



## 捷抑炎膜衣錠 (Xeljanz Film-Coated Tablets)

## 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	Xeljanz Film-Coated Tablets	成分	Tofacitinib
建議者	輝瑞大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	輝瑞大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	5mg / 膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人患者。本品需與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性 DMARDs 合併使用。		
建議健保給付之適應症內容	適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人患者。本品需與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性 DMARDs 合併使用。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同 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		
建議療程	5mg，每日兩次		
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：建議可以 adalimumab、etanercept 為本品之核價參考品；其他 abatacept、golimumab 和 tocilizumab 等第一線生物製劑亦可能成為核價參考品選

項。其考量請詳見內文說明。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無主要醫療科技評估組織之給付建議。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料係經文獻搜尋所得 6 篇第 3 期臨床試驗文獻 (ORAL Standard、ORAL Scan、ORAL Sync、ORAL Step、ORAL Solo 及 ORAL Start)。其中，ORAL Step、ORAL Solo 及 ORAL Start 試驗之病人特性均與廠商申請的給付限制不相符；ORAL Scan 和 ORAL Sync 試驗為 tofacitinib 與安慰劑比較的試驗；僅 ORAL Standard 試驗為 tofacitinib 與 adalimumab 皮下注射劑型分別與安慰劑比較之直接比較試驗。

■ Tofacitinib 或 Adalimumab 與安慰劑比較：ORAL Standard Study

1. 此試驗為隨機分派、雙盲、為期12個月的第3期之臨床試驗，此研究目的為探討 tofacitinib 相較於安慰劑的臨床療效。針對717名以穩定劑量接受methotrexate治療的中至重度活動性類風濕性關節炎病人，以4：4：4：1：1的比例被隨機分派至下列5種療程的其中一種：tofacitinib 5 mg每日兩次、tofacitinib 10 mg每日兩次、adalimumab 40 mg每2週皮下注射一次、安慰劑給予3或6個月再換成5 mg tofacitinib 每日兩次，以及安慰劑給予3或6個月再換成10 mg tofacitinib每日兩次。主要療效指標評估有3項，為了保持型I誤差率，3項療效指標依序評估(1)在6個月時達到美國風濕病學會量表(ACR20)分數改善20%（定義為壓痛和腫脹關節數目減少20%，且其他5項ACR要件中至少有3項獲得改善）的病人比例；(2)健康評估問卷-失能指數（HAQ-DI）分數從基期到3個月時的變化；以及(3)6個月時根據紅血球沈降速率算出的28關節數疾病活性分數（DAS28-4 [ESR]）低於2.6的病人比例。

2. 療效結果：

- 於治療 6 個月時，ACR20 反應率在 5 mg 或 10 mg tofacitinib 組（分別為 51.5% 和 52.6%）和 adalimumab 組（47.2%）均高於安慰劑組（28.3%）（所有比較的 P 值均<0.001）。
- 於第 3 個月時 HAQ-DI 分數的下降程度也是以活性治療組大於安慰劑組。
- 而 6 個月時 DAS28-4(ESR)分數低於 2.6 的病人比例則是以活性治療組高於安慰劑組（每日 2 次 tofacitinib 5mg 及 adalimumab 40mg 組之  $p < 0.05$ ；tofacitinib 10mg 組 [ $p < 0.001$ ]）。

3. 安全性：

- Tofacitinib組內不良事件的發生率高於安慰劑組，而且10 mg tofacitinib組內有2名病人發生肺結核。使用tofacitinib時，低密度和高密度脂蛋白膽固醇濃度都會上升，而嗜中性球數目則會下降。
- 另，美國FDA認為 tofacitinib 可能會有發生嚴重和伺機性感染、結核病、癌症、膽固醇檢驗項目上升以及血球數目下降的風險，因此，要求廠商必須擬訂藥品風險評估暨管控計畫（Risk evaluation and mitigation strategy，REMS）。

- 四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。
- 五、 成本效益：廠商針對本案遞送一份國內藥物經濟學研究，分析結果為：相較於 adalimumab+MTX，病人使用 tofacitinib+MTX 可增加 0.43 個 QALY，亦增加醫療花費共新台幣 123,625 元。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計大致合宜，然而仍存有疑義，本報告應用於我國決策過程有其不確定性。
- 六、 財務衝擊：廠商預估本品納入健保五年內，約有 200~2000 位病人使用本品，年度藥費約為 1.08 億~9.37 億元，財務衝擊約為 1300 萬~1.36 億元。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（是否考慮取代第二線生物製劑、本品為口服劑型等）以及生物製劑市場動態等因素影響。查驗中心推估本品若納入健保，年度藥費和財務衝擊應皆高於廠商預估，但因實際臨床使用的情形不確定性較高，難以估算此部份可能額外帶來的預算衝擊多寡。

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	Xeljanz Film-Coated Tablets	Humira 40 mg solution for injection, pre-filled syringe	Enbrel
主成分/含量	Tofacitinib	Adalimumab 50mg/mL, 800mcl	Etanercept 25mg/50mg
劑型/包裝	5mg/膜衣錠	針筒裝注射劑	注射劑
WHO/ATC 碼	L04AA29	L04AB04	L04AB01
主管機關許可適應症 <sup>a</sup>	適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人患者。本品需與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性 DMARDs 合併使用。	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。	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。
健保給付條件	擬訂中	第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators	第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators
健保給付價	擬訂中	15,433 元/ syringe	25 mg: 3,979 元 50 mg: 7,371 元

<sup>a</sup>有關參考品之主管機關許可適應症內容僅摘要與成人類風濕性關節炎相關之許可適應症

仿單建議劑量與用法	口服 5mg，每日兩次	每隔一週一次，每次以皮下注射的方式投予 40 毫克或每週一次，每次以皮下注射的方式投予 40 毫克 (not receiving concomitant methotrexate)	使用預充注射筆注射。每次 25 毫克，每週二次。亦可以每週給予一次 50 毫克的方式治療。
療程	略	略	略
每療程花費	擬訂中	401,258~802,516 元/year	383,292~413,816 元/year
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：			
<p>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。</p> <p>† Oral Standard試驗雖納入adalimumab作為除安慰劑外之活性對照品，但並非針對本品與adalimumab之間的療效直接比較而設計之直接比較 (head-to-head comparison) 隨機臨床對照試驗。</p>			

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)	至民國 103 年 4 月 24 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 103 年 4 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 103 年 4 月 24 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。

## 【捷抑炎膜衣錠】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 103 年 5 月 23 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) 為一慢性、全身進展性的自體免疫疾病 (generally progressive autoimmune disease)，可能會造成骨骼關節系統功能障礙 (functional disability) 及顯著的疼痛和關節破壞 [1]，而且也會侵犯關節以外的器官(例如：肝、心、肺等)，引起嚴重併發症 [2, 3]。類風濕性關節炎盛行率在不同的種族，有不同的盛行率，例如北美白人的盛行率約在 0.3~1.5% [4]，在臺灣，類風濕性關節炎盛行率約為 0.93% [5-7]，男女罹病率比約為 1:3 [7]，在各個年齡層都可能發生 [7]。

類風濕性關節炎典型的臨床表現是一種慢性的、對稱發作的多發性關節炎，通常都侵犯5個關節以上。侵犯的部位常有對稱性，而且會有「晨僵現象」(morning stiffness) — 即早上起床後會特別僵硬不適，而且持續1小時以上。由於類風濕性關節炎是屬於全身性的發炎症，所以大部分的患者會有全身倦怠感、體重減輕、食慾不振、貧血等症狀；有些病人則是以關節以外的表徵作為主要的症狀或是疾病進展中產生的併發症 [8]。

造成關節炎的病因很多，而類風濕性關節炎只是其中一種，早期診斷、早期

治療，可以預防不可逆的關節破壞，是治療此一疾病的第一要務。唯有正確的診斷才能有正確的治療。美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) 曾於1987年集合專家重新擬定一套簡單而準確的診斷標準 [9, 10]：

1. 是否有關節或關節周圍組織的晨僵感，而且這種僵硬不適的感覺超過1小時以上。
2. 是否有3個以上的關節發炎有腫痛的現象，且經由醫師的觀察而認定。
3. 是否具有手部的關節炎（包括腕關節、掌指關節及近側指間關節）。
4. 發炎的關節是否具有左右對稱性。
5. 是否在身體的特定部位發現皮下結節（類風濕性結節）。
6. 血液檢查是否有類風濕性因子。
7. 手部及手腕部位的X光檢查是否有骨頭的邊緣性侵蝕或是關節周圍有明顯的骨質疏鬆現象。

據此標準，如果一個病人符合上述7點中的至少4點，且存在6個星期以上，就可被診斷患有類風濕性關節炎。而疾病嚴重度之評估則經由常用的評估工具如 ACR Responses (ACR 20, ACR 50, ACR 70) [11] 及類風濕關節炎病人28處關節疾病活動度評量 (Disease Activity Score 28, DAS 28) 進行[12]。而於2010年美國風濕病學會及歐洲風濕病學會共同提出一個新版的類風濕性關節炎診斷標準 [13]，更新1987年舊版診斷準則，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 [13]，此分類準則包含4項指標，總分最高為10分，若病人總分達到6分或以上，可確診為類風濕關節炎[13]。

