



可善挺注射液劑 (Cosentyx Solution for Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Cosentyx Solution for Injection	成分	secukinumab
建議者	台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	Secukinumab 150 MG/ML		
主管機關許可適應症	1. 斑塊性乾癬：適用於治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬 6 歲以上病人。 2. 乾癬性關節炎：適用於治療患有活動性乾癬性關節炎的成人病人。可單獨使用或與 methotrexate 併用。 3. 中軸性脊椎關節炎(Axial spondyloarthritis, asSpA) (1) 僵直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis, AS)：治療活動性僵直性脊椎炎成人病人。 (2) 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(Non-radiographic axial spondyloarthritis, 簡稱 nr-axSpA)：適用於治療嚴重活動性無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎且符合下列所有條件的成人病人：甲、對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)治療反應不佳或無法耐受。乙、其 C 反應蛋白(C-reactive protein, 簡稱 CRP)濃度升高。丙、核磁共振造影(MRI)檢查證據顯示有發炎的客觀跡象。丁、HLA-B27 陽性。 4. 兒童特發性關節炎(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA) (1) 接骨點發炎相關型關節炎(Enthesitis-Related Arthritis, ERA)：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性接骨點發炎相關型關節炎。 (2) 兒童乾癬性關節炎(Juvenile Psoriatic Arthritis, JPsA)：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性兒童乾癬性關節炎。 5. 化膿性汗腺炎 (Hidradenitis Suppurativa, HS)：適用於對傳統全身性療法反應不佳的進行性中至重度化膿性汗腺炎(或稱反常性痤瘡, acne inversa)成人病人。		
目前健保已給付之適應症內容	1. 斑塊性乾癬：適用於治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬 6 歲以上病人。 2. 乾癬性關節炎：適用於治療患有活動性乾癬性關節炎的成人病人。		



	人病人。可單獨使用或與 methotrexate 併用。 3. 中軸性脊椎關節炎(Axial spondyloarthritis, asSpA) (1) 僵直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis, AS)：治療活動性僵直性脊椎炎成人病人。
此次建議健保給付之適應症內容	兒童特發性關節炎(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)： 接骨點發炎相關型關節炎(Enthesitis-Related Arthritis, ERA)：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性接骨點發炎相關型關節炎。
建議健保給付條件	■有 1.Etanercept 限使用於 4 歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於 2 歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者 (101/12/1、105/10/1、108/1/1、111/2/1)。tocilizumab 限使用於 2 歲以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。(102/10/1、111/2/1) secukinumab 限使用 6 歲以上具有接骨點發炎相關型關節炎患者。 2、3 (略) 4. (1)(略) (2)使用 etanercept、adalimumab、tocilizumab 或 secukinumab 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。(101/12/1、102/10/1) 5.病患需同時符合下述(1)且(2)、(3)或(4)三項條件者方可使用 (1)I-III(略) IV 接骨點發炎相關型關節炎(entesitis-related arthritis) (2) 標準療法失敗者 (符合下列任一項) I-II(略) III 必須曾經接受 sulfasalazine 的充分治療。 充分治療定義：sulfasalazine 需以 30 毫克/公斤/ 天之標準治療 3 個月或以上。(若因藥物毒性無法忍受，以至於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)*此條件僅適用 ERA 接骨點炎病患。 (3)(略) (4)最近 3 個月關節炎的活動性必須符合接骨點發炎相關型標準者。接骨點發炎相關型關節炎標準定義關節病情必須符合：具活動性關節炎大於等於 3 個(疼痛且關節活動受到限制或腫脹)，且大於等於 1 個接骨點炎或中軸症狀 6.需排除 etanercept、adalimumab、tocilizumab 及 secukinumab 使用的情形(102/10/1)



	應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括： (1)-(6)(略) 7. 需停止 etanercept、adalimumab 及 secukinumab 治療治療的情形(102/10/1) 如果發生下列現象應停止治療： (1)(略)
建議療程	無。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：

Cosentyx® Solution for Injection（以下簡稱本案藥品）為 secukinumab 成分之注射液劑，其核准適應症包含：斑塊性乾癬、乾癬性關節炎、中軸性脊椎關節炎、兒童特發性關節炎（含接骨點發炎型、乾癬性關節炎）、化膿性汗腺炎等。依據健保藥品給付規定〈第八節 免疫製劑〉，本案藥品已獲健保給付於僵直性脊椎炎、活動性乾癬性關節炎之乾癬性周邊關節炎與脊椎病變、乾癬等治療。

本案由台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會（以下簡稱建議者）建議將本案藥品擴增給付於「6 歲以上兒童之接骨點發炎相關型關節炎」。經衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）受理後，函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）辦理醫療科技評估。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

至民國 113 年 4 月 18 日止，查無主要醫療科技評估組織發布之相關評估報告。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告經快速電子資料庫搜尋，並未獲得與 etanercept 或 adalimumab 相比之直接或間接比較研究。本案藥品主要實證來自一項隨機、雙盲、安慰劑對照、事件驅動（event-driven）、治療—中斷治療（treatment-withdrawal）、第三期臨床試驗。此試驗納入條件主要為 2 歲以上，未滿 18 歲，依據國際風濕學協會聯盟（International League of Associations for Rheumatology）分類為接骨點相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）或幼年型乾癬性關節炎者，疾病已持續超過 6 個月且對傳統合成型 DMARDs 或 NSAIDs 沒有適當緩解反應或不耐受，且未曾使用 DMARD 生物製劑、疾病處於活動狀態（active disease）病人。試驗主要可分為 2 個階段。在第一階段開放式作業之 12 週（treatment period 1, TP1）中，所有受試者皆會接受 secukinumab 治



療，有達到 JIAACR30 反應^a者進入第二階段（TP2），接受隨機分派至 secukinumab 或安慰劑，並持續至疾病發作^b或 100 週為止。

試驗納入 86 名受試者進入 secukinumab 之開放式作業期，包含 52 名 ERA 的病人與 34 名乾癬性關節炎的病人。其中，ERA 的病人多為男性（共 41 名，佔 78.8%），且幾乎皆為白人（共 51 名，佔 98.1%），有 33 名病人已使用 methotrexate（63.5%）；在所有進入到 TP1 的病人，有 75 名（44 名為 ERA 病人）在第 12 週達到 JIAACR30 之反應而進入到 TP2，而隨機分派 37 名接受 secukinumab 治療，38 名使用安慰劑。最終 67 名病人完成 TP2。

1. 根據 JUNIPERA 試驗，在雙盲隨機對照階段（TP2）觀察至多 104 週，本案藥品相較於安慰劑，在 44 名接骨點發炎相關型關節炎的病人（兩組分別有 22 人）中，可以顯著延緩發作的時間（風險比 0.45 [95%信賴區間 0.16 to 1.28]）^c。另外，secukinumab 治療組達到 JIAACR30 與 JIAACR70 者皆較安慰劑組高，分別為 90.9 %vs. 68.2%與 68.2% vs. 54.5%
2. 在 TP1 開放式作業給藥中，在第 12 週結束時，有 84.6%的 ERA 病人達 JIAACR30；JADAS-27^d平均得分由基期之 15.1 分，平均下降至約 9.6 分。然而，在 ACR 反應方面，secukinumab 之優勢隨著 ACR 改善程度增加而減少，例如 secukinumab 與安慰劑組達 JIAACR90 比例分別為 45.5%與 50.0%、達到 JIAACR100 比例分別為 36.4%與 45.5%，詳如內文表六。
3. JUNIPERA 試驗中有 91.1%的受試者回報發生至少一個不良事件，9.3%的病人因不良反應而中止研究；最常見的治療相關的不良事件為咽喉炎（31.4%）、噁心（22.1%）、上呼吸道感染（22.1%）、腹瀉（19.8%）。
4. 自 JUNIPERA 之長期延伸試驗的中期分析可知，接受 secukinumab 的病人之 JADAS-27 得分仍維持至第 156 週，且持續無活動性疾病狀態，但研究中共有 19 名病人調升劑量，無出現新的安全性問題。

四、醫療倫理：

^a JIAACR30 的達反應者定義為指醫師整體疾病活動性評估、病人或家長健全整體性評估、功能能力、活動性關節數、活動範圍受限之關節數、紅血球沉降速率 6 個核心變項，有三個以上改善 30%以上，且不過一個惡化 30%以上。另 JIAACR70 的達反應者定義為 6 個核心變項中，有三個以上改善 70%以上，且不過一個惡化超過 30%，其餘 JIAACR 反應標準以此類推。

^b 根據兒童風濕合作研究群（Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group）和 PRINTO 之定義，指醫師整體疾病活動性評估、病人或家長健全整體性評估、功能能力、活動性關節數、活動範圍受限之關節數、紅血球沉降速率 6 個核心變項，至少 3 個惡化 30%以上，且沒有超過 1 個改善 30%以上。

^c 全體受試者分析結果顯示，secukinumab 治療相較於安慰劑能顯著延緩發作時間（風險比[hazard ratio, HR]: 0.28 [95%信賴區間 0.13 至 0.63]， $p < 0.001$ ）。

^d 27-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score 用以評估 27 個關節之活動性，分數自 0 至 57 分，愈高分表示疾病活動性愈高。中等疾病活動性為 13 分、最小疾病活動性為 4 分。



本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：

1. 建議者及藥品許可證持有商（以下稱廠商）皆無提供本土經濟學分析。
2. 主要醫療科技評估組織未發表與本案相關之評估報告。
3. 廠商提供一篇諾華內部為英國所做的成本效益資料，目標族群為兒童接骨點發炎相關型關節炎病人，介入策略為 secukinumab，比較策略為 etanercept、adalimumab、golimumab 以及 tofacitinib。分析結果顯示 secukinumab 成本最低，且有最高的經生活品質校正生命年，相較於其他生物製劑為最具成本效益的治療選項。

六、財務衝擊：

1. 廠商預期本品擴增給付於 6 歲以上 ERA 後，用於現已接受生物製劑之多關節型病人會取代生物製劑，而用於未接受生物製劑之多關節型及非多關節型病人則屬於新增關係。廠商將病人分為多關節型及非多關節型，並以 ERA 盛行率、診斷率、符合生物製劑使用比例、本品市占率等逐層推估病人數，推估未來五年（114 至 118 年）因擴增給付所增加的本品使用人數為 56 人至 103 人，本品年度藥費約 1,300 萬元至 1,900 萬元，藥費財務影響約 410 萬元至 1,400 萬元。
2. 本報告認為廠商所進行之財務影響分析架構大致合宜，然而對於在 ERA 病人推估所引用之盛行率、診斷率及符合生物製劑使用比例等有疑慮，另經諮詢臨床專家認為廠商在少關節型 ERA 的本品市占率設定上可能無法如實反映現況，故認為用藥人數推估結果具有不確定性。
3. 本報告透過 108 年至 112 年健保資料庫分析 6 至 17 歲使用 TNF- α 抑制劑的 JIA 病人數，並結合本土文獻以及臨床醫師意見進行使用人數之校正，並根據健保資料庫分析結果調整年度藥費的計算方式。本報告推估未來五年（114 至 118 年）因擴增給付所增加的本品使用人數為 167 人至 183 人，本品年度藥費約 3,300 萬元至 3,600 萬元，藥費財務影響約 1,300 萬元至 1,400 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本案經 113 年 8 月份藥品專家諮詢會議討論，建議擴增給付本品用於 JIA-ERA 亞型病人。本報告依據健保署與建議者協商後之價格，更新財務影響，推估本品擴增給付後未來五年的新增藥費約為 3,200 萬元至 3,600 萬元；藥費財務影響約為 1,200 萬元至 1,300 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
商品名	Cosentyx	Enbrel	Humira
主成分/含量	Secukinumab 150 毫克/毫升	Etanercept 50 毫克	Adalimumab 40 毫克
劑型/包裝	注射液劑/注射筆裝	凍晶注射劑、注射劑、注射液劑/針筒裝	注射劑、注射液劑/預充填式注射器
WHO/ATC 碼	L04AC10	L04AB01	L04AB04
主管機關許可適應症	兒童特發性關節炎：(1) 接骨點發炎相關型關節炎：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性接骨點發炎相關型關節炎。(2) 兒童乾癬性關節炎：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性兒童乾癬性關節炎。 斑塊性乾癬、乾癬性關節炎、中軸性脊椎關節炎、化膿性汗腺炎等。(詳略)	兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎：適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 2 歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。尚未對不足 2 歲的兒童進行試驗。 類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、活動性僵直性脊椎炎、中軸性脊椎關節炎、乾癬、兒童及青少年的重度乾癬等。(詳略)	小兒適應症包含 (1) 幼年型自發性多關節炎：與 Methotrexate 併用適用於 2 歲及以上患有活動性幼年型自發性多關節炎，並且曾經對一種或超過一種 DMARDs 藥物反應不佳之病人。單獨用於對 Methotrexate 無法耐受或不適合持續使用之病人。(2) 小兒克隆氏症 (3) 小兒葡萄膜炎 (4) 小兒潰瘍性結腸炎。 類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏症、乾癬、潰瘍性結腸炎、腸道貝西氏症、化膿性汗腺炎、葡萄膜炎。(詳略)

