

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：喜達諾® 靜脈注射液(Stelara® concentrate Solution for Injection 130 mg/26ml)

學名：ustekinumab

事由：

本案藥品 Stelara® (ustekinumab) 自 98 年首次獲得全球上市許可，至今共有皮下注射劑(45mg/0.5mL 與 90mg/mL)與靜脈注射液(130mg/26 mL)兩種劑型、三個品項，用於乾癬、乾癬性關節炎、克隆氏症等疾病治療。目前，國內健保已給付者，為 45mg/0.5mL 皮下注射劑型，做為乾癬或乾癬性關節炎病人的治療用藥。

廠商此次送審，主要提出兩項建議：

1. 修改目前已給付之皮下注射劑型的給付規定，並擴增給付 90mg/mL 品項。
2. 擴增給付靜脈注射劑型用於克隆氏症的治療。

基於本中心過往已完成兩份完整評估報告，且本案評估主軸「克隆氏症」的治療，目前已有三項生物製劑生物製劑原廠藥與一項生物相似性藥品(biosimilars)獲得健保給付。因考量「修改目前已給付之皮下注射劑型的給付規定，並擴增給付 90mg/mL 品項」基於擴增劑型之廠商建議給付價與已給付劑型（45mg/0.5 mL 品項）的健保價是相同的情況下，本報告認為此對健保產生的財務影響可能性不大，因此本報告重點呈現本案於「擴增給付靜脈注射劑型用於克隆氏症的治療」實證資料的彙整結果以及預算影響的分析結果，做為會議參考之用。

完成時間：民國 108 年 05 月 17 日

評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

機構	給付規範
加拿大 CADTH	<p>106 年 3 月 21 日，委員會同意在以下兩項條件成立的情況下，給付 ustekinumab 用於成人克隆氏症的治療。</p> <p><u>給付適應症</u>：</p> <p>Ustekinumab 給付於，對免疫調節劑、一或多項腫瘤壞死因子抑制劑(tumor necrosis factor alpha inhibitors)等藥品反應不佳、沒有反應或無法耐受的<u>中重度</u>活動性克隆氏症成年病人，或者，給付於對類固醇類藥品反應不佳、無法耐受或出現依賴性的<u>中重度</u>活動性克隆氏症成年病人。</p>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

機構	給付規範
	<p><u>臨床條件</u> (clinical criteria) :</p> <p>如果病人在第八週的誘導治療評估結果，無法達到有臨床反應 (clinical response) 的標準¹，則不應繼續使用。</p> <p><u>其他條件</u> (conditions) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab 的療程花費，不應較已給付之其他生物製劑藥品中，最低費用之藥品為高。 • 接受 ustekinumab 治療的病人應由有克隆氏症診斷和治療經驗的醫師處方。
澳洲 PBAC	<p>106 年 3 月，PBAC 委員會基於最小成本法²，同意 ustekinumab 用於「重度」克隆氏症成年病人的治療³。相關給付條件之細目繁多，包含初次使用、持續使用、不同生物製劑間更換使用等，請參閱附錄二。</p> <p>給付條件內容中值得注意之處，除了 PBAC 委員會僅給付用於重度克隆氏症病人外，每位病人在維持治療期，最多僅給付兩劑 45mg ustekinumab⁴且需事先申請。Ustekinumab 與其他生物製劑(adalimumab、infliximab、vedolizumab)的給付規定原則上相同。</p>
英國 NICE	<p>106 年 7 月，委員會同意給付 ustekinumab 用於中重度克隆氏症治療，給付範圍同適應症⁵。惟不同生物製劑之間的選擇，應視病人的病況在與臨床醫師討論後決定。如有超過一項藥品可以選擇時，需選擇價格最低者優先使用 (TA456)。</p> <p>建議之使用方法為，在誘導治療期，給予一劑 ustekinumab 靜脈輸注，並於第八週開始維持治療(90mg ustekinumab 皮下注射)，之後每 12 週注射一</p>

¹ 根據納入審議的臨床試驗內容，治療有臨床反應的標準為：(1)克隆氏症活動性指標(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)分數自基礎值下降大於等於 100 分，或者，(2)病人 CDAI 基礎值在 220~248 分之間者 (≥220 to ≤248)，接受治療後，其 CDAI 分數應小於 150 分。

² 與 infliximab 相比。

³ 澳洲藥物管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)在 2017 年 2 月間，核准 ustekinumab 用於「中重度克隆氏症(moderate to severe Crohn's disease)」治療。

⁴ 如果基於病人體重因素需要施予更多劑量，則 PBAC 同意給付最多四劑 130mg ustekinumab，用於誘導治療階段。

⁵ 核准適應症為“for treating adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF-alpha inhibitor or have medical contraindications to such therapies: (1)Patients who have not shown adequate response at 8 weeks after the first subcutaneous dose may receive a second subcutaneous dose at this time. (2)Patients who lose response on dosing every 12 weeks may benefit from an increase in dosing frequency to every 8 weeks. (3) Patients may subsequently be dosed every 8 weeks or every 12 weeks according to clinical judgment.[1]

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

機構	給付規範
	<p>次。</p> <p>Ustekinumab 治療失敗(包括需要手術)或治療 12 個月時即停止給付⁶，並給予評估接續治療是否合宜⁷(clinically appropriate)。Ustekinumab 90mg 與 130mg 的收載價格皆為 2,147 英鎊，惟廠商與 NHS 間訂有價格協議⁸。</p>

2. 相對療效與安全性評估

針對「ustekinumab 用於成年克隆氏症病人治療」此一研究主題，我們在 PubMed 與 Embase 兩大電子資料庫，以“ustekinumab”與“Crohn’s disease”做為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 104 年 1 月 1 日至 108 年 3 月 29 日間之文獻，共獲得 235 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 7 篇臨床試驗與 7 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻與本案研究主題相關。

總結摘要

A. 臨床試驗類文獻

(a) 主要臨床試驗

Ustekinumab (UST)用於成年克隆氏症病人治療的主要臨床試驗有 5 項，包含兩項第二期臨床試驗以及三項第三期臨床試驗。

兩項第二期臨床試驗結果係由 Sandborn 等人，分別於民國 98 年(phase II a)與 101 年(phase II b, CERTIFI study)在期刊發表。UNITI-1、UNITI-2 和 IM-UNITI 等三項第三期臨床試驗結果，則由 Feagan 等人於 105 年在期刊發表。重點內容詳如內文表 2 所示。

三項第三期臨床試驗中，包含兩項為期八週之誘導期試驗(UNITI-1 & UNITI-2 study)以及一項為期 44 週之維持期試驗(IM-UNITI study)，進一步確認 UST 用於克隆氏症治療的療效與安全性表現。

共納入 1,369 人的 UNITI-1 與 UNITI-2 試驗在全球 23 個國家進行、納入 397 人的 IM-UNITI 試驗全球 27 個國家進行。這三項試驗皆為隨機分派、安慰劑

⁶ 「治療失敗」或「治療 12 個月」兩項條件任一項先發生時即停藥。

⁷ NICE 建議是否繼續使用 ustekinumab 的評估標準與 infliximab 及 adalimumab 的建議相同。根據 infliximab 與 adalimumab 的給付建議[TA187]，僅在有清楚的證據顯示病人病況仍屬於活動性階段(ongoing active disease)，始得准予繼續接受治療。疾病是否仍屬於活動性階段係經由臨床症狀、生物標記(biological markers)以及調查(investigation)的結果判定，在情況需要時，應包含內視鏡檢查。若病人停藥後再復發者，亦得有再次開始治療的選擇權。

⁸ A confidential pricing arrangement has been agreed with the Commercial Medicines Unit.[1]

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(placebo, PBO)對照之研究，差異之處主要在於收納之病人特質⁹。

總結試驗結果，當本品 ustekinumab (UST) 做為誘導期療法，兩項試驗的兩個 UST 劑量組在試驗第 6 週的病人臨床反應與緩解比例，皆具統計顯著較安慰劑組為高；至試驗第 44 週的維持期表現，UST 的兩個治療頻率組皆具統計顯著較安慰劑組表現為佳。不良事件的分析，則顯示各組表現相近。上述各項數據重點詳如內文表 2 所示。

(b) 其他臨床試驗或研究

這個部分納入的文獻研究主題涵蓋樞紐試驗的「健康相關生活品質評估」、「以內視鏡評估疾病緩解的分析」、「長期(96 週)療效與安全性評估」，以及「真實世界使用經驗」、「生物相似性藥品的研究」等面向。

總結來說，與樞紐試驗相關的研究結果，大致皆呈現接受 ustekinumab 處置的病人的治療成效；而真實世界的使用分析結果則顯示，至第 52 週的觀察結果，大致有 6 成左右的病人對治療仍有反應¹⁰。

生物相似性藥品的試驗(NOR-SWITCH study)結果驗證了，受試者由 infliximab 原廠藥轉換至 CT-P13 生物相似性藥品治療的成效，不劣於(non-inferiority)接續使用原廠藥的成效。惟本試驗納入的 482 位受試者中，包含克隆氏症(32%)、潰瘍性結腸炎(19%)、脊椎關節炎(19%)、類風溼性關節炎(16%)、乾癬性關節炎(6%)、慢性斑塊性乾癬(7%)等疾病的病人，所以，整體之不劣性結果尚不足以(not powered)證明，生物相似性藥品用在各項疾病亦有等同原廠藥之不劣性結果。

B. 系統性文獻回顧類研究

納入的 7 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻發表於 105 至 108 年間，包括一篇 Cochrane Review。研究主題涵蓋兩個面向，其一是 ustekinumab 用於克隆氏症治療的分析，其二是生物製劑用於中重度克隆氏症治療的分析。

(a) ustekinumab 用於克隆氏症治療的分析

共有三篇文獻探討此一主題。總結來說，研究結果顯示，ustekinumab 做為中重度克隆氏症病人誘導期和維持期的治療藥物，與安慰劑相比，有顯著較佳的臨床反應和緩解表現。與 vedolizumab 的間接比較則顯示，兩項藥品在療效

⁹ UNITI-1 與 UNITI-2 試驗受試者的差異主要在於，UNITI-1 試驗的受試者必須是先前腫瘤壞死因子抑制劑治療失敗者，或者，無法耐受其副作用者；而 UNITI-2 試驗的受試者則為曾接受過類固醇或免疫抑制劑治療，但是治療無效或無法耐受副作用者，如果先前接受過腫瘤壞死因子抑制劑治療，則必須不屬於治療失敗或無法耐受副作用者。順利完成 UNITI-1 & 2 試驗，而且對 UST 治療有反應者可以進入 IM-UNITI 試驗。所有受試者皆可以合併其他藥物同時使用。

¹⁰ 疾病緩解比例個研究結果差異較大，故而，此處未予以呈現。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

與安全性的表現皆不具統計顯著差異。

(b) 生物製劑用於中重度克隆氏症治療的分析[2-5]

共有 4 篇文獻探討此一主題。總結來說，三篇針對 adalimumab、certolizumab pegol、infliximab、natalizumab、ustekinumab、vedolizumab 等藥品在誘導期或維持期的使用，以一般的網絡統合分析結果顯示，在療效與安全性的表現，各項藥品表現或者不分軒輊，或者各有優劣，無方向一致的結論可以援引。惟一篇由廠商支持、在 108 年發表的文獻，以 treatment sequence network-meta analysis 方法進行分析¹¹的結果則顯示，在臨床反應(clinical response)此一指標，ustekinumab 90mg q8w 具統計顯著較安慰劑或 vedolizumab 300mg q4/8w 為佳。在臨床緩解(clinical remission)此一指標，ustekinumab 90mg q8w 具統計顯著較安慰劑或 vedolizumab 300mg q8w 為佳。基於此篇文獻為廠商支持，解讀上述結果時仍應謹慎。

3. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

惟加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 的給付審議報告中，皆提及病友代表團體提出的意見。主要陳述克隆氏症對於病人日常生活(包括工作、就學、社交活動、人際關係、家庭生活)帶來的不便，以及不確定疾病何時再度復發的焦慮。目前已給付的生物製劑的治療成效佳，但是，並非每位病人都有如此良好的治療效果，仍需要新的藥品以供選擇。病人們瞭解到新的生物製劑可能會有潛在的治療風險，但是，與接受手術相比，他們比較願意接受藥物治療可能帶來的風險。兩位曾經接受過 ustekinumab 治療者則陳述他們生活品質的變化顯著。其中一位讓他感覺“又變回原本美好的正常生活(wonderfully normal again)”，另一位則讓她得以結婚成家。

4. 成本效益評估

- (1) 加拿大 CADTH 共同藥物審查 CDR 推估在「僅接受常規治療失敗的中度至重度活動性克隆氏症之病人群(FCTO)」，本品相較於常規治療的遞增成本效果比值 (the incremental cost-utility ratios, 以下簡稱 ICURs) 為 115,474 加幣/per QALY¹²; 在「TNF 拮抗劑治療失敗的病人群」, 本品的 ICUR 值為 131,297 加幣/per QALY; 在混合病人群中, 本品的 ICUR 值為 119,058 加幣/per QALY。
- (2) 澳洲 PBAC 則基於廠商提出的最低成本分析，認為本品相較於 infliximab 是

¹¹ 以此新穎方法進行分析的主要原因，是為解決一般網絡統合分析未考慮之各試驗間異質性的問題，特別是，誘導期治療結果對於後續治療成效的影響、安慰劑組反應率高低的影響等問題。

¹² QALY：每一個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

最低成本的治療選擇。

- (3) 英國 NICE 的研究審查團隊 ERG 使用廠商的模型結構進行探索性分析，顯示本品相較於其他生物製劑具成本效益，但 NICE 委員會觀察到估計的不同的生物製的 QALYs 差異很小。

5. 財務影響

- (1) 建議者預估本品擴增給付後，將取代目前已給付治療克隆氏症生物製劑 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®] 及 Entyvio[®] 之部份市場，推估未來五年接受本品治療人數為第一年約 65 人至第五年約 182 人，本品年度藥費為第一年約 3,800 萬元至第五年約 1.1 億元，對健保整體財務影響為第一年約 730 萬至第五年約 2,000 萬元。
- (2) 本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清楚，但在使用人數推估上並未全面考慮近年生物製劑使用人數快速成長因素，且估算上忽略了健保給付規定中「若患者使用其他治療克隆氏症之生物製劑，誘導緩解失敗，得提出申請轉換他類生物製劑」之情境；因此，本報告嘗試將此 2 因素納入財務影響分析中。本報告參考相關藥品臨床試驗結果，以及以 107 年健保資料庫中有克隆氏症並有克隆氏症重大傷病卡且使用 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®] 生物製劑治療人數，推估各藥品轉轉換情形及使用人數，據此重新推估本品納入健保給付後一線治療使用人數為第一年約 60 人至第五年約 230 人，二線治療(誘導期緩解失敗而轉換他類生物製劑)使用人數為第一年約 87 人至第 5 年約 137 人，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1.4 億元，對健保整體財務影響為第一年約 1,000 萬元至第五年約 2,800 萬元。
- (3) 考量「本品取代其他既有生物製劑之比率」及「本品市佔率」參數推估具不確定性，因此本報告嘗試進行敏感度分析；而以 107 年克隆氏症各生物製劑使用人數佔率及本品於其他適應症納入健保給付之市佔率進行參數推估後，預估本案對健保整體財務影響範圍為第一年約 700-1,100 萬元至第五年約 3,300-4,600 萬元。

一、背景[8-13]

本案藥品 Stelara® (ustekinumab) 自 2009 年首次獲得歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 與美國食品藥物管理局 (U.S. Food & Drug Administration, FDA) 核發上市許可，至今共有皮下注射劑 (45mg/0.5mL 與 90mg/mL) 與靜脈注射液 (130mg/26 mL) 兩種劑型、三個品項，用於乾癬、乾癬性關節炎、克隆氏症等疾病治療，相關適應症內容如表 1 所示。目前，國內健保已給付者，為 45mg/0.5mL 皮下注射劑型¹，用於乾癬或乾癬性關節炎治療[13]。

表 1、EMA、USFDA、TFDA 核准 Stelara (ustekinumab) 上市之適應症內容[9, 10, 12]

機構	適應症
EMA [10]	<p>1. Crohn's Disease Stelara is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNFα antagonist or have medical contraindications to such therapies.</p> <p>2. Plaque psoriasis Stelara is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and psoralen ultraviolet A.</p> <p>3. Paediatric plaque psoriasis Stelara is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adolescent patients from the age of 12 years and older, who are inadequately controlled by, or are intolerant to, other systemic therapies or phototherapies.</p> <p>4. Psoriatic arthritis Stelara, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous non-biological disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate.</p>
USFDA [9]	<p>STELARA® is a human interleukin-12 and -23 antagonist indicated for the treatment of adult patients with:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. moderate to severe plaque psoriasis (Ps) who are candidates for phototherapy or systemic therapy. 2. active psoriatic arthritis (PsA), alone or in combination with methotrexate. 3. moderately to severely active Crohn's disease (CD) who have <ol style="list-style-type: none"> (1) failed or were intolerant to treatment with immunomodulators or corticosteroids, but never failed a tumor necrosis factor (TNF) blocker or (2) failed or were intolerant to treatment with one or more TNF blockers.
TFDA [12]	<ol style="list-style-type: none"> 1. 乾癬(Ps) STELARA® 適用於治療適合接受光療法或全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人患者(18 歲(含)以上)。兒童乾癬(Pediatric Psoriasis) STELARA® 適用於治療對光療法或其他全身性治療無法有效控制或無法耐受之中至重度斑塊性乾癬青少年患者(12 歲(含)以上)。 2. 乾癬性關節炎(PsA) STELARA® 適用於治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)療效不佳之成人(18 歲及以上)活動性乾癬性關節炎。STELARA® 可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX) 併用。STELARA® 可單獨使用，亦可與 methotrexate (MTX) 併用，可以減緩疾病造成的關節結構性受損。 3. 克隆氏症(Crohn's Disease) [誘導治療請使用喜達諾® 靜脈注射液 130 毫克/26 毫升] STELARA® 適用於治療下列中至重度活動性克隆氏症成人患者： <ol style="list-style-type: none"> (1) 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗 TNFα 藥物治療但並未失敗之患者。或 (2) 曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且未曾使用過抗 TNFα 藥物之患者。或 (3) 曾經使用一種(含)以上之抗 TNFα 藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的患者。

¹ 目前(2019 年 3 月 21 日)給付價格為每劑 98741 元[11]。

本案藥品在國內申請健保給付的過程中，醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)已於 2012 年與 2015 年分別進行兩次醫藥科技評估作業。今年二月間，本中心再度接獲健保署委託，希望我們協助評估廠商提出的兩項建議：

1. 修改目前已給付之皮下注射劑型的給付規定²，並擴增給付 90mg/mL 品項。
2. 擴增給付靜脈注射劑型用於克隆氏症的治療³。

有關修改目前已給付之皮下注射劑型的給付規定並擴增給付 90mg/mL 品項之建議，雖 90mg/mL 品項將部份取代目前給付之 45mg/0.5 ml 品項，但其建議價格同 45mg/0.5 ml 品項，且僅部分體重超過重>100 公斤之病人會改為使用 90mg/mL 品項，因此預期將對健保財務影響有限，故本報告不特別就此部份進行說明。

本評估報告主軸為「克隆氏症」的治療，然基於本中心過往已完成兩份 Stelara 完整評估報告，且目前已有三項⁴生物製劑原廠藥與一項生物相似性藥品⁵(biosimilars)獲得健保給付⁶，本案擴增給付的評估相對簡單。為有效運用醫療科技評估人力資源，此次將以補充報告格式，重點呈現本案相對療效的實證資料彙整結果以及預算影響的分析結果，做為會議參考之用。

