



奔麗生凍晶注射劑 (Benlysta Powder for Solution for Infusion)

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	Benlysta	成分	belimumab
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	belimumab 120 毫克/瓶，凍晶注射劑 belimumab 400 毫克/瓶，凍晶注射劑		
衛生署許可適應症 註：擷錄自行政院衛生署署授食字第1011409851號書函核定之適應症內容。	<p>與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者。</p> <p>高疾病活性定義（下列3點皆須符合）：</p> <p>(1) anti-ds DNA 陽性</p> <p>(2) 低補體</p> <p>(3) SELENA SLEDAI \geq 10</p> <p>說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重狼瘡性腎炎及嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。</p> <p>本案尚需執行風險管理計畫（RMP/REMS）如下：</p> <p>1. TB 患者部分應依衛生署公告之「腫瘤壞死因子阻斷劑類（TNF-Alpha Blockers）藥品之上市後風險管理計畫書」撰寫。</p> <p>2. 於 Communication plan 中加註以下訊息：</p> <p>(1) 核准之適應症敘述。</p> <p>(2) 本藥品僅用來取代或降低目前標準治療藥物使用量，並非優於目前藥物。</p> <p>(3) 附上 SELENA SLEDAI Score 範本。</p> <p>3. 於 2 年內應提交第一次報告。</p>		
建議健保給付之適應症內容	<p>1. 限用於正在接受標準治療但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年患者。</p> <p>標準治療需包括</p> <p>(1) 申請前六個月的前三個月內曾以 prednisolone \geq 0.5 mg/kg/day（或相當劑量之類固醇類藥物）持續治療達四週且</p> <p>(2) 申請前三個月內同時以下列三種藥物持續治療</p> <p>i. Prednisolone \geq 10 mg/day</p> <p>ii. Hydroxychloroquine（但產生過敏或無法耐受者除外）</p>		



	<p>iii. 至少一種（含）免疫抑制劑，如 azathioprine，cyclophosphamide, cyclosporin 或 mycophenolate mofetil 等（但無法耐受者除外）</p> <p>2. 須經事前審查核准後使用。申請時須檢附並符合下列項目</p> <p>(1) 一個月內 Anti-ds DNA 抗體陽性之報告及低補體(C3 或 C4)濃度之檢驗報告</p> <p>(2) SELENA SLEDAI 積分 ≥ 10</p> <p>3. 療效評估與繼續使用： 每治療 6 個月後評估 SELENA SLEDAI 積分：與初次申請之積分比較，減少 ≥ 4 分方得繼續使用。</p>
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同前欄「建議健保給付之適應症內容」
建議療程	<p>一般/最大劑量：10 mg/kg，於第 0、14 與 28 天給藥，之後每 4 週給藥一次。</p> <p>必須持續評估患者的情況。若經 6 個月的治療後，疾病控制未見改善，則應考慮停用 belimumab。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" 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：無適當之療效或核價參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 1. CADTH、NICE、以及SMC考量belimumab療效比較性和安全性證據，均是依據BLISS-52 (Navarra 2011) 和BLISS-76 (Furie 2011) 兩個第三期RCTs的試驗結果，此與廠商申請書以及本中心進行系統性文獻搜尋結果相同；此外一項第二期RCT試驗LBSL02 (Wallace 2009) 可作為療效證據補充。
 2. Wallace 2009、Furie 2011 和 Navarra 2011 三項 RCTs 病人群皆排除有嚴重狼瘡腎臟疾病與活躍性中樞神經系統狼瘡的病人。
 - Wallace 2009試驗的試驗組為belimumab 1 mg/kg、4 mg/kg、或10 mg/kg加上各病人原先穩定使用的SLE治療相關藥品，治療時間為52週，主要療效指標是評

- 估自基線點至24週時SELENA-SLEDAI分數改變的百分比與在52週期間第一次發作的時間。
- Furie 2011和Navarra 2011試驗的試驗組為belimumab 1 mg/kg或10 mg/kg加上各病人原先穩定使用的SLE治療相關藥品；Furie 2011試驗主要治療時間為76週，Navarra 2011試驗的主要治療時間為52週；Furie 2011與Navarra 2011試驗的主要療效指標皆是評估病人在52週時的SRI反應率，亦即與基線點相比，SELENA-SLEDAI分數減少4分（含）以上，且醫師整體評估分數沒有惡化（增加不滿0.3分），且以BILAG指數評估沒有器官區域新呈現A級分數或是新呈現B級分數的器官區域沒有超過1項。
 - 三項RCTs的對照組均為安慰劑加上各病人原先穩定使用的SLE治療相關藥品（以下簡稱安慰劑組）。
3. 三項RCTs的試驗結果，僅摘錄belimumab 10 mg/kg組與安慰劑組比較的結果：
- Wallace 2009試驗針對belimumab 10 mg/kg組與安慰劑組在主要共同療效指標比較的結果皆未達到統計上顯著差異。
 - Furie 2011和Navarra 2011試驗及其統合數據分析的主要療效指標和重要次要療效指標結果羅列於下：
 - a、主要療效指標為在52週時達到SRI標準反應率：Furie 2011和Navarra 2011試驗的belimumab 10 mg/kg組皆顯著比安慰劑組有較高的SRI反應率。統合分析顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經Mantel-Haenszel固定效應模式分析，結果顯示belimumab 10 mg/kg組（50.6%）的SRI反應率顯著高於安慰劑組（38.8%），勝算比（odds ratio, OR）為1.64，95% 信賴區間（confidence interval, CI）介於1.29至2.08（ $p < 0.0001$ ）。Furie 2011試驗在76週的（次要）療效指標結果顯示belimumab 10 mg/kg組（38.5%）的SRI反應率並未顯著比安慰劑組（32.4%）高，勝算比為1.31（95% CI: 0.92~1.87）。
 - b、次要療效指標為52週時SELENA-SLEDAI分數減少4分的病人百分比：結果顯示Furie 2011和Navarra 2011試驗的belimumab 10 mg/kg組皆比安慰劑組有較多的病人在52週時SELENA-SLEDAI分數至少可以減少4分。此項指標在兩試驗之間經統計檢定無異質性，經Mantel-Haenszel固定效應模式分析，統合結果顯示belimumab 10 mg/kg組（52.6%）至少減少4分SELENA-SLEDAI分數的比率顯著高於安慰劑組（40.7%），勝算比為1.62（95% CI: 1.28~2.05）。
 - c、次要療效指標為在24週時，醫師整體評估(PGA)平均改變分數：結果顯示只有Navarra 2011試驗的belimumab 10 mg/kg組（ -0.50 ± 0.04 分）顯著比安慰劑組（ -0.35 ± 0.04 分）減少較多的PGA平均分數（ $p = 0.0003$ ）。經統計檢定發現此項指標在兩試驗之間有高度異質性，經generic inverse variance隨機效應模式分析，統合結果顯示belimumab 10 mg/kg組減少PGA分數的平均值並沒有顯著比安慰劑組多（ $p = 0.63$ ）。

- d、次要療效指標為在24週時SF-36 PCS平均改變分數：結果顯示不論Furie 2011試驗或Navarra 2011試驗的belimumab組別比較安慰劑組皆沒有顯著差異。
- e、次要療效指標為試驗前接受prednisone 7.5 mg/day以上的病人，在治療至40週到52週之間prednisone接受劑量比試驗前減少至少25%至相當於劑量低於7.5 mg/day的病人比率分析：結果顯示無論Furie 2011試驗或Navarra 2011試驗的belimumab 10 mg/kg組別比較安慰劑組皆沒有顯著差異。此項指標經檢定發現現在兩試驗之間無異質性，經Mantel-Haenszel固定效應模式分析，統合結果顯示belimumab 10 mg/kg組（18.6%）達到的病人比率顯著比安慰劑組（12.3%）多，勝算比為1.59（95% CI: 1.03~2.47）。
4. 安全性與耐受性方面，無論76週的Furie 2011試驗或52週的Navarra 2011試驗，各試驗各組之間不良事件、嚴重或重要不良事件、實驗室檢測異常值、因不良事件中斷治療、感染等皆有類似的發生率，76週比52週的發生率有較高的趨勢。Furie 2011試驗belimumab 10 mg/kg組發生1例巨細胞病毒的伺機性感染。

四、醫療倫理：

病人影響及意見：根據加拿大評估報告，加拿大病人對本藥的看法，包括以下三項—

1. 生活品質的改善對全身性紅斑性狼瘡的病人及其照護者而言，是非常重要的。其中以骨骼肌肉的疼痛及疲倦感對病人的生活品質的影響最大。另外，全身性紅斑性狼瘡的不定期發作也造成病人在維繫長期工作上的極大挑戰。
2. 用 prednisone 治療可能會產生嚴重的副作用，例如骨質密度的流失、高血壓、肥胖、糖尿病和情緒波動等。這可能會使這群病人對於 prednisone 的使用需求降低。
3. 病人團體認為本藥之給藥途徑(靜脈注射)較不方便，為其缺點；但另一方面病人亦認為如果該藥物治療是可以減少他們對於健康照護提供者的需求並提高生產力的話，此種給藥的不方便性可能是值得的。

五、成本效益：無本土成本效益評估研究可供參考。

六、財務衝擊：廠商估算，若將本品收載於健保之後第一年到第五年間，將有約 100 至 600 名全身性紅斑性狼瘡成年患者接受本品的治療，與標準治療併用，帶來約 2,900 萬元至 1.96 億元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構大致清楚而合理，但因低估全身性紅斑性狼瘡個案就診率而使整體預算衝擊有低估之情形，經調整後推估本品納入健保後第一年至第五年，帶來的預算衝擊約增加至 4,100 萬元至 2.27 億元。此外，預算衝擊之推估因符合申請健保給付適應症比例之不確定性，而存在有不確定性。



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
商品名	Benlysta	無適合參考品
主成分/含量	belimumab 120 毫克/瓶 400 毫克/瓶	
劑型/包裝	凍晶注射劑/瓶裝	
WHO/ATC 碼	L04AA26	
衛生署許可適應症	<p>與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者。</p> <p>高疾病活性定義（下列 3 點皆須符合）：</p> <p>(1) anti-ds DNA 陽性</p> <p>(2) 低補體</p> <p>(3) SELENA SLEDAI ≥ 10</p> <p>說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重狼瘡性腎炎及嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。</p>	
健保給付條件	擬訂中	
健保給付價	擬訂中	
仿單建議劑量與用法	一般/最大劑量：10 mg/kg，調配成溶液後以供靜脈輸注使用。	
療程	在第 0、14 與 28 天給藥，之後每 4 週給藥一次。若經 6 個月的治療後，疾病控制未見改善，則應考慮停用 belimumab。	
每療程花費	第一年療程需注射 15 次（前 6 個月療程需 8 次注射），第二年以後療程每年需注射 13 次。每療程花費擬訂中。	
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：	

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 (加拿大)	加拿大藥物專家委員會在民國 101 年 4 月 25 日公佈共同藥物審查結果，決議不收載。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 12 月 21 日止查無資料。
NICE (英國)	Belimumab 在 NICE 是採單一科技評價 (single technology appraisal, STA) 方式進行，在民國 101 年 4 月 27 日 NICE 公佈的最終評價建議 (final appraisal determination) 不予推薦，然此案至民國 102 年元月 2 日止仍處於申復 (appeal) 過程。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【奔麗生凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 102 年 1 月 25 日

前言：

近年來世界各國紛紛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）受行政院衛生署委託，對於建議者向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保局來函後，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，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

全身性紅斑性狼瘡（systemic lupus erythematosus, SLE）是一種慢性自體免疫疾病，可能與病人自身免疫系統失調，誤把體內多種自身物質當成外來抗原而產生抗體，這些抗體進一步攻擊身體的細胞與組織，導致發炎或組織損害，截至當前仍未確立真正致病原因，遺傳、免疫、荷爾蒙、環境因素都可能與發病有關。疾病影響範圍涉及腦部、心肺、肝臟、腎臟、關節、皮膚、血管、神經系統等多重器官，因此臨床表現詭異多樣，包括不明原因發燒、倦怠、臉上紅斑或盤狀疹、口腔潰瘍、關節痛或關節炎、光敏感、漿膜炎、呼吸困難、水腫、頭痛...等等症狀，病程與預後因人而異，病程可能包含多次的惡化與緩解，通常隨時間病況會愈發嚴重[1]。

任何年齡都可能發生全身性紅斑性狼瘡，好發於生育年齡女性，約佔 90%。依據我國行政院衛生署公佈之全民健康保險醫療統計資料，顯示我國 100 年度全身性紅斑性狼瘡（ICD-9-CM Diagnosis Code: 710.0）就醫資料男女性別比約 1.2 比 8.8，女性約佔 88.2%，主要年齡層分布於 25 歲至 55 歲之間（約佔 65%），自民國 91 年至 100 年間，門、住診合計的病人人數有增加趨勢（請參見表三）[2]。

