

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：Jyseleca 100 mg and 200 mg film-coated tablets

學名：Filgotinib maleate

事由：有關衛采製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）提出之 Jyseleca（以下簡稱本品），用於「單一療法或與 methotrexate 合併使用，治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs）無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人」之給付建議案，衛生福利部中央健康保險署於民國 111 年 8 月，函請財團法人醫藥品查驗中心進行藥品相對療效及財務影響評估，以供後續研議參考。接續，本報告依據民國 111 年 11 月藥品專家諮詢會議之核定價格更新財務影響評估。

完成時間：民國 112 年 2 月 6 日

評估結論

一、療效評估

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

在加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC，雖然廠商皆有送出給付申請之提案，但後續皆主動撤案，原因在公開資料中並未說明。

在英國，NICE 於 110 年 2 月間公告其給付審議結果。委員會基於 FINCH 1 與 FINCH 2 兩項第三期隨機對照試驗結果(對比 adalimumab 與安慰劑)，以及兩項網絡統合分析結果(對比 NICE 建議給付之同治療地位的其他 DMARD 藥品)，分別顯示本案藥品的治療效益較安慰劑為佳、與其他 NICE 建議之 DMARD 藥品表現相當；不同情境下的成本效益分析或有不確定性，但皆落於可接受範圍內，所以，NICE 同意建議給付 filgotinib。詳細給付範圍與相關要求，如後表所示。

NICE 建議給付範圍
(1) Filgotinib 與 methotrexate(MTX)併用，做為對兩種或以上之傳統 DMARD 藥物治療反應不佳之活動性類風溼性關節炎(RA)成年病人： <ul style="list-style-type: none"> ■ 疾病屬中度或重度([DAS28]≥3.2)； ■ 廠商依照商業協議提供 filgotinib。
(2) Filgotinib 與 methotrexate 併用，做為對其他 DMARD 藥物(至少含一種生物製劑)治療反應不佳或無法使用此類藥物之活動性類風溼性關節炎成年病人： <ul style="list-style-type: none"> ■ 疾病屬中度或重度([DAS28]>5.1)； ■ 病人無法接受 rituximab； ■ 廠商依照商業協議提供 filgotinib。
(3) Filgotinib 與 methotrexate 併用，做為對 rituximab 和至少一種生物製劑 DMARD 藥物治療反應不佳之活動性類風溼性關節炎成年病人：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

NICE 建議給付範圍
<ul style="list-style-type: none"> ■ 疾病屬中度或重度([DAS28]>5.1)； ■ 廠商依照商業協議提供 filgotinib。
其他建議事項
如果病人無法耐受 methotrexate，或屬於 methotrexate 使用禁忌症者，則上述三項給付條件，filgotinib 皆可以單獨使用。
在與病人討論可以選擇的各項治療方案的優劣點之後，再給予最合適之處置。如果病人有超過一項治療方案可以選擇，則以價格最低者開始使用。
病人得以接續治療的條件為，開始治療六個月後，病人的治療反應有達到 EULAR 的中度反應標準。如果病人起始的治療反應未維持下去，則停止治療。

2. 療效參考品

綜合考量國外最新臨床指引建議以及目前我國健保給付規定，本案的相對療效參考品，主要為同屬 JAK 抑制劑(Janus Kinase inhibitors)的 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib 與 peficitinib 等藥品¹。

3. 相對療效與相對安全性

與本案相關的實證資料，包括三項第三期隨機對照臨床試驗，以及一項網絡統合分析。簡要來說，可以獲得以下兩點資訊²：

(1) 直接比較 - 三項第三期隨機對照臨床試驗

■ FINCH 1 試驗(做為第二線用藥)

試驗第 12 週時，filgotinib 100mg 組與 200mg 組受試者在併用 MTX 情況下，達到 ACR20 的比例，皆較安慰劑組併用 MTX 為高，差異(19.9%，26.7%)皆達統計顯著。至試驗第 52 週，活性藥品各組之間的藥物不良事件表現相當。

■ FINCH 2 試驗(做為第三線用藥)

試驗第 12 週時，filgotinib 100mg 組與 200mg 組受試者在併用 csDMARD 情況下，達到 ACR20 的比例，皆較安慰劑組為高，差異(26.4%，34.9%)皆達統計顯著。以統計方法分析不同組別之間不良事件表現差異的檢定力不足。但是大體而言，各組之不良事件表現相近。

¹ Filgotinib 與這些藥品的相對療效實證資料，目前僅有間接比較結果，且不包含與 peficitinib 的相對比較資料。

² 三項隨機對照試驗的主要療效評估指標數據彙整如下頁表，其他指標的數據以及網絡統合分析之詳細數據，請見內文表二~表四。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	FINCH 1 試驗	FINCH 2 試驗	FINCH 3 試驗
試驗設計	本試驗為一項雙盲、安慰劑與活性藥品對照試驗。納入年齡 ≥ 18 歲、 <u>已接受過 MTX 治療</u> ，但具有不良預後因子之活動性、中至重度 RA 病人。(第二線用藥)	本試驗為一雙盲、安慰劑對照試驗。納入年齡 ≥ 18 歲、正在接受 csDMARD 治療，但 <u>先前有≥ 1項 bDMARD 治療反應不佳或無法耐受情況</u> 之活動性 RA 病人。(第三線用藥)	本試驗為一項雙盲、活性藥品對照試驗。納入年齡 ≥ 18 歲、 <u>未曾接受過 MTX 治療</u> 之活動性、中至重度 RA 病人。(第一線用藥)
試驗藥物	病人被隨機分派至以下四組，試驗為期 52 週；在試驗第 24 週時，安慰劑組受試者再被隨機分派至 filgotinib 100mg 組或 200mg 組。 1. filgotinib 100mg+MTX 組，或 2. filgotinib 200mg+MTX 組，或 3. adalimumab+MTX 組，或 4. 安慰劑+MTX 組	病人被隨機分派至以下三組，試驗為期 24 週。 1. filgotinib 100mg+csDMARD 組，或 2. filgotinib 200mg+csDMARD 組，或 3. 安慰劑+csDMARD 組 csDMARD: MTX, sulfasalazine, leflunomide, 或 hydroxychloroquine.	病人被隨機分派至以下四組，試驗為期 52 週。MTX 初始劑量 10mg/週，第四週調升至 15mg、第 8 週調升至 20mg；日本受試者的最大劑量為 15mg/週。 1. filgotinib 100mg+MTX 組，或 2. filgotinib 200mg+MTX 組，或 3. filgotinib 200mg 組，或 4. MTX 組
主要療效指標 評估結果	試驗第 12 週時，filgotinib 100mg 組(480 人)、200mg 組(475 人)與 adalimumab 組(325 人)受試者達到 ACR20 的比例，皆較安慰劑組(475 人)為高，差異(19.9%，26.7%，20.6%)皆達統計顯著($P < 0.001$ ， $P < 0.001$ ，探索性 $P < 0.001$)。	試驗第 12 週時，filgotinib 100mg 組(153 人)、200mg 組(147 人)受試者達到 ACR20 的比例，皆較安慰劑組(148 人)為高，差異(26.4%，34.9%)皆達統計顯著($P < 0.001$ ， $P < 0.001$)。	試驗第 24 週時，filgotinib 200mg 併用 MTX 組(416 人)受試者達到 ACR20 的比例(81.0%)，較 MTX 組(416 人，71.4%)為高，差異(9.6%)達統計顯著($P < 0.001$)。
藥物安全性 評估結果	至試驗第 52 週，活性藥品各組之間的藥物不良事件表現相當。	分析不同組別不良事件表現差異的檢定力不足。大體而言，各組之不良事件表現相近。	至試驗第 52 週，各組不良事件的表現相近。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

■ FINCH 3 試驗(做為第一線用藥)

試驗第 24 週時, filgotinib 200mg 組受試者在併用 MTX 情況下, 達到 ACR20 的比例(81.0%), 較 MTX 組(71.4%)為高, 差異(9.6%)達統計顯著。至試驗第 52 週, 各組不良事件的表現相近。

(2) 間接比較 – 一項網絡統合分析

一項網絡統合分析中, 針對[已接受過 TIM(targeted immune modulators)且與傳統 DMARD 合併治療]的族群, 比較接受七種不同 TIM 藥品的病人, 在試驗 24 週時, 達到 DAS 28 緩解的勝算比。表現結果的 SUCRA(surface under the cumulative ranking curve)值排序, 分數最高者為[tocilizumab+傳統 DMARD]療法, 本案藥品[filgotinib 200mg+傳統 DMARD]與[filgotinib 100mg+傳統 DMARD]療法分別名列第四與第五。

(3) 其他值得關注之處

本案藥品在歐美地區, 僅獲得歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的上市許可。在審查報告中, EMA 述及於動物試驗中, 發現造成雄性實驗動物的生育力下降、精子生成受損、對生殖器官有組織病理學影響等情況。而這個部分的效應, 在人類使用後的情況如何, 目前正在進行的 MANTA 試驗以及 MANTA-Ray 試驗, 預期可以提供相關問題的分析結果。據此, EMA 要求在仿單上加註警語, 目的是將 filgotinib 的目標族群, 置於女性或沒有生育需求的男性病人。

美國食品藥物管理局(Food & Drug Administration, FDA)目前尚未核准 filgotinib 上市。在 2020 年 8 月間, Gilead Sciences, Inc. 公司收到 FDA 的完全回應信函(Complete Response Letter), 要求廠商提供 MANTA 試驗以及 MANTA-Ray 試驗數據, 以評估 filgotinib 對精子參數的影響³。

在我國, 食品藥物管理署雖同意 filgotinib 上市, 但是針對上述議題, 除要求廠商後續提交 MANTA 試驗與 MANTA-Ray 試驗的更新數據以及最終報告之外, 尚須提供 filgotinib 長期追蹤(FINCH 4 試驗)以及延伸試驗(DARWIN 3 試驗)結果。

二、成本效益

英國 NICE 於 110 年 2 月公告評估報告, 評估 filgotinib 合併 methotrexate 或 filgotinib 單用用於中度至重度 RA, 其在不同治療情境下, 相較於最佳支持療法或其他生物製劑的 ICER 大多低於 20,000 英鎊/QALY gained, 具成本效益, 雖然 filgotinib

³ 根據新聞資料, Gilead Sciences, Inc. 公司已於 2020 年末撤回 filgotinib 用於 RA 病人的新藥申請案。但是, 基於 MANTA 試驗與 MANTA-Ray 試驗期中分析的正向結果, Gilead 公司對 filgotinib 用於發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)治療的新藥送審懷抱希望。這兩項試驗預計 2024 年末完成。
<https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/manta-and-manta-ray-safety-readouts-boost-jyselecas-prospects-in-the-us/>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

單用的成本效益較具不確定性但仍在可接受範圍內，故 NICE 建議給付 filgotinib。

三、財務影響評估

1. 建議者申請本品給付條件為「對至少一種 DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人」，然而生物製劑用於 RA 之現行給付條件為「曾經接受至少兩種 DMARDs 之充分治療而仍無明顯療效」；本報告考量建議者實以現行給付條件下的 JAKi 用藥人數來推估財務影響，且本品納入給付後的給付條件較可能與現行生物製劑相同，故本案財務影響推估係假設本品之給付條件與現行生物製劑同為「曾接受至少兩種 DMARDs 之充分治療而仍無明顯療效」。
2. 建議者預期本品納入給付後會取代其他 JAKi，預估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數約第一年 300 人至第五年 2,100 人，本品年度藥費約第一年 0.73 億元至第五年 4.79 億元，對健保藥費財務影響約第一年 458 萬元至第五年 2,992 萬元。
3. 本報告認為建議者推估大致合理，惟另分析較近期的健保資料庫來校正 RA 且使用 JAKi 之人數，推估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數約第一年 300 人至第五年 2,000 人，本品年度藥費約第一年 0.76 億元至第五年 4.64 億元，對健保藥費財務影響約第一年 476 萬元至第五年 2,904 萬元。
4. 由於本品未來的市占率及可能的平均使用天數等參數具有不確定性，本報告另進行財務影響敏感度分析評估，詳如內文說明。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 111 年 11 月份藥品專家諮詢會議建議之給付規定及初核價格更新財務影響推估。預估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.55 億元至第五年 3.38 億元，扣除取代藥費後的財務影響約為第一年節省 0.16 億元至第五年節省 0.96 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

含 filgotinib 成分藥品 Jyseleca (以下簡稱本案藥品)，已於 2022 年 1 月取得國內之上市許可適應症，「可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用，治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs) 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人」，有 100 毫克與 200 毫克膜衣錠兩種規格量。今衛采製藥股份有限公司 (以下簡稱建議者) 建議新增本案藥品納入健保給付，且給付條件同許可適應症。

衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 於 2022 年 8 月函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心)，就本案評估主題協助提供醫療科技評估報告，以供後續會議研議參考。

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

1. 疾病簡介

類風濕關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 為一種慢性發炎性的滑膜關節疾病，其特徵為對稱性多關節的關節炎。通常侵犯手、手腕與腳，最常見的併發症為肌肉骨骼失能，約 40% RA 病人有關節外表現，包含皮膚、心臟、肺、眼部、神經以及血液學異常等併發症，好發於 30 歲至 60 歲的女性，其風險因子包含遺傳、環境因素 (抽菸)、肥胖與牙周病等 [1]。

2. 疾病治療指引

(1) 歐洲抗風濕聯盟 (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) [2]

歐洲抗風濕聯盟於 2019 年更新類風濕關節炎的治療指引，將治療流程分為三個階段，指引建議內容如後表：

建議內容	證據等級	建議強度
第一階段		
若病人確診 RA，應該盡快接受 DMARD 治療。	1a	A
活動性疾病應時常監測(每 1-3 個月一次)，若開始治療 3 個月內疾病沒有改善或 6 個月內沒有達到治療目標，應調整治療策略。	2b	B

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Methotrexate 應為首選治療的選項之一。	1a	A
對 methotrexate 有禁忌症或早期不耐受的病人，leflunomide 或 sulfasalazine 應為首選治療的選項之一。	1a	A
當開始使用或變更 csDMARD 時，應考慮短期使用皮質類固醇，但應盡快減量。	1a	A
第二階段		
若使用第一個 csDMARD 無法達到治療目標，且沒有不良預後因子*，應考慮使用其他 csDMARD。	5	D
若使用第一個 csDMARDs 無法達到治療目標，且存在不良預後因子*，應加上 bDMARD 或 tsDMARD。	1a	A
bDMARD 以及 tsDMARD 應與 csDMARD 合併使用；於無法與 csDMARD 合併使用的病人，使用 IL-6 路徑抑制劑與 tsDMARD 或許優於其他 bDMARD。	1a	A
第三階段		
若 bDMARD [#] 或 tsDMARD ^{##} 治療失敗，應考慮使用另一個 bDMARD [†] 或 tsDMARD [‡] ；若 TNF 抑制劑治療失敗，病人應接受另一不同機轉的藥物或接受第二個 TNF 抑制劑。	#1b ##5	A D
若病人在皮質類固醇劑量降低後，疾病持續緩解，可考慮慢慢降低 bDMARD 或 tsDMARD 劑量，特別是與 csDMARD 併用時。	1b	A
若病人疾病持續緩解，考慮降低 csDMARD 劑量	2b	B

*不良預後因子包含：(1)接受 csDMARD 治療後，持續中重度疾病活動程度；(2)高急性期反應蛋白(acute phase reactant)；(3)高腫脹關節數；(4)有類風濕因子和/或抗環瓜氨酸抗體(anticitrullinated protein antibody, ACPA)；(5)早期侵犯(erosion)；(6)兩個以上 csDMARD 治療失敗。

† Abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab 以及 TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab

‡Janus kinase inhibitors (內文提及 tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib, 但 filgotinib 當時尚未於歐洲上市^{a)})

bDMARD, biological DMARD; csDMARD, conventional synthetic DMARD; DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs; IL-6, interleukin 6; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARD, targeted synthetic DMARDs (currently Janus kinase inhibitors)

(2) 美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) [4]

美國風濕病學會於 2021 年發布類風濕關節炎的治療指引，內容與 EULAR 治療指引差異不大，差異較大之處在於「若使用 bDMARD 或 tsDMARD 未達到治療目標，建議轉換另一種類的 bDMARD 或 tsDMARD 優於相同種類的 bDMARD 或 tsDMARD」。

^a Filgotinib 於 2020 年 9 月獲得歐洲藥品管理局的 RA 適應症[3]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

另外，ACR 指引中的 JAK (Janus kinase) 抑制劑僅包含 tofacitinib、baricitinib 以及 upadacitinib，未包含本品 (filgotinib)^b。

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 filgotinib 是一種作用可逆轉的三磷酸腺苷 (ATP) 競爭性 JAK 家族激酶抑制劑。JAKs 為細胞內酵素，會使轉錄訊息傳遞與活化蛋白 (STATs) 磷酸化及活化，STATs 則會調節細胞內的活動，filgotinib 會藉由遏阻 STATs 磷酸化與活化，從而調節此傳訊途徑。建議劑量為口服 200 毫克每日一次[6]

本次建議者建議新增 filgotinib 用於「單一療法或與 methotrexate 合併使用，治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對**至少一種**疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs) 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人」之適應症。與目前健保給付生物製劑於類風濕關節炎之條件 (病患曾經接受**至少兩種** DMARDs 之充分治療，而仍無明顯療效，且 DAS>5.1) 不相同 (詳如附件一)。然而，建議者設定本品與其他 JAK 抑制劑為取代關係且具有同等治療地位，因此，本報告認為本品若納入健保給付，其給付條件較可能會與目前健保已給付生物製劑相同。

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

1. WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[7]，本案藥品 filgotinib 之 ATC 分類碼為「L04AA45」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「L04AA」(Selective immunosuppressants) 之藥品尚有 muromonab-CD3、antilymphocyte immunoglobulin、mycophenolic acid、sirolimus、leflunomide、alefacept、everolimus、gusperimus、efalizumab、abetimus、natalizumab、abatacept、eculizumab、belimumab、fingolimod、belatacept、tofacitinib、teriflunomide、apremilast、vedolizumab、alemtuzumab、begelomab、ocrelizumab、baricitinib、ozanimod、emapalumab、cladribine、imlifidase、siponimod、ravulizumab、upadacitinib、itacitinib、inebilizumab、belumosudil、peficitinib、ponesimod、anifrolumab、ofatumumab、teprotumumab、pegcetacoplan、sutimlimab 以及 deucravacitinib 等 43 項成分。

2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

^b 於 2022 年 9 月 1 日於美國 FDA 網站查詢，尚未查獲 filgotinib 相關適應症[5]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[8]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前五碼同為「L04AA」之 43 項藥品成分於我國核可情形，其中 leflunomide、abatacept、tofacitinib、baricitinib、upadacitinib 以及 peficitinib 已於我國核可上市用於類風濕性關節炎。

其次，以「類風濕性關節炎」、「類風濕關節炎」或「風濕性關節炎」作為適應症關鍵字進行搜尋，再逐條檢視適應症是否為用於類風濕性關節炎，搜尋結果額外查獲 triamcinolone、ketoprofen、betamethasone、penicillamine D、naproxen、piroxicam、dexamethasone、tolmetin、sulindac、fenbufen、etodolac、flurbiprofen、meloxicam、aceclofenac、cyclosporin、aceclofenac、celecoxib、etoricoxib、etanercept、adalimumab、tocilizumab、golimumab、rituximab、opinercept、infliximab、certolizumab pegol、hydroxychloroquine 以及 azathioprine 等成分。

3. 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢及藥品給付規定

於健保用藥品項查詢網頁[9]以及最新版藥品給付規定內容[10]，逐一查詢前述於我國核可用於類風濕(性)關節炎的藥品成分，搜尋結果包含 celecoxib、meloxicam、etodolac、meloxicam、cyclosporin、rituximab、etanercept、adalimumab、golimumab、abatacept、tocilizumab、tofacitinib、certolizumab、baricitinib、opinercept、infliximab、peficitinib、upadacitinib、hydroxychloroquine 以及 azathioprine。此外，methotrexate、sulfasalazine、d-penicillamine、nabumetone、nimesulide，以及[含 naproxen 及 esomeprazole 複方製劑]也給付用於類風濕性關節炎，各藥品詳細健保給付規定如附錄一。

4. 具有相近治療地位之藥品

參考歐洲 EULAR 與美國 ACR 最新版指引對於類風濕關節炎之建議，若使用第一個 csDMARDs 無法達到治療目標，且存在不良預後因子，應加上 bDMARD（包含 abatacept、rituximab、sarilumab、tocilizumab 以及 TNF inhibitors：adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab、infliximab）或 tsDMARD（tofacitinib、baricitinib 與 upadacitinib）。

然而，我國健保藥品給付規定(2022 年 9 月版)則限制生物製劑（包含 etanercept、adalimumab、golimumab、abatacept、tocilizumab、tofacitinib、certolizumab、baricitinib、opinercept、infliximab、peficitinib 以及 upadacitinib）用於「曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效者」。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜上，與本品具有同治療地位之藥品包含上述健保已給付用於類風濕關節炎的生物製劑，其中，又以與本品具有相同治療途徑（JAK 抑制劑）的 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib 以及 peficitinib 為主要參考品，其他藥品資訊詳如表一。

表一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件 (詳如附錄一)
L04AA45 Filgotinib (本品)	可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用，治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs) 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。	膜 衣 錠	100/ 200 mg	建議收載中
L04AA29 Tofacitinib	類風濕性關節炎：XELJANZ 適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人病人。本品可用於單一療法或與 methotrexate 或其他非生物性 DMARDs 合併使用。使用限制：不建議 XELJANZ 與生物性 DMARDs，或與強效免疫抑制劑（如 azathioprine 與 cyclosporine）合併使用。	膜 衣 錠 / 持 續 性 藥 效 錠	5/11 mg	(詳細給付條件請參考附錄一) 病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；(略) (1) 符合美國風濕病學院 (American College of Rheumatology) 類風濕關節炎分類標準的診斷條件。 (2) 連續活動性的類風濕關節炎 I. 28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。 II. 此項評分需連續二次，其時間相隔至少 4 週(含)以上，並附當時關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告為輔証。 (3) 標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying
L04AA37 Baricitinib	類風濕性關節炎：合併 methotrexate 或其他傳	膜 衣	2/4 mg	Anti-Rheumatic Drugs, DMARD)療法失敗：

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件 (詳如附錄一)
	統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種 DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人；在這些病人中，若病人無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型 DMARDs，可給予 Olumiant 單獨治療。	錠		病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效。 I. 充分治療的定義：(100/12/1) i. DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一： (i)必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。 (ii)DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。
L04AA44 Upadacitinib	類風濕性關節炎：治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種 DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用。	持續性藥效錠	15 mg	ii. 若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達所示治療劑量 (therapeutic doses) 連續 2 個月以上。
L04AA49 Peficitinib	合併 methotrexate 或其他傳統型 DMARDs，適用於治療患有中度至重度活動性類風濕性關節炎，且對至少一種傳統型 DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。	膜衣錠	50/ 100 mg	II. 療效的定義：DAS28 總積分下降程度大於等於(≥)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(三) 療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2022 年 9 月 6 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 9 月 6 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2021 年 2 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	歐洲藥品管理局/臺灣食品藥物管理署藥品審查報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供送審資料於 2022 年 8 月 16 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2022 年 9 月 6 日止，於加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 公開網站，以關鍵字「filgotinib」進行搜尋，結果雖未查獲與本案相關的評估報告，但網站資料顯示，CADTH 於 2020 年 8 月沒有接受廠商提出 filgotinib 用於類風濕關節炎的給付申請 (未說明原因)，且廠商於 2021 年 2 月自願撤回申請^c[12]。

2. PBAC (澳洲)

至 2022 年 9 月 6 日止，於澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 公開網站，以關鍵字「filgotinib」進行搜尋，結果雖未查獲與本案相關的評估報告，但網站資料顯示，廠商於 2020 年 11 月與 2021 年 3 月分別提出 filgotinib 用於類風濕關節炎的給付申請，然而，廠商皆於當次 PBAC 會議之

^c 於 2022 年 9 月 6 日在加拿大 Health Canada 網站查詢，結果尚未查獲 filgotinib 相關適應症的報告[11]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

前撤回申請（未說明原因）^d[14]。

3. NICE（英國）

英國 NICE（The National Institute for Health and Care Excellence）於 2021 年 2 月發布與本案相關的評估報告[15]，NICE 建議給付 filgotinib 合併 methotrexate 用於類風濕關節炎，以下為建議內容與原因之重點摘要：

