

# 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：Lumicef Subcutaneous Injection 210 mg Syringe

學名：brodalumab

事由：有關台灣協和麒麟股份有限公司（以下簡稱建議者）建議修訂 brodalumab 成分藥品 Lumicef<sup>®</sup>（以下簡稱本品）於「活動性乾癬性關節炎-周邊關節炎治療部分」之給付規定，並擴增給付於「活動性乾癬性關節炎-乾癬性脊椎病變治療」及「僵直性脊椎炎」一案，衛生福利部中央健康保險署於民國 112 年 4 月函請財團法人醫藥品查驗中心進行醫療科技評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 9 月 29 日

### 評估結論

#### 一、療效參考品

本報告綜合考量我國許可適應症、ATC 碼、健保給付規定及相對療效後，本報告認為在乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎，適當之療效參考品可為相同機轉 interleukin-17 抑制劑之 secukinumab、ixekizumab；而潛在之療效參考品在乾癬性關節炎中可為 etanercept、adalimumab、golimumab、certolizumab pegol、tofacitinib、upadacitinib（乾癬性周邊關節炎方面尚有 guselkumab；僵直性脊椎炎方面則尚有 infliximab）。

#### 二、主要醫療科技評估組織

至民國 112 年 5 月 9 日為止，未能尋獲加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC<sup>a</sup> 公布 brodalumab 用於治療活動性乾癬性關節炎或僵直性脊椎炎之相關建議報告。

#### 三、相對療效與安全性

##### 【乾癬性關節炎】

在乾癬性關節炎方面，主要支持之臨床實證來自一項第三期、雙盲、安慰劑對照隨機對照試驗。此試驗中所有病人皆有乾癬，且對 NSAID 與／或傳統 DMARD<sup>b</sup> 無適當治療反應或不耐受，其中約有 1/3 病人曾使用過生物製劑。試驗結果顯示，16 週時 brodalumab 210 mg 組在主要療效指標 ACR 20<sup>c</sup> 優於安慰劑組（47.9% vs.

<sup>a</sup> CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health；NICE, The National Institute for Health and Care Excellence；PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee。

<sup>b</sup> NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs；DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs。

<sup>c</sup> 定義為與基期相比，關節觸痛及關節腫脹的數目皆改善 20% 以上（ACR 50 即改善 50% 以上、70 為改善 70% 以上），且滿足下列 5 項病徵中至少 3 項：醫師評估 PsA 整體活動度、病人自評 PsA

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

20.9%， $p < 0.0001$ )。然而此試驗並未使用我國健保給付規定中評估療效之指標 PsARC<sup>d</sup> (周邊關節炎) 或 BASDAI<sup>e</sup> (脊椎病變)，亦未有區分周邊關節炎與脊椎病變之次族群分析結果；此外，此試驗對照組為安慰劑，未能提供相對療效證據。在安全性方面，brodalumab 210 mg 組不良事件與安慰劑相似，但是中性白血球低下比例較高 (均與感染無關)，且有發生一例嚴重感染 (尿路敗血症)。此外，brodalumab 組發生超敏反應 (hypersensitivity) 比例亦較安慰劑組高 (24 週時發生率為每 100 人年 8.1 vs. 1.9)。brodalumab 140 mg 組則有一例受試者發生自殺意念。

此外，一項網絡統合分析結果顯示再不分析前是否經過疾病修飾抗風濕生物製劑 (biologic disease-modifying anti-rheumatoid drugs, bDMARDs) 治療之整體病人群中，brodalumab 210 mg 與前述療效參考品相比，在 ACR 20 方面無顯著差異；對於曾接受過 bDMARDs 的病人，brodalumab 210 mg 則顯著劣於 secukinumab 300 mg 與 certolizumab pegol 400 mg。然而，此網絡統合分析納入之各研究追蹤時間有差異，在解讀時仍須持留意。

### 【僵直性關節炎】

主要支持之臨床實證來自一項第三期、雙盲、安慰劑對照隨機對照試驗 (4827-006 試驗)。此試驗收案對象為無放射影像學異常型中軸性脊椎關節炎與僵直性脊椎炎之第三期臨床試驗。受試者多為男性，台灣受試者占 5 成以上、且有近 8 成受試者為僵直性脊椎炎、約 2 成病人先前曾接受過腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor) 抑制劑。研究結果顯示，在 16 週時 brodalumab 組 ASAS 40<sup>f</sup> 反應率為 43.8%，安慰劑組為 24.1%，達統計上顯著差異。此外，在追蹤達 68 週時，brodalumab 組 ASAS 40 比例則達 56.3%。針對僵直性脊椎炎之次族群分析則顯示 brodalumab 組 ASAS 40 比例亦顯著較安慰劑組高 (46.0% vs. 18.8%)，惟此不具統計分析效力。在安全性方面，brodalumab 組因非嚴重不良事件導致停止治療比例較高 (5.0% vs. 3.8%)，且治療相關不良事件比例亦較高 (32.5% vs. 25.3%)。本報告亦未能獲得其他間接比較或網絡統合分析研究證據，故此部分仍缺乏與

整體活動度、病人關節疼痛評估 (此三項皆以可視化量表評估，量表自 0 至 100 mm，數字愈大表示愈痛或更加失能)、以 HAD-DI 測量之失能程度、急性期反應物 (高敏感性之 C 反應蛋白)。

<sup>d</sup> Psoriatic Arthritis Response Criteria，乾癬關節炎反應標準；4 項標準分別為腫脹關節數、觸痛關節數、醫師整體評估與病人整體評估。

<sup>e</sup> 分數自 0 至 10 分，分數愈高表示愈失能。此指標是以視覺類比量表 (visual analogue scale) 測量受試者主觀認為之脊椎炎疾病活動程度，包含疲累程度、脊椎疼痛程度、其他關節疼痛程度、壓痛或觸痛關節疼痛程度、晨僵程度及持續時間等五大面向。

<sup>f</sup> 定義為改善至少 40% (ASAS 20，為改善至少 20%) 和絕對改善  $\geq 2$  分 (ASAS 20，為  $\geq 1$  分)，於主要 ASAS 的 4 項評估中 (axSpA 病人總體性的評估 [patient global]、脊椎痛、BASFI 分數、BASDAI [inflammation] Q5 與 Q6 平均分數) 至少 3 個項目的基礎值至少 2 分 (範圍 0 至 10 分)，同時不得有任一項目惡化。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

健保既有已給付生物製劑比較之證據。

### 四、醫療倫理

本案無系統性收集資料可供參考。

### 五、財務影響

1. 建議者在本次所提出之建議給付修訂與擴增給付的申請，無論是在僵直性脊椎炎或是乾癱性關節炎部分，其臨床地位均設定對健保財務而言屬取代關係(取代現行健保以給付之 IL-17 抑制劑如：Cosentyx、Taltz)。相關參數依據皆參考過往查驗中心完成之 Cosentyx 醫療科技評估報告、110 年 12 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥物部分會議資料以及內部資料等。除乾癱性關節炎有另外考量現行給付範圍因本品給付價調降後所造成之年度藥費節省外，其餘部分皆是以相同估算邏輯以及推估架構分別進行個別適應症的財務影響分析。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟考量近年僵直性脊椎炎與乾癱性關節炎之治療藥品健保給付更迭，故相關推估結果或具不確定性，本報告另透過健保資料庫分析探討可能符合給付條件之病人數，並參考分析結果調整本品以及取代品之每人每年平均使用量，重新進行財務影響分析，再針對不確定性較高的參數進行敏感度分析。
3. 由於本品此次申請擴增給付所提出調降健保給付價之建議，在本品用於乾癱適應症的年度藥費將帶來藥費節省效果，建議者依內部資料提出該部分節省的推估結果，本報告則依健保資料庫之分析結果重新進行推估，估計本次建議給付修訂與擴增給付申請的整體財務影響，如後表所示。

項目	建議者推估	查驗中心推估
僵直性脊椎炎		
本品使用人數	70 人至 200 人	30 人至 160 人
本品年度藥費	1,700 萬元至 5,100 萬元	800 萬元至 4,000 萬元
藥費財務影響(A)	300 萬元至 900 萬元	400 萬元至 1,700 萬元
敏感度分析 <sup>a</sup>	200 萬元至 700 萬元	1,800 萬元至 4,600 萬元
乾癱性關節炎		
本品使用人數	70 人至 200 人	110 人至 520 人
本品年度藥費	1,700 萬元至 5,100 萬元	2,100 萬元至 9,600 萬元
已給付適應症之藥費節	每年皆節省約 300 萬元	節省 500 萬元至節省 400

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

省 <sup>c</sup>		萬元
藥費財務影響(B)	節省 300 萬元至節省 100 萬元	節省 1,000 萬元至節省 2,300 萬元
敏感度分析 <sup>b</sup>	節省 300 萬元至新增 200 萬元	節省 3,000 萬元至節省 7,800 萬元
<b>乾癱</b>		
本品藥費節省 <sup>c</sup> (C)	節省 2,000 萬元至節省 2,500 萬元	節省 1,500 萬元至節省 1,900 萬元
<b>本次建議給付修訂與擴增給付申請的整體財務影響合計</b>		
藥費財務影響(=A+B+C)	節省 2,000 萬元至節省 1,700 萬元	節省 2,100 萬元至節省 2,500 萬元

- a. 建議者調降本品未來五年市佔率為 3.5% 至 8.3%；本報告調升本品未來五年市佔率為 25% 至 31.9%
- b. 建議者調升本品未來五年市佔率為 4.0% 至 8.5%；本報告調升本品未來五年市佔率為 24.0% 至 26.7%
- c. 現行給付用於乾癱性關節炎與乾癱之病人，在本品調降健保給付價後，將帶來年度藥費的節省

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新報告

本報告依112年8月健保署藥品專家諮詢會議建議之本品給付條件及初核價格更新財務影響推估，相關數據整理如後表所示。

僵直性脊椎炎	本品使用人數	30 人至 160 人
	本品年度藥費	800 萬元至 3,700 萬元
	藥費財務影響(A)	300 萬元至 1,400 萬元
乾癱性關節炎	本品使用人數	110 人至 520 人
	本品年度藥費	2,000 萬元至 8,900 萬元
	已給付適應症之藥費節省 <sup>a</sup>	節省 1,000 萬元至節省 800 萬元
	藥費財務影響(B)	節省 1,500 萬元至節省 3,300 萬元
乾癱	本品藥費節省 <sup>a</sup> (C)	節省 2,600 萬元至節省 3,300 萬元
本次建議給付修訂與擴增給付申請的整體財務影響合計	藥費財務影響(=A+B+C)	節省 3,900 萬元至節省 5,200 萬元

- a. 現行給付用於乾癱性關節炎與乾癱之病人，在本品調降健保給付價後，將帶來年度藥費的節省。

# 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

本案申請藥品立美西膚® (Lumicef®)，主成分為 brodalumab (以下簡稱本案藥品)，目前我國衛生福利部許可之適應症包含：「治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人」、「治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人」、「治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無效或無法耐受的活動性乾癬性關節炎成人病人」、「治療患有活動性僵直性脊椎炎的成人病人」。

現健保已給付本案藥品用於「乾癬治療」、「活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療部分」。乾癬治療之給付條件為符合(1)或(2)任一情形者，且需經事前審查核准後使用：(1)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；(2)用於全身型急性膿疱性乾癬。乾癬性周邊關節炎治療部分之給付條件為：需經事前審查核准後使用；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(詳細給付條件詳如附錄一)。

今台灣協和麒麟股份有限公司(以下簡稱建議者)建議擴增給付 Lumicef® (brodalumab) 於「活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療」、「活動性乾癬性關節炎—乾癬性脊椎病變治療」、「僵直性脊椎炎治療」。詳細 Lumicef® 許可適應症與本次建議擴增給付之內容請見表一。

衛生福利部中央健康保險署於 2023 年 4 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)進行本案之醫療科技評估。本次報告以補充資料格式呈現療效評估與財務影響，作為後續會議研議參考。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表一、Lumicef<sup>®</sup>許可適應症與建議擴增給付適應症與其給付條件（僅呈現建議修訂健保給付部分；畫底線粗體為建議者建議修訂之內容）

商品名稱	Lumicef <sup>®</sup> 立美西膚 <sup>®</sup>	藥品成分	brodalumab
含量規格劑型	注射液劑；210 mg/ syringe		
許可適應症	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人</li> <li>● 治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人</li> <li>● 治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無效或無法耐受的活動性乾癬性關節炎成人病人</li> <li>● 治療患有活動性僵直性脊椎炎的成人病人</li> </ul>		
	現行藥品給付條件（詳見附錄二）		建議修訂之藥品給付條件（詳見附錄一）
活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療部分	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)； 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、 <u>112/3/1、112/4/1</u> )：用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療部分 1-2.(略)		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)(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、 <u>112/3/1、112/4/1</u> )：用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療部分 1-2.(略) 3. (1)-(3)(略) (4) I(略) ii 疾病修飾治療藥物中 sulfasalazine、methotrexate

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

<p>3. (1)-(3) (略)</p> <p>(4) I (略)</p> <p>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 作為第三線治療。(107/1/1、109/6/1、112/3/1、112/4/1)</p> <p>iii (略)</p> <p>(5) Ustekinumab、brodalumab 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 或 upadacitinib 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 或 upadacitinib 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)</p>	<p>(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 <b>brodalumab</b> 或 tofacitinib 作為第三線治療。(107/1/1、109/6/1、<u>○○○/○/○</u>)</p> <p>iii (略)</p> <p>(5) Ustekinumab、<del>brodalumab(刪除)</del>及 guselkumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 certolizumab 等)、secukinumab、ixekizumab、<b>brodalumab</b> 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、secukinumab、tofacitinib、ixekizumab 或 <b>brodalumab</b> 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、<u>○○○/○/○</u>)</p>
---	---

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

<p>用於活動性乾癬性關節炎－乾癬性脊椎病變治療部分</p>	<p>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)(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)：用於活動性乾癬性關節炎－乾癬性脊椎病變治療部分</p> <p>1-2. (略)</p> <p>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 作為第二線治療：(107/1/1、109/3/1、109/6/1、111/9/1、112/4/1)</p> <p>4-10. (略)</p>	<p>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) ; <b>brodalumab (如 Lumicef)</b> (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、<u>○○○/○/○</u>)：用於活動性乾癬性關節炎－乾癬性脊椎病變治療部分</p> <p>1-2. (略)</p> <p>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 <b>brodalumab</b> 作為第二線治療：(107/1/1、109/3/1、109/6/1、111/9/1、<u>○○○/○/○</u>)</p> <p>4-7. (略)</p> <p>8. <b>Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg。</b>(<u>○○○/○/○</u>)</p> <p>9-11. (略)</p>
<p>僵直性脊椎炎治療部分</p>	<p>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)</p>	<p>8.2.4.3. Adalimumab(如 Humira) ; etanercept(如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; secukinumab (如 Cosentyx) ; infliximab ; certolizumab (如 Cimzia) ; ixekizumab(如 Taltz) ; <b>brodalumab (如 Lumicef)</b> (98/8/1、98/11/1、</p>



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	<p>(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)：用於僵直性脊椎炎治療部分 1-7. (略)</p>	<p>101/1/1、102/1/1、107/1/1、109/9/1、109/12/1、110/7/1、111/5/1、<u>○○○/○/○</u>)：用於僵直性脊椎炎治療部分 1-3. (略) 4. (1)-(4) (略) (5) <b>brodalumab</b> 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg。<u>(○○○/○/○)</u> 5-7. (略)</p>
--	--	---

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 二、療效評估

#### (一) 活動性乾癬性關節炎

##### 1. 疾病治療現況

##### (1) 疾病介紹

乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis, 以下簡稱 PsA) 是一種與中至重度乾癬表現相關的血清陰性脊椎關節病變 (seronegative spondyloarthropathy) [1], 約 70% 的病人具有乾癬的病史。乾癬性關節炎可能發生在身上的任何關節, 主要的臨床表徵包括周邊關節炎 (peripheral arthritis)<sup>g</sup>、脊柱炎或稱中軸性關節炎 (spinal (axial) inflammation)、著骨點炎 (enthesitis)<sup>h</sup>、指炎 (dactylitis); 也有部分關節外之表現, 如皮膚、指甲病變等。乾癬性關節炎的病人, 症狀常出現關節疼痛與僵硬, 晨僵的情況可能持續超過 30 分鐘; 部分病人 (約 22%) 則出現疲勞的症狀。[2]

##### (2) 治療指引 (彙整周邊關節炎與脊椎病變關節炎部分)

經查國際 PsA 相關醫學會或組織之治療指引[3-6], 治療建議大通則為, 根據 PsA 的不同臨床表現 (如發生在周邊、脊椎或著骨點等)、疾病活性以及共病症情況, 有不同的治療藥物選擇與治療路徑。治療決策又稱之為 Treat-to-target (T2T), 目標為緩解疾病症狀或降低疾病的活動性, 且是以 step-up 的方法進依循建議治療路徑治療。主要參與 PsA 治療的藥品類別有: 非類固醇消炎止痛藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、疾病修飾抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs); 其中 DMARDs 又區分為傳統小分子合成 DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs)、生物製劑 DMARDs (biological DMARDs, bDMARDs)<sup>i</sup>、標靶合成 DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)<sup>j</sup>。於後摘錄各治療指引, 針對活動性乾癬性關節炎之周邊關節炎 (peripheral arthritis) 與中軸性關節炎或稱脊椎病變關節炎 (spinal (axial) inflammation) 的處置方式進一步說明。

