分
健保給付價	廠商申請價請參見申請書	4,275 元/25mg	16,005 元/40 mg
仿單建議劑量與用法	(1) 起始劑量： 於開始時及4週後投予45毫克，然後每12週投予的45毫克（新病人第一年共5針；臨床使用上第一針注射日定為第1週第1天，則注射日期為第1、5、17、29、41週的第1天注射； 維持劑量：每12週投予45毫克（維持期每年平均4.3333針(52週/12週) (2) 最大劑量： 絕大多數病人（體重在 100 公斤以內）使用 45 毫克；僅特殊狀況下建議使用 90 毫克（超過 100 公斤的病	前12週時，每次給予50毫克，每週兩次，之後每次以皮下注射的方式投予25毫克	每隔一週一次，每次以皮下注射的方式投予40毫克或每週一次，每次以皮下注射的方式投予40毫克 (not receiving concomitant methotrexate)

	人)		
療程	慢性病長期使用	同左	同左
每年 花費	47 萬~59 萬	約 40 萬~55 萬	約 42 萬~43 萬

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH [5]	<p>評估日期：2009年6月17日，加拿大專家藥物諮詢委員會 (CEDAC) 建議將ustekinumab納入給付，用於治療符合下列所有條件的嚴重且影響功能的乾癬 (severe, debilitating psoriasis) 病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 體表面積 (body surface area) 覆蓋超過10%，以及/或有明顯症狀在臉部、手、腳或生殖器官等部位。 2. 對methotrexate及cyclosporine無效或有禁忌症或無法耐受。 3. 對照光治療 (phototherapy) 無效或無法耐受或無法接受治療。 <p>Ustekinumab 45mg在開始使用時應在第0、第4及第16週分別給藥。病人對於ustekinumab的治療反應 (response) 應在第四次給藥前做評估，而後的給藥應僅提供給具有治療反應者。</p>
澳洲 PBAC [6]	<p>PBAC 建議將 ustekinumab 納入 PBS 用以治療嚴重慢性斑塊型乾癬 (severe chronic plaque psoriasis)。</p>
英國 NICE	<p>2009年9月，NICE technology appraisal guidance: TA 180 - Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis，摘要如下 [7]：</p> <p>1.1 Ustekinumab (Stelara) 建議做為符合下列條件之斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 成人病人之治療選擇。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 疾病屬嚴重且其乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) 達10分或以上，皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 高於10分。 • 此乾癬病人對包含ciclosporin、methotrexate、PUVA (psoralen及 long-wave ultraviolet radiation) 等標準之全身性治療無效或有禁忌症或無法耐受。 • 藥廠以與45mg單針相同之價格提供90mg藥品給體重超過100公斤的病人。 <p>1.2 在開始治療16週後，無法達到療效反應的ustekinumab治療應該中止。</p>

【喜達諾注射液】醫藥科技評估報告

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 100 年 10 月 3 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心(醫藥科技評估組)受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估(包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等)科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告(以下稱本報告)，以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、 疾病治療現況 [8]

乾癬是一種多基因遺傳的發炎疾病 [8]，主要是先天性免疫調節異常及表皮內在調控失調，引起表皮增生、血管擴張及大量皮屑現象，雖然真正發病原因至今仍不十分清楚，但乾癬與先天體質有關，受到後天的內外環境刺激、誘發免疫反應後，引起皮膚過度增生及分化不良，以致不斷迅速脫皮的一種皮膚病[8, 9]。乾癬與人類的白血球抗原有關，主要是一種特殊的內在傷口癒合性狀，其作用機轉為皮膚經刺激後產生腫瘤壞死因子及一氧化氮，使免疫細胞產生第12及23型介白素，從而使T細胞分化成Th1與Th17型，並分別產生三種干擾素、第二型介白質及其他物質，引起發炎現象;以及第17型與第22型介白質，引發表皮生長速度增加，且分化異常，並產生表皮殺菌蛋白增加，而這些發炎物質則共同作用於表皮細胞，使其產生更多發炎物質，如第八介型白質，引起血管增生及擴張並吸引中

性白血球堆積，而產生臨床症狀[8]。

根據病人的皮膚表現，通常可將乾癬分為：尋常型 (vulgaris) 或慢性斑塊型乾癬 (chronic plaque psoriasis)、紅皮症型 (erythrodermic)、點滴型 (guttate)、膿皰型 (pustular) 四種常見類型；其中，以尋常型為乾癬最常見的一種類型 [8, 10]。

乾癬的罹患率依不同國家的報告，乾癬人口由0.1%至3.0%[10]；如挪威的盛行率為4.8%[10]。在國內，根據2006年的健保資料庫統計，一年間有51,800人因乾癬就醫，年盛行率為0.226% [8]。

乾癬範圍及嚴重度指標 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) [8]

PASI是1978年Fredriksson及Pettersson為計算etretinate治療乾癬所設計的乾癬範圍及嚴重度指標 (Psoriasis Area and Severity Index) [8]，將頭 (h)、上肢 (u)、下肢 (l)及軀幹 (t)分別以0.1, 0.2, 0.4, 0.3的權值，計綜合計算其病變所占體表面積，以及皮膚發紅 (redness)、增厚 (thickness) 與脫屑 (scaling) 的嚴重程度，總計為0-72分。至於體表面積的計算，一般採用手掌當作體表1%，但實際計算後發現單獨計算手掌，其實在男、女分別只有體表的0.76%及0.70%，應該將整個手算進去才是1%，但為了臨床收案方便，一般仍為掌心記為1%，或是將掌心合併到近端指節及大拇指當作1% [8]。

$$\text{PASI} = 0.1(R_h + T_h + S_h)A_h + 0.2(R_u + T_u + S_u)A_u + 0.3(R_t + T_t + S_t)A_t + 0.4(R_l + T_l + S_l)A_l \quad [8]$$

乾癬治療 [8, 11]

目前大致可分為外用(包括浸泡)、口服藥、照光及生物製劑注射四大主流[8]，但往往合併使用 (combination therapy)，尤其是以口服藥及照光治療交替進行，以減少副作用，稱為交替療法 (rotational therapy) [8]。一般的治療大都優先使用外用藥，如果範圍較廣或疾病不穩定時，才採用照光療法、口服療法或生物製劑注射。其中，生物製劑注射包括：Enbrel (恩博)、Amevive (艾默非)、Humira (復邁)、Remicade (英夫利昔)、Stelara (喜達諾)、Simponi (欣普尼) [8, 11]。

至今美國已核准五種生物製劑治療乾癬，依核准的時間依序是alefacept、efalizumab (已下市)、etanercept、adalimumab、ustekinumab。Enbrel (恩博) 及 Humira (復邁) 是目前國內正式上市的治療乾癬生物製劑，相關健保給付規定請見附錄一 [4, 8]。

本申請藥品ustekinumab (CNTOI275)，於加拿大、歐盟、澳洲、美國都陸續

核准，亞洲的新加坡、香港也已上市 [8]。Ustekinumab為人類IgG1k單株抗體，藉由抑制Th17細胞相關的IL-12及IL-23而達到治療乾癬的目的 [8]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. Ustekinumab 其 ATC code 為 L04AC05 (L04AC Interleukin inhibitors) [3]，而查無與本申請藥品 ATC code 前五碼相同且健保已給付之藥品 [12]。
2. 於行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁，於適應症（藥品）以關鍵字「重度乾癬」查詢，共有 10 筆藥品，排除軟膏劑型，其它共有六筆，包括： Etanercept 25mg, 50mg 之注射劑及針筒裝注射劑及 Adalimumab 40mg 之注射劑及針筒裝注射劑 [12]。
3. 現行健保相關藥品給付規定，請參考附錄一[4]。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	2009 年 6 月 17 日
澳洲 PBAC	2009 年 11 月
英國 NICE	2009 年 9 月
其他	Cochrane/PubMed/Embase/CEPS

（一）加拿大 (CADTH) [5]

1. 評估日期：2009 年 6 月 17 日
加拿大專家藥物諮詢委員會 (CEDAC) 建議將ustekinumab納入給付，用於治療符合下列所有條件的嚴重且影響功能的乾癬 (severe, debilitating psoriasis) 病人：
 - I. 體表面積 (body surface area) 覆蓋超過10%，以及/或有明顯症狀在臉部、手、腳或生殖器官等部位。
 - II. 對methotrexate及cyclosporine無效或其禁忌症或無法耐受。
 - III. 對照光治療 (phototherapy) 無效或無法耐受或無法接受治療。

2. Ustekinumab 45mg在開始使用時應在第0、第4及第16週分別給藥。病人對於ustekinumab的治療反應 (response) 應在第四次給藥前做評估，而後的給藥應僅提供給具有治療反應者。
3. 治療反應 (response) 的評估標準為病人達到乾癬範圍及嚴重度指標至少改善75% (PASI 75)，或病人達到PASI分數改善至少50% (PASI 50) 並有皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index) 超過5分的改善，或在臉部、手、腳或生殖器官部位的體表面積有顯著降低[5]。
4. 建議的理由(Reasons for the Recommendation) [5]：
 - I. 兩項雙盲、隨機分派的臨床試驗結果顯示，ustekinumab相較安慰劑在統計上有顯著較高的病患PASI 75與PASI 100反應率，並且亦可顯著改善病患生活品質。在第三項隨機分派試驗中，ustekinumab相較etanercept在統計上有顯著更高的PASI 75與PASI 100反應率。
 - II. 在兩個隨機分派試驗中，病人的評估均在接受第三次給藥後進行，而未達治療反應的病人則在接受第四次給藥前即中止治療。因此並無「無反應者」在第三次給藥後對第四次給藥的反應資料。
 - III. 在所建議的每12週投予45mg的維持劑量下，ustekinumab的每年治療成本與adalimumab和etanercept相似。

(二) 澳洲 (PBAC)[6]

1. 審核日期：2009年11月
2. 建議事項與理由：

PBAC建議將ustekinumab納入PBS用以治療嚴重慢性斑塊型乾癬 (severe chronic plaque psoriasis)。此乃根據以etanercept作為主要對照品進行成本效果分析 (cost-effectiveness) 之結果。PBAC同意ustekinumab因屬新作用機轉 (novel mode of action)，可作為新的治療選擇。

3. PBAC同意以etanercept作為主要比較藥品 (main comparator)，而adalimumab和infliximab為適當的次要比較藥品 (secondary comparators)。
4. PBAC認為，根據直接及間接比較之結果，顯示以ustekinumab治療而達到PASI 75反應的病人較etanercept治療顯著較多。
5. PBAC注意到在直接隨機分派試驗 (ACCEPT) 中比較ustekinumab與etanercept 100 mg/week，etanercept使用的劑量是目前PBS給付劑量的兩倍，即對照品為高劑量etanercept。分析顯示：當病人根據藥品說明書之建議劑量 (即體重小於100公斤，使用45 mg；大於100公斤，使用90mg)接受ustekinumab治療時，與etanercept組相比，這些病人在第12週的PASI 75反應皆達統計上顯

著差異。

6. 因先前全身性治療失敗 (previous systemic therapies) 而符合PBS給付標準族群的病人，當病人以90mg而非45 mg之ustekinumab治療時，達到PASI 75反應的比率在統計上顯著較高 (ITT族群，非根據體重給藥)。
7. PBAC同意，根據廠商送審時提供的支持性數據，ustekinumab在第12週的療效比每週給予50 mg的etanercept更好 (more effective)，相對安全性也不差於 (no worse) 比較藥品。不過，由於現有數據不對等，無法呈現統計分析的結果並進而確認，關於ustekinumab在24週以後的療效與相對安全性優於infliximab的說法PBAC不予接受。由於infliximab和etanercept安全性的最長追蹤期為52週，因此也無從得知ustekinumab、etanercept和infliximab三者間長期安全性數據的評估。

