

愛滅炎® 膜衣錠 4 毫克/愛滅炎® 膜衣錠 2 毫克 (Olumiant 2mg、4mg 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	Olumiant 2mg、4mg film-coated Tablets	成分	baricitinib
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣禮來股份有限公司		
含量規格劑型	Olumiant 4mg film-coated Tablets Olumiant 2mg film-coated Tablets		
主管機關許可適應症	Olumiant 合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，可給予 Olumiant 單獨治療。		
建議健保給付之適應症內容	Olumiant 合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，可給予 Olumiant 單獨治療。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日一次		
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：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據，本報告建議與本申請藥品具有相近治療地位之藥品為包括：adalimumab (L04AB04)及 tofacitinib (L04AA29) 為可能的療效參考品；abatacept (L04AA24)、etanercept (L04AB01)、certolizumab pegol(L04AB05)、golimumab (L04AB06)及 tocilizumab(L04AC07) 等皆為潛在療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：(詳如內文表七及表八)

相關第三期隨機分派對照試驗包括 RA-BEGIN (NCT01711359)、RA-BEAM (NCT01710358)、RA-BUILD (NCT01721057)及 RA-BEACON (NCT01721044)，重點摘要如後：

(一) 未曾接受過傳統合成 DMARDs(csDMARDs)或生物性 DMARDs(bDMARD) 治療之活動性病人 (RA-BEGIN 試驗)

此為第三期隨機對照雙盲試驗；為期 52 週，共收納 588 人，在主要療效指標部分，在接受 24 週治療後，4mg baricitinib 作為單一治療藥品，符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於單獨接受 MTX (77% vs 62%， $p \leq 0.01$)。

(二) 接受傳統合成 DMARDs(csDMARDs)仍無法達到適當治療之中度至重度類風濕性關節炎病人 (包括 RA-BEAM 及 RA-BUILD 試驗)

在主要療效指標部分，在接受 12 週治療後，2 項試驗皆指出 4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於 placebo 組；而 RA-BEAM 試驗為本申請藥品與 adalimumab 直接比較試驗，為期 52 週，共收納 1,307 人，受試者被隨機分派至 placebo 組、4mg baricitinib 組及 40mg adalimumab 組，3 組皆同時併用穩定劑量 csDMARDs；主要目的為評估曾接受過 csDMARDs 治療仍無法達到適當治療，baricitinib 之效益及安全性評估。此試驗主要療效指標為在試驗期間第 12 週，符合 ACR20 response 條件的人數比，在結果部分，接受 12 週治療後，4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比統計上顯著高於 placebo 組 (70% vs. 40%， $p < 0.001$)；4mg baricitinib 組不劣^a於 40 mg adalimumab 組(70% vs. 61%；95% CI 值為 2% 至 15%， $P = 0.014$)。

(三) 接受生物性 DMARDs 仍無法達到適當治療之中度至高度病 (RA-BEACON 試驗)

此項試驗為多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗；受試者被隨機分派至 placebo 組、2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組，3 組皆同時併用穩定劑量 csDMARDs；主要目的為評估曾接受過 TNF 抑制劑或其他生物性 DMARDs 治療仍無法達到適當治療，baricitinib 之效益評估。此試驗主要療效指標為在試驗期間第 12 週，符合 ACR20 response 條件的人數比。在主要療效指標部分，接受 12 週治療，4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於 placebo 組 (55% vs 27%， $p < 0.001$)；2mg baricitinib 組亦顯著優於 placebo 組。

^a不劣性臨界值為 12%。

(四)系統性文獻回顧暨統合分析

2017年由Lee, Y. H.等人發表於*Zeitschrift für Rheumatologie*的網絡統合分析，主要針對活動性之類風濕性關節炎病人，主要目的為比較每日一次2 mg baricitinib或4 mg baricitinib的相對療效及安全性，在結果部分，共納入7項隨機分派研究，共3,461位病人納入分析；療效指標ACR20之反應率，併用4mg baricitinib, DMARDs相較於併用40mg adalimumab, MTX，在ACR20之反應率部分之odds ratio為1.41 (95% CI 0.75至2.73)，未達到統計上顯著差異。

四、醫療倫理：無系統性之資料可供參考。

五、成本效益：建議者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，病人使用baricitinib會增加醫療花費共新台幣95,714元，亦可增加0.161個QALY，ICER值為新台幣594,572/QALY。本報告認為該研究主題與研究設計大致合宜，惟數項疑義應於報告中詳加說明。

六、財務衝擊：本品若納入給付應會取代其他Janus激酶（JAK）抑制劑的使用，本報告估算未來第一年至第五年使用生物製劑的人數約為13,000人至18,000人，假設未來Janus激酶（JAK）抑制劑佔生物製劑的市佔率第一年至第五年為20%至25%，則Janus激酶（JAK）抑制劑使用人數約為第一年2,800人至第五年4,400人。參考建議者推估之Olumiant[®]於Janus激酶（JAK）抑制劑中的市場滲透率，未來使用本品的人數第一年約為560人至第五年約為2,400人；本品年度藥費第一年約為2.09億元至第五年約為9.04億元；被取代藥品的年度藥費第一年約為2.30億元至第五年約為9.94億元；財務影響第一年約節省2,100萬元至第五年約節省9,000萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Olumiant	HUMIRA	XELJANZ
主成分/ 含量	Baricitinib	Adalimumab	Tofacitinib
劑型/ 包裝	2mg / 4mg	40mg	膜衣錠 5mg
WHO/AT C 碼	L04AA37	L04AB04	L04AA29
主管機關	Olumiant	合併	類風濕性關節炎 適用於治療患有中至

許可適應症	methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs), 用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs) 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患; 在這些患者中, 若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs), 可給予 Olumiant 單獨治療。	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患者, 可減輕症狀與徵兆 (包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。	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。本品可用於單一療法或與 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。
健保給付條件	擬訂中	如附錄一	附錄一
健保給付價	擬訂中	14,436 元	562 元
仿單建議劑量與用法	對於採用每日一次 4 mg 的劑量達到疾病持續穩定控制, 且適合劑量調降的病人, 也可以考慮採用每日一次 2 mg 的劑量	每隔一週皮下注射單一劑量 40mg; 在類風濕性關節炎病患, 有些沒有併用 MTX 的病患, 則可能可以增加 Humira 的給藥頻率至每週 40 mg (非必須)。	1. XELJANZ 需與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕性藥物 (DMARDs) 合併使用。 2. XELJANZ XR (持續性藥效錠) 可用於單一療法或與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕性藥物 (DMARDs) 合併使用。
療程	每日一次	每 2 週一次	每日兩次
每療程花費	擬訂中	以每 2 週一次, 一年 26 次計算, 每年 375,336 元	每日藥費 1,124 元, 每年 410,260 元。
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：		ATC code 前 5 碼同為 L04AA，同藥理作用機轉

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 107 年 1 月 12 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 1 月公告之醫療科技評估報告建議暫緩收載。 PBAC 基於臨床需求及安全性不確定的考量，特別是 baricitinib 嚴重不良事件發生比率高於 adalimumab，建議暫緩收載 Olumiant® (baricitinib) 用於治療嚴重類風濕性關節炎。
NICE (英國)	於民國 106 年 8 月公告之單一科科技評議指引 (technology appraisal guidance 466)，建議收載 baricitinib 併用 methotrexate 作為下列病人治療選項之一： <ul style="list-style-type: none"> (1) 對於以傳統疾病修飾抗風濕病藥物合併積極治療 (intensive therapy) 反應不良患者。 <ul style="list-style-type: none"> • 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者 (DAS >5.1) 及 • 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫 (patient access scheme) (2) 對於治療反應不良或不能使用其他疾病修飾抗風濕病藥物，包含至少一生物製劑者 <ul style="list-style-type: none"> • 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者 (DAS >5.1) 且 • 不能使用 rituximab 且 • 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫 (patient

access scheme)

若病人對於 methotrexate 有禁忌症或不耐受性，可以使用 baricitinib 作為單方治療。

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。

【愛滅炎[®] 膜衣錠 4 毫克/愛滅炎[®] 膜衣錠 2 毫克】醫療科技 評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組
報告完成日期：民國 107 年 3 月 13 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

簡介

類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis, RA)為慢性發炎疾病；根據類風濕性關節炎之友協會報導，在台灣約有 0.2%人口罹患此病，患者約 4 至 5 萬人口，約 75%為女性人口，多發生在 40 到 60 歲；病因至今仍不明，可能和遺傳因素、環境因素有關[1]。

活動性 RA^a所發生的關節僵硬(joint stiffness)多發生於早晨，其餘 RA 的症狀包括疲勞、輕微發燒、食慾喪失、相關健康問題導致的口乾及乾眼和手肘及手部類風濕結節的產生[2]；除此之外 RA 亦會導致手腕及手腳的小關節觸痛及腫脹。在臨床特徵表現前，RA 會產生自體抗體(autoantibodies)，如類風濕因子

^a 依據美國風濕病醫學會(ACR)及歐洲抗風濕病聯盟(EULAR)對於活動性 RA 可分為低、中及高活動度，三個等級的區分，如附錄表一。

(rheumatoid factor, RF)及抗瓜氨酸化胜肽抗體(anti-citrullinated peptide antibodies, ACPA)[3-6]，因此RA被認為自體免疫疾病[7, 8]。

2010年由美國風濕病學會(American College of Rheumatology, ACR)暨歐洲抗風濕病聯盟(European League Against Rheumatism, EULAR)共同制定的RA診斷標準為確認至少一個關節滑膜炎(synovitis)，總積分 ≥ 6 分即確診為RA，詳細如附錄表二。目前台灣健保制度，最常用來評估疾病活動度的工具為28處關節疾病活動度評估表(Disease Activity Score, DAS28)[9]，如附錄表三；DAS28總積分 > 3.2 代表未達標，DAS28值應控制在至少 < 3.2 (所謂的低疾病活動度)，最好能控制到DAS28 ≤ 2.6 (所謂的緩解期)。

我國目前尚未有相關RA治療指引，2015年ACR[10]及2016年EULAR[11]之治療目標皆採用「治療達標(treat-to-target)策略」，以避免骨骼破壞或失能；疾病處於活動期間應每1至3個月進行常規追蹤^b，建議3至6個月達到治療目標「降低疾病活動度或是疾病緩解(Remission)」，如附錄圖一[12]；目前中華民國風濕性醫學會推廣123達標治療：每「1」個月回診評估、須達「2」個治療目標(疾病緩解及生活品質最佳化)、「3」個月未達標即調整用藥[13]。

ACR及EULAR對於「疾病緩解」皆採用 *Boolean-based* 或 *Index-based* 定義[10, 11, 14]，(1) *Boolean-based* 定義為在任何時機點評估，病人必須符合下列條件關節觸痛數 ≤ 1 、腫脹數 ≤ 1 、C-反應蛋白濃度(C-reactive protein, CRP) ≤ 1 mg/dl、病人整體評估(Patient global assessment) ≤ 1 (範圍為0至10分)或(2) *Index-based* 定義為在任何時機點評估，病人必須符合簡化疾病活動度指標(Simplified Disease Activity Index, SDAI) ≤ 3.3 ^c；ACR亦可以附錄表一中6項其中1項作為疾病緩解及活動度定義[10, 15]。

除此之外ACR20/50/70 response亦可作為臨床上治療後的改善指標^d，ACR20定義為關節疼痛數目、關節腫脹數目相較於基期有20%改善，以及下列5項有3項相較於基期改善20%以上：(1)病人疼痛評估、(2)病人整體評估、(3)醫生整體評估、(4)病人自我失能評估指數(Health assessment questionnaire disability index, HAQ-DI) (5)急性期發炎指數評估；ACR50及ACR70則為改善50%及70%[16, 17]。

^b如關節疾病活動度評分(disease activity score, DAS)、28處關節疾病活動度評分(Disease Activity Score 28, DAS28)、簡化疾病活動度指標(Simplified Disease Activity Index, SDAI)、臨床疾病活動度指標(Clinical Disease Activity Index, CDAI)。

^c評估標準包括28處關節觸痛數目、腫脹數目、病人整體評估(Patient global assessment)、醫生整體評估(Physician global assessment)及CRP濃度(mg/dl)。

^d包括關節疼痛數、腫脹數、疼痛評估、病人整體評估(Patient global assessment)、醫生整體評估(Physician's global assessment)、病人自我失能評估(Patient self-assessed disability)(包含AIMS、HAQ、Quality of Well Being、MHIQ及MACTAR)及急性期反應(ESR或CRP的濃度)。

ACR及EULAR相關治療指引摘錄如下:

(一)2015 年美國風濕病學會 ACR 治療建議如表三[10]，詳細治療流程，如附錄圖二:

表三、2015 年美國風濕病學會 ACR 治療建議

早期 RA (Early RA) [†]	確診 RA (Established RA) [‡]
<p>1. 無論疾病的活動度，強烈建議採用治療達標(treat-to-target)策略。</p> <p>2. 針對低活動度且未曾接受過 DMARDs^{ef}治療的病人，強烈建議採用 DMARD 單一治療，建議優先給予 methotrexate (MTX)作為起始治療藥物;針對中、高活動度未曾接受過 DMARDs 治療，可採同樣治療策略。</p>	
<p>3. 針對已接受 DMARDs ± glucocorticoids 治療，仍為中、高活動度，相較於繼續接受 DMARD 單一藥物治療，強烈建議使用 DMARDs 併用治療、或 TNF 抑制劑^g ± MTX 或非 TNF 生物製劑^h ± MTX。</p> <p>4. 針對已接受 DMARDs 或生物製劑，仍為中、高活動度或疾病復發(disease flares)，可附加短期(< 3 個月)低劑量 glucocorticoids(≤ 10mg/天的 prednisone)治療。</p>	<p>3. 針對已接受 DMARDs ± glucocorticoids 治療，仍為中、高活動度，強烈建議可採用併用 DMARDs ± MTX 或 TNF 抑制劑± MTX 或非 TNF 生物製劑± MTX 或 Tofacitinibⁱ ± MTX。</p> <p>4. 針對已接受 TNF 抑制劑治療且目前並未接受 DMARDs 治療，仍為中、高活動度，強烈建議附加一種或兩種 DMARDs；除此之外，針對已接受 TNF 抑制劑單一藥物治療，仍無法改善，亦可接受非 TNF 生物製劑± MTX 治療。</p> <p>5. 針對已接受非 TNF 生物製劑單一藥物治療，仍無法改善，可接受其他非 TNF 生物製劑± MTX 治療，其次可採 Tofacitinib ± MTX。</p> <p>6. 針對已接受多種 TNF 抑制劑治療，仍為中、高活動度，可採非 TNF 生物製劑± MTX 或 Tofacitinib ± MTX。</p> <p>7. 針對已接受 DMARDs、TNF 抑制劑或非 TNF 生物製劑治療，仍為中、高活動度，</p>

^e ACR所指疾病修飾抗風濕病藥(Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)包含 hydroxychloroquine、leflunomide、methotrexate (MTX)及 sulfasalazine。

^f 傳統(Traditional/conventional)DMARDs 包括 HCQ、LEF、MTX 或 SSZ (不包括 azathioprine、cyclosporine、minocycline 及 gold)，tofacitinib 並不包括在內。

^g ACR 所指 TNF 抑制劑(tumor necrosis factor inhibitor, TNFi)，包含 Adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab 或 infliximab。

^h ACR 所指非 TNF 之生物製劑包含 Abatacept、rituximab 或 tocilizuman (不包含 anakinra)。

ⁱ 口服之小分子藥物，為 JAK(Janus kinase)抑制劑。

	可附加短期低劑量 glucocorticoids 治療。
註†RA 的持續時間<6 個月(持續時間需至病人開始有症狀算起，而非診斷 RA 的診斷日)；‡確診 RA 是依據 1987 年 ACR(請參閱附錄表四) RA 分類標準或疾病持續時間≥6 個月。	

(二)2016 年歐洲抗風濕病聯盟 EULAR 治療建議如下摘錄，詳細治療流程，如附錄圖三[11]:

EULAR 認為整體治療準則需依疾病的活動度及其他病人條件，如疾病的進展、併發症及安全性考量。

1. 第一階段，應盡早以 DMARDs 併用短期 glucocorticoids 作為起始治療方式，若病人對於 MTX 無禁忌或是具耐受度^j，應優先給予 MTX 作為治療首選；若 3 個月未改善(改善>50%的活動度)或是 6 個月未達治療目標，應修正治療策略。
2. 若第一階段 csDMARDs^k治療策略無法達到治療目標，轉換至第二階段:
 - (1) 未存在其他不利預後的因子:可考慮轉換至/或附加其他 csDMARDs，同時可附加短期 glucocorticoids。
 - (2) 不利預後因子存在時^l:可附加 bDMARDs^m或 tsDMARDs(JAK 抑制劑)^o；目前以 bDMARDs 為現行治療方式。
(bDMARDs 或 tsDMARDs[JAK 抑制劑]應併用 csDMARDs；針對無法使用 csDMARDs 作為聯合用藥[comedication]，相較於其他 bDMARDs，IL-6 抑制劑和 tsDMARDs 相較於其他 bDMARDs 可能具備優勢。)
3. 若第二階段治療失敗，轉換至第三階段:
若 bDMARDs 和 tsDMARDs 皆治療失敗，可考慮其他 bDMARDs 或 tsDMARDs；若一種 TNF 抑制劑治療失敗，可考慮接受其他 TNF 抑制劑。

ACR 及 EULAR 對於針對低活動度或疾病緩解(remission)的病人，可減少治

^j 若病人對於 MTX 有禁忌或是無法耐受(intolerance)，應考慮 leflunomide 或 sulfasalazine 作為治療首選。

^k EULAR 所指 csDMARDs 為 Conventional synthetic DMARDs (傳統合成 DMARDs)縮寫，MTX、leflunomide、sulfasalazine 和 hydroxychloroquine 皆屬於這類用藥。

^l 例如高濃度 RF/ACPA、疾病高活動度、早期關節損傷或≥2 種 csDMARDs 治療失敗。

^m bDMARDs 為 biological DMARDs (生物性 DMARDs)縮寫，如 TNF 抑制劑；TNF 抑制劑包括 adalimumab、certolizumab pegol、etanercept、golimumab、infliximab boDMARDs (biological originator DMARDs) 或 EMA/FDA 批准的生物相等性用藥。

ⁿ Abatacept、rituximab (作為第一線 bDMARD)或 tocilizumab 或 EMA/FDA 預期批准生物相等性用藥，如其他 IL-6 抑制劑 sarilumab 和/或 sirukumab。

^o EULAR 所指 tsDMARD 為 Targeted synthetic DMARDs (目標合成 DMARD)縮寫，JAK 抑制劑 tofacitinib 及 baricitinib 都屬這類。