二、療效評估⁷

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議⁸

(1) 加拿大 CADTH/pCODR[6]

2019 年 3 月 21 日，在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“ustekinumab”後，共得

² 廠商此一部份之建議，主要係因目前之健保給付條文規定，ustekinumab 注射劑用於乾癬或乾癬性關節炎治療時，「初次申請 ustekinumab 以 3 劑(初次、4 週後及 16 週時投予每劑 45mg)為限，且於 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以 45mgq12w 為限[13]」，與我國仿單之建議「對體重大於 100 公斤的病人，建議劑量為於開始時及 4 週後投予 90 毫克，然後每 12 週投予 90 毫克」有所出入[12]。

³ Ustekinumab 用於克隆氏症治療的使用方法，是在「給予第一劑 130mg 靜脈注射液之後 8 週，開始給予第一劑皮下注射 90 毫克。之後，建議每 12 週投藥一次。投予第一劑皮下注射劑量的 8 週後，未有足夠治療反應的病人，可在此時給予第二劑皮下注射劑量。接受每 12 週投藥一次治療的病人於療效反應消失時，增加給藥頻率至每 8 週投藥一次可能會有益處。根據臨床判斷，病人後續可接受每 8 週或每 12 週投藥一次之維持治療[12]」。這個使用建議與 EMA 所建議者相同。

⁴ 即 adalimumab (Humira)、Infliximab (Remicade)、vedolizumab (Entyvio)。

⁵ 即 infliximab 之生物相似性藥品 Remsima。

⁶ 目前健保給付規定用於乾癬、乾癬性關節炎與克隆氏症治療的給付細則如附錄一所示。其中，針對克隆氏症成年病人治療的部分，給付規定限制，病人需先接受經 5-aminosalicylic acid 藥物(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及/或免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，仍然無法控制病情(CDAI \geq 300)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者；或者，經上述藥物充分治療且於外科手術後，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI \geq 100 者；或者，經上述藥物充分治療後，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI \geq 100 者，可開始接受 adalimumab (Humira)、Infliximab (Remicade)、vedolizumab (Entyvio)等生物製劑治療[13]。

⁷ 基於本案「修改目前已給付之皮下注射劑型的給付規定」，允許乾癬及乾癬性關節炎體重大於 100 公斤的病人接受 90 毫克 ustekinumab 治療，係根據仿單建議。故而，本報告「療效評估」章節之內容，僅聚焦於「Stelara 用於中重度活動性克隆氏症成年病人治療」此一部份之實證資料彙整。

⁸ 此處僅重點摘要報告中與相對療效評估相關之內容。

到 26 筆資料。其中，與本案相關者，為 2017 年 3 月 21 日公告的給付會議審議報告[6]。

Ustekinumab 在加拿大獲得的上市適應症有乾癬、乾癬性關節炎與克隆氏症等三項⁹。

委員會審議時所參考的資料包含 CADTH 的 CDR(Common Drug Review)單位完成的一份系統性文獻回顧、對於廠商經濟模型和預算影響分析的評估報告、病人代表團體的意見等。在相對療效部分的評估，包含三項安慰劑對照、隨機分派第三期臨床試驗(UNIT-1、UNIT-2 & IM-UNITI)，以及廠商提供的三項間接比較結果。

三項隨機分派第三期臨床試驗結果分別顯示，與安慰劑相比，ustekinumab 無論在試驗第八週的「誘導治療(induction therapy)」評估，抑或是試驗第 44 週的「維持治療(maintenance therapy)」評估，都有具臨床意義較佳的表現。

與 adalimumab (Humira)、infliximab (Remicade、Remsima¹⁰)、vedolizumab (Entyvio)等生物製劑的間接比較，亦沒有充分的證據顯示 ustekinumab 與其他藥品有具臨床意義的表現差異。

兩個病友代表團體提出的意見¹¹，主要陳述克隆氏症對於病人日常生活(包括工作、就學、社交活動、人際關係、家庭生活)帶來的不便，以及不確定疾病何時再度復發的焦慮。目前加拿大已給付的生物製劑的治療成效佳，惟並非每位病人都有如此良好的治療效果，仍需要新的藥物以供選擇。病人們瞭解到新的生物製劑可能會有潛在的治療風險，但是，與接受手術相比，他們比較願意接受藥物治療可能帶來的風險。

經過會議討論，最終，CADTH 委員會同意在以下兩項條件成立的情況下，給付 ustekinumab 用於成人克隆氏症的治療。

給付適應症：

- Ustekinumab 給付於，對免疫調節劑、一或多項腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor alpha inhibitors) 等藥品反應不佳、沒有反應或無法耐受的中等度活動性克隆氏症成年病人，或者，給付用於對類固醇類

⁹ Ustekinumab is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response, loss of response to, or were intolerant to either immunomodulators or one or more tumor necrosis factor-alpha antagonists, or have had an inadequate response to, intolerance of or demonstrated dependence on corticosteroids. Ustekinumab is also indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis, taken alone or in combination with methotrexate; and, adults patients with chronic moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy.[6]

¹⁰ Remsima 為 Remicade 的生物相似性藥品(biosimilars)。

¹¹ 意見源自與病人或照護者的直接對談、問卷、已發表文獻等。

藥品反應不佳、無法耐受或出現依賴性的中重度活動性克隆氏症成年病人。

臨床條件 (clinical criteria)：

- 如果病人在第八週的誘導治療評估結果，無法達到有臨床反應 (clinical response) 的標準¹²，則不應繼續使用。

其他條件 (conditions)：

- Ustekinumab 的療程花費，不應較已給付之其他生物製劑藥品中，最低費用之藥品為高。
- 接受 ustekinumab 治療的病人，應由有克隆氏症診斷和治療經驗的醫師處方。

(2) 澳洲 PBAC[7, 14-17]

2019年3月21日，在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑，鍵入關鍵字“ustekinumab”，共搜尋到五份與本案藥品相關之給付審議報告。內容分別為2009年至2015年四次[14-17]會議，討論「45mg/0.5mL 皮下注射劑型是否給付用於乾癬與乾癬性關節炎治療」，以及2017年3月份會議[7]，討論是否給付「先後給予130mg/26 mL 靜脈注射液與45mg/0.5mL 或90mg/mL 皮下注射劑¹³，用於中重度克隆氏症治療」。

本案廠商向PBAC提出ustekinumab用於克隆氏症治療的送審資料之時，澳洲藥物管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)仍針對該項適應症進行上市許可審核中。直至2017年2月間，始核准其用於「中重度克隆氏症」治療。PBAC審議當時，澳洲已給付adalimumab、infliximab與vedolizumab等生物製劑用於同一適應症者。

基於委員會已先行決議給付ustekinumab用於克隆氏症治療，所以，審議之時參考的資料為廠商的送審資料，內容包含三項安慰劑對照、隨機分派第三期臨床試驗(UNIT-1、UNIT-2 & IM-UNITI)、三項間接比較結果、預算影響分析結果、病人代表團體的意見等。

¹² 根據納入審議的臨床試驗內容，治療有臨床反應的標準為：(1)克隆氏症活動性指標(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)分數自基礎值下降大於等於100分，或者，(2)病人CDAI基礎值在220~248分之間者(≥220 to ≤248)，接受治療後，其CDAI分數應小於150分。

¹³ 亦即，誘導治療階段使用130mg/26 mL 靜脈注射液，維持治療階段則使用45mg/0.5mL 或90mg/mL 皮下注射劑接續完成整個療程。

針對三項間接比較的結果¹⁴，基於納入各項藥品的不同試驗間異質性明顯¹⁵，委員會認為應謹慎解讀並總結認為，廠商宣稱「ustekinumab 用於重度克隆氏症治療的表現不劣於(non-inferior)其他已給付生物製劑」的論述是合理的。

經過會議討論，最終，PBAC 委員會基於最小成本法¹⁶，同意 ustekinumab 用於「重度」克隆氏症成年病人的治療。相關給付條件之細目繁多，包含初次使用、持續使用、不同生物製劑間更換使用等，請參閱附錄二。

給付條件內容值得注意之處，除了 PBAC 委員會僅給付用於「重度」克隆氏症病人之外，每位病人在維持治療期間，最多僅給付兩劑 45mg ustekinumab¹⁷，且需要事先申請。再者，ustekinumab 與其他生物製劑(如 adalimumab、infliximab 與 vedolizumab 等)的給付規定原則上相同。

(3) 英國 NICE[1]

2019 年 3 月 21 日，在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“ustekinumab”，共得到 32 筆資料。其中，與本案相關者為 2017 年 7 月間公告的醫療科技評估報告 (TA456[1])。

在英國，ustekinumab 被核准用於中重度克隆氏症¹⁸。

委員會開會審議的資料包含廠商送審資料，以及實證資料審閱小組(evidence review group, ERG)的評值意見。此外，委員會亦考量疾病自然史、病人專家意見以及臨床專家意見。

首先，根據病人專家與臨床專家意見，委員會瞭解到，克隆氏症對於病人日常生活帶來的不便，以及不確定疾病何時再度復發的焦慮。兩位曾經接受過 ustekinumab 治療者陳述他們的生活品質變化顯著。其中一位讓他感覺“又變回原本美好的正常生活(wonderfully normal again)”，另一位則讓她得以結婚成家。

委員會認為，根據三項隨機分派第三期臨床試驗結果，與安慰劑相比，ustekinumab 無論在「誘導治療」的評估抑或是「維持治療」的評估，都有較佳的表現，惟缺乏更長期的效益數據。

¹⁴ 報告中未呈現委員會對於三項臨床試驗的評論。

¹⁵ 包括受試者先前曾經接受過的治療、治療後的反應狀況、療效評估時間點/評估標準、受試者進入維持治療的時間點、樣本數小等問題。

¹⁶ 與 infliximab 相比。

¹⁷ 如果基於病人體重因素需要施予更多劑量，則 PBAC 同意給付最多四劑 130mg ustekinumab，用於誘導治療階段。

¹⁸ 核准適應症為“for treating adult patients with moderately to severely active Crohn’s disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF-alpha inhibitor or have medical contraindications to such therapies: (1)Patients who have not shown adequate response at 8 weeks after the first subcutaneous dose may receive a second subcutaneous dose at this time. (2)Patients who lose response on dosing every 12 weeks may benefit from an increase in dosing frequency to every 8 weeks. (3) Patients may subsequently be dosed every 8 weeks or every 12 weeks according to clinical judgment.[1]

在間接比較部分，雖然，廠商基於納入不同藥品之不同試驗間存在之異質性，分別選用不同的方法學分析「誘導治療」期與「維持治療」期的相對療效結果。但是，仍有若干問題可能干擾分析結果。所以，委員會贊同廠商與實證資料審閱小組對於間接比較數據持謹慎解讀的態度。

最終，委員會同意給付 ustekinumab 用於中重度克隆氏症治療，給付範圍同適應症。惟不同生物製劑間的選擇，應視病人的病況並與臨床醫師討論後決定。如果有超過一項藥品可以選擇時，需選擇價格最低者優先使用。建議的使用方法為，在誘導治療期間，給予一劑 ustekinumab 靜脈輸注，並於第八週開始維持治療(90mg ustekinumab 皮下注射)，之後每 12 週注射一次。

Ustekinumab 治療失敗(包括需要手術)或治療 12 個月時即停止給付¹⁹，並給予評估接續治療是否合宜²⁰(clinically appropriate)。Ustekinumab 90mg 與 130mg 的收載價格皆為 2147 英鎊，惟廠商與 NHS 間訂有價格協議²¹。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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：克隆氏症成年病人 排除條件：克隆氏症孩童病人
Intervention	ustekinumab (靜脈注射液) ²²
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1) 系統性文獻回顧/統合分析文獻

¹⁹ 「治療失敗」或「治療 12 個月」兩項條件任一項先發生時即停藥。

²⁰ NICE 建議是否繼續使用 ustekinumab 的評估標準與 infliximab 及 adalimumab 的建議相同。根據 infliximab 與 adalimumab 的給付建議，僅在有清楚的證據顯示病人病況仍屬於活動性階段(ongoing active disease)，始得准予繼續接受治療。疾病是否仍屬於活動性階段係經由臨床症狀、生物標記(biological markers)以及調查(investigation)的結果判定，在情況需要時，應包含內視鏡檢查。若病人停藥後再復發者，亦得有再次開始治療的選擇權。

²¹ A confidential pricing arrangement has been agreed with the Commercial Medicines Unit.

²² 基於查驗中心研究員執行本報告的時限為 32 個工作日，屬於本案討論範圍之皮下注射劑相關療效文獻，除樞紐試驗(IM-UNITI study)外，並未被納入彙整。

(2) 臨床試驗類文獻

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 3 月 29 日，以 (ustekinumab)、(Crohn's disease) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(3) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2019 年 3 月 29 日，在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字 “ustekinumab” 與 “Crohn's disease” 後，共得到 101 筆資料，包含 2 筆 Cochrane Reviews、1 筆 Cochrane Protocols，以及 98 筆臨床試驗類(trials)文獻²³。

B. PubMed

2019 年 3 月 29 日，在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字 “ustekinumab” 與 “Crohn's disease” 後，共得到 242 筆資料。如果設定研究對象為人類、以英文發表的文獻，則可以獲得 134 筆資料。其中，有 91 筆資料係 2015 年 1 月 1 號之後發表者²⁴，包含 5 筆系統性文獻回顧/統合分析類文獻。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 4 篇[18-21]臨床試驗類文獻以及 2 篇[3, 22]系統性文獻回顧研究被納入彙整。所排除者，包含劑型不同的研究、用於其他疾病(如紅斑狼瘡)治療、用於兒童病患治療、觀察服用 ustekinumab 病人在接受手術後的表現、藥物動力學研究等，不屬於本案研究主題的文獻。

C. EMBASE

2019 年 3 月 29 日，在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字 “ustekinumab” 與 “Crohn's disease” 後，共得到 1110 筆資料。如果進一步設定研究對象為人類、以英文發表、2015 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 29 日間發表之文獻，共包含 57 筆系統性文獻回顧/統合分析類文獻，以及 87 筆臨床試驗類文獻。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 5 篇[2, 4, 5, 23, 24]系統性文獻回顧/統合分析類文獻以及 3 篇[25-27]臨床試驗類研究被納入進一步彙整。所排除者包括與 PubMed 搜尋結果重複者、劑型不同的研究、用於兒童病患治療、治療指引、藥物簡介、成本效益研究等，不屬於本案研究主題的文獻。

²³ 基於本中心使用 Cochrane Library 權限申請問題，研究員在執行本報告時限內，僅得以進行初步之文獻搜尋，無法順利進一步查閱各篇文獻的相關內容。所以，本報告療效部分之電子資料庫文獻搜尋與彙整步驟，將不涵蓋 Cochrane Library 網頁之結果，特此說明。

²⁴ 基於本案主要研究方向為 ustekinumab 靜脈注射液用於克隆氏症治療，而此項適應症在美國與歐盟地區的審查核准日皆在 2016 年 9 月間，所以，文獻搜尋限制在「研究發表日期」上，進一步設定 2015 年元月 1 號之後發表者。

(4) 電子資料庫搜尋總結

針對「ustekinumab 用於成年克隆氏症病人治療」此一研究主題，我們在 PubMed 與 Embase 兩大電子資料庫，以“ustekinumab”與“Crohn’s disease”做為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 29 日間之文獻，共獲得 235 筆資料。其中，包含 62 筆系統性文獻回顧/統合分析類文獻以及 173 筆臨床試驗類文獻。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 7 篇臨床試驗與 7 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻與本案研究主題相關。除此之外，尚有 18 篇[28-45]發表於 2016~2018 年間的研討會摘要，將重點陳述於後。

基於此次系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及圍限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

總結摘要

A. 臨床試驗類文獻

(a) 主要臨床試驗

Ustekinumab (UST)用於成年克隆氏症病人治療的主要臨床試驗有 5 項，包含兩項第二期臨床試驗以及三項第三期臨床試驗。

兩項第二期臨床試驗結果係由 Sandborn 等人，分別於 2008 年(phase II a)與 2012 年(phase II b, CERTIFI study)在期刊發表。UNITI-1、UNITI-2 和 IM-UNITI 等三項第三期臨床試驗結果，則由 Feagan 等人於 2016 年在期刊發表。這些試驗的重點內容如表 3 所示。之後，在歐美多項研討會，亦陸續有各類事後分析數據報告。

兩項第二期臨床試驗結果呈現出，做為誘導期治療，靜脈注射(intravenous, IV) UST(130mg 或 6mg/kg)用於先前腫瘤壞死因子抑制劑(TNF inhibitors)治療失敗之成年克隆氏症病人的療效佳，但是，在維持期的療效不理想；相反地，皮下注射(subcutaneous, SC) UST 則在維持期表現佳，療效持續至試驗第 22 週。據此，廠商進行三項第三期臨床試驗，包含兩項為期八週的誘導期試驗(UNITI-1 & UNITI-2 study)以及一項為期 44 週的維持期試驗(IM-UNITI study)，進一步確認 UST 用於克隆氏症治療的療效與安全性表現。

共納入 1369 人的 UNITI-1 與 UNITI-2 試驗在全球 23 個國家進行、納入 397 人的 IM-UNITI 試驗在全球 27 個國家進行。這三項試驗皆為隨機分派、安慰劑(placebo, PBO)對照研究，差異之處主要在於收納之病人特質。UNITI-1 與 UNITI-2

試驗受試者的差異主要在於，UNITI-1 試驗的受試者必須是先前腫瘤壞死因子抑制劑²⁵治療失敗者，或者，無法耐受其副作用者；而 UNITI-2 試驗的受試者則為曾接受過類固醇或免疫抑制劑治療，但是治療無效或無法耐受副作用者，如果先前接受過腫瘤壞死因子抑制劑治療，則必須不屬於治療失敗或無法耐受副作用者。順利完成 UNITI-1 & 2 試驗，而且對 UST 治療有反應者可以進入 IM-UNITI 試驗。所有受試者皆可以合併其他藥物同時使用。

總結試驗結果我們瞭解到，做為誘導期療法，兩項試驗的兩個 UST 劑量組在試驗第 6 週的病人臨床反應(clinical response)與緩解(clinical remission)比例，皆具統計顯著較安慰劑組為高；至試驗第 44 週的維持期表現，UST 的兩個治療頻率組皆具統計顯著較安慰劑組表現為佳。不良事件的分析，則顯示各組表現相近。上述各項數據重點摘要於表 3。

(b) 其他臨床試驗或研究

■ 健康相關生活品質的評估[21]

基於廠商支持，Sands 等人於 2016 年在期刊發表的研究[21]，分析三項²⁶第三期臨床試驗受試者，在試驗第 0、8、20、44 週時，填寫疾病特异性之 IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)問卷與一般生活品質問卷 SF-36(36-item Short Form Health Survey)的結果。

總結分析結果顯示，兩項誘導期試驗在第 8 週時，兩個 UST 劑量組的受試者皆表現出具臨床意義之 IBDQ 分數進步，一般生活品質評估部分也有類似的結果。至維持期第 44 週時，UST 組先前改善之各項生活品質評估數據皆持續。

■ 以內視鏡評估疾病緩解的分析[46]

基於廠商支持，Rutgeerts 等人於 2018 年在期刊發表的研究[46]，分析三項第三期臨床試驗的 334 位受試者，在誘導期之試驗第 8 週與維持期試驗第 44 週，由獨立之內視鏡結果判讀者統一評讀大腸鏡檢查結果。