(1) 建議內容

- A. 建議 filgotinib 合併 methotrexate 用於治療患有活動性類風濕關節炎，且對兩個或兩個以上傳統 DMARDs（disease-modifying antirheumatic drugs）強化治療（intensive therapy）反應不佳之成人：
- 須符合疾病為中重度（疾病活動度積分[DAS28]大於等於 3.2）
 - 廠商透過商業協議提供 filgotinib
- B. 建議 filgotinib 合併 methotrexate 用於治療患有活動性類風濕關節炎，且對另外一個 DMARDs（至少包含一個生物製劑）反應不佳或無法使用之成人：
- 須符合疾病為重度（DAS28 大於 5.1）
 - 且無法使用 rituximab 者
 - 廠商透過商業協議提供 filgotinib
- C. 建議 filgotinib 合併 methotrexate 用於治療患有活動性類風濕關節炎，且對 rituximab 以及至少一個生物製劑 DMARDs 反應不佳之成人：
- 須符合疾病為重度（DAS28 大於 5.1）
 - 廠商透過商業協議提供 filgotinib
- D. 當病人對 methotrexate 無法耐受或有禁忌症，filgotinib 可以單獨使用於上述情境。
- E. 在與病人討論可取得治療的優缺點後，再選擇合適治療。若病人適合一種以上的療法，則從最便宜的藥品開始治療（考慮給藥花費、所需劑量與每劑量的商品價格），可能因為藥物服用方式與治療療程不同而因人而異。
- F. 僅在開始治療後的 6 個月後使用 EULAR 標準測量疾病為中度反應，才繼續治療，若初始反應沒有維持則停止治療。

^d 於 2022 年 9 月 6 日在澳洲 Therapeutic Goods Administration 網站查詢，結果尚未查獲 filgotinib 相關適應症的報告[13]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(2) 建議原因

- A. 臨床試驗結果顯示，用於至少用過兩種傳統 DMARDs 且反應不佳之中重度 RA 病人，與 adalimumab 合併 methotrexate 或單獨使用 methotrexate 相比，filgotinib 合併 methotrexate 或其他傳統 DMARD 比較有效；對用過至少 1 種生物製劑且反應不佳之中重度 RA 病人，與單獨使用傳統 DMARD 相比，filgotinib 合併傳統 DMARD 也比較有效。
- B. 目前沒有 filgotinib 與全系列 bDMARDs 以及 tsDMARDs 相比的臨床試驗，但是間接比較結果顯示，filgotinib 合併傳統 DMARDs 與其他 NICE 建議的 bDMARDs 或 tsDMARDs 一樣有效。
- C. Filgotinib 合併 methotrexate 用於中重度 RA 病人最可能符合成本效益；單獨使用 filgotinib 的成本效益較多不確定性，但仍在 NICE 可接受的範圍，所以同意給付。

4. 其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織 (SMC 蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2021 年 8 月發布與本案相關的評估報告[16]，原評估之適應症為「filgotinib 單獨使用或合併 methotrexate，用於對 1 種或 1 種以上 DMARD 反應不佳或無法耐受的中重度活動性類風濕關節炎之成人」。經過評估後，SMC 同意給付並建議將適應症限制於，「filgotinib 單獨使用或合併 methotrexate，用於對併用傳統 DMARDs 強化治療反應不佳，或以 TNF 拮抗劑無法有效控制疾病，且不適合接受 rituximab 的嚴重程度 RA 病人 (DAS 大於 5.1)」。

(2) 美國食品藥物管理局

2022 年 9 月 1 日於美國 FDA 網站查詢，尚未查獲 filgotinib 相關適應症的資料[5]。美國 FDA 於 2020 年 8 月對廠商發送關於 filgotinib 用於 RA 治療的完全回應信函(complete response letter, CRL)，要求廠商提供 MANTA (NCT03201445) 與 MANTA-Ray 試驗(NCT03926195)資料中，有關評估 filgotinib 對於精子參數的影響，並表示對於 filgotinib 200 mg 的全面風險效益感到顧慮[17]。

(3) 歐洲藥品管理局審查報告

歐洲藥品管理局於 2020 年 7 月發布與本案相關的藥品審查報告[3]。在討論臨床安全性部分，於動物試驗發現，filgotinib 造成雄性實驗動物的生育力下降、精子生成受損與對生殖器官有組織病理學影響。這個部分的效應，在人類使用的

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

情況會如何，目前正在進行的 MANTA 以及 MANTA-Ray 試驗（皆為評估本案藥品對男性生育影響的臨床試驗），預期可提供相關問題的分析結果[18, 19]。基於這個部分的問題將會造成何種臨床影響，目前資訊仍有限。因此，EMA 要求在仿單加上警語，目的是將使用 filgotinib 的目標族群，置於女性或沒有生小孩意圖的男性病人。

(4) 臺灣食品藥物管理署審查報告

衛生福利部食品藥物管理署於 2022 年 1 月發布與本案相關的藥品審查報告[20]。在安全性評估部分，合併第二/三期臨床試驗族群的分析結果，發現 13 位男性中（1.8%）有 29 件 treatment-emergent adverse events (TEAEs) 可能與男性生殖安全問題有關，其中 27 件(11 位男性)為生殖激素改變並且隨著時間緩解；大多數的不良事件發生在第二期延伸試驗階段[21]，此試驗顯示生殖激素的長期穩定性。另外，隨機對照試驗評估 filgotinib 對精液參數的潛在影響之整合性資料則顯示，於第 13 週沒有觀察到有臨床差異的精子濃度下降，更長期的精液參數追蹤研究正在進行中。

審查報告中，在上市後要求 (Post-Marketing Requirements) 章節，要求廠商尚須提交 MANTA 以及 MANTA-Ray 試驗的更新資料與最終報告[18, 19]; 另外，於前述兩項試驗完成後，尚須提交長期追蹤 (FINCH 4 試驗) 與延伸試驗 (DARWIN 3 試驗) 結果[21, 22]。

(5) 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

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：類風濕關節炎病人
Intervention	filgotinib
Comparator	不限制
Outcome	不限制

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Study design	系統性文獻回顧/統合分析/隨機對照試驗
--------------	---------------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 8 月 29 日止，以「filgotinib」與「類風濕關節炎」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

B. 搜尋結果

以上述搜尋策略，於 PubMed 共獲得 112 筆資料、於 Embase 共獲得 469 筆資料、於 Cochrane Library 共獲得 137 筆資料。經逐筆檢視標題與摘要，在排除重複、評論性文章 (review article)、不符合 PICOS 與尚未於期刊正式發表者後，共獲得 4 篇系統性文獻回顧與統合分析[23-26]以及 3 篇隨機對照試驗[27-29]。

(a) 系統性文獻回顧與統合分析

本報告納入的 4 篇系統性文獻回顧與統合分析中[23-26]，一篇除本品之外沒有納入其他生物製劑進行比較[26]，一篇主要探討心理健康結果[25]，另一篇僅納入有與 adalimumab 相比的文獻[24]，故以下只呈現 1 篇最符合本報告情境的網絡統合分析：

Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis : A Network Meta-Analysis

Best 等人於 2021 年發布此篇網絡統合分析[23]，目的為評估 TIM (targeted immune modulator) 用於對 methotrexate 或其他傳統 DMARD 反應不佳或無法耐受的中重度類風濕關節炎病人之相對療效 (達到 DAS28 緩解)。

I. 研究方法

文獻來源來自先前已發表的 2 篇系統性文獻回顧與額外 2 篇第三期臨床試驗 (FINCH 1 與 FINCH 2 試驗)，文獻納入標準為對 methotrexate (或其他傳統 DMARD) 反應不佳或無法耐受的中重度類風濕關節炎病人，文獻種類限隨機對照試驗，介入組為 TIM(targeted immune modulators)，對照組可以是 TIM、傳統 DMARD 或安慰劑，且僅納入美國 FDA 核准的藥物劑量 (當時 FDA 正在審核 filgotinib 100/200 mg，故也納入此研究分析)，使用已發表的研究階層 (study-level) 資料執行固定效應的貝式網絡統合分析。

將文獻分為三個不同的族群：(1)未曾接受過 TIM/合併傳統 DMARD 療法的

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

混合族群^e；(2)未曾接受過 TIM/單獨使用 TIM 的混合族群^f；(3) 已接受過 TIM 且為與傳統 DMARD 合併治療的族群^g。依據上述 3 種族群與 2 個觀測結果時間點（12 與 24 週）分為 6 個網絡進行分析。療效定義為於第 12 週或第 24 週的 DAS28 < 2.6 即達到病況緩解。

II. 研究結果

從 2 篇系統性文獻回顧文獻處，獲得 41 篇於第 12 或第 24 週有回報 DAS28 緩解的研究，加上 2 篇 filgotinib 第三期臨床試驗，共納入 43 篇隨機對照試驗。其中，35 篇為未接受過 TIM、8 篇為已接受過 TIM 的族群，37 篇包含合併使用療程、6 篇為單獨使用療程。此研究納入的 TIM ≤ 藥品包含 abatacept、adalimumab、baricitinib、certolizumab pegol、filgotinib（分為 100 mg 以及 200 mg）、golimumab、infliximab、rituximab、sarilumab、tocilizumab（分為靜脈注射以及皮下注射）、tofacitinib 以及 upadacitinib。

[未曾接受過 TIM/合併傳統 DMARD 療法]的族群或[未曾接受過 TIM/單獨使用 TIM]的族群，於第 12 週以及第 24 週達到 DAS28 緩解的評估結果皆顯示，與[單獨使用傳統 DMARD]相比，[靜脈注射 tocilizumab 併用傳統 DMARD]皆有最大的統計上顯著差異，且有最高的 SUCRA（surface under the cumulative ranking curve）值（0.96）；[已接受過 TIM 且為與傳統 DMARD 合併治療]之族群，於第 12 週以及第 24 週達到 DAS28 緩解的評估結果則顯示，與[單獨使用傳統 DMARD]相比，[靜脈注射 tocilizumab 併用傳統 DMARD]皆有最高的 SUCRA 值。

本案藥品 filgotinib 200 mg 於[未接受過 TIM 且合併傳統 DMARD 療法]之族群中，在第 12 週/第 24 週，達到 DAS28 緩解的勝算比(中位數)分別是 5.50 (95% CI [4.04, 7.54]) / 5.39 (95% CI [4.11, 7.09])，SUCRA 值分別是 0.57 (於 12 個 TIM 中排名第 7) / 0.65 (於 14 個 TIM 中排名第 4)；於[已接受過 TIM 且為與傳統 DMARD 合併治療]之族群中，在第 12 週/第 24 週，達到 DAS28 緩解的勝算比(中位數)分別是 3.34 (95% CI [1.68, 7.10]) / 3.17 (95% CI [1.70, 6.16])，SUCRA 值分別是 0.37 (於 5 個 TIM 中排名第 5) / 0.39 (於 7 個 TIM 中排名第 5)，詳細網絡統合分析結果如表二與表三。

(b) 隨機對照試驗

^e 「未曾接受過 TIM/合併傳統 DMARD 療法的混合族群」係指，有 ≤20% 的病人先前曾經有過 TIM 治療經驗，而且在納入的臨床試驗中接受 TIM 合併傳統 DMARD 療法。

^f 「未曾接受過 TIM/單獨使用 TIM 的混合族群」係指，有 ≤20% 的病人先前曾經有過 TIM 治療經驗，而且在納入的臨床試驗中接受 TIM 單方療法。

^g 「已接受過 TIM 且為與傳統 DMARD 合併治療的族群」係指，有超過 20% 的病人，先前有過 TIM 治療經驗，而且在納入的臨床試驗中接受 TIM 合併傳統 DMARD 療法。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告納入的 3 篇隨機對照試驗為本案藥品之第三期臨床試驗 FINCH 1、FINCH 2 以及 FINCH 3 試驗[27-29]，以下逐一簡略說明試驗結果：

FINCH 1 試驗的納入族群為對 methotrexate 反應不佳之中重度類風濕關節炎病人，有 97.3% 的受試者沒有使用過 bDMARD，各組皆穩定接受每週一次 methotrexate。主要療效指標為 ACR20^h 在第 12 週的評估結果，filgotinib 200mg 組、filgotinib 100mg 組、adalimumab 組以及安慰劑組的 ACR20 值分別為 76.6%、69.8%、70.5% 以及 49.9%，filgotinib 200mg 與安慰劑相比有統計上顯著較佳的 ACR20 ($p < 0.001$)。另外，filgotinib 200mg 組與安慰劑組相比，也有統計上顯著較佳的 HAQ-DIⁱ 變化以及 DAS28 (CRP) < 2.6 之比例。

FINCH 2 試驗的納入族群為對 1 種或多種 bDMARD 療效反應不佳或無法耐受之中重度類風濕關節炎病人，先前曾使用 ≥ 3 種 bDMARD 的比例為 23.2%，每組病人皆持續伴隨服用 csDMARD。主要療效指標為 ACR20 在第 12 週的評估結果，filgotinib 200mg 組、filgotinib 100mg 組以及安慰劑組別的 ACR20 值分別為 66.0%、57.5% 以及 31.1%，filgotinib 200mg 組與安慰劑組相比有統計上顯著較佳的 ACR20 ($p < 0.001$)。另外，filgotinib 200mg 組與安慰劑組相比也有統計上顯著較佳的 HAQ-DI 變化以及 DAS28 (CRP) < 2.6 之比例。

