

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Tremfya Solution for Injection 100mg/mL

學名：Guselkumab 100 mg/mL

事由：含 guselkumab 成分藥品 Tremfya (以下簡稱本品)已自民國 108 年 3 月納入健保收載，給付適應症主為「乾癬」。今嬌生股份有限公司(以下簡稱建議者)提出申請，建議本品擴增健保給付用於「乾癬性關節炎」及「掌蹠膿皰症」(建議給付條件詳如附錄一及附錄二)，故衛生福利部中央健康保險署於民國 109 年 10 月函請財團法人醫藥品查驗中心進行醫療科技評估。

完成時間：民國 111 年 06 月 01 日

評估結論

一、乾癬性關節炎

(一)國際治療指引建議

參考美國風濕病學會/國家乾癬基金會(107 年發表)與歐洲抗風濕病聯盟(108 年更新)所發表的指引，兩份指引建議內容相差不遠，主要差別為患有周邊關節炎且對至少 1 種傳統 DMARD 反應不佳而考慮使用 bDMARD 之選擇，歐洲抗風濕病聯盟近期更新後，原本建議優先使用 TNF 抑制劑，更新建議為不區分 TNF、IL-17 與 IL-12/23 抑制劑之間的使用順序。

(二)主要醫療科技評估組織之給付建議

截至民國 109 年 11 月 2 日止，查無相關評估報告；其中澳洲 PBAC 已於 109 年 11 月 4 日召開的會議中，針對 guselkumab 用於乾癬性關節炎進行審議，目前可查知資訊為會議決議基於相對於最便宜生物製劑的最小成本分析結果，建議給付 guselkumab 用於對 methotrexate 及對 sulfasalazine 或 leflunomide 治療無適當反應的嚴重乾癬性關節炎成年病人。

(三)財務影響評估

1. 建議者認為本品在乾癬性周邊關節炎會取代 ustekinumab 以及 ixekizumab，在乾癬性脊椎病變會取代 ixekizumab，並參考 105 年的健保資料庫研究數據、市調資料、專家意見及自行預估之市占率等，推估未來五年本品於乾癬性周邊關節炎及乾癬性脊椎病變之合計使用人數約為第一年 100 人至第五年 320 人，合計年度藥費約為第一年 3,600 萬元至第五年 1 億元，扣除取代藥費之財務影響約為第一年 810 萬元至第五年 1,200 萬元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1) 取代藥品的設定：建議者預期本品在乾癬性脊椎病變部分僅會取代 ixekizumab，而本報告認為目前於乾癬性脊椎病變所給付的生物製劑並沒有另外設限後線治療藥品，因此建議者假設本品僅會取代 ixekizumab 並不合理；本報告認為本品在乾癬性脊椎病變將可能主要取代同為 IL-抑制劑的 secukinumab 以及 ixekizumab。
- (2) 病人數的推估：因近期生物製劑使用成長顯著，故建議者所參考之 105 年健保資料庫研究資料可能無法有效呈現近期生物製劑的市場；另外，建議者所參考的市調資料及專家意見亦具有不確定性，例如建議者推估乾癬性周邊關節炎病人約有 8.8% 使用後線治療，但本報告實際分析健保資料庫卻顯示約有 16% 使用後線治療藥品。
3. 本報告重新利用 106 年至 108 年之健保資料庫分析具乾癬性關節炎診斷且有使用生物製劑的病人數，並調整本品於乾癬性脊椎病變的取代藥品後，推估未來五年本品於乾癬性周邊關節炎及乾癬性脊椎病變之合計使用人數約為第一年 180 人至第五年 440 人，合計年度藥費約為第一年 6,900 萬元至第五年 1.4 億元，扣除取代藥費之財務影響約為第一年 1,800 萬元至第五年 2,100 萬元。

二、掌蹠膿皰症

(一) 參考品

本品為我國第一個取得掌蹠膿皰症許可適應症的藥品，經查詢文獻與諮詢臨床專家後，本報告認為本品用於掌蹠膿皰症無合適參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至民國 109 年 11 月 2 日止，查無相關評估報告。

(三) 相對療效與安全性

有關 guselkumab 用於掌蹠膿皰症的相對療效及安全性，本報告尋獲 1 項第三期、雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗，其納入年齡 ≥ 20 歲、經傳統治療^a 達 24 週(含)以上仍反應不佳、於篩選時 PPPASI ≥ 12 且 PPPASI 膿皰或囊泡之細項分數 ≥ 2 的掌蹠膿皰症日本成年病人，採用 1:1:1 隨機分派至 guselkumab 100 mg、guselkumab 200 mg 與安慰劑組別，試驗期間為期 60 週^b，主要療效指標為 PPPASI 從基準值至第 16 周的變化；摘述與我國許可劑量相符組別的比较結果如後。

- (1) 共納入 159 位病人，近八成為女性，23.3% 病人曾使用過至少 1 種非生物製劑全

^a 傳統治療包括局部類固醇或維生素 D3 衍生物、光照治療或全身性 A 酸。

^b 安慰劑組之後將再次接受隨機分派(1:1)，自第 16 週開始使用 guselkumab 100 毫克或 200 毫克(於第 16、20 週及後續每 8 週投予，直至第 60 週)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

身性療法(包括 PUVA、methotrexate、cyclosporine 或 etretinate)，1.9%病人曾使用過生物製劑(包括 etanercept 或 adalimumab)。各組病人基期特性相當，除 PPPASI ≥ 40 分比例於安慰劑組較高(20.8% vs guselkumab 100 mg 組 14.8%)。

- (2) 在第 16 週時，guselkumab 100 mg 組與安慰劑相比顯著改善 PPPASI 及 PPSI 分數，並有顯著較高的比例達到 PPPASI-50，詳如內文表三及表四整理。

(第 16 週)	本品 100 mg (54 人)	安慰劑 (53 人)	兩組差值 (95% CI)	P 值
PPPASI 改變量(LSM)	-15.3	-7.6	-7.7 (-11.00 to -4.38)	<0.001
PPSI 改變量(LSM)	-4.0	-2.0	-2.0 (-2.96 to -0.95)	<0.001
達 PPPASI-50 比例	57.4%*	34.0%	-	0.02

* 於第 24 及 52 週時，本品 100 mg 組達 PPPASI-50 比例分別為 79.6%及 83.3%。

(四)財務影響評估

1. 建議者參考相關研究及自行預估之市占率，推估本品擴增給付於中至重度掌蹠膿皰症後，未來五年使用人數約為第一年 10 人至第五年 30 人，並推估用藥第二年約有 83.3%符合續用條件，以仿單建議用法用量，預估本品年度藥費(同財務影響)約為第一年 680 萬元至第五年 1,500 萬元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為：
 - (1) 病人數的推估：有關掌蹠膿皰症病人占乾癬病人的比例推估，建議者引用了 2 篇不同年代的研究，本報告認為推估結果具有不確定性。另外，建議者在生物製劑使用比例的推估上，僅考慮使用 acitretin 治療無效的比例，未依建議給付規定完整考量至少使用過 acitretin、methotrexate 以及 cyclosporin 中至少兩種治療無效的比例。
 - (2) 分析架構考慮不完整：因同時具乾癬或活動性乾癬性關節炎之掌蹠膿皰症者，目前可能已在使用健保給付之生物製劑，此族群將不會因本品擴增給付而增加健保藥費支出，但建議者未將此納入考量。
3. 本報告重新利用 106 年至 108 年健保資料庫分析具掌蹠膿皰症診斷的病人數，並扣除同時具乾癬或活動性乾癬性關節炎的人數，以及參考建議者設定之中重度比例及市占率等，推估未來五年本品用於掌蹠膿皰症之病人數約為第一年 30 人至第五年 80 人，年度藥費(同財務影響)約為第一年 1,600 萬元至第五年 4,000 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 110 年 9 月藥品專家諮詢會議討論結果及更新的藥品價格，進行財務影響推估。另外考量近期已有其他藥品給付用於乾癬治療，故本報告另利用近期健保申報資料更新本品降價後帶來的節省效果。

本報告推估本品擴增給付於活動性乾癬性關節炎之使用人數約為第一年 180 人至第五年 440 人、藥費約為第一年 0.64 億元至第五年 1.34 億元，本品擴增給付於掌蹠膿皰症之使用人數約為第一年 30 人至第五年 80 人、藥費約為第一年 1,470 萬元至第五年 3,660 萬元；而進一步考量取代藥費及本品降價後的節省效果，預計本案整體財務影響約為第一年 70 萬元至第五年 2,080 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品自 2019 年 3 月收載為健保用藥品項，現行給付適應症為「乾癬」。此次建議者建議本案藥品(guselkumab)擴增健保給付用於「乾癬性關節炎」及「掌蹠膿皰症」，建議修訂之給付條件內容分別詳如附錄一及附錄二。

查驗中心於 2020 年 10 月接獲健保署委託進行醫療科技評估，基於查驗中心前於 2018 年 8 月曾就本案藥品用於乾癬完成醫療科技評估報告，並考量健保現已給付多項藥品用於「乾癬性關節炎」，且建議者預估本案藥品擴增給付用於「掌蹠膿皰症」之財務影響未逾五千萬，故本報告以補充報告格式，重點呈現本案相關之相對療效及財務影響評估意見，以供健保相關審議會參考。

二、療效評估

(一) 乾癬性關節炎(Psoriatic Arthritis, PsA)

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) CADTH/pCODR (加拿大)^a

截至 2020 年 11 月 2 日止，於加拿大 CADTH 網站搜尋 guselkumab 相關資料，獲得 1 份 guselkumab 用於「斑塊性乾癬」之評估報告[1]，尚查無「乾癬性關節炎」相關報告。

(2) PBAC (澳洲)^b

截至 2020 年 11 月 2 日止，於澳洲 PBAC 網站搜尋 guselkumab 相關資料，獲得 1 份 guselkumab (預充填針筒)用於「斑塊性乾癬」與 1 份針對新包裝(預充填注射筆)之評估報告[2, 3]，尚查無「乾癬性關節炎」相關報告。

後於 2020 年 1 月 22 日再次進行搜尋，查知澳洲 PBAC 已於 2020 年 11 月 4 日召開的會議進行審議^c，會議決議基於相對於最便宜生物製劑的最小成本分析結果，建議給付 guselkumab 用於對 methotrexate 及對 sulfasalazine 或 leflunomide 治療無適當反應的嚴重乾癬性關節炎成年病人；惟尚查無該次會議之公開摘要文件(Public Summary Document)。

^a 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。

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

^c 參考資料來源：<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/168.html>。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(3) NICE (英國)^d

截至 2020 年 11 月 2 日止，於英國 NICE 網站搜尋 guselkumab 相關資料，獲得 1 份 guselkumab 用於「乾癱性關節炎」之未完成評估報告[4]；評估時程受到 COVID-19 影響且此提案未被定義為 therapeutically critical，故提案被暫緩審查，此提案所擬定的 PICO 如後表。