總結研究結果顯示，經由克隆氏症活動程度之內視鏡評估(Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease)分析，比較兩項誘導期試驗基礎值與第 8 週時的數據，兩個 UST 劑量組受試者的表現皆較安慰劑組為佳(具統計顯著差異)，即疾病活動程度有較大幅的降低。UST 組受試者在維持期的表現雖然仍較安慰劑組為佳，但是未達統計顯著差異。

²⁵ 如 adalimumab 或 infliximab 等藥品。

²⁶ 係指 UNITI-1、UNITI-2 與 IM-UNITI 試驗。

■ 長期療效與安全性評估[47]

基於廠商支持，Sandborn 等人於 2018 年在期刊發表的研究[47]，分析 IM-UNITI 試驗後續延伸至 96 週時，受試者的療效與安全性表現情形。

IM-UNITI 試驗包含兩個部分，其一是順利完成 8 週 UNITI-1 與 UNITI-2 試驗且對治療有反應²⁷的受試者；其二，則是在 UNITI-1 與 UNITI-2 試驗中，未順利完成 8 週試驗或者療效未達標者，將以非隨機分派的方式納入 IM-UNITI 試驗²⁸。順利完成 44 週 IM-UNITI 試驗者，可以進入延伸試驗階段，繼續接受先前的藥物劑量²⁹。療效指標於試驗第 92 週進行評估，安全性指標則每 4 週收集一次至到第 96 週。

共有 718 位受試者進入延伸試驗階段，其中，包含 298 位屬於隨機分派組的受試者。87%的受試者順利完成 96 週的延伸試驗。

總結來說，在療效部分，我們可以看到有超過 65%接受 ustekinumab 治療的受試者，其臨床緩解的情況由試驗第 44 週延續至第 92 週，如表 2 所示；在安全性部分，ustekinumab 組與安慰劑組的表現相近³⁰；健康相關之生活品質評估結果³¹則顯示，在試驗第 92 週時，有超過 7 成的 ustekinumab 組受試者，其 IBDQ 分數至少改善 16 分。

表 2、IM-UNITI 試驗第 92 週之延伸試驗數據彙整表[47]

指標	IM-UNITI 延伸試驗(W92)				
	隨機分派組			所有受試者	
	持續 SC UST 90mg q12w	持續 SC UST 90mg q8w	劑量調整過 的受試者*	持續 SC UST 90mg q12w	持續 SC UST 90mg q8w
人數	84 人	82 人	71 人	213 人	354 人
臨床緩解比例 (W44 時的比率)	72.6%	74.4%	53.5%	64.3% (68.5%)	64.4% (68.9%)
臨床反應比例 (W44 時的比率)	83.3%	80.5%	67.6%	79.3% (86.9%)	75.7% (89.0%)

*在試驗第 8-32 週間，未達治療有反應之標準者，可以改為每 8 週 SC 90 mg ustekinumab 一次。

²⁷ 治療有反應的定應為接受靜脈注射 ustekinumab 後，在試驗第 8 週時，Crohn's Disease Activity Index (CDAI)大於等於 100 分，或者，受試者處於病情緩解階段。

²⁸ 在兩項試驗中接受安慰劑的受試者，如果對治療有反應，則在 IM-UNITI 試驗時，接續接受安慰劑治療，如果對治療沒有反應，則在第 0 週時給予靜脈注射 130mg ustekinumab，如果第 8 週評估時有療效，則每 12 週給予皮下注射 ustekinumab 一次；兩項試驗中接受靜脈注射 ustekinumab 沒有療效者，則在 IM-UNITI 試驗第 0 週時，給予皮下注射 ustekinumab 90mg，如果第 8 週評估時有療效，則每 8 週給予皮下注射 ustekinumab 一次。

²⁹ 在延伸試驗階段，所有受試者的藥物劑量皆不可以調整。

³⁰ 在追蹤 115.4 個安慰劑組病人年、536.8 個 ustekinumab 組病人年後，(ustekinumab 組 vs.安慰劑組)的各類不良事件比較結果：(1)所有不良事件數(401.27 vs. 371.84)；(2)嚴重不良事件數(24.27 vs. 19.56)；(3)嚴重感染(5.20 vs. 3.73)。

³¹ 根據疾病特异性之 IBDQ 問卷與一般生活品質問卷 SF-36 的分析結果。

表 3、Ustekinumab 用於成年克隆氏症病人治療的主要臨床試驗資料彙整表[18-20]

試驗名稱	試驗設計	試驗方法	療效指標/受試者人數	試驗結果				
				療效		不良事件		
Sandborn 等人 (2008) [18]	第 II a 期、平行分組、交叉設計(cross over)、雙盲、誘導期試驗。針對成年中重度克隆氏症病人 (CDAI 220~450 分)。	Population 1 : (觀察 UST vs. PBO) (1) SC PBO W0~3 → SC UST 90mg W8~11 (2) SC UST 90mg W0~3 → SC PBO W8~11 (3) IV PBO W0 → IV UST 4.5mg/kg W8 (4) IV UST 4.5mg/kg W0 → IV PBO W8 Population 2 : (觀察 IV vs. SC) SC UST 90mg W0~3 vs. IV UST 4.5mg/kg W0	(主要指標) 試驗第 8 週臨床反應比例 (次要指標) 試驗第 8 週臨床緩解比例 共納入 104 位受試者。	試驗第 8 週臨床反應比例		AEs (Population 1)		
				Population 1 : 49% vs. 40% (UST vs PBO)	SC UST 90mg	68.0%	PBO 78.8%	
				Population 2 : 54% vs. 43% (IV vs. SC)	IV UST 4.5mg/kg	74.1%		
				試驗第 8 週臨床緩解比例		SAEs (Population 1)		
Population 1 : 26% vs. 17% (UST vs PBO)	SC UST 90mg	0.0%	PBO 5.8%					
Population 2 : 31% vs. 21% (IV vs. SC)	IV UST 4.5mg/kg	7.4%						
CERTIFI 試驗 (2012) [19]	第 II b 期、平行分組、雙盲、多國多中心臨床試驗。前 8 週為誘導期，對象為 anti-TNF 藥品治療無效之中重度克隆氏症病人。接受 UST 治療有效者，得以進入 28 週之維持期試驗。	誘導期(W0~8) : IV UST 1,3,6mg/kg vs. PBO 維持期(W8~36) : SC UST 90mg vs. PBO at W8 & 16 第 8 週同屬誘導及維持期。 誘導期接受 PBO 且有療效的病人，在第 8 及 16 週接受 SC PBO；如果誘導期 PBO 無效，則在第 8 週接受 SC UST(270mg)、第 16 週 SC UST 90mg。	(主要指標) 試驗第 6 週的臨床反應比例 (次要指標) 試驗第 22 週的臨床反應比例 試驗第 22 週臨床緩解比例 共納入 526 位受試者。	誘導期(第 6 週)臨床反應比例/緩解比例		AEs		
				IV UST 1mg/kg 36.6%/16.0%	PBO 23.5% / 10.6%	IV UST 1mg/kg	68.5%	PBO 71.2%
				3mg/kg 34.1%/15.9%		3mg/kg	66.2%	
				6mg/kg 39.7%/12.2%		6mg/kg	61.1%	
維持期(第 22 週)臨床反應比例/緩解比例		SAEs						
SC UST 90mg 69.4%/ 41.7%	PBO 42.5% / 27.4%	IV UST 1mg/kg	4.6%	PBO 8.3%				
		3mg/kg	6.0%					
		6mg/kg	6.9%					
SC UST 90mg		12.5%	PBO 16.4%					
UNITI-1 試驗 (2016) [20]	第 III 期、平行分組、雙盲、多國多中心、為期 8 週之誘導期試驗。對象為成年中重度克隆氏症病人 (CDAI 220~450 分)，而且，曾接受過 1 或多項腫瘤壞死因子抑制劑，無論初次治療即無效、療效無法維持或無法耐受副作用者。	at W0 (single IV) (1) IV UST 130mg (2) IV UST 6mg/kg 體重≤55kg → IV UST 260mg 55kg<體重≤85kg → IV UST 390mg 體重>85kg → IV UST 520mg (3) PBO	(主要指標) 試驗第 6 週的臨床反應比例 (次要指標) 試驗第 8 週的臨床反應比例 試驗第 8 週的臨床緩解比例 共納入 741 位受試者。	第 6 週臨床反應比例		AEs		
				IV UST 130mg 34.3%	PBO 21.5%	IV UST 130mg	64.6%	PBO 64.9%
				IV UST 6mg/kg 33.7%		IV UST 6mg/kg	65.9%	
				第 8 週臨床反應比例/緩解比例		SAEs		
IV UST 130mg 33.5%/15.9%	PBO 20.2%/7.3%	IV UST 130mg	4.9%	PBO 6.1%				
IV UST 6mg/kg 37.8%/20.9%		IV UST 6mg/kg	7.2%					
UNITI-2 試驗 (2016) [20]	第 III 期臨床試驗。與 UNITI-1 試驗不同之處在於病人為曾經接受過類固醇或免疫抑制劑但治療無效或無法耐受者。曾接受過 1 或多項 TNF 抑制劑，且有療效者亦可進入。	同上	同上 共納入 628 位受試者。	第 6 週臨床反應比例		AEs		
				IV UST 130mg 51.7%	PBO 28.7%	IV UST 130mg	50.5%	PBO 54.3%
				IV UST 6mg/kg 55.5%		IV UST 6mg/kg	55.6%	
				第 8 週臨床反應比例/緩解比例		SAEs		
IV UST 130mg 47.4%/30.6%	PBO 32.1%/19.6%	IV UST 130mg	4.7%	PBO 5.8%				
IV UST 6mg/kg 57.9%/40.2%		IV UST 6mg/kg	2.9%					
IM-UNITI 試驗 (2016) [20]	第 III 期、為期 44 週之維持期試驗。順利完成 UNITI-1 & 2 試驗，而且對 UST 治療有反應者可以進入本試驗。	at W8~40(W8~32 失去療效可轉至較高劑量組) (1) SC UST 90mg q8w (2) SC UST 90mg q12w (無效轉至(1)) (3) PBO (無效轉至(1))	(主要指標) 試驗第 44 週的臨床緩解比例 (次要指標) 試驗第 44 週的臨床反應比例 共納入 397 位受試者。	第 44 週的臨床緩解比例		AEs		
				SC UST 90mg q8w 53.1%	PBO 35.9%	SC UST 90mg q8w	81.7%	PBO 83.5%
				SC UST 90mg q12w 48.8%		SC UST 90mg q12w	80.3%	
				第 44 週的臨床反應比例		SAEs		
SC UST 90mg q8w 59.4%	PBO 44.3%	SC UST 90mg q8w	9.9%	PBO 15.0%				
SC UST 90mg q12w 58.1%		SC UST 90mg q12w	12.1%					

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

■ 真實世界使用經驗(real world experience)[48-54]

囿限於本報告的執行時間有限，無法全面詳細搜尋目前已發表、臨床實際使用 ustekinumab 治療克隆氏症的文獻。但是，在電子資料庫文獻搜尋過程中，經由五篇討論 ustekinumab 治療克隆氏症或者其臨床治療地位的文獻，有 7 篇[48-54]在 2014 年至 2017 年間發表的真實世界使用結果研究。

這些研究觀察的病人數在 38 人至 167 人之間，治療模式與 UNITI-1、UNITI-2 或 IM-UNITI 試驗不盡相同³²，數據分析時間點亦有 12、26 及 52 週等幾類。

總結來說，在第 52 週的觀察結果，大致有 6 成左右的病人對治療仍有反應³³。

■ 生物相似性藥品(biosimilars)的研究[25, 55]

基於不同國家在生物相似性藥品的上市許可標準不盡相同，所以，此類藥品在藥品費用方面的優勢雖然顯而易見，但是，生物相等性(bioequivalence)不一定完全等同於療效相同(therapeutic equivalence)，仍需要借助上市後的研究驗證。

據此，本報告在此次電子資料庫文獻搜尋過程中，發現一篇由 Olteanu 等人於 2017 年發表的研究[25]，系統性搜尋各項生物相似性藥品已發表的文獻。作者在 PubMed 與 ClinicalTrial.gov 等 5 項臨床試驗註冊平台，搜尋 adalimumab、etanercept、infliximab 及 ustekinumab 等 4 項藥品之生物相似性藥品研究，沒有語言篩選限制。

文獻搜尋結果顯示，沒有隨機分派試驗探討用於克隆氏症的生物相似性藥品；正在計畫或進行的臨床試驗中，僅 infliximab 的兩項臨床試驗(NCT02452151 與 NCT02148640)涵蓋克隆氏症病人。

經本中心進一步查證，後者已在 2017 年由 Jørgensen 等人[55]於 *Lancet* 期刊發表試驗(NOR-SWITCH study)結果，驗證受試者由 infliximab 原廠藥轉換至 CT-P13 生物相似性藥品治療的成效，不劣於(non-inferiority)接續使用原廠藥的成效。惟本試驗納入的 482 位受試者中，包含克隆氏

³² 除了三項研究完全按照臨床試驗的治療模式進行之外，其餘或者在誘導期先給予皮下注射 ustekinumab 90mg 二至三次，或者先給予一次皮下注射 ustekinumab 270mg、再給予兩次 ustekinumab 180mg 皮下注射之外，維持期亦有間隔 6、8、12 週等三種模式。

³³ 疾病緩解比例各研究結果差異較大，故而，此處未予以呈現。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

症(32%)、潰瘍性結腸炎(19%)、脊椎關節炎(19%)、類風溼性關節炎(16%)、乾癬性關節炎(6%)、慢性斑塊性乾癬(7%)等疾病的病人，所以，整體之不劣性結果尚不足以(not powered)證明，infliximab 之生物相似性藥品用在各項疾病亦有與原廠藥等同療效之不劣性結果。

B. 系統性文獻回顧類研究

納入的 7 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻發表於 2016 至 2019 年間，包括一篇 Cochrane Review。研究主題涵蓋兩個面向，其一是 ustekinumab 用於克隆氏症治療的分析，其二是生物製劑用於中重度克隆氏症治療的分析。

(a) ustekinumab 用於克隆氏症治療的分析[22-24]

共有三篇非廠商支持的文獻，針對 ustekinumab 在克隆氏症的治療進行分析。這些研究使用的搜尋引擎皆包括 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫。

其中兩篇[22, 24]搜尋的研究發表時間皆為 2016 年底，惟納入彙整的研究卻不盡相同。一篇納入 CERTIFI 與 UNITI-1 試驗，一篇則納入 UNITI-1 與 UNITI-2 試驗。總結來說，高品質實證資料顯示，ustekinumab 做為中重度克隆氏症病人誘導期和維持期的治療藥物，與安慰劑相比，有顯著較佳的臨床反應和緩解表現。

另一篇[23]間接比較 ustekinumab 與 vedolizumab 的研究，則在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，搜尋 2017 年 4 月 30 日之前發表的隨機分派試驗文獻。共有 5 篇研究被納入，分析包含受試者在誘導期與維持期的表現。總結來說，兩項藥品在療效與安全性的表現皆不具統計顯著差異。

(b) 生物製劑用於中重度克隆氏症治療的分析[2-5]

共有 4 篇文獻針對生物製劑用於中重度克隆氏症的治療進行網絡統合分析。這些研究使用的搜尋引擎皆包括 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫。

其中有 3 篇[2-4]非廠商支持、發表於 2016 及 2018 年的文獻，分別針對 adalimumab、certolizumab pegol、infliximab、natalizumab、ustekinumab、vedolizumab 等藥品在克隆氏症誘導期或維持期的使用，進行一般的網絡統合分析。共同比較品為安慰劑。部分研究有進行品質評估步驟。總結來說，各篇文獻納入比較的藥品不盡相同，各項藥品被納入的臨床試驗亦不

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

盡相同。惟在療效與安全性部分的比較，或者不分軒輊，或者各有優劣，無方向一致的結論可以援引。

另一篇[5]由廠商支持、在 2019 年發表的文獻，則以 treatment sequence network-meta analysis 方法，解決一般網絡統合分析未考慮之各試驗間異質性的問題，特別是，誘導期治療結果對於後續治療成效的影響、安慰劑組反應率高低的影響等問題。

作者在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，搜尋 1997 至 2015 年間以英文發表、探討各項生物製劑治療中重度克隆氏症的隨機分派試驗研究。此外，亦於 ClinicalTrial.gov 搜尋尚未發表的試驗數據。

總結來說，共納入 13 篇隨機分派試驗研究進行分析。在臨床反應此一指標，ustekinumab 90mg q8w 具統計顯著較安慰劑或 vedolizumab 300mg q4/8w 為佳。在臨床緩解比例部分，ustekinumab 90mg q8w 具統計顯著較安慰劑或 vedolizumab 300mg q8w 為佳。惟基於本研究所使用的方法尚屬新穎，解讀上述結果時仍應謹慎。

C. 研討會摘要

本次電子資料庫文獻過程中，共篩選出 18 篇研討會摘要與本案研究主題相關。內容涉及「UNITI-1、UNITI-2、IM-UNITI 等試驗的事先規劃與事後分析³⁴」，以及「臨床實際使用結果分析」等多個面向。

雖然這些研究尚未正式在經同儕審核之期刊發表，實證等級較低，但是，從研究主題與結果中，我們仍然得以一窺 ustekinumab 用於克隆氏症治療的最新研究方向和可能的結果。此處，我們重點陳述 4 篇發表於 2017 至 2018 年間的研討會摘要，以瞭解臨床實際使用的結果。

這 4 篇[34, 35, 39]摘要包含 3 項克隆氏症病人數據資料庫分析，分別為荷蘭、愛爾蘭與美國病人的研究。彙整結果如下：

- (a) 一項荷蘭的全國性登錄系統，自 2016 年 11 月開始，收集接受 ustekinumab 治療的病人數據，以觀察臨床實際使用情況[34, 35]。

³⁴ 研究主題有「所有納入受試者的數據分析」、「針對受試者靜脈注射後一週的症狀改善情況進行分析」、「受試者是否合併使用類固醇或其他免疫抑制劑對於 ustekinumab 的安全性表現影響分析」、「臨床實際使用情況分析」、「IM-UNITI 試驗的 3 年長期追蹤結果」、「需要被治療的病人數(Number needed to treat, NNT)分析」、「降低病人手術與住院相關費用支出」、「病人滿意度分析」、「與其他生物製劑的間接比較分析」、「皮下注射 ustekinumab 的暴露反應關係(exposure-response relationship)」、「維持期間未使用類固醇藥品對 ustekinumab 的療效的影響」、「IM-UNITI 試驗受試者調整 ustekinumab 劑量的療效與安全性評估」、「不同治療有反應(clinical response)標準對於 ustekinumab 療效的影響分析」等。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

納入分析的 125 位病人平均年齡 40.2 ± 13.4 歲，82 位為女性、平均患病時間(14.1 ± 9.9)年。54% 的病人曾接受過手術治療、99.2% 曾接受過至少一項生物製劑治療，將近五成病人曾使用過 vedolizumab。追蹤時間(中位數)17.1 週。

總結來說，45% 病人在 ustekinumab 治療 12 週後達到臨床緩解狀態。有兩例嚴重不良事件出現並停止治療，有四例嚴重感染需住院治療。以傾向分數配對(P propensity Score Matching)比較 172 位接受 vedolizumab 治療病人的結果顯示，追蹤 24 週後，兩項藥品在臨床緩解比例與不良事件發生率表現相近，病人毋須同時服用類固醇藥品的比例高(UST 57.9% vs. VDZ 46.2% ; $P=0.44$)。

