

全民健康保險藥事小組會議參考資料
欣普尼注射液(Simponi Solution for Injection)
醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

| 全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1) | | | |
|-----------------------|---|----|-----------|
| 藥品名稱 | Simponi Solution for Injection | 成分 | Golimumab |
| 廠商名稱 | 嬌生股份有限公司 | | |
| | 此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。 | | |
| 含量規格劑型 | 50mg, 預充填式注射劑 (Pre-filled syringe) | | |
| 廠商申請適應症 | 1.1 類風濕性關節炎 Simponi 與 methotrexate (MTX) 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎之成年患者： 1.2 僵直性脊椎炎 Simponi 適用於治療活動性僵直性脊椎炎成年患者。 | | |
| 衛生署許可適應症 | 無 | | |
| 廠商建議療程 | 每月一次以皮下注射的方式投予 50 毫克 | | |
| 廠商提出給付限制 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，比照現行已納入給付之免疫製劑 Anti-TNF agent (etanercept 及 adalimumab) 之健保給付規範__ | | |
| 廠商送審需求與主張 | | | |
| 廠商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 | | |

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：建議為 etanercept 及 adalimumab。

2. 三國醫藥科技評估之給付建議：請見表二。
3. 相對療效與安全性：不論是與 etanercept 或 adalimumab 相比，均無直接比較之臨床試驗。

類風濕性關節炎

- 有四篇主要的臨床試驗文獻（包括 GO-BEFORE trial、GO-AFTER trial、GO-FORWARD 24 weeks trial 及 GO-FORWARD 52 weeks trial），均為與安慰劑對照之臨床試驗。其中，GO-BEFORE trial 為針對 golimumab 用於未接受過 methotrexate 治療之活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性試驗，GO-AFTER trial 為針對過去曾接受過一種或多種腫瘤壞死因子抑制劑治療之活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性試驗；這兩個試驗的病患特性都與上述廠商申請的給付限制不相符。
- PBAC 委員會參考間接比較的結果，認為本品在類風濕性關節炎的療效不劣於 etanercept 及 adalimumab。不過間接比較結果存有相當的不確定性。接受 golimumab(每 4 週給予一次)之病患出現的注射部位反應似乎比接受 etanercept（每週給予一至二次）者少。此外，golimumab 50mg 和安慰劑在嚴重感染和惡性腫瘤的發生率及死亡率上，沒有統計上的差異。
- Salliot 等人執行系統性文獻回顧，於 2011 年發表針對治療類風濕性關節炎之生物製劑，用於曾使用過 methotrexate 或一種腫瘤壞死因子抑制劑之活動性類風濕性關節炎病患的相對療效。anti-TNFs 有相同的程度達到 ACR50 反應，相較於其他未屬於 anti-TNFs 之生物製劑之 OR 為 1.30 (95% CI 0.91 to 1.86)。若將 anti-TNFs 分為「新的」及「舊的」來看，舊的 anti-TNFs（包括 infliximab、adalimumab 及 etanercept）和新的 anti-TNFs 在達到 ACR50 反應上並無差異。

僵直性脊椎炎

- 主要有 GO-RAISE trial 及 GO-RAISE 104weeks trial、GO-RAISE Sleep trial 及 GO-RAISE-Productivity trials 等；亦均為與安慰劑組比較之臨床試驗。
- PBAC 委員會根據 golimumab 相較於 etanercept、adalimumab 和 infliximab 之個別試驗的間接比較結果（在第 12 週達到僵直性脊椎炎 ASAS20 反應之病患比例，各藥品未達統計上顯著差異），認為本品在治療成人活動性僵直性脊椎炎的療效不劣於其他三種 biological DMARDs。

其他資訊

- Cochrane 研究團隊於 2011 年 2 月發表一針對生物製劑的不良效果所作統合分析的結果。嚴重不良事件、嚴重感染、淋巴瘤及鬱血性心衰竭的比例在治療組 (biologics) 與對照組 (control) 並無統計上的差異。以間接比較評估嚴重不良事件，

結果顯示 golimumab 與其他健保已給付之生物製劑皆無統計上的差異。

4. 成本效益：廠商遞交一份本土經濟評估分析。
5. 財務衝擊：廠商估算在中至重度類風濕性關節炎部份的預算衝擊約為九百萬元至四千七百萬元之間、在活動性僵直性脊椎炎部份的預算衝擊約為七百萬元至一千六百萬萬元之間。依據 CDE/HTA 修正參數值所進行之敏感度分析，結果顯示將 golimumab 納入健保後因取代現有的 etanercept 及 adalimumab 治療，預期將 golimumab 納入健保於治療類風濕性關節炎及僵直性脊椎炎後，在第一年至第五年合計可能將帶來 1 千 8 百萬元至 8 千 4 百萬元的預算衝擊。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料[1-4]

| | 本案申請藥品 | 核價參考品 1† | 核價參考品 2† |
|----------|---|--|--|
| 商品名 | Simponi solution for injection | Enbrel 25 mg, solution for injection, pre-filled syringe | Humira 40 mg, solution for injection, pre-filled syringe |
| 主成份/含量 | Golimumab 50mg | Etanercept 25mg/mL | Adalimumab 50mg/mL, 800mcl |
| 劑型/包裝 | 預充填式注射劑 (Pre-filled syringe) | 1. 凍晶注射劑 25mg/mL 2. 針筒裝注射劑 (pre-filled syringe) 25mg/mL | 針筒裝注射劑 |
| ATC 碼 | L04AB06 | L04AB01 | L04AB04 |
| 衛生署核可適應症 | <p>1.1 類風濕性關節炎 Simponi 與 methotrexate (MTX) 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎之成年患者；</p> <p>1.2 僵直性脊椎炎 Simponi 適用於治療活動性僵直性脊椎炎成年患者。</p> | <p>適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物（即 DMARDs，例如 methotrexate）無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。也適用於先前未使用 methotrexate 治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。亦適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 4 歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。尚未對 4 歲以下的兒童進行試驗。適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無療效之成人活動性與進行性乾癱性關節炎。治療活動性僵直性脊椎炎。適用於對</p> | <p>類風濕性關節炎：Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人病患，可減輕症狀與徵兆(包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。</p> <p>乾癱性關節炎：適用於對疾病緩解型抗風濕藥物無療效之成人活動性與進行性乾癱性關節炎。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或 DMARDs 藥物併用。</p> <p>僵直性脊椎炎：適用於減輕患有活動性僵直性脊椎炎的病患之症狀與徵兆。克隆氏症：適用</p> |

| | | | |
|-------------|--|--|---|
| | | <p>其他全身性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 或光化療法(PUVA))無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。適用於對其他全身性治療或光化療法無法有效控制或無法耐受之 8 歲以上兒童及青少年的重度乾癬。</p> | <p>於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。Humira 亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。乾癬：對其他全身性治療，包括 cyclosporine、MTX 或其他光化學療法無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者。幼年型自發性多關節炎：Humira 併用 MTX 適用於 13 至 17 歲患有活動性幼年型自發性多關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物反應不佳的青少年病患。Humira 可單獨使用於對 MTX 無法耐受或不適合持續使用之患者。</p> |
| <p>使用族群</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療中至重度活動性類風濕性關節炎之成年患者及 2. 治療活動性僵直性脊椎炎成年患者。 | <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>使用或未使用 methotrexate 治療之</u>成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。 2. 4 歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。 3. 成人活動性與進行性乾癬性關節炎。 4. 治療活動性僵直性脊椎炎。 5. 中度至重度乾癬成 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 類風濕性關節炎：可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。 2. 乾癬性關節炎 3. 僵直性脊椎 4. 克隆氏症 5. Humira 併用 MTX 適用於 13 至 17 歲患有活動性幼年型自發性多關節炎 |

| | | | |
|-----------|--|--|--|
| | | 人患者。適用於對其他全身性治療或光化療法無法有效控制或無法耐受之 8 歲以上兒童及青少年的重度乾癬。 | |
| 健保給付條件 | - | 第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators | 第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators |
| 健保給付價 | 廠商申請價： 38,902 元/50 mg | 4,275 元/25mg | 16,005 元/40 mg |
| 仿單建議劑量與用法 | 每月一次以皮下注射的方式投予 50 毫克 | 每週兩次，每次以皮下注射的方式投予 25 毫克 | 每隔一週一次，每次以皮下注射的方式投予 40 毫克或 每週一次，每次以皮下注射的方式投予 40 毫克 (not receiving concomitant methotrexate) |
| 療程 | 符合治療條件下持續使用。 1.1 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。1.2 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。每 12 週評估審查一次。 | 符合治療條件下持續使用。 1.1 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。1.2 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。每 12 週評估審查一次。 | 符合治療條件下持續使用。 1.1 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。1.2 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。每 12 週評估審查一次。 |
| 每療程花費 | 38,902 元*(12 月/年*1 次/月) =466,824 元/年 | 4,275 元*(52 週/年*2 次/週) =444,600 元/年 | 16,005 元*(52 週/年*0.5 次/週) =416,130 元/年 |

