

瑪力優凍晶注射劑 25 毫克 (TuNEX 25mg powder and solvent for injection)

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	瑪力優凍晶注射劑 25 毫克	成分	Opinercept 25mg
建議者	東生華製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	東生華製藥股份有限公司		
含量規格劑型	每小瓶 25 毫克；凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	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溼性關節炎 ^a 。		
建議健保給付之適應症內容	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溼性關節炎。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每次 25 毫克，每週 2 次，以皮下注射給予。		
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 checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本案藥品 opinercept (TuNEX[®]) 尚查無 ACT 分類碼，本案建議者於送審資料中說明本案藥品之 ACT 分類碼尚在申請中，並自認因其藥理作用屬 TNF 抑制劑，對應之 ACT 分類碼應歸屬在「L04AB」之下；而經查現有 ACT 分類碼前五碼為「L04AB」，且於我國上市並核准用於治療類風濕性關節炎且健保已給付之 TNF 抑制劑：etanercept (L04AB01)、adalimumab (L04AB04)、golimumab (L04AB06)，皆可為本案藥品之療效參考品。

^a 依衛生福利部核發之新藥核准函刊載之適應症填寫，惟因本品尚未領證，故最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

一、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

二、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告綜合電子資料庫及臨床試驗登記平台之查詢結果，共計查獲 4 項本案藥品 opinercept (TuNEX[®]；ENIA11) 在類風濕性關節炎病人進行的臨床試驗，分別為 1 項第一期/第二期臨床試驗、2 項第三期臨床試驗、及 1 項由第三期臨床試驗延伸之藥物動力學試驗，摘要如後：

1. 第一期/第二期臨床試驗：為未隨機分派（non-randomized）、開放標籤（open-labeled）、次序性劑量增量（sequential dose-escalating）之臨床探索性試驗，共收納 18 位病人；結果發現在先前曾接受 DMARDs 治療的病人中，3 種 TuNEX[®] 劑量（15 毫克、25 毫克或 35 毫克，皮下注射，每週 2 次），在 4 週的治療期間內皆可減低類風濕性關節炎的症狀及徵候且改善身體功能，並具有臨床上可接受的安全性及耐受性。
2. 由本案建議者於送審資料中提供 2 項第三期臨床試驗皆為前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗目的分別為「評估 TuNEX[®] 併用 MTX 與單用 MTX 治療類風濕性關節炎病人的療效性與安全性」及「評估 TuNEX[®] 併用 DMARDs 與單用 DMARDs 治療類風濕性關節炎病人的療效性與安全性」，分別收納 91 位及 98 位病人，惟因內容尚未公開發表於期刊，涉及商業機密，本報告未在此摘要其試驗結果。

三、醫療倫理：無系統性的文獻資料可供參考。

四、成本效益：建議者提出國內藥物經濟學研究，探討本品和 etanercept 用於對成人活動性類風濕性關節炎的成本效用分析，以成本效果比值呈現。本報告認為此研究提供資訊受限，難以呈現本品的成本效益。

五、財務衝擊：

建議者評估的財務影響分析架構大致合理，但在使用人數上可能低估。本報告引用健保資料庫數據，推估本品納入健保給付後，可取代部分目前其他生物製劑，使用人數約為第一年 130 人至第五年 2,100 人，對健保的財務影響約為第一年節省 350 萬元至第五年節省 5,600 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	TuNEX [®]	Enbrel [®]	Humira [®]
主成分/含量	opinercept/25 mg	etanercept/25、50 mg	Adalimumab/40 mg

劑型/包裝	凍晶注射劑，25 mg/ 小瓶	凍晶注射劑，25 mg/ 小瓶； 注射液劑，25、50 mg/ 預充式注射針筒	注射液劑，40 mg/ 小瓶、40 mg/預充式注射 器、40 mg/筆型注射器
WHO/ATC 碼	申請中	L04AB01	L04AB04
主管機關許 可適應症 ^b	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。	適用於對疾病緩解型 抗風濕性藥物（即 DMARDs，包括 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。	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 成人患者，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。 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。
健保給付 條件	擬訂中	詳見附錄一、附錄表 一、表二及附錄圖一	詳見附錄一、附錄表 一、表二及附錄圖一
健保給付價	擬訂中	25 毫克：3,683 元 50 毫克：7,036 元	14,436 元
仿單建議 劑量與用法	每次 25 毫克，每週 2 次，以皮下注射給予	每次 25 毫克，每週 2 次；或每次 50 毫克， 每週 1 次；皆以皮下 注射給予	每次 40 毫克，每兩週 1 次，以皮下注射給 予； 有些未併用 MTX 的 病人，可能可以增加 給藥頻率至每週 1 次 （非必須）。
療程		每週兩次，每次 25 毫 克，一年共 104 次計	每兩週一次，每次 40 毫克，一年共 26 次計

^b 本報告僅擷取「成人類風濕性關節炎」相關適應症內容，有關 etanercept 及 adalimumab 核准之完整適應症內容請至行政院衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁查詢。

		算。	算。
每療程 花費	擬訂中	每年 383,032 元	每年 375,336 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量最多的藥品		✓	✓
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：		作用機轉同為抗腫瘤 壞死因子抑制劑。	作用機轉同為抗腫瘤 壞死因子抑制劑。
註：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。			

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/pCODR （加拿大）	至 2017 年 10 月 11 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至 2017 年 10 月 11 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2017 年 10 月 11 日止查無資料。

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

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

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

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

【瑪力優凍晶注射劑 25 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 106 年 10 月 27 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis, RA）是一種造成關節疼痛、僵硬（stiffness）、腫脹（swelling）及關節活動能力下降的慢性發炎性疾病，最常影響手部及足部的小關節，有時亦可能影響身體的其他器官（如眼睛、皮膚或肺部）[1]。盛行率約為 0.5 % 至 1 %，可能在任何年齡發病，好發於女性；其病理生理學被認為可能與自體免疫系統異常有關[2, 3]。

RA 的診斷可參考美國風濕病學會（American College of Rheumatology, ACR）於 1987 年制定的分類標準[4]（詳見附錄表三），或參考 ACR 與歐洲抗風濕病聯盟（European League Against Rheumatism, EULAR）於 2010 年共同制定的新分類標準[5]（詳見附錄表四）；符合 1987 年分類標準的病人多已進展至疾病後期，而 2010 年分類標準則有助於發現尚處於疾病早期而未有典型臨床表徵的病人。

有關 RA 的治療，目前查無我國訂定的治療指引；美國 ACR 學會及歐洲 EULAR 皆強調及早診斷並儘速開始使用疾病修飾抗風濕病藥品（disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs）積極治療的重要性，以控制發炎並防止或減低後續關節損傷，且更有可能達到疾病緩解。在 ACR 及 EULAR

治療指引中皆建議採取「達標治療策略 (treat-to-target approach)」，即定期評估病人的疾病活動程度，確認是否達到治療目標 (疾病緩解或至少為低疾病活動度)，並適時調整治療方案[6-8]；而ACR依疾病早期或後期分作治療建議，EULAR則否，分述如下：

(一) 美國ACR治療建議 (2015年) [6]

1. 對於未曾接受DMARDs^c治療的早期RA病人 (出現症狀/疾病時間 < 6個月)：
 - (1) 若疾病活動度為低，強烈建議採取DMARD單一治療，並優先選用methotrexate (MTX)；若疾病活動度為中或高，亦可考慮採取相同治療建議。
 - (2) 若DMARD單一治療後疾病活動度仍為中或高，強烈建議使用DMARDs合併治療、或腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor inhibitor, TNFi) 生物製劑^d + / - MTX、或non-TNFi生物製劑^e + / - MTX，而非繼續DMARD單一治療。
2. 對於未曾接受DMARD治療的後期RA病人 (出現症狀/疾病時間 ≥ 6個月，或符合1987年RA分類標準者)：
 - (1) 若疾病活動度為低，強烈建議採取DMARD單一治療，並優先選用MTX；若疾病活動度為中或高，亦可考慮採取相同治療建議。
 - (2) 若DMARD單一治療後疾病活動度仍為中或高，強烈建議使用DMARDs合併治療、或TNFi生物製劑 + / - MTX、或non-TNFi生物製劑 + / - MTX、或tofacitinib + / - MTX，而非繼續DMARD單一治療。
 - (3) 若TNFi生物製劑治療後疾病活動度仍為中或高，且病人未併用DMARDs治療，強烈建議加入1至2種DMARDs，而非繼續單獨TNFi生物製劑治療。
 - (4) 若1種TNFi生物製劑治療後疾病活動度仍為中或高，可考慮使用non-TNFi生物製劑；若1種non-TNFi生物製劑治療後疾病活動度仍為中或高，可考慮使用其他non-TNFi生物製劑。
 - (5) 若先後使用2種以上TNFi生物製劑治療後疾病活動度仍為中或高，可考慮使用non-TNFi生物製劑，其次為tofacitinib；若先後使用至少1種TNFi生物製劑及至少1種non-TNFi生物製劑治療後疾病活動度仍為中或高，可考慮使用其他non-TNFi生物製劑，其次為tofacitinib；若先後使用2種以上non-TNFi生物製劑治療後疾病活動度仍為中或高，且病人未曾使用TNFi生物製劑，可考慮使用TNFi生物製劑。