(三) 英國 [7]

1. 2009年9月，NICE technology appraisal guidance: TA 180 - Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis，摘要如下 [7]：

- (1) Ustekinumab (Stelara) 建議做為符合下列條件之斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 成人病人之治療選擇。

- I. 疾病屬嚴重且其乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) 達10分或以上，皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 高於10分。
- II. 此乾癬病人對包含ciclosporin、methotrexate、PUVA (psoralen及long-wave ultraviolet radiation) 等標準之全身性治療無效或有禁忌症或無法耐受。
- III. 藥廠以與45mg相同之價格提供90mg藥品給體重超過100公斤的病人。

- (2) 在開始治療16週後，無法達到療效反應的ustekinumab治療應該中止。治療反應 (adequate response) 定義為如下其中之一：

- I. 從治療開始後PASI指數有75%的改善，或
- II. 從治療開始後PASI指數有50%的改善，並且在DLQI指數有5分的降低。

- (3) 當使用DLQI時，醫療專業人員應考量身體 (physical)、感覺 (sensory) 或學習

失能 (learning disabilities) 或溝通障礙 (communication difficulties) 等可能影響病人評估之因子，並進行適度調整。

2. The technology

Ustekinumab 已取得英國上市許可，適應症為「用於對其他全身療法，如 ciclosporin、methotrexate 和 PUVA，沒有反應、禁用或不能耐受的成年人，治療其中度到重度乾癬」。體重 100 公斤以下病人的建議劑量為 45mg，超過 100 公斤病人的建議劑量則為 90mg。第 0 週時皮下注射 ustekinumab 的初始劑量為 45mg，第 4 週接著再次注射相同劑量，之後每 12 週接受一次相同劑量。

2.1 廠商申請案 (the manufacturer's submission)

2.1.1 廠商申請案中比較 ustekinumab 與 adalimumab、efalizumab、etanercept、infliximab 和支持療法。考慮 etanercept 的三種劑量：

- I. 每週2次間歇給藥25毫克，這是「Etanercept和efalizumab用於治療乾癬病患」的建議 (NICE 技術評估指南103 [TA103])、
- II. 每週2次連續給藥25毫克、
- III. 前12週每週2次50毫克，之後降至每週25毫克。

2.1.2 廠商申請案中的臨床結果包含乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) 和皮膚病生活品質指數 (DLQI) 評分的改進。

2.1.3 PASI 評分依照受影響的體表面積和程度、脫屑 (scaliness)、增厚 (thickness) 和斑塊發紅 (redness of plaques) 測量疾病嚴重程度，評分範圍為 0-72 分。DLQI 評分量測疾病特定的生活品質 (disease specific quality of life)，評分範圍為 0-30分。中度至重度乾癬定義為PASI 10分以上和 DLQI超過10分。

2.1.2 廠商的報告包括三個隨機對照試驗 (RCTs) 的證據：

- I. PHOENIX-1 (n = 766，5年期)，第三期，多中心，平行隨機雙盲，安慰劑對照試驗，於美國、加拿大和比利時進行。
- II. PHOENIX-2 (n = 1230，5年期)，第三期，多中心，平行隨機雙盲，安慰劑對照試驗，於歐洲和北美進行。
- III. ACCEPT試驗 (n = 903，64週)，第三期，多中心，平行隨機對照試驗，於歐洲和北美進行。比較ustekinumab 與 etanercept (前12週每週2次50毫克)。

2.1.3 每個隨機對照試驗都研究2種ustekinumab劑量 (45毫克和90毫克)，不考慮

病人體重而隨機分派到各治療組。

2.1.4 為反映ustekinumab許可的劑量，廠商提出兩種分析：

2.1.4.1 第一個分析使用所有參加臨床試驗病患的資料，包括非上市許可劑量（即，病人體重100公斤或100公斤以下卻使用ustekinumab 90毫克和體重超過100公斤卻使用ustekinumab 45毫克的病人）。

2.1.4.2 第二個分析是次群體分析，包括根據上市許可劑量使用ustekinumab的病人資料（根據體重調整劑量，病患體重100公斤以下使用45毫克，體重超過100公斤則使用90毫克）。

2.2 這三個隨機對照試驗資料的主要療效指標（PASI 75）結果顯示：

2.2.1 以ustekinumab治療的病人，PASI評分降低75%或更多的病人比率統計上顯著高於接受安慰劑的病患。

2.2.2 PHOENIX 1 試驗中，ustekinumab 45毫克、90毫克和安慰劑組中，第12週時至少達到 PASI 75的病人比率分別為 67%、66% 和3%（兩組ustekinumab相較於安慰劑組其 $P < 0.001$ ）。

2.2.3 在PHOENIX 2試驗中，ustekinumab 45毫克、90毫克和安慰劑組中，該比率則分別為 67%、76% 和 4% ($P < 0.001$)。

2.2.4 在ACCEPT 試驗中，ustekinumab 45毫克、90毫克和etanercept 組中，第12週時至少達到PASI 75的病患比率分別為68%、74% 和57%（ustekinumab 45毫克和90 毫克與etanercept組相比，分別 $p = 0.012$ 和 $p < 0.001$ ）。

2.3 這三個隨機對照試驗資料的次要療效指標（secondary outcomes）結果：

2.3.1 與安慰劑組相比，ustekinumab組的次要療效指標都有統計顯著的改善，如醫師整體評估（physician's global assessment, PGA）評分，DLQI 評分和其他與健康相關的生活品質評分。

2.3.2 在PHOENIX-1 試驗中，第12週時DLQI評分的平均變化在45毫克ustekinumab組為(-8.0)，在ustekinumab 90毫克組為(-8.7)，在安慰劑組為-0.6（兩種ustekinumab劑量組與安慰劑組相比的 $P < 0.001$ ）。

2.3.3 在PHOENIX-2試驗中，第12週時DLQI評分的平均變化值分別為(-9.3)、(-10.0) 和 (-0.5)（兩種ustekinumab劑量組與安慰劑組相比的 $P < 0.001$ ）。

2.3.4 ACCEPT 試驗沒有收集 DLQI 資料。

2.4 臨床試驗資料顯示，對體重超過100公斤的病人來說，ustekinumab 90毫克比45毫克更有效。例如，在 PHOENIX-1 試驗中，超過 100公斤且使用ustekinumab 90毫克的病人中，69%在12週達到PASI 75，而使用 ustekinumab 45毫克者只有54%達到。在PHOENIX-2試驗中，該比率分別為71%和49%。

2.5 廠商針對PHOENIX試驗的長期資料，納入依體重給藥的次群體分析。這些資料顯示，試驗雙盲隨機階段的PASI反應率可長期維持（maintained in the

longer term)。

- I. 在PHOENIX 1試驗中，24週時，ustekinumab 45毫克和90毫克組達到 PASI 75的病人比率分別為83% 和80%。
- II. 在PHOENIX 2試驗中，ustekinumab 45毫克和90毫克組在24週時達到 PASI 75的病人比率各為 80%。

2.6 PHOENIX 1試驗中，ustekinumab 45毫克組、90毫克組和安慰劑組有一或多個不良事件 (adverse events) 的比率分別為57.3%、51.4% 和 47.8%。有嚴重不良事件 (serious adverse events) 的病人比率分別為 0.8%、1.6% 和0.8%。

- I. PHOENIX 2試驗的不良事件率與PHOENIX 1試驗相當。
- II. ACCEPT試驗中，ustekinumab 45毫克組、90毫克組和etanercept 組有一或多個不良事件的比率分別為 66.0%、68.3% 和 69.5%。病人有嚴重不良事件的比率分別為 1.9%、1.2% 和 1.2%。

2.7 廠商以交錯療效比較法 (mixed treatment comparison, MTC) 比較 ustekinumab 與其他生物製劑 (即adalimumab、efalizumab、infliximab、etanercept)。這項交錯比較包含來自直接比較生物製劑的試驗資料，以及以安慰劑組為各試驗之共同因子 (common factor) 的間接比較資料。廠商提供的資料來自3個ustekinumab隨機對照試驗、3個比較adalimumab和安慰劑的隨機對照試驗、5 個比較efalizumab與安慰劑、5個比較etanercept與安慰劑、4 個比較infliximab與安慰劑。

此 MTC 的結果顯示，

- I. 45毫克ustekinumab組達到PASI 75的平均機率 (mean probabilities) 為 69% (95%信賴區間 [CI] 為 62% to 75%)；

該平均機率在其他組的數字如下列：

- II. 在ustekinumab 90毫克組為 74% (95% CI: 68% to 80%)，
- III. 在adalimumab組為 58% (95% CI: 49% to 68%)，
在infliximab組為 80% (95% CI: 70% to 87%)，
- IV. 在etanercept 25毫克組為 39% (95% CI: 30% to 48%)，
- V. 在etanercept 50毫克組為 52% (95% CI: 45% to 59%)，在efalizumab組為 26% (95% CI: 21% to 32%)，
- VI. 在支持療法組為 4% (95% CI: 3% to 4%)。

3. 證據考量 (consideration of the evidence)

NICE在臨床效果 (clinical effectiveness)方面的考量摘要如下：

- 3.1 委員會討論在嚴重斑塊乾癬的治療中ustekinumab的可能角色。委員會由臨床專家的說明得知：因為生物製劑療法的可及性增加，使得因乾癬而住院的人數大幅減少。然而，委員會也由臨床專家處得知：對腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑 (即adalimumab、infliximab和etanercept) 沒有適當反應 (not respond adequately) 的乾癬病人，目前無有效治療方法。此外，禁用腫瘤壞死因子抑制劑的病人停用efalizumab後沒有治療方案，如患有心臟衰竭或脫髓鞘性疾病 (demyelinating disease) 病人。委員會指出，ustekinumab的作用機制與腫瘤壞死因子抑制劑不同。委員會並由臨床專家得知，其對乾癬可能有特定作用機制。委員會了解乾癬病人和醫師可能認為ustekinumab有其價值。
- 3.2 臨床專家和病患專家表示，因為4週後ustekinumab就只需每12週皮下注射一次，所以，ustekinumab可能比其他生物製劑更易於使用。病人可於定期回診時注射藥物。病患專家告知委員會，雖然注射頻率較低會比較好，但是病人一般對注射頻率沒有意見。委員會接受 ustekinumab用藥次數少、可於例行回診給藥、有助於遵醫囑性。
- 3.3 臨床專家告訴委員會，ustekinumab是一種新藥，其使用人數遠低於其他生物製劑，因此，其長期安全性尚未確定。因此，專家認為，與現有治療方法相比，剛開始使用此種藥品時，須更謹慎為之。委員會還聽取臨床專家和病患專家意見，他們表示：嚴重乾癬病患往往被充分告知藥物安全性，並能於治療前考慮效益和風險。
- 3.4 委員會認為，廠商送審文件中列出的隨機對照試驗，證實對中度至重度乾癬病人，ustekinumab與安慰劑相比的臨床效果。委員會還認為，ustekinumab 已被證明於臨床上比etanercept更有效 (more clinically effective)。但是，委員會指出，比較試驗中etanercept的劑量與目前TA103的建議不同。委員會知道臨床試驗的納入標準，可代表臨床上考慮使用生物製劑的乾癬病人。
- 3.5 委員會指出，廠商已進行交錯療效比較 (MTC)，意在比較ustekinumab和乾癬治療現有的所有替代生物製劑。委員會注意到廠商已經完成兩個分析：一個是分析依隨機分派方式的所有病人資料，另一個分析的是依體重給藥之資料。委員會指出，兩分析結果都顯示，與etanercept或adalimumab相比，ustekinumab治療後的反應機率較高，但與infliximab相比，反應機率則較低。
- 3.6 委員會討論發布評價諮詢文件 (appraisal consultation document, ACD) 後所得到的諮詢意見，這些意見顯示：MTC 低估adalimumab的療效，因為可能排除相關的結果資料，而且納入含嚴重度較輕之乾癬病人的一個試驗。此外，委員會討論完成這個分析時的不確定性，以及這個分析如何與之前評價中使