†此二種核價參考品並無優先順序。

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|---------------|---|
| 加拿大 CADTH [5] | <p>類風濕性關節炎與僵直性脊椎炎</p> <p>加拿大專家藥物諮詢委員會 (CEDAC) 建議將 golimumab 與 methotrexate 的併用治療納入給付，用以治療中度至重度活動性類風濕關節炎的病患。</p> <p>Golimumab 的給藥劑量限制為每月一次，每次 50mg。在治療 14 到 16 週後應評估 golimumab 的療效反應，若達到臨床療效反應，才可繼續治療。</p> |
| 澳洲 PBAC [6] | <p>類風濕性關節炎</p> <p>PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 給付。Golimumab 併用 methotrexate 用以治療重度活動性類風濕性關節炎，須經事先審查。每 4 週一次 50 mg golimumab，首次治療以 3 劑 golimumab 為一個療程，之後每 5 劑為一個療程。</p> <p>僵直性脊椎炎</p> <p>PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 給付，用於治療活動性僵直性脊椎炎，須經事先審查。每 4 週一次 50 mg golimumab，首次治療以 3 劑 golimumab 為一個療程，之後每 5 劑為一個療程。</p> |
| 英國 NICE | 仍在進行評估中。 |

【欣普尼注射液】醫藥科技評估報告

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 100 年 4 月 11 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況

類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 為慢性、一般會惡化的自體免疫疾病 (generally progressive autoimmune disease)，可能會造成功能障礙 (functional disability) 及顯著的疼痛和關節破壞 [7]，而且也會侵犯關節以外的器官（例如：肝、心、肺等），及引起嚴重併發症 [8,9]。類風濕性關節炎在不同的種族有不同的盛行率，例如北美白人的盛行率約在 0.3~1.5% [10]，在臺灣，類風濕性關節炎的盛行率約為 0.93% [11-13]，男女罹病率比約為 1:3 [13]，在各個年齡層都可能發生，不過較容易發病的年齡是 30-50 歲 [13]。

臨床症狀

典型的臨床表現是一種慢性的、對稱發作的多發性關節炎，通常都侵犯5個關節以上。侵犯的部位常有對稱性，而且會有「晨僵現象」(morning stiffness)——即早上起床後會特別僵硬不適，而且持續1小時以上。由於類風濕性關節炎是屬於全身性的發炎症，所以大部分的患者會有全身倦怠感、體重減輕、食慾不振、貧血等症狀；有些病人更是以關節以外的表徵作為主要的症狀 [14]。

診斷

造成關節炎的病因很多，而類風濕性關節炎只是其中一種；早期診斷、早期治療，以防止不可逆的關節破壞，是治療此病的第一要務。唯有正確的診斷才能有正確的治療。美國風濕病學院 (American College of Rheumatology, ACR) 於1987年集合專家重新擬定一套簡單而準確的診斷標準 [15,16]：

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

按此標準，如果一個病人符合上述7點中的至少4點，且存在6個星期以上，即可診斷患有類風濕性關節炎。而疾病嚴重度之評估，常用的評估工具有 ACR Responses (ACR 20, ACR 50, ACR 70) [17] 及類風濕關節炎病患28處關節疾病活動度 (Disease Activity Score 28, DAS 28) [18]。於2010年美國風濕病學院及歐洲風濕病學會共同提出一個新的標準 [19]，可更敏感 (sensitivity) 的診斷出初期 (early disease) 類風濕性關節炎病患 [19]。

治療 [13,20]

一旦確定診斷後就要積極治療，治療的目的首在減輕關節疼痛、降低發炎反

應和預防關節破壞及內臟侵犯。

類風濕性關節炎的藥品治療，主要有以下四類 [13,20]：

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

第二類用藥：疾病修飾抗風濕性病藥物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)，分為非生物製劑 (或稱傳統型) 及生物製劑。非生物製劑包括 methotrexate、gold、hydroxychloroquine、sulfasalazine、D-penicillamine 及 leflunomide 等。生物製劑包括 etanercept、adalimumab、rituximab 及 abatacept 等 (如表三) [21]。因為治療類風濕性關節炎光是用第一類的抗發炎藥雖然可以改善症狀，但仍不能阻止疾病對關節的破壞；唯有加上此類免疫調整劑才能有效改善病程及阻止疾病惡化。目前所知發病的頭兩年內是疾病進行最快速，也是積極治療的最佳時機，所以一旦確立診斷就應該加上此類藥物 [13]。

第三類用藥：皮質類固醇 (steroids)。

第四類藥物：是所謂免疫抑制劑 (immunosuppressive drugs) 或稱為細胞毒性藥物 (cytotoxic drugs)，常用的有 cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine 等。通常這一類藥物僅保留於頑強性關節炎或出現全身性併發症時才考慮使用。

根據美國風濕病學院的建議，在確立診斷及評估預後之後，應盡快於3個月內開始DMARD治療。Methotrexate為DMARD主要藥物，不過其他DMARD也可使用，或與methotrexate併用。治療目標是達到並維持疾病緩解 (remission) [22]。

表三、治療類風濕性關節炎的生物製劑 (Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis) [21]

| 藥品分類 | US FDA Approval Date |
|---------------------------------|----------------------|
| <i>B-cell depletor</i> | |
| Rituximab | November 26, 1997 |
| <i>IL-1 receptor antagonist</i> | |
| Anakinra | November 14, 2001 |
| <i>Costimulatory blocker</i> | |
| Abatacept | December 23, 2005 |

| | |
|---|-------------------|
| <i>Tumor necrosis factor-alpha antagonist</i> | |
| Infliximab | August 24, 1998 |
| Etanercept | November 2, 1998 |
| Adalimumab | December 31, 2002 |
| Certolizumab | April 22, 2008 |
| Golimumab | April 24, 2009 |
| <i>IL-6 receptor antagonist</i> | |
| Tocilizumab | January 8, 2010 |

FDA = Food and Drug Administration; IL = interleukin.

僵直性脊椎炎

僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一種自體免疫疾病，為一慢性發炎性關節炎，主要的特色是軸關節炎 (axial joint inflammation)、週邊關節炎 (peripheral arthritis)、及肌腱韌帶附著點病變 (enthesopathy) [23]。此疾病好發於年輕男性，男女之比約為2:1 [23]。盛行率隨著種族、地域不同，約為0.1-1.4% [24] 之間。在臺灣，僵直性脊椎炎的盛行率約為0.2-0.3% [25]。目前常使用的AS診斷標準為修正版的紐約診斷標準 (modified New York Criteria, van der Linden 1984) [24]，此診斷標準包含三點臨床條件和一點X光條件：臨床部分 (clinical criteria)，一為「超過三個月的下背痛及僵硬，運動可改善但無法因休息而獲得緩解」；二為「腰椎活動在前屈或側屈上有明顯限制」；三為「胸部擴展受限制」；X光 (radiological criterion) 必須「有兩側第二度以上之薦腸骨關節炎或一側第三度以上之薦腸骨關節炎」；確定診斷需符合X光條件加上臨床條件的其中一點 [24]。