療劑量或是頻率，但不要終止藥物治療^P。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

愛滅炎[®]膜衣錠 4 毫克和 2 毫克(Olumiant[®] 4mg、2mg film-coated Tablets)等 2 項有效成分為 baricitinib，其機轉為選擇性 JAK1 及 JAK2 抑制劑[18]。本品於 2017 年 11 月 17 日經主管機關許可之適應症為用於「併用 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，可給予 Olumiant 單獨治療」。

Olumiant[®]的 ATC 分類為 L04AA37，屬 antineoplastic and immunodulating agents / immunosuppressants / immunosuppressants / selective immunosuppressants 類別，ATC 分類同屬「L04AA」者共有 25 種[19]，其中以 abatacept 及 tofacitinib 與本品 ATC code 前 5 碼相同且適應症相似。

於衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業，於適應症(藥品)部分以關鍵字「類風濕性關節炎」查詢 [20]，其中adalimumab、abatacept、tofacitinib、certolizumab pegol、etanercept、golimumab及tocilizumab 與本品具相關適應症，而adalimumab與本申請藥品baricitinib有直接比較之研究。

目前健保針對類風濕性關節炎收載項目及相關給付規定如附錄一；基於考量我國藥品給付規定，故建議與本品具有相近治療地位之藥品如表四所列。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AA37 Baricitinib (本案藥品)	Olumiant 合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法	116 膜衣錠	2 mg ; 4 mg	尚未收載

^P ACR 針對低活動度，**強烈建議**持續接受 DMARDs 治療、TNF 抑制劑、非 TNF 生物製劑或 Tofacitinib；針對疾病緩解的病人，**強烈建議**不要終止藥物治療。

	產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，可給予 Olumiant 單獨治療。			
L04AA24 Abatacept	類風濕性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物 [包括 methotrexate (MTX) 或一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑]反應不良或耐受性不佳的成人患者。重要用藥限制：Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎(RA)的生物製劑同時使用。	243 凍晶注射劑	250mg	如附錄一
		270 注射劑	125mg	
L04AA29 Tofacitinib	本品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。本品可用於單一療法或與 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。	116 膜衣錠	5mg	如附錄一
		121 持續性藥效錠	11mg	
L04AB01	適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物(即 DMARDs，例	243 凍晶注射劑	25mg	如附錄一

Etanercept	如 methotrexate) 無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。也適用於先前未使用 methotrexate 治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。	270 注射劑	25mg ; 50mg	
L04AB04 Adalimumab	類風濕性關節炎 Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人患者，可減輕症狀與徵兆（包括主要臨床反應和臨床緩解）、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。	270 注射劑	40mg	如附錄一
L04AB05 Certolizumab pegol	類風濕性關節炎 Cimzia 適應症為用於治療對至少一種疾病調節抗風溼藥物（例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。和 methotrexate 併用時，Cimzia 被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測)。	279 注射液	200mg/ml	如附錄一
L04AC07	類風濕性關節炎 (RA) -Actemra 合併	270 注射劑	80mg;	如附錄一

Tocilizumab	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。	27D 注射液劑	162mg	
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。潰瘍性結腸炎:欣普尼 SIMPONI 適用於對於皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病患	270 注射劑	50mg/syringe	如附錄一

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 1 月 12 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 1 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 8 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2017 年 9 月公告醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2018 年 1 月 3 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [21, 22]

2018 年 1 月 12 日在 CADTH 網頁鍵入關鍵字 “baricitinib”及“Olumiant”，僅尋獲 1 筆與 baricitinib 相關之擱置中案件 (Project Status: Pending)。

(二)PBAC (澳洲) [23, 24]

2018 年 1 月公告之醫療科技評估報告[†]提及，PBAC 基於臨床需求及安全性不確定的考量，特別是嚴重不良事件的發生，建議暫緩收載 Olumiant® (baricitinib) 用於治療嚴重 RA。

PBAC 認同 baricitinib 可作為現有 bDMARDs 替代治療選擇；然而 PBAC 亦提及目前已有許多 bDMARDs 替代治療選項，不確定 baricitinib 該如何提供其他 bDMARDs 未具備之臨床需求。

PBAC 提到 ESC (Economics Sub-Committee)及廠商皆認同以 tofacitinib 作為適當的比較品；PBAC 考量到目前 PBS 已收載之 bDMARDs 皆可作為適當的比較品，除了第一項被 PBS 收載用於治療 RA 的 etanercept，其餘 bDMARDs 皆以成本最小化(cost-minimisation)作為基礎；儘管 PBAC 認為成本最小化可能為一種合理的方式，而委員會則認為基於現有數據皆無法證實 baricitinib 比其他 bDMARD 更具相對療效或安全性，應將 baricitinib 的成本降至目前 bDMARD 之

[†] 2017 年 7 月會議。

最低成本。

PBAC 並未接受廠商宣稱 baricitinib 相對療效優於 adalimumab；PBAC 提及當不劣性臨界值預設為-12%時，主要次要療效指標 ACR20 在治療後 12 週並未達到改善大於 12%；此外 PBAC 提到僅有短期相對療效指標，因此 PBAC 考量並未有明確證據顯示 baricitinib 在相對療效指標顯著優於 adalimumab。

PBAC 同時考量到並未有適當的數據支持廠商提及的安全相等性(equivalent safety)，特別是 baricitinib 嚴重不良事件發生比率較高；PBAC 考量 baricitinib 似乎比目前的 bDMARDS 安全性更差，因此 PBAC 認為經濟評估應考慮 baricitinib 相較其他 bDAMRD 可能有較差的安全性；儘管 PBAC 認為成本最小化 (cost-minimisation) 可能是適當的方式，但仍需要更多細節來確定相等有效劑量 (equi-effective doses)。

Comparative effectiveness

臨床實證主要基於一篇直接比較試驗(JADV [RA-BEAM]；n=1,307)^s；結果指出，在第 12 週 ACR 指標具統計上顯著改善；相較於 adalimumab，baricitinib 亦達到統計上顯著改善 DAS28-hsCRP 指標；而在放射線進展 mTSS (modified Total Sharp Score)指標並未達到統計上顯著的差異；相關數據如表五。

然而 ESC 認為指標皆僅有邊緣性差異且不具臨床意義，因為沒有任何指標高於不劣性臨界值 12%；而 Pre-Sub-Committee 認為主要及次要指標皆支持其具臨床意義；ESC 則注意到用於計算 ACR20 和次要指標測量的因子有很大的重疊，因此無法提供額外確定性的療效；此外，ESC 提及，在 16 週 ACR20 response，baricitinib 和 adalimumab 之間並無顯著差異。

表五 JADV 試驗之 ACR20 及 ACR50 指標彙整

二分式結果 (dichotomous outcome)	Baricitinib n (%) (N=487)	Adalimumab n (%) (N=330)	勝算比(Odds ratio) (95% CI)	風險差 (Risk difference) (95% CI)
Week 12				
ACR20	339 (69.6)	202 (61.2)	1.5 (1.08 至 1.95)	0.08 (0.02 至 0.15)
ACR50	219 (45.0)	115 (34.8)	1.53 (1.15 至 2.04)	0.10 (0.03 至 0.17)
Week 24				
ACR20	360 (73.9)	219 (66.4)	1.30 (0.96 至 1.75)	0.06 (-0.01 至 0.12)

^s A Randomised, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy. (JADV CSR).

ACR50	246 (50.5)	150 (45.5)	1.23 (0.93 至 1.62)	0.05 (-0.02 至 0.12)				
Week 52								
ACR20	347 (71.3)	203 (61.5)	1.55 (1.15 至 2.09)	0.10 (0.03 至 0.16)				
ACR50	272 (55.9)	155 (47.0)	1.43 (1.08 至 1.89)	0.09 (0.02 至 0.16)				
連續性預後 (continuous outcome)	Baricitinib			Adalimumab		平均差 (Difference in means)		
	基準值 (SD)	終點值 (SD)	差異 (SD)	基準值 (SD)	終點值 (SD)	差異(SD)	最小平方平均差 (least squares means) (95% CI)	
DAS28-hsCRP (Week 12)	5.76 (0.92)	3.49 (1.27)	-2.27 (1.22)	5.76 (0.94)	3.76 (1.38)	-1.98 (1.28)	-0.28 (-0.44 至 -0.12)	
HAQ-DI (Week 12)	1.57 (0.68)	0.91 (0.69)	-0.65 (0.59)	1.59 (0.70)	1.03 (0.69)	-0.56 (0.54)	-0.10 (-0.17 至 -0.03)	
mTSS	Week 16	42.46 (50.11)	42.83 (50.42)	0.33 (1.33)	44.35 (51.02)	44.51 (51.12)	0.26 (1.13)	0.07 (-0.15 至 0.29)
	Week 24		42.88 (50.21)	0.35 (1.59)		44.64 (51.12)	0.29 (1.47)	0.07 (-0.19 至 0.34)
	Week 52		43.06 (50.13)	0.60 (2.54)		44.87 (51.27)	0.51 (2.78)	0.10 (-0.40 至 0.61)
註 ACR = American College of Rheumatology ; CI = confidence interval ; DAS28 = disease activity scale ; HAQ health assessment questionnaire disability index ; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein ; n = number of participants with event ; mTSS = modified Total Sharp Score ; N = total participants in group ; SD = standard deviation ; Bold typography indicates statistically significant differences.								

Comparative harms

整體而言，baricitinib 和 adalimumab 之間不良事件的發生並無差異，但 baricitinib 嚴重不良事件的發生高於 adalimumab，接近統計學顯著意義，特別是由於藥物引發之不良事件而中斷治療或是死亡；隨著藥物使用的時間增加，風險差異也隨之增加，如表六。

Benefits and harms

根據廠商提交的資料，PBAC 認為 baricitinib 在療效方面並不劣於其他 bDMARDs，但安全性較差；在 JAVD 試驗指出，在接受 52 週治療後，每 100 位接受 baricitinib 病人當中，相較於 adalimumab 將近多出 4 位病人發生嚴重不良事件。

Clinical claim

ESC 認為 baricitinib 相對療效優於 adalimumab 及安全性和 adalimumab 相等的宣稱是不恰當的，ESC 認為在相對療效及安全性以 baricitinib 不劣於 adalimumab

的宣稱較為恰當。

表六 JADV 試驗之不良事件彙整

Trial ID	Placebo ; n (%) (N=488)	Baricitinib ; n (%) (N=487)	Adalimumab ; n (%) (N=330)	風險差(RD) (baricitinib vs adalimumab) (95% CI)
Weeks 0-12				
Patients with ≥ 1 AE	430 (88.1)	432 (88.7)	292 (88.5)	0.00 (-0.04 至 0.05)
Serious adverse event by ICH	14 (2.9)	12 (2.5)	4 (1.2)	0.01 (-0.01 至 0.03)
Discontinuation due to AE or death	13 (2.7)	12 (2.5)	6 (1.8)	0.01 (-0.01 至 0.03)
Interruption from study drug due to AE	32 (6.6)	33 (6.8)	19 (5.8)	0.01 (-0.02 至 0.04)
TEAE	232 (47.5)	259 (53.2)	169 (51.2)	0.02 (-0.05 至 0.09)
TEAE rated as severe	14 (2.9)	10 (2.1)	4 (1.2)	0.01 (-0.01 至 0.03)
Adverse event related to study drug	78 (16.0)	105 (21.6)	66 (20.0)	0.02 (-0.04 至 0.07)
Weeks 0 -24				
Patients with ≥ 1 AE	441 (90.4)	448 (92.0)	300 (90.9)	0.01 (-0.03 至 0.05)
Serious adverse event by ICH	22 (4.5)	23 (4.7)	6 (1.8)	0.03 (0.01 至 0.05)
Discontinuation due to AE or death	17 (3.5)	24 (4.9)	7 (2.1)	0.03 (0.00 至 0.05)
Interruption from study drug due to AE	45 (9.2)	48 (9.9)	29 (8.8)	0.01 (-0.03 至 0.05)
TEAE	295 (60.5)	347 (71.3)	224 (67.9)	0.03 (-0.03 至 0.10)
TEAE rated as severe	19 (3.9)	21 (4.3)	6 (1.8)	0.03 (0.00 至 0.05)
Adverse event related to study drug	102 (20.9)	156 (32.0)	92 (27.9)	0.01 (-0.03 至 0.05)
Weeks 0 – 52				
Serious adverse event	NA	38 (8)	13 (4)	0.04 (0.01 至 0.07)
Any adverse event after start of therapy		384 (79)	253(77)	0.02 (-0.04 至 0.08)
Withdrawal because of adverse event		36 (7)	13 (4)	0.04 (0.00 至 0.07)
Infection		233 (48)	145 (44)	0.04 (-0.03 至 0.11)
Serious infection		10 (2)	5 (2)	0.01 (-0.01 至 0.02)
Cancer		3 (<1)	0	0.00 (-0.00 至 0.01)
註 Abbreviations: AE = adverse event; CI = confidence interval; ICH = international conference on harmonization; RD = risk difference; TEAE = treatment emergent adverse event ; Bold typography indicates statistically significant differences				

(三)NICE (英國) [25]

2018年1月12日在NICE網頁鍵入關鍵字“baricitinib”，尋獲1筆於2017年8月公告之評估報告與本案相關之單一科技評議指引(technology appraisal guidance 466)，建議收載baricitinib併用methotrexate作為下列病人治療選項之一：

- (1) 對於以傳統疾病修飾抗風濕病藥物合併積極治療(intensive therapy)反應不良患者。
 - 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者(DAS >5.1)及
 - 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫(patient access scheme)
- (2) 對於治療反應不良或不能使用其他疾病修飾抗風濕病藥物，包含至少一生物製劑者
 - 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者(DAS >5.1)且
 - 不能使用 rituximab 且
 - 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫(patient access scheme)
- (3) 若病人對於methotrexate有禁忌症或不耐受性，可以使用baricitinib作為單方治療。

臨床試驗指出，對於接受傳統或生物性DMARDs無法產生適當治療反應之高活動度病人，相較於單獨接受傳統DMARDs，baricitinib併用傳統DMARDs更具療效；亦可單獨使用於未曾接受DMARDs治療的病人。對於傳統DMARDs無法產生適當治療病人，baricitinib併用傳統DMARDs亦被提及和生物性DMARDs adalimumab具有相同之臨床療效。

基於傳統及生物性DMARDs療效及成本效益評估，baricitinib併用傳統DMARDs為成本效益之治療方式(cost-effective treatment)。

1. 委員會考量點

Baricitinib上市許可證包括單獨使用或是併用MTX治療。同時臨床專家提到，baricitinib為一種新穎的治療方式，對於生物性DMARDs具不同作用模式，將提供了新的治療選擇；臨床專家及病人專家皆指出最大的益處在於baricitinib為經由口服治療。

2. 臨床效益

在實證的部分，廠商提供了4項第三期隨機分派臨床試驗(RA-BEAM、RA-BUILD、RA-BEACON及RA-BEGIN)及1項長期安全性及耐受性試驗進行

評估(RA-BEYOND)；這些試驗族群包括了中度至高度活動度 RA 的病人；主要療效指標為在接受 12 週或 24 週治療符合 ACR20 條件之人數比；次要療效指標為符合 ACR50、ACR70 及 EULAR 條件之人數比。

2.1 Baricitinib 相較於單獨給予傳統 DMARDs 更具臨床效益，且對於接受傳統 DMARDs 仍無法達到適當治療反應的中度至高度 RA 病人，baricitinib 治療效果則與 adalimumab 有相當效果。

- RA-BEAM 試驗指出，在主要療效指標符合 ACR20 條件之人數比，在接受 4mg baricitinib 併用傳統 DMARDs 12 週治療後，ACR20 人數比顯著多於單獨接受傳統 DMARDs 及 adalimumab 併用傳統 DMARDs。
- RA-BUILD 試驗指出，接受 2mg / 4mg baricitinib 併用傳統 DMARDs，符合 ACR20 及 EULAR 條件人數比皆優於單獨接受傳統 DMARDs
- 委員會認為 4mg baricitinib 併用傳統 DMARDs 和 adalimumab 併用傳統 DMARDs 具有相似的效益；而對於單獨接受傳統 DMARDs 無法達到適當治療反應的中度至高度 RA，baricitinib 更具治療效益。

2.2 針對接受生物性 DMARDs 仍無法達到適當治療反應之中度至高度 RA 病人，相較於單獨接受傳統 DMARDs，baricitinib 更具臨床效益。

- RA-BEACON 試驗指出，對於接受 TNF alpha 抑制劑仍無法達到適當治療反應的病人；在接受 12 週 4mg baricitinib 併用傳統 DMARDs 治療，符合 ACR20 及 EULAR 條件人數比顯著優單獨接受傳統 DMARDs；而相較於單獨接受傳統 DMARDs，接受 2mg baricitinib 併用傳統 DMARDs 治療亦可增加符合 ACR20 及 EULAR 人數比。
- 委員會認為，針對接受 TNF alpha 抑制劑仍無法達到適當治療反應的病人，不論是 2mg 或 4mg baricitinib 併用傳統 DMARDs，其效益皆優於單獨接受傳統 DMARDs。

2.3 Baricitinib 其安全性和傳統 DAMRDs 及 adalimumab 相似

委員會提及針對曾接受傳統或是生物性 DMARDs 治療之 3 項隨機分派臨床試驗(RA-BEAM、RA-BUILD 及 RA-BEACON)，baricitinib 安全性和傳統 DMARDs 及 adalimumab 相似。

2.4 間接比較 - 網絡統合分析(network meta-analysis)指出 baricitinib 在相對療效部分，如同生物性 DMARDs。

- (1) 針對接受「傳統 DMARDs」仍無法達到適當治療反應的病人，在接受 24 週追蹤，其網路統合分析結果如下：

- 接受 baricitinib 併用傳統 DMARDs 可達到符合 EULAR 條件優於單獨接受傳統 DMARDs。
- 接受 baricitinib 併用傳統 DMARDs 可達到符合 EULAR 條件相似於生物性 DMARDs 併用傳統 DMARDs。

(2) 針對接受「生物性 DMARDs」仍無法達到適當治療反應的病人，在接受 24 週追蹤，其網路統合分析結果如下：

- 不論是 2mg 或 4mg baricitinib 併用傳統 DMARDs，可達到符合 EULAR 條件皆優於單獨接受傳統 DMARDs；而 4mg baricitinib 則優於 2mg baricitinib。

Rituximab 併用傳統 DMARDs，可達到符合 EULAR 條件優於 baricitinib 併用傳統 DMARDs。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [26]

2018 年 1 月 15 日在 PBAC 網頁鍵入關鍵字“baricitinib”，尋獲 1 筆於 2017 年 9 月公告之評估報告與案相關，以下重點摘要該份報告內容以供參考。