上述治療方案中，生物製劑皆可併用或不併用MTX，但若可能係建議併用MTX，

^c ACR所指DMARDs包括hydroxychloroquine、leflunomide、methotrexate、sulfasalazine。

^d ACR所指TNFi生物製劑包括adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab、infliximab。

^e ACR所指non-TNFi生物製劑包括abatacept (阻斷活化T細胞所需之CD28-CD80/86協同刺激路徑)、rituximab (與B細胞表面之CD-20抗原結合，促成B細胞溶解)、tocilizumab (抗介白素6 [interleukin-6, IL-6]受體單株抗體)。

因可有較佳療效。在開始DMARDs治療時，以及經歷DMARDs或生物製劑治療後疾病活動度仍為中或高時，可考慮加入低劑量類固醇治療（prednisone \leq 10 mg/day或其他類固醇之等效劑量）；在疾病復發（flare）時，可考慮短期使用類固醇治療（ $<$ 3個月）。

（二） 歐洲EULAR治療建議（2016年）[7]

1. 初始治療建議使用MTX（需快速調升至理想劑量）合併短期類固醇（通常需在3個月內[特殊情形允許至多6個月內]逐漸調降劑量直至停用），目標在3個月內達到大於50 %的改善，並在6個月內達到治療目標；若病人對MTX具禁忌症或無法耐受，建議替代藥品為leflunomide或sulfasalazine。
2. 若初始治療失敗，則依病人是否有不良預後因子（治療後疾病活動度仍為中至高、發炎指數高、腫脹關節數多、帶有自體抗體、早期關節侵蝕、歷經2種以上傳統合成DMARDs^f治療失敗），而有不同後續治療建議：
 - （1） 無不良預後因子：建議轉用或加入其他傳統合成DMARD（合併短期類固醇）。若治療失敗，後續治療建議同下方「有不良預後因子」者。
 - （2） 有不良預後因子：建議加入1種生物性DMARD^g（優先考慮採用，因長期使用經驗較多）或標靶合成DMARD^h。若治療失敗，後續治療建議轉用其他生物性DMARD或標靶合成DMARD；如為TNF抑制劑治療失敗，可使用其他TNF抑制劑或不同作用機轉的藥品。生物性DMARDs及標靶合成DMARDs皆建議與1種傳統合成DMARD合併使用，以有較佳療效。

有關RA疾病活動度的評估，ACR建議有6種測量方式ⁱ可選用[6, 9]，EULAR則建議採用涵蓋關節數評估的測量方式（如CDAI、DAS28及SDAI）[7]，ACR及EULAR並對於「疾病緩解」另有共同提出認定標準（可採用Boolean定義^j或指數定義[SDAI分數 \leq 3.3]）[10]。在我國藥品給付規定中是採用DAS28-ESR[11]，其疾病活動度分界說明如下表[9]；惟有研究指出若使用會影響發炎指數的藥品（特別是IL-6抑制劑或Jak抑制劑），此測量方式可能會高估治療反應[3, 7]。

^f EULAR 所指傳統合成 DMARDs (conventional synthetic DMARDs) 包括 leflunomide、methotrexate、sulfasalazine、hydroxychloroquine。

^g EULAR 所指生物性 DMARDs (biological DMARDs) 包括 TNF 抑制劑 (adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab、infliximab)、abatacept、rituximab、抗 IL-6 受體單株抗體 (tocilizumab、sarilumab)、抗 IL-6 單株抗體 (sirukumab、clazakizumab)。

^h EULAR 所指標靶合成 DMARDs (target synthetic DMARDs) 包括 Janus kinase [Jak] 抑制劑 (tofacitinib、baricitinib)。

ⁱ ACR 建議可選用的疾病活動度測量方式包括病人活動度量表 (Patient Activity Scale, PAS)、病人活動度量表-II (PAS-II)、病人指標數據常規評估-3 (Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures, RAPID-3)、臨床疾病活動度指數 (Clinical Disease Activity Index, CDAI)、28 處關節疾病活動度-紅血球沉降速率 (Disease Activity Score with 28-joint counts-erythrocyte sedimentation rate, DAS28-ESR)、簡化疾病活動度指數 (Simplified Disease Activity Index, SDAI)。

^j Boolean 定義指病人觸痛 (tender) 關節數 \leq 1 個，且腫脹關節數 \leq 1 個，且 CRP \leq 1 mg/dL，且病人整體評估 (patient global assessment) 分數 \leq 1 分 (1 至 10 分量表)。

疾病緩解 (remission)	低疾病活動度 (low activity)	中疾病活動度 (moderate activity)	高疾病活動度 (high activity)
< 2.6	≥ 2.6至 < 3.2	≥ 3.2至 ≤ 5.1	> 5.1

另外，在臨床試驗中常見以ACR反應標準（ACR response criteria）來評估治療對疾病活動度的相對改善程度，如ACR20、ACR50、ACR70等指標[3]；ACR20定義為觸痛關節數、腫脹關節數及5項指標（病人疼痛評估、病人整體評估、醫師整體評估、病人身體功能評估、發炎指數[ESR或CRP]）中至少有3項相較於基期改善20 %以上[12, 13]；ACR50及ACR70則為至少有50 %及70 %以上的改善[3]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品為 opinercept (TuNEX[®])，甫於 2017 年 7 月 12 日接獲衛生福利部核發之新藥核准函，許可適應症暫為「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」^k，而至 2017 年 10 月 2 日止，仍尚未能於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[14]查得許可證資料。依本案建議者之送審資料，本案藥品為藥理作用屬 TNF 抑制劑之生物藥品，結構為 TNF 受體及人類免疫球蛋白 Fc 片段的融合蛋白，可與病人體內過剩之 TNF 結合，抑制 TNF 所引發之連鎖發炎反應，進而減緩關節炎病人關節內的發炎症狀，以及因關節反覆發炎造成的疼痛、不適和關節變形。

參考前一章節摘要之 ACR 及 EULAR 治療指引，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品應為藥理作用同屬「TNF 抑制劑」者，並進行以下搜尋：

- (一) 世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）之 ATC/DDD Index 網頁[15]

查無 opinercept 之 ACT 分類碼，本案建議者於送審資料中說明尚在申請中，並自認依藥理作用，其對應之 ACT 分類碼應歸屬「L04AB」(tumor necrosis factor alpha [TNF-α] inhibitors/ immunosuppressants/ immunosuppressants/ antineoplastic and immunomodulating agents) 之下；而 ACT 分類碼前五碼為「L04AB」的成分有 etanercept、infliximab（我國核准適應症未包含類風濕性關節炎）、afelimomab（我國未上市）、adalimumab、certolizumab pegol、golimumab。

- (二) 衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[14]

^k 最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

以「類風濕性關節炎」作為適應症關鍵字查詢現有生物製劑許可證¹，查獲之藥品成分包括 etanercept、adalimumab、abatacept、tocilizumab、golimumab、rituximab、certolizumab pegol；其中藥理作用屬 TNF 抑制劑者有 etanercept、adalimumab、certolizumab pegol、golimumab。

綜合上述查詢結果，現於我國上市且核准適應症包含類風濕性關節炎之 TNF 抑制劑有 etanercept、adalimumab、certolizumab pegol、golimumab，在此彙整其許可證核准資料及健保給付情形於表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[11, 14-16]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^m	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AB01 etanercept	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。	凍晶 注射劑	25 mg/vial	已收載；詳參藥品給付規定《第 8 節 免疫製劑》，本報告節錄成人治療部分於附錄一。
		注射液劑	50 mg/mL	
L04AB04 adalimumab	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患者，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。可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。	注射液劑	50 mg/mL； 100 mg/mL	已收載；詳參藥品給付規定《第 8 節 免疫製劑》，本報告節錄成人治療部分於附錄一。

¹ 搜尋策略為限制許可證種類為「藥品」、許可證字號含「菌疫」、註銷狀態為「未註銷」。

^m 本報告僅擷取「成人類風濕性關節炎」相關適應症內容，有關各成分核准之完整適應症內容請至行政院衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁查詢。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^m	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AB05 certolizumab pegol	用於治療對至少一種疾病調節抗風溼藥物（例如 methotrexate）無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。和 methotrexate 併用時，Cimzia 被證實可減緩關節傷害的惡化速度（以 X 光檢測）。	注射液劑	200 mg/mL	建議收載中
L04AB06 golimumab	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。	注射液劑	100 mg/mL	已收載；詳參藥品給付規定《第 8 節 免疫製劑》，本報告節錄成人治療部分於附錄一。