- (b) 一項針對愛爾蘭 5 家臨床醫院在 2011 至 2016 年間，克隆氏症病人使用 ustekinumab 的回溯性分析顯示，在納入分析的 54 位病人中，近六成先前曾接受過手術治療、近三成接受過超過一次手術，35% 病人已接受過三項腫瘤壞死因子抑制劑治療失敗。病人的誘導期治療方案不盡相同³⁵，近三成病人同時接受類固醇或免疫抑制劑治療，部分病人劑量有調整。治療完成後的追蹤時間(中位數)17.4 個月。

總結研究結果，針對藥物治療復發的病人，接受 ustekinumab 治療後，有超過一半的病人的療效持續至 12 個月。超過七成的病人在收集數據時，仍持續服藥中。分析結果同時顯示，誘導期給予 ustekinumab 皮下注射亦為另一種選擇。

- (c) 一項針對美國單一臨床醫院使用 ustekinumab 治療的回溯性研究，分析 96 位曾接受過腫瘤壞死抑制劑治療病人數據³⁶。

試驗結果顯示，近七成病人的內視鏡檢驗呈現出病況改善的結果，而且 25% 病人屬臨床緩解狀態。其中，曾接受過腫瘤壞死因子抑制劑與 vedolizumab 的 18 位病人，近六成病人的內視鏡檢驗呈現出病況改善的結果，而且近兩成病人屬臨床緩解狀態。

3. 建議者提供的資料(療效部分)

廠商針對此次提出的兩項建議「修改目前已給付之 ustekinumab 皮下注射劑型的給付規定，並擴增給付 90mg/mL 品項」，以及「擴增給付 ustekinumab 靜脈注射劑型用於克隆氏症的治療」，共提出兩份送審資料。

³⁵ 累積誘導劑量(中位數)為 225 毫克(範圍 135~270 毫克)。

³⁶ 其中，31 人曾使用過 vedolizumab。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在本報告療效評估主要研究之「擴增給付 ustekinumab 靜脈注射劑型用於克隆氏症的治療」部分，送審資料包含公文一份、建議書一份與 15 項附件。

其中，與療效評估較相關者，為公文第 2~3 頁之論述，涵蓋附件 4-1~4-12、15-1 與 15-2，內容述及三項樞紐試驗、樞紐試驗之 2~3 年長期觀察結果、病人生活品質評估等面向。而與現行健保已給付藥品之相對療效評估較有關者，為公文第 3 頁第(5)點與第(四)點之數行論述。

送審資料中與「療效評估」相關的問題有以下兩點值得注意：

- (1) 針對所納入的實證資料，廠商並未進行系統性文獻搜尋步驟，或者，對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明。我們無法清楚瞭解被納入之文獻，是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持廠商論述。
- (2) 送審資料所引用的療效實證資料中，附件 4.5(改善瘻管效果)、附件 4.7 (IM-UNITI 試驗 3 年觀察結果)、附件 4.8 (降低手術住院風險)、附件 4.10 (病患自評症狀改善)、4.12 (與 adalimumab 和 vedolizumab 的網絡統合分析)等皆屬研討會摘要，解讀相關論述時宜謹慎。

4. 療效評估結論

- (1) 主要醫療科技評估組織之建議

機構	給付規範
加拿大 CADTH	<p>委員會同意在以下兩項條件成立的情況下，給付 ustekinumab 用於成人克隆氏症的治療。</p> <p><u>給付適應症</u>：</p> <p>Ustekinumab 給付於，對免疫調節劑、一或多項腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor alpha inhibitors) 等藥品反應不佳、沒有反應或無法耐受的<u>中重度</u>活動性克隆氏症成年病人，或者，給付於對類固醇類藥品反應不佳、無法耐受或出現依賴性的<u>中重度</u>活動性克隆氏症成年病人。</p> <p><u>臨床條件 (clinical criteria)</u>：</p> <p>如果病人在第八週的誘導治療評估結果，無法達到有臨床反應</p>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

機構	給付規範
	<p>(clinical response) 的標準³⁷，則不應繼續使用。</p> <p><u>其他條件 (conditions)</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab 的療程花費，不應較已給付之其他生物製劑藥品中，最低費用之藥品為高。 • 接受 ustekinumab 治療的病人，應由有克隆氏症診斷和治療經驗的醫師處方。
澳洲 PBAC	<p>PBAC 委員會基於最小成本法³⁸，同意 ustekinumab 用於「重度」克隆氏症成年病人的治療³⁹。相關給付條件之細目繁多，包含初次使用、持續使用、不同生物製劑間更換使用等，請參閱附錄二。</p> <p>給付條件內容中值得注意之處，除了 PBAC 委員會僅給付用於「重度」克隆氏症病人之外，每位病人在維持治療期間，最多僅給付兩劑 45mg ustekinumab⁴⁰且需事先申請。再者，ustekinumab 與其他生物製劑(如 adalimumab、infliximab 與 vedolizumab 等)的給付規定原則上相同。</p>
英國 NICE	<p>委員會同意給付 ustekinumab 用於中重度克隆氏症治療，給付範圍同適應症⁴¹。惟不同生物製劑之間的選擇，應視病人的病況在與臨床醫師討論後決定。如有超過一項藥品可以選擇時，需選擇價格最低者優先使用。</p> <p>建議之使用方法為，在誘導治療期，給予一劑 ustekinumab 靜脈輸注，並於第八週開始維持治療(90mg ustekinumab 皮下注射)，之後每 12 週注射一次。</p>

³⁷ 根據納入審議的臨床試驗內容，治療有臨床反應的標準為：(1)克隆氏症活動性指標(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)分數自基礎值下降大於等於 100 分，或者，(2)病人 CDAI 基礎值在 220~248 分之間者 (≥220 to ≤248)，接受治療後，其 CDAI 分數應小於 150 分。

³⁸ 與 infliximab 相比。

³⁹ 澳洲藥物管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)在 2017 年 2 月間，核准 ustekinumab 用於「中重度克隆氏症 (moderate to severe Crohn's disease)」治療。

⁴⁰ 如果基於病人體重因素需要施予更多劑量，則 PBAC 同意給付最多四劑 130mg ustekinumab，用於誘導治療階段。

⁴¹ 核准適應症為“for treating adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF-alpha inhibitor or have medical contraindications to such therapies: (1)Patients who have not shown adequate response at 8 weeks after the first subcutaneous dose may receive a second subcutaneous dose at this time. (2)Patients who lose response on dosing every 12 weeks may benefit from an increase in dosing frequency to every 8 weeks. (3) Patients may subsequently be dosed every 8 weeks or every 12 weeks according to clinical judgment.[1]

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

機構	給付規範
	Ustekinumab 治療失敗(包括需要手術)或治療 12 個月時即停止給付 ⁴² ，並給予評估接續治療是否合宜 ⁴³ (clinically appropriate)。Ustekinumab 90mg 與 130mg 的收載價格皆為 2147 英鎊，惟廠商與 NHS 間訂有價格協議 ⁴⁴ 。

(2) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

惟加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 的給付審議報告[1-3]中，皆提及病友代表團體提出的意見。

主要陳述克隆氏症對於病人日常生活(包括工作、就學、社交活動、人際關係、家庭生活)帶來的不便，以及不確定疾病何時再度復發的焦慮。目前已給付的生物製劑的治療成效佳，但是，並非每位病人都有如此良好的治療效果，仍需要新的藥物以供選擇。病人們瞭解到新的生物製劑可能會有潛在的治療風險，但是，與接受手術相比，他們比較願意接受藥物治療可能帶來的風險。兩位曾經接受過 ustekinumab 治療者則陳述他們生活品質的變化顯著。其中一位讓他感覺“又變回原本美好的正常生活(wonderfully normal again)”，另一位則讓她得以結婚成家。

(3) 電子資料庫文獻搜尋總結

針對「ustekinumab 用於成年克隆氏症病人治療」此一研究主題，我們在 PubMed 與 Embase 兩大電子資料庫，以“ustekinumab”與“Crohn's disease”做為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 29 日間之文獻，共獲得 235 筆資料。其中，包含 62 筆系統性文獻回顧/統合分析類文獻以及 173 筆臨床試驗類文獻。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 7 篇臨床試驗與 7 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻與本案研究主題相關。

基於此次系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及圍限於執行時間無

⁴² 「治療失敗」或「治療 12 個月」兩項條件任一項先發生時即停藥。

⁴³ NICE 建議是否繼續使用 ustekinumab 的評估標準與 infliximab 及 adalimumab 的建議相同。根據 infliximab 與 adalimumab 的給付建議，僅在有清楚的證據顯示病人病況仍屬於活動性階段(ongoing active disease)，始得准予繼續接受治療。疾病是否仍屬於活動性階段係經由臨床症狀、生物標記(biological markers)以及調查(investigation)的結果判定，在情況需要時，應包含內視鏡檢查。若病人停藥後再復發者，亦得有再次開始治療的選擇權。

⁴⁴ A confidential pricing arrangement has been agreed with the Commercial Medicines Unit.[1]

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

總結摘要

A. 臨床試驗類文獻

(a) 主要臨床試驗

Ustekinumab (UST)用於成年克隆氏症病人治療的主要臨床試驗有 5 項，包含兩項第二期臨床試驗以及三項第三期臨床試驗。

兩項第二期臨床試驗結果係由 Sandborn 等人，分別於 2008 年(phase II a)與 2012 年(phase II b, CERTIFI study)在期刊發表。UNITI-1、UNITI-2 和 IM-UNITI 等三項第三期臨床試驗結果，則由 Feagan 等人於 2016 年在期刊發表。重點內容如表 3 所示。

三項第三期臨床試驗中，包含兩項為期八週之誘導期試驗(UNITI-1 & UNITI-2 study)以及一項為期 44 週之維持期試驗(IM-UNITI study)，進一步確認 UST 用於克隆氏症治療的療效與安全性表現。

共納入 1369 人的 UNITI-1 與 UNITI-2 試驗在全球 23 個國家進行、納入 397 人的 IM-UNITI 試驗全球 27 個國家進行。這三項試驗皆為隨機分派、安慰劑(placebo, PBO)對照之研究，差異之處主要在於收納之病人特質。UNITI-1 與 UNITI-2 試驗受試者的差異主要在於，UNITI-1 試驗的受試者必須是先前腫瘤壞死因子抑制劑治療失敗者，或者，無法耐受其副作用者；而 UNITI-2 試驗的受試者則為曾接受過類固醇或免疫抑制劑治療，但是治療無效或無法耐受副作用者，如果先前接受過腫瘤壞死因子抑制劑治療，則必須不屬於治療失敗或無法耐受副作用者。順利完成 UNITI-1 & 2 試驗，而且對 UST 治療有反應者可以進入 IM-UNITI 試驗。所有受試者皆可以合併其他藥物同時使用。

總結試驗結果我們瞭解到，做為誘導期療法，兩項試驗的兩個 UST 劑量組在試驗第 6 週的病人臨床反應與緩解比例，皆具統計顯著較安慰劑組為高；至試驗第 44 週的維持期表現，UST 的兩個治療頻率組皆具統計顯著較安慰劑組表現為佳。不良事件的分析，則顯示各組表現相近。上述各項數據重點摘要於表 3。

(b) 其他臨床試驗或研究

- 健康相關生活品質的評估[21]

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

基於廠商支持，Sands 等人於 2016 年在期刊發表的研究[21]，分析三項⁴⁵第三期臨床試驗受試者，在試驗第 0、8、20、44 週時，填寫疾病特异性之 IBDQ 問卷與一般生活品質問卷 SF-36 的結果。

總結分析結果顯示，兩項誘導期試驗在第 8 週時，兩個 UST 劑量組的受試者皆表現出具臨床意義之 IBDQ 分數進步，一般生活品質評估部分也有類似的結果。至維持期第 44 週時，UST 組先前改善之各項生活品質評估數據皆持續維持。

■ 以內視鏡評估疾病緩解的分析[46]

基於廠商支持，Rutgeerts 等人於 2018 年在期刊發表的研究[46]，分析三項第三期臨床試驗的 334 位受試者，在試驗誘導期第 8 週與維持期的第 44 週，由獨立之內視鏡結果判讀者統一評讀大腸鏡檢查結果。

總結研究結果顯示，經由克隆氏症活動程度之內視鏡評估，比較兩項誘導期試驗基礎值與第 8 週時的數據，兩個 UST 劑量組受試者的表現皆較安慰劑組為佳(具統計顯著差異)，亦即疾病活動程度有較大幅的降低。UST 組受試者在維持期的表現雖然仍較安慰劑組為佳，但是未達統計顯著差異。

■ 長期療效與安全性評估[47]

基於廠商支持，Sandborn 等人於 2018 年在期刊發表的研究[47]，分析 IM-UNITI 試驗後續延伸至 96 週時，受試者的療效與安全性表現情形。

共有 718 位受試者進入延伸試驗階段，其中，包含 298 位屬於隨機分派組的受試者。87%的受試者順利完成 96 週的延伸試驗。

總結來說，在療效部分，我們可以看到有超過 65%接受 ustekinumab 治療的受試者，其臨床緩解的情況由試驗第 44 週延續至第 92 週；在安全性部分，ustekinumab 組與安慰劑組的表現相近⁴⁶；健康相關之生活品質評估結果⁴⁷則顯示，在試驗第 92 週時，有超過 7 成的 ustekinumab 組受試者，其 IBDQ 分數至少改善 16 分。

■ 真實世界使用經驗(real world experience)[48-54]

⁴⁵ 係指 UNITI-1、UNITI-2 與 IM-UNITI 試驗。

⁴⁶ 在追蹤 115.4 個安慰劑組病人年、536.8 個 ustekinumab 組病人年後，(ustekinumab 組 vs.安慰劑組)的各類不良事件比較結果：(1)所有不良事件數(401.27 vs. 371.84)；(2)嚴重不良事件數(24.27 vs. 19.56)；(3)嚴重感染(5.20 vs. 3.73)。

⁴⁷ 根據疾病特异性之 IBDQ 問卷與一般生活品質問卷 SF-36 的分析結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在電子資料庫文獻搜尋過程中，經由五篇討論 ustekinumab 治療克隆氏症或者其臨床治療地位的文獻，我們瞭解到，有 7 篇[48-54]在 2014 年至 2017 年間發表的真實世界使用結果研究。

這些研究觀察的病人數在 38 人~167 人之間，治療模式與 UNITI-1、UNITI-2 或 IM-UNITI 試驗不盡相同⁴⁸，數據分析時間點亦有 12、26 及 52 週等幾類。

總結來說，在第 52 週的觀察結果，大致有 6 成左右的病人對治療仍有反應⁴⁹。

■ 生物相似性藥品(biosimilars)的研究[25, 55]

一篇由 Olteanu 等人於 2017 年發表的研究[25]，系統性搜尋各項生物相似性藥品已發表的文獻。作者在 PubMed 與 ClinicalTrial.gov 等 5 項臨床試驗註冊平台，搜尋 adalimumab、etanercept、infliximab 及 ustekinumab 等 4 項藥品之生物相似性藥品研究，沒有語言篩選限制。

文獻搜尋結果顯示，沒有隨機分派試驗探討用於克隆氏症的生物相似性藥品；正在計畫或進行的臨床試驗中，僅 infliximab 的兩項臨床試驗(NCT02452151 與 NCT02148640)涵蓋克隆氏症病人。

經本中心進一步查證，後者已在 2017 年由 Jørgensen 等人[55]於 Lancet 期刊發表試驗(NOR-SWITCH study)結果，驗證受試者由 infliximab 原廠藥轉換至 CT-P13 生物相似性藥品治療的成效，不劣於(non-inferiority)接續使用原廠藥的成效。惟本試驗納入的 482 位受試者中，包含克隆氏症(32%)、潰瘍性結腸炎(19%)、脊椎關節炎(19%)、類風溼性關節炎(16%)、乾癬性關節炎(6%)、慢性斑塊性乾癬(7%)等疾病的病人，所以，整體之不劣性結果尚不足以(not powered)證明，生物相似性藥品用在各項疾病亦有等同原廠藥之不劣性結果。

B. 系統性文獻回顧類研究

納入的 7 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻發表於 2016~2019 年間，包括一篇 Cochrane Review。研究主題涵蓋兩個面向，其一是 ustekinumab 用於克隆氏症治療的分析，其二是生物製劑用於中重度克隆氏症治療的分析。

⁴⁸ 除了三項研究完全按照臨床試驗的治療模式進行之外，其餘或者在誘導期先給予皮下注射 ustekinumab 90mg 二至三次，或者先給予一次皮下注射 ustekinumab 270mg、再給予兩次 ustekinumab 180mg 皮下注射之外，維持期亦有間隔 6、8、12 週等三種模式。

⁴⁹ 疾病緩解比例個研究結果差異較大，故而，此處未予以呈現。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(a) ustekinumab 用於克隆氏症治療的分析[22-24]

有兩篇[22, 24]搜尋的研究發表時間皆為 2016 年底，惟納入彙整的研究卻不盡相同。一篇納入 CERTIFI 與 UNITI-1 試驗，一篇則納入 UNITI-1 與 UNITI-2 試驗。總結來說，高品質實證資料顯示，ustekinumab 做為中重度克隆氏症病人誘導期和維持期的治療藥物，與安慰劑相比，有顯著較佳的臨床反應和緩解表現。

另一篇[23]間接比較 ustekinumab 與 vedolizumab 的研究，在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，搜尋 2017 年 4 月 30 日之前發表的隨機分派試驗文獻。共有 5 篇研究被納入，分析包含受試者在誘導期與維持期的表現。總結來說，兩項藥品在療效與安全性的表現皆不具統計顯著差異。

(b) 生物製劑用於中重度克隆氏症治療的分析[2-5]

有 3 篇[2-4]非廠商支持、發表於 2016 及 2018 年的文獻，分別針對 adalimumab、certolizumab pegol、infliximab、natalizumab、ustekinumab、vedolizumab 等藥品在誘導期或維持期的運用，進行一般的網絡統合分析。共同比較品為安慰劑。部分研究有進行品質評估步驟。總結來說，各篇文獻納入比較的藥品不盡相同，各項藥品被納入的臨床試驗亦不盡相同。惟在療效與安全性部分的比較，或者不分軒輊，或者各有優劣，無方向一致的結論可以援引。

另一篇[5]由廠商支持、在 2019 年發表的文獻，則以 treatment sequence network-meta analysis 方法，解決其他網絡統合分析未考慮之各試驗間異質性的問題，特別是，誘導期治療結果對於後續治療成效的影響、安慰劑組反應率高低的影響等問題。

總結來說，共納入 13 篇隨機分派試驗研究進行分析。在臨床反應此一指標，ustekinumab 90mg q8w 具統計顯著較安慰劑或 vedolizumab 300mg q4/8w 為佳。在臨床緩解比例部分，ustekinumab 90mg q8w 具統計顯著較安慰劑或 vedolizumab 300mg q8w 為佳。惟基於本研究所使用的方法尚屬新穎，解讀上述結果時仍應謹慎。

三、經濟評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 3 月公佈一份醫療科技評估報告
PBAC (澳洲)	於 2017 年 3 月公佈一份醫療科技評估報告
NICE (英國)	於 2017 年 7 月公佈一份醫療科技評估報告
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2017 年 6 月公佈一份醫療科技評估報告
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 的搜尋結果。
建議者提供之資料	一篇本品成本效益評估文獻

1. CADTH/pCODR (加拿大) [6]

加拿大 CADTH 藥物專家委員會 (The CADTH Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2017 年 3 月公佈一份醫療科技評估報告，同意收載 ustekinumab (Stelara®，以下簡稱本品) 用於治療「對免疫調節劑或一個或多種腫瘤壞死因子- α 拮抗劑無適當反應、無效或不耐受，或對類固醇治療無適當反應、不耐受或證明對類固醇具依賴性之中度至重度活動性克隆氏症成人患者」，並需滿足下列臨床標準和條件：