一旦確定診斷後就要積極治療，治療的目的首在減輕關節疼痛、降低發炎反應和預防關節破壞及內臟侵犯。目前類風濕性關節炎的藥品治療，主要有以下四類 [7, 14]：

第一類藥品：非類固醇抗發炎藥 (non-steroid anti-inflammation drugs; NSAIDs)，有消炎、止痛及退熱作用。

第二類用藥：疾病修飾抗風濕病藥品 (disease-modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs)，分為非生物製劑（或稱傳統型）及生物製劑。非生物製劑包括 methotrexate、gold、hydroxychloroquine、sulfasalazine、D-penicillamine 及 leflunomide 等。生物製劑包括 etanercept、adalimumab、rituximab 及 abatacept 等（如表三）[15]。因為治療類風濕性關節炎若單使用第一類的抗發炎藥雖然可以改善症狀，但仍不能阻止疾病對關節的破壞；唯有加上此類免疫調整劑才能有效改善病程及阻止疾病惡化 [7]。

第三類用藥：皮質類固醇 (steroids)。

第四類藥品：是所謂免疫抑制劑 (immunosuppressive drugs) 或稱為細胞毒性藥品 (cytotoxic drugs)，常用的有 cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine 等。



通常這一類藥品僅保留於頑強性關節炎或出現全身性併發症時才考慮使用。

根據美國風濕病學會的建議，在確立診斷及評估預後之後，應盡快於3個月內開始DMARD治療。Methotrexate已成為DMARD主要藥品，不過其他DMARDs也可使用，或與methotrexate併用，治療目標是達到並維持疾病緩解 (remission) [16]。

表三 治療類風濕性關節炎的生物製劑 [15]

1. B 細胞 anti-CD20 受體拮抗劑 (B-cell depleting agents)
Rituximab
2. IL-1 receptor antagonist
Anakinra
3. T-cell costimulatory blocker
Abatacept
4. 抗腫瘤壞死因子製劑 (Tumor necrosis factor-alpha antagonist)
Infliximab
Etanercept
Adalimumab
Certolizumab
Golimumab
5. IL-6 受體拮抗劑 (IL-6 receptor antagonist)
Tocilizumab
6. Janus 激酶 (JAK) 抑制劑
Tofacitinib

風濕性關節炎為一種漸進之自體免疫疾病，常伴隨關節發炎、腫脹及破壞等症狀。T 細胞及 B 細胞常扮演加速 proinflammatory cytokine (例如: tumor necrosis factor (TNF) 釋放之角色 [17]。Tofacitinib 是一種口服 Janus (JAK) 抑制劑，於 2012 年 11 月獲美國 FDA 核可上市 [18]。JAKs 為細胞內酵素，此酵素會將細胞激素或生長因子與接受體在細胞膜上發生交互作用所產生的訊息傳送出去，從而影響造血細胞運轉與免疫細胞功能 [17]。Tofacitinib 可從 JAKs 的抑制來調節此傳遞路徑，並阻止訊息傳導與轉錄活化因子 (signal transducers and activators of transcription, STATs) 磷酸化 (phosphorylation) 與活化 [17]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本評估藥品是屬 Janus (JAK) 抑制劑，在行政院衛生福利部食品藥物管理署網頁查詢本藥品 tofacitinib 之相關藥物許可證資料為「適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人患者。本品需與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性 DMARDs 合併使用。」[19]。
2. Tofacitinib 之 ATC code 為 L04AA29 [20]，屬於 antineoplastic and immunomodulating agents/immunosuppressants/ immunosuppressants/selective immunosuppressants 類別，ATC 分類同屬 L04AA 者，有 leflunomide (L04AA13) 以及 abatacept (L04AA24)，leflunomide核可適應症為「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癬性關節炎」， abatacept核可適應症為「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」；並為健保收載項目 [19, 21]。
3. 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」在《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁搜尋適應症欄位，並限制為未註銷藥品，其中包含1筆 tofacitinib、2筆 adalimumab、5筆 etanercept、1筆 golimumab、3筆 rituximab、1筆 tocilizumab、2筆 abatacept、以及 glucocorticoids 與 NSAIDs 等 [19] (表四)。
4. 健保已給付可用於治療成人之類風濕性關節炎的生物製劑有6種，包括 etanercept (L04AB01) 及 adalimumab (L04AB04)、golimumab (L04AB06)、abatacept (L04AA24)、tocilizumab (L04AC07) 及 rituximab 注射劑 (L01XC02) [21]，有關全民健康保險藥品給付規定如第8章 免疫製劑 Immunologic agents，8.2. 免疫調節劑(如附錄) [21]。
5. 本申請藥品 tofacitinib 之臨床試驗，除安慰劑組外還納入 adalimumab 為另一活性治療組，但依其試驗設計並未進行兩者互相比較之統計檢驗。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品 [19-21]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症摘要 <sup>a</sup>	劑型	單位含量	健保現行給付條件 <sup>b</sup>
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 藥品有不適當反應的成人病人，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 藥品併用。ZZ	針筒裝皮下注射劑	40 mg/syringe (0.8mL 注射針筒)	依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2.免疫調節劑條說明成人治療部分
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	凍晶注射劑 注射劑	25 mg/vial; 25 mg/syringe (0.5 mL 預	依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2.免疫調節劑條

<sup>a</sup> 僅摘要與類風濕性關節炎相關之許可適應症內容<sup>b</sup> 詳細健保現行給付條件摘於附錄

	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。		充式注射針筒)	說明成人治療部分
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。	注射劑	100 mg/mL/0.5mL 注射針筒自動注射器	依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2.免疫調節劑條說明成人治療部分
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	
L04AA24 Abatacept	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。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。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。	凍晶注射劑	262.5 mg/vial	
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	注射劑	20 mg/mL (4mL/vial、10mL/via、20 mL/via)	
L01XC02 Rituximab	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。	注射劑	10 mg/mL (10 mL/vial、50 mL/vial)	
L04AA13 Leflunomide	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 diseasemodifying antirheumaticdrug)。治療具活動性的成人乾癬性關節炎。	錠劑； 膜衣錠	錠劑 10 mg/tablet 20 mg/tablet 膜衣錠 10 mg/tablet 20 mg/tablet 100 mg/tablet	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。

### 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 2014 年 04 月 23 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 04 月 23 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 04 月 23 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 2014 年 04 月 23 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 04 月 23 日止查無相關療效評估報告。

#### (二)PBAC (澳洲)

至 2014 年 04 月 23 日止查無相關療效評估報告。

#### (三)NICE (英國)

至 2014 年 04 月 23 日止查無相關療效評估報告。

2013 年 8 月 1 日，NICE 表示 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 重新評估 tofacitinib 後，拒絕許可 tofacitinib 上市。因此，NICE 中止 tofacitinib 的評估 [22]。

歐盟 CHMP 在 2013 年 7 月重新評估 tofacitinib 後，拒絕 tofacitinib 許可上市的主要原因為該藥品安全性的不確定性考量 [23]。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 04 月 23 日止查無相關療效評估報告。

##### 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：

<b>Population</b>	納入條件：中至重度活動性類風濕性關節炎
<b>Intervention</b>	口服 tofacitinib
<b>Comparator</b>	無設限
<b>Outcome</b>	ACR response rate、Disease Activity Score、醫師整體評估量表 (Physician global assessment of disease)、patient global assessment of disease、patient assessment of pain、C reactive protein or erythrocyte sedimentation rate、健康評估問卷 (the Health Assessment Questionnaire, HAQ score) 等
<b>Study design</b>	隨機分派臨床試驗、系統性文獻回顧文獻

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 4 月 24 日，以 (tofacitinib and rheumatoid arthritis and randomized)<sup>c</sup> 做為關鍵字進行搜尋。

###### (2) 搜尋結果

##### 1. 本評估藥品廠商所申請的健保適應症範圍「適用於治療患有中至重度活動性

<sup>c</sup> ("tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[All Fields]) AND ("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 ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

- 類風濕性關節炎且對 methotrexate 無法產生適當治療反應或無法耐受 methotrexate 之成人患者。本品需與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥品(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性 DMARDs 合併使用」。
- 針對「類風濕性關節炎」部分搜尋，共有 10 項試驗（包括 4 個第 2 期臨床試驗及 6 個第 3 期臨床試驗 [ORAL Scan [24]、ORAL Sync [18]、ORAL Standard [25]、ORAL Step [26]、ORAL Solo [27]及 ORAL Start [28] ]），重點摘要於表五至表七。
  - 其中，ORAL Start [28] 為針對 tofacitinib 用於未接受過 methotrexate 治療之活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性試驗；ORAL Step [26] 為針對過去曾接受過一種或多種腫瘤壞死因子抑制劑治療之活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性試驗及 ORAL Solo [27]為針對單獨使用 tofacitinib 用於對 1 或多種非生物性或生物性 DMARD 反應不足的成年病人，這 3 個試驗的病人特性都與上述廠商申請的給付限制不相符。因此，此份評估報告主要著重在主要相關之第 3 期臨床試驗包括 ORAL Standard [25]、ORAL Scan [24]、ORAL Sync [18] 等之整理，ORAL Standard [25]及 ORAL Sync [18] 試驗之主要療效指標有 3 個；ORAL Scan [24] 之主要療效指標則有 4 個，各試驗之主要療效指標監測時間點整理於表五，試驗內容重點摘要如後。

