

特諾雅注射液 (Tremfya Solution for Injection 100mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Tremfya Solution for Injection 100mg	成分	Guselkumab
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	100mg/預充填式注射劑		
主管機關許可適應症	適用於治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人		
建議健保給付之適應症內容	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。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，如附錄一		
建議療程	TREMFYA® 的給藥方式為皮下注射。建議劑量為於第 0 週與第 4 週各投予 100 毫克，之後每 8 週投予 100 毫克。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告綜合考量我國主管機關核可適應症、健保給付規定、以及建議者提出之建議給付範圍，針對本案目標族群，etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab 及 ixekizumab 皆為可能的療效參考品。其中 ustekinumab、secukinumab 和 ixekizumab 與本案藥品具相同 ATC 前五碼類別；adalimumab^a及 ustekinumab^b則與本申請藥品具直接比較試驗。

^a VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 試驗對適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，比較 ustekinumab 與 adalimumab。

^b NAVIGATE 試驗針對接受 ustekinumab 治療無法達到足夠治療反應的病人，比較持續接受 ustekinumab 或轉換至 guselkumab 治療。

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）：（詳細內文請參閱表六至表九）

共尋獲 3 項第三期、雙盲、隨機分派直接比較試驗，VOYAGE 1、VOYAGE 2 及 NAVIGATE 試驗；以及 1 項 Cochrane 的網絡統合分析。

1. VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 皆為針對適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，2 項試驗之共同主要療效指標結果皆顯示，在接受 16 週治療後，IGA 達 0/1 分(cleared/minimal)及 PASI 分數相較於基期改善 $\geq 90\%$ (亦即 PASI 90)的人數比例，guselkumab 優於安慰劑。在次要分析結果，2 項試驗皆指出在接受 16 週及 24 週治療後，guselkumab 在共同主要療效指標亦呈現顯著優於 adalimumab(2 項指標在 VOYAGE 1 分別為 16 週時 85.1% vs 65.9% 及 73.3% vs 49.7%，24 週時 84.2% vs 61.7% 及 80.2% vs 53.0%；VOYAGE 2 分別為 16 週時 84.1% vs 67.7% 及 70.0% vs 46.8%，，24 週時 83.5% vs 64.9% 及 75.2% vs 54.8%； p 值皆 <0.001)。
2. NAVIGATE 試驗為針對接受 ustekinumab 治療無法達到足夠治療反應的病人，比較持續接受 ustekinumab 或轉換至 guselkumab 治療。主要療效指標結果指出，相較於第 16 週，在第 28 至 40 週 IGA 達 0/1 分且至少 2 級分改善的訪視次數，guselkumab 顯著高於 ustekinumab(1.5 及 0.7； $p < 0.001$)。
3. 在 VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 安全性結果指出，2 項試驗不良事件的發生率為相當；而 NAVIGATE 試驗，接受 16 週治療，guselkumab 發生不良事件的比例高於 ustekinumab(分別為 64.4% 及 55.6%)，感染為發生頻率最高的不良事件。
4. Sbidian 等人於 2017 年發表之網絡統合分析，比較傳統全身性製劑、小分子藥品、anti-TNF α 製劑、anti-IL12/23 製劑、anti-IL17 製劑、anti-IL23 及其他生物製劑用於治療中至重度乾癬的結果指出，療效指標達 PASI 90，最具療效的藥品為 ixekizumab(RR 值為 32.45，95% CI 為 23.61 至 44.60，SUCRA 為 94.3，高確定性證據[high-certainty evidence])，其次為 secukinumab、brodalumab、guselkumab、certolizumab 及 ustekinumab；其他指標(PASI 75 及 PGA 0/1)結果和 PASI 90 為相似。

四、醫療倫理：雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，及疾病負擔段落呈現可能的倫理議題。

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。加拿大 CADTH 的評估報告指出，本品具有成本效益的機率具有很大的不確定性，當閾值為 50,000 加幣/QALY 的情境下，本品符合成本效益的機率為 11.9%。

六、財務衝擊：本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，但在目標族群之假設及參數可能造成本品使用人數低估之虞，經調整計算後，推估本品未來五年使用人數第一年約 1,800 人至第五年約 5,700 人，本品年度藥費第一年約 9 億 2 千萬元至第五年 28 億 7 千萬元，本品可能會取代 etanercept、adalimumab、ustekinumab 及 secukinumab 藥品之年度藥費第一年約 9 億 2 千萬元至第五年約 28

億 3 千萬元，故整體財務影響第一年約 300 萬元至第五年 3,400 萬元。在本品取代 adalimumab 及 ustekinumab 藥品之比例增加且本品取代 secukinumab 藥品之比例減少的情境下，未來五年取代藥品之年度藥費第一年約 8 億元至第五年約 27 億 1 千萬元，整體財務影響第一年約 1 億 2 千萬元至第五年 1 億 6 千萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	Tremfya	Humira	Stelara	Cosentyx	Taltz ^d
主成分/ 含量	Guselkumab 100MG/ML	Adalimumab 50 MG/ML 100 MG/ML	Ustekinumab 90MG/ML	Secukinumab /150 MG/ML	Ixekizumab/ 80MG/ML
劑型/包 裝	100MG/ML 預充填式注 射劑	50 MG/ML 100 MG/ML 注射劑	90MG/ML 預充填式注射 劑	150 MG/ML 注射液劑	80MG/ML 注射劑
WHO/A TC 碼	L04AC16	L04AB04	L04AC05	L04AC10	L04AC13
主管機 關許可 適應症	適用於治療 適合接受全 身性治療或 光療法的中 至重度斑塊 性乾癬成人 病人。	對其他全身 性治療，包括 cyclosporine 、MTX 或其他 光化學療法 無效、有禁忌 或無法耐受 之中度至重 度乾癬成人 患者。	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)。	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。	治療適合接 受全身性治 療的中至重 度斑塊性乾 癬之成人患 者。
健保給 付條件	擬訂中	如附錄二	如附錄二	如附錄二	擬訂中
健保給 付價	擬訂中	14,002 元/支	98,741 元/支	19,442 元/支	擬訂中
仿單建	建議劑量為	成年乾癬患	•對體重≤100	建議每次劑	第 0 週給予

^dIxekizumab 已於民國 107 年 5 月 31 日全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議決議同意納入健保給付，並於同年 8 月開始給付；給付規定擬依現行生物製劑使用於乾癬治療之規定，新增本案藥品之劑量規範。

議劑量與用法	於第 0 週與第 4 週各投予 100 毫克，之後每 8 週投予 100 毫克。	者的 Humira 建議劑量為初始劑量 80mg，接著初始劑量 1 週後開始每隔一週注射 40mg。	公斤 (220 磅) 的患者，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。	量 為 secukinumab 300 mg。起始時於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，接著於第 4 週開始每 4 週皮下注射。每次 300 mg 劑量為給與兩次 150mg 皮下注射。有些病人(例如體重較輕者，≤60 kg)，可給與 150 mg 的劑量。	160mg(兩劑 80 mg 注射劑)，接著於第 2、4、6、8、10 與 12 週投予 80mg，之後每 4 週投予 80mg。
療程	持續治療	持續治療	持續治療	持續治療	持續治療
每療程花費	擬訂中	第一年: 392,056 元 第二年: 364,052 元	第一年: 493,705 元 第二年: 493,705 元	第一年: 622,144 元 第二年: 505,492 元	擬訂中
參考品建議理由 (請打勾“✓”)					
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)	✓	✓ ^c			
具間接比較 (indirect comparison)	✓	✓	✓	✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥			✓		

^c此篇直接比較試驗(NAVIGATE 試驗)，主要是針對 ustekinumab 無法達到足夠療效反應的病人，經隨機分派至 guselkumab 或持續接受 ustekinumab 治療，比較持續接受 ustekinumab 或轉換至 guselkumab 治療，第 28 週至第 40 週 IGA 達 0/1 分(cleared/minimal)且至少 2 級分改善(相較於第 16 週)的訪視次數。

品				
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素，請說明：		ATC 前五碼同為 L04AC，同藥理機轉類別	ATC 前五碼同為 L04AC，同藥理機轉類別	ATC 前五碼同為 L04AC，同藥理機轉類別

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>CADTH 於民國 107 年 2 月 21 日公告之評估報告，委員會建議收載「guselkumab 用於適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人」，但須符合下列條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> 以類似其他用於治療中至重度斑塊性乾癬生物製劑之給付方式收載 若接受 guselkumab 治療至第 16 週未達到治療反應者^f，應停止治療 <p>此外，在 guselkumab 的藥物計畫成本(Drug plan cost)沒有超過中至重度斑塊性乾癬最低成本生物製劑之藥物計畫成本的情況下，才建議收載。</p>
PBAC (澳洲)	<p>澳洲 PBAC 於民國 107 年 7 月 13 日公告之評估報告，委員會不建議以事前申請(Section 85 Authority Required)的方式收載「guselkumab 用於治療重度慢性斑塊性乾癬(chronic plaque psoriasis, CPP)」。</p>
NICE (英國)	<p>NICE 於民國 107 年 6 月公告之單一科技評議指引(Technology appraisal guidance 521)，建議收載「guselkumab 用於治療成人中至重度斑塊性乾癬」，但須符合下列條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 總分大於等於 10 分且 DLQI 大於 10 分之嚴重(severe)乾癬，且 對於其他全身性治療無反應，包括 ciclosporin、methotrexate 及和光化學療法(psoralen and long-wave ultraviolet A radiation, PUVA)或對於這些治療選擇具禁忌或無法耐受，

^fCADTH 認為，對治療具反應的定義為接受 16 週治療後，PASI 評分至少降低 90% (亦即 PASI 90) 且/或 IGA 達 0 或 1 分。

	<p>且</p> <ul style="list-style-type: none">建議者須提供商業協議的病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS)
--	--

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。

【特諾雅注射液】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 107 年 08 月 10 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

乾癬(psoriasis)為全身系統慢性發炎疾病[1]，為一種非傳染性、疼痛、外型改變且導致傷殘的疾病，對此無法治癒的疾病，將對病人的生活品質(quality of life, QoL)有很大的負面影響；乾癬可能發生在任何年齡階段，最常發生於 50 至 69 歲；根據報導，各國乾癬的盛行率介於 0.09%至 11.4%之間，成為一個嚴重的全球問題[2]。

乾癬通常會影響到皮膚及指甲，同時伴隨一些合併症；皮膚病變可分為局部性或全身性，主要為對稱性、明顯分界、紅色丘疹和斑塊，通常覆蓋有白色或銀色脫屑；1.3%至 34.7%的病人會出現乾癬性關節炎(psoriatic arthritis, PsA)，導致關節變形和失能；約 4.2%至 69%的病人會發生指甲病變；除此之外，亦會增加其他臨床疾病的發生風險，如心血管疾病及其他非傳染性疾病(noncommunicable diseases, NCDs)[2]。

由台灣皮膚科醫學會於 2017 年發布的乾癬治療共識指出[3]，乾癬的嚴重度可依據乾癬病灶面積佔體表面積(body surface area, BSA)的百分比、乾癬面積暨嚴重度指數(psoriasis area severity index, PASI)、醫師整體評估(physician's global assessment, PGA)及生活品質(quality of life, QoL)來評估，可分為輕度、中度至

重度乾癬，相關定義共識如表三。

表三 乾癬一般處置共識[3]

乾癬分類	斑塊(plaque)、點滴狀(guttate)、反轉型(inverse)、膿疱狀(pustular；包含全身性或局部性)、紅皮狀(erythrodermic)、乾癬性關節炎及乾癬指甲損傷
嚴重度評估工具	乾癬面積暨嚴重度指數(psoriasis area severity index, PASI)、乾癬病灶面積佔體表面積(Body surface area, BSA)的百分比、醫師整體評估(physician's global assessment, PGA)及生活品質(quality of life, QoL)
嚴重度分類	乾癬可分類為輕度、中度至重度
如何定義嚴重度	輕度：乾癬病灶佔 BSA 的百分比 < 10% 或 PASI < 10 分及 DLQI < 10 分； 中至重度：乾癬病灶佔 BSA 的百分比 ≥ 10% 或 PASI ≥ 10 或 DLQI ≥ 10 分 [†]
如何針對中至重度乾癬病人決定治療失敗或成功	<ul style="list-style-type: none"> • PASI < 50：修改治療方案 • PASI ≥ 50 及 < 75，DLQI > 5：修改治療方案 • PASI ≥ 50 及 < 75，DLQI ≤ 5：持續治療方案 • PASI ≥ 75：持續治療方案
評估指甲病變	mNAPSI(modified nail psoriasis severity index)為最佳評估工具

縮寫 DLQI=dermatology life quality index(皮膚學生活品質問卷)。

註[†]DLQI 可藉由 QoL 評估。

對於乾癬的治療包含四大類，局部治療、傳統全身性藥物、照光治療及生物製劑，台灣皮膚科醫學會於 2017 年公告之指引提及現有治療用藥，如表四[3, 4]，其中 etanercept(如 enbrel)、adalimumab(如 humira)、ustekinumab(如 stelara)及 secukinumab(如 cosentyx)已收載於我國健保用於乾癬治療；台灣皮膚科醫學會及美國皮膚科醫學會(American Academy of Dermatology)對於乾癬指引皆指出對於局部治療(topical agents)或標的照光治療(targeted phototherapy)^a無法達到適當治療反應的病人，可給予 UVB/PUVA(psoralen-ultraviolet A)[3, 6]；美國皮膚科醫學會 2011 年公告的乾癬指引治療流程圖如附錄圖一[7]；英國皮膚科醫師學會(British Association of Dermatologists)於 2017 年發表的乾癬生物製劑治療指引如附錄表一[8]；蘇格蘭聯合學會指引網絡(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)則建議嚴重乾癬病人(PASI ≥ 10 且 DLQI ≥ 10)，全身性治療或生物製劑為適當的治療選擇，對於全身性治療包括 ciclosporin^b、methotrexate 或照光治療無治療反應或具禁忌症或無法耐受之重度乾癬病人，應提供生物製劑，除

^a標的照光治療(targeted phototherapy)包含分子雷射(excimer laser)、脈衝光(intense Pulsed Light)、基於光的靶向光療法(light-based targeted phototherapy)、光動力療法(photodynamic therapy)及 Low-level laser and light-emitting diode therapy；其主要為發射 UVB 及 UVA 範圍內的輻射，因此其機制和傳統的 UVB/UVA 機制相似[5]；台灣皮膚科醫學會於 2017 年發布的乾癬治療共識並未提及此治療方式[3]。

^b即 cyclosporine。

非對這些治療具禁忌或會增加危害風險[9]。

表四 乾癬治療[3, 4]

種類	項目
局部治療	局部治療，包含類固醇、維生素 A 酸(tazarotene)、維生素 D 衍生物、保濕劑(如凡士林)、局部免疫抑制劑(topical calcineurin inhibitors)等藥物。
傳統全身性藥物	全身性治療、包含口服或注射 methotrexate(MTX)、口服環孢黴素(cyclosporine)、口服 A 酸(acitretin)等藥物選擇。
光照療法	Psoralen 搭配長波紫外線 UVA 之光化學療法(psoralen-ultraviolet A, PUVA)或中波紫外線 UVB 照射，優點為長期使用不易有全身性副作用，但須花較多時間，且可能引起皮膚色素沉澱、老化及皮膚癌。
生物製劑	<p>目前有四類生物製劑：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗腫瘤壞死因子:etanercept(Enbrel)*、adalimumab(Humira)* 及 infliximab[†] 2. 抗第 12 介白素 (IL-12) 及抗第 23 介白素 (IL-23): ustekinumab(Stelara)* 3. 抗第 17 介白素 (IL-17):secukinumab(Cosentyx)*、ixekizumab(Taltz)* 4. 口服式選擇性磷酸二酯酶第 4 型 (PDE4) 抑制劑: apremilast(Otezla)* 5. JAK 抑制劑: tofacitinib[#] <p>其中抗腫瘤壞死因子可同時治療乾癬及乾癬性關節炎。</p>

註*目前獲我國食品藥物管理署許可「用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者」；[#]衛福部針對乾癬相關許可適應症為「乾癬性關節炎：XELJANZ XR(tofacitinib)與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用，適用於治療患有活動性乾癬性關節炎且對 methotrexate 或其他疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。」；[†]Infliximab 在台灣僅核准用於治療潰瘍性結腸炎和克隆氏症。

IL=interleukin；JAK= Janus kinase；PDE4= phosphodiesterase 4

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本申請藥品 Tremfya Solution for Injection 100mg 的主成分為 guselkumab，其機轉為選擇性和介白素 23(IL-23)的 p19 次單元相結合，從而抑制其與 IL-23 接受體之交互作用的人類單株 IgG1 λ 抗體(mAb)製劑。本品主管機關許可之適應症為「適用於治療適合接受全身性治療或光療法的中至重度斑塊性乾癬成人病人」。

於衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業，於適應症(藥品)部分以關鍵字「乾癬」查詢，條件設定為「未註銷」進行查詢，核准適應症含「中至重度乾癬及全身性治療」相關的藥品包含 etanercept、adalimumab、

ustekinumab、secukinumab、ixekizumab 及 apremilast[10]。前述藥品除 apremilast 外，皆已收載或決議收載為健保給付項目，給付條件皆限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者，與本案藥品之建議健保給付規定相同。

Guselkumab 的 ATC 分類碼為 L04AC16，屬 antineoplastic and immunomodulating agents / immunosuppressants / immunosuppressants / interleukin inhibitors 類別，同屬 L04AC 者尚有其他 14 種成分，其中 7 個成分於我國未上市^c，有 4 個成分的許可適應症與本案無關^d，剩餘 3 個成分與本案相關，且與本品具相近的許可適應症和給付規定，包括 ustekinumab(L04AC05)、secukinumab (L04AC10)、ixekizumab(L04AC13)[11]。

綜合上述，與本案藥品「中至重度乾癬及全身性治療」具相關適應症，且具相近治療地位者，彙整如表五，「我國許可適應症」欄位僅摘錄與本品相關的適應症；目前健保針對乾癬收載項目及相關給付規定如附錄二。

表五 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	劑型	單位含量	健保現行 給付條件
L04AC16 Guselkumab (本案藥品)	適用於治療適合接受全身性治療或光療法的 中至重度斑塊性乾癬成人病人	230 預充 填式注 射劑	100 MG/ML	建議收載 中
L04AA32 Apremilast	治療適合光照療法或全身性療法的中 度至重度斑塊乾癬之成年患者。	116 膜衣 錠	10 MG/TAB 20 MG/TAB	健保尚未 收載