#### A. 2021 年乾癬與乾癬性關節炎研究評估小組 [ Group for Research and

<sup>g</sup> 周邊關節炎通常侵犯遠端關節且不對稱。

<sup>h</sup> 著骨點為肌腱或韌帶與骨頭相連處。

<sup>i</sup> bDMARDs 如腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor inhibitor, TNFi)、介白素-17 抑制劑 (interleukin-17 inhibitor, IL-17i)。

<sup>j</sup> tsDMARDs 如磷酸雙酯酶 4 型抑制劑 (phosphodiesterase 4 inhibitor, PDE4i)、janus kinase inhibitor (JAKi)。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis ( GRAPPA ) 更新指引[3]

根據 GRAPPA 於 2021 年更新之 PsA 治療指引中，依病人 PsA 病灶位置區分治療建議，如表二。

表二、GRAPPA 之乾癬性關節炎治療建議

治療線別	周邊關節炎 peripheral arthritis	中軸性關節炎 axial disease
第一線 <sup>¶</sup> (症狀緩解)	NSAIDs、物理治療或關節內注射糖皮質類固醇 (glucocorticoid, GCs)	
第二線	<b>csDMARDs</b> <sup>◎</sup> ， <b>bDMARDs</b> ( <b>TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig</b> ), <b>JAKi</b> 或 <b>PDE4i</b>	<b>bDMARDs</b> ( <b>TNFi, IL-17i, IL-23i</b> ) 或 <b>JAKi</b>
第三線	Switch <b>bDMARDs</b> ( <b>TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig</b> ), <b>JAKi</b> 或 <b>PDE4i</b>	Switch <b>bDMARDs</b> ( <b>TNFi, IL-17i</b> ) 或 <b>JAKi</b>
<p><b>粗體字</b>表示強烈建議 (Strong recommendation)</p> <p><sup>¶</sup> conditional recommendation, 證據來源為摘要。</p> <p><sup>◎</sup>csDMARDs 包括 methotrexate (MTX)、sulfasalazine、leflunomide、cyclosporine<sup>k</sup>, 但 cyclosporine 因療效及毒性而不建議使用。</p> <p>縮寫: csDMARDs: Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs: biological DMARDs, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, PDE4i: phosphodiesterase 4 inhibitor, TNFi: tumor necrosis factor inhibitor, IL-17i: interleukin-17 inhibitor, IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor, IL-23i: interleukin-23 inhibitor, JAKi: janus kinase inhibitor, CTLA4-Ig: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4-immunoglobulin fusion protein。</p>		

### B. 2019 年歐洲抗風濕病聯盟[ European League Against Rheumatism(EULAR) ] 更新建議[4]

根據 EULAR 於 2019 年更新之 PsA 治療建議，主要分為 4 階段治療，並依病人病灶區塊而有不同的治療路徑。治療效果的評估於第一階段為周邊關節炎 4 周內、中軸性關節炎 (4 至 12 週) 是否達到治療目標 (疾病緩解<sup>1</sup>或降低疾病活性)；第二、三、四階段的評估均為治療的第三個月是否降低至少 50% 的疾病活性且治療後第六個月是否達到治療目標。表三摘錄周邊關節炎與中軸性關節炎之治療建議。

<sup>k</sup> Cyclosporin[ 國際非專利藥品名稱 (International Nonproprietary Name) ] 亦作 cyclosporine (United States Adopted Name) 或 cyclosporin。我國藥品許可證使用名稱中三者皆有。本報告將以原文引用，不另統一。

<sup>1</sup> 疾病緩解 (remission) 於 EULAR 指引中定義為發炎反應的消除。

## 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、EULAR 之乾癬性關節炎治療建議

治療階段	周邊關節炎	中軸性關節炎
第一階段	NSAIDs 合併或不合併局部注射 glucocorticoid；若病人具有預後不佳的因子（如結構損傷、發炎反應物升高、出現指炎或侵犯指甲之病兆）或多處周邊關節炎者（4 處以上關節腫脹）則建議從第二階段開始治療。	建議使用 NSAIDs。
第二階段	csDMARDs：methotrexate（MTX）、leflunomide 或 sulfasalazine。MTX 為首選藥品，尤其具有皮膚症狀者。 <sup>*</sup>	直接進入第三治療階段。
第三階段	bDMARDs: TNFi、IL-12/23i 或 IL-17i。如無法無法接受 bDMARDs 治療者，則建議 tsDMARDs 如：JAKi 或 PDE4i <sup>¶</sup> 。	bDMARDs：TNFi 或 IL-17i；通常以 TNFi 開始治療。
第四階段	轉換至其他 bDMARDs 或 JAKi 或 PDE4i（同類藥品或不同類藥品間轉換）。	於 TNFi 或 IL-17i 同類藥品或不同類別間相互轉換。
<p><sup>*</sup>若併有發炎性腸道疾病（Inflammatory bowel disease）或葡萄膜炎（Uveitis）則建議使用 TNFi。  <sup>¶</sup>PDE4i 建議用於疾病症狀輕微但不適用 bDMARDs 和 JAKi 治療者。  縮寫：csDMARDs: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs: biological DMARDs, tsDMARDs: targeted synthetic DMARDs, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, PDE4i: phosphodiesterase 4 inhibitor, TNFi: tumor necrosis factor inhibitor, IL-17i: interleukin-17 inhibitor, IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor, JAKi: janus kinase inhibitor。</p>		

### C. 2022 年英國風濕病學會指引（British Society for Rheumatology guideline）發布指引[6]

英國風濕病學會（British Society for Rheumatology, BSR）<sup>m</sup>於 2022 年發布 PsA 以 bDMARDs 及 tsDMARDs 治療建議指引。分為四個治療階段，第一階段建議以 csDMARDs 做為第一線治療，若沒有治療反應則第二階段建議使用未使用過之 csDMARDs 做為第二線治療選擇（倘為具較差預後因子如 3 處以上關節腫脹、發炎反應物升高或為嚴重活性疾病者，則建議直接進入第三階段以 b/tsDMARDs 治療）。第三階段則依據 PsA 病灶區塊有不同的 b/tsDMARDs 治療

<sup>m</sup> BSR 是經英國醫療科技評估組織 NICE 認可創建臨床治療指引之單位。

## 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，針對周邊關節炎，建議優先選擇腫瘤壞死因子抑制劑<sup>n</sup>、介白素-17 抑制劑<sup>o</sup>及 Janus 激酶抑制劑<sup>p</sup>，次為介白素-23 抑制劑<sup>q</sup>或介白素-12/23 抑制劑<sup>r</sup>，再次為磷酸二酯酶 4 抑制劑<sup>s</sup>或細胞毒殺型 T 淋巴細胞抗原 4 蛋白<sup>t</sup>；中軸性關節炎則建議選擇 TNFi、IL-17i 或 JAKi。第四階段則為轉換使用 b/tsDMARDs。

### D. 2018 年美國風濕病學會及國家乾癬基金會（American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation）發表治療指引[5]

美國風濕病學會（American College of Rheumatology）及美國國家乾癬基金會（National Psoriasis Foundation）針對乾癬性關節炎，於 2018 年發表一份治療指引。對於無特殊考量的嚴重 PsA 病人，建議第一線跳過小分子 csDMARDs（如 methotrexate、leflunomide、sulfasalazine）以 TNFi（如 etanercept、infliximab、adalimumab、golimumab、certolizumab pegol）治療，其他治療選擇依序為 IL-17i（如 secukinumab、ixekizumab、brodalumab）、IL-12/23i（如 ustekinumab）。無論第一線選擇為何，第二線首選建議均為 TNFi，次要選擇依序仍為 IL-17i、IL-12/23i。中軸性關節炎之治療建議，在第一線 NSAIDs 治療失敗後，建議使用 TNFi（若病人對於 TNFi 具有使用禁忌時，則考慮使用 IL-17i）。

### 2. 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品立美西膚<sup>®</sup>（Lumicef<sup>®</sup> 210 mg/syringe）主成分為 brodalumab，為一種人類單株 IgG2 抗體，直接拮抗人類介白素 17 受體 A（interleukin-17 receptor A, IL-17 RA），以抑制 IL-17 細胞激素的誘導反應，包括前發炎性激素（proinflammatory cytokine）和趨化因子的釋放[7]。本次建議者建議本案藥品擴增給付用於「活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療」、「活動性乾癬性關節炎—乾癬性脊椎病變治療」，詳細建議給付條件如附錄一。

本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與本案藥品具有相近治療地位之藥品，說明如後。

#### (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 Center for

<sup>n</sup> tumor necrosis factor inhibitor, TNFi.

<sup>o</sup> interleukin-17 inhibitor, IL-17i.

<sup>p</sup> janus kinase inhibitor, JAKi；如：upadacitinib

<sup>q</sup> interleukin-23 inhibitor, IL-23i.

<sup>r</sup> interleukin-23 inhibitor, IL12/23-i.

<sup>s</sup> phosphodiesterase 4 inhibitor, PDE4i.

<sup>t</sup> Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4- immunoglobulin fusion protein, CTLA4-Ig.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 頁面[8]，本案藥品 brodalumab 之 ATC 分類碼為「L04AC12」，而 ATC 分類前 5 碼同屬「L04AC」(Interleukin inhibitors)之藥品尚有 daclizumab、basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、ixekizumab、sarilumab、sirukumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab、satralizumab、netakimab、bimekizumab、spesolimab、olokizumab。

### (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、含藥化妝品許可證查詢》網頁[7]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前 5 碼同屬「L04AC」的 20 項藥品成分，其中 5 項藥品：ustekinumab、secukinumab、ixekizumab、guselkumab、risankizumab 均具有乾癬性關節炎之相關適應症；而其餘 16 項藥品成分，sarilumab 已註銷、另 9 項藥品未取得我國上市許可、6 項藥品並無於我國核可用於乾癬性關節炎。其次以「乾癬性關節炎」、「周邊關節炎」或「關節炎」作為適應症關鍵字搜尋，除本案藥品 brodalumab 以及前述 5 項藥品外，ATC 分類第一碼同本案藥品為 L (antineoplastic and immunomodulating agents) 的尚有 leflunomide、etanercept、abatacept、golimumab、tofacitinib、apremilast、upadacitinib、certolizumab、adalimumab。

### (3) 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢及藥品給付規定

經查詢健保用藥品項查詢網頁以及衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第八節 免疫抑制劑》[9]之內容，我國核可用於「活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療」的藥品成分中，已收載為健保給付品項之藥品包括機轉為 TNFi 之 adalimumab、etanercept、golimumab、certolizumab；IL-12/23i 之 ustekinumab；IL-17i 之 secukinumab、ixekizumab、brodalumab (本案藥品)；JAKi 之 tofacitinib、upadacitinib；IL-23i 之 guselkumab；我國核可用於「活動性乾癬性關節炎—乾癬性脊椎病變治療」的藥品成分中，已收載為健保給付品項之藥品包括機轉為 TNFi 之 adalimumab、etanercept、golimumab、certolizumab；IL-17i 之 secukinumab、ixekizumab；JAKi 之 tofacitinib、upadacitinib；IL-23i 之 guselkumab。

### (4) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

乾癬性周邊關節炎的部分，經綜整指引，建議 IL-17 抑制劑的使用時機為傳統 DMARDs 治療無效後。本次建議者建議本案藥品 brodalumab 之乾癬性周邊關節炎給付條件及範圍是用於經至少兩種傳統 DMARDs (且第二線藥品須為

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

leflunomide) 治療 6 個月無效後，做為第三線治療藥品 (詳細建議者建議給付條件，參見附錄一)。綜合以上資料，同時考量建議者建議的給付條件與現行給付規定，乾癱性周邊關節炎治療部分之 adalimumab、etanercept、golimumab、ustekinumab、secukinumab、ixekizumab、tofacitinib、upadacitinib 與本案藥品臨床地位相同，其中僅 secukinumab、ixekizumab 與本案藥品屬同作用機轉。

乾癱性脊椎病變的部分，經綜整指引，建議經第一線 NSAIDs 治療失敗後，則以 TNFi 或 IL-17i 做為第二線治療。本次建議者建議本案藥品 brodalumab 之乾癱性脊椎病變給付條件及範圍是用於曾使用過至少 2 種 NSAIDs 充分治療，但療效不彰者 (詳細建議者建議給付條件，參見附錄一)。綜合以上，並考量建議者建議的給付條件與現行給付規定，乾癱性脊椎病變治療部分之 adalimumab、etanercept、golimumab、certolizumab、secukinumab、ixekizumab、tofacitinib、upadacitinib、guselkumab 與本案藥品臨床地位相同，其中僅 secukinumab、ixekizumab 與本案藥品屬同作用機轉。

關於活動性乾癱性關節炎治療部分，本報告認為合適之療效參考品為同屬 IL-17 抑制劑之 secukinumab、ixekizumab。另將與本案藥品 brodalumab 具相近治療地位且取得許可適應症之藥品及其相關資訊彙整於表四。

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、與本案藥品具有相近治療地位之藥品－活動性乾癱性關節炎治療部分

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅節錄活動性乾癱性關節炎治療部分)	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AC12 brodalumab (本案藥品)	治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無效或無法耐受的活動性乾癱性關節炎成人病人。	注射液劑	210 mg/ 1.5 ml	申請健保收載中
L04AC05 ustekinumab	適用於治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18歲及以上)活動性乾癱性關節炎。可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX)併用。可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX)併用，可以減緩疾病造成的關節結構性受損。	預充填式注射劑	45 mg/ 0.5 mL 90 mg/ 1 mL	如附錄二
L04AC10 secukinumab	乾癱性關節炎：適用於治療患有活動性乾癱性關節炎的成人病人。可單獨使用或與 methotrexate 併用。	注射液劑	150 mg/ 1 mL	如附錄二
L04AC13 ixekizumab	適用於治療患有活動性乾癱性關節炎之成人病人。	注射劑	80 mg	如附錄二
L04AB01 etanercept	適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無療效之成人活動性與進行性乾癱性關節炎。	凍晶注射劑	25 mg	如附錄二
		注射劑	25、50 mg	
L04AB04 adalimumab	適用於對疾病緩解型抗風濕藥物無療效之成人活動性與進行性乾癱性關節炎。可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。	注射劑	40 mg/ 0.4 mL	如附錄二
L04AB05 certolizumab pegol	適用於治療曾對 DMARD 療法反應不佳的活動性乾癱性關節炎成人患者。	注射液	200 mg/ 1 mL	如附錄二



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅節錄活動性乾癬性關節炎治療部分)	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AB06 golimumab	單獨使用或與 methotrexate 併用適用於治療對疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)無效之活動性乾癬性關節炎成人患者。	注射劑	100 mg/ 1 mL 50 mg/ 0.5 mL	如附錄二
L04AA24 abatacept	單獨使用或與傳統疾病修飾抗風濕病藥物(cDMARDs) 併用，適用於治療罹患活動性乾癬性關節炎且對疾病修飾抗風濕藥物(DMARDs)反應不良或耐受性不佳，且乾癬性皮膚病變不需要額外全身性治療的成人病人。	凍晶注射劑	250 mg	健保未收載此適應症
		注射劑	125 mg	
L04AA32 apremilast	適用於單獨使用或與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)併用，以治療活動性乾癬性關節炎之成年患者。	膜衣錠	10、20、30 mg	健保未收載此適應症
L04AA29 tofacitinib	與非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用，適用於治療患有活動性乾癬性關節炎(Psoriatic Arthritis, PsA)且對 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之成人病人。 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。	膜衣錠	5 mg	如附錄二
		持續性藥效錠	11 mg	
L04AA44	治療患有活動性乾癬性關節炎且對至少一種疾病緩解	持續性藥效	15 mg	如附錄二

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅節錄活動性乾癬性關節炎治療部分)	劑型	單位含量	健保現行給付條件
upadacitinib	解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。RINVOQ 可用於單一療法或與非生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(non-biologic DMARDs)合併使用。	錠		

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 3. 主要醫療科技評估組織報告

至 2023 年 05 月 09 日止，於加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [10]、澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [11] 及英國 NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) [12] 公開網站以關鍵字「brodalumab」進行搜尋，未尋獲用於治療 PsA 相關評估報告。

### 4. 其他實證資料

#### (1) 其他醫療科技評估組織

##### A. SMC (蘇格蘭)

至 2023 年 05 月 09 日止，於 SMC 公開網頁 [13] 查詢，未尋獲 PsA 相關評估報告。

#### (2) 電子資料庫相關文獻

##### A. 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：曾使用過 2 種 DMARDs 之活動性乾癬性關節炎病人。
Intervention	brodalumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 05 月 09 日止，以「brodalumab」、「psoriatic arthritis」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### B. 搜尋結果