Intervention(s)	Guselkumab 單獨使用或與傳統疾病修飾抗風濕藥物 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 合併使用
Population(s)	患有活動性乾癱性關節炎的成人，且其對先前的傳統 DMARD 或生物性 DMARD 治療反應不佳或不耐受，或對 DMARD 治療有禁忌症
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> • 先前只接受過 1 種傳統 DMARD 的族群 <ul style="list-style-type: none"> • 傳統 DMARD • 至少對 2 種 DMARD 治療反應不佳的族群： <ul style="list-style-type: none"> • 生物性 DMARD (有或沒有與 methotrexate 併用，包含 etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, ixekizumab 與 secukinumab) • Apremilast • Tofacitinib • 對傳統 DMARD 與 1 種(含)以上 TNF-alpha 抑制劑治療反應不佳的族群： <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab • Secukinumab • Certolizumab pegol • Tofacitinib • Ixekizumab • Best supportive care • 對 TNF-alpha 抑制劑有禁忌症或不耐受的族群： <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab • Secukinumab • Ixekizumab • Tofacitinib • Best supportive care
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • 疾病活動度 • 功能能力 (functional capacity) • 疾病進展 • 關節周圍疾病 (如 enthesitis、tendonitis、dactylitis) • 中軸疾病治療結果 (axial outcomes) • 死亡 • 治療的不良反應 • 健康相關的生活品質

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

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 治療指引

本報告分別參考美國風濕病學會/國家乾癬基金會與歐洲抗風濕病聯盟所發表的指引，兩部指引建議內容相差不遠，主要差別為患有周邊關節炎且對至少 1 種傳統 DMARD 反應不佳而考慮使用 bDMARD 之治療選擇，歐洲抗風濕病聯盟近期更新後，原本建議優先使用 TNF 抑制劑，更新建議為不區分 TNF、IL-17 與 IL-12/23 抑制劑之間的使用順序。

(1) 美國風濕病學會/國家乾癬基金會(American College of Rheumatology / National Psoriasis Foundation)

美國風濕病學會/國家乾癬基金會於 2018 年發表乾癬性關節炎之治療指引[5]，對於不同情境的 PSA 病人給予建議(包含是否接受過治療、接受過何種藥物[口服小分子藥物或生物製劑、單獨治療或合併治療]等)，大部分情況首選治療為 TNF 抑制劑，若已接受 TNF 抑制劑後仍呈現活動性 PSA，則建議轉換至另一種 TNF 抑制劑，而非轉換至不同種類的生物製劑(IL-17 或 IL-12/23 抑制劑)，詳細建議內容與證據等級如表一。

表一、美國風濕病學會/國家乾癬基金會發表之乾癬性關節炎治療指引

建議內容 (無特殊考量)	證據等級
未曾接受過任何治療之活動性 PSA 成人	
1. 使用 TNF 抑制劑優於 OSM	低
2. 使用 TNF 抑制劑優於 IL-17 抑制劑、IL-12/23 抑制劑	非常低
3. 使用 OSM 抑制劑優於 IL-17 抑制劑、IL-12/23 抑制劑、NSAIDs	非常低
4. 使用 IL-17 抑制劑優於 IL-12/23 抑制劑	非常低
已接受一項 OSM 治療後，仍呈現活動性 PSA 之成人	
1. 轉換至 TNF 抑制劑優於不同的 OSM、IL-17 抑制劑、IL-12/23 抑制劑	中
2. 轉換至 TNF 抑制劑優於 abatacept、tofacitinib	低
3. 轉換至 IL-17 抑制劑優於不同的 OSM	低
4. 轉換至 IL-17 抑制劑優於 IL-12/23 抑制劑	中
5. 轉換至 IL-17 抑制劑優於 abatacept、tofacitinib	低
6. 轉換至 IL-12/23 抑制劑優於不同的 OSM、abatacept、tofacitinib	低
7. 加上 apremilast 合併治療優於轉換至 apremilast	低
8. 轉換至另一個 OSM 優於加上另一個 OSM 合併治療	低
9. 轉換至 TNF 抑制劑優於 MTX 與 TNF 抑制劑合併治療	低
10. 轉換至 IL-17 抑制劑優於 MTX 與 IL-17 抑制劑合併治療	非常低
11. 轉換至 IL-12/23 抑制劑優於 MTX 與 IL-12/23 抑制劑合併治療	非常低

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

已接受單獨一種 TNF 抑制劑後，仍呈現活動性 PSA 之成人	
1. 轉換至不同的 TNF 抑制劑優於轉換至 IL-17 抑制劑、IL-12/23 抑制劑、abatacept、tofacitinib	低
2. 轉換至不同的 TNF 抑制劑優於加上 MTX 與現有 TNF 抑制劑合併治療	非常低
3. 轉換至 IL-17 抑制劑優於 IL-12/23 抑制劑、abatacept、tofacitinib	低
4. 轉換至 IL-12/23 抑制劑優於 abatacept、tofacitinib	低
已接受一種 TNF 抑制劑與 MTX 合併治療後，仍呈現活動性 PSA 之成人	
1. 轉換至不同的 TNF (IL-17 或 L-12/23) 抑制劑加上 MTX 優於轉換至不同的單獨 TNF (IL-17 或 L-12/23) 抑制劑單獨使用	非常低
已接受一種 IL-17 抑制劑後，仍呈現活動性 PSA 之成人	
1. 轉換至 TNF 抑制劑優於轉換至 IL-12/23 抑制劑、不同的 IL-17 抑制劑、加上 MTX。	非常低
2. 轉換至 IL-12/23 抑制劑優於不同的 IL-17 抑制劑、加上 MTX	非常低
已接受一種 IL-12/23 抑制劑後，仍呈現活動性 PSA 之成人	
1. 轉換至 TNF 抑制劑優於轉換至 IL-17 抑制劑、加上 MTX	非常低
2. 轉換至 IL-17 抑制劑優於加上 MTX	非常低
已接受 NSAIDs 治療，仍有活動性 PSA 且有乾癱性脊椎炎/中軸疾病	
1. 轉換至 TNF 抑制劑優於 IL-17 抑制劑、IL-12/23 抑制劑	非常低
2. 轉換至 IL-17 抑制劑優於 IL-12/23 抑制劑	非常低
沒有使用過 OSM 與生物製劑治療的活動性 PSA 且有顯著的著骨點炎(enthesis)之成人	
1. 起始使用口服 NSAIDs 優於 OSM	非常低
2. 起始使用 TNF 抑制劑優於 OSM	非常低
3. 起始使用 tofacitinib 優於 OSM	非常低
已接受 OSM 治療後，仍呈現活動性 PSA 且有顯著的著骨點炎之成人	
1. 轉換至 TNF 抑制劑優於 IL-17 抑制劑、IL-12/23 抑制劑、另一個 OSM	低
2. 轉換至 IL-17 抑制劑優於 IL-12/23 抑制劑、另一個 OSM	低
3. 轉換至 IL-12/23 抑制劑優於另一個 OSM	低
沒有使用過 OSM 與生物製劑治療的活動性 PSA 伴隨活動性 IBD 之成人	
1. 起始使用單株抗體 TNF 抑制劑優於 OSM	非常低
已接受 OSM 治療後，仍呈現活動性 PSA 伴隨活動性 IBD 之成人	
1. 起始使用單株抗體 TNF 抑制劑優於 TNF 抑制劑可溶性受體(etanercept)	中
2. 轉換至單株抗體 TNF 抑制劑優於 IL-17 抑制劑	中
3. 轉換至單株抗體 TNF 抑制劑優於 IL-12/23 抑制劑	非常低
4. 轉換至 IL-12/23 抑制劑優於 IL-17 抑制劑	中

PSA, psoriatic arthritis; OSM, oral small molecules (methotrexate (MTX), sulfasalazine, leflunomide, cyclosporine, or apremilast); TNF, tumour necrosis factor; IL, interleukin; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; IBD, inflammatory bowel disease

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 歐洲抗風濕病聯盟(European League Against Rheumatism, EULAR)

EULAR 於 2012 年發表乾癱性關節炎藥物治療建議，並於 2015 年以及 2019 年更新建議[6]，同樣將藥物治療準則分為 Phase I (NSAIDs 或局部糖皮質素)、Phase II (csDMARD)、Phase III (bDMARD)與 Phase IV (bDMARD 之間的轉換)，2019 年更新的建議內容則如表二。

表二、歐洲抗風濕病聯盟乾癱性關節炎藥物治療更新建議內容

建議內容	文獻等級/ 建議等級
1. 透過定期監測與適當的治療調整，治療應達到緩解或降低疾病活動度的目標。	1b/A
2. NSAIDs 可用於緩解肌肉骨骼表徵與症狀。	1b/A
3. 局部糖皮質注射應被考慮當作輔助療法用於乾癱性關節炎*；系統性糖皮質素可能以最低有效劑量謹慎使用 [†] 。	3b*/4 [†] /C
4. 患有多發性關節炎的病人，應立即開始使用 csDMARD*，有相關皮膚侵犯的病人優先使用 methotrexate [†] 。	1b*/5 [†] /B
5. 患有單關節炎或寡關節炎的病人，尤其是有較差的預後因子(例如結構損傷、高紅血球沉降率/C-反應蛋白、乳腺炎或指甲侵犯)，應考慮使用 csDMARD。	4/C
6. 患有周邊關節炎且對至少 1 種 csDMARD 反應不佳，應考慮開始合併使用 bDMARD；當有相關皮膚侵犯的病人可能優先使用 IL-17 抑制劑或 IL-12/23 抑制劑。	1b/B
<ul style="list-style-type: none"> • 2015 年版本對此建議是先使用 TNF 抑制劑(與其他 bDMARD 相比)，目前此建議更新為不區分 TNF、IL-17 與 IL-12/23 抑制劑之間的使用順序。 • 工作小組有注意到最近針對 IL-23-p19 subunit (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab)的研究似乎令人鼓舞，此標的路徑用於乾癱顯示優異的療效。 	
7. 患有周邊關節炎且對至少 1 種 csDMARD 與至少 1 種 bDMARD 反應不佳，或當使用 bDMARD 不適當時，可能考慮使用 JAK 抑制劑。	1b/B
8. 患有輕微疾病的病人*，對至少 1 種 csDMARD 反應不佳 [†] ，且對使用 bDMARD 或 JAK 抑制劑不適當時*，可能考慮使用 PDE4 抑制劑。	5*/1b [†] /B
9. 患有明確的(unequivocal)接骨點炎(enthesis)，且對 NSAIDs 或局部糖皮質素注射反應不佳，應考慮合併使用 bDMARD。	1b/B
<ul style="list-style-type: none"> • 2015 年版本對此建議是先使用 TNF 抑制劑(與其他 bDMARD 相比)，目前認為所有 bDMARD 用於 enthesitis 有相似的療效。 	
10. 患有顯著中軸(axial)侵犯之病人，且對 NSAIDs 反應不佳，應考慮合併使用 bDMARD (根據目前的做法是 TNF 抑制劑)；當有相關皮膚侵犯的病人	1b/B

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

可能優先使用 IL-17 抑制劑。	
<ul style="list-style-type: none"> 若同時伴隨發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)或葡萄膜炎(uveitis)，則優先使用(單株抗體)TNF 抑制劑。 	
11. 對於 bDMARD 反應不佳或不耐受的病人，應考慮轉換至另 1 種 bDMARD 或 tsDMARD (尤其是 JAK 抑制劑)*，包含同種類間的轉換 [†] 。	1b*/4 [†] /C
<ul style="list-style-type: none"> 在同種類 bDMARD 之間轉換是可行的選擇；同種類 bDMARD 發生第二次失敗後，轉換種類是合乎邏輯的(專家意見)。 	
12. 對於持續緩解的病人，可能考慮謹慎減量 DMARDs	4/C

csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDE4, phosphodiesterase-4; TNF, tumour necrosis factor ; tsDMARDs, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

csDMARDs 包含 methotrexate、sulfasalazine 與 leflunomide; bDMARDs 包含 TNF 抑制劑、IL-17 抑制劑與 IL-12/23 抑制劑，tsDMARD 包含 JAK 抑制劑與 PDE4 抑制劑。