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）	至 2017 年 10 月 2 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至 2017 年 10 月 2 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2017 年 10 月 2 日止查無資料。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：至 2017 年 10 月 2 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	由健保署先後於 2017 年 8 月 16 日及 2017 年 9 月 27 日函送至查驗中心。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2017 年 10 月 2 日止，於 CADTH 網頁[17]，鍵入關鍵字「opinercept」或「TuNEX」，未查獲任何資料ⁿ。

(二) PBAC (澳洲)

至 2017 年 10 月 2 日止，於 PBAC 網頁[19]，鍵入關鍵字「opinercept」或「TuNEX」，未查獲任何資料^o。

(三) NICE (英國)

至 2017 年 10 月 2 日止，於 NICE 網頁[21]，鍵入關鍵字「opinercept」或「TuNEX」，未查獲任何資料^p。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2017 年 10 月 2 日止，於 SMC 網頁[24]，鍵入關鍵字「opinercept」或「TuNEX」，未查獲任何資料。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：類風濕性關節炎成年病人 排除條件：無
-------------------	----------------------------

ⁿ 另於加拿大衛生部 (Health Canada) 網站[18]亦查無 TuNEX[®] (opinercept) 上市資料。

^o 另於澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 網站[20]亦查無 TuNEX[®] (opinercept) 上市資料。

^p 另於歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 與英國藥物及保健產品管理局 (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 網站[22, 23]亦查無 TuNEX[®] (opinercept) 上市資料。

Intervention	opinercept
Comparator	未設定
Outcome	未設定
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 10 月 2 日，以 (opinercept、TuNEX、ENIA11⁹) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字「opinercept」、「ENIA11」或「TuNEX」後，皆未查獲任何資料。

在 Pubmed 網頁，鍵入關鍵字「opinercept」或「ENIA11」後皆未查獲任何資料，而鍵入關鍵字「TuNEX」後則查獲 3 筆資料，進一步將研究設計限縮為「隨機對照試驗」、「系統性文獻回顧」或「統合分析」後，剩餘 0 筆資料。

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字「opinercept」或「ENIA11」後皆未查獲任何資料，而鍵入關鍵字「TuNEX」後則查獲 10 筆資料，進一步將研究設計限縮為「隨機對照試驗」、「系統性文獻回顧」或「統合分析」後，剩餘 2 筆資料；其中 1 筆資料為隨機對照試驗[25]，研究目的為比較 etanercept 原廠藥品 (Enbrel[®]) 及其生物相似性藥品 (TuNEX[®]) 用於韓國健康成人之藥物動力學及耐受性，而另 1 筆資料為系統性文獻回顧[26]，研究目的為系統性蒐集並評估所有用於治療慢性發炎性疾病之生物相似性藥品的發表資料[†]；基於此 2 筆資料皆未符合本報告訂定的 PICOS，故未在此摘要說明。

(3) 臨床試驗登記平台之查詢結果

I. 在《台灣藥品臨床試驗資訊網》網站[27]，於 2017 年 10 月 2 日，鍵入關鍵字「opinercept」、「TuNEX」及「ENIA11」後，共查獲 4 項在類風濕關節炎病人進行之臨床試驗，說明如下：

⁹ 「ENIA11」為 TuNEX[®]之研發代號 (research code)。

[†] 此篇系統性文獻回顧所蒐集到的 TuNEX[®]發表資料即為前述於韓國健康成人進行之藥物動力學及耐受性比較試驗。

①開放標籤的第一期/第二期臨床試驗

執行狀態： 試驗已完成

試驗目的： 評估 TuNEX[®] 三種劑量對於治療類風濕性關節炎的安全性、人體耐受性與有效性

試驗結果： 經查已由 B. Der-Yuan Chen 等人於 2011 年發表於 *Journal of the Chinese Medical Association* [28](本報告於 PubMed 及 Embase 文獻資料庫皆有查獲此筆資料，惟因其研究設計非屬隨機對照試驗、系統性文獻回顧或統合分析，故予以排除；謹另摘要此筆文獻資料於附錄三供參)。

②前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行性、多中心、第三期試驗

執行狀態： 試驗已結束

試驗目的： 評估 TuNEX[®] 併用 Methotrexate 與單用 Methotrexate 治療類風濕性關節炎病人的療效性與安全性

試驗結果： 未發表

③前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行性、多中心、第三期試驗

執行狀態： 試驗已結束

試驗目的： 評估 TuNEX[®] 併用疾病調節抗風濕藥物與單用疾病調節抗風濕藥物治療類風濕性關節炎病人的療效性與安全性

試驗結果： 未發表

④開放標籤、單一劑量、由第三期臨床試驗延伸之藥物動力學試驗

執行狀態： 尚未開始招募（預計執行期間為 2017/8/1 至 2018/6/30）

試驗目的： 評估 TuNEX[®] 於類風濕性關節炎病人體內藥物動力學的變化

II. 在《ClinicalTrials.gov》網站[29]，於 2017 年 10 月 2 日，鍵入關鍵字「opinercept」、「TuNEX」及「ENIA11」後，共查獲 2 項在類風濕關節炎病人進行之臨床試驗，即為上述 2 項第三期臨床試驗（NCT01709760 及 NCT01787149）；皆未於網站中揭露試驗結果。

III. 在《WHO International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP》網站[30]，於 2017 年 10 月 2 日，鍵入關鍵字「opinercept」、「TuNEX」及「ENIA11」後，共查獲 2 項在類風濕關節炎病人進行之臨床試驗，即為上述 2 項第三期臨床試驗，皆未於網站中揭露試驗結果。

綜上，本報告在此依臨床試驗登記平台揭露之資料，彙整上述 2 項第三期臨床試驗之試驗設計與病人資訊於表四，以供參考。

表四 臨床試驗之設計與病人資訊比較^{*†}

試驗名稱	試驗設計	收納病人分組治療與人數		納入條件	排除條件
		收納病人總數	試驗組治療 對照組治療		
TSHEN 1101 (NCT01709760)	前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行性、多中心、第三期臨床試驗	91	<p>併用 TuNEX[®] (25 mg, 皮下注射, 每週 2 劑), Methotrexate (15-25 mg/week)</p> <p>併用 安慰劑 (皮下注射, 每週 2 劑), Methotrexate (15-25 mg/week)</p> <p>併用 TuNEX[®], DMARDs[‡]</p> <p>併用 安慰劑, DMARDs[‡]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 20 歲之男性或女性； 符合 ACR 分類標準達至少 6 個月以上； RA 功能分級為 I、II 或 III； 篩選期時處於 RA 活性期 (≥ 6 個腫脹關節及 ≥ 6 個觸痛關節)； ESR ≥ 28 mm/h 及/或 CRP ≥ 10 mg/L； TSHEN1101 試驗：已接受 MTX 治療至少 3 個月，且劑量穩定維持在 15-25 mg/week 達至少 8 週 (曾有紀錄不耐受較高劑量者允許使用劑量低至 10 mg/week)； TSHEN1201 試驗：已接受 DMARDs[‡] 治療，且已維持穩定劑量達至少 8 週 	<ul style="list-style-type: none"> 患有 RA 以外之自體免疫性疾病而需使用免疫抑制劑治療； 依試驗主持人判斷有持續性免疫抑制現象； 已知對 etanercept 或 opinercept 或其任何組成過敏； 曾經有 etanercept、抗 TNF 單株抗體或可溶性 TNF 受體 (如 infliximab) 治療失敗之前例； 經試驗主持人判斷疑似或已診斷有肺結核、其他慢性或目前有感染性疾病； 經試驗主持人判斷具有使不良事件於試驗期間之發生風險增加的病史或紀錄，其範圍包括但不僅限於肝臟、腎臟、呼吸、心血管、內分泌、免疫、神經、血液、胃腸道或精神方面疾病； 有以下任一實驗室檢查數據異常：ALT/AST > 3 倍正常值上限、肌酸酐 > 2 mg/dL、白血球 < 3,000/mm³、血紅素 < 8.5 g/dL、血小板數 < 100,000/mm³； 於進入試驗前 3 個月內曾接種活性減毒疫苗或曾在 12 個月內接種卡介苗； 有可能懷孕之女性 (哺乳中、尿液懷孕測試為陽性、拒絕採取有效避孕方法)； 診斷有原發性纖維肌痛症或其他關節發炎性疾病； 人類免疫病毒、B 型或 C 型肝炎檢測已知或疑似呈陽性反應； 在投予第 1 劑試驗藥品前 28 天內或 5 個藥品半衰期內 (以時間較長者為準) 曾使用任何研究中新藥； 曾有藥物濫用、藥物或酒精成癮史； 曾參與 opinercept 之第一期/第二期臨床試驗
TSHEN 1201 (NCT01787149)		98			

* 資料主要擷取自《ClinicalTrials.gov》網站[29]，翻譯部分參考《台灣藥品臨床試驗資訊網》網站[27]。

† 2 項試驗皆為期 28 週 (包括 2 週篩選期→24 週治療期→2 週追蹤期)，主要療效指標皆為末次治療訪診 (第 24 週) 時達到 ACR20 反應標準的病人比例。

‡ 可使用之 DMARDs 包括 methotrexate、hydroxychloroquine、sulfasalazine、azathioprine 及 leflunomide。