用過的分析相比。委員會也考量到依體重給藥的分析可能沒有維持隨機分派。委員會認知這些關於MTC的議題，並將其納入決策。

3.7 委員會考慮ustekinumab的適當比較品 (appropriate comparator) 應是連續或間歇使用etanercept。後者是TA103指定的，也列於etanercept的上市許可中。委員會聽取臨床專家意見，專家表示乾癬的生物製劑療法，包括 etanercept，在臨床上通常連續使用，不過如果病人持續緩解則可能中斷治療。委員會獲悉，停用治療時需謹慎，因為病人病情可能迅速惡化，後來可能無法完全控制其疾病。委員會聽取臨床專家的意見：ustekinumab可以類似於其他生物製劑的方式使用之。委員會認識到etanercept在臨床上的使用方式有變異，諮詢ACD時得到一個意見表示：etanercept 通常為間歇給藥，只有在需要時才考慮持續給藥 (etanercept is usually given intermittently and only given continuously when required)。

3.8 委員會知道臨床專家曾指出，ustekinumab可用於對其他生物製劑反應不足的乾癬病人。也了解，英國皮膚病協會的正在制訂的準則，可能會建議此類生物製劑療法的先後使用順序 (sequential use of such therapies)。委員會注意到有對於評價諮詢文件的意見，是建議腫瘤壞死因子抑制劑失敗後使用ustekinumab。但是，委員會沒有收到於其他生物製劑療法反應不足後使用ustekinumab的證據。委員會指出，兩個PHOENIX 試驗中共有 40-50% 的病人先前有接受生物製劑療法，但在使用ustekinumab前，其乾癬不一定對這些生物製劑反應不佳。此外，此次群體的資料並沒有被單獨列出。因此，委員會認為，不能對「ustekinumab用於對其他生物製劑沒有反應的乾癬病患」做出任何具體建議。但是，委員會認為以包括ustekinumab在內的生物製劑，相繼治療嚴重斑塊型乾癬的療效資料將是未來評估的一個重要部分。

(四) 其他

經以 ("ustekinumab"[Supplementary Concept] OR "ustekinumab"[All Fields]) AND ("double-blind method"[MeSH Terms] OR ("double-blind"[All Fields] AND "method"[All Fields]) OR "double-blind method"[All Fields] OR ("double"[All Fields] AND "blind"[All Fields]) OR "double blind"[All Fields]) AND randomised[All Fields]) 為搜尋策略，於2011年9月09日搜尋Cochrane/PubMed/Embase/CEPS等資料庫，針對「治療中至重度斑塊性乾癬成人患者」部分，有四篇主要的臨床試驗文獻 (包括：與etanercept之直接比較研究 [ACCEPT Study] [13]，及與安慰劑比較之研究 (PHOENIX 1 [14]、PHOENIX 2 [15]) 及在台灣/韓國進行之第三期臨床試

驗PEARL study [16]); 另外，關於ustekinumab可改善生活品質及對於工作生產力等影響部分，有三篇主要的研究報告 [17-19]; 另外，在藥品安全性部分，有一篇研究主要針對ustekinumab在心血管安全性的研究 [20]。以上相關研究報告，重點摘要如下：

1. Ustekinumab 和 etanercept 之直接比較試驗 (ACCEPT Study) [13]

此為隨機分派試驗，共收納 903 名中至重度的乾癬病患，以皮下注射的方式給予 45 毫克或 90 毫克的 ustekinumab (第 0 和第 4 週)，或高劑量的 etanercept (50 mg 每週兩次，持續 12 週)。主要療效指標是第 12 週時乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) 達到至少 75% 改善的病患比率；次要療效指標是根據醫師整體性評估，治療後屬於正常或極輕微的病患比率。評估者不知道分派治療的方式。第 12 週以後，再評估從 etanercept 改用 ustekinumab 後的療效與安全性。

試驗期間為 2007 年 3 月 26 日至 2009 年 1 月 15 日。

1.1 符合試驗資格的病人

需為成年人(至少 18 歲)、確診為斑塊型乾癬至少 6 個月、本身為光照療法或全身性治療的候選病患、乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) 在 12 分 (含) 以上 (分數從 0 到 72 分，分數愈高表示病情愈嚴重)、醫師整體性評估分數至少 3 分 (分數從 0 到 5 分，0 分表示無病，5 分表示病情嚴重)，以及在基期乾癬至少涵蓋 10% 的體表面積。其他的資格標準還有對至少一種治療乾癬的常規全身性藥物 (例如 methotrexate、cyclosporine 或 psoralen 搭配 UVA) 反應不全、耐受不良或有禁忌症，並且先前未曾接受 etanercept 或 ustekinumab 的治療。

1.2 排除條件

如果病人屬於非斑塊型乾癬 (亦即膿皰型乾癬 [pustular]、點狀乾癬 [guttate] 或紅皮症乾癬 [erythrodermic]) 或藥物誘發型乾癬、最近有嚴重感染或有慢性或復發性感染病史、或已知罹患惡性腫瘤疾病 (不包括曾接受治療之基底細胞、鱗狀細胞皮膚癌或子宮頸原位癌，且有 5 年以上沒有復發的跡象)，則不符合參與試驗的資格。病人在納入試驗前 4 週內不得接受常規全身性療法或光照療法、2 週內不得接受局部乾癬藥物、4 週或 5 個半衰期內不得接受試驗藥物 (視何者時間較長而定)，或是 3 個月或 5 個半衰期內不得接受生物製劑，視何者時間較長而定。

1.3 試驗設計

利用試驗單位和基期體重 (≤ 90 公斤或 ≥ 90 公斤) 逐層區分的方式，以調整隨機分派法將病患隨機地分派 (以 3 : 5 : 5 的比例) 到三個治療組別之一 (在第 0 和第 4 週給予 45 或 90 毫克的 ustekinumab，或每週給予 2 次 50 毫克的 etanercept 持續 12 週 [在本報告，之後稱作高劑量 etanercept])。在第 12 週對 etanercept 沒有反應 (亦即病患屬於中度、明顯或重度乾癬) 的病人，在第 16 和第 20 週給予 90 毫克的 ustekinumab，而對 ustekinumab 沒有反應的病人，則在第 16 週額外給予 1 劑 ustekinumab (圖 1)。初始治療後乾癬程度屬於正常、極輕微或輕度的所有病患，會自第 12 週起中斷治療；如果乾癬復發且在分類上屬於中度、明顯或重度，則以 ustekinumab 再度進行治療。雖然隨機分派至 ustekinumab 組的病患會接受兩次注射 (一次是 ustekinumab，一次是安慰劑)，以維持劑量的盲性，病人仍會得知他們所分派到的治療。除了負責調劑或注射試驗藥物的人以外，所有研究人員在整個試驗中均無法得知治療的分派方式。

	對照期		治療中斷	改藥與再治療	追蹤
	50 毫克 etanercept 每週 2 次			改用 90 毫克 ustekinumab	
隨機分派	45 毫克 ustekinumab 第 0 和第 4 週			以 45 毫克 ustekinumab 再治療	
	90 毫克 ustekinumab 第 0 和第 4 週			以 90 毫克 ustekinumab 再治療	
週數	0	12	16	44	64

圖 1. 試驗設計

隨機分派接受 ustekinumab 且第 12 週時醫師整體性評估分數在 3 分以上的病患，於第 16 週接受 1 劑額外的 ustekinumab，並不再作進一步的治療。

1.4 療效 (efficacy) 與安全性評估

療效評估包括 PASI 與醫師整體性評估。

1.4.1 PASI 分數的評分基礎，係指乾癬在頭部、軀幹、雙臂與雙腿的體表面積所涵蓋的範圍，以及形成鱗屑、發紅、斑塊型增厚的嚴重程度。

1.4.2 醫師整體性評估則在指定的時間點上反映乾癬病灶 (增厚、紅斑和脫屑) 的整體狀態。

1.4.3 安全性的評估，係以不良事件與常規的血液學與實驗室數值為評估依據。

1.5 結果

1.5.1 病患特性

為納入試驗而篩選的 1175 名病患中，有 903 名以 3：5：5 的比例，隨機地分派至三個治療組別之一：45 毫克 ustekinumab 組有 209 名、90 毫克 ustekinumab 組有 347 名，高劑量 etanercept 組有 347 名。三個治療組別之間，病人在基期的特性均十分接近 (表 1)。超過三分之二的病人為男性，平均年齡約 45 歲，乾癬的平均病史有 19 年。乾癬影響的平均體表面積約為 25%，PASI 平均分數約為 20。大約四分之一的病患曾有乾癬性關節炎的病史報告。絕大多數的病人之前曾使用過局部性藥物，超過 10% 的病患曾使用生物製劑。

變數	Etanercept 組 (N=347)	Ustekinumab 組	
		45 毫克 (N=209)	90 毫克 (N=347)
年齡 (年)	45.7±13.4	45.1±12.6	44.8±12.3
男性—人數(%)	246 (70.9)	133 (63.6)	234 (67.4)
體重 (公斤)	90.8±20.9	90.4±21.1	91.0±22.8
乾癬病史 (年)	18.8±12.1	18.9±11.8	18.7±11.8
體表涵蓋面積—%	23.8±13.9	26.7±17.8	26.1±17.6
乾癬範圍及嚴重度 指標 (PASI)	18.6±6.2	20.5±9.2	19.9±8.4
醫師整體性評估屬 於明顯或嚴重乾癬 —人數(%)	148 (42.7)	98 (46.9)	144 (41.5)
乾癬性關節炎	95 (27.4)	62 (29.7)	95 (27.4)
曾接受治療—人數 (%)			
局部藥物	336 (96.8)	202 (96.7)	336 (96.8)
光照治療	224 (64.6)	138 (66.0)	230 (66.3)
常規全身性治療	199 (57.3)	129 (61.7)	182 (52.4)

生物製劑	41 (11.8)	26 (12.4)	36 (10.4)
不當的常規全身性治療—人數 (%)			
1 種藥物 (含) 以上	347 (100.0)	209 (100.0)	346 (99.7)
2 種藥物 (含) 以上	186 (53.6)	118 (56.5)	185 (53.3)
3 種藥物	52 (15.0)	31 (14.8)	47 (13.5)

正-負值為平均值±標準差。

人種別係採自行報告。

光照療法包括紫外光 B 和 psoralen 搭配紫外光 A (PUVA)。

常規全身性治療包括 PUVA、methotrexate 和 cyclosporine。

生物製劑包括 alefacept、efalizumab、infliximab 和 adalimumab。

不當的常規全身性治療，係指病患產生不當反應、缺乏耐受性或出現禁忌症者。

各類別之間互不相斥。例如三種藥物耐受不良的病患，也包括在一種和兩種以上藥物耐受不良的病人之中。

1.5.2 主要療效指標 (第 12 週時 PASI 改善至少 75% 的病人比率) (表 2)

- I. Ustekinumab 45 毫克組：67.5% (相較於接受 etanercept，P 值為 0.01)。
- II. Ustekinumab 90 毫克組：73.8% (相較於接受 etanercept，P<0.001)。
- III. Etanercept 組：56.8%。

1.5.3 次要療效指標

1.5.3.1 在第 12 週時改善 PASI 至少 90% 的比例 (表 2)

- I. Ustekinumab 45 毫克組：36.4%。
- II. Ustekinumab 90 毫克組：44.7%。
- III. Etanercept 組：23.1%。