表五 主要臨床試驗之療效指標整理

第 3 期臨床試驗	試驗組治療	主要族群	主要療效指標	
	對照組治療			
ORAL Scan [24]	Tb 5 mg bid + MTX	MTX-IR	I. ACR20 II. Structure preservation III. HAQ-DI (at month 3) IV. DAS28-4 [ESR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Measure ACR20 at month 6</li> <li>● Structure preservation at month 6</li> <li>● DAS28-4 [ESR] at month 6</li> </ul>
	Tb 10 mg bid + MTX			
	安慰劑組+MTX			
ORAL Sync [18]	Tb 5 mg bid + MTX	DMARDs-IR	I. ACR20 II. HAQ-DI (at month 3) III. DAS28-4 [ESR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Measure ACR20 at month 6</li> <li>● DAS28-4 [ESR] at month 6</li> </ul>
	Tb 10 mg bid + MTX			
	安慰劑組+MTX			
ORAL Standard [25]	Tb 5 mg bid + MTX	MTX-IR	I. ACR20 II. HAQ-DI (at month 3) III. DAS28-4 [ESR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Measure ACR20 at month 6</li> <li>● DAS28-4 [ESR] at month 6</li> </ul>
	Tb 10 mg bid + MTX			
	Adalimumab 40 mg qow + MTX			
	安慰劑組+ MTX			

ORAL Step [26]	Tb 5 mg bid + MTX	TNFi-IR	I. ACR20 II. HAQ-DI III. (at month 3) IV. DAS28-4 [ESR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Measure ACR20 at month 3</li> <li>● DAS28-4 [ESR] at month 3</li> </ul>
	Tb 10 mg bid + MTX			
	安慰劑組+ MTX			
ORAL Solo [27]	Tb 5 mg bid	DMARDs-IR	I. ACR20 II. HAQ-DI (at month 3) III. DAS28-4 [ESR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Measure ACR20 at month 3</li> <li>● DAS28-4 [ESR] at month 3</li> </ul>
	Tb 10 mg bid			
	安慰劑組			
Tb, Tofacitinib; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IR, inadequate responder; MTX, methotrexate; NA, not available; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.				

## 1. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis (ORAL Standard Study) [25]

ORAL Standard (Oral Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials Standard) 試驗是 1 項於 2009 年 1 月 30 日至 2011 年 2 月 10 日之間、於全球 115 處試驗中心進行的隨機分派、雙盲、第 3 期之臨床試驗<sup>d</sup>，此研究目的為探討 tofacitinib 相較於安慰劑的臨床療效。所有正接受 methotrexate 基本治療的中至重度活動性類風濕性關節炎病人，乃經由互動式語音回應系統以 4:4:4:1:1 的比例被隨機分派至下列 5 種療程的其中一種：tofacitinib 5 mg 每日兩次、tofacitinib 10 mg 每日兩次、adalimumab 40 mg 每 2 週皮下注射一次、安慰劑給予 3 或 6 個月再換成 5 mg tofacitinib 每日兩次，以及安慰劑給予 3 或 6 個月再換成 10 mg tofacitinib 每日兩次。安慰劑組內病人有腫脹和壓痛症狀的關節數目如果在 3 個月後未減少 20% (視為無療效反應)，將被隨機分派至 5 mg 或 10 mg tofacitinib 療法。6 個月後，所有被分派至安慰劑組的病人都會以盲性方式改成接受 5 mg 或 10 mg tofacitinib 的治療。被隨機分派至 tofacitinib 或 adalimumab 組的病人如果對治療無反應，仍會繼續在試驗期間接受相同的療程。

主要療效指標評估有 3 個<sup>e</sup>，依序評估：

- I. 達到美國風濕病學會量表 (ACR20) 分數在 6 個月時改善 20% (定義為壓痛和腫脹關節數目減少 20%，且其他 5 項 ACR 要件中至少有 3 項獲得改善) 的病人比例；
- II. 健康評估問卷-失能指數 (Health Assessment Questionnaire-Disability Index，

<sup>d</sup>所有病人都會以每 2 週一次的頻率自行注射 adalimumab 或安慰劑，並且以每天兩次的頻率服用安慰劑或 tofacitinib。

<sup>e</sup>為了保持型 I 誤差率 (type I error rate)，3 項主要療效評估指標乃按照下列順序接受評估：產生 ACR 20 反應的病人比例、HAQ-DI 分數相較於基期的平均變化，以及 DAS28-4(ESR)分數低於 2.6 的病人比例。決定統計上的顯著性時，即保持了主要評估指標的型 I 誤差率；次要評估指標方面則未保持型 I 誤差率。P 值≤0.05 即視為統計上顯著。

HAQ-DI) 分數從基期到 3 個月時的變化 (分數範圍為 0 到 3, 分數越高代表失能程度越高);

- III. 以及 6 個月時根據紅血球沈降速率算出的 28 關節數疾病活性分數(DAS28-4 [ESR]) 低於 2.6 的病人比例 (分數範圍為 0 到 9.4, 分數越高代表疾病活性越高)。

**次要療效評估指標包括：**

在後列項目上，分別以兩種劑量的 tofacitinib (5 mg 和 10 mg) 在一段時間內與安慰劑進行比較的結果：滿足 ACR 20、ACR 50 和 ACR 70 反應 (分別代表壓痛和腫脹關節數相較於基期至少減少 20%、50%和 70%，且其他 5 項 ACR 要件中至少有 3 項獲得改善) 條件的病人比例，以及 HAQ-DI 分數和 DAS28-4 (ESR) 相較於基期的變化。

**結果 [25]**

在這項為期 12 個月的第 3 期試驗中，717 名以穩定劑量接受 MTX 治療的病人：

- I. 於治療 6 個月時，ACR20 反應率在 5 mg 或 10 mg tofacitinib 組(分別為 51.5% 和 52.6%) 和 adalimumab 組 (47.2%) 均高於安慰劑組 (28.3%) (所有比較的 P 值均 $<0.001$ )<sup>f</sup>。
- II. 於第 3 個月時 HAQ-DI 分數的下降程度也是以活性治療組大於安慰劑組。
- III. 而 6 個月時 DAS28-4(ESR)分數低於 2.6 的病人比例則是以活性治療組高於安慰劑組 (每日 2 次 tofacitinib 5mg 及 adalimumab 40mg 組之  $p<0.05$ ; tofacitinib 10mg 組[ $p<0.001$ ])。
- IV. 安全性：Tofacitinib 組內不良事件的發生率高於安慰劑組，而且 10 mg tofacitinib 組內有 2 名病人發生肺結核。使用 tofacitinib 時，低密度和高密度脂蛋白膽固醇濃度都會上升，而嗜中性球數目則會下降。

**2. The Oral Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials Scan (ORAL Scan, Study A3921044) [24]**

ORAL Scan 試驗設計為隨機分派、安慰劑對照試驗，試驗時間為期 2 年。此研究共收納 797 名臨床上確診為中至重度類風濕性關節炎，且對 methotrexate 反應不足的成年病人。病人被隨機分派至 tofacitinib 5 mg 每日兩次、tofacitinib 10 mg 每日兩次，或安慰劑組。第 12 週時，對安慰劑療法無反應者 (腫脹和疼痛關節數目相較於基期的減少幅度不到 20%) 會以盲性方式改成接受第二種預設的治療，即：tofacitinib 5 或 10 mg 每日兩次。第 24 週時，安慰劑治療組內所有病人都會以盲性方式改成接受第二種預設療法。病人必須在整個試驗期間，繼續接受穩定的

<sup>f</sup> 文獻中 conclusion: In patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate, tofacitinib was significantly superior to placebo and was numerically similar to adalimumab in efficacy.



methotrexate基本治療。

## 結果

### 主要療效指標

- 治療6個月後的ACR20反應率，在tofacitinib 5 mg、tofacitinib 10 mg和安慰劑治療組內分別為51.5%、61.8%和25.3%(兩項比較的P值均小於0.001)。
- 治療6個月後mTSS(modified total sharp score)分數相較於基期的平均變化，在tofacitinib 5 mg治療組內為-0.34(P=0.0792)，而在tofacitinib 10 mg治療組內為-0.4(P=0.0376)。