(五) 建議者提供之資料

1. 本案建議者（東生華製藥股份有限公司）建議藥品 opinercept (TuNEX[®]) 給付之適應症內容為「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」，建議療程為「每次 25 毫克，每週 2 次，以皮下注射給予」。
2. 參考品部分，依據建議者之送審資料，係預估 opinercept (TuNEX[®]) 將取代 etanercept(Enbrel[®])、adalimumab(Humira[®])、golimumab(Simponi[®])、abatacept(Orencia[®])、tocilizumab(Actemra[®])、tofacitinib(Xeljanz[®]) 之市場，並基於 opinercept 與 etanercept 同屬 TNF 抑制劑且兩者結構最為相似，而建議以 etanercept (Enbrel[®]) 作為核價參考品。
3. 療效實證資料部分，建議者共提供 5 篇資料供參考，分述如下：
 - (1) 2 篇 TuNEX[®] 第三期臨床試驗資料：即為本報告於臨床試驗登記平台查獲之 2 項第三期臨床試驗，惟此 2 項試驗結果尚未公開發表於期刊，因涉及商業機密，本報告不在此摘要其試驗結果，但仍提出下列幾點疑慮：
 - A. 建議者所提供之臨床試驗資料中，未說明試驗藥品 TuNEX[®] 的實際施打療程，並探討採取不同施打療程是否造成治療反應上的差異。
 - B. 未說明病人實際使用「允許在試驗期間使用的其他藥品」之情形，並探討使用其他藥品是否造成治療反應上的差異。
 - C. 建議者所提供之臨床試驗資料中，對於遺失值處理，未提供詳細說明。
 - D. 安全性分析中，將「不良事件」及「嚴重不良事件」之嚴重程度皆進一步細分為輕微、中等及嚴重，惟未說明各分類之定義；另，亦未說明實驗室檢查值異常之詳細情形。
 - (2) 1 篇本案建議者自訂之參考品 etanercept (Enbrel[®]) 之第三期臨床試驗資料[31]：本報告另摘要此筆文獻資料於附錄四供參。
 - (3) 1 篇 TuNEX[®] 第一期/第二期臨床試驗資料[28]：本報告已摘要此筆文獻資料於附錄三。
 - (4) 1 篇於臺中榮民總醫院執行之回溯性世代研究[32]：係評估 2007 年至 2012 年間於院內使用至少 1 劑 etanercept 或 adalimumab 治療的類風濕性關節炎病人發生嚴重感染的風險，主要研究結果為相較於 etanercept，使用 adalimumab 治療的病人發生嚴重感染的風險顯著較高；最常見的感染部位及病原體分別為下呼吸道及細菌；開始用 TNF 抑制劑治療的年齡愈高及患有慢性肺部疾病被認為是發生嚴重感染的獨立危險因子；考量此試驗藥品主要為 etanercept 或 adalimumab，非本身申請藥品，所以，其研究結果無法合理外推至本案藥品，本報告不在此詳細摘要說明。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 opinercept (TuNEX[®]) 尚查無 ACT 分類碼，本案建議者於送審資料中說明本案藥品之 ACT 分類碼尚在申請中，並自認因其藥理作用屬 TNF 抑制劑，對應之 ACT 分類碼應歸屬在「L04AB」之下；而經查現有 ACT 分類碼前五碼為「L04AB」，且於我國上市並核准用於治療類風濕性關節炎之成分包括 etanercept、adalimumab、certolizumab pegol、golimumab；除 certolizumab pegol 健保尚在收載中以外，其他 3 個成分皆已納入健保給付。

目前查無本案藥品與前述成分之直接比較試驗或間接比較分析研究，參考美國 ACR 及歐洲 EULAR 治療指引，本報告認為現於我國上市並健保已給付核准用於治療類風濕性關節炎之所有 TNF 抑制劑 (etanercept、adalimumab、golimumab) 皆可為本案藥品之療效參考品。

(二) 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2017 年 10 月 2 日止，於 CADTH、PBAC、NICE 及 SMC 網頁皆未查獲任何資料；另查，本案藥品 opinercept (TuNEX[®]) 尚未於前述醫療科技評估組織所在國家 (加拿大、澳洲、歐盟、英國) 上市。

(三) 相對臨床療效及安全性

綜合電子資料庫及臨床試驗登記平台之查詢結果，共計查獲 4 項本案藥品 opinercept (TuNEX[®]; ENIA11) 在類風濕性關節炎病人進行的臨床試驗，分別為 1 項第一期/第二期臨床試驗、2 項第三期臨床試驗、及 1 項由第三期臨床試驗延伸之藥物動力學試驗，說明如下：

- (1) 第一期/第二期臨床試驗：為未隨機分派 (non-randomized)、開放標籤 (open-labeled)、次序性劑量增量 (sequential dose-escalating) 之臨床探索性試驗；試驗目的為「評估 3 種 TuNEX[®] 劑量 (15 毫克、25 毫克或 35 毫克，皮下注射，每週 2 次) 用於臺灣類風濕性關節炎病人之安全性及初步療效」，共收納 18 位病人；結果發現在先前曾接受 DMARDs 治療的病人中，3 種 TuNEX[®] 劑量在 4 週的治療期間內皆可減低類風濕性關節炎的症狀及徵候且改善身體功能，並具有臨床上可接受的安全性及耐受性；試驗結果詳參本報告附錄三。
- (2) 第三期臨床試驗：2 項皆為前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗目的分別為「評估 TuNEX[®] 併用 MTX 與單用 MTX 治療類風濕性關

節炎病人的療效性與安全性」及「評估 TuNEX[®]併用 DMARDs 與單用 DMARDs 治療類風濕性關節炎病人的療效性與安全性」，分別收納 91 位及 98 位病人，主要療效指標皆為「末次治療訪診(第 24 週)時達到 ACR20 反應標準的病人比例」；2 項試驗結果由本案建議者於送審資料中提供，惟因內容尚未公開發表於期刊，涉及商業機密，本報告未在此摘要其試驗結果，但仍提出下列幾點疑慮：

- A. 未說明試驗藥品 TuNEX[®] 的實際施打療程，並探討採取不同施打療程是否造成治療反應上的差異。
 - B. 未說明病人實際使用「允許在試驗期間使用的其他藥品」之情形，並探討使用其他藥品是否造成治療反應上的差異。
 - C. 建議者所提供之臨床試驗資料中，對於遺失值處理，未提供詳細說明。
 - D. 安全性分析中，將「不良事件」及「嚴重不良事件」之嚴重程度皆進一步細分為輕微、中等及嚴重，惟未說明各分類之定義；另，亦未說明實驗室檢查值異常之詳細情形。
- (3) 藥物動力學試驗：為開放標籤、單一劑量、由第三期臨床試驗延伸之藥物動力學試驗，試驗目的為「評估 TuNEX[®] 在類風濕性關節炎病人體內藥物動力學的變化」；至 2017 年 10 月 2 日止仍尚未開始招募病人，試驗之預計執行期間為 2017 年 8 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日。

(四) 醫療倫理

無系統性的文獻資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者針對瑪力優凍晶注射劑 25 毫克 (TuNEX[®], opinercept 25mg powder and solvent for solution for injection, 以下簡稱本品) 提出國內藥物經濟學研究, 探討本品和 etanercept 用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎的成本效用分析。建議者使用馬可夫模型, 考量藥費及效用值, 進行十年的成本效益估算。分析結果以平均半年藥費成本, 以及經健康生活品質校正生命年呈現, 並且針對藥費成本進行單因子敏感度分析。

分析結果顯示, 本品併用 MTX 或 csDMARDs 的成本效果比值為 203,592 元/QALY, etanercept 併用 MTX 或 csDMARDs 的成本效果比值為 229,781 元/QALY, 建議者並無進一步計算兩藥品比較之遞增成本效果比值 (ICER)。

2. 對上述資料的評論

本報告認為比較策略的設定與臨床現況略有出入。依據健保給付規定, 目前同等治療地位的藥物除了 etanercept 之外, 亦有 adalimumab、golimumab、abatacept、tocilizumab 和 tofacitinib; 其中 adalimumab 和 golimumab 兩品項在 ATC 前五碼相同, 為同機轉治療類風濕性關節炎藥物, 亦佔有一定使用比例, 皆為合適核價參考品, 應納入分析。

在研究設計與文獻引用方面, 研究未提及以何種觀點進行分析, 亦未說明折現率以及對於評估期間設定的假設原因。而建議者所引用之文獻無法反應本品與對照藥品相較之情形, 亦未針對反應國情的適切性做說明。部分參數如安全性與不良事件相關參數、其他醫療成本等未納入分析, 也未說明相關原因。在結果呈現上, 相關圖表數字未呈現, 且部分敏感度分析的參數代號未說明, 因此難以驗證結果。

綜合上述, 多項參數未針對本國情境進行校正, 部分數據缺乏相關假設說明, 且可能有誤植情形, 因此研究結果具有不確定性。本報告認為此研究提供資訊受限, 難以呈現本品對疾病緩解型抗風濕性藥物無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎於健保署觀點的成本效益。