- 臨床標準：如果患者在誘導治療 8 週內未達到臨床反應，應停止使用本品。
- 條件如下：
 - (1) 病人使用本品治療的成本不應該超過最便宜生物製劑的藥品計劃成本。
 - (2) 病人需具有克隆氏症診斷和在有治療經驗的專科醫師下接受照護及使用本品治療。

建議收載之理由如下：

- (1) 三個第Ⅲ期，安慰劑對照組、雙盲、隨機對照試驗，研究本品對中度至重度克隆氏症患者誘導治療（UNITI-1 和 UNITI-2）或維持治療（IM-UNITI）的影響。在 UNITI-1 和 UNITI-2 試驗中顯示，接受本品治療的病人在第 8 週時達到臨床緩解的比例高於接受安慰劑治療的患者。此外，在 IM-UNITI 試驗中，使用本品相較於安慰劑和免用皮質類固醇治療，在 44 週達到較高的臨床緩解比例。
- (2) 沒有充份的證據來確定本品和其他生物製劑間在克隆氏症緩解和/或維持治療，是否存在有意義的差異。雖然 CADTH 共同藥物審查（the CADTH Common Drug Review，以下簡稱 CDR）審查三項間接比較，包括本品與治療克隆氏症的其他生物製劑治療的比較。
- (3) 基於 CDR 重新分析去解釋廠商經濟模型的限制，本品相較於常規治療的遞增成本效果比值（the incremental cost-utility ratios，以下簡稱 ICURs）的範圍是每一個經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）為 \$ 115,431 加幣至 \$ 189,403 加幣；與其他生物製劑相比，本品的 ICURs 值為 \$ 870,045 加幣/per QALY，被認為具成本效益。然而，本品與其他生物製劑（包括生物相似性藥品 infliximab）相比的療效是不確定的，限制了對於本品相較於這些藥品具成本效益所作出的結論。

本報告接下來摘錄本品之成本和成本效益分析之要點：廠商提交一份成本效用分析（cost-utility analysis）比較本品相較於 infliximab（原廠和生物相似性藥品）、adalimumab、vedolizumab 和常規治療（包括類固醇或免疫調節劑）用於治療中度至重度活動性克隆氏症。該分析是從加拿大公共支付者觀點，分析期間為 25 年。考慮二個目標族群（僅經常規治療失敗（FCTO）和 TNF 拮抗劑治療失敗的中度至重度活動性克隆氏症患者）和兩者混合的病人群。這模型結構包括用決策樹建構誘導治療期的模型和在剩餘的分析期間對維持治療期以馬可夫結構建構模型。對誘導期和維持期的模型轉換機率是以廠商所提供的間接比較和評估本品的 IM-UNITI 試驗。

CDR 確認廠商經濟模型有以下關鍵的限制：

- 模型轉換機率是以間接比較和 IM-UNITI 試驗為基礎。基於間接比較的限制，沒有關於本品相較於 infliximab、adalimumab 和 vedolizumab 於誘導治療的比較療效確切的結論。
- 廠商用於校正維持期轉換機率的方法具不確定性，但此方法可能對本品較有利。
- 治療效果外推超過研究期間 25 年，無法解釋治療效果預期減弱；偏誤的結果是有利於本品的。
- 基於 CDR 重新分析不同的健康狀態效用值，並評估在模型維持期一年後，

排除了真實世界證據對轉換機率的影響，在「僅接受常規治療失敗的中度至重度活動性克隆氏症之病人群(FCTO)」，本品相較於常規治療的 ICUR 值為 115,474 加幣/per QALY；在「TNF 拮抗劑治療失敗的病人群」，本品的 ICUR 值為 131,297 加幣/per QALY；在混合病人群中，本品的 ICUR 值為 119,058 加幣/per QALY。

在生物製劑間，每 12 週使用本品是最具成本效益的，在「僅接受常規治療失敗的中度至重度活動性克隆氏症之病人群(FCTO)」本品相較於常規治療的 ICUR 值為 \$ 115,474 加幣/per QALY；在其他生物治療，本品在成本效益上也是佔優勢的。在 TNF 拮抗劑治療失敗的病人群，最具成本效益的是生物相似性藥品 infliximab，生物相似性藥品 infliximab 相較於常規治療的 ICUR 值為 90,277 加幣/per QALY，其次是每 12 週使用本品治療相較於生物相似性藥品 infliximab 的 ICUR 值為 \$ 228,571 加幣/per QALY。考慮本品與其生物製劑療效比較的不確定性，在解讀這些結果應謹慎。

2. PBAC (澳洲) [7]

澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2017 年 3 月公佈一份醫療科技評估。廠商提交一份最低成本分析。adalimumab (以下簡稱 ADA) 和 Vedolizumab (以下簡稱 VDZ) 在克隆氏症有特別定價協議。Infliximab (以下簡稱 IFX) 在治療克隆氏症這個適應症下有一個特別的價格。由於 2015 年 12 月 1 日 IFX 藥品價 16%，使 IFX 現在成本低於 ADA 和 VDZ。PBAC 表示如果本品比其他治療選擇，需要更高的成本，但如果本品可以提供給某些病人，相較於其他治療選擇有更顯著的療效或毒性的減少，則 PBAC 只能推薦本品在清單上。PBAC 注意到 infliximab 是最低成本的治療選擇。

廠商在 PBAC 會議前的回應，提出本品與 infliximab 一樣的最低成本。PBAC 基於本品相較於 infliximab 是最低成本的治療選擇，則建議將本品列入給付清單用於治療嚴重克隆氏症成人患者。PBAC 接受本品相較於安慰品及本品相較於其他生物製劑 (infliximab (IFX), adalimumab (ADA) and vedolizumab (VED)) 的不劣性，以及本品在臨床緩解和在維持期導致臨床緩解的療效結果。

PBAC 基於本品相較於安慰劑，對瘻管緩解或反應的不確定性，並且沒有充份臨床證據支持本品相較於其他生物製劑 (ADA 和 IFX) 在瘻管型克隆氏症的不劣性，因此不建議本品作為複雜難治性瘻管型克隆氏的給付清單。

PBAC 建議收載本品於一般藥品補助明細 (general schedule) 和國家衛生法

案第 100 條款下的高度專業化藥品計劃 (the S100 Highly Specialised Drugs Program)，本品與 IFX、ADA 和 VED 有相同適應症，作為治療嚴重克隆氏症。

3. NICE(英國) [1]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National institute for health and care excellence, 以下簡稱 NICE)於 2017 年 7 月公佈針對 Stelara® (ustekinumab) 的一份醫療科技評估報告, NICE 最終同意收載本品用於治療對常規治療或 TNF- α 拮抗劑無適當反應或無效, 或對這些治療有禁忌症的中度至重度活動性克隆氏症成人患者的治療選擇。惟不同生物製劑間的選擇, 應視病人的病況並與臨床醫師討論後決定。如果有超過一項藥品可以選擇時, 需選擇價格最低者優先使用。建議的使用方法為, 在誘導治療期間, 給予一劑 ustekinumab 靜脈輸注, 並於第八週開始維持治療(90mg ustekinumab 皮下注射), 之後每 12 週注射一次。

Ustekinumab 治療失敗(包括需要手術)或治療 12 個月時即停止給付 (「治療失敗」或「治療 12 個月」兩項條件任一項先發生時即停藥), 並給予評估接續治療是否合宜(clinically appropriate)。Ustekinumab 90mg 與 130mg 的收載價格皆為 2147 英鎊, 惟廠商與 NHS 間訂有價格協議。

本報告接續將把重點放在經濟分析的部分, 並將相關內容摘要如下:

廠商提供一個包括短期誘導階段(決策樹)和長期維持階段(馬可夫狀態轉移模型), 比較本品與傳統非生物製劑和其他生物製劑(infliximab, adlimumab 和 vedolizumab)用於治療中度至重度克隆氏症患者。委員會重申本品將用來取代其他生物製劑, 因此, 本品與其他生物製劑的比較與此審議是最相關的。

廠商提出最低成本分析(cost-minimization analysis), 而本品使用與商業藥品處(Commercial Medicines Unit, 以下簡稱 CMU)協商的機密訂價協議(confidential pricing arrangement)進行估算, 則本品的第一年的總成本似乎低於比較品公告價(list price)下的總成本, 因此本品被視為在英國 NHS 具有成本效益的治療選擇。然而, 委員會注意到 NHS 可能對不同生物製劑有不同的價格, 並且當決定在臨床使用時應考慮治療的總成本。

委員會也注意到, 廠商在基礎個案分析中, 在常規治療失敗後的病人和在 TNF- α 拮抗劑治療失敗後的病人, 本品相較於其他生物製劑是具成本效益(本品成本更低並且有較高的經健康生活品質校正生命年[QALYs]), 委員會指出, ERG 使用廠商的模型結構進行探索性分析, 本品相較於其他生物製劑具成本效益。委員會觀察到, 不同的生物製劑間, 廠商和 ERG 所估計的 QALYs 只有很小

的差異。它認為這將會導致成本效益結果不穩固，因此進一步考慮廠商的建議，使用最低成本分析也許更適合。

委員會從臨床專家了解，克隆氏症患者的初始治療一般使用常規的非生物製劑治療，但如果失敗，則患者會接受 TNF- α 拮抗劑 (infliximab 或 adalimumab)。如果治療失敗或不適合，患者可能會改用另一種 TNF- α 拮抗劑或者使用 vedolizumab 治療，即根據 NICE 的科技審議指引中 vedolizumab 用於治療「接受過去治療後的中度或重度活動性克隆氏症」。臨床專家認為，只有當所有其他治療選擇已經用盡時，包括 TNF- α 拮抗劑劑量的增加，儘管它變得不那麼有效，將考慮各種非生物製劑治療。

委員會從臨床專家那邊了解，本品是一種新型治療方法，對現有治療方法具有不同的作用機轉，並且可以用於常規非生物治療失敗後取代 TNF- α 拮抗劑，或取代第一線 TNF- α 拮抗劑失敗後的 vedolizumab 藥品（或 TNF- α 拮抗劑後續治療，其證據非常有限）。委員會認同臨床專家使用 TNF- α 拮抗劑作為常規非生物治療失敗後的一線治療，因為考慮它們在臨床上已經有相當多的使用經驗。因此，本品可能主要用於臨床路徑的後線，儘管可能有一些患者更早使用本品。委員會認為本品和其他生物製劑一樣，都被視為適當的治療選擇。

委員會認同 ERG 對於本品模型結構的評論。模型沒有完全反應克隆氏症終生反覆發復緩解的特性因為模型中不允許患者使用多種生物製劑循環治療。它也許考量手術在未來惡化上的影響，包含對未來手術的需要，和健康相關生活品質沒有適當的納入。委員會承認相似的模型已經被使用在克隆氏症的其他醫療科技審議，並且注意到它的限制，但委員會最終認為模型結構對於決策仍然是可以接受的。

4. SMC (蘇格蘭) [56]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2017 年 6 月公布針對 Stelara® (usteknumab) 用於治療對常規治療或 TNF- α 拮抗劑無適當反應或無效，或對這些治療有禁忌症的中至重度活動性克隆氏症成人患者的治療選擇。

對於常規治療或 TNF- α 拮抗劑無反應或不耐受的中度至重度活動性克隆氏症患者，本品相較於安慰劑在誘導和維持治療中改善了臨床反應和得到緩解。SMC 建議考量在用藥可近性方案 (the benefits of a Patient Access Scheme, 以下簡稱 PAS) 下改善了本品的成本效益。建議是否給付取決於 PAS 是否可以持續在蘇格蘭 NHS 執行或與方案中取代藥品價格相同或更低的情況下，才建議給付。

廠商提出一個本品之最低成本分析在 2 個病人群。第一個次病人群是比較本

品相較於 adalimumab 和 infliximab (包含生物相似藥品) 用於常規治療失敗的病人群。第二個次病人群是比較本品相較於 vedolizumab 和 adalimumab 用於 TNF 治療失敗的病人群。在基礎個案分析的研究期間為一年並且計算誘導和維持期的成本。在維持期開始時，患者可以接受各種藥品的低劑量或高劑量，並且分析模型每 2 週有部份患者會從低劑量轉換到高劑量治療。

支持本品和比較品之比較療效之數據來自間接比較網絡統合分析(NMAs)。IM-UNITI 研究用來估計本品在維持期開始時，接受低劑量和高劑量的病人比例以及每 2 週轉移到高劑量的比率。在比較品，所有的病人在維持期開始時，分別接受各藥品的低劑量。使用 Adalimumab 藥品的病人，每 2 週轉移到高劑量的病人比例是來自 CHARM 試驗中 infliximab (和生物相似藥品) 的數值，假設 infliximab 和 adalimumab 每 2 週轉移到高劑量的病人比例是相同的。Vedolizumab 藥品每 2 週轉換到高劑量的病人比例，假設與本品相同。使用 UNITI-1 和 UNITI-2 試驗的病人體重分配作為分析病人使用本品劑量。

廠商提出 PAS 並且由病人用藥可近性方案評估小組 (the Patient Access Scheme Assessment Group，以下簡稱 PASAG) 評估可在蘇格蘭 NHS 實行。SMC 希望可以呈現的是在 PAS 的成本效益評估，作為 SMC 的決策。但是，由於 PAS 具商業保密考量，SMC 無法公佈這結果。因此，只能呈現無 PAS 的數字。在 PAS 方案，本品是具成本效益的治療選擇。

對比較品 vedolizumab 藥品採取了 PAS，當 PAS 被納入估計應被作為決策使用，減少了本品的成本效益。由於商業保密和競爭法 (competition law issues)，廠商以 vedolizumab 的 PAS 價格進行估算，SMC 無法提供廠商提供的結果。而廠商所提供的分析結果主要的弱點：

沒有直接比較的數據支持所審查藥品具等效，因此以間接比較網絡統合分析(NMAs)的基礎上證明了相同療效。間接比較網絡統合分析(NMAs)有許多限制，然而 SMC 討論後，間接比較網絡統合分析(NMAs)被認為有足夠穩健來支持最低成本分析。

經濟模型使病人在各種藥品的開始維持治療時，均能夠使用低劑量或高劑量，並且在整體分析過程中逐漸增加劑量。這增加了分析的複雜程度，並且分別使用不同劑量分別簡單呈現。SMC 專家表示病人可能會繼續接受治療多年，因此經濟模型的評估期間 (time horizon) 被認為相對較短。在基礎個案分析中，adalimumab 是以快速導入劑量進行估算，則這是比標準導入劑量是更昂貴。為了解決這些不確定性，廠商提供了一份綜合分析，分別考慮了高劑量和低劑量，評估期為終生，並且包括 adalimumab 以標準導入劑量進行估算。儘管分析結果仍具不確定性，但已證明本品具成本效益。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Crohn's disease
Intervention	ustekinumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 4 月 3 日，以 Crohn's disease、ustekinumab 和 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 PubMed、Cochrane、Embase 以及 Airiti 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一的文獻及無法調閱全文的文獻後，查獲 3 篇與本品之成本效益評估研究，摘要如下：

Aliyev 等人[57]的研究評估 ustekinumab、infliximab 或 adalimumab 用於經常規治療 (即類固醇和免疫調節劑) 失敗但未曾使用過腫瘤壞死因子 α 拮抗劑治療之中度至重度克隆氏症患者的成本效益評估。該研究基礎分析，採美國社會觀點，但報告中也呈現美國付費者觀點。其成本效益評估採用了混合模型架構 (決策樹和馬可夫模型)，以決策樹去模擬生物製劑的誘導期，以馬可夫模型模擬生物製劑和常規治療維持；模型設定的循環週期為 2 週，整體研究期間為 5 年，而

轉換率、直接成本、間接成本和效用值等參數推估都來自文獻。該研究以淨貨幣效益 (net monetary benefits, 以下簡稱 NMB) 來衡量各藥品的相對治療價值, 推估 infliximab 比 adalimumab 和 ustekinumab 的 NMB 分別為 \$9,943 美元和 \$29,798 美元, 而在每一個經健康生活品質校正生命年的願付閾值 150,000 美元的條件下, infliximab 相較於 adalimumab 和 ustekinumab 為具有成本效益優勢; 另 adalimumab 相較於 ustekinumab 的 NMB 是 \$19,855 美元, 因此 adalimumab 相較於 ustekinumab 為具有成本效益優勢。所有生物製劑產生類似的經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, 約 3.5 年), 而成本差別很大 (infliximab、adalimumab 和 ustekinumab 分別為 \$50,510 美元、\$54,985 美元和 \$72,921 美元), 故從付費者觀點顯示 infliximab 具有成本效益的優勢。在單因子和機率敏感度分析證實了這些分析結果的穩健性。總結顯示對於中度至重度克隆氏症, infliximab 相較於 adalimumab 和 ustekinumab 的 NMB 更高, 並建議增加額外臨床 (例如: 經驗性給藥、生物循環) 和生活品質 (例: 生產力損失, 居家注射的負效用) 研究來讓模型架構和參數更準確地反映克隆氏治療細微差距。

Amanda 等人[58]主要在評估 ustekinumab 用於瑞典治療中度至重度活動性克隆氏的成本效益。成本效益模型在誘導期採用決策樹結構, 在維持期採用馬可夫世代結構, 且模型中納入五種健康狀態, 分別為緩解、輕度、中度至重度、手術和死亡。該研究進行本品與 adalimumab 之比較, 並以經常規治療失敗患者為研究對象, 其中一些患者為曾使用過 TNF- α 拮抗劑且沒有出現治療失敗或副作用 (常規治療失敗病人群), 以及一些為先前經 TNF- α 拮抗劑治療失敗的 vedolizumab 用藥病人。在參數推估上, 中斷治療機率、效用值和本品誘導療效是參考第 III 期臨床試驗結果, 維持和相對療效是來自網絡統合分析和治療順序分析, 而使用的資源和單位成本是來自文獻並經臨床專家校正。該研究採用社會觀點, 分析期間為終身, 治療期間則為 2 年; 此外模型的穩健性則是利用單因子和機率敏感性分析來評估。分析結果顯示, 本品相較於 adalimumab 用於經常規治療失敗的克隆氏症患者的成本效益是佔優勢的。在 TNF- α 拮抗劑治療失敗的病人群, 本品相較於 adalimumab 的 ICER 值是 \$30,282 歐元, 而在瑞典的願付價格 (willingness-to-pay) 參考值 \$63,000 歐元的條件下, 本品相較於 adalimumab 有 94% 的機率是具成本效益的, 且相較於 vedolizumab 有 72% 的機率是具成本效益的。

Holko 等人於 2018 年所發表的研究[59], 主要在評估 vedolizumab 和本品用於經腫瘤壞死因子 α 拮抗劑 (anti-TNFs) 治療失敗之克隆氏症患者的成本效益評估。該研究以馬可夫模型進行評估, 模型之評估期間為終身, 模型參數分別有合成的生物製劑於 anti-TNF 暴露的療效估計, 及反應臨床現況的生物製劑使用情況 (例如: 生物製劑的順序、再治療、12 個月的治療)。模型中的效用值、非醫療成本和間接成本的估計參數是來自 200 位克隆氏症成人患者的研究結果, 而醫療保險費用來自於以波蘭 1,393 位克隆氏症成人患者的研究調查結果, 經健康