FINCH 3 試驗的納入族群為對先前有限制使用 (< 3 次 ≤ 25 mg) 或沒有暴露過 methotrexate 之中重度類風濕關節炎病人，完全沒有用過 DMARD 的比例為 77%，於第 12 週評估療效結果，主要療效指標為 filgotinib 200 mg 合併 methotrexate 與單獨使用 methotrexate 相比的 ACR20，filgotinib 200 mg 合併 methotrexate、filgotinib 100 mg 合併 methotrexate、單獨使用 filgotinib 200 mg 以及單獨使用 methotrexate 的 ACR20 值分別為 81.0%、80.2%、78.1% 以及 71.4%，filgotinib 200 mg 合併 methotrexate 與單獨使用 methotrexate 相比有統計上顯著較佳的 ACR20 ($p < 0.001$)。另外，filgotinib 200 mg 合併 methotrexate 與單獨使用 methotrexate 相比也有統計上顯著較佳的 HAQ-DI 變化以及 DAS28 (CRP) < 2.6 之比例。然而，單獨使用 filgotinib 200 mg 與 methotrexate 相比於 ACR20 則沒有統計上顯著差異 (78.1% vs. 71.4%； $p = 0.058$)，臨床試驗詳細資訊如表四。

^h ACR20(achieving 20% improvement in American College of Rheumatology criteria)定義為病人腫脹及觸痛關節數(28 個)有 20%改善，以及下列五項中至少有三項改善 20%以上：患者對疼痛的評估、患者的綜合評估、醫生的綜合評估、患者對活動能力的自我評估、發炎指數(CRP 或 ESR)。

ⁱ 健康評估問卷失能指數(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI)的評估項目包括上肢精細動作、下肢運動功能活動，以及上肢與下肢同時活動，藉由計數需要器具或他人輔助的次數來計算分數，分數越高代表失能程度越嚴重。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二、未接受過生物製劑且合併傳統 DMARD 之療程族群於第 12 周達到 DAS28 緩解的勝算比中位數 (95%信賴區間)

	cDMARD	ADA +cDMARD	BAR +cDMARD	ABTiv +cDMARD	ABTsc +cDMARD	GOL +cDMARD	IFX +cDMARD	TOF +cDMARD	FIL100 +cDMARD	FIL200 +cDMARD	UPA +cDMARD	TCZsc +cDMARD	TCZiv +cDMARD
cDMARD	1 (1,1)	0.28 (0.22, 0.36)	0.16 (0.06, 0.38)	0.38 (0.16, 0.86)	0.24 (0.14, 0.40)	0.08 (0.03, 0.19)	0.12 (0.02, 0.47)	0.28 (0.07, 0.90)	0.30 (0.22, 0.42)	0.18 (0.13, 0.25)	0.17 (0.13, 0.22)	0.12 (0.04, 0.25)	0.05 (0.03, 0.09)
ADA +cDMARD	3.52 (2.76, 4.49)	1 (1,1)	0.57 (0.20, 1.38)	1.34 (0.53, 3.15)	0.84 (0.53, 1.34)	0.29 (0.10, 0.68)	0.40 (0.08, 1.68)	1.00 (0.25, 3.25)	1.05 (0.78, 1.43)	0.64 (0.48, 0.85)	0.61 (0.46, 0.80)	0.41 (0.15, 0.93)	0.18 (0.09, 0.34)
BAR +cDMARD	6.15 (2.65,16.94)	1.75 (0.73, 4.98)	1 (1,1)	2.35 (0.69, 8.55)	1.48 (0.54, 4.58)	0.51 (0.14, 1.86)	0.71 (0.12, 3.98)	1.76 (0.36, 8.05)	1.85 (0.74, 5.34)	1.12 (0.46, 3.23)	1.06 (0.44, 3.04)	0.71 (0.20, 2.54)	0.32 (0.11, 1.01)
ABTiv +cDMARD	2.63 (1.17, 6.43)	0.75 (0.32, 1.88)	0.43 (0.12, 1.46)	1 (1,1)	0.63 (0.24, 1.77)	0.22 (0.06, 0.73)	0.31 (0.08, 0.93)	0.75 (0.16, 3.22)	0.79 (0.33, 2.04)	0.48 (0.20, 1.23)	0.45 (0.19, 1.15)	0.30 (0.09, 1.00)	0.14 (0.05, 0.39)
ABTsc +cDMARD	4.18 (2.48, 7.08)	1.19 (0.75, 1.89)	0.68 (0.22, 1.85)	1.58 (0.57, 4.21)	1 (1,1)	0.34 (0.11, 0.92)	0.48 (0.09, 2.14)	1.19 (0.28, 4.21)	1.25 (0.72, 2.19)	0.76 (0.44, 1.31)	0.72 (0.42, 1.24)	0.48 (0.16, 1.25)	0.21 (0.09, 0.47)
GOL +cDMARD	12.12 (5.36,33.05)	3.44 (1.46, 9.64)	1.97 (0.54, 7.25)	4.63 (1.37,16.82)	2.91 (1.09, 8.92)	1 (1,1)	1.41 (0.23, 7.79)	3.46 (0.71,15.63)	3.64 (1.50,10.33)	2.21 (0.91, 6.25)	2.09 (0.88, 5.88)	1.40 (0.39, 4.98)	0.62 (0.22, 1.97)
IFX +cDMARD	8.69 (2.14,42.53)	2.47 (0.60,12.23)	1.40 (0.25, 8.45)	3.25 (1.07,12.50)	2.09 (0.47,10.93)	0.71 (0.13, 4.28)	1 (1,1)	2.46 (0.36,17.30)	2.61 (0.62,13.10)	1.58 (0.38, 7.94)	1.50 (0.36, 7.47)	0.99 (0.18, 5.89)	0.45 (0.09, 2.40)
TOF +cDMARD	3.52 (1.11,13.62)	1.00 (0.31, 3.94)	0.57 (0.12, 2.81)	1.34 (0.31, 6.44)	0.84 (0.24, 3.57)	0.29 (0.06, 1.41)	0.41 (0.06, 2.81)	1 (1,1)	1.05 (0.32, 4.22)	0.64 (0.19, 2.55)	0.61 (0.19, 2.40)	0.40 (0.09, 1.93)	0.18 (0.05, 0.79)
FIL100 +cDMARD	3.34 (2.41, 4.63)	0.95 (0.70, 1.28)	0.54 (0.19, 1.35)	1.27 (0.49, 3.06)	0.80 (0.46, 1.39)	0.27 (0.10, 0.67)	0.38 (0.08, 1.62)	0.95 (0.24, 3.13)	1 (1,1)	0.61 (0.46, 0.80)	0.58 (0.39, 0.84)	0.39 (0.14, 0.90)	0.17 (0.08, 0.33)
FIL200 +cDMARD	5.50 (4.04, 7.54)	1.56 (1.17, 2.09)	0.89 (0.31, 2.19)	2.09 (0.81, 5.02)	1.31 (0.76, 2.27)	0.45 (0.16, 1.09)	0.63 (0.13, 2.65)	1.56 (0.39, 5.18)	1.65 (1.24, 2.19)	1 (1,1)	0.95 (0.66, 1.37)	0.64 (0.23, 1.48)	0.28 (0.13, 0.54)
UPA +cDMARD	5.80 (4.45, 7.61)	1.65 (1.25, 2.18)	0.94 (0.33, 2.29)	2.20 (0.87, 5.23)	1.39 (0.81, 2.38)	0.48 (0.17, 1.13)	0.67 (0.13, 2.78)	1.65 (0.42, 5.39)	1.74 (1.19, 2.54)	1.05 (0.73, 1.53)	1 (1,1)	0.67 (0.24, 1.54)	0.30 (0.14, 0.56)
TCZsc +cDMARD	8.65 (3.94,22.94)	2.46 (1.08, 6.73)	1.41 (0.39, 5.08)	3.30 (1.00,11.73)	2.08 (0.80, 6.22)	0.71 (0.20, 2.54)	1.01 (0.17, 5.47)	2.48 (0.52,10.96)	2.59 (1.11, 7.24)	1.57 (0.67, 4.39)	1.49 (0.65, 4.09)	1 (1,1)	0.45 (0.16, 1.38)
TCZiv +cDMARD	19.36 (11.01,38.16)	5.50 (2.97,11.30)	3.16 (0.99, 9.35)	7.41 (2.55,21.38)	4.65 (2.13,10.85)	1.60 (0.51, 4.62)	2.24 (0.42,10.61)	5.56 (1.27,20.89)	5.82 (3.01,12.31)	3.53 (1.84, 7.42)	3.34 (1.79, 6.92)	2.24 (0.73, 6.27)	1 (1,1)

淺灰底表示具有統計上顯著差異

ABT: Abatacept; ADA: Adalimumab; BAR: Baricitinib; cDMARD: Conventional disease-modifying antirheumatic drugs; FIL: Filgotinib; GOL: Golimumab; IFX: Infliximab; iv: Intravenous; OR: Odds ratio; SAR: Sarilumab; sc: Subcutaneous; TCZ: Tocilizumab; TIM: Targeted immune modulators; TOF: Tofacitinib; UPA: Upadacitinib.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表三、網絡統合分析-達到 DAS28 緩解的勝算比中位數與 SUCRA 值

介入組(vs cDMARD)	OR 中位數	95%CI	SUCRA
未接受過 TIM 且合併傳統 DMARD/第 12 週			
TCZiv + cDMARD	19.16	[11.01, 38.16]	0.96
GOL + cDMARD	12.12	[5.36, 33.05]	0.85
TCZsc + cDMARD	8.65	[3.94, 22.94]	0.75
IFX + cDMARD	8.69	[2.14, 42.53]	0.71
BAR + cDMARD	6.15	[2.65, 16.94]	0.60
UPA + cDMARD	5.80	[4.45, 7.61]	0.60
FIL200 + cDMARD	5.50	[4.04, 7.54]	0.57
ABTsc + cDMARD	4.18	[2.48, 7.08]	0.40
TOF + cDMARD	3.52	[1.11, 13.62]	0.35
ADA + cDMARD	3.52	[2.76, 4.49]	0.28
FIL100 + cDMARD	3.34	[2.41, 4.63]	0.25
ABTiv + cDMARD	2.63	[1.17, 6.43]	0.19
未接受過 TIM 且合併傳統 DMARD/第 24 週			
TCZiv + cDMARD	12.10	[8.05, 19.16]	0.95
TCZsc + cDMARD	11.94	[5.12, 35.61]	0.93
UPA+ cDMARD	6.65	[5.13, 8.68]	0.78
FIL200 + cDMARD	5.39	[4.11, 7.09]	0.65
CTZ + cDMARD	5.26	[2.15, 16.10]	0.59
GOL + cDMARD	4.76	[2.74, 8.60]	0.55
SAR + cDMARD	4.66	[3.19, 3.93]	0.54
RTX + cDMARD	4.67	[1.63, 17.18]	0.52
ABTiv + cDMARD	4.41	[2.96, 6.67]	0.50
BAR + cDMARD	4.07	[1.97, 9.35]	0.44
TOF + cDMARD	3.46	[2.34, 5.15]	0.30
ADA + cDMARD	3.46	[2.81, 4.30]	0.30
IFX + cDMARD	2.21	[2.34, 4.45]	0.23
FIL100 + cDMARD	3.12	[2.36, 4.12]	0.20
已接受過 TIM 且合併傳統 DMARD/第 12 週			
TCZiv + cDMARD	12.88	[5.64, 37.47]	0.92
BAR + cDMARD	6.12	[1.49, 46.45]	0.65
TOF + cDMARD	4.85	[1.11, 37.22]	0.57

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

介入組(vs cDMARD)	OR 中位數	95%CI	SUCRA
FIL100 + cDMARD	3.95	[2.02, 8.32]	0.49
FIL200 + cDMARD	3.34	[1.68, 7.10]	0.37
已接受過 TIM 且合併傳統 DMARD/第 24 週			
TCZiv + cDMARD	31.93	[11.43, 140.90]	0.88
RTX + cDMARD	26.83	[4.75, 712.81]	0.85
ABTiv + cDMARD	21.05	[3.68, 626.30]	0.81
SAR + cDMARD	5.33	[2.87, 10.70]	0.56
FIL200 + cDMARD	3.17	[1.70, 6.16]	0.39
FIL100 + cDMARD	2.53	[1.35, 4.96]	0.28
BAR + cDMARD	1.93	[0.63, 6.55]	0.22

ABT abatacept, ADA adalimumab, BAR baricitinib, cDMARD conventional disease-modifying antirheumatic drug, CTZ certolizumab pegol, FIL filgotinib, GOL golimumab, IFX infliximab, IV intravenous, OR odds ratio, RTX rituximab, SAR sarilumab, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve, TCZ tocilizumab, TOF tofacitinib, UPA upadacitinib