(二) 掌蹠膿皰症 (Palmoplantar Pustulosis, PPP)

1. 疾病介紹

(1) 簡介[7]

掌蹠膿皰症是一種慢性發炎疾病，其特徵為手掌和腳掌長有無菌膿皰，並隨時間反覆破裂，黃褐色的膿皰殘留、紅斑、鱗屑與裂痕是常見的表徵，PPP 也被稱為「pustulosis palmoplantaris」與「pustulosis palmaris et plantaris」。PPP 的分類是有爭議的，有些專家認為 PPP 是乾癬的一種，但其他專家則認為 PPP 是一種單獨的疾病。

(2) 流行病學[7]

PPP 的流行病學資料有限，日本國家資料庫於 2010 年至 2011 年之間收集的醫療給付資料中發現，PPP 的盛行率為 0.12%，其中 8.5% 共同診斷為乾癬。

PPP 通常好發於中年人，在一項包含 39 名 PPP 病人的回溯型研究中，病人平均發病年齡為 48 歲；在日本全國性的研究中，PPP 盛行率最高的年齡層為 50 至 69 歲，且女性比男性更常發生。

(3) 病因[7]

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

A. 病理機轉

- (a) 末端汗管(acrosyringium)似乎是囊泡/膿疱形成與發炎的主要部位，出汗異常可能導致囊泡與膿疱的形成。
- (b) 破壞末端汗管的發炎過程涉及淋巴細胞、嗜中性球細胞、嗜酸性球細胞與肥大細胞。
- (c) 在 PPP 皮膚的汗管周圍發現許多的 Langerhans 細胞，表明可能有抗原驅動(antigen-driven)的過程。
- (d) 特定的趨化因子(chemotactic factors)可能有助於 PPP 發炎過程的發展與傳播，PPP 組織中偵測到 interleukin (IL)-8 與 IL-17 表現增加，在 PPP 病人中發現腫瘤壞死因子(TNF-alpha)、IL-17、IL-22 與干擾素(IFN-gamma)的血中濃度升高。

B. 環境因子

臨床觀察發現抽菸、壓力、感染與特定藥物(TNF 抑制劑)可能導致 PPP 的發展或惡化。

C. 基因

雖然 PPP 似乎不與 PSORS1 基因位點(與尋常性乾癬有強烈相關)相關，但兩種疾病共有的其他遺傳因子可能會影響個體發生 PPP 的風險，研究顯示 IL19、IL20 與 IL24 基因的變異可能會影響發生 PPP 與尋常性乾癬的風險。此外，CARD14 基因的變異可能與 PPP、尋常性乾癬與廣泛性膿疱型乾癬的病因有關。

(4) 臨床表徵[7]

PPP 的特徵是反覆性長出分散的 1 至 10 毫米無菌膿疱，且僅限於手掌或腳掌，膿疱通常會合併並在幾天後溶解，留下褐色斑點與過度角化，界線分明的紅斑、角化過度與脫屑經常圍繞膿疱部位。PPP 病人可能僅侵犯手掌或腳底，但是同時侵犯手掌和腳底是最常見的，PPP 分佈通常是雙側的，但也可能是單側，尤其是在疾病剛發作時。患有 PPP 的病人可能會出現其他臨床表徵，包含非膿疱性皮炎、甲指失養(nail dystrophy)與關節炎。

PPP 通常持續數年或數十年，並伴隨著疾病惡化與部分緩解的時期，不應該低估 PPP 對生活品質的影響，病人經常在侵犯部位出現搔癢與灼燒的症狀，且可能形成裂痕導致疼痛與出血，嚴重的 PPP 會抑制病人行走能力或進行其他需要用手或腳活動的能力。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PPP 與系統性疾病之間的關係還有爭議，有限的數據顯示 PPP 病人可能會使一些系統性疾病發生頻率增加，例如甲狀腺疾病、鈣恆定失調、糖尿病與血脂異常。

(5) 診斷[7]

PPP 通常可以根據僅限於手掌和/或腳底有紅斑或角化過度的膿皰之臨床發現、以及臨床評估排除其他狀況來做出診斷。通常在有 PPP 的臨床表徵之病人中進行氫氧化鉀(KOH)製備(皮屑檢查)，以排除皮膚癬菌感染的可能性。皮膚組織切片對於非典型表現或難治型疾病的診斷很有用，但通常是不需要使用的。

(6) 治療[8]

關於 PPP 治療的高品質證據有限，這為理想的治療方法帶來不確定性，儘管已進行多次隨機分派試驗，但大多數試驗規模小且方法學較差。此外，缺乏評估治療反應的標準化方法，使研究結果間的比較變得複雜。

由於對治療的反應多變且無法預測，因此首先採用普遍耐受良好的治療方法，並採用常規措施以減少症狀，第一線藥物包含局部皮質類固醇、口服 A 酸與光化學療法。

A. 常規措施

無論疾病嚴重程度如何，鼓勵所有病人進行行為改變以盡量減少症狀與疾病惡化，包含皮膚保溼、避免刺激物與戒菸。

B. 第一線治療

局部皮質類固醇通常用於局限的 PPP (僅於手掌或腳掌)的最初選擇，但是當病人出現廣泛疾病(瀰漫性手掌或腳底侵犯)，會立即開始口服 A 酸(acitretin、etretinate)或光化學療法(psoralen plus ultraviolet A, PUVA)與局部皮質類固醇合併治療。

C. 第二線治療

對第一線治療反應不佳的病人使用口服 A 酸合併 PUVA 或免疫抑制治療(cyclosporine 或 methotrexate)可能有益處。

D. 嚴重頑固性疾病治療

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

生物製劑用於局部或其他全身性藥物治療失敗或不耐受時，儘管有研究觀察到抗腫瘤壞死因子藥物(infliximab、etanercept 與 adalimumab)可能會誘發 PPP，但也有一些證據指出 TNF 抑制劑可以有效治療 PPP，且有效治療伴隨 PPP 出現的 SAPHO (synovitis、acne、pustulosis、hyperostosis、osteitis) 症候群。

其他生物製劑亦被嘗試用於治療嚴重或頑固性 PPP，研究指出在 PPP 的病理機轉中，IL-23 的產生導致 T 輔助細胞 17 (Th17)與 Th17 細胞激素(cytokine)的增生，臨床試驗藉由抑制此路徑來治療 PPP，包含 IL-12/IL-23 抑制劑(ustekinumab)、IL-23 抑制劑(guselkumab)與 IL-17 抑制劑(secukinumab)。

E. 其他治療

用於 PPP 的其他治療包含其他局部(anthralin 或 calcipotriol)與系統性藥物(tetracycline、colchicine 或 itraconazole)、扁桃腺切除、無麩質飲食或光放射療法，但這些療法大多證據有限。

2. 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Tremfya (guselkumab)為一種人類單株抗體 IgG1 之生物製劑，其機轉為防止細胞激素 IL-23 (p19 subunit)與其受體結合，以避免後續促發炎性細胞激素釋放^e。

目前本品經主管機關核可用於掌蹠膿皰症之適應症內容為「適用於治療對傳統療法未能產生有效反應的中至重度掌蹠膿皰症成人病人」。本次建議者建議擴增本品之健保給付範圍至「掌蹠膿皰症」之相關建議給付條件詳如附錄二。

(1) WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 網頁[9]，本案藥品 guselkumab 之 ATC 分類碼為「L04AC16」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「L04AC16」(Interleukin inhibitors)之藥品尚有 tocilizumab、secukinumab、ixekizumab 等 18 種藥物。

^e 參考資料：特諾雅注射液仿單. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=60001077>。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於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》網頁[10]，以「掌蹠膿皰症」作為適應症關鍵字進行搜尋，搜尋結果僅獲得本品一項藥品。

(3) 具有相近治療地位之藥品

查詢文獻與諮詢臨床專家後，本報告認為本品應無合適的相近治療地位之藥品。

3. 療效評估部分

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)	至 2020 年 11 月 2 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 11 月 2 日止查無相關資料。
NICE (英國)	至 2020 年 11 月 2 日止查無相關資料。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2020 年 10 月 27 日收訖。

(1) CADTH/pCODR(加拿大)

截至 2020 年 11 月 2 日止，於加拿大 CADTH 網站搜尋 guselkumab 相關資料，獲得 1 份 guselkumab 用於「斑塊性乾癬」之評估報告[1]，尚查無「掌蹠膿皰症」相關報告。

(2) PBAC(澳洲)

截至 2020 年 11 月 2 日止，於澳洲 PBAC 網站搜尋 guselkumab 相關資料，獲得 1 份 guselkumab (預充填針筒)用於「斑塊性乾癬」與 1 份針對新包裝(預充填注射筆)之評估報告[2, 3]，尚查無「掌蹠膿皰症」相關報告。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(3) NICE(英國)

截至 2020 年 11 月 2 日止，於英國 NICE 網站搜尋 guselkumab 相關資料，未尋獲「掌蹠膿皰症」相關報告。

(4) 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed/Embase/Cochrane 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)、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	患有掌蹠膿皰症的成年病人
Intervention	guselkumab
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗(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 PubMed/Embase/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2020 年 11 月 13 日止，以「palmoplantar pustulosis」與「guselkumab」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

B. 搜尋結果

以上述搜尋策略，於 PubMed 共獲得 8 筆資料、於 Embase 共獲得 26 筆資料、於 Cochrane Library 共獲得 7 筆資料。經逐筆檢視標題與摘要，在排除重複、評論性文章(review article)、不符合 PICOS 與尚未發表之文獻後，共得 2 篇隨機對照試驗文獻與 2 篇相關的系統性文獻回顧。

(a) 隨機對照試驗

2 篇隨機對照試驗分別為第二期與第三期臨床試驗[11, 12]，以下呈現第三期臨床試驗之結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

此為 Terui 等人於 2019 年發表 guselkumab 用於掌蹠膿皰瘡的第三期、雙盲、多中心與安慰劑對照之隨機分派試驗。

I. 研究方法

病人納入條件為年齡 ≥ 20 歲成人、被診斷為掌蹠膿皰瘡且經傳統治療(局部類固醇或維生素 D3 衍生物、光照治療或全身性 A 酸)達 24 周(含)以上仍反應不佳者、於篩選時 PPPASI (PPP Area and Severity Index) ≥ 12 且 PPPASI 膿皰或囊泡之細項分數 ≥ 2 者，採用 1:1:1 隨機分派至 guselkumab 100mg、guselkumab 200 mg 與安慰劑組別，隨機分派時病人依據 PPPASI 總分(≤ 20 分、21 至 30 分、 ≥ 31 分)與抽菸狀態分層，guselkumab 100 mg 與 200 mg 組別在第 0、4、12 周與後續每 8 周接受治療，安慰劑組別在第 0、4、12 周接受安慰劑，之後安慰劑組別以 1:1 隨機分派至 guselkumab 100 mg 與 200 mg 組別且在第 16、20 周與後續每 8 周接受 guselkumab 治療，總共治療 60 周。試驗期間禁止同時使用局部治療(除了局部保濕霜)、照光治療與全身性藥物用於掌蹠膿皰瘡。主要療效指標為 PPPASI 從基準值至第 16 周的變化。