^c包含 daclizumab(L04AC01)、anakinra(L04AC03)、rilonacept(L04AC04)、briakinumab(L04AC09)、brodalumab(L04AC12)、sarilumab(L04AC14)及 sirukumab(L04AC15)。

^d 1.Basiliximab(L04AC02) 適應症為「用於新的腎臟移植 (DE NOVO RENAL TRANSPLANTATION)、預防急性器官排斥現象之發生，而且是伴隨以 CYCLOSPORIN 的微乳劑型(MICROEMULSION)和皮質固醇為基礎的免疫抑制劑治療方式併用；或與 CYCLOSPORIN 的微乳劑型(MICROEMULSION)、皮質固醇加入 AZATHIOPRINE 或 MYCOPHENOLATE MOFETIL 的三重免疫抑制劑為主的治療方式併用」；2.Tocilizumab(L04AC07)適應症為「Actemra 合併 Methotrexate(MTX)可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之 DMARD 藥物治療或腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF antagonist)治療而反應不佳或無法耐受的患者。在這些患者中，若病患對 MTX 無法耐受或不適合繼續投與 MTX，可給予 Actemra 單獨治療」；3.Canakinumab(L04AC08)適應症為「Ilaris 適用於治療成人、青少年及 2 歲以上兒童(體重超過 7.5kg)之 Cryopyrin 相關週期性症候群(CAPS)，包括：Muckle-Wells 症候群(MWS)、新生兒多重系統發炎疾病(NOMID)/慢性嬰兒神經學、皮膚、關節症候群(CINCA)、嚴重型的家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)/家族性寒冷蕁麻疹(FCU)」；4. Siltuximab(L04AC11)適應症為「適用於治療人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8(HHV-8)陰性的多發性 Castleman 氏病 (Multicentric Castleman's Disease(MCD))患者」。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行 給付條件
			30 MG/TAB	
L04AB01 Etanercept	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	243 凍晶 注射劑 270 注射 劑	25 MG/VIAL 25 MG/ SYRINGE 50 MG/ SYRINGE	請參閱附 錄一
L04AB04 Adalimumab	乾癬對其他全身性治療，包括 cyclosporine、MTX 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。	270 注射 劑	50 MG/ML 100 MG/ML	請參閱附 錄一
L04AC05 Ustekinumab	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)。	230 預充 填式注 射劑	90 MG/ML	請參閱附 錄一
L04AC10 Secukinumab	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。	27D 注射 液劑	150 MG/ML	請參閱附 錄一
L04AC13 Ixekizumab*	治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者。	270 注射 劑	80 MG/ML	健保已決 議收載

註*Ixekizumab 已於民國 107 年 5 月 31 日全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議決議同意納入健保給付，核價擬訂中；給付規定擬依現行生物製劑使用於乾癬治療之規定，新增本案藥品之劑量規範。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 2 月公告
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。

NICE (英國)	於 2018 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 於 2018 年 6 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2018 年 5 月 17 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 2 月公告

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [12]

2018 年 5 月 21 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字“guselkumab”，尋獲 1 份 CADTH 公告之評估報告與本案有關；CADTH 於 2018 年 2 月 21 日公告之評估報告，委員會建議收載「guselkumab 用於適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人」，但須符合下列條件：

- 以類似其他用於治療中至重度斑塊性乾癬生物製劑之給付方式收載
- 若接受 guselkumab 治療至第 16 週未達到治療反應者^e，應停止治療

此外，在 guselkumab 的藥物計畫成本(Drug plan cost)沒有超過中至重度斑塊性乾癬最低成本生物製劑之藥物計畫成本的情況下，才建議收載。

1. 建議理由

此決議是基於 2 項雙盲、隨機分派對照試驗(VOYAGE 1[N=837]及 VOYAGE 2[N=992])指出，相較於安慰劑，在接受 16 週治療後，藉由皮膚學生活品質問卷(Dermatology Life Quality Index, DLQI)評估之健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)，guselkumab 統計上及臨床上皆達顯著改善，且研究人員整體評估(Investigator Global Assessment, IGA)分數達 0 或 1 分(完全清除[cleared]或幾乎完全清除[minimal])及達 PASI 90 response 的人數比例，guselkumab 亦高於安慰劑及 adalimumab；而在 NAVIGATE(n=268)雙盲試驗指出，相較於持續接受 ustekinumab，對於對 ustekinumab 具不適當反應而轉換至 guselkumab 的病人，可達到較高訪視次數 IGA 達 0 或 1 分且至少 2 級分改善，統計上達顯著差異；guselkumab 安全性相似於 adalimumab。

^eCADTH 認為，對治療具反應的定義為接受 16 週治療後，PASI 評分至少降低 90% (亦即 PASI 90) 且/或 IGA 達 0 或 1 分。

基於 CADTH 共同藥物審查(Common Drug Review)重新分析結果指出，guselkumab 100mg/1.0mL 皮下注射劑，提交的價格為 3,059.74 加幣，並非被認為是中至重度斑塊性乾癬具成本效果(cost-effective)的治療選擇。Ixekizumab 在成本及療效皆優於 guselkumab，而 guselkumab 相較於 infliximab 經健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life year, QALY)的遞增成本(incremental cost)為 160 萬加幣，意即每增加一 QALY，將增加 160 萬加幣的花費；若願支付價格(willingnes-to-pay)閾值為 50,000 加幣/QALY 時，guselkumab 具有成本效果(cost-effective)的可能性是 11.9%。

2. 臨床療效實證

共同藥物審查進行的系統性文獻回顧包括三項已發表、第三期、多中心、雙盲、平行組別(parallel-group)之臨床試驗，試驗所納入的病人皆為中至重度斑塊性乾癬成年病人。

在實證結果，VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 試驗指出，自基期至第 16 週 DLQI 分數的改變，guselkumab 相較於安慰劑能顯著降低較多的分數。減少的平均分數(標準差)在 2 項試驗分別為 guselkumab 減少-11.2(7.2)及-11.3(6.8)，安慰劑則分別減少-0.6(6.4)及-2.6 (6.9)， $p < 0.001^f$ 。

在接受 16 週治療後，2 項試驗 guselkumab 達 PASI 90 的人數比例皆顯著高於安慰劑(2 項試驗中^g，guselkumab 達 PASI 90 的人數比例分別為 73.3%及 70.0%，安慰劑則分別為 2.9%及 2.4%)，2 項試驗之 p 值皆 < 0.001 ；而接受 24 週治療後，2 項試驗達 PASI 90 response 的人數比例，guselkumab (80.2%及 75.2%)顯著高於 adalimumab(53.0%及 54.8%)，2 項試驗之 p 值皆 $< 0.001^h$ ；而在 VOYAGE 1 試驗，在接受 48 週治療後，guselkumab(76.3%)達到 PASI 90 療效反應的人數比例亦顯著高於 adalimumab(47.9%)， $p < 0.001^i$ 。

在接受 16 週治療後，2 項試驗^jIGA 達 0 或 1 分的人數比例，guselkumab(85.1%及 84.1%)及 adalimumab (65.9%及 67.7%)皆高於安慰劑(6.9%及 8.5%)，2 項試驗之 p 值皆 < 0.001 。而 VOYAGE 1 試驗指出，在接受 24 週或 48 週治療，IGA 達 0 或 1 分的人數比例，guselkumab 顯著高於 adalimumab， $p < 0.001^{kl}$ 。

^f由於乾癬 DLQI 最小臨床上重要差異範圍為 2.2 至 6.9，因此可考慮 DLQI 分數的變化具臨床相關性；而在 NAVIGATE 試驗，整體 DLQI 分數自基期至 28 週的改變並未進行統計上比較，guselkumab 為-11.6(6.9)，ustekinumab 為-7.3(6.9)。

^gVOYAGE 1 及 VOYAGE 2。

^h經過多重性校正。

ⁱ經過多重性校正。

^jVOYAGE 1 及 VOYAGE 2。

^k經過多重性校正。

^l經由諮詢相關專家一致認為，因病人在納入試驗時 IGA 評分需達 ≥ 3 分(中度疾病[moderate

在 VOYAGE 2 試驗，次要評估指標包括以固定序列評估 guselkumab 維持治療組與退出/再治療組的失去 PASI 90 療效反應。相較於退出/再治療組，guselkumab 維持治療組可持續較長的 PASI 90 療效反應。退出/再治療組失去治療反應的中位時間為 15.2 週，在 32 週及 48 週時，維持 PASI 90 療效反應的人數比分別為 90.6% (95%CI 85.3 至 94.1)及 35.4%；而 guselkumab 維持組，在接受 48 週治療後，88.6%的病人可維持 PASI 90 療效反應。

在 NAVIGATE 試驗，針對 ustekinumab 無法達到足夠療效反應^m的病人，經隨機分派至 guselkumab 或持續接受 ustekinumab 治療，關鍵之次要指標為在第 28 週至第 40 週達 PASI 90 療效反應的訪視次數；結果指出，隨機分派至 guselkumab 的平均訪視次數(標準差)為 2.2(1.7)次，而在持續接受 ustekinumab 則為 1.1(1.5)次， $p < 0.001$ ；且相較於第 16 週，在第 28 週至第 40 週 guselkumab 可達較高訪視次數 IGA 達 0 或 1 分且至少 2 級分的改善，guselkumab 平均訪視次數(標準差)為 1.5(1.6)次，持續接受 ustekinumab 則為 0.7(1.3)次， $p < 0.001$ 。

3. 安全性及耐受性

VOYAGE 1 和 VOYAGE 2 試驗，在 16 週誘導期，guselkumab 組之不良事件發生率介於 47.5% 至 51.5%，adalimumab 介於 48.4% 至 51.1%，安慰劑則介於 44.8% 至 49.4%。在 VOYAGE 試驗的活性控制期(active-controlled periods)，VOYAGE 1 第 48 週和 VOYAGE 2 第 28 週，guselkumab(73.9% 及 58.3%)和 adalimumab(4.5% 及 62.9%)的不良事件發生率相似。在所有試驗和治療期間接受 guselkumab 最常見的不良事件為鼻咽炎、上呼吸道感染及頭痛。

在 NAVIGATE 試驗中，第 16 週至第 60 週發生不良事件的比例，接受 guselkumab(64.4%)高於 ustekinumab(55.6%)ⁿ。在三項試驗中，16 週的誘導期，VOYAGE 1 及 VOYAGE 2，嚴重不良事件的發生率皆很低(guselkumab 為 1.6% 至 4.9%，adalimumab 為 1.8% 至 4.5%，安慰劑則為 1.2% 至 1.7%)；而 NAVIGATE 試驗，第 16 週至第 60 週發生嚴重不良事件的比例，guselkumab 為 6.7%，ustekinumab 為 4.5%。

此外，無論治療期或治療組為何，在三項試驗中，因不良事件而退出試驗(withdrawal due to AEs, WDAEs)的比例並不高，在任何時候任一組皆不超過 3.6%。接受 guselkumab 治療似乎與死亡率增加並不相關，因為在三項試驗中僅三位病人死亡(VOYAGE 1 試驗 1 位死亡，NAVIGATE 試驗 2 位死亡)，VOYAGE 2 試驗未有病人死亡。

disease])，因此 IGA 分數達 0 或 1 分具臨床意義性改善。

^m在第 16 週評估 IGA score ≥ 2 [moderate-to-severe disease]定義為無法達到足夠療效反應。

ⁿ然而，難以將兩組進行比較的困難點在於，相較於第 16 週才開始接受 guselkumab 治療的病人，隨機分派至 ustekinumab 組的病人，已從第 0 週至 16 週開始接受藥物，因此在額外的第 16 週至 60 週時，有更多的時間適應耐受或解決不良事件。

在三項試驗中皆不常發生顯著的不良事件(包含感染、注射部位反應、嚴重過敏反應、嚴重心血管事件及惡性腫瘤)，發生率普遍<1%^o。

(二)PBAC (澳洲) [13]

2018年7月18日於PBAC網頁鍵入關鍵字“guselkumab”，尋獲1份PBAC於2018年7月13日公告之評估報告與本案有關，委員會不建議以事前申請(Section 85 Authority Required)的方式收載「guselkumab用於治療對常規治療失敗的重度慢性斑塊性乾癬(chronic plaque psoriasis, CPP)成人病人」。

此決議是基於PBAC認為ustekinumab作為主要比較品(main comparator)為不適當的選擇；PBAC認為澳洲健保藥品補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)收載用於治療斑塊性乾癬之生物製劑皆可能被guselkumab取代，因此皆可作為比較品。如果本案藥品的成本高於其他替代治療，但相較於其他替代治療對某些病人有顯著改善治療效果或降低毒性，PBAC仍可收載本品作為補助藥品(澳洲國家衛生法第101條[3B])。

PBAC亦注意到經濟評估次委員會(Economics Sub-Committee, ESC)參考後市場審查草案(draft post-market review)，認為ixekizumab可能為PBS收載的生物製劑中最具療效的藥品，因此，PBAC認為廠商也應提供和ixekizumab之比較結果；除此之外，PBAC同時在會前(Pre-PBAC)的廠商回應提出，廠商可以最低成本法(cost-minimisation)的基礎與infliximab進行比較，作為主要提交的一部份。PBAC認同廠商宣稱本案藥品在安全性及療效上均不劣於ustekinumab，且guselkumab療效優於adalimumab而安全性則不劣於adalimumab；然而PBAC認為，對於某些病人群尚未能證實相較於其他替代療法可顯著改善療效或降低毒性，因此還需進行額外的比較，以確保guselkumab的成本是低於其他治療選項的。

(三)NICE (英國) [14]

2018年6月19日於NICE網頁鍵入關鍵字“guselkumab”，尋獲1份NICE公告之評估報告與本案有關；NICE於2018年6月公告之單一科技評議指引(Technology appraisal guidance 521)，建議收載「guselkumab用於治療成人中至重度斑塊性乾癬」，但須符合下列條件：

^o唯一的例外為，第0週至第16週，VOYAGE-1和VOYAGE-2試驗發生注射部位反應的比例，adalimumab(7.5%和6.9%)高於guselkumab(2.4%和2.6%)，可能歸因於注射adalimumab的頻率較高，此為劑量方案(dosing regimen)所必需的。

- PASI 總分大於等於 10 分且 DLQI 大於 10 分之嚴重(severe)乾癬，且
- 對於其他全身性治療無反應，包括 ciclosporin、methotrexate 及光化學療法 (psoralen and long-wave ultraviolet A radiation, PUVA)或對於這些治療選擇具禁忌或無法耐受，且
- 建議者須提供商業協議的病人用藥可近性方案(patient access scheme, PAS)

除此之外 NICE 亦提出其他用藥建議：

- 治療至第 16 週仍無充分治療反應則應停止治療；充分治療反應的定義如下：
 - 自開始治療起 PASI 分數降低 75% (亦即 PASI 75)，或
 - 自開始治療起 PASI 分數降低 50% (亦即 PASI 50)且 DLQI 降低 5 分。
- 當採用 PASI 評估時，醫療專業人員應考慮皮膚顏色及其對 PASI 評分可能的影響，並以合適的方式進行臨床校正。
- 當採用 DLQI 評估時，醫療專業人員應考量任何生理、心理、感官、學習障礙，或溝通困難等會影響 DLQI 評分的因素，並以合適的方式進行臨床校正。
- 如果病人及其醫師認為 guselkumab 為一系列合適的治療選擇之一，包括 ixekizumab 及 secukinumab 時，應選擇成本最低的治療(應同時考量管理成本及商業協議)。
- 此建議並未打算影響此指引公告前在 NHS 開始使用之 guselkumab 治療；病人在指引出版前接受此建議外之治療者，可繼續使用並不改變給付安排，直到病人及 NHS 醫師認為適合停止治療。

1. 委員會考量點

NICE 建議 guselkumab 可作為其他已給付生物製劑的替代治療選擇，用於治療「成人重度斑塊性乾癬」；此決議是基於臨床試驗證據及間接比較結果皆顯示，相較於其他 TNF-alpha 抑制劑(如 adalimumab、etanercept 及 infliximab)及 ustekinumab，guselkumab 更具療效，且 guselkumab 可提供和 ixekizumab 及 secukinumab 相似的健康益處(health benefits)。

從成本比較，將 guselkumab 和 ixekizumab 及 secukinumab 相比為適當的；考量有多少病人將持續接受治療(將影響多少 NHS 的成本)，guselkumab 能以相同或較低的成本提供和 ixekizumab 及 secukinumab 相似的健康益處(health benefits)，因此建議收載本品作為乾癬的治療選擇之一。

2. 臨床效益

(1) guselkumab 相較於 adalimumab 更具療效。

在實證部分，建議者提供 3 項隨機分派對照試驗，共納入 2,096 位乾癬的成

人病人；在和 adalimumab 直接比較的 2 項試驗(VOYAGE 1 及 VOYAGE 2)顯示，guselkumab 相較於 adalimumab 統計上能顯著改善主要及次要療效指標，包含 PASI 療效反應率；委員會特別指出，在接受 16 週誘導後，分派至 guselkumab 相較於 adalimumab，在統計上顯著更容易達 PASI 75 療效反應(VOYAGE 1:達 PASI 75 療效反應的人數比例分別為 91.2%及 73.1%， $p<0.001$)；因此委員會接受 VOYAGE 試驗指出相較於 adalimumab，guselkumab 更具療效。

(2)相較於 TNF-alpha 抑制劑及 ustekinumab，guselkumab 提供最佳的臨床效益，且其臨床效益相似於 secukinumab 及 ixekizumab。

委員會注意到網絡統合分析結果顯示，guselkumab 在 PASI 75 療效反應統計上顯著優於 TNF-alfa 抑制劑(adalimumab、etanercept 及 infliximab)及 ustekinumab；委員會認為在臨床實務上，相較於 adalimumab、etanercept、infliximab 及 ustekinumab，guselkumab 能提供更實質的臨床效益。儘管網絡統合分析顯示，guselkumab 在 PASI 75 療效反應結果統計上顯著優於 secukinumab，但這差異可能不具臨床意義。同時委員會亦指出，儘管 guselkumab 在 PASI 75 療效反應呈現和 ixekizumab 相似的療效，但並未達統計上顯著差異，因此委員會認為 guselkumab 在臨床實務提供和 secukinumab 及 ixekizumab 相似的臨床效益。委員會承認 PASI 75 為誘導後用以評估繼續治療的關鍵指標，然而對於病人所關心的完全清除乾癬症狀，PASI 100 亦為相關的評估指標，而建議者提供的 PASI 100 結果顯示和 PASI 75 基本上呈現一致的結果。委員會注意到建議者提供的網絡統合分析在安全性及耐受性指標結果指出，無論其治療類別，guselkumab 具備和其他生物製劑相似的安全性；因此結論指出相較於 adalimumab、etanercept、infliximab 及 ustekinumab，guselkumab 提供最佳的臨床效益，而提供相似於 secukinumab 及 ixekizumab 的臨床效益。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