[°] 兩項參考品並無先後順序之分。

此次建議健保給付之適應症	兒童特發性關節炎 (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)： 接骨點發炎相關型關節炎(Enthesitis-Related Arthritis, ERA)：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性接骨點發炎相關型關節炎。		
健保給付條件	擬訂中	限使用於 4 歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者；類風濕關節炎成人病患；僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、乾癬等。(詳略)	限使用於 2 歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者；類風濕關節炎成人病患；僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、乾癬、克隆氏症、小兒葡萄膜炎等。(詳略)
健保給付價	14,232 元	6,339 元	9,768 元
仿單建議劑量與用法	若病人體重小於 50 公斤建議每次劑量為 75 mg，若體重大於等於 50 公斤則建議每次劑量為 150 mg。以皮下注射給藥。	25 毫克，每週二次。也可以每週給予一次 50 毫克。以皮下注射給藥。	10 公斤至 15 公斤 每隔一週 10 mg； 15 公斤至 30 公斤 每隔一週 20 mg； ≥30 公斤 每隔一週 40 mg。
療程	起始治療時於第 0、1、2、3 和 4 週皮下注射，接著自第 4 週開始為每 4 週注射 1 次。	通常會在 12 週內達到臨床反應。	每隔一週使用。
每療程花費	平均 19.6 萬元/年	平均 33.1 萬元/年	平均 25.6 萬元/年
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至 113 年 4 月 18 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 113 年 4 月 18 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 113 年 4 月 18 日止，查無相關資料。

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

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

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

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

【可善挺注射液劑】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 114 年 03 月 28 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、背景說明

Cosentyx[®] Solution for Injection（以下簡稱本案藥品）為 secukinumab 成分之注射液劑。其核准適應症包含：斑塊性乾癬、乾癬性關節炎、中軸性脊椎關節炎、兒童特發性關節炎（含接骨點發炎型、乾癬性關節炎）、化膿性汗腺炎等（詳見附錄一）。

依據健保藥品給付規定〈第八節 免疫製劑〉，本案藥品已適用給付於僵直性脊椎炎、活動性乾癬性關節炎之乾癬性周邊關節炎與脊椎病變、乾癬等治療（如附錄二）。

本案由台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會（以下簡稱建議者）建議將 secukinumab（Cosentyx[®] Solution for Injection）擴增給付於「6 歲以上兒童之接骨點發炎相關型關節炎」。建議者建議修訂之健保給付規定詳如附錄三。

本案經中央健康保險署（以下簡稱健保署）受理後，函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）辦理醫療科技評估，並請藥品許可證持有商台灣諾華股份有限公司（以下簡稱本案廠商）提供擴增給付範圍之臨床療效及成本效益

等相關文獻資料，以供查驗中心進行評估。

基於本案為擴增給付範圍案，本報告以給付條件修訂報告格式，呈現實證資料與經濟分析結果，以供後續研議相關事宜。

二、 疾病治療現況

(一) 接骨點發炎相關型關節炎簡介

1. 兒童特發性關節炎與接骨點發炎相關型關節炎之定義

根據國際風濕學協會聯盟（International League of Associations for Rheumatology, ILAR）2004 年提出對兒童特發性關節炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）^f 的分類基準[1]，JIA 為將發病時間於 16 歲以前，且症狀表徵持續至少 6 週以上的獨特診斷，可分類為：

- 全身型關節炎（systemic arthritis）；
- 多關節型關節炎（polyarthritis），類風濕因子（rheumatoid factor, RF）為陽性；
- 多關節型關節炎（polyarthritis），類風濕因子（rheumatoid factor, RF）為陰性；
- 少關節型關節炎（oligoarthritis）；
- 接骨點相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）；
- 乾癬性關節炎（psoriatic arthritis）；
- 無法分類型。

其中接骨點發炎相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）為 JIA 之一類。依據 ILAR 之定義[1-3]^g，ERA 的病人可能同時表現有關節炎和接骨點炎，或僅有關節炎或接骨點炎，經排除本身或一等親患有乾癬病史、具 RF 陽性或全身型關節炎者後，並且有以下特性兩個以上為 ERA 的納入標準：

- 關節炎發病年滿 6 歲的男性；
- 薦髂關節壓痛（sacroiliac joint tenderness）或腰薦發炎性疼痛

^f 兒童特發性關節炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）又可稱幼年型特發性關節炎。

^g 關於 ERA 的定義，ILAR 的定義迄今仍為最普遍使用之標準；另有兒童風濕國際試驗組織（Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation, PRINTO）在 2019 年提出 JIA 的分類共識，其中對 ERA 提出相關定義，但該分類稱為接骨點炎/脊椎炎相關的 JIA，其定義為具周邊關節炎和/或接骨點炎，加上≥3 個月的發炎性背痛和影像學表現的薦髂關節炎；或關節炎/接骨點炎合併有以下 2 種情況：（1）薦髂關節壓痛；（2）發炎性背痛；（3）帶有 HLA-B27 抗原；（4）急性前葡萄膜炎；（5）一等親有脊椎性關節炎病史[4, 5]。

(lumbosacral inflammatory pain)；

- 人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) -B27 陽性；
- 急性前葡萄膜炎 (anterior uveitis)；
- 一等親有急性前葡萄膜炎、僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)、發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 併有薦髂關節炎，或反應性關節炎 (reactive arthritis)。

2. ERA 之流行病學

在全球，JIA 的發生率差異相當大，約 1.6 至 23%，盛行率約為每十萬人 3.8 至 400 例[6]，其中尤其以印度、新加坡、台灣的 JIA 發生率較高[7]；ERA 約佔 JIA 病人族群的 5.4 至 29.8%，且較常發生於東南亞[4, 8]；以印度為例，ERA 約佔 JIA 病人之 33-36%[9]，而在臺灣，單中心研究將病人診斷依 ILAR 之分類，得知 ERA 病人則約佔 JIA 病人之 37.4 至 39.9%，且其中以男性較多 (84.9%至 86%) [10, 11]；國外研究則指出發病、診斷的年齡約為 10 至 13 歲[4]。

3. ERA 之病因

ERA 的病因目前尚不明確，可能的原因是遺傳風險因子與腸道微生物群轉變和機械性壓力 (mechanical stress) 的複雜交互作用，而誘發一系列免疫事件，最終導致滑膜炎、接骨點炎和脊椎炎[2, 9]。另外，HLA-B27 是 ERA 重要的遺傳因子，約 70-90%的 ERA 病患有此表現[12, 13]，其影響腸道微生物群，也可能是引發免疫系統產生關節炎的機制[2]；在台灣，一項以台大醫院病歷進行之回溯性研究，結果顯示 ERA 病人約有 97%為 HLA-B27 陽性[10]^h。HLA-B27 為第 I 類主要組織相容性複合物 (Major histocompatibility complex, MHC) 分子，可促使自然殺手細胞 (natural killer cell) 和 T 細胞活化而產生細胞激素[9]。*ERAP1* 單基因多態性 (single nucleotide polymorphism) (rs30187) 也是與 ERA 相關的遺傳因子[14]；HLA-B27 重鏈 (heavy chain) 的錯誤折疊 (misfolding) 會引發未摺疊蛋白反應，或形成二聚體 (dimer)，導致產生介白素 (interleukin, IL) -23 等促發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines)，IL-23 進而促進產生 IL-17，製造 NK 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞，而引發組織發炎和損傷[9, 15, 16]。因此，ERA 的免疫致病機轉可能涉及遺傳因子、腸道菌叢失調和組織損傷的發炎等交互作用有關[9]。

4. ERA 之臨床表徵

ERA 病人可能出現發燒、疲勞、皮疹等症狀，以及間歇性的肌肉骨骼疼痛與周邊關節僵硬併有接骨點炎[2, 9]，大約有 60 至 80%的 ERA 病人會出現肌腱、

^h 該研究納入 1993 年 3 月至 2018 年 12 月期間，於台大醫院兒科風濕門診經診斷為 JIA 的患者，共 183 名 JIA 病人之診斷資料，結果顯示 73 名 ERA 的病人中，有 69 名進行抗原檢測，其中有 97% (67 名) 為 HLA-B27 陽性[10]。

韌帶、關節腔或筋膜與骨頭接觸處的接骨點發炎[4]，常出現在下肢，可能發生接骨點壓痛的部位包含跟骨足底筋膜插入點（calcaneal plantar fascial insertion）（39%）、跟腱插入點（achilles tendon insertion）（31%）、脛骨粗隆（tibial tuberosity）（30%）[9, 17]，或膝蓋的四頭肌腱接骨點，導致膝蓋、足部、腳跟之疼痛[4]；另可能有不對稱的下肢關節炎，中軸性關節炎（axial arthritis）、葡萄膜炎（uveitis）發生[2, 9]。然而，接骨點炎的症狀經常出現在 JIA 的病人族群中，患有 ERA 的病人亦經常有不對稱性的寡關節炎或多關節炎[4, 17, 18]，約有 57%同時影響多關節炎[17]。ERA 的病人可能處於活動性（active）或非活動性的疾病狀態（inactive disease status），並因發作（flare）進入活動性疾病狀態而可能反覆出現症狀ⁱ。相較於其他 JIA 的病人，ERA 病人可能有較差的生活品質、較高的疼痛程度[4, 19]，而未經治療的接骨點炎則可能影響骨質生長[4]。

5. ERA 之評估與診斷

幼年型關節炎疾病活動評分（juvenile arthritis disease activity score, JADAS）^j 可用於 ERA 的疾病活動度之評估，亦可利用觸診評估接骨點壓痛情形，超音波、X 光、磁振造影（magnetic resonance imaging, MRI）等也可用檢測關節發炎情形[18, 22, 23]，以針對 ERA 進行評估與診斷。

（二）接骨點發炎相關型關節炎之臨床治療

ERA 的臨床治療包含藥物和非藥物治療，除了可用包含物理治療、職能治療、營養補充等非藥物的介入措施之外，可根據病程使用藥物治療[4, 9]，包含：

- 非類固醇類抗發炎藥物（non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs）；
- 常規合成的疾病修飾抗風濕藥物（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs），如 methotrexate 或 sulfasalazine 等；
- DMARD 生物製劑（biologic DMARD, bDMARDs）
 - 腫瘤壞死因子抑制劑（tumor necrosis factor inhibitor, TNFi）：如 adalimumab、etanercept 等；
 - IL-17 抑制劑，如：secukinumab；

ⁱ JUNIPERA 試驗中定義活動性疾病狀態（active disease status）定義為大於等於 3 個關節腫脹或壓痛或活動受限；

非活動性疾病狀態（inactive disease status）定義為無關節出現活動性關節炎、沒有葡萄膜炎、C 反應蛋白檢驗值正常、醫師總體評估疾病活動性評分 ≤ 10 mm、因 JIA 引起的晨間關節僵硬小於 15 分鐘；

惡化（flare）定義為 6 個核心變項（醫師整體疾病活動性評估、病人或家長健全整體性評估、功能能力、活動性關節數、活動範圍受限之關節數、紅血球沉降速率）中有 3 個以上發生 30%以上的惡化，且改善 30%以上的核心變項不超過 1 項。

^j 幼年型關節炎疾病活動評分（juvenile arthritis disease activity score, JADAS），已用於包含 ERA 的 JIA 病人的疾病活動度之評估，評分包含醫師總體疾病評估、病人或家長健全評估、疾病活動性關節計數和紅血球沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）等四個面向[4, 20, 21]。

- 標靶合成 DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)^k : Janus kinase (JAK) 抑制劑, 如 tofacitinib、baricitinib^l。

在臨床藥物治療方面, 根據美國風濕學會 (American College of Rheumatology) 於 2019 年發表之指引[27], 患有 JIA 與接骨點炎的治療^m, 建議的藥物治療如表三。

表三、美國風濕學會對於 ERA 之藥物治療指引[27]

治療藥物	使用說明	證據等級
NSAIDs	強烈建議用於起始治療。	非常低
TNFi	儘管已使用 NSAIDs, 仍可有條件地使用如 etanercept、adalimumab、infliximab、golimumab 等。	低
Methotrexate 或 sulfasalazine	若為 TNFi 禁忌使用者、接骨點炎輕微者或併有周邊多關節炎者, 或可選用此藥。	無
口服類固醇	可在起始治療或加強治療時, 有條件地短期使用 (小於 3 個月) 做為橋接治療 (bridging therapy)。	非常低

另外, 兒童風濕國際試驗組織 (Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation, PRINTO) 為了保護兒童脊椎性關節炎/接骨點炎相關關節炎 (juvenile spondyloarthritis / enthesitis related arthritis, SpA-ERA) 的關節功能並預防畸形, 雖未建立治療指引, 但亦提及相關治療說明[28], 包含可採取藥物治療與物理或復健照護; 其中針對藥物治療可摘要說明如表四。

表四、兒童風濕國際試驗組織對於 SpA-ERA 可使用之藥物治療說明[28]

治療藥物	使用說明
NSAIDs	可用於系統性的發炎, 常用於兒童的藥品為 naproxen、diclofenac、ibuprofen, 其有良好的耐受性, 且胃部不適的症狀在兒童罕見發生。不建議多種 NSAID 合併使用。
類固醇	為短期治療較嚴重的症狀, 局部使用的類固醇 (眼藥水) 可緩解急性前葡萄膜炎, 在更嚴重的病人, 可使用眼周注

^k Janus kinase (JAK) 抑制劑可分類為標靶合成 DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) [24-26], 但部分文獻將其歸類於 DMARD 生物製劑[4]。

^l 文獻回顧作者指出 baricitinib 在一項研究中證實在標準治療反應不佳或有耐受性的 220 名 JIA 病人有良好的療效和安全性, 其中也包含 50 名 ERA 病人。

^m 美國風濕學會建議之藥物治療, 為患有 JIA 與接骨點炎的治療建議, 該治療指引未提及特定用於 ERA 之建議。

	射或全身性給藥。須留意療效與安全性的研究仍不足。
其 他 藥 物 (Sulfasalazine 等)	可用於有已使用 NSAIDs、類固醇充分治療但仍有周邊疾病症狀的病人。Sulfasalazine 應與先前使用的 NSAID 併用。雖然 sulfasalazine、methotrexate、leflunomide 或抗瘡藥物已廣泛使用，但應用於兒童 SpA-ERA 的相關證據仍不足。
生物製劑	TNF 抑制劑建議於疾病早期使用，具有顯著治療發炎症狀的療效，且有文獻支持其應用於兒童 SpA-ERA 的療效及安全性。
關節注射劑	此藥應用於單一或少數關節持續攣縮（contracture）而可能造成變形時。一般而言可用長效皮質類固醇。

