

可善挺注射液劑及可善挺凍晶乾粉注射劑 (Cosentyx®)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Cosentyx 150 mg/mL solution for injection 及 150 mg powder for solution for injection 共 2 品項	成分	Secukinumab
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	(1)單位含量：150 毫克 (2)包裝規格量： (a)注射液劑150 毫克/毫升 (b)凍晶乾粉注射劑150 毫克/毫升 (3)劑型：注射液劑/凍晶乾粉注射劑		
主管機關許可適應症	<p>斑塊性乾癬：治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者。</p> <p>乾癬性關節炎：治療患有活動性乾癬性關節炎的成人病人。可單獨使用或與 methotrexate 併用。</p> <p>僵直性脊椎炎：治療活動性僵直性脊椎炎成人病患。</p>		
目前健保已給付之適應症內容	用於乾癬治療部分（詳細內容請見附錄一）。		
此次建議健保給付之適應症內容	擴增給付範圍於僵直性脊椎炎以及乾癬性關節炎（詳細內容請見附錄二、三、四）。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，（詳細內容請見附錄二、三、四）		
建議療程	<p>1. 僵直性脊椎炎： Secukinumab 建議劑量為 150 mg：起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。</p> <p>2. 乾癬性關節炎： Secukinumab 建議劑量為 150 mg：起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。</p> <p>對於腫瘤壞死因子阻斷劑（anti-TNFα）治療反應不佳的病人，secukinumab 建議劑量為 300 mg，亦起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。</p>		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、 案由：本次申請藥品 secukinumab，於 104 年 9 月由中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）主要針對「斑塊性乾癬治療部分」進行醫療科技評估報告，且於「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 20 次（105 年 6 月）會議」通過，自 2016 年 9 月 1 日納入給付範圍 8.2.4.6.用於乾癬治療部分（詳細內容請見附錄一）。本中心於 105 年 10 月再次接受健保署委託評估本品擴增給付範圍於「僵直性脊椎炎」以及「乾癬性關節炎」（含乾癬性周邊關節炎及乾癬性脊椎病變）之主要醫療科技組織報告整理及財務衝擊評估。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

（一）僵直性脊椎炎

1. 根據本品（Secukinumab）之兩項隨機對照樞紐試驗 MEASURE 1（n = 371）與 MEASURE 2（n = 219）之結果顯示，對於成年的僵直性脊椎炎患者來說，給予本品 150 mg 治療後在第 16 週時相較於安慰劑對照組，其 ASAS 20 response criteria 反應較佳。
2. 缺乏藥品-藥品直接比較（Head-to-head comparisons）之研究，而根據交錯療效比較法（Mixed treatment comparisons）分析數據，沒有證據顯示本品相較於其他現行用來治療僵直性脊椎炎之生物製劑具有在相對療效或是安全性上之優勢。
3. 在藥品安全性部分，在 MEASURE 1 trial，第 16 週時，給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑組各有 0.8%與 4.9%的受試者由於不良事件發生而退出臨床試驗，而在 MEASURE 2 trial 中發生的比率各為 6.9%和 5.4%。

（二）乾癬性關節炎

1. 根據本品（Secukinumab）之兩項隨機對照樞紐試驗 FUTURE 1（n = 606）與 FUTURE 2（n = 397）之結果顯示，對於成年的乾癬性關節炎患者來說，給予本品 150 mg 治療後在第 16 和 24 週時相較於安慰劑對照組，其 ACR 20 評估反應較佳。
2. 由於缺乏藥品-藥品直接比較之研究，根據網絡統合分析（Network

meta-analysis) 指出，本品雖然在第 12 與 16 週 ACR20 的表現優於安慰劑，但是與 etanercept、infliximab、adalimumab、golimumab、ustekinumab、certolizumab 和 apremilast 相比不具有統計上顯著性差異。由於該研究並沒有提及相對安全性，故沒有證據顯示本品相較於其他現行用來治療乾癱性關節炎之生物製劑具有療效或是安全性上之優勢。

- 四、 醫療倫理：本品於兩項適應症皆無相關系統性之醫學倫理資料可供參考。
- 五、 成本效益：建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
- 六、 財務衝擊：

(一) 僵直性關節炎：

依據本案建議者提供的財務影響分析，若依其建議給付條件收載 secukinumab，與現存之其他三種生物製劑(etanercept、adalimumab、golimumab)競爭市場，預估第一年至第五年間將有 306-400 名僵直性脊椎炎患者接受本品治療，依建議價格計算，各年度將為健保節省 2 千萬至 2.0 億元的支出。

綜合而言，查驗中心認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在估算過程中參數具有不確定性，查驗中心修訂後推估，依建議者建議價計算本品擴增給付後，第一年至第五年可為健保節省 940 萬至 1.6 億元之藥費支出。以本品市占率進行敏感度分析：對於新增使用生物製劑時，本品第一年的市占率若由原估計的 10% 增加為 25%，第一年至第五年可為健保節省 0.1 億至 1.7 億元之藥費支出。若是轉換使用生物製劑部分，本品之市占率由原估計的 90% 下降為 70%、50% 或 30%，則第一年至第五年可為健保節省 794 萬至 1.4 億元、645 萬至 1.2 億元及 495 萬至 1 億元的支出。

(二) 乾癱性關節炎

依據本案建議者提供的財務影響分析，若依其建議給付條件收載 secukinumab 後，本品將與現存之其他三種健保生物製劑(etanercept, adalimumab, golimumab)競爭市場，預估第一年至第五年間將有 186-230 名乾癱性關節炎患者接受本品治療，依建議價格計算，各年度將為健保節省約 1 百萬-6 千萬元之支出。

依據查驗中心修訂後之推估，依建議者建議價計算本品擴增給付後，第一年至第五年可為健保節省 130 萬至 7 千萬元之藥費支出。由於財務影響分析結果對本品市占率敏感且無本土乾癱性周邊關節炎患者占乾癱性關節炎患者比例之相關資料，故以此二因素進行敏感度分析：若乾癱性周邊關節炎患者所占比例調整為 70%、80%、90%，則第一至五年將分別為健保節省 270 萬至 9 千萬、180 萬至 8 千萬、90 萬至 7 千萬元。若新增使用生物製劑時，本品第一年的市占率由原估計的 10% 增加為 25%，則第一至第五年將為健保節省 5 百萬至 8 千萬元支出。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Cosentyx	Stelara
主成分/含量	Secukinumab	Ustekinumab
劑 / 包裝	solution for injection 及 powder for solution for injection 共 2 品項 / 150 mg	solution for injection / 45 mg
WHO/ATC 碼	L04AC10	L04AC05
主管機關許可適應症	<p>斑塊性乾癬：治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者。乾癬性關節炎：治療患有活動性乾癬性關節炎的成人病人。可單獨使用或與 methotrexate 併用。僵直性脊椎炎：治療活動性僵直性脊椎炎成人病患。</p>	<p>1. 乾癬 (Ps) 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)。兒童乾癬 (Pediatric Psoriasis) STELARA 適用於治療對光療法或其他全身性治療無法有效控制或無法耐受之中至重度斑塊性乾癬青少年患者 (12 歲 (含) 以上)。</p> <p>2. 乾癬性關節炎 (PsA) STELARA 適用於治療對疾病緩解型抗風濕性藥物 (DMARDs) 療效不佳之成人 (18 歲及以上) 活動性乾癬性關節炎。STELARA 可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX) 併用。STELARA 可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX) 併用，可以減緩疾病造成的關節結構性受損。</p>
此次建議健保給付之適應症	擴增給付範圍於僵直性脊椎炎以及乾癬性關節炎 (詳細內容請見附錄二、三、四)。	
健保給付條件	擬訂中	請見附錄一和三。
健保給付價	19,442 元	98,741 元
仿單建議劑量與	(1) 僵直性脊椎炎：建議每次	乾癬性關節炎：建議劑量為於

用法	劑量為 150 mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週注射。 (2) 乾癬性關節炎：建議每次劑量為 150 mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。但對於以腫瘤壞死因子阻斷劑 (anti-TNF α) 治療反應不佳的病人，建議每次劑量 300 mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。每次 300 mg 劑量為給與兩次 150 mg 皮下注射。	開始時及 4 週後投予 45 毫克，然後每 12 週投予 45 毫克。對併有中至重度斑塊性乾癬且體重 > 100 公斤 (220 磅) 的患者，建議劑量為於開始時及 4 週後投予 90 毫克，然後每 12 週投予 90 毫克。
療程	(1) 僵直性脊椎炎：150 mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週注射。繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。 (2) 乾癬性關節炎：150 或 300 mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週注射。繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。	乾癬性關節炎：建議劑量為於開始時及 4 週後投予 45 毫克，然後每 12 週投予 45 毫克。對併有中至重度斑塊性乾癬且體重 > 100 公斤的患者，建議劑量為於開始時及 4 週後投予 90 毫克，然後每 12 週投予 90 毫克。Ustekinumab 健保僅給付用於乾癬性週邊關節炎，開始治療 24 週後評估乾癬關節炎反應標準方得繼續使用 (請見附錄三)。
每年 花費	(1) 僵直性脊椎炎： 150mg： 第一年：330,514 元 第二年開始：252,746 元 (2) 乾癬性關節炎： 150mg / 300mg： 第一年：330,514 / 661,028 元 第二年開始：252,746 / 505,492 元	乾癬性週邊關節炎： 45mg / 90mg： 第一年：592,446 元 / 1,184,892 元 第二年開始：429,053 元 / 858,106 元
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)	-	
具間接比較	√	

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 僵直性脊椎炎：建議本品 (Secukinumab) 可以用來治療罹患活動性僵直性脊椎炎之成年病人，詳細給付限制請見內文 (2016 年 1 月 21 日公佈)。 2. 乾癬性關節炎：建議曾經使用疾病修飾治療藥物效果不佳時，本品可以用來單獨或是與 methotrexate 合併治療罹患活動性乾癬性關節炎之成年病人，詳細給付限制請見內文。(2016 年 1 月 21 日公佈)。
PBAC (澳洲)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 僵直性脊椎炎：建議本品可為現行澳洲已給付用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品的替代藥品，詳細給付限制請見內文 (2016 年 7 月 1 日更新)。 2. 乾癬性關節炎：建議本品可為現行澳洲已給付用於治療乾癬性關節炎之生物性疾病修飾藥品的替代藥品，詳細給付限制請見內文 (2016 年 7 月 1 日更新)。
NICE (英國)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 僵直性脊椎炎：建議本品可以用來治療罹患活動性僵直性脊椎炎之成年病患，限用於曾接受過非類固醇類消炎止痛藥或腫瘤壞死因子α抑制劑治療但效果不彰者，詳細給付限制請見內文 (2016 年 9 月 28 日公佈)。 2. 乾癬性關節炎：2016 年 10 月 25 日公佈的評議報告草稿初步建議本品可以用來單獨或是與 methotrexate 合併治療罹患活動性乾癬性關節炎之成年病患，詳細給付限制請見內文 (預計 2017 年 2 月公佈最終評估報告)。

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

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

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

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

【可善挺注射液劑 150 毫克/毫升及可善挺凍晶乾粉注射劑 150 毫克共 2 品項】

醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 105 年 12 月 13 日

前言：

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

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

一、背景說明

可善挺注射液劑 150 毫克/毫升（Cosentyx 150 mg/ml Solution for Injection）與可善挺凍晶乾粉注射劑 150 毫克（Cosentyx 150 mg Powder for Solution for Injection）兩項藥品為相同成分（secukinumab）、相同劑量、相同給藥途徑、不同劑型（以下簡稱本品）。本品於 2015 年 8 月首度獲得我國藥物許可證，並於 2016 年 6 月新增藥物許可證核准範圍，其適應症為「斑塊性乾癬：治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者。乾癬性關節炎：治療患有活動性乾癬性關節炎的成人病人。可單獨使用或與 methotrexate 併用。僵直性脊椎炎：治療活動性僵直性脊椎炎成人病患。」[1]。

本品（secukinumab）於 104 年 9 月由中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）進行醫療科技評估，於「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 20 次（105 年 6 月）會議」通過[2]，自 2016 年 9 月 1 日納入給付範圍 8.2.4.6.用於乾癬治療部分（詳

細內容請見附錄一) [3]。本中心於 105 年 10 月再次接受健保署委託評估本品擴增給付範圍於「僵直性脊椎炎」以及「乾癬性關節炎」(含乾癬性周邊關節炎及乾癬性脊椎病變)之財務衝擊(廠商建議修定給付範圍請見附錄二、三、四)。

本品(secukinumab)為人類介白素 17A (Interleukin 17A)之單株抗體,本中心於 2015 年已完成本品(secukinumab)用於「治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者」之醫療科技評估報告 [4],因此,在此份補充報告中,療效評估將分為僵直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis)與乾癬性關節炎(Psoriatic arthritis)兩大部分進行整理。

二、疾病治療現況

1. 僵直性脊椎炎

僵直性脊椎炎是一種自體免疫異常造成的慢性發炎性關節炎,由於脊椎關節的骨融合造成患者產生慢性背部疼痛[5],其中包括軸關節炎(axial joint inflammation)、週邊關節炎(peripheral arthritis)、及肌腱韌帶附著點病變(enthesopathy)。僵直性脊椎炎好發於年輕男性,疾病盛行率隨著種族、地域而有所不同,大約介於 0.1-1.4%之間[6]。臺灣僵直性脊椎炎的盛行率與西方國家相似,大約在 0.2 至 0.3%之間 [7]。

根據英國風濕病學協會(British Society for Rheumatology; BSR)的治療規範[8]以及 Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group (ASAS)與 European League Against Rheumatism (EULAR)合作推出的治療建議[9, 10],對於僵直性脊椎炎的治療目標為「盡最大可能來維持患者長期的健康與生活品質,控制發炎反應和相關症狀、預防關節漸進式受破壞、預防失能並使病患保持社交能力」。根據 2010 年 ASAS/EULAR 最新的治療建議,非類固醇類消炎止痛藥(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)可以做為僵直性脊椎炎的第一線用藥用來減緩疼痛和發炎反應,局部注射糖皮質激素(Glucocorticoid)也是可以考慮的選項[10]。另外,傳統型疾病修飾抗風濕性病藥品(Disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs),如 sulfasalazine 可以考慮使用於週邊關節炎的病人[10]。除了上述傳統療法外,抗腫瘤壞死因子療法(Anti-Tumor necrosis factor therapy; Anti-TNF therapy)亦可以被用於持續性高疾病強度的病人 [10]。目前沒有證據支持必須先用傳統型疾病修飾抗風濕性病藥物才能使用抗腫瘤壞死因子療法,且該療法中的各種藥品彼此間並沒有證據顯示其差異性[10]。

目前全民健保已經給付用於僵直性脊椎炎治療部分的免疫製劑包括 adalimumab、etanercept 和 golimumab,三者皆為腫瘤壞死因子 α (TNF- α)的單

株抗體藥品[3]。使用上述免疫製劑的病人必須為年齡 18 歲以上、HLA B27 陽性且 X 光檢查需有薦腸關節炎（雙側性二級以上，或單側性三級以上）[3]。除此之外，臨床症狀及身體檢查三項條件中至少需符合二項，包括「下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善」、「腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者」和「胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者」[3]。所有僵直性脊椎炎的病患都必須曾經使用過至少 2 種非類固醇類消炎止痛藥進行充分的治療，而周邊關節炎患者則必須曾經同時使用非類固醇類消炎止痛藥和 sulfasalazine 進行過治療[3]。僵直性脊椎炎免疫製劑療效評估與繼續使用的標準包括血清檢查中的 C 反應蛋白（C-Reactive Protein; CRP）和紅血球沉降率（Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR）數值，以及巴斯僵直性脊椎炎活動量表（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index；BASDAI）[3]。

2. 乾癬性關節炎

乾癬性關節炎是一種會影響骨骼肌構造、皮膚和指甲的慢性發炎反應，屬於乾癬疾病中的一種，臨床表徵非常廣泛且引起的成因很多[11]。由於臨床上缺乏廣泛被接受的診斷標準，乾癬性關節炎確切的盛行率難以估計，發生率約為每 10 萬人中平均 3.4 至 8 位患者[12]。根據台灣從 2003 年到 2013 年的調查結果顯示，乾癬性關節炎的盛行率從每萬人平均 0.45 位增加到 1.31 位，而在所有乾癬病人中所佔的比率也從 6.3% 提高到 12.7% [13]。

歐洲抗風濕聯盟（European League against Rheumatism；EULAR）之治療指引指出乾癬性關節炎的治療目標為「盡最大可能來維持患者長期的健康與生活品質，控制發炎反應和相關症狀、預防關節漸進式受破壞、預防失能並使病患保持社交能力」，而減緩發炎反應是達到上述目標一個很重異的因素[14, 15]。根據國際乾癬及乾癬性關節炎研究組織（Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis；GRAPPA）發表之治療建議[16, 17]，乾癬性關節炎可能影響身體的任何關節，包括週邊關節炎（peripheral arthritis），影響手指或腳趾的指/趾骨炎（dactylitis）、脊柱的脊椎炎（spondylitis）、肌腱和韌帶的肌腱附著點炎（enthesitis），以及指甲症狀（nail disease）和皮膚症狀（skin disease），不同部位有不同的治療方式。其中在週邊關節炎的部份，非類固醇類消炎止痛藥可以用來緩和症狀較輕微的患者皮膚以外的關節症狀，中度到嚴重的患者可以使用疾病修飾治療藥品（包括 sulfasalazine、leflunomide、methotrexate 和 ciclosporine），而對於至少一種抗風濕性病藥品反應不佳的病人可以考慮使用抗腫瘤壞死因子藥品（包括 etanercept、adalimumab 和 infliximab）[16, 17]。另外，對於乾癬性關節炎中的脊椎炎病人，輕微到中度患者可以使用非類固醇類消炎止痛藥，中度到中度患者則建議使用抗腫瘤壞死因子病人[16, 17]。另外，給予口服糖皮質激素也是可以考慮的選項[14, 15]。