表四、FINCH 1、FINCH 2 以及 FINCH 3 第三期臨床試驗之結果摘要

FINCH 1 試驗					
<ul style="list-style-type: none"> • 納入族群：對 methotrexate 反應不佳的中重度類風濕關節炎病人。 • 基礎值：DAS28(CRP)=5.7；bDMARD-naïve=97.3 % • 各組皆穩定接受每週一次 methotrexate 					
第 12 週結果	試驗組別	FIL 200	FIL 100	ADA	PBO
		+MTX (n=475)	+MTX (n=480)	+MTX (n=325)	+MTX (n=475)
ACR20 (%)*		76.6%	69.8%	70.5%	49.9%
P value vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001	-
HAQ-DI 變化 (平均值)		-0.69	-0.56	-0.61	-0.42
P value vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001	-
DAS28<2.6 (%)		34.1	23.8	23.7	9.3
P value vs. PBO		<0.001	<0.001	<0.001	-
FINCH 2 試驗					
<ul style="list-style-type: none"> • 納入族群：對 1 種或多種 bDMARD 療效反應不佳或無法耐受的中重度類風濕關節炎病人。 • 基礎值：DAS28(CRP)=5.9；先前曾使用 ≥3 種 bDMARD =23.2 % • 病人持續伴隨服用 csDMARD。 					

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

試驗組別 第 12 週結果	FIL 200	FIL 100	PBO	
	+csDMARD (n=147)	+csDMARD (n=153)	+csDMARD (n=148)	
ACR20 (%)*	66.0	57.5	31.1	
P value vs PBO	<0.001	<0.001	-	
HAQ-DI 變化 (平均值)	-0.55	-0.48	-0.23	
P value vs PBO	<0.001	<0.001	-	
DAS28(CRP)<2.6 (%)	22.4	25.5	8.1	
P value vs PBO	<0.001	<0.001	-	
FINCH 3 試驗				
<ul style="list-style-type: none"> 納入族群：對先前有限制使用(<3 次 ≤25 mg)或沒有暴露過 methotrexate 的中重度類風濕關節炎病人。 基礎值：DAS28(CRP)=5.7；DMARD-naïve=77% 				
試驗組別 第 24 週結果	FIL 200	FIL 100	FIL 200	MTX
	+MTX (n=416)	+MTX (n=207)	(n=210)	(n=416)
ACR20 (%)	81.0	80.2	78.1	71.4
P value vs MTX	<0.001*	0.017	0.058	-
HAQ-DI 變化 (平均值)	-0.94	-0.90	-0.89	-0.79
P value vs MTX	<0.001	0.008	0.029**	-
DAS28<2.6 (%)	54.1	42.5	42.4	29.1
P value vs MTX	<0.001	<0.001	<0.001**	-

*主要療效指標

**前面的 ACR20 檢定已無統計顯著差異，此為忽略階層分析假設進行檢定

FIL 200, filgotinib 200 mg; FIL 100, filgotinib 100 mg; ADA, adalimumab; PBO, Placebo; MTX, methotrexate; ACR20, 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; DAS28(CRP), Disease Activity Score in 28 joints with C-reactive protein

5. 建議者提供之資料

建議者提供之資料為 3 篇第三期臨床試驗[27-29]、1 篇正在進行中的第二期延伸試驗 (DARWIN 3 試驗)[30]，以及 1 篇整合性安全性分析 (整合 FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3 以及正在進行中的 FINCH 4 試驗) [31]。3 篇第三期臨床試驗已在本報告上述段落中說明，此處不再贅述。

值得注意的是，FINCH 1 試驗共有 1755 位受試者，其中 44 位為臺灣受試者，建議者於送審資料中提供多份資料以供參考，值得鼓勵。台灣受試者的次族群分析，filgotinib 組顯示改善病人臨床上的病徵、症狀、生理功能，其效果及安全性

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

數據與整個試驗族群整體上的表現一致。

建議者有提供兩篇文獻(DARWIN 3 試驗與 FINCH 4 試驗結果)，皆顯示長期使用(4年/1.5年) filgotinib 治療類風濕關節炎，病人具有良好的耐受性，但內文皆無提及男性生育相關風險議題，對於美國食品藥物管理局、歐洲藥品管理局或台灣食品藥物管理署於審查報告中，提到這個部分的關切，建議者無法提供進一步說明，甚為可惜。DARWIN 3 試驗以及 FINCH 4 試驗分別預計於 2023 年 5 月以及 2025 年 5 月完成。

(四) 療效評估結論

參考 EULAR、ACR 類風濕關節炎指引以及我國健保藥品給付規定，可用於重度類風濕關節炎且曾經接受至少兩種 DMARD 之充分治療，而仍無明顯療效者之生物製劑包含 abatacept、rituximab、tocilizumab、adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab、infliximab、tofacitinib、baricitinib、upadacitinib，此外，peficitinib 於健保給付規定也可用於重度類風濕關節炎。其中又以與本品具有相同治療途徑(JAK 抑制劑)的 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib 以及 peficitinib 可能為主要參考品。

在主要醫療科技評估組織報告部分，加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 針對本品用於類風濕關節炎，廠商皆有提出申請，然後撤回申請(皆未說明原因)。

英國 NICE 建議(1)filgotinib 合併 methotrexate 用於對兩個或兩個以上傳統 DMARDs 強化治療反應不佳之中重度 RA (DAS28>3.2) 成人；(2) filgotinib 合併 methotrexate 用於對另外一個 DMARDs (至少包含一個生物製劑) 反應不佳或無法使用之嚴重 RA (DAS28>5.1) 且無法使用 rituximab 者；(3) filgotinib 合併 methotrexate 用於對 rituximab 以及至少一個生物製劑 DMARDs 反應不佳之嚴重 RA (DAS28≥5.1) 成人，且當病人對 methotrexate 無法耐受或有禁忌症，filgotinib 可以單獨使用於(1)、(2)、(3)情境。

蘇格蘭 SMC 建議 filgotinib 單獨使用或合併 methotrexate 用於對併用傳統 DMARDs 強化治療反應不佳，或以 TNF 拮抗劑無法有效控制疾病且不適於 rituximab 的嚴重程度 RA 病人 (DAS>5.1)。

本案藥品的證據主要來自 FINCH 1 以及 FINCH 2 試驗，試驗的納入族群分別為對 methotrexate 反應不佳的中重度類風濕關節炎病人/對 1 種或多種 bDMARD 療效反應不佳或無法耐受的中重度類風濕關節炎病人，其(第 12 週)結果皆顯示與 methotrexate (或傳統 DMARD) 相比，filgotinib 200 mg 合併 methotrexate (或傳統 DMARD) 有統計顯著較佳的 ACR20、HAQ-DI 變化以及

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

DAS28<2.6 之比例。另外，一篇 2021 年發表的網絡統合分析顯示，於未接受過 TIM 之族群中，與單獨使用傳統 DMARD 相比，filgotinib 200 mg 併用傳統 DMARD 達到 DAS28 緩解（第 12 週）的勝算比中位數為 5.50（95% CI [4.04 to 7.54]），SUCRA 值為 0.57（於 12 個 TIM 併用傳統 DMARD 中排名第 7）。

此外，本品目前於歐洲、日本以及台灣上市，但尚未於美國上市，美國 FDA 於完全回應信函(CRL)中，要求廠商提供有關評估 filgotinib 對於精子參數影響的資料，表示對於 filgotinib 200 mg 的全面風險效益感到顧慮。此外，臺灣食品藥物管理署與歐洲藥品管理局的藥品審查報告皆有討論 filgotinib 對男性生育的影響，但經評估後認為以當時資料顯示 filgotinib 對男性生殖激素沒有臨床相關影響，且後續要求廠商提供正在進行的 MANTA 以及 MANTA-Ray 試驗，兩試驗之預計完成日期分別為 2024 年 8 月以及 2024 年 10 月。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2022 年 8 月 18 日止，查無相關報告。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 8 月 18 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	於 2021 年 2 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織於 2021 年 9 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

至 2022 年 8 月 18 日止，並未於 CADTH 網頁查詢到相關評估報告。

2. PBAC (澳洲) [13]

至 2022 年 8 月 18 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。

3. NICE (英國) [14]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 2 月公告一份科技評估報告 (TA676)，建議收載 filgotinib (以下簡稱本品) 合併 methotrexate (以下簡稱合併 filgotinib, MTX) 或本品單用，用於治療中度至重度活動性類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的成人病人，惟廠商需根據商業協議（commercial arrangement）提供本品。NICE認為在NHS資源下，合併filgotinib, MTX有其成本效益，雖然filgotinib單用的成本效益較具不確定性但仍在可接受的範圍內；NICE設定病人需符合之疾病狀況與本品用藥條件如下：

- (1) 合併filgotinib, MTX用於DAS28^f積分3.2分以上的中度至重度RA，當對2種以上傳統疾病緩解型抗風濕藥品（disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs）的強化治療無法產生適當治療反應時。
- (2) 合併filgotinib, MTX用於DAS28積分5.1分以上的重度RA，當對其他DMARDs無法產生適當治療反應或無法使用時，其中需包括至少1種生物製劑（biological DMARDs, bDMARDs），且亦無法使用rituximab時。
- (3) 合併filgotinib, MTX用於DAS28積分5.1分以上的重度RA，當對rituximab及至少1種生物製劑無法產生適當治療反應時。
- (4) 當病人對MTX有禁忌症或不耐受時，本品可單獨使用於上述3種治療情境。

廠商提交一份離散事件模擬（discrete event simulation, DES）模型的成本效用分析（cost-utility analysis, CUA），模型中病人會因疾病狀態（中度或重度）、歐洲風濕病醫學會（European League Against Rheumatism, EULAR）反應標準^g、健康評估問卷（Health Assessment Questionnaire, HAQ）結果而有不同的處置流程；模型包括一開始的病人抽樣模擬（6個月後存活）、初始治療期及維持治療期；模型架構參見附錄三。

NICE委員會對於廠商模型的評論如下：

- (1) RA的治療：在中度RA提供額外的治療選擇對RA是重要的，因為若對傳統DMARDs反應不佳，目前中度RA後續並沒有其他的治療選項；而在重度RA，NICE指引提供其他生物製劑或標靶合成型DMARDs（targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs）等4種處置流程，參見後表。

使用條件	治療藥品
對2種以上傳統DMARDs無法產生適當治療反應時	生物製劑，如 adalimumab、etanercept、infliximab、certolizumab pegol、golimumab、abatacept、tofacitinib、baricitinib、sarilumab、tocilizumab

^f DAS28 積分為評估 RA 疾病活動度，其計算公式包括特定 28 個關節的壓痛數目、特定 28 個關節的腫脹數目、紅血球沉降速率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）及患者對自己整體健康狀態的評分。

^g EULAR反應標準為測量個體在臨床試驗中的反應，根據改善程度以及疾病活動性將病人分為完全沒有反應、中等反應、反應良好等3種。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

對至少1種TNF- α 無法產生適當治療反應時	如rituximab
對至少1種生物製劑無法產生適當治療反應及對rituximab有禁忌症或不耐受時	如adalimumab、etanercept、infliximab、abatacept、certolizumab pegol、golimumab、tofacitinib、baricitinib、sarilumab、tocilizumab
對至少1種生物製劑及rituximab無法產生適當治療反應時	如sarilumab、tocilizumab

委員會認為於中度RA，本品最合適的臨床地位為當對2種以上傳統DMARDs無法產生適當治療反應時；於重度RA，本品可用於上述處置流程中的4個時機點，並可作為4個時機點相對應治療藥品的比較品。

- (2) 臨床效益：委員會認為臨床試驗可做為決策參考，但廠商沒有針對重度RA納入所有相關比較品。在中至重度RA且對傳統DMARDs無法產生適當治療反應時，合併filgotinib, MTX較合併adalimumab, MTX、或較安慰劑, MTX有其臨床效益；在對生物製劑無法產生適當治療反應的中度或重度RA，合併filgotinib, MTX較安慰劑合併傳統DMARDs有其臨床效益；本品單用的療效則具不確定性。
- (3) 直接和間接比較品：網絡統合分析（Network meta-analyses, NMA）顯示，本品合併傳統DMARDs，與其他生物製劑或標靶合成型DMARDs藥品一樣有效。在中度RA，採用臨床試驗本品與最佳支持療法的直接head-to-head比較來評估療效較為合適，委員會認為FINCH 1試驗的中度RA病人資料可做為決策參考，且當評估本品與最佳支持療法的療效時，最好直接使用試驗中的EULAR反應數據，而非再將EULAR數據進行轉換。
- (4) 中度RA病人的最佳支持療法：FINCH 1試驗中採用安慰劑, MTX作為最佳支持療法的療效評估有其限制，但可接受。
- (5) 重度RA治療的比較品及接續治療：委員會認為廠商所設定的比較品及接續治療可作為決策參考。
- (6) 中度至重度RA的疾病進展模擬：中度至重度的疾病進展具不確定性，而廠商模型可作為決策參考；另外，需考量惡化後其他可能的接續治療處置，例如中度RA以本品治療後若惡化為重度RA，第一線可使用adalimumab、第二線可使用rituximab、第三線可使用tocilizumab。
- (7) 效用值：委員會認為廠商連結HAQ及疼痛分數的映射算法（mapping algorithm）可作為決策參考。
- (8) 成本效益結果：在成本效益結果具有不確定性下，委員會設定可接受的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為英鎊20,000元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