而根據台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會在 2015 年發布的兒童特發性關節炎治療指引中，則建議沒有全身性症狀的少關節性（影響關節 1-4 個）JIA，應以 NSAIDs 為治療首選，而若是發生大關節發炎，則可選用局部關節腔注射類固醇緩解症狀；而多關節性（影響關節 5 個以上）JIA，則以 methotrexate ± NSAIDs 為首選治療，其中 ERA 病人，除了 methotrexate 亦可考慮使用 DMARD 如 sulfasalazine 治療。若治療三個月之後仍持續有症狀，可考慮使用 TNF α 抑制劑、IL-6 抑制劑等生物製劑併用 methotrexate。在使用生物製劑三個月後仍未改善或無法耐受者，則可換用其他機轉之生物製劑。當治療改善後，methotrexate 之使用應考慮降階治療[3]。

各組織針對 ERA 的藥物治療指引，大致皆以 NSAIDs 為起始治療，其後可使用 methotrexate、sulfasalazine 或 TNF 抑制劑。然而，對於類固醇的使用，則沒有一致的使用建議，口服或注射給予類固醇需要根據臨床情形投予。此外，各組織的指引，除了初期可使用 NSAIDs 之外，其餘藥品的使用時機，皆未明確給予線別定義，且未提及藥品的使用劑量、頻次、給藥期間等建議，相關療效與安全性的證據等級較薄弱。因此，ERA 在臨床的藥物治療指引上，需要依據藥品使用常規，根據病人臨床表現給予治療。

三、 疾病治療藥品於我國之收載現況

一、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Cosentyx® 為 secukinumab 成分之注射液劑，secukinumab 為人類 IgG1/ κ 單株抗體，可專一地與 IL-17A 細胞激素結合，並抑制 IL-17A 與 IL-17 受體的交互作用，其可在角質細胞和滑膜細胞等細胞類型表現。本案藥品會抑制 IL-17A 等促發炎的細胞激素和趨化激素（chemokines）之釋放，避免 IL-17A 促使

組織發炎、嗜中性白血球滲透、骨骼和組織破壞、及組織重塑包括血管新生和纖維化等作用。本案藥品在 ERA 之臨床使用係依據體重使用建議劑量，若病人體重小於 50 公斤建議每次劑量為 75 mg，若體重大於等於 50 公斤則建議每次劑量為 150 mg。起始治療時於第 0、1、2、3 和 4 週皮下注射，接著自第 4 週開始為每 4 週注射 1 次。

以下將由藥品分類碼、藥物上市許可適應症與健保給付規定等三個面向，呈現與本案藥品具有相同治療地位之藥品資訊。

(一) WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）之藥品解剖治療化學（anatomical therapeutic chemical, ATC）分類系統[29]得知，本案藥品 secukinumab 之分類碼為 L04AC10，而 ATC 分類碼前 5 碼屬「L04AC」（interleukin inhibitors）之藥品共有 24 項ⁿ。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁[30]，以本案相關適應症為關鍵字搜尋^o，除了本案藥品之外，另有 baricitinib 可用於本案討論之適應症^p。若根據前項結果輔以 ATC 分類碼前 5 碼「L04AC」查詢「未註銷」之藥品，除了本案藥品之外，另有 basiliximab、ustekinumab、canakinumab、tocilizumab、siltuximab、brodalumab、ixekizumab、guselkumab、risankizumab、satralizumab、spesolimab、mirikizumab 等 12 項藥品已在我國上市，惟其適應症皆未包含本案探討之內容。

(三) 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2024 年 3 月 25 日公告之最新藥品給付規定內容[31]，尚無藥品之給付規定載明用於「接骨點炎相關關節炎」之藥物治療；但根據「藥品給付規定通則」，ERA 病人之相關症狀處置，可依病情處方使用符合核准適應症之藥品給予症狀性治療。

ⁿ 包含 daclizumab、basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、brodalumab、ixekizumab、sarilumab、sirukumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab、satralizumab、netakimab、bimekizumab、spesolimab、olokizumab、mirikizumab、levilimab。

^o 關鍵字以「接骨點炎」、「接骨點發炎」、「enthesitis」查詢。

^p Baricitinib 為 JAK 抑制劑，核准適應症為類風濕性關節炎、異位性皮膚炎、新型冠狀病毒疾病（COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎）、圓禿、幼年型特發性關節炎（含多關節型幼年型特發性關節炎、接骨點炎型關節炎、幼年型乾癬性關節炎）。

(四) 具有相近治療地位之藥品

基於國際上針對 ERA 的治療指引，以及我國藥物許可證查詢結果，TNF 抑制劑如 etanercept、adalimumab，IL-6 抑制劑如 tocilizumab，與 Janus kinase (JAK) 抑制劑如 baricitinib、tofacitinib，和本案藥品具有相近治療地位，為使用於 NSAIDs 做為起始治療，且/或已使用 methotrexate、sulfasalazine 等治療後之生物製劑治療。雖然前述藥品之藥物許可證皆未詳細載明用於 ERA 之適應症，然而其皆可應用於幼年型關節炎，且部分治療已納入現行健保給付條件。綜合考量國際治療指引、我國藥物許可適應症與健保給付規定，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品如表五所示。

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
L04AC10 secukinumab (本案藥品)	兒童特發性關節炎：(1) 接骨點發炎相關型關節炎：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性接骨點發炎相關型關節炎。(2) 兒童乾癬性關節炎：適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性兒童乾癬性關節炎。 斑塊性乾癬、乾癬性關節炎、中軸性脊椎關節炎、化膿性汗腺炎等。(詳略)	注射液劑	150mg	用於僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、乾癬等。(詳略)
L04AB01 etanercept	兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎：適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 2 歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。尚未對不足 2 歲的兒童進行試驗。 類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、活動性僵直性脊椎炎、中軸性脊椎關節炎、乾癬、兒童及青少年的重度乾癬等。(詳略)	凍晶注射劑、注射劑、注射液劑	25mg、50mg	限使用於 4 歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者；類風濕關節炎成人病患；僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、乾癬等。(詳略；JIA 相

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
				關給付規定 參見附錄 三)
L04AB04 adalimum ab	小兒適應症包含 (1)幼年型自發性多關節炎：與 Methotrexate 併用適用於 2 歲及以上患有活動性幼年型自發性多關節炎，並且曾經對一種或超過一種 DMARDs 藥物反應不佳之病人。單獨用於對 Methotrexate 無法耐受或不適合持續使用之病人。(2)小兒克隆氏症 (3)小兒葡萄膜炎 (4)小兒潰瘍性結腸炎。 類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏症、乾癬、潰瘍性結腸炎、腸道貝西氏症、化膿性汗腺炎、葡萄膜炎。(詳略)	注射劑、 注射液 劑	20mg、 40mg、 80mg	限使用於 2 歲以上 具有活動 性多關節 幼年型慢 性關節炎 患者；類 風濕關節 炎成人病 患；僵直 性脊椎炎 、乾癬性 關節炎、 乾癬、克 隆氏症、 小兒葡萄 膜炎等。 (詳略； JIA 相關 給付規定 參見附錄 三)
L04AC07 tocilizuma b	多關節性幼年型原發性關節炎：與 methotrexate (MTX)併用，適用於治療 2 歲以上的活動性多關節性幼年型原發性關節炎，且對 MTX 治療反應不佳者。對於無法耐受或不適合繼續 MTX 治療的病人，可單獨使用。 全身性幼年型原發性關節炎：適用於治療 2 歲以上的活動性全身性幼年型原發性關節炎病人，且對 NSAID 及類固醇治療反應不佳或無法耐受者。 類風濕性關節炎、類風濕性關節炎、細胞激素釋放症候群、COVID-19 等。(詳略)	注射劑	20mg	2 歲以上 活動性多 關節幼年 型慢性關 節炎患者 ；類風濕 關節炎成 人病患等 。(詳略； JIA 相關 給付規定 參見附錄 三)

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
L04AF02 baricitinib	幼年型特發性關節炎：可用於單一療法或併用 methotrexate，治療 2 歲以上對一種或多種傳統合成型或生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之下列活動性幼年型特發性關節炎病人，包含多關節型幼年型特發性關節炎(多關節型類風濕性因子陽性[RF+]或陰性[RF-]、擴散型少關節型)、接骨點炎型關節炎及幼年型乾癬性關節炎)。 類風濕性關節炎、異位性皮膚炎、COVID-19、圓禿。(詳略)	膜衣錠	2mg 、 4mg	使用於類風濕關節炎成人病患等(詳略)。未給付用於 JIA。
L04AF01 tofacitinib	多關節型兒童特發性關節炎等：適用於治療 2 歲以上病人的活動性多關節型兒童特發性關節炎 (pcJIA)，病人先前需對 methotrexate 或其他疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受。使用限制：不建議 XELJANZ 與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，或與強效免疫抑制劑(如 azathioprine 與 cyclosporine)合併使用)。	口服液劑	1 毫克/ 毫升	使用於類風濕關節炎成人病患；僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎等(詳略)。未給付用於 JIA。
		膜衣錠	5 mg	
	潰瘍性結腸炎。(詳略)	膜衣錠	10 mg 、 5 mg	
	類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎。(詳略)	膜衣錠 持續性 藥效錠	5 mg 11 mg	

四、療效評估報告(含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告，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 2024 年 4 月 18 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 4 月 18 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2024 年 4 月 18 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)：至 2024 年 4 月 18 日止，查無相關資料。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 之評估報告網站中[32]，查詢關於本案藥品的給付建議結果，截至 2024 年 4 月 18 日止，尚無查獲評估報告可供參考。

(二) PBAC (澳洲)

本報告經澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網站[33]查詢，關於本案藥品在 ERA 病人治療的給付建議，截至 2024 年 4 月 18 日止，尚無查獲評估報告可供參考^q。

(三) NICE (英國)

透過英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網站[35]查詢相關評估報告，關於本案藥品在 ERA 病人治療的相關給付建議，截至 2024 年 4 月 18 日止，尚無查獲評估報告可供參考^r。

^q 另於 PBS 網站之 medicine status 查詢[34]本案藥品，亦無與本案適應症相關之相關報告。

^r 另查得 NICE 對於本案藥品在治療 ERA 或兒童乾癱性關節炎之給付評議情形[36]，該案提及 NICE 已建議 adalimumab、etanercept 分別用於 6 歲和 12 歲以上之 ERA 病人，在常規治療不適用或不耐受時的治療選擇，而當時 secukinumab 尚未取得英國上市授權用於 ERA[37]，但 secukinumab 已於 2022 年 5 月取得歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 之核准 ERA 之適應症[38]；於 2024 年 4 月 18 日查詢時，該案對 secukinumab 之臨床與成本效益評估處於暫停狀態 (suspended)，相關結果將在英國廠商、NICE 和 NHS England 溝通後適時提供更新[36]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）：透過 SMC 公開網站[39]查詢相關評估報告，關於本案藥品在 ERA 病人治療的給付建議，截至 2024 年 4 月 18 日止，尚無查獲評估報告可供參考。

2. 法規單位評估報告

根據歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）之本案藥品評估報告[38]，本案藥品於 2022 年 5 月取得藥品許可適應症之擴增建議，擴增用於幼年型特發性關節炎（包含 ERA 和乾癱性關節炎）的 6 歲以上病人，其對於常規治療反應不佳或不耐受者。

EMA 認為，因為臨床上有許多 ERA 或乾癱性關節炎的病人使用 NSAIDs 的療效不佳，且不適合長期使用皮質類固醇，而 methotrexate 無法改善中軸的症狀，在部分 ERA 或乾癱性關節炎的病人亦對 TNF 抑制劑療法無效的情況下，現況無其他核准使用於 ERA 或乾癱性關節炎的藥品，為確保罹患此疾病的兒童或青少年的發育情形，因此對具高度療效、安全性、耐受性的新治療而言有未滿足的需求。EMA 基於 F2304 研究^s，認為研究結果可以作為此適應症的支持證據，但認為該研究第一治療期缺少盲化的參考品，無法評估治療在疾病改善的程度，且因採用治療—中斷治療（treatment-withdrawal）設計，可能產生選擇偏差，但研究未對此步驟進行調整或說明，另對於長期的療效，並需要考量治療劑量減少或中斷與復發時重新治療的方案。受限於試驗中 6 歲以下的樣本過少（僅 3 名），且此藥品過去使用擴及 6 歲以下兒童之經驗非常有限，因此為了達到效益與風險的平衡，最終 EMA 核准本案藥品用於對常規治療反應不佳或不耐受之 ERA 和乾癱性關節炎 6 歲以上的病人[38]。

3. 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

^s F2304 研究，為分三部分的隨機、雙盲、安慰劑對照研究，研究目的為探討本案藥品於 ERA 或乾癱性關節炎的療效和安全性。共納入 86 名 2-18 歲的病人，研究為期 104 週，詳見「A. 臨床研究文獻結果 JUNIPERA 試驗」。

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：ERA 病人
Intervention	secukinumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial）、文獻回顧研究（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 2024 年 4 月 19 日止，以“enthesitis related arthritis”、“secukinumab”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 23 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 36 筆，在 Embase 共尋獲 97 筆資料資料。經逐筆標題與摘要篩選，初步共納入 20 筆資料，以符合本報告訂定的 PICOS。後續經全文閱讀後，排除評論或未提供全文者，以及不符合本案評估主題者，再歸納排除重複文獻，故本報告最終納入 4 篇臨床研究文獻（含 1 篇期刊文章、3 篇會議論文摘要），及 2 篇文獻回顧文章^t。

