

# 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克 (Orencia Injection for subcutaneous use 125mg per syringe)

## 醫療科技評估報告

### 「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Orencia Injection for subcutaneous use 125 mg per syringe	成分	abatacept
建議者	台灣必治妥施貴寶(股)有限公司		
藥品許可證持有商	台灣必治妥施貴寶(股)有限公司		
含量規格劑型	每支 1 ml 含 abatacept 125 mg		
衛生署許可適應症	<p>成人類風濕性關節炎 Orencia 與 methotrexate 併用,用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括 methotrexate(MTX)或一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的成人患者。</p> <p>查驗中心註： 至 102 年 9 月 16 日止，本案藥品持有商所遞送之補充資料，仍未提供藥物許可證，前述適應症來源是依據中華民國 102 年 8 月 8 日衛生福利部之部授食字第 1015014749 號書函內容。</p>		
建議健保給付之適應症內容	成人類風濕性關節炎：Orencia <sup>®</sup> 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風溼性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物（包括 methotrexate (MTX) 或一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑）反應不良或耐受不佳的成年患者。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每週一支 (125mg)。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克 (Orencia <sup>®</sup> )，靜脈注射用小瓶裝，每瓶 10,774 元，從民國 101 年 6 月 1 日起開始給付。		

## 醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、 參考品：建議以 abatacept 靜脈注射劑型或 adalimumab 皮下注射劑型作為核價參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料來自於文獻搜尋所得兩篇報告，分別是 abatacept 皮下注射劑型與 abatacept 靜脈注射劑型直接比較的 ACQUIRE 試驗，以及 abatacept 皮下注射劑型與 adalimumab 皮下注射劑型直接比較的 AMPLE 試驗。兩個試驗均以 ACR 20 反應比率為主要療效指標，ACQUIRE 試驗結果顯示在第 6 個月時 abatacept 皮下注射組 ACR 20 反應比率不劣於 abatacept 靜脈注射組；AMPLE 試驗結果亦顯示在第 1 年時 abatacept 皮下注射組 ACR 20 反應比率不劣於 adalimumab 皮下注射組。

#### 1. 與 abatacept 靜脈注射劑型直接比較 — ACQUIRE 試驗：

包含台灣與南韓在內的多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、不劣性比較 (margin = -7.5%) 研究，1,457 位病人（對 MTX 治療反應不佳，先前可有其他 DMARDs 治療經驗）以 1:1 的方式隨機分派為接受 abatacept 皮下注射組（須額外的靜脈注射 abatacept 負荷劑量）或 abatacept 靜脈注射組。分析結果：

- a、 主要療效指標 ACR 20 反應比率：PP (per-protocol) 族群顯示在第 6 個月時，皮下注射組 (696 人) 和靜脈注射組 (683 人) 達到 ACR 20 反應的比率依序為 76.0% (95% confidence interval (CI) : 72.9%~79.0%) 和 75.8% (95% CI: 72.6%~79.0%)，兩組估計差值為 0.3% (95% CI: -4.2%~4.8%)；95% 信賴區間下界未低於 -7.5%，顯示在第 6 個月時皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於靜脈注射組。若以 ITT (intended-to-treat) 族群分析，皮下注射組 (736 人) 和靜脈注射組 (721 人) 達到 ACR 20 反應的比率依序為 74.8% 和 74.3%，兩組估計差值為 0.5% (95% CI: -4.0%~4.9%)，顯示皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於靜脈注射組。
- b、 安全性：abatacept 皮下注射組的常見 (≥5%) 不良事件為頭痛、鼻咽炎、上呼吸道感染、腹瀉、噁心。皮下注射組與靜脈注射組的不良事件與嚴重不良事件發生率相近。皮下注射組和靜脈注射組的輸注與注射部位相關反應相當。皮下注射組常見反應為發癢、紅斑、血腫。皮下注射組和靜脈注射組在輸注 1 小時內發生的急性反應案例依序為 20 例和 16 例，常見反應為蕁麻疹、噁心、頭痛、血壓升高。

#### 2. 與 adalimumab 皮下注射劑型直接比較 — AMPLE 試驗：

多國多中心、隨機分派、試驗主導研究者和臨床評估者盲化、不劣性比較 (margin = -12%) 研究，646 位病人（對 MTX 治療反應不佳，無先前 bDMARD 治療經驗）

以 1:1 的方式隨機分派為接受 abatacept 125 mg 皮下注射組（不須額外的靜脈注射 abatacept 負荷劑量），或是 adalimumab 40 mg 皮下注射組，試驗為期 2 年。分析結果：

- a、主要療效指標 ACR 20 反應比率：分析 ITT 族群顯示在第 1 年時，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組達到 ACR 20 反應的比率依序為 64.8% (95% CI: 59.5%~70.0%) 和 63.4% (95% CI: 58.2%~68.6%)，兩組估計差值為 1.8% (95% CI: -5.6%~9.2%)；95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 下界未低於 -12%，顯示在第 1 年時 abatacept 皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於 adalimumab 皮下注射組。若以 PP 族群分析顯示兩組估計差值為 1.1% (95% CI: -6.5%~8.7%)，顯示 abatacept 皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於 adalimumab 皮下注射組。在第 2 年時，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組達到 ACR 20 反應的比率依序為 59.7% (95% CI: 54.4%~65.1%) 和 60.1% (95% CI: 54.8%~65.4%)。
- b、安全性：abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組在第 1 年與第 2 年的不良事件與嚴重不良事件發生率相近；第 2 年因不良事件中斷治療的比率依序為 3.8% 和 9.5%，2 組差值為 -5.7% (95% CI: -9.5%~-1.9%)，第 2 年因嚴重不良事件中斷治療的比率依序為 1.6% 和 4.9%，2 組差值為 -3.3% (95% CI: -9.5%~-1.9%)。綜觀 2 年間，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組各發生 4 例伺機性感染，其中 abatacept 皮下注射組發生 1 例組織胞漿菌病 (histoplasmosis) 和 3 例念珠菌感染，adalimumab 皮下注射組發生 1 例瀰漫性組織胞漿菌病、2 例肺結核、1 例念珠菌感染。各發生 9 例與 6 例的帶狀皰疹。第 1 年 abatacept 皮下注射組顯著 ( $p = 0.006$ ) 比 adalimumab 皮下注射組較少發生局部注射反應，發生率依序為 3.8% (12/318) 和 9.1% (30/328)；累積至第 2 年，發生率依序為 4.1% (13 例) 和 10.4% (34 例)，2 組差值為 -6.3% (95% CI: -10.2%~-2.3%)。

四、醫療倫理：未查獲國內之相關資料可供參考。但加拿大 CADTH 進行評估時，曾參酌病友團體對病人重要議題與結果的看法：

- 嚴重炎症反應導致的疼痛會影響病人生活上的每一面向。
- 對 TNF 抑制劑不再有反應者，Orencia® 靜脈注射劑型是種治療選項，但對有些需要每個月接受藥品注射的病人而言，或因靜脈疤痕導致注射困難的病人而言，靜脈注射劑型是不方便的。
- 皮下注射劑型或許能為病人提供更大幅度的病況自主管理。

五、成本效益：無國內之藥物經濟學研究或報告可供參考。

六、財務衝擊：廠商估計 abatacept 納入健保前五年內，年度藥費約在 3.12 億元到 8.75 億元間，所帶來的預算衝擊約在 7,600 萬元到 2.11 億元間。查驗中心認為廠商提供的預算衝擊不確定性甚高，分析結果受到預測病人數、健保給付規定 (abatacept SC 是否給付於中度活動性病人群、現行轉用、減量及暫緩續用的規定、新增 etanercept 50 mg 產品等)、生物製劑市場動態及臨床處方 (abatacept SC 首次治療



是否使用 abatacept IV 為起始劑量) 等因素影響。若以健保申報資料的分析結果，調整未來五年內適用生物製劑給付條件的病人數 (未列計中度活動性病人群)，則 abatacept SC 的年度藥費介於 4.27 億元到 10.82 億元間，年度預算衝擊上修到 1.04 億元到 2.61 億元間。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	恩瑞舒 <sup>®</sup> 針筒裝皮下注射劑	恩瑞舒 <sup>®</sup> 凍晶注射劑 250 毫克	亞培復邁針筒裝注射劑
主成分/含量	Abatacept/125mg	Abatacept/250mg	Adalimumab/ 40 mg
劑型/包裝	針筒裝皮下注射劑	靜脈注射劑/瓶	針筒裝皮下注射劑
WHO/ATC 碼	L04AA24	L04AA24	L04AB04
衛生署許可適應症	<p>成人類風濕性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括 methotrexate (MTX) 或一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的成人患者。</p> <p>重要用藥限制： Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎 (RA) 的生物製劑含腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑同時使用。依目前臨床資料不建議肝炎或其帶原者使用本藥品。</p>	<p>1.類風濕性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括 methotrexate (MTX) 或一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的成人患者。</p> <p>2.幼年型慢性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度幼年型慢性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的 6 歲或 6 歲以上兒童患者。 **Orencia 未於 6 歲以下的兒童進行任何研究。</p> <p>3.重要用藥限制： Orencia 不可與其他</p>	<p>1. 類風濕性關節炎：Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人病患，可減輕症狀與徵兆（包括主要臨床反應和臨床緩解）、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。</p> <p>2. 乾癬性關節炎（詳參見表四）。</p> <p>3. 僵直性脊椎炎（詳參見表四）。</p> <p>4. 克隆氏症：（詳參見表四）。</p> <p>5. 乾癬：（詳參見表四）。</p> <p>6. 幼年型自發性多關節炎（詳參見表四）。</p> <p>7. 潰瘍性結腸炎：（詳參見表四）。</p>

		治療類風濕性關節炎(RA)的生物製劑同時使用。	
健保給付條件	擬訂中	詳請參見附錄三。	詳請參見附錄三。
健保給付價	擬訂中	每瓶 10,774 元。	每瓶 16,005 元。
仿單建議劑量與用法	至民國 102 年 10 月 9 日查無公告仿單，廠商說明如下：建議劑量為 125 mg。	採靜脈注射，建議劑量依體重而異：低於 60kg 者 500mg (2 瓶)、60 到 100kg 者 750mg (3 瓶)、高於 100kg 者 1,000mg (4 瓶)。	建議劑量為 40mg。
療程	至民國 102 年 10 月 9 日查無公告仿單，廠商說明如下： 每週一次，每次 125mg。	開始給藥後，第一次輸注後的第 2 及 4 週後給藥，此後每 4 週給藥一次。	每隔一週皮下注射單一劑量 40 mg。
每療程花費	擬訂中	平均體重 59kg <sup>2</sup> (500 mg) 估算： 第一年 <sup>3</sup> ：301,672 元 第二年 <sup>3</sup> ：258,576 元 體重介於 60 到 100kg 者 (750 mg)，則 第一年 <sup>3</sup> ：452,508 元 第二年 <sup>3</sup> ：387,864 元	每年 <sup>4</sup> ：416,130 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓	✓
具間接比較 (indirect comparison)			
近年來，最多病人使用或使用最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			

註 1：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。查驗中心建議以 abatacept 靜脈注射劑為最相近的核價參考品選項，而 adalimumab 等第一線生物製劑亦為可能的核價參考品選項。

註 2：查驗中心根據我國營養健康狀況調查之兩性成人體重（男性 69 kg，女性 57 kg）[1]及二篇我國使用生物製劑治療類風濕性關節炎之研究中的病人性別比例[2, 3]所估計之病人體重。

註 3：查驗中心依產品仿單所載之建議劑量與療程，估計第一年使用 14 個療程，第二年使用 12 個療程。

註 4：查驗中心依產品仿單所載之建議劑量與療程，估計每年使用 26 個療程。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	於民國 102 年 7 月公告，建議收載 abatacept 皮下注射劑，用於治療中度至重度活動性類風溼性關節炎的成年病人，且病人需符合以下兩項條件：(1) 比照 abatacept 靜脈注射劑的給付條件，限用於經一種疾病修飾抗風濕病藥品 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 或一種腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor-alpha inhibitor, TNF- alpha 抑制劑) 治療反應不佳者；及(2) 限用於使用 abatacept 皮下注射劑的整體醫療費用較 abatacept 靜脈注射劑低廉的病人群。
PBAC (澳洲)	於民國 100 年 7 月公告，建議收載 abatacept 皮下注射劑，用於重度活動性類風溼性關節炎的成年病人，且病人需符合以下給付規定：(1) 過去 24 個月內未因類風溼性關節炎申請藥品補助計畫給付之生物製劑 DMARDs 治療；及(2) 過去 24 個月內經 6 個月以上、積極的前線治療無效，前線治療至少包括以下兩項：A. methotrexate 單方至少達 3 個月，劑量至少達每週 20 mg，惟具 methotrexate 處方禁忌症的病人可改以下述任一項 DMARDs 取代；及 B. hydroxychloroquine (劑量達每日 200 mg)、leflunomide (劑量達每日 10 mg) 或 sulfasalazine (劑量達每日 2 g) 任一項。 同時，藥品補助計畫亦將 abatacept 皮下注射劑作為後線生物製劑治療選項，惟病人需符合以下條件：(1) 病歷明載其重度活動性類風溼性關節炎病史；及(2) 過去藥品補助計畫曾因類風溼性關節炎同意給付該病人使用生物製劑用藥，同時該病人因類風溼性關節炎向藥品補助計畫申請給付之生物製劑未達五種。
NICE (英國)	預計於民國 103 年 1 月公告含 abatacept 皮下注射劑型在內之多種生物製劑 DMARDs 的多重醫療科技評議結果。

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

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

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

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



## 【恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 102 年 10 月 16 日

前言：

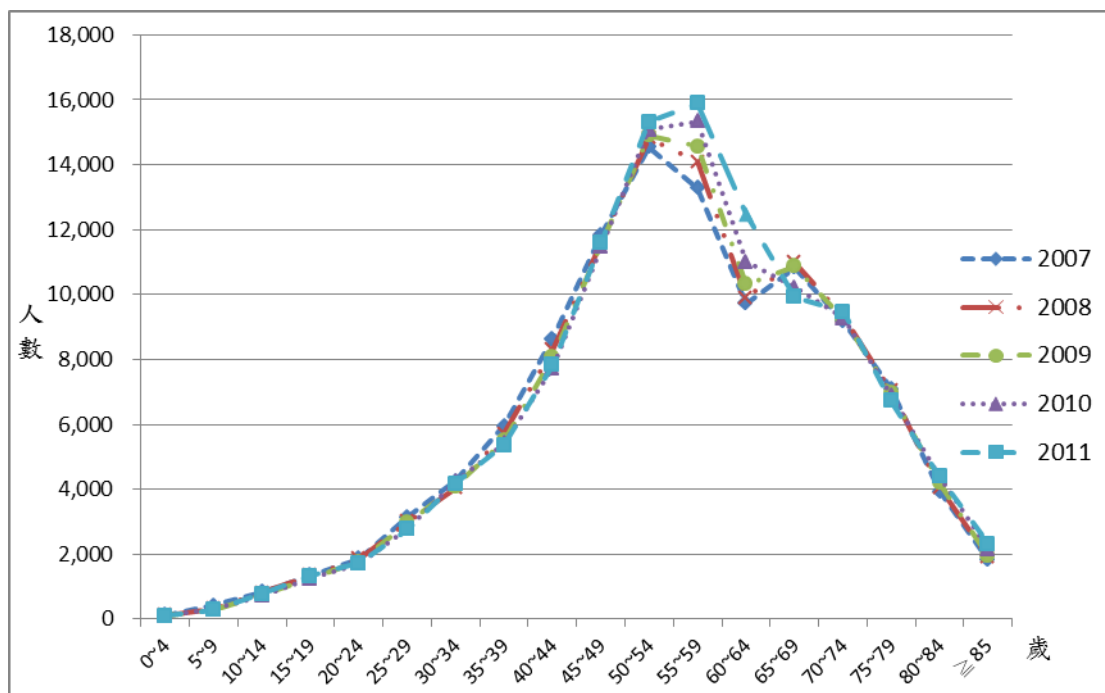
近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

### 一、疾病治療現況

類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis, RA）是一種自體免疫機能失調的疾病，由於關節滑膜組織發生發炎反應，關節因發炎細胞聚積與浸潤而導致紅、腫、熱、痛等現象，病況從輕微關節僵硬疼痛至軟骨或骨頭發生嚴重的破壞皆有可能。RA 能影響身體的所有關節，大部分症狀出現在上肢肘關節以下以及下肢膝關節以下的關節部位，但也可能侵犯肌肉、心臟、肺臟、皮膚、血管、神經、眼睛等器官，是一種全身性的疾病[4, 5]。類風濕性關節炎在美國的盛行率約為 0.5% 至 1.0%[6]，在中國約為 0.2% 至 0.5%[7]，在台灣約為 0.26% 至 1.18%[8, 9]；女性比男性有較高的罹病率[6, 9]，依據我國衛生福利部公布的 2007 年至 2011 年全民健康保險醫療統計年報，顯示 ICD-9-CM 診斷碼 714<sup>a</sup>的女男比約為 2.36 至 2.57，50 至 60 歲是年齡高峰期（請參見圖一）[10]。

<sup>a</sup> 指類風濕性關節炎及其他炎性多發性關節病變（rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies）。



圖一 全民健康保險醫療統計之門、住診合計病人人數

### 疾病診斷與嚴重性

病人若延誤診斷與治療，關節可能因持續的發炎浸潤而導致不可逆的變形與失能，進而影響工作能力與生活品質，因此能在疾病早期診斷與治療是RA處置的首要目標。2010年美國風濕病學會（American College of Rheumatology, ACR）與歐洲風濕病聯盟（European League Against Rheumatism, EULAR）更新1987年舊版診斷準則（請參見附錄一），目的即為能更早期發現高危險族群與在疾病進展初期獲得確診[11, 12]。2010年分類準則（請見表三）包含4項指標，總分最高為10分，若病人總分達到6分或以上，可確診為RA[11, 12]。

表三 2010年ACR/EULAR類風濕性關節炎分類準則

受此準則計分的目標病人群應符合：	得分
1) 至少有一處關節在臨床上確定是滑液膜發炎（腫脹）；	
2) 沒有其他診斷可以更好地解釋此處滑液膜炎的病因。	
<b>A.關節侵犯</b>	
1個大關節	0
2-10個大關節	1
1-3個小關節（有無包括大關節皆可）	2
4-10個小關節（有無包括大關節皆可）	3
>10個關節（至少包括1個小關節）	5