### 3. Tofacitinib vs Placebo With Nonbiologic DMARD Background Therapy (ORAL Sync, Study A3921046)[18]

ORAL Sync試驗設計為隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組、多國多中心試驗，試驗時間為期1年。共收納792名臨床上確診為中至重度類風濕性關節炎，且對1或多種非生物性或生物性DMARD反應不足的成年病人。病人以4:4:1:1的比例接受隨機分派，於總共12個月的治療期間分別接受tofacitinib 5 mg每日兩次、tofacitinib 10 mg每日兩次、安慰劑爾後晉級至5 mg每日兩次，或安慰劑爾後晉級至10 mg每日兩次的治療。病人可於整個試驗期間，繼續接受穩定的非生物性DMARD基本治療(包含methotrexate，但不包含azathioprine和cyclosporine)。治療3個月後，經判定對安慰劑療法無反應者(腫脹和疼痛關節數目相較於基期的減少幅度不到20%)將改成(治療晉級)接受tofacitinib 5或10 mg每日兩次的治療。

## 結果

### 主要療效指標

- 治療6個月後的ACR20反應率，在tofacitinib 5 mg、tofacitinib 10 mg和安慰劑治療組內分別為52.7%、58.3%和31.2%(兩項比較的P值均<0.001)。

### 4. The Oral Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials Step (ORAL Step) [18, 26]

ORAL Step試驗為針對中至重度類風濕性關節炎，且接受腫瘤壞死因子抑制劑(TNF inhibitor, TNFi)時未產生充分療效反應的病人。此試驗為在13個國家(包括北美、歐洲和拉丁美洲國家)的82處試驗中心，進行了一項為期6個月的雙盲、平行分組、第3期試驗。共收納399名年齡≥18歲、罹患中至重度類風濕性關節炎，且接受腫瘤壞死因子抑制劑(TNFi)時未產生充分療效反應的病人，以2:2:1:1的比例被隨機分派至由後列藥品組成的每日兩次療法: tofacitinib 5 mg(人數=133); tofacitinib 10 mg(人數=134)或安慰劑(人數=132)(各組均併用methotrexate)。治療滿3個月時，接受安慰劑治療的病人會改成接受tofacitinib 5 mg每日兩次(人數=66)或10 mg每日兩次(人數=66)的治療。

主要評估指標包括美國風濕病學會（ACR）20 反應率、健康評估問卷-失能指數（Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI）自基期以來的平均變化，以及疾病活性分數（disease activity score, DAS）28-4（ESR）低於 2.6（簡稱為 DAS28<2.6）的比例（時間點均指滿 3 個月時）。

主要分析係以全受試者分析（full analysis set）進行，包括所有曾接受隨機分派、至少曾使用一劑試驗藥品，且至少曾接受一次基期後評估的病人。

## 結果

### 主要療效指標：

- 治療 3 個月時，ACR20 反應率在 tofacitinib 5 mg 每日兩次組內為 41.7%（132 人中有 55 人〔相較於安慰劑的 95% 信賴區間為 6.06 to 28.41〕； $p=0.0024$ ），在 tofacitinib 10 mg 每日兩次組內為 48.1%（133 人中有 64 人；〔12.45 to 34.92〕； $p<0.0001$ ），而在安慰劑組內為 24.4%（131 人中有 32 人）。

### 次要療效指標：

- HAQ-DI 分數自基期以來的改善量在 5 mg 每日兩次組內為 -0.43（〔-0.36 到 -0.15〕； $p<0.0001$ ），在 tofacitinib 10 mg 每日兩次組內為 -0.46（〔-0.38 到 -0.17〕； $p<0.0001$ ），而在安慰劑組內為 -0.18；DAS28<2.6 的比例在 tofacitinib 5 mg 每日兩次組內為 6.7%（119 人中有 8 人；〔0-10.10〕； $p=0.0496$ ），在 tofacitinib 10 mg 每日兩次組內為 8.8%（125 人中有 11 人；〔1.66-12.60〕； $p=0.0105$ ），而在安慰劑組內為 1.7%（120 人中有 2 人）。
- ACR50、ACR70、身體功能（HAQ-DI）、病人對疾病活性的整體評估、健康相關生活品質、疲累和睡眠狀況，在治療 3 個月和 6 個月後相較於安慰劑獲得改善（ $P<0.05$ ）。
- 安全性係與第 2 期和第 3 期試驗的結果一致。在 0 個月到 3 個月期間，tofacitinib 組內最常見的不良事件為腹瀉（267 人中有 13 人，4.9%）、鼻咽炎（267 人中有 11 人，4.1%）、頭痛（267 人中有 11 人，4.1%）以及泌尿道感染（267 人中有 8 人，3.0%），而安慰劑組內則為噁心（132 人中有 9 人，6.8%）。

## 5. 藥品的安全性 [17, 18]

美國 FDA 認為 tofacitinib 可能會有發生嚴重和伺機性感染、結核病、癌症、膽固醇檢驗項目上升以及血球數目下降的風險，因此，要求廠商必須擬訂藥品風險評估暨管控計畫（Risk evaluation and mitigation strategy, REMS）[17, 18]。經美國 FDA 核准之 REMS 包含供病人使用的用藥指引、供醫護人員和藥師使用的溝通計劃，以及針對病人、醫師和處方人員對 tofacitinib 療法重大風險之知識與瞭解的定期評估結果 [17, 18]。且廠商必須完成 2 項上市後研究，以判定多次給藥之 tofacitinib 在診斷為幼年特發性關節炎（juvenile idiopathic arthritis）的兒童患者中的藥品動力學特性；並進行一項隨機退出、雙盲、安慰劑對照試驗，以評

估 tofacitinib 在診斷為多關節病程 (polyarticular-course) 幼年特發性關節炎的兒童患者中的安全性與療效 [17, 18]。

此外，美國 FDA 要求廠商必須完成 1 項對照臨床試驗，以評估 tofacitinib 在類風濕性關節炎患者中的長期安全性。此試驗預期將納入 1 種活性對照藥品，並收納充足人數及執行充分的時間，以便對心血管事件、伺機性和嚴重感染以及癌症的發生風險作有效的評估 [17, 18]。

## 6. 系統性文獻回顧與統合分析相關文獻

Gaujoux-Vial 等人於 2014 年發表之系統性文獻回顧，主要比較傳統合成性疾病修飾型抗風濕藥品 (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARD)、糖皮質素 (glucocorticoids) 及 tofacitinib 之療效比較 [29]。

### 結果

- I. 針對糖皮質素 (glucocorticoids) 方面，相關研究指出，首次治療類風濕性關節炎時若以低劑量 prednisone 併用 methotrexate，在 1 年與 2 年時的臨床和構造型預後會優於單用 methotrexate 的療法 [29]。
- II. 而在傳統合成性疾病修飾型抗風濕藥品 (csDMARD) 方面，於 498 項試驗中，只有 2 項新試驗是對 methotrexate 單藥療法和 methotrexate 合併另一種 csDMARD 之併用療法進行比較的隨機對照試驗 (糖皮質素的使用方式無差異)。作者利用嚴格控制 (tight control) 的原則可以發現，立即性給予 3 藥合併療法的臨床預後並未優於「升階」(step-up) 療法。
- III. 在 tofacitinib 方面，針對 10 項試驗 (其中有 4 個第 2 期臨床試驗及 6 個第 3 期臨床試驗) 進行的統合分析顯示 tofacitinib 在徵象、症狀和失能狀況上療效較佳，而在構造型傷害上 (structural damage) 療效也優於安慰劑對照療法 (odds ratio [95% 信賴區間] 方面，美國風濕病學會 20% [ACR20] 反應為 2.44 [1.97 到 3.02]) 或優於 methotrexate 療法 (ACR20 反應：2.38 [1.66 到 3.43]) [29]。
- IV. 該統合分析顯示，tofacitinib (5 mg twice daily) 在 12、24 和 52 週時藥品對徵象和症狀及身體功能的影響上，均優於各自的對照組。例如，對於 24 週時的 ACR20 反應而言，相較於安慰劑的統合後 odds ratio (95% 信賴區間) 為 2.44 (1.97 到 3.02) [29]。
- V. 影像學惡化狀況 (radiographic progression) 曾在 ORAL Start 及 ORAL Scan 2 項試驗中接受評估。
  - 在 ORAL Start 試驗中 (罹患早期類風濕性關節炎、未曾使用 methotrexate)，6 個月時 Sharp-van der Heijde (SHS) 總分的平均變化在 tofacitinib 5 mg 每日兩次組內為 0.18，在 methotrexate 單藥療法組內為 0.84 ( $p < 0.05$ )；而「非惡化者」(SHS 總分相較於基期的上升量  $\leq 0.5$  單位) 的比例則分別為 83.5% 和 70.5% [28]。
  - 在 ORAL Scan 試驗中 (類風濕性關節炎已罹患一段時間、接受

methotrexate治療時未產生充分療效反應)，SHS總分的平均變化在24週時為0.12比上0.47 ( $p=0.079$ )，52週時為0.3比上1.0 ( $p=0.0558$ )；而「非惡化者」的比例在52週時為86%比上74.1% ( $p\leq 0.05$ ) [24]。