2023年05月09日止，透過前述之搜尋策略分別於 Embase 獲取 97 筆資料；PubMed 獲取 17 筆資料；Cochrane Library 獲取 8 筆資料，經排除重複，逐筆審閱標題及摘要排除與 PICO 不符之文獻後，本報告初步納入 27 篇文獻。經詳閱內文，於初步納入的 27 篇文獻中，本報告進一步排除 PICO 不符之文獻、與我國臨床情境不符之文獻以及臨床試驗登錄資料後，最終納入 1 篇第二期臨床試驗 [14]、2 篇第三期臨床試驗相關文獻（包含 AMVISION-1、AMVISION-2 試驗結果以及 24 週之報告摘要）[15, 16]、8 篇系統性文獻顧暨網絡統合分析[17-24]。

上述所尋獲活動性乾癱性關節炎之相關文獻，並無對周邊關節炎與脊椎病變進行個別討論。於後主要摘述第三期隨機對照試驗（AMVISION-1、AMVISION-2 試驗）；另摘錄第二期隨機對照試驗巴氏僵直性脊椎炎及病活性指數（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI）的分析結果，作為乾癱性脊椎病變之相關參考。

#### 【AMVISION-1、AMVISION-2 試驗及其相關資料】 [15, 16]

##### (a) 試驗簡介

此試驗目的為評估活動性乾癱性關節炎 (PsA) 病人對傳統治療 (NSAIDs 或傳統 DMARDs)，無適當治療反應或不耐受者，接受 brodalumab 140 mg 或 210 mg 治療的療效與安全性。由於 AMVISION-1 及 AMVISION-2 兩試驗之試驗設計及納入條件相當，因此亦將兩試驗所蒐集之數據合併分析 (pooled)、討論。兩試驗均由 Amgen 與 AstraZeneca 委託，LEO Pharma 出資進行。

表五、試驗方法

試驗設計	多中心、雙盲、隨機分派(1:1:1)、3 臂安慰劑對照 (140 mg 組、210 mg 組、安慰劑組) 之第 3 期臨床試驗。 隨機分派方式：經過 4 週的篩選期 (screening period) 後，依據基期體重、先前生物製劑使用情況、地理位置進行隨機分派分層。	
試驗族群	主要 納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 對 NSAIDs 與/或傳統 DMARDs 無適當治療反應或不耐受之 PsA 病人。</li> <li>● 納入前 6 個月診斷為 PsA，且達到 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis 標準<sup>u</sup>。</li> </ul>

<sup>u</sup> 已出現發炎關節病灶，且以下項目合計達 3 分以上：現有乾癱 (2 分)、曾有乾癱、有乾癱家族史、指炎 (香腸指)、鄰近病灶關節旁骨質新生 (juxta-articular new bone formation)、類風濕因子陰性、指甲遭病變 (皆為 1 分)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡 18 歲以上。</li> <li>● <math>\geq 3</math> 處關節觸痛 (tender joints) 及 <math>\geq 3</math> 處關節腫脹 (swollen joints)。</li> <li>● 具有活動性乾癬皮膚病灶。</li> <li>● AMVISION-1 試驗另要求病人須具有 <math>\geq 1</math> 處手或腳的病兆或 C 反應蛋白 (C reactive protein, CRP) <math>\geq 1.0</math> mg/dL。</li> </ul>
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 有活動性感染或感染病史 (包括活動性結核病)、Crohn's disease。</li> <li>● 前兩個月內曾使用 TNF 抑制劑，或</li> <li>● 前三個月曾使用其他生物製劑，或</li> <li>● 於任何時間段使用 IL-17i 或 IL-12/23i。</li> <li>● 曾經有自殺想法或行為者。</li> </ul>
140 mg 組	於試驗第一天給藥，接著於第一週、第二週給藥，之後每兩週給藥一次為期 22 週。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 於第 14 週時評估反應 (無適當反應定義為，關節觸痛與關節腫脹計數與基期相比未達到 10% 以上之改善)。</li> <li>● 病人在進入試驗前有以 NSAIDs、DMARDs、類固醇治療，且達穩定劑量治療 4 週以上，在試驗中病人可同時併用這些治療。若符合無適當反應標準，則可另外接受，或調整非生物製劑治療劑量。</li> <li>● 安慰劑組若無適當反應則可轉換至 210 mg 組 (crossover)。至 24 週起，未發生無適當反應者，均轉換至 210 mg 組。</li> <li>● 於 28 週至 34 週，於任一次隨訪評估，符合無適當反應標準，均視為無治療反應者 (non responder) 並停止試驗治療。</li> </ul>
210 mg 組		
安慰劑組		
主要療效指標	第 16 週達 American College of Rheumatology 20 (ACR20) <sup>v</sup> 反應的病人比例。	
次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ACR 50、70 反應率。</li> <li>● Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75/90/100 反應率 (response rates)<sup>w</sup>。</li> </ul>	

<sup>v</sup> 定義為與基期相比，關節觸痛及關節腫脹的數目皆改善 20% 以上 (ACR 50 即改善 50% 以上、70 為改善 70% 以上)，且滿足下列 5 項病徵中至少 3 項：醫師評估 PsA 整體活動度、病人自評 PsA 整體活動度、病人關節疼痛評估 (此三項皆以可視化量表評估，量表自 0 至 100 mm，數字愈大表示愈痛或更加失能)、以 HAD-DI 測量之失能程度、急性期反應物 (高敏感性之 C 反應蛋白)。

<sup>w</sup> Psoriasis Area and Severity Index 75 (乾癬面積暨嚴重度指數 75)，表示改善 PASI 分數達 75%；90、100 亦推之。PASI 分數自 0 至 72 分，愈高者表示疾病程度愈嚴重。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dactylitis resolution<sup>x</sup> (評估趾骨或指骨炎, 改善變化)。</li> <li>● Enthesitis resolution<sup>y</sup> (評估是否有肌腱附著點炎, 改善變化)。</li> <li>● 與基期相比 Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)<sup>z</sup> 分數變化量。</li> <li>● 與基期相比 Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) 分數變化量<sup>aa</sup>。</li> <li>● Disease Activity Score in 28 Joints (DAS28)<sup>bb</sup> 分數變化量。</li> <li>● 與基期相比 Clinical Disease Activity Index score (CDAI)<sup>cc</sup> 分數變化量。</li> <li>● Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA)<sup>dd</sup> 為事後檢定。</li> <li>● AMVISION-1 試驗另有設置放射影像學指標 (radiographic endpoint), 以 modified Total Sharp Score<sup>ee</sup> 評估。</li> </ul>
其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 兩試驗因提前達到招募目標, 均由出資方 (Amgen) 提前終止。雖主要療效指標的檢定力下降, 但結果仍然充分 (sufficient)</li> </ul>
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 此試驗檢定 brodalumab 與安慰劑組之間於第 16 週時 ACR20 反應的差異。檢定力設定為 &gt; 90%。</li> <li>● 為計算所有隨機分派的病人、沒有機會完成試驗者, 以無治療反應者的推估 (non-responder imputation) 及廣義估計式 (generalised estimating equation, GEE) 模型進行推估 (控制變項包含先前用過生物製劑、地區、基礎其體重、訪視與治療交互作用)。</li> </ul>

### (b) 病人基期特徵資料

AMVISION-1 與 AMVISION-2 試驗均自 2014 年 03 月開始招募, 至 2015 年 06 月因達到招募目標而提前終止試驗。兩試驗分別共納入 478 人與 484 人隨機

<sup>x</sup> 指炎緩解評估於基期時評估為 20 個手指 (手指和腳趾) (是/否) 存在指趾炎。

<sup>y</sup> 著骨點炎於基期時評估為 6 個著骨點 (外上髌、股骨內側髌和跟腱止點) (是/否) 存在著骨點炎。

<sup>z</sup> HAD-DI 用於測量身體生理功能 (physical function), 總分自 0 至 3 分, 分數愈高表示更加失能。在 PsA 病人中, 一般認為自基期減少 0.35 分是臨床上最小有意義變化。

<sup>aa</sup> 綜合關節、指炎、著骨點炎、身體機能、生活質量品質、急性期反應、患者與醫生對於總體疾病的評估, 以加權計算, 分數從 0 至 10 (0 表示無疾病、10 表示嚴重)。

<sup>bb</sup> 28 處關節指標, 根據腫、痛關節數以及病人的整體健康評估分數, 同時加權計算病人的血中發炎指標 ESR 及 CRP。分數愈低, 疾病愈緩解。

<sup>cc</sup> 分數範圍從 0 至 600, <150 分表示疾病相對緩解、150 至 219 為輕度、220 至 450 為中度、450 以上為嚴重。

<sup>dd</sup> 評估五個項目, 包含觸痛關節數、腫脹關節數、CRP 值、病人自評疼痛程度、風濕病活動度; 0 分表示緩解, 28 分以上表示疾病高度活動性。

<sup>ee</sup> 評估手、手腕、腳的關節, 關節腔狹窄 (評估 50 處, 每處評分 0 至 4 分, 0 分表示為正常關節; 總分數 0 至 200 分) 與侵蝕 erosion (評估 54 處, 每處評分 0 至 5 分, 分數愈高侵蝕愈嚴重; 總分數 0 至 270 分) 的情形, 總體分範圍自 0 分至 470 分。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

分派至 140 mg 組、210 mg 組、安慰劑組，共 693 人（72%）完成 24 週的治療<sup>ff</sup>。於所有組別中，約 1/3 的病人曾使用過生物製劑、2/3 的病人身體表面有 3% 以上的乾癬覆蓋；關節觸痛與關節腫脹的平均數量分別為 12 與 21 處；指炎與著骨點炎的比例分別約為 50%、67%。整體種族占比為，白種人約 95%、亞洲人約 1 至 2%（且均於安慰劑組）。

### (c) 療效分析結果

主要療效指標，第 16 週之 ACR 20 反應率，兩試驗的 brodalumab 140 mg 及 210 mg 組均顯著高於安慰劑組；主要療效指標之合併分析結果一致，brodalumab 140 mg 組為 45.8%、210 mg 組為 47.9%、安慰劑組為 20.9%（兩組與安慰劑組相比，均達統計顯著； $p < 0.0001$ ）。ACR 50 與 ACR 70 亦觀察到 brodalumab 140 mg 與 210 mg 組均顯著高於安慰劑組，且總體而言 brodalumab 210 mg 組達到 ACR 的病人比例均高於 brodalumab 140 mg 組。另外，brodalumab 的組別之 HAQ-DI、CDAI、DAPSA 及 PASDAS 於第 16 週和 24 週之平均分數改變量均顯著高於安慰劑組。相對療效分析詳細結果列於表六。

值得注意的是，AMVISION-1、2 試驗所關注之療效指標，並無我國於乾癬性週邊關節炎建議給付規定中所使用之 PsARC<sup>gg</sup>，而是使用 ACR。

### (d) 安全性分析結果

安全性分析結果以兩試驗合併分析呈現。整體而言，於第 16 週時 brodalumab 210 mg 組不良事件的種類以及數量與安慰劑組相似，且程度居為輕至中度。各組別最常見之不良事件為感染症（約占 24% 至 30%），嚴重感染僅在 AMVISION-1 試驗之 brodalumab 210 mg 組於第 16 週時發現 1 例，該例為尿路敗血症（urosepsis）且獲得解決；雖然 brodalumab 組與安慰劑組相比有較多的嗜中性白血球低下（neutropenia）比例，但均與感染症無關。另外，三組的 24 週之安全性數據與 16 週時相似。試驗期間無人死亡，且 brodalumab 組的嚴重不良事件（serious adverse events, SAE）發生率是低的（約 2% 至 3.5%）。安全性分析結果彙整於表七。

### 【Brodalumab, an Anti-IL17RA Monoclonal Antibody, in Psoriatic Arthritis】 [14]

由於我國乾癬性脊椎病變的給付規定中，以 BASDAI<sup>hh</sup>作為脊椎病變之活動

<sup>ff</sup> 19.8% 因出資方提前終止試驗而未完成、7.6% 退出試驗。

<sup>gg</sup> Psoriatic Arthritis Response Criteria，乾癬關節炎反應標準；4 項標準分別為腫脹關節數、觸痛關節數、醫師整體評估與病人整體評估。

<sup>hh</sup> 分數自 0 至 10 分，分數愈高表示愈失能。此指標是以視覺類比量表（visual analogue scale）測量受試者主觀認為之脊椎炎疾病活動程度，包含疲累程度、脊椎疼痛程度、其他關節疼痛程度、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

性疾病評估指標，然而在 AMVISION-1、2 試驗中未包含 BASDAI，故於此摘錄 brodalumab 第二期臨床試驗 BASDAI 之相關分析結果（須注意，試驗納入之受試者並非針對脊椎病變，因此分析結果宜作保守解讀）。

此試驗係評估 brodalumab 用於乾癱性關節炎之療效與安全性，為隨機分派、雙盲、安慰劑控制之第二期臨床試驗，由 Amgen 出資進行。最終納入 168 人以 1:1:1 隨機分派至 140 mg 組：57 人；280 mg 組：56 人；安慰劑組：55 人。三組別之基期 BASDAI 平均分數分別為  $5.9 \pm 2.1$  分、 $6.2 \pm 1.8$  分、 $6.2 \pm 1.8$  分。

試驗中 BASDAI 為病人通報結果（patient report outcome），並於第 12 週時評估臨床治療反應。與基期相比，安慰劑組減少 0.2 分、brodalumab 140 mg 組減少 0.8 分、280 mg 組減少 1.1 分；BASDAI 之分數變化量，brodalumab 280 mg 組與安慰劑組相比達統計顯著性（ $p < 0.01$ ）。

---

壓痛或觸痛關節疼痛程度、晨僵程度及持續時間等五大面向。



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表六、AMVISION-1、2 試驗之相對療效分析結果彙整〔以下呈現合併兩試驗分析 (pooled) 之結果〕

療效指標	第 16 週			第 24 週		
	安慰劑組 (n=322)	Brodalumab		安慰劑組 (n=322)	Brodalumab	
		140 mg (n=318)	210 mg (n=322)		140 mg (n=318)	210 mg (n=322)
主要療效指標 <sup>†</sup>						
ACR 20 (%)	20.9	45.8 <sup>¶</sup>	47.9 <sup>¶</sup>	23.8	51.0 <sup>¶</sup>	53.6 <sup>¶</sup>
次要療效指標 <sup>†</sup>						
ACR 50 (%)	7.2	24.8 <sup>¶</sup>	26.1 <sup>¶</sup>	10.4	29.8 <sup>¶</sup>	36.4 <sup>¶</sup>
ACR 70 (%)	3.4	11.3***	12.2***	4.7	14.4***	20.9 <sup>¶</sup>
PASI 75 (%)	10.4	52.4 <sup>¶</sup>	75.5 <sup>¶</sup>	9.6	50.5 <sup>¶</sup>	70.5 <sup>¶</sup>
PASI 90 (%)	6.1	38.5 <sup>¶</sup>	58.8 <sup>¶</sup>	3.8	36.6 <sup>¶</sup>	57.1 <sup>¶</sup>
PASI 100 (%)	3.9	20.7 <sup>¶</sup>	40.8 <sup>¶</sup>	1.9	26.0 <sup>¶</sup>	48.6 <sup>¶</sup>
Dactylitis resolution	24.2	40.9**	50.8 <sup>¶</sup>	19.8	43.0***	60.1 <sup>¶</sup>
Enthesitis resolution	23.7	42.3***	39.1**	22.7	41.6**	43.8***
HAQ-DI 分數平均變化	-0.154	-0.321 <sup>¶</sup>	-0.385 <sup>¶</sup>	-0.216	-0.371***	-0.467 <sup>¶</sup>
DAS 28 分數平均變化	-0.269	-1.115 <sup>¶</sup>	-1.189 <sup>¶</sup>	-0.698	-1.275 <sup>¶</sup>	-1.495 <sup>¶</sup>
CADI	-3.325	-12.01 <sup>¶</sup>	-12.04 <sup>¶</sup>	-8.153	-13.53 <sup>¶</sup>	-14.87 <sup>¶</sup>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

分數平均變化						
DAPSA 分數平均變化	-3.152	-17.51***	-17.61***	-10.12	-19.53***	-22.46***
PASDAS 分數平均變化	-0.325	-1.526***	-1.913***	-0.778	-1.892***	-2.369***

†無反應者或提早退出試驗者，反應率皆由無反應者插補法補值；練續變項則使用與 GEE 校正（假設遺漏值隨機出現）。

\*\*與安慰劑組相比 p < 0.01；\*\*\*與安慰劑組相比 p < 0.001；††與安慰劑組相比 p < 0.0001

表七、AMVISION-1、2 試驗之相對安全性合併分析結果彙整

不良事件* n (%)	第 16 週			第 24 週，不良事件 n (rate per 100 人年)		
	安慰劑組 (n=320)	Brodalumab		安慰劑組 (107.8 人年)	Brodalumab	
		140 mg (n=318)	210 mg (n=321)		140 mg (121.7 人年)	210 mg (123.9 人年)
任何不良事件	174 (54.4)	164 (51.6)	175 (54.5)	515 (477.6)	476 (391.1)	474 (382.6)
與治療相關之不良事件†	62 (19.4)	52 (16.4)	48 (15.0)	127 (117.8)	106 (87.1)	81 (65.4)
嚴重不良事件 (SAE)	9 (2.8)	6 (1.9)	11 (3.4)	14 (13.0)	9 (7.4)	13 (10.5)
不良事件導致治療停止 (discontinuation)	7 (2.2)	3 (0.9)	4 (1.2)	6 (5.6)	6 (4.9)	3 (2.4)
不良事件導致治療	41 (12.8)	30 (9.4)	38 (11.8)	68 (63.1)	58 (47.7)	54 (43.6)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