目前全民健保對於治療乾癬性關節炎的免疫製劑給付部分，可以再細分為乾

癬性周邊關節炎以及乾癬性脊椎病變[3]。治療乾癬性周邊關節炎的單株抗體藥品（包括adalimumab、etanercept、golimumab和ustekinumab，其中ustekinumab為人類介白素Interleukin 12和23的單株抗體）限定使用於確診為乾癬以及乾癬性關節炎的患者，至少三個的疼痛關節以及至少三個腫脹關節，且至少間隔一個月或一個月以上之連續兩次評估均符合上述條件[3]。此外，患者必須先使用非類固醇類消炎止痛劑及疾病修飾治療病人，且必須曾使用過至少2種疾病修飾治療藥品進行充分的治療（其中sulfasalazine、methotrexate、cyclosporine為第一線藥品，leflunomide為第二線藥品）[3]。乾癬關節炎反應標準（Psoriatic Arthritis Response Criteria；PsARC）可以用來評估免疫製劑對於乾癬性周邊關節炎的治療成效[3]。治療乾癬性脊椎病變的單株抗體藥品（包括adalimumab、etanercept和golimumab）限定使用於確診為乾癬以及乾癬性關節炎的患者，X光檢查需有薦腸關節炎（單側性二級以上），且「下背痛及晨間僵硬的症狀持續3個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善」、「腰椎前屈活動受限」和「胸廓擴張受限」三項條件中須符合兩項。此外，病患必須曾使用過至少2種非類固醇類消炎止痛劑進行充分的治療[3]。巴斯僵直性脊椎炎活動量表可以用來評估免疫製劑對於乾癬性脊椎病變的治療成效[3]。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本申請擴增健保給付範圍適應症藥品 secukinumab，根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心（World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）之分類屬於免疫抑制類（Immunosuppressants）中之介白素抑制劑（Interleukin inhibitors），其 ATC 碼為 L04AC10 [18]。至 2016 年 11 月 4 日為止，於衛生福利部食品藥物管理署網站[1]以關鍵字「僵直性脊椎炎」進行搜尋可以得到約 161 筆資料，而以關鍵字「乾癬性關節炎」進行搜尋可以得到約 20 筆資料，與本品具有相近治療地位之藥品經整理後如表三。

其中，依我國主管機關許可適應症，adalimumab（如 Humira）、etanercept（如 Enbrel）、golimumab（如 Simponi）等單株抗體藥品與本申請藥品適應症相似，皆可用於「乾癬性關節炎」與「僵直性脊椎炎」；而 ustekinumab（如 Stelara）則可用於「乾癬性關節炎」。然而，由於本品 secukinumab 於本次申請 2 項擴增給付範圍之適應症，其臨床樞紐實驗皆未與上述藥品進行直接比較。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症摘要	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
L04AC05 Ustekinumab	1. 乾癬(Ps) (略)。2. 乾癬性關節炎(PsA) STELARA 適用於治療對	230 預充填	45 mg / 0.5	如附錄一和三。

	疾病緩解型抗風濕性藥物 (DMARDs)療效不佳之成人(18 歲及以上)活動性乾癬性關節炎。STELARA 可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX) 併用。STELARA 可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX)併用，可以減緩疾病造成的關節結構性受損。	式注射劑	ml、90 mg/ 1 ml	
L04AB06 Golimumab	類風濕性關節炎 ：欣普尼 SIMPONI 與 methotrexate 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎成人患者。 僵直性脊椎炎 ：欣普尼 SIMPONI 適用於治療活動性僵直性脊椎炎成人患者。 乾癬性關節炎 ：欣普尼 SIMPONI 單獨使用或與 methotrexate 併用適用於治療對疾病修飾性抗風濕藥物 (DMARDs)無效之活動性乾癬性關節炎成人患者。 潰瘍性結腸炎 ：(略)。	270 注射劑	50 mg / 0.5 ml、100 mg/ 1 ml	請見附錄二、三、四、五和六。
L04AB01 Etanercept	活動性類風濕性關節炎 (略)。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 6 歲以上兒童及青少年的重度乾癬。	270 注射劑、243 凍晶注射劑	50 mg / 0.5 ml、100 mg/ 1 ml	請見附錄一、二、三、四、五和七。
L04AB04 Adalimumab	1.類風濕性關節炎：(略)。2. 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 或其他 DMARDs 藥物併用。3. 僵直性脊	270 注射劑	40 mg / 0.8 ml	請見附錄一、二、三、四、五、六、七和八。

	<p>椎炎：適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的患者之症狀與徵兆。4. 克隆氏症：(略) 5. 乾癬：(略)。6. 潰瘍性結腸炎：(略)。7. 腸道貝西氏症：(略)。8. 化膿性汗腺炎：(略)。9. 小兒適應症 (略)。</p>			
--	--	--	--	--

四、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	1. 僵直性脊椎炎：建議收載(2016年1月21日公佈)。 2. 乾癬性關節炎：建議收載(2016年1月21日公佈)。
PBAC (澳洲)	1. 僵直性脊椎炎：建議收載(2016年7月1日更新)。 2. 乾癬性關節炎：建議收載(2016年7月1日更新)。
NICE (英國)	1. 僵直性脊椎炎：建議收載(2016年9月28日公佈)。 2. 乾癬性關節炎：2016年10月25日公佈的評議報告草稿初步建議收載，預計2017年2月公佈最終評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 1. 僵直性脊椎炎：建議收載(2016年7月11日公佈)。 2. 乾癬性關節炎：建議收載(2016年8月8日公佈)。
	Cochrane/PubMed/Embase
建議者提供之資料	1. 僵直性脊椎炎：1篇。 2. 乾癬性關節炎：2篇。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

1. 僵直性脊椎炎 (2016年1月21日公佈) [19]

(1) 給付建議：

- 建議本品 (Secukinumab) 可以用來治療罹患活動性僵直性脊椎炎 (Active ankylosing spondylitis)、但對現行慣用療法效果不彰之成年病人。
- 本品之年度總藥費不得超過其他用來治療僵直性脊椎炎花費最低生物製劑之年度總藥費。

(2) 治療方式：

- 皮下注射於開始的第 0、1、2、3 週分別給予 150 mg，從第 4 週開始每 4 週注射 1 次。

(3) 建議給付之理由：

- 根據本品 (Secukinumab) 之兩項隨機對照樞紐實驗 MEASURE 1 (n = 371) 與 MEASURE 2 (n = 219) 之結果顯示，對於成年的僵直性脊椎炎患者來說，給予本品 150 mg 治療後在第 16 週時相較於安慰劑對照組，其 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 20 response criteria 反應較佳。
- 由於缺乏藥品-藥品直接比較 (Head-to-head comparisons) 之研究，本品廠商提供了交錯療效比較法 (Mixed treatment comparisons) 分析數據。沒有證據顯示本品相較於其他現行用來治療僵直性脊椎炎之生物製劑具有在相對療效或是安全性上之優勢。
- 在加拿大，依參照市場價格後，本品 150 mg 之年度花費低於所有腫瘤壞死因子抑制劑之生物製劑。

(4) 病友團體之意見回饋：

- 總共有 3 個病友團體向 CADTH 表達意見，分別是 Arthritis Consumer Experts、Canadian Arthritis Patient Alliance 和 The Canadian Spondylitis Association。
- 僵直性脊椎炎的症狀包括有各種疼痛 (背、頸、臀、腿、肩膀、眼和足)、早晨感到僵硬、活動受限制、感到壓力、情緒沮喪、焦慮和感到與社會脫節。僵直性脊椎炎的患者反應該症狀降低他們的生活品質，造成失能和難以參與日常活動。
- 目前的治療藥品包括非類固醇類消炎止痛藥和鎮痛藥，對於上述藥品反應不佳時則還可以使用腫瘤壞死因子抑制劑。病人注意到腫瘤壞死因子抑制劑並非對所有人都有效，需要其他的治療選項。腫瘤壞死因子抑制劑對於每個人的效果不同，在使用過一段時間後效力可能會消失。此外，這些生物製劑的花費都很昂貴。
- 當現行的腫瘤壞死因子抑制劑對於患者不再有效時，由於本品的作

用機轉不同，可能會對患者有所幫助。患者表示若使用本品時整體的健康安寧（well-being）大部份時間都獲得改善，他們也願意去承受本品可能造成的不良事件反應。

(5) 臨床實驗：

- 本品（Secukinumab）的臨床樞紐實驗包括 2 個第三期、雙盲之隨機對照臨床實驗 MEASURE 1 (n = 371) 與 MEASURE 2 (n = 219)。
- 在這 2 項研究中，中度到重度之成年僵直性脊椎炎患者每 4 週分別接受安慰劑、secukinumab 75 mg 與 secukinumab 150 mg，共持續 16 週。

(6) 療效：

- 根據 ASAS 20 在第 16 週的評估結果，給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑達到治療效果之比例如下（這些不同組別間的差異具有統計上和臨床上之顯著性）：

Trial	Group	Response Rate	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
MEASURE 1	Secukinumab	60.8%	3.9	2.3 to 6.7	< 0.0001
	Placebo	28.7%			
MEASURE 2	Secukinumab	61.1%	4.4	2.1 to 9.0	< 0.0001
	Placebo	28.4%			

- 根據 ASAS 40 在第 16 週的評估結果，給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑達到治療效果之比例如下（這些不同組別間的差異具有統計上和臨床上之顯著性）：

Trial	Group	Response Rate	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
MEASURE 1	Secukinumab	41.6%	4.9	2.6 to 9.3	< 0.0001
	Placebo	13.1%			
MEASURE 2	Secukinumab	36.1%	5.1	2.1 to 12.4	= 0.0004
	Placebo	10.8%			

- 根據 SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36) PCS (Physical component summary)、ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life assessment) 和 FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale) 在第 16 週的評估結果，給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑達相比有顯著性的改善如下（這些不

同組別間的差異具有統計上和臨床上之顯著性)：

Measurement	Trial	Odds ratio (Secukinumab versus Placebo)	95% Confidence interval	P value
SF-36 PCS	MEASURE 1	4.6	3.0 – 6.2	< 0.0001
	MEASURE 2	Confidential	Confidential	Confidential
ASQoL	MEASURE 1	-2.5	-3.7 – -1.4	< 0.0001
	MEASURE 2	Confidential	Confidential	Confidential
FACIT- Fatigue	MEASURE 1	4.3	2.0 – 6.6	= 0.0003
	MEASURE 2	Confidential	Confidential	Confidential

- 根據 BASDAI 在第 16 週的評估結果，給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑達相比有統計上顯著性的改善如下(這些不同組別間的差異具有統計上、但不具備臨床上之顯著性)：

Measurement	Trial	Odds ratio (Secukinumab versus Placebo)	95% Confidence interval	P value
BASDAI	MEASURE 1	-1.7	-2.2 to -1.3	< 0.0001
	MEASURE 2	-1.3	-2.0 to -0.7	= 0.0002

- 追蹤後的數據顯示 secukinumab 150 mg 在療效與安全性方面可以從第 16 週維持到第 104 週。但是，在第 16 週以後 MEASURE 1 與 MEASURE 2 皆沒有與安慰劑比較之資料。

(7) 安全性和耐受性：

- 在第 16 週時，MEASURE 1 給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑各有 2.4% 與 4.1% 的受試者至少發生過一起嚴重不良事件，而在 MEASURE 2 中發生的比率各為 5.6% 和 4.1%。此外，在 MEASURE 1 中並沒有死亡的個案。
- 在第 16 週時，MEASURE 1 給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑各有 0.8% 與 4.9% 的受試者由於不良事件發生而退出臨床實驗，而在 MEASURE 2 中發生的比率各為 6.9% 和 5.4%。
- 在第 16 週時，MEASURE 1 給予 secukinumab 150 mg 與安慰劑各有 69.6% 與 55.7% 的受試者至少發生過一起治療中出現不良事件 (Treatment-emergent adverse events)，而在 MEASURE 2 中發生的比率各為 65.3% 和 63.5%。此外，鼻咽炎是 2 個臨床實驗中最常見的不良事件。

2. 乾癱性關節炎 (2016 年 1 月 21 日公佈) [20]

(1) 給付建議：

- 建議曾經使用疾病修飾治療藥品效果不佳時，本品 (Secukinumab) 可以用來單獨或是與 methotrexate 合併治療罹患活動性乾癬性關節炎 (Active psoriatic arthritis) 之成年病人。
- 本品之年度總藥費不得超過其他用來治療乾癬性關節炎花費最低生物製劑之年度總藥費。

(2) 治療方式：

- 皮下注射於開始的第 0、1、2、3 週分別給予 150 mg，從第 4 週開始每 4 週注射 1 次。對於使用腫瘤壞死因子 α 抑制劑反應不佳的病人，可以考慮使用給予 300 mg。
- 同時併發乾癬症 (Plaque psoriasis) 的患者，皮下注射於開始的第 0、1、2、3 週分別給予 300 mg，從第 4 週開始每 4 週注射 1 次。

(3) 建議給付之理由：

- 根據本品 (Secukinumab) 之兩項隨機對照樞紐實驗 FUTURE 1 (n = 606) 與 FUTURE 2 (n = 397) 之結果顯示，對於成年的乾癬性關節炎患者來說，給予本品 150 mg 治療後在第 16 和 24 週時相較於安慰劑對照組，其 ACR (American College of Rheumatology) 20 評估反應較佳。
- 由於缺乏藥品-藥品直接比較之研究，本品廠商提供的網絡統合分析 (Network meta-analysis) 指出，本品雖然在第 12 與 16 週 ACR20 的表現優於安慰劑，但是與 etanercept、infliximab、adalimumab、golimumab、ustekinumab、certolizumab 和 apremilast 相比不具有統計上顯著性差異。由於該研究並沒有提及相對安全性，故沒有證據顯示本品相較於其他現行用來治療乾癬性關節炎之生物製劑具有療效或是安全性上之優勢。
- 根據廠商提供的價格，secukinumab 150 mg 之首年年度總花費低於抗腫瘤壞死因子 α 之生物製劑和 apremilast；而 secukinumab 300 mg 之首年年度總花費低於 infliximab，但高於抗腫瘤壞死因子 α 之生物製劑和 apremilast。

(4) 病友團體之意見：

- 總共有 5 個病友團體向 CADTH 表達意見，分別是 the Canadian Arthritis Patient Alliance、Arthritis Consumer Experts、the Canadian Spondylitis Association 以及 the Canadian Skin Patient Alliance and

the Arthritis Society (共同提出)。

- 罹患乾癬性關節炎的病患承受關節疼痛、僵硬、疲勞和失能等症狀。部分患者難以就坐、爬樓梯、彎腰撿拾物品和進出浴缸。日常活動像是使用吸塵器、打掃、煮飯和添購生活用品等變得具有挑戰性，需要照護者的協助。患者還會承受乾癬引起的皮膚敏感、發紅、剝落和疼痛。
- 乾癬性關節炎對病患造成的衝擊比起影響生理上的舒適還要嚴重，部分患者由於缺乏時間和精力再加上與日俱增的疼痛，可能會停止從事社交和創意活動。此外，對於皮膚損傷的急性意識 (Acute awareness) 也會造成心理衝擊。
- 現行治療藥物包括生物製劑、疾病修飾治療藥品和非類固醇類消炎止痛藥。患者必須面對接受各種療法後療效反應的多相性 (heterogeneity)，部分病患還面臨已接受的療法其治療效力逐漸衰退的問題。患者指出大量的治療選項是需要的，以確保他們總是接受到有效的治療。許多病患指出接受現行藥物治療後經常感到效果不夠和活動不方便。
- 乾癬性關節炎的病患對於長久使用的藥物非常關注其副作用的發生 (包括胃灼熱、頭暈和血糖濃度上升等)、花費、接受注射和光療法 (phototherapy) 排程等問題，還有需要休假或是找人幫忙以便接受治療和照顧家庭。

(5) 臨床實驗：

- 本品 (Secukinumab) 的臨床樞紐實驗包括 2 個第三期、雙盲之隨機安慰組對照臨床實驗 FUTURE 1 (n = 606) 與 FUTURE 2 (n = 397)。
- 在 FUTURE 1 中，患者分別接受 secukinumab 75 mg 與 secukinumab 150 mg，每 4 週和安慰劑組進行比較以評估療效和安全性；而在 FUTURE 2 中則分為 secukinumab 75 mg、secukinumab 150 mg 與 secukinumab 300 mg，每 4 週和安慰劑組進行比較。
- 本品之兩項樞紐實驗的受試者為中度至重度乾癬性關節炎之患者，症狀至少持續 6 個月以上。FUTURE 1 和 FUTURE 2 中各有 29% 和 37% 的患者曾經接受過腫瘤壞死因子 α 抑制劑但效果不佳。
- 在第 16 週時，患者會進行評估本品是否有治療反應 (與起始基礎值相較至少有超過總數 20% 的觸痛關節和腫脹關節有所改善)。

(6) 療效：

- 在 FUTURE 2 中，根據 ACR20 在第 24 週的評估結果，結果發現

與安慰劑相比 secukinumab 150 mg 與 secukinumab 300 mg 具有統計上顯著性的優勢(第 16 週的 ACR20 評估結果數據保密不揭露):

Trial	Group	Response Rate	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
FUTURE 2	Secukinumab 150 mg	51%	6.52	3.25 – 13.08	< 0.0001
	Placebo	15%			
FUTURE 2	Secukinumab 300 mg	54%	6.81	3.42 – 13.56	< 0.0001
	Placebo	15%			

- 在 FUTURE 2 中，根據 ACR20 在第 24 週的評估結果，對於未曾使用過腫瘤壞死因子 α 抑制劑的患者，與安慰劑相比 secukinumab 150 mg 具有統計上顯著較高的比例達到治療效果（本品：63%，安慰劑：16%， $P < 0.0001$ ）；而對於曾經使用過腫瘤壞死因子 α 抑制劑但效果不彰的患者，與安慰劑相比 secukinumab 300 mg 具有統計上顯著較高的比例達到治療效果（本品：45%，安慰劑：14%， $P = 0.0077$ ）。此外，在第 16 週 ACR20 評估的數據保密不揭露。
- 在 FUTURE 1 中，根據 ACR20 在第 24 週的評估結果，與安慰劑相比 secukinumab 150 mg 具有統計上顯著較高的比例達到治療效果（本品：50%，安慰劑：17.3%， $P < 0.0001$ ）；而對於未曾使用過腫瘤壞死因子 α 抑制劑的患者，與安慰劑相比 secukinumab 150 mg 具有統計上顯著較高的比例達到治療效果（本品：54.5%，安慰劑：17.5%， $P < 0.0001$ ）。此外，在第 16 週 ACR20 評估的數據保密不揭露。
- 在 FUTURE 2 中，根據 HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire -Disability Index) 在第 24 週的評估結果，與安慰劑相比 secukinumab 300 mg 具有統計上顯著性降低其起始基準值 (Reduction from baseline) 之評分，但是 secukinumab 150 mg 並沒有達到統計上顯著性。在 FUTURE 1 中，不論是在第 16 週或第 24 週時，secukinumab 150 mg 組改善 HAQ-DI 評分至少 0.3 分之患者比例統計上顯著優於安慰劑組。
- 在 FUTURE 1 和 FUTURE 2 中，與安慰劑相比本品可以徹底解決大部分患者指/趾骨炎和肌腱附著點炎的問題。儘管無法評估各組間差異是否具有統計上的顯著性，但是上述結果仍然被認為在臨床上是有意義的^a。
- 整體來說，經過 SF-36 (Short Form 36 Health Survey)、PsAQoL

^a Whereas claims of statistical significance between groups could not be assessed because of the statistical analysis hierarchy failing at a higher order comparison, these results were considered to be clinically meaningful.