2018 年 6 月 12 日於 SMC 網頁鍵入關鍵字“guselkumab”，尋獲 1 份 SMC 公告之評估報告與本案有關；SMC 於 2018 年 6 月公告之評估報告，建議在蘇格蘭 NHS 下收載「guselkumab 用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成年病人」；給付條件限用於對傳統全身性治療（包括 ciclosporin、methotrexate 及照光治療）無適當治療反應或對於上述治療無法耐受或具禁忌的病人。

此決議是基於 2 項第三期臨床試驗(VOYAGE1 及 VOYAGE2)指出，對於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成年病人，guselkumab 的症狀改善優於

TNF 抑制劑。

SMC 考量病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 可以改善 guselkumab 的成本效果(cost-effectiveness); 此建議是基於 PAS 在蘇格蘭 NHS 能持續可行或藥價等同或低於目前定價的情形下。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：斑塊性乾癬 (plaque psoriasis) 排除條件：非斑塊性乾癬
Intervention	Guselkumab 或 TREMFYA
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	第三期隨機對照試驗 (Phase III randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 31 日，以”guselkumab 或 TREMFYA 及 psoriasis”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無關之文獻；針對「中至重度斑塊性乾癬成人病人」，共納入 6 篇隨機對照試驗文獻[16-21]，1 篇網絡統合分析[22]。值得一提的是，6 篇隨機對照試驗文獻皆由嬌生股份有限公司贊助 (Janssen Research & Development, LLC.)，1 篇網絡統合分析來自於 Cochrane Library。

6 篇隨機對照試驗文獻來自於 3 項試驗，2 篇來自 VOYAGE 1(NCT02207231)[16, 18]，2 篇來自 VOYAGE 2(NCT02207244)[19, 21]，2 篇來自 NAVIGATE (NCT02203032) [17, 20]，3 項試驗皆於 CADTH 納入評估報告，而 NICE 主要納入 VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 兩項直接比較試驗進行評估。

VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 為針對適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，共同主要療效指標(co-primary)為接受 16 週治療後，比較 guselkumab 和安慰劑 IGA 達 0/1 分(cleared/minimal)及 PASI 分數相較於基期改善 $\geq 90\%$ (亦即 PASI 90)的人數比例[16, 19]；而 NAVIGATE 為針對接受 ustekinumab 治療無法達到足夠治療反應的病人，主要療效指標為比較持續接受 ustekinumab 或轉換至 guselkumab 治療，第 28 週至第 40 週 IGA 達 0/1 分(cleared/minimal)且至少 2 級分改善(相較於第 16 週)的訪視次數[17]；其中 VOYAGE 1 及 NAVIGATE 試驗包括病人自我評估指標(patient-reported signs and symptoms, PSSD)[18, 20]，而 VOYAGE 2 試驗則包含接受安慰劑、adalimumab 及 guselkumab 焦慮及憂鬱改善程度的比較[21]；關於 3 篇隨機對照試驗之研究設計比較如表六；病人/臨床基本特徵比較如表七；療效研究結果比較如表八；安全性評估比較如表九。

A. 適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人

a. VOYAGE 1(NCT02207231)試驗

- Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial[16]
- Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial[18]

VOYAGE 1 試驗分別由 Andrew Blauvelt 等人及 K.A. Papp 等人於 2017 年發表於 *Journal of the American Academy of Dermatology* 及 2018 年發表於 *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 之多國多中心、第三期、雙盲、隨機分派(1:2:2)臨床試驗；受試者被隨機分派至 placebo 組、adalimumab 組及 guselkumab 組，試驗流程如附錄圖二及表六；主要目的為針對中至重度乾癬成人病人，比較 placebo、adalimumab 及 guselkumab 治療 1 年的療效及安全性評估；共同主要療效指標(co-primary)為，相較於安慰劑，接受 16 週治療後，IGA 達 0/1 分(cleared/minimal)及達 PASI 90 的人數比例。

I. 療效指標及安全性評估[16]

結果指出，在接受 16 週治療後，guselkumab 顯著優於安慰劑，IGA 達 0/1 分的人數比例分別為 85.1% 及 6.9%，達 PASI 90 的人數比例則分別為 73.3% 及 2.9%，2 項指標 p 值皆 <0.001 。而相較於 adalimumab，IGA 達 0/1 分和達 PASI 90 的人數比例不論是在接受 16 週(85.1% vs 65.9% 及 73.3% vs 49.7%)、24 週(84.2% vs 61.7% 及 80.2% vs 53.0%)或 48 週(80.5% vs 55.4% 及 76.3% vs 47.9%)治療後，guselkumab 皆顯著優於 adalimumab($p<0.001$)。此外，經過 48 週後，guselkumab 顯著改善病人自評結果；不良事件的發生則為相當。作者小結，在接受 1 年治療，guselkumab 呈現優於 adalimumab 的療效且具備良好耐受性。

II. 病人自我評估指標-乾癬症狀及徵象日誌(Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD)[18]

結果指出，基於 PSSD 評分指出，相較於安慰劑(第 16 週)及 adalimumab (第 48 週)，guselkumab 顯著改善乾癬症狀及徵象。

b. VOYAGE 2(NCT02207231)試驗

- Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator -controlled VOYAGE 2 trial[19]
- Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab versus adalimumab: Results from the Phase 3 VOYAGE 2 study[21]

VOYAGE 2 試驗分別由 Kristian Reich 等人及 K. B.Gordon 等人於 2017 年發表於 *Journal of the American Academy of Dermatology* 及 2018 年發表於 *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 之多國多中心、第三期、雙盲、隨機分派(1:1:2)臨床試驗；受試者被隨機分派至 placebo 組、adalimumab 組及 guselkumab 組，試驗流程如附錄圖三及表六；主要目的為針對乾癬成人病人，比較 placebo、adalimumab 及 guselkumab 治療之療效及安全性評估，其中包括中斷治療及對於 adalimumab 無治療反應轉換至 guselkumab 之療效及安全性評估；共同主要療效指標(co-primary)為，相較於安慰劑及 adalimumab，接受 16 週治療後，IGA 分數達 0/1 分及達 PASI 90 的人數比例。

I. 療效指標及安全性評估[19]

結果指出，在接受 16 週治療後，共同主要療效指標結果指出 guselkumab 顯著優於安慰劑，IGA 達 0/1 分的人數比例分別為 84.1% 及 8.5%，達 PASI 90 的人數比例則分別為 70.0% 及 2.4%；且在接受 16 週及 24 週治療後，guselkumab 在共同主要療效指標亦呈現顯著優於 adalimumab， $p < 0.001$ ；此外，第 28 週時達到 PASI 90 療效反應的受試者重新接受隨機分組，一組繼續接受 guselkumab 維持治療，另一組則退出治療(給予安慰劑)；結果自第 28 週至第 48 週，維持 guselkumab 治療相較於退出治療可持續較長治療反應($p < 0.001$)。而對於 adalimumab 無治療反應的病人(nonresponders)轉換至 guselkumab 治療，在第 48 週，有 66.1% 的病人可達 PASI 90。且 guselkumab 可改善病人自評結果；不良事件的發生則為相當。

作者小結，對於維持 guselkumab 治療及對 adalimumab 無治療反應的病人，guselkumab 呈現高度的療效且具備良好耐受性。

II. 焦慮/憂鬱改善評估[21]

藉由醫院焦慮憂鬱量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)評估結果指出，相較於安慰劑及 adalimumab，guselkumab 可顯著改善乾癬病人焦慮/憂鬱症狀評分。

B. 接受 ustekinumab 治療無法達到足夠治療反應($IGA \geq 2$)之中至重度斑塊性乾癬成人病人

a. NAVIGATE 試驗

- Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial[17]
- Guselkumab therapy improves patient-reported signs, symptoms and health-related quality of life of patients with moderate-severe psoriasis with inadequate response to ustekinumab: Results from phase III NAVIGATE study [20]

NAVIGATE 試驗皆由 R.G. Langley 等人分別於 2018 年發表於 *British Journal of Dermatology* 及 2017 年發表於 *Journal of the American Academy of Dermatology*(研討會結果)之多國多中心、第三期、雙盲、隨機分派臨床試驗。871 位病人於第 0 週及第 4 週以開放式(open-label)給予 ustekinumab (45 mg 或 90 mg)後，在第 16 週時對 268 位以 ustekinumab 治療無法達適當療效反應($IGA \geq 2$)的病人進行隨機分派，分別分派至 guselkumab 100 mg 或持續接受 ustekinumab，試驗流程如附錄圖四及表六；主要目的為評估對 ustekinumab

無法達到足夠治療反應的中至重度斑塊性乾癬病人，guselkumab 之療效及安全性評估。主要療效指標為相較於第 16 週，第 28 週至第 40 週 IGA 達 0/1 分且至少 2 級分改善的訪視次數。

I. 主要療效及安全性評估[17]

主要療效指標結果指出，在第 28 至 40 週，IGA 達 0/1 分且至少 2 級分改善的訪視次數，guselkumab 顯著高於 ustekinumab(1.5 及 0.7； $p<0.001$)。在第 28 週及第 52 週，IGA 達 0/1 分且至少 2 級分改善的人數比例 guselkumab 亦顯著高於 ustekinumab，第 28 週的人數比例分別為 31.1% 及 14.3%($p=0.001$)，第 52 週的人數比例分別為 36.3% 及 17.3% ($p<0.001$)；且在第 52 週，guselkumab 有較高的人數比例達 PASI 90、PASI 100 及 DLQI 0/1 分。

在接受 16 週治療後，guselkumab 及 ustekinumab 分別有 64.4% 及 55.6% 發生至少一件的不良事件，感染為發生頻率最高的不良事件；整體而言，guselkumab 有 6.7% (n=9)、ustekinumab 有 4.5% (n=6) 發生至少一件嚴重不良事件。

作者小結，對於接受 ustekinumab 治療的病人，在第 16 週 IGA 評分無法達 0/1 分，轉換至 guselkumab 可獲得顯著效益。

II. 病人自我評估指標-乾癬症狀及徵象日誌(Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD)[20] (證據源自會議論文摘要)

結果指出，對 ustekinumab 無法達到足夠治療反應的中至重度斑塊性乾癬病人，轉換至 guselkumab 更可能達到無症狀和無徵象[symptom-and sign-free]，且達到標準化的健康相關生活品質(Health-related Quality of Life, HRQOL)。

C. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis [22]

2017 年由 Emilie Sbidian 等人發表於 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 的網絡統合分析，主要目的為比較傳統全身性製劑、小分子藥品、anti-TNF α 製劑、anti-IL12/23 製劑、anti-IL17 製劑、anti-IL23 及其他生物製劑用於治療中至重度乾癬之相對療效及安全性。主要搜尋 Cochrane Skin Specialised Register、the Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、MEDLINE、Embase 及 LILACS 資料庫，截至 2016 年 12 月發表的文獻，同時搜尋 5 項臨床試驗登錄以及美國 FDA 和歐洲 EMA 的審查報告；最終共納入 109 篇隨機分派對照文獻，

39,882 位病人納入分析。

網絡統合分析結果指出，療效指標達 PASI 90，最具療效的藥物為 ixekizumab(risk ratio[RR]值為 32.45，95% CI 為 23.61 至 44.60，SUCRA 為 94.3，高確定性證據[high-certainty evidence])，其次為 secukinumab、brodalumab、guselkumab、certolizumab 及 ustekinumab；其他指標(PASI 75 及 PGA 0/1)結果和 PASI 90 為相似。而嚴重不良事件的發生，所有介入性治療和安慰劑之間並無顯著差異，安全性最佳的藥物為 methotrexate，主要嚴重心臟事件(major adverse cardiac events)、嚴重感染或惡性腫瘤皆發生於安慰劑及介入性治療，相關數據如表十。

作者小結，相較於安慰劑，ixekizumab、secukinumab、brodalumab、guselkumab、certolizumab 及 ustekinumab 為中至重度乾癬病人，達到 PASI 90 指標之最佳治療選擇。

表六 臨床試驗之研究設計比較

試驗/作者/年代	VOYAGE1/Andrew Blauvel/ 2017[15]	VOYAGE2/Kristian Reich/2017 [18]	NAVIGATE/R.G. Langley/ 2017[16]
試驗設計	隨機分派、雙盲、安慰劑/活性對照、第三期試驗	隨機分派、雙盲、安慰劑/活性對照、第三期試驗	隨機分派、雙盲、活性對照、第三期試驗
納入條件	年齡 ≥ 18 歲適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬病人 (IGA ≥ 3 、PASI ≥ 12 及 BSA $\geq 10\%$)至少 6 個月。	年齡 ≥ 18 歲適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬病人(IGA ≥ 3 、PASI ≥ 12 及 BSA $\geq 10\%$)至少 6 個月。	年齡 ≥ 18 歲適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬病人 (IGA ≥ 3 、PASI ≥ 12 及 BSA $\geq 10\%$)至少 6 個月。
排除條件	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 肺結核病史或症狀性活動肺結核的病人。 ▪ 曾接受 guselkumab 或 adalimumab。 ▪ 3 個月內曾接受 anti-TNF-α。 ▪ 6 個月內曾接受 IL-12/23、IL-17 或 IL-23。 ▪ 4 週內接受過任何全身性免疫抑制劑 (如 methotrexate)或照光治療。 ▪ 嚴重、惡化、藥物控制不當的身體狀況、現存或 5 年內具病史的惡性腫瘤，除了非皮膚黑色素瘤 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 肺結核病史或症狀性活動肺結核的病人。 ▪ 曾接受 guselkumab 或 adalimumab。 ▪ 3 個月內曾接受 anti-TNF-α。 ▪ 6 個月內曾接受 IL-12/23、IL-17 或 IL-23。 ▪ 4 週內接受過任何全身性免疫抑制劑 (如 methotrexate)或照光治療。 ▪ 嚴重、惡化、藥物控制不當的身體狀況、現存或 5 年內具病史的惡性腫瘤，除了非皮膚黑色素瘤 (nonmelanoma skin cancer)。 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 肺結核病史或症狀性活動肺結核病人或 B 型肝炎測試呈陽性或 C 型肝炎血清抗體呈陽性。 ▪ 曾接受 guselkumab 或 ustekinumab。 ▪ 6 個月內曾接受 IL-12、IL-17 或 IL-23 製劑。 ▪ 3 個月內或第一次研究藥物的五個半衰期(five half-lives)接受過 anti-TNF-α。 ▪ 4 週內接受過任何全身性免疫抑制劑或照光治療。 ▪ 嚴重、惡化、藥物控制不當的身

試驗/作者/年代	VOYAGE1/Andrew Blauvel/ 2017[15]	VOYAGE2/Kristian Reich/2017 [18]	NAVIGATE/R.G. Langley/ 2017[16]
	癌(nonmelanoma skin cancer)。		體狀況、現存或 5 年內具病史的惡性腫瘤，除了非皮膚黑色素瘤癌(nonmelanoma skin cancer)。
試驗治療分組	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo ▪ Adalimumab 80mg/40mg ▪ Guselkumab 100mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo ▪ Adalimumab 80mg/40mg ▪ Guselkumab 100mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ustekinumab (體重≤100kg=45mg，體重>100kg= 90mg) ▪ Guselkumab100mg
治療方式	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 組(n=174)：第 0、4 及 12 週給予 placebo，接著第 16 週、20 週及爾後每 8 週給予 guselkumab 至 44 週。 ▪ Adalimumab 組(n=334)：第 0 週給予 adalimumab 80mg，第 1 週及爾後每 2 週給予 adalimumab 40mg 至 47 週。 ▪ Guselkumab 組(n=329)：第 0、4 及 12 週給予 guselkumab 100mg，爾後每 8 週給予至 44 週。 	<p><u>0-28 週</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 組(n=248)：第 0、4 及 12 週給予 placebo，接著第 16 週及 20 週給予 guselkumab。 ▪ Adalimumab 組(n=248)：第 0 週給予 adalimumab 80mg，第 1 週及爾後每 2 週給予 adalimumab 40mg 至 23 週。 ▪ Guselkumab 組(n=496)：第 0、4、12 週及 20 週給予 guselkumab 100mg。 <p><u>28-72 週</u></p> <p><u>Placebo 組接受再治療 (re-treat) 如下</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 未達到 PASI 90 反應者(n=80)：持續每 8 週給予 guselkumab 100mg。 ▪ 達到 PASI 90 反應者(n=147)：給予 placebo，直到相較於第 28 週喪失 PASI ≥50 response 則再次給予 	<p><u>0 至 16 週(n=871)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 所有病人開放式(open-label)分別於第 0 週及第 4 週給予 ustekinumab(體重≤100kg: 45mg，體重>100kg: 90mg)。 <p><u>16 至 60 週:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IGA≥2 分隨機分派至下列 2 組 (n=268)： - Guselkumab 100mg 於第 16 週、第 20 週，爾後每 8 週給予直到第 44 週(n=135)。 - 持續開放式每 12 週給予 ustekinumab 直到第 40 週 (n=133)。

試驗/作者/年代	VOYAGE1/Andrew Blauvel/ 2017[15]	VOYAGE2/Kristian Reich/2017 [18]	NAVIGATE/R.G. Langley/ 2017[16]
		<p>guselkumab 100mg，第 4 週後再次給予，接著每 8 週給予</p> <p><u>Adalimumab 組再治療(re-treat)如下</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 未達到 PASI 90 反應者(n=112)：第 28 週給予 guselkumab 100mg，第 4 週後再次給予，接著每 8 週給予。 ▪ 達到 PASI 90 反應者(n=116)：給予 placebo，直到相較於第 28 週喪失 PASI \geq50 response 則給予 guselkumab 100mg，第 4 週後再次給予，接著每 8 週給予。 <p><u>Guselkumab 組再治療(re-treat)如下</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 未達到 PASI 90 反應者(n=95)：持續每 8 週給予 guselkumab 100mg。 ▪ 達到 PASI 90 反應者則隨機分派至下列兩組： <ul style="list-style-type: none"> - Maintenance group 持續每 8 週接受 guselkumab 100mg(n=193) - Withdrawal group 分派至安慰劑組(n=182):給予 placebo，直到相較於第 28 週喪失 PASI \geq50 response 則再次給予 guselkumab 100mg，第 4 週後再次給予，接著每 8 週給予。 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IGA0 或 1 分持續開放式每 12 週給予 ustekinumab 直到第 40 週 (n=585)。