根據英國風濕病學協會 (British Society for Rheumatology, BSR) 的治療規範 [26] 和 Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group (ASAS) 及 European League Against Rheumatism (EULAR) 共同合作 [27]，對 AS 治療的目標建議為「減輕疼痛與僵硬、預防關節受破壞、促進或維持身體機能和活動度、預防失能，並使病患保持工作能力」。此兩治療規範均建議，AS 病患在經過非類固醇抗發炎藥品 (NSAIDs) 治療後仍無效的情況下，除傳統型疾病修飾抗風濕性病藥物 (DMARDs) 外，亦建議考慮使用 TNF-alpha blocker 做為治療 [24, 28]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本評估藥品是腫瘤壞死因子抑制劑，在行政院衛生署食品藥物管理局網頁尚查無本藥品 golimumab 之相關藥物許可證資料 [2]，由廠商之送審資料中，內附一有關衛生署已許可 golimumab 之適應症（發文字號：署授食字第 0979718090 號）為「類風濕性關節炎：欣普尼 Simponi 與 methotrexate (MTX) 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎之成年患者；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年患者」[29]。
2. Golimumab 之 ATC code 為 L04AB06 [3]，健保已給付與其 ATC code 前五碼相同且可用於治療類風濕性關節炎的腫瘤壞死因子抑制劑為 etanercept (L04AB01) 及 adalimumab (L04AB04) [3]，有關全民健康保險藥品給付規定如第 8 章免疫製劑 Immunologic agents, 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators (請見附錄) [1]。
3. 查無 golimumab 與 etanercept 或 adalimumab 之直接比較臨床試驗，但有間接比較之研究。
4. MabThera Solution for IV Infusion 10mg/mL, 50mL (rituximab) (L01XC02) 之衛生署許可適應症包含「與 methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種（含）以上之腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人患者」[1-3]，與本申請藥品有間接比較之研究。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

| 來源 | 報告日期 |
|-----------|-----------------------------|
| 加拿大 CADTH | 2010 年 3 月 17 日 |
| 澳洲 PBAC | 2010 年 3 月 17 日 |
| 英國 NICE | 正在進行評估中 (in progress) |
| | |
| 其他 | Cochrane/PubMed/Embase/CEPS |

表四列出 golimumab 在加拿大及澳洲用於中度到嚴重活動性類風濕性關節炎與僵直性脊椎炎之相關給付規定。

表四、Golimumab 在加拿大及澳洲用於中度到嚴重活動性類風濕性關節炎與僵直性脊椎炎的給付規定 [5, 6]

| |
|---|
| <p>加拿大 CEDAC 之建議給付規定 [5]</p> <p>中度到重度活動性類風濕性關節炎與僵直性脊椎炎</p> <p>給付規範比照其他活動性類風濕性關節炎或活動性僵直性脊椎炎之α腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor [TNF] alpha inhibitors)。</p> <p>Golimumab 的使用劑量需限制為每月一次 50mg。在治療 14 至 16 週後應評估 golimumab 的療效反應，若達到療效反應，才可繼續治療。</p> |
| <p>澳洲 PBAC 之建議給付規定 [6]</p> <p>重度活動性類風濕性關節炎</p> <p>PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 給付：golimumab 併用 methotrexate 以治療成人重度活動性類風濕性關節炎 (severe active rheumatoid arthritis)。此建議主要根據 golimumab 相對於 adalimumab 和 etanercept 所進行之 cost-minimization 評估。各藥品之相等劑量為每 4 週使用 golimumab 50mg、每 2 週使用 adalimumab 40mg 及每週使用 etanercept 50mg。</p> <p>成人活動性僵直性脊椎炎</p> <p>PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS 給付，用於治療成人活動性僵直性脊椎炎 (active ankylosing spondylitis)。建議以 etanercept 作為對照品進行 cost-minimization 評估。各藥品之相等劑量為每 4 週使用 golimumab 50mg 及每週使用 etanercept 50mg。</p> |

(一) 加拿大 [5]

報告日期：2010 年 3 月 17 日

申請給付適應症：中度到重度活動性類風濕性關節炎 (moderately to severely active rheumatoid arthritis) 與活動性僵直性脊椎炎 (active ankylosing spondylitis)

建議 (recommendation)：

1. 加拿大專家藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC) 建議將golimumab納入給付，用以治療中度到重度活動性類風濕性關節炎與活動性僵直性脊椎炎，給付規範比照其他治療活動性類風濕性關節炎或活動性僵直性脊椎炎之 α 腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor [TNF] alpha inhibitors)。
2. Golimumab 的使用劑量需限制為每月一次 50mg。在治療 14 至 16 週後應評估 golimumab 的治療反應，若達到療效反應 (clinical response)，才可繼續治療。

背景 (Background)：

Golimumab 為只含人類蛋白質序列的單株抗體 (a human monoclonal antibody)。

Golimumab 於加拿大適應症為：

■ 類風濕性關節炎

Golimumab 與 methotrexate 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎之成年患者；

■ 僵直性脊椎炎

Golimumab 適用於治療對於之前使用傳統治療反應不足 (inadequate response to conventional therapies) 的活動性僵直性脊椎炎成年患者；

■ 乾癬性關節炎

對於單一以 methotrexate 治療之乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 患者，無良好反應者，可合併使用 golimumab。而對於中度至重度的活動性乾癬性關節炎患者，可單獨使用 golimumab 或合併使用 methotrexate 以減緩症狀。

類風濕性關節炎

建議的理由 (Reasons for the Recommendation)：

1. 在 CDR 系統性文獻回顧共納入四個雙盲、隨機分派的對照試驗，評估 golimumab 治療中度到重度活動性類風濕性關節炎的療效及安全性；一個為針對先前不曾使用 methotrexate 的病患 (methotrexate-naïve)，兩個為曾經使用

methotrexate 的病患，另一個為針對過去曾使用過 α 腫瘤壞死因子抑制劑的病患。其中，三個試驗為 golimumab 與 methotrexate 併用，第四個試驗則為病患仍使用原有的 DMARDs，包括 methotrexate 在內。在所有的試驗中，在達到 ACR20、ACR50、ACR70 反應的病患比例以及中度到重度類風濕性關節炎的其他症狀改善結果評量上，golimumab 50mg 組在統計上均顯著優於安慰劑組。

2. 以每年使用 12 次的 golimumab 來治療類風濕性關節炎時，使用 golimumab 每年的花費 (annual cost) 較其他 α 腫瘤壞死因子抑制劑低。

註：目前在市面上已有三種 α 腫瘤壞死因子抑制劑可用於治療類風濕性關節炎，而並無 golimumab 與其他的 α 腫瘤壞死因子抑制劑之直接比較試驗 (head-to-head trials) [5]。

僵直性脊椎炎

建議的理由

1. CDR 系統性文獻回顧的一個雙盲、隨機分派的對照試驗中，達到 ASAS20、ASAS40、ASAS5/6 及 ASAS 部分緩解的活動性僵直性脊椎炎病患比例，及其他僵直性脊椎炎症狀改善的評量上，golimumab 50 mg 組在統計上均顯著優於安慰劑組 (statistically significantly better than placebo)。SF-36 量表結果亦顯示使用 golimumab 50mg (相較於安慰劑) 可達到在統計與臨床上之顯著改善 (statistically and clinically significant improvement)。
2. 以每年使用 12 次 golimumab 來治療僵直性脊椎炎時，使用 golimumab 每年費用較其他 α 腫瘤壞死因子抑制劑低。

註：

目前在市面上已有三種 α 腫瘤壞死因子 α 抑制劑可用於治療僵直性脊椎炎，而並無 golimumab 與其他的 α 腫瘤壞死因子抑制劑之直接比較試驗 (head-to-head trials) [5]。

以下部分為 CEDAC 在作最後建議 (CEDAC final recommendation) 時所參考的相關臨床試驗的整理：

類風濕性關節炎

CDR系統性文獻回顧評估四個由廠商贊助、雙盲、安慰劑對照試驗(GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER及the Kay 2008 study)的結果，這些試驗主要是針對活動性類風濕性關節炎的病患，評估每四週給予一次golimumab 50 mg、golimumab 100 mg之臨床療效。The Kay 2008 study (N = 172) 為第二期臨床試驗，針對之前已接受過methotrexate治療的病患，評估每2週及每4週皮下注射一次的golimumab的療效，並未被納入討論。

GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER三個試驗，納入條件的病患族群：

GO-BEFORE study 之納入病患條件為未使用過methotrexate者(methotrexate-naïve)，試驗期間為52週。共收納637位未接受過methotrexate之RA病患 (N=637)，被隨機分派至接受安慰劑併用methotrexate組(第1組)、golimumab 100mg併用安慰劑組(第2組)、golimumab 50mg併用methotrexate組(第3組)或golimumab 100mg併用methotrexate組(第4組)。每4週皮下注射1次golimumab或安慰劑。Methotrexate/安慰劑膠囊的劑量由10mg/週之初始劑量增加至20mg/週。

GO-FORWARD (N=444) 使用過methotrexate病患 (methotrexate-experienced)，試驗期間：24週。

GO-AFTER (N=461) 使用過至少一次的 α 腫瘤壞死因子抑制劑病患(exposed to a TNF alpha inhibitors)，研究期間：24週。

療效指標 (outcome)