生活品質校正生命年(QALYs)和成本(社會觀點)分別以3.5%和5%進行折現。結果顯示 vedolizumab 加入 anti-TNF 的後續治療將增加 0.364 的 QALYs，並增加 \$ 5,600.24 歐元，而本品加入 anti-TNF 的後續治療將增加 0.349 的 QALYs，並增加 \$ 6,593.2 歐元。Vedolizumab 相較於本品的遞增成本效果比值(The incremental cost-effectiveness ratios，以下簡稱 ICER 值)為 \$ 15,369 歐元/per QALY，本品相較於 Vedolizumab 的 ICER 值為 \$ 18,878 歐元/per QALY；而敏感度分析顯示中斷生物治療後的復發率對 ICER 值有很大的衝擊，而在 2 種 anti-TNFs 治療失敗後，估計 vedolizumab/本品的值是最高的。總結來說，在成本效益閾值為 \$ 31,500 歐元時，在 anti-TNF 治療失敗後使用本品或 vedolizumab 是具有成本效益的，而「本品/vedolizumab 取代二線 anti-TNF 治療的情形」及「生物劑中斷後的疾病進展」是影響成本效益的影響因素。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇成本效益研究[58]，本報告於前一段落已摘要該研究之內容。

四、財務影響

建議者預擴增 ustekinumab(stelara®，以下簡稱本品)用於治療「經診斷為克隆氏症領有克隆氏症重大傷病卡，並符合健保給付條件之成人患者」，將取代目前已給付治療克隆氏症之生物製劑 Humira®、Remicade®/Remsima®及 Entyvio®之部份市場，預估未來五年接受本品治療人數第一年約 65 人至第五年約 182 人，而未來五年本品年度藥費第一年約 3,800 萬元至第五年約 1.1 億元。因有多個可取代治療之生物製劑，若本品給付後，將新情境之年度總成本扣除原情境之年度總成本後，未來五年健保整體財務影響第一年約 730 萬至第五年約 2,000 萬元。建議者所採用主要假設與理由說明如下：

1. 本品臨床地位

建議者表示擴增本品用於「經診斷為克隆氏症，領有克隆氏重大傷病卡，並符合健保給付條件之成人患者」(健保給付條件詳見附錄一中之 8.2.4.7.1 部分)，將取代治療克隆氏症之生物製劑 Humira®、Remicade®/Remsima®及 Entyvio®之部份市場。

2. 目標病人族群

建議者推估方式如下：

- (1) 具重大傷病卡之成人克隆氏症成人患者數：建議者參考 Entyvio®醫療科技評估報告[60]中以 2010 年至 2014 年健保資料庫分析領有克隆氏症重大傷病

卡人數及 Entyvio[®] 廠商所提出文獻之成人佔比，預估 2018 年至 2022 年將有 1,147 人至 1,572 人，建議者再以年均成長率(CAGR)8.2%，推未來五年具重大傷病卡的克隆氏症成人患者，第一年約 1,343 人至第五年約 1,840 人。

- (2) 預期克隆氏症患者使用生物製劑治療人數：建議者採用 2018 年委外執行一項「具有克隆氏症治療經驗醫師」的市場研究，研究結果顯示目前臺灣克隆氏症患者中約有 42% 為中度患者¹，此人口中符合目前健保給付規定具有使用生物製劑資格者約為 38%，並諮詢臨床醫師意見，表示符合給付之患者可能受限於藥品之禁忌症或健保給付規範中排除使用條件者，因此實際使用生物製劑治療之比例約為 80%。另，研究結果顯示克隆氏症中有 28% 為重度患者²，符合目前健保給付規定具有使用生物製劑資格者為 28%，實際使用生物製劑治療之比例約為 90%。綜合上述推估過程，未來五年克隆氏症成人患者使用生物製劑之人數為第一年約 410 人至第五年約 560 人。

3. 原情境之使用人數

建議者推估目標病人群後，將後一年度相較前一年度所增加之人數視為新發個案，當扣除新發個案後即視為當年度之盛行個案，並依據取代生物製劑之上市時間及藥品療效及副作用，分別假設目前健保已給付之克隆氏症生物製劑在當年度之新發個案及盛行個案之市佔率，推估未來五年各克隆氏症生物製劑之使用人數；而整體而言，預期接受 adalimumab 治療者在新發個案及盛行個案之佔率會逐年減少，接受 vedolizumab 治療者在新發個案及盛行個案之佔率逐年大幅增加，接受 infliximab(Remicade[®]) 治療者在新發個案及盛行個案之佔率均維持一固定比率，而接受 infliximab(Remsima[®]) 治療者在新發個案及盛行個案均佔相當少的比例。

4. 新情境之使用人數

在本品使用人數上，建議者推估當本品納入健保給付後，本品市佔率分別於新發個案及盛行個案逐年增加，綜合估算後，未來五年本品使用人數第一年約 65 人至第五年約 182 人。另建議者自行假設給付之克隆氏症生物製劑藥品被取代後之市佔率，推估未來五年接受 adalimumab、vedolizumab、infliximab(Remicade[®]) 及 infliximab(Remsima[®]) 治療者之人數；而整體而言，建議者假設在新情境中，本品主要取代 vedolizumab 藥品，其次取代 adalimumab 藥品，及極少數取代 infliximab(Remicade[®]) 藥品，但不會取代 infliximab(Remsima[®]) 藥品。

¹ 克隆氏症中度患者即指「 $100 \leq$ 克隆氏症活動指數 (Crohn's disease activity index, 以下簡稱 CDAI) < 299 」之病人。

² 克隆氏症重度患者即指「CDAI ≥ 300 」之病人。

5. 現有醫療科技之用法用量

建議者根據目前健保已給付之克隆氏症生物製劑用法用量及健保給付價，並依臨床醫師表示目前臨床上實際換藥比例不高之意見，以一年療程保守估算藥費，據此推估各克隆氏症生物製劑每人每年用量分別為 adalimumab 計 32 針、vedolizumab 計 8 針、Infliximab(Remicade®)計 32 針以及 Infliximab(Remsuma®)計 32 針。

6. 原情境之年度總藥費

建議者依上述推估之未來五年目前健保已給付克隆氏症生物製劑使用人數及各生物製劑每人每年年度藥費，推估未來五年之年度總藥費為第一年約 2 億元至第五年約 2.8 億元。

7. 新醫療科技之用法用量

本品之每人每年用量推估，建議者是以台灣發炎性腸道疾病學會(TSIBD)建構之克隆氏症患者資料庫，分析領有重大傷病卡患者在<55 公斤、55 至 85 公斤及>85 公斤體重之人數比例，據此加權估算誘導期使用 2.688 針靜脈注射液 130 毫克/26 毫升，及維持劑量 4 針皮下注射 90 毫克，推估本品每人每年之使用量。

8. 新情境之年度總藥費

依上述推估之新情境下本品及各生物製劑使用人數及每人每年年度藥費，並更新各生物製劑於 108 年 4 月之健保給付價格後，推估本品年度藥費第一年約 3,800 萬元至第五年約 1.1 億元，而新情境所有生物製劑之年度總藥費為第一年約 2.1 億元至第五年約 3 億元。

9. 其他相關醫療費用

建議者認為本品相較於已給付之克隆氏症生物製劑，在年度施打頻率相對較少，且本品僅於誘導期需要進行靜脈注射，後續的維持期僅需進行皮下注射，因此相較於 vedolizumab 藥品（一年 8 針靜脈注射）將可以節省靜脈注射之醫療服務費及門診診察費，但為簡化計算，此部份費用保守忽略不計。

10. 財務影響

本品納入健保給付後，將新情境之年度總藥費扣除原情境之年度總藥費後，整體財務影響第一年約 730 萬元至第五年約 2,000 萬元。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰，但估算上卻忽略了健保給付規定中「若患者使用其他治療克隆氏症之生物製劑，誘導緩解失敗，得提出申請轉換他類生物製劑」之情境。然因 vedolizumab 於 2017 年 10 月才開始給付，臨床使用經驗尚未成熟，故生物製劑轉換率在推估上目前尚具有不確定性，但考量克隆氏症之疾病特性會反覆發作，且生物製劑之臨床試驗均顯示病人會有誘導緩解失敗轉換使用他類生物製劑之情形，因此，本報告嘗試將此生物製劑轉換因素納入財務影響分析，並暫以 2018 年健保資料庫中有克隆氏症並有克隆氏症重大傷病卡且使用 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®] 生物製劑治療人數佔比，作為轉換使用選擇之參考。

以下為本報告對建議者財務影響分析之細部評論，以及相關假設與參數之校正結果：

1. 臨床使用地位

本報告認為本品納入健保給付後，臨床使用地位上除取代已給付之克隆氏症之生物製劑 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®] 及 Entyvio[®] 之部份市場，應屬合理，但建議者未考慮生物製劑於誘導期緩解失敗後轉換使用他類生物製劑之取代關係。

2. 目標病人族群

本報告分析 2014 年至 2018 年健保資料庫，統計有克隆氏症並有克隆氏症重大傷病卡且使用 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®] 及 Entyvio[®] 生物製劑治療之人數後，發現克隆氏症使用生物製劑人數成長幅度(CAGR=17.6%)高於建議者所推估「具重大傷病卡之克隆氏症成人患者數」成長幅度(CAGR=8.2%)。檢視建議者人數推估所使用之資料來源，係參考 Entyvio[®] 醫療科技評估報告中以 2010 年至 2014 年健保資料庫分析領有克隆氏症重大傷病卡人數及 Entyvio[®] 廠商所提出之文獻成人佔比所推估的「具重大傷病卡之克隆氏症成人患者數」作為其推估的基礎，但因生物製劑 adalimumab 於 2011 年 7 月開始給付，隨後 infliximab 於 2017 年 5 月及 vedolizumab 於 2017 年 10 月才納入給付，隨相關生物製劑納入健保給付及臨床使用經驗增加，使克隆氏症使用生物製劑人數成長幅度得確有顯著增加，因此本報告認為建議者使用「具重大傷病卡之克隆氏症成人患者數」作為推估的基礎可能低估目標病人數之成長。而本報告重新以健保資料庫 2014 年至 2018 年有克隆氏症並有克隆氏症重大傷病卡，且使用 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®] 及 Entyvio[®] 生物製劑治療之人數為基礎，推估未來五年目標病人數第一年約 400 人至第五年約 770 人。

3. 原情境之使用人數

建議者依目前已給付於克隆氏症之生物製劑的上市時間、藥品療效及副作用等，自行推估各生物製劑之市佔率並作為「各生物製劑使用人數」估算之基礎，因此本報告難以驗證此參數之正確性。本報告嘗試以 2014 年至 2018 年健保資料庫中具有重大傷病卡之克隆氏症及使用各生物製劑之人數以及臨床試驗結果，推估生物製劑之人數，並依臨床試驗之治療反應率推估有反應及無反應者則會轉換其他作用機轉之生物製劑治療之人數；另外，Remicade[®]/Remsima[®]及 Entyvio[®]藥品因於 2017 年才納入健保給付，因此本報告以 2 年平均成長率推估未來五年之使用人數；其中在無反應者轉換情形的推估上，預估 Remicade[®]/Remsima[®]治療無反應者會轉換他類生物製劑 (Entyvio[®])，而 Entyvio[®]治療無反應者會轉換他類生物製劑 (Humira[®]和 Remicade[®]/Remsima[®])，然由於 vedolizumab 於 2017 年 10 月才開始給付，則臨床使用經驗尚未成熟，因此在轉換比例推估上具有不確定性，故本報告暫以 2018 年健保資料庫中有克隆氏症並有克隆氏症重大傷病卡且使用 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®]生物製劑治療人數佔比，作為轉換選擇之參考。

4. 新情境之使用人數

本品使用人數推估上，本報告依建議者推估本品納入健保給付後之市佔率，預估未來五年本品於一線治療人數為第一年約 60 人至第五年約 230 人，而於第二線(誘導期緩解失敗轉換他類生物製劑族群)治療人數為第一年約 87 人至第 5 年約 137 人。本報告考量本品市佔率推估具不確定性，將嘗試以本品於其他適應症納入健保給付之市佔率進行敏感度分析。另在其他生物製劑使用人數推估上，本報告暫以建議者假設本品取代各藥品之取代率，推估新情境下其他生物製劑之使用人數，但也考量此假設具有不確定性，本報告將以 2018 年克隆氏症各生物製劑使用人數佔率，作為本品取代各藥品之取代率進行敏感度分析，讓相關不確定性可以在實證基礎下進行校正。

因此新情境中，接受 Humira[®]治療者若無反應會轉換使用不同作用機轉之本品及 Entyvio[®]治療；接受 Remicade[®]治療者若無反應則會轉換使用不同作用機轉之本品及 Entyvio[®]治療；接受 Remsima[®]治療者若無反應則會轉換使用不同作用機轉之本品及 Entyvio[®]治療；接受 Entyvio[®]治療者若無反應者則會轉換使用不同作用機轉之 Humira[®]、Remicade[®]/Remsima[®]及本品治療。

5. 現有醫療科技之用法用量

本報告根據目前健保給付規範，推估 Humira[®]每人每年需要 32 針，若無反應者則僅需要 8 針；Remicade[®]/Remsima[®]每人每年用量誘導期為 12 針，維持期為 20 針，若有反應者則每人每年需要 32 針，若無反應者僅需要 12 針；Entyvio[®]每人每年用量誘導期為 3 針，維持期為 5 針，若有反應者則每人每年需要 8 針，

若無反應者僅需要 3 針。而在治療反應率推估上，分別係參考 CLASSIC I 臨床試驗結果推估在 Humira[®] 治療者約為 50%，參考 TARGAN 臨床試驗結果推估 Remicade[®]/Remsima[®] 治療者約為 48%，以及參考 GEMINI 3 臨床試驗結果推估 Entyvio[®] 治療者約為 46.8%。

6. 新醫療科技之用法用量

本品開始治療第一劑須依體重調整劑量，因此本報告參考建議者以台灣發炎性腸道疾病學會(TSIBD)建構之克隆氏症患者資料庫所提出之患者平均體重，推估本品在誘導期需使用 3 針治療，在維持期需要 4 針。另外，本報告根據 UNITI-1 及 UNITI-2 試驗之第 6 週臨床療效反應（CADI \geq 100 分）結果作為治療反應率之推估。

7. 原情境之年度藥費

本報告將各生物製劑之治療有反應者與無反應者的藥費分別計算後，依有反應與無反應人數及藥費進行估算，並依各生物製劑 108 年 4 月最新健保給付價格進行估算，預估原情境之未來五年年度總藥費為第一年約 1.7 億元至第五年約 3.4 億元。

8. 新情境之年度總藥費

本報告依上述推估之新情境下本品及各生物製劑治療使用人數，生物製劑依治療反應情況所估算之每人年度藥費，以及本品建議給付價及各生物製劑 108 年 4 月最新健保給付價格，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1.4 億元，而新情境各生物製劑合計之總藥費總為第一年約 1.8 億元至第五年約 3.7 億元。

9. 其他相關醫療費用

本報告認為建議者之論述應屬合理，基於相關注射費及門診診察費對整體財務影響不大，因此暫不估算相關費用。

10. 財務影響

本品納入健保給付後，將新情境之年度總藥費扣除原情境之年度總藥費後，整體財務影響為第一年約 1,000 萬元至第五年約 2,800 萬元。

11. 敏感度分析

基於本品之市佔率及取代其他既有生物製劑比率之不確定性，本報告針對此

二參數進行敏感度分析，相關評估如下：

- (1) 敏感度一：因建議者自行假設「本品取代其他既有生物製劑之比率」，本報告難以驗證，因此本報告嘗試以 2018 年克隆氏症各生物製劑使用人數佔率進行推估，據此預估未來五年本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1.4 億元，而原情境之未來五年年度總藥費為第一年約 1.7 億元至第五年約 3.4 億元，新情境各生物製劑合計之總藥費總為第一年約 1.9 億元至第五年約 3.7 億元，預估整體財務影響為第一年約 1,100 萬元至第五年約 3,300 萬元。
- (2) 敏感度二：因建議者自行假設「本品市佔率」，本報告難以驗證，因此本報告嘗試以本品於其他適應症納入健保給付之市佔率進行推估，據此預估本品於一線治療人數第一年約 40 人至第五年約 350 人，於第二線(誘導期緩解失敗轉換他類生物製劑族群)治療人數為第一年約 90 人至第 5 年約 110 人，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 4,700 萬元至第五年約 1.8 億元，而原情境之未來五年年度總藥費為第一年約 1.7 億元至第五年約 3.4 億元。新情境各生物製劑合計之總藥費總為第一年約 1.8 億元至第五年約 3.8 億元，預估整體財務影響為第一年約 700 萬元至第五年約 3,800 萬元。
- (3) 敏感度三：同時考量「本品取代其他既有生物製劑之比率」及「本品市佔率」之不確定性並以上述方式進行校正，則本品於一線治療人數第一年約 40 人至第五年約 350 人，於第二線(誘導期緩解失敗轉換他類生物製劑族群)治療人數為第一年約 90 人至第 5 年約 110 人，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 4,700 萬元至第五年約 1.8 億元，而原情境之未來五年年度總藥費為第一年約 1.7 億元至第五年約 3.4 億元，新情境各生物製劑合計之總藥費總為第一年約 1.8 億元至第五年約 3.8 億元，預估整體財務影響為第一年約 800 萬元至第五年約 4,600 萬元。

綜合上述，本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰，但在人數推估上，未全面考量近年相關生物製劑納入給付後用藥病人快速成長的因素，此外，建議者僅考慮本品納入健保給付後之取代關係，忽略健保給付規定之「若患者使用其他治療克隆氏症之生物製劑，誘導緩解失敗，得提出申請轉換他類生物製劑」情境，因此本報告嘗試將近年病人數快速成長以及生物製劑轉換等因素納入財務影響分析，並暫以 2018 年健保資料庫中有克隆氏症並有克隆氏症重大傷病卡且使用 Humira®、Remicade®/Remsima® 生物製劑治療人數佔比，作為轉換使用選擇之參考。本報告重新推估之本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1.4 億元，對健保整體財務影響為第一年約 1,000 萬元至第五年約 2,800 萬元。

另考量「本品取代其他既有生物製劑之比率」及「本品市佔率」參數之不確

定性，本報告嘗試進行敏感度分析，以 2018 年克隆氏症各生物製劑使用人數佔率及本品於其他適應症納入健保給付之市佔率進行參數推估，預估本案對健保整體財務影響範圍為第一年約 700-1,100 萬元至第五年約 3,300-4,600 萬元。

五、經濟評估結論

- 1、加拿大 CADTH 藥物專家委員會 (The CADTH Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2017 年 3 月公佈一份醫療科技評估報告，同意收載本品用於治療「對免疫調節劑或一個或多種腫瘤壞死因子- α 拮抗劑無適當反應、無效或不耐受，或對類固醇治療無適當反應、不耐受或證明對類固醇具依賴性之中度至重度活動性克隆氏症成人患者」，並需滿足下列臨床標準和條件：(1) 臨床標準：如果患者在誘導治療 8 週內未達到臨床反應，應停止使用本品。(2) 條件：病人使用本品治療的成本不應該超過最便宜生物製劑的藥品計劃成本。
- 2、PBAC 基於本品相較於安慰劑，對瘻管緩解或反應的不確定性，並且沒有充分臨床證據支持本品相較於其他生物製劑 (ADA 和 IFX) 在瘻管型克隆氏症的不劣性，因此不建議本品作為複雜難治性瘻管型克隆氏的給付清單。PBAC 建議收載本品於一般藥品補助明細 (general schedule) 和國家衛生法案第 100 條款下的高度專業化藥品計劃 (the S100 Highly Specialised Drugs Program)，本品與 IFX、ADA 和 VED 有相同適應症，作為治療嚴重克隆氏症之治療選擇。
- 3、NICE 最終建議收載本品用於治療對常規治療或 TNF- α 拮抗劑無適當反應或無效，或對這些治療有禁忌症的中度至重度活動性克隆氏症成人患者的治療選擇。惟不同生物製劑間的選擇，應視病人的病況並與臨床醫師討論後決定。如果有超過一項藥品可以選擇時，需選擇價格最低者優先使用。建議的使用方法為，在誘導治療期間，給予一劑 ustekinumab 靜脈輸注，並於第八週開始維持治療(90mg ustekinumab 皮下注射)，之後每 12 週注射一次。Ustekinumab 治療失敗(包括需要手術)或治療 12 個月時即停止給付 (「治療失敗」或「治療 12 個月」兩項條件任一項先發生時即停藥)，並給予評估接續治療是否合宜(clinically appropriate)。Ustekinumab 90mg 與 130mg 的收載價格皆為 2147 英鎊，惟廠商與 NHS 間訂有價格協議。。
- 4、SMC 於 2017 年 6 月公布針對 Stelara® (ustekinumab) 用於治療對常規治療或 TNF- α 拮抗劑無適當反應或無效，或對這些治療有禁忌症的中至重度活動性克隆氏症成人患者的治療選擇。SMC 認為對於常規治療或 TNF- α 拮抗劑無反應或不耐受的中度至重度活動性克隆氏症患者，本品相較於安慰劑在誘導和維持治療中改善了臨床反應和得到緩解。SMC 建議考量在用藥可近性方案 (the benefits of a Patient Access Scheme, 以下簡稱 PAS) 下改善了本品的