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2017 年 8 月發布的第 1265/17 號建議用於「治療為高活動度(DAS28>5.1)且對於積極治療(intensive therapy) 併用傳統 DMARDs 仍無法達到治療反應；對於接受 TNF 拮抗劑(TNF antagonist)仍無法達到適度控制之高活動度病人，亦可能用於對 rituximab 不符合資格之病人」。

此決議是基於 baricitinib 對傳統疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳病患相較於安慰劑組和腫瘤壞死因子拮抗劑組 (tumour necrosis factor antagonist) 和在對腫瘤壞死因子拮抗劑組反應不佳的病人相較於安慰劑組能顯著改善的表徵和症狀，且在病人用藥可近性計畫 (patient access scheme, PAS) 下會增加 baricitinib 的成本效益，故建議收載 baricitinib 用於疾病活動度為高度且合併傳統疾病修飾抗風濕病藥物積極治療沒有反應的病人，在疾病活動度為高度且以腫瘤壞死因子拮抗劑控制不佳的病人，baricitinib 可用於不適合接受 rituximab 治療的病人。蘇格蘭藥物委員會的建議是基於 PAS 在蘇格蘭 NHS 可行或藥品定價等同或更低而訂定。

(a)相對效果評估摘要 (Summary of evidence on comparative efficacy)

在實證的部分,SMC 共納入 3 項試驗案進行評估(RA-BEAM、RA-BUILD 及 RA-BEACON)¹; 3 項試驗族群包括了中度至高度活動度 RA 的病人; 主要療效指標為在接受 12 週治療符合 ACR20 條件之人數比。

綜合 3 項試驗指出, 在接受 12 週治療, 主要療效指標符合 ACR20 條件之人數比不論是 2mg 或 4mg baricitinib 皆優於安慰劑組; 而 4mg baricitinib 則優於 adalimumab; 而在次要療效指標符合 ACR50、ACR70 及低疾病活動度 (DAS28-ESR \leq 3.2) 條件, 2mg 及 4mg baricitinib 皆優於安慰劑組; 而試驗 RA-BEAM 及 RA-BUILD 則指出, 相較於安慰劑組, baricitinib 可增加疾病緩解 (SDAI \leq 3.3) 人數比; 如附錄表六。

在試驗 RA-BEAM 及 RA-BUILD 皆指出, baricitinib 相較於安慰劑組, 皆顯著減少關節受損; 如附錄表七。

(b)安全性評估摘要 (Summary of evidence on comparative safety)

在安全性評估指出, 經由 24 週治療, 4mg baricitinib 發生感染機率^u高於安慰劑組(36%及 28%); 然而嚴重感染機率則為相似(1.5%及 1.6%); 和 adalimumab 相比, 不良事件發生率則為相似(71%及 68%)。

(c)相對效果總結 (Summary of clinical effectiveness issues)

SMC 認為 3 項樞紐試驗主要療效指標皆為 ACR20 response, 然而監管機構認為適當的指標應為治療後能達到低活動度疾病或緩解; 而 ACR20 僅能表現接受治療後症狀至基期改善至少 20%, 可能無法適當的偵測治療效果, 對於中度 RA 的病人, 20% 的改變可能僅能表現較小的差異。

RA-BEACON 試驗, 針對接受 TNF 拮抗劑仍無法達到適度控制的族群, 並未接受治療後關節損傷的評估; 因此, 在這族群並無法評估關節損傷的進展; 因此對於 baricitinib 作為單一藥物治療的結果有限。

儘管網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)包括了許多研究限制, 但

¹ RA-BEAM 及 RA-BUILD 試驗族群皆未曾接受生物性藥物治療且對於 MTX 或傳統 DMARDs 無法達到治療反應; RA-BEACON 試驗族群為曾接受過至少 12 週傳統 DMARDs, 對於 TNF 拮抗劑治療 3 個月仍無法達到治療反應或是無耐受性。

^u大多數感染多為上呼吸道感染、帶狀皰疹(herpes zoster)及單純皰疹(herpes simplex)。

仍支持 baricitinib 和其他比較品療效大致為相同^v。

臨床專家指出，相較於其他生物性製劑，baricitinib 治療優勢為新穎的作用機制及口服給藥；臨床專家建議初期可以做為第三線或後線的生物性治療，在未來可能可以做為早期治療的選擇。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：類風濕性關節炎成年病人 排除條件：無
Intervention	baricitinib
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	第三期隨機對照試驗（Phase III randomized controlled trial）、系統性文獻回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 1 月 17 日，以 “baricitinib” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表八。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無相關、研討會摘要之文獻；針對類風濕性關節炎成年病人接受 baricitinib 治療，共納入 9 篇隨機對照試驗

^v網絡統合分析首先比較對於接受傳統 DMARDs 仍無法達到適當治療反應者，比較 baricitinib 併用傳統 DMARD vs 生物性製劑(tocilizumab、abatacept、adalimumab、infliximab、etanercept、rituximab、golimumab、certolizumab pegol 及 tofacitinib) 併用傳統 DMARD 及 vs 單獨生物性製劑 (tocilizumab、adalimumab、etanercept、infliximab 及 rituximab)；第二比較為接受 TNF 拮抗劑仍無法達到適當控制之高度 RA，比較 baricitinib 併用傳統 DMARD 及生物性製劑 (golimumab、tocilizumab、abatacept 及 rituximab) 併用傳統 DMARD。

[27-35]，統合分析共 2 篇[36, 37]。值得一提的是，9 篇隨機對照試驗皆由禮來公司及英賽德公司 (Eli Lilly and Company and Incyte Corporation) 贊助；2 篇統合分析則分別由韓國衛生和福利部韓國醫療技術研發計畫 (Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health and Welfare, Republic of Korea [HI15C2958]) [36]，及輝瑞大藥廠 (Pfizer Inc.) 贊助[37]。

9 篇隨機對照試驗中，有 2 篇來至 RA-BEGIN (NCT01711359)[31, 32]，2 篇來至 RA-BEAM (NCT01710358)[29, 30]，2 篇來至 RA-BUILD (NCT01721057)[33, 34]，2 篇來至 RA-BEACON (NCT01721044)[27, 28]，1 篇 RA-BEYOND (NCT01885078) 試驗僅發表於研討會^w[35]；1 篇主要直接比較臨床試驗^x於 PBAC 納入評估報告，5 篇臨床試驗^y皆於 NICE 納入評估報告，而 SMC 亦納入其中 3 項臨床試驗^z於評估報告中。

4 篇臨床試驗 (RA-BEGIN、RA-BEAM、RA-BUILD 及 RA-BEACON) 之主要療效指標皆為符合 ACR 20 response 條件人數比^{aa}；次要療效指標包括 HAQ-DI、SDAI 緩解 (≤ 3.3)、CDAI (≤ 2.8) 及 DAS28-CRP 改善人數比；4 篇試驗皆包括病人自我評估指標 (patient-report outcome)^{bb}；而延伸試驗 RA-BEYOND 主要為評估治療達低活動度或緩解後，持續接受 4mg baricitinib 或降低劑量至 2mg，12 週後疾病活動度的維持情形；關於 4 篇隨機對照試驗臨床試驗之設計與病人條件比較請參閱表七；療效研究結果之比較請參閱表八；安全性評估請參閱表九。

表七 臨床試驗之設計與病人資訊比較

試驗/ 第一作者	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	對照組治療	實際治療 /收納	納入	排除
			試驗組治療	實際治療 /收納		
未曾接受過傳統合成 DMARDs (csDMARDs) 或生物性 DMARDs (bDMARD) 治療*						
RA-BEGIN / Ray	第三期；	588	MTX	210/210	1. ≥ 18 歲成人且為發 作 RA†	1. 近期有臨床意義性 之感染

^w RA-BEYOND 為 RA-BEGIN、RA-BEAM、RA-BUILD 及 RA-BEACON 之延伸試驗。

^x RA-BEAM。

^y RA-BEAM、RA-BUILD、RA-BEACON、RA-BEGIN 及 RA-BEYOND。

^z RA-BEAM、RA-BUILD 及 RA-BEACON。

^{aa} 其中 3 篇為自基期至 12 週符合 ACR20 條件人數比；1 篇為自基期至 24 週符合 ACR20 條件人數比。

^{bb} 包含 HAQ-DI、病人自我疾病活動度整體評估 (Patient's Global Assessment of Disease Activity, PtGA)、病人自我疼痛評估 (patient's assessment of pain visual analogue scales, VAS)、疲勞 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F)、關節疼痛惡化 (morning joint stiffness [MJS] 及 novel MJS Severity, Worst Tiredness and Worst Joint Pain numeric rating scales [NRS])、健康相關生活品質評估 (Health-related quality of life, HRQOL) 採用 SF-36 (包括身體健康狀態評分 physical component scores [PCS] 和心理狀態評分 mental component scores [MCS])、EQ-5D 量表評估及工作及日常活動能力影響問卷 (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Rheumatoid Arthritis, WPAI-RA) 等。

Fleischmann [32]	隨機對照雙盲試驗; 52週		4mg Baricitinib	159/159	2. 未曾接受過 csDMARD 及 bDMARD 治療 3. 病人為活動性 RA ; RF 或 ACPA 呈陽性 □	2. 實驗室檢驗數據異常‡
			4mg Baricitinib, MTX	215/215		
接受傳統 DMARDs 仍無法達到適當治療反應 (併用穩定劑量 csDMARDs) *						
RA-BEAM / Peter C. Taylor [30]	第三期; 隨機對照雙盲試驗; 52週	1307	Placebo	488/488	1. ≥18 歲成人且為活動性 RA□□ 2. 對於 MTX 無法產生適當的治療反應; 至少接受 12 週治療, 8 週穩定劑量 (15 至 25mg/週), 除非臨床上有其他低劑量考量 3. 基期, 病人必須至少 3 個關節糜爛 (erosions); 或 1 個以上關節侵蝕加上 RF 或 ACPA 呈陽性	1. 曾接受過 bDMARDs 治療 2. 近期有臨床嚴重感染 3. 實驗室數據異常
			4mg Baricitinib	487/487		
			40mg Adalimumab	330/330		
RA-BUILD/ Maxime Dougados [34]	第三期; 隨機對照雙盲試驗; 24週	684	Placebo	228/228	1. ≥18 歲成人且為活動性 RA□ 2. 對於 ≥1 種 csDMARDs 無法產生適當的治療反應或是無法耐受 3. 接受 csDMARDs 至少 12 週; 且穩定劑量至少 8 週	1. 曾接受過 bDMARDs 治療 2. 實驗室數據異常‡‡
			2mg Baricitinib	229/229		
			4mg Baricitinib	227/227		
接受 TNF 抑制劑或其他 bDMARDs 仍無法達到適當治療反應 (併用穩定劑量 csDMARDs) *						
RA-BEACON / Mark C. Genovese [28]	第三期; 隨機對照雙盲試驗; 24週	527	Placebo	176/176	1. ≥18 歲成人且為中度至高度活動性 RA□□□ 2. 曾接受過 ≥1 種 TNF 抑制劑無法產生適當治療反應或因為副作用的產生而中斷 3. 曾接受過其他 bDMARDs 治療者 4. 需接受至少一種以上 csDMARDs 12 週; 且穩定劑量至少 8 週	1. 實驗室數據異常 2. 近期有臨床嚴重感染
			2mg Baricitinib	174/174		
			4mg Baricitinib	177/177		

註‡依據 2010 年 ACR/EULAR RA 定義; □ ≥ 6/68 個觸痛關節數及 ≥ 6/66 個腫脹關節數 [38-40]; 血中 CRP 濃度 ≥ 3.6mg/l [正常值上限為 3.0 mg/l]; □□ ≥ 6/68 個觸痛關節數及 ≥ 6/66 個腫脹關節數; 高靈敏血中 CRP 濃度 ≥ 6mg/l; □□□ ≥ 6/68 個觸痛關節數及 ≥ 6/66 個腫脹關節數; 血中 CRP 濃度 ≥ 3mg/l; ‡ ALT > 正常值 1.5 倍、Hb < 10.0g/dl、嗜中性白血球低下症 (Neutropenia) < 1,200 cells/ul、淋巴細胞減少 (lymphopenia) < 750 cells/ul 及 eGFR < 40ml/minute/1.73m²; ‡‡ ALT 或 AST ≥ 正常值 1.5 倍、總膽紅素 (total bilirubin) ≥ 正常值 1.5 倍、嗜中性白血球低下症 (Neutropenia) < 1,200 cells/ul、血小板減少 (thrombocytopenia) < 100,000/ul 及 eGFR < 40ml/minute/1.73m²; *併用藥物 (Concomitant) 為

穩定非類固醇抗發炎止痛藥物(NSAID)、止痛劑及/或皮質類固醇藥物(corticosteroids) ($\leq 10\text{mg}/\text{天}$ prednisone)；*併用藥物(Concomitant)為穩定 csDMARDs，非類固醇抗發炎止痛藥物(NSAID)、止痛劑及/或 glucocorticoids、corticosteroids ($\leq 10\text{mg}/\text{天}$ prednisone)。

以下重點摘要 9 篇隨機對照試驗比較及 2 篇統合分析結果：

I. 未曾接受過傳統合成 DMARDs(csDMARDs)或生物性 DMARDs(bDMARD) 治療之活動性病人

RA-BEGIN (NCT01711359)試驗

- (a) Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment [32]
- (b) Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment[31]

RA-BEGIN (NCT01711359)試驗由 Roy Fleischmann 等人[32]及 Michael Schiff 等人[31]於 2017 年分別發表於 *Arthritis & Rheumatology* 及 *Arthritis Research & Therapy* 之之多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗；受試者被隨機分派至 MTX 組、4mg baricitinib 組及合併 4mg baricitinib, MTX 組；主要目的為評估未曾接受過 csDMARDs 或 bDMARD 治療，baricitinib 做為單一或併用藥物之效益及安全性評估。此試驗主要療效指標為在試驗期間第 24 週，符合 ACR20 response 條件的人數比 (non-inferiority comparison)。

在結果部分

- i. 主要療效指標[32]

在接受 24 週治療後，4mg baricitinib 作為單一治療藥品，符合 ACR20 response 條件的人數比統計上顯著高於單獨接受 MTX (77% vs. 62%， $p \leq 0.01$ for noninferiority)；4mg baricitinib 和合併 4mg baricitinib, MTX 組相比，則為相似。
- ii. 次要療效指標 (HAQ-DI、SDAI 緩解、CDAI 及 DAS28-CRP) [32]

在接受 24 週治療後，次要療效指標在 4mg baricitinib 及合併 4mg baricitinib, MTX 改善人數比皆高於單獨接受 MTX 組。
- iii. 安全性指標[32]

嚴重不良事件的發生率，3 組皆為相似；治療後發生的不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)如感染，在合併 4mg Baricitinib, MTX 組發生率則較高。
- iv. 病人自我評估指標(patient-report outcome)[31]

在接受 24 週及 52 週治療後，4mg baricitinib 及合併 4mg baricitinib, MTX 2 組

病人自我評估指標改善程度皆優於單獨接受 MTX 治療^{cc}。

II. 接受傳統合成 DMARDs(csDMARDs)仍無法達到適當治療之中至重度類風濕性關節炎病人

A. RA-BEAM (NCT01710358)試驗

- (a) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis[30]
- (b) Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study[29]

RA-BEAM (NCT01711358)試驗由 Peter C. Taylor 等人[30]及 Edward C Keystone 等人[29]於 2017 年分別發表於 *New England Journal of Medicine* 及 *Annals of the Rheumatic Diseases* 之之多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗；受試者被隨機分派至 placebo 組^{dd}、4mg baricitinib 組及 40 mg adalimumab 組^{ee}，3 組皆同時併用穩定劑量 csDMARDs；主要目的為評估曾接受過 csDMARDs 治療仍無法達到適當治療，baricitinib 之效益及安全性評估。此試驗主要療效指標為在試驗期間第 12 週，符合 ACR20 response 條件的人數比。

- i. 主要療效指標[30]

在接受 12 週治療後，4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比統計上顯著高於 placebo 組(70% vs. 40%， $p < 0.001$)；4mg baricitinib 組不劣^{ff}於 40 mg adalimumab 組(70% vs. 61%；95% CI 值為 2% 至 15%， $P = 0.014$)。
- ii. 次要療效指標(HAQ-DI、SDAI 緩解、CDAI 及 DAS28-CRP)[30]

在接受 12 週治療後，次要療效指標在 4mg baricitinib 及 40 mg adalimumab 組改善人數比皆高 placebo 組；而 4mg baricitinib 組亦優於 40 mg adalimumab 組。
- iii. 安全性指標[30]

在接受治療後 24 週，4mg baricitinib 及 40mg adalimumab 不良事件(包括感染)發生率皆高於 placebo 組；在接受治療後 52 週，4mg baricitinib 及 40mg adalimumab 不良事件發生率則相似。
- iv. 病人自我評估指標 (patient-report outcome) [29]

^{cc} 兩組 baricitinib 在 HAQ-DI、PtGA、疼痛、疲勞(FACIT-F)、關節疼痛惡化、SF-36(PCS) 及 EQ-5D 在接受 24 週及 52 週治療後改善程度皆優於 MTX 組；而 SF-36 (MCS)則在接受治療後 52 週，兩組 baricitinib 改善程度優於 MTX 組；而 WPAI-RA 改善程度則在接受 24 週治療後，baricitinib 組優於 MTX 組，baricitinib、MTX 組則在治療後 52 週相較於 MTX 組，其具有較佳的改善程度。

^{dd} 接受 placebo 治療 24 週後轉換至 baricitinib。

^{ee} 若腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)小於 60 ml/min/1.73m²則接受 2 mg baricitinib。

^{ff} 不劣性臨界值為 12%。

在接受 12 週治療後，4mg baricitinib 組病人自我評估指標改善程度皆優於 placebo 及 40mg adalimumab 組；且改善可維持至 52 週^{gg}。

B. RA-BUILD (NCT01721057) 試驗

- (a) Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study[34]
- (b) Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis[33]

RA-BUILD (NCT01721057) 試驗由 Maxim Dougados 等人[34]及 Paul Emery 等人[33]於 2017 年分別發表於 *New England Journal of Medicine* 及 *Annals of the Rheumatic Diseases* 之之多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗；受試者被隨機分派至 placebo 組、2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組，3 組皆同時併用穩定劑量 csDMARDs；主要目的為評估曾接受過 csDMARDs 治療仍無法達到適當治療，baricitinib 之效益及安全性評估。此試驗主要療效指標為在試驗期間第 12 週，符合 ACR20 response 條件的人數比。

- i. 主要療效指標[34]

在接受 12 週治療後，4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於 placebo 組(62% vs. 39%, $p < 0.001$)；2mg baricitinib 組亦顯著優於 placebo 組。
- ii. 次要療效指標(HAQ-DI、SDAI 緩解、CDAI 及 DAS28-CRP)[34]