/QALY，各種情境下的成本效益結果如後表。

RA 狀態	本品使用方式	使用條件	結果
中度	<u>filgotinib, MTX</u>	對 2 種以上傳統 DMARDs 無法產生適當治療反應時	具成本效益
重度	<u>filgotinib, MTX</u>	對 2 種以上傳統 DMARDs 無法產生適當治療反應時	具成本效益
重度	<u>filgotinib, MTX</u>	對 1 種生物製劑無法產生適當治療反應，當 rituximab 為治療選項時	不具成本效益
重度	<u>filgotinib, MTX</u>	對 1 種生物製劑無法產生適當治療反應，當 rituximab 非治療選項時	具成本效益
重度	<u>filgotinib, MTX</u>	對 1 種生物製劑及對 rituximab 無法產生適當治療反應時	具成本效益
中至重度	本品單用	若 MTX 不合適	具不確定性

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 於 2021 年 9 月公告相關評估報告，建議蘇格蘭 NHS (NHS Scotland) 收載 filgotinib (以下簡稱本品) 合併 methotrexate (以下簡稱 filgotinib, MTX) 或本品單用，並限制用於 DAS28 積分為 5.1 分以上的重度 RA，病人須對合併傳統 DMARDs 強化治療無法產生適當治療反應，或以 TNF 拮抗劑無法控制病情且不適用於 rituximab。此建議乃基於在廠商提供病人可近性方案 (patient access scheme, PAS) 之下本品具成本效益，或 PAS/牌價為相等或更低的情況。報告之經濟內容摘要如下。

廠商針對中度病人，提交離散事件模擬 (discrete event simulation, DES) 模型的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，比較本品與最佳支持療法 (best supportive care, BSC)，模型中病人會因疾病狀態 (中度或重度)、EULAR 反應標準而有不同的處置流程，模型評估期間為 100 年、循環週期為 6 個月；針對重度病人，則以最小成本分析 (cost-minimisation analysis, CMA) 比較本品與生物製劑 (bDMARD) 和 JAK 抑制劑。經濟評估結果如後表。

使用條件/本品使用方式	結果 (ICER 值或與比較品相較的遞增/節省成本)
中度 RA，對 2 種以上傳統 DMARD 無法產生適當治療反應	
<u>本品單用</u> (使用 PAS 價格)	與 BSC 相比，ICER 值為英鎊 12,572 元/QALY gained

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

<u>filgotinib, MTX</u> (使用 PAS 價格)	與 BSC 相比，ICER 值為英鎊 15,519 元/QALY gained
重度 RA，對傳統 DMARD 無法產生適當治療反應	
本品單用 (使用牌價)	較 <u>adalimumab</u> 節省英鎊 8,970 元
	較 <u>etanercept</u> 節省英鎊 8,111 元
	與 <u>baricitinib</u> 成本相同
	較 <u>tocilizumab SC</u> 增加英鎊 6,461 元
<u>filgotinib, MTX</u> (使用牌價)	較 <u>adalimumab, MTX</u> 節省英鎊 8,970 元
	較 <u>etanercept, MTX</u> 節省英鎊 8,111 元
	與 <u>baricitinib, MTX</u> 成本相同
重度 RA，對生物製劑 (bDMARD) 無法產生適當治療反應且無法使用 rituximab	
本品單用 (使用牌價)	較 <u>tofacitinib</u> 節省英鎊 6,535 元
	與 <u>baricitinib</u> 成本相同
	較 <u>abatacept</u> 增加英鎊 23,531 元
<u>filgotinib, MTX</u> (使用牌價)	與 <u>baricitinib, MTX</u> 成本相同
	較 <u>sarilumab, MTX</u> 增加英鎊 6,374 元
	較 <u>tocilizumab SC, MTX</u> 增加英鎊 6,762 元
	較 <u>abatacept, MTX</u> 增加英鎊 23,531 元
重度 RA，對生物製劑 (bDMARD) 無法產生適當治療反應且可使用 rituximab	
<u>filgotinib, MTX</u> (使用牌價)	較 <u>rituximab, MTX</u> 節省英鎊 15,134 元
重度 RA，對生物製劑 (bDMARD) 及 rituximab 無法產生適當治療反應	
<u>filgotinib, MTX</u> (使用牌價)	較 <u>sarilumab, MTX</u> 增加英鎊 6,374 元
	較 <u>tocilizumab SC, MTX</u> 增加英鎊 6,762 元

註：SC (subcutaneous)，皮下注射。

SMC認為廠商經濟模型有以下幾點限制：

- A. 於中度RA的相對療效資料是基於FINCH 1試驗的事後分析，惟該研究目的並非針對此群病人，因此增加經濟評估結果的不確定性。
- B. 從中度進展到重度RA是基於52週的病人資料，該追蹤期程可能無法提供疾病進展的準確推估，因此導致CUA結果的不確定性。
- C. 本品主要臨床試驗研究並未包括所有的比較品，因此廠商執行一系列的NMA研究，以推估本品與潛在比較品於重度RA治療的效益，然而NMA納入的研究包括中度及重度病人，導致在重度病人的療效與安全性假設有所疑慮；廠商提出解釋為從可得的資料中並無法識別病人疾病的嚴重程度。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Rheumatoid Arthritis
Intervention	Filgotinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 8 月 18 日止，以“Filgotinib”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查詢到 2 篇與本案相關之經濟研究，其中 1 篇內容為 2021 年 NICE 科技評估小組（Evidence Review Group, ERG）的單一科技評估報告（Single Technology Appraisal, STA）[30]，經濟模型同上述 NICE 之 filgotinib 科技評估報告，於此不再贅述。另外 1 篇為 2022 年的研討會海報，摘錄如下[31]。

該篇研究採用與年齡相關治療流程的馬可夫模型（treatment sequence age-dependent Markov model），比較 TNF 類的 adalimumab 生物相似藥（biosimilars）與 JAK 抑制劑（janus kinase inhibitor, JAKi）用於中至重度 RA 治療的成本效益，JAKi 藥品包括 upadacitinib、filgotinib、tofacitinib 及 baricitinib。ICER 值顯示 adalimumab 生物相似藥為具優勢的策略；JAKi 藥品相較於 adalimumab 生物相似藥的遞增效益與成本，在不同國家及 JAKi 價格的結果如後表。

JAKi 藥品	遞增效益 (QALY)	遞增成本（英國）		遞增成本（西班牙）	
		牌價	30%折扣	牌價	30%折扣
upadacitinib	0.04	£27,495	£17,883	€24,404	€14,843

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

filgotinib	0.07	£31,901	£20,970	-	-
tofacitinib	0.14	£13,603	£8,166	€10,947	€5,423
baricitinib	0.09	£32,848	£21,634	€29,715	€18,561

(二) 財務影響

建議者建議Jyseleca (filgotinib maleate, 以下簡稱本品) 用於「單一療法或與methotrexate合併使用，治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人」(以下簡稱本品單用或合併filgotinib, MTX)，考量台灣已有同機轉之JAKi藥品納入健保給付，因此設定臨床地位為取代關係。建議者預估未來五年(2023年至2027年)本品的使用人數約第一年300人至第五年2,100人，本品年度藥費約第一年0.73億元至第五年4.79億元，對健保藥費財務影響約第一年458萬元至第五年2,992萬元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

1. 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容，建議者認為本品將用於活動性類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 病人的治療，並基於藥理機轉且藥品投予方式，認為將取代目前健保給付之JAKi藥品，如tofacitinib、baricitinib、peficitinib及upadacitinib，臨床地位為取代關係。

2. 目標族群及使用量

建議者以國發會人口數作為推估基礎，並參考國內文獻、Smyraf及Rinvoq醫療科技評估報告等，進行適用JAKi藥品病人數的估算，最後推估未來五年符合治療的目標族群約第一年5,300人至第五年8,400人。建議者推估流程及參數設定說明如下：

- (1) 根據國發會人口推估(2020年至2070年)之中推估18歲以上單齡人口數，取得2023年至2027年人口數。
- (2) 參考國內以健保資料庫(2002年至2007年)分析之RA流行病學研究，以線性迴歸推估未來五年RA盛行率約261人/每十萬人至297人/每十萬人，並與2022年4月重大傷病各疾病別有效領證統計表進行比較，以驗證推估人數的合理性。
- (3) 參考Smyraf及Rinvoq醫療科技評估報告，以複合長率推估未來五年使用JAKi藥品比例約10%至14%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 本品使用人數

建議者參考 Smyraf 醫療科技評估報告之市占率，並以每年增加 5% 設定未來五年本品市占率約 6% 至 25%，預估本品使用人數約第一年 300 人至第五年 2,100 人。

4. 本品年度藥費

建議者設定本品成人建議劑量為 200 mg/天，並根據本品建議的健保支付價、一年 365 天及服藥遵囑性約 69% 下（參考 Smyraf 醫療科技評估報告），推估每人每年藥費約 22.9 萬元，最後配合使用人數預估未來五年本品年度藥費約第一年 0.73 億元至第五年 4.79 億元。

5. 被取代的年度藥費

建議者根據目前健保已給付 JAKi 藥品市調資料之市佔率（tofacitinib 5 mg 與 11 mg、baricitinib 2 mg 與 4 mg、及 upadacitinib 15 mg，分別約占 35%、47%、0.5%、17% 及 0.3%），以加權平均估算每人每日藥費約 853 元、一年 365 天及服藥遵囑性約 69% 下，推估每人每年藥費約 21.5 萬元，最後配合使用人數預估未來五年可被取代的年度藥費約第一年 0.69 億元至第五年 4.49 億元。

6. 財務影響

建議者認為本品若納入健保給付，並不會改變目前 RA 之治療方式，因此在其他醫療費用並無影響；根據上述本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年 458 萬元至第五年 2,992 萬元。

7. 敏感度分析

建議者參考 Rinvoq 醫療科技評估報告之 tofacitinib 和 baricitinib 的年度藥品使用量，依病人數及仿單用法用量推估可能的用藥天數約為 143 天至 224 天，以此進行敏感度分析，建議者以使用天數進行之敏感度分析結果參見後表。

使用天數	未來五年本品年度藥費	未來五年財務影響
基礎值：365 天	0.73 億元至 4.79 億元	458 萬元至 2,992 萬元
敏感度 1：143 天	0.42 億元至 2.72 億元	261 萬元至 1,699 萬元
敏感度 2：224 天	0.65 億元至 4.26 億元	408 萬元至 2,661 萬元

本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合理，惟建議者於取代藥品每人

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

每日藥費的加權平均估算並未納入peficitinib，且未考量與MTX合併使用之情境。然本報告認為peficitinib年度藥費與tofacitinib、upadacitinib相近，且MTX價格相對便宜，建議者未納入考量對結果應該影響不大。

另外，需注意的是建議者申請健保給付條件為「對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物（DMARDs）無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人」，較目前健保生物製劑給付條件「曾經接受至少兩種DMARDs（methotrexate為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine中之任何一種）之充分治療，而仍無明顯療效」寬鬆。本報告認為本品若納入健保給付，給付條件較可能會與目前健保生物製劑相同，且建議者之財務影響推估係將本品與其他JAKi設定為同等治療地位，並以現行給付條件下的JAKi用藥人數來推估本品人數。因此，本報告採用健保資料庫分析RA病人及相關生物製劑的使用情形，作為後續目標族群及財務影響推估基礎。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

1. 臨床地位

根據建議者申請之健保給付適應症內容，本報告認為本品臨床地位設定為取代關係合理，主要取代同機轉之JAKi藥品。

2. 目標族群

本報告認為建議者之推估方法為合理，惟所採用的文獻為早期研究（2002年至2007年健保資料庫）及醫療科技評估報告（2020年Smyraf及Rinvoq）；本報告另根據較近期的2017年至2021年健保資料庫，分析18歲以上符合RA診斷碼及使用JAKi藥品（包括tofacitinib、baricitinib、peficitinib及upadacitinib）的人數，以反應近年來RA疾病流行趨勢及新藥納入的影響，並以線性迴歸預估未來五年（2023年至2027年）目標族群約第一年5,600人至第五年8,200人。