A. 臨床研究文獻結果

(a) JUNIPERA（試驗編號 NCT03031782）[41-43]

• 研究背景

此試驗為一隨機、雙盲、以安慰劑為對照組、事件驅動（event-driven）、治療一中斷治療（treatment-withdrawal）、第三期臨床試驗。此研究共分為三個治療期（treatment periods, TPs）：TP1 為開放式作業（open-label），在 12 週期間所有受試者都使用 secukinumab；TP2 為隨機、雙盲、安慰劑為對照之治療中斷期，至多 104 週；若在 TP2 中發生惡化，則進入開放式作業使用 secukinumab 與治療後之追蹤期 TP3。由於本研究是事件驅動、治療一中斷的研究設計，受試者會先以開放式作業使用研究藥物 12 週，根據 JIAACR30^u有反應者再隨機分派為研究

^t 因本報告初步搜尋未尋獲系統性文獻回顧（systematic review）之研究，因此擴大搜尋範圍至文獻回顧之研究，以補充統整性之觀點。此外，除了臨床試驗研究外，另尋獲一篇臨床病例研究文獻[40]，提供 secukinumab 之臨床使用經驗參考，詳見附錄五。

^u JIAACR30 的達反應者定義為 6 個核心變項中（可參照註腳 h），有三個以上改善 30% 以上，且不過一個惡化 30% 以上[44]。另 JIAACR70 的達反應者定義為 6 個核心變項中，有三個以上

藥物或安慰劑組，進入雙盲 TP2；在 TP2 期間，若受試者發生計畫書定義之疾病惡化，將使其退出雙盲治療期，並且以開放式作業使用研究藥物重新治療。

此試驗主要納入 2 歲以上，未滿 18 歲，依據 ILAR 分類為 ERA 或幼年型乾癆性關節炎者，疾病已持續超過 6 個月且對傳統合成型 DMARDs 或 NSAIDs 沒有適當緩解反應或不耐受，且未曾使用 DMARD 生物製劑、疾病處於活動狀態 (active disease)；另主要排除患有疾病正處於活動中、未控制的發炎性腸道疾病、葡萄膜炎等情形。

在 TP1，受試者小於 50 公斤、50 公斤以上者分別投予 75 毫克、150 毫克之 secukinumab，以開放式作業先每週 1 次經皮下注射給藥治療 4 週，再每 4 週給藥 1 次至第 12 週，達 JIA ACR30 反應者將進入到 TP2，並依 JIA 的 ERA 和乾癆性關節炎分層，以 1:1 隨機分派至持續 secukinumab 治療組或安慰劑組；並繼續以每 4 週給藥 1 次直到疾病發作或至第 100 週為止；當納入 TP2 的受試者發生發作 (flare)^v，或共超過 33 名受試者發作時之未發生發作者，將進入 TP3 再次接受每 4 週以開放式作業給藥 secukinumab 一次直至第 100 週；其餘於 TP1 未達 JIA ACR30 反應者則在第 12 週即結束研究。在研究用藥治療期間，受試者可以持續使用穩定劑量的 NSAIDs、methotrexate、sulfasalazine (僅 ERA 受試者)、口服皮質類固醇治療。

• 研究結果

在 2017 年 5 月 23 日至 2020 年 11 月 9 日期間內，共有 86 名受試者進入 TP1 進行 secukinumab 之開放式作業期，包含 52 名 ERA 的病人與 34 名乾癆性關節炎的病人。其中 ERA 的病人多為男性 (共 41 名，佔 78.8%)，且幾乎皆為白人 (共 51 名，佔 98.1%)，有 33 名病人已使用 methotrexate (63.5%)；在所有進入到 TP1 的病人，有 75 名 (44 名為 ERA 病人) 在第 12 週達到 JIA ACR30 之反應而進入到 TP2，而隨機分派 37 名接受 secukinumab 治療，38 名使用安慰劑。最終 67 名病人完成 TP2，26 名完成 TP3，未完成研究者的主要原因為缺乏療效。

• 主要研究結果與療效

在主要療效終點中，於 TP2 間，共有 31 名病人發生疾病發作，分別為 10 名 secukinumab 治療組與 21 名安慰劑組。追蹤結果顯示，secukinumab 治療組尚未達發作中位時間，在安慰劑組之發作中位時間則是 453 天；secukinumab 治療相較於安慰劑顯著能延緩發作時間 (風險比[hazard ratio, HR]: 0.28 [95%信賴區間 0.13 至 0.63]， $p < 0.001$)；一年後無疾病發作的機率在 secukinumab 治療和安慰劑

改善 70% 以上，且不超過一個惡化超過 30%，其餘 JIA ACR 反應標準以此類推。

^v 發作 (flare) 是根據兒童風濕合作研究群 (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group) 和 PRINTO 之定義，指至少 3 個核心變項惡化 30% 以上，且沒有超過 1 個改善 30% 以上。

組分別為 76.7% (95% 信賴區間 58.7 至 87.6) 和 54.3% (95% 信賴區間 37.1 至 68.7)。

全體病人而言，在 secukinumab 以開放式作業給藥後，可觀察到在第 1 週時即有 33.7% 的病人達到 JIA ACR30，且在第 12 週達 JIA ACR30 者增加至 87.2%，67.4% 達 JIA ACR70，34.9% 達 ACR 無活動性疾病^w，且 JADAS-27 有明顯的下降，達中等疾病活動性；而在 TP2 結束時，secukinumab 治療組與安慰劑組皆達最小疾病活動性^x，且相較於安慰劑組，secukinumab 治療組有更高 JIA ACR30 (89.2% vs. 64.9%)，達無活動性疾病者也較安慰劑組高 (47.2% vs. 37.8%)。

在 ERA 族群中，ERA 的病人中使用 secukinumab 治療和安慰劑組相比疾病發作的時間較長 (HR: 0.45 [95% CI 0.16-1.28])；在第 12 週 TP1 結束時，ERA 的病人有 84.6% (44 人) 達 JIA ACR30，65.4% (34 人) 達 JIA ACR70，而 JADAS-27 平均分數自基期之 15.1 分，平均下降約 9.6 分；進入 TP2 在 secukinumab 治療組與安慰劑組各有 22 人，而在 TP2 結束時，secukinumab 治療組達到 JIA ACR30 與 JIA ACR70 者皆較安慰劑組高，分別為 90.9 % vs. 68.2% 與 68.2% vs. 54.5%，達無活動性疾病者則皆為 50%，如表六；而根據兒童健康評估問卷 (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ)^y 的評估，在 secukinumab 治療組與安慰劑組在 TP2 結束時分別下降 0.6 (± 0.7) 和 0.4 (± 0.5)。

表六、在 TP1、TP2 使用 secukinumab 的 ERA 病人之療效

療效指標 (%)	TP1(第 12 週)	TP2 結束	
	Secukinumab (N=52)	Secukinumab (N=22)	安慰劑 (N=22)
JIA ACR30	84.6	90.9	68.2
JIA ACR50	78.8	81.8	68.2
JIA ACR70	65.4	68.2	54.5
JIA ACR90	32.7	45.5	50.0
JIA ACR100	26.9	36.4	45.5
達非活動性疾病狀態	38.5	50.0	50.0

^w 無活動性疾病 (inactive disease)：指沒有關節有活動性關節炎，且沒有發燒、紅疹、漿膜炎 (serositis)、脾臟腫大 (splenomegaly) 或因 JIA 引起的淋巴腺腫大 (lymphadenopathy)，且沒有活動性的葡萄膜炎，且 ESR 或 CRP 在正常實驗室檢驗極限值內，且醫生對疾病活動性的整體評估使用量表得分為最佳[45]。

^x JADAS-27 (27-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score) 用以評估 27 個關節之活動性，分數自 0 至 57 分，愈高分表示疾病活動性愈高[21]。中等疾病活動性為 13 分、最小疾病活動性為 4 分。

^y 兒童健康評估問卷 (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) 經常應用於評估功能能力的問卷，共有殘障、不適和疼痛、藥物副作用、花費四個面向。分數為 0 至 3 分，3 分為最嚴重。

- 安全性

在研究期間內，共收集 141.5 人年的安全性資料，分別在 secukinumab 治療組與安慰劑組有 71.3 人年、70.2 人年。在整個研究期間有使用 secukinumab 治療者共有 79 個病人 (91.1%) 回報發生至少一個不良事件，8 名病人 (9.3%) 因不良反應而中止研究，其中在 secukinumab 治療組有 3 名與安慰劑組 5 名，而 11 名病人 (12.8%) 回報出現嚴重不良事件 (serious adverse effects)。整體而言最常見的治療相關的不良事件為咽喉炎 (31.4%)、噁心 (22.1%)、上呼吸道感染 (22.1%)、腹瀉 (19.8%)。有 1 名出現注射部位反應，無分枝桿菌感染 (mycobacterial infections)、B 型肝炎再活化、腫瘤或死亡病例發生。

此外，在 ERA 的病人方面，有一名具有葡萄膜炎病史者在研究期間未再復發；2 名 16 歲的病人出現輕微或中度的急性前葡萄膜炎，但被認為與研究藥物無關且以局部治療緩解，而治療藥物劑量未改變，兩者皆康復且完成研究。

(b) JUNIPERA 延伸試驗 (試驗編號 NCT03769168) [46]

在 JUNIPERA 的長期延伸試驗 (long-term extension) 的中期分析，在完成 JUNIPERA 試驗後，納入完成 TP2 的 55 名受試者進入長期延伸試驗，其中 54 名病人接受每 4 週 1 次的 secukinumab 的皮下注射治療，持續 4 年。研究截至 2022 年 2 月 2 日之結果顯示，在先前的研究中，接受 secukinumab 的病人在第 104 週的 JADAS-27 由基期的 14 分改善至 0.7 分，並仍維持 0.7 分至第 156 週；無活動性疾病狀態亦持續至第 156 週，然而研究中共有 19 名病人調升劑量，8 名病人由 75mg 增至 150mg，11 名病人由 150mg 增至 300mg。在暴露劑量調整過後的治療相關不良事件發生率方面，整個 JIA 族群中每 100 人年會發生 98.4 人年；最經常回報的不良反應為咽喉炎 (16.7%)、關節痛 (14.8%)，另出現一名出現心血管事件、2 例葡萄膜炎，但可能與研究藥物無關。目前而言，沒有病人因為不良事件而中止治療，沒有出現新的安全性問題。

B. 文獻回顧之研究結果 [9, 47]

有關本案藥品應用於 ERA 病人之研究，由於缺少臨床試驗，且樣本數較小，無本案藥品與其他藥品之直接比較研究。因此，本段文獻回顧之研究結果統整文獻中相關藥品在 ERA 治療之療效與安全性，藉以呈現本案藥品與其他相近治療地位藥品之療效及安全性比較，詳見表七。

表七、本案藥品與相近治療地位藥品應用於 ERA 治療之療效及安全性比較

試驗作者	研究設計	納入族群	治療藥物	主要療效指標	安全性指標
Burgos Vargas et al.[48]	第三期、多中心、隨機雙盲研究	46 名 ERA 病人（6-18 歲）	Adalimumab vs. 安慰劑	相較於基期，在第 12 週活動性關節的數量，在治療組與安慰劑組分別減少 62.6% vs. 11.6%。	安慰劑組和 adalimumab 組的不良事件發生率相似：任何不良事件（53.3% vs 67.7%）、嚴重不良事件（0% vs 3.2%）和感染性不良事件（20.0% vs 29.0%）。
Horneff et al. [49]	開放式作業與隨機雙盲對照試驗研究	ERA 病人 41 名	Etanercept vs. 安慰劑	開放式作業之第 24 週時有 93% 達 JIA ACR30 反應，在隨機雙盲對照階段，顯示治療組比安慰劑組能降低 35% 發作風險。	在雙盲階段兩組不良事件發生率相似。所有暴露者至少 1 件不良事件發生率為 94.9%。
Shipa et al. [50]	回溯性觀察性研究	188 名 ERA 病人	Adalimumab vs. etanercept	<u>Adalimumab, methotrexate</u> 相較於單用 adalimumab（HR: 0.41, 95% CI: 0.20-0.85）、或 etanercept（HR: 0.28, 95% CI: 0.15-0.53）或 <u>etanercept, methotrexate</u> （HR: 0.39, 95% CI: 0.21-0.73）有較長的藥品存活率 [±] 。	因藥物不良反應停藥者，在 adalimumab 和 etanercept 間沒有差異。
Baer et al. [51]	回溯性研究	17 名 ERA 病人	Secukinumab vs. 安慰劑	JSpADA 和 JADAS10 [†] 在第 24 個月相較於基期有顯著改善，分別平均下降 1.3 和 2.4。	47.1% 的病人有發生不良反應，沒有觀察到嚴重不良事件發生。
Brunner et al.[43]	開放式作業與隨機雙盲對照試驗、治療—中斷治療研究	86 名病人（ERA 病人 52 名）	Secukinumab vs. 安慰劑	在 ERA 的病人中，治療組之發作時間顯著較長（HR: 0.45, 95% CI: 0.16-1.28）。	隨機雙盲階段治療組與安慰劑組之不良事件分別為 91.9% 和 76.3 [‡] 。