在接受 12 週治療後，次要療效指標在 2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組改善人數比皆高 placebo 組。
- iii. 安全性指標[34]

在接受治療期間，placebo 組、2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組不良事件的發生率皆相似(71%、67%及 71%)。
- iv. 病人自我評估指標 (patient-report outcome) [33]

在接受 12 週及 24 週治療後，2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組病人自我評估指標改善程度皆優於 placebo^{hh}。

^{gg}在接受 12 週治療後，baricitinib 組在 HAQ-DI、PtGA、疼痛、疲勞(FACIT-F)、SF-36 (PCS)、EQ-5D 及 WPAI-RA 改善程度皆優於 placebo 組及 adalimumab 組，且可維持至 52 週；MJS、關節疼痛惡化改善程度皆優於 placebo 組及 adalimumab 組。

^{hh} 2mg 及 4mg baricitinib 在 HAQ-DI、PtGA、疼痛、EQ-5D 及 SF-36 (PCS)在接受不論 12 週及 24 週治療後，改善程度皆優於 placebo 組；而疲勞(FACIT-F)，則在接受 24 週治療後，改善程度皆優於 placebo 組。

III. 接受生物性 DMARDs 仍無法達到適當治療之中度至重度類風濕性關節炎病人

RA-BEACON(NCT01721044)試驗

- (a) Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis[28]
- (b) Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON)[27]

RA-BEACON (NCT01721044)試驗由 Mark C. Genovese 等人[28]及 Josef S Smolen 等人[27]於 2016 及 2017 年分別發表於 *New England Journal of Medicine* 及 *Annals of the Rheumatic Diseases* 之之多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗；受試者被隨機分派至 placebo 組、2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組，3 組皆同時併用穩定劑量 csDMARDs；主要目的為評估曾接受過 TNF 抑制劑或其他生物性 DMARDs 治療仍無法達到適當治療，baricitinib 之效益評估。此試驗主要療效指標為在試驗期間第 12 週，符合 ACR20 response 條件的人數比。

- v. 主要療效指標
在接受 12 週治療，4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於 placebo 組(55% vs. 27%， $p<0.001$)；2mg baricitinib 組亦顯著優於 placebo 組。
- vi. 次要療效指標(HAQ-DI、SDAI 緩解、CDAI 及 DAS28-CRP)
在接受 12 週治療，次要療效指標在 2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組改善人數比皆高 placebo 組。
- vii. 安全性指標
在接受治療 24 週，2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組不良事件的發生率皆高於 placebo 組(71%、77%及 64%)。
- viii. 病人自我評估指標 (patient-report outcome)
在接受 12 週及 24 週治療，2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組病人自我評估指標改善程度皆高於 placeboⁱⁱ。

IV. Baricitinib 長期效益評估

RA-BEYOND(NCT01885078)試驗

Baricitinib dose step-down following disease control in patients with rheumatoid

ⁱⁱ 2mg 及 4mg baricitinib 在 SF-36 (PCS)、HAQ-DI、PtGA、VAS、疲勞(FACIT-F)及 MJS 在接受不論 12 週及 24 週治療後，改善程度皆優於 placebo 組。

arthritis[35]

此試驗為 RA-BEGIN、RA-BEAM、RA-BUILD 及 RA-BEACON 之延伸試驗，主要為評估在接受 4mg baricitinib ≥ 15 個月且達到低活動度或是緩解^{jj}，此族群病人將再進行雙盲隨機分派臨床試驗(re-randomized, double-blind)；受試者被隨機分派至持續接受 4mg baricitinib 或降劑量至 2mg baricitinib；在接受 12 週治療後進行疾病活動度評估。

在接受 12 週治療，大多數病人(4mg baricitinib 或降劑量至 2mg baricitinib)維持低活動度或是緩解。

V. 系統性文獻回顧暨統合分析

- (a) Comparative efficacy and safety of baricitinib 2 mg and 4 mg in patients with active rheumatoid arthritis : A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[36]

2017 年由 Lee, Y. H. 等人發表於 *Zeitschrift für Rheumatologie* 的網絡統合分析，主要針對活動性之類風濕性關節炎病人，主要目的為比較每日一次 2 mg baricitinib 或 4 mg baricitinib 的相對療效及安全性，主要納入截至 2016 年 9 月發表於 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Controlled Trails Register 及 ACR/EULAR 研討會之文獻；相關效益及安全性評估如附錄圖四。在結果部分，共納入 7 項隨機分派研究，共 3,461 位病人納入分析；療效指標 ACR20 之反應率部分，併用 4mg baricitinib, DMARDs 高於 placebo 併用 DMARDs (odds ratio 為 3.13; 95% CI 為 2.32 至 4.33)，達到統計上顯著差異；而併用 4mg baricitinib, DMARDs、併用 2mg baricitinib, DMARDs 及併用 40mg adalimumab, MTX，療效指標 ACR20 之反應率部分，皆高於併用 placebo, DMARDs；而併用 4mg baricitinib, DMARDs 相較於併用 40mg adalimumab, MTX，在 ACR20 之反應率部分之 odds ratio 為 1.41 (95% CI 0.75 至 2.73)，未達到統計上顯著差異。

作者小結，2mg baricitinib 及 4mg baricitinib 併用 DMARDs 對於活動性 RA 為有效用的治療方式，無明顯之治療後不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)發生。

- (b) Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis [37]

2017 年由 Evelien Bergrath 等人發表於 *International Journal of Rheumatology*

^{jj} 緩解定義為 2 次連續返診(2 次需間隔 ≥ 3 個月) 臨床疾病活動度指標 Clinical Disease Activity Index, CDAI)皆達緩解。

的網絡統合分析^{kk}，主要納入 1990 年至 2015 年 03 月發表於 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Controlled Trails Register 及 2013 至 2014 ACR/EULAR 研討會之文獻，此網絡統合分析主要針對已接受生物性 DMARDs 仍無法達到適當治療之中度至重度類風濕性關節炎病人，比較合併使用單獨 tofacitinib、或合併 tofacitinib 10mg, DMARDs 或與其他 novel DMARDs 的相對療效及安全性比較。在此僅摘錄 baricitinib 相關相對療效結果。

在接受 24 週治療，關於 ACR20 反應率部分，相較於合併 tofacitinib 5mg BID, DMARDs，由網絡統合分析結果發現 (random-effects network meta-analysis)：合併 baricitinib 2mg QD, DMARDs 之 odds ratio 為 1.27 (95% CI 為 0.45 to 3.62)，即為合併 tofacitinib 5mg BID, DMARDs 在 ACR20 反應率部分的療效指標與合併 baricitinib 2mg QD, DMARDs 相似，無達到統計顯著上的差異。

^{kk} 此研究為由輝瑞藥廠(Pfizer Inc.)贊助

表八 療效研究結果之比較

試驗/ 第一作者	指標評 估終點	比較組別	主要療效與數值	次要療效與數值				不良事件發生率
				ACR20 人數比 (%)	SDAI 人數比(%)	CDAI \leq 2.8 人數比(%)	DAS28-CRP 人數比(%)	
未曾接受過傳統合成 DMARDs(csDMARDs)或生物性 DMARDs(bDMARD)治療								
RA-BEGIN / Ray Fleischmann [32]	24 週	MTX	62	$\leq 11 = 40$ $\leq 3.3 = 10$	$\leq 10 = 39$ $\leq 2.8 = 11$	$\leq 3.2 = 38$ $\leq 2.6 = 24$	$\geq 0.22 = 70$ $\geq 0.3 = 66$	嚴重不良事件的 發生率，3 組皆為 相似；治療期間 發生的不良事件 如感染，在 <u>4mg</u> <u>Baricitinib, MTX</u> 組發生率則較 高。
		4mg Baricitinib	NR	$\leq 11 = 62^{***}$ $\leq 3.3 = 22^{**}$	$\leq 10 = 60^{***}$ $\leq 2.8 = 21^{**}$	$\leq 3.2 = 57^{***}$ $\leq 2.6 = 40^{***}$	$\geq 0.22 = 81^*$ $\geq 0.3 = 77^*$	
		<u>4mg Baricitinib, MTX</u>	77 ***	$\leq 11 = 61^{***}$ $\leq 3.3 = 23^{***}$	$\leq 10 = 59^{***}$ $\leq 2.8 = 22^{**}$	$\leq 3.2 = 60^{***}$ $\leq 2.6 = 40^{***}$	$\geq 0.22 = 79^*$ $\geq 0.3 = 74$	
接受傳統 DMARDs 仍無法達到適當治療反應 (併用穩定劑量 csDMARDs)								
RA-BEAM / Peter C. Taylor [30]	12 週	Placebo	40	$\leq 11 = 16$ $\leq 3.3 = 2$	$\leq 10 = 17$ $\leq 2.8 = 2$	$\leq 3.2 = 14$ $\leq 2.6 = 4$	$\geq 0.22 = 58$ $\geq 0.3 = 46$	在接受治療後 24 週，4mg Baricitinib 及 40mg Adalimumab 不良 事件 (包括感染) 發生率皆高於 placebo 組。
		4mg Baricitinib	70*** ⁺	$\leq 11 = 42^{***+}$ $\leq 3.3 = 8^{***}$	$\leq 10 = 40^{***}$ $\leq 2.8 = 8^{***}$	$\leq 3.2 = 44^{***+}$ $\leq 2.6 = 24^{***}$	$\geq 0.22 = 75^{***}$ $\geq 0.3 = 68^{***}$	
		40mg Adalimumab	61***	$\leq 11 = 35^{***}$ $\leq 3.3 = 7^{***}$	$\leq 10 = 33^{***}$ $\leq 2.8 = 7^{**}$	$\leq 3.2 = 35^{***}$ $\leq 2.6 = 19^{***}$	$\geq 0.22 = 71^{***}$ $\geq 0.3 = 64^{***}$	

RA-BUILD/ Maxime Dougados [34]	12 週	Placebo	39	$\leq 11 = 20$ $\leq 3.3 = 1$	$\leq 10 = 21$ $\leq 2.8 = 2$	$\leq 3.2 = 17$ $\leq 2.6 = 9$	$\geq 0.22 = 54$ $\geq 0.3 = 44$	在接受治療期間，placebo 組、2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組不良事件的發生率皆相似 (71%、67% 及 71%)。
		2mg Baricitinib	NR	$\leq 11 = 33^{**}$ $\leq 3.3 = 9^{***}$	$\leq 10 = 34^{**}$ $\leq 2.8 = 10^{***}$	$\leq 3.2 = 36^{***}$ $\leq 2.6 = 26^{***}$	$\geq 0.22 = 69^{***}$ $\geq 0.3 = 60^{***}$	
		4mg Baricitinib	62 ^{***}	$\leq 11 = 35^{***}$ $\leq 3.3 = 9^{***}$	$\leq 10 = 35^{***}$ $\leq 2.8 = 9^{***}$	$\leq 3.2 = 39^{***}$ $\leq 2.6 = 26^{***}$	$\geq 0.22 = 64^*$ $\geq 0.3 = 56^{**}$	
接受 TNF 抑制劑或其他 bDMARDs 仍無法達到適當治療反應 (併用穩定劑量 csDMARDs)								
RA-BEACON / Mark C. Genovese [28]	12 週	Placebo	27	$\leq 11 = 9$ $\leq 3.3 = 2$	$\leq 10 = 11$ $\leq 2.8 = 2$	$\leq 3.2 = 9$ $\leq 2.6 = 4$	$\geq 0.22 = 43$ $\geq 0.3 = 35$	在接受治療 24 週，2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組不良事件的發生率皆高於 placebo 組 (71%、77% 及 64%)。
		2mg Baricitinib	NR	$\leq 11 = 22^{***}$ $\leq 3.3 = 2$	$\leq 10 = 24^{**}$ $\leq 2.8 = 3$	$\leq 3.2 = 24^{***}$ $\leq 2.6 = 11^*$	$\geq 0.22 = 59^{**}$ $\geq 0.3 = 48^*$	
		4mg Baricitinib	55 ^{***}	$\leq 11 = 28^{***}$ $\leq 3.3 = 5$	$\leq 10 = 28^{***}$ $\leq 2.8 = 6$	$\leq 3.2 = 31^{***}$ $\leq 2.6 = 16^{***}$	$\geq 0.22 = 67^{***}$ $\geq 0.3 = 54^{***}$	

註^{***} $p \leq 0.001$ vs MTX 或 placebo; ^{**} $p \leq 0.01$ vs MTX 或 placebo; ^{*} $p \leq 0.05$ vs 或 placebo; ⁺ $P \leq 0.05$ vs adalimumab; ⁺⁺ $P \leq 0.01$ vs adalimumab; NR = not report。

表九 安全性評估之比較

試驗/ 第一作者	安全性 評估終點	比較組別	SAE† 人數(%)	AEs leading to study Discontinuation / Withdrawal 人數(%)	Serious infections 人數(%)	Infections 人數(%)	Herpes zoster 人數(%)
未曾接受過傳統合成 DMARDs(csDMARDs)或生物性 DMARDs(bDMARD)治療							
RA-BEGIN / Ray Fleischmann [32]	24 週 / 52 週	MTX	24 週 = 9 (4) 52 週 = 20 (10)	24 週 = 5 (2) 52 週 = 11 (5)	24 週 = 3 (1) 52 週 = 8 (4)	24 週 = 58 (28) 52 週 = 80 (38)	24 週 = 1 (<1) 52 週 = 2 (<1)
		4mg Baricitinib	24 週 = 5 (3) 52 週 = 12 (8)	24 週 = 6 (4) 52 週 = 9 (6)	24 週 = 2 (1) 52 週 = 6 (4)	24 週 = 45 (28) 52 週 = 69 (43)	24 週 = 3 (2) 52 週 = 4 (3)
		<u>4mg Baricitinib, MTX</u>	24 週 = 8 (4) 52 週 = 17 (8)	24 週 = 15 (7) 52 週 = 23 (11)	24 週 = 4 (2) 52 週 = 5 (2)	24 週 = 74 (34) 52 週 = 108 (50)	24 週 = 3 (1) 52 週 = 5 (2)
接受傳統 DMARDs 仍無法達到適當治療反應 (併用穩定劑量 csDMARDs)							
RA-BEAM / Peter C. Taylor[30]	24 週 / 52 週	Placebo	24 週 = 22 (5) 52 週 = NR	24 週 = 17 (3) 52 週 = NR	24 週 = 7 (1) 52 週 = NR	24 週 = 134 (27) 52 週 = NR	24 週 = 2 (<1) 52 週 = NR
		4mg Baricitinib	24 週 = 23 (5) 52 週 = 38 (8)	24 週 = 24 (5) 52 週 = 36 (7)	24 週 = 5 (1) 52 週 = 10 (2)	24 週 = 176 (36) 52 週 = 233 (48)	24 週 = 7 (1) 52 週 = 11 (2)
		40mg Adalimumab	24 週 = 6 (2) 52 週 = 13 (4)	24 週 = 7 (2) 52 週 = 13 (4)	24 週 = 2 (<1) 52 週 = 5 (2)	24 週 = 110 (33) 52 週 = 145 (44)	24 週 = 4 (1) 52 週 = 5 (2)
RA-BUILD/ Maxime Dougados [34]	12 週 / 24 週	Placebo	12 週 = 8 (4) 24 週 = 11 (5)	12 週 = 8 (4) 24 週 = 10 (4)	12 週 = 3 (1) 24 週 = 4 (2)	12 週 = 53 (23) 24 週 = 79 (35)	12 週 = 0 24 週 = 0
		2mg Baricitinib	12 週 = 4 (2)	12 週 = 7 (3)	12 週 = 1 (<1)	12 週 = 45 (20)	12 週 = 3 (1)

			24 週 = 6 (3)	24 週 = 10 (4)	24 週 = 2 (<1)	24 週 = 70 (31)	24 週 = 4 (2)
		4mg Baricitinib	12 週 = 4 (2) 24 週 = 12 (5)	12 週 = 8 (4) 24 週 = 12 (5)	12 週 = 2 (<1) 24 週 = 4 (2)	12 週 = 66 (29) 24 週 = 96 (42)	12 週 = 3 (1) 24 週 = 3 (1)
接受 TNF 抑制劑或其他 bDMARDs 仍無法達到適當治療反應 (併用穩定劑量 csDMARDs)							
RA-BEACON / Mark C. Genovese[28]	12 週 / 24 週	Placebo	12 週 = 7 (4) 24 週 = 13 (7)	12 週 = 4 (2) 24 週 = 7 (4)	12 週 = 3 (2) 24 週 = 5 (3)	12 週 = 35 (20) 24 週 = 55 (31)	12 週 = 1 (<1) 24 週 = 2 (1)
		2mg Baricitinib	12 週 = 3 (2) 24 週 = 7 (4)	12 週 = 7 (4) 24 週 = 7 (4)	12 週 = 3 (2) 24 週 = 4 (2)	12 週 = 61 (35) 24 週 = 76 (44)	12 週 = 2 (1) 24 週 = 2 (1)
		4mg Baricitinib	12 週 = 11 (6) 24 週 = 18 (10)	12 週 = 9 (5) 24 週 = 11 (6)	12 週 = 3 (2) 24 週 = 6 (3)	12 週 = 48 (27) 24 週 = 70 (40)	12 週 = 4 (2) 24 週 = 7 (4)

縮寫：SAE 為 serious adverse event (嚴重不良事件)；AE 為 adverse event (不良事件)。

(五)建議者提供之資料

建議者共提供 6 篇相關文獻作為參考，如表十。文獻一至文獻六皆已於本報告(四)其他實證摘錄段落整理，在此不再多做贅述。

表十 建議者提供之文獻彙整

文件	標題	文獻類型
文獻一	Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis[30]	隨機對照試驗
文獻二	Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study[29]	隨機對照試驗
文獻三	Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study [34]	隨機對照試驗
文獻四	Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment[32]	隨機對照試驗
文獻五	Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis[28]	隨機對照試驗
文獻六	Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment[31]	隨機對照試驗

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

在主要醫療科技評估組織部份，澳洲PBAC、英國NICE及蘇格蘭SMC分別於2018年1月、2017年8月及2017年9月公告相關評估內容，重點摘要如下：

1. 澳洲 PBAC

2018年1月公告之醫療科技評估報告提及，PBAC基於臨床需求及安全性不確定的考量，特別是嚴重不良事件的發生，建議暫緩收載Olumiant® (baricitinib)用於治療嚴重RA。

PBAC認同baricitinib可作為現有bDMARDs替代治療選擇；然而PBAC亦提及目前已有許多bDMARDs替代治療選項，不確定baricitinib該如何提供其他bDMARDs未具備之臨床需求。