不良事件* <b>n</b> (%)	第 16 週			第 24 週，不良事件 <b>n</b> (rate per 100 人年)		
	安慰劑組 ( <b>n</b> =320)	Brodalumab		安慰劑組 (107.8 人年)	Brodalumab	
		140 mg ( <b>n</b> =318)	210 mg ( <b>n</b> =321)		140 mg (121.7 人年)	210 mg (123.9 人年)
中斷 (interruption)						
死亡	0	0	0	0	0	0
感興趣之不良事件 <sup>◎</sup>						
感染	91 (28.4)	75 (23.6)	96 (29.9)	157 (145.6)	123 (101.1)	149 (120.3)
Crohn's disease	0	0	0	0	0	0
嗜中性球低下 Neutropenia	0	3 (0.9)	3 (0.9)	0	7 (5.8)	5 (4.0)
自殺意念與行為 (Suicidal ideation and behaviour)	0	1 (0.3) <sup>#</sup>	0	0	1 (0.8) <sup>#</sup>	0
MACE	2 (0.6)	0	0	2 (1.9)	0	1 (0.8)
Hypersensitivity <sup>‡</sup>	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (2.2)	2 (1.9)	1 (0.8)	10 (8.1)
惡性腫瘤	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.8)	3 (2.4)
<p>※受試者於同一類別之不良事件發生多個，則於該類別中僅計算一次；具多類別不良事件者，則各類別均計算一次。</p> <p>‡由研究員評估與治療具櫻果相關之不量事件。</p> <p>◎包括重要的確定風險 important identified risks (如，感染、嗜中性白血球低 neutropenia、惡化之 Crohn's disease)、重要的潛在風險 important potential risks (如，超敏反應 hypersensitivity、自殺意念或行為、MACE、惡性腫瘤) 及其他事件 (注射部位反應)。</p>						

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

不良事件* <b>n</b> (%)	第 16 週		第 24 週，不良事件 <b>n</b> (rate per 100 人年)			
	安慰劑組 ( <b>n=320</b> )	Brodalumab		安慰劑組 (107.8 人年)	Brodalumab	
		140 mg ( <b>n=318</b> )	210 mg ( <b>n=321</b> )		140 mg (121.7 人年)	210 mg (123.9 人年)
<p># 為一名 35 歲女性，於首次給藥後第 8 天，進行第一次自殺嚴重度評估後，診斷具有自殺意念；此不良事件於當天解決 (resolve)。</p> <p>φ 注射一天內發生之不良事件符合 hypersensitivity SMQ 之廣義範圍，屬之。</p> <p>縮寫：MACE, major adverse cardiovascular events 重大心血管不良事件；SMQ, standardised MedDRA query。</p>						

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 【系統性文獻回顧暨網絡統合分析】

依據活動性乾癬性關節炎治療藥品於我國之收載現況，目前我國乾癬性周邊關節炎治療部分之給付建議，經第一線藥物〔sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine〕治療失敗後，第二線藥物 (leflunomide) 治療 3 個月仍無效，方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg、ixekizumab 或 tofacitinib 或 upadacitinib 作為第三線治療。乾癬性脊椎病變治療部分之給付建議為，曾使用過至少兩種 NSAIDs 治療無效，則可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg 或 ixekizumab 或 tofacitinib 或 guselkumab 或 upadacitinib 作為第二線治療。綜合以上，與本案藥品 brodalumab 之 PsA 相關試驗 (第二期隨機分派試驗、AMVISION-1、2 第三期隨機分派試驗) [14, 16]，均為安慰劑對照試驗，無與上述藥品相關之直接比較研究，因此另查相關間接比較分析資料，結果摘述於後。

納入之 8 篇系統性文獻回顧與網絡統合分析文獻[17-24]，1 篇所收錄 brodalumab 的相關文獻，目標族群為乾癬之病人[19]；另有 2 篇系統性文獻回顧文獻與 1 篇摘要，僅討論所有 IL-17 抑制劑與安慰劑組相比之結果，結果顯示 IL-17 抑制劑能為 PsA 病人帶來顯著臨床效益[17, 21, 22]；以上文獻無間接比較之相關分析，故不納入討論。具間接比較分析之文獻中，2 篇以研討會摘要形式發表[18, 24]亦不進行討論，簡要說明如後：研究結果均顯示 IL-17 抑制劑與安慰劑相比有更好的臨床療效，其中一篇另指出 PASI 90 的結果 brodalumab 優於 secukinumab，安全性的部分於 ixekizumab、secukinumab、brodalumab 間無差異[18]；一篇以 ixekizumab 做為參考組與 brodalumab、guselkumab、secukinumab、risankizumab 相比，各組間臨床療效無顯著差異[24]。另 2 篇為完整發表之間接比較分析文獻[20, 23]，其中 1 篇由 GAO 等人於 2021 年發表[20]，所納入 brodalumab 之試驗未包含 AMVISION-1、2 試驗，因此不納入討論。最終以 McInnes 等人於 2022 年發表之間接比較分析[23]，最為符合本案 PICO 情境，摘述內容如下：

#### Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes[23]

此篇系統性文獻回顧分析由 LEO Pharma A/S 出資進行，目的為比較所有用於活動性乾癬性關節炎之 DMARDs 療效與安全性的評估，尤其針對已取得乾癬性關節炎許可證之生物製劑 DMARDs。最終納入 46 篇文獻，以 Bayesian network meta-analysis (NMA) 進行分析。主要療效終點為 ACR 20/50/70、PASI 75/90 以及著骨點炎、指炎的緩解；安全性終點為因不良事件停止治療 (discontinuation) 的病人比例。不論是否曾使用過 bDMARDs 均納入分析，ACR 反應亦針對未曾使用與曾使用 bDMARDs 進行次族群討論。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於後摘錄 brodalumab 不同劑量於 bDMARDs 暴露與否的情境之 ACR 20/50/70 結果並彙整於表八。另針對 brodalumab 210 mg 與其他 bDMARDs 配對比較之 ACR 20 反應分析結果，不論是否曾使用 bDMARDs 的族群，brodalumab 210 mg 顯著優於 ustekinumab 45 mg (中位 odds ratio[mOR]1.81；95% credible interval [CrI]1.09 to 3.01)，但與其他健保既有已給付於第一線治療之成分相比，則無統計上顯著差異<sup>ii</sup>；對於 bDMARDs-naïve 的族群，brodalumab 210 mg 顯著優於 apremilast 30 mg (mOR 1.73；95% CrI 1.05 to 2.85)；對於 bDMARD-exposed 的族群，brodalumab 210 mg 則顯著劣於 secukinumab 300 mg (mOR 0.46；95% CrI 0.22 to 0.96)、certolizumab pegol 400 mg (mOR 0.25；95% CrI 0.07 to 0.82)；與其他健保既有已給付之 bDMARDs 則無顯著差異。

安全性終點以固定效應模式 (fixed-effects model) 進行分析，brodalumab 210 mg 與 golimumab 50mg 或 100 mg 有低的機率發生不良事件導致治療中斷的結果 (分別為 1.4% 與 0.8%)。

然而，此 bayesian network meta-analysis (NMA) 間接比較分析，所收錄的研究之觀察時間存在差異，當進行統合分析時，可能使最終觀察到的療效或安全性結果產生偏差，因此宜作保守解讀。

---

<sup>ii</sup> 包含 secukinumab、ixekizumab、etanercept、adalimumab、golimumab、certolizumab pegol、tofacitinib、upadacitinib、guselkumab (僅給付於乾癱性關節炎脊椎病變)。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表八、brodalumab 的 bDMARDs 暴露與否次族群 ACR 反應分析結果

Brodalumab 劑量	Probability of achieving outcome, median (95% CrI)								
	ITT			bDMARD- naïve			bDMARD- exposed		
	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70
<b>140 mg</b>	45.1% (35, 55.9)	21.9% (15, 30.8)	8.3% (15, 30.8)	46.9% (35.2, 58.7)	23.4% (15.2, 33.6)	10% (15.2, 33.6)	36.2% (19.4, 56.6)	17.3% (7.3, 33.7)	6.7% (7.3, 33.7)
<b>210 mg</b>	48.6% (37.6, 59.7)	24.6% (16.7, 34.3)	9.8% (16.7, 34.3)	53.1% (40.4, 65.3)	28.5% (18.7, 40)	13% (18.7, 40)	32.3% (15.9, 53.1)	14.7% (5.6, 30.6)	5.4% (5.6, 30.6)
<b>280 mg</b>	41.4% (26, 59.1)	19.3% (9.8, 33.7)	7% (9.8, 33.7)	34.1% (15.5, 58.1)	14.5% (4.8, 32.9)	5.4% (4.8, 32.9)	92% (79.6, 97.7)	79.2% (59.3, 92)	60% (59.3, 92)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 5. 建議者提供之資料[14, 15, 23, 25, 26]

建議者於 PsA 適應症所提供之療效證據資料為第二期臨床試驗[14]與其 2 年追蹤結果[25]、AMVISION-1、2 試驗[15]、一篇間接比較分析試驗[23]，已於前述說明試驗內容，不在此贅述。建議者另提供一份日本次族群分析，該試驗為多中心、開放性試驗，目標族群為乾癬有或無合併乾癬性關節炎之病人，接受 brodalumab 140 mg 或 210 mg 治療之療效與安全性評估，針對併有乾癬性關節炎的部分於治療第 28 週時，ACR 20/70 均有下降的趨勢，但於第 108 週時 ACR 20/50/70 均是升高，然作者並未對此現象進行討論。考量此試驗主要目標族群為乾癬之病人而非乾癬性關節炎病人，故分析結果宜作保守解讀。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 僵直性脊椎炎

#### 1. 疾病治療現況

##### (1) 疾病介紹

僵直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis, 以下簡稱 AS)，為一慢性發炎性風濕疾病，通常侵犯連結軀幹與下肢的薦腸關節 (sacroiliac joint) 及脊椎 (spine) [27, 28]，亦隸屬於中軸性脊椎關節炎 (axial spondyloarthritis, axSpA)。另一方面，亦有一部分人過去並不完全符合 AS 診斷標準，即病人有臨床症狀，但放射影像學圖像上無異常，但近年來發現不論是臨床表現、疾病負擔、共病症情形或治療反應上，兩者有極大相似性，故治療指引陸續以 axSpA 來含括上述兩類病人，並重新分為放射影像學 (radiographic, r-axSpA) 及無放射影像學異常 (non-radiographic, nr-axSpA) 型 axSpA；其中 r-axSpA 即是一般所稱之 AS。axSpA 主要症狀為下背痛、脊椎僵硬及運動範圍受限；而 r-axSpA 又會有兩側薦髂關節炎 (sacroilitis) 之 X 光影像學證據[27-29]。

##### (2) 治療指引

#### A. 2022 年 ASAS-EULAR 之中軸性脊椎關節炎更新的治療建議指引 (2022 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis) [29]

根據 ASAS-EULAR 於 2022 年更新的中軸性脊椎關節炎治療建議指引，過去在 NSAIDs 治療失敗後，只有一個替代治療的選擇 TNFi；隨著醫療科技的發展，IL-17i 及 JAKi 也是中軸性脊椎關節炎的其他治療選擇。NSAIDs 為 axSpA 的首選治療藥物，藉由抑制發炎反應以控制症狀及疾病活性<sup>ii</sup>。如病人為單純的脊柱病變 (purely axial disease) 無周邊症狀者，在 NSAIDs 治療失敗後，通常建議使用 bDMARDs 或 tsDMARDs；而 csDMARDs 只建議在有周邊關節炎者，可考慮使用 sulfasalazine。

對於高度疾病活性 (ASDAS  $\geq$  2.1 分或是 BASDAI  $\geq$  4 分) 的病人，以 TNFi、IL-17i 或 JAKi 為治療選擇，但這幾類藥物尚無直接比較 (head-to-head) 試驗結

<sup>ii</sup> 中軸性脊椎關節炎之疾病活性的評估工具有兩者，Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)，共有六道題目，分數從 0 (完全沒有) 至 10 (非常嚴重) 分，平均分數愈高表示疾病活性愈高，疾病狀態愈差；Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)，根據病人自述症狀以及發炎評估包括血液中的 C 反應性蛋白 (C-Reactive Protein, CRP) 或紅血球沉降速率 (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)，以特定公式計算分數，分數愈高表示疾病活性愈高，高度疾病活性定義為 ASDAS  $\geq$  2.1 分。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

果，因此難以說明何者為較優的選擇，然而指引說明因 TNFi 及 IL-17i 有較長時間的臨床治療使用經驗、具備較多的實證資料以及安全性證據，因此目前臨床上建議優先以 TNFi 或 IL-17i 作為起始治療，其中又以 TNFi 的使用經驗和證據更穩健，通常又以 TNFi 為 bDMARDs 中的第一線療法。

當 b/tsDMARDs 首次治療失敗後，應考慮轉換其他 bDMARDs (TNFi 或 IL-17i) 或 JAKi。指引說明，根據觀察性數據建議對於 TNFi 首次治療失敗 (TNFi-insufficient responder, TNFi-IR)，使用第二種 TNFi 仍具有治療效益，但治療效果會低於初次使用。另外，IL-17i 亦被證明對 TNFi-IR 有治療效果，但有效程度會比未曾使用 TNFi 者差。指引另強調，不論在 IL-17i、JAKi 治療失敗後轉換使用 TNFi、JAKi 治療失敗後轉換使用 IL-17i 或 TNFi、IL-17i 治療失敗後轉換使用 JAKi，目前均尚無數據顯示具有治療效益，因此在沒有數據證明同類或不同類藥品間轉換使用的優先性下，應對所有治療藥品間的轉換使用保持開放的選擇。

- B. 2019 年美國風濕病醫學會/僵直性脊椎炎協會/僵直性關節炎研究與治療網之僵直性脊椎炎和早期軸心型脊椎關節炎的治療 (2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis) [30]

根據美國風濕病醫學會/僵直性脊椎炎協會/僵直性關節炎研究與治療網，於 2019 更新的僵直性脊椎炎和早期中軸型脊椎關節炎的治療指引，針對活動性僵直性脊椎炎的治療，指引建議有條件地持續以 NSAIDs 治療作為首要治療，以控制疾病活性，但須根據症狀的嚴重程度、病人的喜好以及共病症情形（尤其具腸胃道及腎臟相關共病症和心血管疾病者）進行調整；並有條件地建議，當 TNFi 不適用時，應合併 NSAIDs 與 sulfasalazine<sup>kk</sup>或 MTX<sup>ll</sup>或 tofacitinib 治療，而非 NSAIDs 單獨治療。

對於活動性 AS，指引建議以 TNFi 治療前，應先評估 NSAIDs 的治療反應，若使用過至少 2 種最大劑量 NSAIDs 超過 1 個月仍缺乏反應 (lack of response) 或無法耐受 (intolerance)，或超過 2 個月不完全反應 (incomplete responses)，則建議使用 TNFi。指引基於 TNFi 的使用經驗較久，有較長期的安全性與毒性之相關證據，因此建議 TNFi 的使用優先於 secukinumab 或 ixekizumab。但若對 TNFi

<sup>kk</sup> 另建議使用於具有明顯周邊關節炎症狀且較少或無中軸症狀者。

<sup>ll</sup> Sulfasalazine 與 MTX 建議使用於具明顯周邊關節炎症狀或無法使用 TNFi 的病人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

具有禁忌症的病人<sup>mmm</sup>，則有條件地建議優先使用 secukinumab 或 ixekizumab，而非 sulfasalazine、methotrexate 或 tofacitinib。然而，上述建議治療選擇順序的證據等級為非常低（very low）。

另外，對於 TNFi 治療失敗後的轉換治療選擇，根據病人接受 TNFi 後之治療反應決定，即應區分為原發性無反應者（primary nonresponse）<sup>mm</sup>或續發性 TNFi 治療無反應者（secondary nonresponse）<sup>oo</sup>。原發性 TNFi 治療無反應者，建議 secukinumab 或 ixekizumab，而非不同的 TNFi；續發性 TNFi 治療無反應者，建議使用不同 TNFi，而非使用 TNFi 以外的生物製劑。若是要使用不同的 TNFi，指引強烈建議不應選擇與首次治療之生物相似性（biosimilar）藥品。

### C. 2018 年台灣風濕病學會之中軸性脊椎關節炎的治療建議（Taiwan Rheumatology Association consensus recommendations for the management of axial spondyloarthritis）[31]