[±] 藥品存活率：指藥品開始使用至終止使用之時間長度。

[‡] 兩組之不良反應因研究設計與暴露時間不同而未比較，且無法排除因第一階段引起的外溢效應。

[†] JSpADA 為幼年型脊椎性關節炎疾病活動性指數（Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index），共有 8 個項目以評估關節炎情形分別佔 1 分，得分為 0-8 分 JADAS10 則為 10 關節數幼年型關節炎疾病活動性評分（ten-joint count juvenile arthritis disease activity score），包含 4 個項目，得分為 0-10 分，兩者愈高分表示具愈高疾病活動性[52, 53]。

(3) 電子資料庫文獻搜尋小結

根據電子資料庫搜尋結果，尋獲一項臨床隨機對照試驗及其長期延伸試驗，且為本案藥品與安慰劑之對照試驗研究。此外，亦無本案藥品應用於 ERA 治療之系統性文獻回顧或統合分析研究，因此納入文獻回顧之文章以探討 ERA 藥物治療的整體概況，藉此可瞭解本案藥品與其他治療地位相近藥品個別在治療上的情形。

在本段臨床研究文獻之搜尋結果，得知目前尚無本案藥品與其他藥品應用於 ERA 治療之藥品-藥品直接比較 (head-to-head comparison)，僅有一篇以安慰劑為對照組之隨機對照試驗；在該研究中同時納入 ERA 和乾癆性關節炎的病人使用研究藥物，而 ERA 的病人樣本數為 52 人。由於該研究分為三個研究期間 (TP)，在不同研究期間變換時，沒有藥物擴清期 (wash-out period)，使得研究藥物與安慰劑的相對效果可能產生偏差；且根據研究設計，接受安慰劑治療的病人在 TP2 中若符合發作的標準，將立即停止安慰劑而進入 TP3 改用 secukinumab，因此 secukinumab 與安慰劑之間可觀察到的療效差異可能會減弱。此外，由於該研究納入之受試者幾乎皆為白人 (佔 ERA 病人的 98.1%)，可能無法代表亞裔族群之情境；且該研究排除已使用其他生物製劑如 TNF 抑制劑之病人，可能與真實情況不同。另外，根據文獻指出，該研究包含 JUNIPERA 及其延伸試驗，皆為接受廠商之資助研究。在文獻回顧的搜尋結果中，未包含系統性文獻回顧或統合分析研究，僅透過文獻回顧研究之整理彙整相近治療地位藥品之使用情形。因此，在探討本案藥品在 ERA 的相對療效與安全性，需要謹慎解讀。

(五) 建議者與本案廠商提供之資料

1. 建議者提供之資料

建議者提供的資料主要有兩類，分別為藥品給付規定修訂建議，以及本案相關臨床試驗研究文獻。

(1) 藥品給付規定修訂建議

根據建議者提供之藥品給付修訂建議，建議者提出使用本案藥品須事前審核准使用，且每六個月需再申請一次，因此建議應擬訂相關附表如：「全民健康保險接骨點炎相關型關節炎使用 secukinumab 申請表」，以供審查使用。

關於接骨點發炎相關型關節炎標準定義，符合之關節病情條件除了所建議修訂之「具活動性關節炎大於等於 3 個 (疼痛且關節活動受到限制或腫脹)」，且大

於等於 1 個接骨點炎或中軸症狀」以外，應可考量納入其餘客觀檢查或檢驗標準，以符合適用之臨床情境。

(2) 相關臨床試驗研究文獻

建議者提供 3 篇相關臨床試驗研究文獻，包含 etanercept 應用於 ERA 治療的療效與安全性之臨床試驗、secukinumab 應用於 ERA 與幼年型乾癱性關節炎之臨床試驗，以及 adalimumab 應用於 ERA 治療之臨床試驗，即參考資料 43、48、49。在各研究當中，皆顯示研究藥品療效優於安慰劑，且達統計顯著，也沒有嚴重的安全性問題。然而，受限於研究設計，皆屬安慰劑對照試驗，而未提供本案藥品與其他相近治療地位藥品之直接比較，且主要療效終點、測量指標不盡相同，因此不易解讀相對之療效與安全性，主要研究結果可參閱表五。

2. 本案廠商提供之資料

本案廠商提供的資料中，與療效相關者主要有兩類，分別為 ERA 之疾病概述與疾病負擔，以及本案相關臨床試驗研究文獻。

本案廠商提供 3 篇相關臨床試驗研究文獻，包含 secukinumab 應用於難治性幼年特發性關節炎之回溯性病例回顧研究、以 secukinumab 治療對於抗 TNF 治療無反應之 ERA 病人之臨床試驗，以及 secukinumab 應用於 ERA 與幼年型乾癱性關節炎之臨床試驗，即參考資料 40、43、51。此 3 篇文獻皆以 secukinumab 為研究藥物，提供療效相關之證據。然而應用於難治性幼年特發性關節炎之回溯性病例回顧研究中，僅以病例回顧探討使用情形，未提供對照組或治療前後之療效比較[40]；治療對於抗 TNF 治療無反應之 ERA 病人之臨床試驗之試驗中，雖提供本案藥品在 TNF 抑制劑治療無效後之療效證據，但未能與非使用者做為對照組，且納入之病人初始年齡平均為 19.5 歲（標準差 4.9 歲，範圍自 13-34 歲），可能無法完全適用於本案藥品之使用對象[51]；而應用於 ERA 與幼年型乾癱性關節炎之臨床試驗，為安慰劑對照試驗，無法得知本案藥品與相近治療地位藥品之相對療效與安全性，主要研究結果可參閱「3. 電子資料庫相關文獻之病例報告研究」段落[43]和表五。本案廠商另未提供本案藥品與相近治療地位藥品之直接比較研究，也缺少本案藥品於臨床治療之真實世界資料，對於本案藥品相對療效與安全性之評估可能需要更多臨床試驗研究支持。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Cosentyx[®] 的主成分為 secukinumab，主管機關許可適應症與建議者申請

健保給付適應症範圍為JIA中之ERA。經查詢我國藥品許可證，除了本案藥品外，etanercept、adalimumab、tocilizumab、baricitinib、tofacitinib皆可用於JIA族群，其中本案藥品與baricitinib適應症載明包含ERA。參考國際最新臨床治療建議文獻，etanercept、adalimumab、tocilizumab、secukinumab、baricitinib、tofacitinib皆建議可用於本案之ERA族群，但除TNF抑制劑外，未有建議明確治療地位；其中，etanercept、adalimumab、tocilizumab為健保給付可應用於JIA的治療藥品。綜合上述資訊，針對本案之目標族群，etanercept、adalimumab、tocilizumab皆可能為療效之參考品；而tofacitinib、baricitinib為潛在之療效參考品。需要留意的是，etanercept、adalimumab雖在臨床治療指引中建議為NSAIDs初始治療無效後可使用之TNF抑制劑藥品，但上述etanercept、adalimumab、tocilizumab在我國目前尚無明確核准應用於接骨點發炎相關型關節炎之適應症^z。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

根據主要醫療科技評估組織之網頁查詢，至 2024 年 4 月 18 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 皆查無本案藥品應用於 ERA 治療之相關資料，蘇格蘭 SMC 亦無相關評估報告可參考。

(三) 相對臨床療效與安全性

透過電子資料庫搜尋本案藥品相關臨床試驗與系統性文獻回顧等研究，僅獲得本案藥品與安慰劑之隨機對照試驗，而未能獲得本案藥品與療效參考品之直接或間接比較研究。從該試驗結果可知，在使用secukinumab治療後12週時有87.2%達JIA ACR30者，67.4%達JIA ACR70；達ACR30病人中，與停止治療（安慰劑）相比，繼續使用本案藥品可以延長無疾病發作的時間。持續使用至156週，JADAS-27仍可維持改善情形（由基期的14分改善且維持至0.7分），而有長期維持之療效且無嚴重不良反應。但受限於可取得的研究文獻，目前尚無本案藥品與相近治療地位藥品之直接或間接研究，無法給予明確之相關療效與安全性之結論。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

^z Etanercept、adalimumab、tocilizumab、tofacitinib 之核准適應症可應用於兒童特發性關節炎(JIA)，但未標註適用於ERA之治療；etanercept、adalimumab、tocilizumab則已適用特定條件之健保給付規定於兒童病人，對於合併有其餘類型JIA之ERA病人，臨床上可能以etanercept、adalimumab、tocilizumab治療改善其症狀，可視為適當參考品，但對於未合併有其他類型JIA之ERA病人，可能沒有適當之參考品。

六、成本效益評估

(一) 廠商提出之國內藥物經濟學研究

廠商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廠商提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 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 2024 年 4 月 2 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 4 月 2 日止查無資料。
NICE (英國)	2023 年 3 月 1 日公告暫時停止評估。
其他醫療科技評估 組織	至 2024 年 4 月 2 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
廠商提供之資料	無。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [32]

至 2024 年 4 月 2 日止，查無加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 針對 secukinumab 用於兒童接骨點發炎相關型關節炎 (enthesitis-related arthritis, ERA) 之相關評估報告。

2. PBAC (澳洲) [33]

至 2024 年 4 月 2 日止，查無澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 針對 secukinumab 用於兒童接骨點發炎相關

型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）之相關評估報告。

3. NICE（英國）[36]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）之官方網站公告，於 2023 年 3 月暫停 secukinumab 用於兒童接骨點發炎相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）之醫療科技評估，然 NICE、英國 NHS 以及 secukinumab 用於該適應症的藥證持有者仍持續溝通中，將在未來適當時機進行後續更新。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[39]

至 2024 年 4 月 2 日止，查無蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）針對 secukinumab 用於兒童接骨點發炎相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）之相關評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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：patients with enthesitis-related arthritis 排除條件：無
Intervention	secukinumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis,

	cost-minimization analysis, cost study
--	--

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 4 月 8 日止，以 secukinumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

根據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋，並經標題閱讀，並未查找到與 secukinumab 用於治療兒童接骨點發炎相關型關節炎之相關經濟評估研究。

6. 廠商提供之其他成本效益研究資料

廠商提供一篇諾華內部為英國所做的成本效益資料，目標族群設定為兒童接骨點發炎相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）病人，介入策略為 secukinumab，比較策略為 etanercept、adalimumab、golimumab 以及 tofacitinib，係以決策樹和馬可夫模型的混合模型作為分析架構。分析結果顯示，由於 secukinumab 的成本最低，且有最高的經生活品質校正生命年（Quality adjusted life years），故最終結論為相較於其他生物製劑，secukinumab 係用於 ERA 最具成本效益的治療選項。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 Yu 等人於 2013 年發表的本土文獻[54]，係以 1999 年至 2009 年的健保資料庫為基礎，設定兒童接骨點發炎相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）的撈取條件為 ICD-9 CM 僅申報 720.0、720.0 與 714.0 同時申報以及 720.0 與 714.3 同時申報，分析結果顯示我國兒童 ERA 的盛行率約為 12.5 人/十萬人，而發生率則為 2.01 人/10 萬人。

若改以兒童特發性關節炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）的各分類為出發點進行資訊整理，JIA 底下共有 7 個亞型，ERA 為其中之一，各亞型的比例受種族與地區等因素影響而有所不同，若就本土流行病學研究來說，我國 ERA 病人約占整體 JIA 病人的 40% [10-11,54]。

(二) 財務影響

廠商所提供之財務影響分析

廠商（台灣諾華股份有限公司）依學會初擬之擴增給付規定，提供財務影響分析。廠商係設定 Cosentyx®（secukinumab，以下簡稱本品）擴增給付用於 6 歲以上具有接骨點炎相關型關節炎（enthesitis-related arthritis, ERA）兒童病人，由於廠商認為該群病人中有部分病人已符合現行給付條件接受生物製劑治療，其餘病人因未符合現行生物製劑給付條件故接受傳統標準治療，因此認為本品的擴增給付對健保財務而言屬部分新增、部分取代關係。廠商推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）擴增給付部分之本品使用人數約為 56 人至 103 人；本品年度藥費約為 1,300 萬元至 1,900 萬元；藥費財務影響約為 410 萬元至 1,400 萬元。廠商財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

1. 臨床地位

經檢視廠商的財務影響分析過程與結果，未針對本品擬擴增給付之條件進行臨床地位的描述。考量廠商於其分析過程有針對符合現行生物治劑給付條件且已接受生物製劑的 ERA 病人計算取代藥費，而未接受生物製劑者則未計算取代藥費，故本報告判斷廠商認為本次給付規定擴增對於健保財務而言屬部分取代、部分新增關係。

2. 本品使用人數推估

廠商以國家發展委員會所公開之 2025 年至 2029 年 6 歲至 18 歲人口中推估資料為基礎，結合本土文獻中 ERA 盛行率（12.5 人/十萬人）[54]，推估我國 6 歲至 18 歲 ERA 病人數，另根據專家意見設定該群病人臨床上診斷率約九成，推估未來五年我國 6 歲至 18 歲具 ERA 診斷之病人數約為 292 人至 279 人。

廠商進一步將上述病人分為 ERA 多關節型以及 ERA 少關節型，在考量本次提出之擴增給付規定以及臨床治療現況後，廠商將使用本品者分為「曾使用過 α 型腫瘤壞死因子（tumor necrosis factor- α , TNF- α ）抑制劑治療失敗後轉用本品的多關節型 ERA」、「未使用過 TNF- α 抑制劑直接使用本品的多關節型 ERA」以及「非多關節型 ERA」。以下分別針對各次族群的推估細節進行說明。

(1) 曾使用過 TNF- α 抑制劑治療失敗後轉用本品的多關節型 ERA

廠商以我國 6 歲至 18 歲具 ERA 診斷之病人數為基礎，參考本土文獻設定 ERA 中屬多關節比例約 38.7%[55]，再透過專家意見設定接受常規藥物 3 選一治

療 3 個月以上比例 (70%) 以及近 3 個月關節炎的活動性必須符合接骨點發炎相關型標準比例 (80%)，推估 ERA 多關節型符合擴增給付規定之病人數約 63 人至 60 人。