(相較於接受 etanercept，兩者的 P 值均<0.001)

1.5.3.2 第 12 週時經醫師整體性評估，分數為正常 (0 分) 或極輕微 (1 分) 的病人，ustekinumab 組的比率也顯著較高；

- 病情屬於正常或極輕微者，
 - I. Ustekinumab 45 毫克組：65.1%，

II. Ustekinumab 90 毫克組：70.6%，

III. Etanercept 組：49.0%

(與 etanercept 相比，兩者的 P 值均 <0.001) (表 2)。

1.5.4 對 etanercept 沒有反應的病患中，在改用 90 毫克 ustekinumab 12 週後，有 48.9% 的病患 PASI 至少改善 75%，有 23.4% 至少改善 90%；這段期間醫師整體性評估達到正常或極輕微的病患比率有 40.4%。在第 12 週時醫師整體性評估顯示為正常、極輕微或輕度的病人，會中斷其治療直到乾癬復發並顯示為中度、顯著或重度為止。

1.5.5 對於接受 45 毫克 ustekinumab 的病人，疾病復發時間的中位數為 14.4 週，接受 90 毫克 ustekinumab 的病人為 18.1 週，接受 etanercept 的為 7.3 週。乾癬復發後再次接受 ustekinumab 治療的 633 名病人中，有 534 名 (84.4%) 病患於再治療後 12 週內的醫師整體性評估分數為 0 到 2 分。

表 2. 第 12 週時的臨床反應 [13]。

變數	Etanercept 組 (N=347)	Ustekinumab 組	
		45 毫克 (N=209)	90 毫克 (N=347)
PASI 分數改善程度			
至少 75%—人數(%)	197 (56.8)	141 (67.5)	256 (73.8)
P 值		0.01	<0.001
治療差異 (95%信賴區間)		10.7 (2.4-19.0)	17.0 (10.0-24.0)
至少 90%—人數(%)	80 (23.1)	76 (36.4)	155 (44.7)
P 值		<0.001	<0.001
治療差異 (95%信賴區間)		13.3 (5.8-20.7)	21.6 (14.6-28.5)
醫師整體性評估			
正常或極輕微—人數 (%)	170 (49.0)	136 (65.1)	245 (70.6)
P 值		<0.001	<0.001
治療差異 (95%信賴區間)		16.1 (7.6-24.4)	21.6 (14.4-28.6)
正常—人數(%)	30 (8.6)	24 (16.3)	92 (26.2)
P 值		0.006	<0.001

治療差異 (95%信賴區間)		7.7 (2.2-13.2)	17.6 (11.6-23.7)
P 值係比較每個 ustekinumab 組和 etanercept 組之間的比率。治療差異係每個 ustekinumab 組和 etanercept 組之間的百分比差。CI 表示信賴區間，PASI 為乾癬範圍及嚴重度指標。			

1.5.4 安全性

1.5.4.1 在試驗的前 12 週期間，至少出現一次不良事件的病人比率

- I. Ustekinumab 45 毫克組：66.0%。
- II. Ustekinumab 90 毫克組：69.2%。
- III. Etanercept 組：70.0%。

Etanercept 組和兩組 ustekinumab 組至少出現一次不良事件的病人比率均十分接近 (表 3)。

1.5.4.2 因不良事件而導致治療中止的病人比率也十分接近。

- I. Ustekinumab 45 毫克組：1.9%。
- II. Ustekinumab 90 毫克組：1.2%。
- III. Etanercept 組：2.3%。

Etanercept 組和兩組 ustekinumab 組因不良事件而導致治療中止的病人比率也十分接近 (表 3)。

1.5.4.3 不良事件以報告注射部位反應的病人比率

- I. Ustekinumab 45 毫克組：4.3%。
- II. Ustekinumab 90 毫克組：3.7%。
- III. Etanercept 組：24.8%。

Etanercept 組和兩組 ustekinumab 組不良事件以報告注射部位反應的病患比率差異最大。

1.5.4.4 感染比率

- I. Ustekinumab 45 毫克組：30.6%。
- II. Ustekinumab 90 毫克組：29.7%。
- III. Etanercept 組：29.1%。

三個治療組發生的感染比率均十分接近。

1.5.4.5 到第 64 週時，除了前述的第 12 週注射部位反應以外，無論是低劑量 ustekinumab 組、高劑量 ustekinumab 組，或 etanercept 組改用 ustekinumab 的前後，一般不良事件的發生率以及發生類型均十分接近（表 3）。

總共有三位病患被通報有重大不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events)，他們都是發生心肌梗塞：一位來自 etanercept 組改為 ustekinumab 組，一位來自低劑量 ustekinumab 組，還有一位來自高劑量 ustekinumab 組（表 3）。

表 3. 至第 64 週的不良反應與其他重要安全性數據 [13]

變數	第 0-12 週			第 0-64 週			
	Etanercept	Ustekinumab		由 etanercept 改用 90 毫克 ustekinumab		以 ustekinumab 進行發病期治療	
		45 毫克	90 毫克	改藥前	改藥後	45 毫克	90 毫克
病人總人數	347	209	347	347	295	209	347
平均追蹤期間 (週數)	12.1	12.1	12.2	24.3	24.4	47.5	51.2
平均注射劑數	23.3	2.0	2.0	23.2	2.0	3.5	3.5
1 件以上嚴重不良事件—病人數 (%)	4 (1.2)	4 (1.9)	4 (1.2)	12 (3.5)	10 (3.4)	17 (8.1)	25 (7.2)
特殊不良事件—病人人數 (%)							
感染	101 (29.1)	64 (30.6)	103 (29.7)	150 (43.2)	116 (39.3)	133 (63.6)	229 (66.0)
需要治療的感染	34 (9.8)	18 (8.6)	33 (9.5)	56 (16.1)	33 (11.2)	59 (28.2)	99 (28.5)
「非黑色素瘤皮膚癌」以外的惡性腫瘤疾病 ¹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	2 (1.0)	2 (0.6)

¹ 「非黑色素瘤皮膚癌」以外的惡性腫瘤疾病，包括接受 45 毫克 ustekinumab 的病患組別中有一名乳癌的病患、一名口腔腫瘤的病患，接受 90 毫克 ustekinumab 的病患組別中有一名慢性淋巴

非黑色素瘤皮膚癌 ²	0	2 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (1.0)	6 (1.7)
-----------------------	---	------------	------------	---	------------	------------	------------

結論

在 12 週的試驗期間，45 或 90 毫克劑量的 ustekinumab 對乾癬病人的療效優於高劑量的 etanercept [13]。

2. PHOENIX 1 [14]

此為一第 III 期、平行、雙盲、以安慰劑為對照組的隨機分派試驗，共收納 766 名中至重度的乾癬病人，

符合試驗資格的病人需為成年人（至少 18 歲）、確診為斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 至少 6 個月、本身為適合接受光照療法或全身性治療的候選病人、乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) 在 12 分（含）以上，以及在基期乾癬至少涵蓋 10% 的體表面積。

排除條件

如果病患屬於非斑塊型乾癬、最近有嚴重感染或局部感染病史、或已知罹患惡性腫瘤疾病（不包括曾接受治療之基底細胞、鱗狀細胞皮膚癌，且有 5 年以上沒有復發的跡象），則不符合參與試驗的資格。病患在納入試驗前 3 個月內不得接受生物製劑、4 週內未接受常規全身性療法或光照療法、2 週內不得接受局部乾癬藥物。

試驗設計

在第 0 和第 4 週分別接受 ustekinumab 45 mg (n = 255) 或 90 mg (n = 256) ustekinumab 之後，每 12 週用藥一次，對照組在第 0 和第 4 週接受安慰劑 (n = 255)，隨後在第 12 週改用 ustekinumab。起初在第 0 週被隨機分派到接受 ustekinumab 的病人中達到長期反應結果（在第 28 和第 40 週時，乾癬範圍及嚴重度指標至少

性白血病的病患、一名蕁樣黴菌病 (mycosis fungoides) 的病患，以及接受 etanercept 後改用 90 毫克 ustekinumab 的病患中，有一名前列腺癌的病患。

²共有 9 名病患出現「非黑色素瘤皮膚癌」：基底細胞癌 6 人、鱗狀細胞癌 1 人，以及基底細胞與鱗狀細胞癌 2 人。

改善 75% [PASI 75]) 者，在第 40 週時再次隨機分派至進行 ustekinumab 維持治療或退出治療直到反應消失為止。兩次隨機分派皆採用最小差異法。主要療效指標 (primary endpoint) 是第 12 週時達到 PASI 75 的病人比率。分析方式採意向治療 (intention to treat)。

結果

- I. 所有被隨機分派的病人都納入療效分析 (efficacy analysis)。
- II. 主要療效指標：第12週達到PASI 75反應的病人比率分別為：

- Ustekinumab 45毫克組：171人 (67.1%)；
- Ustekinumab 90毫克組：170人 (66.4%)；
- 安慰劑組：8人 (3.1%)。

(difference in response rate vs. placebo 63.9%, 95% CI 57.8 to 70.1, $p < 0.0001$ for 45 mg and 63.3%, 57.1 to 69.4, $p < 0.0001$ for 90 mg) [14].

- III. 第40週達到長期反應結果 (達到PASI 75的反應的病人數)：

- Ustekinumab 45毫克組有150人；
 - Ustekinumab 90毫克組有172人。
1. 從這些第40週達到長期反應結果的病人中，有162人被隨機分派至持續進行ustekinumab維持治療，160人則退出治療。相較於在第40週退出治療的組別，持續接受ustekinumab的組別可以維持較多的PASI 75反應至少1年 (p 值 < 0.0001 by log-rank test)。
 2. 在安慰劑對照期 (placebo-controlled phase)，510名接受ustekinumab的病人中有278人 (54.5%) 出現不良事件，255名接受安慰劑的病人中有123人 (48.2%)。
 3. 嚴重不良事件
 - i. 接受ustekinumab的病人 (n=510)：6人 (1.2%)，
 - ii. 接受安慰劑的病人 (n=255)：2人 (0.8%)。

3. 健康相關之生活品質 (health-related quality of life) [17]

此研究主要針對參加PHOENIX 1試驗的中至重度乾癬病人[14]，評估ustekinumab維持治療對在健康相關之生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 的影響。HRQoL的評估方式採用SF-36與皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI)。

結果

超過97%的病人基期的DLQI大於10。在基期時，病人之DLQI平均分數 > 10 ，顯示病人的健康相關生活品質 (HRQoL) 受到顯著的影響。

3.1 Ustekinumab 45毫克組和90 毫克組在第12週DLQI達到正常分數 (≤ 1) 的病人比率，顯著高於安慰劑組 (分別為53.2%，52.4%和6.0%，P值皆 < 0.001)；

3.2 同時SF-36的生理 (23.1%，33.7%和15.6%) 和心理構面總分 (25.5%，31.3%和14.8%) 在臨床上都達到有意義的改善 (至少增加5分)。兩種劑量的ustekinumab組別在第12週個別DLQI和SF-36各層面的變化上，都顯著優於安慰劑組 (P值 < 0.001)。

3.3 SF-36量表中改善幅度最大的是身體疼痛和社會功能的層面。而接受ustekinumab 維持治療的組別，其HRQoL的改善可以維持至少1年。迴歸分析的結果顯示，對於接受ustekinumab治療的組別，在接受為改善PASI或醫師整體評估 (physician's global assessment, PGA) 而進行的校正後，在DLQI上呈現顯著改善。