首選治療藥品為 NSAIDs 以控制疾病症狀，但需留意腎功能及腸胃道和心血管相關副作用。對於有周邊關節炎症狀的病人可考慮使用 csDMARDs，經 csDMARDs 治療失敗後，應先評估並排除相關症狀，如：骨質疏鬆症、脊椎骨折、惡性腫瘤、纖維肌痛（fibromyalgia）、結核病或結核性脊椎炎（tuberculosis spine）。若排除前述相關症狀，方能考慮採取 bDMARDs（TNFi 或 IL-17i）進行治療，生物製劑的選擇須考量疾病嚴重程度、關節外表現、共病症以及病人特性；目前臨床上通常以 TNFi 作為起始治療，結核病或 B 型肝炎復發可能發生在 TNFi 治療後，則建議以 IL-17i 作為起始治療（尤其 secukinumab 被發現其肺結核的復發風險較低，但仍需長期的真實世界安全性數據證實）。

當 TNFi 治療失敗後，同類或不同類生物製劑之間的轉換建議，指引根據 TNFi 治療失敗的情境有不同的治療選擇。對於 TNFi 原發性治療失敗（primary failure，定義為對治療無反應）或產生不耐受性、毒性者，轉換成 IL-17i 治療可能具有臨床效益；TNFi 續發性治療失敗（secondary failure，定義為失去治療反應），建議以同類（intra-class）藥品間轉換，以延長治療效益。但轉換使用第二個、第三個 TNFi 治療之兩年治療成功存活率（drug survival rates）通常會愈來愈低。因此對 TNFi 失去治療反應者，轉換至 IL-17i 治療具有效益，但整體治療效

<sup>mmm</sup> 若病人合併有潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis），則 tofacitinib 優於 secukinumab 或 ixekizumab。若 TNFi 之禁忌症為鬱血性心衰竭或脫髓鞘疾病（demyelinating disease）則建議 secukinumab 或 ixekizumab。若 TNFi 之禁忌症結核病（tuberculosis）或其他慢性、高度復發風險之感染症，則 sulfasalazine 優於 secukinumab、ixekizumab 及 tofacitinib。

<sup>mm</sup> 開始治療 3 至 6 個月後，仍未能達到臨床上有意義之改善；且病人配合度良好亦未發生毒性。

<sup>oo</sup> 在治療未中斷、病人有良好配合度，且病人有達到臨床有意義之改善者（一般是治療超過 6 個月），而病人疾病復發。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

果相較於未使用過 TNFi 者來的差。

- D. 2017 年英國風濕病學會 (BSR) 與英國風濕病衛生專業人員協會 (BHPR) 生物製劑治療中軸性脊椎關節炎 (包含僵直性關節炎) 指引 (BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis [including ankylosing spondylitis] with biologics) [32]

TNFi 能夠有效降低 axSpA 的疾病活性以及脊椎疼痛，因此指引建議如病人為活動性 (active) axSpA<sup>PP</sup> 應考慮使用 TNFi 治療。由於並非所有生物製劑均對關節外疾病 (extra-articular disease) 有治療效果，因此當以 TNFi 治療或選擇其他藥品時，應考量關節外的疾病特徵 (extra-articular manifestations)、病人的選擇、併發症、合適的給藥路徑與頻次。至於轉換藥品的治療原則為，當 TNFi 治療失敗的原因為治療無效或產生不良反應事件，在符合臨床需求下，建議給予其他替代的 TNFi 進行治療。

### 2. 疾病治療藥品於我國之收載現況

本次建議者建議本案藥品立美西膚<sup>®</sup> (Lumicef<sup>®</sup> 210 mg/syringe；主成分為 brodalumab) 擴增給付用於「僵直性脊椎炎」，詳細建議給付條件如附錄一。

本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與本案藥品具有相近治療地位之藥品，說明如後。

#### (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 Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 頁面[8]，本案藥品 brodalumab 之 ATC 分類碼為「L04AC12」，而 ATC 分類前 5 碼同屬「L04AC」(Interleukin inhibitors) 之藥品尚有 daclizumab、basiliximab、anakinra、rilonacept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、siltuximab、ixekizumab、sarilumab、sirukumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab、satralizumab、netakimab、bimekizumab、spesolimab、olokizumab。

#### (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、含藥化妝品許可證查詢》網頁[7]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前 5 碼同屬「L04AC」的 20 項藥品成分，其

<sup>PP</sup> 活動性 axSpA 定義為：即使接受標準治療後，BASDAI 量表和脊椎 VAS 數值 (visual analogue scale) 仍  $\geq 4$  分。標準治療指在無禁忌症的情況下，使用兩種 NSAIDs 至少兩週。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中 secukinumab、ixekizumab 具有僵直性脊椎炎之相關適應症；其餘 19 項藥品成分中，sarilumab 已註銷、另 9 項藥品未取得我國上市許可、9 項藥品並無於我國和可用於僵直性脊椎炎。其次以「僵直性脊椎炎」作為適應症關鍵字搜尋，除本案藥品 brodalumab 及 secukinumab、ixekizumab 兩項藥品外，ATC 分類第一碼同本案藥品為 L（antineoplastic and immunomodulating agents）的尚有 etanercept、golimumab、tofacitinib、infliximab、certolizumab、adalimumab、upadacitinib。

### (3) 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢及藥品給付規定

經查詢健保用藥品項查詢網頁以及衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第八節 免疫抑制劑》[9]之內容，我國核可用於「僵直性脊椎炎」的藥品成分中，已收載為健保給付品項之藥品包括機轉為 TNFi 之 adalimumab、etanercept、golimumab、certolizumab、infliximab；IL-17i 之 secukinumab、ixekizumab；JAKi 之 tofacitinib、upadacitinib。

### (4) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

綜整各治療指引之建議，僵直性脊椎炎之首選治療藥品均為 NSAIDs，經至少 2 種 NSAIDs 充分治療後，療效不佳者，則建議使用 TNFi、IL-17i 或 JAKi，而通常以 TNFi 作為起始治療。本次建議者建議本案藥品 brodalumab 之僵直性脊椎炎給付條件及範圍是用於經使用過至少 2 種 (NSAIDs) 進行充分的治療，但療效不彰者，做為 NSAIDs 治療後之藥品選擇（詳細建議者建議給付條件，參見附錄一）。綜合以上資料，同時考量建議者建議的給付條件與現行給付規定，僵直性脊椎炎治療之 etanercept、golimumab、tofacitinib、infliximab、certolizumab、adalimumab、upadacitinib 與本案藥品臨床地位相同，其中僅 secukinumab、ixekizumab 與本案藥品屬同作用機轉。

本報告認為合適之療效參考品為同屬 IL-17 抑制劑之 secukinumab、ixekizumab。另將與本案藥品具相近治療地位且取得許可適應症之藥品及其相關資訊彙整於表九。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表九、與本案藥品具有相近治療地位之藥品－僵直性脊椎炎治療部分

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅節錄僵直性脊椎炎治療部分)	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AC12 brodalumab (本案藥品)	治療患有活動性僵直性脊椎炎的成人病人。	注射液劑	210 mg/ 1.5 ml	申請健保收載中
L04AC10 secukinumab	治療活動性僵直性脊椎炎成人病人。	注射液劑	150 mg/ 1 mL	如附錄二
L04AC13 ixekizumab	適用於治療活動性僵直性脊椎炎之成人病人。	注射劑	80 mg	如附錄二
L04AB01 etanercept	治療活動性僵直性脊椎炎。	凍晶注射劑	25 mg	如附錄二
		注射劑	25、50 mg	
L04AB02 infliximab	僵直性脊椎炎：減緩活動性疾病病人的徵兆及症狀。	凍晶注射劑	100 mg	如附錄二
L04AB04 adalimumab	適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的病人之症狀與徵兆。	注射劑	40 mg/ 0.4 mL	如附錄二
L04AB05 certolizumab pegol	用於治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的重度活動性僵直性脊椎炎成人患者。	注射液	200 mg/ 1 mL	如附錄二
L04AB06 golimumab	適用於治療活動性僵直性脊椎炎成人病人。	注射劑	100 mg/ 1 mL 50 mg/ 0.5 mL	如附錄二

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅節錄僵直性脊椎炎治療部分)	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AA29 tofacitinib	適用於治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis, AS)成人病人。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。	膜衣錠	5 mg	如附錄二
		持續性藥效錠	11 mg	
L04AA44 upadacitinib	治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎成人病人。	持續性藥效錠	15 mg	如附錄二

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 3. 主要醫療科技評估組織評估報告

至 2023 年 05 月 09 日止，於加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [10]、澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [11] 及英國 NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) [12] 公開網站以關鍵字「brodalumab」進行搜尋，結果未尋獲用於治療 AS 相關評估報告。

### 4. 其他實證資料

#### (1) 其他醫療科技評估組織

##### B. SMC (蘇格蘭)

至 2023 年 05 月 09 日止，於 SMC 公開網頁 [13] 查詢，未尋獲 AS 相關評估報告。

#### (2) 電子資料庫相關文獻

##### A. 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：曾使用過 2 種 NSAIDs 之僵直性脊椎炎病人。
Intervention	brodalumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 05 月 09 日止，以「brodalumab」、「ankylosing spondylitis」、「axial spondyloarthritis」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### B. 搜尋結果

2023 年 05 月 09 日止，透過前述之搜尋策略分別於 Embase 獲取 25 筆資料；PubMed 獲取 5 筆資料；Cochrane Library 獲取 1 筆資料，經排除重複，逐筆審閱標題及摘要排除與 PICO 不符之文獻後，本報告初步納入 6 篇文獻。經詳閱內文，於初步納入的 6 篇文獻中，本報告進一步排除 PICO 不符之文獻、與我國臨床情境不符之文獻後，最終納入 1 項第三期臨床試驗（包含 1 篇 16 週試驗結果及 1 篇 68 週試驗結果，文獻類型包含研討會摘要）[33-36]。

【Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial】(4827-006 試驗) [33-36]

4827-006 試驗目的為評估中軸性脊椎關節炎(axial spondyloarthritis, axSpA)病人經 NSAIDs 充分治療 3 個月以上，療效不佳者，接受 brodalumab 210 mg 治療的療效與安全性。此試驗由 Kyowa Kirin 出資進行。

表十、試驗方法

試驗設計	多中心（橫跨日本、韓國、台灣，共 48 中心）、雙盲、隨機分派(1:1)、安慰劑對照（210 mg 組、安慰劑組）之第 3 期臨床試驗。 隨機分派方式：依據基期 C 反應蛋白（C-reactive protein, CRP）濃度（ $\geq$ / $<$ 正常值上限，upper limit of normal [ULN]）、所在地區（日本/韓國/台灣）、疾病亞群（AS/nr-axSpA）、藥物動力學採樣知情同意書（是/否）分層分派。	
試驗族群	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡 18 歲以上</li> <li>● 診斷為 axSpA 時未滿 45 歲，且達到 Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) qq 標準。</li> <li>● BASDAI<math>\geq</math>4 [包含脊椎痛（spinal pain）分數 <math>\geq</math>4]。</li> <li>● 對 NSAIDs 治療無足夠反應（inadequate response）<sup>rr</sup>。</li> <li>● 於試驗前，曾接受 csDMARDs 達 3 個月以上，且穩定劑量<math>\geq</math>4 週或於試驗前，曾使用口服類固醇<math>\geq</math>4 週。</li> </ul>
	主要	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全脊椎僵直（complete ankylosis of the spine）。</li> </ul>

<sup>qq</sup> ASAS 對於 AS 的定義為，基於放射影像學證據，薦腸關節炎（sacroiliitis）必須雙側 2 級以上，或是有單側達到 3 級，且至少 1 項 SpA 的臨床表現（不包括 Crohn's disease）。

<sup>rr</sup> 經 NSAIDs 治療 3 個月以上無適當治療反應者。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Crohn's disease 病史。</li> <li>● 有自殺意念者或自殺行為(依據 Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)<sup>ss</sup>評估, 嚴重程度 4 或 5 分)。</li> <li>● 依據 Patient Health Questionnaire-8 (PHQ-8)<sup>tt</sup>具憂鬱傾向。</li> <li>● 於試驗前 4 至 10 週, 曾使用超過 1 種 TNFi。</li> <li>● 於試驗前 6 個月內, 曾使用 IL-17i 或 IL-12/23i。</li> </ul>
210 mg 組	於試驗第一天給藥, 接著於第一週、第二週給藥, 之後每兩週給藥一次。	
安慰劑組	試驗開始至第 16 週為雙盲階段, 並進行分析; 接著進入開放性延長階段, 安慰劑組轉換至 brodalumab 210 mg 組至第 68 週。	
主要療效指標	16 週時 ASAS 40 <sup>uu</sup>	
次要療效指標	16 週時 ASAS 20、Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) using CRP (ASDAS-CRP) <sup>vv</sup> 分數變化量、ASDAS-CRP 反應率。	
探索性指標	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) <sup>ww</sup> , BASDAI <sup>xx</sup> , Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) <sup>yy</sup> , AS Quality of Life Questionnaire (ASQoL) <sup>zz</sup> , Short Form-36 (SF-36) Health Survey (version 2) <sup>aaa</sup> , 著骨點炎 (enthesitis) 數量, 腫脹關節數量及脊椎痛與	

<sup>ss</sup> 共 4 大類題目 (希望死亡[Q1]、無特定自殺想法[Q2]、有特定自殺想法且試圖執行[Q3 至 5]、評估前三個月曾有自殺行為[Q6]), 共 6 題, 如 Q1、Q2 答'是'則引導回答 Q3 至 5, 如答'否'則跳至 Q6。

<sup>tt</sup> 共 8 項題目 (如做事提不起勁、情緒低落、入睡困難、覺得失敗等), 0 分表示未曾、3 分表示幾乎每天發生, 總分 10 分以上表示有重度憂鬱 (major depression)、20 分以上表示嚴重憂鬱 (severe major depression)。

<sup>uu</sup> 定義為改善至少 40% (ASAS 20, 為改善至少 20%) 和絕對改善 $\geq 2$  分 (ASAS 20, 為 $\geq 1$  分), 於主要 ASAS 的 4 項評估中 (axSpA 病人總體性的評估[patient global]、脊椎痛、BASFI 分數、BASDAI [inflammation] Q5 與 Q6 平均分數) 至少 3 個項目的基礎值至少 2 分 (範圍 0 至 10 分), 同時不得有任一項目惡化。

<sup>vv</sup> 根據病人自述症狀以及發炎評估包括血液中的 C 反應性蛋白 (C-Reactive Protein, CRP), 以特定公式計算分數, 分數愈高表示疾病活性愈高。

<sup>ww</sup> 十個項目組成, 功能指標評估, 0 至 10 分的功能評估量表, 分數愈高表示愈不容易。

<sup>xx</sup> 六道題目, 分數從 0 (完全沒有) 至 10 (非常嚴重) 分, 平均分數愈高表示疾病活性愈高, 疾病狀態愈差。

<sup>yy</sup> 共有五個指標, 分數從 0 至 10 分, 主要評估脊柱與髖關節的活動度以及腳的姿勢。

<sup>zz</sup> 共有 18 個項目, '是'表示對 axSpA 生活品質有不利的影響。分數範圍從 0 至 18 分, 分數愈高生活品質愈差。

<sup>aaa</sup> 包含 36 個項目, 針對健康生活品質有 8 個評估指標, 根據 SF-36 的 3 個面向 (Physical

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	axSpA 之病人總體性評估 [ Patient Global Assessment (PGA) <sup>bbb</sup> ]
安全性 指標	Treatment-emergent adverse events (TEAEs)

### (a) 病人基期特徵資料

自 2016 年 10 月至 2019 年 12 月，共 159 人符合條件並接受 1:1 隨機分派，brodalumab 210 mg 組有 80 位、安慰劑組有 79 位。平均年齡分別為 36.6 歲與 38.3 歲，兩組均以男性居多、AS 的病人亦較多，兩組各約 20% 的病人曾使用過 TNFi。試驗期間 brodalumab 210 mg 組有 3 位停止治療<sup>ccc</sup>、安慰劑組有 10 位停止治療<sup>ddd</sup>，其餘受試者均完成 16 週的治療。完成 16 週治療的 146 名病人，其中 145 人進入開放性延長階段<sup>eee</sup>（brodalumab 210 mg 組有 77 人、安慰劑組有 68 人）；自 16 至 68 週共 12 人停止接受治療，最終共 134 人（84.3%）完成 68 週的治療。

表十一、病人基期特徵

特徵	brodalumab 210 mg 組 (n= 80)	安慰劑組 (n=79)
平均年齡 (SD) 歲	36.6 (11.4)	61 (10.8)
<b>性別</b>		
男性, n (%)	66 (82.5)	61 (77.2)
<b>區域, n (%)</b>		
日本	15 (18.8)	15 (19.0)
韓國	22 (27.5)	22 (27.8)
台灣	43 (53.8)	42 (53.2)
<b>疾病亞群, n (%)</b>		
AS	63 (78.8)	62 (78.5)
nr-axSpA	17 (21.3)	16 (20.3)
缺失資料¶	0	1 (1.3)
<b>曾使用 TNFi 治療, n (%)</b>		
Adalimumab	4 (5.0)	4 (5.1)
Certolizumab pegol	4 (5.0)	3 (3.8)