3. 本品使用人數

本報告認為建議者假設逐年增高之市占率應屬合理，在此暫依據建議者之市占率設定，後續再進行敏感度分析；本報告預估未來五年本品使用人數約第一年300人至第五年2,000人。

4. 本品年度藥費

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者藥費估算是基於一年365天及服藥遵囑性約69%下，平均使用天數約250天，與本報告健保資料庫分析JAKi藥品平均使用天數結果相近，因此暫設定平均使用天數約250天，後續再進行敏感度分析。本報告根據本品使用人數、建議的健保支付價及一年使用250天，推估未來五年本品年度藥費約第一年0.76億元至第五年4.64億元。

5. 被取代的年度藥費

本報告根據健保資料庫分析近年來JAKi藥品的使用情形，參考近年來各藥品的成長趨勢進行加權平均估算的市占率設定（tofacitini、baricitinib、peficitinib及upadacitinib分別約占68%、16%、1%及15%），估算JAKi藥品的每人每日藥費與建議者假設相近，因此設定取代品每人每日藥費約853元及一年使用250天，推估未來五年可被取代的年度藥費約第一年0.71億元至第五年4.35億元。

6. 財務影響

本報告認為本品使用方式與其他JAKi藥品同為每天口服劑型，建議者設定其他醫療費用並無差異且不予估算合理，根據上述本品年度藥費扣除被取代的年度藥費後，預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年476萬元至第五年2,904萬元。

7. 敏感度分析

本報告認為本品市占率及平均使用天數具有較大的不確定性，且本品可與MTX合併使用，但建議者並未考量納入MTX藥費的情境，因此針對上述3項參數進行敏感度分析，推估邏輯與結果分述如下：

- (1) 市占率：本報告考量目前健保已給付4種JAKi藥品及本品需提供風險管理計畫下，市占率之成長可能趨緩，假設未來五年本品市占率約3%至13%，預估本品使用人數約第一年170人至第五年1,000人，本品年度藥費約第一年0.38億元至第五年2.32億元，對健保藥費財務影響約第一年238萬元至第五年1,452萬元。
- (2) 平均使用天數：本報告參考建議者用藥天數之設定，假設平均使用天數為200天，預估本品年度藥費約第一年0.61億元至第五年3.71億元，對健保藥費財務影響約第一年381萬元至第五年2,323萬元。

本報告財務影響之基礎值與敏感度分析結果摘要如後表：

項目	本品使用人數	本品年度藥費	健保藥費財務影響
----	--------	--------	----------

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

基礎值	300人至2,000人	0.76億元至4.64億元	476萬元至2,904萬元
敏感度分析			
1.調降市占率	170人至1,000人	0.38億元至2.32億元	238萬元至1,452萬元
2.調低使用天數	300人至2,000人	0.61億元至3.71億元	381萬元至2,323萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經2022年11月份健保署藥品專家諮詢會議討論，認為本品「屬於JAK 抑制劑（Janus Kinase inhibitors），與目前健係已收載用於治療類風濕性關節炎製劑之臨床療效及價值相當，分別為tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, peficitinib」，建議納入健保給付及核定本品支付價，給付條件為每日限用1錠。

建議者未針對藥品專家諮詢會議內容提供財務影響更新，本報告依據專家諮詢會議建議之健保給付規定建議及初核價格進行財務影響調整，預估本品若納入健保給付，未未來五年本品年度藥費約為第一年0.55億元至第五年3.38億元，扣除取代藥費後對健保藥費的財務影響約為第一年節省0.16億元至第五年節省0.96億元。

參考資料

1. Rheumatoid Arthritis (RA). DynaMed. <https://www.dynamed.com/condition/rheumatoid-arthritis-ra>. Published 2022. Accessed Aug 31, 2022.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2020; 79(6): 685-699.
3. Jyseleca (EMA). European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jyseleca>. Published 2022. Accessed Sep 1, 2022.
4. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research* 2021; 73(7): 924-939.
5. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Published 2022. Accessed Sep 1, 2022.
6. 吉炎可® 膜衣錠 200 毫克 Jyseleca® 200 mg Film-Coated Tablets 衛部藥輸字第 028209 號。衛生福利部食品藥物管理署。 <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52028209>. Published 2022. Accessed Sep 12, 2022.
7. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Aug 22, 2022.
8. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢。衛生福利部食品藥物管理署。 <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed Aug 22, 2022.
9. 健保用藥品項網路查詢服務。衛生福利部中央健康保險署。 https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed Sep 15, 2022.
10. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-111.09.01 生效(111.8.25 更新)。衛生福利部中央健康保險署。 https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2022. Accessed Sep 6, 2022.
11. Drug Product Database online query. Health Canada. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>. Accessed Sep 6, 2022.
12. filgotinib (CADTH). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/filgotinib>. Published 2021. Accessed Aug 29, 2022.
13. Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG). Therapeutic Goods Administration. <https://www.tga.gov.au/resources/artg>. Accessed Sep 6, 2022.
14. FILGOTINIB (PBAC). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

- <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/473.html>. Published 2021. Accessed Aug 29, 2022.
15. Filgotinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta676>. Published 2021. Accessed Aug 29, 2022.
 16. filgotinib (Jyseleca). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/filgotinib-jyseleca-full-smc-2365/>. Published 2021. Accessed Aug 29, 2022.
 17. Gilead Receives Complete Response Letter for Filgotinib for the Treatment of Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis. GILEAD. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/8/gilead-receives-complete-response-letter-for-filgotinib-for-the-treatment-of-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis>. Published 2020. Accessed Sep 1, 2022.
 18. Study to Evaluate the Testicular Safety of Filgotinib in Adult Males With Moderately to Severely Active Inflammatory Bowel Disease (MANTA). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201445>. Accessed Sep 12, 2022.
 19. Study to Evaluate the Effect of Filgotinib on Semen Parameters in Adult Males With Active Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, or Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (MANTA-RAy). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03926195>. Accessed Sep 12, 2022.
 20. Taiwan Food and Drug Administration Assessment Report - Jyseleca 100/200 mg Film-Coated Tablets. Taiwan Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2712&key=%e5%90%89%e7%82%8e%e5%8f%af>. Published 2022. Accessed Aug 31, 2022.
 21. Long-term Follow-up Study of GLPG0634 in Active Rheumatoid Arthritis Patients (DARWIN3). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065700>. Accessed Sep 12, 2022.
 22. Long Term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Filgotinib in Adults With Rheumatoid Arthritis (FINCH 4). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025308>. Accessed Sep 12, 2022.
 23. Best JH, Kuang Y, Jiang Y, et al. Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Rheumatology and therapy* 2021; 8(2): 693-710.
 24. Cacciapaglia F, Venerito V, Stano S, Fornaro M, Lopalco G, Iannone F. Comparison of Adalimumab to Other Targeted Therapies in Rheumatoid Arthritis: Results from Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Journal of personalized medicine* 2022; 12(3).
 25. Shamail GMH, Haridoss M, Natarajan M, Joshua V, Bagepally BS. Association

- Between Janus Kinase Inhibitors Therapy and Mental Health Outcome in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rheumatology and therapy* 2022; 9(2): 313-329.
26. Wang Y, Yu L, Ma D, et al. Efficacy and safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): A meta-analysis of randomized controlled trials. *ARP rheumatology* 2022. Epub ahead of print.
 27. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2021; 80(7): 848-858.
 28. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019; 322(4): 315-325.
 29. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2021; 80(6): 727-738.
 30. Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL, et al. Safety and Efficacy of Filgotinib: Up to 4-year Results From an Open-label Extension Study of Phase II Rheumatoid Arthritis Programs. *The Journal of rheumatology* 2021; 48(8): 1230-1238.
 31. Ishiguro N, Tanaka Y, Matsubara T, et al. Integrated Safety Analysis of Filgotinib Treatment for Rheumatoid Arthritis in Patients from Japan Over a Median of 1.5 Years. *Modern rheumatology* 2022. Epub ahead of print.

附錄

附錄一、治療類風濕性關節炎之藥品給付規定

1.1.5.非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品，屬下列成分之口服製劑：**celecoxib**、**nabumetone**、**meloxicam**、**etodolac**、**nimesulide** (90/7/1、97/9/1)、**etoricoxib** (96/1/1、99/10/1)、含 **naproxen** 及 **esomeprazole** 複方製劑(101/10/1、106/12/1、111/2/1、111/7/1)

1. 本類製劑之使用需符合下列條件之一者(99/10/1、111/7/1)：

(1) 骨關節炎病患。(106/12/1、111/2/1、111/7/1)

I. 每日藥費為 4.5 元以下，可用於 18 歲以上病患。

II. 依個別成分規定如下：

i. 含 celecoxib 成分之 Relecox 200mg 僅可使用於 50 歲以上病患。

ii. 含 nabumetone 成分之 No-Ton、Nabuton、Labuton 及含 etoricoxib 之 Arcoxia 60mg 僅可使用於 60 歲以上病患。

iii. 含 etodolac 成分之緩釋錠劑膠囊劑及一般錠劑膠囊劑僅可使用於 60 歲以上病患，惟單價低於 2.25 元(如 Etopin、Etodon、Jenac、Doloc)且每日處方不超過 2 粒者，可用於 18 歲以上之病患。

(2) 類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癬性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。

(3) 合併有急性嚴重創傷、急性中風及急性心血管事件者 (97/2/1)

(4) 同時併有腎上腺類固醇之患者。

(5) 曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。

(6) 同時併有抗凝血劑者。

(7) 肝硬化患者。

8.2.1.Cyclosporin (如 Sandimmun)：(86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1、111/5/1) 限

1. 器官移植抗排斥藥物。

2. 嚴重乾癬或異位性皮膚炎引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。(111/5/1)。

3. 自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。

4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬或異位性皮膚炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。(111/5/1)。

5. 標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。

6. 以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群【經活體檢視 (biopsy) 主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症】，經細胞穩定劑 (cytostatics) 治療無效且腎功能指數在正常值 50%以上之病人。

7. 若經病人使用 cyclosporin 後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少 40% 時，即認定為 cyclosporin 治療無效，應予以停用 cyclosporin。

8. 使用於後天型嚴重再生不良性貧血。惟限使用「Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg」及「Sandimmun Neoral Oral Solution 100mg/mL」。(101/10/1)

8.2.5. **Leflunomide** (如 Arava、Arheuma)：(92/9/1、93/5/1、97/9/1)

1. 限治療成人類風濕性關節炎，且用於 methotrexate 治療無效，或無法忍受 methotrexate 副作用時使用。
2. 限治療具活動性的成人乾癱性關節炎，且於 DMARDs (疾病修飾抗風濕病藥物) 治療無效後使用。(97/9/1)

8.2.7. **Rituximab** 注射劑 (如 Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症)：用於類風濕性關節炎之成人治療部分 (97/11/1、99/2/1、101/7/1、102/1/1、102/4/1、106/9/1、109/11/1)

1. 用於類風濕性關節炎之成人治療部分：(109/11/1)

(1) 給付條件：

I. 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等) 治療，但未達療效，或無法耐受的成人活動性類風濕性關節炎患者。(101/7/1)

- i. Etanercept、adalimumab 或 golimumab 的療效：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度大於等於(\geq)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。(101/7/1)
- ii. 無法耐受的定義：無法忍受 etanercept、adalimumab 或 golimumab 治療的副作用。(101/7/1)

II. 需與 methotrexate 併用 (但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外)。

III. 給予重複療程之時機：

- i. 與前次治療相隔 24 週或以上，且
- ii. 符合下列給藥時機規定：DAS28 總積分 ≥ 3.2 ，或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較，DAS28 總積分上升 ≥ 0.6 。

IV. 每次療程為靜脈注射 500 毫克~1,000 毫克，兩週後相同劑量再注射一次，共注射兩次。

(2) 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

(3) 需經事前審查核准後使用：

I. 申請初次治療：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 DAS28 積分及副作用報告等資料。並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料(若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。

II. 申請給予重複療程：符合下列條件者，得再提出申請。

- i. 接受 rituximab 初次治療後第 21 週評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 者，方可給予重複療程。
- ii. 重複療程之申請可於治療後第 21 週提出。申請第 1 次重複療程者，應先填寫初次療效；申請第 2 次以上重複療程者，必須填寫前兩次療效。並宜記錄患者發生之重大感染等副作用。

III. 每次申請時應檢附治療前後之相關照片。(99/2/1)

(4) 需排除或停止使用 rituximab 治療之情形如下：

- 對 rituximab 過敏
- 重度活動性感染症
- 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)
- 心衰竭病患（New York Heart Association class IV）
- 懷孕或授乳婦女
- 未達療效
- 藥物引起嚴重毒性