受此準則計分的目標病人群應符合：	得分
1) 至少有一處關節在臨床上確定是滑液膜發炎（腫脹）；	
2) 沒有其他診斷可以更好地解釋此處滑液膜炎的病因。	
B.血清學指標（準則計分所需，至少須有一項檢驗結果）	
RF 陰性 <sup>¥</sup> 且 ACPA 陰性	0
RF 弱陽性 <sup>§</sup> 或 ACPA 弱陽性（正常上限之 1-3 倍）	2
RF 強陽性 <sup>¶</sup> 或 ACPA 強陽性（正常上限之 3 倍以上）	3
C.發炎指數（準則計分所需，至少須有一項檢驗結果）	
CRP 正常且 ESR 正常	0
CRP 異常或 ESR 異常	1
D.症狀持續時間	
小於 6 週	0
等於或大於 6 週	1

註：RF 類風濕因子（rheumatoid factor）；ACPA 抗環瓜氨酸肽抗體（anti-citrullinated protein antibody）；CRP C 反應蛋白（C-reactive protein）；ESR 紅血球沉降速率（erythrocyte sedimentation rate）；<sup>¥</sup> 檢驗結果低於或等於正常值上限；<sup>§</sup> 檢驗結果高於正常值上限，但低於或等於 3 倍正常值上限；<sup>¶</sup> 檢驗結果高於 3 倍正常值上限。

評估 RA 疾病活動性的工具有數種（例如 patient activity scale、routine assessment of patient index data、clinical disease activity index、disease activity score in 28 joints、simplified disease activity index）選擇，我國最常使用的工具是 28 處關節疾病活動度積分（disease activity score, DAS28）。依據 2012 年 ACR 指引 [13]，說明 DAS28 分數介於 0 分至 9.4 分，分數大（等）於 2.6 分且小於 3.2 分者為低度活動性，分數大（等）於 3.2 分且小（等）於 5.1 分者為中度活動性，分數大於 5.1 分者為重度活動性，若追蹤 DAS28 分數小於 2.6 分則視為病情緩解（remission）[13]。DAS28 測量的關節範圍包括肢體雙側的肩關節、肘關節、腕關節、掌骨指骨間（metacarpophalangeal, MCP）、近端指骨間（proximal interphalangeal, PIP）關節、膝關節等共計 28 處關節，針對 28 處關節分別測量觸痛關節數（tender joint count, TJC28）和腫脹關節數（swollen joint count, SJC28），並評估病人的血球沉降速率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）和整體健康狀態（patient global health, PGH；利用 100 mm 圖像模擬量表測量），測量結果經過數學公式計算即可獲得 DAS28 分數[14]。公式如下[14]：

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{PGH}$$

除利用 ESR 做為參數外，亦可改用 C-反應蛋白（C-reactive protein, CRP）做為參數計算 DAS28 分數[15]、以此方式所計算的 DAS28 通常稱為 DAS 28-CRP，公式如下：

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{PGH} + 0.96$$

## 疾病治療

RA 的致病機轉目前仍不十分明確，先天的基因條件是發病主因，後天的環境因素是致病誘因，這包括各種病原感染與抽菸等誘發因素[16, 17]。已知最主要的炎性反應是來自人體 T 淋巴細胞、B 淋巴細胞、滑膜纖維母細胞、和巨噬細胞間交互作用，造成腫瘤壞死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 以及介白素 (interleukin, IL) -1、IL-6、IL-7、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-32、IL-33 等細胞激素過度產出與過度表現，這一連串連鎖反應導致滑膜發炎，以及相關關節軟骨和骨頭受損[16-18]。隨著分子免疫學的進步，許多生物製劑被研究發展以作為調節特定免疫細胞或免疫分子功能，為 RA 治療帶來新的契機[18, 19]。

RA 治療著重於改善症狀及延緩疾病進行，主要目標在預防及控制關節損傷、預防關節失能、減輕疼痛、提高生活品質。RA 治療策略含括非藥物治療、藥物治療、和手術治療。非藥物治療包括病人教育、職能治療、物理治療、和適當的運動計畫[4, 5, 20, 21]。若病人對藥物反應不佳，關節損傷導致無法忍受的疼痛、日常活動或功能受限，則可考慮以手術方式清除發炎組織或重建關節。藥物治療主要分為 3 大類：1). 皮質類固醇；2). 非類固醇抗發炎劑 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)；和 3). 疾病修飾抗風濕病藥物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) [4, 18, 20, 21]。DMARDs 藥品可區分為非生物製劑 (傳統型) 與生物製劑 (biologic agents) 類別，DMARDs 各類別常見藥品羅列如下[4, 18, 21-23]：

- 非生物製劑：azathioprine (L04AX01)<sup>b</sup>、chloroquine (P01BA01)、cyclophosphamide(L01AA01)、cyclosporine(L04AD01)、D-penicillamine (M01CC01)、gold (M01CB)、hydroxychloroquine (P01BA02)、leflunomide (L04AA13)、methotrexate (L04AX03) 、 minocycline (J01AA08)、sulfasalazine (A07EC01)。
- 生物製劑 (以下簡稱 bDMARDs)：
  - 腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor inhibitors) – etanercept (L04AB01)、infliximab (L04AB02)、adalimumab (L04AB04)、certolizumab pegol (L04AB05)、golimumab (L04AB06)
  - T 淋巴細胞協同刺激阻斷劑 (T-cell costimulatory blocking agents) – abatacept (L04AA24)
  - B 淋巴細胞消除劑 (B-cell depleting agents) – rituximab (L01XC02)
  - 第 6 介白素抑制劑 (IL-6 inhibitors) – tocilizumab (L04AC07)
  - 第 1 介白素接受器拮抗劑 (IL-1 receptor antagonist) – anakinra (L04AC03)

<sup>b</sup> 括弧內為 ATC 分類碼。

## 臨床診療指引

### 1. 台灣

至 2013 年 9 月 26 日止，於我國國家衛生研究院實證臨床指引平台[24]、中華民國風濕病醫學會[25]公開網頁，以及 Google 搜尋網站，查無我國類風濕性關節炎之國家臨床診療指引。

### 2. 美國 2012 年 ACR 指引

針對發病至少 6 個月（含）以上或符合 1987 年 ACR (American College of Rheumatology)分類標準者，以下擷錄 2012 年美國 ACR 指引與本案藥品適應症相似之相關建議，其餘指引建議請見原文或附錄二：

- 經過 DMARD 單藥治療 3 個月後疾病活動性是中度或重度者，建議原 DMARD 藥品再增加 methotrexate [證據等級 A<sup>c</sup>]或 leflunomide [證據等級 B]治療。經過 methotrexate 治療 3 個月後疾病活動性是中度或重度者，建議加上另 1 個 DMARD 或換成另 1 個非 methotrexate 的 DMARD 治療。處方建議如：換成 minocycline [證據等級 C]、換成 hydroxychloroquine [證據等級 C]、換成 sulfasalazine [證據等級 C]、換成 leflunomide [證據等級 B]、methotrexate 加上 minocycline [證據等級 C]、methotrexate 加上 hydroxychloroquine [證據等級 B]、methotrexate 加上 sulfasalazine [證據等級 B]、methotrexate 加上 leflunomide [證據等級 B]。
- 經過 methotrexate 單藥治療或 DMARD 合併處方治療 3 個月後疾病活動性是中度或重度者，且尚未有 TNF 治療經驗者，建議加上或換成 TNF 抑制劑、或換成 abatacept、或換成 rituximab 治療。其中 methotrexate 再加上 abatacept 的證據等級為 A，由 methotrexate 換成 abatacept 的證據等級為 C、methotrexate 合併處方再加上 abatacept 的證據等級為 C，methotrexate 合併處方換成 abatacept 的證據等級為 C。
- 經過 1 個 TNF 抑制劑治療 3 個月後治療失敗或效果不佳，疾病活動性在中度或重度者，建議換成另 1 個 TNF 抑制劑或換成其他非 TNF 抑制劑治療。無論由 etanercept、infliximab、或 adalimumab 換成 abatacept 的證據等級皆為 B。
- 經其他非 TNF 抑制劑（abatacept、rituximab、或 tocilizumab）治療 6 個月後失敗或效果不佳，疾病活動性在中度或重度者，建議換成 TNF

<sup>c</sup> levels of evidence:

A: data were derived from multiple RCTs;

B: data were derived from a single randomized trial or nonrandomized studies;

C: data were derived from consensus opinion of experts, case studies, or standards of care.

抑制劑治療。

- 因為 TNF 抑制劑的副作用而使治療失敗，疾病活動性在中度或重度者，建議換成另 1 個 TNF 抑制劑或換成其他非 TNF 抑制劑治療。副作用是指美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）定義的嚴重不良事件，包括死亡、威脅生命的事件、導致病人住院或延長病人住院時間、失能、先天性畸形、或須要介入處置以預防永久性損傷的不良事件。無論由 etanercept、infliximab、或 adalimumab 換成 abatacept 的證據等級皆為 B。
- 因為其他非 TNF 抑制劑的副作用而使治療失敗，疾病活動性在中度或重度者，建議換成 TNF 抑制劑治療。副作用定義如上。

### 3. 歐洲 2013 年 EULAR 指引

歐洲風濕病醫學會（European League Against Rheumatism, EULAR）工作小組在 2013 年 4 月更新 RA 指引，依據釋出的資料說明擷錄於下[26]：

- 針對在 6 個月內治療失敗且出現不好的預後因子時，EULAR 建議建議應該以 methotrexate 合併 bDMARD（TNF 抑制劑、abatacept 或 tocilizumab、或在特定條件下使用 rituximab）治療。
- 對首次 bDMARD 治療失敗者，應該接受其他 bDMARD 治療。
- 對首次 TNF 抑制劑治療失敗者，或可接受其他 TNF 抑制劑、或另一種機轉的生物製劑。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Orencia<sup>®</sup>（abatacept）是一種選擇性協同刺激調節劑，藉與 CD80 和 CD86 結合而抑制 T 淋巴細胞活化，進而阻斷與 CD28 的交互作用。Abatacept 在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[27]》僅有凍晶注射劑一項產品，尚無皮下注射劑產品資料，依據台灣必治妥施貴寶（股）有限公司（以下簡稱必治妥公司）於《藥物納入全民健康保險給付建議書[28]》之附件提供乙份書函（發文字號：部授食字第 1015014749 號），說明本評估藥品的適應症為「成人類風濕性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風溼性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括 methotrexate（MTX）或一種腫瘤壞死因子（TNF）抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的成人患者。重要用藥限制：Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎（RA）的生物製劑含腫瘤壞死因子（TNF）抑制劑同時使用。依目前臨床資料不建議肝炎或其帶原者使用本藥品。」附帶條件包括須執行風險管理計畫。

Abatacept 的 ATC 分類碼為 L04AA24，屬於 antineoplastic and

immunomodulating agents/immunosuppressants/ immunosuppressants/selective immunosuppressants 類別，ATC 分類同屬 L04AA 者尚有其他 17 種成分，其中 10 項主成分<sup>d</sup>在我國未上市，6 項主成分<sup>e</sup>在我國無 RA 相關核可適應症，僅 leflunomide (L04AA13) 具 RA 相關核可適應症，並為健保收載項目（請參見表三）。

以關鍵字「類風濕性關節炎、或類風溼性關節炎、或類風濕關節炎、或類風溼性關節炎<sup>f</sup>」在《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[27]搜尋適應症欄位，並限制為未註銷藥品，共計獲得 220 筆資料，其中包含 2 筆 adalimumab、5 筆 etanercept、1 筆 golimumab、2 筆 rituximab、1 筆 tocilizumab、以及 glucocorticoids 與 NSAIDs 等。進一步以「活動性類風濕性關節炎、或活動性類風溼性關節炎、或活動性類風濕關節炎、或活動性類風溼關節炎<sup>g</sup>」搜尋未註銷藥品，共計得 4 種主成分之 9 項產品(2 筆 rituximab、5 筆 etanercept、1 筆 abatacept、1 筆 golimumab)（請參見表四）。

其他用於 RA 治療之相關生物製劑在我國上市及健保給付狀況請參見表四。健保已給付 RA 相關生物製劑之詳細給付條件請參見附錄三。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市[27]與健保給付狀況[29]

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
L04AA24 Abatacept	成人類風濕性關節炎： Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括 methotrexate (MTX) 或一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的成人患者。重要用藥限制：Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎 (RA) 的生物製劑含腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑同時使用。依目前臨床資料不建議肝炎或其帶原者使用本藥品。	針筒裝皮下注射劑	125 mg/mL	本評估藥品，建議收載中。

<sup>d</sup> muromonab-CD3 (L04AA02)、antithymocyte immunoglobulin (L04AA04)、mycophenolic acid (L04AA06)、alefacept (L04AA15)、gusperimus (L04AA19)、abetimus (L04AA22)、eculizumab (L04AA25)、fingolimod (L04AA27)、belatacept (L04AA28)、tofacitinib (L04AA29)。

<sup>e</sup> antilymphocyte immunoglobulin (L04AA03)、sirolimus (L04AA10)、everolimus (L04AA18)、efalizumab (L04AA21)、natalizumab (L04AA23)、belimumab (L04AA26)。

<sup>f</sup> 關鍵字類風濕關節炎得 2 筆、類風溼性關節炎得 0 筆、類風濕性關節炎得 210 筆、類風溼性關節炎得 8 筆。

<sup>g</sup> 關鍵字活動性類風濕性關節炎得 9 筆、或活動性類風溼性關節炎得 0 筆、或活動性類風濕關節炎得 0 筆、或活動性類風溼關節炎得 0 筆。

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
	<p>1.類風濕性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物[包括 methotrexate (MTX)或一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑]反應不良或耐受性不佳的成人患者。</p> <p>2.幼年型慢性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度幼年型慢性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物[包括一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑]反應不良或耐受性不佳的6歲或6歲以上兒童患者。*Orencia 未於6歲以下的兒童進行任何研究。</p> <p>3.重要用藥限制：Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎(RA)的生物製劑同時使用。</p>	243 凍晶 注射劑	262.5 mg/vial	<p>依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2.4.2. 條說明成人治療部分：</p> <p>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。</p> <p>(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)</p> <p>(2)連續活動性的類風濕關節炎</p> <p>I .28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。</p> <p>II .此項評分需連續二次，其時間相隔至少一個月以上，並附當時關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告為輔証。</p> <p>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：</p> $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$ <p>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)</p> <p>(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</p>
L04AB01 Etanercept	<p>適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物(即 DMARDs, 例如 methotrexate) 無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。也適用於先前未使用 methotrexate 治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。亦適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 2 歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。尚未對不足 2 歲的兒童進行試驗。適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無療效之成人活動性與進行性乾癆性關節炎。治療活動性僵直性脊椎炎。適用於對其他全身性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 或光化療法(PUVA))無效、有禁忌或無法耐受之中</p>	243 凍晶 注射劑  270 注射 劑	25 mg/vial  25 mg/syringe (0.5 mL 預 充式注射針 筒)	<p>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：</p> $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$ <p>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)</p> <p>(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</p>



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
	度至重度乾癬成人患者。適用於對其他全身性治療或光化療法無法有效控制或無法耐受之 6 歲以上兒童及青少年的重度乾癬。			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)
L04AB04 adalimumab	類風濕性關節炎：HUMIRA 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人病患，可減輕症狀與徵兆(包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。HUMIRA 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。乾癬性關節炎：適用於對疾病緩解型抗風濕藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。HUMIRA 可單獨使用也可以和 MTX 或 DMARDs 藥物併用。僵直性脊椎炎：適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的病患之症狀與徵兆。克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。Humira 亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。乾癬：對其他全身性治療，包括 cyclosporine、MTX 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。幼年型自發性多關節炎：Humira 併用 MTX 適用於 13 至 17 歲患有活動性幼年型自發性多關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物反應不佳的青少年病患。Humira 可單獨使用於對 MTX 無法耐受或不適合	270 注射劑	40 mg/syringe (0.8mL 注射針筒)	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(≥)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

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
	持續使用之患者。潰瘍性結腸炎：適用於對於皮質類固醇和/或 6- mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病患。			
L04AB06 golimumab	類風濕性關節炎:欣普尼 SIMPONI 與 methotrexate 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎成人患者。僵直性脊椎炎:欣普尼 SIMPONI 適用於治療活動性僵直性脊椎炎成人患者。乾癬性關節炎:欣普尼 SIMPONI 單獨使用或與 methotrexate 併用適用於治療對疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)無效之活動性乾癬性關節炎成人患者。	270 注射劑	100 mg/mL/0.5mL 注射針筒 自動注射器 (SmartJect autoinjector)	同上《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2.4.2.條成人治療部分
L04AC07 tocilizumab	類風濕性關節炎(RA) -Actemra 合併 Methotrexate(MTX)可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之 DMARD 藥物治療或腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF antagonist)治療而反應不佳或無法耐受的患者。在這些患者中，若病患對 MTX 無法耐受或不適合繼續投與 MTX，可給予 Actemra 單獨治療。全身性幼年型原發性關節炎(SJIA) -Actemra 適用於治療 2 歲(含)以上的活動性全身性幼年型原發性關節炎患者，且對 NSAID 及類固醇治療反應不佳或無法耐受者。	270 注射劑	20 mg/mL ( 4 mL/vial、10 mL/via、20 mL/via )	同上《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2.4.2.條成人治療部分
L01XC02 rituximab	非何杰金氏淋巴瘤：用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤。併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病	270 注射劑	10 mg/mL ( 10 mL/vial、50 mL/vial )	1.給付條件： (1)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

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
	<p>人。併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。類風濕性關節炎：與 methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人患者。莫須瘤(MabThera)與 methotrexate 併用，經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。慢性淋巴球性白血病：莫須瘤(MabThera)適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者的第一線用藥。莫須瘤(MabThera)適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA): 莫須瘤(MabThera)與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用，適用於治療成人之肉芽腫性血管炎(GPA，亦稱為韋格納肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)。</p>			<p>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(≥)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) (2)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)。 (3)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。 (4)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。</p>
L04AA13 Leflunomide	<p>治療成人類風濕性關節炎，並可能減緩類風濕病程對關節所造成之結構性損害(即屬於 DMARD disease modifying antirheumatic drug)。治療具活動性的成人乾癱性關節炎。</p>	110 錠劑  116 膜衣錠	10 mg/tablet 20 mg/tablet  10 mg/tablet 20 mg/tablet 100 mg/tablet	<p>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 (疾病修飾抗濕病藥物)治療無效後使用。</p>
L04AB02	我國尚未上市			健保未收載