II. 研究結果

試驗結果共納入 159 人(guselkumab 100 mg 組別 54 人、guselkumab 200 mg 組別 52 人、安慰劑組別 53 人)，試驗第 52 周時有 15.1% 病人停用藥物。各組病人基本特徵大致相同，除了 guselkumab 200 mg 組別有較少女性；各組基礎疾病特徵大致相似，除了 PPPASI ≥ 40 的比例不一致(安慰劑組 20.8% vs 100 mg 組 14.8% vs 200 mg 組 7.7%)。在過去曾使用的全身性療法方面，23.3% 病人曾使用過至少 1 種非生物製劑全身性療法(包括 PUVA、methotrexate、cyclosporine 或 etretinate)，1.9% 病人曾使用過生物製劑(包括 etanercept 或 adalimumab)。

(i) 療效評估

在第 16 周時，guselkumab 組別與安慰劑相比顯著改善 PPPASI 分數，guselkumab 100 mg PPPASI 最小平方(least-squares, LS)平均值變化為-15.3 ($p < 0.001$)，guselkumab 200-mg 為-11.7 ($p = 0.02$)，安慰劑為-7.6。Guselkumab 與安慰劑相比於 PPSI (PPP Severity Index)分數的 LS 平均差異有顯著性。Guselkumab 100 mg 與安慰劑相比有顯著較高的比例達到 PPPASI-50 (PPPASI 從基礎值改善 50% 以上)，guselkumab 200 mg 與安慰劑達到 PPPASI-50 的比例相似。在 guselkumab 組別中觀察到 PPPASI 膿皰或囊泡之細項分數早在第 8 周時就有所改善，詳細主要療效結果如表三。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Guselkumab 組別的 PPPASI 與 PPSI 分數在第 16 周後繼續下降，且在第 52 周時達到相似的程度，guselkumab 100 mg 組別有 83.3% 在第 52 周達到 PPPASI-50 反應，200mg 則有 84.6% 達到 PPPASI-50 反應。

在第 16 周時根據醫師整體評估(Physician's Global Assessment, PGA)分數為 0 (cleared) 或 1 (almost cleared) 的病人比例未觀察到顯著的治療效果，然而在 PGA 0/1/2 反應的事後分析中，guselkumab 100 mg 組別與安慰劑組相比有較高的反應率(46.3% vs 20.8%)，在第 52 周達到 PGA 0/1/2 反應的病人比例在 guselkumab 100 mg 與 200 mg 組別是相似的(72.2% vs 76.9%)。

在第 16 周 guselkumab 組別與安慰劑組別相比顯著降低皮膚病生活品質指標(Dermatology Life Quality Index, DLQI)分數；guselkumab 組別與安慰劑組別相比有數值上較高的 SF-36 健康問卷/生理構面分數，但沒有顯著差異，SF-36 健康問卷/心理構面分數則沒有明顯的差異；guselkumab 組別與安慰劑組別相比顯著改善 EQ-5D (visual analog scale 與 index scores)，其他療效指標如表四。

(ii) 安全性評估

在第 16 周，guselkumab 100 mg 與安慰劑組別相比有較低的治療中出現不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)的發生率，guselkumab 200mg 與安慰劑組別的 TEAE 發生率相似；共有 3 位病人回報嚴重 TEAE，1 位在 guselkumab 100 mg 組別(疑似原位肺癌)、2 位在安慰劑組別(大腸息肉與熱中暑)，其他不良反應事件如表五。

III. 研究討論

在第 16 周 guselkumab 200 mg 組別與 100 mg 組別相比有較低的 PPPASI-50 反應比例，但在 52 周兩組有相似的反應比例，guselkumab 200 mg 組別有較晚的 PPPASI-50 反應可能與用藥前疾病特徵 PPPASI \geq 40 的比例分布不均有關(guselkumab 200 mg PPPASI \geq 40 的比例較低)，因為較高疾病活動度可能傾向有較好的療效。在第 52 周 guselkumab 組別的大部分病人達 PPPASI-50 反應，約有 50% 病人達 PPPASI-75 反應，根據 PPPASI 與 PPSI 的評估，臨床反應可持續 52 周。

雖然 PPPSI 的三個細項分數都有改善，但紅斑與膿皰/囊泡的細項分數是較早觀察到的，這個發現表明對紅斑與膿皰/囊泡的反應可作為評估治療效果的早期指標。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表三、Guselkumab 用於掌蹠膿皰症之主要與重要次要療效結果

療效指標 (第 16 周)	安慰劑 (n=53)	Guselkumab	
		100 mg (n=54)	200 mg (n=52)
主要療效指標			
PPPASI 總分(從基礎值變化)			
LS 平均 (標準差)	-7.6 (1.19)	-15.3 (1.17)	-11.7 (1.21)
LS 平均差異 (標準差)	-	-7.7 (1.67)	-4.1 (1.70)
95%信賴區間	-	(-11.00 to -4.38)	(-7.47 to -0.75)
P 值	-	<0.001	0.02
重要的次要療效指標			
PPSI 總分(從基礎值變化)			
LS 平均 (標準差)	-2.0 (0.36)	-4.0 (0.36)	-3.1 (0.37)
LS 平均差異 (標準差)	-	-2.0 (0.51)	-1.0 (0.51)
95%信賴區間	-	(-2.96 to -0.95)	(-2.06 to -0.03)
P 值	-	<0.001	0.04
PPPASI-50 反應			
N (%)	18 (34.0)	31 (57.4)	19 (36.5)
P 值		0.02	0.78

LS, least-squares; PPPASI, Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (分數範圍介於 0 至 72 分，分數愈高代表受影響範圍及嚴重程度愈大); PPSI, Palmoplantar Pustulosis Severity Index (分數範圍介於 0 至 12 分，分數愈高代表嚴重程度愈高); PPPASI-50, 50% or greater reduction in PPPASI

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表四、Guselkumab 用於掌蹠膿皰症之其他次要療效指標

其他療效指標 (第 16 周)	安慰劑 (n=53)	Guselkumab				
		100 mg (n=54)	P 值	200 mg (n=52)	P 值	兩組結合
PPPASI-50/75/90/100 反應者 (人數(%))						
PPPASI-50	18 (34.0)	31 (57.4)	0.02	19 (36.5)	0.78	50 (47.2)
PPPASI-75	2 (3.8)	11 (20.4)	0.008	6 (11.5)	0.12	17 (16.0)
PPPASI-90	0	1 (1.9)	0.29	2 (3.8)	0.14	3 (2.8)
PPPASI-100	0	0	-	1 (1.9)	0.32	1 (0.9)
PPSI-50/75/90/100 反應者 (人數(%))						
PPSI-50	6 (11.3)	19 (35.2)	0.003	10 (19.2)	0.27	29 (27.4)
PPSI-75	0	6 (11.1)	0.01	1 (1.9)	0.31	7 (6.6)
PPSI-90	0	1 (1.9)	0.27	1 (1.9)	0.31	2 (1.9)
PPSI-100	0	0	-	1 (1.9)	0.31	1 (0.9)
PGA 分數 (人數(%))						
0	0	0	-	1 (1.9)	-	1 (0.9)
1	3 (5.7)	4 (7.4)	-	0	-	4 (3.8)
2	8 (15.1)	21 (38.9)	-	13 (25.0)	-	34 (32.1)
3	23 (43.4)	24 (44.4)	-	26 (50.0)	-	50 (47.2)
4	15 (28.3)	5 (9.3)	-	10 (19.2)	-	15 (14.2)
5	4 (7.5)	0	-	2 (3.8)	-	2 (1.9)
SF-36 變化/生理構面						
LS 平均差異 vs 安慰劑 (95%CI)	-	4.7 (13.76)	-	3.3 (10.26)	-	4.0 (12.13)
		2.29 (-1.62 to 6.20)	0.25	2.13 (1.83 to 6.08)	0.29	-

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

其他療效指標 (第 16 周)	安慰劑 (n=53)	Guselkumab				
		100 mg (n=54)	P 值	200 mg (n=52)	P 值	兩組結合
SF-36 變化/心理構面	1.2 (7.82)	0.6 (7.88)	-	0.7 (7.06)	-	0.7 (7.45)
LS 平均差異 vs 安慰劑 (95%CI)	-	-0.62 (-3.45 to -2.20)	0.66	-0.92 (-3.79 to 1.95)	0.53	-
EQ-5D index 分數						
平均值(標準差)	0.8 (0.19)	0.8 (0.17)	-	0.8 (0.18)	-	0.8 (0.17)
EQ-5D index 分數變化	0.04 (0.17)	0.1 (0.19)	-	0.1 (0.14)	-	0.1 (0.17)
LS 平均差異 vs 安慰劑 (95%CI)	-	0.07 (0.02 to 0.12)	0.01	0.06 (0.01 to 0.11)	0.02	-
EQ-5D VAS 分數						
平均值(標準差)	68.1 (21.23)	73.4 (19.86)	-	71.6 (20.29)	-	72.5 (19.99)
EQ-5D VAS 分數變化	-0.1 (14.33)	8.3 (21.25)	-	8.5 (15.59)	-	8.4 (18.60)
LS 平均差異 vs 安慰劑 (95%CI)	-	6.2 (0.18 to 12.15)	0.04	6.4 (0.37 to 12.53)	0.04	-
DLQI 分數						

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

其他療效指標 (第 16 周)	安慰劑 (n=53)	Guselkumab				
		100 mg (n=54)	P 值	200 mg (n=52)	P 值	兩組結合
平均值(標準差)	6.9 (6.03)	4.3 (4.26)	-	4.8 (4.95)	-	4.6 (4.60)
DLQI 分數變化	-1.8 (4.71)	-5.0 (5.59)	-	-3.1 (3.49)	-	-4.1 (4.76)
LS 平均差異 vs 安慰劑 (95%CI)	-	2.6 (-4.04 to 1.19)	0.001	-1.6 (-3.06 to 0.17)	0.03	-

DLQI, Dermatology Life Quality Index (分數範圍介於 0 至 30 分, 分數愈高代表對病人生活影響程度愈高); EQ-5D, EuroQOL-5 Dimensions Questionnaire; LS mean, least-squares mean; PGA, Physician's Global Assessment; PPPASI, Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index; PPPASI-50/75/90/100, $\geq 50\%/75\%/90\%/100\%$ reduction in Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index; PPSI, Palmoplantar Pustulosis Severity Index; PPSI-50/75/90/100, $\geq 50\%/75\%/90\%/100\%$ reduction in Palmoplantar Pustulosis Severity Index; SF-36, 36-Item Short-Form; VAS, visual analog scale.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表五、Guselkumab 用於掌蹠膿皰症之治療中不良事件