表三 民國 91 年至 100 年間，全身性紅斑性狼瘡的門、住診合計病人人數

年度	總計	男性		女性		20~24 歲		25~29 歲		30~34 歲		35~39 歲		40~44 歲		45~49 歲		50~54 歲		55~59 歲	
		人數	%	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%	人數	%
100	27,237	3,226	11.8	24,011	88.2	1,670	6.1	2,529	9.3	3,393	12.5	3,061	11.2	3,003	11.0	2,999	11.0	2,693	9.9	2,156	7.9
99	25,345	2,960	11.7	22,385	88.3	1,635	6.5	2,580	10.2	3,157	12.5	2,902	11.4	2,828	11.2	2,822	11.1	2,459	9.7	1,927	7.6
98	24,271	2,849	11.7	21,422	88.3	1,672	6.9	2,596	10.7	2,982	12.3	2,799	11.5	2,738	11.3	2,612	10.8	2,330	9.6	1,797	7.4
97	23,645	2,770	11.7	20,875	88.3	1,686	7.1	2,720	11.5	2,809	11.9	2,814	11.9	2,710	11.5	2,552	10.8	2,163	9.1	1,616	6.8
96	22,975	2,727	11.9	20,248	88.1	1,791	7.8	2,709	11.8	2,730	11.9	2,669	11.6	2,633	11.5	2,456	10.7	2,047	8.9	1,467	6.4
95	22,308	2,689	12.1	19,619	87.9	1,895	8.5	2,833	12.7	2,568	11.5	2,569	11.5	2,544	11.4	2,315	10.4	1,961	8.8	1,261	5.7
94	22,492	3,058	13.6	19,434	86.4	2,034	9.0	2,695	12.0	2,530	11.3	2,541	11.3	2,561	11.4	2,280	10.1	1,973	8.8	1,171	5.2
93	22,881	3,415	14.9	19,466	85.1	2,133	9.3	2,627	11.5	2,603	11.4	2,601	11.4	2,612	11.4	2,264	9.9	1,994	8.7	1,152	5.0
92	21,964	3,378	15.4	18,586	84.6	2,235	10.2	2,546	11.6	2,488	11.3	2,500	11.4	2,458	11.2	2,200	10.0	1,753	8.0	991	4.5
91	22,846	3,595	15.7	19,251	84.3	2,389	10.5	2,502	11.0	2,562	11.2	2,638	11.5	2,578	11.3	2,284	10.0	1,720	7.5	990	4.3

由於 SLE 病人的病情嚴重度有很大差異，並不是所有罹患 SLE 的病人都需要藥物治療。依據美國風濕病學院 (American College of Rheumatology, ACR) 在 1999 年訂定的 SLE 處置指引，針對輕症 SLE 建議的藥物治療包括局部糖皮質類固醇 (glucocorticoid) 製劑、非類固醇類消炎止痛藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗瘧疾藥品 (antimalarial agents) 如 hydroxychloroquine^a、口服低劑量糖皮質類固醇等；對於重症 SLE，治療時應考慮疾病所侵犯的組織器官，一般治療藥物選擇包括使用高劑量糖皮質類固醇，或是免疫抑制劑 (immunosuppressive agents) 與細胞毒殺類藥物 (cytotoxic agents)，如 azathioprine^b (L04AX01)、methotrexate^c (L01BA01/L04AX03)、cyclosporin^d (L04AD01)、cyclophosphamide^e (L01AA01)、chlorambucil^f (L01AA02) 等 nitrogen mustard (L01AA) 類藥品[1]。

歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 在 2007 年發表 SLE 的 12 項處置建議，針對沒有涉及重要器官之 SLE 病人的藥物治療，抗瘧疾藥品和/或糖皮質類固醇是有益的；NSAIDs 可在併發症低風險性的有限時

^a Hydroxychloroquine 於我國上市核可適應症為「圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡、慢性多形日光疹、慢性風濕性關節炎、鏈狀瘧原蟲和間日瘧原蟲引起之瘧疾」，有口服劑型 7 個品項。

^b Azathioprine 於我國上市核可適應症為「腎臟移植手術防止排斥作用的輔助治療法、全身性紅斑性狼瘡、重度風濕性關節炎、急、慢性白血病」，有口服劑型 7 個品項。

^c Methotrexate 於我國核可上市的 11 項注射劑型與 4 項口服劑型藥品中，皆無治療紅斑性狼瘡之核可適應症。

^d Cyclosporin 於我國核可上市的 2 項注射劑型與 9 項口服劑型藥品中，皆無治療紅斑性狼瘡之核可適應症。

^e Cyclophosphamide 於我國核可上市的 5 項注射劑型與 2 項口服劑型藥品中，皆無治療紅斑性狼瘡之核可適應症。

^f Chlorambucil 於我國上市核可適應症為「惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤」，有口服劑型 1 個品項。

間內審慎使用；對於沒有治療反應的病人或對於無法將類固醇減低至長期使用下可接受的劑量者，應考慮使用免疫抑制劑，如 azathioprine、mycophenolate mofetil^g (L04AA06)或methotrexate。對於合併神經精神症狀的SLE病人(neuropsychiatric lupus)，應考慮炎症的起源，免疫抑制劑的治療可能有幫助。對於增生型狼瘡腎炎(proliferative lupus nephritis)，glucocorticoids 合併免疫抑制劑可有效對抗末期腎臟病(end-stage renal disease)的惡化；以cyclophosphamide為骨架的處方有證據支持長期療效，惟須考慮長期使用的副作用；mycophenolate mofetil有短期和中期的證據顯示與脈衝式(pulse)cyclophosphamide治療的療效相似，且mycophenolate mofetil有較好的毒性特性(toxicity profile)[3]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Benlysta[®]之主成分為belimumab，是一種IgG1λ的單株抗體。依民國101年11月13日行政院衛生署署授食字第1011409851號書函，核定之適應症為「與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者」。荷商葛蘭素史克藥廠申請Benlysta[®]於全民健康保險藥價基準新藥收載包括120 mg/vial和400 mg/vial兩種含量。

Belimumab的ATC分類碼為L04AA26，屬antineoplastic and immunomodulating agents/ immunosuppressants/ immunosuppressants/ selective immunosuppressants類別[4]。ATC分類同屬L04AA者尚有其他17種成分[4]：muromonab-CD3(L04AA02)、antilymphocyte immunoglobulin (horse) (L04AA03)、antithymocyte immunoglobulin (rabbit) (L04AA04)、mycophenolic acid(L04AA06)、sirolimus (L04AA10)、leflunomide (L04AA13)、alefacept (L04AA15)、everolimus (L04AA18)、gusperimus (L04AA19)、efalizumab (L04AA21)、abetimus (L04AA22)、natalizumab (L04AA23)、abatacept (L04AA24)、eculizumab (L04AA25)、fingolimod (L04AA27)、belatacept (L04AA28)、tofacitinib (L04AA29)，其中muromonab-CD3、antithymocyte immunoglobulin (rabbit)、alefacept、gusperimus、abetimus、natalizumab^h、eculizumabⁱ、fingolimod^j、belatacept、和 tofacitinib 在衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁[6]皆查無上市核可，此外antilymphocyte immunoglobulin (horse)^k已於民國80年註銷，

^g Mycophenolate mofetil 於我國上市核可適應症為「與CYCLOSPORIN和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥」，有注射劑型1個品項和口服劑型5個品項。

^h Natalizumab 核可用於罕見疾病適應症「多發性硬化症(multiple sclerosis)」[5]。

ⁱ Eculizumab 核可用於罕見疾病適應症「陣發性夜間血紅素尿症(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)患者有溶血性貧血且需輸血或有栓塞的併發症」[5]。

^j Fingolimod 核可用於罕見疾病適應症「用於治療復發型多發性硬化症(multiple sclerosis)(前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)」[5]。

^k Antilymphocyte immunoglobulin (horse)於我國上市核可適應症為「器官的移植、特別是腎及骨

mycophenolic acid 只有檢驗試劑上市核可，sirolimus^l、leflunomide^m、everolimusⁿ、efalizumab^o、和 abatacept^p的上市核可適應症皆非用於全身性紅斑性狼瘡有關之病人。

以「狼瘡」為適應症關鍵字查詢衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁之未註銷與注射劑型欄位，得 30 項可用於治療紅斑性狼瘡藥品，惟皆是類固醇（corticosteroids）成分藥品[6]。

依據美國 ACR 1999 年指引或是歐洲 EULAR 2007 年發佈的處置指引，建議用於治療 SLE 的藥品包括糖皮質類固醇、hydroxychloroquine、azathioprine、methotrexate、cyclosporin、cyclophosphamide、chlorambucil 等，但其中只有糖皮質類固醇、抗瘧疾藥品 hydroxychloroquine、和免疫抑制劑 azathioprine 有治療 SLE 的核可適應症。

考量相關臨床處置指引、衛生署核可適應症、和 ATC 分類碼，當前我國核可與健保給付用於治療全身性紅斑性狼瘡之藥品，並無與「與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者」相似之適應症，且 belimumab 的主要隨機分派對照臨床試驗的治療組別皆是以病人當前穩定使用中的 SLE 治療處方作為治療骨架（包含類固醇或/和抗瘧疾藥品或/和免疫抑制劑等藥品），再加上不同劑量的 belimumab 或是安慰劑進行比較，故本中心評估 Benlysta[®] 無適當之療效參考品。

髓移植」，民國 80 年 7 月 3 日已註銷。

- ^l Sirolimus 於我國上市核可適應症為「與 CYCLOSPORIN 及皮質類固醇合併使用來預防病人腎臟移植後之器官排斥」，有口服劑型 4 品項。
- ^m Leflunomide 於我國上市核可適應症為「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癱性關節炎」，有口服劑型 5 品項。
- ⁿ Everolimus 於我國上市核可適應症有三，一為「併用減量之 ciclosporin 微乳製劑及類固醇，預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排次作用。治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患」，有口服劑型 6 品項；二為「進展性，無法切除或轉移性分化良好或中度分化(well-differentiated or moderately-differentiated)之胰臟神經內分泌腫瘤成人病患」，有口服劑型 2 品項；三為「治療患有結節性硬化症(TS: tuberous sclerosis)相關腦室管膜下巨細胞星狀細胞瘤(SEGA: subependymal giant cell astrocytoma)且須介入治療但不適合接受治療性外科切除手術的患者」，有口服劑型 2 品項。
- ^o Efalizumab 於我國上市核可適應症為「經現行療法無效，或無法耐受現行療法，或為現行療法之禁忌症之慢性中至重度斑塊型乾癱之治療」，因「為藥品安全性起見」已於民國 101 年 6 月 5 日註銷。
- ^p Abatacept 於我國上市核可適應症為「1.類風濕性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物[包括 methotrexate (MTX)或一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑]反應不良或耐受性不佳的成人患者。 2.幼年型慢性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度幼年型慢性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物[包括一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑]反應不良或耐受性不佳的 6 歲或 6 歲以上兒童患者。*Orencia 未於 6 歲以下的兒童進行任何研究。 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」，有注射劑型 1 品項。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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（加拿大）	2012 年 4 月 25 日建議不收載。
PBAC（澳洲）	至 2012 年 12 月 26 日止查無資料。
NICE（英國）	Belimumab 在 NICE 是採單一科技評價 (single technology appraisal, STA) 方式進行，在 2012 年 4 月 27 日 NICE 公佈的最終評價建議 (final appraisal determination) 不予推薦，但此案至 2013 年元月 2 日止仍處於申復 (appeal) 過程。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）在 2012 年 3 月公佈的醫療科技評估報告決議不推薦 Benlysta [®] （belimumab）使用於蘇格蘭的國家衛生服務（National Health Service, NHS）。 於 2012 年 12 月 27 日搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 的結果。
建議者提供之資料	請見本報告第（五）小節

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

（一）CADTH（加拿大）

加拿大衛生部（Health Canada）針對 Benlysta[®]（belimumab）的主要核可適應症為^q「與標準治療併用於有疾病活性的自體免疫抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡成年患者以減少疾病活性」[7]。加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 在 2012 年 4 月 25 日公佈共同藥物審查(Common Drug Review, CDR) 最後結果，決議不收載 belimumab，委員會是基於以下兩點考量：1. 兩項隨機分派、安慰劑對照臨床試驗（HGS1006-C1056^r和 HGS1006-C1057^s）結果顯示，belimumab 組病人在第 52 週有反應的百分比雖然顯著高於安慰劑，但在繼

^q BENLYSTA™ is indicated in addition to standard therapy for reducing disease activity in adult patients with active, autoantibody-positive, systemic lupus erythematosus (SLE).

^r 查驗中心註：HGS1006-C1056 試驗即 BLISS-76 (Furie 2011) 試驗。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00410384; other Study ID Numbers: 110751, BLISS-76; publications: Furie 2011[8].

^s 查驗中心註：HGS1006-C1057 試驗即 BLISS-52 (Navarra 2011) 試驗。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00424476; other Study ID Numbers: 110752, BLISS-52; publications: Navarra 2011[9].

續延伸 1 年以上的 HGS1006-C1056 試驗，卻顯示第 76 週的結果沒有顯著差異；基於試驗結果間變異性，以及缺乏 belimumab 對於病人生活品質和減少 prednisone 劑量等重要結果指標於治療間的差異，委員會認為 belimumab 的臨床獲益並不明確。2. 考慮 belimumab 的臨床獲益不明確，委員會無法充分評估 belimumab 的成本效益，然據廠商陳報每增加一個生活品質調整人年 (quality adjusted life year, QALY)，需要多花費 112,883 加幣以上。除以上兩點，委員會說明在重新評估廠商申請書時，委員會注意到申請書合併 2 項第 3 期臨床試驗數據是不適當的，此外委員會也注意到 HGS1006-C1056 試驗的北美次族群缺乏臨床益處[10]。以下說明委員會採用的系統性文獻回顧內容[10]。

系統性文獻回顧包括 3 項雙盲隨機分派對照臨床試驗 (randomized controlled trials, RCTs)，其中 1 項 RCT 是在北美執行的第 2 期劑量調整試驗 LBSL02[†]，另 2 項 RCTs 為第 3 期臨床試驗 (HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057)，病人納入的疾病活性程度標準皆是依據國家狼瘡評估試驗雌激素安全評估 (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment, SELENA) 的全身性紅斑性狼瘡疾病活動度評估量表 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) 測量 (亦稱 SELENA-SLEDAI score)。所有研究皆排除具嚴重性的活性狼瘡腎炎 (lupus nephritis) 和/或狼瘡性中樞神經病變者，所有病人維持納入試驗前已穩定的治療處方，包括最高一天可到 40 毫克的 prednisone、antimalarials、非類固醇消炎止痛藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、或免疫抑制劑或調節劑 (不含靜脈注射之 cyclophosphamide) 等單用或併用之處方。

- LBSL02 試驗納入 SELENA-SLEDAI 分數 4 分 (含) 以上的病人，為期 52 週，449 位病人被隨機分派為 belimumab 1 mg/kg、belimumab 4 mg/kg、belimumab 10 mg/kg、或安慰劑的組別，在第 0、14、28 天各注射 1 次，之後每 4 週注射 1 次。
- HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057 試驗納入 SELENA SLEDAI 分數 6 分 (含) 以上的病人，HGS1006-C1056 試驗 (819 人) 為期 76 週，HGS1006-C1057 試驗 (865 人) 為期 52 週，病人皆被隨機分派至 belimumab 1 mg/kg、belimumab 10 mg/kg、或安慰劑的組別，在第 0、14、28 天各注射 1 次，之後每 4 週注射 1 次。儘管 HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057 試驗的納入標準相似，但病人群在地域和人種、病程時間、基線點藥品使用等方面還是有明顯的差異。

LBSL02、HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057 試驗中，在 52 週前 belimumab 或安慰劑中斷治療的比例依序為：19% 比 18%、22% 比 26%、17% 比 21%。各研究內不同組別因不良事件或缺乏療效而中斷治療的比例相近。

[†] 查驗中心註：LBSL02 試驗 (Wallace 2009)。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00071487; Other Study ID Numbers: LBSL02; publications: Wallace 2009[11].