廠商參考本土文獻設定上述病人於首年願意接受生物製劑治療的比例約 74.7%[55]，並逐年遞增，至第五年為 83%；另考量過往 ERA 多關節型病人治療選項僅 TNF- α 抑制劑，故廠商預期第一年 ERA 多關節病人全數使用 TNF- α 抑制劑，後續年度比例逐年降低，至第五年選用 TNF- α 抑制劑的比例約 50%；最後廠商參考本土文獻設定接受 TNF- α 抑制劑的病人約 70% 治療效果不佳[10]，而該群病人將會轉往使用本品，廠商推估未來五年曾使用過 TNF- α 抑制劑治療失敗後轉用本品的 ERA 多關節型病人數約為 33 人至 18 人。

(2) 未使用過 TNF- α 抑制劑直接使用本品的多關節型 ERA

由前段落說明可知，未來五年我國 6 歲至 18 歲具 ERA 診斷且符合擬擴增之給付規定的病人數約為 63 人至 60 人，考量後續願意使用生物製劑的比例後，除第一年廠商假設全數病人皆使用 TNF- α 抑制劑治療故不會有直接使用本品的人數之外，於第二至五年假設使用其他生物製劑（即本品）的比例為 30% 至 50%，推估未來五年未使用過 TNF- α 抑制劑直接使用本品的 ERA 多關節型病人數第一年 0 人，第二至五年約 14 人至 25 人。

(3) 非多關節型之 ERA

廠商以我國 6 歲至 18 歲具 ERA 診斷之病人數為基礎，參考本土文獻設定 ERA 中屬非多關節比例約 61.3%[55]，同樣設定接受常規藥物 3 選一治療 3 個月以上比例 (70%) 以及近 3 個月關節炎的活動性必須符合接骨點發炎相關型標準比例 (80%)，推估 ERA 少關節型符合擴增給付規定之病人數約 100 人至 96 人。

廠商再參考本土文獻設定上述病人於首年願意接受生物製劑治療的比例約 74.7%[55]，並假設該比例不隨時間變動，後續依廠商內部評估設定於該群病人中本品的市占率，推估未來五年未使用 TNF- α 抑制劑直接使用本品的 ERA 少關節型病人數約 22 人至 61 人。

綜上，廠商推估未來五年上述三族群之本品使用人數合計約 56 人至 103 人。

3. 本品年度藥費推估

廠商以上述推估之各年度本品使用人數，設定首年的本品使用人數均為接受本品起始治療的病人，後續年度則以後年度減前年度的計算方式，將多出來的病人視為接受本品起始治療的病人，並以前一年度的病人視為下一年度進行本品維

持治療的病人數。按此邏輯廠商推估未來五年接受本品起始治療的病人約為 56 人至 5 人；接受本品維持治療的病人第一年約 0 人，第二至五年約 56 人至 98 人。

本品年度藥費則依仿單用法用量以及現行本品健保支付價（2024 年 3 月 1 日迄今），分別計算本品起始治療年度藥費約 24.2 萬元；本品維持治療年度藥費約 18.5 萬元，將每人每年年度藥費結合上述病人數後，推估本品擴增給付後未來五年將額外增加本品年度藥費約 1,300 萬元至 1,900 萬元。

4. 取代藥品年度藥費

廠商假設新情境下曾使用過 TNF- α 抑制劑治療失敗後轉用本品的 ERA 多關節型病人族群，因於原情境無本品可使用，故仍維持使用 TNF- α 抑制劑，廠商推估原情境下每人每年使用 TNF- α 抑制劑年度藥費約為 28.3 萬元，再將上述每人每年年度藥費結合次族群人數後，推估未來五年取代藥品年度藥費約為 940 萬元至 500 萬元。

5. 財務影響

綜上所述，將本品擴增給付後所增加之本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，廠商推估本品擴增給付後未來五年的藥費觀點財務影響約為 410 萬元至 1,400 萬元。

本報告對於廠商財務影響分析之評論與校正

1. 臨床地位

由於現行給付規定並未給付生物製劑用於 ERA 的病人，本報告所諮詢之醫師表示在臨床上 ERA 病人為兒童特發性關節炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA) 的亞型，而在 JIA 治療部分可粗略區分為關節型與全身型，其中在關節型的部分，一般會以 TNF- α 抑制劑進行治療，因此部分 ERA 病人確實會透過現行用於 JIA 多關節型給付規定以 TNF- α 抑制劑進行治療，故在臨床地位的判定上應屬取代關係。

然而醫師亦提及，本次學會所提出之建議擴增給付規定，就其臨床的認知上認為該建議較為寬鬆且主觀，並無太多客觀的指標或檢驗結果，如：超音波或是 HLA 檢驗，故預期若以該給付規定進行擴增，則可能會新增一群在原情境下無法以現行給付規定給付使用生物製劑的病人群，考量該群病人主要是以傳統治療為主，如：非類固醇抗發炎藥（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）、疾病調節抗風溼藥物（disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs）等，而

本品的使用與上述藥品是為併用，故在本次建議本品的擴增給付，其臨床地位亦屬合併關係。

2. 本品使用人數推估

針對廠商進行本品使用人數推估部分，廠商所引用之 ERA 盛行率應是 16 歲以下兒童與青少年之整體盛行率，然從同篇文獻可知不同年齡層的 ERA 發生率不同，10 至 15 歲發生率明顯高於 5 至 9 歲以及 0 至 4 歲，故建議者以整體盛行率推估 6 至 18 歲病人數具不確定性，又考量該研究係分析健保資料庫，所擷取出並用來計算盛行率的病人數已是經確診之病人，故本報告對廠商又再納入診斷率存有疑慮；此外，廠商為逐層推估符合生物製劑使用條件人數，又部分參數來源為專家意見，本報告認為增加推估結果的不確定性；最後在 ERA 少關節型的市占率設定上，本報告認為由於本品已給付多年，臨床上已普遍認識本品，在考量醫院進貨配貨以及現行 ERA 少關節型目前未有生物製劑給付使用等前提下，有低估之可能。

本報告另以健保資料庫分析及諮詢專家建議來推估本品使用人數，並將其分為「ERA 多關節型本品使用人數」以及「ERA 少關節型本品使用人數」進行推估，本報告估計未來五年 6 至 17 歲 ERA 總病人數約 271 人至 297 人，其中本品擴增給付後之本品使用者約為 167 人至 183 人，相關推估過程如下說明。

(1) ERA 多關節型本品使用人數推估

由於 ERA 未有其專屬的疾病診斷碼，又經諮詢醫師表示臨床上病人可能因有相關併發症，例如：ERA 的病人可能同為 JIA 多關節型或其他免疫疾病，故病人會以目前已給付生物製劑之適應症為主進行申報，因此不易清楚定義。在與臨床醫師進一步討論後，醫師表示目前 18 歲以上的病人應以依循成人治療規定申請，故建議本報告先透過健保資料庫分析 6 至 17 歲接受 TNF- α 抑制劑治療之 JIA 病人，另據其經驗 JIA 病人中約有 25% 的病人為 ERA 病人，建議可以該比例推估已使用生物製劑之 ERA 病人數。然本報告另參考相關本土文獻，我國 ERA 於 JIA 占比相較其他國家為高，約略在 40%[10-11, 54]，臨床醫師表示相關文獻主要來自於醫院資料庫進行分析，故可能有較高的分型比例，實際上可能沒有這麼高。本報告最終以臨床醫師之經驗與文獻為基礎進行折衷，假設上述 6 至 17 歲接受 TNF- α 抑制劑治療之 JIA 病人約有 33% 病人屬 ERA 進行分析。

綜上，本報告以健保資料庫分析 6 至 17 歲接受 TNF- α 抑制劑治療之 JIA 病人為基礎，以回歸模式推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）該群病人數約為 318 人至 348 人，而其中屬 ERA 者約為 105 人至 115 人。最後本報告參考本土文獻，設定接受 TNF- α 抑制劑治療的病人約有 70% 控制不佳[10]，故假設該群病人在本品擴增給付後將轉用本品，推估未來五年曾使用 TNF- α 抑制劑治療失敗

後轉用本品者約 74 人至 81 人。

(2) ERA 少關節型本品使用人數推估

由於目前 ERA 係按 JIA 多關節型的給付規定使用 TNF- α 抑制劑，故本報告暫假設現行使用 TNF- α 抑制劑的 ERA 病人均屬多關節型，再參考本土文獻 ERA 病人中多關節型（38.7%）與少關節型（61.3%）之占比[55]，回推未來五年屬 6 至 17 歲 ERA 少關節型病人數約 166 人至 182 人。臨床醫師表示建議擴增給付條件通過後，因給付條件較為寬鬆且主觀之故，將會有一群以本品併用傳統治療的病人出現，目前廠商所設定之常規藥品 3 選 1 使用 3 個月以上比例（70%）以及近 3 個月關節炎的活動性必須符合接骨點發炎相關型標準者（80%）臨床醫師認為皆尚屬合理，故本報告暫依廠商設定，據此推估未來五年 6 至 17 歲 ERA 少關節型符合本次擴增給付條件者約為 93 人至 102 人。此外臨床醫師表示，由於該群病人數的大小較難預判，建議以較為保守的立場進行估計，考量健保已給付本品多年，又該群病人目前並無生物製劑可供使用的前提下，本報告暫假設上述符合本品擴增給付條件之 6 至 17 歲 ERA 少關節型病人均會使用本品。

3. 本品年度藥費推估

廠商於本品年度藥費推估部分，係以次年度減前年度的方式計算接受起始治療的新增病人，並假設前年度全體病人於次年均會接受維持療法，本報告認為由於本次建議擴增給付是用於 6 歲以上的兒童青少年，每年可能會有病人因屆齡而轉以成人適用的給付規定進行治療，故直接以前後年相減計算新增以及直接假設前一年度病人續用的方式可能與實際狀況有所出入。

本報告以本品仿單建議之用法用量以及現行給付價為基礎（2024 年 3 月 1 日迄今），分別計算本品起始治療年度藥費約 24.2 萬元；維持治療年度藥費約為 18.5 萬元，考量臨床醫師提及該群病人一般會續用生物製劑不太會停藥，故改以本品五年療程平均年度藥費（19.6 萬元）做為計算代表，推估未來五年因本品擴增給付而新增之年度藥費約為 3,300 萬元至 3,600 萬元。

4. 取代藥品年度藥費推估

經詢臨床醫師表示由於生物製劑的治療機轉還是比其他傳統治療好很多，故临床上經生物製劑控制不佳的病人，依其經驗仍會換用其他生物製劑進行治療，例如不同廠牌之 TNF- α 抑制劑，故廠商假設原情境使用 TNF- α 抑制劑控制不佳病人仍續用 TNF- α 抑制劑之設定應屬合理；然在藥費計算上，因廠商未說明如何計算 TNF- α 抑制劑每人每年年度藥費，故本報告對此無法驗證。

本報告以現行給付之各廠牌 TNF- α 抑制劑為基礎，依其各自仿單建議之用

法用量以及現行給付價為基礎(2024 年 3 月 1 日迄今)，計算五年療程平均費用，並透過 2023 年健保資料庫分析結果計算加權比例，推估每人每年 TNF- α 抑制劑加權年度藥費約為 27.3 萬元，並同樣假設新情境下曾使用 TNF- α 抑制劑治療失敗後轉用本品者，於原情境將持續使用 TNF- α 抑制劑，推估在本品擴增給付後未來五年之取代藥品年度藥費約為 2,000 萬元至 2,200 萬元。

5. 財務影響

綜上所述，在將本品擴增給付後所增加之本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，本報告推估本品擴增給付後未來五年的藥費觀點財務影響約為 1,300 萬元至 1,400 萬元。

6. 敏感度分析

考量現行使用 TNF- α 抑制劑的 JIA 病人中屬 ERA 之比例具不確定性，且臨床醫師提及因本次給付規定擴增而使 ERA 少關節型可使用本品之病人數推估應保守看待，故針對以上兩個參數進行敏感度分析，相關結果如下所示。

調整因子	分析結果 (2025 年至 2029 年)
JIA 病人中屬 ERA 比例：自 33%調升至 40%	• 本品使用人數：202 人至 220 人 • 本品年度藥費：0.40 億元至 0.43 億元 • 藥費財務影響：0.15 億元至 0.17 億元
ERA 少關節型可使用本品之病人數：符合給付條件比例自 56%調升至 80%	• 本品使用人數：207 人至 227 人 • 本品年度藥費：0.41 億元至 0.45 億元 • 藥費財務影響：0.20 億元至 0.22 億元

八、經濟評估結論

(一) 廠商提出之國內藥物經濟學研究

廠商並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 主要醫療科技評估報告

截至 2024 年 4 月 2 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 均無公告與本品相關之醫療科技評估報告。

(三) 財務影響

1. 廠商預期本品的擴增給付對健保財務而言屬部分新增、部分取代關係，推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）因本次擴增給付後所增加之年度藥費約 1,300 萬元至 1,900 萬元，藥費財務影響約 410 萬元至 1,400 萬元。
2. 本報告認為廠商所進行之財務影響分析架構大致合宜，然而在 ERA 病人的推估上，所引用的盛行率、診斷率及使用生物製劑比例存在疑慮，以及 ERA 少關節型的市占率設定上可能無法如實反映現況，故本報告認為該分析結果具有不確定性。
3. 本報告透過 2019 年至 2023 年健保資料庫分析 6 至 17 歲使用 TNF- α 抑制劑的 JIA 病人數，並結合本土文獻以及臨床醫師意見進行使用人數之校正，並調整年度藥費的計算方式後，本報告推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）因本次擴增給付後所增加之年度藥費約 3,300 萬元至 3,600 萬元，藥費財務影響約 1,300 萬元至 1,400 萬元。