不良事件 (第 16 周)	安慰劑	Guselkumab		
		100 mg (n = 54)	200 mg (n = 52)	兩組結合 (n = 106)
≥1 TEAE	40 (75.5)	33 (61.1)	40 (76.9)	73 (68.9)
嚴重 TEAE	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (0.9)
與研究藥物相關的 TEAE	11 (20.8)	10 (18.5)	8 (15.4)	18 (17.0)
導致停藥的 TEAE	2 (3.8)	3 (5.6)	1 (1.9)	4 (3.8)
>5% 的 TEAE				
鼻咽炎	9 (17.0)	7 (13.0)	13 (25.0)	20 (18.9)
濕疹	3 (5.7)	5 (9.3)	2 (3.8)	7 (6.6)
蕁麻疹	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.8)	4 (3.8)
紅斑	0	0	3 (5.8)	3 (2.8)
膿皰性乾癬	5 (9.4)	2 (3.7)	0	2 (1.9)
注射部位紅斑	0	2 (3.7)	4 (7.7)	6 (5.7)
關節痛	3 (5.7)	1 (1.9)	3 (5.8)	4 (3.8)
特別關注的 TEAE				
輸注反應	1 (1.9)	3 (5.6)	5 (9.6)	8 (7.5)
感染	22 (41.5)	16 (29.6)	19 (36.5)	35 (33.0)
需要抗生素治療的感染	13 (24.5)	8 (14.8)	7 (13.5)	15 (14.2)

(b) 系統性文獻回顧

2 篇系統性文獻回顧分別為 2017 年與 2020 年發表[13, 14]，以下呈現 2020 年 Obeid 等人發表的系統性文獻回顧資料。

I. 研究方法

此為 Obeid 等人於 2020 年發表的系統性文獻回顧[13]，其目的為評估各種介入措施對慢性掌蹠膿皰症的效果，搜尋的資料庫包含 Cochrane Skin Specialised Register、CENTRAL、MEDLINE、Embase 與 LILACS，資料庫搜尋時間至 2019 年 3 月，納入條件為包含患有掌蹠膿皰症與慢性掌蹠膿皰性乾癬的病人之隨機分派試驗，主要評估結果包含「病灶已清除或幾乎清除的病人比例」、「具有嚴重不良反應且需要停藥的病人比例」、「疾病嚴重程度改善至少 50% 的病人比例」與「有副作用的病人比例」。

II. 研究結果

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

研究結果共納入 37 篇文獻(共 1,663 人)，超過一半的文獻在至少一個領域(domain)有高風險的偏見，此為短期內評估之結果(平均療程為 11 周)，掌蹠膿皰瘡的平均病程為 6.4 年(最少 2 年，最長 16 年)，其中有 29 篇文獻的病人患有掌蹠膿皰瘡、6 篇有掌蹠膿皰瘡型乾癬、2 篇同時有上述兩種疾病。

1 項研究(188 人)顯示局部維生素 D 衍生物 maxacalcitol 與安慰劑相比達到病灶清除的比例更高(risk ratio [RR]=7.83; 95% confidence interval [1.85, 33.12]; low-quality evidence)，副作用兩者相似(RR=0.87 [0.64 to 1.19]; moderate-quality evidence)。

2 項研究(49 人)評估 PUVA 治療(psoralen plus ultraviolet A)與安慰劑或無治療比較，提供非常低品質的證據，所以無法形成結論。

1 項研究(33 人)顯示全身性 A 酸 alitretinoin 與安慰劑相比在降低疾病嚴重程度方面幾乎沒有差異(RR=0.69 [0.36 to 1.30]; moderate-quality evidence)，兩組不良反應發生數相似(RR=0.84 [0.61 to 1.17]; moderate-quality evidence)。

1 項研究(13 人)顯示 etanercept 與安慰劑相比在達到病灶清除的比例上幾乎沒有差異(RR=1.64 [0.08 to 34.28]; low-quality evidence)

1 項研究(33 人)顯示與 ustekinumab 相比，更多接受安慰劑的病人可能會降低疾病嚴重程度(RR=0.48 [0.11 to 2.13]; low-quality evidence)。

2 項研究(154 人)評估 guselkumab 與安慰劑的比較，guselkumab 與安慰劑相比不確定是否增加病灶清除的比例，因為證據品質非常低。其中 1 項研究(49 人)顯示，guselkumab 與安慰劑相比可能較佳的疾病嚴重程度下降(RR=2.88 [1.24 to 6.69]; moderate-quality evidence)、因不良反應而需要停藥的比可能差異很小或沒有差異(RR=2.88 [0.32 to 25.80]; low-quality evidence)

1 項研究(157 人)顯示在降低疾病嚴重程度方面，secukinumab 可能優於安慰劑(RR=1.55 [1.02 to 2.35]; moderate-quality evidence)，secukinumab 與安慰劑相比可能有較多的副作用(RR=3.29 [1.40 to 7.75]; moderate-quality evidence)。

(5) 建議者提供之資料

建議者在療效部分提供 1 篇第三期隨機分派試驗與 1 篇本品用於中重度乾癬的 4 年安全性資料，第三期隨機分派試驗文獻已於本報告前揭章節摘述

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

說明，不再此贅述。

4 年安全性資料為 Christopher 等人於 2020 年發表[15]，其目的為評估 guselkumab 用於乾癬治療且連續使用 4 年之療效，第三期 VOYAGE 1 試驗中，共有 837 位中重度乾癬的病人被隨機分派至每 8 周一次的 guselkumab 100 mg、安慰劑或每 2 周 40 mg 的 adalimumab，安慰劑組在第 16 周轉換接受 guselkumab 治療，adalimumab 組在第 52 周轉換接受 guselkumab 治療，符合條件的患者將持續使用 guselkumab 至 204 周。結果顯示根據至 204 週的資料評估，未發現新的安全訊息，作者認為 guselkumab 對患有中度至重度乾癬的病人顯示出持久(4 年)的療效和一致的安全性。

三、療效評估結論

(一) 乾癬性關節炎

此次建議者建議本品使用於乾癬性關節炎的臨床定位與目前已給付的 ustekinumab 及 ixekizumab 相同，即用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)或 secukinumab 或 tofacitinib 治療，但未達療效或無法耐受者。

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2020 年 11 月 2 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆尚未公告本品用於乾癬性關節炎之相關評估報告。

其中澳洲 PBAC 已於 2020 年 11 月 4 日召開的會議進行審議，目前可查知資訊為會議決議基於相對於最便宜生物製劑的最小成本分析結果，建議給付 guselkumab 用於對 methotrexate 及對 sulfasalazine 或 leflunomide 治療無適當反應的嚴重乾癬性關節炎成年病人。

2. 國際治療指引建議

本報告分別參考美國風濕病學會/國家乾癬基金會與歐洲抗風濕病聯盟所發表的指引，兩部指引建議內容相差不遠，主要差別為患有周邊關節炎且對至少 1 種傳統 DMARD 反應不佳而考慮使用 bDMARD 之選擇，歐洲抗風濕病聯盟近期更新後，原本建議優先使用 TNF 抑制劑，更新建議為不區分 TNF、IL-17 與 IL-12/23 抑制劑之間的使用順序。

其中本品未正式出現於前述指引建議中，本報告認為可能原因為本品用於乾

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

癩性關節炎之相關文獻大部分為 2020 年發表。

(二) 掌蹠膿皰症

本品為我國第一個取得掌蹠膿皰症許可適應症的藥品，經查詢文獻與諮詢臨床專家後，本報告認為本品應無合適的相近治療地位之藥品。

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2020 年 11 月 2 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 網站皆未查獲 guselkumab 用於「掌蹠膿皰症」之相關評估報告。

2. 相對療效及安全性

(1) 隨機對照試驗

Guselkumab 用於掌蹠膿皰症的第三期隨機對照試驗於 2019 年發表，病人納入條件為被診斷為掌蹠膿皰症且經傳統治療達 24 周以上仍反應不佳者、PPPASI \geq 12 且 PPPASI 膿皰或囊泡之細項分數 \geq 2 者，採用 1:1:1 隨機分派至 guselkumab 100 mg、guselkumab 200 mg 與安慰劑組別。

試驗結果共納入 159 人，在第 16 周時 guselkumab 組別與安慰劑相比顯著改善 PPPASI 分數^f，guselkumab 100 mg 與安慰劑相比有顯著較高的比例達到 PPPASI-50，guselkumab 200 mg 與安慰劑達到 PPPASI-50 的比例相似。Guselkumab 100 mg 與安慰劑組別相比有較低的治療中不良事件的發生率，guselkumab 200 mg 與安慰劑組別的不良事件發生率相似。

(2) 系統性文獻回顧

評估各種介入措施用於治療慢性掌蹠膿皰症的最新系統性文獻回顧於 2020 年發表，資料庫搜尋時間至 2019 年 3 月，納入條件為包含患有掌蹠膿皰症與慢性掌蹠膿皰性乾癬的病人之隨機分派試驗。

研究結果共納入 37 篇文獻(共 1,663 人)，此為短期內評估之結果(平均療程為 11 周)，與安慰劑相比可能有較好療效的措施包含維生素 D 衍生物 maxacalcitol (局部使用)、guselkumab 與 secukinumab。由於此篇 SR 納入的 guselkumab 用於掌蹠膿皰症的第三期隨機對照試驗當時未發表(只有部分資料)，與內文顯示

^f 雖然 PPPSI 的三個細項分數都有改善，但紅斑與膿皰/囊泡的細項分數是較早觀察到的，這個發現表明對紅斑與膿皰/囊泡的反應可作為評估治療效果的早期指標。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

guselkumab 的證據品質較低可能有關。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本案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)	至 2020 年 11 月 2 日止，查無與本案相關之資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 11 月 2 日止，查無與本案相關之資料。
NICE (英國)	至 2020 年 11 月 2 日止，查獲 1 份本品用於「乾癬性關節炎」之未完成的評估報告；查無與掌蹠膿皰症相關之資料。
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)

至 2020 年 11 月 2 日止，於加拿大 CADTH 網站未尋獲與本案相關之醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2020 年 11 月 2 日止，於澳洲 PBAC 網站未尋獲與本案相關之醫療科技評估報告。後於 2020 年 1 月 22 日再次進行搜尋，查知澳洲 PBAC 已於 2020 年 11 月 4 日召開的會議進行審議^g，會議決議基於相對於最便宜生物製劑的最小成本分析結果，建議給付 guselkumab 用於對 methotrexate 及對 sulfasalazine 或 leflunomide 治療無適當反應的嚴重乾癬性關節炎成年病人；惟尚查無該次會議之公開摘要文件(Public Summary Document)。

^g 參考資料來源：<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/168.html>。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

3. NICE (英國)

至 2020 年 11 月 2 日止，於英國 NICE 網站查獲 1 份本品用於乾癬性關節炎之未完成的評估報告[4]，然而其提案受到 COVID-19 影響而暫緩審議程序；另外，查無與掌蹠膿疱症相關之醫療科技評估報告。

4. 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： psoriatic arthritis/palmoplantar pustulosis 排除條件：無
Intervention	guselkumab
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	Cost-consequence analysis 或 cost-benefit analysis 或 cost-effectiveness analysis 或 cost-utility analysis 或 cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 1 月 8 日止，以 psoriatic arthritis、palmoplantar pustulosis、guselkumab 等關鍵字做為進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依照上述搜尋策略並經逐筆檢視標題與摘要後，未查獲與本案相關之文獻。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者未提供其他成本效益研究之資料。

五、財務影響

健保現已收載 Tremfya[®]（以下簡稱本品）用於「乾癬」治療，建議者提出本品擴增給付於「活動性乾癬性關節炎」及「中至重度掌蹠膿皰症」後，將調降本品現行給付於「乾癬」之健保支付價，因此本報告分別就三項適應症可能造成的財務影響陳述如下：