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
infliximab				
L04AB05 certolizumab pegol	我國尚未上市			健保未收載
L04AC03 anakinra	我國尚未上市			健保未收載

### 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/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）	2013 年 7 月 18 日公告建議有條件收載。
PBAC（澳洲）	2011 年 7 月公告以事前申請方式收載。
NICE（英國）	至 2013 年 9 月 24 日止，查無 abatacept 皮下注射劑型相關報告或指引。
其他實證資料	SMC 在 2013 年 7 月 5 日建議有條件收載。
	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	查驗中心在 2013 年 9 月 16 日（Day 13）收到本案廠商遞送之補充資料。

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

#### （一）CADTH/pCODR（加拿大）

Orencia<sup>®</sup>（abatacept）靜脈注射劑型在加拿大衛生部（Health Canada）核可的適應症為「針對罹患中度至重度活動性類風濕性關節炎且對至少 1 種疾病修飾抗風濕病藥物、或對腫瘤壞死因子抑制劑、或對前述 2 者治療反應不佳的成人患者用於減輕症狀、誘導臨床反應、抑制持續性結構損傷、和改善身體功能」，經共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)作業，在 2010 年 6 月獲得藥物專家諮詢委員會(Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC)建議收載 Orencia<sup>®</sup> 靜脈注射劑型用於「治療中度至重度活動性類風濕性關節炎病人」[30]。

Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型在 2012 年 11 月底申請共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR)，加拿大專家藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 在 2013 年 7 月 18 日依據委員會的會議決議[31]，說明若能滿足下列所有條件，則建議收載 Orencia<sup>®</sup> 皮下注射劑型用於「治療中度至重度活動性類風濕性關節炎成人病患」。收載條件[31]：

- 給付規範比照 Orencia<sup>®</sup> 靜脈注射劑型方式（經一種 DMARDs 最佳劑量下治療反應不佳者，可合併 methotrexate 或其他 DMARDs 治療；經一個 TNF 抑制劑治療失敗或無法耐受者或能轉換成 abatacept 治療[32]）；
- Orencia<sup>®</sup> 皮下注射劑型的整體治療成本不可超出靜脈注射劑型。

CDEC 決策的主要依據包括：

- 針對 abatacept 相關隨機分派對照臨床試驗 (randomized controlled trial, RCT) 進行的一項系統性文獻回顧，納入一項由廠商贊助、為期 6 個月、雙盲、雙虛擬 (double-dummy)、不劣效性 (non-inferiority) 的 RCT。ACQUIRE 試驗主要針對中度至重度活動性 RA 病人 (1,457 人)，評估使用 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型比較靜脈注射劑型的療效與安全性。結果顯示皮下注射劑型的 ACR 20<sup>h</sup> 反應率不劣於靜脈注射劑型，ACR 50 和 ACR 70<sup>i</sup> 也有類似的比率。
- 針對藥廠藥物經濟評估的評析（請參見本報告五之(二)小節）。
- 病友團體針對病人重要議題與結果的看法：
  - 嚴重炎性反應導致的疼痛會影響病人生活上的每一面向。
  - 對 TNF 抑制劑不再有反應者，Orencia<sup>®</sup> 靜脈注射劑型是種治療選項，但對有些需要每個月接受藥品注射的病人而言，或因靜脈疤痕導致注射困難的病人而言，靜脈注射劑型是不方便的。
  - 皮下注射劑型或許能為病人提供更大幅度的病況自主管理。

## (二)PBAC (澳洲)

藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)

<sup>h</sup> ACR 20 的定義是指病人關節腫脹個數及壓痛個數（各指 28 處關節）各有 20% 的改善，且下列 5 項參數中，至少 3 項有 20% 的改善程度[33]：

1. 以視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) 或李克式量表 (Likert scale) 評估病人對目前疼痛程度的自我評價；
2. 以視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) 或李克式量表 (Likert scale) 評估病人對疾病總體狀況的自我評價；
3. 以視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) 或李克式量表 (Likert scale) 評估醫生對病人當下疾病的總體狀況；
4. 具有一定信、效度的 RA 相關健康評估問卷；
5. 急性期反應物 (ESR、CRP)。

<sup>i</sup> ACR 50、ACR 70 採用 ACR 20 同樣的評估項目，惟各須達到 50% 或 70% 的改善程度。

在 2007 年 11 月建議收載 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 靜脈注射劑型「與 methotrexate 併用於治療對先前疾病修飾抗風濕病藥物治療失敗的重度活動性類風濕性關節炎成人病患」[34]。

2011 年澳洲必治妥公司以次要申請案 (minor submission<sup>j</sup>) 方式，申請澳洲藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 許可 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型透過事前申請方式 (Authority Required) 收載用於治療成人類風濕性關節炎[35]。2011 年 7 月 PBAC 公佈會議結果[36]，說明基於與 etanercept (每週皮下注射 50 mg) 比較的最小成本化原則 (cost minimisation)，並考量到須要先以 abatacept 靜脈注射投予初始劑量 (loading dose) 下，建議透過事前申請方式收載 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型用於治療罹患重度活動性類風濕性關節炎的成人病患<sup>k</sup>。

### (三)NICE (英國)

至 2013 年 9 月 24 日止，於英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁查無 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型相關報告。惟 NICE 已針對包含 abatacept 皮下注射劑型在內的 bDMARDs 執行多重醫療科技評議 (Multiple Technology Appraisal, MTA)，預計於 2014 年 1 月公布評價結果[37]。

對於 abatacept 靜脈注射劑型的醫療科技評估，NICE 曾針對重度活動性類風濕性關節炎成人經 TNF 抑制劑治療失敗後以 adalimumab、etanercept、infliximab、rituximab、或 abatacept 做為後續治療而進行多重醫療科技評議 (MTA)。依據 2010 年 8 月 25 日公布的 TA 195 指引說明，建議以 abatacept 靜脈注射劑型合併 methotrexate，做為重度活動性類風濕性關節炎成人因對其他疾病修飾抗風濕病藥物 (至少包括 1 種 TNF 抑制劑) 反應不佳或無法耐受、以及因禁忌症不能接受 rituximab 治療、或因副作用而退出 rituximab 治療者的一種治療選擇，如果在開始治療後 6 個月，病人對藥物能有適當治療反應 (DAS28 改善至少 1.2 分)，方得續用 abatacept，且至少每 6 個月須監測與評估 DAS28 分數[38]。

2013 年 4 月 NICE 針對類風濕性關節炎病人經傳統疾病修飾抗風濕病藥物治療失敗者以 abatacept 靜脈注射劑型治療，進行快速科技評議 (rapid review of technology appraisal)，依據公布的 TA 280 指引說明 NICE 建議以 abatacept 合併 methotrexate 有條件的做為類風濕性關節炎病人對 2 種傳統疾病修飾抗風濕病藥物 (包括 methotrexate) 反應不佳者的治療選擇，條件包括：

<sup>j</sup> minor submission 是指針對 PBS 已收載藥品有新劑型或變更已收載藥品使用條件時，申請案的類別。

<sup>k</sup> 原文「Authority Required listing for the treatment of severe active rheumatoid arthritis in adults」。

- 使用條件比照其他生物製劑（adalimumab、etanercept、infliximab 在 TA 130 指引的建議）
- 廠商能在病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS<sup>1</sup>）下，提供折扣。

以下擷錄 TA 130 指引建議[39]：

- 用於治療 DAS28 大於 5.1 分（間隔 1 個月，至少 2 次證實 DAS28 分數大於 5.1 分）的活動性類風濕性關節炎；
- 開始治療後 6 個月，若病人對該藥品能有適當治療反應（DAS28 改善至少 1.2 分）者，應持續治療；
- 在初次反應後，至少每 6 個月須監測與評估 DAS28 分數，若無法維持適當反應（改善 1.3 分），應停止使用該藥品。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）在 2010 年參酌 NICE 針對重度活動性類風濕性關節炎成人經 TNF 抑制劑治療失敗後以 adalimumab、etanercept、infliximab、rituximab、或 abatacept 做為後續治療所進行的 MTA 報告（TA 195），SMC 建議 Orencia<sup>®</sup>（abatacept）靜脈注射劑型合併 methotrexate 可做為重度活動性類風濕性關節炎成人病患因對其他疾病修飾抗風濕病藥物（至少包括 1 種 TNF 抑制劑）反應不佳或無法耐受、或因禁忌症不能接受 rituximab 治療、或因副作用而退出 rituximab 治療者的治療選擇[40]。

2013 年必治妥公司再度申請 Orencia<sup>®</sup>（abatacept）靜脈注射劑型得依藥物許可證之適應症收載，亦即申請 Orencia<sup>®</sup>（abatacept）靜脈注射劑型得與 methotrexate 併用，收載用於治療中度或重度活動性類風濕性關節炎成人病患因對先前至少 1 種疾病修飾抗風濕病藥物（包括 methotrexate，或 1 種 TNF- $\alpha$  抑制劑）反應不佳者。SMC 考慮必治妥公司遞送的 PAS，於 2013 年 4 月 8 日公佈決議結果，建議有條件收載 Orencia<sup>®</sup>（abatacept）靜脈注射劑型用於治療 DAS28 大於 5.1 分（間隔 1 個月，至少 2 次證實 DAS28 分數大於 5.1 分）的活動性類風濕性關節炎；SMC 並說明其建議視 PAS 的持續可用性、或同等或更低的公告價格而定[40]。

2013 年 6 月必治妥公司以簡化申請案件（abbreviated submission<sup>m</sup>）的方

<sup>1</sup> patient access scheme 內涵近似於一般所謂的風險分攤方案。

<sup>m</sup> abbreviated submission 是指針對 NHS Scotland 已收載產品有新劑型時的申請案類別。

式申請蘇格蘭國家衛生服務部 (National Health Service for Scotland, NHS Scotland) 收載 Orencia® (abatacept) 皮下注射劑型。若以對等劑量方式 (mg-for-mg) 考量，SMC 認為皮下注射劑型比靜脈注射劑型更昂貴，SMC 亦考量 PAS 對於改善成本效益的好處，最終 SMC 在 2013 年 7 月 5 日建議於 NHS Scotland 有條件下收載 Orencia® (abatacept) 皮下注射劑型用於治療 DAS28 大於 5.1 分 (間隔 1 個月，至少 2 次證實 DAS28 分數大於 5.1 分) 的活動性類風濕性關節炎病人；SMC 並說明其建議視 PAS 的持續可用性、或同等或更低的公告價格而定[41]。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 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：

<b>Population</b>	<p>納入條件：罹患中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物 (包括 methotrexate 或一種腫瘤壞死因子抑制劑) 反應不良或耐受性不佳的成人患者</p> <p>排除條件：未設限</p>
<b>Intervention</b>	<p>納入條件：abatacept for subcutaneous administration combined with methotrexate</p> <p>排除條件：1). abatacept combined with other biologic DMARDs ; 2). abatacept without methotrexate</p>
<b>Comparator</b>	Abatacept 或其他我國健保已收載之生物製劑
<b>Outcome</b>	以臨床結果指標為主要療效指標，例如 ACR 20 等
<b>Study design</b>	randomized controlled trial, systemic review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2013 年 9 月 26 日，以 abatacept 和 rheumatoid arthritis 和 subcutaneous 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。



## (2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 文獻資料庫，獲得 12 篇文獻，排除 9 篇不符合 PICOS 的文章（其中 ALLOW 試驗[42]主要療效指標為免疫原性，ATTUNE 試驗[43]為單組別臨床試驗，其餘請參見附錄四），餘 3 篇研究文章，分別為 ACQUIRE 試驗[44]、AMPLE 試驗的第 1 年[45]和第 2 年[46]分析。

搜尋 Cochrane Library 文獻資料庫，在 Cochrane Database of Systematic Reviews 未獲得相關系統性文獻回顧文章；在 Health Technology Assessment Database 未獲得相關醫療科技評估報告；在 Cochrane Central Register of Controlled Trials 獲得 4 篇臨床試驗相關文章，其中 2 篇為同一試驗的研討會摘要[47]和期刊論文（ACQUIRE 試驗[44]），以下數據引用以 ACQUIRE 試驗的期刊論文[44]為主；另 2 篇文章（AMPLE 試驗[45]和 ALLOW 試驗[42]）與 PubMed 搜尋結果重複，因而排除。

彙整 PubMed 與 Cochrane Library 文獻資料庫搜尋結果，排除重複文章，保留 2 項臨床試驗（ACQUIRE 試驗、AMPLE 試驗）之 3 篇文章，依據 abatacept 皮下注射劑型的比較對象擷錄結果於下：

### 與 Abatacept 靜脈注射劑型直接比較—ACQUIRE 試驗[44]

#### a. 研究設計

ACQUIRE 試驗採用多國多中心（包括台灣與南韓）、隨機分派、雙盲、雙虛擬（double-dummy）、不劣性比較（non-inferiority margin = -7.5%）的研究設計，1,457 位病人（對 MTX 治療反應不佳，先前可有其他 DMARDs 治療經驗）以 1:1 的方式，依據體重（< 60 kg、60-100 kg、>100 kg）分層隨機分派為接受 abatacept 125 mg 皮下注射組（每週乙次；第 1 天須依據體重範圍投予額外的 abatacept 靜脈注射，劑量大約 10 mg/kg）或是 abatacept 靜脈注射組（依據體重範圍計算劑量，大約 10 mg/kg；於第 1 天、第 15 天、第 29 天注射，而後每月注射乙次）。不管分派組別，病人原服用的 methotrexate 持續使用（最少 15 mg/week）。主要療效指標為第 6 個月時，皮下注射組的 ACR 20 指標不劣於靜脈注射組；第 6 個月的 ACR 50 和 ACR 70 指標為次要療效指標；第 6 個月的 DAS28-CRP（ $\leq 3.2$  表示疾病為低活動度，< 2.6 表示病情緩解）為第 3 療效指標（tertiary end point）。療效分析採意圖治療（intended-to-treat, ITT）分析與遵循計畫書（per-protocol, PP）分析方式，ITT 是指至少接受過一次治療藥物的病人群，PP 則排除違反計畫書規劃的病人。研究設計、病人條件與基線點病人特徵請參見表五、表六與表七。

#### b. 主要療效指標

分析 PP 族群顯示在第 6 個月時，皮下注射組（696 人）和靜脈注射組（683 人）達到 ACR 20 反應的比率依序為 76.0%（95% confidence interval (CI): 72.9%~79.0%）和 75.8%（95% CI: 72.6%~79.0%），兩組估計差值為 0.3%（95% CI: -4.2%~4.8%）；95% 信賴區間（confidence interval, CI）下界未低於-7.5%，顯示在第 6 個月時皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於靜脈注射組。若以 ITT 族群分析，皮下注射組（736 人）和靜脈注射組（721 人）達到 ACR 20 反應的比率依序為 74.8%和 74.3%，兩組估計差值為 0.5%（95% CI: -4.0%~4.9%），顯示皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於靜脈注射組。相關臨床療效指標請參見表八。

### c. 安全性指標

Abatacept 皮下注射組或靜脈注射組的常見（ $\geq 5\%$ ）不良事件為頭痛、鼻咽炎、上呼吸道感染、腹瀉、噁心。兩組的不良事件與嚴重不良事件發生率相近（請參見表九），abatacept 靜脈注射組因不良事件或嚴重不良事件中斷治療的比率較之 abatacept 皮下注射組有稍高的趨勢，abatacept 靜脈注射組有 4 例因感染中斷治療，abatacept 皮下注射組未發生因感染中斷治療案例。

Abatacept 皮下注射組和 abatacept 靜脈注射組各有 2 人和 5 人在治療期間死亡，abatacept 皮下注射組 1 例死因為葡萄球菌感染菌血症（staphylococcal septicemia），另 1 例不明。abatacept 靜脈注射組 5 例死因依序為蜘蛛膜下腔出血、腺癌、壞死性肺炎、腸梗塞、敗血性休克引發多重器官衰竭。

Abatacept 皮下注射組和 abatacept 靜脈注射組感染的發生率相近，嚴重程度大多為輕度至中度，常見感染如鼻咽炎（依序為 5.6%和 5.8%）、上呼吸道感染（4.8%和 5.1%）、支氣管炎（3.4%和 4.0%）、泌尿道感染（2.9%和 2.6%）、咽頭炎（2.6%和 1.8%）。未發生伺機性感染或肺結核。Abatacept 皮下注射組和 abatacept 靜脈注射組發生嚴重感染各有 5 例與 10 例，其中肺炎各有 1 例和 3 例，胃腸炎各有 1 例，abatacept 靜脈注射組有 2 例泌尿道感染。

Abatacept 皮下注射組和 abatacept 靜脈注射組各發生 3 例與 5 例惡性腫瘤。常見的自體免疫反應為牛皮癬（psoriasis），各發生 2 例與 4 例；abatacept 皮下注射組各發生 1 例結節性紅斑（erythema nodosum）、鞏膜炎（episcleritis）、葡萄膜炎（uveitis）、雷諾氏症候群（Raynaud's syndrome）、薛格連氏症候群（Sjögren's syndrome）。

Abatacept 皮下注射組和 abatacept 靜脈注射組的輸注與注射相關反應相當。Abatacept 皮下注射組常見反應為發癢、紅斑、血腫。Abatacept 皮下注射組和 abatacept 靜脈注射組在輸注 1 小時內發生的急性反應案例依序為 20 例和 16 例，常見反應為蕁麻疹、噁心、頭痛、血壓升高。