委員會分別就各研究的治療反應、疾病發作、醫師整體評估 (physician global assessment, PGA)、類固醇劑量改變量、生活品質、死亡率、嚴重不良事件、和不良事件等提出討論。

LBSL02 試驗的共同主要療效指標 (co-primary outcomes) 包括第 24 週 SELENA SLEDAI 分數的改變程度，以及至第 1 次發作的時間。HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057 試驗的主要療效指標是在第 52 週時對治療有反應的百分比，即基於 SLE 反應指數 (SLE Responder Index, SRI)，若病人在第 52 週時符合下列每項標準，則視為有療效反應：

- 比基線點的 SELENA-SLEDAI 分數減少 4 分 (含) 以上，且
- 醫師整體評估分數沒有惡化 (比基線點分數增加不到 0.3 分)，且
- 以不列顛群島狼瘡評估組 (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) 指數評估，與基線點相比，在 8 項系統器官區域中沒有器官區域新呈現 A 級分數 (most active disease)，或是新呈現 B 級分數 (intermediate activity) 的器官區域未超過 1 項。

委員會說明 SELENA-SLEDAI 指數範圍涵蓋症狀與徵象、實驗室檢驗數據、醫師針對 8 項系統器官的評值，分數最高為 105 分，0 分表示疾病不具活性；改善 7 分或惡化 8 分被認為具有臨床上意義。PGA 分數是指數的一部份，是 0 公分至 10 公分的視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS)，增加 0.3 (含) 公分被認為是具臨床重要意義的惡化。BILAG 是針對一般狀態、黏膜與皮膚、神經系統、肌肉骨骼系統、心肺系統、血管炎、腎臟、血液系統等 8 項系統的器官，由醫師逐一依特定系統器官評估最近 1 個月比前 1 個月的器官表現，各點的評估分數可能是 (1) 有改善、(2) 相同、(3) 變差、或 (4) 新出現，在每項器官系統內，該項器官結合了多方表現與實驗室檢測的結果為 1 級分數，每項器官所導致的分數可以由 A 級至 E 級，A 表示疾病非常的活躍 (very active disease)、B 表示中度活躍性 (moderate activity)、C 表示病情稍具穩定 (mild stable disease)、D 表示為已控制的疾病活性 (resolved activity)、E 表示該器官從未被侵犯 (never involved)。所有研究的健康相關生活品質皆是使用 SF-36 整體健康調查問卷簡表 (Medical Outcomes Study Short-Form 36, SF-36) 進行評估。

基於加拿大衛生部核可使用劑量為 10 mg/kg，委員會只討論 HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057 試驗中 belimumab 10 mg/kg 組和安慰劑組的療效結果。

- HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057 試驗在 52 週時，依據 SRI 評估有反應的病人百分比皆顯示 belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組高，兩試驗結果依序為 43% 比 34%、58% 比 44%；HGS1006-C1056 試驗在 76 週時，兩組病人有治療反應的百分比並沒有統計上顯著差異，事前計畫

的北美次族群在 52 週時也沒有統計上顯著差異。

- HGS1006-C1057 試驗在 52 週時，belimumab 10 mg/kg 組達到構成 SRI 的 3 項反應標準者皆比安慰劑組顯著有較高的比率，兩組在 SELENA-SLEDAI、PGA、BILAG 達到目標的百分比依序為 58% 比 46%、80% 比 69%、81% 比 73%；HGS1006-C1056 試驗則只有在 SELENA-SLEDAI score 此一項目中 belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組高，依序為 47% 比 36%。
- 任一試驗中，病人能比基線點使用 prednisone 的平均劑量減少至少 25% 或每日劑量小於（含）7.5 mg 的百分比，兩組的差異皆未達統計上顯著意義。
- 基於 SF-36 評估生活品質的結果在兩試驗的 belimumab 10 mg/kg 組和安慰劑組都沒有顯著差異。
- HGS1006-C1057 試驗中，belimumab 10 mg/kg 組病人中發作的百分比顯著比安慰劑組低；但在 HGS1006-C1056 試驗則沒有達到統計上顯著差異。
- 兩試驗未提供 belimumab 改變器官損傷風險的證據。

在安全性與耐受性方面，委員會是就 LBSL02、HGS1006-C1056 和 HGS1006-C1057 試驗中各治療組的結果討論：

- 所有試驗各治療組之間不良事件、嚴重不良事件、死亡的發生率相近。
- belimumab 組病人的死亡數明顯比安慰劑組多，依序為 11 人和 3 人；belimumab 組的死亡原因分別為 3 例感染、3 例呼吸衰竭、2 例心血管因素（含中風）、1 例癌症、1 例自殺、和 1 例不明原因。
- belimumab 10 mg/kg 組病人在下列幾項嚴重不良事件的發生率明顯比安慰劑組較多，包括貧血 1% 比 0.1%、沮喪 0.4% 比 0.1%、發熱（pyrexia）1.3% 比 0.4%、輸注相關反應 0.6% 比 0.3%、支氣管炎 0.4% 比 0.1%。

（二）PBAC（澳洲）

至 2012 年 12 月 13 日止，Benlysta[®]（belimumab）並未取得澳洲國家藥物管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）上市許可[12]。至 2012 年 12 月 26 日查詢澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）公開網站資訊，查無 belimumab 相關資料[13]。

（三）NICE（英國）

Belimumab 在英國國家健康及臨床卓越研究院（National Institute for Health

and Clinical Excellence, NICE)是採單一科技評價(single technology appraisal, STA)的程序，雖然 NICE 在 2012 年 4 月 27 日公佈的最終評價建議(final appraisal determination, FAD)不予推薦，然此案在英國仍處於申復(appeal)過程之中[14]。

基於「belimumab 是作為在標準治療下仍存有高疾病活性(anti-ds DNA 陽性和低補體)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者之輔助治療(add-on therapy)」核可適應症^u，FAD 的決定並不推薦 belimumab。

FAD 提及 belimumab 廠商已與英國衛生部協議病人用藥可近性方案(patient access schemes, PAS)，採用對公告藥價折扣的方式進行，至於折扣大小屬於商業機密，該報告未說明。委員會認為相較於標準治療是有些證據支持 belimumab 的臨床效果，但是在不考量病人用藥可近性方案(patient access scheme)時，英國實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)所提出最合理的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER 值)是每增加 1 個品質校正生活年(quality adjusted life-years, QALY)要多付 61,200 英鎊，雖然委員會知道已經有 1 項與標準治療相比可以減少 ICER 值的 PAS 已獲得衛生部同意，但是委員會依然覺得考慮 PAS 後的 ICER 值仍高於國民健康服務(National Health Service, NHS)可接受的範圍。此外委員會注意到當前並沒有可信賴的證據直接比較 belimumab 與 rituximab^v的相對療效，因此委員會不認為有 PAS 的 belimumab 比較 rituximab 用在 NHS 會顯示有成本效益。

廠商遞送 STA 申請書的目標病人群主要是針對高疾病活性的次族群，即 anti-ds DNA 陽性、低補體、和 SELENA-SLEDAI 分數至少有 10 分的病人群，主要證據來源為 BLISS-52 試驗(同 CADTH 引用之 HGS1006-C1057 試驗)和 BLISS-76 試驗(同 CADTH 引用之 HGS1006-C1056 試驗)的各別分析與彙整分析結果[15]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2012 年 3 月決議不推薦 Benlysta[®](belimumab)使用於蘇格蘭的國家衛生服務(National Health Service, NHS)。SMC 基於 2 項第 3 期臨床試驗，認為在療效上除了標準治療，

^u As add-on therapy in adult patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus with a high degree of disease activity (for example, positive anti-double-stranded DNA and low complement) despite standard therapy.

^v EXPLORER trial: rituximab 比較安慰劑用於治療中至重度疾病活性的 SLE。

belimumab 小幅改善了 SLE 病人的疾病控制。然廠商在治療成本與經濟狀況仍不夠說服 SMC 推薦本品用於 NHS（請參見本報告經濟評估一節）。

廠商申請書申請 Benlysta[®] 用於有血清學上疾病活性證據（即低補體、anti-dsDNA 陽性）和 SELENA-SLEDAI^w 至少（含）10 分以上的病人。Benlysta[®] 的上市許可要求病人應在開始治療後 6 個月接受療效評估，若屆時 SELENA-SLEDAI 指數減少不到 4 分，則應該停止 Benlysta[®] 治療；此外廠商遞送 SMC 的申請案中，廠商亦提出 Benlysta[®] 最長的治療時間限 6 年，之後病人應回歸到最佳支持性照護。

主要療效證據來自兩項第三期、多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗 BLISS-52 和 BLISS-76，以及廠商合併兩試驗分析的資料（同 NICE 與 CADTH 引用之臨床試驗，有關試驗相關內容與數據請參見本報告第(五)小節）。

SMC 總結 belimumab 治療 SLE 顯示在 52 週時 SRI 反應率有小幅益處，對 SLE 這種慢性疾病而言長期數據的證據仍然有限，此外許多次要療效指標並未達到目標，例如 76 週時的 SRI 反應率，以及生活品質在 belimumab 10 mg/kg 與安慰劑治療間並沒有顯著差異。歐洲醫藥品管理局（European Medicines Agency）要求廠商遞送兩試驗的補充分析，包括指數至少減少 6 分等更嚴格的結果指標；補充分析顯示較高疾病活動度（SELENA-SLEDAI score ≥ 10 ）的病人對 belimumab 反應較佳。

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，即搜尋符合本次申請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：systemic lupus erythematosus, lupus 排除條件：未限制
Intervention	belimumab
Comparator	無限制

^w SMC 說明 SELENA-SLEDAI 指數範圍介於 0 至 105 分，0 分表示沒有疾病活動性，20 分（含）以上表示疾病有高度活動性。

Outcome	臨床結果指標
Study design	randomized controlled trials, systematic reviews

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2012 年 12 月 27 日，以 (belimumab 和 systemic lupus erythematosus) 做為主要關鍵字進行搜尋。

(2) 搜尋結果

以 belimumab、systemic lupus erythematosus 做為關鍵字搜尋 PubMed 文獻資料庫，將 Article types 以 Systematic Reviews 過濾，共得 11 篇文獻，首先以標題與摘要進行 PICOS 篩選，排除 9 篇一般回顧性文章與 1 篇 RCT 文章，另 1 篇 Wigginsworth 等人在 2010 年發表的文獻[17]雖為系統性文獻回顧，然引用資料來自 2 項第 3 期臨床試驗發表前數據，考慮臨床試驗已於 2011 年發表，試驗數據已更新，故予以排除。另將 Article types 以 Randomized Controlled Trial 過濾，得 6 篇文獻，排除其中 1 篇針對生物活性與安全性的第 1 期臨床試驗[18]與 1 篇針對兩項第 3 期 RCTs 的血清學事後分析文獻[19]，餘 4 篇有關文獻，即 1 篇劑量調整的第 2 期臨床試驗文獻 (Wallace 2009^x[20])、2 篇第 3 期臨床試驗文獻 (Navarra 2011[21]和 Furie 2011[22])、1 篇針對兩項第 3 期 RCTs 的臨床療效事後分析文獻 (van Vollenhoven 2012[23])。此外以 belimumab、systemic lupus erythematosus 做為關鍵字搜尋 PubMed 文獻資料庫的 in process 子資料庫，獲得 9 篇文獻，排除 1 篇 BLISS-76 trial 子試驗，探討 belimumab 用於施打過 pneumococcal、tetanus 或 influenza 疫苗病人的影響，另排除 7 篇一般性回顧文獻，剩餘 1 篇是第 2 期臨床試驗後的開放性延伸試驗分析文獻(Merrill 2012[24])。總結 PubMed 文獻資料庫搜尋結果符合 PICOS 者有 5 篇文獻。

以 belimumab 關鍵字搜尋 Cochrane Library 的 Title, Abstract, Keywords 欄位，得 0 篇系統性文獻回顧與 6 篇試驗文獻，首先排除 4 篇文章與 PubMed 相同的結果，再經標題與摘要篩選，排除 1 篇說明 rituximab 用於治療冷球蛋白血症 (cryoglobulinemia) 的文獻與 1 篇 belimumab 第 2 期臨床試驗發表在 2006 年美國風溼病學會年會^y的論文摘要，共餘 0 篇。

以 belimumab、systemic lupus erythematosus 做為關鍵字搜尋 Embase 文獻資料庫，將 Study type 以 randomized controlled trial 過濾，共得 13 篇文獻，首先排除與 PubMed 搜尋結果重覆的 6 篇文獻，再以標題與摘要進行 PICOS 篩選，排除 7 篇一般性回顧文獻。另將 Embase 文獻資料庫 Evidence Based Medicine 以

^x ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00071487; other Study ID Numbers: LBSL02; publications: Wallace 2009[11].