Component Summary, Mental Component Summary, and Role/Social Component Summary) 計算分數。分數 0 至 100 分，愈高失能情況愈嚴重。

<sup>bbb</sup> 包含兩個項目的問卷，分數從 0 至 10 分，0 分表示無痛，10 分表示劇痛，

<sup>ccc</sup> 1 位退出知情同意、2 位因不良事件停止治療

<sup>ddd</sup> 3 位經中心影像學評估，不符合 AS 或 nr-axSpA 標準、5 位退出知情同意、1 位個人因素、1 位劑量中斷。

<sup>eee</sup> 1 位因個人因素停止治療。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

特徵	brodalumab 210 mg 組 (n= 80)	安慰劑組 (n=79)
Etanercept	6 (7.5)	5 (6.3)
Golimumab	0	2 (2.5)
Infliximab	2 (2.5)	3 (3.8)
<b>脊椎關節炎 (Spondyloarthritis) 臨床特徵, n (%)</b>		
HLA-B27 positive	68 (85.0)	65 (82.3)
CRP ≥ 正常值上限	49 (61.3)	46 (58.2)
<p>¶原先以 HLA-B positive 被歸為 nr-axSpA，後來再進一步確認為 HLA-B negative 因此排除。 縮寫：AS, ankylosing spondylitis；nr-axSpA, non-radiographic axial spondyloarthritis；SD, standard deviation。</p>		

(b) 療效分析結果

針對主要療效指標 16 週時 ASAS 40 反應率(95% CI)<sup>fff</sup>，持續使用 brodalumab 210 mg 組為 43.8%，安慰劑組為 24.1%；兩組差異為 19.7% (95% CI: 5.3, 34.1；p=0.018)，顯示雙盲階段 brodalumab 210 mg 組的 ASAS 40 反應率優於安慰劑組，且具統計顯著性。而試驗於第 68 週時 ASAS 40 反應率為 56.3% (95% CI: 44.7, 67.3)。從上述結果可見有週數越長，ASAS 40 反應率愈佳之趨勢，且於開放性延長階段，安慰劑組轉換至 brodalumab 210 mg 後之 ASAS 40 反應也有較好的趨勢。

ASDAS-CRP<sup>ggg</sup>方面，於第 68 週之結果，兩組之間是相當的 (brodalumab 210 mg 組：-1.528 [95% CI: -1.737, -1.319]；安慰劑組：-1.586 [95% CI: -1.815, -1.357])。病人通報結果的改善，於第 16 週時，brodalumab 210 mg 組小幅度優於安慰劑組；其餘次族群之分析為描述性結果，彙整於表十二。

(c) 安全性分析結果

第 16 週時，任何不良事件發生率，以安慰劑組 57.0% 略高於 brodalumab 210 mg 組 55.0%，因非嚴重不良事件導致停止治療則以 brodalumab 210 mg 組高於安慰劑組 (5.0% vs. 3.8%)；任何治療相關 TEAE 以 brodalumab 210 mg 組 32.5% 高於安慰劑組 25.3%；最常發生之不良事件為感染症，其中又以鼻咽炎最常見 (brodalumab 210 mg 組 10.0%，安慰劑組 11.4%) 且相似結果於 68 週時觀察到，所有接受過至少一次 brodalumab 210 mg 治療的病人，亦以鼻咽炎發生率最高 (58

<sup>fff</sup> 資料缺失之處理方式以無治療反應者差補法 (non-responder imputation, NRI) 分析。

<sup>ggg</sup> 以 baseline-observation-carriedforward (BOCF) 處理資料缺失。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

例/ 163 人年)。於試驗期間無人死亡。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表十二、第 16 週與 68 週療效與安全性分析結果彙整

療效/安全性指標	第 16 週				第 68 週			
	brodalumab 210 mg 組 (n= 80)		安慰劑組 (n=79)		brodalumab 210 mg 組 (n= 73)		安慰劑組 (n=61)	
<b>主要療效指標</b>								
ASAS 40 , n (%) (95% CI) §	35 (43.8) (32.7, 55.3)		19 (24.1) (15.1, 35.0)		56.3% (44.7, 67.3)		NR	
與安慰劑差異, % (95% CI) § ; p 值	19.7 (5.3, 34.1) ; p=0.018		-		N/A		N/A	
次族群分析	AS (n=63)	nr-axSpA (n=17)	AS (n=62)	nr-axSpA (n=16)	AS	nr-axSpA	AS	nr-axSpA
ASAS 40 , n (%) (95% CI) §‡	29 (46.0) (33.4, 59.1)	6 (35.3) (14.2, 61.7)	16 (29.1) (15.5, 38.5)	3 (18.8) (4.0, 45.6)	63.2% (49.3, 75.6)	56.3% (29.9, 80.2)	56.3% (41.2, 70.5)	61.5% (31.6, 86.1)
次族群分析 HLA-B27	Positive (n=68)	Negative (n=12)	Positive (n=65)	Negative (n=14)	N/A		N/A	
ASAS 40 , n (%) (95% CI) §	31 (45.6) (33.5, 58.1)	4 (33.3) (9.9, 65.1)	16 (24.6) (14.8, 36.9)	3 (21.4) (4.7, 50.8)	N/A		N/A	
次族群分析 CRP	≥ ULN (n=50)	< ULN (n=30)	≥ ULN (n=53)	< ULN (n=26)	N/A		N/A	
ASAS 40 , n (%) (95% CI) §	26 (52.0) (37.4, 66.3)	9 (30.0) (14.7, 49.4)	15 (28.3) (16.8, 42.3)	4 (15.4) (4.4, 34.9)	N/A		N/A	

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

療效/安全性指標	第 16 週				第 68 週	
	brodalumab 210 mg 組 (n= 80)		安慰劑組 (n=79)		brodalumab 210 mg 組 (n= 73)	安慰劑組 (n=61)
次族群分析 TNFi	Naïve (n=64)	Exposed (n=16)	Naïve (n=62)	Exposed (n=17)	-	-
ASAS 40, n (%)	29 (45.3)	6 (37.5)	16 (25.8)	3 (17.6)	N/A	N/A
<b>次要療效指標</b>						
ASAS 20, n (%) (95% CI) §	54 (67.5)		33 (41.8)		71.3%	NR
<b>ASDAS-CRP, 基期到第 16 週改變的情形, 最小均方差 (Least squares mean change from baseline, LSM) #</b>						
LSM (95% CI)	-1.127 (-1.322, -0.931)		-0.672 (-0.872, -0.437)		-1.528 (-1.737, -1.319)	-1.586 (-1.815, -1.357)
與安慰劑差 (95% CI)	-0.454 (-0.689, -0.219)		-		N/A	N/A
<b>病人通報結果, 與基期相比變化量 (SD)</b>						
BASFI <sup>¶</sup>	-1.1 (1.8)		-0.7 (2.2)		-1.52 (2.04)	-1.55 (2.51)
BASDAI <sup>¶¶</sup>	-2.9 (2.1)		-2.4 (1.9)		-3.60 (2.21)	-4.04 (2.03)
BASMI <sup>®</sup>	-0.3 (1.2)		-0.1 (1.2)		-0.5 (1.5)	-0.7 (1.1)
ASQoL <sup>*</sup>	-3.7 (4.2)		-4.0 (3.9)		-4.33 (4.32)	-5.11 (4.56)
SF-36v2 <sup>‡</sup>	9.9 (13.8)		10.6 (15.8)		11.93 (14.86)	16.49 (17.94)
Enthesitis count <sup>*</sup>	-1.2 (2.5)		-1.1 (2.9)		-1.8 (3.3)	-2.4 (3.6)
Swollen joint count <sup>**</sup>	-0.9 (1.9)		-0.7 (4.5)		-0.8 (1.8)	-1.4 (5.6)
Average PGA of spinal	-2.99 (2.32)		-2.30 (2.56)		-3.75 (2.29)	-3.85 (2.81)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

療效/安全性指標	第 16 週		第 68 週	
	brodalumab 210 mg 組 (n= 80)	安慰劑組 (n=79)	brodalumab 210 mg 組 (n= 73)	安慰劑組 (n=61)
<b>pain<sup>†</sup></b>				
<b>Total PGA of spinal pain<sup>†</sup></b>	-2.9 (2.3)	-2.3 (2.5)	-3.6 (2.4)	-3.9 (2.8)
<b>Nocturnal PGA of spinal pain<sup>†</sup></b>	-3.1 (2.5)	-2.3 (2.8)	-3.8 (2.3)	-3.8 (2.9)
<b>PGA of axSpA<sup>††</sup></b>	-2.8 (2.4)	-2.2 (2.5)	-3.5 (2.6)	-3.7 (2.8)
<b>安全性比較，人 (%)</b>	<b>至少接受過一次 Brodalumab 治療者 均納入安全性分析 (n=148)</b>			
<b>任何 TEAE</b>	44 (55)	45 (57)	122 (82.4)	
<b>死亡</b>	0	0	0	
<b>任何 SAE</b>	4 (5.0)	1 (1.3)	16 (10.8)	
<b>導致治療中斷</b>	4 (5.0)	3 (3.8)	20 (13.5)	
<b>任何治療相關 TEAE</b>	26 (32.5)	20 (25.3)	96 (64.9)	
<b>治療相關死亡</b>	0	0	0	
<b>治療相關 SAE</b>	1 (1.3)	0	5 (3.4)	
<b>治療相關導致治療中斷</b>	2 (2.5)	3 (3.8)	17 (11.5)	

縮寫：NR, not report；ASDAS, ankylosing spondylitis disease activity score；BASDAI, Bath Spondylitis Disease Activity Index；BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index；N/A, 無資料；SAE, Serious adverse event；SF-36v2, Short Form-36 (SF-36) Health Survey (version 2)；TEAE, Treatment-emergent adverse events；AS, ankylosing spondylitis；nr-axSpA, non-radiographic axial spondyloarthritis；SD, standard deviation；ASQoL, AS Quality of Life Questionnaire；ULN, upper limited



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

療效/安全性指標	第 16 週		第 68 週	
	brodalumab 210 mg 組 (n= 80)	安慰劑組 (n=79)	brodalumab 210 mg 組 (n= 73)	安慰劑組 (n=61)
<p>normal。</p> <p>§ non-responder imputation, NRI，無治療反應者差補法；遺漏值使用 NRI。第 16 週之結果均使用 NRI，第 68 週，僅呈現部份 NRI 結果。</p> <p>‡16 週時 AS 與 nr-axSpA 二次族群 ASAS 40 亦為此試驗次要指標。</p> <p>#遺漏值以 baseline-observation-carriedforward (BOCF) 彌補資料缺失。</p> <p>¶十個項目組成，0 至 10 分的功能評估量表，分數愈高表示愈不容易。</p> <p>¶¶六道題目，分數從 0 (完全沒有) 至 10 (非常嚴重) 分，平均分數愈高表示疾病活性愈高，疾病狀態愈差。</p> <p>◎共有五個指標，分數從 0 至 10 分，主要評估脊柱與髖關節的活動度以及腳的姿勢。</p> <p>※共有 18 個項目，'是'表示對 axSpA 生活品質有不利的影響。分數範圍從 0 至 18 分，分數愈高生活品質愈差。</p> <p>∫包含 36 個項目，針對健康生活品質有 8 個評估指標，根據 SF-36 的 3 個面向 (Physical Component Summary, Mental Component Summary, and Role/Social Component Summary) 計算分數。分數 0 至 100 分，愈高失能情況愈嚴重。</p> <p>*定義為對 13 個著骨點評估數量。</p> <p>**評估 44 處關節的陽性腫脹數量。</p> <p>†包含兩個項目的問卷，分數從 0 至 10 分，0 分表示無痛，10 分表示劇痛，</p> <p>††0 分表示不活躍，10 分表示非常活躍，評估疾病活性程度。</p>				

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 5. 建議者提供之資料[35-37]

建議者於 AS 適應症所提供之療效證據資料為 Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, 第 16 週與 68 週分析結果, 已於前述說明試驗內容, 不在此贅述。建議者另提供 Treatment of axial spondyloarthritis: an update[37], 此篇文獻旨在 axSpA 之治療選擇介紹更新, 無額外可參考之內容。

### (三) 療效評估結論

本案藥品 brodalumab 於主要醫療科技評估組織, 均無用於活動性乾癱性關節炎與僵直性脊椎炎之相關報告, 另查 brodalumab 亦未於美國 FDA[38]及歐洲 EMA[39]取得相關許可適應症之審查報告。以下對「活動性乾癱性關節炎-乾癱性周邊關節炎治療部分」、「活動性乾癱性關節炎-乾癱性脊椎病變治療部分」及「僵直性脊椎炎」之評估結論, 分別論述。

#### 【乾癱性關節炎】

活動性乾癱性關節炎—乾癱性周邊關節炎治療部分, 各個學會之臨床治療指引建議, 於傳統 DMARDs 治療無效後, 使用 TNFi 或 IL-17i, 且大多將 TNFi 及 IL-17i 列為同等臨床治療地位, 惟在特殊情況下 (併有發炎性腸道疾病或葡萄膜炎) 建議優先使用 TNFi。根據臨床治療指引與健保給付規定, 本報告認為適當之療效參考品可為相同機轉 IL-17i 之 secukinumab、ixekizumab, 而 etanercept、adalimumab、golimumab、certolizumab pegol、tofacitinib、upadacitinib 等其他機轉之藥品為潛在療效參考品。另根據 AMVISION-1 與 AMVISION-2 臨床試驗之結果, brodalumab 對 NSAIDs 與/或傳統 DMARDs 無適當治療反應或不耐受之 PsA 病人具有臨床療效 (ACR 20: brodalumab 140 mg 組為 45.8%、210 mg 組為 47.9%、安慰劑組為 20.9% [兩組與安慰劑組相比, 均達統計顯著;  $p < 0.0001$ ])。而在間接比較分析中, 針對 bDMARD-exposed 的目標族群, brodalumab 與大部分 bDMARDs 之 ACR 20 無顯著的差異 (僅顯著劣於 secukinumab 300 mg [mOR 0.46; 95% CrI 0.22 to 0.96]、certolizumab pegol 400 mg [mOR 0.25; 95% CrI 0.07 to 0.82])。值得注意的是, 現行健保給付規定是以 PsARC 判定治療成效, 而試驗與網絡統合分析皆未能提供此指標的結果。

綜合上述, 本報告認為建議者此次建議本案藥品用於乾癱性周邊關節炎治療之臨床地位為, 經傳統 DMARDs (sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine) 第一線治療, 接著 leflunomide 第二線治療失敗後, 作為第三線治療選擇, 與現

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

行健保給付規定對於生物製劑之規範相同，但與指引建議不盡相符。

活動性乾癱性關節炎—乾癱性脊椎病變治療部分，各指引有近乎一致的治療建議，經第一線 NSAIDs 治療失敗後，則以 TNFi 或 IL-17i 做為第二線治療。因此，本報告認為針對有脊椎病變之乾癱性關節炎病人，考量健保給付規定後，適當之療效參考品為同為 IL-17i 之 secukinumab、ixekizumab；而 etanercept、adalimumab、golimumab、certolizumab pegol、tofacitinib、guselkumab、upadacitinib 則為潛在療效參考品。然而，本報告並未獲得針對脊椎病變病人進行之臨床試驗或間接比較，且前述 AMVISION-1 與 AMVISION-2 試驗並未提供次族群分析可供了解此族群之效果。另根據第二期臨床試驗（有評估脊椎病變活動性疾病指標 [BASDAI]；我國乾癱性脊椎病變的給付規定中以 BASDAI 做為評估指標）之結果，於第 12 週時 BASDAI 之分數變化量，brodalumab 280 mg 組與安慰劑組相比達統計顯著性 ( $p < 0.01$ )，此試驗納入之受試者非針對脊椎病變，且試驗劑量與本品 210 mg 不符，因此分析結果宜作保守解讀。

### 【僵直性脊椎炎】

僵直性脊椎炎治療部分，各指引治療建議，首選藥品均為 NSAIDs，經至少 2 種 NSAIDs 充分治療後，療效不佳者，則建議使用 TNFi、IL-17i 或 JAKi，大多以 TNFi 作為優先選擇，主要受限於指引發布時，IL-17i 相關使用經驗與資料較不穩固。因此，參考臨床指引建議與健保現行給付規定，本報告認為適當之療效參考品為同為 IL-17i 之 secukinumab、ixekizumab；而 etanercept、adalimumab、golimumab、infliximab、certolizumab pegol、tofacitinib、upadacitinib 則為潛在療效參考品。

本報告經回顧電子資料庫後，獲得一項受試者族群包含 nr-axSpA 與僵直性脊椎炎之第三期臨床試驗 (4827-006 試驗)，受試者有 5 成以上為台灣病人。主要療效指標為第 16 週時 ASAS 40 反應率，brodalumab 210 mg 組較安慰劑組 ASAS 40 反應率高出 19.7% (95% NRI: 5.3, 34.1;  $p=0.018$ )。後於開放性延長階段第 68 週，對持續使用 brodalumab 210 mg 者之 ASAS 40 反應率觀察結果為 61.6% (第 16 週為 45.5%)，顯示觀察週數愈長，ASAS 40 反應率有較好的趨勢。另針對僵直性脊椎炎之次族群分析則顯示第 16 週時 brodalumab 210 mg 組有 46.0% 病人達到 ASAS 40，而安慰劑組為 18.8%，趨勢與整體病人相同。然而，4827-006 試驗雖納入條件包括對 NSAIDs 治療無足夠反應，但其並無明訂須經至少 2 種 NSAIDs 治療，因此可能不符合我國現行健保給付條件之臨床情境，為需留意之處。