（一）乾癬

健保現已給付本品用於治療「乾癬」，建議者建議本品擴增給付後，將調降本品的價格，故會在「乾癬」帶來藥費上的節省。建議者預估未來五來(2022年至2026年)本品在乾癬的使用人數約為第一年的1,700人至第五年的2,500人，本品年度藥費約為第一年的8.3億元至第五年的12.5億元，對健保的財務影響約為第一年節省840萬元至第五年節省1,300萬元。

建議者採用的假設及理由如下：

1. 臨床地位

建議者認為本品與目前已給付於乾癬治療的生物製劑(adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab以及brodalumab)之臨床地位相同。

2. 目標族群

建議者在此部分的推估邏輯完全比照其於2018年向健保署申請本品用於乾癬治療所提交之財務分析資料，相關內容已詳細說明於醫藥品查驗中心於2018年完成針對本品的醫療科技評估報告[16]，故本報告另不贅述。建議者的目標族群主要分為兩個部分，分別為每年新使用生物製劑人數以及每年轉換其他生物製劑的人數，兩者加總後，預估目標族群病人數約為第一年的2,200人至第五年的3,100人。

3. 本品使用人數

依據建議者假設本品於目標族群之市占率，推估本品使用人數約為第一年的1,700人至第五年的2,500人。

4. 新情境本品年度藥費

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者參考本品用法用量，假設病人在第一年會使用 8 劑，第二年使用 6 劑，接續以本品開始給付後之每年市占率，推算出未來五年每年第一年使用和第二年續用的人數，再依據本品新建議健保給付價格推算出本品年度藥費約為第一年的 8.3 億元至第五年的 12.5 億元。

5. 原情境本品年度藥費

計算邏輯如同上述，建議者預估本品在現行給付價格下之年度藥費約為第一年的 8.4 億元至第五年的 12.6 億元。

6. 財務影響

建議者將本品以新建議給付價格所計算的新情境年度藥費，扣除以健保現行給付價格的原情境年度藥費，推估未來本品降價所帶來的財務影響約為第一年節省 840 萬元至第五年節省 1,300 萬元。

本報告對建議者的財務分析評論如下：

1. 臨床地位

本報告認為建議者設定本品的臨床地位與目前已給付於乾癬治療的生物製劑(adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab 以及 brodalumab)相同，應屬合理。

2. 目標族群

建議者在部分參數和假設之資料來源難以驗證，相關細節評論已詳細陳述於查驗中心於 2018 年針對本品的醫療科技評估報告[16]。據此，本報告另分析 2017 年至 2019 年健保資料庫中，診斷為乾癬(ICD-10-CM code: L400、L401、L402、L404、L408、L409)且使用任一生物製劑 (adalimumab、etanercept、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab、guselkumab 和 brodalumab) 的病人數，再以線性回歸推估未來五年(2022 年至 2026 年)可能使用生物製劑治療的乾癬病人數，以此作為目標族群，預估第一年約 6,500 人至第五年約 8,700 人。

3. 本品使用人數

本報告以建議者所假設本品之市占率推估，推算第一年的使用人數約為 2,600 人至第五年的 3,800 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4. 新情境本品年度藥費

在藥費計算上，建議者未考量病人可能會因療效不彰停藥或藥品順從性等因素而使得年度用藥天數會較短，因此，本報告另外以健保資料庫所推估之平均每人每年生物製劑平均使用天數。此外，由於本品未來五年之每年新使用和第二年續用的比例會受本品一開始給付後的市占率影響，而健保於 2019 年開始給付本品，因此，本報告參考建議者提供本品一開始給付後之本品市占率，預估未來五年每年新使用和第二年續用的人數，接續參考本品用法用量、本品新建議健保給付價格以及平均使用天數等，計算出本品年度藥費約為第一年 8.7 億元至第五年 12.4 億元。

5. 原情境本品年度藥費

計算邏輯如同上述，本報告預估本品在現行給付價格下之年度藥費約為第一年的 8.8 億元至第五年的 12.5 億元。

6. 財務影響

將上述新情境本品年度藥費扣除原情境本品年度藥費後，本報告推估對健保的財務影響約為第一年節省 880 萬元至第五年節省 1,300 萬元。

(二) 活動性乾癱性關節炎

建議者認為本品若擴增給付於「活動性乾癱性關節炎」後，本品未來五年的使用人數約為第一年 100 人至第五年 320 人，本品年度藥費約為第一年 3,600 萬元至第五年 1 億元，財務影響約為第一年 810 萬元至第五年 1,200 萬元。建議者採用的假設及理由如下：

1. 臨床地位

建議者認為本品在擴增給付於活動性乾癱性關節炎後，於乾癱性周邊關節炎和脊椎病變，本品皆為後線治療，並根據現行健保給付規範，假設本品在乾癱性周邊關節炎會取代 ustekinumab 以及 ixekizumab；在乾癱性脊椎病變會取代 ixekizumab。

2. 目標族群

建議者以健保資料庫分析 2016 年活動性乾癱性關節炎使用生物製劑人數的研究結果[17]，並參考內部及市調資料，預期 2016 至 2017 年使用生物製劑人數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的成長率為 20%，之後假設每年的成長率為 15%，計算未來五年使用生物製劑的人數。接續，依據內部市場調查資料和臨床專家意見，假設接受現有生物製劑治療為二線(含)以上治療的比例為 35%，而其中使用後線治療 ustekinumab 以及 ixekizumab 的占比為 25%，推估目標族群人數約為第一年的 480 人至第五年的 840 人。另外，建議者根據過去醫療科技評估報告指出約有 85%的活動性乾癬性關節炎病人屬於周邊關節炎，進一步估算其中屬於乾癬性周邊關節炎病人數約為第一年的 410 人至第五年的 710 人，屬於乾癬性脊椎病變病人數約為第一年的 70 人至第五年的 130 人。

3. 本品使用人數

建議者分別假設本品於乾癬性周邊關節炎和脊椎病變的市占率，預估乾癬性周邊關節炎之本品使用人數約為第一年的 80 人至第五年的 260 人，乾癬性脊椎病變之本品使用人數約為第一年的 10 人至第五年的 60 人，合計本品使用人數約為第一年的 100 人至第五年的 320 人。

4. 本品年度藥費

在本品藥費計算上，建議者依據本品用法用量並假設第二年起，每年約有 30%的病人為新使用、70%的病人為續用，接續參考過去藥品共同擬定會議資料，假設病人每年使用生物製劑的平均用藥時間為 0.67 年，推算出本品給付後第一年之病人每人使用支數為 5.36^h支，第二至第五年之病人每人使用支數平均則以 4.66ⁱ支，以此預估乾癬性周邊關節炎之本品年度藥費約為第一年的 3,100 萬元至第五年的 8,400 萬元，乾癬性脊椎病變之本品年度藥費約為第一年的 530 萬元至第五年的 2,100 萬元，合計本品年度藥費約為第一年的 3,600 萬元至第五年的 1 億元。

5. 取代藥品年度費用

被取代藥品包含 ustekinumab 及 ixekizumab，在藥費計算上的邏輯與前述相同。建議者依據 ustekinumab 及 ixekizumab 於乾癬性周邊關節炎和 ixekizumab 於乾癬性脊椎病變的市占率以及使用人數，推估乾癬性周邊關節炎之取代藥品年度藥費約為第一年的 2,400 萬元至第五年的 7,500 萬元，乾癬性脊椎病變之取代藥品年度藥費約為第一年的 390 萬元至第五年的 1,700 萬元，合計取代藥品年度費用約為第一年的 2,800 萬元至第五年的 9,200 萬元。

^h 以本品第一年使用 8 支*平均用藥天數 0.67 年推得。

ⁱ 假設第二年起，每年約有 30%的新病人(每年使用 8 針)、70%的病人為持續治療的病人(每年使用 6.5 針)，再依據平均用藥時間為 0.67 年，推估每人每年使用支數為 4.6565 支((8*30%+6.5*70%)*0.67)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

6. 財務影響

將本品年度藥費扣除取代藥品費用後，建議者推估未來五年對健保的財務影響約為第一年的 810 萬元至第五年的 1,200 萬元。

本報告對建議者的財務分析評論如下：

1. 臨床地位

在乾癱性周邊關節炎部分，建議者預期本品納入健保給付後，將取代用於後線治療的 ustekinumab 以及 ixekizumab，本報告認為應屬合理；然而，在乾癱性脊椎病變部分，本品之健保建議給付條件與現有給付藥品 adalimumab、etanercept、golimumab、secukinumab、ixekizumab 或 tofacitinib 相同，可使用於曾接受過至少 2 種 NSAID 充分治療而療效不彰者，因此本報告認為本品並非如建議者所假設的為後線治療以及僅會取代 ixekizumab；本報告考量現行健保給付中與本品同為 IL-抑制劑之藥品已包含兩種，分別為 secukinumab 和 ixekizumab，據此，本報告認為本品在乾癱性脊椎病變主要會取代同為 IL-抑制劑的 secukinumab 以及 ixekizumab。

2. 目標族群

建議者此部分參考 2016 年健保資料庫相關數據統計，並參考內部及市調資料推估未來生物製劑使用人數之成長率，本報告認為具有不確定性，且近期生物製劑使用成長顯著，因此改以分析 2017 年至 2019 年健保資料庫中，診斷為乾癱性關節炎 (ICD-10-CM code: L405) 且使用任一生物製劑 (adalimumab、etanercept、golimumab、ustekinumab、secukinumab)^j 的病人數，再以線性回歸推估未來五年(2022 年至 2026 年)可能使用生物製劑治療的乾癱性關節炎病人數，接續，本報告認為建議者假設活動性乾癱性關節炎病人中有 85% 屬於周邊關節炎，應屬合理，進一步以此分別計算可能使用生物製劑治療的乾癱性關節炎病人數和周邊關節炎病人數。

而在乾癱性周邊關節炎部分，建議者依據市調資料以及專家意見所推估之使用後線治療的占比約為 8.8% (接受二線生物製劑治療(含)之比例 35%*接受二線(含)生物製劑治療中屬於後線之比例 25%)，本報告認為具有不確定性，因此另外分析 2017 年至 2019 年健保資料庫中使用後線 ustekinumab 治療的人數，發現 ustekinumab 的市占率受到健保於 2018 年給付 secukinumab 於一線治療的影響，

^j 健保資料庫目前最新資料至 2019 年，而 ixekizumab 及 tofacitinib 於 2020 年才納入健保給付，故未納入健保資料分析。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

從 2017 年約 20% 降至 2019 年約 16%，然由於健保於 2020 年給付 ixekizumab 於後線，建議者認為患者將有更多後線治療選擇，預期使用後線治療的比例增加；然而，本報告考量健保於 2020 年給付 JAK 抑制劑 tofacitinib 用於一線治療，會對後線治療的市場造成影響，因此使用後線治療的占比未必會增加。在綜合考量下，本報告將未來後線治療的每年占比暫以健保資料庫 2019 年的分析結果 16% 作推估。據此，本報告估算乾癬性周邊關節炎之目標族群病人數約為第一年的 720 人至第五年的 980 人。