健保署專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 8 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本案藥品具臨床需求，現行 JIA-ERA 亞型病人若治療困難，多僅能依給付規定 8.2.4.1 活動性多關節幼年型慢性關節炎之條件申請 etanercept 或 adalimumab，目前尚未有給付於 ERA 亞型治療之藥品，故同意擴增。

本報告按健保署與建議者協商後之價格，更新財務影響，推估本品擴增給付後未來五年的新增藥費約為 3,200 萬元至 3,600 萬元；藥費財務影響約為 1,200 萬元至 1,300 萬元。

參考資料

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31(2): 390-392.
2. Youn-Soo H. Enthesitis-related Arthritis. *J Rheum Dis* 2018; 25(4): 221-230.
3. 台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會. 兒童特發性關節炎-2015 年治療建議
<http://www.air.org.tw/photo/%e5%85%92%e7%ab%a5%e7%89%b9%e7%99%bc%e6%80%a7%e9%97%9c%e7%af%80%e7%82%8e%e8%a8%ba%e7%99%82%e5%bb%ba%e8%ad%b0JIA.pdf>. Published 2015. Accessed March 4, 2024.
4. Di Gennaro S, Di Matteo G, Stornaiuolo G, et al. Advances in the Diagnosis and Treatment of Enthesitis-Related Arthritis. *Children (Basel)* 2023; 10(10).
5. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 2019; 46(2): 190-197.
6. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 112-117.
7. Arkachaisri T, Teh KL, Book YX, Hoh SF, Gao X, Das L. Enthesitis Related Arthritis in a Longitudinal Southeast Asian Registry: High Prevalence of HLA-B27, Different Sacroiliitis Risk Factors and Less Common Drug-Free Remission. *J Clin Med* 2021; 10(4).
8. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2019; 3(4): 255-263.
9. Naveen R, Guleria S, Aggarwal A. Recent updates in enthesitis-related arthritis. *Rheumatol Int* 2023; 43(3): 409-420.
10. Shih Y-J, Yang Y-H, Lin C-Y, Chang C-L, Chiang B-L. Enthesitis-related arthritis is the most common category of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan and presents persistent active disease. *Pediatric Rheumatology* 2019; 17(1): 58.
11. Shen C-C, Yeh K-W, Ou L-S, Yao T-C, Chen L-C, Huang J-L. Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2013; 46(4): 288-294.
12. Srivastava R, Phatak S, Yadav A, Bajpai P, Aggarwal A. HLA B27 typing in 511

- children with juvenile idiopathic arthritis from India. *Rheumatol Int* 2016; 36(10): 1407-1411.
13. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2015; 53(3): 125-130.
 14. Hinks A, Martin P, Flynn E, et al. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(1): R12.
 15. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009; 60(9): 2633-2643.
 16. Gaur P, Misra R, Aggarwal A. Natural killer cell and gamma delta T cell alterations in enthesitis related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2015; 161(2): 163-169.
 17. Rumsey DG, Guzman J, Rosenberg AM, et al. Characteristics and Course of Enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70(2): 303-308.
 18. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol* 2019; 11: 19-31.
 19. Weiss PF. Evaluation and Treatment of Enthesitis-Related Arthritis. *Curr Med Lit Rheumatol* 2013; 32(2): 33-41.
 20. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14(1): 23.
 21. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(5): 658-666.
 22. Naveen R, Mohindra N, Jain N, Majumder S, Aggarwal A. Hip involvement in children with enthesitis related arthritis (ERA) is associated with poor outcomes in adulthood. *Clin Rheumatol* 2021; 40(11): 4619-4627.
 23. Lassoued Ferjani H, Maatallah K, Miri S, et al. Enthesitis-related arthritis: monitoring and specific tools. *J Pediatr (Rio J)* 2022; 98(3): 223-229.
 24. Onel K, Rumsey DG, Shenoi S. Juvenile Idiopathic Arthritis Treatment Updates. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2021; 47(4): 545-563.
 25. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73(7): 924-939.
 26. Ambler WG, Nanda K, Onel KB, Shenoi S. Refractory systemic onset juvenile

- idiopathic arthritis: current challenges and future perspectives. *Ann Med* 2022; 54(1): 1839-1850.
27. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(6): 846-863.
 28. Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation. Juvenile Spondyloarthritis / Enthesitis Related Arthritis (SpA-ERA). [https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/GB/info/pdf/6/Juvenile-Spondyloarthritis-Enthesitis-Related-Arthritis-\(SpA-ERA\)](https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/GB/info/pdf/6/Juvenile-Spondyloarthritis-Enthesitis-Related-Arthritis-(SpA-ERA)). Published 2016. Accessed April 17, 2024.
 29. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 22, 2024.
 30. 食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed March 11, 2024.
 31. 中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2024. Accessed April 18, 2024.
 32. CADTH. Reimbursement Review Reports. <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed April 18, 2024.
 33. PBAC. Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed April 18, 2024.
 34. PBS. The Pharmaceutical Benefits Scheme Medicine Status Website. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?question=SECUKINUMA&sort=-psproperty-meeting-date>. Accessed April 18, 2024.
 35. NICE. Guidance, NICE advice and quality standards. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed April 18, 2024.
 36. NICE. Secukinumab for treating enthesitis-related arthritis or juvenile psoriatic arthritis. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10598>. Published 2023. Accessed April 18, 2024.
 37. NICE. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta373/chapter/1-Guidance>. Published 2015. Accessed April 18, 2024.
 38. EMA. Assessment report Cosentyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-003729-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2022. Accessed April 18, 2024.

39. SMC. Medicines advice. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed April 18, 2024.
40. Nelson MC, Manos CK. Secukinumab Therapy in Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2023; 11: 23247096231200403.
41. Ruperto N, Chertok E, Dehoorne J, et al. Efficacy of secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: results from a phase 3 study (JUNIPERA). *Pediatric rheumatology* 2022; 20.
42. Ruperto N, Chertok E, Dehoorne J, et al. EFFICACY of SECUKINUMAB in ENTESITIS-RELATED ARTHRITIS: RESULTS from A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, TREATMENT WITHDRAWAL, PHASE 3 STUDY (JUNIPERA). *Annals of the rheumatic diseases* 2022; 81: 145-146.
43. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 154-160.
44. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(7): 1202-1209.
45. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Irt L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(7): 929-936.
46. Ruperto N, Foeldvari I, Alexeeva E, et al. Efficacy and safety of secukinumab in Juvenile idiopathic arthritis: interim results from the extension of the junipera trial. *Pediatric rheumatology* 2023; 21.
47. Bagri NK, King H, Ramanan AV. Secukinumab for children and adolescents with enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: lessons from treatment in adults and the way forward. *Expert Rev Clin Immunol* 2024; 20(5): 435-440.
48. Burgos-Vargas R, Tse SML, Horneff G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2015; 67(11): 1503-1512.
49. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and Safety of Etanercept in Patients With the Enthesitis-Related Arthritis Category of Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Randomized, Double-Blind Study. *Arthritis & Rheumatology* 2015; 67(8): 2240-2249.

50. Shipa MRA, Heyer N, Mansoor R, et al. Adalimumab or etanercept as first line biologic therapy in enthesitis related arthritis (ERA) - a drug-survival single centre study spanning 10 years. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2022; 55: 152038.
51. Baer J, Klotsche J, Foeldvari I. Secukinumab in the treatment for patients with juvenile enthesitis related arthritis non-responsive to anti-TNF treatment according the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(3): 620-624.
52. Weiss PF, Colbert RA, Xiao R, et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis care & research* 2014; 66(12): 1775-1782.
53. Backström M, Salo H, Kärki J, et al. The feasibility of existing JADAS10 cut-off values in clinical practice: a study of data from The Finnish Rheumatology Quality Register. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023; 21(1): 35.
54. Yu H-H, Chen P-C, Wang L-C, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PloS one* 2013; 8(8): e70625.
55. Liao C-H, Chiang B-L, Yang Y-H. Tapering of biological agents in juvenile ERA patients in daily clinical practice. *Frontiers in Medicine* 2021; 8: 665170.

附錄

附錄一、本案藥品我國藥品許可適應症

1.	斑塊性乾癬，適用於治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬 6 歲以上病人。
2.	乾癬性關節炎，適用於治療患有活動性乾癬性關節炎的成人病人。 COSENTYX 可單獨使用或與 methotrexate 併用。
3.	中軸性脊椎關節炎(Axial spondyloarthritis, axSpA) (1) 僵直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis, AS)，治療活動性僵直性脊椎炎成人病人 (2) 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(Non-radiographic axial spondyloarthritis, 簡稱 nr-axSpA)，適用於治療嚴重活動性無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎且符合下列所有條件的成人病人: A. 對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)治療反應不佳或無法耐受。 B. 其 C 反應蛋白(C-reactive protein, 簡稱 CRP)濃度升高。 C. 核磁共振造影(MRI)檢查證據顯示有發炎的客觀跡象。 D. HLA-B27 陽性。
4.	兒童特發性關節炎(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA) (1) 接骨點發炎相關型關節炎(Enthesitis-Related Arthritis, ERA)，適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性接骨點發炎相關型關節炎。 (2) 兒童乾癬性關節炎 (Juvenile Psoriatic Arthritis, JPsA)，適用於 6 歲以上兒童，以治療經標準治療反應不佳或無法耐受之活動性兒童乾癬性關節炎。
5.	化膿性汗腺炎 (Hidradenitis Suppurativa, HS)，適用於對傳統全身性療法反應不佳的進行性中至重度化膿性汗腺炎(或稱反常性痤瘡，acne inversa)成人病人。

附錄二、本案藥品已適用之健保給付規定

〈第八節 免疫製劑〉

8.2.4.3. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; **secukinumab** (如 Cosentyx) ; infliximab ; certolizumab (如 Cimzia) ; ixekizumab (如 Taltz) ; upadacitinib (如 Rinvoq) ; tofacitinib (如 Xeljanz) ; brodalumab (如 Lumicef) (98/8/1、98/11/1、101/1/1、102/1/1、107/1/1、109/9/1、109/12/1、110/7/1、111/5/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)：用於僵直性脊椎炎治療部分

1.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

2.需經事前審查核准後使用。

3.需符合下列所有條件：

(1)年齡 18 歲以上

(2)HLA B27 陽性

(3)X 光(plain X Ray)檢查需有薦腸關節炎：雙側性二級以上，或單側性三級以上、附有報告影印或 X 光影像光碟。

(4)臨床症狀及身體檢查，下列三條件至少需符合二項

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

ii.腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者。

iii.胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者。

(5)所有的病患都必須曾經使用過至少 2 種 (NSAIDs)進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十一之二為根據記錄 NSAID 之毒性送審。

(6)周邊關節炎患者必須曾經同時使用 NSAIDs 和 sulfasalazine 進行充分的治療，sulfasalazine 需以 2 g/day 之標準治療 4 個月或以上，除非有相關毒性發生而停藥，並有適當病歷記載者。

(7) 必須附有(1) 風濕或免疫專科且具有保險人核定復健處方權之醫師所開立之運動衛教證明書和(2)病患自身在家運動狀況聲明書。

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

(9)病患需填具藥物使用同意書以示瞭解本藥物之適應症、禁忌及副作用。

4.使用劑量：

(1)**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。治療 12 週後，未達療效(參考底下第 5 點療效定義)，劑量可增加為 300mg。(107/1/1、112/3/1)

((2)-(6)省略)

5.療效評估與繼續使用：

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

6.需排除使用的情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括(以下未列者參照仿單所載)：

- (1)懷孕或正在授乳的婦女(certolizumab 除外) (110/7/1)
- (2)活動性感染症之病患
- (3)具高度感染機會的病患，包括：
 - i.慢性腿部潰瘍之病患
 - ii.未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
 - iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者
 - iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用
 - v.頑固性或復發性的胸腔感染症
 - vi.具有留置導尿管者
- (4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）
- (5)多發性硬化症(multiple sclerosis)

7.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(certolizumab 除外，其他暫時停藥即可) (110/7/1)
 - iv.嚴重的間發性感染症(依嚴重性判斷可選擇暫時停藥即可)

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)； certolizumab(如 Cimzia)； brodalumab(如 Lumicef)； guselkumab(如 Tremfya)； upadacitinib(如 Rinvoq) (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、110/7/1)
(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、110/7/1、111/3/1、111/5/1、
111/9/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)：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、ixekizumab 或 tofacitinib 或 upadacitinib 或 brodalumab 作為第三線治療。(107/1/1、109/6/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)
 - 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：
 - 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 及 guselkumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 certolizumab 等)、**secukinumab**、ixekizumab、tofacitinib、upadacitinib 或 brodalumab 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、**secukinumab**、tofacitinib、ixekizumab、upadacitinib 或 brodalumab 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、111/3/1、111/5/1、111/9/1、112/4/1、112/12/1)

4.使用劑量：

(1)**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。治療 12 週後，若 secukinumab 150mg 治療未達療效(參考底下第 5 點療效定義)的病人，劑量可增加為 300mg。但對於曾以腫瘤壞死因子阻斷劑(anti-TNF α)未達療效，建議每次劑量為 300mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，之後每 4 週給予 300mg 劑量。(107/1/1、112/3/1)

((2)-(5)省略)

5.療效評估與繼續使用：(105/10/1、111/9/1)

(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)(111/9/1)

- 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)

(3)Guselkumab：初次申請以 4 劑(初次、第 4 週、第 12 週及第 20 週時投予每劑 100mg)為限，且於第 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以每隔 8 週給予維持劑量 100mg 為限。(111/9/1)