PBAC提到ESC (Economics Sub-Committee)及廠商皆認同以tofacitinib作為適當的比較品；PBAC考量到目前PBS已收載之bDMARDs皆可作為適當的比較品，除了第一項被PBS收載用於治療RA的etanercept，其餘bDMARDs皆以成本最小化(cost-minimisation)作為基礎；儘管PBAC認為成本最小化可能為一種合理的方式，而委員會則認為基於現有數據皆無法證實baricitinib比其他bDMARD更具相對療效或安全性，應將baricitinib的成本降至目前bDMARD之最低成本。

PBAC並未接受廠商宣稱baricitinib相對療效優於adalimumab；PBAC提及當不劣性臨界值預設為-12%時，主要次要療效指標ACR20在治療後第12週並未達到改善大於12%；此外PBAC提到僅有短期相對療效指標，因此PBAC考量並未有明確證據顯示baricitinib在相對療效指標顯著優於adalimumab。

PBAC同時考量到並未有適當數據支持廠商提及的安全相等性(equivalent safety)，特別是baricitinib嚴重不良事件發生比率較高；PBAC考量baricitinib似乎比目前的bDMARDs安全性更差，因此PBAC認為經濟評估應考慮baricitinib相較其他bDMARD可能有較差的安全性；儘管PBAC認為成本最小化(cost-minimisation)可能是適當的方式，但仍需要更多細節來確定相等有效劑量(equi-effective doses)。

2. 英國NICE

英國 NICE 於 2017 年 8 月公告之評估報告與本案相關之單一科技評議指引 (technology appraisal guidance 466)，建議收載 baricitinib 併用 methotrexate 作為下列病人治療選項之一：

- (1) 對於以傳統疾病修飾抗風濕病藥物合併積極治療(intensive therapy)反應不良患者。
 - i. 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者 (DAS >5.1)及
 - ii. 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫 (patient access scheme)
- (2) 對於治療反應不良或不能使用其他疾病修飾抗風濕病藥物，包含至少一 生物製劑者

- i. 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者(DAS >5.1)且
 - ii. 不能使用 rituximab 且
 - iii. 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫 (patient access scheme)
- (3) 若病人對於 methotrexate 有禁忌症或不耐受性，可以使用 baricitinib 作為單方治療。

3. 蘇格蘭 SMC

SMC 建議用於「治療為高活動度(DAS28>5.1)且對於積極治療(intensive therapy) 併用傳統 DMARDs 仍無法達到治療反應；對於接受 TNF 拮抗劑(TNF antagonist)仍無法達到適度控制之高活動度病人，亦可能用於對 rituximab 不符合資格之病人」。

在實證指出，接受 12 週治療，主要療效指標符合 ACR20 之人數比不論是 2mg 或 4mg baricitinib 皆優於安慰劑組；而 4mg baricitinib 則優於 adalimumab；而在次要療效指標符合 ACR50、ACR70 及低疾病活動度(DAS28-ESR \leq 3.2) 條件，2mg 及 4mg baricitinib 皆優於安慰劑組；而試驗 RA-BEAM 及 RA-BUILD 則指出，相較於安慰劑組，baricitinib 可增加疾病緩解(SDAI \leq 3.3)人數比。

(二) 療效參考品

愛滅炎[®] 膜衣錠 4 毫克和 2 毫克(Olumiant[®] 4mg、2mg film-coated Tablets) 等 2 項有效成分為 baricitinib，其機轉為選擇性 JAK1 及 JAK2 抑制劑。本品於 2017 年 11 月 17 日經主管機關許可之適應症為用於「併用 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs)，用於治療患有中度到重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病患；在這些患者中，若病患無法耐受或不適合繼續投與 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，可給予 Olumiant 單獨治療」。

Olumiant[®] 的 ATC 分類為 L04AA37，屬 antineoplastic and immunomodulating agents / immunosuppressants / immunosuppressants / selective immunosuppressants 類別，ATC 分類同屬「L04AA」者共有 25 種，其中以 abatacept 及 tofacitinib 與本品 ATC code 前 5 碼相同且適應症相似；而 adalimumab、abatacept、tofacitinib、certolizumab pegol、etanercept 及 tocilizumab 與本品具相關適應症，其中 adalimumab 與本申請藥品 baricitinib 有直接比較之研究。因此，在療效參考品部分，建議 adalimumab、abatacept、tofacitinib、certolizumab pegol、etanercept 及 tocilizumab 皆為可能的療效參考品。

(三) 臨床相對療效實證與安全性

針對類風濕性關節炎成年病人接受 baricitinib 治療，共納入 9 篇隨機對照試驗，統合分析共 2 篇。

9 篇隨機對照試驗中，有 2 篇來至 RA-BEGIN，2 篇來至 RA-BEAM，2 篇來至 2 篇來至 RA-BEACON，1 篇 RA-BEYOND (NCT01885078) 為 RA-BEGIN、RA-BEAM 及 RA-BUILD 之延伸試驗。

I. 未曾接受過傳統合成 DMARDs(csDMARDs)或生物性 DMARDs(bDMARD) 治療之活動性病人 (RA-BEGIN 試驗)

i. 主要療效指標

在接受 24 週治療後，4mg baricitinib 作為單一治療藥物，符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於單獨接受 MTX (77% vs 62%， $p \leq 0.01$)；4mg baricitinib 和 4mg baricitinib, MTX 組相比，則為相似。

ii. 次要療效指標 (HAQ-DI、SDAI 緩解、CDAI 及 DAS28-CRP)

在接受 24 週治療後，次要療效指標在 4mg baricitinib 及 4mg baricitinib, MTX 改善人數比皆高於單獨接受 MTX 組。

iii. 安全性指標

嚴重不良事件的發生率，3 組皆為相似；治療期間發生的不良事件如感染，在 4mg Baricitinib, MTX 組發生率則較高。

iv. 病人自我評估指標(patient-report outcome)

在接受 24 週及 52 週治療後，4mg baricitinib 及 4mg baricitinib, MTX 2 組病人自我評估指標改善程度皆高於單獨接受 MTX 治療。

II. 接受傳統合成 DMARDs(csDMARDs)仍無法達到適當治療之中度至重度類風濕性關節炎病人 (RA-BEAM 及 RA-BUILD 試驗)

i. 主要療效指標

(1)在接受 12 週治療後，2 項試驗皆指出 4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於 placebo 組。

(2)在接受 12 週治療後，RA-BUILD 試驗指出 2mg baricitinib 組亦顯著優於 placebo 組。

(3)在接受 12 週治療後，RA-BEAM 試驗則指出相較於 adalimumab 組，接受 12 週治療後，4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比統計上顯著

高於 placebo 組(70% vs. 40% , $p < 0.001$) ; 4mg baricitinib 組不劣^{II}於 40 mg adalimumab 組(70% vs. 61% ; 95% CI 值為 2% 至 15%, $P = 0.014$) 。

ii. 次要療效指標(HAQ-DI、SDAI 緩解、CDAI 及 DAS28-CRP)

- (1)在接受 12 週治療後,2 項試驗皆指出次要療效指標在 4mg baricitinib 改善人數比皆高 placebo 組。
- (2)在接受 12 週治療後,RA-BUILD 試驗指出 2mg baricitinib 組亦顯著優於 placebo 組。
- (3)在接受 12 週治療後, RA-BEAM 試驗則指出而相較於 adalimumab 組, 4mg baricitinib 組則顯著優於 adalimumab 組。

iii. 安全性指標

- (1)在接受治療後 24 週,4mg Baricitinib 及 40mg adalimumab 不良事件(包括感染)發生率皆高於 placebo 組。
- (2)在接受治療後 52 週,RA-BEAM 試驗指出 4mg Baricitinib 及 40mg adalimumab 不良事件發生率則相似。
- (3)在接受治療期間, RA-BUILD 試驗指出 placebo 組、2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組不良事件的發生率皆相似(71%、67%及 71%)。

iv. 病人自我評估指標 (patient-report outcome)

- (1)在接受 12 週治療後, RA-BEAM 試驗指出 4mg baricitinib 組病人自我評估指標改善程度皆高於 placebo 及 40mg adalimumab 組,且改善可維持至 52 週。
- (2)而在接受 12 週及 24 週治療後,RA-BUILD 試驗指出 2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組病人自我評估指標改善程度皆高於 placebo 。

III. 接受生物性 DMARDs 仍無法達到適當治療之中度至高度類風濕性關節炎病人(RA-BEACON 試驗)

i. 主要療效指標

在接受 12 週治療, 4mg baricitinib 組符合 ACR20 response 條件的人數比顯著高於 placebo 組(55% vs 27% , $p < 0.001$) ; 2mg baricitinib 組亦顯著優於 placebo 組。

ii. 次要療效指標(HAQ-DI、SDAI 緩解、CDAI 及 DAS28-CRP)

在接受 12 週治療,次要療效指標在 2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組改善人數比皆高 placebo 組。

^{II}不劣性臨界值為 12%。

iii. 安全性指標

在接受治療 24 週， 2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組不良事件的發生率皆高於 placebo 組(71%、77%及 64%)。

iv. 病人自我評估指標 (patient-report outcome)

在接受 12 週及 24 週治療，2mg baricitinib 組及 4mg baricitinib 組病人自我評估指標改善程度皆高於 placebo。

IV. Baricitinib 長期效益評估 (RA-BEYOND 試驗)

在接受 4mg baricitinib \geq 15 個月且達到低活動度或是緩解，此族群病人再進行雙盲隨機分派臨床試驗(re-randomized, double-blind)分派至持續接受 4mg baricitinib 或降劑量至 2mg baricitinib；在接受 12 週治療後進行疾病活動度評估。

在接受 12 週治療，大多數病人(4mg baricitinib 或降劑量至 2mg baricitinib)維持低活動度或是緩解。

(四) 醫療倫理

無系統性之資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者針對本次給付建議提出成本效用分析之國內經濟學研究，以離散事件模擬方式，評估 Olumiant® (baricitinib) 用於高活動度類風濕性關節炎病患且對傳統合成疾病修飾抗風濕病藥物 (csDMARDs) 無法產生適當治療反應或無法耐受者的成本效益。

在基礎值分析中，介入策略為 baricitinib 4 毫克、每日一次，比較策略分別為 adalimumab 每 2 週一次、每次 40 毫克和 tofacitinib 每日兩次、每次 5 毫克。分析中採付費者的觀點，納入分析的成本項目包含藥費成本及其他相關醫療成本，其他相關醫療成本包括門診診察費用、檢驗費用及住院費用；評估期間為 45 年，分別對成本與效果採用的折現率為 3%。療效評估指標則以生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs) 作為療效評估指標，臨床療效及安全性差異參數依比較策略不同分別來自於藥品-藥品直接比較試驗和網絡統合分析；成本效益分析指標則以遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, 簡稱 ICER 值) 呈現，效用值的參數則源自於國外已發布的文獻和藥品與藥品直接比較試驗。

在建議者的基礎值分析中，baricitinib 的平均終身費用為 NT\$ 2,840,033，QALY 值為 7.703，tofacitinib 的平均終身費用為 NT\$ 2,871,616，QALY 值為 7.555，adalimumab 的平均終身費用為 NT\$ 2,744,319，QALY 值為 7.542，在遞增分析中，baricitinib 相較於 tofacitinib 在經濟效益上具絕對優勢；相較於 adalimumab，baricitinib 的 ICER 值為 NT\$ 594,572/QALY (美金\$19,709/QALY)，若願付價格閾值訂於美金\$74,712/QALY，則 baricitinib 可視為符合經濟效益的治療選項。

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，然而在療效和效用值的參數皆引用國外的試驗或報告，應詳加說明是否與國人病患特性相符。

整體而言，建議者提供之本土藥物經濟學報告能提供資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國對傳統疾病修飾抗風濕病藥物治療反應不佳的重度活動性類風濕病關節炎患者於健保署觀點的成本效益。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 1 月 8 日止查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 1 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 8 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2017 年 9 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	英國 NICE 單一科技評估指引 (technology appraisal guidance 466)

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁[41]進行搜尋，至 2018 年 1 月 8 日止尚無以完成之 Olumiant[®] (baricitinib) 相關經濟評估報告。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2017 年 7 月的會議結論[23]，建議暫緩收載 Olumiant[®] (baricitinib)。

廠商提交一份以 JADV 試驗結果和網絡統合分析結果進行之成本效用分析，比較以 baricitinib 和 adalimumab 作為起始治療的不同治療順序，評估區間為 5 年，採用的模型為離散事件模擬模型。經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 提到模型基礎值分析結果的 ICER 值落於澳幣\$15,000/QALY 至 \$45,000/QALY 間，和以 tofacitinib 作為替代療法的結果一致，廠商提交的敏感度分析假設以 baricitinib 取代 adalimumab，其 ICER 值會落於澳幣\$45,000/QALY 至

\$75,000/QALY 間。

該模型對於改變基礎值治療順序中 baricitinib 比 adalimumab 更有效的假設僅略微敏感，但當假設 baricitinib 和 adalimumab 療效無差異時，baricitinib 是不符合經濟效益。

在廠商提交的報告中，baricitinib 相較於 adalimumab 是符合成本效益，在該分析中 adalimumab 的藥價是以 2016 年 11 月澳洲藥品補助系統（Pharmaceutical Benefit Scheme, PBS）的藥價。澳洲藥品補助系統於 2017 年 4 月公布的藥價和廠商提交報告中的藥價有顯著地差異。經濟評估次委員會調整基礎值分析中比較品的藥價及 baricitinib 維持原藥價後（假設公布的比較品藥價可以真實反應實際付費的價格），其 ICER 值大於澳幣\$200,000/QALY。

經濟評估次委員會針對廠商模型提出下列異議：

- 廠商模型建立於 baricitinib 比 tofacitinib 有效的假設上，但並沒有提供足夠的數據支持該假設。
- 基於不劣性的基礎上，對後續生物性疾病修飾抗風濕病藥物療效的不同估值之分配是不恰當的。在次委員會前的廠商回應（PSCR）baricitinib 的藥價是考量到成本效益和對照至比較品的藥價，經濟評估次委員會認為廠商回應的論點是不恰當且沒有足夠證據支持。
- 無法驗證經由 ACR 分數轉換至 HAQ 的健康生活品質（Health-related quality of life, HRQoL），雖然廠商提供參考文獻及引用的臨床試驗，但該試驗並無提及受 ACR 影響的 HAQ。此外，未進行敏感度分析。
- ACR50 或 ACR70 治療的持續時間由總治療持續時間（即包括<ACR50）的曲線外推。如果不區分<ACR50 的病人，當病人提早轉換至較便宜的治療時仍會維持估計的健康生活品質，可能會使結果有利於 baricitinib。未針對此參數進行敏感度分析。
- 經濟評估次委員會指出嚴重副作用事件的花費是影響該模型結果的關鍵因子之一，可能和觀察到的試驗數據中 baricitinib 和 adalimumab 不同的副作用發生率相關。在基礎值分析中未納入嚴重副作用事件的花費。

澳洲藥品給付諮詢委員會認為模型中有許多異議，包含呈現的數據缺乏，不足以支持模型中 baricitinib 比 tofacitinib 更有效的假設和對於後續生物性疾病修飾抗風濕病藥物的療效使用不一樣的估值，這些都以不劣性為基礎。此外，模型結果受納入嚴重副作用的花費具有顯著地敏感，但在基礎值分析中未納入嚴重副作用事件的花費。

雖然澳洲藥品給付諮詢委員會認為以針對最便宜的生物性疾病修飾抗風濕病藥物進行成本最小化分析方法做為替代方法或許是適當的，但在建立等效劑量

時可能需要更多詳細數據。然而在科技評估委員未提供整體看法及廠商對於委員會針對經濟評估未納入安全性差異數據的疑慮沒有近一步回應前，澳洲藥品給付諮詢委員會暫緩確定其建議。

3. NICE (英國)

依據英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 在 2017 年 8 月發布的 NICE 單一科技評估指引 (technology appraisal guidance 466) [25]，建議收載 baricitinib 併用 methotrexate 作為下列病人治療選項之一：

- (1) 對於以傳統疾病修飾抗風濕病藥物合併積極治療反應不良患者。
 - 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者及
 - 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫 (patient access scheme)
- (2) 對於治療反應不良或不能使用其他疾病修飾抗風濕病藥物，包含至少一生物製劑者
 - 疾病活動度為高度活動性類風濕性關節炎患者且
 - 不能使用 rituximab 且
 - 廠商提供藥價折讓的病人用藥可近性計畫 (patient access scheme)
- (3) 若病人對於 methotrexate 有禁忌症或不耐受性，可以使用 baricitinib 作為單方治療。

廠商提交一份以個別病人為基礎的離散事件模擬模型進行其經濟評估，該模型是以 NICE 過去之科技評估指引中的模型為基礎，模擬病人在不同治療順序下疾病的病程。模型中，病人會依其在第六個月的 EULAR 反應分為反應良好、反應中度、和沒有反應，治療反應率依據廠商所做的網絡統合分析之結果；納入的成本包含藥品的取得費用、管理費用、監測費用和住院費用；健康相關生活品質則來自於 RA-BEAN、RA-BUILD、和 RA-BEACON 試驗中以 health assessment questionnaire (HAQ) 量表收集的病人數據再轉換為 EQ-5D 的分數。廠商分別針對 HAQ 分數、治療中止的時間、健康相關生活品質轉換方法、納入嚴重副作用事件、和 baricitinib 劑量調整進行情境敏感度分析。

NICE 科技評議委員會根據廠商的模型評論包含成本計算、治療反應、及效用值提出疑慮。在成本的估算上，委員會提到本品包括其他部分生物性疾病修飾抗風濕病藥物皆有簽訂病人用藥可近性計畫，但在模型中並未考量 abatacept 和 tocilizumab 的病人用藥可近性計畫；此外，廠商在計算病人體重上採的是平均體重而非模型中納入族群的體重分佈，委員會認為會高估藥品的劑量進而高估 infliximab 的藥費。在治療反應上，由於在對生物性疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳且對 rituximab 禁忌或不耐受性的病人，廠商缺乏 adalimumab、

certolizumabpegol、etanercept、或 infliximab 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物的療效參數，因此採用對傳統疾病修飾抗風濕病藥物治療反應不佳病人的療效參數；在缺乏證據的情況下，委員會接受廠商的假設。在效用參數上，廠商所採用的方法和 NICE 之前的科技評估報告不一致但證據審查小組（Evidence Review Group, ERG）認為該方法不足以改變整體的結論。

此外證據審查小組也針對廠商的經濟分析模型提出數個異議，但證據審查小組也說明這些錯誤不太可能改變廠商模型的普遍結論。委員會認定雖然在廠商的模型中有些許錯誤，但已足以供決策參考。