(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/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2017 年 10 月 11 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2017 年 10 月 11 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2017 年 10 月 11 日止查無資料。
其他醫療科技評估組織	至 2017 年 10 月 11 日止查無 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

於 2017 年 10 月 11 日以關鍵字 opinercept 或 Tunex 搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH) 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 公開網頁，並未有相關經濟評估報告。

2. PBAC (澳洲)

於 2017 年 10 月 11 日以關鍵字 opinercept 或 Tunex 搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網頁，並未有相關經濟評估報告。

3. NICE (英國)

於 2017 年 10 月 11 日以關鍵字 opinercept 或 Tunex 搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，並未有相關經濟評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 2017 年 10 月 11 日以關鍵字 opinercept 或 Tunex 搜尋蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，並未有相關經濟評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：無設限 排除條件：無設限
Intervention	Opinercept、Tunex
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、 cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 8 月 21 日，以 Opinercept 或 Tunex 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

經系統性文獻搜尋，並未發現任何與 Opinercept 或 Tunex 相關的經濟研究文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2011 至 2015 年的全民健康保險醫療統計顯示[34]，每年類風濕性關節炎^a就醫人數約為 11 至 12 萬人左右，盛行率約為 5/1000。其中，20 歲以上病人佔 98%，男女比約為 1：2.6。

在醫療財務影響上，在 2015 年門、住診（包括急診）合計醫療費用統計顯示，主診斷為類風濕性關節炎的病人，其相關醫療支出的點數約為 34 億點，其中 20 歲以上病人支出點數約為 33 億點（男性約為 6 億點，女性約 27 億點）。而根據 2011 至 2015 年統計資料顯示，類風濕性關節炎的醫療費用逐年攀升，由 2011 年約 25 億點成長至 2015 年約 34 億點。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 [15]編碼正在申請中，而依照藥理分類，本品屬「L04A—immunosuppressants」的「L04AB—tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors」類。而同屬 TNF- α 抑制劑，目前納入健保給付用於治療類風濕性關節炎的品項有 etanercept (L04AB01)、adalimumab (L04AB04)、golimumab (L04AB06) 三種。依現行健保給付規範，此三種藥品在類風濕性關節炎治療具同等地位，因此皆可作為核價參考藥品。倘若考量目前臨床上最常使用之生物製劑，則以 etanercept、adalimumab 較為常用，可作為優先考量。

(三) 財務影響

建議者預估納入健保給付後，使用本品人數約為第一年 70 人至第五年 1,000 人，年度藥費約為第一年的 2,300 萬元至第五年的 3.5 億元，扣除取代藥品後對健保的財務影響為第一年節省約 180 萬元至第五年節省約 2,600 萬元。有關建議者所分析財務影響之相關假設與估算如下：

^a 任一診斷為 ICD-9-CM：714 或 A code：A430。

1. 臨床地位：建議者認為本品(TuNEX[®])上市後將取代 etanercept、adalimumab、golimumab、abatacept、tocilizumab 和 tofacitinib 的市場。
2. 疾病人數推估：建議者依據內政部統計處公告之總人口，以及衛生福利部統計處公告之民國 104 年門、住診合計就診人數[34]中的類風濕性關節炎及其他延性多發性關節病變 (ICD9 code：714) 佔總人數之比例 (0.491%)，推估逐年之病人數。
3. 使用本品治療人數：建議者依據 96~101 年全民健保資料庫分析，參考市調公司分析類風濕性關節炎病人使用生物製劑的人數複合成長率，並預估病人數成長率將逐漸趨緩，符合治療條件的病人數約為第一年約 7,000 人至第五年約 8,500 人。建議者假設本品納入健保後的取代率，預估使用本品人數約為第一年的 70 人至第五年的 1,000 人。
4. 被取代藥品費用：建議者依據上述資料庫，推估現有治療類風濕性關節炎生物製劑未來五年的市佔率，並根據健保現行公告各生物製劑給付價格，以及仿單建議用量估算每人每年使用各生物製劑治療類風濕性關節炎的費用。建議者預估本品納入健保給付後，被取代的藥品年度藥費約為第一年 2,500 萬元至第五年 3.7 億元。各生物製劑單價用量如下所示：

生物製劑	給付單價 (元)	用量	每人年費用
etanercept	3,683 (25 mg)	一週兩次，每次 25 mg。	383,032
adalimumab	14,436 (40 mg)	兩週一次，每次 40 mg。	375,336
golimumab	31,903 (50 mg)	每月一次，每次 50 mg。	382,836
abatacept	8,561 (250 mg)	第一次輸注後第 2 和 4 週給藥，此後每 4 週給藥一次。體重 ^b 小於 60kg 則每次給藥為 500 mg。	239,708
tocilizumab	4,253 (80 mg)	每四週給藥一次，起始劑量為 4	266,274
	9,775 (200 mg) 20,657 (400 mg)	mg/kg，視臨床反應調整為 8 mg/kg。	
tofacitinib	562	每天兩次	410,260

5. 其他相關醫療費用：建議者依據文獻以及仿單資訊計算使用各生物製劑之後，造成帶有結核桿菌者的結核病發作或是血脂升高不良反應所帶來的相關花費。建議者預估因使用本品所帶來的相關醫療費用節省約為第一年的 3 萬至第五年 50 萬。
6. 財務影響：根據上述，建議者預估本品納入健保給付之後，年度藥費約為第一年 2,300 萬元至第五年 3.5 億元，扣除被取代藥品費用以及其他相關醫療費用後，對健保的財務影響約為第一年節省 180 萬元至第五年節省 2,600 萬元。

^b建議者依民國 94-97 年我國營養健康狀況調查[35]中之兩性成人體重(男性 69.0 kg, 女性 56.6 kg) 進行加權，求得病人平均體重為 58.7 kg，Orencia 和 Actemra 以此體重做劑量換算。

本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致上合理，但部分參數來源難以驗證，本報告針對相關參數討論，調整如下：

1. 在人數估算上，建議者估算的起始年度為 2016 年，然而本品倘若被同意給付，最快於 2018 年開始，因此依據成長率，人數需要上修。此外，因建議者估算人數之部分參數不明，本報告改以健保署提供 2011 年至 2015 年健保資料庫相關數據估算。資料顯示，因類風濕性關節炎（ICD-9-CM：714）使用 etanercept、adalimumab、golimumab、abatacept、tocilizumab、tofacitinib 的病人數於 2011 年約為 5,000 人，而 2015 年成長至約 9,500 人。本報告採用線性迴歸預估未來五年符合生物製劑治療條件之病人數，約為第一年（2018 年）1.3 萬人至第五年（2022 年）1.7 萬人。
2. 在被取代藥品方面，本報告重新查詢目前健保給付各生物製劑的價格[16]，以及根據健保署統計藥品使用量[36]中最常使用之品項估算被取代藥品之年度總藥價。部分藥品依據體重而有不同的用量，本報告依前述之男女比^c，以及營養調查中男女的平均體重[35]調整 abatacept 和 tocilizumab 的藥費。在取代藥品以及本品的市占率方面，雖未來實際取代率具不確定性，但檢視相關資料，建議者假設應屬合宜，故以建議者所提供之市佔率估算。
3. 在其他相關醫療成本方面，建議者雖將生物製劑相關不良反應納入分析，但未檢附相關參數來源。本報告引用一篇台灣單一醫院研究[37]，文獻指出使用 etanercept 和 adalimumab 之後，結核(tuberculosis)的發生率分別約為 2.9% 和 3.3%，與建議者所提之數據略有出入；而關於其它藥物的不良反應，opinercept 的臨床試驗也有相關數據，但建議者未將其列入財務影響分析。綜合以上，部分不良反應的數據缺乏，具有不確定性，但考量仍可能影響部分健保財務，本報告依據上述文獻加以修正數據，但對於結果影響並不大。
4. 本報告調整上述部分參數，預估本品納入健保給付之後，使用本品的人數約為第一年 130 人至第五年 2,100 人，年度藥費約為第一年 4,500 萬元至第五年 7.2 億元，扣除被取代藥品的費用以及相關醫療費用影響，預估對健保的財務影響約為第一年節省 350 萬元至第五年節省 5,600 萬元。
5. 敏感度分析：因健保署於 102 年 4 月修訂生物免疫製劑用於成人類風濕性關節炎的減量相關規定（詳見附錄一），本報告考量減量計畫所帶來的相關影響，假設減量規定可使生物製劑使用者減少 10%，則預估對於健保的財務影響約為第一年節省 315 萬元至第五年節省 5,000 萬元，但減量規定目前對於使用生物製劑的人數影響具有不確定性，可能影響更少。

^c 依據疾病負擔所述，類風濕性關節炎的男女比例約為 1：2.6。

七、經濟評估結論

1. 建議者針對本品 (TuNEX[®]) 提出國內藥物經濟研究，然而本報告認為此研究提供資訊受限，難以呈現本品對疾病緩解型抗風濕性藥物無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎於健保署觀點的成本效益。
2. 在財務影響方面，本報告認為建議者評估的財務影響分析架構大致合理，但在使用人數上可能低估。本報告引用健保資料庫數據，推估本品納入健保給付後，使用人數約為第一年 130 人至第五年 2,100 人，對健保的財務影響約為第一年節省 350 萬元至第五年節省 5,600 萬元。

參考資料

1. Diseases & Conditions: Rheumatoid Arthritis. Patient Information. American College of Rheumatology. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>. Accessed September 7, 2017.
2. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389(10086): 2328-2337.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023-2038.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1988; 31(3): 315-324.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62(9): 2569-2581.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research* 2016; 68(1): 1-25.
7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 06 March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
8. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389(10086): 2338-2348.
9. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research* 2012; 64(5): 640-647.
10. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 404-413.
11. 藥品給付規定 . 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. Accessed August 29, 2017 and October 2, 2017.
12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology.

- Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1995; 38(6): 727-735.
13. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis and rheumatism* 2007; 57(2): 193-202.
 14. 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/H0001.aspx>. Accessed September 4, 2017 and October 2, 2017.
 15. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed September 4, 2017 and October 2, 2017.
 16. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed September 4, 2017 and October 2, 2017.
 17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/>. Accessed August 25, 2017 and October 2, 2017.
 18. Health Canada. Drug Product Database online query. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>. Accessed August 25, 2017 and October 2, 2017.
 19. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Documents by Product. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed August 25, 2017 and October 2, 2017.
 20. Therapeutic Goods Administration (TGA). ARTG search. <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=&collection=tga-artg>. Accessed August 25, 2017 and October 2, 2017.
 21. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/>. Accessed August 25, 2017 and October 2, 2017.
 22. European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed August 25, 2017 and October 2, 2017.
 23. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>. Accessed August 25, 2017 and October 2, 2017.
 24. Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>. Accessed August 25, 2017.
 25. Gu N, Yi S, Kim TE, et al. Comparative Pharmacokinetics and Tolerability of Branded Etanercept (25 mg) and Its Biosimilar (25 mg): A Randomized,

- Open-Label, Single-Dose, Two-Sequence, Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. *Clinical Therapeutics* 2011; 33(12): 2029-2037.
26. Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Lea Sewell K. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs* 2016; 30(6): 525-570.
 27. 台灣藥品臨床試驗資訊網. http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/archive1.html. Accessed September 6, 2017 and October 2, 2017.
 28. Chen DY, Lai NS, Lu LY, et al. A multicenter open-label phase I/II study to assess the safety, tolerability, and efficacy of three dose levels of TuNEX in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2011; 74(12): 544-551.
 29. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed September 6, 2017 and October 2, 2017.
 30. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). <http://apps.who.int/trialsearch/>. Accessed September 6, 2017 and October 2, 2017.
 31. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *The New England journal of medicine* 1999; 340(4): 253-259.
 32. 鄭硯寧, 陳一銘, 謝祖怡, 陳怡行, 陳得源. The Risk of Serious Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Different Tumor Necrosis Factor a Inhibitors. *Formosan Journal of Rheumatology* 2013; 27(2): 67-74.
 33. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1992; 35(5): 498-502.
 34. 衛生福利部統計處. 衛生福利統計專區: 全民健康保險醫療統計 Accessed from: <http://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1918-113.html>.
 35. 衛生福利部國民健康署. 台灣營養健康狀況變遷調查: 2005-2008 國人身高、體重、身體質量指數狀況 Accessed from: <http://nahsit-form.ibms.sinica.edu.tw/node/14>.
 36. 衛生福利部中央健康保險署: 藥品使用量分析 Accessed from: https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979
 37. Lim CH, Chen HH, Chen YH, et al. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178035.

附錄

附錄一 Etanercept (如 Enbrel®)、adalimumab (如 Humira®) 及 golimumab (如 Simponi®) 之成人治療部分藥品給付規定[11]

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。
4. 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。
5. 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。

(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(附錄表一)所示,其疾病活動度積分計算方式如下:

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.7 \times \ln\text{ESR} + 0.014 \times \text{GH}$$

【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)(附錄圖一)

(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。

I. 充分治療的定義:

(i) DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一:

- 必須至少 6 個月以上,而其中至少 2 個月必須達到(附錄表二)所示標準目標劑量(standard target dose)。

- 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（附錄表二）所示標準目標劑量（standard target dose）。
- (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（附錄表二）所示治療劑量（therapeutic doses）連續 2 個月以上。

II. 療效的定義：

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

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）。
- (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

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）

6. 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。

7. 減量及暫緩續用之相關規定：

(1) 減量時機：

使用 2 年後符合以下條件之一者：

I. DAS28 總積分 ≤ 3.2 。

II. ESR ≤ 25 mm/h 且 CRP (C-reactive protein) ≤ 1 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 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。

8. 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：

(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 。

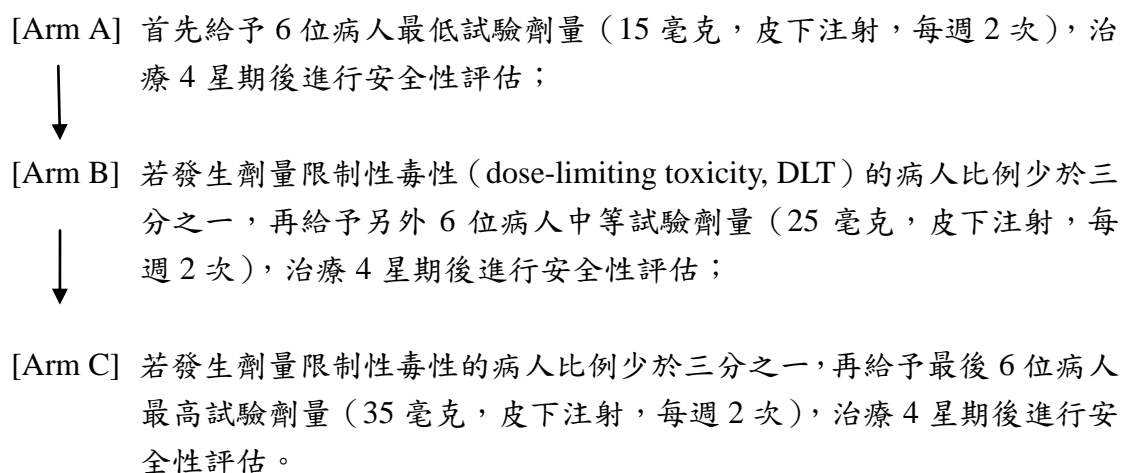
附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	2017/10/2	#1 'opinercept in Title, Abstract, Keywords '	0
		#2 'enia11 in Title, Abstract, Keywords '	0
		#3 'tunex in Title, Abstract, Keywords '	0
Pubmed	2017/10/2	#1 opinercept[All Fields]	0
		#2 enia11[All Fields]	0
		#3 tunex[All Fields]	3
		#4 tunex[All Fields] AND (randomised[All Fields] OR ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields]	0
		#5 tunex[All Fields] AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	0
Embase	2017/10/2	#1 opinercept	0
		#2 enia11	0
		#3 tunex	10
		#4 tunex AND [randomized controlled trial]/lim	1
		#5 tunex AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	1
		#6 #4 OR #5	2

附錄三 TuNEX[®]之第一期/第二期臨床試驗摘要[28]

此試驗由 Der-Yuan Chen 等人於 2011 年發表於 *Journal of the Chinese Medical Association*，為評估 3 種 TuNEX[®] 劑量（15 毫克、25 毫克或 35 毫克，皮下注射，每週 2 次）用於臺灣類風溼性關節炎病人之安全性及初步療效的第一期/第二期臨床試驗。

試驗設計為未隨機分派（non-randomized）、開放式作業（open-labeled）、次序性劑量增量（sequential dose-escalating）的臨床探索性試驗；共納入 18 位（皆為女性，平均年齡為 53.1 歲[範圍：38.4 至 63.0 歲]）歷經至少 1 種 DMARDs 治療失敗的活動性類風溼性關節炎病人，試驗進行方式說明如下：



主要研究目標為 3 種 TuNEX[®] 劑量的安全性及耐受性，次要研究目標為依據 ACR 反應標準決定 TuNEX[®] 用於類風溼性關節炎治療的最有效劑量及免疫原性（immunogenicity，意即對 TuNEX[®] 產生抗體）。

結果：

【安全性及耐受性評估】

- 1) 在此試驗中，18 位病人中有 4 位（22.2 %）報告治療後出現之不良事件（treatment-emergent adverse events, TEAEs），在 15 毫克組及 35 毫克組各有 1 位（1/6 位，16.67 %），25 毫克組則有 2 位（2/6 位，33.33 %）；嚴重程度為輕至中度，最常被報告的 TEAE 為注射部位反應（蕁麻疹、紅斑、搔癢）。
- 2) 僅有 1 件劑量限制性毒性在 TuNEX[®] 35 毫克組觀察到；該病人為 38 歲女性，接受 4 劑 TuNEX[®] 後在四肢及軀幹出現斑丘疹（maculopapular rash）並伴隨有 anti-dsDNA 抗體升高，不良事件在停藥後緩解，未發現有全身性紅斑性狼瘡（systemic lupus erythematosus）的其他臨床症狀，嚴重程度為「中度」，經研究者判斷為「高度可能與試驗藥物相關」。