(Psoriatic Arthritis Quality of Life instrument) 和 DLQI (Dermatology Life Quality Index) 等工具評估後，本品與安慰劑相比在臨床意義上顯示可以改善健康相關的生活品質。

- 同樣地，本品與安慰劑相比可以普遍改善乾癬性關節炎的症狀，像是疼痛（經由病患疼痛評估工具量測）和疲勞（經由 FACIT-Fatigue 量測）。在 FUTURE 1 和 FUTURE 2 中，各組間所改善起始基準值之疼痛評估分數具有臨床上顯著差異性。然而，各組間 FACIT-Fatigue 量測出的疲勞改善程度只有在 FUTURE 2 中具有臨床上顯著差異性。
- X 光攝影顯示的改善只有在 FUTURE 1 中利用 vdH-mTSS (van der Heijde modified total Sharp score) 進行評估。根據第 24 週的結果顯示，與安慰劑相比 secukinumab 150 mg 在統計上可以顯著地降低起使基礎值的評估分數，但是無法確定這種改變是否具有臨床上的顯著差異性^b。

(7) 安全性和耐受性：

- 在第 16 週時，FUTURE 2 的受試者不良事件發生比率各組分別為 56% (Secukinumab 300 mg)、57% (Secukinumab 150 mg) 與 58% (安慰劑)。在 FUTURE 1 中，不良事件發生率各組分別為 64.9% (Secukinumab 150 mg) 與 58.4% (安慰劑)。
- 在 FUTURE 2 中，上呼吸道感染上是最常被記錄的不良事件，而 FUTURE 1 則為鼻咽炎。
- 突發性不良事件發生的風險在 2 個臨床實驗中都很低，各組分別為 5% (Secukinumab 300 mg)、1%—4.5% (Secukinumab 150 mg) 與 2%—5% (安慰劑)。
- 在 FUTURE 2 中，受試者由於不良事件發生而中斷臨床實驗的比例較高，各組分別為 3% (Secukinumab 300 mg)、2% (Secukinumab 150 mg) 與 0% (安慰劑)。在 FUTURE 1 中到第 16 週為止，受試者由於不良事件發生而中斷臨床實驗的比例較低，各組分別為 1.5% (Secukinumab 150 mg) 與 2.5% (安慰劑)。
- 嚴重的感染和注射部位反應 (Injection-site reactions) 發生的機率很低。
- 在 2 個臨床實驗中，經過 16 週的治療後並沒有死亡個案發生。

^b The mean change from baseline in vdH-mTSS was statistically significantly lower in the secukinumab 150 mg versus placebo group, but the results have uncertain clinical significance given that the difference between the secukinumab 150 mg treatment group and placebo is 0.47 on a scale that ranges from 0 to 528 and was assessed following 24 weeks of treatment.

(二)PBAC (澳洲)

1. 僵直性脊椎炎 (2016 年 7 月 1 日更新) [21]

(1) 建議臨床地位 (Clinical place for the proposed therapy):

- 本品 (Secukinumab) 為現行澳洲已給付用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品 (Biological disease modifying antirheumatic drug; bDMARD) 的替代藥品。
- 這些生物製劑包括 adalimumab、etanercept、golimumab、infliximab 和 certolizumab。

(2) 比較品:

- 主要比較品: adalimumab。
- 次要比較品: etanercept、golimumab、infliximab 和 certolizumab。

(3) 相對療效:

- 廠商提供了 5 份來自 12 個安慰劑對照之隨機分派臨床實驗的間接比較結果。除了本品之樞紐實驗 MEASURE 2 以外,其他臨床實驗分別來自 adalimumab (2 個)、etanercept (4 個)、golimumab (2 個)、infliximab (2 個) 和 certolizumab (1 個)。第 6 份的間接比較之統合分析針對上述所有生物性疾病修飾藥品 (含本品) 進行分析。
- 根據在第 12 週使用 ASAS20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study group minimum 20% improvement) 的評估結果進行分析 (golimumab 為第 14 週), 本品 (secukinumab 150 mg)、adalimumab、etanercept、golimumab 和 certolizumab 與安慰劑相比皆有統計上顯著性較高比例之患者達到療效反應。此外, 本品與 adalimumab、etanercept、golimumab 和 certolizumab 進行間接比較, 結果顯示彼此間達到 ASAS20 療效之患者比例並沒有統計上顯著性差異, 而 infliximab 之臨床實驗由於沒有公佈 ASAS20 分析結果, 故在此未列入比較。
- 根據在第 12 週使用 BASDAI50 (50% improvement in the BASDAI score) 的評估結果進行分析 (golimumab 為第 14 週), 本品 (secukinumab 150 mg)、adalimumab、etanercept、golimumab、infliximab 和 certolizumab 與安慰劑相比皆有統計上顯著性較高比例之患者達到療效反應。本品與 adalimumab、etanercept、golimumab、infliximab 和 certolizumab 進行間接比較, 結果顯示彼

此間達到 BASDAI50 療效之患者比例並沒有統計上顯著性差異。然而，該部分之結果委員會認為必須再考慮，因為在本品樞紐實驗 MEASURE 2 中的安慰劑組，與其他比較品臨床實驗的安慰劑組相比可能不具備可交換性。

(4) 相對安全性：

- 本品樞紐實驗 MEASURE 2 的之不良事件相關數據保密不揭露。
- 本品與其他生物性疾病修飾藥品間接比較的結果顯示，受試者在接受治療期間至少發生過一起不良事件的比例彼此間在統計上並沒有顯著差異性。

(5) 結果：

- 建議收載本品用於治療僵直性脊椎炎的患者。
- 委員會認為任何澳洲已給付用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品皆可用來做為本品之比較品，其中 infliximab 價格最低廉。根據廠商提供的證據，委員會不認為本品與 infliximab 相比，在部分患者身上可以顯著性的改善療效或是減低藥物毒性。因此，在相等治療週期 (Equivalent treatment period) 中，本品相較於 infliximab 並不具備價格優勢。
- 「於開始的第 0、1、2、3 和 4 週分別給予 secukinumab 150 mg，之後於 2 年內每 4 週注射 1 次」被認為與「於開始的第 0、2、6 週分別給予 infliximab 5 mg/kg，之後每 6 週給予 infliximab 5 mg/kg」具有相等有效劑量 (Equi-effective doses)。
- 委員會認同本品與用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品相比具有相對療效與安全性上之不劣性。
- 委員會建議本品之給付限制與其他用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品相同，臨床使用上必須病人實際情況選擇使用何種藥物。本品過去已核准之給付不受新規定之影響。

2. 乾癬性關節炎 (2016 年 7 月 1 日更新) [22]

(1) 建議臨床地位：

- 本品 (Secukinumab) 為現行澳洲已給付用於治療乾癬性關節炎之生物性疾病修飾藥品 (Adalimumab、Etanercept、Golimumab、Infliximab 和 Certolizumab pegol) 的替代藥品。
- 本品 (Interleukin 17A 抑制劑) 和 ustekinumab (Interleukin 12/23 抑制劑) 與上述腫瘤壞死因子 α 抑制劑之生物製劑的分類不同。

(2) 比較品：

- 主要比較品：adalimumab。
- 次要比較品：etanercept、golimumab、infliximab 和 certolizumab。
- 委員會認為 ustekinumab 也適合作為本品之比較品。

(3) 相對療效：

- 沒有直接比較之臨床實驗。
- 廠商提供了5份來自9個安慰劑對照之隨機分派臨床實驗的間接比較結果。除了本品之樞紐實驗 FUTURE 2 以外，其他臨床實驗分別來自 adalimumab (2 個)、etanercept (2 個)、golimumab (1 個)、infliximab (2 個)、certolizumab (1 個)。第 6 份的間接比較之統合分析針對上述所有生物性疾病修飾藥品(含本品)進行分析。此外，在 2015 年 11 月的委員會會議中，ustekinumab (2 個) 的臨床實驗也被納入比較。
- 間接比較的結果顯示，不論是使用 ACR20 或是 ACR50 的評估結果進行分析，所有生物性疾病修飾藥品(含本品)與安慰劑相比皆有統計上顯著性較高比例之患者達到療效反應。
- 使用 ACR50 評估進行分析，使用本品治療的效果與其他生物性疾病修飾藥品相比並沒有統計上之顯著差異性。
- 使用 ACR20 評估進行相對危險性 (Relative risk) 分析，本品的療效統計上顯著性低於 etanercept、infliximab 和 golimumab。

(4) 相對安全性：

- 由於無法確定本品樞紐實驗 FUTURE 2 中的安慰劑組與其他比較品臨床實驗之安慰劑組是否俱備可交換性，因此難以判斷與彼此間之相對安全性。然而，本品過去在申請治療乾癬症給付時，委員會已接受本品與 adalimumab 和 ustekinumab 具有相等之安全性，但不認同本品之安全性優於 infliximab。
- 本品在樞紐實驗 FUTURE 2 沒有新的安全性警訊。
- 定期安全性更新報告 (The Periodic Safety Update Report) 聲明本品之風險包括感染、寄生蟲侵害 (Infestations)、嗜中性白血球低下症 (Neutropenia) 和過敏症 (Hypersensitivity)。

(5) 結果：

- 建議收載本品用於治療嚴重的乾癬性關節炎患者。
- 委員會認為任何澳洲已給付用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病

修飾藥品皆可用來做為本品之比較品，其中 certolizumab 與 ustekinumab 價格最低廉。根據廠商提供的證據，委員會不認為本品與 certolizumab 或 ustekinumab 相比，在部分患者身上可以顯著性的改善療效或是減低藥物毒性。因此，在相等治療週期中，本品相較於 certolizumab 或 ustekinumab 並不具備價格優勢。

- 由於本品 (Secukinumab) 150 mg 和 300 mg 並不存在劑量反應關係 (Dose response relationship)，委員會認為兩者之價格不應有所差距。
- 「於開始的第 0、1、2、3 和 4 週分別給予 secukinumab 150 mg 或 300 mg，從第 4 週開始每 4 週注射 1 次」被認為與「於開始的第 0 和 4 週分別給予 45 mg ustekinumab，之後每 12 週給予 45 mg ustekinumab」或是「於開始的第 0、2、4 週分別給予 400 mg certolizumab，之後每 2 週給予 200 mg 或是每 4 週給予 400 mg」具有相等有效劑量。
- 委員會認同本品與用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品 certolizumab 和 ustekinumab 相比具有相對療效上之不劣性，但比不上 adalimumab、etanercept、infliximab 和 golimumab。
- 委員會認同本品與用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品相比具有相對安全性上之不劣性。
- 委員會建議本品之給付限制與其他用於治療乾癬性關節炎之生物性疾病修飾藥品相同，臨床使用上必須病人實際情況選擇使用何種藥物。本品過去已核准之給付不受新規定之影響。

(三)NICE (英國)

1. 僵直性脊椎炎 (2016 年 9 月 28 日公佈) [23]

(1) 給付建議：

- 建議本品 (Secukinumab) 可以用來治療罹患活動性僵直性脊椎炎之成年病患，限用於曾接受過非類固醇類消炎止痛藥或腫瘤壞死因子 α 抑制劑治療但效果不彰者。
- 經過 16 週治療後若要持續進行療程，病患需經 BASDAI 評估分數降低 50% 或至少 2 單位以上，或是以 VAS (Visual analogue scale) 評估脊椎疼痛至少降低 2 cm 以上。
- 廠商須給予患者用藥可近性方案 (Patient Access Scheme; PAS) 同意之折扣方給予給付。

(2) 療效與安全性：

- 建議療程為皮下注射於開始的第 0、1、2、3 週分別給予 150 mg，從第 4 週開始每月注射 1 次。
- 本品之樞紐實驗 MEASURE 1 與 MEASURE 2 療效已於前述章節詳載，在此不多贅述。
- 本品樞紐實驗之不良事件發生率已於前述章節揭露。鼻咽炎是 2 個臨床實驗中最常見的不良事件，且相較於安慰劑組，接受本品治療之患者更常發生該症狀。

(3) 委員會意見及結論：

- 委員會瞭解腫瘤壞死因子 α 抑制劑對於僵直性脊椎炎之治療的重要性，患者可根據個人的病況選擇適合的品項。委員會認為其他有效的治療選項對於僵直性脊椎炎患者是很有價值的。
- 本品為第一個屬於人類介白素 17A 抑制劑的藥品，其藥理機制與腫瘤壞死因子 α 抑制劑不同。不論是否過去接受過腫瘤壞死因子 α 抑制劑治療，委員會認為本品可以為僵直性脊椎炎患者帶來嶄新的治療效果。
- 本品之樞紐實驗 MEASURE 1 與 MEASURE 2 為跨國性的研究，委員會認為其結果對於英國民眾具有可比較性及普遍性。
- 委員會認同在樞紐實驗中，本品對於疾病治療之效果優於安慰劑組，具有統計上顯著性的改善。
- 根據廠商的混合治療比較結果顯示，本品（Secukinumab 150 mg）對於沒有接受過腫瘤壞死因子 α 抑制劑治療之患者次族群的療效，與整體（含接受腫瘤壞死因子 α 抑制劑之患者）之療效相當。委員會認為本品之療效與腫瘤壞死因子 α 抑制劑相當。
- 在 MEASURE 1 中，接受本品治療之患者其治療中出現不良事件率高於安慰劑組；而在 MEASURE 2 中，整體的不良事件發生率則較接近。委員會認為本品之不良事件檔案（Adverse effect profile）是可被接受的。

2. 乾癬性關節炎（2016 年 10 月 25 日公佈評議報告草稿）[24]

(1) 初步給付建議：

- 本品（Secukinumab）適用於乾癬性關節炎之評議報告草稿（Appraisal consultation document）初步建議收載，預計 2017 年 2 月公佈最終評估報告。
- 初步建議本品可以用來單獨或是與 methotrexate 合併治療罹患活動性乾癬性關節炎（Active psoriatic arthritis）之成年病患。

- 本品之使用比照 etanercept、infliximab 和 adalimumab 用於治療乾癬性關節炎之評議報告^c。
- 本品亦可用於過去接受腫瘤壞死因子 α 抑制劑治療，但是於起始的 12 週內無效，或是超過 12 週但療效反應已停止之患者。此外，不宜使用腫瘤壞死因子 α 抑制劑之患者也可以考慮使用本品。
- 廠商須給予患者用藥可近性方案同意之折扣方給予給付。

(2) 療效與安全性：

- 對於同時併發中度至重度乾癬症或是曾經使用過腫瘤壞死因子 α 抑制劑但反應不佳的病患，建議劑量為皮下注射於開始的第 0、1、2、3 週分別給予 300 mg，從第 4 週開始每 4 週注射 1 次。每次給予 2 次 150 mg 注射以達到 300 mg 劑量。
- 其他一般患者建議劑量為皮下注射於開始的第 0、1、2、3 週分別給予 150 mg，從第 4 週開始每 4 週注射 1 次。
- 本品之樞紐實驗 FUTURE 2 已於前述章節詳載，在此不多贅述。
- 最常見因本品治療引起的不良反應為上呼吸道感染與鼻咽炎。

(3) 委員會意見及結論：

- 臨床專家認為本品具有新的藥理機轉，對於無法使用腫瘤壞死因子 α 抑制劑或是已經產生耐受性的患者有所幫助。委員會注意到本品可以自行注射給藥的便利性，對於疾病修飾藥品無效之患者是一個額外的選擇，但是本品對於患者之生活品質調整後存活年數（Quality-adjusted life years；QALY）沒有其他幫助。
- 委員會認為本品之樞紐實驗 FUTURE 2 之品質良好，且發生偏誤（Bias）的風險較低。
- 委員會無法確認在網絡綜合分析中，未曾接受過生物製劑治療之患者次族群，對於臨床上未接受過生物製劑的患者是否具有足夠代表性。
- 由於安慰劑組的療效反應率隨著時間過去明顯增加，委員會認為臨床實驗中的安慰劑效應（Placebo-creep）需要被合理考量的。
- 委員會注意到本品相較於安慰劑來說，對於乾癬性關節炎患者具有短期療效。然而本品與其他生物製劑之相對療效，不論是對接受過或是未接受過的病人皆存在不確定性。
- 委員會認同本品可以顯著地改善患者健康相關的生活品質，特別是改善手指/腳趾與筋/韌帶之發炎情形。

^c患者須罹患週邊關節炎且具有三個以上的疼痛或腫脹關節，並且曾經接受過兩種以上的疾病修飾藥物但效果不彰者。

- 臨床專家認為與其他生物製劑相較，本品沒有其他值得關切之額外不良事件發生。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

1. 僵直性脊椎炎 (2016 年 7 月 11 日公佈) [25]

(1) 給付建議：

- 建議本品 (Secukinumab) 可以用來治療罹患活動性僵直性脊椎炎 (Active ankylosing spondylitis)、但是對於現行慣用療法效果不彰之成年病患。

(2) 治療方式：

- 於開始的第 0、1、2、3 週分別給予皮下注射 150 mg，從第 4 週開始每月注射 1 次。
- 目前可取得的資料顯示本品通常治療 16 週後會有臨床上的療效反應。患者經過 16 週的療程後若沒有療效反應，需評估是否繼續接受治療。初始療程達到部分療效反應的病患，在超過 16 週以後的治療仍可能會持續改善症狀。
- 本品限於具有診斷和治療僵直性脊椎炎經驗之醫師開立處方。

2. 乾癬性關節炎 (2016 年 8 月 8 日公佈) [26]

(1) 給付建議：

- 曾經使用疾病修飾治療藥品效果不佳時，本品 (Secukinumab) 可以用來單獨或是與 methotrexate 合併治療罹患活動性乾癬性關節炎之成年病患。

(2) 給付限制：

- 限制使用於曾經單獨或合併接受過至少兩種疾病修飾治療藥品治療但是效果不如預期之患者。

(3) 治療方式：

- 同時併發中度至重度乾癬症或是使用腫瘤壞死因子 α 抑制劑反應不佳的病患，建議於開始的第0、1、2、3週分別給予皮下注射300 mg，從第4週開始每月注射1次。300 mg劑量可透過2次150 mg皮下注射給予。
- 其他患者於開始的第0、1、2、3週分別給予皮下注射150 mg，從第4週開始每月注射1次。
- 如果可能的話盡量不要注射在乾癬的部位。經過適當的訓練後，患者可以在醫師許可下自行注射本品。
- 本品限於具有診斷和治療乾癬性關節炎經驗之醫師開立處方。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	1. 僵直性脊椎炎：ankylosing spondylitis 2. 乾癬性關節炎：psoriatic arthritis
Intervention	本品：secukinumab
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	「統合分析」或「系統性文獻回顧」

依照上述之PICOS，透過Cochrane/PubMed/Embase等文獻資料庫，於2016年11月9日，以上述關鍵字分別針對僵直性脊椎炎與乾癬性關節炎的部份進行搜尋（詳細搜尋策略請見附錄表一與二）。由於加拿大、澳洲、英格蘭（含威爾斯）與蘇格蘭等醫療科技評估機構皆已於2016年公佈本品於僵直性脊椎炎和乾癬性關節炎之評估報告，內容已收錄本品相關之隨機對照實驗，故在此只針對「統合分析」或「系統性文獻回顧」進行搜索，經過篩選後分別於僵直性脊椎炎節錄2篇和乾癬性關節炎節錄3篇文獻。

(2) 搜尋結果

1. 僵直性脊椎炎

Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis [27]