表七 病人/臨床基本特徵比較

試驗名稱	VOYAGE 1(NCT02207231)			VOYAGE 2(NCT02207244)			NAVIGATE (NCT02203032)*	
	Placebo (n=174)	Adalimumab (n=334)	Guselkumab (n=329)	Placebo (n=248)	Adalimumab (n=248)	Guselkumab (n=496)	Ustekinumab (n=133)	Guselkumab (n=135)
治療組別 (n)								
年齡；平均(SD)	44.9 (12.90)	42.9 (12.58)	43.9 (12.74)	43.3 (12.4)	43.2 (11.9)	43.7 (12.2)	43.0 (13.7)	44.2 (13.4)
男性；n (%)	119 (68.4)	249 (74.6)	240 (72.9)	173 (69.8)	170 (68.5)	349 (70.4)	88 (66.2)	95 (70.4)
種族；n (%)								
白人	145 (83.3)	277 (82.9)	262 (79.6)	206 (83.1)	200 (80.6)	408 (82.3)	99 (74.4)	109 (80.7)
亞洲人	23 (13.2)	47 (14.1)	51 (15.5)	27 (10.9)	37 (14.9)	72 (14.5)	27 (20.3)	22 (16.3)
黑人	3 (1.7)	8 (2.4)	6 (1.8)	8 (3.2)	5 (2.0)	6 (1.2)	7 (5.3)	4 (3.0)
BMI(kg/m ²)；平均(SD)	28.9 (6.89)	29.8 (6.48)	29.7 (6.22)	29.6 (6.6)	29.6 (6.6)	29.6 (6.5)	31.0 (8.6)	30.3 (7.2)
乾癬持續期間(年)；平均(SD)	17.6 (12.44)	17.0 (11.27)	17.9 (12.27)	17.9 (11.9)	17.6 (11.7)	17.9 (12.0)	15.6 (10.9)	18.2 (12.7)
BSA(%)；平均(SD)	25.8 (15.9)	28.6 (16.7)	28.3 (17.1)	28.0 (16.5)	29.1 (16.7)	28.5 (16.4)	30.5 (17.9)	31.5 (19.8)
IGA score (0 至 4 分)；n (%)								
輕度；2	0	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
中度；3	131 (75.3)	241 (72.2)	252 (76.6)	191 (77.0)	195 (78.6)	380 (76.6)	100 (75.2)	103 (76.3)
重度；4	43 (24.7)	90 (26.9)	77 (23.4)	57 (23.0)	53 (21.4)	115 (23.2)	33 (24.8)	32 (23.7)
PASI score；0 至 72；平均(SD)	20.4 (8.74)	22.4 (8.97)	22.1 (9.49)	21.5 (8.0)	21.7 (9.0)	21.9 (8.8)	22.8 (9.4)	22.6 (9.3)
乾癬性關節炎；n(%)	30 (17.2)	62 (18.6)	64 (19.5)	46 (18.5)	44 (17.7)	89 (17.9)	21 (15.8)	28 (20.7)
先前治療；n (%)								
局部製劑	154 (88.5)	309 (92.8)	299 (90.9)	233 (94.0)	237 (96.0)	477 (96.2)	126 (94.7)	128 (94.8)
照光治療	86 (49.4)	180 (53.9)	188 (57.3)	137 (55.2)	135 (54.7)	293 (59.1)	74 (55.6)	70 (51.9)
傳統全身性製劑	92 (52.9)	215 (64.4)	210 (63.8)	149 (60.1)	159 (64.1)	331 (66.7)	73 (54.9) [†]	80 (59.3) [†]
生物製劑	34 (19.5)	70 (21.0)	71 (21.6)	54 (21.8)	49 (19.8)	101 (20.4)	Anti-TNF製劑 ^{††} 26 (19.5)	Anti-TNF製劑 ^{††} 32 (23.7)
DLQI score [0 至 30]；平均(SD)	n=170 13.3 (7.12)	n=328 14.4 (7.29)	n=322 14.0 (7.48)	n=248 15.1 (7.2)	n=247 15.0 (6.9)	n=495 14.7 (6.9)	n=133 14.4 (6.7)	n=135 15.5 (7.9)

縮寫 IGA=Investigator Global Assessment；PASI=psoriasis area severity index；BSA=body surface area；DLQI=Dermatology Life Quality Index。
註*僅摘錄第 16 週隨機分派之相關數據；[†]全身性非生物製劑；^{††}包含 etanercept、infliximab 及 adalimumab。

表八 療效研究結果比較

VOYAGE 1(NCT02207231)													
評估指標	IGA 0/1 ; n (%)			PASI 90 ; n (%)			PASI 75 ; n (%)			DLQI 分數達 0/1 分 ; n (%)			
指標評估終點	16 週	24 週	48 週	16 週	24 週	48 週	16 週	24 週	48 週		16 週	24 週	48 週
Placebo (n=174)	12 (6.9) [†]	-	-	5 (2.9) [†]	-	-	10 (5.7) [†]	-	-	DLQI >1 ; n= 168 (基期)	7 (4.2) [†]	-	-
Adalimumab(n=334)	220 (65.9) [†]	206 (61.7) [†]	185 (55.4) [†]	166 (49.7) [†]	177 (53.0) [†]	160 (47.9) [†]	244 (73.1) [†]	241 (72.2) [†]	209 (62.6) [†]	DLQI >1 ; n= 319 (基期)	123 (38.6)	126 (39.5) [†]	124 (38.9) [†]
Guselkumab (n=329)	280 (85.1)	277 (84.2)	265 (80.5)	241 (73.3)	264 (80.2)	251 (76.3)	300 (91.2)	300 (91.2)	289 (87.8)	DLQI >1 ; n= 320 (基期)	180 (56.3)	195 (60.9)	200 (62.5)
VOYAGE 2(NCT02207244)													
評估指標	IGA 0/1 ; n (%)		PASI 90 ; n (%)		PASI 75 ; n (%)		DLQI分數達0/1分 ; n (%)						
指標評估終點	16週	24週	16週	24週	16週	24週		16週	24週				
Placebo (n=248)	21 (8.5) [†]	-	6 (2.4) [†]	-	20 (8.1)	-	DLQI >1 ; n= 246 (基期)	8 (3.3)	-				
Adalimumab (n=248)	168 (67.7) [†]	161 (64.9) [†]	116 (46.8) [†]	136 (54.8) [†]	170 (68.5) [†]	176 (71.0)	DLQI >1 ; n= 246 (基期)	96 (39.0)	101 (41.1) [†]				
Guselkumab (n=496)	417 (84.1)	414 (83.5)	347 (70.0)	373 (75.2)	428 (86.3)	442 (89.1)	DLQI >1 ; n= 491 (基期)	254 (51.7)	283 (57.6)				
NAVIGATE (NCT02203032)													
評估指標	訪視次數 [‡] IGA達0/1分且至少2級分改善* ; 平均值(SD)		IGA達0/1分且至少2級分改善* ; n (%)		訪視次數 [‡] IGA達0分 ; 平均值(SD)		訪視次數 [‡] PASI達PASI 90 ; n (%)		達PASI 90 response ; n (%)		DLQI分數達0/1分 ; n (%)		
指標評估終點	28 週至 40 週		28 週		28 週至 40 週		28 週至 40 週		28 週		16 週 52 週		
Ustekinumab (n=133)	0.7 (1.3) [†]		19 (14.3) [†]		0.4 (1.1) [†]		1.1 (1.5) [†]		30 (22.6) [†]		DLQI >1 ; n= 105 20 (19.0)		
Guselkumab (n=135)	1.5 (1.6)		42 (31.1)		0.9 (1.3)		2.2 (1.7)		65 (48.1)		DLQI >1 ; n=103 40 (38.8) ^{††}		
縮寫 DLQI=Dermatology Life Quality Index ; IGA=Investigator's Global Assessment ; PASI=Psoriasis Area and Severity Index 。 註*相較於第 16 週 ; [‡] 最大訪視次數 ; [†] p≤0.001vs Guselkumab ; ^{††} p=0.002 vs Ustekinumab 。													

表九 安全性評估比較

治療組別	至少 1 件 AE ; n (%)			因 AE 而導致治療中斷 ; n (%)			至少 1 件 SAE ; n (%)			感染(Infection) ; n (%)						
VOYAGE 1(NCT02207231)																
指標評估終點 (週)	0 至 16*	0 至 48 [‡]	16 至 48 [†]	0 至 16*	0 至 48 [‡]	16 至 48 [†]	0 至 16*	0 至 48 [‡]	16 至 48 [†]	0 至 16*	0 至 48 [‡]	16 至 48 [†]				
Placebo	86 (49.4)	-	107(64.8)	2 (1.1)	-	1(0.6)	3 (1.7)	-	5 (3.0)	44 (25.3)	-	76 (46.1)				
Adalimumab	170 (51.1)	248 (74.5)	-	3(0.9)	12 (3.6)	-	6(1.8)	15 (4.5)	-	85 (25.5)	167 (50.2)	-				
Guselkumab	170 (51.7)	243 (73.9)	-	4 (1.2)	9 (2.7)	-	8 (2.4)	16 (4.9)	-	85 (25.8)	172 (52.3)	-				
VOYAGE 2(NCT02207244)																
指標評估終點 (週)	0 至 16*	0 至 28 [‡]	16 至 28 [†]	28 至 48 [§]	0 至 16*	0 至 28 [‡]	16 至 28 [†]	28 至 48 [§]	0 至 16*	0 至 28 [‡]	16 至 28 [†]	28 至 48 [§]	0 至 16*	0 至 28 [‡]	16 至 28 [†]	28 至 48 [§]
Placebo	111 (44.8)	-	78 (33.5)	-	2 (0.8)	-	1 (0.4)	-	3 (1.2)	-	4 (1.7)	-	46 (18.5)	-	41 (17.6)	-
Adalimumab	120 (48.4)	156 (62.9)	-	-	4 (1.6)	6 (2.4)	-	-	6 (2.4)	9 (3.6)	-	-	58 (23.4)	87 (35.1)	-	-
Guselkumab	235 (47.6)	288 (58.3)	-	Maintenance 99 (51.6)**	7 (1.4)	11 (2.2)	-	Maintenance 0 (0.0)**	8 (1.6)	18 (3.6)	-	Maintenance 2 (1.0)**	106 (21.5)	153 (31.0)	-	Maintenance 55 (28.6)**
				Withdrawal 81 (44.5) ^{††}				Withdrawal 0 (0.0) ^{††}				Withdrawal 3 (1.6) ^{††}				Withdrawal 50 (27.5) ^{††}
NAVIGATE (NCT02203032)																
指標評估終點 (週)	16 至 60			16 至 60			16 至 60			16 至 60						
Ustekinumab	87 (64.4)			2 (1.5)			6 (4.5)			47 (35.3)						
Guselkumab	74 (55.6)			3 (2.2)			9 (6.7)			56 (41.5)						
縮寫 AE=Adverse event ; SAE=serious adverse event.																
註*placebo-controlled period ; [‡] active comparator-controlled period ; [†] placebo→guselkumab ; [§] Randomized withdrawal and retreatment period ; **Includes guselkumab wk-28 90% or greater improvement in PASI score from baseline (PASI 90) responders rerandomized at wk 28 to continue guselkumab 100 mg every 8 wk ; ^{††} Includes guselkumab wk-28 PASI 90 responders rerandomized at wk 28 to placebo (withdrawal), then retreated with guselkumab 100 mg every 8 wk after 50% or more loss of wk-28 PASI 90 response.																

表十 網絡統合分析療效及嚴重不良事件(SAE)比較結果

PASI 90			SAE		
比較	RR (95%CI)	SUCRA	比較	RR (95%CI)	SUCRA
Ixekizumab vs placebo	32.45 (23.61 to 44.60)	94.3	Methotrexate vs placebo	0.23 (0.05 to 0.99)	90.7
Secukinumab vs placebo	26.55 (20.32 to 34.69)	86.5	Ciclosporin vs placebo	0.23 (0.01 to 5.10)	78.2
Brodalumab vs placebo	25.45 (18.74 to 34.57)	84.3	Certolizumab vs placebo	0.49 (0.10 to 2.36)	70.9
Guselkumab vs placebo	21.03 (14.56 to 30.38)	77	Infliximab vs placebo	0.56 (0.10 to 3.00)	64.4
Certolizumab vs placebo	24.58 (3.46 to 174.73)	75.7	Alefacept vs placebo	0.72 (0.34 to 1.55)	62.6
Ustekinumab vs placebo	19.91(15.11 to 26.23)	72.6	FAEs vs placebo	0.77 (0.30 to 2.00)	57.7
Tildrakizumab vs placebo	15.63 (2.22 to 110.07)	63.6	Apremilast vs placebo	0.84 (0.47 to 1.51)	54.7
Adalimumab vs placebo	14.87 (10.45 to 21.14)	63.1	Ustekinumab vs placebo	0.89 (0.57 to 1.39)	52
Itolizumab vs placebo	12.26 (0.76 to 198.53)	56	Acitretin vs placebo	0.99 (0.02 to 49.37)	46.9
Infliximab vs placebo	11.18 (5.67 to 22.04)	53.2	Tofacitinib vs placebo	0.98 (0.55 to 1.76)	44
Etanercept vs placebo	10.79 (8.47 to 13.73)	52.6	Etanercept vs placebo	0.99 (0.65 to 1.51)	43.6
Tofacitinib vs placebo	8.50 (6.23 to 11.60)	42.5	Guselkumab vs placebo	1.00 (0.49 to 2.04)	42.6
Apremilast vs placebo	7.66 (4.30 to 13.66)	39.7	Adalimumab vs placebo	1.02 (0.61 to 1.73)	40.4
Ponesimod vs placebo	6.60 (1.63 to 26.67)	37.3	Brodalumab vs placebo	1.04 (0.62 to 1.73)	39.8
Alefacept vs placebo	4.39 (1.38 to 13.94)	25.3	Tildrakizumab vs placebo	1.36 (0.07 to 24.94)	37.8
FAEs vs placebo	4.09 (1.88 to 8.88)	21.9	Ixekizumab vs placebo	1.12 (0.66 to 1.90)	33.7
Ciclosporin vs placebo	3.99 (1.81 to 8.78)	21.3	Secukinumab vs placebo	1.19 (0.69 to 2.03)	29.9
Methotrexate vs placebo	3.61 (2.01 to 6.48)	20.2	Ponesimod vs placebo	2.59 (0.34 to 19.85)	18.1
Acitretin vs placebo	0.98 (0.06 to 17.24)	9.9	-	-	-

縮寫 SAE = serious adverse effects ; FAEs= Fumaric acid esters ; SUCRA= Surface Under the Cumulative Ranking ; RR= risk ratio.

(五)建議者提供之資料

文件	標題	文獻類型
文獻一	Psoriasis: classical and emerging comorbidities	一般文獻
文獻二	The role of IL 23 in the treatment of psoriasis	一般文獻
文獻三	Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial	第三期隨機對照臨床試驗
文獻四	Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial	第三期隨機對照臨床試驗
文獻五	Two-year efficacy and safety of guselkumab for treatment of moderate to severe : Phase 3 VOYAGE 1 trial	100 週觀察資料
文獻六	Consistent responses with guselkumab treatment in asian and non-asian psoriasis patients: an analysis from VOYAGE 1 and VOYAGE 2	亞洲/非亞洲次族群分析(研討會海報)
文獻七	Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial	第三期隨機對照臨床試驗
文獻八	Guselkumab demonstrates greater reductions in anxiety and depression symptoms than adalimumab in psoriasis patients	研討會海報
文獻九	Guselkumab decreases physical demand, time management, mental-interpersonal and output demand scores from the work limitations questionnaire in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 2	研討會海報
文獻十	Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial	第三期隨機對照臨床試驗
文獻十一	Guselkumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis	系統性文獻回顧暨網絡統合分析 (研

文件	標題	文獻類型
		討會海報)
文獻十二	Novel evidence synthesis methods to assess comparative efficacy in ‘disconnected’ networks of evidence: a case study assessing comparative efficacy of guselkumab versus interleukin-17 inhibitors for maintenance treatment of moderate-to-severe psoriasis	系統性文獻回顧暨網絡統合分析 (研討會海報)

此次送審建議者共提出 12 篇療效相關文獻，其中除了 2 篇文獻介紹乾癬相關共病症與 IL 23 對於乾癬治療的探討(文獻一、文獻二)，5 篇 VOYAGE 1、VOYAGE 2 和 NAVIGATE 試驗相關文獻(文獻三、文獻四、文獻七、文獻八及文獻十)已於本報告(四)其他實證摘錄段落整理，在此不再多做贅述。建議者另有提供 1 篇 VOYAGE 1 延伸性試驗結果(文獻五)、1 篇比較亞洲族群對於 guselkumab 之臨床治療反應結果(文獻六)、以及 1 篇 VOYAGE 2 試驗之自我管理限制問卷(Work Limitations Questionnaire, WLQ)⁹評估自基期工作當中發生傷殘(on-the-job)的比較結果(文獻九)、以及 2 篇 guselkumab 用於治療中至重度斑塊性乾癬系統性文獻回顧暨網絡統合分析(文獻十一及文獻十二)，重點摘要各文獻如下：

■ 文獻五 VOYAGE 1 延伸性試驗

主要目的為針對接受 guselkumab 治療 2 年之療效及安全性評估。結果指出，持續接受 2 年 guselkumab 治療，可持續維持其療效(包括 PASI 75、PASI 90、PASI 100、IGA 0/1 分及 IGA 0 分)，而 adalimumab 自第 52 週轉換至接受 guselkumab 治療至第 100 週，亦可改善其療效；在經過 100 週治療結果顯示，guselkumab 具有良好的耐受性，其安全性和先前結果為相似。

■ 文獻六比較亞洲及非亞洲族群對於 guselkumab 之臨床治療反應

主要數據來至於 VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 試驗；結果指出，亞洲及非亞洲族群具一致性的臨床治療反應，且在兩個族群皆具有良好的耐受性，如表十一。

表十一 亞洲及非亞洲族群對於 guselkumab 之臨床治療反應

		16 週			24 週		
		IGA 0/1(%)	PASI 75(%)	PASI 90(%)	IGA 0/1(%)	IGA 0(%)	PASI 90(%)
亞洲族	Placebo (n=45)	13.3	8.9	2.2	-	-	-

⁹WLQ 問卷評分包括生理需求(Physical Demands)、心理-人際關係(Mental-interpersonal)、時間管理(Time Management)及對外需求(Output Demands [輸出需求量表有五個關於減少工作量和質量的項目])評分；評分越高意指增加工作中傷殘的機會。