## 與 Adalimumab 皮下注射劑型直接比較—AMPLE 試驗[45, 46]

### a. 研究設計

AMPLE 試驗採用多國多中心、隨機分派、單盲（試驗主導研究者、臨床評估者<sup>n</sup>）、不劣性比較（noninferiority margin = -12%）的研究設計，病人（對 MTX 治療反應不佳，無先前 bDMARD 治療經驗）以 1:1 的方式依據疾病活動度中度（ $3.2 \leq \text{DAS28-CRP} \leq 5.1$ ）與重度（ $5.1 < \text{DAS28-CRP}$ ）分層隨機分派為接受 abatacept 125 mg 皮下注射組（每週乙次；不須額外的靜脈注射 abatacept 負荷劑量），或是 adalimumab 40 mg 皮下注射組（每 2 週乙次），試驗為期 2 年。不管分派組別，病人原服用的 methotrexate 持續使用（劑量介於 15 mg/week 和 25 mg/week 間，或因無法耐受更高劑量，而使劑量在  $\geq 7.5$  mg/week）。主要療效指標為第 1 年 abatacept 皮下注射組的 ACR 20 指標不劣於 adalimumab 皮下注射組；ACR 50 和 ACR 70、DAS28-CRP 改變程度、病情緩解比率（ $\text{DAS28-CRP} < 2.6$ ）、低活動度比率（ $\text{DAS28-CRP} \leq 3.2$ ）、身體功能改善程度（ $\text{HAQ DI}^o \geq 0.3$  units）。所有療效與安全性分析採意圖治療（intended-to-treat, ITT）分析方式（指至少接受過一次治療藥物的病人群），主要療效指標以遵循計畫書（per-protocol, PP）分析方式進行確認，PP 是指排除違反計畫書規劃的病人群。研究設計、病人條件與基線點病人特徵請參見表五、表六與表七。

### b. 主要療效指標

分析 ITT 族群顯示在第 1 年時，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組達到 ACR 20 反應的比率依序為 64.8%（95% CI: 59.5%~70.0%）和 63.4%（95% CI: 58.2%~68.6%），兩組估計差值為 1.8%（95% CI: -5.6%~9.2%）；95% 信賴區間（confidence interval, CI）下界未低於-12%，顯示在第 1 年時 abatacept 皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於 adalimumab 皮下注射組。若以 PP 族群分析顯示兩組估計差值為 1.1%（95% CI: -6.5%~8.7%）<sup>p</sup>，顯示 abatacept 皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於 adalimumab 皮下注射組。在第 2 年時，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組達到 ACR 20 反應的比率依序為 59.7%（95% CI: 54.4%~65.1%）和 60.1%（95% CI: 54.8%~65.4%）。相關臨床療效指標請參見表八。

<sup>n</sup> 作者說明因無法變造 adalimumab 注射針筒，故無法進行病人盲化作業。

<sup>o</sup> HAQ DI 分數（Health Assessment Questionnaire Disability Index）是以健康評估問卷殘障指數衡量，用於評估 RA 病人自我身體功能（包括穿衣與盥洗、起身、進食、步行、衛生活動、伸手、抓握、日常活動等 8 類功能）的執行狀況，每類各有 2 至 3 個題目，每題分數為 0 至 3 分，0 分表示沒有困難，3 分表示無法執行，保留該類中最高（嚴重）的分數，然後加總 8 類分數後除以 8，即為 HAQ DI 分數。

<sup>p</sup> 註：主要療效指標定義以 per-protocol 分析，但文獻中未提及兩組 ACR 20 反應的比率。

### c. 安全性指標

Abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組在第 1 年與第 2 年的不良事件與嚴重不良事件發生率相近（請參看表九），adalimumab 皮下注射組因不良事件或嚴重不良事件中斷治療的比率比 abatacept 皮下注射組有較高的趨勢；第 2 年因不良事件中斷治療的比率依序為 3.8% 和 9.5%，2 組差值為 -5.7%（95% CI: -9.5%~-1.9%），第 2 年因嚴重不良事件中斷治療的比率依序為 1.6% 和 4.9%，2 組差值為 -3.3%（95% CI: -9.5%~-1.9%）。

Abatacept 皮下注射組在第 1 年有 1 人發生心因性猝死（sudden cardiac death），經試驗主導研究者評估與治療無關；adalimumab 皮下注射組在第 2 年有 1 人死於急性冠心症（acute coronary syndrome）。

Abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組感染的發生率相近，常見感染為鼻咽炎和上呼吸道感染。第 1 年間，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組各發生 7 例與 9 例嚴重性感染，Abatacept 皮下注射組未因此中斷治療，但 adalimumab 皮下注射組有 5 例因此中斷治療。Abatacept 皮下注射組發生嚴重性感染的原因為肺炎（3 例）、泌尿道感染（2 例）、胃腸炎（1 例）、幽門桿菌胃炎（1 例）。第 1 至第 2 年間，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組各再發生 5 例與 10 例嚴重性感染。

Abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組在第 1 年各發生 1 例伺機性感染之口腔黏膜念珠菌感染；沒有發現肺結核案例。綜觀 2 年間，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組各發生 4 例伺機性感染，其中 abatacept 皮下注射組發生 1 例組織胞漿菌病（histoplasmosis）和 3 例念珠菌感染，adalimumab 皮下注射組發生 1 例瀰漫性組織胞漿菌病、2 例肺結核、1 例念珠菌感染。各發生 9 例與 6 例的帶狀皰疹。

Abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組第 1 年各發生 5 例與 4 例惡性腫瘤，至第 2 年各發生 7 例惡性腫瘤。各發生 10 例與 4 例自體免疫反應，如牛皮癬各發生 3 例與 1 例、結節性紅斑各 1 例、Raynaud's syndrome 各發生 2 例與 1 例，abatacept 皮下注射組發生白血球破碎性血管炎（leukocytoclastic vasculitis）、皮膚淋巴球性血管炎（cutaneous lymphocytic vasculitis）、鞏膜炎、Sjögren's syndrome 各 1 例；至第 2 年各發生 12 例與 6 例。

第 1 年 abatacept 皮下注射組顯著（ $p = 0.006$ ）比 adalimumab 皮下注射組較少發生局部注射反應，發生率依序為 3.8%（12/318）和 9.1%（30/328）。累積至第 2 年，發生率依序為 4.1%（13 例）和 10.4%（34 例），2 組差值為 -6.3%（95% CI: -10.2%~-2.3%）。

表五 abatacept 皮下注射劑型相關臨床試驗之研究設計

Study ID	Duration	Design	Blinding	Stratification	Location	Concomitant medications	Analysis population
Genovese 2011 ACQUIRE[44] NCT00559585	6-month	IIIB, multinational, randomized, double-dummy, noninferiority (margin = 7.5%)	Patients and study site personnel	body weight ( 60 kg, 60–100 kg, 100 kg)	North and South America, Australia, Europ, India, Korea, Russian, South Africa, Taiwan, Turkey	All other disease-modifying antirheumatic drugs were discontinued at least 4 weeks prior to study treatment (or 8 weeks for leflunomide). Low-dose oral corticosteroids ( $\leq 10$ mg/day prednisone equivalent) were permitted; the dosage had to be stable for 25–28 days prior to study entry. A maximum of 2 of the following high-dose corticosteroid courses were permitted, as long as they were not within 28 days of the month 6 visit: a short (maximum 2 weeks) oral course of high-dose corticosteroids, a single intramuscular (IM) dose of corticosteroids, or a single intraarticular (IA) injection of corticosteroids.	intended-to-treat/per-protocol population
Weinblatt 2013 AMPLE[45] NCT00929864	2-year	IIIB, multinational, randomized, noninferiority (margin = 12%)	Clinical assessors	high disease activity (defined as a DAS28-CRP score 5.1) and moderate disease activity (defined as a DAS28-CRP score 3.2 and 5.1).	North and South America	Allowed to receive hydroxychloroquine or sulfasalazine or stable, low-dose oral corticosteroids ( 10 mg/day prednisone equivalent), nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), including aspirin; up to 2 courses of high-dose corticosteroids (such as a short [defined as a maximum of 2 weeks] oral course of high-dose corticosteroids, a single intramuscular dose of corticosteroid, or a single intraarticular injection of corticosteroid).	intended-to-treat/per-protocol population

註：NA not available。

表六 abatacept 皮下注射劑型相關臨床試驗之病人條件

Study ID	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Genovese 2011 ACQUIRE[44] NCT00559585	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ met the American College of Rheumatology (ACR) 1987 revised criteria for the classification of RA who were in functional classes I, II, or III according to the ACR 1991 revised criteria and who had active disease;</li> <li>■ inadequate response to <math>\geq 3</math> months of MTX therapy (<math>\geq 15</math> mg/week), with <math>\geq 10</math> swollen joints, <math>\geq 12</math> tender joints, and C-reactive protein (CRP) levels of <math>\geq 0.8</math> mg/dl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ failed one or multiple anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies; received treatment with rituximab;</li> <li>■ if there was current clinical/radiographic/laboratory evidence of active TB or a history of active TB within the last 3 years, even if treated.</li> </ul>
Weinblatt 2013 AMPLE[45] NCT00929864	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ met the American College of Rheumatology (ACR) 1987 classification criteria for RA;</li> <li>■ <math>\geq 18</math> years old;</li> <li>■ confirmed diagnosis of RA for <math>\leq 5</math> years;</li> <li>■ inadequate response to MTX, not received previous bDMARD therapy;</li> <li>■ active disease, defined as a score of <math>\geq 3.2</math> on the Disease Activity Score in 28 joints using the C-reactive protein level (DAS28-CRP);</li> <li>■ treated with a stable dosage of MTX (between 15 mg/week and 25 mg/week, or at least 7.5 mg/week in patients with documented intolerance to higher doses);</li> <li>■ history of one or both of the following features: 1) seropositivity for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies or rheumatoid factor, and/or 2) an elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) or CRP level.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ previous or current medical conditions that are warnings against the use of TNF-blocking agents;</li> <li>■ history of active or chronic hepatitis;</li> <li>■ cancer in the last 5 years;</li> <li>■ history of severe chronic or recurrent bacterial or viral infections; Risk of tuberculosis;</li> <li>■ current symptoms of severe, progressive, or uncontrolled renal, hepatic, hematologic, GI, pulmonary, cardiac, neurologic, or cerebral disease.</li> </ul>

註：NR not reported。

表七 基線點病人特徵

Study ID	Genovese 2011 ACQUIRE[44] NCT00559585		Weinblatt 2013 AMPLE[45] NCT00929864	
	SC abatacept + MTX	IV abatacept + MTX	SC abatacept + MTX	SC adalimumab + MTX
ITT population, n	736	721	318	328
Age, years	49.9±13.2	50.1±12.6	51.4±12.6	51.0±12.8
Weight, kg	72.0±18.0	71.8±17.6	80.8±20.3	80.1±20.7
Female, %	84.4	80.4	81.4	82.3
Disease duration, years	7.6±8.1	7.7±7.8	1.9±1.4	1.7±1.4
Tender joints	30.1±14.1	29.1±13.3	25.4±15.3	26.3±15.8
Swollen joints	20.4±9.6	19.4±8.6	15.8±9.8	15.9±10.0
HAQ DI score	1.7±0.7	1.7±0.7	1.5±0.7	1.5±0.7
Patient's assessment of pain and disease activity	67.8±20.1	66.8±20.5	63.1±22.3	65.5±21.8
Patient's global assessment of disease activity, 0–100-mm VAS	66.8±20.4	64.9±20.0	61.1±22.1	61.5±22.5
Physician's global assessment of disease activity, 0–100-mm VAS	64.3±16.5	63.1±16.6	58.8±18.6	58.8±18.9
CRP level, mg/dl	2.6±2.9§	2.7±2.9	1.6±2.1	1.5±2.8
DAS28-CRP	6.23±0.85ξ	6.20±0.84	5.5±1.1	5.5±1.1
Rheumatoid factor positive, n (%)	614 (84.8)	611 (85.9)	240 (75.5)	254 (77.4)
MTX dose, mg/week	16.3±3.6	16.5±3.8	17.5±6.35	17.3±6.16
Biologic therapy prior to enrollment, n (%)	32 (4.3)	43 (6.0)		
Anti-TNF therapy, n (%)	31 (4.2)	43 (6.0)		
Etanercept	17 (2.3)	18 (2.5)		
Adalimumab	9 (1.2)	14 (1.9)		
Infliximab	11 (1.5)	17 (2.4)		
Anakinra	1 (0.1)	2 (0.3)		
Tocilizumab	0	1(0.1)		
Hydroxychloroquine, %	NR	NR	3.1	3.4
Sulfasalazine, %	NR	NR	13.2	10.7
Radiographic findings				
Total SHS (0-448 scale)			24.8±37.1	24.2±32.9
Estimated annual SHS			25.1±64.9	22.4±41.7

Note: § n = 734; x ξ = 733; NR not reported; SHS modified Sharp/van der Heijde scoring system.

表八 臨床療效指標

Study ID	Genovese 2011 ACQUIRE[44] NCT00559585			Weinblatt 2013 AMPLE[45, 46] NCT00929864					
	6 month			1 year			2 year		
	SC abatacept + MTX	IV abatacept + MTX	Difference	SC abatacept + MTX	SC adalimumab + MTX	Difference	SC abatacept + MTX	SC adalimumab + MTX	Difference
ITT population	736	721		318	328		318	328	
PP poluation	696	683							
Completed number (%)	693 (94.2)	676 (93.8)		274 (86.2)	269 (82.0)		252 (79.2)	245 (74.7)	
ACR 20 response for PP, %(95% CI)	76.0 (72.9~79.2)	75.8 (72.6~79.0)	0.3 (-4.2~4.8)	NR	NR	1.1 (-6.5~8.7)	NR	NR	NR
ACR 50 response for PP, %(95% CI)	51.5 (NR)	50.3 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ACR 70 response for PP, %(95% CI)	26.4 (NR)	25.1 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
ACR 20 response for ITT, %(95% CI)	74.8 (NR)	74.3 (NR)	0.5 (-4.0~4.9)	64.8 (59.5~70.0)	63.4 (58.2~68.6)	1.8 (-5.6~9.2)	59.7 (54.4~65.1)	60.1 (54.8~65.4)	NR
ACR 50 response for ITT, %(95% CI)	50.2 (NR)	48.6 (NR)	NR	46.2 (40.7~51.7)	46 (40.6~51.4)	NR	44.7 (39.2~50.1)	46.6 (41.2~52.0)	NR
ACR 70 response for ITT, %(95% CI)	25.8 (NR)	24.2 (NR)	NR	29.2 (24.2~34.2)	26.2 (21.5~31.0)	NR	31.1 (26.0~36.2)	29.3 (24.3~34.2)	NR
ACR 90 response for ITT, %(95% CI)	NR	NR		10.4 (7.0~13.7)	6.4 (3.8~9.1)	NR	14.5 (10.6~18.3)	8.2 (5.3~11.2)	NR



Study ID	Genovese 2011 ACQUIRE[44] NCT00559585			Weinblatt 2013 AMPLE[45, 46] NCT00929864					
	6 month SC abatacept + MTX	IV abatacept + MTX	Difference	6 month SC abatacept + MTX	1 year SC adalimumab + MTX	Difference	2 year SC adalimumab + MTX	Difference	
HAQ DI responder, %(95% CI)	68.2 (64.8~71.6)	63.8 (60.3~67.3)	4.5 (-0.4~9.4)	60.4 (55.0~65.8)	57.0 (51.7~62.4)	3.4 (-4.5~11.3)	54.1 (48.6~59.6)	48.8 (43.4~54.2)	NR
HAQ DI score change from baseline, mean±SEM	-0.69±0.02	-0.70±0.02	NR	-0.60±0.04	-0.59±0.03	NR	-0.60±0.04	-0.58±0.04	NR
DAS28-CRP change from baseline, mean±SEM	-2.57±0.05	-2.55±0.05	NR	-2.30±0.08	-2.27±0.08	NR	-2.35±0.08‡	-2.33±0.08‡	NR
Achieved a low disease activity state, %(95% CI)	39.5 (35.8~43.1)	41.3 (37.6~45.1)	-1.9 (-7.2~3.4)	59.3 (53.5~65.1)	61.4 (55.6~67.3)	NR	65.3 (59.5~71.2)	68.0 (62.2~73.9)	NR
Achieved DAS28-defined remission, %(95% CI)	24.2 (20.9~27.4)	24.8 (21.5~28.1)	0.7 (-5.3~4.0)	43.3 (37.4~49.1)	41.9 (36.0~47.9)	NR	50.6 (44.4~56.8)	53.3 (47.0~59.5)	NR
Improvement from baseline in pain, %, mean±SEM/(95% CI)	49.1±1.74	44.9±1.77	4.2 (-0.7~9.1)	53±6.1	39.2±6.0	13.8 (-2.5~30.1)	53.7±6.2	38.5±6.1	15.2 (-1.2~31.6)
Improvement from baseline in patient's global assessment, %, mean±SEM/(95% CI)	48.1±1.66	47.4±1.68	0.7 (-3.9~5.4)	46.1±3.5	41.2±3.4	4.9 (-4.4~14.1)	43.5±3.7	40.6±3.6	2.9 (-6.9~12.7)

Study ID	Genovese 2011 ACQUIRE[44] NCT00559585			Weinblatt 2013 AMPLE[45, 46] NCT00929864					
	6 month			1 year			2 year		
	SC abatacept + MTX	IV abatacept + MTX	Difference	SC abatacept + MTX	SC adalimumab + MTX	Difference	SC abatacept + MTX	SC adalimumab + MTX	Difference
Improvement from baseline in physician's global assessment, %, mean±SEM/(95% CI)	NR	NR	NR	68.5±4.3	63.0±4.3	-5.5 (-6.0~17.0)	63.6±4.8	62.8±4.7	0.9 (-11.9~13.6)
changes from baseline in total SHS score, mean±SD				0.58±3.22	0.38±5	NR	0.9±4.1	1.1±8.7	NR
changes from baseline in erosion score				0.29±1.84	-0.01±2.83	NR	0.41±2.57	0.41±5.0	NR
changes from baseline in joint space narrowing score				0.28±1.92	0.39±2.50	NR	0.48±2.18	0.72±3.81	NR
Change from baseline ≤SDC, %							84.8 (80.4~89.2)	83.8 (79.4~70.8)	NR
Change from baseline ≤0.5				84.8	88.6	4.1 (-1.5%~9.6%)	70.8%	73.1%	NR

Note: NR not reported; SEM standard error of mean; ‡ SE standard error; SHS modified Sharp/van der Heijde scoring system; SDC smallest detectable change = 2.2.