(1) 目的：

- 由於缺乏藥品-藥品直接比較，本篇研究的目的是為了間接比較所有用來治療活動性僵直性脊椎炎之生物製劑的療效。
- 本篇研究的族群為罹患活動性僵直性脊椎炎之成年病患，其中早期脊椎關節炎 (non-radiographic axial spondyloarthritis) 的患者於此次研究中被排除。
- 本篇之研究經費來自瑞士商艾伯維藥品有限公司。

(2) 主要發現：

- 在此僅節錄本篇與本品相關之療效結果，關於經濟之部分在此不多贅述。
- 根據 ASAS20 第 12 週到第 16 週之間分析治療效果，結果顯示相較於安慰劑組 (Response rate = 27.9%，95% Credible interval = 25.3% – 30.6%)，本品之療效反應比例 (Response rate = 60.3%，95% Credible interval = 48.1% to 71.8%) 優於 golimumab 和 certolizumab，但劣於 infliximab、adalimumab 和 etanercept。
- 根據 ASAS40 第 12 週到第 16 週之間分析治療效果，結果顯示相較於安慰劑組 (Response rate = 13.5%，95% Credible interval = 11.4% to 15.9%)，本品之療效反應比例 (Response rate = 42.4%，95% Credible interval = 28.1% to 59.2%) 優於 etanercept、golimumab 和 certolizumab，但劣於 infliximab 和 adalimumab。

(3) 結論：

- 在療效部分初步結論為根據 ASAS20 和 ASAS40 之評估結果，adalimumab 和 infliximab 對於活動性僵直性脊椎炎病人之療效較佳。

Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis [28]

(1) 目的：

- 本篇之研究目的是為了建立所有用來治療活動性僵直性脊椎炎之生物製劑的相對療效。
- 本篇之研究族群為罹患活動性僵直性脊椎炎之成年病人。
- 本篇研究未揭露其經費來源。

(2) 主要發現：

- 本篇研究之評估主要根據第 12 週或第 14 週之 ASAS20 結果，次要評估來自 ASAS40、ASAS5/6、ASAS Partial remission 和 BASDAI50。
- 除了 secukinumab 和 tocilizumab，其他生物製劑（Adalimumab、Etanercept、Golimumab 和 Infliximab）與安慰劑相比在所有的評估結果皆有改善。
- 各種生物製劑彼此間之比較沒有顯著差異，只有 infliximab 5mg 之療效評估結果優於 tocilizumab。
- 所有生物製劑於 ASAS20 之評估結果中，infliximab 5mg/kg 其治療效果最顯著之可能性最大，secukinumab 為次佳之可能性最大。

(3) 結論：

- Infliximab 5mg/kg 應為所有治療僵直性脊椎炎之生物製劑中療效較佳者，而本品 secukinumab 相當有前景，但需要更多數據支持。

2. 乾癬性關節炎

Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis [29]

(1) 目的：

- 本實驗之目的是針對過去無法接受腫瘤壞死因子療法或雖然接受但結果失敗的乾癬性關節炎患者，比較非腫瘤壞死因子療法之生物製劑彼此間之療效。
- 本篇研究之族群為無法接受腫瘤壞死因子療法或雖然接受但結果失敗的乾癬性關節炎患者。
- 本篇文章未揭露其研究經費來源，但部分作者聲明與輝瑞大藥廠股份有限公司和羅氏大藥廠股份有限公司有利益衝突。

(2) 主要發現：

- 透過 ACR20 之評估結果，其結果顯示 abatacept、apremilast、

ustekinumab 和 secukinumab 彼此間互相比較後，並沒有任何一組顯示其療效具有統計上之顯著差異性(p 值介於 0.14 到 0.98 之間)。

(3) 結論：

- 由於本研究之樣本數太少，尚須直接比較進一步證實非腫瘤壞死因子抑制劑之生物製劑彼此間之療效。

Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis 摘要 [30]

(1) 目的：

- 本篇研究的目的是評估生物製劑對於乾癬性關節炎患者之相對療效。
- 本篇之研究族群為無法使用非類固醇類消炎止痛藥/疾病修飾藥品或是曾經使用但仍然具有持續疾病活性的乾癬性關節炎患者。

(2) 主要發現：

- 研究結果顯示與 apremilast、ustekinumab 和 certolizumab 相比，接受較早期的腫瘤壞死因子抑制劑 (etanercept、infliximab、adalimumab 和 golimumab) 的患者俱有統計學上顯著較高的機率達到 ACR20 治療反應的機會。
- 本品 (secukinumab) 的使用者 (每週 150 mg 和 300 mg 的劑量) 達到 ACR20 治療反應的可能性也高於 apremilast、ustekinumab 和 certolizumab，儘管其相對危險度並不總是達到統計學上之顯著差異性。

(3) 結論：

- 本品以及 etanercept、infliximab、adalimumab 和 golimumab 對於非類固醇類消炎止痛藥/疾病修飾藥品使用效果不佳的患者比較容易達到 ACR20 的治療目標。

Psoriatic arthritis response Criteria scores: Results from a placebo-response adjusted network meta-analysis with secukinumab 摘要 [31]

(1) 目的：

- 由於缺乏與其他生物製劑之直接比較，本篇研究的目的即為透過網絡統合分析來比較乾癱性關節炎之短期治療效益是否具有差異性。
- 本篇之研究族群為接受過疾病修飾藥品但效果不彰之乾癱性關節炎病人。

(2) 主要發現：

- 在曾經和未曾接受過生物製劑的患者之混合族群中，根據 PsARC 的評估結果顯示，每個月給予 secukinumab 150 mg (Response rate = 79.6%，95% Credible interval = 52% to 94%；Relative risk = 1.81，95% Credible interval = 1.18 to 2.38) 和 secukinumab 300 mg (Response rate = 82.8%，95% Credible interval = 47% to 97%；Relative risk = 1.88，95% Credible interval = 1.07 to 2.48) 在統計學上顯著優於 apremilast 20 mg (每天 2 次)。
- 本品 (secukinumab) 150mg 在統計學上顯著優於 apremilast 30 mg (每天 2 次；Relative risk = 1.50，95% Credible interval = 1.04 to 1.97)。
- 本品之兩種劑量 (150 或 300 mg) 與 apremilast 40 mg (每天 2 次)、adalimumab 40 mg (每 2 週 1 次)、etanercept 25 mg (每週 2 次)、golimumab 50/100 mg (每月 1 次) 和 infliximab 5 mg/kg (每 2 個月 1 次) 相比皆沒有統計學上顯著之療效差異。

(3) 結論：

- 本品對於乾癱性關節炎之療效至少接近 adalimumab、etanercept、golimumab 和 infliximab，在部分劑量上優於 apremilast。

(五) 建議者提供之資料

1. 僵直性脊椎炎

廠商於僵直性關節炎之部份提供了 1 篇研究，該篇論文為本品之樞紐實驗 MEASURE 1 和 MEASURE 2 之研究結果[32]。其主要內容已於前述章節揭露，在此不多贅述。

2. 乾癱性關節炎

廠商於僵直性關節炎之部份提供了 2 篇研究，其內容分別為本品之樞紐實驗 FUTURE 1 [33]和 FUTURE 2 [34]之研究結果。其主要內容已於前述章節揭露，在此不多贅述。

五、療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 僵直性脊椎炎：

- 加拿大 CADTH 建議本品 (Secukinumab) 可以用來治療罹患活動性僵直性脊椎炎之成年病患，但本品之年度總藥費不得超過其他用來治療僵直性脊椎炎花費最低生物製劑之年度總藥費。
- 澳洲 PBAC 建議本品可為現行澳洲已給付用於治療僵直性脊椎炎之生物性疾病修飾藥品的替代藥品。
- 英國 NICE 建議本品可以用來治療罹患活動性僵直性脊椎炎之成年病患，限用於曾接受過非類固醇類消炎止痛藥或腫瘤壞死因子 α 抑制劑治療但效果不彰者。經過 16 週治療後若要持續進行療程，病患需經 BASDAI 評估分數降低 50% 或至少 2 單位以上，或是以 VAS 評估脊椎疼痛至少降低 2 cm 以上。此外，廠商須給予患者用藥可近性方案中同意之折扣方給予給付。

(2) 乾癬性關節炎：

- 加拿大 CADTH 建議曾經使用疾病修飾治療藥品效果不佳時，本品 (Secukinumab) 可以用來單獨或是與 methotrexate 合併治療罹患活動性乾癬性關節炎之成年病患。本品之年度總藥費不得超過其他用來治療乾癬性關節炎花費最低生物製劑之年度總藥費。
- 澳洲 PBAC 建議本品可為現行澳洲已給付用於治療乾癬性關節炎之生物性疾病修飾藥品的替代藥品。
- 根據本品適用於乾癬性關節炎之評議報告草稿，NICE 初步建議本品可以用來單獨或是與 methotrexate 合併治療罹患活動性乾癬性關節炎之成年病患。本品之給付限制比照 etanercept、infliximab 和 adalimumab 用於治療乾癬性關節炎之評估結果，患者須罹患週邊關節炎且具有三個以上的疼痛或腫脹關節，並且曾經接受過兩種以上的疾病修飾藥品但效果不彰者。本品亦可用於曾經腫瘤壞死因子 α 抑制劑治療，但是於起始的 12 週內無效或是超過 12 週但療效反應已停止之患者。此外，不宜使用腫瘤壞死因子 α 抑制劑之患者也可以考慮使用本品。廠商須給予患者用藥可近性方案同意之折扣方給予給付。

2. 相對療效與安全性

(a) 相對療效

(1) 僵直性脊椎炎：

- 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 關於本品用於治療僵直性脊椎炎之評估報告皆顯示，本品與其他生物製劑相比具有相對療效上之不劣性。
- 加拿大 CADTH 之評估報告指出在本品之樞紐實驗 MEASURE 1 和 MEASURE 2 中，對於我國健保現行採用之 BASDAI 評估結果具有統計上差異但不具備臨床上之顯著性。
- 根據廠商提供之研究顯示，本品之樞紐實驗 MEASURE 2 中亞洲人所佔比率偏低。

(2) 乾癬性關節炎：

- 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 關於本品與用於治療乾癬性關節炎之評估報告皆顯示，本品與安慰劑相比具有療效上之優越性。然而，本品與其他生物製劑相比，在部份評估指標上無法確定是否具有相對療效之不劣性。
- 我國現行健保給付規定針對乾癬性關節炎可再細分為乾癬性週邊關節炎給付範圍和乾癬性脊椎病變給付範圍，然而 CADTH、PBAC 與 NICE 之評估報告皆未針對此 2 部分之療效部份各別提出說明。
- 根據廠商提供之研究顯示，本品之樞紐實驗 FUTURE 2 中亞洲人所佔比率偏低。

(b) 安全性

(1) 僵直性脊椎炎：

- CADTH、PBAC 與 NICE 關於本品用於治療僵直性脊椎炎之評估報告皆顯示本品與其他生物製劑相比具有相對安全性上之不劣性。
- 根據廠商提供之研究顯示，本品之樞紐實驗 MEASURE 2 接受本品治療後 16 週內共有 1 位患者死亡，其原因判定為心肌梗塞，但與該研究用藥無直接關係。

(2) 乾癬性關節炎：

- CADTH、PBAC 與 NICE 關於本品用於治療乾癬性關節炎之評估報告皆顯示本品與其他生物製劑相比具有相對安全性上之不劣性。

3. 醫療倫理

- 本品於兩項適應症皆無相關系統性之醫學倫理資料可供參考。

六、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	僵直性脊椎炎：於 2016 年 1 月 21 日評估報告中建議給付。 乾癱性關節炎：於 2016 年 1 月 21 日評估報告中建議給付。
PBAC (澳洲)	僵直性脊椎炎：於 2016 年 7 月 1 日評估報告中建議給付。 乾癱性關節炎：於 2016 年 7 月 1 日評估報告中建議給付。
NICE (英國)	僵直性脊椎炎：於 2016 年 9 月 28 日評估報告中建議給付。 乾癱性關節炎：於 2016 年 10 月 25 日發表一份評估報告草稿，暫定建議給付。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 僵直性脊椎炎：於 2016 年 6 月 10 日評估報告中建議給付。 乾癱性關節炎：於 2016 年 7 月 8 日評估報告中建議給付
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	無

1. CADTH/pCODR (加拿大) [19, 20]

僵直性脊椎炎

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2016 年 1 月 21 日的評估報告中建議，只有在以本品治療僵直性脊椎炎之年度藥物預計成本不超過以最便宜生物製劑治療本疾病之最低年度藥物預計成本的情形下，給付本品於傳統療法治療無效之成年活動性僵直性脊椎炎患者。

廠商針對本品與目前加拿大給付治療活動性僵直性脊椎炎患者的腫瘤壞死因子抑制劑(TNF-alfa inhibitors)進行成本比較，比較品為 adalimumab、etanercept、golimumab 與 infliximab，評估期為三年，其假設乃基於廠商提出之網絡統合分析(Network meta-analysis, NMA)。

針對廠商提出之藥物經濟評估，共同藥物審查部門(Common Drug Review, CDR)提醒該內容具有以下幾項限制：

- 未提供藥品對藥品直接比較試驗(head-to-head trial)相關證據支持本品與腫瘤壞死因子抑制劑之療效相近。而網絡統合分析之結論則會受限於該統合分析納入的試驗，其受試者間之異質性。
- 廠商假設使用本品的患者在第一年需用到 15 劑，但依據許可的劑量，每位患者第一年需使用 16 劑，因此廠商估計之本品治療成本較為保守，有低估之虞。
- 基於臨床試驗 MEASURE 1 與 MEASURE 2 的試驗結果，廠商假設曾接受過腫瘤壞死因子抑制劑治療的患者，本品與腫瘤壞死因子抑制劑治療在臨床上具有相同的效益，此一假設具有不確定性。
- 廠商假設本品與其他生物製劑在三年的評估期內，中止治療的比率(discontinuation rate)相同，但無相關資料支持此一假設。委員會認為將第一年與後續年度治療費用分開估算比起同時估算三年的治療總成本來得適當。

在廠商申請的藥品價格之下，CDR 依據第一年本品使用 16 劑重新估算後，結果顯示第一年以及後續年度使用本品(治療劑量 150mg)的成本均低於其他腫瘤壞死因子抑制劑。此外，CDEC 提醒，沒有證據證實，與其他可取得的生物製劑相比，本品具有較佳的效益或安全性。

乾癬性關節炎

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2016 年 1 月 21 日的評估報告中建議，只有在以本品治療乾癬性關節炎之年度藥物預計成本不超過以最便宜生物製劑治療本疾病之最低年度藥物預計成本的情形下，給付本品單獨或合併 methotrexate 使用於曾接受疾病修飾治療藥物(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)治療但無效之成年活動性乾癬性關節炎患者。

廠商針對本品與其他在加拿大給付治療活動性乾癱性關節炎之生物製劑 (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ustekinumab) 以及 apremilast 之成本進行比較，有關療效與危害之假設均來自廠商提出之網絡統合分析(Network meta-analysis, NMA)。

針對廠商提出之分析，共同藥物審查部門(Common Drug Review, CDR)提醒該內容具有以下幾項限制:

- 未提供藥品對藥品直接比較試驗(head-to-head trial)相關證據支持本品與其他生物製劑以及 apremilast 之療效為相近。網絡統合分析的結論雖提及本品與比較品之療效相近，但會受限於統合分析納入的試驗，其受試者間之異質性。
- 廠商假設使用本品的患者在第一年需用到 15 劑，但依據許可的劑量，每位患者第一年需使用 16 劑，因此廠商估計之本品治療成本較為保守，有低估之虞。
- 廠商假設本品與其他生物製劑在三年的評估期內，中止治療的比率(discontinuation rate)相同，但無相關資料支持此一假設。委員會認為將第一年與後續年度治療費用分開估算比起同時估算三年的治療總成本來得適當。

在廠商申請的藥品價格之下，CDR 依據第一年本品使用 16 劑重新估算後，結果顯示第一年以及後續年度使用本品(治療劑量 150mg)的成本低於其他生物製劑及 apremilast。

若本品治療劑量為 300mg，第一年及後續年度使用本品(300mg)的成本較使用 infliximab 低，但卻高於其他新進之生物製劑(infliximab, certolizumab pegol, apremilast)。在第一年，本品成本亦高於 adalimumab, etanercept 與 ustekinumab，但第二年之後本品成本較低。本品(300mg)在第一年的成本較 golimumab 高，但在第二年之後，則依據年度使用量而定，若本品每年使用 12 劑則其成本較 golimumab 低，若使用 13 劑則反之。

CDEC 提醒，沒有證據證實，與其他可取得的生物製劑相比，本品具有較佳的效益或安全性。

2. PBAC (澳洲) [21, 22]

僵直性脊椎炎

澳洲藥品給付諮詢委員會(PBAC)於2016年7月的評估報告中建議給付本品於僵直性脊椎炎患者的治療。

廠商以最小成本比較法進行評估，比較品為 adalimumab，治療期超過 2 年。廠商宣稱，依據臨床試驗，達到相同治療效益的藥品劑量，在本品為第 0、1、2、3、4 週各使用 1 劑(150mg)，之後每月使用 1 劑，在比較品 adalimumab 則是每兩週使用 40mg。然而，這樣的本品劑量似乎是依據產品訊息(Product Information, PI)之建議，因為根據樞紐試驗，本品自第 4 週起的維持劑量應為每四週使用 1 劑(150mg)。

廠商的評估報告中，藥價部分採取成本中立(cost neutrality)，並假設使用本品患者在維持期每月使用 1 劑，每年共計使用 12 劑。此外，廠商假設使用比較品的患者，經過初始 16 週的治療之後，後續 36 週期間需使用 9.5 包裝(80mg/每包裝)。PSCR 提及，在第一年的後續治療 36 週期間，adalimumab 的使用量應為 9 包裝，因為該年度最後一次使用應被計算到下一年度，故第 2 年的使用量應由 13 包裝修正為 13.5 包裝，修正數據後對於廠商的估算結果沒有影響。ESC 認為此修正屬合理。

廠商假設本品使用出廠價(ex-manufacturer price)，adalimumab 在第一年的後續治療 36 週期間需使用 9 包裝，本品在第 2 年需使用 13 劑，並分別估計治療第 2 年給予藥價折扣前與折扣後之結果。PSCR 提及，由於在澳洲，處方的開立會受到澳洲醫療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)允許產品訊息(Product Information, PI)建議比照乾癬治療每月開立處方一次而非每四週一次，故廠商在進行最小成本分析時，設定本品於維持期每年使用 12 劑屬合理。但 PBAC 認為，在維持期，本品應每四週使用一次，在實務上比較不易造成患者的混淆，同時也可避免患者於週間的不同日施打本品。