在乾癬性脊椎病變方面，本報告根據本品健保建議給付規範，認為應會取代同為 IL-抑制劑之 secukinumab 以及 ixekizumab。本報告分析健保資料庫，發現在 2018 年和 2019 年使用生物製劑之乾癬性脊椎病變病人中，使用 secukinumab 的占比約從 19% 上升至約 25%，本報告考量健保於 2020 年給付另一個 IL-抑制劑 ixekizumab，但於同年亦給付 JAK 抑制劑 tofacitinib，而 tofacitinib 預期會影響 IL-抑制劑的市場，因此，本報告暫假設未來使用 IL-抑制劑的每年占比以健保資料庫 2019 年的分析結果 25% 作推估。據上，本報告估算乾癬性脊椎病變之目標族群病人數約為第一年的 200 人至第五年的 270 人。

綜上，本報告推估乾癬性周邊關節炎之目標族群病人數約為第一年的 720 人至第五年的 980 人，而在乾癬性脊椎病變之目標族群病人數約為第一年的 200 人至第五年的 270 人。

3. 本品使用人數

在乾癬性周邊關節炎部分，本報告依據建議者假設之本品市占率計算，推估乾癬性周邊關節炎之本品使用人數約為第一年的 140 人至第五年的 350 人；在乾癬性脊椎病變部分，本報告假設本品之市占率約從第一年的 20% 逐年上升至第五年的 33.3%，於第五年和 secukinumab 以及 ixekizumab 均分市場，推估在乾癬性脊椎病變之本品使用人數約為第一年的 40 人至第五年的 90 人。綜上，合計本品使用人數約為第一年 180 人至第五年 440 人。

4. 本品年度藥費

本報告認為建議者於每年病人中，新使用和續用的比例具有不確定性，然而，考量此比例難以預估，故暫參考建議者之假設。本報告根據本品用法用量、本品使用人數等參數，推估在乾癬性周邊關節炎之本品年度藥費約為第一年的 5,400 萬元至第五年的 1.2 億元，乾癬性脊椎病變之本品年度藥費約為第一年的 1,500 萬元至第五年的 3,000 萬元，合計本品年度藥費約為第一年的 6,900 萬元至第五年的 1.4 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 取代藥品年度費用

在乾癬性周邊關節炎部分，本報告參考建議者於乾癬性周邊關節炎所假設取代藥品 ustekinumab 和 ixekizumab 的市占率，接續依據取代藥品使用人數、用法用量並參照上述藥費計算邏輯，預估乾癬性周邊關節炎之取代藥品年度藥費約為第一年的 4,200 萬元至第五年的 1 億元；在乾癬性脊椎病變部分，本報告假設取代藥品 secukinumab 和 ixekizumab 的每年相對市占率約 50%:50%，接續計算取代藥品使用人數、並依據用法用量和上述藥費計算邏輯，推估乾癬性脊椎病變之取代藥品年度藥費約為第一年的 920 萬元至第五年的 2,100 萬元。綜上，合計取代藥品年度費用約為第一年的 5,200 萬元至第五年的 1.2 億元。

6. 財務影響

將本品年度費用扣除取代藥品年度費用後，本報告推估財務影響約為第一年的 1,800 萬元至第五年的 2,100 萬元。

(三) 中至重度掌蹠膿皰症

建議者認為本品若擴增給付於「中至重度掌蹠膿皰症」後，本品未來五年的使用人數約為第一年 10 人至第五年 30 人，本品年度藥費約為第一年 680 萬元至第五年 1,500 萬元，財務影響約為第一年 680 萬元至第五年 1,500 萬元。建議者採用的假設及理由如下：

1. 臨床地位

建議者認為本品納入健保給付之範圍為「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中、重度掌蹠膿皰症，且影響功能之患者」，與現有治療(methotrexate、acitretin、cyclosporin)相較為不同臨床治療地位，故為新增關係。

2. 目標族群

建議者的估算邏輯和流程如下：

- (1) 乾癬病人數：參考以健保資料庫分析 2009 年至 2013 年乾癬病人數的研究結果[18]，以複合成長率推估未來五年乾癬人數。
- (2) 掌蹠膿皰症占乾癬比例：參考醫學中心的統計資料，推估約為 0.6%[19, 20]。
- (3) 中重度掌蹠膿皰症比例：參考國外文獻資料顯示，掌蹠膿皰症病人屬於中重度的比例約為 39%[21]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (4) 現有治療無效，轉往接受其他全身性治療(含生物製劑)比例：建議者參考國外文獻指出之 acitretin 治療的有效率約為 83%[22]，估計約有 17% 的病人會因 acitretin 治療無效而轉往接受其他全身性治療(包含生物製劑)。

建議者將上述參數相乘後，推估目標族群人數約為第一年的 30 人至第五年 40 人。

3. 本品使用人數

根據建議者假設本品在目標族群之市占率，推估本品使用人數約為第一年 10 人至第五年 30 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據臨床試驗結果指出約有 83.3% 的病人使用本品一年後的 PPPASI 會獲得改善(PPPASI-50)而得以續用[12]，進一步將本品使用人數分為每年新用和第二年續用的人數。接續，參考本品用法用量，假設病人在第一年會使用 8 劑、第二年使用 6 劑以及本品新建議健保給付價格和使用人數等，推估本品年度藥費約為第一年 680 萬元至第五年 1,500 萬元。

5. 財務影響

本品臨床使用地位為新增關係，因此年度藥費等同於財務影響，建議者推估財務影響約為第一年的 680 萬元至第五年的 1,500 萬元。

本報告對建議者的財務分析評論如下：

1. 臨床地位

建議者建議本品納入健保給付範圍為「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中、重度掌蹠膿皰症，且影響功能之患者」，考量目前健保給付規定並無此階段藥品，故本報告認為建議者假設本品臨床地位屬於新增關係，應屬合理。

2. 目標族群

本報告認為建議者分別參考醫學中心在不同時間統計之乾癬人數(2000 年至 2013 年)和掌蹠膿皰症人數(1994 年至 2019)的文獻計算掌蹠膿皰症占乾癬的比例，具有高度不確定性。此外，建議者未考量本品現行給付於乾癬或未來擴增給付於

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

活動性乾癬性關節炎後，對同時患有乾癬或活動性乾癬性關節炎的掌蹠膿皰症病人，並不會有額外藥費支出的情況。因此，本報告改以分析 2017-2019 年健保資料庫中符合掌蹠膿皰症診斷碼(ICD-10-CM code: L403)的病人數，並扣除同時含有乾癬或活動性乾癬性關節炎的病人，接續參考建議者設定之疾病中重度比例，以線性回歸方式推估未來五年(2022 年至 2026 年) 中重度掌蹠膿皰症的病人數。

而在可能使用生物製劑比例的參數推估上，建議者僅考慮使用 acitretin 治療無效的比例，然而，根據健保建議規範，必須至少使用過 acitretin、methotrexate 以及 cyclosporin 三種系統性治療中至少兩種治療無效後才能使用本品，此外，育齡女性得不經 acitretin 使用，因此本報告認為建議者的推估未符合健保規範條件。據此，本報告重新推估可能使用生物製劑的比例，參考文獻中使用 acitretin、methotrexate 和 cyclosporin 的有效率平均約為 66.7%[22]，進而假設因現有治療無效，而轉往接受生物製劑比例約為 33.3%。綜上，本報告推估目標族群人數約為第一年的 70 人至第五年的 100 人。

3. 本品使用人數

本報告依據建議者所假設之本品市佔率，推估本品使用人數約為第一年的 30 人至第五年的 80 人。

4. 本品年度藥費

在藥費計算上，因暫無國內統計掌蹠膿皰症病人使用生物製劑的平均使用天數資料，因此本報告在此部份暫不考慮病人使用本品之平均使用天數。本報告參照建議者依據臨床試驗設定本品每年新用和第二年續用之比例，接續參考本品仿單建議用法用量、新建議健保給付價格和使用人數等，推估本品的年度藥費約為第一年 1,600 萬元至第五年 4,000 萬元。

5. 財務影響

本品臨床使用地位為新增關係，因此年度藥費等同於財務影響，本報告推估約為第一年 1,600 萬元至第五年 4,000 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

六、經濟評估結論

1. 建議者並未針對本案給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 主要醫療科技評估組織

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 以及英國 NICE 皆尚未公告本品之相關評估報告；然澳洲 PBAC 已於 2020 年 11 月 4 日進行審議會議，會議基於最小成本分析結果，建議給付本品用於對 methotrexate 及對 sulfasalazine 或 lefunomide 治療無適當反應之嚴重乾癬關節炎成年病人。

3. 財務影響分析

本報告對建議者財務影響推估之主要疑慮為所引用的文獻可能無法適當反映近期生物製劑使用的情況，因此本報告進行相關參數之校正，重新推估之財務影響如下：

- (1) **乾癬**：本報告推估未來五年本品使用人數約為第一年的 2,600 人至第五年的 3,800 人，本品年度藥費約為第一年的 8.7 億元至第五年的 12.4 億元，對健保的財務影響約為第一年節省 880 萬元至第五年節省 1,300 萬元。
- (2) **活動性乾癬性關節炎**：本報告推估本品擴增給付於活動性乾癬性關節炎後，本品使用人數約為第一年的 180 人至第五年的 440 人，本品年度藥費約為第一年的 6,900 萬元至第五年的 1.4 億元，對健保的財務影響約為第一年的 1,800 萬元至第五年 2,100 萬元。
- (3) **掌蹠膿皰症**：本報告推估本品擴增給付於掌蹠膿皰症後，本品使用人數約為第一年的 30 人至第五年的 80 人，本品年度藥費約為第一年的 1,600 萬元至第五年 4,000 萬元，對健保的財務影響約為第一年的 1,600 萬元至第五年 4,000 萬元。

若將上述三項適應症之財務分析作整體考量，本報告預估未來五年本品擴增給付於活動性乾癬性關節炎以及掌蹠膿皰症後，對健保的整體財務影響約為第一年的 2,500 萬元至第五年的 4,800 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2021 年 9 月藥品專家諮詢會議討論，主要結論為建議者提出之降價方案整體仍具有財務衝擊，但考量目前僅本品具中至重度掌蹠膿皰症之適應症，故建議健保署與建議者協議調降幅度，方建議擴增本案藥品給付於「活動性乾癱性關節炎」、「中至重度掌蹠膿皰症」。

本報告依據後續健保署與建議者協商後價格，重新推估之財務影響如下：

- (1) **乾癱**: 本報告另考量近期已有其他生物製劑(如: certolizumab 和 risankizumab) 納入給付用於乾癱治療，因此重新以本品 2020 年之健保申報資料進行更新，推估未來五年本品使用人數約為第一年 1,400 人至第五年 1,500 人，本品年度藥費約為第一年 4.34 億元至第五年 4.56 億元，本品降價後可第一年節省 2,770 萬元至第五年節省 2,910 萬元。
- (2) **活動性乾癱性關節炎**: 本品使用人數約為第一年 180 人至第五年 440 人，本品年度藥費約為第一年 0.64 億元至第五年 1.34 億元，扣除取代藥費後對健保的財務影響約為第一年 1,370 萬元至第五年 1,330 萬元。
- (3) **中至重度掌蹠膿皰症**: 本品使用人數約為第一年 30 人至第五年 80 人，本品年度藥費約為第一年 1,470 萬元至第五年 3,660 萬元，對健保的財務影響等同本品年度藥費。