我國對於僵直性脊椎炎的現行健保給付規範中，所有 bDMARDs 皆列為同

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

等臨床治療地位，目前亦無相關 brodalumab 與其他 bDMARDs (包括本報告認為的療效參考品，同屬 IL-17 抑制劑之 secukinumab、ixekizumab) 用於僵直性脊椎炎之直接比較或間接比較分析。

綜合以上內容，本報告認為建議者此次建議，新增給付本案藥品用於僵直性脊椎炎之臨床地位，符合指引建議，但缺乏與健保既有生物製劑之直接比較或間接比較分析，無法得知其相對療效。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、財務影響

#### (一) 僵直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis, AS)

##### 建議者推估

若 brodalumab (Lumicef, 以下簡稱本品) 擴增給付於「僵直性脊椎炎」成人病人之治療, 依建議者提供之財務影響分析結果指出未來五年(2024年至2028年)本品使用人數約第一年70人至第五年200人, 本品年度藥費約第一年1,700萬元至第五年5,100萬元, 財務影響約第一年300萬元至第五年900萬元。建議者之推估過程說明如後。

##### 1. 臨床地位

建議者認為本品的臨床地位為取代關係, 將取代同為 IL-17 抑制劑的 secukinumab (如 Cosentyx) 與 ixekizumab (如 Taltz) 部分市場。

##### 2. 目標族群

在 Cosentyx 使用人數推估部分, 建議者參考查驗中心 2021 年 Cosentyx 醫療科技評估報告補充資料所推估之以生物製劑治療僵直性脊椎炎病人數, 透過算術平均的方式推估每年成長人數, 估計未來五年僵直性脊椎炎生物製劑使用人數約第一年 6,750 人至第五年 8,850 人。建議者再依據查驗中心之報告、內部資料與市場概況設定 Cosentyx 在生物製劑使用者中的市佔率, 以推估其使用人數; 此外, 針對 Taltz 使用人數的估計部分則參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 53 次 (含 52 次) (2021 年 12 月) 會議資料[40], 同樣以算術平均的方式進行推估, 建議者最終估計未來五年使用 IL-17 抑制劑 (包含 Cosentyx、Taltz) 之僵直性脊椎炎病人數約第一年 1,330 人至第五年 1,680 人。

##### 3. 本品使用人數

建議者考量僵直性脊椎炎目前有 TNF- $\alpha$  抑制劑及 IL-17 抑制劑兩大治療選擇, 且治療穩定不易取代, 另外亦有 JAK 抑制劑及 IL-17A/F 抑制劑可能加入競爭, 故推估本品擴增給付通過後, 將在使用 IL-17 抑制劑 (包含 Cosentyx、Taltz) 之僵直性脊椎炎病人數中的市佔率約為第一年 5% 至第五年 11.9%, 推估本品使用人數約第一年 70 人至第五年 200 人。

##### 4. 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

建議者以全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 53 次（含 52 次）（2021 年 12 月）會議資料中，使用 Taltz 進行僵直性脊椎炎治療之病人數與年度藥費，及 Taltz 健保給付價格與仿單建議用法用量，推估 Taltz 實際使用量與仿單建議使用量之比例，再依前述比例、本品仿單建議用法用量，估計本品實際每人每年平均使用支數為 18 支。建議者按推估之本品每人每年使用量、本次調降之建議給付價以及本品使用人數，估計未來五年本品年度藥費約第一年 1,700 萬元至第五年 5,100 萬元。

### 5. 被取代品年度藥費

建議者根據上述邏輯推估之 Taltz 每人每年平均使用支數、2021 年 Cosentyx 醫療科技評估報告補充資料所推估之 Cosentyx 每人每年平均使用支數、使用 Cosentyx 或 Taltz 之僵直性脊椎炎目標族群人數、依內部資料推估之各年度市佔率、以及 Cosentyx 與 Taltz 健保給付價格（2022 年 10 月查詢），估計被取代品年度藥費約為第一年 1,400 萬元至第五年 4,200 萬元（每人每年取代藥品加權藥費約 21.1 萬元）。

### 6. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，建議者預估本品擴增給付通過後於「僵直性脊椎炎」成人病人之治療，未來五年對健保的藥費財務影響約第一年 300 萬元至第五年 900 萬元。

### 7. 敏感度分析

建議者針對本品市佔率進行敏感度分析，相關結果如表十三所示。

表十三、本品市佔率之單因子敏感度分析（2024 年至 2028 年）

	調整因子
	調降本品市佔率（第一年 3.5% 至第五年 8.3%）
本品年度藥費	第一年 1,200 萬元至第五年 3,600 萬元
藥費財務影響	第一年 200 萬元至第五年 700 萬元

### 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟考量近年僵直性脊椎炎治療藥品之健保給付更迭，故相關推估結果或具不確定性，因此本報告改採 2018 年至 2022 年健保資料庫，分析接受相關生物製劑治療病人數與平均每人每年使

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

用量，以進行未來五年（2024 年至 2028 年）的財務影響推估。本報告對建議者之財務影響推估結果評論如下：

### 1. 臨床地位

本報告認為建議者臨床地位設定之取代關係合理，主要將取代同為 IL-17 抑制劑的 secukinumab（如 Cosentyx）與 ixekizumab（如 Taltz）部分市場。

### 2. 目標族群

本報告考量建議者之推估來源為多年前資訊，而近年僵直性脊椎炎治療藥品之健保給付更迭，可能未必能反映現況，因此本報告改採 2018 年至 2022 年健保資料庫符合僵直性脊椎炎診斷碼（ICD-10-CM：M45）且接受 Cosentyx、Taltz 治療人數之分析結果，以算術平均成長率推估未來五年使用 IL-17 抑制劑之僵直性脊椎炎目標族群人數約第一年 640 人至第五年 1,310 人。

### 3. 本品使用人數

建議者推估本品在使用 IL-17 抑制劑之僵直性脊椎炎病人中，市佔率約為第一年 5% 至第五年 11.9%，雖然建議者有陳述相關設定原由，但在無更進一步證據提供下，本報告無從驗證並認為該參數或具不確定性。本報告暫依建議者市佔率進行後續推估，並針對市佔率進行敏感度分析。本報告估計未來五年本品使用人數約第一年 30 人至第五年 160 人。

### 4. 本品年度藥費

本報告參考健保資料分析相關生物製劑平均每人每年使用量，認為建議者估計之本品每人每年平均使用支數尚可接受，故按建議者設定之推估邏輯與參數，估計未來五年本品年度藥費約第一年 800 萬元至第五年 4,000 萬元。

### 5. 被取代品年度藥費

考量建議者以多年前資訊推估各藥品市佔率與每人每年使用量，可能無法反映現況，又 Taltz 的健保給付價設定非目前現行給付價，故本報告認為相關估計具有不確定性。本報告改以 2022 年健保資料庫中接受 Cosentyx、Taltz 治療之僵直性脊椎炎病人數，推估 Cosentyx、Taltz 之市佔率分別約為 69% 與 31%，再依 Cosentyx、Taltz 平均每人每年使用量以及更新之健保給付價計算每人每年加權年度藥費（約 14.5 萬元），推估被取代品年度藥費約為第一年 500 萬元至第五年 2,300 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

### 6. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，本報告預估本品擴增給付於「僵直性脊椎炎」成人病人之治療，未來五年對健保的財務影響約第一年 400 萬元至第五年 1,700 萬元。

### 7. 敏感度分析

考量本品市佔率或具不確定性，本報告針對本品市佔率進行敏感度分析，相關結果如表十四所示。

表十四、本品市佔率之單因子敏感度分析（2024 年至 2028 年）

	調整因子
	本品市佔率+20%（第一年 25.0%至第五年 31.9%）
本品年度藥費	第一年 4,100 萬元至第五年 1 億 700 萬元
藥費財務影響	第一年 1,800 萬元至第五年 4,600 萬元

## (二) 乾癬性關節炎 (Psoriatic Arthritis, PsA)

### 建議者推估

若本品修訂給付規定，於「活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療部分」自「限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 certolizumab 等)、secukinumab、ixekizumab、tofacitinib 或 upadacitinib 治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癬性關節炎」擴增至「用於第二線疾病修飾治療藥物治療無效後，作為第三線治療」；以及擴增給付於「活動性乾癬性關節炎—乾癬性脊椎病變治療」，依建議者提供之財務影響分析結果指出未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約第一年 70 人至第五年 200 人，本品年度藥費約第一年 1,700 萬元至第五年 5,100 萬元，財務影響約第一年節省 300 萬元至第五年節省 100 萬元。建議者之推估過程說明如後。

#### 1. 臨床地位

建議者認為本品的臨床地位為取代關係，將取代同為 IL-17 抑制劑的 secukinumab（如 Cosentyx）與 ixekizumab（如 Taltz）部分市場。

#### 2. 目標族群

建議者參考查驗中心 2021 年 Cosentyx 醫療科技評估報告補充資料所推估之



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

乾癬性關節炎使用生物製劑治療總病人數、Cosentyx 用於乾癬性關節炎之使用人數，以及全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 53 次（含 52 次）（2021 年 12 月）會議資料中，Taltz 用於乾癬性關節炎治療之使用人數，並以上述數據為基礎透過算術平均的方式進行後續推估，估計在乾癬性關節炎生物製劑使用人數部分約第一年 6,400 人至第五年 8,800 人，其中以 IL-17 抑制劑（包含 Cosentyx、Taltz）治療乾癬性關節炎目標族群人數約第一年 1,660 人至第五年 3,000 人。

### 3. 本品使用人數

建議者認為 Taltz 已給付於本品之建議擴增給付範圍，並不易被取代，且從 2019 年健保給付本品用於斑塊型乾癬，至 2022 年本品於 IL-17 抑制劑市佔率僅約 10%，故推估本品在使用 IL-17 抑制劑（包含 Cosentyx、Taltz）之乾癬性關節炎目標族群人數中的市佔率約為第一年 4% 至第五年 6.7%，本品使用人數約第一年 70 人至第五年 200 人。

### 4. 本品年度藥費

建議者以全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 53 次（含 52 次）（2021 年 12 月）會議資料中，乾癬性關節炎新增使用 Taltz 人數與年度新增藥費，及 Taltz 健保給付價格與仿單建議用法用量，推估 Taltz 實際使用量與仿單建議使用量之比例，再依前述比例、本品仿單建議用法用量，估計本品實際每人每年平均使用支數為 17.7 支。建議者按推估之本品每人每年使用量、本次調降之建議給付價以及本品使用人數，估計未來五年估計本品年度藥費約第一年 1,700 萬元至第五年 5,100 萬元。

### 5. 被取代品年度藥費

建議者根據上述邏輯推估之 Taltz 每人每年平均使用支數、2021 年 Cosentyx 醫療科技評估報告補充資料所推估之 Cosentyx 每人每年平均使用支數、使用 Cosentyx 或 Taltz 之乾癬性關節炎目標族群人數、依內部資料推估之各年度市佔率、以及 Cosentyx 與 Taltz 健保給付價格（2022 年 10 月查詢），估計被取代品年度藥費約為第一年 1,600 萬元至第五年 4,900 萬元（每人每年取代藥品加權藥費約 24.8 萬元至 24.3 萬元，因 Cosentyx 與 Taltz 的市佔率設定因素故略有變動）。

### 6. 已給付適應症之藥費節省

本品現行健保給付於「限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 certolizumab 等)、secukinumab、ixekizumab、tofacitinib 或

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

upadacitinib 治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癱性關節炎」，由於建議者此次提出本品價格調降建議，故針對現行已給付的病人將有藥費節省。建議者依內部資料推估本品擴增至「用於第二線疾病修飾治療藥物治療無效後，作為第三線治療」後，未來五年原給付範圍之本品使用人數約第一年 120 人至第五年 90 人，估計調降給付價格後之藥費節省每年皆約 300 萬元。

### 7. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費，並扣除已給付適應症之藥費節省後，建議者預估本品「修訂乾癱性周邊關節炎給付規定」與「擴增給付於乾癱性脊椎病變治療」，未來五年對健保的財務影響約第一年節省 300 萬元至第五年節省 100 萬元。

### 8. 敏感度分析

建議者針對本品市佔率進行敏感度分析，相關結果如表十五所示。

表十五、本品市佔率之單因子敏感度分析（2024 年至 2028 年）

	調整因子
	調升本品市佔率（第一年 4.0% 至第五年 8.5%）
本品年度藥費	第一年 1,700 萬元至第五年 6,400 萬元
藥費財務影響 <sup>a</sup>	第一年節省 300 萬元至第五年新增 200 萬元

<sup>a</sup> 納入已給付適應症之藥費節省進行考量

### 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟考量近年乾癱性關節炎治療藥品之健保給付更迭，故相關推估結果或具不確定性，因此本報告改採 2018 年至 2022 年健保資料庫，分析接受相關生物製劑治療病人數與平均每人每年使用量，以進行未來五年（2024 年至 2028 年）的財務影響推估。本報告對建議者之財務影響推估結果評論如下：

#### 1. 臨床地位

本報告認為建議者臨床地位設定之取代關係合理，主要將取代同為 IL-17 抑制劑的 secukinumab（如 Cosentyx）與 ixekizumab（如 Taltz）部分市場。考量 Cosentyx 與 Taltz 皆已給付於乾癱性關節炎中的「乾癱性周邊關節炎治療—用於第二線疾病修飾治療藥物治療無效後，作為第三線治療」以及「乾癱性脊椎病變

# 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」，故後續將針對乾癱性關節炎整體進行評估，未區分為乾癱性周邊關節炎與乾癱性脊椎病變。

### 2. 目標族群

本報告考量建議者之推估來源為多年前資訊，而近年乾癱性關節炎治療藥品之健保給付更迭，可能未必能反映現況，因此本報告改採 2018 年至 2022 年健保資料庫分析符合乾癱性關節炎診斷碼（ICD-10-CM：L40.5）且接受 Cosentyx、Taltz 治療人數，以算術平均成長率推估未來五年使用 IL-17 抑制劑之乾癱性關節炎目標族群人數約第一年 2,850 人至第五年 7,760 人。

### 3. 本品使用人數

建議者推估本品在使用 IL-17 抑制劑之乾癱性關節炎病人中，市佔率約為第一年 4% 至第五年 6.7%，雖然建議者有陳述相關設定原由，但在無更進一步證據提供下，本報告無從驗證並認為該參數或具不確定性。本報告暫依建議者之設定，推估未來五年本品使用人數約第一年 110 人至第五年 520 人，並於後續針對市佔率進行敏感度分析。

### 4. 本品年度藥費

本報告參考 2022 年健保資料庫分析結果資料，本品於乾癱性關節炎之每人每年平均使用支數約 13 支，結合前段估計之使用人數以及本品調降後之給付價格，估計未來五年本品年度藥費約第一年 2,100 萬元至第五年 9,600 萬元。

### 5. 被取代品年度藥費

考量建議者以多年前資訊推估各藥品市佔率與每人每年使用量，可能無法反映現況，又 Taltz 的健保給付價設定非目前現行給付價，故本報告改以 2022 年健保資料庫中接受 Cosentyx、Taltz 治療之乾癱性關節炎病人數，推估 Cosentyx、Taltz 之市佔率分別約為 37% 與 63%，再依 Cosentyx、Taltz 平均每人每年使用量以及更新之健保給付價計算每人每年加權年度藥費（約 22.0 萬元）推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 2,500 萬元至第五年 1 億 1,500 萬元。

### 6. 已給付適應症之藥費節省

建議者依內部資料推估未來五年乾癱性關節炎原給付範圍之本品使用人數約第一年 120 人至第五年 90 人，然由於建議者未詳述推估方式，故本報告無從驗證相關數據之正確性。本報告另以 2018 年至 2022 年健保資料庫，分析符合乾

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

癩性關節炎診斷碼 (ICD-10-CM: L40.5) 且接受本品治療人數，並參考建議者預估之本品使用人數下降比率，推估未來五年原給付範圍之本品使用人數約第一年 300 人至第五年 240 人，並參考 2022 年健保資料分析本品每人每年平均使用支數，以調降後本品健保建議給付價以及現行給付價之價差，推估調降給付價格後在乾癩性關節炎已給付適應症之藥費節省約第一年節省 500 萬元至第五年節省 400 萬元。

### 7. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費，再納入已給付適應症之藥費節省後，本報告預估本品「修訂乾癩性周邊關節炎給付規定」與「擴增給付於乾癩性脊椎病變治療」，未來五年對健保的財務影響約第一年節省 1,000 萬元至第五年節省 2,300 萬元。

### 8. 敏感度分析

考量本品市佔率或具不確定性，本報告針對本品市佔率進行敏感度分析，相關結果如表十六所示。

表十六、本品市佔率之單因子敏感度分析 (2024 年至 2028 年)