群		16 週			24 週		
		IGA 0/1(%)	PASI 75(%)	PASI 90(%)	IGA 0/1(%)	IGA 0(%)	PASI 90(%)
群	Guselkumab (n=94)	91.5	91.5	72.3	85.1	48.9	73.4
	Adalimumab (n=60)	61.7	70.0	48.3	60.0	18.3	51.7
非亞洲 族群	Placebo (n=377)	7.2	6.9	2.7	-	-	-
	Guselkumab (n=731)	83.6	87.8	71.1	83.6	52.5	77.7
	Adalimumab (n=522)	67.2	71.3	48.5	63.4	31.6	54.0

註 統計上皆達顯著差異，除第 16 週 PASI 90 ($p=0.003$)及第 24 週 PASI 90 ($p=0.006$)，其餘 guselkumab 不論和 placebo 或 adalimumab， $p<0.001$ 。

- 文獻九 藉由自我管理限制問卷(Work Limitations Questionnaire, WLQ)^f 評估自基期工作當中發生傷殘(on-the job)的比較

藉由 WLQ 評估得知，相較於安慰劑^s及 adalimumab^t，guselkumab 顯著改善工作中發生傷殘(on-the job)的機會。

- 文獻十一及文獻十二 Guselkumab 用於治療中至重度斑塊性乾癬系統性文獻回顧暨網絡統合分析

文獻十一統合分析結果指出，經由安慰劑控制對照期(placebo-controlled period)的隨機試驗指出，在乾癬治療藥物中，guselkumab 可達最高 PASI 90^u，相關結果如表十二，而 PASI 50、PASI75、PASI 100、PGA/IGA 及 DLQI 亦可達到良好的治療反應；且較現有中至重度乾癬治療藥物，guselkumab 具有良好療效及風險平衡。

文獻十二經由網絡統合分析結果建議，在維持期(maintenance periods)^v，相較於 secukinumab 及 ixekizumab，guselkumab 具較佳的療效；而經由配對調整間接比較(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)結果指出，在接受 48 週治療，guselkumab 相較於 secukinumab 及 ixekizumab 亦可達到較佳的療效；綜合上述兩種統計結果建議，相較於 IL-17 抑制劑^w，guselkumab 可達最高的 PASI 90 及 PASI 75 response，相關結果如表十三及表十四。

^fWLQ 問卷評分包括生理需求(Physical Demands)、心理-人際關係(Mental-interpersonal)、時間管理(Time Management)及對外需求(Output Demands [輸出需求量表有五個關於減少工作量和質量的項目])評分；評分越高意指增加工作中傷殘的機會。

^s評分項目包含生理需求(Physical Demands)、心理-人際關係(Mental-interpersonal)、時間管理(Time Management)及輸出需求(Output Demands)。

^t評分項目包含生理需求(Physical Demands)、心理-人際關係(Mental-interpersonal)及輸出需求(Output Demands)。

^u若以 Best Fitting Model 評估 SUCRA 為 100%，若以 Risk difference 評估 SUCRA 則為 93%

^v針對試驗，維持期(maintenance periods)為第 24 週至第 52 週。

^wIL-17 抑制劑包含 secukinumab 及 ixekizumab。

表十二 網絡統合分析PASI 90 response彙整*

Baseline Risk-Adjust (Best Fitting Model)			Risk Difference	
比較	RR (95%CI)	Guselkumab 為較佳的可能性(%)	Risk difference (95%CI)	Guselkumab 為較佳的可能性(%)
Guselkumab vs Ixekizumab 80mg Q2W	1.003(0.88 至 1.14)	52.57	-0.2(-9.22 至 8.77)	48.18
Guselkumab vs Secukinumab 300mg	1.2 (0.13 至 1.38)	98.95	11.29 (2.52 至 19.96)	99.36
Guselkumab vs Brodalumab 210mg	1.03 (0.9 至 1.18)	69.4	1.72 (-7.29 至 10.82)	64.94
Guselkumab vs Secukinumab 150mg	1.66 (1.38 至 2.01)	100.00	27.7 (18.46 至 36.39)	100.00
Guselkumab vs Brodalumab 140mg	1.55 (1.27 至 1.81)	100.00	22.92 (13.85 至 32.07)	100.00
Guselkumab vs Ustekinumab 90mg	1.53 (1.28 至 1.83)	100.00	24.35 (15.24 至 33.29)	100.00
Guselkumab vs Ustekinumab 45/90mg	1.62 (1.34 至 1.97)	100.00	25.93(16.49 至 35.37)	100.00
Guselkumab vs Ustekinumab 45mg	1.58(1.34 至 1.87)	100.00	25.53 (16.92 至 34.14)	100.00
Guselkumab vs Infliximab 5mg/kg	1.3 (1.08 至 1.56)	99.58	17.89 (8.77 至 26.88)	99.99
Guselkumab vs Adalimumab 40mg	1.49 (1.31 至 1.7)	100.00	23.48 (16.16 至 30.82)	100.00
Guselkumab vs Etanercept 50mg BIW	3.1 (2.6 至 3.67)	100.00	46.7 (39.01 至 54.33)	100.00
Guselkumab vs Etanercept 50mg QW	5.51(3.77 至 8.26)	100.00	54.18 (47.94 至 68.16)	100.00
Guselkumab vs Etanercept 25mg BIW	6.1 (4.13 至 9.3)	100.00	57.79 (47.94 至 67.61)	100.00
Guselkumab vs Apremilast	6.98 (4.94 至 9.96)	100.00	60.13 (50.98 至 69.28)	100.00
Guselkumab vs Placebo	42.99 (38.56 至 46.93)	100.00	68.8 (61.84 至 75.74)	100.00

*Guselkumab 劑量皆為 100mg。

表十三 網絡統合分析PASI 90及PASI 75 response (24至52週)彙整

比較	PASI 90 response		PASI 75 response	
	Odds Ratio (95%CI)	Guselkumab 為較佳的可能性(%)	Odds Ratio (95%CI)	Guselkumab 為較佳的可能性(%)
Guselkumab vs Ixekizumab 80mg Q4W	0.83 (0.37 至 1.89)	33	3.55 (1.26 至 9.61)	99
Guselkumab vs Secukinumab 300mg	1.48 (0.88 至 2.5)	93	2.69 (1.57 至 4.64)	100
Guselkumab vs Secukinumab 150mg	3.33 (2 至 5.62)	100	5.1 (3 至 8.69)	100
Guselkumab vs Ustekinumab 45/90mg	2.87 (1.56 至 5.32)	100	8.27 (4.05 至 16.87)	100
Guselkumab vs Standard Dose TNF- α	2.95 (2.35 至 3.72)	100	3.82 (2.9 至 5.07)	100
Guselkumab vs Low Dose TNF- α	5.54 (3.64 至 8.51)	100	7.9 (5.1 至 12.29)	100
Guselkumab vs Placebo	61.31 (14.69 至 467.07)	100	63.57 (21.48 至 212.77)	100

表十四網絡統合分析/配對調整間接比較PASI 90 response彙整

Bayesian 網絡統合分析		配對調整間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC)
比較	Odds Ratio (95%CI)	Odds Ratio (95%CI)
Guselkumab vs Ixekizumab 80mg Q4W	0.83 (0.37 至 1.89)	1.03 (0.75 至 1.43)
Guselkumab vs Secukinumab 300mg*	1.48 (0.88 至 2.50)	1.53 (1.08 至 2.17)
Guselkumab vs Secukinumab 300mg*	-	1.50 (1.06 至 2.10)
Guselkumab vs Secukinumab 300mg*	-	1.69 (0.91 至 3.16)
Guselkumab vs Secukinumab 300mg*	-	1.53 (0.85 至 2.75)

* Guselkumab vs Secukinumab 結果來至四個不同臨床試驗。

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 於 2018 年 2 月公告之評估報告，委員會建議收載「guselkumab 用於適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人」，但須符合下列條件：

- 以類似其他用於治療中至重度斑塊性乾癬生物製劑之給付方式收載
- 若接受 guselkumab 治療至第 16 週未達到治療反應者^x，應停止治療

此外，在 guselkumab 的藥物計畫成本(Drug plan cost)沒有超過中至重度斑塊性乾癬最低成本生物製劑之藥物計畫成本的情況下，才建議收載。

此決議是基於 2 項雙盲、隨機分派對照試驗(VOYAGE 1 及 VOYAGE 2)在接受 16 週治療後，guselkumab 在 IGA 達 0/1 分及達 PASI 90 療效反應的人數比例皆高於安慰劑及 adalimumab；而在 NAVIGATE 試驗則指出，相較於持續接受 ustekinumab，對於對 ustekinumab 具不適當反應而轉換至 guselkumab 的病人，可達到較高訪視次數 IGA 達 0/1 分且至少 2 級分改善，統計上達顯著差異；guselkumab 安全性相似於 adalimumab。

2. 澳洲 PBAC 於 2018 年 7 月公告之評估報告，委員會不建議以事前申請 (Section 85 Authority Required) 的方式收載「guselkumab 用於治療對常規治療失敗的重度慢性斑塊性乾癬(chronic plaque psoriasis, CPP) 成人病人」。

此決議是基於 PBAC 認為 ustekinumab 作為主要比較品為不適當的選擇；PBAC 認為 PBS 收載之生物製劑皆可能被 guselkumab 取代，因此皆可作為比較品；除此之外，PBAC 認同 ESC 提到 infliximab 應為適當的比較品，且 ESC 認為 ixekizumab 可能為 PBS 收載的生物製劑中最為有效的，因此，PBAC 認為建議者也應提供和 ixekizumab 之比較結果。

3. 英國 NICE 於 2018 年 6 月公告之評估報告建議收載「guselkumab 用於治療成人中至重度斑塊性乾癬」，但須符合下列條件：

- PASI 總分大於等於 10 分且 DLQI 大於 10 分之嚴重(severe)乾癬，且
- 對於其他全身性治療無反應，包括 ciclosporin、methotrexate 及光化學療法(psoralen and long-wave ultraviolet A radiation, PUVA)或對於這些治療選擇具禁忌或無法耐受，且
- 建議者須提供商業協議的病人用藥可近性方案(patient access scheme)，

^xCADTH 認為，對治療具反應的定義為接受 16 週治療後，PASI 評分至少降低 90% (亦即 PASI 90) 且/或 IGA 達 0 或 1 分。

PAS)

此決議是基於臨床試驗證據及間接比較結果皆顯示，相較於其他 TNF-alpha 抑制劑(如 adalimumab、etanercept 及 infliximab)及 ustekinumab，guselkumab 更具療效，且 guselkumab 可提供和 ixekizumab 及 secukinumab 相似的健康益處(health benefits)。

4. SMC 於 2018 年 6 月公告之評估報告，建議在蘇格蘭 NHS 下收載「guselkumab 用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成年病人」；給付條件限用於對傳統全身性治療（包括 ciclosporin、methotrexate 及照光治療）無適當治療反應或對於上述治療無法耐受或具禁忌的病人。

此決議是基於 2 項第三期臨床試驗(VOYAGE1 及 VOYAGE2)指出，對於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成年病人，guselkumab 的症狀改善優於 TNF 抑制劑。

詳細收載建議及理由，請參閱本報告「三、療效評估報告」。

(二)療效參考品

TREMFYA Solution for Injection 100mg 的主成分為 guselkumab，其機轉為抗第 23 介白素(IL-23)的人類單株抗體製劑。本品主管機關許可之適應症為「適用於治療適合接受全身性治療或照光治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人」。此次申請建議健保給付之適應症為「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」。

經查詢我國衛生福利部食品藥物管理署之藥品許可適應症，與本案藥品具類似許可適應症可用於「中至重度乾癬及全身性治療」者包含 etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab 及 apremilast；前述藥品除 apremilast 外，皆已收載或決議收載為健保給付項目，且與本案藥品之建議健保給付規定相同。因此，針對本案目標族群，etanercept、adalimumab、ustekinumab、secukinumab 及 ixekizumab 皆可能為療效參考品。其中，與本案藥品 ATC 前 5 碼相同者包括 ustekinumab(L04AC05)、secukinumab(L04AC10) 和 ixekizumab(L04AC13)。Adalimumab 及 ustekinumab 與本案藥品具直接比較試驗。

(三)臨床相對療效實證與安全性

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對中至重度斑塊性乾癬成人病人使用 guselkumab 的相對療效與安全性證據，共尋獲 3 項隨

機對照試驗之 6 篇相關文獻，分別為 VOYAGE 1(NCT02207231)、VOYAGE 2 (NCT02207244)、和 NAVIGATE (NCT02203032)試驗。以及 1 篇來自於 Cochrane Library 的網絡統合分析。

1. 隨機對照試驗

- (1) 在 VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 皆為針對適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，2 項試驗之共同主要療效指標²結果皆顯示，在接受 16 週治療後，IGA 達 0/1 分(cleared/minimal)及 PASI 分數相較於基期改善 $\geq 90\%$ (亦即 PASI 90)的人數比例，guselkumab 優於安慰劑。在次要分析結果，2 項試驗皆指出在接受 16 週及 24 週治療後，guselkumab 在共同主要療效指標亦呈現顯著優於 adalimumab(2 項指標在 VOYAGE 1 分別為 16 週時 85.1% vs 65.9% 及 73.3% vs 49.7%，24 週時 84.2% vs 61.7% 及 80.2% vs 53.0%；VOYAGE 2 分別為 16 週時 84.1% vs 67.7% 及 70.0% vs 46.8%，24 週時 83.5% vs 64.9% 及 75.2% vs 54.8%； p 值皆 <0.001)。
- (2) NAVIGATE 試驗為針對接受 ustekinumab 治療無法達到足夠治療反應的病人，比較持續接受 ustekinumab 或轉換至 guselkumab 治療。主要療效指標結果指出，相較於第 16 週，在第 28 至 40 週 IGA 達 0/1 分且至少 2 級分改善的訪視次數，guselkumab 顯著高於 ustekinumab(1.5 及 0.7； $p < 0.001$)。
- (3) 在 VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 安全性結果指出，2 項試驗不良事件的發生率為相當；而 NAVIGATE 試驗，接受 16 週治療，guselkumab 發生不良事件的比例高於 ustekinumab(分別為 64.4% 及 55.6%)，感染為發生頻率最高的不良事件。

2. 網絡統合分析

2017 年由 Emilie Sbidian 等人發表於 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 的網絡統合分析，主要目的為比較傳統全身性製劑、小分子藥品、anti-TNF α 製劑、anti-IL12/23 製劑、anti-IL17 製劑、anti-IL23 及其他生物製劑用於治療中至重度乾癬之相對療效及安全性。結果指出，療效指標達 PASI 90，最具療效的藥品為 ixekizumab(RR 值為 32.45，95% CI 為 23.61 至 44.60，SUCRA 為 94.3，高確定性證據 [high-certainty evidence])，其次為 secukinumab、brodalumab、guselkumab、certolizumab 及 ustekinumab；其他指標(PASI 75 及 PGA 0/1)結果和 PASI 90 為相似。

(四) 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估

²VOYAGE 1 及 VOYAGE 2 之共同主要療效指標(co-primary)為接受 16 週治療後 IGA 達 0/1 分(cleared/minimal)及 PASI 分數相較於基期改善 $\geq 90\%$ (亦即 PASI 90)人數比。

報告重點摘要段落，及疾病負擔段落呈現可能的倫理議題。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2018 年 6 月份公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 6 月份公告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti Library 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大藥物專家審查委員會(CADTH Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC)於 2018 年 2 月公布 Tremfya® (Guselkumab, 以下簡稱本品)用於「治療適合接受全身性治療或光療的中至重度斑塊性乾癬成人病人」之評估報告，同意有條件收載本品，相關條件如下：(1)臨床標準：以類似其他生物製劑的給付方式用於治療中至重度斑塊性乾癬；(2)如果經使用本品治療 16 週後無法證明有治療效果，則需停止治療。除此還需在本品的藥物計劃成本是沒有超過給付於中至重度斑塊性乾癬最低成本生物製劑的藥物計劃成本的條件下，才同意給付本

品。

加拿大藥物專家審查委員會決議有條件收載本品之理由如下：

1. 二個雙盲隨機臨床試驗(VOYAGE-1 和 VOYAGE-2)證明本品相較於安慰劑，在治療 16 週後的經驗，在統計上和臨床上都有顯著的改善健康相關生活品質 (Health-related quality of life, 以下簡稱 HRQoL)。本品在治療 16 週後也顯著優於安慰劑和 adalimumab 藥品使病人的 IGA 分數達到 0 或 1 分(例如：清除(clear)或極輕微病況(minimal disease)和乾癬面積暨嚴重度指數 (psoriasis area and severity index, 以下簡稱 PASI) 在 90 分反應有較高的比例。在第三個雙盲隨機臨床試驗(NAVIGATE)，病人對 ustekinumab 藥品有不適反應而被轉換使用本品相較於持續使用 ustekinumab 藥品的治療組，醫療照護提供者在看診的過程顯示有統計上顯著改善病人達到 IGA 分數達到 0 或 1 分並且最少有 2 個等級的改善。就安全性而言，本品與 adalimumab 藥品是相似的。
2. CADTH 共同藥物審查 (Common Drug Review, 以下簡稱 CDR) 重新分析解決廠商經濟模型的限制，廠商針對本品所提出的建議價 100 毫克/1.0 毫升注射液為 \$3,059.74 加幣—對中至重度斑塊性乾癬病人不是一個具成本效果的治療選擇。本品與 ixekizumab 相比是具成本優勢的，並且本品相較於 infliximab 的 ICER^y值是 160 萬加幣/QALY^z。倘若閾值為 50,000 加幣/QALY 的情境下，本品符合成本效益的機率為 11.9%。

以下說明有關經濟評估的結果：

廠商送交一份成本效用分析(cost-utility analysis, 以下簡稱CUA)以馬可夫狀態轉移模型 (state-transition model) 比較本品相較於目前可使用的治療藥品 (adalimumab、etanercept、infliximab、ixekizumab、ustekinumab和secukinumab) 用於治療斑塊性乾癬成人患者，評估期大於10年。病人進入模型一開始的治療視為第一線治療。在治療誘導期結束時，基於PASI評分將患者分配到健康狀態。PASI分數<75分的會接受下一線的治療，當PASI分數≥75分，則在剩餘的時間裡都停留在該健康狀態直到他們死亡或者停止接受治療。第二線或第三線治療都被考慮進去，視為第一線治療的比較品。在第三線之後，病人轉為接受最佳支持照護。PASI的資料是來自廠商所遞交未發表的網絡統合分析。模型中終止治療率是依據比較品已發表文獻作為參考，假設終止治療率是和ustekinumab是相同的。不良事件比率是從已發表的研究，它是假設ustekinumab的平均不良事件率將可以反應本品不良事件的發生率。