三臨床試驗之主要療效指標 (the primary outcomes) 分述如下：

GO-BEFORE：第24週時，美國風濕病學院所定義之類風濕性關節炎改善率達50%以上 (ACR50) 的患者比例。

GO-FORWARD：第14週時，美國風濕病學院所定義之類風濕性關節炎改善率達20%以上 (ACR20) 的患者比例。

GO-AFTER：第14週時，美國風濕病學院所定義之類風濕性關節炎改善率達20%以上 (ACR20) 的患者比例。

結果

Efficacy or Effectiveness

1. 在所有的試驗中，達到 ACR20、ACR50 或 ACR70 反應之患者比例，golimumab 50mg 組顯著優於安慰劑組。
2. 在 GO-BEFORE study，在第 52 週時，golimumab 50mg 相較於安慰劑，顯著抑制 radiographic progression。
3. GO-FORWARD study，在第24週時，兩組（安慰劑組及golimumab組）皆沒有 radiographic progression (the change from baseline in vdH-S score)。
4. 所有的試驗在HAQ (the Health Assessment Questionnaire) 部分，golimumab 50mg組相較於安慰劑組，皆達到統計上及臨床上顯著的改善。
5. 在改善生活品質 (quality of life) 及工作效率 (work productivity) 部分，golimumab 50mg組相較於安慰劑組，四個試驗並無一致的結果。
6. 在療效 (efficacy) 部分，golimumab 50mg與golimumab 100mg 相當。

安全性及耐受性 Harms (Safety and Tolerability)

在三個試驗中，golimumab 50 mg組及安慰劑組有相似的嚴重不良事件 (serious adverse events)。各試驗之嚴重不良事件的比例 (golimumab 50 mg組與安慰劑組比較) 為：GO-BEFORE (11% versus 14%)，GO-FORWARD (6.7% versus 3.8%) 及GO-AFTER (7.2% versus 9.7%)。

在嚴重感染部分 (serious infection)，golimumab 50 mg組及安慰劑組的發生情形相似，發生比例為0.8%至3.8%。在GO-BEFORE試驗，有一位病患 (0.6%) 感染結核病 (tuberculosis)。

表五、GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER 三個試驗中，病患產生 malignancies 的比例 [5]

| | GO-BEFORE | | | GO-FORWARD | | GO-AFTER | |
|--------------|--------------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|
| | Golimumab 50 mg | Golimumab 100 mg | Placebo | Golimumab 100 mg | Placebo | Golimumab 100 mg | Placebo |
| Malignancies | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 2 (0.9%) | 1 (0.7%) | 1 (0.6%) | 1 (0.6%) |

在所有的試驗中，病患因不良事件而退出試驗的比例皆非常低，而且 golimumab 50 mg 組及 placebo 組的比例相近。

(二) 澳洲 [6]

PBAC 分別對本品用於成人重度活動性類風濕性關節炎及成人活動性僵直性脊椎炎做出相關建議。

成人重度活動性類風濕性關節炎

一、PBAC 結論及主要證據考量

PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 給付：golimumab 併用 methotrexate 以治療成人重度活動性類風濕性關節炎 (severe active rheumatoid arthritis)。此建議主要根據 golimumab 相對於 adalimumab 和 etanercept 所進行之 cost-minimization 評估。各藥品之相等劑量為每 4 週使用 golimumab 50mg、每 2 週使用 adalimumab 40mg 及每週使用 etanercept 50mg。

比較藥品與臨床試驗：

以 adalimumab 和 etanercept 為主要的比較藥品 (main comparators)。在此次

PBAC 審核中，並無 golimumab 與 adalimumab 或 etanercept 之直接比較試驗可供評估。所以，對於與比較藥品間的相對療效，主要為參考 golimumab（結果來自 GO-FORWARD 及 GO-AFTER 試驗）相較於 etanercept（6 項臨床試驗結果）及 adalimumab（8 項臨床試驗結果）的間接比較的結果。以各藥品之隨機分派對照試驗的資料，利用共同參考品（包括安慰劑、methotrexate 及 DMARDs）進行間接療效比較。除了 golimumab 在第 12 週引發的 ACR20 反應比例統計上顯著優於 adalimumab 外，各藥品在第 8-16 週及 24 週之 ACR20 反應結果均未達統計上顯著差異（請見表六）。因此，PBAC 同意 golimumab 在類風濕性關節炎的療效不劣於 (non-inferior to) etanercept 及 adalimumab；不過，間接比較相較於直接比較的隨機對照試驗仍有不確定性存在。

在不良事件的間接比較部分，接受 golimumab（每 4 週給予一次）之病患出現的注射部位反應 (injection site reactions) 似乎比接受 etanercept（每週給予一至二次）者少。此外，golimumab 50mg 和安慰劑在嚴重感染和惡性腫瘤的發生率及死亡率上，沒有統計上的差異。

表六、Golimumab*與 etanercept 及 adalimumab，在 ACR20 及 ACR50 反應之相對比較 [6]

| 治療結果 | Golimumab versus etanercept RR (95% CI) | Golimumab versus adalimumab RR (95% CI) |
|---------------|---|---|
| 短期（治療 8-16 週） | | |
| ACR20 | 0.82 (0.51, 1.33) | 0.67 (0.47, 0.95) |
| ACR50 | 0.96 (0.38, 2.46) | 1.07 (0.59, 1.96) |
| 中期（治療 24 週） | | |
| ACR20 | 0.87 (0.33, 2.25) | 0.98 (0.64, 1.51) |
| ACR50 | 0.69 (0.21, 2.22) | 0.83 (0.46, 1.47) |

Abbreviations: RR=relative risk.

*在納入 golimumab 試驗的病患皆合併使用 methotrexate [6]

二、廠商於 PBAC 申請之重點及委員會之考量摘述

PBAC 審查日期：2010 年 03 月

申請目的：併用 methotrexate 以治療成人重度活動性類風濕性關節炎

適應症：Simponi 與 methotrexate (MTX) 併用，適用於治療中度至重度活動性類風濕性關節炎之成年患者（當這些病患使用 modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy，包括 methotrexate，仍無法控制時）。

選用之比較品 (comparator)：

Etanercept and adalimumab

臨床試驗

並無 golimumab 與 etanercept 或 adalimumab 的直接比較臨床試驗。此評估報告主要是依據間接比較的結果（如前述）。

臨床研究的結果

在間接比較後，在臨床療效部分，顯示 golimumab 不劣於 adalimumab 及 etanercept。在安全性部分，結果顯示 etanercept 注射部位的反應 (injection site reactions) 顯著高於 golimumab。其可能的原因可能是 golimumab 只要每 4 個星期給予一次，而 etanercept 須每 2 週給予 1 至 2 次的藥品。在 golimumab 用於類風濕性關節炎的長期安全性，以目前的研究僅限於 52 週的追蹤期 [6]。

成人活動性僵直性脊椎炎

PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS 給付，用於治療成人活動性僵直性脊椎炎 (active ankylosing spondylitis)。建議以 etanercept 作為對照品進行 cost-minimization 評估。各藥品之相等劑量為每 4 週使用 golimumab 50mg 及每週使用 etanercept 50mg。

建議主要是根據 golimumab 相較於 etanercept、adalimumab 和 infliximab 之個別試驗的間接比較結果。此分析是以安慰劑為共同參考品，對 golimumab (GO-RAISE 試驗) 和所有 biological DMARDs (etanercept, adalimumab and infliximab) 進行間接比較。結果顯示，在第 12 週達到僵直性脊椎炎 ASAS20 反應之病患比例，各藥品未達統計上顯著差異。PBAC 認為此結果可支持 golimumab 在治療活動性僵直性脊椎炎上的療效不劣於 (non-inferior to) 於其他三個

biological DMARDs；不過，間接比較的結果仍有其不確定性，包括各試驗間的差異，如病患臨床特性等差異。Golimumab相較於etanercept、adalimumab和infliximab的相對風險 (RR) 分別為 1.090 (0.689, 1.725)、0.983 (0.528, 1.831)、0.782 (0.451, 1.356)。綜合所有biological DMARDs的RR為0.991 (0.639, 1.537)。所有比較的95%信賴區間下限均未跨越申請書中所提出的不劣性區間(The lower bound of the 95% CI did not cross the submission's nominated noninferiority margin [0.43] for any comparison [6])。

安全性

Golimumab在治療活動性僵直性脊椎炎上的安全性與etanercept、adalimumab和infliximab相似，且出現不良事件的受試者比例，golimumab組與etanercept、adalimumab和infliximab組相似。另外，評估golimumab治療104週的安全性資料，PBAC認為並未有超出已知有關biological DMARD的安全性考量。