#### VI. 合併tofacitinib + methotrexate與adalimumab + methotrexate之相對療效比較 [29]

- 在 van Vollenhoven et al. [25] 等人的研究 (ORAL Standard) 結果指出，於6個月時 (at week 24)，ACR20 反應率都是以 5 mg 或 10 mg tofacitinib 組 (分別為 51.5% 和 52.6%) 和 adalimumab 組 (47.2%) 高於安慰劑組 (28.3%) (所有與安慰劑組比較的 P 值均 $<0.001$ )。
- 在 Fleischmann et al. [30] 等人的研究 (phase IIb study)，針對對1或多種非生物性或生物性DMARD反應不佳的成年病人，在主要療效指標達到美國風濕病學會量表 (ACR20) 分數在12週時改善20%結果指出，相較於安慰劑組，各治療組之ACR20之反應率分別為，
  - ◎ Tofacitinib組1 mg：31.5% ( $P=0.256$ )
  - ◎ Tofacitinib組3 mg：39.2% ( $P=< 0.05$ )
  - ◎ Tofacitinib組5 mg：59.2% ( $P=<0.0001$ )
  - ◎ Tofacitinib組10 mg：70.5% ( $P=<0.0001$ )
  - ◎ Tofacitinib組15 mg：71.9% ( $P=<0.0001$ )
  - ◎ Adalimumab：35.9% ( $p=0.105$ )
  - ◎ 安慰劑組：22.0%

相較於安慰劑組，在主要療效指標 ACR20 之反應率部分，tofacitinib 組之劑量大於等於 3 mg 以上之 ACR20 之反應率皆顯著優於安慰劑組。而 adalimumab 組與安慰劑組，在主要療效指標 ACR20 之反應率部分，則無達到統計顯著上的差異 [30]。

#### VII. 結論

- 在此份統合分析指出，對於初期類風濕性關節炎(而言，在既有的 csDMARD 療法中加入低劑量糖皮質素可帶來助益。而在嚴格控制的條件下，多種 csDMARD 藥品的併用療法並未優於 MTX 單藥療法 [29]。
- 在 van Vollenhoven et al. [25] 等人的研究指出，於6個月時，在主要療效指標達到美國風濕病學會量表 (ACR20) 之反應率部分，ACR20 反應率在 5 mg 或 10 mg tofacitinib 組 (分別為 51.5% 和 52.6%) 和 adalimumab 組 (47.2%) 均高於安慰劑組 (28.3%) (所有比較的 P 值均 $<0.001$ )。

表六 臨床試驗之設計與病人資訊比較 [29, 31]

作者 年代	試驗 設計	收納病人分組治療與人數			病人條件			
		收納 病人 總數	試驗組治療	實際治療 /收納	納入	Population	Disease duration (years)	Background treatment
			對照組治療	實際治療 /收納				

Kremer, 2009[32]	6 weeks 隨機分派、雙盲、安慰劑對照, phase IIa trial	264	Tb 5 mg bid + BT*	61	DMARD-IR	9.5	DMARDs
			Tb 15 mg bid + BT*	69			
			Tb 30 mg bid + BT*	69			
			安慰劑組+ BT	65			
Tanaka, 2011[33]	12 weeks, 隨機分派、雙盲 phase II, study	140	Tb 1 mg bid + MTX	28	MTX-IR	8.3	MTX
			Tb 3 mg bid + MTX	28			
			Tb 5 mg bid + MTX	28			
			Tb 10 mg bid + MTX	28			
			安慰劑組+MTX	28			
Kremer, 2012[34]	24 weeks, 隨機分派、phase IIb	507	Tb 1 mg bid + MTX	70	MTX-IR	9.5	MTX
			Tb 3 mg bid + MTX	68			
			Tb 5 mg bid + MTX	71			
			Tb 10 mg bid + MTX	74			
			Tb 15mg bid + MTX	75			
			Tb 20mg QD + MTX	80			
			安慰劑組+ MTX	69			
Fleischmann, 2012 [30]	24 week, 隨機分派, phase IIb study	384	Tb 1 mg bid	54	DMARD-IR	9.0	None
			Tb 3 mg bid	51			
			Tb 5 mg bid	49			
			Tb 10 mg bid	61			
			Tb 15 mg bid	57			
			Adalimumab, 40 mg qow	53			
			安慰劑組	59			
ORAL Scan [24]	24 months, 隨機分派、安慰劑對照試驗	797	Tb 5 mg bid + MTX	321	MTX-IR	9.0	MTX
			Tb 10 mg bid + MTX	316			
			安慰劑組+MTX	160			
ORAL Sync [18]	12 months, 隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組	792	Tb 5 mg bid + MTX	315	DMARDs-IR	9.1	Non biological DMARDs
			Tb 10 mg bid + MTX	318			
			安慰劑組+MTX	159			
ORAL	12	717	Tb 5 mg bid + MTX	204	MTX-IR	7.5	MTX

Standard [25]	months, 隨機分派、雙盲、第3期之臨床試驗		Tb 10 mg bid + MTX	201			
			Adalimumab 40 mg qow + MTX	204			
			安慰劑組+MTX	108			
ORAL Step [26]	6 months, 雙盲、平行分組、第3期試驗	399	Tb 5 mg bid + MTX	133	TNFi-IR	12.0	MTX
			Tb 10 mg bid + MTX	134			
			安慰劑組+MTX	132			
ORAL Solo [27]	6 months, 雙盲、平行分組、第3期試驗	611	Tb 5 mg bid	243	DMARDs-IR	8.2	None
			Tb 10 mg bid	245			
			安慰劑組	122			
ORAL Start [28]	24 months, 雙盲、雙虛擬	952	Tb 5 mg bid + MTX	371	MTX naïve	NA	None
			Tb 10 mg bid + MTX	395			
			MTX 10mg/wk with 5 mg/wk increments every 4 wks to 20 mg/wk	186			
*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective cyclooxygenase 2 inhibitors, opioids, acetaminophen, and/or oral corticosteroids ≤10 mg of prednisone or equivalent daily; Tb, Tofacitinib; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IR, inadequate responder; MTX, methotrexate; NA, not available; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.							

表七-1 研究結果療效之比較資訊 (1)

Sensitivity analysis of ACR response rates (ITT population)							
作者 年代	收納病人分組治療與人數			ACR20 反應率 (ITT population)			
	收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	反應人數 (n)	反應率(%)	Difference vs. placebo	P-value
ORAL Scan [24]	797	Tb 5 mg bid + MTX	321	159	50%	26%	<0.001
		Tb 10 mg bid + MTX	316	191	60%	36%	<0.001
		安慰劑組+MTX	160	39	24%	-	-
ORAL Sync [18]	792	Tb 5 mg bid + MTX	315	164	52%	21%	<0.001
		Tb 10 mg bid + MTX	318	180	57%	26%	<0.001

		安慰劑組+MTX	159	49	31%	-	-
ORAL Standard [25]	717	Tb 5 mg bid + MTX	204	101	50%	22%	0.0002
		Tb 10 mg bid + MTX	201	103	51%	23%	<0.0001
		Adalimumab 40 mg qow + MTX	204	94	46%	18%	0.0017
		安慰劑組+ MTX	108	30	28%	-	-
ORAL Step [26]	399	Tb 5 mg bid + MTX	133	55	41%	17%	0.0030
		Tb 10 mg bid + MTX	134	64	48%	24%	<0.0001
		安慰劑組+ MTX	132	32	24%	-	-
ORAL Solo [27]	611	Tb 5 mg bid	243	144	59%	33%	<0.0001
		Tb 10 mg bid	245	159	65%	39%	<0.0001
		安慰劑組	122	32	26%	-	-

Source: FDA Statistics Briefing Document, Arthritis Advisory Committee, May 09, 2012

Tb, Tofacitinib; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IR, inadequate responder; MTX, methotrexate; NA, not available; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

表七-2 研究結果療效之比較資訊 (2)

Sensitivity analysis of DAS28-4(ESR)分數低於 2.6 的病人比例 (ITT population)							
作者 年代	收納病人分組治療與人數			DAS28-4(ESR)分數低於 2.6 (ITT population)			
	收納病人 總數	試驗組治療	實際治療 /收納	反應人數 (n)	反應率(%)	Difference vs. placebo	P-value
ORAL Scan [24]	797	Tb 5 mg bid + MTX	321	19	6%	5%	n.r.
		Tb 10 mg bid + MTX	316	41	13%	12%	n.r.
		安慰劑組+MTX	160	2	1%	-	-
ORAL Sync [18]	792	Tb 5 mg bid + MTX	315	24	8%	5%	0.0069
		Tb 10 mg bid + MTX	318	36	11%	7%	0.0011
		安慰劑組+MTX	159	4	3%	-	-
ORAL Standard [25]	717	Tb 5 mg bid + MTX	204	11	5%	4%	0.0510
		Tb 10 mg bid + MTX	201	22	11%	10%	0.0014

		Adalimumab 40 mg qow + MTX	204	12	6%	5%	0.0371
		安慰劑組+ MTX	108	1	1%	-	-
ORAL Step [26]	399	Tb 5 mg bid + MTX	133	8	6%	4%	0.0546
		Tb 10 mg bid + MTX	134	11	8%	6%	0.0113
		安慰劑組+ MTX	132	2	2%	-	-
ORAL Solo [27]	611	Tb 5 mg bid	243	13	6%	2%	0.6025
		Tb 10 mg bid	245	20	8%	5%	0.1454
		安慰劑組	122	5	4%	-	-