◎附表二十三：全民健康保險使用 rituximab 用於類風濕性關節炎申請表

8.2.4.2. **Etanercept**(如 Enbrel)；**adalimumab**（如 Humira）；**golimumab**（如 Simponi）；**abatacept**（如 Orencia）；**tocilizumab**（如 Actemra）；**tofacitinib**（如 Xeljanz）；**certolizumab** (Cimzia) ；**baricitinib**（如 Olumiant）；**opinercept** (如 Tunex)；**infliximab**；**peficitinib** (如 Smyraf)；**upadacitinib**(如 Rinvoq) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1、107/9/1、108/3/1、108/5/1、109/8/1、109/9/1、109/12/1、110/3/1、110/5/1、110/6/1)：成人治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
2. 經事前審查核准後使用。
3. 申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1、108/5/1)
4. 使用劑量：
 - (1) 初次使用 tocilizumab 時：
 - I. 靜脈注射劑：劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者(療效之定義：DAS28 總積分下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 者)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 ，方可續用。(102/10/1、106/4/1)
 - II. 皮下注射劑：體重小於 100 公斤者，劑量應從 162mg 每兩週一次開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者，得調高劑量至 162mg 每週一次，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。體重大於 100 公斤者，劑量 162mg 每週一次，治療第 24 週，評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。(106/4/1)
 - (2) 使用 baricitinib 或 upadacitinib 時，劑量用法之調整應參照藥物仿單，且每日限用 1 錠。使用 peficitinib 時，劑量用法之調整應參照藥物仿單，每日 100mg~150mg (且限每日最大劑量 150mg)。(107/9/1、110/3/1、110/5/1)
 - (3) 使用 infliximab 時，應參照藥物仿單之用法，與 methotrexate 併用，infliximab

- 在第 0、2 及 6 週時投予 3mg/kg，之後每 8 週給藥 1 次。(109/9/1、109/12/1)
5. 使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。惟 infliximab 初次申請時核予 22 週用量，續用時，每 16 週需再申請續用。(93/8/1、93/9/1、110/6/1)
6. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。
- (1) 符合美國風濕病學院(American College of Rheumatology)類風濕關節炎分類標準的診斷條件。(102/10/1)
- (2) 連續活動性的類風濕關節炎
- I. 28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。
- II. 此項評分需連續二次，其時間相隔至少 4 週(含)以上，並附當時關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告為輔証。(108/5/1、109/8/1)
- 註 1：28 處關節部位記分如 (附表十三) 所示，其疾病活動度積分計算方式如下： $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$
- 註 2：TJC: 觸痛關節數，SJC: 腫脹關節數，ESR: 紅血球沉降速率 (單位為 mm/h)，GH: 在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態 (general health status)
- (3) 標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD) 療法失敗：
- 病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效。(93/8/1)
- I. 充分治療的定義：(100/12/1)
- i. DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：
- (i) 必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。
- (ii) DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。(100/12/1)
- ii. 若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達 (附表十四) 所示治療劑量 (therapeutic doses) 連續 2 個月以上。
- II. 療效的定義：(93/8/1、98/3/1)
- DAS28 總積分下降程度大於等於(\geq)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。
- (4) 需排除使用的情形 (93/9/1、106/11/1)
- 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)：
- I. 懷孕或正在授乳的婦女 (certolizumab 除外) (106/11/1)
- II. 活動性感染症之病患

III. 具高度感染機會的病患，包括：

- i. 慢性腿部潰瘍之病患
- ii. 未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
- iii. 過去 12 個月內曾有感染性關節炎者
- iv. 有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用
- v. 頑固性或復發性的胸腔感染症
- vi. 具有留置導尿管者

IV. 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）

V. 多發性硬化症 (multiple sclerosis)

(5) 需停止治療的情形 (93/8/1、93/9/1)

如果發生下列現象應停止治療：

I. 療效不彰

II. 不良事件，包括：

- i. 惡性腫瘤
- ii. 該藥物引起的嚴重毒性
- iii. 懷孕（暫時停藥即可）
- iv. 嚴重的間發性感染症（暫時停藥即可）

7. 轉用其他成分生物製劑之條件：

(1) 使用生物製劑治療後有療效，但因方便性欲改用給藥頻率較少者或無法忍受副作用者，可轉用相同藥理機轉之生物製劑。

(2) 使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

8. 減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)

(1) 減量時機：使用 2 年且已達疾病緩解(DAS28 < 2.6)超過 6 個月。(108/5/1)

(2) 減量方式：

病患使用生物製劑 2 年後，申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出符合醫理之治療計畫，並敘明開始減量至 1 年後暫緩續用之減量方式。減量方式可為減少每次使用劑量或延長給藥間隔。

(3) 減量期間若符合以下所有條件，得申請回復減量前之使用量，下次再評估減量之時機為 1 年後：

I. 與減量前比較，DAS28 總積分上升程度 > 1.2。

II. ESR > 25mm/h。

III. 與減量前比較，ESR 上升程度 > 25%。

(4) 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。但因方便性考量或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。

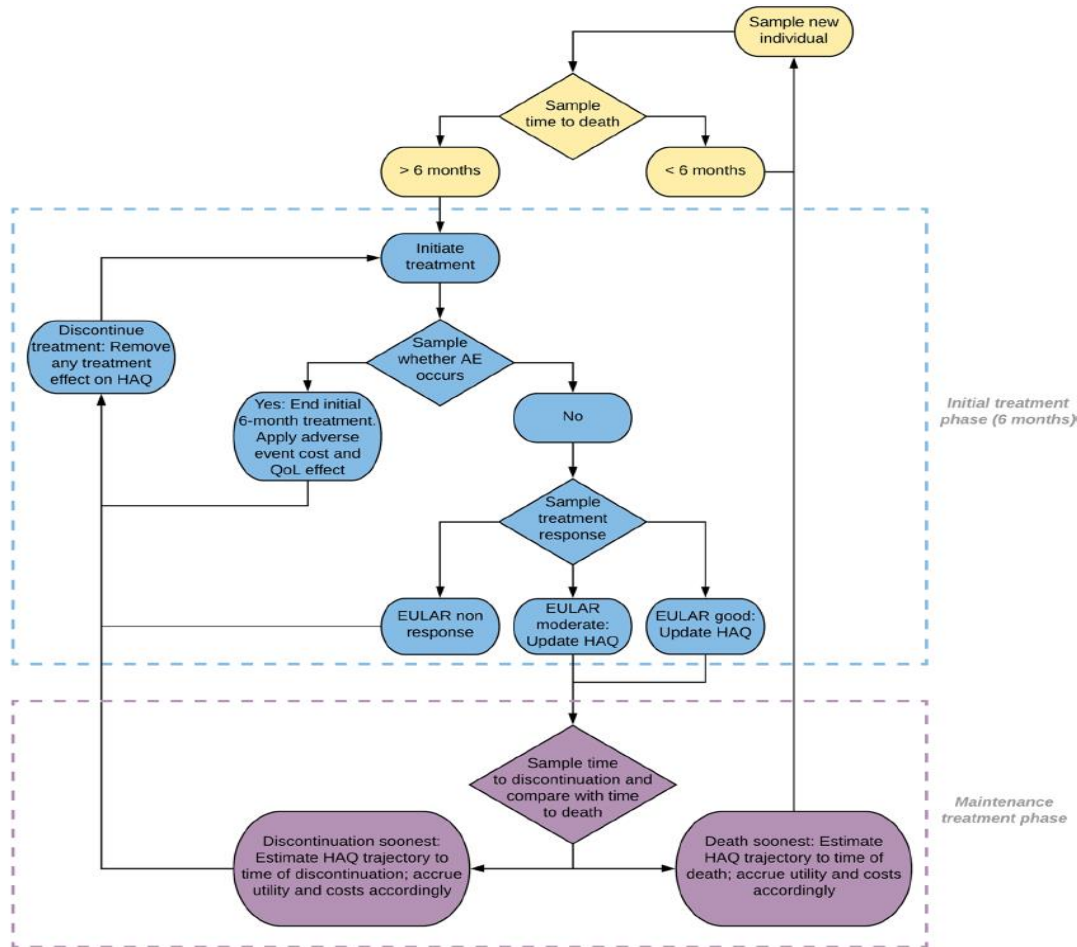
- (5) 暫緩續用時機：開始減量 1 年後暫緩續用。
- (6) 至 101 年 12 月 31 日止，已申請使用逾 2 年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。
9. 暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：(102/1/1)
- (1) 生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少 2 種 DMARDs 藥物之治療（methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種），其中 methotrexate 至少 2 個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。
- (2) DAS28 總積分上升程度 > 1.2 。(102/4/1)
- ◎附表十三：全民健康保險類風濕關節炎病患 28 處關節疾病活動度(Disease Activity Score, DAS 28)評估表
- ◎附表十四：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物(DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量表
- ◎附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用生物製劑申請表(106/11/1)

附錄二、療效文獻搜尋紀錄

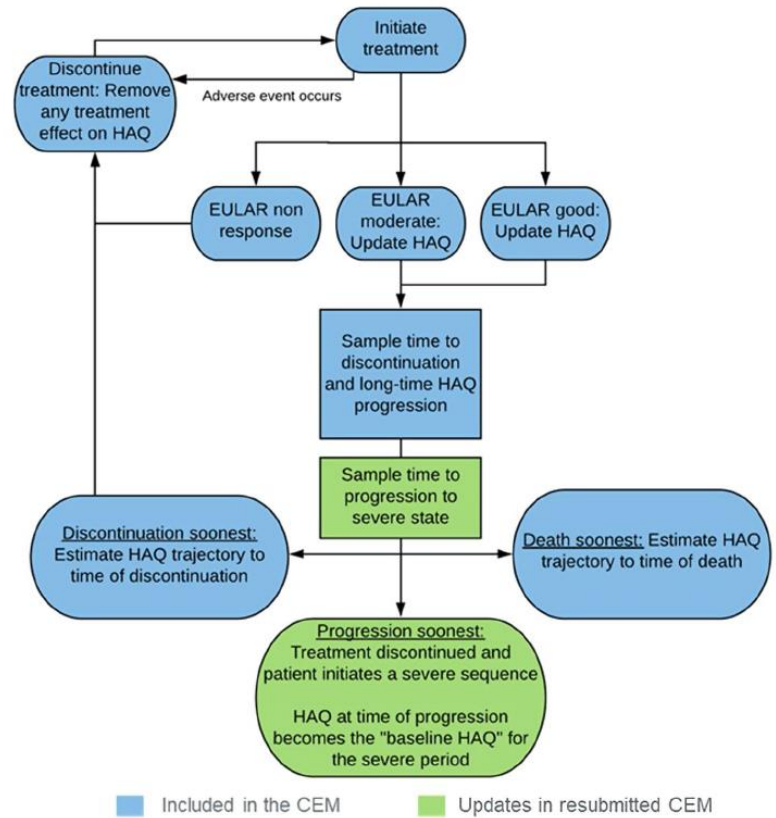
資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2022/8/29	#1	filgotinib	225
		#2	rheumatoid arthritis	163,277
		#3	#1 & #2	112
		#4	#3 & ('systematic review' OR 'meta analysis')	23
		#5	#3 & (randomised or randomized)	45
Embase	2022/8/29	#1	filgotinib	879
		#2	rheumatoid arthritis	264,492
		#3	#1 & #2	469
		#4	#3 & ('systematic review' OR 'meta analysis')	76
		#5	#3 & (randomised or randomized)	195
Cochrane Library	2022/8/29	#1	filgotinib	268
		#2	rheumatoid arthritis	9,814
		#3	#1 & #2	137
		#4	#3 & ('systematic review' OR 'meta analysis')	13
		#5	#3 & (randomised or randomized)	116

附錄三、NICE 廠商經濟評估模型

模型 1：重度 RA



模型 2：中度 RA



財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、經濟文獻搜尋策略

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期: 2022/8/18)	篇數
PubMed	1	"Rheumatoid Arthritis"[All Fields]	146,461
	2	"Filgotinib"[All Fields]	206
	3	"cost-consequence analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-effectiveness analysis"[All Fields] OR "cost-utility analysis"[All Fields]	96,303
	4	#1 and #2 and #3	1
EMBASE	1	rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	264,983
	2	"Filgotinib"	871
	3	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis'/exp OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis'/exp OR 'cost-utility analysis'	257,970
	4	#1 and #2 and #3	3
Cochrane Library	1	"Rheumatoid Arthritis" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	118
	2	"Filgotinib" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	275
	3	"cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	53
	4	#1 and #2 and #3	0