(三) 英國

進行評估中。

(四) 其他

1. 本評估藥品廠商所申請的健保適應症為「成人之中至重度活動性類風濕性關節炎」及「成人之活動性僵直性脊椎炎」，依衛生署許可症所載，在類風濕性關節炎是限定於與 methotrexate 併用 [29]。
2. 廠商針對「類風濕性關節炎」的給付限制，提出比照現行已納入健保給付之 anti-TNF agents (etanercept and adalimumab) 之健保給付規範，關於治療定位之給付規定為：

「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。」

亦即本品廠商所申請治療「類風濕性關節炎」的病人群，是已使用 methotrexate 而無明顯療效者，且先前已使用之 DMARDs 並不包括任何 anti-TNF agent。

3. 經以 ("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[All Fields]) 為搜尋策略，於 2011 年 3 月 28 日搜尋 Cochrane/PubMed/Embase/CEPS 等資料庫，針對「中至重度活動性類風濕性關節炎」部分，有四篇主要的臨床試驗文獻（包括：GO-BEFORE trial [30]、GO-AFTER trial [31]、GO-FORWARD 24 weeks trial [32] 及 GO-FORWARD 52 weeks trial [33]）。其中，GO-BEFORE trial 為針對 golimumab 用於未接受過 methotrexate 治療之活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性試驗，GO-AFTER trial 為針對過去曾接受過一種或多種 α 腫瘤壞死因子抑制劑治療之活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性試驗；這兩個試驗的病患特性都與上述廠商申請的給付限制不相符，所以未列入本報告的評估。
4. 在「活動性僵直性脊椎炎」部分，主要有 GO-RAISE trial [34] 及 GO-RAISE 104 weeks trial [29]、GO-RAISE Sleep trial [35]及 GO-RAISE-Productivity trials [29] 等。
5. 查無 golimumab 與其 ATC code 前五碼相同之腫瘤壞死因子抑制劑 etanercept 及 adalimumab 之直接比較試驗。
6. Cochrane 研究團隊於 2010 年 [36] 及 2011 年 [38] 分別針對 golimumab 用於類風濕性關節炎進行系統性文獻回顧及相關生物製劑之安全性比較。在間接比較部分，Salliot 等人於 2011 年發表系統性文獻回顧 [37]，針對治療類風濕性關節炎之生物製劑，用於曾使用過 methotrexate 或一種腫瘤壞死因子抑制劑之活動性類風濕性關節炎病患的相對療效。

中至重度活動性類風濕性關節炎

以下報告內容主要先呈現 golimumab 與安慰劑比較的主要臨床試驗結果，再呈現 Cochrane 研究團隊之系統性文獻回顧 [36,38] 及 Salliot 等人的系統性文獻回顧 [37]。

GO-FORWARD 24 weeks [32]

此第三期臨床試驗，主要評估 golimumab 用於已接受 methotrexate 治療、但仍為活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性。

方法：

444 位病患以 3 : 3 : 2 : 2 的比例隨機分派至安慰劑針劑併用 methotrexate 膠囊(第 1 組, n=133)、golimumab 100mg 針劑併用安慰劑膠囊(第 2 組, n=133)、golimumab 50mg 針劑併用 methotrexate 膠囊(第 3 組, n=89)及 golimumab 100mg 針劑併用 methotrexate 膠囊(第 4 組, n=89), 針劑每 4 週皮下注射一次。

主要療效指標為第 14 週達到 ACR20 反應之患者比例, 以及第 24 週, 健康評估問卷 (health assessment questionnaire) 及失能指數 (disability index [HAQ-DI score]) 自基準日值之變化。

結果：

各組在第 14 週達到 ACR20 反應之患者比例如下表, 安慰劑併用 methotrexate 組為 33.1%; golimumab 100mg 併用安慰劑組為 44.4%; golimumab 50mg 併用 methotrexate 組 55.1%及 golimumab 100mg 併用 methotrexate 組 56.2% [32]。

第 24 週時, HAQ-DI 分數自基準日值改善之中位數依序為 0.13、0.13 (p=0.240)、0.38 (p<0.001) 及 0.50 (p<0.001) [32]。

| | 安慰劑併用 methotrexate 組 | Golimumab 100mg 併用 安慰劑組 | Golimumab 50mg 併用 methotrexate 組 | Golimumab 100mg 併用 methotrexate 組 |
|---|----------------------------|-------------------------------|--|---|
| 病患人數 | 133 | 133 | 89 | 89 |
| ACR20 at week 14 | 44 (33.1%) | 59 (44.4%) | 49 (55.1%) | 50 (56.2%) |
| p Value | | 0.059 | 0.001 | p<0.001 |
| Improvement from baseline in HAQ-DI at week 24 | -0.13 (-0.38 to 0.13) | -0.13 (-0.63 to 0.25) | -0.38 (-0.75 to -0.13) | -0.50 (-0.75 to -0.13) |
| p Value | | 0.240 | <0.001 | <0.001 |

安全性：

在安慰劑對照期間(至第 16 週), 各組依序有 2.3%、3.8%、5.6%及 9.0%的患者出現嚴重不良事件, 並有 0.8%、0.8%、2.2%及 5.6%的患者出現嚴重感染。

結論：

對於已接受 methotrexate 治療之活動性 RA 患者的療程中，加入 golimumab 可顯著降低 RA 的徵兆與症狀 (signs and symptoms)，同時改善生理功能 (physical function) [32]。

GO-FORWARD 52 weeks [33]

主要評估使用 golimumab 52 週後，對於已接受 methotrexate 治療、但仍為活動性類風濕性關節炎患者之療效與安全性。

方法：

病患被隨機分派至接受安慰劑針劑併用 methotrexate 膠囊 (第 1 組)、golimumab 100mg 針劑併用安慰劑膠囊 (第 2 組)、golimumab 50mg 針劑併用 methotrexate 膠囊 (第 3 組) 或 golimumab 100mg 針劑併用 methotrexate 膠囊 (第 4 組)。第 16 週時，第 1、2 及 3 組內關節腫脹及疼痛改善未達 20% 之患者提前換藥 (early escape)。第 24 週時，第 1 組內未提前轉換用藥之患者轉而接受 (crossed over) golimumab 50mg 併用 methotrexate 膠囊。

結果：

第 16 週時，第 1、2 及 3 組內分別有 31%、27% 及 17% 的患者提前轉換用藥。第 52 週時，第 1、2 及 3 組內分別有 44%、45%、64% 及 58% 的患者達到達到 ACR20 反應；另外，各組內分別有 34%、31%、42% 及 53% 的患者，依據 28 處關節疾病活動度積分之定義 (28-joint disease activity score)，為低疾病活動度 (\leq 3.2)。第四組患者發生嚴重不良事件及嚴重感染的風險似乎較高。

結論：

各種測量結果顯示，患者使用 golimumab 24 週後達到的反應率可維持至 52 週；golimumab 之安全性與 α 腫瘤壞死因子抑制劑已知的安全性似乎一致。

Cochrane Review [36]

Cochrane 研究團隊於 2010 年 7 月發表以系統性文獻回顧：golimumab (單獨使用或併用其他 DMARDs 或生物製劑) 用於治療類風濕性關節炎，相對於安慰劑 (單獨使用或併用其他 DMARDs 或生物製劑) 之安全性與療效評估 [36]。

搜尋資料庫包括：Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE, CINAHL, Embase, Science Citation Index (Web of Science) 及 Current Controlled Trials databases。

療效結果：

共有4個隨機分派試驗納入分析（golimumab治療組每4週給予一次50mg golimumab，共納入1,231位病患；安慰劑組為483位病患）

達到ACR50 反應之病患比例：

Golimumab併用methotrexate相較於安慰劑併用methotrexate，relative risk (RR) 為 2.6 (95% confidence interval [CI] 1.3 to 4.9; P=0.005 and NNT= 5, 95% CI 2 to 20)；

不良事件：

Golimumab併用methotrexate相較於安慰劑併用methotrexate，RR為 1.1 (95% CI 0.9 to 1.2; P=0.44)；

Overall withdrawals:

Golimumab併用methotrexate相較於安慰劑併用methotrexate，RR為0.5 (95% CI 0.3 to 0.8; P=0.005)。

在嚴重不良事件、嚴重感染、肺部感染、結核病 (tuberculosis)、癌症等，golimumab 組與安慰劑組並無顯著差異 (no significant differences)。

Cochrane研究團隊於2011年2月發表一針對生物製劑 (biologics) 的不良效果 (adverse effects) 所作統合分析 (meta-analysis) 的結果 [38]，其目的為比較當病患接受腫瘤壞死因子抑制劑 (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab) 或 interleukin (IL)-1 antagonist (anakinra), IL-6 antagonist (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept) 或 anti-B cell (rituximab) 共九種藥品之治療時，可能產生的不良反應（不限於病患的疾病狀況，但需排除HIV/AIDS的病患）。