^y Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology

systematic review 過濾，共得 8 篇文獻，首先以標題與摘要進行 PICOS 篩選，排除 4 篇不符 PICO 的文獻，以及排除 4 篇一般性回顧文獻，總餘 0 篇。

前述文獻中，Furie 2011 與 Navarra 2011 為廠商申請書用於證明突破創新新藥療效顯著性統合分析之文獻（Furie 2011 請參見廠商申請書附件四文獻 1，Navarra 2011 請參見申請書附件四文獻 2），van Vollenhoven 2012 為廠商申請書用於其他支持性證據之文獻（請參見申請書附件四文獻 4），Merrill 2012 為廠商申請書用於藥物安全性之文獻（請參見申請書附件四文獻 5）；除上述 4 篇文獻外，廠商申請書提供一篇其他支持性證據的文獻 Manzi 2012[25]（請參見申請書附件四文獻 3）。針對此 5 篇文獻廠商已摘錄於申請書「十一、證明突破創新新藥之療效顯著性」一節，RCTs 文獻亦有部分已於本報告三國醫藥科技評估組織小節中呈現，故不再贅述，僅就前述章節不足處予以彙整補充（含第 2 期臨床試驗 Wallace 2009[20]與第 3 期臨床試驗 Furie 2011[22]、Navarra 2011[21]）。

(3) 各試驗研究內容與結果說明

A. 臨床試驗基本特徵

無論第 2 期 Wallace 2009 試驗或第 3 期 Furie 2011、Navarra 2011 試驗皆是多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的臨床試驗。三項 RCTs 病人群皆排除有嚴重狼瘡腎臟疾病與活躍性中樞神經系統狼瘡的病人。

Wallace 2009 試驗納入的 449 位病人主要來自美國與加拿大的 59 個治療中心，Furie 2011 試驗納入的 819 位病人主要來自歐洲、美國、加拿大、墨西哥、以色列等 19 個國家的 136 個治療中心，Navarra 2011 試驗納入的 865 位病人主要來自拉丁美洲、東歐、亞太地區等 13 個國家的 90 個治療中心，亞太地區包括澳洲、香港、印度、韓國、菲律賓和台灣（請參見表四）。

表四 Wallace 2009、Furie 2011、Navarra 2011 試驗的病人來源

試驗	Wallace 2009 第 2 期 RCT	Furie 2011 第 3 期 RCT	Navarra 2011 第 3 期 RCT
病人 來源	59 sites in the US and Canada.	136 centers in 19 countries in Europe and North/Central America.	90 centres in 13 countries in Latin America (Argentina, Brazil, Chile, Colombia, and Peru), Asia-Pacific (Australia, Hong Kong, India, Korea, Philippines, and Taiwan), and eastern Europe (Romania and Russia).

註：原文摘錄

Wallace 2009 試驗的試驗組為 belimumab 1 mg/kg、4 mg/kg、或 10 mg/kg 加上各病人原先穩定使用的 SLE 治療相關藥品(以下各簡稱 belimumab 1 mg/kg 組、belimumab 4 mg/kg 組、或 belimumab 10 mg/kg 組)，Furie 2011 和 Navarra 2011 試驗的試驗組為 belimumab 1 mg/kg 或 10 mg/kg 加上各病人原先穩定使用的 SLE 治療相關藥品(以下各簡稱 belimumab 1 mg/kg 組或 belimumab 10 mg/kg 組)；三項 RCTs 的對照組則為安慰劑加上各病人原先穩定使用的 SLE 治療相關藥品(以下簡稱安慰劑組)；病人原先穩定使用的 SLE 治療藥品包括類固醇、抗瘧疾藥品、免疫抑制劑等，惟各研究細節上仍略有不同(請參見表六的納入與排除標準)，各病人已穩定使用的藥品在藥品主成分、使用劑量、處方組合上可能彼此互異(請參見表七)。

Wallace 2009 試驗的主要治療時間為 52 週，其後接續 24 週的開放標籤式治療，原安慰劑組病人可選擇接受 belimumab 10 mg/kg 治療，belimumab 1 mg/kg 或 4 mg/kg 組的病人可以選擇原劑量治療或換成 10 mg/kg 治療，belimumab 10 mg/kg 組的病人亦可選擇是否繼續治療，其後對於有治療反應的病人得繼續參加 belimumab 10 mg/kg 每 28 天注射一次的長期治療(Merrill 2012^z)；Furie 2011 試驗的主要治療時間為 76 週；Navarra 2011 試驗的主要治療時間為 52 週。

Wallace 2009 試驗的主要療效指標是評估自基線點至 24 週時 SELENA-SLEDAI 分數改變的百分比與在 52 週期間第一次發作的時間；Furie 2011 與 Navarra 2011 試驗的主要療效指標皆是評估病人在 52 週時的 SRI 反應率，亦即與基線點相比，SELENA-SLEDAI 分數減少 4 分(含)以上，且醫師整體評估分數沒有惡化(增加不滿 0.3 分)，且以 BILAG 指數評估沒有器官區域新呈現 A 級分數或是新呈現 B 級分數的器官區域沒有超過 1 項；主要療效指標分析皆採用改良式意圖治療(intent-to-treat)分析族群，亦即病人至少曾經接受過 1 次治療

^z ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00583362; other Study ID Numbers: LBSL99; publications: Merrill 2012[26].

(請參見表六)。

Wallace 2009、Furie 2011、Navarra 2011 試驗各組病人之間退出治療(withdraw)的比率皆無顯著差異，主要退出治療的原因包括不良事件與缺乏療效，摘錄如表五：

表五 各試驗病人退出治療的比率

Study	Group	No.	Withdraw, n(%)		Adverse event, n(%)	Disease progression/ lack of efficacy, n(%)
			week 52	week 76		
Wallace 2009 LBSL02	Belimumab 1 mg/kg	114	21(18.4)		8(7.0)	1(0.9)
	Belimumab 4 mg/kg	111	17(15.3)		4(3.6)	0
	Belimumab 10 mg/kg	111	27(24.3)		8(7.2)	2(1.8)
	Placebo	113	20(17.7)		5(4.4)	1(0.9)
Furie 2012 BLISS-76	Belimumab 1 mg/kg	271	(20.3)	82(30.3)	23(8.5)	17(6.3)
	Belimumab 10 mg/kg	273	(23.4)	72(26.4)	18(6.6)	12(4.4)
	Placebo	275	(25.5)	89(32.4)	23(8.4)	20(7.3)
Navarra 2011 BLISS-52	Belimumab 1 mg/kg	288	48(16.7)		16(5.6)	12(4.2)
	Belimumab 10 mg/kg	290	49(16.9)		15(5.2)	12(4.1)
	Placebo	287	61(21.3)		19(6.6)	16(5.6)

表六 Wallace 2009 試驗與 Merrill 2012 延伸試驗、Furie 2011 和 Navarra 2011 第 3 期試驗的納入、排除標準與療效指標

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Treatment phase	Analysis set	Primary endpoint	Major secondary endpoint
Wallace 2009[20] LBSL02	Age \geq 18 years; Patients fulfill the American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE who had active disease as defined by a SELENA-SLEDAI score of \geq 4 at screening; Stable regimen of prednisone (5–40 mg/day), antimalarials, or immunosuppressive agents for at least 60 days prior to day 0 (first dose).	Active lupus nephritis or central nervous system disease, pregnancy, and receipt of cyclosporine, intravenous immunoglobulin, biologics, cyclophosphamide, or dosages of prednisone 100 mg/day within 6 months.	52 weeks	Modified intent-to-treat population, defined as all patients who were randomized and received a dose of the study agent.	The coprimary efficacy endpoints were the percent change in the SELENA-SLEDAI score from baseline (day 0) to week 24 and the time to first mild/moderate or severe flare as defined by the SFI during 52 weeks.	Changes in week 52 SELENA-SLEDAI and BILAG scores, time to first SLE flare (assessed by the SFI or BILAG) during and after the first 24 weeks, and the percentage of patients with a prednisone dosage \leq 7.5 mg/day or reduced by 50% from baseline during weeks 40–52.
Merrill 2012[24] LBSL99 [26]	Have completed the LBSL02 trial and achieved a satisfactory response.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Required more than 2 courses of corticosteroids for treatment of severe SLE flares in the last 5 months of LBSL02. 2. Had an SLE flare during the last 30 days of LBSL02 and through the 1st dose in LBSL99. 3. Used any of the following prohibited medications during their participation in LBSL02: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Other investigational agents. ▪ Biologic therapeutic agents: adalimumab (Humira™), etanercept (Enbrel™), infliximab (Remicade™), and rituximab 	Study Start Date: November 2004; Estimated Study Completion Date: May 2016.	The data set used for analysis included 4 years of belimumab exposure for patients originally randomized to receive belimumab and for patients who switched to belimumab after 1 year of placebo treatment.	Safety measures.	

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Treatment phase	Analysis set	Primary endpoint	Major secondary endpoint
		(Rituxan™). <ul style="list-style-type: none"> ■ Intravenous cyclophosphamide. ■ Corticosteroids >100 mg/day prednisone equivalent for reasons other than severe SLE flare. 				
Furie 2011[22] BLISS-76	Age ≥ 18 years; A diagnosis of SLE according to the American College of Rheumatology revised criteria active disease (SELENA–SLEDAI score ≥ 6) at screening; Seropositivity as defined by 2 positive ANA or anti-dsDNA test results (ANA titer 1:80 and/or anti-dsDNA antibody level ≥ 30 IU/ml), of which ≥ 1 test result had to be obtained during screening; Stable treatment regimen was required for ≥ 30 days before the first study dose; stable treatment could include prednisone (or equivalent) alone (7.5–40 mg/day) or combined (0–40 mg/day) with antimalarial drugs, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and/or immunosuppressive therapies.	Serious intercurrent illness; Severe active lupus nephritis, severe central nervous system manifestations; Pregnancy; Prior treatment with a B cell–targeted agent; IV cyclophosphamide within 6 months of screening; a tumor necrosis factor inhibitor, anakinra, IVIG, prednisone > 100 mg/day, or plasmapheresis within 3 months of screening; and immunization with a live vaccine within 1 month of screening.	72 weeks	Modified intent-to-treat population, defined as all randomized patients who received 1 dose of study agent.	SRI response rate at week 52 (defined as a ≥ 4-point reduction in SELENA–SLEDAI score, no new BILAG A organ domain score and no more than 1 new BILAG B score, and no worsening (increase < 0.3) in physician's global assessment score versus baseline.)	SRI response rate at week 76, percentage of patients with a ≥ 4-point reduction from baseline in SELENA–SLEDAI score at week 52, change in physician's global assessment score at week 24, change in Short Form 36 version 2 (SF-36v2) health survey physical component summary (PCS) score at week 24, and percentage of patients with a mean prednisone dose that was decreased 25% from baseline and was ≤ 7.5 mg/day during weeks 40–52. Disease activity was also assessed with the SLE Flare Index, modified to exclude the single criterion of increased SELENA–SLEDAI score to 12 as defining severe flare.

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Treatment phase	Analysis set	Primary endpoint	Major secondary endpoint
Navarra 2011[21] BLISS-52	Aged ≥ 18 years; Patients met the American College of Rheumatology criteria for systemic lupus erythematosus and had active disease (score ≥ 6 at screening on SELENA-SLEDAI); Unequivocally positive ANA (titre $\geq 1:80$) or anti-dsDNA antibody (≥ 30 IU/mL); Stable treatment regimen with fixed doses of prednisone (0–40 mg/day), or non-steroidal anti-inflammatory, antimalarial, or immunosuppressive drugs for at least 30 days before the first study dose.	Severe active lupus nephritis or CNS lupus; Pregnancy; Previous treatment with any B-lymphocyte-targeted drug (including rituximab), intravenous cyclophosphamide within 6 months of enrolment, and intravenous Ig or prednisone (>100 mg/day) within 3 months.	48 weeks	Modified intention-to-treat population, defined as all randomly assigned patients who received a dose of the study drug.	Response rate at week 52, assessed with SRI, defined as having a reduction of at least 4 points in the SELENA-SLEDAI score, no new BILAG A organ domain score, no more than 1 new BILAG B organ domain score, and no worsening in PGA score (increase <0.3) at week 52 compared with baseline.	Proportion of patients with at least a 4-point reduction from baseline in SELENA-SLEDAI score at week 52, mean change in PGA score at week 24, mean change in SF-36 physical component summary score at week 24, and proportion of patients with an average reduction in prednisone dose of at least 25% from baseline to 7.5 mg/day or less during weeks 40 to 52.