若將上述三項適應症之財務分析作整體考量，本報告預估未來五年本品擴增給付於「活動性乾癱性關節炎」及「中至重度掌蹠膿皰症」後，對健保的整體財務影響約為第一年 70 萬元至第五年 2,080 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation-guselkumab. <https://www.cadth.ca/guselkumab>. Published 2018. Accessed November 2, 2020.
2. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guselkumab: Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled syringe; Tremfya® <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Guselkumab-psd-march-2018>. Published 2018. Accessed November 2, 2020.
3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guselkumab: Solution for injection 100 mg in 1 mL pen device; Tremfya®. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/guselkumab-solution-for-injection-100-mg-in-1-ml-pen-device>. Published 2020. Accessed November 2, 2020.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10561>. Published 2020. Accessed November 2, 2020.
5. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2019; 71(1): 2-29.
6. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79(6): 700.
7. Giovanna B, Cesare M. Palmoplantar pustulosis: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/palmoplantar-pustulosis-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis>. Published 2019. Accessed November 4, 2020.
8. Giovanna B, MDCesare M. Palmoplantar pustulosis: Treatment. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/palmoplantar-pustulosis-treatment>. Published 2019. Accessed November 5, 2020.
9. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed November 9, 2020.
10. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 9, 2020.
11. Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* 2018; 154(3): 309-316.
 12. Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* 2019; 155(10).
 13. Obeid G, Do G, Kirby L, Hughes C, Sbidian E, Le Cleach L. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 1(1): Cd011628.
 14. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatology and therapy* 2017; 7(4): 425-446.
 15. Griffiths CEM, Papp KA, Song M, et al. Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1. *The Journal of dermatological treatment* 2020: 1-9.
 16. 特諾雅注射液 (Tremfya Solution for Injection 100mg)醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心. [http://www3.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2018%E5%B9%B4/121_%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%A1%882\(2\)C_Tremfya%E9%86%AB%E7%99%82%E7%A7%91%E6%8A%80%E8%A9%95%E4%BC%B0.pdf](http://www3.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2018%E5%B9%B4/121_%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%A1%882(2)C_Tremfya%E9%86%AB%E7%99%82%E7%A7%91%E6%8A%80%E8%A9%95%E4%BC%B0.pdf). Accessed Jan 7, 2021.
 17. 汪廷耀. 台灣免疫介導發炎性疾病相關生物製劑的利用及費用之趨勢分析 (2003-2016). 臺北醫學大學碩士論文. <https://ndltd.ncl.edu.tw/cgi-bin/gs32/gsweb.cgi/login?o=dnclcdr&s=id=%22106TMC05553002%22.&searchmode=basic>. Published 2018. Accessed Jan 5, 2021.
 18. 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; 84(3): 340-345.
 19. Huang CM, Tsai TF. Clinical characteristics, genetics, comorbidities and treatment of palmoplantar pustulosis: A retrospective analysis of 66 cases in a single center in Taiwan. *The Journal of dermatology* 2020; 47(9): 1046-1049.
 20. Chen KL, Chiu HY, Lin JH, et al. Prevalence, clinical features and treatment

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

pattern of patients with concurrent diagnoses of rheumatoid arthritis and psoriatic disease: results of a 14-year retrospective study in a tertiary referral center. *Therapeutic advances in chronic disease* 2019; 10: 2040622319847900.

21. Benzian-Olsson N, Dand N, Chaloner C, et al. Association of Clinical and Demographic Factors With the Severity of Palmoplantar Pustulosis. *JAMA dermatology* 2020; 156(11): 1-8.
22. Adışen E, Tekin O, Gülekon A, Gürer MA. A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2009; 23(7): 814-819.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、建議者提出乾癬性關節炎之建議給付條件修訂內容(與原給付條件之差異處如**粗體劃線**部分)

8.2.4.4. Adalimumab(如 Humira); etanercept(如 Enbrel); golimumab(如 Simponi); ustekinumab(如 Stelara); secukinumab(如 Cosentyx); ixekizumab(如 Taltz); tofacitinib(如 Xeljanz); **guselkumab(如 Tremfya)** (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、105/10/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、109/8/1、109/9/1、○○/○/1): 用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療部分

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4週(含)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)。(109/8/1)
 - (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,方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg 或 tofacitinib 作為第三線治療。(107/1/1、109/6/1)
 - 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:

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 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、ixekizumab 及 guselkumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)或 secukinumab 或 tofacitinib 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、107/1/1、109/3/1、109/6/1、○○○/○/1)

4. Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。(107/1/1)

5. Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160mg，之後每 4 週 80mg。(109/3/1)

6. Guselkumab 之起始劑量為第 0 週及第 4 週 100mg，之後每 8 週 100mg。(○○/○/1)

7. 療效評估與繼續使用：(105/10/1)

(1) 療效定義：治療 12 週(ustekinumab 及 guselkumab 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) (○○○○/○/1)

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) Ustekinumab：

i. 初次申請以 3 劑(初次、4 週後及 16 週時投予每劑 45mg；體重大於 100 公斤病患，得初次、4 週後及 16 週時投予每劑 90mg)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(體重大於 100 公斤，續用以 90mg q12w)為限。(105/10/1、109/9/1)

ii. 若使用劑量為 90mg (含) 以上，限使用 90mg(1mL)規格量。(109/9/1)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(3) Guselkumab: 初次申請 guselkumab 以 4 劑(初次、4 週、12 週及 20 週時投予每劑 100mg)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 100mg q8w 為限。(○○○/○/1)

(4) 繼續使用者，需每 12 週評估一次(guselkumab 則 16 週評估一次)，再次提出申請續用。(○○○/○/1)

8. 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)

9. 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〕

◎附表二十二之一：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用生物製劑申請表 (109/3/1)

◎附表二十二之二：乾癬性周邊關節炎使用 DMARDs 標準目標劑量及有效治療劑量的定義

◎附表二十二之三：乾癬性關節炎評估表

◎附表二十二之六：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用 Ustekinumab/Ixekizumab/**Guselkumab** 申請表(109/3/1、○○○/○/1)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

8.2.4.5. Adalimumab(如 Humira); etanercept(如 Enbrel); golimumab(如 Simponi); secukinumab(如 Cosentyx); ixekizumab(如 Taltz); tofacitinib(如 Xeljanz); **guselkumab(如 Tremfya)**(98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、○○○/○/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方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg 或 ixekizumab 或 tofacitinib **或 guselkumab** 作為第二線治療:(107/1/1、109/3/1、109/6/1、○○○/○/1)
 - (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 \geq 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)
4. Secukinumab 每次使用劑量為 150mg, 起始於第 0, 1, 2, 3 和 4 週, 之後每 4 週給予維持劑量 150mg。(107/1/1)
5. Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160mg, 之後每 4 週 80mg。(109/3/1)
- 6. Guselkumab 之起始劑量為第 0 週及第 4 週 100mg, 之後每 8 週 100mg。(○○○/○/1)**
- 7. 療效評估與繼續使用:**
 - (1) 初次使用者治療 12 週評估 BASDAI (**guselkumab 初次治療則為 24 週**): 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。(○○○/○/1)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

○/○/1)

(2)繼續使用者，需每 12 週評估一次(guselkumab 則 16 週評估一次)，再次提出申請續用。(○○○/○/1)

8.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)

9.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〕

◎附表二十二之四：全民健康保險乾癱性脊椎病變使用生物製劑申請表(107/1/1、109/3/1)

◎附表二十二之五：NSAID 藥物副作用

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、建議者提出掌蹠膿皰症之建議給付條件

Guselkumab (如 Tremfya) (000/0/1)：用於掌蹠膿皰症治療部分

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中、重度掌蹠膿皰症，且影響功能之患者。
 - (1) 中重度掌蹠膿皰症:PPPASI (Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index) ≥ 12
 - (2) 所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(1)點情況。
 - i. 治療必須包括以下三種系統性治療之至少兩種，包括 methotrexate、acitretin、cyclosporin。
 - 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 合理劑量需達 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。
 - (3) 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。
 - (2) Guselkumab 起始於第 0 週投予 100 mg，接著於第 4 週投予 100mg，之後每 8 週投予 100mg，且於 16 週時，須先行評估，至少有 PPPASI25 療效。
 - (3) 初次申請後每 6 個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 PPPASI50 方可使用。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。
3. 使用生物製劑時，考慮其於掌蹠膿皰症療效可能較慢，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，但生物製劑療效出現時即應逐漸停用。
4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：
 - (1) 懷孕或正在授乳的婦女。
 - (2) 罹患活動性的感染症的患者。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (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）。
 - (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 PPPASI 改善未達 50%。
6. 暫緩續用之相關規定：
- (1) 暫緩續用時機：使用生物製劑治療 2 年後符合 PPPASI<12 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)。

◎附表二十四之四：全民健康保險掌蹠膿皰症使用生物製劑申請表

◎附表二十四之五：掌蹠膿皰症面積暨嚴重度指數【Palmoplantar Pustulosis Area Severity Index (PPPASI)】

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄三、療效文獻搜尋紀錄(掌蹠膿皰症部分)

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2020/11/13	#1	((("Palmoplantar Pustulosis") OR ("pustulosis palmoplantaris"))) OR ("pustulosis palmaris et plantaris")) OR (PPP)	5,802
		#2	guselkumab	263
		#3	#1 AND #2	8
		#4	#3 AND (random)	7
		#5	#3 AND (Systematic Review)	3
		#6	#4 selected	2
		#7	#5 selected	2
Embase	2020/11/13	#1	'palmoplantar pustulosis' OR 'pustulosis palmoplantaris' OR 'pustulosis palmaris et plantaris' OR ppp	10,444
		#2	guselkumab	821
		#3	#1 & #2	26
		#4	#3 AND (randomized OR random)	10
		#5	#3 AND (Systematic Review)	3
		#6	#4 selected	2
		#7	#5 selected	2
Cochrane Library	2020/11/13	#1	'palmoplantar pustulosis' OR 'pustulosis palmoplantaris' OR 'pustulosis palmaris et plantaris' OR ppp	424
		#2	guselkumab	198
		#3	#1 AND #2 (Trials)	5
		#4	#1 AND #2 (Cochrane Reviews)	2
		#5	#3 selected	2
		#6	#4 selected	1

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、經濟文獻搜尋紀錄(乾癬性關節炎及掌蹠膿皰症部分)

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2021/1/8	#1	psoriatic arthritis[Title/Abstract]	9,402
		#2	palmoplantar pustulosis[Title/Abstract]	568
		#3	guselkumab[Title/Abstract]	257
		#4	cost[Title/Abstract]	447,656
		#5	#1 AND #3 AND #4	0
		#6	#2 AND #3 AND #4	0
Embase	2021/1/8	#1	'psoriatic arthritis':ab,ti	18,567
		#2	'palmoplantar pustulosis':ab,ti	752
		#3	guselkumab:ab,ti	460
		#4	cost:ab,ti	601,759
		#5	#1 AND #3 AND #4	1
		#6	#2 AND #3 AND #4	0
Cochrane Library	2021/1/8	#1	psoriatic arthritis in Title Abstract Keyword	2,246
		#2	palmoplantar pustulosis in Title Abstract Keyword	123
		#3	guselkumab in Title Abstract Keyword	224
		#4	cost in Title Abstract Keyword	62,201
		#5	#1 AND #3 AND #4	1
		#6	#2 AND #3 AND #4	1