- 3) TuNEX[®] 治療未造成任何嚴重不良事件，且未報告有死亡、感染或惡性腫瘤事件。

【免疫原性】

3 個劑量組的病人在 4 週治療期間及後續 2 週追蹤期內皆未發現對 TuNEX[®] 產生抗藥抗體。

【療效評估】

- 1) 在第 4 週時，TuNEX[®] 15 毫克組達到 ACR20 反應標準的病人比例 (83.3 %) 有優於 TuNEX[®] 25 毫克及 35 毫克組 (分別為 40.0 % 及 50.0 %) 的傾向，但此差異值未達統計上顯著意義。
- 2) 在 4 週的治療期間內，TuNEX[®] 25 毫克及 35 毫克組是在第 2 週時有最高的病人比例達到 ACR20 反應標準 (分別為 60 % 及 100 %)。
- 3) 在健康評估問卷－失能指數 (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) 評估方面，TuNEX[®] 15 毫克、TuNEX[®] 25 毫克及 35 毫克組的分數分別下降 35.99 %、16.85 % 及 21.86 %，顯示失能程度在 3 個劑量組皆有改善。

組別 \ 項目*	ACR20 反應率 (第 4 週) §	ACR50 反應率 (第 4 週) §	HAQ-DI 下降程度
TuNEX [®] 15 毫克 (N= 6)	83.3 %	33.3 %	35.99 %
TuNEX [®] 25 毫克 (N= 6 [†])	40.0 %	20.0 %	16.85 %
TuNEX [®] 35 毫克 (N= 6 [‡])	50.0 %	25.0 %	21.86 %

HAQ-DI= Health Assessment Questionnaire Disability Index (0 分/1 分/2 分/3 分，分數愈高代表失能程度愈高)。

*以治療意向族群 (intent-to-treat population) 進行療效分析，定義為具有基期數據並接受至少 1 次治療後評估的病人；臨床評估和實驗室檢查在開始治療前、第 1 劑治療後 72 小時及往後每週 1 次進行；對於缺失值，係利用最後觀察值推估法 (last observation carried forward, LOCF) 進行插補。

[†]有 1 位 25 毫克組的病人在接受 1 劑 TuNEX[®] 後 2 天停止治療，因胸部 X 光檢查有異常結果 (在右肺上葉有 1 個 2.5 × 2.0 cm 結節病變)。

[‡]有 2 位 35 毫克組的病人在接受 4 劑 TuNEX[®] 後停止治療，1 位因四肢出現中度斑丘疹，另 1 位則因使用錯誤劑量。

§組間差異未達統計上顯著意義。

結論：

在先前曾接受 DMARDs 治療的病人中，3 種 TuNEX[®] 劑量在 4 週的治療期間內皆可減低類風溼性關節炎的症狀及徵候且改善身體功能，並具有臨床上可接受的安全性及耐受性。

附錄四 Etanercept (Enbrel®) 之第三期臨床試驗資料[31]

此試驗由 Michael E. Weinblatt 等人於 1999 年發表於 *The New England Journal of Medicine*，為評估加入 etanercept 與 methotrexate (MTX) 合併治療是否可為已接受 MTX 長期治療卻仍具活動性類風濕性關節炎的病人提供額外臨床效益的第三期臨床試驗。

試驗設計為隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗；將病人以 2 比 1 的比例隨機分派至接受合併 etanercept, MTX 或合併 placebo, MTX 治療，給藥期間共 24 週；病人分組情形及納入條件詳見下表：

收納病人分組治療與人數		納入條件	
總收 納人 數	試驗組治療 至少接受 1 劑治 療/收納人數		
	對照組治療 至少接受 1 劑治 療/收納人數		
89 位	Etanercept (25 mg, 皮下注 射, 每週 2 次), MTX (15-25 mg/week)	59/59 位	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡 ≥ 18 歲； • 符合 ACR 制定之 1987 年 RA 分類標準； • RA 功能分級^s為 I、II 或 III； • 篩選期時處於 RA 活性期(≥ 6 個腫脹關節及 ≥ 6 個觸痛關節)； • 已接受 MTX 治療至少 6 個月，且篩選期前 4 週內的劑量穩定維持在 15-25 mg/week (曾有紀錄不耐受較高劑量者允許使用劑量低至 10 mg/week)； • ALT/AST ≤ 1.2 倍正常值上限、血中肌酸酐 ≤ 2 mg/dL、白血球 ≥ 3,500/mm³、血紅素 ≥ 8.5 g/dL (血紅素低於 10 g/dL 的病人須有至少 6 個月的穩定血紅素數值)、血小板數 ≥ 125,000/mm³； • B 型肝炎表面抗原及 C 型肝炎抗體檢測呈陰性反應
	安慰劑 (皮下注射, 每 週 2 劑), MTX (15-25 mg/week)	30/30 位	

臨床評估及實驗室檢查在篩選時、試驗第 1 天、第 8 天、第 15 天、第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週、第 20 週及第 24 週進行，而對於退出試驗的病人，並在其接受最後 1 劑試驗藥品後的第 15 天及第 30 天進行；抗 etanercept 抗體的檢測則在試驗第 1 天及試驗最終評估時（第 24 週或停用試驗藥品時）進行。

主要療效指標為第 24 週時達到 ACR20 反應標準的病人比例，其他療效指標包括第 12 週時達到 ACR20 反應標準的病人比例、第 12 及 24 週時達到 ACR50 及

^s 依據 ACR 於 1991 年修訂的類風濕性關節炎整體功能狀態 (global functional status) 分級標準，「I 級」代表可進行日常生活活動 (包括自我照護、職業及業餘活動)；「II 級」代表可進行自我照護及職業活動，但業餘活動有所限制；「III 級」代表可進行自我照護活動，但職業及業餘活動有所限制；「IV 級」代表自我照護、職業及業餘活動皆有所限制。自我照護活動包括更衣、進食、洗澡、儀容及如廁；業餘活動 (包括娛樂及/或休閒) 及職業活動 (包括工作、上學、家務) 是視病人需求且會因年齡及性別而有所不同的[33]。

ACR70 反應標準的病人比例、第 12 及 24 週時疾病活動度之個別測量項目（包括觸痛關節數、腫脹關節數、醫師整體評估、病人整體評估、病人疼痛評估、晨僵感持續時間、病人身體功能評估、ESR、CRP）評估結果；安全性指標則包括不良事件發生頻率、實驗室檢查值異常及抗體形成。

結果：

此試驗共收納 89 位病人，75 位為女性，平均年齡為 50 歲（範圍：26 至 71 歲），平均罹患類風溼性關節炎達 13 年（病人特性詳見下表）；儘管已接受 MTX 長期治療，病人在基期時的觸痛關節中位數仍為 28 個，腫脹關節中位數為 18 個。

病人特性	<u>Placebo, MTX</u>	<u>Etanercept, MTX</u>
	(30 位)	(59 位)
平均年齡 (歲)	53	48
女性 (%)	73	90
白種人 (%)	83	76
平均罹病時間 (年)	13	13
類風濕性因子陽性 (%)	90	84
曾使用的 DMARDs 平均數量 (個)	2.8	2.7
篩選時有使用 MTX 以外的 DMARDs (%)	20	8
有使用 NSAIDs* (%)	80	75
有使用類固醇* (%)	70	53
MTX 治療平均時間 (月)	35	58
MTX 治療平均劑量 (mg/week)	18	19

DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs; NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs

*若病人在試驗開始前已穩定使用 NSAIDs 及/或類固醇 (\leq prednisone 10 mg/day) 達至少 4 週，在試驗期間允許繼續使用原有劑量；若在試驗中調升劑量，則在後續的所有時間點之評估結果皆視為未達 ACR 反應標準。

在 59 位隨機分派至合併 etanercept, MTX 治療的病人中，有 57 位 (97%) 完成 24 週的試驗，有 2 位因無關於 etanercept 的不良事件而退出試驗；在 30 位隨機分派至合併 placebo, MTX 治療的病人中，有 24 位 (80%) 完成 24 週的試驗，分別有 4 位因缺乏療效、有 1 位因心肌梗塞、有 1 位因失去追蹤而退出試驗。所有病人皆有接受至少 1 劑試驗藥品而皆可納入療效及安全性評估中。

【療效評估】

- 1) 在所有依據 ACR 反應標準評估的療效指標方面，合併 etanercept, MTX 治療組的結果皆顯著優於合併 placebo, MTX 治療組（詳見下表）；其中以主要療效指標來看，第 24 週時合併 etanercept, MTX 治療組達到 ACR20 反應標準的病人比例為 71%，而合併 placebo, MTX 治療組則僅有 27% ($p < 0.001$)。
- 2) 合併 etanercept, MTX 治療的反應是快速且持續的：相較於合併 placebo, MTX