Source: FDA Statistics Briefing Document, Arthritis Advisory Committee, May 09, 2012

Tb, Tofacitinib; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IR, inadequate responder; MTX, methotrexate; NA, not available; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

表七-3 研究結果療效之比較資訊 (3)

Sensitivity analysis of change from baseline in HAQ-DI at Month 3 (ITT population, BOCF)							
作者 年代	收納病人分組治療與人數			change from baseline in HAQ-DI (ITT population)			
	收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	LS Mean	LS Mean Difference	Difference vs. placebo 95% CI	P-value
ORAL Scan [24]	797	Tb 5 mg bid + MTX	321	-0.4	-0.2	(-0.3, -0.1)	0.0001
		Tb 10 mg bid + MTX	316	-0.5	-0.3	(-0.4, -0.2)	0.0001
		安慰劑組+MTX	160	-0.2	-	-	-
ORAL Sync [18]	792	Tb 5 mg bid + MTX	315	-0.4	-0.2	(-0.3, -0.1)	<0.0001
		Tb 10 mg bid + MTX	318	-0.5	-0.3	(-0.4, -0.2)	<0.0001
		安慰劑組+MTX	159	-0.2	-	-	-
ORAL Standard [25]	717	Tb 5 mg bid + MTX	204	-0.4	-0.2	(-0.3, -0.1)	0.0004
		Tb 10 mg bid + MTX	201	-0.5	-0.3	(-0.4, -0.2)	<0.0001
		Adalimumab 40 mg qow + MTX	204	-0.4	-0.2	(-0.3, -0.1)	0.0003



		安慰劑組+ MTX	108	-0.2	-	-	-
ORAL Step [26]	399	Tb 5 mg bid + MTX	133	-0.4	-0.2	(-0.3, -0.1)	0.0007
		Tb 10 mg bid + MTX	134	-0.4	-0.2	(-0.3, -0.1)	0.0001
		安慰劑組+ MTX	132	-0.2	-	-	
ORAL Solo [27]	611	Tb 5 mg bid	243	-0.5	-0.3	(-0.4, -0.1)	0.0001
		Tb 10 mg bid	245	-0.6	-0.4	(-0.5, -0.2)	<0.0001
		安慰劑組	122	-0.2	-	-	-

Source: FDA Statistics Briefing Document, Arthritis Advisory Committee, May 09, 2012

BOCF: baseline observation carrier forward

Tb, Tofacitinib; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IR, inadequate responder; MTX, methotrexate; NA, not available; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

#### (五)建議者提供之資料

1. 查驗中心在2014年04月25日收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中，主要為藥品tofacitinib之主要相關臨床試驗，及疾病現況、流病學資料、藥品作用機轉綜論等英文參考文獻，此部分已重點整理於報告內文中，在此段落不再贅述。另外，本案廠商同時陳送tofacitinib用於亞洲人之療效及安全性分析，由於此份研究尚未公開發表且廠商認為此為商業機密，所以，在此份報告僅做摘要整理 [35]。
2. 此tofacitinib用於亞洲人之療效及安全性數據之整理主要來自3個tofacitinib用於第2線治療之第3期臨床試驗，包括ORAL Sync [18]、ORAL Standard [25]及ORAL Scan [26]。共有797位東亞之病人被篩選出，有619位病人進入試驗，東亞病人進入試驗之基礎狀況與整個試驗之病人情況相同。東亞病人的定義涵蓋：中國、日本、韓國、馬來西亞、菲律賓、台灣及泰國。整體而言，tofacitinib對於東亞之類風濕性關節炎病人之療效及安全性與整體試驗族群相當 [35]。

#### 四、療效評估結論

1. 本品 tofacitinib 之 ATC code 為 L04AA29，同屬 L04AA 者有 leflunomide

- ( L04AA13 ) 以及 abatacept ( L04AA24 ) 。本品 tofacitinib 與 adalimumab ( L04AB04 ) 皮下注射劑型具有分別與安慰劑比較之比較試驗實證資料。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 tofacitinib 與 adalimumab 皮下注射劑型納入相同臨床試驗之實證資料，查驗中心認為 adalimumab 皮下注射劑型或可作為療效參考品。
2. 在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 主要醫療科技評估組織查無與 tofacitinib 相關療效評估報告結果。
  3. 同時納入本申請藥品 tofacitinib 與 adalimumab 皮下注射劑型之臨床試驗，主要為第3期臨床試驗 ORAL Standard trial。惟本試驗是各活性治療分別與安慰劑組相比，並未進行 tofacitinib 與 adalimumab 皮下注射劑型互相比較之統計檢驗。

### 3.1 ORAL Standard Study

此試驗為隨機分派、雙盲、為期12個月的第3期之臨床試驗，此研究目的為探討 tofacitinib 相較於安慰劑的臨床療效。針對717名以穩定劑量接受 methotrexate 治療的中至重度活動性類風濕性關節炎病人，以4：4：4：1：1的比例被隨機分派至下列5種療程的其中一種： tofacitinib 5 mg每日兩次、 tofacitinib 10 mg每日兩次、adalimumab 40 mg每2週皮下注射一次、安慰劑給予3或6個月再換成5 mg tofacitinib每日兩次，以及安慰劑給予3或6個月再換成10 mg tofacitinib每日兩次。在結果部分：

- I. 於治療6個月時，ACR20反應率在5 mg或10 mg tofacitinib組（分別為51.5%和52.6%）和adalimumab組（47.2%）均高於安慰劑組（28.3%）（所有比較的P值均 $<0.001$ ）。
  - II. 於第3個月時HAQ-DI分數的下降程度也是以活性治療組大於安慰劑組。
  - III. 而6個月時DAS28-4(ESR)分數低於2.6的病人比例則是以活性治療組高於安慰劑組（每日2次 tofacitinib 5mg及adalimumab 40mg組之 $p<0.05$ ； tofacitinib 10mg組 [ $p<0.001$ ]）。
  - IV. 安全性：Tofacitinib組內不良事件的發生率高於安慰劑組，而且10 mg tofacitinib組內有2名病人發生肺結核。使用 tofacitinib時，低密度和高密度脂蛋白膽固醇濃度都會上升，而嗜中性球數目則會下降。
4. 在藥品安全性部分，美國FDA認為 tofacitinib 可能會有發生嚴重和伺機性感染、結核病、癌症、膽固醇檢驗項目上升以及血球數目下降的風險，因此，要求廠商必須擬訂藥品風險評估暨管控計畫（Risk evaluation and mitigation strategy, REMS）。
  5. 本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料中，陳送 tofacitinib 用於亞洲人之療效及安全性分析，該數據之整理主要來自3個 tofacitinib 用於第2線治療之第3期臨床試驗，包括 ORAL Sync、ORAL Standard及ORAL Scan trial。共有797位東亞之病人被篩選出，有619位病人進入試驗，東亞病人進入試驗之基礎狀況與整個試驗之病人情況相同。東亞病人的定義涵蓋：中國、日本、韓國、馬來西亞、菲律賓、台灣及泰國。整

體而言，tofacitinib對於東亞之類風濕性關節炎病人之療效及安全性與整體試驗族群相當。

## 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

建議者提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析(cost-effectiveness analysis)及成本效用分析(cost-utility analysis)，分別使用生命年(life years, 簡稱LYs)及經健康生活品質校正人年(quality-adjusted life-years, 簡稱QALYs)為療效指標。採用健保署觀點，針對 tofacitinib+MTX 作為中至重度類風溼性關節炎病患且對DMARDs 無法產生適當治療反應或無法耐受者之治療，進行國內藥物經濟學研究，比較品為 adalimumab+MTX。

該報告採用臨床試驗所蒐集之病人資訊(patient-level simulation)配合相關臨床試驗和成本參數以模擬病人終生的健康結果與醫療成本，結果與成本皆以3%為年折現率進行折現。模型架構共分為三個階段，短期/起始 HAQ 分數改變(6個月)、中期 HAQ 分數改變(6個月~3年)和長期 HAQ 分數改變(3年以上)，模式以6個月為一個循環(cycle)。而病人 HAQ 分數，將同時影響其死亡率、生活品質、相關醫療成本、以及停換藥之機率。模型應用的比較療效證據，在短期/起始 HAQ 分數改變係採用直接比較試驗(ORAL standard)、中期 HAQ 分數改變分別引用 tofacitinib[36]和 adalimumab 的延伸試驗[37]，長期 HAQ 分數改變因目前未有足夠的實證因此假設改變量為0。成本主要包括藥物費用、藥物副作用費用、和其他相關醫療成本。

在廠商的基礎方案分析中，相較於 adalimumab+MTX，tofacitinib+MTX 的效果佳但成本較高，對應的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, 簡稱ICER 值)約為 NT\$287,500/QALY。若每單位 QALY 對應的閾值為 NT\$1,500,000，tofacitinib+MTX 的淨效益為 NT\$521,375 元。依據機率性敏感度分析結果，係以 tofacitinib+MTX 符合成本效益的機率相對高。