在健保藥品補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)使用量與財務影響方面，廠商分析主要基於 PBS 資料，使用市占率方法估算 PBS 使用量以及財務影響。雖然本品將取代目前 PBS 補助用以治療僵直性脊椎炎之生物製劑(biological disease modifying antirheumatic drug, bDMARD)，但由於本品是作用在第 17 型介白素 A (IL-17A)上，與目前收載之生物製劑(腫瘤壞死因子抑制劑)的治療機轉不同，故廠商假設本品的市占率不會再增加並不合理。正因治療機轉不同，故產生的副作用亦不相同，影響的族群範圍亦不清楚。PSCR 提及，廠商提出之估計雖假設市占率不再增加，但實際上已包含在 20%的年成長率中。在財務影響方面，廠商假設 2015/2016 為第一年，在第六年，處方量將達到 10,000-50,000，每年將為 PBS 節省最多一千萬澳幣。

由於廠商假設每位患者在維持期，每年只使用 12 劑的本品(依 PI 建議每

月開立一次處方)而非樞紐試驗的 13 劑(每四週一劑)，故每位患者每年的藥費成本似乎有低估的情形。此外，該分析亦未考慮市場成長率，故委員會認為廠商提出之財務影響結果並不合理。

乾癱性關節炎

澳洲藥品給付諮詢委員會(PBAC)於 2016 年 7 月的評估報告中建議給付本品於達到特定標準的嚴重活動性乾癱性關節炎患者之治療。

廠商以最小成本比較法進行評估，治療期為兩年，比較品為 adalimumab。達到相同效益的藥品劑量，在本品 150mg 劑量及 300mg 劑量均是在第 0、1、2、3、4 週各使用 1 劑，之後每月使用 1 劑，比較品 adalimumab 則是每兩週使用 40mg。然而，達到相同效益藥品劑量之設定，乃根據一個本品相對於安慰劑的臨床試驗加上兩個 adalimumab 相對於安慰劑的臨床試驗，且未經充分調整進行之間接比較。由於臨床證據不足以支持本品療效不劣於 adalimumab，因此，前述相同效益藥品劑量之設定值可能並不適當。

廠商的評估報告中，認為兩年的治療期間，本品需使用 28 個包裝(一開始的 7 個加上後續治療的 21 個)，adalimumab 則需使用 26.5 個包裝(80mg/每包裝，一開始的 4 個加上後續治療的 22.5 個)。在最小成本部分，有幾個問題：

- 在治療的第二年未計算藥價折扣
- 對於 adalimumab 的使用量有高估的情形。在第一年後續治療的 36 週內，adalimumab 應使用 9 包裝，而非廠商估計的 9.5 包裝。不論本品或比較品，在開始進行後續治療時(第 16 週)所使用的劑量皆納入此階段計算，但在第 52 週使用的劑量則歸到第 2 年計算，ESC 提醒，PSCR 已詳細說明在此情形下，比較品第 2 年應使用 13.5 包裝而非 13 包裝。
- 在臨床試驗 FUTURE 2 中，本品於維持期每四週使用一次，每年使用 13 次(包裝)而非每月使用一次(每年使用 12 次)

在健保藥品補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)使用量與財務影響部分，廠商使用市占率方法估算本品使用量。假設本品的使用量是 golimumab 在 PBS 中前五年使用量的 70%。使用率與成長率的假設均依據過去 PBS 的資料。廠商提出的分析結果顯示，本品在第六年時，開立的處方量將達到 10,000 到 50,000，可為 PBS 節省最多一千萬澳幣。

廠商針對本品每年用於治療乾癱性關節炎開立的處方量，以及 adalimumab、etanercept、golimumab、influximab、certolizumab pegol 處方量的變化，是基於下列基礎：

- 在第六年，年度市場成長率將由 17% 下降為 10%，PBAC 認為並不合理。DUSC 在 2015 年 11 月曾報告，並無跡象表明，使用生物製劑 (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs) 治療乾癱性關節炎市場的成長趨緩。ESC 提醒，PSCR 強調廠商提出的醫療照護資料中，指出市場將由 2011/2012 年的 28% 下降至 2014/2015 年的 17%。PSCR 認為這些資料支持廠商提出的原始假設。ESC 認為尚屬合理。
- 本品將於 2015/2016 財務年度被收載，此假設並不合理，因為本品將只會在 2016/2017 財務年度被收載。
- 廠商假設本品第一至六年的市占率分別為 5%，9%，11%，13%，14% 及 15%。基於持續成長的市占率，以及本品提供與其他生物製劑 (bDMARDs) 不同的治療機轉和安全性，無法解釋廠商假設在第五年，開始進行治療的患者數量會進入停滯期。
- 假設本品取代 50% 的新進生物製劑 (golimumab 40%; certolizumab 10%)，以及 50% 舊有生物製劑 (adalimumab 25%; etanercept 23%; infliximab 2%)。由於廠商未充分說明市占率數值的合理性，而財務影響分析結果對市占率敏感，故此假設並不完全合理。
- 在維持期，本品使用 12 個包裝，adalimumab、etanercept 與 certolizumab 均使用 13 個包裝，golimumab 也使用 12 個包裝。此假設並不合理，樞紐試驗 FUTURE 2 中，在維持期，每四週使用一次本品，亦即每年使用 13 包裝。財務影響對此數值亦非常敏感。PSCR 宣稱，處方開立時，可能每月開立，而非依據批准的產品訊息 (Product Information, PI) 每四週開立一次處方。

以上問題都可能使得廠商低估開出的本品處方量及使用量，進一步低估收載本品於治療乾癱性關節炎的財務影響。此外，在 PBAC 建議 PBS 收載 ustekinumab 治療乾癱性關節炎對於本品的使用量及使用率的影響尚不清楚。在維持期使用的劑量部分，PBAC 認為，本品應每四週使用一次，在實務上比較不易造成患者的混淆，同時也可避免患者於週間的不同日施打本品。

財務影響的敏感度分析結果顯示，本品的維持劑量以及在生物製劑 (bDMARDs) 部分的相對市占率對結果影響最大。假設本品使用時，每年開立 12 次處方 (產品訊息和基礎值分析) 和每年開立 13 次處方 (臨床試驗 FUTURE 2) 相比，前者對預算的影響較低。假設在維持期，每年本品開立 13 次處方，則財務影響部分的基礎值估計結果，於第六年節省的成本將低於澳幣一千萬元。

PBAC 認為，廠商宣稱本品不會有劑量效應，因此，使用 150mg 與 300mg 的本品應給付相同價格。廠商提出風險分擔方案，針對使用本品 300mg 劑量治療的患者將部分退款，使聯邦 (Commonwealth) 支付在這些患者的藥價與使用 150mg 劑量治療的患者相同。然而，廠商表示，必須在 PBAC 建議收載本品

於治療乾癱性關節炎與僵直性脊椎炎的詳細條件出來後，方有辦法提出相關價格。

3. NICE (英國) [23, 24, 35, 36]

僵直性脊椎炎

NICE 於 2016 年 9 月 28 日的評估報告(TA407, ID719)中，建議只有在廠商同意的病人用藥可近性方案(Patient access scheme, PAS)下提供藥價折扣，方給付本品於傳統療法(包含非類固醇抗發炎藥品 non-steroidal anti-inflammatory drugs 或腫瘤壞死因子抑制劑 TNF-alfa inhibitors)治療無效之成年活動性僵直性脊椎炎患者。委員會並做出結論，認為在罹患僵直性脊椎炎患者的治療上，不論其是否曾接受過腫瘤壞死因子抑制劑的治療，本品均具成本效益。

廠商提出之成本效益模型由短期(12 週)決策樹模型加上長期的三階段馬可夫模型所組成。短期模型涵蓋生物製劑與安慰劑治療的雙臂(two-arm)誘導治療(induction therapy)，若對藥物有反應則進入維持治療(maintenance treatment)，若對藥物無反應則進入後誘導期傳統照護(post-induction conventional care)。長期模型包含維持治療(maintenance treatment)、後誘導期傳統照護(post-induction conventional care)及死亡三個階段；維持治療期患者的健康狀態可以繼續停留在原狀態、進展至傳統照護期或死亡；傳統照護期患者的健康狀態可以停留在原狀態或者進展至死亡。此成本效益模型將患者分為不曾接受過生物製劑藥物(biologic-naïve)與曾經接受過生物製劑藥物(biologic-experienced)兩個次族群進行分析，生物製劑包含腫瘤壞死因子抑制劑 adalimumab，etanercept，golimumab，infliximab 及 certolizumab pegal。

廠商提出之模型中，針對 biologic-naïve 的患者，比較品為腫瘤壞死因子抑制劑，包含 adalimumab，etanercept，golimumab，infliximab 及 certolizumab pegal，患者的基本特性參數值來自臨床試驗 MEASURE 1 與 MEASURE 2。針對 biologic-experienced 的患者，比較品為傳統照護。基本參數部分，治療效益為患者達到 BASDAI 50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)的反應標準、BASDAI 及 BASFI 指數的改變量(與基礎值 baseline 比較)，以及 BASFI 指數的長期變化。所有臨床治療效益參數值均來自臨床試驗 MEASURE 1 和 MEASURE 2，分別整合 biologic-naïve 及 biologic-experienced 次族群的試驗數據後得到。採取國民保健署(National Health Service, NHS)觀點，評估期為終身(58 年)，週期為 3 個月，成本及效益之折扣率均為 3.5%。

廠商之模型乃基於評估腫瘤壞死因子抑制劑用於治療僵直性脊椎炎及早

期脊椎關節炎(non-radiographic axial spondyloarthritis)的 York model (NICE 評估報告 TA383), 委員會注意到, 此模型已被實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)批評過, 反應率(response rate)及誘導期結束時病況改善情形(與基礎值相比)與證據統合(evidence synthesis)無關, 實證資料審閱小組並評論有其他更適合的模型能使用, 例如個別患者層次的模擬(patient level simulation), 更能反映病患間的異質性(heterogeneity)、BASDA 及 BASFI 基礎值間的相關性(dependence)、誘導期結束時與基礎值相比的改變量以及反應率。然而, 委員會做出結論, 認為針對本次評估的目的, York model 之大原則尚屬適當。

廠商提出之成本效益模型在基本案例(base-case)分析部分, 針對 biologic-naïve 的患者有考慮到本品、golimumab 及 certolizumab pegol 的病人用藥可近性方案(PAS), 委員會提到, 和大部分的腫瘤壞死因子抑制劑相比, 本品的取得與行政成本最低, 獲得的品質調整人年(QALY)較高。同時, 在廠商提出的所有情境分析中, 與所有的腫瘤壞死因子抑制劑相比, 本品為最便宜的治療方式。在 biologic-experienced 的患者部分, 基本案例分析有考慮到本品的病人用藥可近性方案, 分析結果顯示, 與傳統照護相比, 本品的 ICER 值為 2,245 英鎊/QALY。

實證資料審議小組(ERG)針對此案進行一項探索性分析, 使用一網絡統合分析(network meta-analysis), 納入臨床試驗 MEASURE 1 與 MEASURE 2 的本品試驗數據, 以 12 週取代 16 週的反應結果, York model 中所有治療均採取標準退出率(withdrawal rate)。ERG 的基礎值分析結果與廠商提出之結果相似, 雖然本品獲得之品質調整人年(QALY=9.185)低於廠商提供之數值(QALY=9.805), 亦低於大部分的腫瘤壞死因子抑制劑(除了 etanercept 及其生物仿製藥 biosimilar), 本品仍然為最便宜之治療方式。委員會提醒, 與本品相比, 腫瘤壞死因子抑制劑之 ICER 值範圍為 38,800-71,600 英鎊/QALY, 超出 NHS 一般認為符合成本效益的範圍。

ERG 尚進行其他情境分析, 測試參數基礎值假設的不確定性, 委員會提及, 在 biologic-naïve 患者上, 在所有情境下, 本品與 etanercept 及其生物仿製藥相比, 成本較低, 獲得的 QALYs 較高, 為優勢策略(dominance); 在所有情境下, infliximab 及其生物仿製藥(公告價 list price)的成本與效益(QALYs)均高於本品; 在大部分的情境下, adalimumab, golimumab 及 certolizumab pegol 的成本與效益(QALYs)均高於本品。考慮不同治療效益(例如不同的網絡統合分析)的情境分析部分, 本品的成本最低, 效益(QALYs)最高, 為優勢策略。在 biologic-experienced 患者上, 大部分的 ERG 情境分析結果顯示, 本品的成本較高, 效益(QALYs)也較高, ICER 值低於 20,000 英鎊/QALY。

基於廠商提出之數據及 ERG 之分析結果, 委員會做出以下兩項結論:

- 在不曾使用腫瘤壞死因子抑制劑治療(biologic-naïve)的僵直性脊椎炎患者上，與腫瘤壞死因子抑制劑相比，本品提供較低的成本，但相近的 QALYs，符合成本效益。
- 在曾使用過腫瘤壞死因子抑制劑治療(biologic-experienced)的僵直性脊椎炎患者上，本品與傳統照護相比，基礎案例的 ICER 值分別為 2,245 英鎊/QALY(廠商分析結果)及 2,223 英鎊/QALY(ERG 探索性分析結果)，符合成本效益。

在藥物創新性(innovation)部分，廠商認為本品在治療活動性僵直性脊椎炎的病人方面提供跳躍性的改變，具有創新性，委員會同意此點並做出結論，認為針對活動性僵直性脊椎炎，本品是具有創新性的治療方式，但尚未發現任何在估計成本效益時，沒有被考量進去且可度量的額外效應。

乾癬性關節炎

NICE 預計將於 2017 年 2 月公布一份評估報告，針對是否給付 certolizumab pegol 與 secukinumab 於使用疾病調節抗風濕藥物 (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 治療後無效的乾癬性關節炎患者。由於本次廠商僅針對 secukinumab 進行申請，故以下僅描述報告中與本品相關之部分。

目前此份報告之草稿(ID579)中，暫定建議有條件的給付本品單獨或與 methotrexate 合併使用，治療成年活動性乾癬性關節炎患者，包括：

- 本品與 NICE 先前已發表的評估報告中提及之腫瘤壞死因子抑制劑包含 etanercept、infliximab 及 adalimumab 針對的乾癬性關節炎患者相同，或者
- 使用腫瘤壞死因子抑制劑，但在使用後 12 週內對藥物無反應或使用超過 12 週但對藥物停止反應之患者或者
- 為腫瘤壞死因子抑制劑之禁忌症患者以及
- 在病人用藥可近性方案(PAS)下，廠商提供藥價折扣

委員會同時考量廠商以及評估小組提出之經濟模型。委員會注意到，評估小組依據 NICE 針對 etanercept、infliximab 及 adalimumab 治療乾癬性關節炎評估報告中的 York 經濟模型進行更新，更新部分包括：

- 允許某些次族群在轉換至最佳支持療法(best supporting care)之前進行其他主動治療(active treatment)
- 將原來對腫瘤壞死因子抑制劑有反應，但後續停止反應之患者納入分析
- 納入所有 NICE 建議使用之次族群，包含腫瘤壞死因子抑制劑之禁忌症患者

- 考慮異質性，亦即將次族群之下的三種患者間(無乾癬之乾癬性關節炎患者、具輕度至中度乾癬之乾癬性關節炎患者、具中度至重度乾癬之乾癬性關節炎患者)之基礎 PASI 數值納入考慮

委員會並評論，評估小組更新後之經濟模型是與進行決策分析最具相關性的模型。

委員會注意到，在基礎值分析上，評估小組使用與先前 York model 相同來源的疾病管理成本(專指健康評估問卷成本)[37]，亦即只考慮關節炎部分的成本，因此需要增加乾癬部分的成本。此外，委員會注意到，評估小組也考慮到其他來源的成本[38]，雖然 Poole 等人的研究中，健康評估問卷的估計值取樣自乾癬性關節炎的患者，而非取樣自風濕性關節炎患者[37]，但是 Poole 等人的研究具有其限制。委員會提醒，使用 Poole 等人報導之成本後，雖然所有情境下的基礎值分析結果中，最佳療法一致，但所有療法在與最佳支持療法相比時，其 ICER 值均顯著降低。委員會做出結論，認為參考先前 York model，使用相同的成本來源是適當的方式，且與 golimumab 及 ustekinumab 治療活動性乾癬性關節炎的其他 NICE 評估報告一致。

委員會注意到評估小組的基本值分析結果中，依照患者過去的治療情形分成四個次族群，並依照乾癬嚴重程度將次族群下的患者分為三類。最佳支持療法的定義為 DMARDs 加上緩和醫療(palliative care)。

次族群 1：過去曾使用過一種 DMARD 但未曾使用過生物製劑的患者

評估小組的模型中，在比較品部分，有納入最佳支持療法，但假設約 70% 的患者曾經接受過第二種 DMARD 藥物。此假設主要依據網絡統合分析(Network meta-analysis, NMA)中對於未曾接受過生物製劑治療(biological-naïve)患者的定義，亦即在進入試驗前，受試者曾接受過一種或一種以上 DMARDs 的治療，故模型中對於次族群 1 的假設不具代表性。此外，模型中的假設亦與英國臨床實際情形不同，臨床專家表示，依據英國風濕病學會(British Society for Rheumatology, BSR)、歐洲抗風濕病協會(European League Against Rheumatism, EULAR)的指引(guideline)以及使用 etanercept、infliximab 及 adalimumab 治療針對乾癬性關節炎的 NICE 技術評估報告，大部分情形下，患者會在使用第二種 DMARDs 無效後才使用腫瘤壞死因子抑制劑。基於上述理由，委員會決議，對於只使用過一種 DMARD 治療無效的乾癬性關節炎患者，無法建議使用本品治療。

次族群 2：過去至少使用過兩種以上 DMARDs 但未曾使用過生物製劑的患者

評估小組建議依乾癬嚴重程度，治療劑量不同，無乾癬至輕度乾癬的患

者，本品的使用劑量為 150mg，中度至重度乾癬的患者則為 300mg。委員會考慮到，評估小組分析時亦將此納入考量。在 PAS 方案之下，不論乾癬嚴重程度，本品和最佳支持療法相比，本品的 ICER 值均低於 20000 英鎊/QALY，符合成本效益。委員會提醒，當給付條件和 etanercept、infliximab 與 adalimumab 一致時，亦即患者有乾癬性周邊關節炎，具有三個或三個以上疼痛關節及三個或三個以上腫脹關節，且單獨或合併使用過至少兩種 DMARDs 但療效不彰，使用本品的成本效益在可接受的範圍內。委員會決議，本品和其他 NICE 評估報告中的腫瘤壞死因子抑制劑(etanercept、infliximab 及 adalimumab)一樣，建議用來治療乾癬性關節炎。

次族群 3: 曾使用過生物製劑的患者

委員會提醒，對於曾使用過生物製劑的患者，在配合 uskekinumab 與最佳支持療法之下，本品(300mg)被視為是正確的治療方法。委員會考慮，在 PAS 方案之下，對於接受過一種或一種以上生物製劑治療失敗的患者，與最佳支持療法相比，本品(300mg)的 ICER 值低於或接近 20,000 英鎊/QALY，具有成本效益。委員會做出結論，在 PAS 方案下，建議本品(300mg)可用於曾接受過 DMARD 治療無效，以及生物製劑治療無效(12 週內無反應或治療 12 週後停止反應)的乾癬性關節炎患者。