廠商成本效益分析的結果，在疾病活動度為中度且對於傳統疾病修飾抗風濕病藥物治療反應不佳的類風濕性關節炎病患，baricitinib 相較於傳統疾病修飾抗風濕病藥物的 ICER 值為 £37,420/QALY，委員會考量到廠商針對這群病人採用和 NICE 之前的評估報告的不同治療順序，證據審查小組提到在 NICE 之前評估的生物性疾病修飾抗風濕病藥物 etanercept、infliximab、certolizumab pegol、golimumab、tocilizumab 和 abatacept，其 ICER 的中位數為 £50,000/QALY，考量 baricitinib 用於疾病活動度為中度且對於傳統疾病修飾抗風濕病藥物治療反應不佳的類風濕性關節炎病患的成本效益證據，委員會認為 baricitinib 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物對於這群病人不具備符合成本效益潛力。在疾病活動度為高度且對傳統疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳的類風濕性關節炎病患組別，baricitinib 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物相較於其它比較品，除 certolizumab pegol 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物外，是具經濟效益；對於疾病活動度為高度且對生物性疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳的但可使用 rituximab 可作為另一治療選項的類風濕性關節炎病患，baricitinib 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物相較於 rituximab 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物較不具經濟效益。在對於 rituximab 具禁忌症或不耐受的病人族群，相較於 golimumab 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物，baricitinib 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物不具經濟效益；在和其他比較品比較的分析中，其 ICER 值落在 £16,201/QALY 至 £484,782/QALY 間。在完整的遞增分析中，除了 certolizumabpegol 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物外，baricitinib 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物相較於比較品為符合經濟效益；在和 etanercept、adalimumab 的生物相似性藥物比較的分析中，baricitinib 併用傳統疾病修飾抗風濕病藥物的 ICER 值皆小於 £30,000/QALY。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱SMC）於2017

年8月發布的第1265/17號建議[26]，基於baricitinib對傳統疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳病患相較於安慰劑組和腫瘤壞死因子拮抗劑組（tumour necrosis factor antagonist）和在對腫瘤壞死因子拮抗劑組反應不佳的病患相較於安慰劑組能顯著改善的表徵和症狀，且在病人用藥可近性計畫（patient access scheme, PAS）下會增加baricitinib的成本效益，故建議收載baricitinib用於疾病活動度為高度且合併傳統疾病修飾抗風濕病藥物積極治療沒有反應的病人，在疾病活動度為高度且以腫瘤壞死因子拮抗劑控制不佳的病人，baricitinib可用於不適合接受rituximab治療的病人。蘇格蘭藥物委員會的建議是基於PAS在蘇格蘭NHS可行或藥品定價等同或更低而訂定。

廠商提交一系列baricitinib併用methotrexate的經濟分析，其中包括成本最小化分析（cost-minimisation analyses）和成本效用分析（cost-utility analysis）。在成本最小化分析中，分別比較baricitinib於疾病活動度為高度且對傳統疾病修飾抗風濕病藥物控制不佳的病患和對腫瘤壞死因子拮抗劑控制不佳且不適用rituximab的高度類風濕性關節炎病患的經濟效益，納入的比較品有abatacept、adalimumab、certolizumab pegol、etanercept生物相似性藥品、infliximab生物相似性藥品、golimumab和tocilizumab；該分析呈現的評估區間分別為2、5和10年。廠商以網絡統合分析的結果假設藥物間的功效相似；分析中只納入藥物取得成本，廠商認為在baricitinib為口服藥品的情況下，未將藥物投予成本或監測成本納入是保守的方法。

在成本效用分析中，納入的群族為中度且對傳統疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳的病患，比較策略為最佳支持療法（best supportive care, BSC），其中包含合併傳統疾病修飾抗風濕藥物的治療，評估區間為45年。此外，廠商也針對腫瘤壞死因子拮抗劑反應不佳但可以以rituximab進行後續治療的病患進行成本效用分析。分析的模型是直接以NICE的科技評估報告（TA375）中的離散事件模擬模型為基礎，利用治療的順序反應病患在臨床上可能遵循的途徑，依於統合分析中所得的結果分配病患進入模型時的起始EULAR反應。透過改變HAQ評分來衡量模型中疾病進程的速度，效用值也依HAQ估算，副作用在模型的基礎分析中未納入考量。

廠商提出的病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）經評估小組（patient access scheme assessment group, PASAG）評估後認為於蘇格蘭 NHS 執行是可接受的。分析結果呈現如下，該結果未將 tocilizumab, golimumab, certolizumab pegol 和 abatacept 的病人用藥可近性方案或 baricitinib 病人用藥可近性方案納入但於 SMC 決策訂定中是有納入考量，基於商業保密及競爭法 SMC 無法呈現依病人可近性方案價格所估算的結果。

在沒有 PAS 下，baricitinib 相較於其他比較品於對傳統疾病修飾抗風濕病藥物及腫瘤壞死因子拮抗劑反應不佳的高度活動性類風濕性關節炎病人之 2、5 及 10

年成本最小化分析結果			
藥物	相較於 baricitinib，2 年成本差異	相較於 baricitinib，5 年成本差異	相較於 baricitinib， 10 年成本差異
Abatacept	-£ 10,271	-£ 24,411	-£ 44,964
Adalimumab	£ 2,645	£ 6,287	£ 11,581
Certolizumab	£ 1,299	£ 4,563	£ 9,309
Etanercept	£ 3,879	£ 9,220	£ 16,983
Golimumab	£ 2,645	£ 6,287	£ 11,581
Infliximab	£ 4,468	£ 12,958	£ 25,300
Tocilizumab	-£ 2,693	-£ 6,400	-£ 11,788

相較於最佳支持療法（best supportive care，BSC）之成本效用分析結果	
分析	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)
基礎值分析：傳統疾病修飾抗風濕病藥物 反應不佳的中度活動性類風濕性關節炎 病人	在沒有 PAS 下，£ 48,223
敏感度分析：HAQ 以線性推估	在沒有 PAS 下，£ 28,385
敏感度分析：納入副作用事件	在沒有 PAS 下，£ 47,689
基礎值分析：腫瘤壞死因子拮抗劑反應不 佳但適用 rituximab 的病人	在沒有 PAS 下，baricitinib 不具經濟 效益（成本較高，效用較差）

SMC 的評估報告羅列下列關於經濟分析的議題：

- 由於缺乏和大部分比較品比較的直接臨床試驗證據，基於網絡統合分析結果的成本最小化分析和成本效用分析會有些許和其相關的弱點。在成本效益分析中呈現的是依據病人疾病嚴重度分組的結果但網絡統合分析的結果並非依據疾病嚴重度分組而是假設以其結果應用於兩群病人群上。此外，基於成本效用分析的結果的案例，EULAR 反應率的信賴區間和所有的介入策略是重疊的但反應參數的數值差異卻用於產生分析中的 QALY 差異。
- 在對傳統疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳的中度類風濕性關節炎和對腫瘤壞死因子拮抗劑反應不佳但可適用 rituximab 的病人群，其成本效用分析顯示 baricitinib 相較於常規的標準治療不被認為具有成本效益。
- 在對傳統疾病修飾抗風濕病藥物反應不佳的中度類風濕性關節炎病人的成本效用分析中，其結果易受用於模擬 HAQ 進程的速率的方法影響；在基礎值分析中是採用和目前 NICE 多重科技評估報告（Multiple technology appraisal, MTA）相同的方法，但當使用其他評估報告中的方法時會造成 ICER 值的變動。在廠商的模型中因為受限於模型的結構並未提供單因子敏感度分析，使得較難確定影響結果的關鍵因子。

- 雖沒有針對 baricitinib 作為單方進行成本效益分析，但在 NICE MTA 的評估報告中接受不適合使用 methotrexate 的病人單方使用生物性疾病修飾抗風濕病藥物。

依據成本最小化分析的結果，在下列兩群病人是顯示符合經濟效益的：

- 疾病嚴重度為重度且以傳統疾病修飾抗風濕病藥物治療反應不佳的病人
- 疾病嚴重度為重度、以腫瘤壞死因子拮抗劑治療反應不佳且不適用於 rituximab 治療的病人

根據在成本效用分析較高或被支配的 ICER 值，無法顯示下列的病人群符合經濟效益：

- 以傳統疾病修飾抗風濕病藥物治療反應不佳且疾病嚴重度為中度的病人
- 以腫瘤壞死因子拮抗劑治療控制不佳但適用於能接受 rituximab 治療的病人

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：rheumatoid arthritis 排除條件：未設限
Intervention	baricitinib
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life estimate, cost estimate
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 1 月 19 日，以（Baricitinib）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表九。

(2) 搜尋結果

以 baricitinib 作為關鍵搜索字，於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 資料庫中搜尋，至 2018 年 1 月 19 日止，共尋獲 2 篇文獻，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，無經濟評估相關文獻納入參考。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

如前述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依一篇分析 2002 年至 2007 年健保資料庫及 2002 年至 2008 年死亡登記的研究[42]，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、女性分別為 25 人和 11.7 人。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=2.49）或是腸胃道疾病（SMR=1.76）的風險較高。

在一篇以 2011 年健保資料庫重大傷病檔進行的類風濕性關節炎所造成的經濟負擔之研究[43]中指出該年有註冊健保資料庫且有類風濕性關節炎診斷碼的人數為 41,269 人，其中平均年齡為 59.4 歲，女性占 78.1%，平均每位病人的花費為美金 3,356 元，每位病人因類風濕性關節炎平均遞增直接成本為美金 2,050 元，整體疾病負擔成本為美金 2.24 億元。2011 年的遞增直接健康照護成本為美金 8,600 萬元；在直接健康照護成本中，最大的支出為與類風濕性關節炎相關的藥物，約為美金 7,300 萬元，其中生物性疾病修飾抗類風濕病藥物約占 67.4% 的花費，其次為檢驗和住院的花費，分別為美金 600 萬元和 300 萬元。間接成本的約佔整體疾病負擔的 61.6%，

根據 104 年度全民健康保險醫療統計年報[44]，當年度因類風濕性關節炎（ICD9-CM code：714）而使用健保醫療服務的人數共有 117,950 人，其中 20 歲以上的病人共有 115,671 人，又以女性病人居多（男性 30,965 人，女性 84,706 人，女性佔率 73%）；20 歲以上就診率為每十萬人 618 人，男性為每十萬人 335 人，女性為每十萬人 893 人。在醫療費用部份，104 年度健保支出於 20 歲以上類風濕性關節炎的病人之點數為 33.39 億點，平均每位病人每年花費 29,000 點，男性病人的點數為 6.33 億點，女性約為 27.07 億點。惟須注意上述統計涵蓋病況較輕或非活動性的病人群，病人族群較廣。

(二)核價參考品之建議

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 L04AA37[19]，屬「L04A:immunosuppseeants」中的 L04AA「selective immunosuppressants」類。同屬此類藥品有 leflunomide (ATC 分類碼為 L04AA13)、abatacept (ATC 分類碼為 L04AA24) 和 tofacitinib (ATC 分類碼為 L04AA29) 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 abatacept 及 tofacitinib 與本品同屬生物性疾病修飾抗風濕病藥物且具有相同臨床治療地位，而 tofacitinib 與本品的劑型同屬於口服膜衣錠。若僅就健保給付之適應症作考量，則有屬 L04AB「Tumor necrosis factor alpha (TNF- α 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 (RA-BEAN)。

綜合上述，abatacept、adalimumab 和 tofacitinib 與本品申請之給付適應症上相近亦可能成為核價參考品項，但本報告考量本品與 tofacitinib 於藥理作用機轉同為 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑且藥物劑型及投予頻率與方式皆與 tofacitinib 相似，因此建議以 tofacitinib 作為核價參考品。

(三)財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，預期本品納入給付後將取代 Xeljanz[®] (tofacitinib)，年度藥費第一年約為 2,200 萬元至第五年約為 4.77 億元，年度財務影響第一年約為節省 200 萬至第五年約為節省 4,800 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：建議者預期本品將取代 Xeljanz[®] (tofacitinib) 的市場。
2. 目標族群：
 - (1) 建議者利用國發會推估之中推估人口數，再參考一篇本土研究所得之類風濕性關節炎盛行率及假設之口服藥物之遵醫囑性比例得到其預估之符合給付條件可使用之族群人數。
 - (2) 建議者以過去 Xeljanz[®] 及 Cimzia[®] 評估報告中之市場滲透率及市場研究顧問公司所提供之報告作為推估 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑之市場滲透率的依據，預期未來第一年 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑之市場滲透率約為 2% 至第五年約為 16%，使用人數預估第一年約為 300 人至第五年約為 2,300 人。
3. 可能使用本品的人數：建議者預估本品於 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑之市場

滲透率第一年為 20% 至第五年為 55%，可能使用本品人數約為 60 人至 1,280 人。

4. 被取代藥品年度藥費：建議者以 Xeljanz 每日藥費 1124 元計算，預估被取代藥品年度藥費第一年約為 2,400 萬元至第五年約為 5.25 億元。
5. 本品年度藥費：依建議者建議給付價及仿單用法用量，預估本品納入給付後第一年藥費約為 2,200 萬元至第五年約為 4.77 億元。
6. 財務影響：第一年約減省 200 萬元至第五年約節省 4,800 萬元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 建議者提供之財務影響分析參數引用與假設皆提供引用來源及說明，惟分析架構過於簡略、部分參數引用及假設具疑義且應考量時間推移進行調整，以下將針對相關參數進行討論與調整。
2. 建議者參考的盛行率文獻研究期間為 2002 年至 2007 年，推估之第一年至第五年 20 歲以上類風濕性關節炎病人數為 17,884 人至 18,153 人，以另外一篇以健保資料庫重大傷病檔進行的研究，2011 年有註冊健保資料庫且類風濕性關節炎診斷碼的人數已為 41,269 人。建議者有參考 106 年公布之欣膝亞醫療科技評估報告[45]，但於該報告中推估之人數(第一年 13,000 人至 17,000 人)為預估使用未來生物製劑的人數，而非 20 歲以上的以上類風濕性關節炎病人數，因此建議者推估之 20 歲以上類風濕性關節炎病人數有低估之虞。
3. 預估符合給付條件可使用之族群人數由推估之 20 歲以上類風濕性關節炎病人數直接乘上口服藥物遵醫囑性而得，在估算過程中過於簡略且具疑義。
4. 本報告參考 106 年欣膝亞 200 毫克/毫升注射液醫療科技評估報告[45]中的財務影響中推估之使用生物製劑人數的方法並調整至本品的推估區間，未來第一年至第五年使用生物製劑的人數約為 13,000 人至 18,000 人。
5. 建議者參考 103 年捷抑炎膜衣錠及 106 年欣膝亞 200 毫克/毫升注射液醫療科技評估報告假設 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑之市場滲透率及使用人數可能具有疑義。欣膝亞為注射劑，不若口服藥品的方便性，參考其使用人數可能會低估 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑整類藥品的使用人數。由於捷抑炎為 103 年 12 月納入給付，該份報告中假設的市佔率為捷抑炎的使用人數佔生物製劑的 3% 至 25%[46]，而非符合給付條件可使用之族群人數，且本品財務影響推估的起始年度對應於捷抑炎報告中應為第五年的數據。本報告考量到捷抑炎報告中有高低估等不確定性及目前可得數據，假設未來 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑佔生物製劑的市佔率第一年至第五年為 20% 至 25%，第一年人數約為 2,800 人至第五年約有 4,400 人。
6. 參考建議者推估之 Olumiant 於 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑中的市場滲透率，未來使用本品的人數第一年約為 560 人至第五年約為 2,400 人；本品年度藥費第一年約為 2.09 億元至第五年約為 9.04 億元；被取代藥品的年度藥費第一年約為 2.30 億元至第五年約為 9.94 億元；財務影響第一年約節省 2,100

萬元至第五年約節省 9,000 萬元。

整體而言，類風濕性關節炎的生物製劑市場變化大、Janus 激酶（JAK）抑制劑類藥物的使用量成長尚未達穩定，以致在財務影響推估上具難度且不確定性高，分析結果易受到生物製劑的使用人數改變以及 Janus 激酶（JAK）抑制劑使用人數成長、實際臨床使用的情形等不確定性因素影響。本報告推估本品若納入給付後，使用人數和年度藥費雖皆高於建議者所推估，但因本品的每日藥費低於被取代藥品的每日藥費，所以財務影響應為節省，不會產生額外藥費支出。

七、經濟評估結論

1. 建議者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，病人使用 baricitinib 會增加醫療花費共新台幣 95,714 元，亦可增加 0.161 個 QALY，ICER 值為新台幣 594,572/QALY。本報告認為該研究主題與研究設計大致合宜，惟數項疑義應於報告中詳加說明。
2. 回顧加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 的相關報告：CADTH 至 2018 年 1 月 8 日止尚無以完成之 Olumiant[®] (baricitinib) 相關經濟評估報告；澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2017 年 7 月的會議結論，建議暫緩收載 Olumiant[®] (baricitinib)；英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 則於病人用藥可近性計畫 (patient access scheme) 下有條件收載本品。
3. 核價參考品的選擇上，abatacept、adalimumab 和 tofacitinib 與本品申請之給付適應症上相近亦可能成為核價參考品項，但本報告考量本品與 tofacitinib 於藥理作用機轉同為 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑且藥物劑型及投予頻率與方式皆與 tofacitinib 相似，因此建議以 tofacitinib 作為核價參考品。
4. 依據建議者所提供之財務影響分析，預期本品納入給付後將取代 Xeljanz[®] (tofacitinib)，年度藥費第一年約為 2,200 萬元至第五年約為 4.77 億元，年度財務影響第一年約為節省 200 萬至第五年約為節省 4,800 萬元。本報告認為建議者的分析架構過於簡略、部分參數引用及假設具疑義且應考量時間推移進行調整。
5. 本報告參考 106 年欣膝亞 200 毫克/毫升注射液醫療科技評估報告中的財務影響中推估之使用生物製劑人數的方法並調整至本品的推估區間，未來第一年至第五年使用生物製劑的人數約為 13,000 人至 18,000 人。假設未來 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑佔生物製劑的市佔率第一年至第五年為 20% 至 25%，第一年人數約為 2,800 人至第五年約有 4,400 人。參考建議者推估之 Olumiant[®] 於 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑中的市場滲透率，未來使用本品的人數第一年

約為 560 人至第五年約為 2,400 人；本品年度藥費第一年約為 2.09 億元至第五年約為 9.04 億元；被取代藥品的年度藥費第一年約為 2.30 億元至第五年約為 9.94 億元；財務影響第一年約節省 2,100 萬元至第五年約節省 9,000 萬元。

6. 整體而言，類風濕性關節炎的生物製劑市場變化大、Janus 激酶（JAK）抑制劑類藥物的使用量成長尚未達穩定，以致在財務影響推估上具難度且不確定性高，分析結果易受到生物製劑的使用人數改變以及 Janus 激酶（JAK）抑制劑使用人數成長、實際臨床使用的情形等不確定性因素影響。本報告推估本品若納入給付後，使用人數和年度藥費雖皆高於建議者所推估，但因本品的每日藥費低於被取代藥品的每日藥費，所以財務影響應為節省，不會產生額外藥費支出。

參考資料

1. 中華民國類風濕性關節炎之友協會. 類風濕性關節炎的關節外表現. http://www.raag.org.tw/knownra_view.php?guid=a7a09426-2aa6-11e0-9753-f507454380b9&page=3. Accessed JAN 04, 2018.
2. Rheumatology ACo. Rheumatoid Arthritis. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Rheumatoid-Arthritis>. Published 2017. Accessed JAN 04, 2018.
3. Aho K, Heliövaara M, Maatela J, Tuomi T, Palosuo T. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 1991; 18(9): 1282-1284.
4. Aho K, von Essen R, Kurki P, Palosuo T, Heliövaara M. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *The Journal of rheumatology* 1993; 20(8): 1278-1281.
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(2): 380-386.
6. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2003; 48(10): 2741-2749.
7. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423(6937): 356-361.
8. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* 2007; 370(9602): 1861-1874.
9. 中華民國類風濕性關節炎之友協會, 郭宏輝. 類風濕性關節炎治療之新趨勢. http://www.raag.org.tw/information_view.php?guid=c178c397-362f-11e3-b281-15525cd8273a&page=1. Published 2013. Accessed JAN 11, 2018.
10. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2016; 68(1): 1-26.
11. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. 2017; 76(6): 960-977.
12. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; 69(4): 631-637.