註：原文摘錄

表七 Wallace 2009、Furie 2011、Navarra 2011 試驗基線點各組病人特徵

	Wallace 2009 (LBSL02)				Furie 2011 (BLISS-76)			Navarra 2011 (BLISS-52)		
	Belimumab 1 mg/kg	Belimumab 4 mg/kg	Belimumab 10 mg/kg	Placebo	Belimumab 1 mg/kg	Belimumab 10 mg/kg	Placebo	Belimumab 1 mg/kg	Belimumab 10 mg/kg	Placebo
Number of patients	114	111	111	113	271	273	275	288	290	287
Age, mean±SD years	42.0±11.7	42.6±10.7	41.8±11.7	42.2±10.9	40.0±11.4	40.5±11.1	40.0±11.9	35.0±10.6	35.4±10.8	36.2±11.8
Female, n(%)	(94)	(95)	(95)	(90)	253(93)	259(95)	252(92)	271(94)	280(97)	270(94)
Asian origin, n(%)					6(2)	11(4)	11(4)	106(37)	116(40)	105(37)
Geographical region-Asia/Pacific, n(%)								111(39)	119(41)	109(38)
Disease duration, mean±SD years	8.5±7.2	10.1±9.2	8.5±8.0	8.1±7.4	7.9±7.1	7.2±7.5	7.4±6.7	5.0±4.6	5.0±5.1	5.9±6.2
SELENA-SLEDAI score, mean±SD/SEM	9.9±0.4	9.4±0.5	9.5±0.4	9.5±0.5	9.7±3.7	9.5±3.6	9.8±4.0	9.6±3.8	10.0±3.9	9.7±3.6
SELENA-SLEDAI score ≥10, n(%)					144(53)	136(50)	140(51)	139(48)	160(55)	158(55)
BILAG 1A or 2B score, n(%)	(96)	(96)	(98)	(90)	173(64)	160(59)	187(68)	166(58)	172(59)	166(58)
PGA score, mean±SD/SEM	1.6±0.05	1.5±0.05	1.5±0.05	1.4±0.05	1.4±0.5	1.4±0.5	1.5±0.5	1.4±0.5	1.4±0.5	1.4±0.5
Daily prednisone use, n(%)	(68)	(66)	(67)	(73)	211(78)	200(73)	212(77)	279(96)	278(96)	276(96)
Prednisone>7.5 mg/day at baseline, n(%)	(35)	(32)	(34)	(43)	130(48)	120(44)	126(46)	204(71)	204(70)	192(67)
Mean prednisone dose, mg/day					8.7±7.6	8.4±7.9	9.4±8.9	12.9±8.6	13.2±9.5	11.9±7.9
Any immunosuppressive drug, n(%)	(46)	(53)	(52)	(49)	153(57)	148(54)	154(56)	120(42)	123(42)	122(43)
Mycophenolate mofetil					45 (17)	50 (18)	42 (15)	16 (6%)	17 (6%)	19 (7%)
Azathioprine					52 (19)	58 (21)	57 (21)	71 (25%)	84 (29%)	68 (24%)
Methotrexate					53 (20)	39 (14)	60 (22)	24 (8%)	20 (7%)	35 (12%)
Antimalarial drug, n(%)	(70)	(65)	(69)	(74)	171(63)	168(62)	180(66)	195(68)	185(64)	201(70)

B. 第 2 期 RCT 與延伸試驗結果

Wallace 2009 第 2 期臨床試驗的主要療效指標同時包含 belimumab 任一組病人自基線點至 24 週時 SELENA-SLEDAI 分數改變的百分比與至 52 週期間第一次發作的時間，然而分析結果顯示 3 組 belimumab 治療組無論是在 24 週或是 52 週時，沒有一組的 SELENA-SLEDAI 分數減少百分比與安慰劑組比較能有顯著差異，各 belimumab 治療組比較安慰劑組的第一次發作天數差也未能達到統計上顯著不同，分析結果摘錄於表八[20]：

表八 第 2 期臨床試驗 Wallace 2009 的臨床療效

療效指標			Placebo	Belimumab 1 mg/kg	Belimumab 4 mg/kg	Belimumab 10 mg/kg	All belimumab
			113 人	114 人	111 人	111 人	336 人
SELENA-SLEDAI 平均減少百分比， mean±SEM	24 週	主要	-17.2±5.1	-23.3±4.4	-11.3±5.4	-23.7±4.2	-19.5±2.7
	52 週	次要	-20.6±5.2	-29.7±4.3	-23.9±7.3	-27.9±5.5	-27.2±3.3
第 1 次發作 [¥] 的中位天數， Median(IQR)		主要	83 (42, 140)	68 (39, 146)	61 (29, 147)	70 (29, 154)	67 (32, 147)

註：SEM: standard error of the mean; IQR: interquartile range; [¥] 依據 SELENA-SLEDAI flare index 評估之輕/中度、或嚴重發作。

在 52 週治療期與後續 8 週的追蹤期，4 組不良事件、嚴重不良事件、實驗室檢驗值異常的發生率相近，惟 belimumab 治療組（4%）比安慰劑組（0%）顯著發生較多的蕁麻疹（urticaria）案例，不過原文未說明 belimumab 不同劑量組別的發生率[20]。

Merrill 2012 是 Wallace 2009 第 2 期臨床試驗的延伸試驗，主要在評估 belimumab 的安全性。該延伸試驗病人的用藥處方主要為 belimumab 合併原本穩定使用的 SLE 治療處方，各組人數變化如表九，病人未持續接受延伸試驗治療的主要原因包括病人要求、不良事件與疾病惡化等因素。整體而言，belimumab 延伸 4 年的不良事件、治療相關不良事件、嚴重不良事件、重要不良事件與盲性治療期間的各組反應相近。依據國際通用分類標準（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）評估，最常發生不良事件的器官系統為感染與寄生蟲，延伸試驗第 1 年至第 4 年之間，每 100 人年的發生率約介於 74% 至 84%（52 週盲性治療期間，安慰劑組每 100 人年的發生率為 74.6%，belimumab 組為 79.4%）。最常發生的不良事件為關節痛（arthralgia）、上呼吸道感染、頭痛、疲倦、噁心，關節痛、頭痛、疲倦和噁心的發生率有逐漸減少的趨勢。每 100 人年的嚴重不良事件（serious adverse event）發生率介於 13% 至 19%（52 週盲性治療

期間，安慰劑組每 100 人年的發生率為 20.0%，belimumab 組為 17.2%)，最高的發生率為蜂窩性組織炎 (cellulitis) 和短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)，延伸試驗第 1 年的每 100 人年發生率各為 1.3%。在第 2 期臨床試驗全部 4 年期間，總共發生 5 例死亡案例，其中 1 例發生在第 4 年，死因為巨細胞病毒性肺炎 (cytomegaloviral pneumonia) 可能與治療相關；另一例伺機性感染案例也發生在第 4 年，非嚴重性球黴菌病 (coccidioidomycosis)，經評估可能與治療無關。過敏反應 (hypersensitivity reaction) 主要發生在第 1 年，包括 3 例血管性水腫 (angioedema)，其中 2 例因此中斷治療 (安慰劑組與 belimumab 組各 1 例)，此外還有 1 例是因為環境過敏原造成的過敏反應。有 2 例病人在延伸治療期間發生嚴重輸注反應，其中 1 例發生在第 2 年，有眩暈情形，另 1 例發生在第 3 年，有呼吸困難、噁心、嘔吐、嘴角紅腫、胸悶、腹痛等症狀，雖然當天解決症狀，但導致退出 belimumab 治療 [11, 24, 26]。

表九 第 2 期臨床試驗 Wallace 2009 與延伸試驗的參與人數與退出人數

Group	52-Week Double-Blind			24-Week Open-Label Extension			Long-term extension		
	Started No.	Withdrawal No.(%)	Completed No.	Started No.	Withdrawal No.	Completed No.	Started No.	Withdrawal No.	Completed No.
Belimumab 1 mg/kg	114	21(18.4)	87	19	0	19	0	0	0
Belimumab 4 mg/kg	111	17(15.3)	94	24	1	23	0	0	0
Belimumab 10 mg/kg	111	27(24.3)	90	302	23	279	298	75	223
Placebo	113	20(17.7)	93	0	0	0	0	0	0

Of 87: 65 switched to 10 mg/kg; 3 elected not to continue in the open-label extension period.

Of 94: 64 switched to 10 mg/kg; 6 elected not to continue in the open-label extension period.

Of 90: 85 continued with 10 mg/kg; 5 elected not to continue in the open-label extension period.

Of 93: 88 switched to 10 mg/kg; 5 elected not to continue in the open-label extension period.

C. Furie 2011、Navarra 2011 第 3 期 RCTs 與統合分析結果

此節數據擷取自 Furie 2011、Navarra 2011 和 van Vollenhoven 2012 原文、美國臨床試驗計畫資料登錄網 (clinicaltrials.gov)、廠商申請書《十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》章節內容，此外並以 Cochrane Collaboration 之 RevMan (Review Manager) 軟體 5.1 版驗證 (主要療效與主要次要療效指標數據請參見表十一)。

1). 主要療效指標：在 52 週時達到 SRI 標準的反應率 (SRI response at week 52)

除 Furie 2011 試驗的 belimumab 1 mg/kg 組外，Furie 2011 試驗的 belimumab 10 mg/kg 組、Navarra 2011 試驗的 belimumab 1 mg/kg 組和 10 mg/kg 組皆顯著比

安慰劑組有較高的 SRI 反應率。由於 I^2 為 0% ($p = 0.54$)，顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經 Mantel-Haenszel 固定效應模式分析，統合結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組 (50.6%) 的 SRI 反應率顯著高於安慰劑組 (38.8%)，勝算比 (odds ratio, OR) 為 1.64，95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 介於 1.29 至 2.08 ($p < 0.0001$)。

值得注意 Furie 2011 試驗在 76 週的結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組 (38.5%) 的 SRI 反應率並未顯著比安慰劑組 (32.4%) 高，勝算比為 1.31 (95% CI: 0.92~1.87, $p = 0.1323$) [8, 22]。

Navarra 2011 試驗的 865 位病人中包含 324 位來自東南亞國家的病人，依據廠商申請書《六、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料》說明台灣有 11 個醫學中心 107 位病人參加此臨床試驗，佔總人數的 12.37%。Navarra 2011 文獻說明自數字上 (numerically) 觀察，belimumab 治療在東歐國家的效果比亞太和拉丁美洲國家好，但不顯著 ($p = 0.18$)，belimumab 10 mg/kg 組和安慰劑組依據亞太地區、拉丁美洲地區、或東歐地區病人來源的分析結果請見表十 [21]。van Vollenhoven 2012 研究針對 BLISS-52 和 BLISS-76 兩項第 3 期臨床試驗進行單變項次族群分析，結果顯示 SRI 反應率與地理區域有關，來自西歐/澳洲/以色列地區的族群比其他地區顯著有較高的 SRI 反應率，來自西歐/澳洲/以色列地區的 belimumab 1 mg/kg 組、belimumab 10 mg/kg 組、安慰劑組的 SRI 反應率依序為 36.8%、51.9%、24.3% ($p < 0.05$) [23]。

表十 Navarra 2011 試驗依不同地區病人來源分析的反應率

Geographical region	Belimumab 10 mg/kg (n=290)	Placebo (n=287)	Belimumab 10 mg/kg vs Placebo	
	n/N (%)	n/N (%)	Odds ratio (95% CI)	P value
Asia-Pacific	59/119 (50)	42/109 (39)	1.57 (0.93~2.66)	0.0942
Latin America	85/140 (61)	71/145 (49)	1.61 (1.01~2.58)	0.0469
Eastern Europe	23/31 (74)	12/33 (36)	5.03 (1.72~14.70)	0.0032

2). 主要的次要療效指標

a、在 52 週時，SELENA-SLEDAI 分數減少 4 分的病人百分比

Furie 2011 和 Navarra 2011 試驗的 belimumab 10 mg/kg 組皆比安慰劑組有較多的病人在 52 週時，SELENA-SLEDAI 分數至少可以減少 4 分 (請參見表十一)。

由於 I^2 為 0% ($p = 0.91$)，顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經 Mantel-Haenszel 固定效應模式分析，統合結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組 (52.6%) 至少減少 4 分 SELENA-SLEDAI 的比率顯著高於安慰劑組 (40.7%)，勝算比為

1.62 (95% CI: 1.28~2.05), $p < 0.0001$)。

b、在 24 週時，醫師整體評估 (PGA) 的平均改變分數

只有 Navarra 2011 試驗的 belimumab 10 mg/kg 組 (-0.50 ± 0.04 分) 顯著比安慰劑組 (-0.35 ± 0.04 分) 減少較多的 PGA 平均分數 ($p = 0.0003$) (請參見表十一)。

由於 I^2 為 86% ($p = 0.008$)，顯示此項指標在兩試驗之間有高度異質性，經 generic inverse variance 隨機效應模式分析，統合結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組減少 PGA 分數的平均值並沒有顯著比安慰劑組多 ($p = 0.63$)；依據廠商申請書《十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》說明統合後，belimumab 10 mg/kg 組和安慰劑組的平均改變分數依序為-0.49 和-0.44[27]。

c、在 24 週時，SF-36 整體健康調查量表生理構面 (physical component summary, PCS) 的平均改變分數

無論 Furie 2011 試驗或 Navarra 2011 試驗的 belimumab 組別比較安慰劑組皆沒有顯著差異 (請參見表十一)。

由於 I^2 為 0% ($p = 0.83$)，顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經 generic inverse variance 固定效應模式分析，統合結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組增加 PCS 分數的平均值並沒有比安慰劑組多 ($p = 0.93$)；依據廠商申請書《十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》說明統合後，belimumab 10 mg/kg 組和安慰劑組依序增加的分數平均為 3.41 和 3.5[27]。

d、試驗前接受 prednisone 7.5 mg/day 以上的病人，在治療至 40 週到 52 週之間 prednisone 接受劑量比試驗前減少至少 25% 至相當於劑量低於 7.5 mg/day 的病人比率

無論 Furie 2011 試驗或 Navarra 2011 試驗的 belimumab 10 mg/kg 組別比較安慰劑組皆沒有顯著差異 (請參見表十一)。

由於 I^2 為 0% ($p = 0.76$)，顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經 Mantel-Haenszel 固定效應模式分析，統合結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組 (18.6%) 達到的病人比率顯著比安慰劑組 (12.3%) 多，勝算比為 1.59 (95% CI: 1.03~2.47, $p = 0.04$)。

3). 安全性與耐受性

無論 76 週的 Furie 2011 試驗或 52 週的 Navarra 2011 試驗，各試驗各組之間

不良事件、嚴重或重要不良事件、實驗室檢測異常值、因不良事件中斷治療、感染等皆有類似的發生率，76 週比 52 週的發生率有較高的趨勢。

52 週的 Navarra 2011 試驗有 9 例死亡案例，3 例發生在安慰劑組、2 例發生在 belimumab 1 mg/kg 組，4 例發生在 belimumab 10 mg/kg 組；belimumab 組有 3 例死亡原因是感染。76 週的 Furie 2011 試驗共有 3 例死亡，2 例發生在 belimumab 1 mg/kg 組，1 例發生在 belimumab 10 mg/kg 組；經評估與治療無關。Furie 2011 試驗 belimumab 10 mg/kg 組在投予第 3 劑 belimumab 後發生 1 例巨細胞病毒的伺機性感染 (cytomegalovirus infection)，經抗病毒藥品治療後改善。