成本效益。建議是否給付取決於 PAS 是否可以持續在蘇格蘭 NHS 執行或與方案中取代藥品價格相同或更低的情況下，才建議給付。

- 5、本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰，但使用人數推估未全面考慮近年生物製劑使用人數快速成長因素，且僅考慮本品納入健保給付後之取代關係，忽略健保給付規定「若患者使用其他治療克隆氏症之生物製劑，誘導緩解失敗，得提出申請轉換他類生物製劑」之情境，因此本報告調整分析架構後，重新推估本品納入健保給付後一線治療使用人數為第一年約 60 人至第五年約 230 人，二線治療(誘導期緩解失敗而轉換他類生物製劑)使用人數為第一年約 87 人至第 5 年約 137 人，未來五年本品年度藥費第一年約 5,500 萬元至第五年約 1.4 億元，而對健保整體財務影響為第一年約 1,000 萬元至第五年約 2,800 萬元。
- 6、考量「本品取代其他既有生物製劑之比率」及「本品市佔率」參數之不確定性，本報告嘗試進行敏感度分析，以 2018 年克隆氏症各生物製劑使用人數佔率及本品於其他適應症納入健保給付之市佔率進行參數推估，預估本案對健保整體財務影響範圍為第一年約 700-1,100 萬元至第五年約 3,300-4,600 萬元。

參考資料

1. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment (TA456). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456>. Published 2017. Accessed March 21th 2019.
2. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: Efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients. *Gastroenterology Research and Practice* 2018; 2018.
3. Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacological reports : PR* 2016; 68(6): 1237-1243.
4. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2018; 48(4): 394-409.
5. Varu A, Wilson FR, Dyrda P, Hazel M, Hutton B, Cameron C. Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study. *Current medical research and opinion* 2019: 1-24.
6. Common Drug Review - Stelara (ustekinumab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501_complete_Stelara_Mar-23-17.pdf. Published 2017. Accessed March 21th, 2019.
7. Public Summary Document - Ustekinumab. The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/ustekinumab-psd-march-2017.pdf>. Published 2017. Accessed March 21th 2019.
8. Assessment report - Stelara. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stelara-h-c-000958-x-0049-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf. Published 2016. Accessed March 21th 2019.
9. Label for Stelara. U.S. Food & Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761044lbl.pdf. Published 2016. Accessed March 21th 2019.
10. Product information - Stelara. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara#product-information-section>. Published 2019. Accessed March 21th 2019.

11. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>.
 Accessed March 21th 2019.
12. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed March 21th 2019.
13. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2019. Accessed March 21th 2019.
14. Public Summary Document - Ustekinumab The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/pbac-psd-Ustekinumab-nov09>. Published 2009. Accessed March 21th 2019.
15. Public Summary Document - Ustekinumab (November 2014 PBAC Meeting). The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/ustekinumab-psd-11-2014.pdf>. Published 2014. Accessed March 21th 2019.
16. Public Summary Document - Ustekinumab (July 2015 PBAC Meeting). The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/ustekinumab-psd-july-2015.pdf>. Published 2015. Accessed March 21th 2019.
17. Public Summary Document - Ustekinumab (November 2015 PBAC Meeting). The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/ustekinumab-psd-november-2015.pdf>. Published 2015. Accessed March 21th 2019.
18. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1130-1141.
19. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2012; 367(16): 1519-1528.
20. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England journal of medicine* 2016; 375(20): 1946-1960.
21. Sands BE, Han C, Gasink C, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related

- Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2018; 12(8): 883-895.
22. Khanna R, Preiss JC, MacDonald JK, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; (5): Cd007572.
 23. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2018; 7(2): 101-111.
 24. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2017; 6(7): 601-612.
 25. Olteanu R, Zota A, Constantin M. Biosimilars: An update on clinical trials (review of published and ongoing studies). *Acta Dermatovenerologica Croatica* 2017; 25(1): 57-66.
 26. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: Results from im-uniti long-term extension through 2 years. *Gut* 2017; 66: A22.
 27. Rowan CR, Keegan D, Byrne K, et al. Subcutaneous rather than intravenous ustekinumab induction is associated with comparable circulating drug levels and early clinical response: a pilot study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2018; 48(3): 333-339.
 28. Colombel JF, Sloan S, Gasink C, et al. Response and remission after 16 weeks of ustekinumab- An all patients analysis from the UNITI Crohn's studies. *American Journal of Gastroenterology* 2018; 113: S3.
 29. Sandborn WJ, Yeager B, Gasink C, et al. Ustekinumab IV induction results in Crohn's disease symptom improvement within the first week in anti-TNF refractory patients. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: S403.
 30. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, et al. Safety of ustekinumab with and without concomitant corticosteroids or immunosuppressants in patients with moderately to severely active crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: S329-S330.
 31. Loftus EV, Sattin B, Jacobstein D, et al. Tolerability of ustekinumab in induction and maintenance for the treatment of Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: S364.
 32. Bennett AL, Evers L, Duley CV, et al. Single center experience with long-term ustekinumab in patients with refractory Crohn's disease (prior anti-TNF and vedolizumab therapy). *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112:

- S397-S398.
33. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Jacobstein D, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for crohn's disease: Results from IM-uniti long-term extension through 3 years. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6(8): A121-A122.
 34. Biemans V, Van Der Meulen-De Jong A, Van Der Woude C, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: A nationwide real-life observational cohort study (ICC case series). *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12: S55-S56.
 35. Biemans V, Van Der Woude C, Van Der Meulen-De Jong A, et al. Vedolizumab vs. ustekinumab for Crohn's disease: Comparative effectiveness in a real-life observational cohort study (ICC case series). *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12: S66-S67.
 36. Ghosh S, Sattin B, Tornatore V, et al. Outcomes of maintenance ustekinumab therapy for Crohn's disease based on inflammatory burden: A post-hoc analysis of the UNITI trials. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12: S192-S193.
 37. Ghosh S, Gasink C, Gao LL, Obando C. Number needed to treat to achieve clinical response at week 8 along with response or remission at week 52 with ustekinumab treatment vs. placebo from the phase 3 UNITI Crohn's disease studies, by population. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 12: S450-S451.
 38. Obando C, Ding Z, Gao L, Pires A, Muser E, Gasink C. Reduced healthcare costs of crohn's disease-related hospitalizations and surgeries in patients initiated with ustekinumab in the im-unitilte study. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2018; 24(10 A): S73.
 39. Rowan CR, Alakkari A, Moran C, et al. Ustekinumab treatment effectiveness in clinical practice-a multicentre retrospective review of long-term outcomes in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11: S383-S384.
 40. Stolte S, Aelvoet A, Van Der Geugten J, Löwenberg M, D'Haens G. Comparison of patient satisfaction between regular care and clinical trial care for IBD patients treated with biologics. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11: S494.
 41. Mesana L, Pacou M, Naessens D, Sloan S, Gauthier A. Indirect treatment comparison of ustekinumab versus other biologics in moderate-to-severe crohn's disease patients having failed anti-tnf therapy: A 1-year treatment sequence analysis including delayed responders. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: S392.
 42. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Exposure-response to SC ustekinumab in moderate-severe crohn's disease: Results from the IM-UNITI maintenance study. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 5(5): A3.
 43. Feagan BG, Gasink C, Pollack P, et al. Effect of maintenance ustekinumab on

corticosteroid-free clinical outcomes in patients with Crohn's disease.

Gastroenterology 2017; 152(5): S595.

44. Sands B, Gasink C, Jacobstein D, et al. Efficacy & safety of dose adjustment & delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from IM-UNITI maintenance study. *Gut* 2017; 66: A23.
45. Naessens D, Johanns J, Gasink C. Different induction response criteria do not influence 1 year response and remission rates of ustekinumab 90 MG Q8W in phase III program. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4(5): A261-A262.
46. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 155(4): 1045-1058.
47. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2018; 48(1): 65-77.
48. Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *Journal of Crohn's & colitis* 2014; 8(11): 1516-1522.
49. Harris KA, Horst S, Gadani A, et al. Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. *Inflammatory bowel diseases* 2016; 22(2): 397-401.
50. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017; 15(9): 1427-1434.e1422.
51. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2017; 45(9): 1232-1243.
52. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases* 2017; 23(5): 833-839.
53. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflammatory bowel diseases* 2016; 22(7): 1662-1669.
54. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides

- Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016; 14(2): 242-250.e241-242.
55. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10086): 2304-2316.
 56. Scottish Medicines Consortium(SMC). ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (Stelara®)SMC No.(1250/17).
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2455/ustekinumab_stelara_final_june_2017_for_website.pdf. Published 2017. Accessed April 3, 2019.
 57. Aliyev ER, Hay JW, Hwang C. Cost- Effectiveness Comparison of Ustekinumab, Infliximab, or Adalimumab for the Treatment of Moderate- Severe Crohn's Disease in Biologic- Naïve Patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2019; 39(2): 118-128.
 58. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2018; 16(1): 28.
 59. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-effectiveness analysis of Crohn's disease treatment with vedolizumab and ustekinumab after failure of tumor necrosis factor- α antagonist. *Pharmacoeconomics* 2018; 36(7): 853-865.
 60. 財團法人醫藥品查驗中心. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 27 次(106 年 8 月)會議議程-安潰悠凍晶注射劑 300 毫克 (Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion)醫療科技評估報告. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yMzgwNi9lbnR5dmlvIHBvd2RlciBmb3IgY29uY2VudHJhdGUgZm9yIHVvbHV0aW9uIGZvciBpbmZlc2lubi5wZGY%3d&n=RW50eXZpbyBQb3dkZXIgzM9yIENvbmNlbnRyYXRlIGZvciBTb2xldGlubiBmb3IgzSW5mdXNpb24ucGRm&ico%20=.pdf>. Published 2017. Accessed April 2, 2019.

附錄

附錄一、用於乾癬、乾癬性關節炎與克隆氏症之相關健保給付規定[1]

8.2.4.4. Adalimumab (如 Humira); etanercept (如 Enbrel); golimumab (如 Simponi); ustekinumab (如 Stelara); secukinumab (如 Cosentyx):

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，且至少間隔一個月或一個月以上之連續兩次評估均符合上述條件。(需附關節腫脹相關X-光片或照片輔証)。
 - (4) 應先使用非類固醇類消炎止痛劑(NSAID)及疾病修飾治療藥物(DMARDs)，且必須曾使用過至少2種疾病修飾治療藥物(DMARDs)進行充分的治療，但療效不彰。
 - 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 secukinumab150mg 作為第三線治療。(107/1/1)
 - iii. 標準治療失敗之定義：經過充分使用以上藥物治療又給予規定劑量，且至少先後使用或併用兩種疾病修飾類藥物(DMARDs)仍無法使病情緩解，即符合下列情況之一：
 - 治療療程至少有六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應)仍然未達療效者。
 - 治療不到六個月，但是病患無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停藥者，但需說明藥物之何種毒性或副作用。

- 治療大於兩個月，且因無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停止療程，其中至少有兩個月需達有效治療劑量，且需說明藥物之何種毒性或副作用。

- (5) Ustekinumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)或 secukinumab 治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癬性關節炎。申請初次治療者，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 PsARC 評估及副作用報告等資料，並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料(若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBVDNA)。(105/10/1、107/1/1)
4. Secukinumab 每次使用劑量為150mg，起始於第0，1，2，3和4週，之後每4週給予維持劑量150mg。(107/1/1)
5. 療效評估與繼續使用：(105/10/1)
- (1) 療效定義：治療12週(ustekinumab 初次治療則為24週)後，評估乾癬關節炎反應標準(PsARC,PsoriaticArthritisResponseCriteria)，其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。
- i. 疼痛關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少30%或以上，惡化定義為總數增加30%或以上。
 - ii. 腫脹關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少30%或以上，惡化定義為總數增加30%或以上。
 - iii. 醫師的整體評估(0-5分)：改善定義為減少1分，惡化定義為增加1分。
 - iv. 病患的整體評估(0-5分)：改善定義為減少1分，惡化定義為增加1分。
- (2) 初次申請 ustekinumab 以3劑(初次、4週後及16週時投予每劑45mg)為限，且於24週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以45mgq12w 為限。(105/10/1)
- (3) 繼續使用者，需每12週評估一次，再次提出申請續用。
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
 - (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(multiplesclerosis)
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〔暫時停藥即可〕
 - iv. 嚴重感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

8.2.4.6. Etanercept(如 Enbrel); adalimumab(如 Humira); ustekinumab(如 Stelara); secukinumab(如 Cosentyx); ixekizumab(如 Taltz); guselkumab(如 Tremfya); brodalumab(如 Lumicef):

用於乾癬治療部分

1. 給付條件：限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。
 - (1) 所稱“慢性”，指病灶持續至少6個月，且 Psoriasis areaseverity index(PASI) \geq 10(不適用 PASI 測定如膿疱性乾癬，則以範圍 \geq 10%體表面積)。
 - (2) 頑固之掌蹠性乾癬：指非膿疱性掌蹠廣泛性角化，嚴重影響行走或日常作習，申請時需附照片以供審查。照片應包括前、後、左、右至少四張，並視需要加附頭部、掌、蹠照片。
 - (3) 慢性紅皮症乾癬：範圍 \geq 75%體表面積，病史超過1年，以 cyclosporin 足量(5mg/kg/d，除非有明顯不良反應)治療6個月以上，停藥未滿3個月即復發到 PASI > 10或體表面積 > 30(需經皮膚科醫師評估)，可不經照光治療，只需 methotrexate 及 acitretin 治療無效後直接申請。(101/12/1)
 - (4) 所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(1)及第(2)點情況，或 PASI 或體表面積改善 < 50%。(101/5/1)

- i. 治療必須包括足量之照光治療及包括以下兩種系統性治療之至少兩種，包括 methotrexate、acitretin、cyclosporin。(101/12/1)
 - ii. 治療需至少使用3個月，但育齡女性，得不經 acitretin 使用。
 - iii. 照光治療應依學理，如光化療法(PUVA)及窄頻 UVB(nb-UVB)必須每週至少2次，寬頻 UVB 併用焦油每週至少3次，並依學理逐漸增加至有效可忍受劑量。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。
 - iv. Methotrexate 合理劑量需達每週15mg,cyclosporin 為2.5-5mg / kg / d, acitretin 為0.3-1mg / kg / d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。
- (5) 所稱無法接受治療：
- i. Methotrexate：指因肝功能異常或切片第三期 a 異常，經6個月後切片仍無改善，或第三期 b 以上之肝切片異常，病毒性肝炎帶原或腎功能異常而無法使用 methotrexate 治療者。
 - ii. Acitretin：指有明顯肝功能異常、高血脂無法有效控制，或 cyclosporin 有效但停藥後迅速復發，已持續使用超用1年，或已產生腎毒性經減量後無法有效控制者。
2. 需經事前審查核准後使用：
- (1) 初次申請時，以6個月為1個療程，持續使用時每6個月需再申報一次，且應於期滿前1個月提出。(101/12/1)
 - (2) 紅皮症乾癬病患以6個月為限，於6個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 \geq 30%)，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制。(101/12/1)
 - (3) Etanercept 初期3個月可使用50mgbiw，之後則為25mgbiw，且於12週時，需先行評估，至少有 PASI25療效。
 - (4) Adalimumab 初次投予為80mg，之後則為40mgqow，且於12週時，須先行評估，至少有 PASI25療效。(100/7/1)
 - (5) Ustekinumab 初次及4週後投予45mg，之後則為45mgq12w，且於16週時，需先行評估，至少有 PASI25療效。(101/5/1)
 - (6) Secukinumab 起始於第0,1,2,3,4週投予300mg，接著於第4週開始於每4週投予300mg(體重 \leq 60kg，投予150mg 的劑量)，且於12週時，須先行評估，至少有 PASI25療效。
 - (7) Ixekizumab 起始於第0週投予160mg，接著於第2,4,6,8,10,12週投予80mg，之後每4週投予80mg，且於12週時，須先行評估，至少有 PASI25療效。(107/8/1)
 - (8) Guselkumab 起始於第0週投予100mg，接著於第4週投予100mg，之後每8週

- 投予100mg，且於12週時，須先行評估，至少有 PASI25療效。(108/3/1)
- (9) 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，且於12週時，須先行評估，至少有 PASI25療效。(108/4/1)
- (10) 原先使用 cyclosporin 控制有效且腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 \geq 30%)者，於6個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制，否則下次申請應於1年後。
- (11) 初次申請後每6個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 PASI50方可使用；且 etanercept 再次申請時僅限使用25mg biw 之劑量。停藥超過3個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。
3. 使用生物製劑時，考慮其於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用 cyclosporine 及照光治療，但生物製劑療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1、105/9/1、107/8/1)
4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：
- (1) 懷孕或正在授乳的婦女。
- (2) 罹患活動性的感染症的病患。
- (3) 未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
- (4) 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血病(sepsis)者。
- (5) 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)的病患。
- (6) 免疫功能不全者(immunodeficiency)。
5. 需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：
- (1) 不良事件，包括：
- i. 惡性腫瘤。
- ii. 該藥物引起的嚴重性毒性。
- iii. 懷孕（暫時停藥即可）。
- iv. 嚴重的間發性感染症（intercurrentinfection）（暫時停藥即可）。
- (2) 療效不彰：患者經過6個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達50%。
6. 暫緩續用之相關規定：(104/4/1)
- (1) 暫緩續用時機：使用生物製劑治療2年後符合 PASI \leq 10者。
- (2) 因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算2年後開始減量之時機。但因無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應

計入。

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

8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab(如 Entyvio)：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade) vedolizumab(如 Entyvio)：成人治療部分

1. 限具有消化系專科證書者處方。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。
 - (1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylicacid 藥物 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及 / 或免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，仍然無法控制病情(CDAI \geq 300)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。
 - (2) 克隆氏症經 5-aminosalicylicacid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI \geq 100者。
 - (3) 克隆氏症經 5-aminosalicylicacid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI \geq 100者。
4. 療效評估與繼續使用：
 - (1) 初次申請：adalimumab 以6週(使用4劑為限)；infliximab 以6週(使用3劑為限)；vedolizumab 以6週(使用3劑為限)，治療第三劑後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1、106/10/1)
 - i. 有效緩解之誘導：CDAI \leq 150或瘻管痊癒。
 - ii. 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降 \geq 100或瘻管數量減少。
 - (2) 繼續使用者：adalimumab 需每16週(使用8劑)；infliximab 需每16週(使用2劑)或每24週(使用3劑)；vedolizumab 需每16週(使用2劑)或每24週(使用3劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得

提出申請續用。每次申請 adalimumab 以16週(使用8劑); infliximab 以16週(使用2劑)或24週(使用3劑); vedolizumab 以16週(使用2劑)或24週(使用3劑)為限。

- (3) 總療程:adalimumab 治療54週使用28劑; infliximab 治療46週使用8劑(療效持續至54週); vedolizumab 治療46週使用8劑(療效持續至54週)。總療程結束後,必須至少再間隔超過六個月後,因病情復發或以其他治療難以控制達上述3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用(105/10/1、106/5/1、106/10/1)。

5. 使用劑量:

- (1) Adalimumab:原則上,最初第一劑160mg,兩週後第二劑80mg,第四週之第三劑40mg,作為緩解之誘導;之後每隔兩週給予維持劑量40mg,可持續治療至54週(總共使用28劑),作為緩解之維持。(105/10/1、106/5/1)
- (2) Infliximab:原則上,第0、2、6週給予靜脈輸注5mg/kg作為緩解之誘導;之後每隔8週給予維持劑量5mg/kg,可持續治療至第46週(總共使用8劑,療效持續至54週),作為緩解之維持。(106/5/1)
- (3) Vedolizumab:原則上,第0、2、6週給予靜脈輸注300mg作為緩解之誘導;之後每隔8週給予維持劑量300mg,可持續治療至第46週(總共使用8劑,療效持續至54週),作為緩解之維持。(106/10/1)

6. 須排除使用之情形

應參照藥物仿單,重要之排除使用狀況包括:

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

7. 須停止治療的情形

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

iv. 嚴重間發性感染(暫時停藥即可)。

附錄二、澳洲 PBAC 給付 ustekinumab 用於重度克隆氏症治療的給付規定[2]

8 Recommended listing

8.1 The PBAC noted that flow-on restriction changes to IFX, ADA and VED for severe Crohn's disease in adults will be required when UST is listed. The restrictions for IFX, ADA and VED will need to be updated to include UST as one of the biological disease modifying drugs (bDMDs) options for the treatment of severe Crohn's disease (the 4th drug in this setting).