結論

Ustekinumab能改善中至重度乾癬病患的HRQoL。

4. PHOENIX 2 [15]

此為一多中心、第III期、雙盲、以安慰劑為對照組的試驗，共收納1230名中至重度的乾癬病人 (PASI 分數大於或等於12，同時體表涵蓋面積至少10%)，病人被隨機分派至第0和第4週分別接受ustekinumab 45 mg (n=409) 或90 mg (n=411)，之後每12週用藥一次；或接受安慰劑 (n=410)。部分反應病人 (partial responders) (例如，病人的PASI比基期改善大於或等於50%、但小於75%) 在第28週時，會再次隨機分派至繼續每12週用藥一次，或增加為每8週用藥一次。主要療效指標為第12週時PASI分數改善至少75% (PASI 75) 的病人比率。分析方式採意向治療 (intention to treat)。

結果

所有被隨機分派的病人都納入療效分析 (efficacy analysis)。

達到主要療效指標 (PASI 75) 的病人，

- 接受45毫克ustekinumab的病人共有273人 (66.7%)，
- 接受90毫克ustekinumab組有311人 (75.7%)，
- 接受安慰劑組的有15人 (3.7%)

(difference in response rate 63.1%, 95% CI 58.2-68.0, $p < 0.0001$ for the 45 mg group vs. placebo and 72.0%, 67.5 to 76.5, $p < 0.0001$ for the 90 mg group vs. placebo) [15]

針對部分反應患者

- 第28週時，每8週接受一次90毫克ustekinumab的部分反應患者，相較於每12週接受一次相同劑量者，有更多人在第52週時達到PASI 75 (22 [68.8%] 相較於11 [33.3%])；反應率差 (difference in response rate) 為35.4%，95% CI 12.7 to 58.1， $P = 0.004$ 。
- 接受45毫克ustekinumab的部分反應患者，劑量增加以後未出現這些反應。

不良事件

在安慰劑對照期 (during the placebo-controlled phase)，出現不良事件的病人分別為：

- 45毫克ustekinumab組有217名 (53.1%)
- 90毫克ustekinumab組有197名 (47.9%)，
- 安慰劑組則有204名 (49.8%)；

嚴重不良事件

- 45毫克ustekinumab組有8人 (2.0%)，
- 90毫克ustekinumab組有5人 (1.2%)，
- 安慰劑組則有8人 (2.0%)。

結論

Ustekinumab每12週給藥之頻率對於大部分的中至重度乾癬病人可達到治療效果。若為了達到完全反應，原本僅達局部反應的病人或許有必要增加至每8週注射90毫克之ustekinumab。

5. 使用 Ustekinumab 對生產力的影響研究[18]

Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 2 [18]:

此研究主要針對PHOENIX 2試驗的1230名分別接受ustekinumab 45 mg、90 mg或安慰劑治療的中至重度乾癬病人 [15]，評估ustekinumab對於病人生產力 (productivity) 及工作限制 (work limitations) 的影響。

方法

在基期、第12和第24週時，請病人自行填寫工作限制調查表 (Work Limitations Questionnaire, WLQ)，用於判定工作上的限制。同時以視覺類比量表 (Visual Analog Scale, VAS) 評估生產力，並記錄因乾癬而沒有工作的天數。

結果

各治療組在工作限制和生產力的基期值彼此接近。

生產力VAS分數上的改善 (improvement in productivity VAS scores) (第12週時)

- Ustekinumab 45毫克組：72.6%；
- Ustekinumab 90毫克組：71.4 %；
- 安慰劑組：no change

相較於安慰劑組，接受45毫克和90毫克的ustekinumab組別在第12週的生產力VAS分數上有顯著的改善 (P < 0.001)。

無法工作的病人比率 (proportion of patients who missed work days)

- Ustekinumab組：2.0%
- 安慰劑組：8.3 %

在無法工作的病患比率部分，接受45 mg和90 mg的ustekinumab組別也明顯較低 (P < 0.001)。

工作限制調查表 (WLQ)

與基期值相比，第12週時ustekinumab組在WLQ層面的平均改善程度優於安慰劑組，包括時間管理（6.6/9.1相較於-0.7）、人際心理（7.8/7.5相較於-1.1），以及產出要求（6.8/7.0相較於-1.1）（相較於安慰劑組，ustekinumab 45 mg/90 mg組的P值< 0.001）。改善情形維持24週。

結論

對於中至重度的乾癬病患，ustekinumab 45mg或90 mg比起安慰劑更能顯著增加其生產力，減少工作天數損失，並改善工作限制。

生活品質 [19]

此研究主要針對參加PHOENIX 2試驗的中至重度乾癬病人[15]，分析ustekinumab對焦慮 (anxiety)、憂鬱 (depression) 以及健康相關生活品質 (HRQoL) 的影響。

方法

中至重度乾癬病人 (n=1230) 以1:1:1 隨機分派至分別接受45 mg的ustekinumab、90 mg的ustekinumab及安慰劑。焦慮和憂鬱的測量乃利用醫院焦慮及憂鬱量表 (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)，HRQoL的測量工具則為皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI)。

結果

- 在基期時，有40.3%和26.7%的病人分別通報焦慮與憂鬱的症狀，皮膚學生活品質指數分數超過10的病人有54.6%，HRQoL顯示病人嚴重受到疾病影響。
- 第12週時，ustekinumab組在醫院焦慮及憂鬱量表 (HADS) — 焦慮 (13.9%)、醫院焦慮及憂鬱量表 (HADS) — 憂鬱 (29.3%)，以及皮膚學生活品質指數 (DLQI) (76.2%) 等方面的平均分數，比起安慰劑組皆獲得更明顯的改善（每一項的P值都< 0.001）。

研究限制

這些測量的結果僅通報至24週。

結論

接受 ustekinumab 治療的病人，其焦慮、憂鬱的症狀以及 HRQoL 皆有顯著的改善。

6. PEARL study [16]

此研究為一多中心 (i.e., 13 sites in Korea and Taiwan)、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，評估以ustekinumab治療台灣與韓國的中至重度斑塊型乾癬患者之療效與安全性。

方法

此研究追蹤36週，ustekinumab組在第0、4、16週注射45mg之ustekinumab，安慰劑組在第0及4週接受安慰劑注射且在第12及16週crossover接受ustekinumab 45mg治療。主要療效指標為第12週時，達到PASI改善75%以上 (PASI 75) 的病人比率，次要療效指標包括：第12週時，達到醫師整體評估 (Physician's Global Assessment, PGA) 正常或極輕微 (cleared or minimal) 的病人比率，及皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 相較於基期值的改變。

結果

病人特性 (如表 4) [16]

納入試驗而篩選的 159 名病人中，有 121 名台灣及韓國的中至重度斑塊型乾癬病人以 1：1 的比例，隨機地分派至接受的 45mg 的 ustekinumab (n=61) 或安慰劑 (n=60) 之皮下注射。

表 4、病人特性 (基期值) [16]

	安慰劑組 (n=60)	Ustekinumab 45 毫克組 (n=61)	全部 (total) (n=121)
年齡 (年)	40.4±10.1	40.9±12.7	40.6±11.4
男性—人數(%)	53 (88.3)	50 (80.2)	133 (85.1)
種族 (Ethnicity)			
Taiwanese/Chinese	30 (50.0)	30 (49.2)	60 (49.6)

Korean	30 (50.0)	31 (50.8)	61 (50.4)
體重 (公斤)	74.6±13.0	73.1±12.7	73.8±12.8
≤100kg	57 (95)	58 (95.1)	115 (95)
>100kg	3 (5%)	3 (4.9%)	6 (5.0%)
乾癬病史 (年)	13.9±7.3	11.9±7.5	12.9±7.4
體表涵蓋面積－%	35.8±21.4	41.8±24.4	38.8±23.1
乾癬範圍及嚴重度 指標 (PASI)	22.9±8.6	25.2±11.9	24.1±10.4
醫師整體評估屬於 明顯或嚴重乾癬－ 人數(%)	20 (33.3%)	16 (26.2%)	36 (29.8%)
乾癬性關節炎	7 (11.7%)	10 (10.4%)	17 (14.0%)
曾接受治療－人數 (%)			
局部藥物	59 (98.3)	59 (96.7)	118 (97.5)
光照治療	52 (86.7)	49 (80.3)	101 (83.5)
常規全身性治療	43 (71.7)	43 (70.5)	86 (71.1)
生物製劑	9 (15.0)	13 (21.3)	22 (18.2)

主要療效指標：

在第12週時，ustekinumab 45 mg組的病人達到PASI 75反應的比率 (67.2%) 顯著高於安慰組 (5.0%) (p 值<0.001)。

次要療效指標：

醫師整體評估 (PGA) 為正常或極輕微的病患比率

第12週時，接受ustekinumab 45 mg的病人，PGA為正常或極輕微的比率顯著高於接受安慰劑的病人 (70.5 % vs. 8.3%, p 值< 0.001)。

皮膚學生活品質指數 (DLQI) 改善分數

Ustekinumab 45毫克組的病人，第12 週的皮膚學生活品質指數 (DLQI) 改善分數顯著高於以安慰劑治療的病患 (-11.0 vs. 0.0，p值< 0.001)。

不良事件

1. 至第12週，治療組與安慰劑組的安全性資料相似—至少發生一次不良事件的病人比率為ustekinumab組 (65.6%) 和安慰劑組 (70.0%)。
2. 觀察至36週，不良事件發生率沒有特別增加。唯一的例外為併用的isoniazid治療潛伏性肺結核 (latent tuberculosis) 造成之肝功能異常。注射處反應發生率低且輕微。無死亡、癌症及心血管疾病之不良事件案例。

7. 使用Ustekinumab對於心血管安全性研究 [20].

Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis : results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies [20].

此研究針對ustekinumab治療中至重度乾癬的之第II及III期臨床試驗之整合數據，評估ustekinumab對心血管事件 (cardiovascular events) 的影響。

方法

報告主要不良心血管事件的發生率，其中重大不良心血管事件 (major cardiovascular events, MACEs) 包括：心肌梗塞 (myocardial infarction, MI)、中風 (stroke) 或心血管致死 (CV death)。在ustekinumab臨床試驗中，以安慰劑為對照組的期間內所收集的數據為基礎，利用風險差 (risk difference) 與勝算比 (odds ratio) 評量進行統合分析 (meta-analyses)。針對乾癬族群 (psoriasis) 及/或一般族群 (general populations)，比較一段時間後累計的事件數以及心肌梗塞與中風的比率。

結果

在以安慰劑為對照組的期間 (12/20週)內，以ustekinumab治療的1582名病人中有5人通報MACE (0.3% ; 95% CI 0.1 to 0.7)，以安慰劑治療的732名病人則未通報任何事件 (0.0% ; 95% CI 0.0 to 0.5%)。在對照與非對照試驗期間，MACE發生率在一段時間後保持穩定。以ustekinumab治療的3117名病人其中有19人 (0.6%) 經歷21件事件，追蹤至最多3年，分析顯示每100病患年(patient-year) 其合併事件發生率為0.44 (95% CI 0.27 to 0.67)。比較ustekinumab的臨床試驗數據與外部數

據來源，顯示其MACE發生率的標準化發生率比 (standardized incidence ratios) 介於0.34到0.52之間，這表示與一般的美國民眾和乾癬族群相比較，以ustekinumab治療的病人罹患心肌梗塞或中風的風險並未增加。

結論

總體而言，可得到的臨床數據表示ustekinumab對重大心血管事件沒有正面或負面的影響。需要更多的數據才能確知ustekinumab對心血管事件的淨影響 (net effect)。

四、療效評估結論

1. 在三國部分，加拿大CEDAC、澳洲PBAC及英國NICE皆建議收載。摘要如下：

1.1 加拿大CADTH

加拿大專家藥物諮詢委員會 (CEDAC) 建議將ustekinumab納入給付，用於治療符合下列所有條件的嚴重且影響功能的乾癬 (severe, debilitating psoriasis) 病人：