無論 Furie 2011 試驗或 Navarra 2011 試驗，belimumab 組都比安慰劑組有較高的輸注反應或過敏反應發生。Furie 2011 試驗 belimumab 1 mg/kg 組、belimumab 10 mg/kg 組、安慰劑組發生嚴重和/或重要輸注反應的發生率依序為 0.7%、1.5% 和 0.7%，沒有全身型過敏反應發生 (anaphylaxis)，在 2 次或第 3 次注射後發生率降低；Furie 2011 試驗 belimumab 1 mg/kg 組發生 4 例過敏反應，其中 2 例發生血管性水腫中的 1 例經評估可能與 belimumab 有關。Navarra 2011 試驗在第 1 次注射 belimumab 後發生 3 例類過敏性反應 (anaphylactoid reactions)，其中 1 例發生在 belimumab 10 mg/kg 組。

4). 事後分析

van Vollenhoven 2012[23]與 Manzi 2012 研究[25]皆是非試驗 (BLISS-76 與 BLISS-52) 計畫書計畫內的事後分析研究。

Furie 2011 試驗 (819 人) 和 Navarra 2011 試驗 (865 人) 的總病人數為 1,684 人。van Vollenhoven 2012 研究分別就基線點病人特質進行次族群分析，研究結果顯示基線點 SELENA-SLEDAI 分數至少 10 分者比未滿 10 分者，belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組有較高的 SRI 勝算比；anti-dsDNA ≥ 30 IU/mL (陽性) 者比 anti-dsDNA < 30 IU/mL 者，belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組有較高的 SRI 勝算比；低 C3 補體者比正常或高補體者，belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組有較高的 SRI 勝算比；低 C4 補體者比正常或高補體者，belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組有較高的 SRI 勝算比；有使用類固醇的病人比沒有使用的病人，belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組有較高的勝算比。類固醇劑量是否大於 7.5 mg/day、是否使用抗瘧疾藥品或免疫抑制劑則不影響 belimumab 10 mg/kg 組對安慰劑組的勝算比[23]。

van Vollenhoven 2012 研究進一步針對低補體且 anti-dsDNA 陽性的 876 位次族群病人 (佔總病人數的 52.0%) 進行 52 週時的 SRI 反應率分析，結果顯示 305 人的 belimumab 10 mg/kg 組 (51.5%) 顯著比 287 人的安慰劑組 (31.7%) 有較高的 SRI 反應率，p 值小於 0.001；分析 52 週時 SF-36 整體健康調查量表 PCS

的改變分數平均值，顯示 belimumab 10 mg/kg 組（297 人，平均改變分數為 4.76 ± 0.59 分）顯著比安慰劑組（287 人，平均改變分數為 3.19 ± 0.61 分）增加較多的平均分數，p 值等於 0.01；試驗前接受 prednisone 7.5 mg/day 以上的病人，belimumab 10 mg/kg 組與安慰劑組各有 195 人和 173 人，在治療至 40 週到 52 週之間 prednisone 接受劑量比試驗前減少至少 25% 至相當於劑量低於 7.5 mg/day 的病人比率分析，結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組（18.5%）沒有顯著比安慰劑組（12.1%）高，p 值為 0.15[23]。

van Vollenhoven 2012 研究針對 SELENA-SLEDAI score ≥ 10 的次族群（877 人，佔總病人數的 52.1%），belimumab 10 mg/kg 組（63.2%）顯著比安慰劑組（44.3%）有較高的 SRI 反應率，p 值小於 0.001[23]。依據廠商申請書《六、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料》說明台灣有 107 位病人參加 Navarra 2011 臨床試驗（佔總人數的 12.37%），台灣病人進入 belimumab 1 mg/kg 組、belimumab 10 mg/kg 組、安慰劑組的人數各為 42 人、30 人和 35 人。

Manzi 2012 研究分析 52 週時 SELENA-SLEDAI score 或 BILAG 各器官區域的改善情形，結果顯示 belimumab 10 mg/kg 組顯著比安慰劑組有較多的病人在 BILAG 量表的肌肉骨骼和黏膜皮膚區域，以及 SELENA-SLEDAI score 量表的黏膜皮膚和免疫器官區域有改善[25]。

表十一 Furie 2011、Navarra 2011 試驗與統合分析結果

Endpoint	Furie 2011[8, 22]			Navarra 2011[9, 21]					Pooled data[23, 25, 27]				
	Belimumab 1 mg/kg N = 271	Belimumab 10 mg/kg N = 273	Placebo N=275	Belimumab 1 mg/kg N = 288	Belimumab 10 mg/kg N = 290	Placebo N = 287	Belimumab 10 mg/kg vs Placebo		Belimumab 10 mg/kg N = 563	Placebo N = 562	Belimumab 10 mg/kg vs Placebo		
							OR (95% CI)	p value			MD (95% CI)	OR (95% CI)	p value
PRIMARY ENDPOINT													
SRI response at week 52, n(%)	110 (40.6)	118 (43.2)¶	92 (33.5)	148 (51.4)§	167 (57.6)	125 (43.6)	1.83 (1.30~2.59)	0.0006	285 (50.6)	217 (38.6)	12.0%	1.64 (1.29~2.08)	<0.001
MAJOR SECONDARY ENDPOINT													
SRI response at week 76, n(%)	106 (39.1)	105 (38.5)	89 (32.4)										
SELENA-SLEDAI score reduction ≥ 4 points at week 52, n(%)	116 (42.8)	127 (46.5)¥	97 (35.3)	153 (53.1)&	169 (58.3)	132 (46.0)	1.71 (1.21~2.41)	0.0024	296 (52.6)	229 (40.7)	11.90%	1.62 (1.28~2.05)	<0.0001
Mean change in physician's global assessment score at week 24, mean±SE	-0.47±0.04	-0.44±0.03	-0.49± 0.04	-0.39±0.04	-0.50±0.04	-0.35± 0.04	-0.15ξ (-0.23~-0.07)	0.0003	-0.49	-0.44	-0.05 (-0.24, 0.15)		0.63
Change in SF-36v2 PCS score at week 24, mean±SE	3.78±0.46	3.21±0.43	3.35± 0.51	3.39±0.53	3.34±0.55	3.26± 0.54	+0.08ξ (-1.00~1.15)	0.887	3.41	3.5	-0.05 (-1.03~0.94)		0.93
Prednisone reduced by ≥ 25% to ≤ 7.5 mg/day during weeks 40-52, n/N(%)	25/130 (19.2)	21/120 (17.5)	16/126 (12.7)	42/204 (20.6)‡	38/204 (18.6)	23/192 (12.0)	1.75 (0.99~3.08)	0.0526	59/324 (18.6)	39/318 (12.3)	6.3	1.59 (1.03~2.47)	0.04

OR: odds ratio; MD: mean difference; CI: confidence interval; ¶ p < 0.05 versus placebo; § p = 0.0129 versus placebo; ¥ P < 0.01 versus placebo; & p = 0.0189 versus placebo; ξ treatment difference; ‡ p=0.0252 versus placebo.

(五) 建議者提供之資料

廠商建議資料之《十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》說明 Benlysta[®] 主要的研究皆是比較標準治療加上 belimumab 與單用標準治療的結果，所以沒有可選擇的療效對照品。

廠商進行系統性文獻搜尋後，確認 2 篇第 3 期臨床試驗分析文獻作為統合分析的來源，此外廠商另提出 3 篇文獻作為療效證據與藥品安全性證據的證據補充，此部分文獻相關內容已摘錄於本報告第（四）小節。

廠商申請書在《六、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料》章節指出台灣有 11 個醫學中心 107 位病人曾加入 BLISS-52 試驗，並說明台灣受試者與其他族群受試者的 belimumab 藥物動力學呈現一致性，以及台灣受試者的 SRI 反應率。此外廠商提供一份台灣相關種族特異性資料補充說明，惟該文件廠商列為機密文件，詳細內容請參見申請書《附件七》。

廠商於申請書提供法國國家衛生管理局 (Haute Autorité de santé^{aa}, HAS) [28] 在 2012 年 2 月發佈的專家委員會 (Transparency Committee) 評估報告，該報告療效證據主要來自 BLISS-52 和 BLISS-76 試驗與其統合分析的結果，委員會認為基於中等程度的療效 (modest efficacy)，以及 Benlysta[®] 缺乏用於已侵犯腎臟與中樞神經系統 SLE 病人的相關數據，長期使用的安全性與耐受性仍有不確定性，因此評估 Benlysta[®] 在療效的改善程度 (L'amélioration du service médical rendu, ASMR^{bb}; 英譯 Improvement of Medical Benefit) 為第 IV 級 minor，意指與現有治療比較有少許優點或改善[28]；委員會建議依核可適應症收載用於醫院系統，並建議 2 年後再評估[29]。HAS 評估報告針對 BLISS-52 和 BLISS-76 試驗中高疾病活性次族群的 SRI 反應率提出數據，擷錄於下以供參考[29]：

	Belimumab 10 mg/kg	Placebo	Belimumab 10 mg/kg vs Placebo	
			Difference	p value
SELENA SLEDAI \geq 10 (52% of total number*)	296	298		
SRI responders, %	63.2	44.3	18.9	< 0.0001
Corticosteroids use and low C3/C4 (56% of total number*)	327	309		
SRI responders, %	53.0	32.4	21.1	< 0.0001
Low C3/C4 and presence of anti-ds DNA autoantibodies (52% of total number*)	305	287		
SRI responders, %	51.5	31.7	19.8	< 0.0001

*: total number in placebo group + belimumab 10 mg/kg group

^{aa} Haute Autorité de santé 英譯 French National Authority for Health，成立於 2004 年 8 月。

^{bb} ASMR I: major innovation; ASMR II: important improvement; ASMR III: significant improvement; ASMR IV: minor improvement; ASMR V: no improvement.

四、療效評估結論

1. 考量相關臨床處置指引、衛生署核可適應症、和ATC分類碼，當前我國核可與健保給付用於治療全身性紅斑性狼瘡之藥品，以及belimumab的主要隨機分派對照臨床試驗的治療組別，皆是以病人當前穩定使用中的SLE治療處方作為治療骨架（包含類固醇或/和抗瘧疾藥品或/和免疫抑制劑等藥品），再加上不同劑量的belimumab或是安慰劑進行比較，故本中心評估Benlysta[®]無適當之療效參考品。
2. 加拿大CADTH於2012年4月25日決議不收載。
3. 英國NICE在2012年4月27日公佈final appraisal determination，決議不予推薦，但此案至2013年元月2日止仍處於申復（appeal）過程。
4. 蘇格蘭SMC在2012年3月公佈的醫療科技評估報告決議不推薦Benlysta[®]使用於蘇格蘭國家衛生服務。
5. 至2012年12月26日止查無澳洲PBAC之相關科技評估報告。
6. CADTH、NICE、SMC考量belimumab療效比較性和安全性證據是根據BLISS-52 (Navarra 2011) 和BLISS-76 (Furie 2011) 第3期RCTs的結果，此與廠商申請書以及本中心進行系統性文獻搜尋結果相同，此外一項LBSL02第2期RCTs (Wallace 2009) 可作為療效證據補充。
7. Wallace 2009、Furie 2011和Navarra 2011三項RCTs病人群皆排除有嚴重狼瘡腎臟疾病與活躍性中樞神經系統狼瘡的病人。
 - Wallace 2009試驗納入的449位病人主要來自美國與加拿大的59個治療中心，Furie 2011試驗納入的819位病人主要來自歐洲、美國、加拿大、墨西哥、以色列等19個國家的136個治療中心，Navarra 2011試驗納入的865位病人主要來自拉丁美洲、東歐、亞太地區等13個國家的90個治療中心，亞太地區包括澳洲、香港、印度、韓國、菲律賓和台灣。
 - Wallace 2009試驗的試驗組為belimumab 1 mg/kg、4 mg/kg、或10 mg/kg加上各病人原先穩定使用的SLE治療相關藥品，Furie 2011和Navarra 2011試驗的試驗組為belimumab 1 mg/kg或10 mg/kg加上各病人原先穩定使用的SLE治療相關藥品；三項RCTs的對照組則為安慰劑加上各病人原先穩定使用的SLE治療相關藥品（以下簡稱安慰劑組）。
 - Wallace 2009試驗的主要治療時間為52週，Furie 2011試驗的主要治療時間為76週，Navarra 2011試驗的主要治療時間為52週。
 - Wallace 2009試驗的主要療效指標是評估自基線點至24週時SELENA-SLEDAI分數改變的百分比與在52週期間第一次發作的時間；Furie 2011與Navarra 2011試驗的主要療效指標皆是評估病人在52週時的SRI反應率，亦即與基線點相比，SELENA-SLEDAI分數減少4分（含）以上，且醫師整體評估分數沒有惡化（增加不滿0.3分），且以BILAG指數評估沒有器官區域新呈現A級分數或是新呈現B級分數的器官區域沒

有超過1項。

8. 三項RCTs的試驗結果，僅摘錄belimumab 10 mg/kg組與安慰劑組比較的結果。

- Wallace 2009試驗針對belimumab 10 mg/kg組與安慰劑組在主要共同療效指標比較的結果皆未達到統計上顯著差異。Wallace 2009試驗及其4年的延伸試驗Merrill 2012顯示不良事件、治療相關不良事件、嚴重不良事件、重要不良事件各組的反應相近。最常發生不良事件的器官系統為感染與寄生蟲，最常發生的不良事件為關節痛、上呼吸道感染、頭痛、疲倦、噁心。在第2期臨床試驗全部4年期間，總共發生5例死亡案例，其中1例死因為巨細胞病毒性肺炎可能與治療相關。
- Furie 2011和Navarra 2011試驗及其統合數據分析的主要療效指標和重要次要療效指標結果羅列於下：
 - a、顯示在52週時達到SRI標準反應率的主要療效指標，Furie 2011和Navarra 2011試驗的belimumab 10 mg/kg組皆顯著比安慰劑組有較高的SRI反應率。由於 I^2 為0% ($p = 0.54$)，顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經Mantel-Haenszel固定效應模式分析，統合結果顯示belimumab 10 mg/kg組 (50.6%) 的SRI反應率顯著高於安慰劑組 (38.8%)，勝算比 (odds ratio, OR) 為1.64，95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 介於1.29至2.08 ($p < 0.0001$)。Furie 2011試驗在76週的次要療效指標結果顯示belimumab 10 mg/kg組 (38.5%) 的SRI反應率並未顯著比安慰劑組 (32.4%) 高，勝算比為1.31 (95% CI: 0.92~1.87, $p = 0.1323$)。
 - b、在52週時SELENA-SLEDAI分數減少4分的病人百分比次要療效指標，結果顯示Furie 2011和Navarra 2011試驗的belimumab 10 mg/kg組皆比安慰劑組有較多的病人在52週時SELENA-SLEDAI分數至少可以減少4分。由於 I^2 為0% ($p = 0.91$)，顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經Mantel-Haenszel固定效應模式分析，統合結果顯示belimumab 10 mg/kg組 (52.6%) 至少減少4分SELENA-SLEDAI分數的比率顯著高於安慰劑組 (40.7%)，勝算比為1.62 (95% CI: 1.28~2.05), $p < 0.0001$)。
 - c、在24週時，醫師整體評估(PGA)平均改變分數次要療效指標，結果顯示只有Navarra 2011試驗的belimumab 10 mg/kg組 (-0.50 ± 0.04 分) 顯著比安慰劑組 (-0.35 ± 0.04 分) 減少較多的PGA平均分數 ($p = 0.0003$)。由於 I^2 為86% ($p = 0.008$)，顯示此項指標在兩試驗之間有高度異質性，經generic inverse variance隨機效應模式分析，統合結果顯示belimumab 10 mg/kg組減少PGA分數的平均值並沒有顯著比安慰劑組多 ($p = 0.63$)。
 - d、在24週時SF-36 PCS平均改變分數的次要療效指標，結果顯示不論