次族群 4: 腫瘤壞死因子抑制劑禁忌症的患者

比較品為 ustekinumab 與最佳支持療法。在缺乏對於這群患者效益的資料之下，使用本品與 ustekinumab 臨床試驗中 biological-naïve 患者的資料進行分析。委員會提醒，評估小組考慮依據乾癬嚴重程度，本品的使用劑量不同(150mg 或 300mg)。在 PAS 方案下，與最佳支持療法相比，對於伴隨輕微到中度乾癬(建議劑量 150mg)以及中度到嚴重程度乾癬(建議劑量 300mg)的乾癬性關節炎患者，使用本品的 ICER 值低於 20,000 英鎊/QALY。委員會決議，只有在 PAS 方案下，建議本品可用於治療腫瘤壞死因子抑制劑禁忌症的乾癬性關節炎患者。

委員會提醒，針對所有族群之經濟評估均基於假設乾癬性關節炎患者在接受本品治療後 16 週，沒有達到 PsARC 標準則停止治療。委員會認為，在 NICE 其他針對乾癬性關節炎患者治療藥物(etanercept、infliximab 與 adalimumab)的評估報告中，判斷患者對藥物是否有反應乃依據是否達到 PsARC 標準，此原則亦適用於本品。需注意的是，由於判定治療是否有效是依據 PsARC 標準，在身體、感覺或學習障礙或溝通障礙的患者上，其 PsARC 值可能受影響，因此需考慮此點。

在藥品的創新性部分，委員會提及，本藥品可由患者自行施打，具有便利

性。委員會並做出結論，認為對於經 DMARDs 治療無效的活動性乾癱性關節炎患者，本品提供其他的治療選擇，為重要療法，且尚無不包含在品質調整人年(QALY)之其他健康效益未被考慮進來。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [25, 26]

僵直性脊椎炎

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2016 年 6 月 10 日的評估報告(SMC No. 1159/16)中，建議給付本品於傳統療法(conventional therapy)治療無效之成年活動性僵直性脊椎炎患者。與安慰劑相比，本品能顯著改善非類固醇抗發炎藥品治療無效的成年僵直性脊椎炎患者之症狀，藥物委員會考慮到病人用藥可近性方案(PAS)可增加本品之成本效益。

廠商提出最小成本分析方法，針對傳統療法治療無效的成年活動性僵直性脊椎炎患者，比較本品與 adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab 及 infliximab 生物仿製藥(biosimilar)。評估期為 5 年，包含第一年治療期以及第二年開始維持治療的成本。廠商使用一網絡統合分析(Network Meta-analysis, NMA)的結果來支持本品與其他比較品相較，在治療效益上具有可比較性。廠商提出之最小成本分析方法著重於醫藥(medicine)及行政(administration)成本。所謂行政成本，指的是對病患進行一次性的自我注射藥物訓練，費用為 41 英鎊(不包含 infliximab)，由於 infliximab 為靜脈注射，故每一劑需 326 英鎊的行政成本。

廠商提出的基本案例分析結果顯示，經過五年後，使用本品的總成本為 36,651 英鎊，使用比較品 adalimumab、etanercept、golimumab、infliximab 及 infliximab 生物仿製劑的總成本分別為 42,826、43,477、42,826、75,612 以及 69,152 英鎊，因此，與比較品相較，使用本品分別可以節省 6,175、6,826、6,175、38,961 及 32,501 英鎊。

本品廠商有申請參加病人用藥可近性方案(PAS)，經 PASAG(Patient Access Scheme Assessment Group)評估認為可接受後，由蘇格蘭國民健康署(NHS Scotland)執行。在此方案下，廠商提供本品簡單的藥價折扣。在 PAS 方案下，與其他比較品相比，本品可節省更多成本。

廠商並提出一情境分析，針對 infliximab 及其生物仿製藥，考慮至門診(占

8.33%)及日間醫療(占 91.67%)施打該藥品的加權後行政成本為 1,453 英鎊，則在無 PAS 方案下，使用本品可節省之成本分別為 76,955 及 70,494 英鎊。

委員會認為，廠商提出之分析有幾個主要的弱點：

- 選擇最小成本分析方法進行經濟分析的適當性，取決於不同療法間的效益及安全性在實證上是否具有可比較性。廠商使用之網絡統合分析(NMA)具有幾個缺點，包括納入之研究數量有限、研究間具有異質性、沒有評估脊椎活動性或藥物安全性結果之比較。然而，新藥委員會(New Drug Committee, NDC)的討論結果認為，網絡統合分析的結果穩健，足以支持進行最小成本分析法。
- 評估期為五年，且未假設不繼續接受治療的情形。因此，基本案例分析是在各藥品使用期間延長下估計本品節省之成本，此分析結果並不保守。廠商提供之敏感度分析中，分別將評估期縮短至 1 年及 2 年，在 PAS 方案下，本品仍然為成本最低之治療選項。
- 廠商並未對不曾接受腫瘤壞死因子抑制劑治療及曾經接受腫瘤壞死因子抑制劑治療且失敗的患者進行次族群分析。然而，依據新藥委員會的討論結果，廠商提供之分析結果顯示出許可證的適用族群是恰當的。

雖然具有上述的不確定性，仍然顯示本品具有經濟效益。

乾癬性關節炎

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2016 年 7 月 8 日的評估報告(SMC No. 1167/16)中，建議給付本品可單獨或與 methotrexate 合併使用，針對曾經接受至少兩種 DMARD 治療無效(單獨或合併使用)之成年活動性乾癬性關節炎患者。在第三期隨機分派安慰劑對照的臨床試驗中，活動性乾癬性關節炎患者在接受本品治療後 24 週，與安慰劑組相比，依據 American College of Rheumatology response criteria，改善程度至少達到 20% (ACR20)。藥物委員會考慮到病人用藥可近性方案(PAS)可增加本品之成本效益。

廠商提出最小成本分析方法，針對曾經接受過 DMARD 治療無效的成年活動性乾癬性關節炎患者，比較本品單獨或與 methotrexate 合併使用與比較品間(apremilast, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab (包含生物仿製藥)以及 ustekinumab)之成本效益。評估期為 5 年。在治療效益上的可比較性部分，廠商使用網絡統合分析(Network Meta-analysis, NMA)的結果作為支持證據，此統合分析是以安慰劑作為共同對照組，此統合分析中，在用藥後第 12 週及 16 週，不論使用本品 150mg 或 300mg，患者的 ACR20, ACR50, ACR70 相對於使用比較品的患者均無顯著差異。

分析內容亦包含藥品取得成本，在基本案例分析中，本品藥費為劑量 150mg 與劑量 300mg 的加權平均費用(依據廠商資料，假設 46% 的患者使用劑量 300mg，54% 的患者使用劑量 150mg)。藥品行政成本亦包含在分析內。包含一次性的病患自我皮下注射訓練，費用為 41 英鎊，監測費用及副作用成本均不考慮在內。

本品廠商有申請參加病人用藥可近性方案(PAS)，經 PASAG(Patient Access Scheme Assessment Group)評估認為可接受後，由蘇格蘭國民健康署(NHS Scotland)執行。在此方案下，廠商提供本品藥價折扣。在 PAS 方案下，本品為具成本效益的治療方案。

本分析具有以下不確定性:

- 在基礎值分析中，使用本品患者中，不同劑量使用量所佔比例具有不確定性，廠商的假設乃依據公司資料，例如假設有 54% 的患者接受的劑量為 150mg，有 46% 的患者接受的劑量為 300mg，基於此假設，有 100% 的患者對腫瘤壞死抑制劑治療無反應或者伴隨中度至嚴重程度的乾癬，將使用 300mg 劑量的本品治療。本品與所有比較品相比，具有最小成本(除了比較品 apremilast 是在第五年方達到此情形)。
- 有關使用本品超過兩年後所需的劑量亦具有不確定性。對此，進行額外的敏感度分析，保守估計在使用超過兩年後，每年使用 13 劑，每次劑量為 300mg，依據此假設，在 PAS 方案下，本品和某些比較品相比花費最多，和另一些比較品相比，本品花費較少。

雖然具有上述的不確定性，仍然顯示本品具有經濟效益。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：罹患僵直性脊椎炎或乾癬性關節炎之
------------	-----------------------

	病人 排除條件：無
Intervention	Secukinumab or Cosentyx
Comparator	無設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 11 月 21 日，以 secukinumab 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 PubMed、Cochrane 以及 Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻及無法調閱全文的文獻後，未發現與本品此次申請的建議給付條件相關之經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

僵直性脊椎炎

僵直性脊椎炎是一種自體免疫異常造成的慢性發炎性關節炎，由於脊椎關節的骨融合造成患者產生慢性背部疼痛[5]，其中包括軸關節炎（axial joint inflammation）、週邊關節炎（peripheral arthritis）、及肌腱韌帶附著點病變（enthesopathy）。僵直性脊椎炎好發於年輕男性，疾病盛行率隨著種族、地域而有所不同，大約介於 0.1-1.4% 之間[6]。臺灣僵直性脊椎炎的盛行率與西方國家相似，大約在 0.2-0.3% 之間 [7]。

乾癬性關節炎

乾癬性關節炎是一種會影響骨骼肌構造、皮膚和指甲的慢性發炎反應，屬於乾癬疾病中的一種，臨床表徵非常廣泛且引起的成因很多[11]，發生率約為每 10 萬人中平均 3.4 至 8 位患者[12]。根據台灣從 2003 年到 2013 年的調查結果顯示，乾癬性關節炎的盛行率從每萬人平均 0.45 位增加到 1.31 位，而在所有乾癬病人中所佔的比率也從 6.3% 提高到 12.7% [13]。

(二)財務影響

僵直性脊椎炎

依據本案建議者提供的財務影響分析，若依其建議給付條件收載 secukinumab，預估第一年至第五年間將有 306-400 名僵直性脊椎炎患者接受本品治療，依建議價格計算，各年度將為健保節省 2 千萬至 2.0 億元的支出。

建議者之財務影響分析採用的主要假設及理由如下：

1. 每年新增使用本品之病人數：建議者依據 2009-2013 年健保資料庫中因罹患僵直性脊椎炎每年新增使用健保生物製劑病人數，以線性迴歸方式預估 2017-2021 年新增使用健保生物製劑病人數，同時假設給付本品後，本品將與現存之其他三種生物製劑(etanercept、adalimumab、golimumab)競爭市場，市占率將為 25%，據此可預估 2017-2021 年新增使用本品之病人數為 139-165 人。
2. 每年持續使用生物製劑但因副作用或療效不佳而轉換為本品的病人數：建議者依據 2009-2013 年健保資料庫中因罹患僵直性脊椎炎持續使用生物製劑的病人數，以線性迴歸方式預估 2017-2021 年持續使用生物製劑的病人數，再以健保資料庫計算 2009-2013 年間使用生物製劑的患者當中轉換生物製劑的比例為 5.31%，據此計算每年轉換藥品的病人數，同時，由於現存之其他三種生物製劑均為腫瘤壞死因子抑制劑，但本品的治療機轉不同，故建議者假設轉換藥品的患者中，有 90% 的患者將使用本品，預估 2017-2021 年將有 168-236 名持續使用生物製劑患者轉換使用本品治療。
3. 本品每年使用在僵直性脊椎炎生物製劑病人總數：依據前述之數字加總後，可預估 2017-2021 年將有 306-400 名患者使用本品治療。
4. 本品藥費：建議者提出使用本品的第一年，第 0、1、2、3、4 週各注射一劑 (150mg)，之後每四週注射一劑(150mg)，估計每人每年需注射 16 劑，藥費為 311,072 元；自第二年起，每四週注射一劑(150mg)，估計每人每年需注

射 13 劑，劑量為 150mg/vial，每人每年藥費為 252,746 元。

5. 取代藥品之藥費：建議者假設未來本品擴增給付後，將可能取代 etanercept, adalimumab, golimumab，同時假設前述三種生物製劑之市占率相同，分別計算三種藥物之每人每年藥費後取平均值，計算得到每人每年藥費為 381,261 元。

查驗中心針對建議者所做的財務影響分析評論如下：

1. 建議者財務影響分析之架構清楚且說明大致完整。
2. 部分參數來源之操作型定義不明：包含未清楚定義僵直性脊椎炎就診患者之操作型定義(國際疾病分類碼、主診斷碼或次診斷碼、使用之健保資料庫為門診或住院檔抑或包含其他部分、就診兩次以上是否包含住院兩次以上等)；每年新增使用健保生物製劑病人數、持續使用健保生物製劑病人數、轉換為不同生物製劑的人數部分，亦未詳細說明採取之定義；生物製劑轉換率部分，提供 5.79%與 5.31%兩數據，未說明最後採取 5.31%之理由。
3. 健保自 2009 年 8 月 1 日起陸續給付生物製劑用於治療僵直性脊椎炎。故 2009 年及 2010 年新增使用生物製劑之患者數可能受此影響而有暴增的情形，建議者使用這兩年數據預測未來各年度新增使用生物製劑之人數可能使得預測結果的不確定性增加。
4. 本品每人藥費：依據建議者提出之劑量，本品於第一年的使用量應為 17 劑而非建議者提出之 16 劑。故第一年使用時，每人每年藥費為 330,514 元而非建議者提出之 311,072 元。
5. 取代藥品之藥費：建議者假設健保給付之三種腫瘤壞死因子抑制劑之市占率相同，並據此估算平均成本進行分析，可能與現況不符而影響結果。
6. 市占率假設
 - (1) 新增加使用生物製劑部分：由於本品為新機轉，且間接性比較結果顯示其療效不劣於現行健保給付之腫瘤壞死因子抑制劑，故建議者假設本品和現行健保給付之三種生物製劑市占率相同，均為 25%。由於財務影響結果對市占率敏感，同時考慮新藥品上市第一年市占率可能較低，故此假設可能高估第一年的財務影響，同時亦對各年度的財務影響造成不確定性。
 - (2) 持續使用生物製劑但因副作用或療效不佳而轉換生物製劑部分：建議者假設本品之市占率為 90%，理由為本品提供新的治療機轉，故使用腫瘤壞死抑制劑無效後，推估會有非常高的比例使用本品，由於新轉換藥品之市占率對財務影響結果影響大，故此假設亦會對財務影響分析結果造成不確定性。

綜合而言，查驗中心認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在估算人數部分由於未清楚說明操作型定義而具不確定性；在本品之市占率部份具有不確

定性；在本品第一年藥費有低估情形；在生物製劑的平均藥費亦具有不確定性。

查驗中心利用 2009-2016 年 6 月之健保資料庫的主次診斷碼 (ICD-9-CM=720 及對應之 ICD-10-CM) [39, 40, 41, 42, 43]，將住院一次或門診兩次以上 18 歲以上民眾定義為僵直性脊椎炎患者，考慮健保生物製劑 (adalimumab、etanercept 及 golimumab) 納入健保的時間不同，分析 2009-2016 年 6 月間罹患僵直性脊椎炎患者使用健保生物製劑的情形，依據 2011-2015 年數據，以線性迴歸方式預測 2017-2021 年就診人數、新增使用生物製劑人數以及持續使用生物製劑人數。新增使用生物製劑的患者中，查驗中心參考 golimumab 納入健保後第一年之市占率(7%)，假設本品第 1 年市占率為 10%，第 2-5 年市占率則依建議者建議為 25%，據此預測各年度新增使用本品之患者為 50-153 人。各年度持續使用健保生物製劑但因副作用或療效不佳而轉換為本品的病人數部分，由於健保資料庫顯示有 88.6% 的患者不曾換藥，9.5% 患者僅換藥一次，故只考慮第一次換藥情形，以健保資料計算自首次使用生物製劑到首次換藥之總人年數及總換藥數，得知平均換藥率為 0.0394(λ)，再以指數模型($F(t)=1-e^{-\lambda t}$)預測各年度累積換藥個案數，轉換使用本品之市占率則依建議者建議假設為 90%，可預估得到各年度轉換使用本品之患者人數為 135-192 人。每人每年本品藥費部分，第一年應使用 17 劑，故修改本品第一年每人藥費為 330,514 元，健保生物製劑平均藥費則參考 2009-2016 年 6 月間新增使用健保生物製劑三種藥品之平均市占率，修改每人每年平均藥費為 380,397 元。

依據查驗中心修訂後之推估，依建議者建議價計算本品擴增給付後，第一年至第五年可為健保節省 940 萬至 1.6 億元之藥費支出。由於本品市占率對於財務影響結果甚大，故亦進行敏感度分析。若新增使用生物製劑時，本品第一年的市占率由基本案例的 10% 增加為 25%，則預估本品擴增給付後，第一年至第五年可為健保節省 0.1 億至 1.7 億元之藥費支出。若是轉換使用生物製劑部分，本品之市占率由基本案例的 90% 下降為 70%、50% 或 30%，則預估本品擴增給付後，第一年至第五年可為健保節省 794 萬至 1.4 億元、645 萬至 1.2 億元及 495 萬至 1 億元的支出。故在考慮敏感度分析後，整體仍可為健保節省 495 萬至 1.7 億元的支出。

乾癬性關節炎

依據本案建議者提供的財務影響分析，若依其建議給付條件收載 secukinumab，預估第一年至第五年間將有 186-230 名乾癬性關節炎患者接受本品治療，依建議價格計算，各年度將為健保節省約 1 百萬-6 千萬元之支出。

建議者之財務影響分析採用的主要假設及理由如下：

1. 每年新增使用本品之病人數(anti-TNF-naïve)：建議者依據 2009-2013 年健保

資料庫中因罹患乾癱性關節炎每年新增使用健保生物製劑病人數，以線性迴歸方式預估 2017-2021 年新增使用健保生物製劑病人數，同時假設給付本品後，本品將與現存之其他三種健保生物製劑(etanercept, adalimumab, golimumab)競爭市場，並假設本品之市占率為 25%，據此可預估 2017-2021 年新增使用本品之病人數為 139-165 人。