- 體表面積 (body surface area) 覆蓋超過10%，以及/或有明顯症狀在臉部、手、腳或生殖器官等部位。
- 對methotrexate及cyclosporine無效或有禁忌症或無法耐受。
- 對照光治療 (phototherapy) 無效或無法耐受或無法接受治療。

Ustekinumab 45mg在開始使用時應在第0、第4及第16週分別給藥。病人對於ustekinumab的治療反應 (response) 應在第四次給藥前做評估，而後的給藥應僅提供給具有治療反應者。

1.2 澳洲PBAC

PBAC 建議將ustekinumab納入PBS用以治療嚴重慢性斑塊型乾癬 (severe chronic plaque psoriasis)。此乃根據以etanercept作為主要對照品進行成本效益分析之結果。PBAC同意ustekinumab之新的作用機轉可作為新的治療選擇。

- PBAC 同意以 etanercept 作為主要比較藥品 (main comparator)，而 adalimumab 和 infliximab 為適當的次要比較藥品 (secondary comparators)。
- PBAC認為，根據直接及間接比較之結果，顯示以ustekinumab治療而達到PASI 75反應的病人較etanercept治療顯著較多。

1.3 英國NICE

1.3.1 Ustekinumab 已取得英國上市許可，適應症為「用於對其他全身療法，如 ciclosporin、methotrexate 和 PUVA，沒有反應、禁用或不能耐受的成年人，治療其中度到重度乾癬」。體重 100 公斤以下病患的建議劑量為 45mg，超過 100 公斤病患的建議劑量則為 90mg。第 0 週時皮下注射 ustekinumab 的初始劑量為 45mg，第 4 週接著再次注射相同劑量，之後每 12 週接受一次相同劑量。

1.3.2 在 NICE technology appraisal guidance (TA180) 建議：

- I. Ustekinumab (Stelara) 建議做為符合下列條件之斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 成人病人之治療選擇。
- II. 疾病屬嚴重且其乾癬範圍及嚴重度指標 (PASI) 達10分或以上，皮膚學生活品質指數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 高於10分。
- III. 此乾癬病人對包含ciclosporin、methotrexate、PUVA (psoralen及long-wave ultraviolet radiation) 等標準之全身性治療無效或有禁忌症或無法耐受。
- IV. 藥廠以與45mg單針相同之價格提供90mg藥品給體重超過100公斤的病人。
- V. 在開始治療16週後，無法達到療效反應的ustekinumab治療應該中止。治療反應 (adequate response) 定義為如下其中之一：
 - 從治療開始後PASI指數有75%的改善，或
 - 從治療開始後PASI指數有50%的改善，並且在DLQI指數有5分的降低。

1.3.3 廠商的報告包括三個隨機對照試驗的證據：

- I. PHOENIX 1 (n = 766, 5年期)，第三期，多中心，平行隨機雙盲，安慰劑對照試驗，於美國、加拿大和比利時進行。
- II. PHOENIX 2 (n = 1230, 5年期)，第三期，多中心，平行隨機雙盲，安慰劑對照試驗，於歐洲和北美進行。
- III. ACCEPT試驗 (n = 903, 64 週)，第三期，多中心，平行隨機對照試驗，於歐洲和北美進行。比較 ustekinumab 與 etanercept (前12週每週2次50毫克)。

1.3.4 這三個隨機對照試驗資料的結果顯示：

1.3.4.1 在主要療效指標部份：

- I. 以ustekinumab治療的病人，PASI評分降低75%或更多 (PASI 75 是試驗的主要療效指標) 的病人比率統計上顯著高於接受安慰劑的病人。
- II. PHOENIX 1 試驗中，ustekinumab 45毫克、90毫克和安慰劑組中，第12週時至少達到 PASI 75的病人比率分別為 67%、66% 和3% (兩組ustekinumab相較於安慰劑組其 $P < 0.001$)，
- III. 在PHOENIX 2試驗中，ustekinumab 45毫克、90毫克和安慰劑組中，該比率則分別為 67%、76% 和 4% ($P < 0.001$)。
- IV. 在ACCEPT 試驗中，ustekinumab 45毫克、90毫克和etanercept 組中，第12週時至少達到PASI 75的病患比率分別為68%、74% 和57% (ustekinumab 45毫克和90 毫克與etanercept組相比，分別 $P = 0.012$ 和 $p < 0.001$)。

1.3.4.2 在次要療效指標部份，

- I. 與安慰劑組相比，ustekinumab組的試驗次要療效指標都有統計顯著的改善，如醫師整體評估 (Physician's Global Assessment, PGA) 評分，DLQI 評分和其他與健康相關的生活品質評分。
- II. 在PHOENIX 1試驗中，第12週時DLQI評分的平均變化在45毫克ustekinumab組為 (-8.0)，在ustekinumab 90毫克組為 (-8.7)，在安慰劑組為-0.6 (兩種ustekinumab劑量組與安慰劑組相比， $P < 0.001$)。
- III. 在 PHOENIX 2 試驗中，第12週時DLQI評分的平均變化值分別為 (-9.3)、(-10.0) 和 (-0.5) (兩種ustekinumab劑量組與安慰劑組相比， $P < 0.001$)。
- IV. ACCEPT 試驗沒有收集 DLQI 資料。

1.3.4.3 臨床試驗資料顯示，對體重超過100公斤的病人來說，ustekinumab 90毫克比45毫克更有效。例如，在PHOENIX 1試驗中，超過100公斤且使用ustekinumab 90毫克的病患中，69%在12週達到PASI 75，而使用ustekinumab 45毫克者只有54%達到。在PHOENIX 2試驗中，該比率分別為71%和49%。

1.3.4.4 廠商針對PHOENIX試驗的長期資料，納入依體重給藥的次群體分析。這些資料顯示，試驗雙盲隨機階段的PASI反應率可長期維持 (maintained in the longer term)。

- I. 在PHOENIX 1試驗中，24週時，ustekinumab 45毫克和90毫克組達到PASI 75的病人比率分別為83% 和80%。
- II. 在PHOENIX 2試驗中，ustekinumab 45毫克和90毫克組達到PASI 75的病人比率各為80%。

1.3.4.5 PHOENIX-1試驗中，ustekinumab 45毫克組、90毫克組和安慰劑組有一或多個不良事件的比率分別為57.3%、51.4% 和 47.8%。有嚴重不良事件的病人比率分別為 0.8%、1.6% 和0.8%。

1.3.4.6 PHOENIX-2試驗的不良事件率相當。

1.3.4.7 ACCEPT試驗中，ustekinumab 45毫克組、90毫克組和etanercept 組有一或多個不良事件的比率分別為 66.0%、68.3% 和 69.5%。病人有嚴重不良事件的比率分別為 1.9%、1.2% 和 1.2%。

1.3.5 廠商以交錯療效比較法 (mixed treatment comparison, MTC) 比較 ustekinumab與其他生物製劑 (即adalimumab、efalizumab、infliximab、etanercept)。這項交錯比較包含來自直接比較生物製劑的試驗資料，以及以安慰劑組為各試驗之共同因子 (common factor) 的間接比較資料。廠商提供的資料來自3個ustekinumab隨機對照試驗、3個比較adalimumab和安慰劑的隨機對照試驗、5個比較efalizumab與安慰劑、5個比較etanercept與安慰劑、4個比較infliximab與安慰劑。

此mixed treatment comparison的結果顯示：

- I. 45毫克ustekinumab組達到PASI 75的平均機率 (mean probabilities) 為 69% (95%信賴區間 [CI] 為 62% to 75%)；該平均機率：
- II. 在ustekinumab 90毫克組為 74% (95% CI: 68% to 80%)，
- III. 在adalimumab組為 58% (95% CI: 49% to 68%)，
在infliximab組為 80% (95% CI: 70% to 87%)，
- IV. 在etanercept 25毫克組為 39% (95% CI: 30% to 48%)，
- V. 在etanercept 50毫克組為 52% (95% CI: 45% to 59%)，在efalizumab組為 26% (95% CI: 21% to 32%)，
- VI. 在支持療法組為 4% (95% CI: 3% to 4%)。

1.3.5 委員會指出，廠商已進行交錯療效比較 (MTC)，此在比較ustekinumab和乾癬治療現有的所有替代生物製劑。委員會注意到廠商已經完成兩個分析：一個是分析依隨機分派方式的所有病人資料，另一個分析的是依體重給藥之資料。委員會指出，兩分析結果都顯示，與etanercept或adalimumab相比，ustekinumab治療後的反應機率較高，但與infliximab相比，反應機率則較低。

2. PEARL study 為一多中心、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，評估以 ustekinumab 治療台灣與韓國的中至重度斑塊型乾癬患者之療效與安全性。共有有 121 名台灣及韓國的中至重度斑塊型乾癬病人以 1:1 的比例，隨機地分派至接受的 45mg 的 ustekinumab (n=61) 或安慰劑 (n=60) 之皮下注射。在結果部分，

2.1 主要療效指標：

在第12週時，ustekinumab 45 mg組的病人達到PASI 75反應的比率 (67.2%) 顯著高於安慰組 (5.0%) (p 值<0.001)。

2.2 次要療效指標：

2.2.1 醫師整體評估 (PGA) 為正常或極輕微的病患比率

第12週時，接受ustekinumab 45 mg的病人，PGA為正常或極輕微的比率顯著高於接受安慰劑的病人 (70.5 % vs. 8.3%, p 值< 0.001)。

2.2.2 皮膚學生活品質指數 (DLQI) 改善分數

Ustekinumab 45毫克組的病人，第12 週的皮膚學生活品質指數 (DLQI) 改善分數顯著高於以安慰劑治療的病患 (-11.0 vs. 0.0，p值< 0.001)。

2.3 不良事件

2.3.1 至第12週，治療組與安慰劑組的安全性資料相似—至少發生一次不良事件的病人比率為ustekinumab組 (65.6%) 和安慰劑組 (70.0%)。

2.3.2 觀察至36週，不良事件發生率沒有特別增加。唯一的例外為併用的isoniazid治療潛伏性肺結核 (latent tuberculosis) 造成之肝功能異常。注射處反應發生率低且輕微。無死亡、癌症及心血管疾病之不良事件案例。

三、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大	CEDAC 2009 年 5 月建議收載[5]
澳洲	PBAC 2009 年 11 月建議納入給付[6]
英國	NICE 2009 年 9 月評估建議使用[7] SMC 2010 年 1 月評估建議使用[21]

加拿大

CEDAC 於 2009 年 5 月會議建議收載本品治療嚴重乾癬病人 [5] (使用規定請詳見前述療效部分)。經濟評估方面收載的理由為，本品每年藥品費用與比較品 adalimumab 以及 etanercept 相近。本品加拿大價格每劑 4,200 加幣，以第一年注射六次計算為 25,200 加幣，與 adalimumab 第一年 18,574 加幣、etanercept 第一年 25,134 加幣相近。第一年之後本品每年注射 4 或 5 次(每 12 週一次，平均一年 4.33 次)，每年費用 16,800~21,000 加幣，與 etanercept 20,421 加幣，adalimumab 17,887 加幣相近。

CEDAC 注意到，廠商所呈現的的經濟分析模型，係採用本品與 etanercept 直接比較研究(ACCEPT trial) 12 週的療效比較結果為基礎，以本品每 12 週使用 45mg 比上 etanercept 每週使用 50mg，進行 10 年期的外推分析。分析結果使用本品費用節省 14%，治療效果以品質人年 (quality adjusted life year, QALY) 計算比 etanercept 稍微增加 3%，CEDAC 表示不確定這種增加幅度的臨床重要性。同時廠商要求對於該項經濟分析細節保留機密性，僅表示該分析結果不會受到所假設的條件包括病人生活品質的基準值、脫離治療比例或住院比例的影響。