Furie 2011試驗或Navarra 2011試驗的belimumab組別比較安慰劑組皆沒有顯著差異。

- e、試驗前接受prednisone 7.5 mg/day以上的病人，在治療至40週到52週之間prednisone接受劑量比試驗前減少至少25%至相當於劑量低於7.5 mg/day的病人比率分析，結果顯示無論Furie 2011試驗或Navarra 2011試驗的belimumab10 mg/kg組別比較安慰劑組皆沒有顯著差異。由於 I^2 為0% ($p = 0.76$)，顯示此項指標在兩試驗之間無異質性，經Mantel-Haenszel固定效應模式分析，統合結果顯示belimumab 10 mg/kg組 (18.6%) 達到的病人比率顯著比安慰劑組 (12.3%) 多，勝算比為1.59 (95% CI: 1.03~2.47, $p = 0.04$)。
9. 安全性與耐受性方面，無論76週的Furie 2011試驗或52週的Navarra 2011試驗，各試驗各組之間不良事件、嚴重或重要不良事件、實驗室檢測異常值、因不良事件中斷治療、感染等皆有類似的發生率，76週比52週的發生率有較高的趨勢。Furie 2011試驗belimumab 10 mg/kg組發生1例巨細胞病毒的伺機性感染。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH、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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	2012 年 4 月 25 日建議不收載。
PBAC (澳洲)	2012 年 12 月 26 日止查無資料。
NICE (英國)	Belimumab 在 NICE 是採單一科技評價 (single technology appraisal, STA) 方式進行，在 2012 年 4 月 27 日 NICE 公佈的最終評價建議 (final appraisal determination) 不予推薦，但此案至民國 2013 年元月 2 日止仍處於申復 (appeal) 過程。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 在 2012 年 3 月公佈的醫療科技評估報告決議不推薦 Benlysta [®] (belimumab) 使用於蘇格蘭的國家衛生服務 (National Health Service, NHS)。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	未提供。

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

1. CADTH (加拿大)

加拿大藥物專家委員會 (CDEC) 在 2012 年 4 月 25 日將 belimumab 申請共同藥物審查 (CDR) 的評議結果公佈，不建議收載 belimumab。不建議收載的原因包括 CDEC 認為 belimumab 的臨床獲益並不明確，及因臨床獲益不明確而無法適切地評估 belimumab 的成本效益。CDEC 認為 belimumab 的增加成本效果比

(incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值)應比廠商遞交的分析結果（每增加一個 QALY 需要多花費 112,883 加幣）還高。

以下就有關經濟評估的部份加以說明：

在廠商的申請文件中遞交了一份比較 belimumab 合併標準治療(包括下列任一種治療：prednisone 或其他同類藥品、抗瘧疾藥品、NSAIDs、或任何免疫抑制劑)相較於標準治療的成本效用分析，追蹤時間達終身(約 25 年)。該分析主要仰賴 C1056 及 C1057 二個臨床試驗，包括病人族群的特徵及 belimumab 的療效。決策模型中假設接受 belimumab 治療的病人，若於第 52 週時未達到療效反應標準，即 SELENA-SLEDAI 分數較接受治療之初未能減少 4 分以上，則不繼續治療，其餘達療效反應標準的病人則持續接受治療最長達六年。另外以統計模式分析多倫多狼瘡世代(Toronto Lupus Cohort)來將疾病活性、器官損傷、類固醇長期使用等資訊納入決策模式。廠商分析的結果顯示，belimumab 合併標準治療較單獨使用標準治療每增加一個 QALY 需多花費 112,883 加幣(即 ICER 值)，但臨床療效的不確定也使得此成本效益分析結果具有高度不確定性。例如缺少 belimumab 對器官損傷及死亡率的療效證據及 belimumab 對疾病活性的長期影響亦不明確(臨床試驗中，在 76 週時合併 belimumab 組與標準治療組之間的疾病活性並未有統計顯著差異)，且決策模式中僅納入 C1056 及 C1057 臨床試驗的部份族群。在對這些因素進行調整重新分析的結果顯示，ICER 值可能會超過 180,000 加幣。

依據廠商在加拿大的申請價，belimumab 每次注射的成本為 1,201 至 1,478 加幣(以 52 公斤至 64 公斤的病人作計算)，第一年及第二年以後的治療成本分別約為 18,018 加幣至 22,176 加幣及 15,616 加幣至 19,219 加幣。

此外，在評估過程中共有三個病人團體提供了意見：

- (1) 生活品質的改善對全身性紅斑性狼瘡的病人及其照護者而言，是非常重要的。其中以骨骼肌肉的疼痛及疲倦感對病人的生活品質的影響最大。另外，全身性紅斑性狼瘡的不定期發作也造成病人在維繫長期工作上的極大挑戰。
- (2) 病人表示，用 prednisone 治療可能會產生嚴重的副作用，例如骨質密度的流失、高血壓、肥胖、糖尿病和情緒波動等。這可能會使這群病人對於 prednisone 的使用需求降低。
- (3) 病人團體認為用 belimumab 治療的給藥途徑(靜脈注射)較不方便，為其缺點；但另一方面病人亦認為如果該藥物治療是可以減少他們對於健康照護提供者的需求並提高生產率的話，此種給藥的不方便性可能是值得的。

2. PBAC (澳洲)

至 2012 年 12 月 26 日止並未查獲澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 對 belimumab 的評估資料[13]。

3. NICE (英國)

英國國家健康及臨床卓越研究院 (NICE) 於 2012 年 4 月 27 日公佈對 belimumab 作為在標準治療下仍存有高疾病活性 (anti-ds DNA 陽性和低補體) 的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者之輔助治療 (add-on therapy) 的最終評價建議，決議不予推薦，但目前此案仍處於申復 (appeal) 過程中[14]。

以下就最終評價中有關經濟評估的部份加以說明：

Belimumab 400 mg 及 120 mg 包裝在英國的申請價格分別為 405 英鎊及 121.50 英鎊，以 65-76 公斤的病人而言，每次注射的費用為 769.50 英鎊，但此費用將隨各處的協議內容而有不同。廠商已同意與英國衛生部簽訂病人用藥可近性方案 (patient access schemes, PAS)，提供藥價折扣，實際折扣幅度則屬商業機密，英國衛生部認為在此 PAS 應為行政上可行的方案，不至於為 NHS 帶來過多的行政負擔。

在廠商的申請文件中遞交了一份比較 belimumab 合併標準治療 (包括抗瘧疾藥品、NSAIDs、類固醇及免疫抑制劑) 相較於標準治療的終身成本效用分析，成本及效用均以 3.5% 作為折現率，疾病族群限定在有血清學上疾病活性證據 (即低補體、anti-ds DNA 陽性) 的全身性紅斑性狼瘡病人，相關訊息主要來自統合數個臨床試驗的次族群分析。決策模式透過 micro-simulation 的方式將病人的特徵、疾病活性、類固醇的使用、器官損傷的發展 (納入 12 個不同器官的損傷發展)、及存活率彼此間的交互作用皆納入考量。有關病人的基礎值特徵、24 週時的療效反應、52 週時的 SELENA-SLEDAI 分數變化、停藥的可能、SELENA-SLEDAI 分數對效用的影響、及全身性紅斑性狼瘡的治療成本等因素，皆來自於 BLISS 臨床研究。模式中的基礎值分析假病人在 24 週時會先評估其療效反應，如果未達療效標準即 SELENA-SLEDAI 分數變化未達 4 分，則予以停藥。對其他有療效反應的病人則另外假設每年有 8% 的病人會因其他原因而停藥。模式中並利用美國 John Hopkins 世代研究的資料建立 SELENA-SLEDAI 分數對器官損傷的長期關聯，並對 BLISS 研究與美國 John Hopkins 世代的病人群特徵予以校正。生活品質的基礎估計值亦來自 BLISS 研究，而各種器官損傷所帶來的效用損失則取自文獻探討。模式納入的 NHS 成本包括藥品、行政、全身性紅斑性狼瘡照護成本、治療器官損傷的成本等，並應用線性迴歸模式依疾病的嚴重度給予不同的醫療資源耗用。前述模式的分析結果顯示使用 belimumab 的病人較單獨使用標準治療的病人有較低的疾病活性，因此有較低的類固醇使用率及器官損傷的風險，最後也因而具有較低的死亡率。

委員會對廠商的分析作了以下幾項主要的評論：

- (1) 委員會認為廠商嘗試以短期療效預測長期結果的作法在現有證據相當缺少的情況下應屬合理，然而，以美國 John Hopkins 世代所建立的迴歸預測模式來進行此病人族群的模擬預測，卻可能會因為二個族群的可比性較低而帶來較高的不確定性。
- (2) 委員會認為廠商可能低估了 belimumab 的中斷治療率，因而高估了 ICER 值，委員會認為在第二期試驗的延伸研究中所觀察到的中斷率應該較符合現實情況。
- (3) 廠商原假設對 belimumab 有療效反應的病人會以每年 8% 的比例停藥，其餘病人將持續不斷地接受 belimumab 治療，但委員會認為此假設應與現實臨床實務不符。廠商後來雖增加了最長治療 6 年的上限值，但委員會認為此上限值的訂定並無良好依據，因此該分析的結果亦可能無法良好反應現實情形。
- (4) 模式中廠商假設 belimumab 的療效可以不間斷的延續下去，但此假設亦缺乏證據支持，具有較高的不確定性；若改以較保守的假設—belimumab 的療效無法長期延續，belimumab 相較於單獨使用標準治療的 ICER 值將增加。
- (5) 模式中的成本參數來自數個不同的來源，可能因此而導致不一致的情形發生，且委員會認為廠商的分析可能低估了因延後某些器官損傷的發生所帶來的效益。

綜合而言，依據實證資料審閱小組（ERG）的分析，委員會認為 belimumab 相較於單獨使用標準治療的 ICER 值約為每 QALY 61,200 英鎊，而在納入 PAS 後，雖然 ICER 值下降，但仍舊高於一般可接受的 ICER 值。

另外，委員會亦對 belimumab 相對於 rituximab 的成本效益分析進行討論，但由於廠商並未提供可信賴的分析，因此即使在 PAS 之下，委員會仍不認為 belimumab 相較於 rituximab 是具成本效益的選擇。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（SMC）於 2012 年 3 月公布其對 belimumab 用於蘇格蘭國家衛生服務（NHS）的評議結果，決議不推薦。SMC 認為 belimumab 的臨床療效不夠充份，無法與其高藥費相襯，且廠商所提出的經濟評估分析具有不確定性，因此 SMC 無法推薦收載 belimumab。

在廠商的申請文件中遞交了一份比較 belimumab 合併標準治療（包括抗瘧疾藥品、NSAIDs、類固醇及免疫抑制劑）相較於標準治療的成本效用分析，疾病族群限定在有血清學上疾病活性證據（即低補體、anti-ds DNA 陽性）和

SELENA-SLEDAI 至少（含）10 分以上的全身性紅斑性狼瘡病人，該決策模式的架構與參數值除模式中的基礎值分析假設 belimumab 最長將持續使用 6 年外，其餘均與遞交至英國 NICE 的模式相同，在此不再贅述。

雖然廠商提出了直接對申請價進行折扣的病人用藥可近性方案（PAS），但因 SMC 最後並未建議 belimumab 的使用，因此該 PAS 最後並未在蘇格蘭使用。在未考慮 PAS 的情況下，廠商的成本效用分析結果顯示合併使用 belimumab 相較於單獨使用標準治療的 ICER 值為每 QALY 44,516 英鎊（可增加 0.72 個 QALY 並耗費 31,909 英鎊）。

廠商的分析中亦提供了 belimumab 與 rituximab 的比較，在二者的療效相當的假設下，比較二者的成本。然而，廠商並未正式對 belimumab 及 rituximab 進行間接比較。Belimumab 第一年及第二年以後所需的治療藥費分別為 9,072-10,773 英鎊及 8,424-10,004 英鎊，而 rituximab 以治療風濕性關節炎的方式進行估算，每年的藥費則約為 3,492-6,985 英鎊。

SMC 認為廠商對 belimumab 與單獨使用標準治療的分析結果之不確定性主要來自於由短期療效對長期影響的外推所衍生的高度不確定性。該分析中主要仰賴的二個臨床研究包括隨機試驗的統合分析及美國世代研究之間，病人群間的可比性並不好，以此作為決策模式的架構又引入了分析結果更多的不確定性。

另外，SMC 認為 rituximab 雖然不具有用於全身性紅斑性狼瘡的適應症，但仍應可作為 belimumab 的比較品選擇，然而在廠商提供的分析中並未進行正式的二者間接療效比較，而單純假設二者具有相同的療效，因此 SMC 認為該分析結果的可信度較低。