表九 不良事件比率

Study ID	Genovese 2011 ACQUIRE[44] NCT00559585		Weinblatt 2013 AMPLE[45, 46] NCT00929864			
	SC abatacept + MTX	IV abatacept + MTX	SC abatacept + MTX	SC adalimumab + MTX	SC abatacept + MTX	SC adalimumab + MTX
ITT population	736	721	318	328	318	328
Study duration	6 month		1 year		2 year	
Deaths, n(%)	2 (0.3)	5 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Serious adverse events, n(%)	31 (4.2)	35 (4.9)	32 (10.1)	30 (9.1)	44 (13.8)	54 (16.5)
Discontinued due to serious adverse events, n(%)	8 (1.1)	14 (1.9)	4 (1.3)	10 (3.0)	5 (1.6)	16 (4.9)
adverse events, n(%)	493 (67.0)	470 (65.2)	280 (88.1)	283 (86.3)	295 (92.8)	300 (91.5)
Discontinued due to adverse events, n(%)	15 (2.0)	25 (3.5)	11 (3.5)	20 (6.1)	12 (3.8)	31 (9.5)
Infections, n(%)	234 (31.8)	221 (30.7)	NR (63.2)	NR (61.3)	NR (76.1)	NR (71.3)
Serious infections, n(%)	5 (0.7)	10 (1.4)	7 (2.2)	9 (2.7)	12 (3.8)	19 (5.8)

Note: NR not reported

## (五)建議者提供之資料

查驗中心在 2013 年 9 月 16 日 (Day 13) 收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，以下就療效相關資料簡扼說明：

1. 依據第六節〈國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉及其附件，說明 ACQUIRE 試驗 (計畫編號：IM101-174) 納入我國可評估之受試者人數至少達 30 人，惟未提供相關臨床療效數據。
2. 本案廠商於附件提供 ALLOW 試驗[42]與 ATTUNE 試驗[43]已發表之文獻。ALLOW 試驗目的在評估暫時中斷 abatacept 皮下注射對正在接受 abatacept 合併 MTX 治療的類風濕性關節炎病人在免疫原性、安全性 (前述 2 者為共同主要指標) 與療效的影響。ATTUNE 試驗目的在評估以 abatacept 靜脈注射治療至少 4 年的類風濕性關節炎病人轉換成皮下注射的安全性 (主要指標)、免疫原性 (次要指標) 與療效。

## 四、療效評估結論

1. 基於 ATC 分類碼、國內核可適應症與本品臨床治療定位、健保署給付規定、臨床診療指引、以及本品 abatacept 皮下注射劑型分別與 abatacept 靜脈注射劑型和 adalimumab 皮下注射劑型的直接比較試驗之實證資料，查驗中心建議以 adalimumab 皮下注射劑型和 abatacept 靜脈注射劑型作為療效參考品。
2. 加拿大 CADTH 在 2013 年 7 月 18 日決議有條件收載 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型用於「治療中度至重度活動性類風濕性關節炎成人病患」，收載條件：
  - 給付規範比照 Orencia<sup>®</sup> 靜脈注射劑型方式 (經一種 DMARDs 最佳劑量下治療反應不佳者，可合併 methotrexate 或其他 DMARDs 治療；經一個 TNF 抑制劑治療失敗或無法耐受者或能轉換成 abatacept 治療)；
  - Orencia<sup>®</sup> 皮下注射劑型的整體治療成本不可超出靜脈注射劑型。
3. 澳洲 PBAC 在 2011 年 7 月建議透過事前申請方式收載 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型用於治療罹患重度活動性類風濕性關節炎的成人病患。
4. 至 2013 年 9 月 24 日止查無英國 NICE 相關報告。
5. SMC 在 2013 年 7 月 5 日建議於 NHS Scotland 下有條件收載 Orencia<sup>®</sup> (abatacept) 皮下注射劑型用於治療 DAS28 大於 5.1 分 (間隔 1 個月，至少 2 次證實 DAS28 分數大於 5.1 分) 的活動性類風濕性關節炎病人；SMC 並說明其建議視 PAS 的持續可用性、或同等或更低的公告價格而定。
6. 與 abatacept 靜脈注射劑型直接比較 — ACQUIRE 試驗：

此試驗為包含台灣與南韓在內的多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、不劣效性比較 (margin = -7.5%) 研究，1,457 位病人 (對 MTX 治療反應不佳，先前可有其他 DMARDs 治療經驗) 以 1:1 的方式隨機分派為接受 abatacept 皮下注射組 (須額外的靜脈注射 abatacept 負荷劑量) 或 abatacept 靜脈注射組。以下擷錄主要療效指標分析結果：

- a、ACR 20 反應比率：分析 PP (per-protocol) 族群顯示在第 6 個月時，皮下注射組 (696 人) 和靜脈注射組 (683 人) 達到 ACR 20 反應的比率依序為 76.0% (95% confidence interval (CI): 72.9%~79.0%) 和 75.8% (95% CI: 72.6%~79.0%)，兩組估計差值為 0.3% (95% CI: -4.2%~4.8%)；95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 下界未低於 -7.5%，顯示在第 6 個月時皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於靜脈注射組。若以 ITT (intended-to-treat) 族群分析，皮下注射組 (736 人) 和靜脈注射組 (721 人) 達到 ACR 20 反應的比率依序為 74.8% 和 74.3%，兩組估計差值為 0.5% (95% CI: -4.0%~4.9%)，顯示皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於靜脈注射組。
- b、安全性：abatacept 皮下注射組的常見 ( $\geq 5\%$ ) 不良事件為頭痛、鼻咽炎、上呼吸道感染、腹瀉、噁心。皮下注射組與靜脈注射組的不良事件與嚴重不良事件發生率相近。皮下注射組和靜脈注射組的輸注與注射部位相關反應相當。皮下注射組常見反應為發癢、紅斑、血腫。皮下注射組和靜脈注射組在輸注 1 小時內發生的急性反應案例依序為 20 例和 16 例，常見反應為蕁麻疹、噁心、頭痛、血壓升高。

#### 7. 與 adalimumab 皮下注射劑型直接比較 — AMPLE 試驗：

此試驗為多國多中心、隨機分派、試驗主導研究者和臨床評估者盲化、不劣性比較 (margin = -12%) 的研究，646 位病人 (對 MTX 治療反應不佳，無先前 bDMARD 治療經驗) 以 1:1 的方式隨機分派為接受 abatacept 125 mg 皮下注射組 (不須額外的靜脈注射 abatacept 負荷劑量)，或是 adalimumab 40 mg 皮下注射組，試驗為期 2 年。以下擷錄主要療效指標分析結果：

- a、ACR 20 反應比率：分析 ITT 族群顯示在第 1 年時，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組達到 ACR 20 反應的比率依序為 64.8% (95% CI: 59.5%~70.0%) 和 63.4% (95% CI: 58.2%~68.6%)，兩組估計差值為 1.8% (95% CI: -5.6%~9.2%)；95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 下界未低於 -12%，顯示在第 1 年時 abatacept 皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於 adalimumab 皮下注射組。若以 PP 族群分析顯示兩組估計差值為 1.1% (95% CI: -6.5%~8.7%)，顯示 abatacept 皮下注射組的 ACR 20 反應比率不劣於 adalimumab 皮下注射組。在第 2 年時，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組達到 ACR 20 反應的比率依序為 59.7% (95% CI: 54.4%~65.1%) 和 60.1% (95% CI: 54.8%~65.4%)。

- b、安全性：abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組在第 1 年與第 2 年的不良事件與嚴重不良事件發生率相近；第 2 年因不良事件中斷治療的比率依序為 3.8% 和 9.5%，2 組差值為 -5.7% (95% CI: -9.5%~-1.9%)，第 2 年因嚴重不良事件中斷治療的比率依序為 1.6% 和 4.9%，2 組差值為 -3.3% (95% CI: -9.5%~-1.9%)。綜觀 2 年間，abatacept 皮下注射組和 adalimumab 皮下注射組各發生 4 例伺機性感染，其中 abatacept 皮下注射組發生 1 例組織胞漿菌病 (histoplasmosis) 和 3 例念珠菌感染，adalimumab 皮下注射組發生 1 例瀰漫性組織胞漿菌病、2 例肺結核、1 例念珠菌感染。各發生 9 例與 6 例的帶狀皰疹。第 1 年 abatacept 皮下注射組顯著 ( $p = 0.006$ ) 比 adalimumab 皮下注射組較少發生局部注射反應，發生率依序為 3.8% (12/318) 和 9.1% (30/328)；累積至第 2 年，發生率依序為 4.1% (13 例) 和 10.4% (34 例)，2 組差值為 -6.3% (95% CI: -10.2%~-2.3%)。
8. 醫療倫理：加拿大 CADTH 進行 CDR 評估時，曾參酌病友團體對病人重要議題與結果的看法：
- 嚴重炎性反應導致的疼痛會影響病人生活上的每一面向。
  - 對 TNF 抑制劑不再有反應者，Orencia<sup>®</sup> 靜脈注射劑型是種治療選項，但對有些需要每個月接受藥品注射的病人而言，或因靜脈疤痕導致注射困難的病人而言，靜脈注射劑型是不方便的。
  - 皮下注射劑型或許能為病人提供更大幅度的病況自主管理。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者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 CRD/INAHTA/ 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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2013 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2011 年 7 月公告。
NICE (英國)	預計於 2014 年 1 月公告 abatacept 皮下注射劑相關科技評估指引。
其他醫療科技評估組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告:於 2013 年 8 月公告。
電子資料庫	就 abatacept 皮下注射劑用於類風濕性關節炎成年病人，未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
建議者提供之資料	建議者未針對本次給付建議摘述相關經濟效益評估文獻。

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

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)

依據加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2013 年 7 月發布的最終建議[48]，建議收載 abatacept 皮下注射劑 (以下簡稱 abatacept SC)，用於治療中度至重度活動性類風濕性關節炎的成年病人，

且病人需符合以下兩項條件：(1) 比照 abatacept 靜脈注射劑（以下簡稱 abatacept IV）的給付條件，限用於經一種疾病修飾抗風濕病藥品（disease-modifying anti-rheumatic drugs，以下簡稱 DMARDs）或一種腫瘤壞死因子抑制劑（tumor necrosis factor-alpha inhibitor，以下簡稱 TNF- alpha 抑制劑）治療反應不佳者[49, 50]；(2) 限用於使用 abatacept SC 的整體醫療費用（overall cost）較 abatacept IV 低廉的病人群。

廠商提交一則最低成本分析（cost-minimization analysis），比較 abatacept SC 與 abatacept IV 的藥費，分析時間為開始用藥兩年內。關於比較療效證據，該分析引用數則文獻支持 abatacept SC 與 abatacept IV 的療效無異，包括一則直接比較 abatacept SC 與 abatacept IV 的臨床試驗、一則比較 abatacept SC 與 adalimumab 的臨床試驗、一則交錯使用 abatacept SC 與 abatacept IV 的臨床試驗，及兩則 abatacept SC 無對照的臨床試驗結果。

在成本部分，分析結果發現 abatacept SC 的每日藥費（每週 125 mg）與 abatacept IV（每 4 週 750 mg）相近，亦與其他生物製劑相當，包括 adalimumab（每 2 週 40 mg）、etanercept（每週 50 mg）、certolizumab pegol（每 2 週 200 mg）、golimumab（每月 50 mg）、tocilizumab（每 4 週一次，劑量為每公斤體重 4 到 8 mg）、infliximab（每 8 週一次，劑量為每公斤體重 3 mg）、rituximab（每 4 到 6 個月 1,000 mg）與 anakinra（每天 100 mg）。另一方面，相較於 abatacept IV，abatacept SC 是否為節省成本的優勢策略，乃是取決於加拿大各省的 abatacept IV 支付價格及病人體重兩項因素。

最後，CDEC 形成建議的理由如下：基於一項不劣性臨床試驗（non-inferior trial, ACQUIRE）支持 abatacept SC 與 abatacept IV 之安全性與療效無異，又在體重 60kg 以上的病人群中，abatacept SC 的整體醫療費用較 abatacept IV 低廉，故建議適用於此病人群；然而體重低於 60kg 的病人群中，abatacept SC 的整體醫療費用較 abatacept IV 高，故建議不適用於此病人群。

## 2. PBAC（澳洲）

截至 2013 年 9 月 24 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）公告 abatacept SC 之公開摘要文件，然 PBAC 於 2011 年 7 月會議就 abatacept SC 新增劑型的簡審案件（minor submission）形成決議[51]，在事前申請授權的條件下，建議收載 abatacept SC 於高度專科化藥品計畫（Section 100），用於重度活動性類風濕性關節炎的成年病人，且符合以下給付規定者[52]。

兩年內未申請生物製劑的病人，需符合以下兩項條件：(1) 過去 24 個月內未因類風濕性關節炎申請澳洲藥品補助計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme，



以下簡稱 PBS) 給付之生物製劑 DMARDs 治療；及(2) 過去 24 個月內經 6 個月以上、積極的前線治療無效，前線治療至少包括以下兩項：A. methotrexate 單方至少達 3 個月，劑量至少達每週 20 mg，惟具 methotrexate 處方禁忌症的病人可改以下述任一項 DMARDs 取代；及 B. hydroxychloroquine(劑量達每日 200 mg)、leflunomide (劑量達每日 10 mg) 或 sulfasalazine (劑量達每日 2 g) 任一項。

兩年內曾申請製劑的病人，則需符合以下兩項條件：(1) 病歷明載其重度活動性類風濕性關節炎病史；及(2) 過去 PBS 曾因類風濕性關節炎同意給付該病人使用生物製劑用藥，同時該病人因類風濕性關節炎向 PBS 申請給付之生物製劑未達五種[53]。

符合前述給付規定者，適用 abatacept SC 起始治療的處方授權，意即獲准 16 週的療程，每次處方至多 4 支 (4 週)，至多可再重複 3 次處方；同時規定治療屆滿 12 週後，處方醫師必須協助評估治療反應，並向 Medicare Australia 彙報治療結果。

僅有達到特定治療反應的病人才取得繼續治療的處方授權，特定治療反應係指符合以下兩項條件者：(1) 達成以下任一實驗室檢驗指標：A. 紅血球沉降速率 (elevated erythrocyte sedimentation rate, ESR) 不高於每小時 25 mm、B. C 反應蛋白 (C-Reactive Protein, CRP) 不高於每公升 15 mg、或 C. 相較於治療前，ESR 或 CRP 下降達 20%；及(2) 達成以下任一理學檢查指標：A. 相較於治療前，發病關節數下降達 50%、或 B. 相較於治療前，主要發病關節數下降達 50%。

符合前述給付規定者，適用 abatacept SC 繼續治療的處方授權，意即獲准 24 週的療程，每次處方至多 4 支 (4 週)，至多可再重複 5 次處方；同時規定治療屆滿 12 週後，處方醫師必須協助評估治療反應，並向 Medicare Australia 彙報治療結果。

由於本案為 PBAC 的簡審案件，未有詳盡的公開摘要文件說明該案考慮的經濟證據內容，然就會議決議公告可知，PBAC 參酌一則最低成本分析 (cost-minimization analysis)，比較 abatacept SC 與 etanercept 的費用：其中 abatacept SC 列計首次治療使用 abatacept IV 的起始劑量 (500 mg 到 1,000 mg，依體重調整)，及後續每週 abatacept SC 的維持劑量 (125 mg)，而 etanercept 則列計每週 50 mg 的費用。

最後，PBAC 形成建議的理由如下：相較於每週處方 etanercept 50 mg，每週 abatacept SC 125 mg 的成本相當或較低，故建議收載 abatacept SC。

### 3. NICE (英國)

截至 2013 年 9 月 24 日止，未尋獲英國國家健康及照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE)就 abatacept SC 已發布的醫療科技指引，僅有一項發展中的 NICE 多項科技評議指引 (technology appraisal guidance ID537) [54]，內含 abatacept SC 用於治療中度至重度活動性類風濕性關節炎的成年病人，預計於 2014 年 1 月公告指引。

另一方面，NICE 曾於 2010 年 8 月發布的 NICE 多項科技評議指引 (technology appraisal guidance 195) [55]，建議收載 abatacept IV 作為第三線生物製劑 (經一項 TNF- alpha 抑制劑及 rituximab 治療失敗，限用於重度活動性成年病人)，並於 2013 年 4 月發布的單一科技評議指引 (technology appraisal guidance 280) [56]，建議收載 abatacept IV 作為第一線生物製劑，與 methotrexate 並用於重度<sup>a</sup>活動性類風濕性關節炎的成年病人，上述建議立基於以下兩項前提：(1) 比照 adalimumab、etanercept 與 infliximab 規定[57]，病人需經兩線以上 DMARDs 治療，試用每種藥物至少 6 個月，且必須包含 methotrexate、及(2) 廠商以病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 提供藥品折扣。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

依據蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC) 於 2013 年 7 月發布的第 888/13 號建議[58]，建議收載 abatacept SC，與 methotrexate 並用於治療罹患有重度活動性類風濕性關節炎且對其他 DMARDs (包括 methotrexate 或 TNF-alpha 抑制劑) 反應不良或耐受不佳的成年病人，惟規定病人必須在兩次間隔一個月以上的 28 處關節疾病活動度評估 (28-joint Disease Activity Score，簡稱 DAS28) 連續大於 5.1，方可使用。

SMC 考量 abatacept IV 業於 2013 年 3 月建議收載用於相同適應症[59]，比較 abatacept IV 與 abatacept SC 兩項產品每 mg 的單位藥價，係以 abatacept SC 較為昂貴。但是廠商以病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 提供藥價折扣，增進 abatacept SC 的成本效益，故 SMC 同意在執行病人用藥可近性方案的前提下，建議收載 abatacept SC。

#### 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 Library/PubMed/Embase 電子資料

<sup>a</sup> 疾病嚴重程度係採用 28 處關節疾病活動度評估 (28-joint Disease Activity Score，DAS28)，總分大於等於 5.1 者為重度，介於 3.2 到 5.1 者為中度，小於 3.2 者為輕度。

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	Adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis
Intervention	Subcutaneous abatacept OR subcutaneous Orencia
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only).
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 8 月 25 日進行搜尋，搜尋關鍵字與記錄請見附錄表一。

## (2) 搜尋結果

就本案建議藥品 abatacept SC 用於治療類風濕性關節炎成年病人，未查獲國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未針對本次給付建議摘述相關經濟效益評估文獻（建議書九、經濟效益評估文獻摘述）。