2. 每年持續使用乾癱性關節炎健保生物製劑但因副作用或療效不佳而轉換為本品的病人數(anti-TNF-IR)：建議者依據 2009-2013 年健保資料庫中因罹患乾癱性關節炎持續使用生物製劑的病人數，以線性迴歸方式預估 2017-2021 年持續使用生物製劑的病人數，再以健保資料庫計算 2009-2013 年間使用生物製劑的患者當中轉換生物製劑的比例為 7.03%，據此計算每年轉換藥品的病人數，同時，由於健保給付藥品中，etanercept, adalimumab, golimumab 均為腫瘤壞死因子抑制劑，僅 ustekinumab 及本品的治療機轉不同，故建議者假設轉換藥品的患者中，將有 50% 的患者改用新機轉藥物治療，且本品將與 ustekinumab 競爭，各自的市場占有率均為 25%，預估 2017-2021 年將有 47-65 名持續使用生物製劑患者轉換使用本品治療。
3. 本品藥費：對於新使用本品的患者(anti-TNF-naïve)，第一年的第 0、1、2、3、4 週各注射一劑(150mg)，之後每四週注射一劑(150mg)，估計每人每年需注射 16 劑，每人每年藥費為 311,072 元；自第二年起，每四週注射一劑(150mg)，估計每人每年需注射 13 劑，劑量為 150mg/vial，每人每年藥費為 252,746 元。對於腫瘤壞死因子抑制劑治療無效的患者(anti-TNF-IR)，轉換使用本品其劑量需加倍，第一年的第 0、1、2、3、4 週各注射 300mg，之後每四週注射 300mg，估計每人每年需注射 32 劑，每人每年藥費為 622,144 元；自第二年起，每四週注射 300mg，估計每人每年需注射 26 劑，每人每年藥費為 505,492 元。
4. 取代藥品藥費：建議者假設未來本品擴增給付後，針對新使用生物製劑的患者(anti-TNF-naïve)，本品將可能取代健保藥品 etanercept, adalimumab, golimumab，假設前述三種生物製劑之市占率相同，分別估計三種藥物每人每年藥費再取平均值，計算得到每人每年藥費為 381,261 元。針對使用腫瘤壞死因子抑制劑治療無效的患者(anti-TNF-IR)，本品將可能取代 ustekinumab，該藥品於第一年，第 0-4 週注射 45mg，之後每 12 週注射 45mg，建議者估計每人每年藥費 434,424 元。

查驗中心針對建議者所做的財務影響分析評論如下：

1. 建議者財務影響分析之架構清楚且說明大致完整。
2. 部分參數來源之操作型定義不明：包含未清楚定義乾癱性關節炎就診患者之操作型定義(國際疾病分類碼、主診斷碼或次診斷碼、使用之健保資料庫為門診或住院檔抑或包含其他部分、就診兩次以上是否包含住院兩次以上等)；每年新增使用健保生物製劑病人數、持續使用健保生物製劑病人數、

轉換為不同生物製劑的人數部分，亦未詳細說明採取之定義。

3. 健保自 2009 年 8 月 1 日起陸續給付生物製劑用於治療乾癱性關節炎。故 2009 年及 2010 年新增使用生物製劑之患者數可能受此影響而有暴增的情形，建議者使用這兩年的數據預測未來各年度新增使用生物製劑人數可能使得預測結果的不確定性增加。
4. 建議者提供之財務影響分析報告中，健保資料庫預估的數據與進行分析的數據有不一致的情形，包含持續使用乾癱性關節炎健保生物製劑人數、每年新增使用乾癱性關節炎健保生物製劑病人數、持續使用乾癱性關節炎健保生物製劑但因副作用或療效不佳而轉換為不同生物製劑的病人數。
5. 本品藥價成本：依據建議者提出之劑量，本品第一年應使用 17 劑而非建議者提出之 16 劑。故第一年使用時，每人每年藥價為 330,514 元而非建議者提出之 311,072 元。
6. 取代藥品成本：
 - (1) 腫瘤壞死因子抑制劑：建議者假設健保給付之三種腫瘤壞死因子抑制劑之市占率相同，並據此計算取代藥品之平均成本，可能不符合現況而影響結果。
 - (2) 新機轉藥物 ustekinumab：建議者未將第一年的藥價與後續年度分開計算，亦未考慮體重超過 100 公斤之患者，使用之藥量需加倍，費用亦加倍。

7. 市占率假設

- (1) 新增加使用生物製劑部分(anti-TNF-naïve)：由於本品為新機轉，故建議者假設本品和現行健保給付之三種生物製劑市占率相同，均為 25%。由於財務影響結果對市占率敏感，同時考慮新藥品上市第一年市占率可能較低，故此假設可能高估第一年的財務影響，同時亦對各年度的財務影響造成不確定性。
- (2) 持續使用生物製劑但因副作用或療效不佳而轉換生物製劑部分(anti-TNF-IR)：自 2016 年 10 月 1 日起，乾癱性周邊關節炎患者在使用健保生物製劑(腫瘤壞死因子)治療無效後，除腫瘤壞死因子抑制劑外，尚可轉換使用 ustekinumab。但建議者在計算藥品成本時，並未將周邊關節炎患者與脊椎病變患者分開考慮，而是假設所有 anti-TNF-IR 的患者均可能轉換使用 ustekinumab 治療。

綜合而言，查驗中心認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在估算人數部分由於未清楚說明操作型定義而具不確定性，在送件資料中數據前後有不一致情形；建議者未考慮 ustekinumab 僅給付乾癱性周邊關節炎患者在使用腫瘤壞死因子抑制劑治療無效後使用；在本品之市占率部份具有不確定性；本品第一年藥費有低估情形；在 ustekinumab 藥費部分未將第一年藥費與後續年度藥

費分開計算；在生物製劑的平均藥費亦具有不確定性。

查驗中心利用 2009-2016 年 6 月之健保資料庫的主次診斷碼 (ICD-9-CM=696.0 及對應之 ICD-10-CM) [43, 44]，將住院一次或門診兩次以上民眾定義為乾癬性關節炎患者，考慮健保生物製劑(adalimumab、etanercept 及 golimumab)納入健保的時間不同，分析 2009-2016 年 6 月間罹患乾癬性關節炎患者使用健保生物製劑的情形，依據 2011-2015 年數據，以線性迴歸方式預測 2017-2021 年就診人數、新增使用生物製劑人數以及持續使用生物製劑人數。新增使用生物製劑的患者中，查驗中心參考 golimumab 納入健保後第一年市占率(12%)，假設本品第 1 年市占率為 10%，第 2-5 年市占率則依建議者建議假設為 25%，據此預測各年度新增使用本品之患者為 52-176 人。各年度持續使用健保生物製劑但因副作用或療效不佳而轉換為本品的病人數部分，由於健保資料庫顯示有 87% 的患者不曾換藥，10.6% 患者僅換藥一次，故只考慮第一次換藥情形，以健保資料計算自首次使用生物製劑到首次換藥之總人年數及總換藥數，得知平均換藥率為 0.0610(λ)，再以指數模型($F(t)=1-e^{-\lambda t}$)預測各年度累積換藥個案數為 153-258 人。考慮乾癬性周邊關節炎在使用腫瘤壞死因子治療無效後可轉換使用 ustekinumab，若本品擴增給付後，亦可選用本品，由於過去曾有國外研究報導，乾癬性關節炎患者中，約有 79-89% [45, 46, 47] 的患者為周邊性關節炎，故在基本案例分析中，假設有 85% 的患者為周邊關節炎患者，其餘為脊椎病變患者。依據建議者之假設，乾癬性周邊關節炎患者在轉換使用生物製劑時，有 25% 會選用本品，有 25% 會選用比較品 ustekinumab，據此可推估各年度周邊關節炎患者轉換生物製劑選用本品人數為 33-55 人；脊椎病變患者在轉換使用生物製劑時有 90% 會選用本品，據此可預估各年度脊椎病變患者轉換使用生物製劑選用本品人數為 21-35 人。

每人每年本品藥費部分，新增使用者，其第一年應使用 17 劑，故修改本品第一年每人藥費為 330,514 元；轉換使用者，其第一年應使用 34 劑，每人每年藥費為 661,028 元；ustekinumab 第一年藥費修改為 592,446 元，第二年起每人每年藥費修改為 429,053 元(乾癬性周邊關節炎患者部分，假設其體重均不滿 100 公斤)；健保生物製劑平均藥費則參考 2009-2016 年 6 月間新增使用健保生物製劑三種藥品之平均市占率，修改每人每年平均藥費為 379,302 元。

依據查驗中心修訂後之推估，依建議者建議價計算本品擴增給付後，第一年至第五年可為健保節省 130 萬至 7 千萬元之藥費支出。由於財務影響分析結果對本品市占率敏感，此外，由於無本土乾癬性周邊關節炎患者占乾癬性關節炎患者比例之相關資料，故亦進行敏感度分析。若乾癬性周邊關節炎患者所占比例調整為 70%、80%、90%，則第一至五年將分別為健保節省 270 萬至 9 千萬、180 萬至 8 千萬、90 萬至 7 千萬元。若新增使用生物製劑時，本品第一年的市占率由基本案例的 10% 增加為 25%，則預估本品擴增給付後，第一至五

年將為健保節省 5 百萬至 8 千萬元支出。故在考慮敏感度分析後，整體可為健保節省 90 萬至 9 千萬元的支出。此外，由於體重超過 100 公斤的乾癬性周邊關節炎患者在使用 ustekinumab 時，劑量須加倍，藥費亦加倍，故若此類患者越多，在本品擴增給付後，為健保節省的費用將越高。

八、經濟評估結論

1. 加拿大、澳洲、英國、蘇格蘭的 HTA 組織皆建議給付 secukinumab 用於治療活動性僵直性脊椎炎成年患者與乾癱性關節炎患者。
2. 在財務影響部分，建議者估計在僵直性脊椎炎部分，各年度將為健保節省 2 千萬至 2.0 億元的支出；在乾癱性關節炎部分，各年度將為健保節省約 1 百萬至 6 千萬元的支出。
3. 查驗中心認為建議者財務影響分析架構清楚，但對人數之估算未說明清楚操作型定義、在乾癱性關節炎送件資料部分有前後不一致情形、低估本品第一年藥費、可能高估本品第一年市占率、未考慮乾癱性周邊關節炎患者所占比例、未考慮僅乾癱性周邊關節炎患者在轉換使用生物製劑時可使用 ustekinumab、未將 ustekinumab 第一年藥費與後續年度分開計算。查驗中心重新估算後，推估本品擴增給付後，在僵直性脊椎炎部分，第一年至第五年可為健保節省 940 萬至 1.6 億元之藥費支出；在考慮敏感度分析後，整體仍可為健保節省 495 萬至 1.7 億元的支出。在乾癱性關節炎部分，第一年至第五年可為健保節省 130 萬至 7 千萬元之藥費支出；在考慮敏感度分析後，整體可為健保節省 90 萬至 9 千萬元的支出。此外，若體重超過 100 公斤的乾癱性周邊關節炎患者越多，在本品擴增給付後，為健保節省的費用將越高。

參考資料

1. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(htzuwz55p3sk4w2izkn2jc45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(htzuwz55p3sk4w2izkn2jc45))/H0001.aspx).
Accessed Nov 04, 2016.
2. 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 20 次
(105 年 6 月) 會議紀錄. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=5352. Accessed Nov 02, 2016.
3. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed Nov 02, 2016.
4. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. Cosentyx HTA; 2016.
5. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *The New England journal of medicine* 2016; 374(26): 2563-2574.
6. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet (London, England)* 2007; 369(9570): 1379-1390.
7. Wei JC-C, Wong R-H, Huang J-H, et al. Evaluation of internal consistency and re-test reliability of Bath ankylosing spondylitis indices in a large cohort of adult and juvenile spondylitis patients in Taiwan. *Clinical rheumatology* 2007; 26(10): 1685-1691.
8. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford, England)* 2005; 44(7): 939-947.
9. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(4): 442-452.
10. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70(6): 896-904.
11. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nature reviews Rheumatology* 2014; 10(9): 531-542.
12. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64 Suppl 2: ii14-17.
13. Wang TS, Hsieh CF, Tsai TF. Epidemiology of psoriatic disease and current

- treatment patterns from 2003 to 2013: A nationwide, population-based observational study in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2016.
14. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71(1): 4-12.
 15. Gossec L, Smolen JS. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. 2016; 75(3): 499-510.
 16. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(9): 1387-1394.
 17. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2016; 68(5): 1060-1071.
 18. ATC/DDD Index 2016. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2016. Accessed Nov 04, 2016.
 19. CADTH. SECUKINUMAB (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Ankylosing Spondylitis; 2016 Jan 21.
 20. CADTH. SECUKINUMAB (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis; 2016 Jan 21.
 21. PBAC. SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. (Secukinumab Cosentyx Psds 03 2016); 2016 Jul 1.
 22. PBAC. SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. (Secukinumab Cosentyx Psd2 03 2016); 2016 Jul 1.
 23. NICE. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors; 2016 Sep 28.
 24. NICE. Psoriatic arthritis - certolizumab pegol and secukinumab (after DMARDs) 2016 Oct 25.
 25. SMC. Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1159/16); 2016 Jul 11.
 26. SMC. Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®) SMC No. (1167/16); 2016 Aug 8.
 27. Betts KA, Griffith J, Song Y, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per

- Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology and therapy* 2016.
28. Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine* 2016; 95(11): e3060.
 29. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM, 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016; 35(7): 1795-1803.
 30. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier; 2016. p. 428-438.
 31. Thom H, Jugl S, McInnes I, et al. Psoriatic Arthritis Response Criteria Scores: Results From A Placebo-Response Adjusted Network Meta-Analysis With Secukinumab. *Value in Health* 2016; 19(3): A226.
 32. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine* 2015; 373(26): 2534-2548.
 33. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine* 2015; 373(14): 1329-1339.
 34. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9999): 1137-1146.
 35. NICE. Single Technology Appraisal. Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. [ID719] committee papers.
 36. NICE. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. 1 Feb. 2016. [TA383].
 37. Kobelt G, Jönsson L, Lindgren P, Young A, Eberhardt K. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2310-9.
 38. Poole CD, Lebmeier M, Ara R, Rafia R, Currie CJ. Estimation of health care costs as a function of disease severity in people with psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology*. Oct 2010;49(10):1949-1956.

39. Hung YM, Chang WP, Wei CC, Chou P and Wang YP. Midlife ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later. A national population-based study. *Medicine* 2016; 98(18): e3596.
40. Huang YP, Wang YH and Pan SL. Increased risk of ischemic heart disease in young patients with newly diagnosed ankylosing spondylitis-a population-based longitudinal followed-up study. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e64155.
41. Keller JJ, Kang JH and Lin HC. Association between ankylosing spondylitis and chronic periodontitis. A population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65(1): 167-173.
42. Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia-TC et al. The risk of asthma in patients with ankylosing spondylitis: a population based cohort study. *PLoS ONE* 2015; 10(2): e0116608.
43. 衛生福利部中央健康保險署. ICD-9-CM 2001 年版與 ICD-10-CM 對應資料檔(105.6.13 更新). Available from:
https://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=20&menu_id=1087&WD_ID=1087&webdata_id=4590
 [Accessed December 10, 2016]
44. Asgari MM, Wu JJ, Gelfand JM, Salman C, Curtis JR, Harrold LR and Herrinton LJ. Validity of diagnostic codes and prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis in a managed care population, 1996-2009. *Pharmacoepidemiol Durg Saf.* 2013; Aug; 22(8): 842-849.
45. Catanoso MG, Boiardi L, Macchioni P, Garagnani P, Sazzini M, De Fanti S et al. IL-23A, IL-23R, IL-17A and IL-17R polymorphisms in different psoriatic arthritis clinical manifestations in the northern Italian population. *Rheumatol Int.* 2013 May; 33(5): 1165-76.
46. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Kaloudi O, Susini M, Lenzetti I and Cantini F. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis.* 2012; 15(4): 414-8.
47. Cervini C, Leardini G, Mathieu A, Punzi L and Scarpa R. Psoriatic arthritis: epidemiological and clinical aspects in a cohort of 1.306 Italian patients. *Reumatismo* 2005; 57(4): 283-90.

附錄

附錄一、Secukinumab 現行全民健康保險給付範圍

8.2.4.6.Etanercept (如 Enbrel); adalimumab (如 Humira); ustekinumab (如 Stelara)、secukinumab (如 Cosentyx) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1)：

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)慢性紅皮症乾癬：範圍 $\geq 75\%$ 體表面積，病史超過 1 年，以 cyclosporin 足量 (5mg/kg/d，除非有明顯不良反應) 治療 6 個月以上，停藥未滿 3 個月即復發到 PASI > 10 或體表面積 > 30 (需經皮膚科醫師評估)，可不經照光治療，只需 methotrexate 及 acitretin 治療無效後直接申請。(101/12/1)

(4)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 $< 50\%$ 。(101/5/1)

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、acitretin、cyclosporin。(101/12/1)

ii.治療需至少使用 3 個月，但育齡女性，得不經 acitretin 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紀錄。

iv.Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg, cyclosporin 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。

(5)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 cyclosporin 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 6 個月為 1 個療程，持續使用時每 6 個月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。(101/12/1)
- (2) 紅皮症乾癬病患以 6 個月為限，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 \geq 30%)，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。(101/12/1)
- (3) Etanercept 初期 3 個月可使用 50mg biw，之後則為 25mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。
- (4) 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 PASI25 療效。(100/7/1)
- (5) Ustekinumab 初次及 4 週後投予 45mg，之後則為 45mg q12w，且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。(101/5/1)
- (6) Secukinumab 起始於第 0,1,2,3,4 週投予 300 mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300 (體重 \leq 60kg，投予 150 mg 的劑量) 且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。
- (7) 原先使用 cyclosporin 控制有效且腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 \geq 30%)者，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，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。
- (8) 初次申請後每六個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 PASI50 方可使用；且 etanercept 再次申請時僅限使用 25mg biw 之劑量。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。(101/12/1、104/4/1)

3. 使用 etanercept、adalimumab、ustekinumabs、secukinumab 時，考慮其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 cyclosporine 及照光治療，但 etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab 療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1、105/9/1)

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 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1)
- (4) 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(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%。

6.暫緩續用之相關規定：(104/4/1)

(1)暫緩續用時機：使用生物製劑治療2年後符合 $PASI \leq 10$ 者。

(2)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算2年後開始減量之時機。但因無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

7.暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50% 復發(需附上次療程治療前、後，及本次照片)。(104/4/1)

附錄二、廠商建議 Cosentyx 擴增之僵直性脊椎炎給付範圍（粗體底線部分）

8.2.4.3. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; secukinumab (如 Cosentyx) (98/8/1、98/11/1、101/1/1、102/1/1) :
用於僵直性脊椎炎治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。
2. 需經事前審查核准後使用。
3. 需符合下列所有條件：
 - (1) 年齡 18 歲以上
 - (2) HLA B27 陽性
 - (3) X 光(plain X Ray)檢查需有薦腸關節炎：雙側性二級以上，或單側性三級以上、附有報告影印或 X 光影像光碟。
 - (4) 臨床症狀及身體檢查，下列三條件至少需符合二項
 - i. 下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。
 - ii. 腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者。
 - iii. 胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者。
 - (5) 所有的病患都必須曾經使用過至少 2 種 (NSAIDs) 進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十一之二為根據記錄 NSAID 之毒性送審。
 - (6) 周邊關節炎患者必須曾經同時使用 NSAIDs 和 sulfasalazine 進行充分的治療，sulfasalazine 需以 2 g/day 之標準治療 4 個月或以上，除非有相關毒性發生而停藥，並有適當病歷記載者。
 - (7) 必須附有(1) 風濕或免疫專科且具有保險人核定復健處方權之醫師所開立之運動衛教證明書和(2)病患自身在家運動狀況聲明書。
 - (8) 活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查 BASDAI \geq 6、ESR $>$ 28 mm/1 hr 暨 CRP $>$ 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 週以上之充分治療)
 - (9) 病患需填具藥物使用同意書以示瞭解本藥物之適應症、禁忌及副作用。
 - (10) secukinumab 建議劑量為 150 mg：起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。**