13. 中華民國類風濕性關節炎之友協會, 陳得源. 新機轉、新轉機達標治療的新生物製劑.
http://www.raag.org.tw/information_view.php?guid=59069b0c-f875-11e0-ae51-96601d71df0d&page=3. Published 2011. Accessed JAN 11, 2018.
14. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63(3): 573-586.
15. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis care & research* 2012; 64(5): 640-647.
16. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1995; 38(6): 727-735.
17. Agency EM. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf. Published 2006. Accessed JAN 11, 2018.
18. Baricitinib Approval Status. <https://www.drugs.com/history/baricitinib.html>. Accessed JAN 11, 2018.
19. WHO. ATC/DDD Index 2018. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2017. Accessed JAN 11, 2018.
20. 衛生福利部食品藥物管理署, 藥物許可證暨相關資料查詢作業.
[https://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24\)\)/H0001.aspx](https://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24))/H0001.aspx). Accessed JAN 11, 2018.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Olumiant. <https://www.cadth.ca/search?keywords=Olumiant>. Accessed JAN 12, 2018.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)baricitinib. <https://www.cadth.ca/search?keywords=baricitinib>. Accessed JAN 12, 2018.
23. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<http://search.health.gov.au/s/search.html?query=baricitinib&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed JAN, 2018.
24. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=Olumiant>. Accessed JAN 12, 2018.
25. The National Institute for Health and Care. Excellence(NICE). Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta466>. Accessed JAN 12, 2018.

26. Scottish Medicines Consortium. baricitinib (Olumiant).
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1265_17_baricitinib_Olumiant/baricitinib_Olumiant. Accessed JAN 15, 2018.
27. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76(4): 694-700.
28. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine* 2016; 374(13): 1243-1252.
29. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76(11): 1853-1861.
30. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *The New England journal of medicine* 2017; 376(7): 652-662.
31. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis research & therapy* 2017; 19(1): 208.
32. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017; 69(3): 506-517.
33. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD open* 2017; 3(1): e000410.
34. Dougados M, van der Heijde D. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. 2017; 76(1): 88-95.
35. Genovese M, Takeuchi T, Xie L, et al. Baricitinib dose step-down following disease control in patients with rheumatoid arthritis. *Internal medicine journal Conference: new zealand rheumatology association and australian rheumatology association with the rheumatology health professionals association joint annual scientific meeting New zealand* 2017; 47: 30. DOI: 10.1111/imj.13426. Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/240/CN-01406240/>

- [frame.html](#).
36. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of baricitinib 2 mg and 4 mg in patients with active rheumatoid arthritis : A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2017.
 37. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatology* 2017; 2017.
 38. Mainland D. Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association: A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis; 1965.
 39. Scott DL, Houssien DA. Joint assessment in rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology* 1996; 35 Suppl 2: 14-18.
 40. Scott IC, Scott DL. Joint counts in inflammatory arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2014; 32(5 Suppl 85): S-7-12.
 41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/about-cadth/what-we-do/products-services/cdr/reports>. Accessed November 9, 2017.
 42. Kuo C-F, Luo S-F, See L-C, Chou I-J, Chang H-C, Yu K-H. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatology International* 2013; 33(2): 355-360.
 43. Wang BCM, Hsu P-N, Furnback W, et al. Estimating the Economic Burden of Rheumatoid Arthritis in Taiwan Using the National Health Insurance Database. *Drugs - Real World Outcomes* 2016; 3(1): 107-114.
 44. 衛生福利部統計處. 104 年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1919-113.html>. Published 2017. Accessed Feb. 21, 2018.
 45. 財團法人醫藥品查驗中心. 欣膝亞 200 毫克/毫升注射液醫療科技評估報告. <http://nihta.cde.org.tw/Knowledge/?id=11>. Accessed Feb. 26, 2018.
 46. 財團法人醫藥品查驗中心. 捷抑炎膜衣錠醫療科技評估報告. <http://nihta.cde.org.tw/Knowledge/?id=6>. Accessed Feb. 26, 2018.

附錄

附錄表一 2012 年美國風濕病醫學會(ACR)類風濕關節炎之疾病的活動度 (disease activity) ¶及緩解(remission)定義

評估工具	疾病活動度閾值
病人活動量表 (範圍 0 至 10) Patient Activity Scale (PAS) or PAS II	緩解: 0 至 0.25 低活動度: 0.26 至 3.7 中活動度: 3.71 至 <8.0 高活動度: 8.0 至 10.0
病人指標數據常規評估(範圍 0 至 10) Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3)	緩解: 0 至 1.0 低活動度: > 1.0 至 2.0 中活動度: >2.0 至 4.0 高活動度: >4.0 至 10
臨床疾病活動度指標(範圍 0 至 76.0) Clinical Disease Activity Index (CDAI)	緩解: ≤2.8 低活動度: > 2.8 至 10.0 中活動度: >10.0 至 22.0 高活動度: > 22
28 處關節疾病活動度評分 (範圍 0 至 9.4) Disease Activity Score (DAS) 28† 紅血球沉降率(erythrocyte sedimentation rate , ESR) C-反應蛋白(C reactive protein , CRP)	緩解: <2.6 低活動度: ≥2.6 至 <3.2 中活動度: ≥3.2 至 ≤5.1 高活動度: > 5.1
簡化疾病活動度指標 (範圍 0 至 86.0) Simplified Disease Activity Index (SDAI)	緩解: ≤3.3 低活動度: >3.3 至 ≤11.0 中活動度: >11.0 至 ≤26 高活動度: >26

註: ¶歐洲抗風濕病聯盟 EULAR 對於活動性 RA 的評估標準為依據關節數，如以 CDAI、DAS28 及 SDAI 做為評估方式；†依據國際類風濕性關節炎協會(National Rheumatoid Arthritis Society , NARS) DAS 28 可經由 28 處關節的腫脹(swollen)數、觸痛(tender)數、C-反應蛋白(C reactive protein , CRP)或 ESR 以及整體健康評分(global assessment of health)作為校正(整體健康狀態評估即在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態，如下圖所示)。

100 mm 圖像模擬量表



附錄表二 2010 年美國風濕病學會(ACR) 暨歐洲抗風濕病聯盟(EULAR)類風濕性關節炎診斷標準

按積分來診斷	分數
適用條件	
1. 1 個以上關節確定有關節滑膜炎者(synovitis) (即腫脹)†	
2. 無法以其他疾病來定義的關節滑膜炎††	
RA 分類標準	
以下流程計算分數將疾病歸類項目依下列 A 至 D 向內容計分，滿分為 10 分，分數超過 6 分(含)以上者可以確診為 RA‡	
A. 關節滑膜炎¶	
1 個大關節¶¶	0
2 至 10 個大關節	1
1 至 3 個小關節 (大關節同時侵犯可有可無)*	2
4 至 10 個小關節 (大關節同時侵犯可有可無)	3
10 個以上關節侵犯 (內含至少一個小關節)**	5
B. 血清變化 (診斷條件中至少須包含下列任一項血清變化) #	
RF 陰性且 ACPA 陰性	0
低濃度 RF 陽性或低濃度 ACPA 陽性	2
高濃度 RF 陽性或高濃度 ACPA 陽性	3
C. (急性)發炎指數(標)(診斷條件中至少須包含下列任一項)‡	
CRP 正常及 ESR 正常	0
CRP 異常及 ESR 異常	1
D. 症狀持續時間§	
< 6 週	0
≥ 6 週	1

縮寫: RF 為 rheumatoid factor(類風濕因子)之縮寫; ACPA 為 anti-citrullinated peptide antibodies (抗瓜氨酸化胜肽抗體)之縮寫; CRP 為 C-Reactive Protein(C 反應蛋白)之縮寫; ESR 為 erythrocyte sedimentation rate(紅血球沉降率)之縮寫

†此條件僅適用於新病人及以往被定義為侵蝕性(erosive disease) 類風濕性關節炎但符合 2010 新診斷標準，需被確診為 RA；除此之外，若病人有長期性的疾病，包括未活動性(inactive)的疾病，需依據當時可回溯性的數據，如符合新診斷標準仍應被確診為 RA。

††鑑別診斷會因病人的表現而有所差異，可能包含的診斷為全身性紅斑性狼瘡、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)和痛風；若關於診斷上有疑慮，應諮詢專家風濕病學家。

‡儘管病人評分< 6 分，日後仍可依其數據變化重新評分，一旦>6 分，則應被確診為 RA。

¶關節滑膜炎包括腫脹(swollen)及觸痛(tender)，可被以影像診斷為關節滑膜炎。

¶¶大關節包括肩、肘、髖部、膝蓋及腳踝。

*小關節意指掌指關節、近側指節間關節、第二到第五蹠趾關節、拇指指間關節及手腕。

**至少一個且必須是小關節，其他關節可以包括任何大關節和其他小關節的組合，以及在別處的關節（例如，顫下頷關節，肩鎖關節，胸鎖關節等）。

#陰性意指少於或等於正常上限(upper limit of normal, ULN)；低濃度陽性意指 ≤ 3 倍 ULN；高濃度陽性意指 >3 倍 ULN。

‡依據當地實驗室標準值為準。

§無論是否開始接受治療，關節滑膜炎症狀的持續時間是依據病人陳述症狀(例如疼痛、腫脹及壓痛)發生的時間點至接受醫師評估。

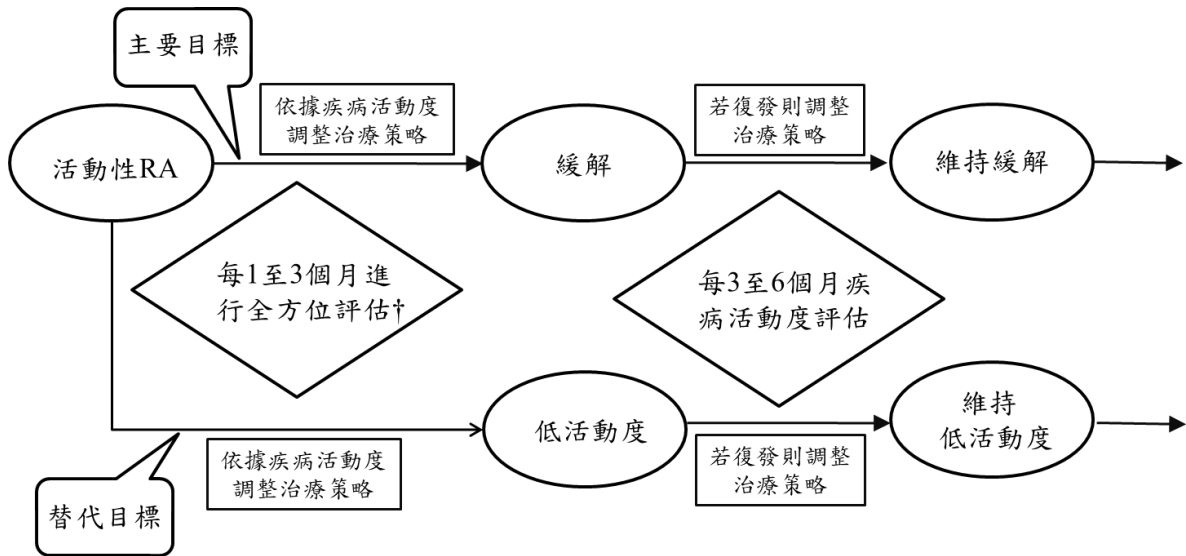
附錄表三 28 處關節疾病活動度評估表 (Disease Activity Score, DAS28)[†]

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

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

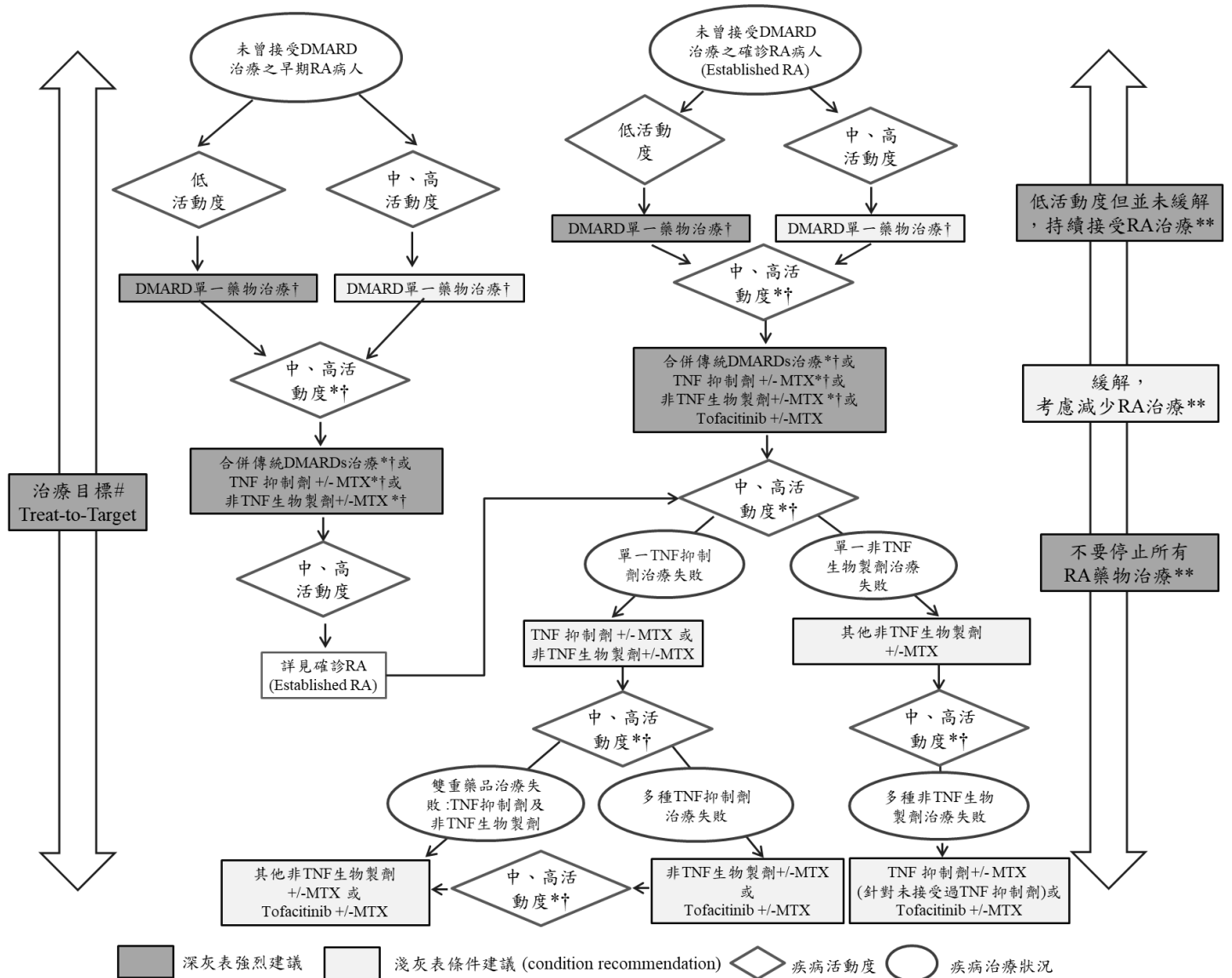
PIP 關節：近側的指骨間關節 (PIP: Proximal Interphalangeal)

附錄圖一 類風濕性關節炎治療建議



註 †評估方式如關節疾病活動度評分(disease activity score, DAS)、28處關節疾病活動度評分(Disease Activity Score 28, DAS28)、簡化疾病活動度指標 (Simplified Disease Activity Index, SDAI)、臨床疾病活動度指標(Clinical Disease Activity Index, CDAI)。

附錄圖二 2015 美國風濕病學會 ACR 治療流程



註:# 理想的治療目標應為降低疾病活動度或是緩解疾病;†針對疾病發作(disease flare)考慮使用短期(< 3 個月治療)類固醇(glucocorticoids)治療; *當病人剛開始接受DMARDs 治療且為中度或高度疾病活動度, 以及接受 DMARDs 或生物製劑失敗, 考慮附加低劑量類固醇(glucocorticoids)治療 ($\leq 10\text{mg}/\text{天}$ 的 prednisone); **必須小心且緩慢的減少劑量或是頻率, 而非中斷。