#### 2. 查驗中心評論

此份報告的研究主題與研究設計大致合宜，然而此經濟評估分析為 patient-level simulation model，部分參數會直接分析病人臨床試驗數據，模擬過程較難由報告所描述方法和最終結果推測其信度和效度，此外，若參數引用國外試驗結果，應詳加說明是否與國人病患特性或臨床實踐相符。綜合上述，本報告雖可回應政策制定者所關切的決策問題，惟存有部分疑義與限制，若要援引前述報告結果宜先釐清相關細節。查驗中心尊重廠商商業機密另函予本案建議者提出

意見，包括健康生活品質校正權重、敏感度分析參數範圍等，建議詳以說明。

## (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/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 2014 年 4 月 25 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 4 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	2013 年 8 月 1 日，NICE 表示 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)重新評估 tofacitinib 後，決定拒絕許可 tofacitinib 上市。因此 NICE 無限期中止 tofacitinib 的評估，並持續觀察任何可能會改變狀態的發展。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2014 年 4 月 25 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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)

至 2014 年 4 月 25 日止查無 tofacitinib 相關經濟評估資料。

### 2. PBAC (澳洲)

至 2014 年 4 月 25 日止查無 tofacitinib 相關經濟評估資料。

### 3. NICE (英國)

2013 年 8 月 1 日，NICE 表示 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)重新評估 tofacitinib 後，決定拒絕 tofacitinib 上市許可。因此 NICE

無限期中止 tofacitinib 的評估，並持續觀察任何可能會改變狀態的發展。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 4 月 25 日止查無 tofacitinib 相關經濟評估資料。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/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：

<b>Population</b>	類風濕性關節炎
<b>Intervention</b>	Tofacitinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only) .
<b>Study design</b>	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 4 月 25 日，搜尋關鍵字與記錄請見附錄三。

##### (2) 搜尋結果

無查獲任何 tofacitinib 相關經濟評估文獻。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

## 六、疾病負擔與財務影響

## (一)疾病負擔

台灣類風濕性關節炎的發生率約為每十萬分之 15.8 人，男、女性分別為每十萬人 10.1 人和 41.0 人，女性較男性高出 4 倍左右。盛行率部分，男性為每十萬分之 37.4 人，女性為每十萬分之 159.5 人。粗死亡率為每千人年 14.7 人，男性的死亡率為女性的 1.25 倍（95% CI=1.18-1.33）。相較於一般族群，類風濕性關節炎死於感染（標準化死亡比，standardized mortality ratio, SMR=1.48, 95% CI=1.14-1.88）或是腸胃道疾病（SMR=1.76, 95% CI=1.44-2.14）的機會較高[38]。依據 101 年全民健康保險統計資料顯示，類風溼性關節炎及其他炎性多發性關節病變（ICD-9-CM code 為 714）者之門住診（含急診）醫療費用（點數）達 27.7 億元，其中女性佔 80.6%。

## (二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2014 編碼為 L04AA29，屬「L04A:immunosuppseeants」的 L04AA「selective immunosuppressants」類。同屬此類藥品有 leflunomide（ATC 分類碼為 L04AA13）和 abatacept（ATC 分類碼為 L04AA24）具類風濕性關節炎相關核可適應症並為健保收載項目，其中僅 abatacept 與本品同屬生物製劑有相同臨床地位。若僅就健保給付之適應症作考量，則有屬 L04AB「Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors」類的 etanercept（ATC 分類碼為 L04AB01）、adalimumab（ATC 分類碼為 L04AB04）和 golimumab（ATC 分類碼為 L04AB06）；ATC 分類屬 L04AC「Interleukin inhibitors」類的 tocilizumab（ATC 分類碼為 L04AC07）。其中本品與 adalimumab 有相關臨床試驗（ORAL standard），etanercept 則為近年來使用量最多之類風濕性關節炎生物製劑。

綜合上述，abatacept、etanercept、adalimumab、golimumab 和 tocilizumab 與本品申請之給付適應症上相近。查驗中心考量本品與 adalimumab 有相關臨床試驗（ORAL standard），然而該試驗雖納入 adalimumab 作為除安慰劑外之活性對照品，但並非針對本品與 adalimumab 之間的療效直接比較而設計之直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床對照試驗，因此，應不須將 adalimumab 列為本品之唯一核價參考藥品。在其他藥品部分，可考慮近年來使用量最多之類風濕性關節炎生物製劑-etanercept。abatacept、golimumab 和 tocilizumab 等第一線生物製劑亦可能成為核價參考品選項。

## (三)財務影響

廠商預估本品納入健保五年內，約有 200~2000 位病人使用本品，年度藥費約為 1.08 億~9.37 億元，由於廠商假設可能取代其他第一線生物製劑，包含 adalimumab、etanercept、abatacept、golimumab、或 tocilizumab 等，依據取代不同藥物比例並配合各藥品健保給付價格，廠商預估新藥年度藥費財務衝擊約為 1300 萬~1.36 億元。廠商採用的主要假設與理由分列如下：

- 1、 利用 2007~2011 年全民健保資料庫進行分析，取得 2007~2011 年 RA 病人數以及使用第一線生物製劑治療之比例。
- 2、 依據現有第一線生物製劑的市佔率，包含 adalimumab、etanercept、abatacept、golimumab 或 tocilizumab，推估未來 5 年的市場佔有率。
- 3、 廠商評估本品市場滲透率介於 3%~25%，約有 200~2000 位病人使用本品，年度藥費約為 1.08 億~9.37 億元。
- 4、 在估算財務衝擊部分，本品與現有治療選擇為取代關係。因本品預計年度治療費用皆高於現行治療費用，依據取代不同藥物比例並配合各藥品目前健保給付價格，廠商推估本品納入健保後會產生 1300 萬~1.36 億元的財務衝擊。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

- 1、 廠商預算衝擊分析架構大致清楚，且提供電腦試算檔案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（請見附錄四），並探討相關假設，並陳供參。
- 2、 廠商試算病人數的假設有低估之虞或具有不確定性：
  - (1) 假設本品僅取代第一線生物製劑，包括adalimumab、etanercept、abatacept、golimumab或tocilizumab：考量本品納入健保，可能適用給付規定8.2.4.2第7項規定（附錄一），而本品治療機轉與rituximab並不相同，臨床上已使用rituximab治療後療效不彰之病患可能轉使用本品，故rituximab應列為被取代藥品之一，廠商所預估使用病人數應增加目前使用rituximab族群。
  - (2) 本品為口服劑型，在病人數估算部分，若本品納入健保後可能會增加過去應接受治療卻排斥使用針劑藥物者，或增加病患服藥配合度進而增加整體藥費以及預算衝擊，然此部分族群較難以估算。
- 3、 廠商提供市場動態的假設有低估之虞或具有不確定性：
  - (1) 現行治療藥品未來5年的市佔率未提供相關說明：廠商未提供現有第一線生物製劑之用量與人數，亦無提供預估模型之相關說明，因此查驗中心難以評估其市佔率結果之信效度。



- (2) 本品納入健保後所取代藥物的比例假設未提供相關說明：廠商假設本品取代 etanercept 或 adalimumab 的比率較高，取代 abatacept、golimumab 和 tocilizumab 的比率較低。查驗中心了解目前生物製劑的選擇非常多樣，然而若本品取代低藥價藥品之比例較高，則本品健保財務支出可能會有增加的趨勢。此外，如同 2.(1) 所述，廠商未考量本品可能會取代 rituximab 的市場，而 rituximab 目前健保給付價格顯著低於目前類風濕性關節炎用第一線生物製劑，此策略所帶來的預算衝擊可能極大。
- 4、年度藥費：查驗中心查健保於今年 3 月 1 日起調整多項類風濕性關節炎生物製劑藥品價格，然而在現有治療選擇係以舊的健保給付價格計算。若本品價格以廠商建議價格，現有治療選擇以現行健保給付價格計算，則預算衝擊將會對應增加。

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（是否考慮取代第二線生物製劑、本品為口服劑型等）以及生物製劑市場動態等因素影響。查驗中心推估本品若納入健保，年度藥費（1.08 億~9.37 億元）和財務衝擊（1300 萬~1.36 億元）應皆高於廠商預估，但因實際臨床使用的情形不確定性較高，難以估算此部份可能額外帶來的預算衝擊多寡。