方法：

文獻回顧部分包括：Cochrane Library, MEDLINE, 及Embase (to January 2010)，納入研究為隨機分派試驗、controlled clinical trials (CCTs) 及非盲性的延伸試驗 (open-label extension [OLE] studies)。在此網絡統合分析 (network

meta-analysis) 中，統計方法主要以random-effects model進行mixed-effects logistic regression。

主要結果：

共納入163個隨機分派試驗（50,010名病患）及46個非盲性的延伸試驗（共11,954名病患）；隨機分派試驗的中位試驗期間為6個月，非盲性的延伸試驗的中位試驗期間（median duration）為13個月；不良效果的評估主要關注在tuberculosis (TB) reactivation、淋巴瘤 (lymphoma) 及鬱血性心衰竭 (congestive heart failure) 發生的比例。

嚴重不良事件、嚴重感染、淋巴瘤及鬱血性心衰竭的比例在治療組 (biologics) 與對照組 (control) 並無統計上的差異。

以間接比較評估嚴重不良事件，結果顯示golimumab與其他生物製劑（註：此處僅列出於我國健保局已給付之藥品）皆無統計上的差異，請見表七：

表七、以間接比較評估嚴重不良事件 [37]

| 藥品 1 | 藥品 2 | OR | LCL | UCL |
|------------|-----------|------|------|------|
| Golimumab | Placebo | 1.06 | 0.67 | 1.66 |
| Golimumab | Rituximab | 0.96 | 0.57 | 1.61 |
| Etanercept | Golimumab | 1.16 | 0.70 | 1.93 |

OR = odds ratio; LCL = lower 95% confidence limit; UCL = upper 95% confidence limit

Salliot等人執行系統性文獻回顧（資料庫為MEDLINE, Embase, Cochrane Systematic Reviews）[38]，搜尋日期至2009年10月止，於2011年發表針對治療類風濕性關節炎之生物製劑，用於曾使用過methotrexate或一種腫瘤壞死因子抑制劑之活動性類風濕性關節炎病患的相對療效。各藥品的劑量：

Etanercept: 50 mg every week;

Adalimumab: 40 mg every other week;

Infliximab: 3–10 mg/kg/8 weeks;

Certolizumab: 400 mg at weeks 0, 2, 4 followed by 200 mg every other week;

Golimumab: 50 mg every 4 weeks;

Rituximab: 1000 mg at days 1 and 15;

Abatacept: 10 mg/kg/month;

Tocilizumab: 8 mg/kg/month.

主要療效指標為各組之間在治療第6個月時之ACR50 response rate之odd ratio (OR)；另外，在第24至30週，評估以下5個指標的其中3個：

1. Physician global assessment of disease,
2. Patient global assessment of disease,
3. Patient assessment of pain,
4. C reactive protein or erythrocyte sedimentation rate
5. 健康評估問卷 (the Health Assessment Questionnaire, HAQ score)。

統計分析：結果的分析使用 random effect model (Mantel – Haenszel method)；ACR50 response rate的異質性部分 (heterogeneity) 則以 I^2 statistic測量。

結果：

共有18個隨機分派試驗及一篇僅有摘要的試驗納入分析。ACR50 反應的異質性部分，abatacept及rituximab為0%，anti-TNFs為57%。

接受過methotrexate而反應不佳的活動性類風濕性關節炎病患 (Efficacy of biologicals in active RA despite methotrexate)

此部分共有9個試驗屬 anti-TNFs (2476名病患)、3個試驗屬 rituximab (604名病患)、3個試驗屬 abatacept (1138名病患)及1個試驗屬 tocilizumab (409名病患)。

1. 在接受過 methotrexate 而反應不佳的病患，anti-TNFs 有相同的程度達到 ACR50 反應，相較於其他未屬於 anti-TNFs 之生物製劑 (OR 1.30, 95% CI 0.91

to 1.86)。

2. 作者以間接比較的方式 (Mantel - Haenszel method 及 random effect models) 且若將 anti-TNFs 分為「新的」及「舊的」來看，其中，舊的 anti-TNFs (包括 infliximab、adalimumab 及 etanercept) 而新的 anti-TNFs (包括 certolizumab 及 golimumab)，兩組在達到 ACR50 反應上 (治療 6 個月) 並無統計上顯著差異 [38]。

活動性僵直性脊椎炎

GO-RAISE study [34]

目的：

評估 golimumab 對僵直性脊椎炎 (AS) 患者的療效與安全性。

方法：

將患有活動性AS、巴斯僵直性脊椎炎疾病活動指標 (Bath AS Disease Activity Index, BASDAI) 分數大於或等於4且背痛分數 (back pain score) 大於或等於4之患者，以1.8:1.8:1的比例隨機分派至接受每4週一次的皮下注射golimumab (50 mg or 100 mg) 或安慰劑。主要療效指標為第14週，僵直性脊椎炎評量改善率至少達20% (ASAS20) 之患者比例。

結果：

共收納356位病患，在隨機分派後，138位、140位及78位患者分別分配至50mg組、100 mg組及安慰劑組。14週後，各組分別有59.4%、60.0%及21.8%的患者達到ASAS20 反應 ($P < 0.001$)。在第24週，分別有43.5%、54.3%及15.4%的患者達到ASAS改善率為40%。接受golimumab治療的患者在SF36健康調查的生理與心理層面總分數、Jenkins睡眠評估問卷分數、BASDAI score及巴斯AS功能性指標分數也出現顯著改善，但在巴斯AS計量指標 (Bath AS Metrology Index) 方面則未出現顯著改善。24週內，85.6%golimumab組之患者及76.6%安慰劑組之病患出現至少一次的不良事件，5.4%及6.5%的患者出現至少一次嚴重的不良事件。8位接受golimumab治療之患者與1位接受安慰劑之患者出現短暫但嚴重的肝酵素數值異常 ($>100\%$ increase from baseline and a value >150 IU/liter)。

結論：

Golimumab在為期24週的試驗期間對AS患者具療效及安全性。

GO-RAISE-Sleep study [35]

目的：

評估 golimumab 改善僵直性脊椎炎患者之睡眠障礙的效果。

方法

此為一多中心、隨機分派、安慰劑對照之試驗 (GO-RAISE)。共收納356位病患，以1.8:1.8:1的比例隨機分派接受皮下注射golimumab 50mg或100 mg 或安慰劑，每4周一次。並於基準日、第14週及第24週，利用Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ) 評估睡眠障礙。利用van der Waerden normal scores進行變異性分析，以評估治療效果。

結果：

在基準日各組之中位JSEQ分數 (median JSEQ scores at baseline) 為：安慰劑組 9.0分、golimumab 50mg組 10.0分及100mg組 11.0分，顯示受試者有中度至重度的睡眠障礙 (moderate to severe sleep disturbance)。接受golimumab之患者其JSEQ分數自基準日值 (baseline in JSEQ scores) 改善之中位數 (median) 顯著優於安慰劑組：在第14週 (-3.0 versus 0.0; $P < 0.001$)，在第24週 (-3.0 versus -1.0; $P < 0.001$)。JSEQ分數自基準日值 (baseline in JSEQ scores) 之改變，與SF-36總和分數、巴斯AS功能性指標分數 (Bath AS Functional Index scores)、背痛總分、夜間背痛分數及巴斯AS疾病活動指標分數 (Bath AS Disease Activity Index scores) 自基準日值之改變有顯著相關性。多元迴歸分析顯示 (multiple regression analyses)，夜間背痛分數改善為JSEQ分數變化或睡眠障礙減輕最一致的預測因子。

結論：

活動性AS患者於基準日時因AS造成之疼痛而導致嚴重睡眠障礙。每4週給予一次皮下注射golimumab可顯著減輕睡眠障礙，並改善與健康相關的生活品質 (health-related quality of life)。

四、療效評估結論

1. 本評估藥品是腫瘤壞死因子 TNF 抑制劑，在行政院衛生署食品藥物管理局網頁尚查無本藥品 golimumab 之相關藥物許可證資料；由廠商之送審資料中，內附一有關衛生署已許可 golimumab 之適應症（發文字號：署授食字第 0979718090 號）為「類風濕性關節炎：欣普尼 Simponi 與 methotrexate (MTX) 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎之成年患者；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年患者」。
2. 在三國部分，加拿大及澳洲 PBAC 皆建議收載，而英國 NICE 正在進行評估。加拿大 CEDAC 之建議給付規定為：中度到重度活動性類風濕性關節炎與僵直性脊椎炎的給付規範，比照其他活動性類風濕性關節炎或活動性僵直性脊椎炎之 α 腫瘤壞死因子抑制劑。Golimumab 的使用劑量需限制為每月一次 50mg。在治療 14 至 16 週後應評估 golimumab 的療效反應，若達到療效反應，才可繼續治療。
3. 澳洲 PBAC 之建議給付規定如下：