8.2 Add new item (to be finalised):

Name, Restriction, Manner of administration and form	Max. Qty	No. of Rpts	Proprietary Name and Manufacturer	
USTEKINUMAB 130mg/26mL injection, 26mL vial	1	0		
USTEKINUMAB 45mg/0.5mL injection, 0.5mL vial	2	0	Stelara®	Janssen Cilag

Category / Program	GENERAL – General Schedule (Code GE) Section 100 – Highly Specialised Drugs Program
Prescriber type:	<input type="checkbox"/> Dental <input checked="" type="checkbox"/> Medical Practitioners <input type="checkbox"/> Nurse practitioners <input type="checkbox"/> Optometrists <input type="checkbox"/> Midwives
Condition:	Severe Crohn disease
PBS Indication:	Severe Crohn disease
Treatment phase:	Initial treatment (new patient – initial 1)
Restriction Level / Method:	<input type="checkbox"/> Restricted benefit <input checked="" type="checkbox"/> Authority Required - In Writing <input type="checkbox"/> Authority Required - Telephone <input type="checkbox"/> Authority Required – Emergency <input type="checkbox"/> Authority Required - Electronic <input type="checkbox"/> Streamlined
Treatment criteria:	Must be treated by a gastroenterologist (code 87); OR Must be treated by a consultant physician [internal medicine specialising in gastroenterology (code 81)]; OR Must be treated by a consultant physician [general medicine specialising in gastroenterology (code 82)].
Clinical criteria:	Patient must have confirmed severe Crohn disease, defined by standard clinical, endoscopic and/or imaging features, including histological evidence, with the diagnosis confirmed by a gastroenterologist or a consultant physician, AND Patient must have failed to achieve an adequate response to prior systemic therapy with a tapered course of steroids, starting at a dose of at least 40 mg prednisolone (or equivalent), over a 6 week period; OR Patient must have a documented intolerance of a severity necessitating permanent treatment withdrawal or a contraindication to steroids,

	<p>AND Patient must have failed to achieve adequate response to prior systemic immunosuppressive therapy with azathioprine at a dose of at least 2 mg per kg daily for 3 or more months or have a documented intolerance of a severity necessitating permanent treatment withdrawal or a contraindication to this drug; OR</p> <p>Patient must have failed to achieve adequate response to prior systemic immunosuppressive therapy with 6-mercaptopurine at a dose of at least 1 mg per kg daily for 3 or more months or have a documented intolerance of a severity necessitating permanent treatment withdrawal or a contraindication to this drug; OR</p> <p>Patient must have failed to achieve adequate response to prior systemic immunosuppressive therapy with methotrexate at a dose of at least 15 mg weekly for 3 or more months or have a documented intolerance of a severity necessitating permanent treatment withdrawal or a contraindication to this drug.</p> <p>AND Patient must have severity of disease activity which results in a Crohn Disease Activity Index (CDAI) Score greater than or equal to 220 if affected by extensive small intestine disease; OR</p> <p>Patient must have severity of disease activity which results in a Crohn Disease Activity Index (CDAI) Score greater than or equal to 300 if not affected by extensive small intestine disease, short gut syndrome or is an ostomy patient.</p> <p>AND Patient must have evidence of intestinal inflammation and have diagnostic imaging or surgical evidence of short gut syndrome if affected by the syndrome or has an ileostomy or colostomy; OR</p> <p>Patient must have radiological evidence of intestinal inflammation if the patient has extensive small intestinal disease affecting more than 50 cm of the small intestine; OR</p> <p>Patient must (a) have evidence of intestinal inflammation, including: (i) blood: higher than normal platelet count, or, an elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) greater than 25 mm per hour, or, a C-reactive protein (CRP) level greater than 15 mg per L; or (ii) faeces: higher than normal lactoferrin or calprotectin level; or (iii) diagnostic imaging: demonstration of increased uptake of intravenous contrast with thickening of the bowel wall or mesenteric lymphadenopathy or fat streaking in the mesentery; or (b) be assessed clinically as being in a high faecal output state; or (c) be assessed clinically as requiring surgery or total parenteral nutrition (TPN) as the next therapeutic option, in the absence of this drug, if affected by short gut syndrome, extensive small intestine disease or is an ostomy patient.</p>
Population criteria:	Patient must be aged 18 years or older
Prescriber Instructions	Applications for authorisation must be made in writing and must include: (a) two completed authority prescription forms; and (b) a completed Crohn Disease PBS Authority Application - Supporting Information Form which includes the following:

- (i) the completed current Crohn Disease Activity Index (CDAI) calculation sheet including the date of assessment of the patient's condition if relevant; and
- (ii) details of prior systemic drug therapy [dosage, date of commencement and duration of therapy]; and
- (iii) the reports and dates of the pathology or diagnostic imaging test(s) nominated as the response criterion, if relevant; and
- (iv) the date of the most recent clinical assessment; and
- (v) the signed patient acknowledgement indicating they understand and acknowledge that the PBS-subsidised treatment will cease if they do not meet the predetermined response criterion for ongoing PBS-subsidised treatment, as outlined in the restriction for continuing treatment.

At the time of authority application, medical practitioners should request the appropriate number of 130 mg vials to provide sufficient drug, based on the weight of the patient, for a single infusion. Up to a maximum of 4 vials will be authorised.

Two completed authority prescriptions must be submitted with the initial application. One prescription must be for the IV loading dose for a sufficient number of 130 mg vials for one dose based on the patient's weight with no repeats. The second prescription must be written for the 45 mg vials for SC injection, with a maximum quantity of 2 and no repeats.

Where no authority prescription for subcutaneous injection are requested at the time of the initial application, authority approvals for sufficient 45 mg vials to complete a maximum of 16 weeks of treatment with ustekinumab (two 45 mg vials and no repeats) may be requested by telephone by contacting the Department of Human Services and applying through the Balance of Supply restriction.

Under no circumstances will telephone approvals be granted for initial authority applications, or for treatment that would otherwise extend the initial treatment period.

All assessments, pathology tests and diagnostic imaging studies must be made within 1 month of the date of application.

If treatment with any of the specified prior conventional drugs is contraindicated according to the relevant TGA-approved Product Information, please provide details at the time of application.

If intolerance to treatment develops during the relevant period of use, which is of a severity necessitating permanent treatment withdrawal, details of this toxicity must be provided at the time of application.

Details of the accepted toxicities including severity can be found on the Department of Human Services website.

Any one of the baseline criteria may be used to determine response to an initial course of treatment and eligibility for continued therapy, according to the criteria included in the continuing treatment restriction. However, the same criterion must be used for any subsequent determination of response to treatment, for the purpose of eligibility for continuing PBS-subsidised therapy.

A maximum quantity and number of repeats to provide for an initial 16 week course of this drug will be authorised.

	<p>The assessment of the patient's response to this initial course of treatment must be made following a minimum of 12 weeks of therapy so that there is adequate time for a response to be demonstrated.</p> <p>This assessment, which will be used to determine eligibility for further continuing treatment, must be submitted to the Department of Human Services no later than 1 month from the date of completion of this course of treatment.</p> <p>Where a response assessment is not undertaken and submitted to the Department of Human Services within these timeframes, the patient will be deemed to have failed to respond to treatment with this drug.</p>
Administrative Advice	<p>No increase in the maximum quantity or number of units may be authorised.</p> <p>No increase in the maximum number of repeats may be authorised.</p> <p>It is recommended that an application for continuing treatment is posted to the Department of Human Services at the time of the 12 week assessment, to ensure continuity of treatment for those patients who meet the continuation criterion for PBS-subsidised treatment with this drug.</p>

Category / Program	GENERAL – General Schedule (Code GE) Section 100 – Highly Specialised Drugs Program
Prescriber type:	<input type="checkbox"/> Dental <input checked="" type="checkbox"/> Medical Practitioners <input type="checkbox"/> Nurse practitioners <input type="checkbox"/> Optometrists <input type="checkbox"/> Midwives
Condition:	Severe Crohn disease
PBS Indication:	Severe Crohn disease
Treatment phase:	Change or re-commencement of treatment (Initial 2)
Restriction Level / Method:	<input type="checkbox"/> Restricted benefit <input checked="" type="checkbox"/> Authority Required - In Writing <input type="checkbox"/> Authority Required - Telephone <input type="checkbox"/> Authority Required – Emergency <input type="checkbox"/> Authority Required - Electronic <input type="checkbox"/> Streamlined
Treatment criteria:	Must be treated by a gastroenterologist (code 87); OR Must be treated by a consultant physician [internal medicine specialising in gastroenterology (code 81)]; OR Must be treated by a consultant physician [general medicine specialising in gastroenterology (code 82)].
Clinical criteria:	Patient must have received prior PBS-subsidised treatment with a biological disease modifying drug for this condition in this treatment cycle, AND Patient must not have failed PBS-subsidised therapy with this drug for this condition more than once in the current treatment cycle
Population criteria:	Patient must be aged 18 years or older
Prescriber Instructions	Applications for authorisation must be made in writing and must include: (a) two completed authority prescription forms; and (b) a completed Crohn Disease PBS Authority Application - Supporting

	<p>Information Form which includes the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) the completed current Crohn Disease Activity Index (CDAI) calculation sheet including the date of assessment of the patient's condition if relevant; and (ii) details of prior systemic drug therapy [dosage, date of commencement and duration of therapy]; and (iii) the reports and dates of the pathology or diagnostic imaging test(s) nominated as the response criterion, if relevant; and (iv) the date of the most recent clinical assessment; <p>At the time of authority application, medical practitioners should request the appropriate number of 130 mg vials to provide sufficient drug, based on the weight of the patient, for a single infusion. Up to a maximum of 4 vials will be authorised.</p> <p>Two completed authority prescriptions must be submitted with the initial application. One prescription must be for the IV loading dose for a sufficient number of 130 mg vials for one dose based on the patient's weight with no repeats. The second prescription must be written for the 45 mg vials for SC injection, with a maximum quantity of 2 and no repeats.</p> <p>To demonstrate a response to treatment the application must be accompanied by the results of the most recent course of biological disease modifying drug (bDMD) therapy within the timeframes specified in the relevant restriction.</p> <p>Where the most recent course of PBS-subsidised bDMD treatment was approved under an initial treatment restriction, the patient must have been assessed for response to that course following a minimum of 12 weeks of therapy for adalimumab or ustekinumab and up to 12 weeks after the first dose (6 weeks following the third dose) for infliximab and vedolizumab and this assessment must be submitted to the Department of Human Services no later than 4 weeks from the date that course was ceased.</p> <p>If the response assessment to the previous course of bDMD treatment is not submitted as detailed above, the patient will be deemed to have failed therapy with that particular course of bDMD.</p> <p>A maximum quantity and number of repeats to provide for an initial 16 week course of this drug will be authorised.</p> <p>The assessment of the patient's response to this initial course of treatment must be made following a minimum of 12 weeks of therapy so that there is adequate time for a response to be demonstrated.</p> <p>This assessment, which will be used to determine eligibility for further continuing treatment, must be submitted to the Department of Human Services no later than 1 month from the date of completion of this course of treatment.</p> <p>Where a response assessment is not undertaken and submitted to the Department of Human Services within these timeframes, the patient will be deemed to have failed to respond to treatment with this drug.</p>
Administrative Advice	<p>No increase in the maximum quantity or number of units may be authorised. No increase in the maximum number of repeats may be authorised. It is recommended that an application for continuing treatment is posted to the Department of Human Services at the time of the 12 week assessment, to ensure continuity of treatment for those patients who meet the continuation criterion for PBS-subsidised treatment with this drug.</p>

Category / Program	GENERAL – General Schedule (Code GE)
Prescriber type:	<input type="checkbox"/> Dental <input checked="" type="checkbox"/> Medical Practitioners <input type="checkbox"/> Nurse practitioners <input type="checkbox"/> Optometrists <input type="checkbox"/> Midwives
Condition:	Severe Crohn disease
PBS Indication:	Severe Crohn disease
Treatment phase:	Continuing treatment
Restriction Level / Method:	<input type="checkbox"/> Restricted benefit <input checked="" type="checkbox"/> Authority Required - In Writing <input type="checkbox"/> Authority Required - Telephone <input type="checkbox"/> Authority Required – Emergency <input type="checkbox"/> Authority Required - Electronic <input type="checkbox"/> Streamlined
Treatment criteria:	Must be treated by a gastroenterologist (code 87); OR Must be treated by a consultant physician [internal medicine specialising in gastroenterology (code 81)]; OR Must be treated by a consultant physician [general medicine specialising in gastroenterology (code 82)].
Clinical criteria:	Patient must have previously received PBS-subsidised treatment with this drug for this condition, AND Patient must have demonstrated or sustained an adequate response to treatment with this drug, AND Patient must have an adequate response to this drug defined as a reduction in Crohn Disease Activity Index (CDAI) Score to a level no greater than 150 if assessed by CDAI or if affected by extensive small intestine disease; OR Patient must have an adequate response to this drug defined as (a) an improvement of intestinal inflammation as demonstrated by: (i) blood: normalisation of the platelet count, or an erythrocyte sedimentation rate (ESR) level no greater than 25 mm per hour, or a C-reactive protein (CRP) level no greater than 15 mg per L; or (ii) faeces: normalisation of lactoferrin or calprotectin level; or (iii) evidence of mucosal healing, as demonstrated by diagnostic imaging findings, compared to the baseline assessment; or (b) reversal of high faecal output state; or (c) avoidance of the need for surgery or total parenteral nutrition (TPN), if affected by short gut syndrome, extensive small intestine or is an ostomy patient.
Population criteria:	Patient must be aged 18 years or older
Prescriber Instructions	Applications for authorisation must be made in writing and must include: (a) a completed authority prescription form; and (b) a completed Crohn Disease PBS Authority Application - Supporting Information Form which includes the following: (i) the completed Crohn Disease Activity Index (CDAI) Score calculation sheet including the date of the assessment of the patient's condition, if relevant; or (ii) the reports and dates of the pathology test or diagnostic imaging test(s) used to assess response to therapy for patients with short gut syndrome, extensive small intestine disease or an ostomy, if relevant; and (iii) the date of clinical assessment.

	<p>All assessments, pathology tests, and diagnostic imaging studies must be made within 1 month of the date of application.</p> <p>If the application is the first application for continuing treatment with this drug, an assessment of the patient's response to the initial course of treatment must be following a minimum of 12 weeks after the first dose so that there is adequate time for a response to be demonstrated.</p> <p>The assessment of the patient's response to a continuing course of therapy must be made within the 4 weeks prior to completion of that course and posted to the Department of Human Services no less than 2 weeks prior to the date the next dose is scheduled, in order to ensure continuity of treatment for those patients who meet the continuation criterion.</p> <p>Where an assessment is not submitted to the Department of Human Services within these timeframes, patients will be deemed to have failed to respond, or to have failed to sustain a response, to treatment with this drug.</p> <p>Patients are eligible to receive continuing treatment with this drug in courses of up to 24 weeks providing they continue to sustain the response.</p> <p>At the time of the authority application, medical practitioners should request the appropriate quantity and number of repeats to provide sufficient dose. Up to a maximum of 2 repeats will be authorised.</p> <p>If fewer than the maximum stated repeats in the relevant treatment phase are requested at the time of the application, authority approvals for sufficient repeats to complete the balance of the stated repeats in the relevant treatment phase may be requested by telephone by contacting the Department of Human Services and applying through the Balance of Supply restriction. Under no circumstances will telephone approvals be granted for treatment that would otherwise extend the relevant treatment phase.</p>
Administrative Advice	<p>No applications for increased maximum quantities will be authorised.</p> <p>No increase in the maximum number of repeats may be authorised.</p>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄表一、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2019	20190329	#1 MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees #2 nintedanib #3 #1 and #2	
PubMed 1950-2019	20190329	("crohn disease"[MeSH Terms] OR ("crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn disease"[All Fields] OR ("crohn's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn's disease"[All Fields]) AND ("ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[All Fields])	242
		("crohn disease"[MeSH Terms] OR ("crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn disease"[All Fields] OR ("crohn's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn's disease"[All Fields]) AND ("ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	144
		("crohn disease"[MeSH Terms] OR ("crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn disease"[All Fields] OR ("crohn's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn's disease"[All Fields]) AND ("ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	134
		("crohn disease"[MeSH Terms] OR ("crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn disease"[All Fields] OR ("crohn's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn's disease"[All Fields]) AND ("ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[All Fields]) AND (("2015/01/01"[PDAT] : "2019/03/29"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	91
		("crohn disease"[MeSH Terms] OR ("crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn disease"[All Fields] OR ("crohn's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn's disease"[All Fields]) AND ("ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2019/03/29"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	5

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		English(lang))	
EMBASE	20190329	#1 'crohn disease'/exp AND 'ustekinumab'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	75
1950-2019		#2 'crohn disease'/exp AND 'ustekinumab'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp) AND [2015-2019]/py	57
		#3 'crohn disease'/exp AND 'ustekinumab'/exp AND ('controlled clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp) AND [2015-2019]/py	87

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄表二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	20190403	(ustekinumab[Title/Abstract] AND Crohn's Disease[Title/Abstract]) AND cost[Title/Abstract]	1
EMBASE	20190403	ustekinumab:ab,ti AND 'crohns disease':ab,ti AND cost:ab,ti	0
PuMed	20190403	(ustekinumab[Title/Abstract] AND Crohn's disease.[Title/Abstract]) AND cost[Title/Abstract]	12
Airiti	20190403	(ustekinumab[Title/Abstract] AND Crohn's Disease[Title/Abstract]) AND cost[Title/Abstract]	0