## 六、疾病負擔與財務影響

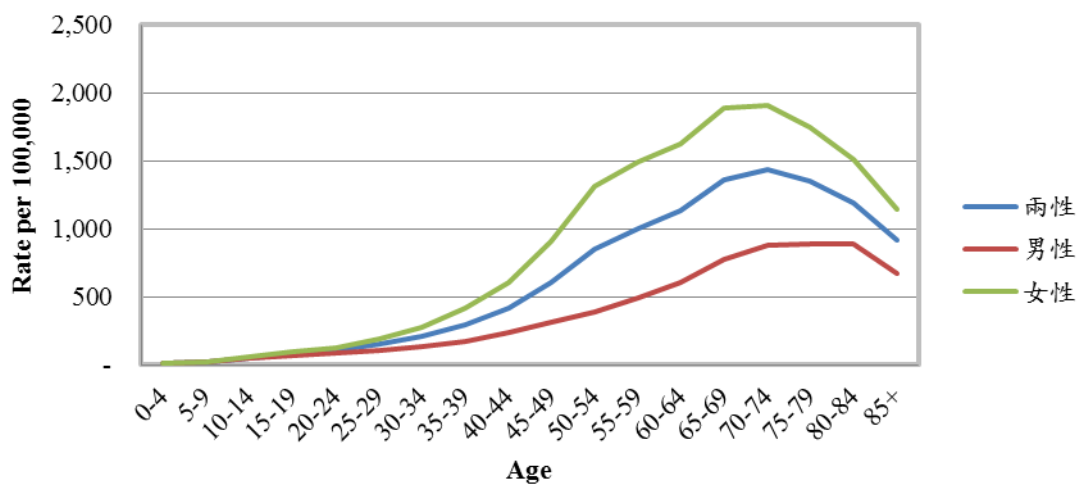
### (一) 疾病負擔

根據我國全民健康保險醫療統計年報[60]，2011 年因類風濕性關節炎（ICD9-CM code：714）而使用健保醫療服務的人數共有 112,419 人，其中 20 歲以上的病人共有 109,930 人，又以女性病人居多（男性 30,296 人，女性 79,634 人，女性佔率 72%）。以當年的年中人口數為分母，每十萬人口中約有 485 人因類風濕性關節炎就醫，其中女性的比率約為男性的 2.6 倍（男性每十萬人有 270

人，女性每十萬人有 701 人)。在年齡趨勢上，兩性就醫比率皆由 40 歲開始攀升，到 70-74 歲達於頂峰（男性每十萬人有 883 人，女性每十萬人有 1,906 人，詳請參見圖二）；在年代趨勢上，近五年來就醫總人數略有增加（96 年 108,816 人到 100 年 112,419 人），但就醫比率大抵相近（96 年每十萬人 475 人到 100 年每十萬人 485 人）。惟上述統計涵蓋病況較輕或非活動性的病人群，比本品建議給付規定涵蓋的族群廣。

健保支出於類風濕性關節炎的狀況，2011 年的費用約為 24 億元，男性病人的費用約為 4 億元，女性約為 20 億元[60]，同理此費用亦包含病況較輕或非活動性的病人群。單就藥物用量來看，根據中央健康保險署的藥物使用量分析[61]，2009 年獲健保收載的生物製劑包括：etanercept、adalimumab 與 rituximab，申報金額依序為 7.44 億元、3.58 億元與 4.67 億元，且相較於前一年的申報金額，三項藥物的年成長率皆高於 25%，惟上述三項藥品的給付適應症不限於成年類風濕性關節炎病人，比本品建議給付規定涵蓋的族群廣。

最後，根據一項使用我國全民健康保險申報資料之回溯研究，2002 年到 2010 年間，因類風濕性關節炎申請健保給付生物製劑的病人數，由 165 人攀升到 5,142 人，又健保支出增加至 13.71 億元[62]。以 2010 年的申報資料來看，使用第一線生物製劑的病人數約佔 12%（當時健保僅收載兩項 TNF-alpha 抑制劑，分別為 etanercept 與 adalimumab），使用 rituximab 的病人數約佔 88%[62]。



圖二 因類風濕性關節炎就醫比率：依年齡、性別分組

## (二)核價參考品之建議

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。首先，abatacept SC 在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 L04AA24，屬

「L04A immunosuppressants」的「L04AA Selective immunosuppressants」類[63]。經查詢西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統，同屬 L04AA24 且未經註銷的記錄另有一品項，即為 abatacept IV，同時該產品在成人類風濕性關節炎的適應症與 abatacept SC 完全相符[64]。

進而查詢健保藥品給付規定，abatacept IV (Orencia<sup>®</sup>) 業經健保收載 (藥品代碼 K000897265)，作為類風濕性關節炎成年病人的第一線生物製劑治療選項之一，惟限於重度活動性<sup>b</sup>的病人方可獲得給付，與本案建議給付規定相近[65]。同時，目前健保收載為類風濕性關節炎成年病人的第一線生物製劑另有 etanercept (如 Enbrel<sup>®</sup>)、adalimumab (Humira<sup>®</sup>)、golimumab (Simponi<sup>®</sup>)，及 tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>)，同樣限用於重度活動性的病人[65]。

另一方面，回顧 abatacept SC 相關的臨床對照試驗，曾以 abatacept IV[66]與 adalimumab[67, 68]為對照藥品，故同列為重要參考。

綜觀上述，查驗中心建議以 abatacept IV 為最相近的核價參考品選項，而 adalimumab 等第一線生物製劑亦為可能的核價參考品選項。

### (三)財務影響

依據本案建議者 (廠商) 提供的預算衝擊分析，若依廠商建議給付條件收載本品，比較類風濕性關節炎成年病人的治療現況與新給付情境，其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素：1. 適用本品建議給付條件之人數與用量；2. 本品取代皮下注射劑型生物製劑的比例與藥品間年度藥費的價差。基於上述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在目標病人群的市場滲透率約介於 12% 到 33%，年度藥費約在 3.12 億元到 8.75 億元間，所帶來的預算衝擊約在 7,600 萬元到 2.11 億元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 適用 abatacept SC 建議給付規定的病人數，是採用以下三個步驟估計而得：(1) 以 2003 年到 2007 年間健保申報生物製劑的類風濕性關節炎病人數為基礎；(2) 承(1)，假設每年增加 500 人，並假設前一年約有 10% 的病人適用減量給付規定而退出市場，以估計未來五年內的病人數；(3) 再佐以一則 2012 年第四季的市场調查報告，假設皮下注射劑型的生物製劑佔整體市場的 99%，估計逐年使用皮下注射劑型生物製劑的病人數約有 4,700 人到 4,800 人。

<sup>b</sup> 病人必須在兩次間隔一個月以上的 28 處關節疾病活動度評估 (28-joint Disease Activity Score，簡稱 DAS28) 連續大於 5.1 方可獲得給付。

2. 廠商提出一則 2012 年第四季市場調查報告，基於報告中載明之皮下注射劑型之生物製劑(包括 etanercept、adalimumab 與 golimumab)的市佔率，並主觀預測未來五年內三項藥品的市佔率變化。另一方面，假設 abatacept SC 第一年至第五年的市場滲透率，可能取代前述三項藥品的部分市場，惟未說明其估計各藥品取代率的假設與原因。
3. 其中 abatacept SC 的年度藥費依建議價格試算，每週注射一支 (125 mg)，假設每年用藥 52 週，意即 52 支。
4. 而 etanercept、adalimumab 與 golimumab 的年度藥費則依健保支付價試算：(1) etanercept 每週兩次，每次注射一支 (25 mg，4,095 元)，年度藥費為 425,880 元；(2) adalimumab 每兩週一次，每次注射一支 (40 mg，16,005 元)，年度藥費為 416,130 元；(3) golimumab 每月一次，每次注射一支 (50 mg，32,650 元)，年度藥費為 391,800 元。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，有助於驗證工作進行。查驗中心瞭解類風濕性關節炎的生物製劑市場變化快速，且處方型態複雜，不易準確預測未來趨勢，然為助於政策制定者瞭解預測值的不確定性，查驗中心彙整健保已給付的生物製劑之處方資訊(請見附錄表二)，並探討關鍵假設與因素，並陳供參。
2. 廠商試算病人數的幾項假設有低估之虞或致不確定性甚高，包括：
  - (1) 假設適用 abatacept SC 的病人數為已獲健保給付生物製劑的類風濕性關節炎病人：考量廠商建議給付條件為中度至重度活動性的病人數，比照健保現行給付規定限於重度活動性的病人數，廠商未將中度活動性的病人數納入分析，以致低估。
  - (2) 假設每年增加 500 人，並假設前一年約有 10% 的病人適用減量給付規定而退出市場：廠商採用前述假設推估 2010 年因類風濕性關節炎申請生物製劑的病人數為 3,210 人，比照一則分析健保申報資料的研究，2010 年因類風濕性關節炎申請生物製劑的病人數為 5,142 人[62]，又廠商家考量給付規定 8.2.4.2 第 8 項規定[29]，假設每年 10% 退出市場之不確定性甚高，以致後續預測有低估之虞。
  - (3) 假設 abatacept SC 僅取代其他皮下注射劑型之生物製劑，不影響靜脈注射劑型之生物製劑：考量若 abatacept SC 納入健保，可能適用給付規定 8.2.4.2 第 7 項規定[29]，允許經 abatacept IV 治療有療效的病人轉用 abatacept SC，以致藥費增加；抑或允許經其他藥理機轉生物製劑治療(不限於皮下注射的 etanercept、adalimumab 與 golimumab，另有靜脈注射的 tocilizumab 及

rituximab) 無療效的病人轉用 abatacept SC, 以致適用病人數增加。廠商未將靜脈注射劑型之生物製劑市場納入分析, 恐致低估; 惟廠商假設皮下注射劑型之市場佔率高達 99%, 使此因素的低估程度相對有限。

3. 廠商預測市場動態的幾項假設有低估之虞或致不確定性甚高, 包括:
  - (1) 假設皮下注射劑型之市場佔率高達 99%: 廠商引用一則 2012 年第四季市場調查報告, 就第一線生物製劑中的 etanercept SC、adalimumab SC、golimumab SC 與 abatacept IV 四項產品的分布, 形成以上假設, 未列計當年 5 月納入健保之 tocilizumab IV, 亦未列計二線生物製劑 rituximab IV, 以致此假設的不確定性甚高。
  - (2) 假設未來五年內 etanercept、adalimumab 與 golimumab 的市佔率如主觀預測: 廠商引用一則 2012 年第四季市場調查報告, 以三項藥品的藥費分布進行推估, 而非採用藥人數分布, 與前列分析單位不符, 致不確定性甚高。
  - (3) 假設 abatacept SC 取代 etanercept、adalimumab 與 golimumab 的比率如主觀預測: 廠商依 2012 年第四季市場調查報告, 假設 abatacept SC 取代 etanercept 或 adalimumab 的比率較高, 取代 golimumab 的比率較低, 又 golimumab 的年度藥費相對低廉, 低估其取代率可致低估 abatacept SC 的預算衝擊。
4. 在 abatacept SC 的年度藥費, 廠商未列計首次治療使用 abatacept IV 的起始劑量 (500 mg 到 1,000 mg, 依體重調整) 之藥費。若臨床判定 abatacept IV 的起始劑量為必要處方, 則 abatacept SC 的預算衝擊可能對應增加。
5. 最後, 查驗中心查健保將於今年 10 月 1 日起新增 etanercept 之恩博針筒裝注射劑 50 毫克 (藥品代碼 K000846248), 據仿單建議劑量每週注射一支 (50 mg, 7,371 元), 估算年度藥費為 383,292 元。相較於 etanercept 既有產品每週兩次, 年度藥費 425,880 元更為低廉, 若 etanercept 新產品取代既有產品, 則 abatacept SC 的預算衝擊可能對應增加。

綜合上述, 查驗中心瞭解類風濕性關節炎的生物製劑市場變化大、處方型態複雜, 以致廠商預算衝擊分析的不確定性甚高, 分析結果受到預測病人數、健保給付規定 (abatacept SC 是否給付於中度活動性病人群、現行轉用、減量及暫緩續用的規定、新增 etanercept 50 mg 產品等)、生物製劑市場動態及臨床處方 (abatacept SC 首次治療是否使用 abatacept IV 為起始劑量) 等因素影響。若選用健保申報資料的分析結果, 調整未來五年內適用生物製劑給付條件的病人數 (未列計中度活動性病人群), 則 abatacept SC 的年度藥費介於 4.27 億元到 10.82 億元間, 年度預算衝擊上修到 1.04 億元到 2.61 億元間。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究，學術資料庫亦未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
2. 各國醫療科技評估組織之給付建議與經濟考量分列如下：
  - (1) 加拿大 CADTH 建議收載 abatacept 皮下注射劑，用於中度至重度活動性類風濕性關節炎的成年病人，作為經一種疾病修飾抗風濕病藥品（disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs）或腫瘤壞死因子抑制劑（tumor necrosis factor-alpha inhibitor, TNF- alpha 抑制劑）治療反應不佳者的後續治療選項，同時限用於使用 abatacept 皮下注射劑的整體醫療費用較 abatacept 靜脈注射劑低廉的病人群。形成建議的經濟考量如下：假設 abatacept 皮下注射劑與 abatacept 靜脈注射劑的效果無異，比較兩者的成本，在體重 60kg 以上的病人群中，abatacept 皮下注射劑的整體醫療費用較低廉，故建議適用於此病人群；然而體重低於 60kg 的病人群中，abatacept 皮下注射劑的整體醫療費用較高，故建議不適用於此病人群。
  - (2) 澳洲 PBAC 在事前審查的條件下，建議收載 abatacept 皮下注射劑於高度專科化藥品計畫（Section 100），用於重度活動性類風濕性關節炎的成年病人，作為經兩種以上 DMARDs（含 methotrexate）治療反應不佳者的後續治療選項，同時適用澳洲藥品補助計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme）病人終生藥品給付以五種生物製劑為上限之規範。形成建議的經濟考量如下：假設 abatacept 皮下注射劑與 etanercept 的效果無異，比較兩者的成本，發現 abatacept 皮下注射劑的成本相當或較低，故建議收載。
  - (3) 蘇格蘭 SMC 建議收載 abatacept 皮下注射劑，與 methotrexate 並用於重度活動性類風濕性關節炎的成年病人，作為經其他 DMARDs（包括 methotrexate 或 TNF- alpha 抑制劑）反應不良或耐受不佳的後續治療選項。形成建議的經濟考量如下：相較於 abatacept 靜脈注射劑，abatacept 皮下注射劑每 mg 的單位藥價較為昂貴，但是廠商以病人用藥可近性方案（patient access schemes）提供藥價折扣，增進 abatacept 皮下注射劑的成本效益，故 SMC 同意在執行病人用藥可近性方案的前提下予以收載。
3. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因素，建議以 abatacept IV 為最相近的核價參考品選項，而 adalimumab 等第一線生物製劑亦為可能的核價參考品選項。
4. 在財務影響部分，廠商估計 abatacept 納入健保前五年內，年度藥費約在 3.12



億元到 8.75 億元間，所帶來的預算衝擊約在 7,600 萬元到 2.11 億元間。查驗中心認為廠商提供的預算衝擊不確定性甚高，分析結果受到預測病人數、健保給付規定（abatacept SC 是否給付於中度活動性病人群、現行轉用、減量及暫緩續用的規定、新增 etanercept 50 mg 產品等）、生物製劑市場動態及臨床處方（abatacept SC 首次治療是否使用 abatacept IV 為起始劑量）等因素影響。若以健保申報資料的分析結果，調整未來五年內適用生物製劑給付條件的病人數（未列計中度活動性病人群），則 abatacept SC 的年度藥費介於 4.27 億元到 10.82 億元間，年度預算衝擊上修到 1.04 億元到 2.61 億元間。

## 參考資料

1. 2005-2008 國人身高、體重、身體質量指數狀況。國家衛生研究院。  
<http://nahsit.nhri.org.tw/node/14>. Accessed 20110803.
2. Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2009; 108(4): 310-319.
3. Su KY, Lee HT, Chou CT, Tsai ST, Chen WS, Tsai CY. Improvement of active rheumatoid arthritis after etanercept injection: a single-center experience. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2009; 72(11): 581-587.
4. 吳柏樟, 黃閔農, 謝松洲. 類風濕性關節炎. *當代醫學* 2008; (414): 292-296.
5. 陳宏曙, 呂春美, 許清祥. 類風濕性關節炎療法進展之介紹. *臺灣醫界* 2009; 52(8): 394-398.
6. Rheumatoid Arthritis. Centers for Disease Control and Prevention.  
<http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm>. Accessed Sep. 23, 2013.
7. Zeng Q, Chen R, Darmawan J, et al. Rheumatic Diseases in China. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10(1): R17.
8. Chou CT, Pei L, Chang DM, Lee CF, Schumacher HR, Liang MH. Prevalence of rheumatic diseases in Taiwan : a population study of urban, suburban, rural differences. 1994; 21(2): 302-306.
9. Kuo C-F, Luo S-F, See L-C, Chou IJ, Chang H-C, Yu K-H. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatol Int* 2013; 33(2): 355-360.
10. 全民健康保險醫療統計. 衛生福利部統計處.  
[http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=1604](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1604). Accessed Sep. 23, 2013.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69(9): 1580-1588.
12. 蔡明翰. 類風濕性關節炎之新分類準則. *台北市醫師公會會刊* 2011; 55(6): 37-39.
13. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid

- arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64(5): 625-639.
14. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Care & Research* 2003; 49(S5): S214-S224.
  15. Wells G, Becker J-C, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68(6): 954-960.
  16. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(23): 2205-2219.
  17. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2010; 376(9746): 1094-1108.
  18. 林世昌. 類風濕性關節炎免疫生物製劑治療之新進展. *臺灣醫學* 2013; 17(1): 30-33.
  19. 林憶婷, 吳秉勳, 劉宏文. 類風濕性關節炎之診斷治療新觀念. *家庭醫學與基層醫療* 2009; 24(10).
  20. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis G. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(2): 328-346.
  21. 林逸祥. 類風溼關節炎的治療指引. 財團法人彰化基督教醫院藥劑部. <http://pharm.cch.org.tw/edu/31ra.htm>. Accessed Sep. 23, 2013.
  22. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2008; 59(6): 762-784.
  23. Rheumatoid Arthritis Treatment. Johns Hopkins Arthritis Center. <http://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/>. Accessed Sep. 24, 2013.
  24. 實證臨床指引平台. 國家衛生研究院. <http://ebpg.nhri.org.tw/>. Accessed Sep. 26, 2013.
  25. 中華民國風濕病醫學會. <http://www.rheumatology.org.tw/>. Accessed Sep. 26, 2013.
  26. EULAR Press Release: EULAR Issues Updated Rheumatoid Arthritis (RA) Management Recommendations (2013 Rheumatoid Arthritis Management Recommendations). European League Against Rheumatism.