3.1 重度活動性類風濕性關節炎：

PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 給付：golimumab 併用 methotrexate 以治療成人重度活動性類風濕性關節炎 (severe active rheumatoid arthritis)。此建議主要根據 golimumab 相對於 adalimumab 和 etanercept 所進行之 cost-minimization 評估。各藥品之相等劑量為每 4 週使用 golimumab 50mg、每 2 週使用 adalimumab 40mg 及每週使用 etanercept 50mg。

3.2 成人活動性僵直性脊椎炎

PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS 給付，用於治療成人活動性僵直性脊椎炎 (active ankylosing spondylitis)。建議以 etanercept 作為對照品進行 cost-minimization 評估。各藥品之相等劑量為每 4 週使用 golimumab 50mg 及每週使用 etanercept 50mg。

4. 與 golimumab ATC code 前五碼相同且健保已給付、可用於治療類風濕性關節炎的腫瘤壞死因子抑制劑有 etanercept 及 adalimumab。查無 golimumab 與 etanercept 或 adalimumab 之直接比較臨床試驗，但有間接比較之研究。
5. Cochrane 研究團隊於 2010 年及 2011 年分別針對 golimumab 用於類風濕性關節炎進行系統性文獻回顧及相關生物製劑之安全性比較，結果如下：

5.1 療效結果：

共有4個隨機分派試驗納入分析（golimumab治療組〔劑量：每4週給予一次50mg golimumab：共1,231位病患；安慰劑組：483位病患）

達到ACR50 反應之病患比例：

Golimumab併用methotrexate相較於安慰劑併用methotrexate，relative risk (RR) 為2.6 (95% confidence interval [CI] 1.3 to 4.9; P=0.005 and NNT= 5, 95% CI 2 to 20)；

5.2 不良事件：

Golimumab併用methotrexate相較於安慰劑併用methotrexate，RR為 1.1 (95% CI 0.9 to 1.2; P=0.44)；

Overall withdrawals:

Golimumab併用methotrexate相較於安慰劑併用methotrexate，RR為0.5 (95% CI 0.3 to 0.8; P=0.005)。

在嚴重不良事件、嚴重感染、肺部感染、結核病 (tuberculosis)、癌症等，golimumab組與安慰劑組並無顯著差異 (no significant differences)。

6. Cochrane研究團隊於2011年2月發表一針對生物製劑 (biologics) 的不良效果 (adverse effects) 所作統合分析 (meta-analysis) 的結果，其目的為比較當病患接受腫瘤壞死因子抑制劑 (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab) 或 interleukin (IL)-1 antagonist (anakinra), IL-6 antagonist (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept) 或anti-B cell (rituximab) 共九種藥品之治療時，可能產生的不良反應（不限於病患的疾病狀況，但需排除HIV/AIDS的病患）。嚴重不良事件、嚴重感染、淋巴瘤及鬱血性心衰竭的比例在治療組 (biologics)與對照組 (control) 並無統計上的差異。以間接比較評估嚴重不良事件，結果顯示golimumab與其他健保已給付之生物製劑皆無統計上的差異。

7. Salliot等人執行系統性文獻回顧，於2011年發表針對治療類風濕性關節炎之生物製劑，用於曾使用過methotrexate或一種腫瘤壞死因子抑制劑之活動性類風濕性關節炎病患的相對療效。

7.1 結果：

7.1.1 接受過methotrexate而反應不佳的活動性類風濕性關節炎病患

7.1.1.1 在接受過methotrexate而反應不佳的病患，anti-TNFs有相同的程度達到

ACR50 反應，相較於其他未屬於anti-TNFs之生物製劑 (OR 1.30, 95% CI 0.91 to 1.86)。

7.1.1.2 若將anti-TNFs分為「新的」及「舊的」來看，舊的anti-TNFs（包括infliximab、adalimumab及etanercept）和新的anti-TNFs在達到ACR50 反應上並無差異。

8. 由GO-RAISE study及GO-RAISE-Sleep study的結果可知，相對於安慰劑，每4週給予一次50mg golimumab可顯著提高ASAS20 反應率，及減輕睡眠障礙。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

| 來源 | 報告日期 |
|-----------|---------------------------|
| 加拿大 CADTH | 民國 99 年 3 月 17 日 |
| 澳洲 PBAC | 民國 99 年 3 月 |
| 英國 NICE | 至民國 100 年 3 月 30 日止，仍在評估中 |
| 蘇格蘭 SMC | 至民國 100 年 3 月 30 日止查無資料 |
| 其他 | 廠商送件之台灣經濟效益評估 |

（一）加拿大 [5]

加拿大專家藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC) 於 2010 年 3 月 17 日公布其對 golimumab 的評估結果，建議將 golimumab 用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎（須與 methotrexate 併用）及活動性僵直性脊椎炎納入給付，給付規範與其他現行腫瘤壞死因子 α 抑制劑（以下簡稱為 TNF- α 抑制劑）相同。

詳細的建議與評估內容詳述於後。

1. 類風濕性關節炎

CEDAC 建議將 golimumab 合併 methotrexate 使用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎納入給付，用藥劑量最多每月一劑 50 mg，且必須每 14-16 週進行一次療效評估，達臨床療效反應標準者才可繼續使用 golimumab 治療。

CEDAC 作出此建議的理由除了療效方面的證據外，有關經濟部份，則是因為在加拿大 golimumab 治療所需的每年藥費（每年 12 次）較其他 TNF- α 抑制劑的藥費成本還低。

廠商送件申請中的經濟評估是以最低成本分析 (cost-minimization analysis) 來比較 golimumab 與 etanercept、adalimumab、infliximab、rituximab、anakinra 及 abatacept 等藥品用於治療先前使用 DMARDs 治療反應不佳的類風濕性關節炎病患。CEDAC 同意此分析方法，並針對 golimumab 及其他 TNF- α 抑制劑的治療成本加以考量。在加拿大，golimumab 的每年藥費為 17,634 加幣（每月一次 50 mg），與 etanercept (18,995 加幣，每週 50 mg) 及 adalimumab (18,438 加幣，每二週 40 mg) 相比，golimumab 的藥費成本較低。

CEDAC 的其他經濟相關考量尚包括：

- (1) Golimumab 的治療頻率必須限定在每個月一次 (每年 12 次)，而非如臨床試驗中所採用的每四週一次 (每年 13 次)，否則 golimumab 的每年治療費用將不再低於其他 TNF- α 抑制劑。
- (2) Golimumab 的最長治療期間仍未知。
- (3) CEDAC 同時就各個 golimumab 隨機臨床試驗的治療族群進行討論，其中 GO-AFTER 試驗為第一個以曾使用其他 TNF- α 抑制劑的病患為治療族群 (因治療反應不佳或其他原因而停藥) 的研究，但針對此族群進行治療的成本效益分析存在有較高的不確定性。

2. 僵直性脊椎炎

CEDAC 建議將 golimumab 使用於治療活動性僵直性脊椎炎，中至重度活動性類風濕性關節炎納入給付，用藥劑量最多每月一劑 50 mg，且必須每 14-16 週進行一次療效評估，達臨床療效反應標準者才可繼續使用 golimumab 治療。

CEDAC 作出此建議的理由除了療效方面的證據外，有關經濟部份，則是因為在加拿大 golimumab 治療所需的每年藥費 (每年 12 次) 較其他 TNF- α 抑制劑的藥費成本還低。

廠商送件申請中的經濟評估是以最低成本分析來比較 golimumab 與 etanercept、adalimumab 及 infliximab 等藥品用於對傳統治療反應不佳的活動性僵直性脊椎炎病患。採用最低成本分析的原因是基於廠商對 golimumab、etanercept、adalimumab 及 infliximab 所作的間接比較統合分析結果，該分析顯示 golimumab 與其他三種治療在療效上並無統計上的顯著差別。在加拿大，golimumab 治療活動性僵直性脊椎炎的每年藥費為 17,634 加幣 (每月一次 50 mg)，較其他治療為低 (etanercept: 18,995 加幣，每週一次 50 mg，或 20,542 加幣，每週二次 25 mg; adalimumab: 18,438 加幣，每二週 40 mg; infliximab: 20,538-27,387 加幣，每 6-8 週一次，劑量每公斤 5 mg，以 70 公斤為例)。