英國

NICE 於 2009 年 9 月評估建議使用於治療嚴重斑塊型乾癬病人 [7] (使用規定請詳見前述療效部分)。本品英國價格為每小瓶 (45mg / vial) 2,147 英鎊 (2009 年四月)，前兩次啟始治療(第 0 週與第 4 週)的費用為 4,294 英鎊，第一年 (注射五次計算) 費用為 10,735 英鎊，之後每年平均治療 4.3 次(每 12 週注射一次)，年費用為 9,335 英鎊。廠商提出一項病患使用計畫以折讓部分的藥品費用(patient access scheme)，辦法是針對一次注射需要使用本品 2 小瓶 (體重超過 100 公斤病人每次使用本品 90mg) 者，廠商以兩瓶 2,147 英鎊供應 (相當於第二瓶免費，請參見其評估報告 TA180 之 2.4 節)。依照廠商所做經濟評估的設定，20%的英國病人需使用每次 90 mg (3.13 節)，因此該計畫約可節省 17%的藥品費用 (依照該比例換算平均每瓶約為 1,789.2 英鎊)。

廠商所提的經濟分析採用 NICE 先前評估 etanercept 與 efalizumab 治療乾癬比較的類似模型架構 (NICE 報告編號 TA103)，比較的藥品包括 adalimumab, efalizumab, etanercept, infliximab 以及最佳支持照護。所比較的 etanercept 包括以下三種用法：

- (1) etanercept 25mg 每週兩次間歇使用 (為 TA103 所建議的治療方式，設定治療費用為持續治療的 88%)；
- (2) 25mg 每週兩次持續使用；
- (3) 前 12 週 50mg 每週兩次，之後改為 25mg 每週兩次持續使用。

各藥品的相對療效來自彙整各藥品臨床試驗結果所進行之交錯療效比較 (mixed treatment comparison, MTC)。模式設定使用各種藥物治療有反應的病人中，每年有 20%停止治療，根據這個假設病人平均接受治療期間為 3.65 年(3.11 節)。所分析的費用包括藥品、住院、檢查以及對治療無反應或停止治療病人的住院費用 (設定每年一次住院 21 天)(3.13 節)。

廠商分析結果，本品比支持性照護增加 0.156 品質調整人年(QALY)，多花費 4,615 英鎊，遞增成本效果比 (incremental cost effectiveness ratio, ICER)為每多獲得一個品質人年需要多花費 29,587 英鎊。與使用 etanercept 25mg 間歇治療比較，每多獲得一個品質人年需要多花的費用為 27,105 英鎊。比起使用 adalimumab 或是持續使用 etanercept，本品為花費較少且療效較好的優勢治療選擇。根據機

率性敏感度分析，以每品質調整人年(QALY)多花費 2 萬為符合成本效益的基準時，本品有 7.4%的機會為符合成本效益的治療選擇，以 3 萬英鎊為基準時則有 48.5%的機會本品為符合成本效益的治療選擇。

根據 NICE 實證資料回顧小組(Evidence Reviewing Group, ERG) 檢查廠商所做的經濟評估模型指出：如果沒有病患使用計畫的藥品價格折讓，不管是 2 萬或 3 萬英鎊的基準，使用本品符合成本效益的機會都為 0。沒有該價格折讓計畫經濟分析的 ICER 結果分別為，本品比支持性照護每一個 QALY 多 41,000 英鎊，比 etanercept 25mg 間歇使用每一個 QALY 多 102,000 英鎊，比 adalimumab 每一個 QALY 多 300,000 英鎊。

因此評價委員的結論是，如果沒有執行病患使用計畫的價格折讓，使用本品將不符合英國國家健康服務的成本效益 (4.17 節)。此外評價委員也指出，廠商原本分析本品比 adalimumab 優勢的結果，經諮詢評價顧問提供重新估算的 adalimumab 治療效果資料後，以本品替代 adalimumab 治療則不符合成本效益。委員會考慮到本品與其他治療不管是在成本還是治療效果上的差異都很小，尤其是與 adalimumab 比較，因此分析結果對模式設定的微小變動非常的敏感。委員會的結論是無法認為有足夠穩健資料顯示本品與 adalimumab 比較的成本與效果有差異(4.18 節)。

蘇格蘭 SMC

於 2010 年 1 月評估建議使用本品治療中度到嚴重慢性乾癬病人 [21] (使用規定請詳見前述療效部分)。經濟評估方面是根據廠商所呈現的成本效用分析模型，比較本品與 etanercept (持續或間斷使用)、adalimumab、infliximab 或標準治療的成本與效果。SMC 認為以蘇格蘭的情況最符合的比較是本品與 etanercept 25mg 持續使用的分析。該分析模型架構與 NICE 先前用於評估 etanercept 與 efalixumab 治療乾癬的模型類似 (NICE 報告編號 TA103)，分析的年限為 10 年，相對療效為彙整各藥品臨床試驗結果所做交錯療效比較(mixed treatment comparison, MTC)結果。設定使用各種藥物病人中每年有 20%停止治療。所分析

的費用包括藥品、住院、檢查以及對治療無反應或停止治療病人的住院費用，設定的平均住院天數為 21 天。

分析結果，本品比上使用 etanercept 25mg 持續治療，平均須多花費 1,495 英鎊，可增加 0.0154 品質調整人年(QALY)，計算 ICER 每多獲得一個品質人年需多花 97,063 英鎊。本品比使用 etanercept 50mg 持續治療，ICER 為 97,063 英鎊（多花費 1,018 英鎊，增加 0.008 QALY）。與 etanercept 25mg 間歇治療比較，ICER 為 99,743 英鎊（多花費 2,332 英鎊，增加 0.0233 QALY）。廠商也向蘇格蘭衛生單位提出藥品價格折讓的病患使用計畫(Patient Access Scheme)，方法是針對一次注射需要使用本品 2 小瓶（體重超過 100 公斤病人每次使用本品 90mg）者，免費提供第二瓶。在這樣的安排下，本品將比 etanercept 25mg 以及 50mg 持續使用的費用更省且治療效果更好。

SMC 對於本經濟分析主要的顧慮在於所用的療效資料來自彙整不同藥品各自臨床試驗結果的交錯療效比較(MTC)，該彙整所顯示本品療效優於 etanercept 的幅度，比直接比較本品與 etanercept 臨床試驗結果的幅度更大。廠商對這點的解釋是 etanercept 在該試驗中的治療效果比其他研究來的高所導致。

澳洲

PBAC 2009 年 11 月評估結果建議本品使用於治療嚴重慢性斑塊型乾癬 [6]。理由是本品與參考藥 etanercept (50 mg/week) 比較結果具有可接受的成本效果比值。PBAC 同意 etanercept 為合適的主要比較品、adalimumab 以及 infliximab 則為合適的次要比較品。經濟分析結果，本品比 etanercept 費用高但效果好，每增加一個品質人年(quality adjusted life year, QALY)所增加的費用在 1.5 萬到 4.5 萬澳幣之間。對經濟分析結果有較明顯影響的因素為病人接受比較品(etanercept)治療 24 週之後持續有效的比例、納入第二線及第三線治療進行分析時所引用的假設、以及最佳支持性照護的費用。

廠商所提本品於台灣健保使用下的經濟評估

廠商參考英國 NICE 評估所用模型 (Woolacott, 2006)，以健保局觀點，採健保給付費用分析本品 (ustekinumab) 於台灣使用，相較於 etanercept 以及最佳支持照護的成本效用分析。分析的年限為 10 年，相對療效為彙整各藥品臨床試驗結果所做交錯療效比較(mixed treatment comparison, MTC)。模式設定初次治療有反應之後的病人，使用各種藥物進行維持性治療病人中，每年有 47.5% 停止治療。所分析的費用包括藥品、住院、檢查以及對治療無反應或停止治療病人的住院費用。

所比較 etanercept 的用法為前 12 週每次 50mg 每週 2 次，之後每次 25mg 每週 2 次，藥費為 4275 元 (25mg/vial)。本品用法為第 0 週第 4 週各 45mg，之後每隔 12 週使用 45mg，藥費依本次申請價計算。療效資料採用系統性回顧以 PASI75 為主要指標，比較初始治療階段以及維持治療階段病人對治療的反應，當病人對於治療的反應無法維持達到 PASI75 時，就移入無反應階段而接受支持性照護。效用資料來自 ustekinumab 的安慰劑對照研究(PHOENIX 1, PHOENIX 2 trials)。成本與結果以每年 3% 折現計算。

分析結果本品比支持性照護需多花新台幣 568,181 元，可多獲得 0.1597 個品質調整人年(QALY)；etanercept 的花費稍省，比支持性照護多花費 561,729 元，可多獲得 0.1520 個品質調整人年(QALY)。比較本品與 etanercept 的遞增成本效果比(ICER)，每多獲得一個 QALY 本品需多花費 834,868 元。

關於以上分析，CDE 評估如下：

1. 其報告係採英國 NICE 所用評估模式為基本架構，綜合國際療效資料以及台灣治療成本資料進行之分析。其架構及資料來源等均有所據，整體品質合宜。
2. 由於本分析採用與英國類似模式，因此對於分析結果可能造成影響的因素可參考 NICE 的評估報告，其中對結果影響最明顯的因素為是否採用費用折讓的病患使用計畫，也就是本品的藥品費用(以英國的情況適用折讓計畫後本品平均價格約降低 17%)。本分析並沒有考慮體重超過 100

公斤病人每次需使用 90mg 的情況。參考蔡教授於台灣及韓國病人群所做本品臨床試驗，體重超過 100 公斤病人占 5% [19]，由於台灣沒有類似英國的價格折讓計畫，這些病人使用本品將需要花費較高的治療成本。

3. 本分析沒有將台灣健保已經開始給付的另一項藥品 adalimumab 納入。參考目前健保價及使用方法，adalimumab 每年治療藥品費用比本品及 etanercept 都低。依照 NICE 評估認為目前沒有足夠穩健資料顯示本品與 adalimumab 的治療效果有差別，NICE 評估結論認為兩者不論是在療效或成本方面的差異都不大，因此模式設定上微小的變動對經濟評估結果都有很大的影響 (CDE 註: 這是由於計算 ICER 時，作為分母部分的療效差異數值很小，因此資料上小幅度的變動對 ICER 的計算造成大幅的改變)。
4. 針對健保現行給付規定 8.2.4.6 第 2 點第(2)及第(3)項病人接受 etanercept 或 adalimumab 初次治療 12 週時，評估至少有 PASI25 的療效就可以申請繼續治療，跟分析模型設定病人治療達到 PASI75 才繼續接受維持治療的條件不同。此外給付規定 8.2.4.6 第 5 點第(3)項，有關停藥的規定「已達 PASI75 療效：凡治療超過 3 個月，且達 PASI75 時應予停藥，除非病灶仍符合 $PASI \geq 10$ 。」也與該分析模式的設定不同。這些條件將影響病人使用藥品的期間與用量，也會影響透過 PASI 換算的治療效用與 QALY 值。但因無法重新計算模型，不確定對結果的影響為何。

四、我國之適用性

核價參考藥品選擇之建議依據

若接受本品以第一類新藥納入健保給付，則不需考慮核價參考品。若委員考慮以第二類新藥予以收載，則現行已納入健保給付，治療全身慢性中、重度乾癬的生物製劑藥品有 Etanercept (Enbrel®) 及 adalimumab (Humira®)，可做為本品之核價參考品，詳如下表。其中本品與 etanercept 有直接比較之臨床證據。