本品被發現成本更低，治療效果更好(得到更多的生活品質)相較於 adalimumab、etanercept、infliximab、secukinumab和ustekinumab。但ixekizumab

^y ICER 為 Incremental cost-effectiveness ratio (遞增成本效果比值) 的縮寫。

^z QALY 為 Quality-adjusted life year (經健康生活品質校正生命年) 的縮寫。

與本品相比，治療效果更好但成本更高，則ixekizumab相較於本品的ICER值為\$121,255加幣。

加拿大藥物專家審查委員會指出廠商所提交的模型有幾個關鍵的限制：

- 放入模型中，以廠商委託的網絡統合分析所得到的 PASI 分數有關的比較臨床療效。審閱的臨床專家表示最重要的調節影響是體重、過去生物製劑的使用和疾病的嚴重度。
- 關於治療效果的期間的假設是不確實的。在誘導期結束時預期對病人的治療效果是維持不變的。廠商表示關於這個顧慮是可以應用停止使用率來解決。然而，隨著時間，不會改變病人在積極治療的比率。
- 沒有本品相關 AE 和長期停止治療率的數據。廠商是假設 ustekinumab 藥品相關 AE 和長期停止治療率的比例作為本品的比率。委員會認為建議者這樣的假設相對是對本品有利的，因此，加拿大藥物專家審查委員會的臨床專家建議，建議者如果以所有治療的平均停藥率和平均 AE 率作為本品的比率是更適當的。

CDR 確定了其他幾個不確定參數，包括健康狀態的效用值，病人被評估反應的時間和第二和第三線的選擇。這些參數和 CDR 基礎模型中所定義的重要限制合併一起考慮。然而，有鑒於模型過於複雜，無法納入持治療效果相關的其他假設。

基於 CDR 再分析的結果，本品對治療斑塊性乾癬成人患者是不具成本效用的。倘若閾值 $<219,387$ 加幣/QALY 的情境下，Infliximab 是最佳的治療選擇。如果決策者的閾值 $\geq 219,387$ 加幣/QALY 的情境，ixekizumab 則是最佳的治療選擇。本品與 ixekizumab 相比，ICER 值為 160 萬/QALY。

結果證明本品具有成本效益的機率具有很大的不確定性，當閾值為 50,000 加幣/QALY 的情境下，本品符合成本效益的機率為 11.9%。當本品的建議給付價格降低 5.4% 或更多可能導致本品的 ICER 值小於 50,000 加幣/QALY。然而，如果考慮至任何比較品議價而導致比較品價格調降的情境下，結果將會全然不同，因為比較品的價格是在成本效用分析中重要的關鍵因素。

2. PBAC (澳洲) [13]

廠商遞交了一份最低成本分析(cost-minimization analysis)比較本品相較於 ustekinumab 和 adalimumab 用於治療常規治療 (conventional therapy) 失敗後的重度斑塊性乾癬成人患者，評估期大於 2 年，則在總成本估算上不考慮折現及不同初始治療期。建議者以 Ustekinumab 為主要比較品，以 adalimumab 為次要比較品。澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 分別於 2018 年 7 月 13 日公告最終的結果，不建議給付本品用於常規治療 (conventional therapy) 失敗後的重度斑塊性乾癬成人患者

PBAC不建議收載之理由如下：

(1) PBAC認為ustekinumab不適合作為本品之主要比較品。廠商提出的申請文件中表示ustekinumab是健保藥品補助系統（pharmaceutical benefits scheme, 以下簡稱PBS）中補助重度斑塊性乾癬中最常使用的生物製劑並且與本品有相似作用機轉，因此廠商將其列為主要比較品，但PBAC不同意廠商上述之論述，認為只要是PBS上任何用於治療斑塊性乾癬的生物製劑皆可視為取代藥品。如果本品治療的成本遠高於其他治療，但如果本品對某些病人群相較於其他治療選擇有顯著的臨床效益或降低毒性，PBAC仍可收載本品作為補助藥品（依據澳洲國家衛生法第101條3B）。

(2) PBAC指出廠商提交的申請書中，表示本品相較於adalimumab有更好的治療效果，則本品可合理視為adalimumab之取代藥品。然而，PBAC注意到經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, 以下簡稱ESC）表示生物製劑用於治療重度斑塊性乾癬（chronic plaque psoriasis, 以下簡稱CPP）的上市後監測審查草案中，顯示PBS補助生物製劑藥品清單中療效最好的藥品是ixekizumab。有鑒於此，PBAC認為廠商應提供本品與ixekizumab的比較結果。

(3) infliximab和ustekinumab分別與etanercept進行比較，均列為具成本效果的建議給付藥品。ESC表示廠商提交的資料中沒有包含本品相較於infliximab的臨床效益，即使infliximab相較於etanercept是具成本效果的，並且infliximab是比ustekinumab更便宜的。因此，PBAC同意ESC認為infliximab是本品相關的比較品。並且PBAC會議前的廠商回應中同意廠商以最低成本分析進行比較本品與infliximab。PBAC指出，PBAC會議前的廠商回應中所呈現的本品相較於infliximab藥品直接比較的統合分析結果並沒有在送件資料中被評估，並且統合分析中沒有納入infliximab所有相關的臨床試驗。PBAC認為廠商應將本品與infliximab比較結果呈現在正式送交的文件中，以利本品進行全面性評估。

(4) PBAC認為廠商提出本品不劣於ustekinumab藥品的安全性和治療效果，並且本品與adlimumab相比，有更好的治療效果和不劣於adlimumab的安全性結果已呈現在提出的文件中。但是，PBAC認為本品還無法證明，本品對某些病人群相較於其他治療選擇時有顯著的治療效益或降低毒性的情況下，廠商必需進行額外的比較，證實本品的治療成本是低於其他治療選項的。

(5) 廠商所提交的文件中假設本品與ustekinumab對於行政成本的差異極小。雖然部份的病人無法自行注射藥品，需要醫護人員的協助，進而增加行政成本。而本品相較於ustekinumab藥品（本品後續維持治療是每8週一次，相較於ustekinumab藥品是每12週一次）有較高的用藥頻率，則可能需要額外的行政成本。但在次委員會會議前的廠商回應表示，斑塊性乾癬的病人相較於關節炎的病

人是比較少要求醫護人員協助注射藥品。PBAC和ESC也認為需要協助注射藥品的斑塊性乾癬患者應該低於10%。

(6) PBAC指出如果本品相較於ustekinumab有較低的治療成本，則取代為給付藥品時，政府預期的淨成本應該高於估計值（6年約增加1,000萬至2,000萬澳幣）

(7) PBAC 表示廠商未來考慮重新提出都必需正式申請，並應該解決上述比較品的問題。

3. NICE（英國）[14]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National institute for health and care excellence, 以下簡稱 NICE）於 2018 年 6 月公布最新的醫療科技評估報告 (TA521)。

- 只有在以下的情況下，建議將本品做為成人治療斑塊性乾癬的選擇：
- (1) 患者的疾病嚴重程度必需達 PASI 大於或等於 10 以上並且 DLQI 大於 10，並且
 - (2) 對其他系統性治療無效，包括 ciclosporin、methotrexate 和光化學療法（psoralen 和 long-wave ultraviolet A radiation，簡稱 PUVA），或者對這些治療有禁忌或不耐受之情況，並且
 - (3) 廠商需提供本品的病人用藥可近性方案（Patient access schemes, PAS）。

除此，NICE 亦提出相關用藥建議，相關說明如下：

- 在使用本品治療 16 週後如果乾癬沒有充份的反應，應停止使用本品。針對充份反應的定義為（1）比開始治療，PASI 分數減少 75%，或（2）比治療開始，PASI 分數減少 50%和 DLQI 減少 5 分。
- 在使用 PASI 時，醫護人員應考慮皮膚顏色以及這可能如何影響 PASI 的評分，並進行他們認為合適的臨床校正。
- 當使用 DLQI，醫護人員應考慮任何身體、心理、感官或學習障礙、或溝通困難可能對 DLQI 反應的影響並且他們可以適當校正。

如果病人和他的臨床醫師考慮本品是一系列合適的治療選項之一，包含 ixekizumab 和 secukinumab，則應選擇成本最低的（應同時考慮管理成本和商業協議）。收載本品的理由如下：

建議本品可作為 NICE 已經建議收載給付的其他生物製藥劑的另外一種治療選擇，用於治療重度斑塊性乾癬成人患者。從臨床試和直接比較顯示本品是比腫瘤壞死因子抑制劑(TNF-alpha inhibitors，也就是 adalimumab、etanercept 和

infliximab) 和 ustekinumab。這表示本品與 ixekizumab 和 secukinumab 提供相似的健康利益。

從成本比較，將本品和 ixekizumab 和 secukinumab 相比是適當的。考慮有多少人持續治療（這會造成多少 NHS 的成本影響），本品提供與 ixekizumab 和 secukinumab 相似的健康利益和更低的成本。因此建議本品作為 NHS 治療斑塊性乾癬的一種治療選擇。

委員會針對本品相關成本比較分析評論如下：

- 委員會偏好由 ERG 所提供的成本比較分析：廠商在模型中呈現了本品、adalimumab 和 ustekinumab 的超過五年的總成本比較分析。它考慮誘導期後的停止治療（基於 PASI 75 反應率，這與比較品在 NICE 醫療科技指引中停止治療的規定一致），假設本品和比較品的療效相當。廠商的分析還考慮了維持治療期間中長期的停止治療。委員會注意到 ERG 的看法，其表示廠商假設本品與其他比較品療效相當是不適當的，因為這些治療在臨床效益上具統計上顯著上的差異。因此 ERG 提出一個探索性分析，使用廠商假設臨床效益相當，或依網絡統合分析中每一個治療的 PASI 75 反應率為基礎而有不同的持續率進行分析。這些探索性分析包含所有的生物製劑並以 10 年評估期進行評估。委員會認為本品比其他皮下注射的生物製劑在統計上有顯著的療效。它知道因為療效的差異導致誘導期後停止治療的人數會有所不同，導致治療之間治療持續時間的差異，進而導致對 NHS 造成不同的成本影響。它認為，成本比較分析會受到臨床效益的影響，應將治療期間考慮到分析當中，而本品與比較品間的療效不同時，應使用不同的持續率進行分析。委員會因此得到結論認為 ERG 的成本比較分析對決策是最好的。
- 對成本比較分析而言，secukinumab 和 ixekizumab 是相關的比較品。在基礎模型中的比較品，廠商著重在 adalimumab 和 ustekinumab。委員會了解廠商選擇這二個藥品作為比較品是基於它是最頻繁使用在治療乾癬的生物製劑，並認為這是合理的作法。然而，委員會回顧本品相較於 adalimumab 和 ustekinumab 有統計上和臨床上有顯著增加利益，並且增加的利益將影響成本的比較。委員會指出，在 ERG 的分析中，本品相較於 adalimumab 和 ustekinumab 是更昂貴。委員會還指出，當一個醫療科技相較於比較品提供更大的利益但成本更高時，不可能使用成本比較法。因此作出結論認為在成本比較法下 adalimumab 和 ustekinumab 不是適當的比較品。

相反的，委員會認為，因為本品、ixekizumab 和 secukinumab 可能提供相似的臨床利益，可以使用成本比較法來比較本品、ixekizumab 和 secukinumab 作為收載給付的評估。委員會指出 secukinumab 的市佔率快速成長，並且預期未來 ixekizumab 也會頻繁的被使用在治療乾癬病人。因此委員會認為若從成本比較分析，ixekizumab 和 secukinumab 是相關的比較

品，而不是 adalimumab 和 ustekinumab。

- 本品符合使用成本比較分析建議收載的標準。委員會關注 ERG 比較本品相較於 ixekizumab 和 secukinumab 的成本比較結果，並考慮所有商業機密的病人可近性方案。在這些分析中顯示，本品的總成本是相似或低於 ixekizumab 和 secukinumab 的總成本（因為折扣是保密的，所以 NICE 未在報告呈現確切的結果）。

委員會最後作出結論表示，本品相較於 ixekizumab 和 secukinumab 提供相似的整體健康利益並且本品的總成本是相似或低於 ixekizumab 和 secukinumab 的總成本。委員會因此推薦本品作為治療斑塊性乾癬成人患者的一種治療選擇。並且認為本品建議收載應與廠商的提案及 NICE 對 ixekizumab 和 secukinumab 的建議收載條件要一致，即：

- 適應用於疾病嚴重的病人（以 PASI 等於或大於 10 以上並且 DLQI 大於 10），和
- 疾病對標準系統性治療是沒有反應的或者這些選擇是禁忌或不耐受，並且
- 在使用本品治療後如果疾病沒有充份反應時，應在誘導期後停止使用本品。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[15]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC)於 2018 年 6 月公告一份醫療科技評估報告 (SMC No 1340/18)，同意收載本品用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者，其給付規範如下：限用於經標準系統性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 和照光治療)無效、無法耐受或使用上有禁忌者。SMC 主要考量病人可近性方案改善了本品的成本效果、本品在蘇格蘭 NHS 持續執行的可能性及本品藥價需低於或與目前藥品定價相當才同意給付。

廠商遞交了一份最低成本分析(cost-minimization analysis, CMA)，評估期為五年，評估本品相較於最廣泛被使用的生物製劑(adalimumab、ustekinumab 和 secukinumab)用於治療中至重度斑塊性乾癬之成人患者且經非生物製劑的系統性治療或經照光治療無效、無法耐受或使用上有禁忌者，對蘇格蘭 NHS 的成本影響。在經濟分析的目標族群，除了如上述定義之範圍，還進行一個次族群分析，此族群反應的是大於本品適應症的範圍，即為適合接受全身性治療乾癬的成人患者。

廠商根據英國臨床醫師調查目前臨床最常使用之藥品及可取足夠的比較療效證據，廠商選擇 adalimumab 和 ustekinumab 藥品作為本品最低成本分析中主要的比較品。有鑒於建議者所提供的資料，均為本品與這二個藥品分析比較結果，並且這二個藥品均為目前蘇格蘭最常使用的乾癬生物製劑，均可被本品所取代。因此，選擇這二個藥品作為比較品是合理的，但廠商被要求將 secukinumab 納入為相關比較品進行分析。

根據二個直接比較的臨床證據（VOYAGE 1 和 VOYAGE 2 試驗）顯示本品相較於 adalimumab 藥品是具臨床優勢的。另外透過一個網絡統合分析顯示，本品與 ixekizumab、secukinumab 和 infliximab 療效相當，並且本品療效可能優於 ustekinumab、adalimumab 和 etanercept；在安全性方面，本品與所有比較藥品相當。在這分析中，只有考慮藥品採購成本。與藥品管理、監測和 AE 相關的成本，和任何後線治療的成本均排除在分析中，因為假設各種比較藥品的相關成本是相同的，所以予以排除不納入分析。廠商所提出的 PAS 一併納入評估並經病人用藥可近性方案評估小組（Patient Access Scheme Assessment Group，以下簡稱 PASAG）評估認為是一個可接受的執行方案。除此 secukinumab 藥品已進行 PAS 的折扣方案，這也將納入分析中作為 SMC 決策參考使用，作為比較品 PAS 價格的估計。

根據所有藥品價格，在五年評估期，最低成本分析的基礎方案結果顯示（不包括 PAS），本品（74,250 英鎊）是比 adalimumab（46,306 英鎊）和 ustekinumab（47,950 英鎊）成本更高；比 secukinumab（76,783 英鎊）的成本是較低的。SMC 表示無法呈現本品和 secukinumab 依 PAS 折扣價格估算的結果，但結果將納入決策考量，主要基於商業機密及競爭法的關係。整體而言，本品是具成本優勢的。除此廠商提供本品之財務影響分析，廠商估計未來 5 年本品使用人數第一年約 3,284 人至第五年約 3,362 人，但 SMC 基於商業機密無法公佈以 PAS 估算之財務影響結果。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/ Airtiti Library 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：plaque psoriasis
Intervention	guselikumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	未設限

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/ Airtiti Library 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 15 日，以 plaque psoriasis、guseikumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

至 2018 年 6 月 15 日無符合條件之文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2015 年全民健康保險醫療統計年報[23]，牛皮癬及類似疾病之 (ICD-9-CM:696) 之就醫患者數為 124,358 人，男性為 71,909 人女性為 52,449 人，此統計數據包含乾癬性關節病變、其他乾癬、類乾癬等疾病。近年來，許多研究顯示乾癬之盛行率，Chang 等人[24]分析 2000~2006 年台灣健保資料庫顯示乾癬平均年盛行率約為 0.19%，男性盛行率約為 0.23%，女性盛行率約為 0.16%，並且進一步分析顯示全部的病人，有 98.4% 的患者接受局部外用類固醇藥品、13.1% 接受中藥治療和 13.6% 接受系統性治療 (systemic treatment)。後續，Tsai 等人[25]分析 2006 年台灣健保資料庫顯示乾癬年盛行率為 0.235%，總共有 54,835 人，其中男性約 33,024 人，女性約 20,737，男女比約 1.59:1。

Wang 等人[26]以 2003 年至 2013 年的台灣健保資料庫進行一個乾癬和乾癬性關節炎病人的盛行率及生物製劑治療趨勢研究 (ICD-9-CM 為 696.0、696.1)，以當年度有 2 次以上就診記錄進行分析，分析結果顯示 2003 年乾癬年盛行率為每萬人 15.54 人至 2013 年每萬人 21.9 人，增加了 41%。進一步從 2009 年至 2013

年資料分析顯示，若以「只有乾癬診斷的病人 (PsO only：ICD-9-CM 為 696.0)」使用生物製劑的人數從 2009 年的 0.1%(32/45,676) 增加至 2013 年 1.2%(596/51191)。Chen 等人[27]，從付費者觀點，以 2006 年健保資料庫分析乾癬和乾癬性關節炎病人的經濟負擔，結果顯示對於使用全身性治療的中至重度乾癬病人的每年花費為 60,823 元，其中健保給付為 41,525 元，自費部分為 13,095 元及生產力損失為 6,203 元；而非使用全身性治療的輕度乾癬性病人的年度花費為 24,803 元，其中健保給付為 14,816 元，自費部分為 7,237 元，生產力損失為 2,750 元。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 L04AC16，屬「L04A：immunosuppressants」的「L04AC：interleukin inhibitors」類，而同屬 interleukin inhibitors 類的藥品共有 15 項（包括：daclizumab、basiliximab、anakinra、riloncept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、brodalumab、ixekizumab、sarlumab、sirukumab 和本品）。若考慮本品之申請適應症，同機轉且與本品具有相同適應症之藥品為 ustekinumab (L04AC05)、secukinumab (L04AC10) 和 ixekizumab (L04AC13)。