- <http://www.eular.org/myUploadData/files/EULAR%20RA%20recommendation%20FINAL.pdf>. Published 2013. Accessed Sep. 26, 2013.
27. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(bkqp2szd3yca1w2sl0xyulub\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(bkqp2szd3yca1w2sl0xyulub))/H0001.aspx). Accessed Sep. 24, 2013.
  28. 台灣必治妥施貴寶(股)有限公司. 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克：藥物納入全民健康保險給付建議書. 2013.
  29. 藥品給付規定內容(最新版)：第八節 免疫製劑. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital\\_file/chap8.doc](http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap8.doc). Published 2013. Accessed Sep. 23, 2013.
  30. CDEC Final Recommendation: Abatacept Resubmission (Orencia-Bristol-Myers Squibb). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Orencia-Resubmission\\_June-17-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-Resubmission_June-17-2010.pdf). Accessed Sep. 24, 2013.
  31. CDEC Final Recommendation: Abatacept (Orencia-Bristol-Myers Squibb). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Orencia-RA\\_July-22-13\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-RA_July-22-13_e.pdf). Accessed Sep. 24, 2013.
  32. CADTH therapeutic review panel final recommendations: Biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [http://www.cadth.ca/media/pdf/Biologics\\_for\\_RA\\_TRP\\_Final\\_Recommendations\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Biologics_for_RA_TRP_Final_Recommendations_e.pdf). Published July 2010. Accessed Oct. 7, 2013.
  33. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38(6): 727-735.
  34. Public summary document for Abatacept, powder for I.V. infusion, 250 mg, Orencia<sup>®</sup>, November 2007. Commonwealth of Australia. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-abatacept-nov07>. Accessed Sep. 24, 2013.
  35. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Agenda JULY 2011 PBAC meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/07-2011>. Accessed Sep. 24, 2013.
  36. JULY 2011 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-out>

- [omes/2011-07/positive-recommendations](#). Accessed Sep. 24, 2013.
37. ID537 Rheumatoid arthritis - adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept and tocilizumab - review. National Institute for Health and Care Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/313>. Published August 2010. Accessed Oct. 7, 2013.
  38. TA195 Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. National Institute for Health and Care Excellence. <http://publications.nice.org.uk/adalimumab-etanercept-infliximab-rituximab-and-abatacept-for-the-treatment-of-rheumatoid-ta195>. Published August 2010. Accessed Sep. 25, 2013.
  39. TA130 Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute for Health and Care Excellence. <http://publications.nice.org.uk/adalimumab-etanercept-and-infliximab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-ta130>. Published October 2007. Accessed Sep. 25, 2013.
  40. abatacept 250mg powder for concentrate for solution for infusion (Orencia<sup>®</sup>), SMC No. (719/11). Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/719\\_11\\_abatacept\\_Orencia/abatacept\\_Orencia\\_Resubmission](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/719_11_abatacept_Orencia/abatacept_Orencia_Resubmission). Accessed Sep. 24, 2013.
  41. Product Update: abatacept 125mg/mL solution for subcutaneous injection in a pre-filled syringe (Orencia<sup>®</sup>) (SMC No: 888/13). Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/888\\_13\\_abatacept\\_Orencia/abatacept\\_Orencia](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/888_13_abatacept_Orencia/abatacept_Orencia). Accessed Sep. 24, 2013.
  42. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase Iiib ALLOW study). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71(1): 38-44.
  43. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71(6): 857-861.
  44. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63(10): 2854-2864.
  45. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings

- of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65(1): 28-38.
46. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013.
  47. Nash P, Genovese M, Covarrubias J, et al. ARA Scientific Posters: The efficacy and safety of subcutaneous abatacept is consistent with the established intravenous (iv) profile in a study of 1457 patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX (MTX-LR). *Internal Medicine Journal* 2011; 41(s1): 16.
  48. ABATACEPT (Orencia – Bristol-Myers Squibb) Indication: Rheumatoid Arthritis. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Orencia-RA\\_July-22-13\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-RA_July-22-13_e.pdf). Published 2013. Accessed September 24, 2013.
  49. CADTH therapeutic review panel final recommendations: Biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [http://www.cadth.ca/media/pdf/Biologics\\_for\\_RA\\_TRP\\_Final\\_Recommendations\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Biologics_for_RA_TRP_Final_Recommendations_e.pdf). Published 2010. Accessed July 25, 2011.
  50. ABATACEPT RESUBMISSION (Orencia – Bristol-Myers Squibb) Indication: Rheumatoid Arthritis. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Orencia-Resubmission\\_June-17-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-Resubmission_June-17-2010.pdf). Published 2010. Accessed September 24, 2013.
  51. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). JULY 2011 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/positive-recommendations>. Published 2011. Accessed September 24, 2013.
  52. Pharmaceutical Benefits Scheme: abatacept 125 mg/mL injection, 4 x 1 mL syringes (PI, CMI). Minister for Health. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/1220F-1221G>. Published 2013. Accessed September 24, 2013.
  53. Public Summary Document: PBAC Review of bDMARDs for the treatment of severe active rheumatoid arthritis. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-bdma>

- [rds-dec09](#). Published 2009. Accessed July 25, 2011.
54. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). ID537 Rheumatoid arthritis - adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept and tocilizumab - review. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/313>. Published 2014. Accessed September 24, 2013.
  55. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA195 Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA195/Guidance/pdf/English>. Published 2010. Accessed September 24, 2013.
  56. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA280 Abatacept for treating rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234). National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA280/Guidance/pdf/English>. Published 2013. Accessed September 24, 2013.
  57. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA130 Rheumatoid arthritis - adalimumab, etanercept and infliximab. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA130/Guidance/pdf/English>. Published 2007. Accessed September 24, 2013.
  58. Scottish Medicines Consortium. Abatacept 125mg/mL solution for subcutaneous injection in a pre-filled syringe (Orencia®) No. (888/13). Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/888\\_13\\_abatacept\\_Orencia/abatacept\\_Orencia](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/888_13_abatacept_Orencia/abatacept_Orencia). Published 2013. Accessed September 24, 2013.
  59. Scottish Medicines Consortium. Abatacept 250mg powder for concentrate for solution for infusion (Orencia®) No. (719/11). Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/719\\_11\\_abatacept\\_Orencia/abatacept\\_Orencia\\_Resubmission](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/719_11_abatacept_Orencia/abatacept_Orencia_Resubmission). Published 2013. Accessed September 24, 2013.
  60. 100 年度全民健康保險醫療統計年報。行政院衛生福利部。 [http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=2658](http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=2658). Accessed September 10, 2013.
  61. 中央健康保險署，藥材專區：藥品使用量分析。行政院衛生福利部。 [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&web](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&web)



- [data\\_id=2922](#). Accessed September 10, 2013.
62. Liao CH, Wang YC, Chen JJ, Pwu RF. PHP20 Real-World Utilization Pattern of Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2012; 15(7): A613.
  63. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2013. Accessed September 10, 2013.
  64. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dsxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dsxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx). Accessed September 10, 2013.
  65. 藥品給付規定：第八節 免疫製劑 行政院衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=849&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919). Accessed September 10, 2013.
  66. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63(10): 2854-2864.
  67. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65(1): 28-38.
  68. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2013.
  69. 1987 Rheumatoid Arthritis Classification. American College of Rheumatology. <https://www.rheumatology.org/ACR/practice/clinical/classification/ra/ra.asp>. Accessed Sep. 26, 2013.
  70. Keating G. Abatacept: A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2013; 73(10): 1095-1119.
  71. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013; 52(6): 986-997.
  72. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, et al. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Abatacept Administered Subcutaneously With or Without Background Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Phase III, International, Multicenter, Parallel-Arm, Open-Label Study. *Arthritis Care & Research* 2013; 65(5): 718-728.



73. Malaviya AP, Ö stör AJ. Drug adherence to biologic DMARDS with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. *Patient preference and adherence* 2012; 6: 589-596.
74. Pham T, Bachelez H, Berthelot J-M, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2012; 79, Supplement 1(0): 3-84.
75. Wong B, Cifaldi M, Roy S, Skonieczny D, Stavrakas S. Analysis of drug and administrative costs allowed by U.S. Private and public third-party payers for 3 intravenous biologic agents for rheumatoid arthritis. *Academy of Managed Care Pharmacy* 2011; 17(4): 313-320.
76. Buch MH, Emery P. New therapies in the management of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23(3): 245-251  
210.1097/BOR.1090b1013e3283454124.

## 附錄

### 附錄一 1987 年 ACR 診斷準則[69]

下述第 1 至第 4 項症狀必須存在 6 週以上，且 7 項中至少須要符合任 4 項：

- 甲、關節或關節周圍組織發生晨間僵硬感，而且這種僵硬不適的感覺超過 1 小時以上；
- 乙、經醫師觀察認定至少有 3 個（含）以上關節出現發炎腫痛的現象，可能的關節區域為左右兩側的近端指骨間(proximal interphalangeal, PIP)關節、掌骨指骨間(metacarpophalangeal, MCP)關節、腕、肘、膝、踝、蹠趾(metatarsophalangeal, MTP)關節；
- 丙、至少 1 處手部關節腫脹（包括腕關節、MCP 關節、或 PIP 關節）。
- 丁、呈現對稱性關節炎（可接受雙側的 PIPs、MCPs、或 MTPs 關節，呈現非絕對性對稱）；
- 戊、經醫師觀察認定在骨頭突起處（bony prominences）、伸側面（extensor surfaces）、或近關節區（juxtaarticular regions）有皮下結節；
- 己、任何方法檢測的血清類風濕因子（rheumatoid factor）結果為陽性；
- 庚、手部及手腕部位的影像檢查，顯示受侵犯關節或鄰近部位出現侵蝕或是脫鈣變化。

附錄二 2012 年 ACR 指引－針對發病至少 6 個月（含）以上或符合 1987 年 ACR 分類標準者

建議情境	建議處方	證據等級
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ If a patient has moderately or highly active disease after 3 months of DMARD monotherapy, add methotrexate or leflunomide.</li> <li>■ 經過 DMARD 單藥治療 3 個月後疾病活動性是中度或重度者，建議原 DMARD 藥品再增加 methotrexate 或 leflunomide 治療。</li> </ul>	DMARD monotherapy → add MTX	A
	DMARD monotherapy → add Leflunomide	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ If a patient has moderately or highly active disease after 3 months of methotrexate, add another non-methotrexate DMARD to methotrexate or change to another non-methotrexate DMARD .</li> <li>■ 經過 methotrexate 治療 3 個月後疾病活動性是中度或重度者，建議加上另 1 個 DMARD 或換成另 1 個非 methotrexate 的 DMARD 治療。</li> </ul>	MTX→ Minocycline	C
	MTX→ Hydroxychloroquine	C
	MTX→ Sulfasalazine	C
	MTX→ Leflunomide	B
	MTX→MTX + Minocycline	C
	MTX→MTX + Hydroxychloroquine	B
	MTX→MTX + Sulfasalazine	B
	MTX→MTX + Leflunomide	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ If a patient has moderately or highly active disease after 3 months of methotrexate monotherapy or DMARD combination-therapy, add or switch to an Anti-TNF biologic or to abatacept or rituximab in TNF-naïve patient.</li> <li>■ 經過 methotrexate 單藥治療或 DMARD 合併處方治療 3 個月後疾病活動性是中度或重度</li> </ul>	MTX→MTX + Etanercept	A
	MTX→MTX + Infliximab	A
	MTX→MTX + Adalimumab	A
	MTX→MTX + Golimumab	A
	MTX→MTX + Certolizumab	A
	MTX→MTX + Abatacept	A
	MTX→MTX + Rituximab	A
	MTX→ Etanercept	C
	MTX→ Infliximab	C
	MTX→ Adalimumab	C
MTX→ Golimumab	C	

建議情境	建議處方	證據等級
者，且尚未有 TNF 治療經驗者，建議加上或換成 TNF 抑制劑、或換成 abatacept、或換成 rituximab 治療。	MTX→ Certolizumab	C
	MTX→ Abatacept	C
	MTX→ Rituximab	C
	MTX combination therapy→ ADD Etanercept	C
	MTX combination therapy→ ADD Infliximab	C
	MTX combination therapy→ ADD Adalimumab	C
	MTX combination therapy→ ADD Golimumab	C
	MTX combination therapy→ ADD Certolizumab	C
	MTX combination therapy→ ADD Abatacept	C
	MTX combination therapy→ ADD Rituximab	C
	MTX combination therapy→ SWITCH to Etanercept	C
	MTX combination therapy→ SWITCH to Infliximab	C
	MTX combination therapy→ SWITCH to Adalimumab	C
	MTX combination therapy→ SWITCH to Golimumab	C
	MTX combination therapy→ SWITCH to Certolizumab	C
	MTX combination therapy→ SWITCH to Abatacept	C
MTX combination therapy→ SWITCH to Rituximab	C	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ If a patient has moderately or highly active disease after 3 months after an Anti-TNF biologic has failed due to lack or loss of benefit, switching to</li> </ul>	Etanercept →Infliximab	C
	Etanercept →Adalimumab	C
	Etanercept →Golimumab	B
	Etanercept →Certolizumab	C
	Etanercept →Abatacept	B

建議情境	建議處方	證據等級
<p>another TNF -biologic or a non-TNF biologic is recommended.</p> <p>■ 經過 1 個 TNF 抑制劑治療 3 個月後治療失敗或效果不佳，疾病活動性在中度或重度者，建議換成另 1 個 TNF 抑制劑或換成其他非 TNF 抑制劑治療。</p>	Etanercept →Rituximab	B
	Etanercept →Tocilizumab	B
	Infliximab →Etanercept	C
	Infliximab →Adalimumab	C
	Infliximab →Golimumab	B
	Infliximab →Certolizumab	C
	Infliximab →Abatacept	B
	Infliximab →Rituximab	B
	Infliximab →Tocilizumab	B
	Adalimumab →Etanercept	C
	Adalimumab →Infliximab	C
	Adalimumab →Golimumab	B
	Adalimumab →Certolizumab	C
	Adalimumab →Abatacept	B
Adalimumab →Rituximab	B	
Adalimumab →Tocilizumab	B	
<p>■ If a patient has moderately or highly active disease after 6 months of failing non-TNF biologic (abatacept, rituximab or tocilizumab) due to lack or loss of benefit, switch to an Anti-TNF biologic.</p> <p>■ 經其他非 TNF 抑制劑（abatacept、rituximab、或 tocilizumab）治療 6 個月後失敗或效果不佳，疾病活動性在中度或重度者，建議換成 TNF 抑制劑治療</p>	Abatacept →Etanercept	C
	Abatacept →Infliximab	C
	Abatacept →Adalimumab	C
	Abatacept →Golimumab	C
	Abatacept →Certolizumab	C
	Rituximab →Etanercept	C
	Rituximab →Infliximab	C
	Rituximab →Adalimumab	C
	Rituximab →Golimumab	C
	Rituximab →Certolizumab	C
	Tocilizumab →Etanercept	C
	Tocilizumab →Infliximab	C
	Tocilizumab →Adalimumab	C
	Tocilizumab →Golimumab	C
Tocilizumab →Certolizumab	C	
<p>■ If a patient has moderately or highly active disease after failing an Anti-TNF biologic because of adverse events, switch to another TNF biologic</p>	Etanercept →Infliximab	C
	Etanercept →Adalimumab	C
	Etanercept →Golimumab	B
	Etanercept →Certolizumab	C
	Etanercept →Abatacept	B

建議情境	建議處方	證據等級
<p>or non-TNF biologic.</p> <p>■ 因為 TNF 抑制劑副作用而治療失敗，疾病活動性在中度或重度者，建議換成另 1 個 TNF 抑制劑或換成其他非 TNF 抑制劑治療。副作用是指美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）定義的嚴重不良事件，包括死亡、威脅生命的事件、導致病人住院或延長病人住院時間、失能、先天性畸形、或須要介入處置以預防永久性損傷的不良事件。</p>	Etanercept →Rituximab	B
	Etanercept →Tocilizumab	B
	Infliximab →Etanercept	C
	Infliximab →Adalimumab	C
	Infliximab →Golimumab	B
	Infliximab →Certolizumab	C
	Infliximab →Abatacept	B
	Infliximab →Rituximab	B
	Infliximab →Tocilizumab	B
	Adalimumab →Etanercept	C
	Adalimumab →Infliximab	C
	Adalimumab →Golimumab	B
	Adalimumab →Certolizumab	C
	Adalimumab →Abatacept	B
Adalimumab →Rituximab	B	
Adalimumab →Tocilizumab	B	
<p>■ If a patient has moderately or highly active disease after failing a non-TNF biologic because of an adverse event (serious or non-serious, according to the FDA definition), switch to an Anti-TNF biologic.</p> <p>■ 因為其他非 TNF 抑制劑的副作用而使治療失敗，疾病活動性在中度或重度者，建議換成 TNF 抑制劑治療。副作用定義如上。</p>	Abatacept →Etanercept	C
	Abatacept →Infliximab	C
	Abatacept →Adalimumab	C
	Abatacept →Golimumab	C
	Abatacept →Certolizumab	C
	Rituximab →Etanercept	C
	Rituximab →Infliximab	C
	Rituximab →Adalimumab	C
	Rituximab →Golimumab	C
	Rituximab →Certolizumab	C
	Tocilizumab →Etanercept	C
	Tocilizumab →Infliximab	C
	Tocilizumab →Adalimumab	C
	Tocilizumab →Golimumab	C
Tocilizumab →Certolizumab	C	

附錄三 藥品給付規定內容：第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents[29] (摘錄)

8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators

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

1. 器官移植抗排斥藥物。
2. 嚴重乾癬引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。
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(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
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)

8.2.4. Etanercept(如 Enbrel);adalimumab(如 Humira);golimumab(如 Simponi); abatacept(如 Orencia); tocilizumab(如 Actemra)：(92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、101/10/1、102/1/1、102/2/1、102/4/1、102/10/1)