(4)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用；惟 guselkumab 每 16 週評估一次，再次提出申請續用。(111/9/1)。

6.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(certolizumab 除外)(110/7/1)

(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)

7.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(certolizumab 除外，其他暫時停藥即可)(110/7/1)

iv.嚴重感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

8.2.4.5. Adalimumab (如 Humira) ;etanercept(如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; **secukinumab**(如 Cosentyx) ; ixekizumab(如 Taltz) ; tofacitinib(如 Xeljanz) ; certolizumab(如 Cimzia) ; guselkumab(如 Tremfya) ; upadacitinib(如 Rinvoq) ; brodalumab (如 Lumicef) (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、110/7/1、111/9/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)：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 或 upadacitinib 或 brodalumab 作為第二線治療：(107/1/1、109/3/1、109/6/1、111/9/1、112/4/1、112/12/1)
 - (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。治療 12 週後，若 secukinumab 150mg 治療未達療效的病人(參考底下第 8 點療效定義)，劑量可增加為 300mg。但對於曾以腫瘤壞死因子阻斷劑(anti-TNF α)未達療效，建議每次劑量為 300mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，之後每 4 週給予 300mg 劑量。(107/1/1、112/3/1)

(5.-8.省略)

9.療效評估與繼續使用：

- (1) 初次使用者治療 12 週評估 BASDAI，惟 guselkumab 初次治療 24 週評估 BASDAI：與使用前比較，出現 50%以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。(111/9/1)。
- (2)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用；惟 guselkumab 每 16 週評估一次，再次提出申請續用。(111/9/1)

10.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(certolizumab 除外) (110/7/1)
- (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)

11.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(certolizumab 除外，其他暫時停藥即可)(110/7/1)
 - iv.嚴重的間發性感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

8.2.4.6.Etanercept（如 Enbrel）；adalimumab（如 Humira）；ustekinumab（如 Stelara）；**secukinumab**（如 Cosentyx）；ixekizumab(如 Taltz) ； guselkumab(如 Tremfya) ； brodalumab(如 Lumicef)；risankizumab(如 Skyrizi) ； certolizumab(如 Cimzia) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1、107/8/1、108/3/1、108/4/1、109/9/1、109/12/1、110/5/1、110/7/1、113/3/1)：

用於乾癬治療部分

1.給付條件：限符合下列(1)或(2)任一情形使用：

(1)用於經照光治療及其他全身性治療無效，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。

I.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)

II.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。

III.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)

IV.所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(I)及第(II)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、apremilast。(101/12/1、113/3/1)

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。

V.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)用於全身型急性膿疱性乾癬(限經衛生主管機關核准許可證登載此適應症之藥品)：經確診為全身型急性膿疱性乾癬，且符合以下所有

條件者，即可申請有全身型膿疱性乾癬適應症之生物製劑，每次申請以 4 週為原則，供當次或下次發作使用，之後申請得依前次病情需要(經生物製劑治療後膿疱仍持續超過 4 週)可申請延長至最長 8 週用藥。下次申請使用，需相隔至少 12 週。(110/5/1)

I .18 歲以上且有懷孕可能之患者。

II .伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積>10%且伴隨系統性症狀包括發燒及白血球增多症等。

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，肝腎功能不佳者，必須先經照光及使用 apremilast 無效後，始得申請使用，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、113/3/1)

(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)

(6)Secukinumab 起始於第 0,1,2,3,4 週投予 300mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300mg (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。

((3)-(5)、(7)-(13)省略)

3.使用生物製劑時，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，但生物製劑療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1、105/9/1、107/8/1)

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(certolizumab 除外)(110/7/1)。

(2)罹患活動性的感染症的病患。

(3)未經完整治療之結核病的病患(包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。
(102/1/1)

(4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血病(sepsis)者。

(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)的病患。

(6)免疫功能不全者(immunodeficiency)。

5.需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

i.惡性腫瘤。

ii.該藥物引起的嚴重性毒性。

iii.懷孕(certolizumab 除外，其他暫時停藥即可)。(110/7/1)。

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、110/5/1)

(1)暫緩續用時機：使用生物製劑治療 2 年後符合 $PASI \leq 10$ 者，但有連續兩次暫緩用藥後復發病史者（停藥後 6 個月內 $PASI > 10$ 或 50%復發）不在此限。(110/5/1)

(2)因使用一種生物製劑治療後療效不彰($PASI > 10$)，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。(110/5/1)

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，計算方式係以最近一次新療程開始時的 PASI 嚴重度，減去療程結束時的 PASI 嚴重度，有 50%復發）。(104/4/1、110/5/1)

8.平行轉換時機：(110/5/1)

(1)使用一種生物製劑治療後，雖 $PASI < 10$ 且有 PASI 50 療效，但治療後仍有 $PASI > 1$ 、體表面積 $> 3\%$ 或是病灶存在外露明顯部位(如頭皮、臉部、手指甲、手部)且明顯影響生活品質者，得於每半年續用申請時，平行轉用另一種生物製劑(用法用量依照仿單)，但前後所使用生物製劑之期間均應計入 2 年給付時間合併計算。

(2)申請此項平行轉換者，申請續用時，有效性比較基準點為此 2 年療程起始時之嚴重度。

附錄三、本案藥品建議修訂健保給付規定之對照表

建議修訂之給付規定	原給付規定
8.2.4.1.Etanercept(如 Enbrel) ; adalimumab(如 Humira) ; tocilizumab (如 Actemra) ; <u>secukinumab (如 Cosentyx)</u> (94/3/1、101/12/1、102/1/1、102/10/1、105/10/1、108/1/1、111/2/1) : 兒童治療部分 1.Etanercept 限使用於4歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於2歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者 (101/12/1、105/10/1、108/1/1、111/2/1)。 tocilizumab 限使用於2歲以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。(102/10/1、111/2/1)。<u>Secukinumab 限使用6歲以上具有接骨點炎相關型關節炎患者。</u> 2.限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。 3.年齡大於18歲的病患應由具有風濕病專科醫師證書之內科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師重新評估病情，改依成人治療(8.2.4.2)規定申請。 (108/1/1) 4.需事前審查核准後使用。 (1)申報時需檢附 methrotexate	8.2.4.1.Etanercept(如 Enbrel) ; adalimumab(如 Humira) ; tocilizumab (如 Actemra) (94/3/1、101/12/1、102/1/1、102/10/1、105/10/1、108/1/1、111/2/1) : 兒童治療部分 1.Etanercept 限使用於4歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於2歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者 (101/12/1、105/10/1、108/1/1、111/2/1)。 tocilizumab 限使用於2歲以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。(102/10/1、111/2/1) 2.限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。 3.年齡大於18歲的病患應由具有風濕病專科醫師證書之內科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師重新評估病情，改依成人治療(8.2.4.2)規定申請。 (108/1/1) 4.需事前審查核准後使用。 (1)申報時需檢附 methrotexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查

或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。 (2)使用 etanercept、adalimumab、tocilizumab 或 <u>secukinumab</u> 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。(101/12/1、102/10/1) 5.病患需符合(1)且(2)，(3)或(4)共符合三項條件者方可使用 (1)病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變： I 全身性 (systemic) II 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可) III 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular) IV <u>接骨點發炎相關型關節炎(enthesis-related arthritis)</u> (2)標準療法失敗者 (符合下列任一項) I 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。 充分治療的定義： 10毫克/身體表面積平方米/週的口服或注射 methotrexate 治療，藥物治療時間必須達3個月以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以	報告等資料。 (2)使用 etanercept、adalimumab 或 tocilizumab 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。 (101/12/1、102/10/1) 5.病患需同時符合下述(1)(2)(3)三項條件者方可使用 (1)病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變： I 全身性 (systemic) II 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可) III 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular) (2)標準療法失敗者 (符合下列任一項) I 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。 充分治療的定義： 10毫克/身體表面積平方米/週的口服或注射 methotrexate 治療，藥物治療時間必須達3個月以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。) II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤0.25毫克以上並且發生無法接受的副作用。 (3)最近3個月關節炎的活動性
---	---

酌情降低。) II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤0.25毫克以上並且發生無法接受的副作用。 III <u>必須曾經接受 sulfasalazine 的充分治療。</u> <u>充分治療定義：</u> <u>sulfasalazine 需以30毫克/公斤/天之標準治療3個月或以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)</u> <u>*此條件僅適用 ERA 接骨點炎病患。</u> (3)最近3個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義:關節病情必須同時符合下列兩個要項： I 腫脹的關節總數大於等於5個。 II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數≥ 3個。 (必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。 (4)<u>最近3個月關節炎的活動性必須符合接骨點發炎相關型標準者。接骨點發炎相關型關節炎標準定義關節病情必須符合：</u> <u>具活動性關節炎≥ 3個(疼</u>	必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義:關節病情必須同時符合下列兩個要項： I 腫脹的關節總數大於等於5個。 II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數≥ 3個。 (必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。 6.需排除 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 使用的情形(102/10/1) 應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括： (1)懷孕或正在授乳的婦女。 (2)罹患活動性的感染症的病患。 (3)未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1) (4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。 (5)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy) 的病患。 (6)免疫功能不全者(Immunodeficiency)。 7.需停止 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 治療的情形(102/10/1) 如果發生下列現象應停止治療： (1)不良事件，包括：
---	---

<u>痛且關節活動受到限制或腫脹)，且$\geq$1個接骨點炎或中軸症狀</u> 6.需排除 etanercept、adalimumab、tocilizumab 及 <u>secukinumab</u> 使用的情形 (102/10/1) 應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括： (1)懷孕或正在授乳的婦女。 (2)罹患活動性的感染症的病患。 (3)未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1) (4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。 (5)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy) 的病患。 (6)免疫功能不全者(Immunodeficiency)。 7.需停止 etanercept、adalimumab、tocilizumab 及 <u>secukinumab</u> 治療的情形 (102/10/1) 如果發生下列現象應停止治療： (1)不良事件，包括： I 惡性腫瘤。 II 該藥物引起的嚴重毒性。 III 懷孕（暫時停藥即可）。 IV 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。	I 惡性腫瘤。 II 該藥物引起的嚴重毒性。 III 懷孕（暫時停藥即可）。 IV 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。 療效不彰：患者的 core set data 經過6個月治療後未達療效者。 療效定義： I 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善30%以上效果者。 i.活動性關節炎的總數 ii.關節活動範圍受到限制的關節總數 iii.醫師的整體評估 II 上述各種指標惡化程度達30%以上者不得超過一項 ◎附表十六：全民健康保險活動性多關節幼年型慢性關節炎使用 etanercept/adalimumab/tocilizumab 申請表 ◎附表十六之二：(刪除)
---	---

療效不彰：患者的 core set data 經過6個月治療後未達療效者。 療效定義： I 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善30%以上效果者。 i.活動性關節炎的總數 ii.關節活動範圍受到限制的關節總數 iii.醫師的整體評估 II 上述各種指標惡化程度達30%以上者不得超過一項 ◎附表十六：全民健康保險活動性多關節幼年型慢性關節炎使用 etanercept/adalimumab/to cilizumab 申請表 ◎附表十六之二：(刪除)	
--	--

註：加註底線處為建議修正之內容。

附錄四、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 4 月 19 日止)		
#1	enthesitis related arthritis	941
#2	secukinumab	2,208
#3	#1 AND #2	23
Cochrane (搜尋日期：2024 年 4 月 19 日止)		
#1	(enthesitis related arthritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	201
#2	(secukinumab)ti,ab,kw	2,965
#3	#1 AND #2	36
Embase (搜尋日期：2024 年 4 月 19 日止)		
#1	'enthesitis related arthritis'/exp OR 'enthesitis related arthritis' OR (('enthesitis'/exp OR enthesitis) AND related AND ('arthritis'/exp OR arthritis))	2312
#2	secukinumab	8102
#3	#1 AND #2	97

附錄五、 Secukinumab 應用於 JIA 之病例研究文獻摘要

根據此篇病例報告研究，納入 10 名使用 secukinumab 的 JIA 病人，包含 7 名 ERA 病人、2 名乾癆性關節炎病人、1 名多關節型關節炎病人。7 名 ERA 病人中，有 4 名女性，皆使用過 csDMARDs（如 methotrexate、sulfasalazine）或 DMARD 生物製劑（如 adalimumab、etanercept）。

研究結果顯示，7 名 ERA 病人中，過去皆使用過一種以上治療，多數病人已使用 NSAIDs、csDMARD 或 DMARD 生物製劑等治療，因控制不佳或惡化而改用 secukinumab 治療，在使用後經 MRI 等檢查顯示發炎改善。然而仍有一名病人在使用 secukinumab 仍發生雙側髖關節滑膜炎和薦髂炎惡化而停藥，轉用 etanercept、類固醇注射後改善有限，再換 infliximab 併用 methotrexate 治療，而在髖關節置換後換用 tofacitinib 治療，但未提供後續 MRI 之評估。另外有一名病人在接受 secukinumab 期間發生葡萄膜炎發作，可能顯示出在葡萄膜炎缺乏療效。

附錄六、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2024.04.08	1	"secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields]	2,198
		2	"enthesitis-related"[All Fields] AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields] OR "arthritis"[All Fields] OR "polyarthritides"[All Fields])	454
		3	"economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	1,117,496
		4	#1 and #2 and #3	0
Cochrane Library	2024.04.08	1	secukinumab in Title Abstract Keyword AND enthesitis-related arthritis in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword	0
Embase	2024.04.08	1	('secukinumab'/exp OR secukinumab) AND 'enthesitis-related arthritis':ab,ti AND costs:ab,ti	0
CRD	2024.04.08	1	((secukinumab) AND (enthesitis-related arthritis)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	0