## 七、經濟評估結論

- 1、廠商針對本案遞送一份國內藥物經濟學研究，分析結果為：相較於 adalimumab+MTX，病人使用 tofacitinib+MTX 可增加 0.43 個 QALY，亦增加醫療花費共新台幣 123,625 元。若每單位 QALY 對應的閾值為新台幣 1,500,000 元，tofacitinib+MTX 的淨效益為新台幣 521,375 元。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計大致合宜，然而數項疑義於廠商報告中未清楚說明，增加本報告應用於我國決策過程的不確定性。
- 2、未查獲三國醫療科技評估報告。
- 3、關於核價參考品，查驗中心考量本品雖與 adalimumab 有相關臨床試驗（ORAL standard），但並非針對本品與 adalimumab 之間的療效直接比較而設計之直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床對照試驗，因此，應不須將 adalimumab 列為本品之唯一核價參考藥品。在其他藥品部分，可考慮近年來使用量最多之類風濕性關節炎生物製劑生物製劑-etanercept、abatacept、golimumab 和 tocilizumab 等第一線生物製劑亦可能成為核價參考品選項。
- 4、廠商預估本品納入健保五年內，約有 200~2000 位病人使用本品，年度藥費

約為 1.08 億~9.37 億元。廠商假設可能取代其他第一線生物製劑，包含 adalimumab、etanercept、abatacept、golimumab、或 tocilizumab 等，依據取代不同藥物比例並配合各藥品健保給付價格，廠商預估新藥年度藥費財務衝擊約為 1300 萬~1.36 億元。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（是否考慮取代第二線生物製劑、本品為口服劑型等）以及生物製劑市場動態等因素影響。查驗中心推估本品若納入健保，年度藥費和財務衝擊應皆高於廠商預估，但因實際臨床使用的情形不確定性較高，難以估算此部份可能額外帶來的預算衝擊多寡。

## 參考資料

1. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(2 Suppl 1): 1-12.
2. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, Borgeson DD, Therneau TM, Rodeheffer RJ, Gabriel SE. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1665-1670.
3. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum* 2011; 63(2): 352-358.
4. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1): 15-25.
5. Zeng QY CR, Darmawan J, Xiao ZY, Chen SB, Wigley R, Le Chen S, Zhang NZ. Rheumatic diseases in China. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(1): R17. .
6. 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. *J Rheumatol* 1994; 21(2): 302-306.
7. 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.
8. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(11): 2475-2479.
9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2009 Feb.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1988; 31(3): 315-324.
11. American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement Criteria. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum* 2007; 57(2): 193-202.
12. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-48.

13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2569-2581. .
14. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2010; 37(6): 1096-1104.
15. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy* 2011; 31(1):39-51.
16. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 328-346.
17. Cada DJ, Demaris K, Levien TL, Baker DE. Tofacitinib. *Hospital pharmacy* 2013; 48(5): 413-424.
18. US Food and Drug Administration Advisory Committee Meeting. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: NDA 203214 briefing document. Food and Drug Administration Web site. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf>. Published May 9, 2012. (Accessed May 9, 2014).
19. 行政院衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from: [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(umvtzfqyntxwx02phvsekifl\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=01045971](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(umvtzfqyntxwx02phvsekifl))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=01045971) (Accessed May 16, 2014)
20. WHO 藥品 ATC code 查詢. Available from : [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (Accessed May 21, 2014).
21. 健保用藥品項查詢網頁. Available from: <http://www.nhi.gov.tw/> (Accessed May 21, 2014)
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis - tofacitinib [ID526]. Status: Suspended. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/438> (Accessed May 21, 2014).
23. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report: Xeljanz. Available from:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002542/WC500154697.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002542/WC500154697.pdf) (Accessed May 22, 2014).
24. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65(3): 559-570.
  25. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2012; 367(6): 508-519.
  26. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9865): 451-460.
  27. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2012; 367(6): 495-507.
  28. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl 10):S1049.
  29. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2014; 73(3): 510-515.
  30. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(3): 617-629.
  31. Zhang X, Liang F, Yin X, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology* 2014; 33(2): 165-173.
  32. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(7): 1895-1905.

33. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis care & research* 2011; 63(8): 1150-1158.
34. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(4): 970-981.
35. Tofacitinib 廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料.
36. Wollenhaupt JJ, Silverfield JC, Lee EB, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: Open-label, long-term extension studies up to 36 months. *Arthritis and Rheumatism* 2011; 63(10).
37. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6): 753-759.
38. Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou IJ, Chang HC, Yu KH. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatology international* 2013; 33(2): 355-360.

## 附錄

### 附錄一

#### 第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents

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人。
2. 經事前審查核准後使用。
3. 申報時須檢附使用 DMARD 藥品六個月以上後之 DAS28 積分，各種 DMARD 藥品使用之種類、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，使用藥品後之療效、副作用或併發症。(93/8/1、93/9/1)
6. 病人需同時符合下述(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：

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

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)

(3)標準疾病修飾抗風濕病藥品 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD) 療法失敗：

病人曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥品，另一藥品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 藥品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 藥品合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥品必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。(100/12/1)

ii.若病人因 DMARDs 藥品毒性無法忍受，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)

應參照藥品仿單，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.活動性感染症之病人

III.具高度感染機會的病人，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病人

ii.未經完整治療之結核病的病人 (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人 (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. 該藥品引起的嚴重毒性

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：

病人使用生物製劑 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 藥品之治療

（methotrexate 為基本藥品，另一藥品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人 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品(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)所有的病人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 抗發炎藥品，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)病人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)病人需填具藥品使用同意書以示瞭解本藥品之適應症、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

應參照藥品仿單，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)活動性感染症之病人

(3)具高度感染機會的病人，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病人

ii.未經完整治療之結核病的病人（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人（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，與藥品之使用有關或無關的事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥品引起的嚴重毒性

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 藥品副作用

## 附錄二

### 全民健康保險藥品給付規定通則

#### 四、注射藥品之使用原則：

(二) 因病情需要，經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品包括：

19. 類風濕關節炎病人使用 etanercept；adalimumab 注射劑，需個案事前審查核准後，並在醫師指導下，至多可攜回四週之使用量。(93/8/1)

附錄三

## 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	20140425	#1 (xeljanz) OR tofacitinib #2 (cost) OR costs #3 #1 AND #2	6
Embase	20140425	#1 (xeljanz) OR tofacitinib #2 (cost) OR costs #3 #1 AND #2	41
Cochrane Library 1800-2012	20140425	(xeljanz) OR tofacitinib Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140425	(xeljanz) OR tofacitinib limited to 'NHS EED'	0

#### 附錄四

類風溼性關節炎用生物製劑：我國全民健康保險已收載藥品

Items	Mechanism (ATC code)	Route	Currently available products	NHI currently reimbursed price	Starting reimbursed date	Annual expense
1 <sup>st</sup> -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	25 mg:3,979 元	092.03.01	413,816 元
		Subcutaneous, 50 mg per week	惠氏，恩博針筒裝注射劑 50 毫克 K000846248	50 mg:7,371 元	102.10.01	383,292 元
Adalimumab Humira®	TNF- $\alpha$ inhibitor (L04AB04)	Subcutaneous, 40 mg per 2 week, 40 mg per week (not receiving concomitant methotrexate)	亞培，復邁針筒裝注射劑 K000776283	50 mg:15,433 元	093.09.01	401,258 元或 802,516 元(high dose)
Golimumab Simponi®	TNF- $\alpha$ inhibitor (L04AB06)	Subcutaneous, 50 mg per month	嬌生，欣普尼 注射液 K000911206	50 mg:32,502 元	101.01.01	390,024 元
Tocilizumab Actemra®	Interleukin-6 receptor (L04AC07)	Intravenous, 4 mg/kg to 8 mg/kg (for dose titration) every 4 week	中外製藥，安挺樂靜脈 點滴注射劑 K000907219 (80 mg),	80 mg:4,547 元 200 mg:10,482 元 400 mg:21,776 元	101.05.01	以平均體重 60kg 估算： 180,348 元(240 mg)

Items	Mechanism (ATC code)	Route	Currently available products	NHI currently reimbursed price	Starting reimbursed date	Annual expense
			K000907229 (200 mg), K000907238 (400 mg)			317,304 元(480 mg)
Abatacept Orencia®	T cell costimulatory blocking agent (L04AA24)	Intravenous, <u>Initial dose in first month</u> : 500 mg to 1000 mg (depending on body weight) per 2-week; <u>Maintenance does</u> : 500 mg to 1000 mg (depending on body weight) per 4 week	必治妥施貴寶，恩瑞舒 凍晶注射劑 250 毫克 K000897265	250 mg: 10,477 元	101.06.01	以平均體重 60kg 估算： 第一年（13 個療 程）：408,603 元 第二年（12 個療程 ）：377,172 元
<b>2<sup>nd</sup>-line biologics</b>						
Rituximab Mabthera®	B cell depleting agent (L01XC02)	Intravenous, Initial dose in first 2-week: 500 mg to 1000 mg per 2-week; Maintenance does: 500 mg to 1000 mg	羅氏，莫須瘤注射劑 100mg: K000699229 或 K000928229 (德國廠) 500mg: K000699248 或 K000928248(德國廠)	100mg:8132 元 500mg:38,887 元	91.04.01	第一年（3 個療 程）： 116,661(500 mg) 233,322(1000 mg) 第二年（2 個療 程）：

---

Items	Mechanism (ATC code)	Route	Currently available products	NHI currently reimbursed price	Starting reimbursed date	Annual expense
		after 24-week				77,774(500mg)
						155,548(1000 mg)

---