8.2.4.1. Etanercept(如 Enbrel);adalimumab(如 Humira); tocilizumab(如 Actemra) (94/3/1、101/12/1、102/1/1、102/10/1)：兒童治療部分

1. Etanercept 限使用於 4 歲至 17 歲的兒童具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於 13 歲至 17 歲具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者 (101/12/1)。tocilizumab 限使用於 2 歲(含)以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。(102/10/1)
2. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。
3. 需事前審查核准後使用。
  - (1) 申報時需檢附 methotexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。
  - (2) 使用 etanercept、adalimumab 或 tocilizumab 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。(101/12/1、102/10/1)
4. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)三項條件者方可使用

(1)病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變：

I 全身性 (systemic)

II 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可)

III 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular)

(2)標準療法失敗者 (符合下列任一項)

I 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。

充分治療的定義：

10 毫克/身體表面積平方米/週的口服或注射 methotrexate 治療，藥物治療時間必須達 3 個月以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)

II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 毫克以上並且發生無法接受的副作用。

(3)最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性

多關節炎標準定義:關節病情必須同時符合下列兩個要項：

I 腫脹的關節總數大於等於 5 個。

II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 $\geq$ 3 個。

(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。

5.需排除 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 使用的情形(102/10/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)罹患活動性的感染症的病患。

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

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

(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。

(6)免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。

6.需停止 etanercept、adalimumab 及 tocilizumab 治療的情形(102/10/1)

如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

I 惡性腫瘤。

II 該藥物引起的嚴重毒性。

III 懷孕 (暫時停藥即可)。

IV 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。

療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。

療效定義：

I 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30% 以上效果者。



- i.活動性關節炎的總數
- ii.關節活動範圍受到限制的關節總數
- iii.醫師的整體評估

II 上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項

◎附表十六：全民健康保險活動性多關節幼年型慢性關節炎使用 etanercept/adalimumab/tocilizumab 申請表

◎附表十六之二：(刪除)

8.2.4.2.Etanercept(如 Enbrel)； adalimumab (如 Humira)； golimumab (如 Simponi)； abatacept (如 Orencia)； tocilizumab (如 Actemra) (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)：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、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1)
- 4.初次使用 tocilizumab 時，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 $\geq$  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 $\geq$  1.2，或 DAS28 總積分 $<$  3.2，方可續用。(102/10/1)
- 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。(93/8/1、93/9/1)
- 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，其時間相隔至少一個月以上，並附當時關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告為輔証。

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)

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

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 年後符合以下條件之一者：

I .DAS28 總積分  $\leq 3.2$ 。

II .ESR  $\leq 25\text{mm/h}$  且 CRP (C-reactive protein)  $\leq 1\text{mg/dL}$ 。

(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  $> 25\text{mm/h}$ 。

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 etanercept/adalimumab/golimumab/abatacept/tocilizumab 申請表

8.2.4.3. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) (98/8/1、98/11/1、101/1/1、102/1/1)：用於僵直性脊椎炎治療部分

1.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

2.需經事前審查核准後使用。

3.需符合下列所有條件：

(1)年齡 18 歲以上

(2)HLA B27 陽性

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

(4)臨床症狀及身體檢查，下列三條件至少需符合二項

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

ii.腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者。

iii.胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者。

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

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

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

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

(9)病患需填具藥物使用同意書以示瞭解本藥物之適應症、禁忌及副作用。

4.療效評估與繼續使用：

(1)治療 12 週後評估 BASDAI：與使用前比較，出現 50% 以上的進步或減少

2 分以上，方得繼續使用。

(2)繼續使用者，需每 12 週評估一次。

#### 5.需排除使用的情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括(以下未列者參照仿單所載)：

(1)懷孕或正在授乳的婦女

(2)活動性感染症之病患

(3)具高度感染機會的病患，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病患

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

(102/1/1)

iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

(4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）

(5)多發性硬化症(multiple sclerosis)

#### 6.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件，與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕(暫時停藥即可)

iv.嚴重的間發性感染症(依嚴重性判斷可選擇暫時停藥即可)

◎附表二十一之一：全民健康保險僵直性脊椎炎使用

adalimumab/etanercept/golimumab 申請表

◎附表二十一之二：NSAID 藥物副作用

#### 8.2.4.4. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1)：用於活動性乾癱性關節炎—乾癱性周邊關節炎治療部分

1.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)

2.需經事前審查核准後使用。

3.需符合下列所有條件：

(1)經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癱性關節炎之患者。

- (2)曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，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。(附表二十二之二)
- i.疾病修飾治療藥物 [ DMARDs 包括下列四種: Sulfasalazine、Methotrexate (MTX)、Cyclosporine、Leflunomide ]，治療至少六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應)，仍然未達療效者。
- ii.疾病修飾治療藥物中 Sulfasalazine、Methotrexate (MTX)、Cyclosporine 為第一線藥物，Leflunomide 為第二線藥物，第一線疾病修飾類藥物治療無效，應先經 Leflunomide 治療 3 個月無效後，方可使用腫瘤壞死因子抑制劑作為第三線治療。
- 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。

#### 4.療效評估與繼續使用：

- (1)療效定義：治療 12 週後，評估乾癬關節炎反應標準(PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria)，其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。(附表二十二之三)
- 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)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。

5.需排除使用的情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括〔以下未列者參照仿單所載〕：

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

6.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者
- (2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：
  - i.惡性腫瘤
  - ii.該藥物引起的嚴重毒性
  - iii.懷孕〔暫時停藥即可〕
  - iv.嚴重的間發性感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

◎附表二十二之一：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用

Adalimumab/Etanercept/Golimumab 申請表

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

◎附表二十二之三：乾癬性關節炎評估表

8.2.4.5. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1)：用於活動性乾癬性關節炎－乾癬性脊椎病變治療部分

- 1.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)
- 2.需經事前審查核准後使用。
- 3.需符合下列所有條件：

- (1)經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癱性關節炎之患者。
- (2)曾經皮膚科醫師診斷為乾癱患者，或經皮膚切片診斷為乾癱患者。
- (3)下列三項條件至少需符合二項：
  - i.下背痛及晨間僵硬的症狀持續3個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。
  - ii.腰椎前屈活動受限。
  - iii.胸廓擴張受限。
- (4)X光(plain X ray)檢查需有薦腸關節炎：單側性二級以上、附有報告影印及X光影像光碟。
- (5)病患必須曾使用過至少2種非類固醇類消炎止痛劑(NSAIDs)進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的NSAID抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種NSAID至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十二之五為根據，記錄NSAID之毒性送審。
- (6)活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查BASDAI $\geq$ 6、ESR $>$ 28 mm/1 hr及CRP $>$ 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少4週以上充分治療)

#### 4.療效評估與繼續使用：

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

#### 5.需排除使用的情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括〔以下未列者參照仿單所載〕：

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



(5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)

#### 6.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者
- (2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：
  - i.惡性腫瘤
  - ii.該藥物引起的嚴重毒性
  - iii.懷孕〔暫時停藥即可〕
  - iv.嚴重的間發性感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

◎附表二十二之四：全民健康保險乾癬性脊椎病變使用

Adalimumab/Etanercept/Golimumab 申請表

◎附表二十二之五：NSAID 藥物副作用

#### 8.2.4.6. Etanercept (如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；ustekinumab (如 Stelara) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1)：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 area severity 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)。(附表二十四之二)

(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 2.5-5 mg/kg/d, acitretin 為 0.3-1 mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。

(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 50mg biw，之後則為 25mg biw，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 40mg qow，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 45mg q12w，且於 16 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。(101/5/1)

(6)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。

(7)再次申請時仍需有 PASI $\geq$ 10(需附照片)，或停藥後至少有 50%復發(需附上次療程治療前、後，及本次照片)，或原 PASI $>$ 20 者，經治療後目前仍符合 PASI $\geq$ 10 者，只要與初次治療前療效達 PASI50，可續用申請。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。(101/12/1)

3.使用 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 時 cyclosporine 及照光治療，考慮 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 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，但 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 療效出現時即應逐漸停用。(101/5/1)

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症(sepsis)者。
- (5)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)的病患。
- (6)免疫功能不全者(immunodeficiency)。

5.需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：

- (1)不良事件，包括：
  - i.惡性腫瘤。
  - ii.該藥物引起的嚴重性毒性。
  - iii.懷孕（暫時停藥即可）。
  - iv.嚴重的間發性感染症（intercurrent infection）（暫時停藥即可）。
- (2)療效不彰：患者經過6個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達 50%。
- (3)已達 PASI 75 療效：凡治療超過3個月，且達 PASI 75 時應予停藥，除非病灶仍符合  $PASI \geq 10$ 。

◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用 Etanercept/ Adalimumab / Ustekinumab 申請表

◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬（慢性紅皮症乾癬部分）使用 Etanercept/Adalimumab/Ustekinumab 申請表

◎附表二十四之三：乾癬面積暨嚴重度指數【Psoriasis Area Severity Index (PASI)】

8.2.4.7. Adalimumab（如 Humira）（100/7/1、102/1/1）：用於克隆氏症治療部分

- 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-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。
  - (2)克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 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-aminosalicylic acid 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 8 週(使用 4 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者，方得申請繼續使用。

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，需每 16 週(使用 8 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，每次申請以 16 週(使用 8 劑)為限。

(3)治療 40 週(使用 20 劑)後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。

5.使用劑量：原則上，最初第一劑 160 mg，兩週後第二劑 80 mg，第四週之第三劑 40 mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40 mg，可持續至 40 週(使用 20 劑)，作為緩解之維持。

#### 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(active infection)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(multiple sclerosis)。

#### 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)。

◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab 申請表

◎附表二十六之二：CDAI (Crohn's disease activity index)

#### 8.2.4.8. Abatacept (如 Orencia) (101/10/1、102/1/1)：用於幼年型慢性關節炎治療部分

##### 1.給付條件：

(1)限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子拮抗劑(如 etanercept)治療，但未達療效或無法耐受之 6 歲至 17 歲有幼年型慢性關節炎之兒童患者。

I.Etanercept 的療效：

i.紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30% 以上效果者。

- a.活動性關節炎的總數。
- b.關節活動範圍受到限制的關節總數。
- c.醫師的整體評估。

ii. 上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項

II.無法耐受的定義：無法忍受 etanercept 治療的副作用。

(2)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）。

2.限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。

3.需經事前審查核准後使用：

(1)申請初次治療時，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子拮抗劑之用藥結果，包括種類、劑量、關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告、及副作用報告等資料。

(2)使用 abatacept 之後，每 6 個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。

4.需排除 abatacept 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患者（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
- (4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。
- (5)惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。
- (6)免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。

5.需停止 abatacept 治療的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.該藥物引起的嚴重毒性。
- III.懷孕（暫時停藥即可）。
- IV.嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。

(2)療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。

療效定義：

I.紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30% 以上效果者。

- i.活動性關節炎的總數
- ii.關節活動範圍受到限制的關節總數
- iii.醫師的整體評估

II.上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項。

◎附表三十一：全民健康保險使用 abatacept 申請表(六歲至十七歲兒童)

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癬性關節炎，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)：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)

1.給付條件：

- (1)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)

- (2)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)。

(3)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  $\geq$  3.2，或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較，DAS28 總積分上升  $\geq$  0.6。

- (4)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：

- (1)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)。

(2)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  $\geq$  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。

(3)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 申請表

#### 附錄四 文獻資料庫搜尋策略與結果

##### 1. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果：

###### a、搜尋策略：

(arthritis, rheumatoid[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (subcutaneous[All Fields] OR "Injections, Subcutaneous"[Majr]) AND (abatacept[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields])

###### b、搜尋結果：

Search	Query	Items found
#7	#5 AND #6	12
#6	#1 AND #2	540
#5	#3 OR #4	111726
#4	"Injections, Subcutaneous"[Majr]	1803
#3	subcutaneous	110897
#2	rheumatoid arthritis	118069
#1	abatacept	2354

###### c、排除文章列表

第一作者	篇名	排除理由
Keating GM.[70]	Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis.	透過系統性文獻搜尋，整理 abatacept 靜脈注射和皮下注射劑型分別在 rheumatoid arthritis 和 juvenile idiopathic arthritis 的臨床試驗，並依序依藥物動力學特性、有無先前治療經驗之療效、耐受性與安全性等段落分節敘述。
Schiff M.[71]	Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis.	透過系統性文獻搜尋，整理 abatacept 靜脈注射和皮下注射劑型分別在 rheumatoid arthritis 領域的臨床試驗，並依序依有無先前治療經驗之臨床療效、安全性、免疫抗原性等段落分節敘述。
Nash P.[72]	Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in	ACCOMPANY 試驗，比較 abatacept 皮下注射劑型合併 Methotrexate 或不合併 Methotrexate 的免疫原性、安全性與療效



第一作者	篇名	排除理由
	patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study.	
Malaviya AP.[73]	Drug adherence to biologic DMARDS with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept.	回顧風濕性關節炎的藥物配合度，以及 abatacept 靜脈注射和皮下注射劑型的療效、安全性、藥物經濟學。
Pham T.[74]	Abatacept therapy and safety management.	發展 abatacept 治療表單，協助醫師管理罹患發炎性關節疾病的病人
Keystone EC.[43]	Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study.	ATTUNE 試驗，單組臨床試驗，無比較組。
Kaine J.[42]	Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase Iiib ALLOW study).	ALLOW 試驗，主要療效指標為 immunogenicity。
Wong BJ.[75]	Analysis of drug and administrative costs allowed by U.S. Private and public third-party payers for 3 intravenous biologic agents for rheumatoid arthritis.	評估美國市場靜脈注射劑型相關成本。
Buch MH.[76]	New therapies in the management of rheumatoid arthritis.	一般回顧性文章，回顧類風濕性關節炎的新治療。

## 2. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果：

ID	Search	Results
#8	#1 and #6 and #7	4
#7	#3 or #5	8225
#6	#2 or #4	5587
#5	subcutaneous:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8225
#4	Rheumatoid Arthritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5587
#3	MeSH descriptor: [Injections, Subcutaneous] this term only	2783
#2	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only	3732
#1	abatacept:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20130925	#1 (abatacept AND subcutaneous) OR (Orencia AND subcutaneous) #2 rheumatoid arthritis #3 (((economic)) OR (cost)) OR ((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec) #4 #1 AND #2 AND #3	2
EMBASE 1980-2012	20130925	#1 (abatacept AND subcutaneous) OR (Orencia AND subcutaneous) #2 rheumatoid arthritis #3 (((economic)) OR (cost)) OR ((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec) #4 #1 AND #2 AND #3filter publication type as 'article'	16
Cochrane Library 1800-2012	20130925	(abatacept OR Orencia) AND subcutaneous Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20130925	#1 (abatacept AND subcutaneous) in any field #2 (Orencia AND subcutaneous) in any field #3 #1 OR #2 limited to 'NHS EED'	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20130925	#1 abatacept #2 Orencia #3 #1 OR #2	CEPS4 CETD0

附錄表二 類風濕性關節炎用生物製劑：我國全民健康保險已收載及本案建議收載品

Items	Mechanism (ATC code)	Route	Currently available products	NHI currently reimbursed price	Starting reimbursed date	Annual expense
1st-line biologics						
Etanercept Enbrel®	TNF- $\alpha$ inhibitor (L04AB01)	Subcutaneous, Twice 25 mg per week	惠氏，恩博凍晶注射劑 K000713240 惠氏，恩博針筒裝注射劑 25 公絲 K000851240	4,095/25 mg	092.03.01	425,880
Etanercept Enbrel®	TNF- $\alpha$ inhibitor (L04AB01)	Subcutaneous, 50 mg per week	惠氏，恩博針筒裝注射劑 50 毫克 K000846248	7,371/50 mg	102.10.01	383,292
Adalimumab Humira®	TNF- $\alpha$ inhibitor (L04AB04)	Subcutaneous, 40 mg per 2-week, 40 mg per week for dose titration	亞培，復邁針筒裝注射劑 K000775283 或 K000776283	16,005/40 mg	093.09.01	416,130 832,260 (high dose)
Golimumab Simponi®	TNF- $\alpha$ inhibitor (L04AB06)	Subcutaneous, 50 mg per month	嬌生，欣普尼注射液 K000911206	32,650/50 mg	101.01.01	391,800
Tocilizumab Actemra®	Interleukin-6 receptor (L04AC07)	Intravenous, 4 mg/kg to 8mg/kg (for dose titration) every 4-week (depending on body weight)	中外製藥，安挺樂靜脈點滴注射劑 80 mg: K000907219、200 mg: K000907229 或 400 mg K000907238	4,666/80 mg 10,888/200 mg 21,776/400 mg	101.05.01	<u>平均體重 59kg 估算：</u> 186,648 (236 mg) 317,304 (high dose, 472 mg) <u>若以 70 kg (近男性平均體重) 估算，則：</u> 186,648 (280 mg) 391,968 (high dose, 560 mg)
Intravenous abatacept Orencia®	T cell costimulatory blocking agent (L04AA24)	Intravenous, <u>Initial dose in first month:</u> 500 mg to 750 mg (depending on body weight) per 2-week; <u>Maintenance dose:</u> 500 mg to 750 mg (depending on body weight) per 4-week	必治妥，恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克 K000897265	10,774/250 mg	101.06.01	<u>平均體重 59kg (500 mg) 估算：</u> 第一年：301,672 元 第二年：258,576 元 <u>體重介於 60 到 100kg 者 (750 mg)，則：</u> 第一年：452,508 元 第二年：387,864 元
Subcutaneous abatacept	T cell costimulatory	Subcutaneous, 125 mg per week	必治妥，恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克	擬訂中/125 mg	擬訂中	擬訂中

Items	Mechanism (ATC code)	Route	Currently available products	NHI currently reimbursed price	Starting reimbursed date	Annual expense
Orencia®	blocking agent (L04AA24)					
Only for 2nd-line biologic						
Rituximab Mabthera®	B cell depleting agent (L01XC02)	Intravenous, <u>Initial dose in first 2-week:</u> 500 mg to 1,000 mg per 2-week; <u>Maintenance dose:</u> 500 mg to 1,000 mg after 24-week	羅氏，莫須瘤注射劑 100 mg: K000699229 或 K000928229 500 mg: K000699248 或 K000928248	8,203/100 mg 38,887/500 mg	097.11.01	第一年 116,661 ( 500 mg) 233,322 (1,000 mg) 第二年 77,774 ( 500 mg) 155,548 (1,000 mg)