SMC 最後針對上述問題進行討論，認為廠商所針對的次族群應具有額外的治療效益，但 SMC 認為即使在納入 PAS 後，最後分析所得到的 ICER 值仍過高，再加上具有使 ICER 值更提高的不確定性存在，SMC 無法推薦收載 belimumab。

在廠商提出的預算衝擊分析中，廠商認為在接受治療的全身性紅斑性狼瘡病人中約有 18% 會符合廠商所提出的適應症，第一年至第五年的市佔率為 10% 至 58%，而 belimumab 收載後可能會使原來使用 rituximab 病人中的 50% 轉而使用本品，而節省一部份的藥費支出。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 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：systemic lupus erythematosus, lupus 排除條件：
Intervention	belimumab
Comparator	無限制
Outcome	--
Study design	cost and cost analysis

(2) 搜尋結果

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 1 月 10 日進行搜尋，搜尋結果並經摘要閱讀後，並未尋獲針對 belimumab 作為全身性紅斑性狼瘡治療之成本效益分析研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

廠商送件資料中未提供本品之經濟效益評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

據我國全民健康保險醫療統計年報，民國 100 年因全身性紅斑性狼瘡 (ICD9- CM code: 710.0) 尋求健保醫療服務的人數共有 27,237 人，20 歲以上之成年病患佔 93%，其中又以女性病人居多 (約佔 88%)；每年每十萬名 20 歲以上人口中約有 141.21 人因全身性紅斑性狼瘡就醫，其中女性的就診率約為男性的 7.7 倍 (男性每十萬人有 32 人；女性每十萬人有 248 人)。在年齡趨勢上，全身性紅斑性狼瘡之年齡別就診率主要集中在 20-60 歲之間；在年代趨勢上，近五年之就診率有逐年增加的現象。由健保支出來看，當年成年全身性紅斑性狼瘡病人的醫療費用約為台幣 5.9 億元，男性病人的費用約為 6,400 萬元，女性約為 5.3 億元。

葉等人曾利用 2003 年至 2008 年的健保資料庫進行全身性紅斑性狼瘡的流行病學研究[30]，該研究顯示全身性紅斑性狼瘡的年發生率平均為每十萬人 4.87，且有逐年下降的趨勢。在女性病人中，以 20-29 歲的發生率為最高，男性則以 70-79 歲的發生率為最高。該研究中所觀察到的盛行率為每十萬人 97.5，死亡率則為每十萬人 1.2，女性病人的死亡率(每十萬人 1.9)較男性(每十萬人 0.4)高。

(二) 核價參考品之建議

本品以第一類新藥進行收載之申請；若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品尚不能稱為第一類新藥，則查驗中心建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 L04AA26，屬「L04A：immunosuppressants」的「L04AA：Selective immunosuppressants」類，而其他同屬 selective immunosuppressants 類的藥品共有 17 項（包括：muromonab-CD3、antilymphocyte immunoglobulin (horse)、antithymocyte immunoglobulin (rabbit)、mycophenolic acid、sirolimus、leflunomide、alefacept、everolimus、gusperimus、efalizumab、abetimus、natalizumab、abatacept、eculizumab、fingolimod、belatacept 及 tofacitinib），其中於我國取得上市核可的包括 sirolimus、leflunomide、everolimus、efalizumab、和 abatacept 等五項，但核可適應症皆非用於全身性紅斑性狼瘡有關之病人。

本品之衛生署許可適應症「與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成年患者」，而依據廠商申請之健保給付適應症，標準治療指申請前三個月內同時以 prednisolone \geq 10 mg/day、hydroxychloroquine、及至少一種免疫抑制劑，如 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin 或 Mycophenolate mofetil 等持續治療，且申請前六個月的前三個月內需曾以 prednisolone \geq 0.5 mg/kg/day (或相當劑量之類固醇類藥物) 持續治療達四周，根據前述適應症，並未有其他藥品具有相仿之適應症。另外，查驗中心諮詢臨床專家，針對本品所申請之健保給付適應症，目前臨床上可能會以病人自費方式使用 rituximab (Mabthera®) 來進行治療，但 rituximab 之衛生署適應症並未包含全身性紅斑性狼瘡，屬於適應症外使用(off-label use)，因此，不列入本品之核價參考品選擇。

綜合而言，查驗中心認為目前並無適合本品之核價參考品。

(三) 財務影響

依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保，將與標準治療併用，帶來額外的財務衝擊。廠商預估在將本品納入健保後第一年到第五年間，將有約 100 至 600 名全身性紅斑性狼瘡成年患者接受本品的治療，根據廠商之申請價，將為健保帶來 2,900 萬元至 1.96 億元的藥費預算衝擊。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 成人全身性紅斑性狼瘡個案數：依據我國 20 歲以上成年人口數及成人全身性紅斑性狼瘡個案就診率每十萬人 100.32 人進行推估。
2. 符合申請健保給付適應症比例：依據一項於三個醫學中心所進行，對全身性紅斑性狼瘡病患目前的治療方式和疾病活性狀態所作的調查研究，其中約有 9% 的病患符合 belimumab 申請健保給付適應症的標準。
3. 本品納入健保後的市佔率：假設納入健保後第一年到第五年間的市佔率為 5%、12%、22%、28%、及 30%。
4. 六個月後評估有療效反應比例：根據廠商申請之健保給付適應症，每治療六個月後需評估 SELENA SLEDAI 積分，與初次申請之積分比較減少 4 分以上方得繼續使用。根據 belimumab 臨床試驗的統合分析結果顯示，使用 10 mg/kg 的病患在 52 週後，SELENA SLEDAI 分數降低至少 4 分的比例為 52.6%，廠商以此假設接受 belimumab 6 個月的治療後產生療效反應的病患比例亦為 52.6%。
5. 本品之療程：本品之建議用法為在第 0、14 及 28 天給藥一次，之後每 4 週一次，因此第一年療程以 15 次注射計算(含前六個月的 8 次注射，及之後的 7 次的注射)，自第二年起，每年療程以 13 次注射計算。
6. 本品之用量：本品之建議用量為 10 mg/kg，廠商以 55 公斤之病患作計算，每次所需藥量為 550 mg，即每次注射須有 1 支 400 mg 與 2 支 120 mg 包裝的 belimumab。

依據前述成人全身性紅斑性狼瘡個案數、符合申請健保給付適應症比例、納入健保後的市佔率等假設，廠商預估在將本品納入健保後第一年到第五年間，將有約 100 至 600 名全身性紅斑性狼瘡成年患者接受本品的治療，其中 47.4% (=1-52.6%) 的個案因療效反應未達標準而僅接受六個月的治療。在計算總注射次數後，依廠商之申請價求得，本品納入健保後將為健保帶來 2,900 萬元至 1.96 億元的藥費預算衝擊。

查驗中心針對廠商前述假設的評論如下：

1. 成人全身性紅斑性狼瘡個案數：查驗中心依據衛生署統計室所公布之民國 100 年全民健康保險醫療統計，20 歲以上成人全身性紅斑性狼瘡個案就診率為每十萬人 141.21 人，較廠商所採用的每十萬人 100.32 人高。

2. 符合申請健保給付適應症比例：廠商並未將此假設的依據來源出處加以說明，因而無法評估其合理性。查驗中心另諮詢臨床專家，認為 9% 的比例大致合理，但因評估量表 SELENA SLEDAI 易受評估者主觀認定的影響，以此作為病人篩選標準時，可能增加此比例的不確定性。另外參考廠商向 SMC 提出的收載資料，廠商假設全身性紅斑性狼瘡中約有 18% 的病人符合 belimumab 的申請適應症，該比例亦高出 9% 許多。綜合而言，查驗中心認為此比例具有較高的不確定性，且對預算衝擊的影響較大。
3. 六個月後評估有療效反應比例：根驗中心依據 belimumab 臨床試驗結果，病患對 belimumab 有療效反應的比例在 24 週後即大致維持穩定，因此對於廠商以 52 週時的療效反應比例代表六個月時的療效反應比例之假設，查驗中心認為應屬合理。
4. 本品之用量：依據建議用量 10 mg/kg 及 belimumab 之包裝，1 支 400 mg 分別與 1、2、及 3 支 120 mg 包裝的 belimumab 搭配使用，最多分別可供應 52 公斤、64 公斤、及 76 公斤之病患使用。廠商以 55 公斤之病患作計算，選擇 1 支 400 mg 及 2 支 120 mg 包裝的 belimumab 搭配使用，同時可適用 53-64 公斤的病人，應屬合理。

綜合而言，查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構大致清楚而合理，但低估全身性紅斑性狼瘡個案就診率而使整體預算衝擊有低估之情形，經調整後查驗中心推估本品納入健保後第一年至第五年，將有約 100 至 700 名全身性紅斑性狼瘡成年患者接受本品的治療，帶來的預算衝擊約增加至 4,100 萬元至 2.27 億元。此外，預算衝擊之推估因符合申請健保給付適應症比例之不確定性，而存在有不確定性。

七、經濟評估結論

1. 在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE 中，除澳洲 PBAC 外，另外二國皆有 belimumab 相關的 HTA 報告，惟評議結果皆為不予以收載，其中英國的評議正處於申覆中。以下就不予以收載在經濟評估方面的原因加以說明：
 - (1) 加拿大藥物專家委員會(CDEC)不建議收載的原因為 CDEC 認為 belimumab 的成本效益不確定性高，且 ICER 值應比廠商遞交的分析結果（每增加一個 QALY 需要多花費 112,883 加幣）還高。
 - (2) 英國 NICE 委員會依據實證資料審閱小組（ERG）的分析，認為 belimumab 相較於單獨使用標準治療的 ICER 值約為每 QALY 61,200 英鎊，而在納入病人用藥可近性方案（patient access schemes, PAS）後，雖然 ICER 值下降，但仍舊高於一般可接受的 ICER 值。
 - (3) 另外，英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆曾對 belimumab 相對於 rituximab 的成本效益分析進行討論，但因廠商並未提供可信賴的分析，因此英國

NICE 及蘇格蘭 SMC 皆不認為 belimumab 相較於 rituximab 是具成本效益的選擇。

2. 本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，在依 ATC 碼、衛生署許可適應症等之考量下，查驗中心認為目前並無適合本品之核價參考品。
3. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後第一年到第五年間，將有約 100 至 600 名全身性紅斑性狼瘡成年患者接受本品的治療，與標準治療併用，帶來約 2,900 萬元至 1.96 億元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構大致清楚而合理，但因低估全身性紅斑性狼瘡個案就診率而使整體預算衝擊有低估之情形，經調整後查驗中心推估本品納入健保後第一年至第五年，帶來的預算衝擊約增加至 4,100 萬元至 2.27 億元。此外，預算衝擊之推估因符合申請健保給付適應症比例之不確定性，而存在有不確定性。

參考資料

1. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42(9): 1785-1796.
2. Body Surface Area Calculator for Medication Doses. <http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm>. Accessed Feb 22, 2013.
3. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67(2): 195-205.
4. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2013. Accessed January 2, 2013.
5. 罕見疾病藥物資料庫. <http://www.pharmaceutic.idv.tw>. Accessed January 4, 2013.
6. XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer (TROPIC). ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00417079>. Accessed March 4, 2013.
7. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V, Group ObotEGW. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(suppl 5): v129-v133.
8. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(2): 149-158.
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
10. Belimumab (Benlysta – GlaxoSmithKline Inc.) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta_April-27-12_e.pdf. Published April 25, 2012. Accessed December 25, 2012.
11. Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B (Belimumab) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00071487>. Accessed January 4, 2013.
12. AusPAR: Belimumab. Therapeutic Goods Administration, Commonwealth of

- Australia. <http://www.tga.gov.au/auspar/auspar-belimumab-121031.htm>. Published December 13, 2012. Accessed December 26, 2012.
13. Pouessel D, Oudard S, Gravis G, Priou F, Shen L, Culine S. Cabazitaxel dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé pendant ou après traitement par docétaxel : l'expérience française de l'essai TROPIC. *Bulletin du Cancer* 2012; 99(7-8): 731-741.
 14. Berthold D. Chemotherapy for castration-resistant prostate cancer. *Onkologie* 2011; 34(Suppl. 6).
 15. Systemic lupus erythematosus (active) - belimumab: final appraisal determination. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave25/12/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>. Published April 27, 2012. Accessed December 26, 2012.
 16. belimumab, 120mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Benlysta®) SMC No. (775/12). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_belimumab_Benlysta_Final_March_2012_amended_300312_for_website.pdf. Published March 9, 2012. Accessed December 26, 2012.
 17. Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR. Belimumab: A BLYS-Specific Inhibitor for Systemic Lupus Erythematosus. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44(12): 1955-1961.
 18. Furie R, Stohl W, Ginzler E, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLYS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10(5): R109.
 19. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64(7): 2328-2337.
 20. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2009; 61(9): 1168-1178.
 21. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2011; 377(9767): 721-731.
 22. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte

- stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63(12): 3918-3930.
23. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71(8): 1343-1349.
 24. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64(10): 3364-3373.
 25. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71(11): 1833-1838.
 26. A Continuation Trial for Subjects With Systemic Lupus Erythematosus That Have Completed Protocol LBSL02. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00583362>. Accessed January 4, 2013.
 27. Benlysta Powder for Solution for Infusion 全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書. In: 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司; 2012.
 28. BENLYSTA (belimumab), anticorps monoclonal inhibant l'activation des cellules B. Haute Autorité de santé. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/benlysta_29022012_avis_ct11779.pdf. Published 2012. Accessed December 26, 2012.
 29. BENLYSTA 120 mg, powder for concentrate for solution for infusion Vial of 120 mg (CIP code: 580 875-8). Haute Autorité de santé. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/benlysta_ct_11779.pdf. Published February 29, 2012. Accessed December 26, 2012.
 30. Yeh KW, Yu CH, Chan PC, Horng JT, Huang JL. Burden of systemic lupus erythematosus in Taiwan: a population-based survey. *Rheumatology international* 2013.