另外，本品申請使用條件比照這兩個藥品的現行健保給付規定[1,3,4]。

	ATC 碼	直接比較研究	健保價(元)	年度藥品費用(元)
etanercept 25mg	L04AB01	有	4,275	40 萬~55 萬
adalimumab 40mg	L04AB04	無	16,005	42 萬~43 萬
ustekinumab 45mg	L04AC05		略	47 萬~59 萬

用在哪些病人群較符合成本效益

沒有查到研究分析不同病人群的成本效益差異。

疾病負擔

根據衛生署全民健康保險醫療統計年報，98 年度乾癬及類似疾患門診住院病患人數為 117,137 人。廠商申請資料分析健保資料庫特殊需求檔，以主次診斷為乾癬(ICD-9 碼 696.0 或 696.1)，98 年就醫人數為 58,081 人。資料庫分析接受光照治療人數約占一成。估計符合現行給付規定病人數，每年約 350 到 400 人，病人數呈現每年約 17%的增加。

健保財務衝擊分析

本品以第一類新藥申請，雖以低於十國中位價作為申請給付價，但所提申請價每年藥品費用仍高於目前健保已納入給付類似治療藥品。以 100 公斤以下體重病人每次使用 45mg 計算每年費用，本品將比現有藥品高。治療體重 100 公斤以上病人本品每次使用 90mg，本品每年費用約為現有治療的 2 倍到 3 倍。請參考下表整理比較各藥品健保價與年度藥品費用計算。

	健保價 (元)	用法	每年費用(元)		
			第 1 年	第 2 年	第 3 年
Etanercept 25mg	4,275	(1) 初始 12 週: 50 mg 每週 2 次 維持: 25 mg 每週 2 次	547,200	444,600	444,600
		(2) 25 mg 每週 2 次(持續使用)	444,600	444,600	444,600
		(3) 25 mg 每週 2 次, 間歇治療	391,248	391,248	391,248
Adalimumab 40mg	16,005	初始(第一次): 80mg 維持: 40mg 每 2 週一次	432,135	416,130	416,130
本品 45mg	申請價 (略)	初始: 45mg 第 1, 5 週 維持: 45mg 每 12 週一次 (體重>100kg, 每次 90mg)	5 次 用量加倍	5 次	平均一年 4.3 次
			治療週 1,5,17,29,41	1,13,25,37,49	每年 4 或 5 次

註:Etanercept 用法(3)參考 NICE 建議使用方法，並以 NICE 評估間歇使用約為持續使用費用的 88%計算。

以相同的治療地位與給付條件，本品取代現有治療後將會稍微增加健保財務負擔。由於健保開始給付乾癬生物製劑治療的期間仍短，接受治療病人數尚呈現快速成長中，因此對於可能接受治療病人數的估算將面臨較大的不確定性。廠商採用健保申報資料估算國內符合現行生物製劑治療乾癬病人數每年約 250~350 人，考量之後病人數的成長以及本品使用上較為方便可能引導更多病人接受治療，進而估算本品納入給付後，國內乾癬治療病人數由第一年約 370 人增加到第五年約 660 名。其中本品市占率由 55%增加到約近 80%，預估本品申請藥品費用將由第一年約 1.5 億元增加到第五年約 3 億元。考慮取代現有治療所扣除的費用，本品納入健保的淨財務衝擊估計由第一年約 7 千萬元增加到第五年約 1.2 億元。以上估計應屬可能範圍。

經濟評估結論

1. 加拿大 CEDAC、澳洲 PBAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 均建議使用本品。

只有 SMC 建議使用在中到重度乾癬病人，其他單位則建議使用於嚴重乾癬病人。各國均選擇台灣健保已納入給付的 etanercept 以及 adalimumab 作為比

較品。NICE 評價委員認為本品與 adalimumab 的治療在成本與效果方面的差異都很小。在執行價格折讓的病患使用計畫下(patient access scheme)，比其他現有治療，使用本品符合英國國家健康服務的成本效益。蘇格蘭 SMC 及澳洲 PBAC 均評估認為，與對照藥品比較，本品治療符合其可接受的成本效益。加拿大 CEDAC 評估本品比 etanercept 每週使用 50mg 為較節省費用且稍微增加療效的治療方式。但 CEDAC 不確定該分析結果所顯示本品療效增加的幅度是否具有足夠的臨床重要性。

2. 廠商所提供針對台灣健保局觀點所做的經濟分析，是以英國 NICE 所用評估模式為基本架構，綜合國際療效資料以及台灣治療成本資料。分析結果表示，使用本品比上 etanercept（以 50mg 每週 2 次作為前 12 週啟始治療、之後以 25mg 每週 2 次作為維持治療），雖增加一些成本也達到較好的治療效果，整體評估符合成本效益。CDE 評估該項經濟分析發現，該模式沒有將另一個已給付藥品 adalimumab 納入分析，所設定病人持續以及停止治療的條件與現行（以及廠商所建議）健保給付條件不同，因此分析設定與現行情況有所不同。
3. 以本品申請價以每次使用 45mg 計算每年所需藥費，稍高於已給付的 etanercept 或 adalimumab，在相同給付條件下，以本品取代現有藥品將會增加健保的財務負擔。當使用於治療體重超過 100 公斤病人，本品每次需使用 90mg，所需費用的增加幅度更大。由於健保開始給付生物製劑藥品用於治療乾癬病人的期間仍短，接受治療病人數仍呈現快速增加的趨勢，因此對於預估未來可能接受治療病人數的不確定性高。廠商估計未來每年約 370 到 660 位病人接受治療，所需本品藥品費用由開始給付第一年約 1.5 億增加到第五年約 3 億元，應屬可能的範圍。

參考資料

- [1] 健保用藥品項查詢網頁 [cited 2011 August 30]. Available from http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1_list.asp.

- [2] 行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁 . [cited 2011 August 30]. Available from <http://203.65.100.151/DO8180A.asp>. .
- [3] WHO 藥品 ATC code 查詢 [cited 2011 August 30]. Available from http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [4] 健保藥品給付規定 [cited 2011 Spectember 19]. Available from <http://www.nhi.gov.tw/search/search.aspx>.
- [5] Canada (CADTH): CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation [cited 2011 September 15]. Available from <http://www.cadth.ca/en/search?q=Ustekinumab>.
- [6] Australia (PBAC) [cited 2011 September 19]. Available from [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/83DE850311C895EFCA2576D20081008E/\\$File/Ustekinumab%20112009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/83DE850311C895EFCA2576D20081008E/$File/Ustekinumab%20112009.pdf).
- [7] National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (TA180). [cited 2011 September 19]. Available from www.nice.org.uk/about/nice/howwe-work/dev-nice-tech/developing-nice-technology-appraisals.jsp.
- [8] 蔡呈芳. 乾癬與乾癬性關節炎. 臺北市: 元氣齋, 2011.
- [9] Krulig E, Gordon KB. Ustekinumab: an evidence-based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. *Core evidence* 2010; 5:11-22.
- [10] Roberts C AJ, Williams HC, Villanueva E, Saeterdal I, Jobling R. Ustekinumab for plaque psoriasis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1 Art No: CD008947 DOI: 101002/14651858CD008947 2011.
- [11] Garcia-Valladares I, Cuchacovich R, Espinoza LR. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug design, development and therapy* 2011; 5:41-9.
- [12] Boulinguez S. Psoriasis updates. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2010; 137:1-4.
- [13] Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2010; 362:118-28.

- [14] Leonardi CL KA, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) *Lancet* 2008; 371:1665-74.
- [15] Papp KA LR, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) *Lancet* 2008; 371:1675-84.
- [16] Tsai T-F, Ho J-C, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen Y-K, Li S, Kim K-J, Kim T-Y, Choi J-H, Youn J-I. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *Journal of dermatological science* 2011; 63:154-63.
- [17] Lebwohl M PK, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol* 2010; 162:137-46.
- [18] Reich K SB, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat* 2010; [Epub ahead of print].
- [19] Langley RG FS, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:457-65.
- [20] Reich K LR, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, Li S, Hsu MC, Griffiths CE. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011; 164:862-72.
- [21] Scottish Medicines Consortium, 15 January 2010. ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara) No. (572/09) (網址 http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/572_09_ustekinumab__Stelara_/ustekinumab__Stelara_, 查詢日期 2011-0915)

附錄一 [1]

8.2.4.6. Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) (98/11/1、100/7/1)：用於乾癬治療部分

1. 給付條件：限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。

(1) 所稱“慢性”，指病灶持續至少 6 個月，且 Psoriasis area severity index (PASI) ≥ 10 (不適用 PASI 測定如膿疱性乾癬，則以範圍 $\geq 10\%$ 體表面積)。(附表二十四之二)

(2) 頑固之掌蹠性乾癬：指非膿疱性掌蹠廣泛性角化，嚴重影響行走或日常作習，申請時需附照片以供審查。照片應包括前、後、左、右至少四張，並視需要加附頭部、掌、蹠照片。

(3) 所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(1)及第(2)點情況，或 PASI 或體表面積改善 $< 50\%$ 。

i. 治療必須包括足量之照光治療及包括以下兩種系統性治療之至少兩種，包括 methotrexate、Neotigason、cyclosporine，掌蹠性乾癬則包括 hydroxyurea。

ii. 治療需至少使用 3 月，但育齡女性，得不經 Neotigason 使用。

iii. 照光治療應依學理，如光化療法(PUVA)及窄頻 UVB(nb-UVB) 必須每週至少 2 次，寬頻 UVB 併用焦油每週至少 3 次，並依學理逐漸增加至有效可忍受劑量。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量記錄。

iv. Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg, cyclosporine 為 2.5-5 mg/kg/d, acitretin 為 0.3-1 mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。

(4) 所稱無法接受治療：

i. Methotrexate：指因肝功能異常或切片第三期 a 異常，經 6 個月後切片仍無改善，或第三期 b 以上之肝切片異常，病毒性

肝炎帶原或腎功能異常而無法使用 methotrexate 治療者。

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

2. 需經事前審查核准後使用：

(1) 初次申請時，以六個月為一療程，持續使用時每 3 月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。

(2) Etanercept 初期三個月可使用 50mg biw，之後則為 25mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。

(3) Adalimumab 初次投予為 80mg，之後則為 40mg qow，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 療效。(100/7/1)

(4) 原先使用 cyclosporine 控制有效且腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 $\geq 30\%$)者，於六個月療程結束後，應回復使用 cyclosporine，除非產生腎功能異常，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制，否則下次申請應於 1 年後。

(5) 再次申請時仍需有 PASI ≥ 10 (需附照片)，或停藥後至少有 50% 復發(需附上次療程治療前、後，及本次照片)。且 etanercept 再次申請時僅限使用 25mg biw 之劑量。停藥超過 3 月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。

3. 使用 etanercept 或 adalimumab 時 cyclosporine 及照光治療，考慮 etanercept 或 adalimumab 於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用，但 etanercept 或 adalimumab 療效出現時即應逐漸停用。

4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1) 懷孕或正在授乳的婦女。

(2) 罹患活動性的感染症的病患。

(3) 未經完整治療之結核病的病患。

(4) 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血病

- (sepsis)者。
- (5) 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)的病患。
- (6) 免疫功能不全者(immunodeficiency)。
5. 需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：
- (1) 不良事件，包括：
- i. 惡性腫瘤。
 - ii. 該藥物引起的嚴重性毒性。
 - iii. 懷孕（暫時停藥即可）。
 - iv. 嚴重的間發性感染症（intercurrent infection）（暫時停藥即可）。
- (2) 療效不彰：患者經過 6 個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達 50%。
- (3) 已達 PASI75 療效：凡治療超過 3 個月，且達 PASI75 時應予停藥，除非病灶仍符合 $PASI \geq 10$ 。