治療組，合併 etanercept, MTX 治療組自第 1 週開始即持續有顯著較高的病人比例達到 ACR20 反應標準，自第 4 週開始持續有顯著較高的病人比例達到 ACR50 反應標準，而自第 12 週開始持續有顯著較高的病人比例達到 ACR70 反應標準。

分組 \ 項目*	<u>Placebo, MTX</u> (30 位)	<u>Etanercept, MTX</u> (59 位)	p 值
ACR20 反應率【第 12 週】	33 %	66 %	0.003
【第 24 週】	27 %	71 %	< 0.001
ACR50 反應率【第 12 週】	0 %	42 %	< 0.001
【第 24 週】	3 %	39 %	< 0.001
ACR70 反應率【第 12 週】	0 %	15 %	0.03
【第 24 週】	0 %	15 %	0.03

*對於退出試驗的病人，在其退出試驗後的所有時間點之評估結果皆視為未達 ACR 反應標準，無論病人的實際臨床反應為何。

- 3) 在疾病活動度之個別測量項目方面，合併 etanercept, MTX 治療組在所有項目的評估結果皆有顯著較大程度的改善。

【安全性評估】

- 「注射部位反應」是唯一在合併 etanercept, MTX 治療組相對於合併 placebo, MTX 治療組顯著較常發生的不良事件 (42 % vs. 7 %, $p < 0.001$)，所有注射部位反應皆是輕微的 (紅斑伴隨或不伴隨癢、痛或腫)，大部分不需要治療即可消除，且皆未導致暫停使用試驗藥品。
- 「感染」為試驗中最常見的不良事件，但兩組之間的發生頻率 (63 % vs. 51 %, $p = 0.37$) 或感染類型沒有顯著差異，兩組的感染事件皆約有三分之一為上呼吸道感染 (感冒) 或鼻竇炎。
- 兩組報告的實驗室檢查值異常事件大部分是輕微的；較嚴重的異常事件包括淋巴球減少 ($< 500/\text{mm}^3$) (各組皆有 2 位)、低血鈉 (116 to 124 mmol/L) (合併 placebo, MTX 治療組有 1 位) 及貧血 (血紅素 < 6.5 g/dL) (合併 placebo, MTX 治療組有 1 位)。
- 沒有病人因 etanercept 相關的不良事件而退出試驗。
- 在 24 週治療期間內，合併 etanercept, MTX 治療組僅有 1 位病人出現抗 etanercept 抗體；該位病人仍對治療有快速且持續的反應，且未報告不良事件。

結論：

對於持續具有活動性類風濕性關節炎的病人，合併 etanercept, MTX 治療是安全、耐受良好的，且可較單獨使用 MTX 提供顯著更多的臨床效益。

附錄五 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		篇數	篩選後 文獻
Pubmed	2017.8.21	#1 Opinercept OR Tunex	3	0
		#2 (((cost effectiveness analysis) OR cost utility analysis) OR cost benefit analysis) OR cost minimization analysis	229282	
		#1 AND #2	0	
EMBASE	2017.8.21	#1 Opinercept OR Tunex	10	0
		#2 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis'	197598	
		#1 AND #2	1	
Cochrane Library	2017.8.21	Search all text: Opinercept OR Tunex	0	0

附錄表一 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[11]

	右		左	
	觸痛	腫脹	觸痛	腫脹
	TENDERNESS	SWELLING	TENDERNESS	SWELLING
肩關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
手肘關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
手腕關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 關節 V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
姆指指間關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 關節 V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
膝關節	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
觸痛關節之總數				
(左邊 + 右邊)				
腫脹關節之總數				
(左邊 + 右邊)				
紅血球沉降速率 _____ 毫米/小時				
整體健康狀態評估 _____				

MCP 關節：掌骨與指骨間的關節 (MCP: Metacarpophalangeal)

PIP 關節：近側的指骨間關節 (PIP: Proximal Interphalangeal)

整體健康狀態評估：即在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態

附錄表二 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[11]

DMARDs 名稱	標準目標劑量 Standard Target Dose	治療劑量 Therapeutic Dose
Methotrexate	15-20 毫克 / 週	7.5 毫克 / 週
Hydroxychloroquine	6.5 毫克 / 公斤 / 天	200-400 毫克 / 天
Sulphasalazine	40 毫克 / 公斤 / 天	2 公克 / 天
Intramuscular Gold	50 毫克 / 週	50 毫克 / 週
D-penicillamine	500-750 毫克 / 天	500-750 毫克 / 天
Aazathioprine	2 毫克 / 公斤 / 天	100 毫克 / 天
Cyclosporines	2.5-5.0 毫克 / 公斤 / 天	2.5 毫克 / 公斤 / 天

附錄表三 美國風濕病學會（American College of Rheumatology, ACR）制定之
1987 年類風濕性關節炎分類標準[4]

類風濕性關節炎定義標準：在下述 7 個評估項目中，符合 ≥ 4 個評估項目。

評估項目	定義
1) 晨間僵硬感* (morning stiffness)	關節或關節周圍組織的晨間僵硬感，且至少持續 1 個小時
2) 至少 3 處關節發炎**	同時有至少 3 處關節發炎(經醫師觀察有軟組織腫脹或滲液)
3) 手部關節發炎*	有至少 1 處關節發炎位於腕關節、掌骨與指骨間關節、或近側指骨間關節
4) 關節發炎具左右對稱性*	同時侵犯身體左右側的相同關節區
5) 類風濕性結節 (rheumatoid nodule)	經醫師觀察在骨頭突起處 (bony prominence)、肢體伸側 (extensor surface)、關節附近部位發現有皮下結節
6) 類風濕性因子 (rheumatoid factor, RF)	血清檢查結果顯示 RF 陽性
7) X 光檢查變化	手掌及手腕關節的 X 光檢查發現有類風濕性關節炎典型的變化，包括受侵犯的關節內或關節周圍有侵蝕 (erosion) 或明確的骨質疏鬆去鈣化 (bony decalcification) 現象

*須至少持續 6 週。

†評估的關節區包括左右側的近側指骨間關節 (proximal interphalangeal [PIP] joint)、掌骨與指骨間關節 (metacarpophalangeal [MCP] joint)、腕關節、肘關節、膝關節、踝關節及第一蹠趾關節 (metatarsophalangeal [MTP] joint)。

附錄表四 美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) 及歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 共同制定之 2010 年類風濕性關節炎分類標準[5]

一、適用條件：

- (一) 病人至少有 1 處關節[†]在臨床上確定是滑膜炎 (腫脹)
- (二) 無法以其他疾病更精確地解釋所觀察到的滑膜炎

二、類風濕性關節炎定義標準：符合前述 2 項適用條件，並在下列 4 個評估項目之得分總和 ≥ 6 分 (最高總分為 10 分)。

評估項目	得分
1) 關節侵犯 (意指關節觸痛或腫脹)	
1 個大關節*	0
2 至 10 個大關節	1
1 至 3 個小關節 [†] (有無包括大關節皆可)	2
4 至 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
2) 血清學指標[‡] (至少須有 1 項 RF 或 ACPA 檢驗結果)	
RF 陰性且 ACPA 陰性	0
RF 弱陽性或 ACPA 弱陽性	2
RF 強陽性或 ACPA 強陽性	3
3) 發炎指數 (至少須有 1 項 CRP 或 ESR 檢驗結果)	
CRP 正常且 ESR 正常	0
CRP 異常或 ESR 異常	1
4) 症狀持續時間	
< 6 週	0
≥ 6 週	1

縮寫：RF (rheumatoid factor [類風濕性因子]); ACPA (anti-citrullinated protein Antibody [抗環瓜氨酸肽抗體]); CRP (C-reactive protein [C 反應蛋白]); ESR (erythrocyte sedimentation rate [紅血球沉降速率])。

*所指「大關節」包括肩、肘、髖、膝、踝關節。

†所指「小關節」包括掌骨與指骨間關節 (metacarpophalangeal [MCP] joint)、近側指骨間關節 (proximal interphalangeal [PIP] joint)、拇指指間關節、第二至第五蹠趾關節 (metatarsophalangeal [MTP] joint) 及腕關節。

‡「陰性」指檢驗值 \leq 正常值上限; 「弱陽性 (low-positive)」指檢驗值 $>$ 正常值上限, 但 ≤ 3 倍正常值上限; 「強陽性 (high-positive)」指檢驗值 > 3 倍正常值上限。

[†] 所有關節皆可納入此評估, 但排除遠側指骨間關節 (distal interphalangeal [DIP] joint)、第一蹠趾關節 (metatarsophalangeal [MTP] joint)、第一掌腕關節 (carpometacarpal [CMC] joint), 因這些關節侵犯位置在骨性關節炎 (osteoarthritis) 中較為典型。

附錄圖一 整體健康狀態 (General Health Status) [11]