另就健保給付之適應症作考量，查詢衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統、衛生福利部中央健康保險署之健保給付規定及「全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議」記錄，顯示目前我國健保收載用於治療乾癬病人的生物製劑僅有 2 種 TNF- α 抑制劑 (etanercept 與 adalimumab) 及 3 種 interleukin 抑制劑 (ustekinumab、secukinumab 與 ixekizumab)。

除此還考量，adalimumab 和 ustekinumab 藥品與本品有 head-to-head 臨床對照試驗，但本品與 ustekinumab 的隨機臨床試驗 (NAVIGATE)，其病人群是以使用 ustekinumab 藥品有不適反應而被轉換使用本品相較於持續使用 ustekinumab 藥品的治療組之比較，與本次申請之給付條件不盡相同。

綜合上述，本報告根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十九條新藥之核價參考品選取原則，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則，本報告認為 adalimumab、ustekinumab、secukinumab 和 ixekizumab 皆為可能之核價參考品。

(三)財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付，預期將取代目前已給治療乾癬之生物製劑：etanercept (Enbrel[®])、adalimumab (Humira[®])、Ustekinumab (Stelara[®]) 及 Secukinumab (Cosentyx[®])。預估未來五年本品使用人數第一年約

400 人至第五年 2,000 人，再依據建議者提出的建議價格計算，本品納入健保後的年度藥費第一年約為 2 億 3 千萬元至第五年約 9 億 9 千萬元間。本品取代前述四種藥品費用後，推估整體財務影響第一年約節省 3 百萬至第五年約節省 6 千 1 百萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 本品臨床定位：建議者認為本品將取代目前已給付治療乾癬之生物製劑：Enbrel[®] (etanercept)、Humira[®] (adalimumab)、Stelara[®] (Ustekinumab)、Cosentyx[®] (Secukinumab) 等四個品項。
2. 目標族群：建議者在目標族群之估算，主要分成二個部份，分別為 (1) 新使用生物製劑人數及 (2) 乾癬患者每年使用生物製劑人數，兩者加總後推估未來五年之目標族群人數第一年約 5,100 人至第五年 8,300 人。相關推估過程如下：
 - (1) 新使用生物製劑人數：建議者根據王等人[26]發表之文獻中「2013 年台灣乾癬病人數，包含僅乾癬診斷及同時有乾癬性關節炎診斷之病人數，再依 Cosentyx[®] (secukinumab) 之醫療科技評估[28] 廠商所提出乾癬患者平均每年接受照光治療之比例，接續再依自行假設之新使用生物製劑之比例推估每年「新使用生物製劑人數」。
 - (2) 乾癬患者每年使用生物製劑人數：建議者根據王等人[26]所發表之文獻中「台灣 2013 年乾癬患者並使用生物製劑治療之人數約 1,120 人」，作為起始推估值，後續年度（以 2014 年為例）是以「(2013 年)前一年度乾癬每年使用生物製劑人數」加上「(2014 年)當年度新使用生物製劑人數」，推估當年度（2014 年）乾癬每年使用生物製劑人數。
3. 本品使用人數：建議者假設本品使用人數包含上述 (1) 新使用生物製劑人數及「乾癬患者每年轉換使用其他生物製劑人數」，則在「乾癬患者每年轉換使用其他生物製劑人數」之推估，建議者主要是以上述 (2) 乾癬患者每年使用生物製劑人數，再依據 Cosentyx[®] (secukinumab) 之醫療科技評估[28] 中 secukinumab 廠商預測可能轉換其他生物製劑之比例 (20%) 進行推估，加總新使用及轉換使用人數後，預估未來五年可能使用人數約 1,600 人至 2,400 人。後續，建議者再依其假設之市佔率及假設每人會延續使用至次年度，推估未來五年本品使用人數第一年約為 400 人至第五年約為 2,000 人。
4. 年度藥費：
 - (1) 本品年度藥費：建議者仿單用法用量，並假設使用本品患者皆在第 1 週第 1 天施打起始劑量第 1 劑，之後皆固定於預計施打藥品該週的第一天施打，則依此推估本品第一年約使用 8 劑，第二年約使用 6 劑，再根據

每年第一年使用人數及延續使用人數及建議者之本品建議給付價推估，則本品年度藥費第一年約 2 億 3 千萬元至第五年約 9 億 9 千萬元。

(2) 取代藥品年度藥費：

- A. 取代藥品比例：建議者假設 adalimumab、etanercept 和 ustekinumab 藥品的市佔率會逐年下降，而 secukinumab 藥品會逐年上升且佔很大之比例；除此，本品會取代各藥品的比例也逐年不同，則建議者假設本品逐年增加取代 secukinumab 藥品比例，並且逐年降低取代 adalimumab 和 etanercept 和 ustekinumab 藥品比例，並且在未來第五年，本品將幾近取代大部份的 secukinumab 藥品。則建議者依其假設之取代比例推估各比較品之被取代人數，並考量前述假設每人會續用一年，因此在取代人數也將同時會取代續用之人數。
 - B. 各取代藥品之估算：建議者依各取代藥品之仿單用法用量推估各取代藥品第一年及第二年（續用）之年度藥費，則在估算各取代藥品年度用量時，建議者假設病患皆在第 1 週第 1 天施打起始劑量第 1 劑，之後皆固定於該週第 1 天施打，則於第 53 週第 1 天施打之劑量也當歸屬當年度，除此，估算 secukinumab 藥品之用量時，因藥品用量涉及病人體重，則建議者在估 secukinumab 藥費，是以臨床實驗中台灣次族群之病人體重分佈且經諮詢臨床醫師，假設約有 10% 病人體重 ≤ 60 公斤，90% > 60 公斤，則依比率加權估算 secukinumab 之每人之藥品費用。後續，建議者再依各取代藥品之健保給付價進行估算，推估未來五年取代藥費年度藥費第一年約 2 億 3 千萬元至第五年約 10 億 5 千萬元。
5. 整體財務影響：假設本品納入健保給付後，原情境之年度藥品總成本第一年約為 9 億 5 千 5 百萬元至第五年約 24 億 2 千 4 百萬元，新情境之年藥品總成本第一年約為 9 億 5 千 2 百萬元至第五年約 23 億 6 千 3 百萬元，財務影響第一年會節省 3 百萬元至第五年會節省約 6 千 1 百萬元。

本報告對建議者財務影響分析所做的評論如下：

1. 建議者所提供的財務影響分析架構大致合理，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證，以下將針對相關參數進行討論與調整。
2. 臨床使用地位：本報告認為建議者之推論應屬合理，另外，由於 Taltz[®] (ixekizumab) 已於 2018 年 5 月通過「全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議」決議給付，並於 2018 年 8 月 1 日開始給付，本報告認為 ixekizumab 亦為可能之取代藥品，但由於 ixekizumab 相關使用情況具有高度不確定性，本報告暫不將其納入評估。
3. 目標族群：本報告認為建議者之推論應屬合理，但在推估當年度新增使用生物製劑之人數時，依 Cosentyx[®] (secukinumab) 之醫療科技評估 [28] 中

secukinumab 廠商推估之患者接受光照治療比例及自行假設可能接受生物製劑治療比例，雖分析架構大致合理，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證。本報告依 2013 至 2017 年健保資料庫全人口檔，依主次診斷為 ICD-9-CM：696.1 乾癬人數，以線性迴歸推估未來五年乾癬人數，再以 2013 年至 2017 年乾癬患者使用生物製劑之比率推估未來五年乾癬患者使用生物製劑之比率，兩者相乘後推估未來五年乾癬患者中使用生物製劑人數，約為第一年的 7,500 人至第五年的 13,000 人。

4. 本品使用人數：建議者假設本品使用人數包含上述（1）新使用生物製劑人數及「乾癬患者每年轉換使用其他生物製劑人數」，則在「乾癬患者每年轉換使用其他生物製劑人數」之推估，建議者主要是以上述（2）乾癬患者每年使用生物製劑人數，再依據 Cosentyx[®] (secukinumab) 之醫療科技評估[28] 中 secukinumab 廠商預測可能轉換其他生物製劑之比例（20%）進行推估。本報告認為建議者在「乾癬患者每年使用生物製劑人數」只納入可能轉換之人數，並且主要轉換比例來自 Cosentyx[®] (secukinumab) 醫療科技評估[28] 中廠商預測之參數（約 20%），則此參數具有高度的不確定性且本報告難以驗證其正確性，並且本報告認為建議者只納入可能轉換之人數，可能有低估本品人數之虞。

另外，建議者假設每人會延續使用至次年度，本報告認為建議者若依盛行人數進行估算，除第一年外，後續年度均已包含新發及續用人數，建議者若假設隔年除當年度盛行人數外還需加上前年續用人數，則會高估本品使用人數之虞；本報告依上述所推估之目標病人群（乾癬患者中使用生物製劑之人數），暫以建議者所提出之市佔率進行推估，本品使用人數約為第一年的 1,800 人和第五年的 5,700 人。

5. 年度藥費：
 - (1) 本品年度藥費：本報告認為建議者假設使用本品患者皆在第 1 週第 1 天施打起始劑量第 1 劑，之後皆固定於預計施打藥品該週的第一天施打，這與臨床上實際使用情況仍有所落差，若不以各施打週數第 1 天進行估算，則推估本品第一年使用約 7 劑，第二年使用約 7 劑，但若以二年做考量，各年度本品使用劑量應無差異（不管初始使用或延續使用之年度使用量均為 7 劑）。因此本報告依本品使用人數、本品仿單年度用法用量及建議者所提出之本品建議給付價進行估算，則本品年度藥費第一年約 9 億 2 千萬元至第五年 28 億 7 千萬元。
 - (2) 取代藥品年度藥費：
 - A. 取代藥品比例：首先，建議者假設 etanercept、adalimumab 和 ustekinumab 藥品的市佔率會逐年下降，而 secukinumab 藥品會逐年上升且佔很大之

比例，本報告依 2013 至 2017 年健保資料庫全人口檔，依主次診斷為 ICD-9-CM：696.1 及 etanercept、adalimumab、ustekinumab 及 secukinumab 各藥品使用人數推估未來五年各比較品之市佔率進行驗證，雖然與建議者之假設相近，但在下降及上升幅度有顯著差異，尤其在 secukinumab 藥品逐年上升幅度沒有如建議者假設的高。因此本報告依 2013 至 2017 年健保資料庫全人口檔，依主次診斷為 ICD-9-CM：696.1 及 etanercept、adalimumab、ustekinumab 及 secukinumab 各藥品使用人數推估未來五年各比較品之使用人數，則 secukinumab 藥品於 2016 年才納入健保給付，因此本報告以目標病人數扣除 etanercept、adalimumab、ustekinumab 之使用人數後，即為 secukinumab 藥品可能使用之人數。

另外，建議者假設本品會取代各藥品的比例也逐年不同，本品逐年增加取代 secukinumab 藥品比例，並且逐年降低取代 adalimumab 和 etanercept 和 ustekinumab 藥品比例，並且在未來第五年，本品將幾近取代大部份 secukinumab 藥品，本報告認為建議者此假設與生物製劑療效結果相左，因 Emilie Sbidian 等人[22]於 2017 年所進行的網絡統合分析結果顯示，若以 PASI 90 為療效指標時，ixekizumab 療效最佳，secukinumab 次之，接續分別 brodalumab、本品、certolizumab 及 ustekinumab。因此本品將逐年高比例取代 secukinumab 藥品，非合理之推估。另 secukinumab 藥品價格較高，若以高比例取代進行推估，則會有高估取代藥品年度藥費之虞。另，本品將取代各取代藥品之比例，可能受到醫師用藥習慣及醫院進藥系統...等不確定因素，本報告暫以建議者所假設本品取代各取代藥品之比例進行估算，後續再以敏感度分析呈現「校正各取代藥品取代率」之財務影響結果。

- B. 各取代藥品之估算：本報告認為建議者在各取代藥品之年度用量估算時，假設病患皆在第 1 週第 1 天施打起始劑量第 1 劑，之後皆固定於該週第 1 天施打，則於第 53 週第 1 天施打之劑量也當歸屬當年度，此推估與臨床實際使用狀況相左，則可能高低估第一年度藥費之虞。本報告則依各比較品之仿單用法用量，分成第一年及第二年（續用）之年度藥費，再依 Taltz[®] 醫療科技評估報告[29]中各生物製劑於各年度中為第一年使用及第二年（續用）使用的比例推估未來五年取代藥品年度藥費，則第一年約為 9 億 2 千萬元至第五年 28 億 3 千萬元。

取代品	單價(元)	單位劑量	瓶數	年度藥費(元)	加權後藥費
Etanercept					
第一年	3,558	25mg/ml	128	455,242	
第二年	3,558	25mg/ml	104	370,032	

Adalimumab					
第一年	14,002	40mg/ml	28	392,056	
第二年	14,002	40mg/ml	26	364,052	
Ustekinumab					
第一年	98,741	45mg/0.5ml	5	493,705	
第二年	98,741	45mg/0.5ml	5	493,705	
Secukinumab					
第一年(>60 kg)	19,442	150mg/ml	32	622,144	591,037 ^{註 1}
第一年(>60 kg)	19,442	150mg/ml	26	505,492	
第二年(<60 kg)	19,442	150mg/ml	16	311,072	480,217 ^{註 1}
第二年(<60 kg)	19,442	150mg/ml	13	252,746	

註 1：依建議者所提供 secukinumab 臨床試驗之台灣次族群分析資料及綜合臨床專家意見後，表示可能使用患者>60 kg 及<60 kg 比例，進行加權估算之年度藥費

6. 整體財務影響：假設本品納入健保給付後，原情境之年度藥品總成本第一年約為 37 億 3 千萬元至第五年約 62 億 6 千萬元，新情境之年藥品總成本第一年約 37 億 3 千萬元至第五年約 62 億 9 千萬元，整體財務影響第一年約 300 萬元至第五年 3,400 萬元。
7. 敏感度分析：建議者假設本品取代各取代藥品之比率具有高度的不確定性，因此本報告則依此參數進行敏感度分析，提高本品取代 adalimumab 及 ustekinumab 藥品之比例，降低本品取代 secukinumab 藥品之比例，則未來五年取代藥品之年度藥費第一年約 8 億元至第五年約 27 億 1 千萬元。原情境之年度藥品總成本第一年約為 37 億 3 千萬元至第五年約 62 億 6 千萬元，新情境之年度藥品總成本第一年約 38 億 5 千萬元至第五年約 64 億 1 千萬元，整體財務影響第一年約 1 億 2 千萬元至第五年 1 億 6 千萬元。

綜合上述，本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證，本報告重新估算未來五年本品使用人數第一年約 1,800 人和第五年約 5,700 人，本品年度藥費第一年約 9 億 2 千萬元至第五年 28 億 7 千萬元，假設本品可能會取代 etanercept、adalimumab、ustekinumab 及 secukinumab 藥品之年度藥費，第一年約 9 億 2 千萬元至第五年約 28 億 3 千萬元，整體財務影響第一年約 300 萬元至第五年 3,400 萬元。

建議者假設本品取代各取代藥品之比率具有高度的不確定性，因此本報告則依此參數進行敏感度分析，在本品取代 adalimumab 及 ustekinumab 藥品之比例增加且本品取代 secukinumab 藥品之比例減少的情境下，未來五年取代藥品之年度藥費第一年約 8 億元至第五年約 27 億 1 千萬元，整體財務影響第一年約 1 億 2 千萬元至第五年 1 億 6 千萬元。

雖然 ixekizumab 已於 2018 年 5 月「全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議」決議給付，並於 2018 年 8 月正式納入健保給付，但因其使用情況具有不確定性，本報告暫不納入估算，故在後續推估之取代藥品之年度藥費上將具有不確定性。

七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估報告：

- (1) CADTH：加拿大藥物專家審查委員會（CADTH Canadian Drug Expert Committee，以下簡稱 CDEC）於 2018 年 2 月同意有條件收載本品，給付於「以類似其他生物製劑的給付方式用於治療中至重度斑塊性乾癬」且使用本品治療 16 週後仍無法證明有治療效果，則需停止治療，另外本品的藥物計劃成本是沒有超過給付於中至重度斑塊性乾癬最低成本生物製劑的藥物計劃成本的條件下，才同意給付本品。
- (2) 澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）於 2018 年 7 月 13 日公告一份評估報告中不建議給付本品用於常規治療（conventional therapy）失敗後的重度斑塊性乾癬成人患者。
- (3) NICE 於 2018 年 6 月公告同意將本品做為成人治療斑塊性乾癬的選擇，並且還需符合相關條件：斑塊性乾癬患者的 PASI 等於或大於 10 以上且 DLQI 大於 10，並且對其他系統性治療是沒有反應的，包括 ciclosporin、methotrexate 和光化學療法（psoralen 和 long-wave ultraviolet A radiation，簡稱 PUVA），或者這些選擇是禁忌或不耐受的，並且廠商需同意提供商業協議符合病人用藥可近性方案。除此，NICE 也提出用藥建議，使用本品治療 16 週後如果乾癬沒有充份的反應，應停止使用本品，針對充份反應的定義為（1）從治療開始 PASI 分析減少 75%，或（2）從治療開始，PASI 分數減少 50% 和 DLQI 減少 5 分。
- (4) SMC 於 2018 年 6 月公告一份醫療科技評估報告（SMC No 1340/18），同意收載本品用於適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬之成人患者，其給付規範為限用於經標準系統性治療（包括 cyclosporine、methotrexate 和照光治療）無效、無法耐受或使用上有禁忌者。SMC 主要考量病人可近性方案改善了本品的成本效果。這個建議是取決於病人用藥可近性方案（以下簡稱 PAS）於蘇格蘭 NHS 持續可執行的可能性及其藥價需與目前藥品定價相當或較低的條件下。

2. 本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，但在目標族群

之假設及參數可能造成本品使用人數低估之虞，經調整計算後，推估本品未來五年使用人數第一年約 1,800 人至第五年約 5,700 人，本品年度藥費第一年約 9 億 2 千萬元至第五年 28 億 7 千萬元，本品可能會取代 etanercept、adalimumab、ustekinumab 及 secukinumab 藥品之年度藥費第一年約 9 億 2 千萬元至第五年約 28 億 3 千萬元，整體財務影響第一年約 300 萬元至第五年 3,400 萬元。在本品取代 adalimumab 及 ustekinumab 藥品之比例增加且本品取代 secukinumab 藥品之比例減少的情境下，未來五年取代藥品之年度藥費第一年約 8 億元至第五年約 27 億 1 千萬元，整體財務影響第一年約 1 億 2 千萬元至第五年 1 億 6 千萬元。