4. 療效評估與繼續使用：

- (1) 治療 12 週後評估 BASDAI: 與使用前比較, 出現 50% 以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。
- (2) 繼續使用者，需每 12 週評估一次。

5. 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(以下未列者參照仿單所載)：

- (1)懷孕或正在授乳的婦女
 - (2)活動性感染症之病患
 - (3)具高度感染機會的病患，包括：
 - i.慢性腿部潰瘍之病患
 - ii.未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。
(102/1/1)
 - iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者
 - iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用
 - v.頑固性或復發性的胸腔感染症
 - vi.具有留置導尿管者
 - (4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）
 - (5)多發性硬化症(multiple sclerosis)
- 6.需停止治療的情形
- 如果發生下列現象應停止治療：
- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者
 - (2)不良事件，與藥物之使用有關或無關的事件，包括：
 - i.惡性腫瘤
 - ii.該藥物引起的嚴重毒性
 - iii.懷孕(暫時停藥即可)
 - iv.嚴重的間發性感染症(依嚴重性判斷可選擇暫時停藥即可)

附錄三、廠商建議 Cosentyx 擴增之乾癬性關節炎-乾癬性週邊關節炎給付範圍(粗體底線部分)

8.2.4.4. Adalimumab (如 Humira); etanercept (如 Enbrel); golimumab (如 Simponi); ustekinumab (如 Stelara); **secukinumab (如 Cosentyx)** (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、105/10/1): 用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性週邊關節炎治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者, 或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)

2. 需經事前審查核准後使用。

3. 需符合下列所有條件:

(1) 經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。

(2) 曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者, 或經皮膚切片診斷為乾癬患者。

(3) 三個或是三個以上的疼痛關節及三個或三個以上的腫脹關節, 且至少間隔一個月或一個月以上之連續兩次評估均符合上述條件。(需附關節腫脹相關 X-光片或照片輔証)。

(4) 應先使用非類固醇類消炎止痛劑(NSAID)及疾病修飾治療藥物(DMARDs), 且必須曾使用過至少 2 種疾病修飾治療藥物(DMARDs) 進行充分的治療, 但療效不彰。(附表二十二之二)

i. 疾病修飾治療藥物 [DMARDs 包括下列四種: Sulfasalazine、Methotrexate (MTX)、Cyclosporine、Leflunomide], 治療至少六個月, 且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應), 仍然未達療效者。

ii. 疾病修飾治療藥物中 Sulfasalazine、Methotrexate (MTX)、Cyclosporine 為第一線藥物, Leflunomide 為第二線藥物, 第一線疾病修飾類藥物治療無效, 應先經 Leflunomide 治療 3 個月無效後, 方可使用 **secukinumab (如 Cosentyx)** 或腫瘤壞死因子抑制劑作為第三線治療。

iii. 標準治療失敗之定義: 經過充分使用以上藥物治療又給予規定劑量, 且至少先後使用或併用兩種疾病修飾類藥物(DMARDs)仍無法使病情緩解, 即符合下列情況之一:

- 治療療程至少有六個月, 且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應)仍然未達療效者。
- 治療不到六個月, 但是病患無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停藥者, 但需說明藥物之何種毒性或副作用。
- 治療大於兩個月, 且因無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停止療程, 其中至少有兩個月需達有效治療劑量, 且需說明藥物之何

種毒性或副作用。

(5)Ustekinumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癬性關節炎。申請初次治療者，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 PsARC 評估及副作用報告等資料，並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料(若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。(105/10/1)

(6) secukinumab 建議劑量為 150 mg：起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。

(7) 對於腫瘤壞死因子阻斷劑 (anti-TNF α) 治療反應不佳的病人，secukinumab 建議劑量為 300 mg，亦起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。

4.療效評估與繼續使用：(105/10/1)

(1)療效定義：治療 12 週(ustekinumab 初次治療則為 24 週)後，評估乾癬關節炎反應標準(PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria)，其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。(附表二十二之三)

i.疼痛關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。

ii.腫脹關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。

iii.醫師的整體評估(0-5 分)：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

iv.病患的整體評估(0-5 分)：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

(2)初次申請 ustekinumab 以 3 劑(初次、4 週後及 16 週時投予每劑 45mg)為限，且於 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以 45mg q12w 為限。(105/10/1)

(3)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。

5.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〔以下未列者參照仿單所載〕：

(1)懷孕或正在授乳婦女

(2)活動性感染症之病患

(3)具高度感染機會之病患

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週

者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。

(102/1/1)

iii.過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者

iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染疾病

vi.具有留置導尿管之情形

(4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患〔但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤〕

(5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)

6.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕〔暫時停藥即可〕

iv.嚴重感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

附錄四、廠商建議 Cosentyx 擴增之乾癬性關節炎-乾癬性脊椎病變給付範圍（粗體底線部分）

8.2.4.5. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; **secukinumab (如 Cosentyx)** (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1)：用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性脊椎病變治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)

2. 需經事前審查核准後使用。

3. 需符合下列所有條件：

(1) 經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。

(2) 曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，或經皮膚切片診斷為乾癬患者。

(3) 下列三項條件至少需符合二項：

i. 下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。

ii. 腰椎前屈活動受限。

iii. 胸廓擴張受限。

(4) X 光(plain X ray)檢查需有薦腸關節炎：單側性二級以上、附有報告影印及 X 光影像光碟。

(5) 病患必須曾使用過至少 2 種非類固醇類消炎止痛劑(NSAIDs)進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十二之五為根據，記錄 NSAID 之毒性送審。

(6) 活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查 BASDAI ≥ 6 、ESR > 28 mm/1 hr 及 CRP > 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 週以上充分治療)

(7) secukinumab 建議劑量為 150 mg：起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。

(8) 對於腫瘤壞死因子阻斷劑 (anti-TNF α) 治療反應不佳的病人，secukinumab 建議劑量為 300 mg，亦起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。

4. 療效評估與繼續使用：

(1) 初次使用者治療 12 週評估 BASDAI：與使用前比較，出現 50% 以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。

(2) 繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。

5. 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〔以下未列者參照仿單所載〕：

- (1)懷孕或正在授乳婦女
 - (2)活動性感染症之病患
 - (3)具高度感染機會之病患
 - i.慢性腿部潰瘍之病患
 - ii.未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。
(102/1/1)
 - iii.過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者
 - iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用
 - v.頑固性或復發性的胸腔感染疾病
 - vi.具有留置導尿管之情形
 - (4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患〔但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤〕
 - (5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)
- 6.需停止治療的情形
- 如果發生下列現象應停止治療：
- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者
 - (2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：
 - i.惡性腫瘤
 - ii.該藥物引起的嚴重毒性
 - iii.懷孕〔暫時停藥即可〕
 - iv.嚴重的間發性感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

附錄五、類風濕關節炎藥物給付規定

8.2.4.2. Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) ; golimumab (如 Simponi) ; abatacept (如 Orencia) ; tocilizumab (如 Actemra) ; tofacitinib (如 Xeljanz) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1) : 成人治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
2. 經事前審查核准後使用。
3. 申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1)
4. 初次使用 tocilizumab 時，劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者(療效之定義：DAS28 總積分下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 者)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 ，方可續用。(102/10/1)
5. 使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。(93/8/1、93/9/1)
6. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。

(1) 符合美國風濕病學院(American College of Rheumatology)類風濕關節炎分類標準的診斷條件。(102/10/1)

(2) 連續活動性的類風濕關節炎

I. 28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。

II. 此項評分需連續二次，其時間相隔至少一個月以上，並附當時關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告為輔証。

註 1：28 處關節部位記分如 (附表十三) 所示，其疾病活動度積分計算方式如下：

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$$

註 2：TJC: 觸痛關節數，SJC: 腫脹關節數，ESR: 紅血球沉降速率 (單位為 mm/h)，GH: 在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態 (general health status)

(3) 標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD) 療法失敗：

病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種)

之充分治療，而仍無明顯療效。(93/8/1)

I.充分治療的定義：(100/12/1)

i.DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：

(i)必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard target dose）。

(ii)DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard target dose）。(100/12/1)

ii.若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達（附表十四）所示治療劑量（therapeutic doses）連續 2 個月以上。

II.療效的定義：(93/8/1、98/3/1)

DAS28 總積分下降程度大於等於(\geq)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

(4)需排除使用的情形 (93/9/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括（以下未列者參照仿單所載）：

I.懷孕或正在授乳的婦女

II.活動性感染症之病患

III.具高度感染機會的病患，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。

(102/1/1)

iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv.有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

IV.惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）

V.多發性硬化症（multiple sclerosis）

(5)需停止治療的情形 (93/8/1、93/9/1)

如果發生下列現象應停止治療：

I 療效不彰

II 不良事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕（暫時停藥即可）

iv.嚴重的間發性感染症（暫時停藥即可）

7.轉用其他成分生物製劑之條件：

- (1)使用生物製劑治療後有療效，但因方便性欲改用給藥頻率較少者或無法忍受副作用者，可轉用相同藥理機轉之生物製劑。
- (2)使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

8.減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)

(1)減量時機：

使用 2 年後符合以下條件之一者：

I .DAS28 總積分 \leq 3.2。

II .ESR \leq 25mm/h 且 CRP（C-reactive protein） \leq 1mg/dL。

(2)減量方式：

病患使用生物製劑 2 年後，申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出符合醫理之治療計畫，並敘明開始減量至 1 年後暫緩續用之減量方式。減量方式可為減少每次使用劑量或延長給藥間隔。

(3)減量期間若符合以下所有條件，得申請回復減量前之使用量，下次再評估減量之時機為 1 年後：

I .與減量前比較，DAS28 總積分上升程度 $>$ 1.2。

II .ESR $>$ 25mm/h。

III .與減量前比較，ESR 上升程度 $>$ 25%。

(4)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因方便性考量或無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

(5)暫緩續用時機：開始減量 1 年後暫緩續用。

(6)至 101 年 12 月 31 日止，已申請使用逾 2 年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。

9.暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：(102/1/1)

(1)生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少 2 種 DMARDs 藥物之治療（methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種），其中 methotrexate 至少 2 個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。

(2)DAS28 總積分上升程度 $>$ 1.2。(102/4/1)

附錄六、潰瘍性結腸炎藥物給付規定

8.2.4.9.Golimumab(如 Simponi) 、Adalimumab(如 Humira)(105/9/1、105/10/1)：

用於潰瘍性結腸炎治療部分

- 1.須經事前審查核准後使用。
- 2.須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：
 - (1)同時符合下列條件：
 - I.領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（直腸型排除）。
 - II.經 5-aminosalicylic acid 藥物(如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑(如 azathioprine 或 6-mercaptopurine)充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。
 - III.Mayo score ≥ 9 分且 Mayo Endoscopic subscore ≥ 2 分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。
 - (2)急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：
 - I.內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。
 - II.病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。
 - III.糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。
 - IV.Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射(如 methylprednisolone 40-60mg/day 等)連續治療 5 天無效。
- 3.療效評估與繼續使用：
 - (1)初次申請： golimumab 以 6 週(使用 2 劑) 、adalimumab 以 8 週(使用 4 劑)為限，治療後達到臨床反應評估者(Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 2 分)，方得申請繼續使用。(105/10/1)
 - (2)繼續使用者:需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。
- 4.劑量給予方式及總療程：
 - (1)Golimumab：
 - I.最初第一劑 200mg，兩週後第二劑 100mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50mg(體重大於 80 公斤病患，每隔 4 週 100mg)，至多持續至 38 週，作為緩解之維持。
 - II.若使用劑量為 100mg (含) 以上，限使用 100mg(1mL)規格量。
 - (2)Adalimumab：最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑及第六週之第四劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，至多持續至 40 週(使用 20 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1)
- 5.Golimumab 治療 38 週;adalimumab 治療 40 週(使用 20 劑)後若病情復發，

依初次使用標準再次提出申請。(105/10/1)

6.須排除使用之情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

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

7.須停止治療之情形：

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

附錄七、活動性多關節幼年型慢性關節炎藥物給付規定

8.2.4.1.Etanercept(如 Enbrel); adalimumab(如 Humira); tocilizumab(如 Actemra)
(94/3/1、101/12/1、102/1/1、102/10/1、105/10/1): 兒童治療部分

- 1.Etanercept 限使用於 4 歲至 17 歲的兒童具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於 2 歲至 17 歲具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者 (101/12/1、105/10/1)。tocilizumab 限使用於 2 歲(含)以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。(102/10/1)
- 2.限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。
- 3.需事前審查核准後使用。
 - (1)申報時需檢附 methotrexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。
 - (2)使用 etanercept、adalimumab 或 tocilizumab 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。(101/12/1、102/10/1)
- 4.病患需同時符合下述(1)(2)(3)三項條件者方可使用
 - (1)病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變：
 - I 全身性 (systemic)
 - II 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可)
 - III 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular)
 - (2)標準療法失敗者 (符合下列任一項)
 - I 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。
充分治療的定義：
10 毫克/身體表面積平方米/週的口服或注射 methotrexate 治療，藥物治療時間必須達 3 個月以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)
 - II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 毫克以上並且發生無法接受的副作用。
 - (3)最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義:關節病情必須同時符合下列兩個要項：
 - I 腫脹的關節總數大於等於 5 個。
 - II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 \geq 3 個。
(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。
- 5.需排除 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 使用的情形(102/10/1)
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（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
 - (4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(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)。
- 6.需停止 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 治療的情形(102/10/1)

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)。

療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。

療效定義：

I 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30% 以上效果者。

i.活動性關節炎的總數

ii.關節活動範圍受到限制的關節總數

iii.醫師的整體評估

II 上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項

附錄八、克隆氏症藥物給付規定

8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira) (100/7/1、102/1/1、105/10/1)：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira) (105/10/1)：成人治療部分

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

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

4. 療效評估與繼續使用：

- (1) 初次申請 adalimumab 以 8 週(使用 4 劑)為限，治療第三劑後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導者，方得申請繼續使用。
 - i 有效緩解之誘導：CDAI \leq 150 或瘻管痊癒。
 - ii 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降 \geq 100 或瘻管數量減少。
- (2) 繼續使用者，需每 16 週(使用 8 劑)評估一次，評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用，每次申請以 16 週(使用 8 劑)為限。
- (3) 治療 56 週(使用 28 劑)後須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。(105/10/1)

5. 使用劑量：原則上，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，可持續至 56 週(使用 28 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1)

6. 須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

- (1) 懷孕或正在授乳的婦女。

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

7.須停止治療的情形

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

8.2.4.7.2. Adalimumab（如 Humira）(105/10/1)：兒童治療部分

- 1.限具有小兒專科或消化系專科證書之醫師處方使用。
- 2.須經事前審查核准後使用。
- 3.六歲(含)以上，經診斷為小兒克隆氏症且領有重大傷病證明，並排除第6項之情形及符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。
 - (1)克隆氏症病情發作，經皮質類固醇及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過三個月，仍然無法控制病情(PCDAI>30)或產生過敏或其他嚴重副作用者。
 - (2)小兒克隆氏症病童腹部或肛門瘻管合併生長遲緩者(height velocity Z Score -1 to -2.5)。
 - (3)小兒克隆氏症病情發作且生長遲緩(height velocity Z Score -1 to -2.5)病童，經營養治療與免疫抑制劑治療失敗者。
- 4.療效評估與繼續使用：
 - (1)初次申請 adalimumab 以 8 週為限，治療第 3 劑後，達到臨床反應(PCDAI 降低 \geq 15)者，方得申請繼續使用。
 - (2)繼續使用者，需每 16 週評估一次，評估仍維持前一次療程達到臨床反應，方得提出申請續用，每次申請以 16 週(使用 8 劑)為限。
 - (3)治療 56 週 (使用 28 劑)後須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。
- 5.使用劑量：

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

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

6. 須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1) 罹患活動性感染症(active infection)之病患。

(2) 未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。

(3) 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患。

(4) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。

(5) 多發性硬化症(multiple sclerosis)。

7. 須停止治療的情形

(1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。

(2) 其他事項：包括

i 惡性腫瘤

ii 該藥物引起之嚴重毒性（白血球過低、嚴重過敏）

iii 嚴重感染（暫時停藥即可）。

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄 (僵直性脊椎炎)

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Cochrane	2016/11/09	1	“secukinumab”	184
		2	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis”	23
		3	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis” AND ("systematic review" OR "meta analysis")	0
Embase	2016/11/09	1	“secukinumab”	1007
		2	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis”	206
		3	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis” AND ("systematic review" OR "meta analysis")	12
		4	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis” AND "meta analysis"	7
		5	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis” AND "systematic review"	9
PubMed	2016/11/09	1	“secukinumab”	242
		2	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis”	42
		3	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis” AND ("systematic review" OR "meta analysis")	2
		4	“secukinumab” AND “ankylosing spondylitis” AND "meta analysis"	2

附錄表二 療效評估文獻搜尋記錄 (乾癬性關節炎)

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Cochrane	2016/11/09	1	“secukinumab”	184
		2	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis”	51
		3	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis” AND ("systematic review" OR "meta analysis")	2
		4	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis” AND "meta analysis"	2
Embase	2016/11/09	1	“secukinumab”	1007
		2	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis”	333
		3	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis” AND ("systematic review" OR "meta analysis")	43
		4	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis” AND "meta analysis"	25
		5	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis” AND "systematic review"	26
PubMed	2016/11/09	1	“secukinumab”	242
		2	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis”	67
		3	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis” AND ("systematic review" OR "meta analysis")	2
		4	“secukinumab” AND “psoriatic arthritis” AND "meta analysis"	2

附錄表三 經濟評估文獻搜尋記錄 (僵直性脊椎炎/乾癬性關節炎)

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Pubmed	2016.11.21	1	"secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]	251
		2	"secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields] OR "cosentyx"[All Fields]	251
		3	"spondylitis, ankylosing"[MeSH Terms] OR ("spondylitis"[All Fields] AND "ankylosing"[All Fields]) OR "ankylosing spondylitis"[All Fields] OR ("ankylosing"[All Fields] AND "spondylitis"[All Fields])	16152
		4	"arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthropathy"[All Fields]) OR "psoriatic arthropathy"[All Fields]	7834
		5	"economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]	778745
		6	#1 AND #3 AND #5	0
		7	#1 AND #4 AND #5	0
		8	#2 AND #3 AND #5	0
		9	#2 AND #5 AND #5	0
Embase	2016.11.21	1	'secukinumab'/exp OR secukinumab	1016
		2	cosentyx	55
		3	ankylosing AND spondylitis	26422
		4	psoriatic AND arthropathy	1442
		5	psoriatic AND arthritis	16806
		6	'quality of life estimate' OR 'cost estimates' OR 'cost-effectiveness'/exp OR 'cost-effectiveness'	138030
		7	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	186749
		8	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND(#6 OR #7)	6
		9	(#1 OR #2) AND (#3 OR #5) AND(#6 OR #7)	10

Cochrane Library	2016.11.21	1	secukinumab Limited to 'economic evaluation'	0
		2	cosentyx Limited to 'economic evaluation'	0