	調整因子
	本品市佔率+20% (第一年 24.0% 至第五年 26.7%)
本品年度藥費	第一年 1 億 2,700 萬元至第五年 3 億 8,300 萬元
藥費財務影響 <sup>a</sup>	第一年節省 3,000 萬元至第五年節省 7,800 萬元

<sup>a</sup> 納入已給付適應症之藥費節省進行考量

### (三) 乾癩 (Psoriasis, PsO)

#### 建議者推估

本品現行健保給付於乾癩，由於建議者此次提出本品給付價格調降建議，故針對現行已給付的病人將有藥費節省。建議者依內部資料推估未來五年乾癩之本品使用人數約第一年 720 人至第五年 910 人，估計調降給付價格後之藥費節省約第一年節省 2,000 萬元至第五年節省 2,500 萬元。

#### 查驗中心之評論與校正

本報告參考 2018 年至 2022 年健保資料庫中，符合乾癩診斷碼 (ICD-10-CM:

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

L40) 且接受本品治療人數，認為建議者推估未來五年乾癬之本品使用人數尚屬合理，故參考建議者設定之人數，並依 2022 年健保資料本品於乾癬之平均每人每年使用支數約 14.7 支，以更新之本品健保給付價與建議價價差，推估調降給付價格後之藥費節省約第一年節省 1,500 萬元至第五年節省 1,900 萬元。

### (四) 財務影響結論

本報告認為建議者財務影響分析架構大致清楚，惟考量近年相關適應症治療藥品之健保給付更迭，故相關數據可能具不確定性。因此本報告改採 2018 年至 2022 年健保資料庫，分析接受相關生物製劑治療病人數與平均每人每年使用量，以進行未來五年（2024 年至 2028 年）的財務影響推估，重新估算後預估於三項適應症的整體財務影響，約第一年節省 2,100 萬元至第五年節省 2,500 萬元。建議者與本報告之推估結果彙整如表十七。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十七、建議者與本報告重新推算之財務影響彙整表

項目	建議者推估	查驗中心推估
<b>僵直性脊椎炎</b>		
本品使用人數	70 人至 200 人	30 人至 160 人
本品年度藥費	1,700 萬元至 5,100 萬元	800 萬元至 4,000 萬元
被取代品年度藥費	1,400 萬元至 4,200 萬元	500 萬元至 2,300 萬元
<b>藥費財務影響(A)</b>	<b>300 萬元至 900 萬元</b>	<b>400 萬元至 1,700 萬元</b>
<b>乾癱性關節炎</b>		
本品使用人數	70 人至 200 人	110 人至 520 人
本品年度藥費	1,700 萬元至 5,100 萬元	2,100 萬元至 9,600 萬元
被取代品年度藥費	1,600 萬元至 4,900 萬元	2,500 萬元至 1 億 1,500 萬元
已給付適應症之藥費節省	每年皆節省約 300 萬元	節省 500 萬元至節省 400 萬元
<b>藥費財務影響(B)</b>	<b>節省 300 萬元至節省 100 萬元</b>	<b>節省 1,000 萬元至節省 2,300 萬元</b>
<b>乾癱</b>		
本品藥費節省 <sup>a</sup> (C)	節省 2,000 萬元至節省 2,500 萬元	節省 1,500 萬元至節省 1,900 萬元
<b>本次建議給付修訂與擴增給付申請的整體財務影響合計</b>		
<b>藥費財務影響(A+B+C)</b>	<b>節省 2,000 萬元至節省 1,700 萬元</b>	<b>節省 2,100 萬元至節省 2,500 萬元</b>

a. 現行給付用於之病人，在本品調降健保給付價後，將帶來年度藥費的節省

## 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報告

本案經112年8月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議擴增給付於乾癩性周邊關節炎作為第三線治療，新增使用於僵直性脊椎炎，及新增使用於乾癩性脊椎病變。本報告根據健保署初步核定本品之健保給付規定及支付價格，更新本品財務影響推估，相關數據整理如後表所示。

僵直性脊椎炎	本品使用人數	30 人至 160 人
	本品年度藥費	800 萬元至 3,700 萬元
	藥費財務影響(A)	300 萬元至 1,400 萬元
乾癩性關節炎	本品使用人數	110 人至 520 人
	本品年度藥費	2,000 萬元至 8,900 萬元
	已給付適應症之藥費節省 <sup>a</sup>	節省 1,000 萬元至節省 800 萬元
	藥費財務影響(B)	節省 1,500 萬元至節省 3,300 萬元
乾癩	本品藥費節省 <sup>a</sup> (C)	節省 2,600 萬元至節省 3,300 萬元
本次建議給付修訂與擴增給付申請的整體財務影響合計	藥費財務影響(=A+B+C)	節省 3,900 萬元至節省 5,200 萬元

- a. 現行給付用於乾癩性關節炎與乾癩之病人，在本品調降健保給付價後，將帶來年度藥費的節省

# 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. Psoriatic Arthritis. <https://www.dynamed.com/condition/psoriatic-arthritis>. Published 2023. Accessed April 27, 2023.
2. Gladman DD. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriatic-arthritis?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriatic-arthritis?source=mostViewed_widget). Published 2023. Accessed April 27, 2023.
3. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nature Reviews Rheumatology* 2022; 18(8): 465-479.
4. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 700-712.
5. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(1): 5-32.
6. Tucker L, Allen A, Chandler D, et al. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61(9): e255-e266.
7. 立美西膚® Lumicef® 210 mg/syringe (brodalumab) 衛部菌疫輸字第 001076 號. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed April 27, 2023.
8. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2023. Accessed April 27, 2023.
9. 藥品給付規定-第八節 免疫製劑(112.4.24 更新). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2023. Accessed April 27, 2023.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- [https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result\\_type%3Aproject](https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result_type%3Aproject).  
Published 2023. Accessed May 09, 2023.
11. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care.  
<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2023. Accessed May 09, 2023.
  12. National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on&ndt=Guidance>. Published 2023. Accessed May 09, 2023.
  13. Scottish Medicines Consortium (SMC). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Published 2023. Accessed May 9, 2023.
  14. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(24): 2295-2306.
  15. McInnes I, Mease P, Hjuler KF, Raymond K, Helliwell P. Brodalumab in psoriatic arthritis (PsA): 24-week results from the phase III AMVISION-1 and -2 trials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019; 81(4): AB28.
  16. Mease PJ, Helliwell PS, Hjuler KF, Raymond K, McInnes I. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2021; 80(2): 185-193.
  17. Bilal J, Riaz IB, Kamal MU, Elyan M, Sudano D, Khan MA. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 2018; 24(1): 6-13.
  18. Giuliani F, Rutjes A, Di Nisio M, Panarese F, Gualdi G, Amerio P. Systematic review and meta-analysis of anti-interleukin-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* 2020; 12(2).
  19. Loft ND, Vaengebjerger S, Halling AS, Skov L, Egeberg A. Adverse events with IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of phase III studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020; 34(6): 1151-1160.
  20. Gao Q, Zhao YX, Wang XJ, Shi J, Wang HM. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- 2021; 25(7): 2958-2970.
21. He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2021; 46(4): 895-906.
  22. Gonzalez Alonso A, Fernández Fernández D, Dos-Santos R, et al. EFFICACY of IL-17 INHIBITORS in PSORIATIC ARTHRITIS. SISTEMATIC REVIEW of SCIENTIFIC LITERATURE and META-ANALYSIS. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81: 1579-1580.
  23. McInnes IB, Sawyer LM, Markus K, Lereun C, Sabry-Grant C, Helliwell PS. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. *RMD Open* 2022; 8(1).
  24. Moreno Ramos C, Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MDP, Fénix-Caballero S, Blanco-Castaño MA. INDIRECT COMPARISONS OF BIOLOGICAL TREATMENTS IN PSORIATIC ARTHRITIS. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2023; 30: A35.
  25. <Two-Year Clinical Response to Brodalumab, an Anti-Interleukin-17 Receptor Antibody, in Patients with Psoriatic Arthritis - ACR Meeting Abstracts.pdf>.
  26. Yamaguchi Y, Takatsu N, Ootaki K, Nakagawa H. Long-term safety of brodalumab in Japanese patients with plaque psoriasis: An open-label extension study. *J Dermatol* 2020; 47(6): 569-577.
  27. [Internet] D. Ankylosing Spondylitis. <https://www.dynamed.com/condition/ankylosing-spondylitis>. Published 2023. Accessed April 27, 2023.
  28. Yu DT. Clinical manifestations of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?search=Ankylosing%20Spondylitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?search=Ankylosing%20Spondylitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Published 2023. Accessed April 27, 2023.
  29. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1): 19-34.
  30. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network  
Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and  
Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(10):  
1599-1613.
31. Wei JC, Liu CH, Tseng JC, et al. Taiwan Rheumatology Association consensus recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis* 2020; 23(1): 7-23.
  32. Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(2): 313-316.
  33. Wei JCC, Kim TH, Kishimoto M, Morishige T, Ogusu N, Kobayashi S. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor a monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: A 16 week results of a phase 3, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78: 195.
  34. Kim TH, Wei JCC, Kishimoto M, Jeong H, Nozaki A, Kobayashi S. Efficacy and safety of Brodalumab, Anti-IL-17 receptor A monoclonal antibody, for axial spondyloarthritis, A 68-week result of phase 3 study. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2020; 23(SUPPL 1): 86.
  35. Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, Ogusu N, Jeong H, Kobayashi S. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2021; 80(8): 1014-1021.
  36. Kim TH, Kishimoto M, Wei JC, Jeong H, Nozaki A, Kobayashi S. Brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor A monoclonal antibody, in axial spondyloarthritis: 68-week results from a phase 3 study. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62(5): 1851-1859.
  37. Danve A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nature Reviews Rheumatology*. <https://www.nature.com/articles/s41584-022-00761-z>. Published 2022. Accessed May 10, 2023.
  38. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs-BRODALUMAB. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2023. Accessed May 10, 2023.
  39. European Medicines Agency- European public assessment report (EPAR)-brodalumab. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum>. Published

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2022. Accessed May 10, 2023.

40. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 53 次 (含 52 次) (110 年 12 月) 會議資料.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=F03AA60A635FE3D3&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=F03AA60A635FE3D3&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2022. Accessed May 4, 2023.

# 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 建議者建議本案藥品擴增於「乾癬性關節炎」及「僵直性脊椎炎」之健保給付條件（如畫底線部分）

#### PsA 乾癬性關節炎

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) (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、○○○/○/○)：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 **brodalumab** 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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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、~~brodalumab~~及 guselkumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 certolizumab 等)、secukinumab、ixekizumab、**brodalumab** 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、secukinumab、tofacitinib、ixekizumab 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、○○○/○/○)

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) ; **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、○○○/○/○)：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 **brodalumab** 作為第二線治療：(107/1/1、109/3/1、109/6/1、111/9/1、○○○/○/○)
  - (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。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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. Certolizumab 起始建議劑量為第 0 週、第 2 週及第 4 週各投予 400mg，之後每 2 週 200mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不需受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期申請 certolizumab。(110/7/1)

7. Guselkumab 之起始劑量為第 0 週及第 4 週投予 100mg，之後每 8 週給予維持劑量 100mg。(111/9/1)

**8. Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg。(○○○/○/○)**

### AS 僵直性脊椎炎

8.2.4.3. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; secukinumab (如 Cosentyx) ; infliximab ; certolizumab (如 Cimzia) ; ixekizumab (如 Taltz) ; **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、○○○/○/○)：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

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

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。(107/1/1)
- (2)infliximab 起始於第 0，2 和 6 週時投予 5mg/kg，之後每 6 週給藥。(109/9/1、109/12/1)
- (3)Ixekizumab 每 4 週給予 80 mg (111/5/1)
- (4)Certolizumab 起始於第 0 週、第 2 週與第 4 週時投予各 400mg，之後維持劑量為每 2 週 200 mg 或每 4 週 400mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不須受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期間申請 certolizumab。(110/7/1)
- (5)Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg。(○○○/○/○)**

#### 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



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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)

◎附表二十一之一：全民健康保險僵直性脊椎炎使用生物製劑申請表 (107/1/1)

◎附表二十一之二：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 全民健康保險藥物給付項目及支付標準-藥品給付品項暨支付標準表-[第八節 免疫製劑] 摘錄活動性乾癱性關節炎及僵直性脊椎炎部分

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); 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): 用於活動性乾癱性關節炎—乾癱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癱性關節炎之患者。
  - (2) 曾經皮膚科醫師診斷為乾癱患者，或經皮膚切片診斷為乾癱患者。
  - (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 作為第三線治療。(107/1/1、109/6/1、112/3/1、112/4/1)
    - 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

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

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、brodalumab 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 或 upadacitinib 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 或 upadacitinib 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)

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 $\alpha$ )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) Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160mg，之後每 4 週給予 80mg。  
(109/3/1、111/5/1)

(3)Certolizumab 起始於第 0 週、第 2 週與第 4 週時投予各 400 mg，之後維持劑量為每 2 週 200 mg 或每 4 週 400mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，可不受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期申請 certolizumab。(110/7/1)

(4)Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg。(111/3/1)

(5)Guselkumab 之起始劑量為第 0 週及第 4 週投予 100mg，之後每 8 週給予維持劑量 100mg。(111/9/1)

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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(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〕
- ◎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/brodalumab/guselkumab 申請表(109/3/1、111/3/1、111/5/1、111/9/1)

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)(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)：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 作為第二線治療：(107/1/1、109/3/1、109/6/1、111/9/1、112/4/1)
- (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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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 $\alpha$ )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.Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160mg，之後每 4 週 80mg。(109/3/1)
- 6.Certolizumab 起始建議劑量為第 0 週、第 2 週及第 4 週各投予 400mg，之後每 2 週 200mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不需受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期間申請 certolizumab。(110/7/1)
7. Guselkumab 之起始劑量為第 0 週及第 4 週投予 100mg，之後每 8 週給予維持劑量 100mg。(111/9/1)
- 8.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)
- 9.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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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)

10.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〕

◎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)

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) (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)：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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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)infliximab 起始於第 0,2 和 6 週時投予 5mg/kg，之後每 6 週給藥。(109/9/1、109/12/1)

(3)Ixekizumab 每 4 週給予 80 mg (111/5/1)

(4)Certolizumab 起始於第 0 週、第 2 週與第 4 週時投予各 400mg，之後維持劑量為每 2 週 200 mg 或每 4 週 400mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不須受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期間申請 certolizumab。(110/7/1)

(5)Tofacitinib 口服使用 5mg 每日 2 次或 11mg 每日 1 次。(使用前應排除有血栓風險之病患，不建議與 azathioprine 或與 cyclosporine 合併使用。(112/4/1)

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



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

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.嚴重的間發性感症(依嚴重性判斷可選擇暫時停藥即可)

◎附表二十一之一：全民健康保險僵直性脊椎炎使用生物製劑申請表  
(107/1/1)

◎附表二十一之二：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

### 附錄三 活動性乾癬性關節炎之療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2023 年 5 月 9 日)		
#1	'brodalumab'/exp OR 'brodalumab' OR ' lumicef '	1922
#2	'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis'	32575
#3	#1 AND #2	592
#4	#3 AND [systematic review]/lim	76
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	39
#6	#3 AND [randomized controlled trial]/lim	16
#7	#3 AND 'controlled clinical trial'/de	0
#8	#4 OR #5 OR #6	97
PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 9 日)		
#1	("brodalumab"[Supplementary Concept] OR "brodalumab"[All Fields] OR "Lumicef"[All Fields]) AND "arthritis, psoriatic"[MeSH Terms]	40
#2	#1 AND (meta-analysis[Filter])	2
#3	#1 AND (systematicreview[Filter])	4
#4	#1 AND "random*"[All Fields]	17
#5	#2 OR #3 OR #4	17
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 9 日)		
#1	brodalumab	187
#2	Lumicef	0
#3	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	633
#4	#1 and #3	8

# 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 僵直性脊椎炎之療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2023 年 5 月 9 日)		
#1	'brodalumab'/exp OR 'brodalumab' OR ' lumicef '	1922
#2	'ankylosing spondylitis' OR 'axial spondyloarthritis'	42727
#3	#1 AND #2	183
#4	#3 AND [systematic review]/lim	19
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	3
#6	#3 AND [randomized controlled trial]/lim	6
#7	#3 AND 'controlled clinical trial'/de	0
#8	#4 OR #5 OR #6	25
PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 9 日)		
#1	("brodalumab"[Supplementary Concept] OR "brodalumab"[All Fields] OR "Lumicef"[All Fields]) AND ("spondylitis, ankylosing"[MeSH Terms] OR "Axial Spondyloarthritis"[MeSH Terms])	12
#2	#1 AND (meta-analysis[Filter])	1
#3	#1 AND (systematicreview[Filter])	1
#4	#1 AND "random*" [All Fields]	5
#5	#2 OR #3 OR #4	5
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 9 日)		
#1	brodalumab	187
#2	Lumicef	0
#3	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	823
#4	MeSH descriptor: [Axial Spondyloarthritis] explode all trees	847
#5	#3 or #4	847
#6	#1 and #5	1