參考資料

1. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *Anais brasileiros de dermatologia* 2015; 90(1): 9-20.
2. Global report on psoriasis.
<https://firebasestorage.googleapis.com/v0/b/psoat-4480b/o/old%2Ffile-160416224510.pdf?alt=media&token=60a604c0-724c-4b68-9b8e-45c3bcc47d30>.
Accessed 2018, May 30.
3. 乾癬治療共識 Consensus Statement on Management of Psoriasis.
[http://www.derma.org.tw/CKEdit/upload/files/Final%20TW%20PsO%20consensus%20booklet\(B5\)-layout-4r\(final\).pdf](http://www.derma.org.tw/CKEdit/upload/files/Final%20TW%20PsO%20consensus%20booklet(B5)-layout-4r(final).pdf). Accessed May 30, 2018.
4. 看對醫師癬中求勝.
<https://firebasestorage.googleapis.com/v0/b/psoat-4480b/o/share%2Ffile-141006161538.pdf?alt=media>. Accessed May 30, 2018.
5. Mysore V. Targeted phototherapy. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2009; 75(2): 119-125.
6. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 58(5): 826-850.
7. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 65(1): 137-174.
8. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *The British journal of dermatology* 2017; 177(3): 628-636.
9. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults.
<http://www.sign.ac.uk/assets/sign121.pdf>. Accessed May 30, 2018.
10. 衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢。
[https://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S/cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24\)/H0001.aspx](https://www.fda.gov.tw/MLMS/(S/cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24)/H0001.aspx).
Accessed May 31, 2018.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC. Accessed May 31, 2018.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guselkumab.
<https://www.cadth.ca/guselkumab>. Accessed May 21, 2018.
13. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guselkumab: Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled syringe; Tremfya® .
<http://search.health.gov.au/s/search.html?query=Guselkumab&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed July 18, 2018.
14. Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta521>. Accessed June 19, 2018.
15. Scottish Medicine Consortium. guselkumab (Tremfya).
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3473/guselkumab-tremfya-final-ma-y-2018-amended-060618-for-website.pdf>. Accessed June 12, 2018.
16. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the

- continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76(3): 405-417.
17. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *The British journal of dermatology* 2018; 178(1): 114-123.
 18. Papp KA, Blauvelt A, Kimball AB, et al. Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2018.
 19. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76(3): 418-431.
 20. Langley RG, Tsai TF, Han C, et al. Guselkumab therapy improves patient-reported signs, symptoms and health-related quality of life of patients with moderate-severe psoriasis with inadequate response to ustekinumab: Results from phase III NAVIGATE study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76(6): AB150.
 21. Gordon KB, Armstrong AW, Han C, et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab versus adalimumab: Results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2018.
 22. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 12: Cd011535.
 23. 衛生福利部. 中華民國 104 年全民健康保險醫療統計年報. <https://www.mohw.gov.tw/dl-16333-e123ec54-7f0d-4db8-bba0-8d313c11a905.html>. Published 2016. Accessed June 15, 2018.
 24. Chang Y-T, Chen T-J, Liu P-C, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta dermato-venereologica* 2009; 89(3): 262-266.
 25. Tsai T-F, Wang T-S, Hung S-T, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2011; 63(1): 40-46.
 26. Wang T-S, Hsieh C-F, Tsai T-F. Epidemiology of psoriatic disease and current treatment patterns from 2003 to 2013: a nationwide, population-based observational study in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2016; 84(3): 340-345.
 27. Chen K-C, Hung S-T, Yang C-WW, Tsai T-F, Tang C-H. The economic burden of psoriatic diseases in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2014; 75(3): 183-189.
 28. 財團法人醫藥品查驗中心. 可善挺注射液劑/凍晶乾粉注射劑 150 毫克/毫升 (Cosentyx®) 醫療科技評估報告. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvT2xk>

RmlsZS9OaGlQdWJXZWIvcmVzb3VyY2UvV2ViZGF0YS8zMTA0Ml8xX%2biojuirluahiDjfQ29zZW50eXggSFRBLnBkZg%3d%3d&n=MzEwNDJfMV%2foqI7oq5bmoYgyX0Nvc2VudHI4IEhUQS5wZGY%3d&ico%20=.pdf. Accessed June 15, 2018.

29. 財團法人醫藥品查驗中心. 達癬治注射劑(Taltz®)醫療科技評估報告. 衛生福利部中央健康保險署.

<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yNTUwMi8wOF%2foqI7oq5bmoYjnrKw45qGIX3RhbHR6lGluamVjdGlvbuiplS8sOWgseWRii5wZGY%3d&n=MDhf6KiO6KuW5qGI56ysOOahiF9UYWx0eiBpbmplY3Rpb27oqZXkvLDloLHlkYoucGRm&ico%20=>.pdf. Accessed July 31, 2018.

附錄

附錄一

Tremfya 建議給付規定(新增如底線標示)

8.2.4.6.Etanercept (如Enbrel) ; adalimumab (如Humira) ; ustekinumab (如Stelara) 、 secukinumab (如Cosentyx) 、 guselkumab (如Tremfya) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1、○○○/○/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，或已附件 15.1 Tremfya 建議健保給付規定

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 $\leq 60\text{kg}$ ，投予150 mg的劑量) 且於12週時，須先行評估，至少有PASI25療效。

(7) Guselkumab初次及4週後投予100mg，之後則為每8週100mg，且於12週時，需先行評估，至少有PASI25療效。(000/0/1)

(8) 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。

(9) 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、ustekinumab、secukinumab、guselkumab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、guselkumab療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1、105/9/1、000/0/1)

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患者。

(3) 未經完整治療之結核病的患者(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)附件 15.1

Tremfya 建議健保給付規定者。

(5) 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)的患者。

(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：

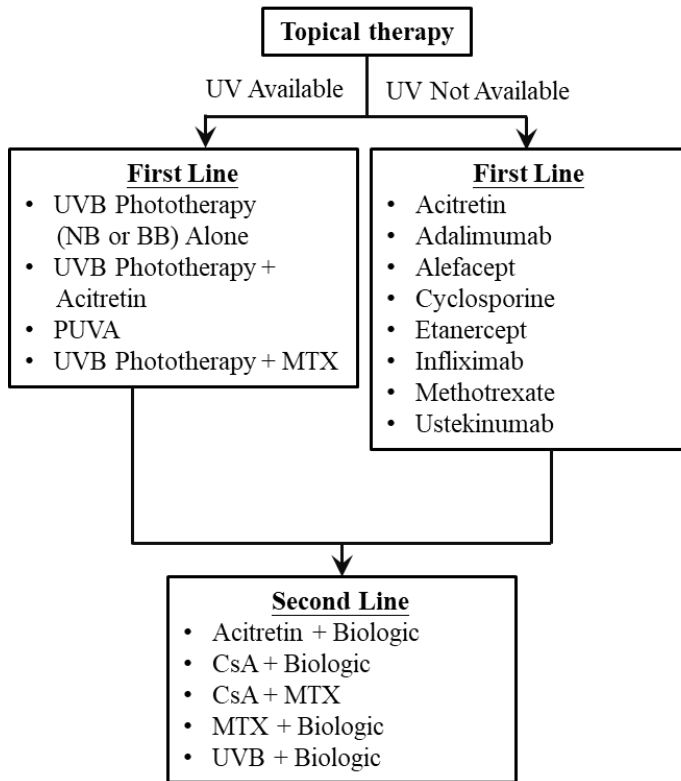
(1) 不良事件，包括：

- 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)
- ◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用Etanercept/ Adalimumab / Ustekinumab/ Secukinumab/ Guselkumab申請表(○○○/○/1)
 - ◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬（慢性紅皮症乾癬部分）使用Etanercept/ Adalimumab/ Ustekinumab/ Secukinumab/ Guselkumab申請表(○○○/○/1)
 - ◎附表二十四之三：乾癬面積暨嚴重度指數【Psoriasis Area Severity Index (PASI)】

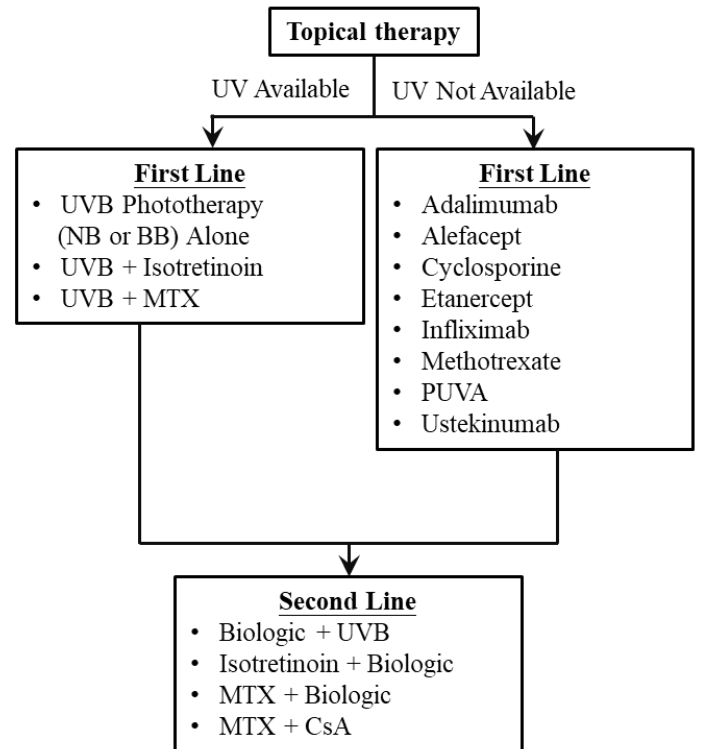
附錄圖一

美國皮膚科醫學會 2011 年公告的乾癬指引治療流程圖

男性成年慢性乾癬病人(>5%BSA)



女性育齡婦女慢性乾癬病人(>5%BSA)



縮寫 BB=Broadband; CsA=cyclosporine ; MTX=methotrexate ; NB=narrowband ; PUVA=psoralen plus ultraviolet A ; UV= ultraviolet.

附錄表一 2017 年英國皮膚科醫師學會(British Association of Dermatologists)成人
乾癬生物製劑治療指引

	Adalimumab (Humira)*	Ixekizumab (Taltz)*	Secukinumab (Cosentyx)‡	Etanercept (Enbrel, Benpali)*	Infliximab (Remicade、 Inflectra及 Remsima)*	Ustekinumab (Stelara)*
適應症	適合接受全身性治療或光療法的中度至重度斑塊性乾癬成人病人。			對於全身性療法，包括ciclosporin、methotrexate或PUVA無治療反應或具禁忌症/不耐受之中度至重度斑塊性乾癬病人。		

縮寫 PUVA= psoralen and long-wave ultraviolet radiation。

註*NICE 符合條件為：嚴重(PASI 大於等於 10 且 DLQI>10)且對於標準全身性治療如 ciclosporin、methotrexate 或 PUVA 治療無反應或對於這些藥物具禁忌症或不耐受；‡NICE 符合條件為：非常嚴重(PASI 大於等於 20 且 DLQI 大於等於 18)且對於標準全身性治療如 ciclosporin、methotrexate 或 PUVA 治療無反應或對於這些藥物具禁忌症或不耐受。

附錄二 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents

8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators

8.2.1. Cyclosporin (如 Sandimmun)：(86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1) 限

1. 器官移植抗排斥藥物。
2. 嚴重乾癬引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。
3. 自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。
4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
5. 標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
6. 以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群【經活體檢視 (biopsy) 主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症】，經細胞穩定劑 (cytostatics) 治療無效且腎功能指數在正常值 50% 以上之病人。
7. 若經病人使用 cyclosporin 後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少 40% 時，即認定為 cyclosporin 治療無效，應予以停用 cyclosporin。
8. 使用於後天型嚴重再生不良性貧血。惟限使用「Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg」及「Sandimmun Neoral Oral Solution 100mg/mL」。(101/10/1)

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、ustekinumab、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患者。
 - (3) 未經完整治療之結核病的患者（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)的患者。
 - (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)

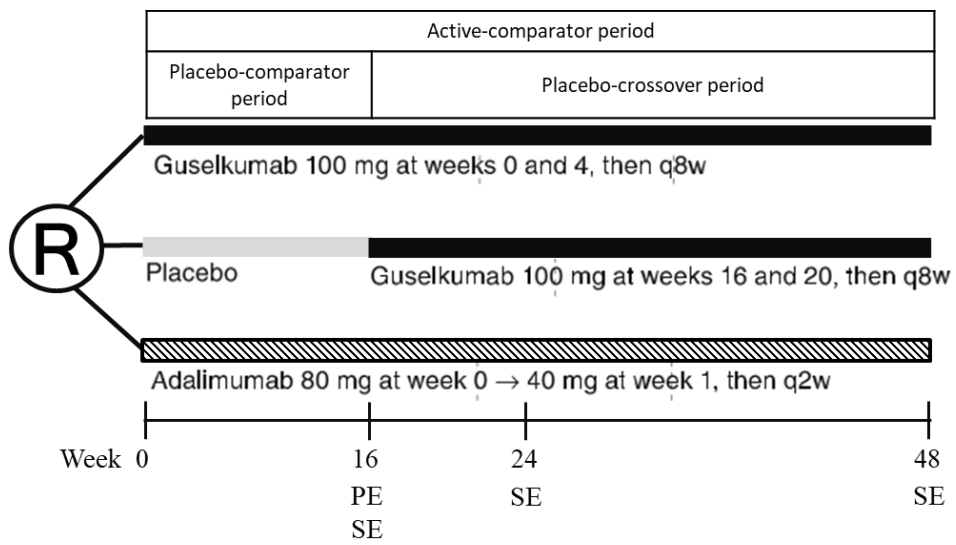
附錄表二 療效評估文獻收尋紀錄

PubMed		
#	Search Details	Results
1	("guselkumab"[Supplementary Concept] OR "guselkumab"[All Fields]) AND ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields])	65
Cochrane (Trials)		
1	guselkumab, psoriasis	28
Embase		
1	guselkumab, psoriasis' OR (guselkumab, AND ('psoriasis'/exp OR psoriasis))	216
2	#1 AND 'psoriasis'/de AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial (topic)'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de	72

附錄表三 經濟效評估文獻收尋紀錄

資料庫	編號	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
PubMed	#1	6/20	((plaque psoriasis[Title/Abstract]) AND guselikumab[Title/Abstract]) AND cost-effectiveness analysis[Title/Abstract]	0
	#2	6/20	(plaque psoriasis[Title/Abstract]) AND guselikumab[Title/Abstract]	0
Embase	#1	6/20	(plaque psoriasis[Title/Abstract]) AND guselikumab[Title/Abstract]	0
Cochrane library	#1	6/20	'plaque psoriasis and guseikumab in Title, Abstract, Keywords '	0
CDR	#1	6/20	((plaque psoriasis):TI AND (guseikumab):TI) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS)) IN NHSEED, HTA	0
Airiti Library	#1	6/20	輸入字串:(plaque psoriasis) = 所有欄位 AND (guseikumab) = 篇名.關鍵字.摘要	0

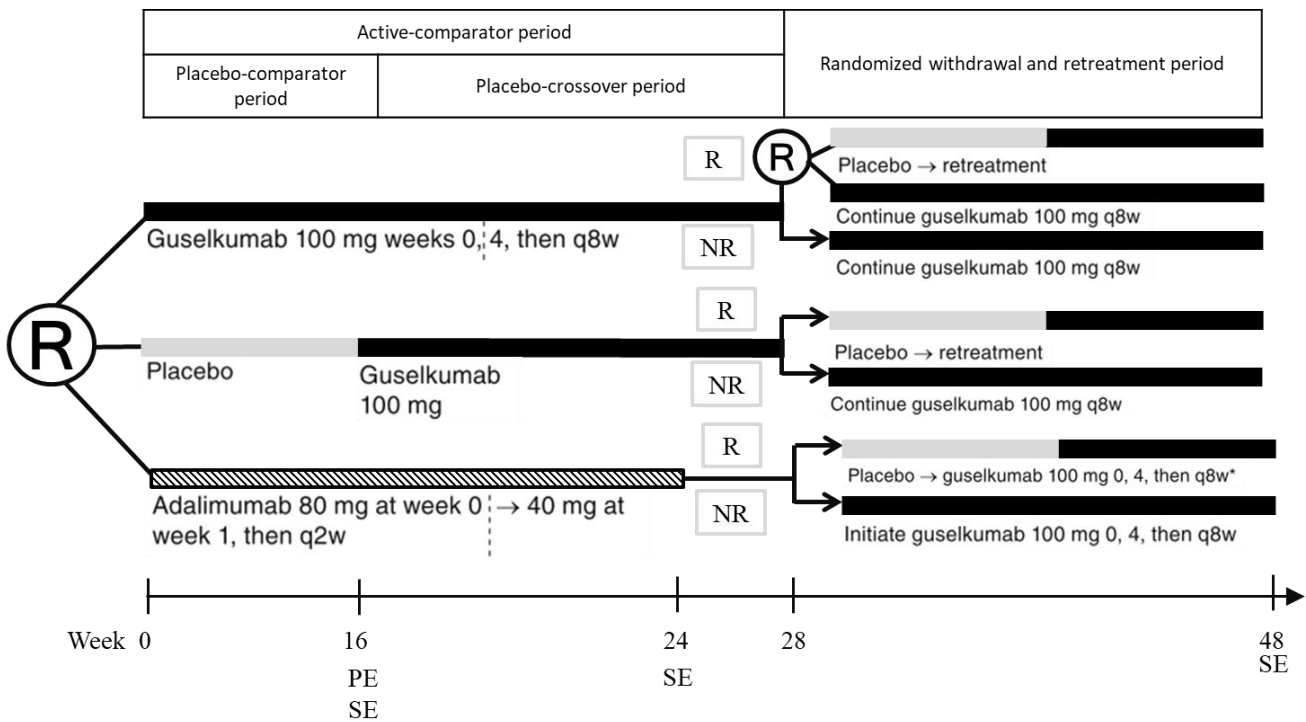
附錄圖二 VOYAGE 1 試驗流程圖



Ⓡ = Randomization PE = Primary endpoint SE = Secondary endpoint

q2w = every 2 weeks q8w = every 8 weeks

附錄圖三 VOYAGE 2 試驗流程圖



Ⓜ = Randomization PE = Primary endpoint SE = Secondary endpoint

q2w = every 2 weeks q8w = every 8 weeks

Responders Ⓜ = 90% or greater improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI 90)

Nonresponders Ⓜ = < PASI 90 response

註*Patients initiated guselkumab upon loss of 50% or greater of week-28 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response.

附錄圖四 NAVIGATE 試驗流程圖