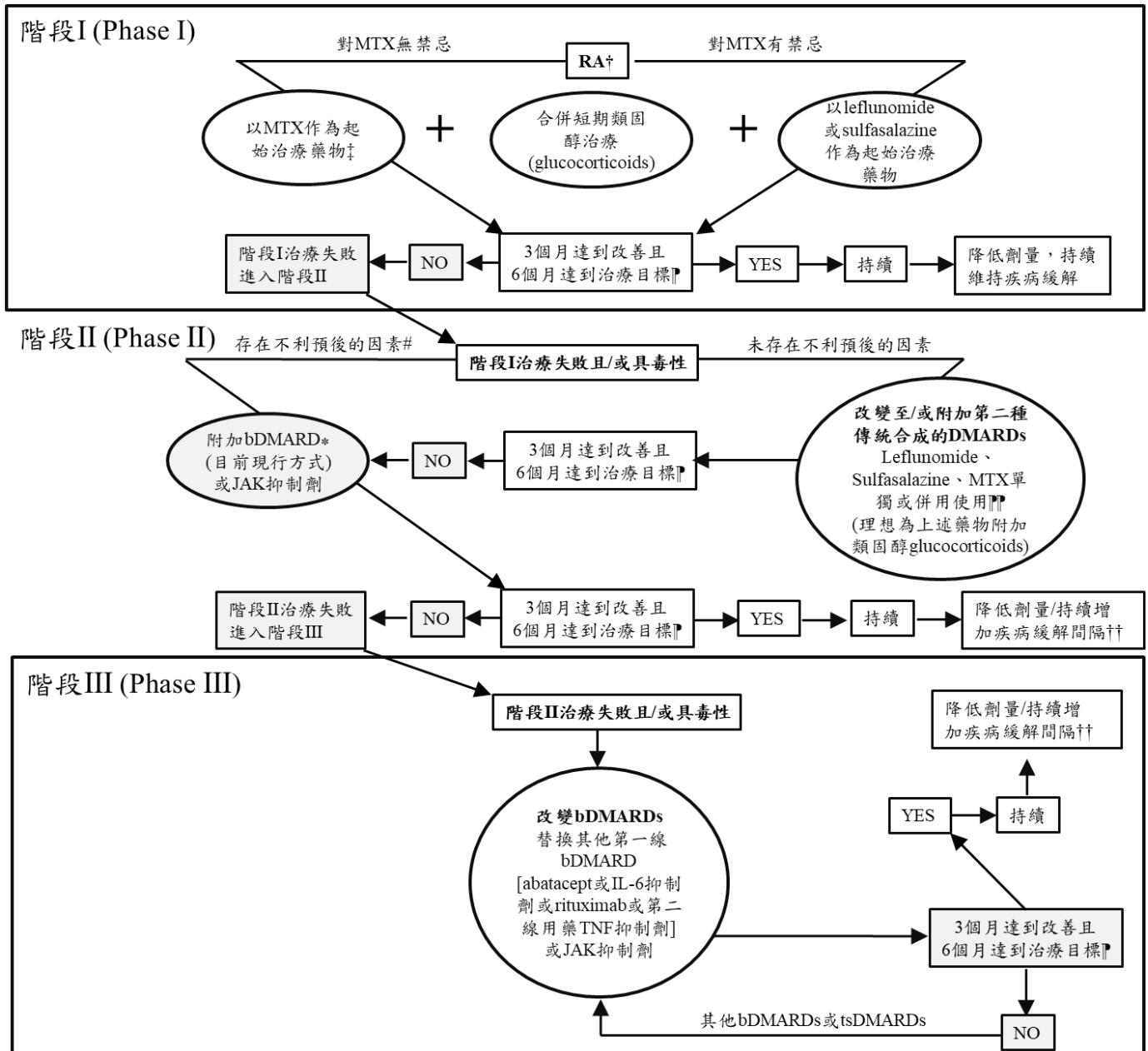
附錄表四 1987 年美國風濕病學會 ACR 治療建議

評估標準	定義
1. 晨間僵硬 Morning stiffness	關節僵硬大於一個小時
2. 3 個或多處關節炎 Arthritis of 3 or more joint areas	經醫生評估至少 3 個關節同時存在，關節旁軟組織腫大或關節內有關節液
3. 手部關節炎 Arthritis of hand joints	至少在手腕、掌指關節或近端趾間關節 1 處腫脹(swollen)
4. 對稱性關節炎 Symmetric arthritis	同時關節區的左右關節被侵犯（雙側包括掌指關節、近端趾間關節或蹠趾關節）
5. 類風濕性結節 Rheumatoid nodules	經醫師評估皮下結節發生超過股突處 (over bony prominences)或伸肌表面 (extensor surfaces)或近關節區 (juxtaarticular regions)
6. 血中類風濕性因子 Serum rheumatoid factor	用任何方法指出異常血清類風濕因子；在正常對照組呈現陽性結果< 5%
7. X 光影像學改變 Radiographic changes	手後(posteroanterior hand)及手腕典型的類風濕性關節炎影像學改變，關節旁骨質疏鬆或關節處發生骨質糜爛 (erosion)

註 1 診斷標準 1 至 4 至少需發生 6 個星期。

註 2 至少需符合 4 個診斷標準才可確診為類風濕性關節炎。

附錄圖三 2016年歐洲抗風濕病聯盟 EULAR 治療流程



註: [†]2010ACR/EULAR 所訂定的條件可利於早期診斷; [‡]MTX(methotrexate)應被作為第一線治療的一部分; [□]治療目標示依據 ACR/EULAR 疾病緩解的定義, 如果無法明確被定義為緩解, 至少為低活動度; [#]例如高濃度 RF/ACPA、疾病高活動度、早期關節損傷或 ≥ 2 種 csDMARDs 治療失敗; [□]TNF 抑制劑 (adalimumab、certolizumab、etanercept、golimumab、infliximab、包括 EMA/FDA 批准之 bsDMARDs)、abatacept、IL-6 抑制劑或 rituximab; 對於無法使用 csDMARDs 當作聯合用藥 (comedication), IL-6 抑制劑和 tsDMARDs 具備優勢; ^{□□}Leflunomide、Sulfasalazine 以及 hydroxychloroquine 較常被作為合併用藥; ^{††}降低劑量或增加疾病緩解間隔對於 bDMARDs 是低失敗率且安全的; 停藥和高失敗率具有關聯性。

附錄一 健保針對類風濕性關節炎收載項目及相關給付規定

免疫調節劑 Immunomodulators

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

1. 器官移植抗排斥藥物。
2. 嚴重乾癬引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。
3. 自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。
4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
5. 標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
6. 以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群【經活體檢視 (biopsy) 主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症】，經細胞穩定劑 (cytostatics) 治療無效且腎功能指數在正常值 50% 以上之病人。
7. 若經病人使用 cyclosporin 後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少 40% 時，即認定為 cyclosporin 治療無效，應予以停用 cyclosporin。
8. 使用於後天型嚴重再生不良性貧血。惟限使用「Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg」及「Sandimmun Neoral Oral Solution 100mg/mL」。(101/10/1)

二、Etanercept(如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) ; golimumab (如 Simponi) ; abatacept (如 Orencia) ; tocilizumab (如 Actemra) ; tofacitinib (如 Xeljanz) : (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、101/10/1、102/1/1、102/2/1、102/4/1、102/10/1、103/9/1、103/12/1、105/9/1、105/10/1) 使用本類藥品之醫事機構應注意監測病患用藥後之不良反應及可能發生的重大安全事件(如肺結核及病毒性肝炎)。(103/9/1)

(一) Etanercept(如 Enbrel) ; adalimumab(如 Humira) ; tocilizumab (如 Actemra) (94/3/1、101/12/1、102/1/1、102/10/1、105/10/1) : 兒童治療部分

1. Etanercept 限使用於 4 歲至 17 歲的兒童具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab 限使用於 2 歲至 17 歲具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者 (101/12/1、105/10/1)。tocilizumab 限使用於 2 歲(含)以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。(102/10/1)
2. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。
3. 需事前審查核准後使用。
 - (1) 申報時需檢附 methotexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。
 - (2) 使用 etanercept、adalimumab 或 tocilizumab 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。(101/12/1、102/10/1)
4. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)三項條件者方可使用
 - (1) 病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變：

I、全身性 (systemic)

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

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

(2)標準療法失敗者 (符合下列任一項)

I、病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。

充分治療的定義：

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

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

(3)最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義:關節病情必須同時符合下列兩個要項：

I、腫脹的關節總數大於等於 5 個。

II、關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 \geq 3 個。

(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。

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

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)罹患活動性的感染症的病患。

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

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

(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。

(6)免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。

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

如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

I、惡性腫瘤。

II、該藥物引起的嚴重毒性。

III、懷孕 (暫時停藥即可)。

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

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

療效定義：

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

II、活動性關節炎的總數

III、關節活動範圍受到限制的關節總數

IV、醫師的整體評估

V、上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項

(二) Etanercept(如 Enbrel); adalimumab(如 Humira); golimumab(如 Simponi); abatacept(如 Orencia); tocilizumab(如 Actemra); tofacitinib(如 Xeljanz)、certolizumab (Cimzia)(92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1): 成人治療部分

- 1.限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
- 2.經事前審查核准後使用。
- 3.申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分,各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1)
- 4.初次使用 tocilizumab 時:

(1)靜脈注射劑:劑量應從 4mg/kg 開始,治療第 12 週,評估 DAS28 積分,未達療效者(療效之定義:DAS28 總積分下降程度 \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、106/4/1)

(2)皮下注射劑:體重小於 100 公斤者,劑量應從 162mg 每兩週一次開始,治療第 12 週,評估 DAS28 積分,未達療效者,得調高劑量至 162mg 每週一次,繼續治療 12 週後,再評估 DAS28 積分,達療效者方可續用。體重大於 100 公斤者,劑量 162mg 每週一次,治療第 24 週,評估 DAS28 積分,達療效者方可續用。(106/4/1)

5.使用半年後,每三個月需再申報一次;內含 DAS28 積分,使用藥物後之療效、副作用或併發症。(93/8/1、93/9/1)

6.病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件,方可使用;若有第(4)項情形,不得使用;若有第(5)項情形,需停止使用。

(1)符合美國風濕病學院(American College of Rheumatology)類風濕關節炎分類標準的診斷條件。(102/10/1)

(2)連續活動性的類風濕關節炎

I、28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。

II、此項評分需連續二次,其時間相隔至少一個月以上,並附當時關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告為輔証。

註 1:28 處關節部位記分如(附錄表三)所示,其疾病活動度積分計算方式如下:

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

註 2:TJC: 觸痛關節數, SJC: 腫脹關節數, ESR: 紅血球沉降速率(單位為 mm/h), GH: 在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態 (general health status)

(3)標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs,

DMARD) 療法失敗：

病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效。(93/8/1)

I、充分治療的定義：(100/12/1)

i、DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：

(i)必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到 (附錄表五) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。

(ii)DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到 (附錄表五) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。(100/12/1)

ii.若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達 (附錄表五) 所示治療劑量 (therapeutic doses) 連續 2 個月以上。

II、療效的定義：(93/8/1、98/3/1)

DAS28 總積分下降程度大於等於(\geq)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

(4)需排除使用的情形 (93/9/1、106/11/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 (以下未列者參照仿單所載)：

I、懷孕或正在授乳的婦女 (certolizumab 除外) (106/11/1)

II、活動性感染症之病患

III、具高度感染機會的病患，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病患

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

iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv.有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

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

V、多發性硬化症 (multiple sclerosis)

(5)需停止治療的情形 (93/8/1、93/9/1)

如果發生下列現象應停止治療：

I、療效不彰

II、不良事件，包括：

i、惡性腫瘤

ii、該藥物引起的嚴重毒性

iii、懷孕 (暫時停藥即可)

iv、嚴重的間發性感染症（暫時停藥即可）

7.轉用其他成分生物製劑之條件：

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

(2)使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

8.減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)

(1)減量時機：

使用 2 年後符合以下條件之一者：

I、DAS28 總積分 ≤ 3.2 。

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

(2)減量方式：

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

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

I、與減量前比較，DAS28 總積分上升程度 > 1.2 。

II、ESR $> 25\text{mm/h}$ 。

III、與減量前比較，ESR 上升程度 $> 25\%$ 。

(4)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因方便性考量或無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

(5)暫緩續用時機：開始減量 1 年後暫緩續用。

(6)至 101 年 12 月 31 日止，已申請使用逾 2 年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。

9.暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：(102/1/1)

(1)生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少 2 種 DMARDs 藥物之治療

(methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、

hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種)，其中 methotrexate 至少 2 個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。

(2)DAS28 總積分上升程度 > 1.2 。(102/4/1)

◎附錄表三：全民健康保險類風濕關節炎病患 28 處關節疾病活動度(Disease Activity Score, DAS 28)評估表

◎附錄表五：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物(DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量表

(三) Leflunomide (如 Arava、Arheuma)：(92/9/1、93/5/1、97/9/1)

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

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

1.給付條件：

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

I、Etanercept、adalimumab 或 golimumab 的療效：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度大於等於(\geq)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。(101/7/1)

II、無法耐受的定義：無法忍受 etanercept、adalimumab 或 golimumab 治療的副作用。(101/7/1)

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

(3)給予重複療程之時機：

I、與前次治療相隔 24 週或以上，且

II、符合下列給藥時機規定：DAS28 總積分 ≥ 3.2 ，或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較，DAS28 總積分上升 ≥ 0.6 。

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

2.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

3.需經事前審查核准後使用：

(1)申請初次治療：應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 DAS28 積分及副作用報告等資料。並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料(若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。

(2)申請給予重複療程：符合下列條件者，得再提出申請。

I、接受 rituximab 初次治療後第 21 週評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 者，方可給予重複療程。

II、重複療程之申請可於治療後第 21 週提出。申請第 1 次重複療程者，應先填寫初次療效;申請第 2 次以上重複療程者，必須填寫前兩次療效。並宜記錄患者發生之重大感染等副作用。

(3)每次申請時應檢附治療前後之相關照片。(99/2/1)

4.需排除或停止使用 rituximab 治療之情形如下：

- 對 rituximab 過敏

- 重度活動性感染症
- 未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
- 心衰竭病患（New York Heart Association class IV）
- 懷孕或授乳婦女
- 未達療效
- 藥物引起嚴重毒性

附錄表五 全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物(DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量表

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

附錄表六 RA-BEAM、RA-BUILD 及 RA-BEACON 主要及次要療效指標

	ACR20	ACR50	ACR70	SDAI ≤ 3.3	DAS28-ESR ≤ 3.2
RA-BEAM (對 MTX 無法達到治療效果或無法耐受)					
Baricitinib 4mg (n=487)	70% ^{**#}	45% ^{**#}	19% ^{**#}	8% ^{**}	24% ^{**}
Placebo (n=488)	40%	17%	5%	2%	7%
Adalimumab (n=330)	61% ^{**}	35% ^{**}	13% ^{**}	7% ^{**}	21% ^{**}
RA-BUILD (對傳統 DMARDs 無法達到治療效果或無法耐受)					
Baricitinib 4mg (n=227)	62% ^{**}	34% ^{**}	18% ^{**}	9% ^{**}	22% ^{**}
Baricitinib 2mg (n=229)	66% ^{**}	33% ^{**}	18% ^{**}	9% ^{**}	21% ^{**}
Placebo (n=228)	39%	13%	3%	1%	7%
RA-BEACON (對至少一種 TNF 拮抗劑無法達到治療效果或無法耐受)					
Baricitinib 4mg (n=177)	55% ^{**}	28% ^{**}	11% [*]	5%	12% [*]
Baricitinib 2mg (n=174)	49% ^{**}	20% [*]	13% ^{**}	2%	13% [*]
Placebo (n=176)	27%	8%	2%	2%	4%

註 * $p \leq 0.01$ vs placebo ; ** $p \leq 0.001$ vs placebo ; # $p \leq 0.05$ vs adalimumab ; ACR20、ACR50 及 ACR70 = 改善 ACR 條件達 20%、50% 及 70% ; SDAI= Simplified Disease Activity Index (簡化疾病活動度指標) ; DAS28-ESR= Disease Activity Score 28 (28 處關節疾病活動度評分)。

表七 RA-BEAM 和 RA-BUILD 影像指標

	至基期最小平方平均改變			無影像學進展人數比
	mTSS	侵蝕(Erosion) 評分	關節空隙減少	
RA-BEAM (對 MTX 無法達到治療效果或無法耐受) 24 週				
Baricitinib 4mg (n=487)	0.41***	0.29***	0.12**	81%***
Placebo (n=488)	0.9	0.61	0.29	70%
Adalimumab (n=330)	0.33***	0.24***	0.10**	83%***
RA-BEAM (對 MTX 無法達到治療效果或無法耐受) 52 週				
Baricitinib 4mg (n=487)	0.71***	0.51***	0.21***	79%**
Placebo (n=488)	1.80	1.23	0.58	70%
Adalimumab (n=330)	0.60***	0.42***	0.19**	81%**
RA-BUILD (對傳統 DMARDs 無法達到治療效果或無法耐受) 24 週				
Baricitinib 4mg (n=227)	0.15**	0.11**	0.04*	80%
Baricitinib 2mg (n=229)	0.33*	0.30	0.03*	72%
Placebo (n=228)	0.70	0.47	0.23	74%

註 *** $p \leq 0.001$, ** $p \leq 0.01$, * $p \leq 0.05$ vs placebo ; mTSS= modified total Sharp score。

附錄圖四 網路統合分析效益及安全性評估比較(勝算比[odds ratio, OR]及 95% CI)

效益 (Efficacy)

4mg baricitinib +DMARD				
1.04 (0.51 至 2.12)	4mg baricitinib			
1.11 (0.73 至 1.64)	1.07 (0.48 至 2.35)	2mg baricitinib +DMARD		
1.41 (0.75 至 2.73)	1.37 (0.54 至 3.43)	1.28 (0.63 至 2.69)	40mg adalimumab + MTX	
3.13 (2.32 至 4.33)	3.00 (1.50 至 6.24)	2.83 (1.94 至 4.34)	2.21 (1.19 至 4.24)	placebo+DMARD

安全(Safety)

4mg baricitinib +DMARD				
0.94 (0.48 至 1.78)	4mg baricitinib			
0.87 (0.41 至 1.89)	0.93 (0.59 至 1.52)	2mg baricitinib +DMARD		
0.85 (0.36 至 1.96)	0.90 (0.52 至 1.68)	0.97 (0.48 至 1.99)	40mg adalimumab + MTX	
0.81 (0.44 至 1.62)	0.86 (0.66 至 1.27)	0.93 (0.59 至 1.52)	0.96 (0.55 至 1.75)	placebo+DMARD

附錄表八 療效評估文獻搜尋記錄

PubMed		
#	Search Details	Results
1	"baricitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[All Fields]	78
2	("baricitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]	12
Cochrane		
1	baricitinib	112
2	baricitinib, Rheumatoid Arthritis	95
Embase		
1	baricitinib/exp OR baricitinib	433
2	('baricitinib'/exp OR baricitinib) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	110

附錄表九 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
CRD	20180119	(baricitinib) IN NHSEED	0
Cochrane Library	20180119	#1 "baricitinib" in Title, Abstract, Keywords in Economic Evaluations	0
PubMed	20180119	#1 "baricitinib" [All Fields]	78
		#2 "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	741,043
		#3 #1 AND #2	2
Embase	20180119	#1 'baricitinib'/exp OR baricitinib	435
		#2 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)	65,006
		#3 #1 AND #2	0