CEDAC 的其他經濟相關考量尚包括：

- (1) Golimumab 的治療頻率必須限定在每個月一次 (每年 12 次)，而非如臨床試驗中所採用的每四週一次 (每年 13 次)，否則 golimumab 的每年治療費用將不再低於其他 TNF- α 抑制劑。
- (2) Golimumab 的最長治療期間仍未知。
- (3) 在僵直性脊椎炎的病人中，侵犯到脊椎及骶關節可導致長期的嚴重失能，而此病的好發族群一般較為年輕，因此對工作及生產力的影響亦是此疾病的重要後果之一。

(二) 澳洲 [6]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱為 PBAC) 於 2010 年 3 月公布其對 golimumab 的評估結果, 建議將 golimumab 用於治療成人重度活動性類風濕性關節炎 (須與 methotrexate 併用) 及成人活動性僵直性脊椎炎納入藥物福利計畫 (Pharmaceutical Benefit Scheme, 以下簡稱為 PBS) 之給付範圍。

詳細的建議與評估內容詳述於後。

1. 類風濕性關節炎

澳洲 PBAC 建議在與 adalimumab 及 etanercept 相較之最低成本基礎下, 將 golimumab 合併 methotrexate 用於治療成人重度活動性類風濕性關節炎納入 PBS 之給付範圍, 但須經事先審查。每四週一次 50 mg golimumab 與參考藥品間的相等療效劑量為每二週一次 adalimumab 40 mg 及每週一次 etanercept 50 mg。首次治療以三劑 golimumab 為一個療程, 之後每五劑為一個療程。

澳洲 PBAC 在經濟方面的考量:

由於原先接受其他生物製劑類 DMARDs (biologic DMARDs, 以下簡稱 bDMARDs) 的病患未來改為使用 golimumab 的比例, 以及廠商所宣稱可抵銷的治療成本仍具有不確定性, 因此澳洲 PBAC 認為廠商所進行的經濟評估亦仍具不確定性。澳洲 PBAC 注意到 golimumab 基於其非藥費成本 (如注射時所需的成本) 較其他 bDMARDs 低, 因而有較其他 bDMARDs 的加權平均價格高的申請價格。在廠商提出的最低成本分析中, 假設在使用須皮下注射的 bDMARDs 藥物治療病人群中, 有 10% 的病人會需要經由門診尋求醫師協助進行, 對此假設, 澳洲 PBAC 雖認為具有不確定性, 但認為 10% 應為合理的估算。

在計算其他 bDMARDs 的加權平均價格時, 澳洲 PBAC 認為應將每週二次 etanercept 25 mg 排除, 也就是與 etanercept 相比時, 應只考慮每週一次 etanercept 50 mg 的成本, 因為澳洲 PBAC 認為原先接受此種治療的病患未來將不會轉而接受 golimumab。(澳洲的 etanercept 同時有 25 mg 及 50 mg 二種劑型可供臨床使用, 而我國僅有 25 mg 之劑型。)

澳洲 PBAC 認為 golimumab 的費用計算應以每四週一次為基礎, 以符合臨床試驗中所使用的療程。

澳洲 PBAC 在 2009 年 12 月時曾針對所有當時納入 PBS 給付, 用於治療重

度活動性類風濕性關節炎的 bDMARDs 藥品 (包括 abatacept、anakinra、adalimumab、etanercept、infliximab 及 rituximab) 進行療效及成本效益的評估，並於 PBAC 特別會議中作出幾項有關 bDMARDs 藥品給付規定的建議 [39]，其中一項係為了使用於治療類風濕性關節炎的 bDMARDs 藥品其增加成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱為 ICER) 能落在可接受的範圍內，而建議所有納入 PBS 給付的 bDMARDs 藥品皆須降價 25-30%。因此，澳洲 PBAC 認為是否將 golimumab 納入 PBS 給付亦受到此項降價建議的影響。

澳洲 PBAC 認為 golimumab 納入 PBS 給付後的市佔率存在有部份不確定性。由於 golimumab 所需的注射頻率較其他 PBS 所給付用於治療重度活動性類風濕性關節炎的 bDMARDs 低，因此澳洲 PBAC 認為 golimumab 納入給付後的市佔率的變化將有利於 golimumab。

澳洲 PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS 給付，而相關給付規定則與其他治療重度活動性類風濕性關節炎的 bDMARDs 藥品相同，此外，2009 年 12 月 PBAC 特別會議中所作的幾項建議 [39] 亦適用於 golimumab，包括符合治療條件及終身最多使用五種 bDMARDs 的給付規定修訂建議。有關終身最多使用五種 bDMARDs 的給付規定修訂建議詳細內容說明如下：原有 bDMARDs 藥品間的五年排除期間不再具有合理性 (在接受三種治療失敗後)，澳洲 PBAC 建議應發展新的給付規定以允許病患終身能最多試用五種 bDMARDs 藥品。

2. 僵直性脊椎炎

澳洲 PBAC 建議在與 etanercept 相較之最低成本基礎下，將 golimumab 用於治療成人活動性僵直性脊椎炎納入 PBS 之給付範圍，但須經事先審查。每四週一次 50 mg golimumab 與參考藥品 etanercept 間的相等療效劑量為每週一次 etanercept 50 mg。首次治療以三劑 golimumab 為一個療程，之後每五劑為一個療程。

澳洲 PBAC 在經濟方面的考量多與對類風濕性關節炎雷同，詳述如下：

由於原先接受其他 bDMARDs 的病患未來改為使用 golimumab 的比例，以及廠商所宣稱可抵銷的治療成本仍具有不確定性，因此澳洲 PBAC 認為廠商所進行的經濟評估亦仍具不確定性。澳洲 PBAC 注意到 golimumab 基於其非藥費成本 (如注射時所需的成本) 較其他 bDMARDs 低，因而有較其他 bDMARDs 的加權平均價格高的申請價格。在廠商提出的最低成本分析中，假設在使用須皮下注射的 bDMARDs 藥物治療病人群中，有 10% 的病人會需要經由門診尋求醫師協助進行，對此假設，澳洲 PBAC 雖認為具有不確定性，但認為 10% 應為合理的估算。

在計算其他 bDMARDs 的加權平均價格時，澳洲 PBAC 認為應將每週二次 etanercept 25 mg 排除，也就是與 etanercept 相比時，應只考慮每週一次 etanercept 50 mg 的成本，因為澳洲 PBAC 認為原先接受此種治療的病患未來將不會轉而接受 golimumab。澳洲 PBAC 認為 golimumab 的費用計算應以每四週一次為基礎，以符合臨床試驗 (GO-RAISE) 中所使用的療程。

澳洲 PBAC 認為 golimumab 納入 PBS 給付後的市佔率存在有部份不確定性。由於 golimumab 所需的注射頻率較其他 PBS 所給付用於治療活動性僵直性脊椎炎的 bDMARDs 低，因此澳洲 PBAC 認為 golimumab 納入給付後的市佔率的變化將有利於 golimumab。

澳洲 PBAC 建議將 golimumab 納入 PBS 給付，而相關給付規定則與其他治療活動性僵直性脊椎炎的 bDMARDs 藥品相同。

(三) 英國

英國 NICE 目前仍在進行對 golimumab 用於治療類風濕性關節炎及活動性僵直性脊椎炎的醫藥科技評估，截至民國 100 年 3 月 30 日止尚未公布其評議結果。

(四) 其他

1. 英國蘇格蘭 SMC：至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關經濟評估報告。
2. 廠商所進行之台灣經濟效益評估報告

(1) 廠商評估報告內容摘要 [29]

廠商送審資料中提供二份由廠商所執行，分別針對 golimumab 用於治療中度至重度類風濕性關節炎及活動性僵直性脊椎炎的台灣經濟效益評估報告（廠商送審資料附件 9.1），報告中以系統性回顧及間接療效比較統合分析的方法來進行 golimumab 與 etanercept 及 adalimumab 之療效與安全性比較，之後再根據統合分析之結果進行經濟效益評估。經濟評估部份，廠商以 etanercept 使用量顯著較 adalimumab 多，而將 adalimumab 排除在經濟評估之外，僅選取 etanercept 為參考品。廠商所提供的二份經濟評估分析均採成本效果分析方法 (cost-effectiveness analysis)，以臨床反應指標作療效指標（類風濕性關節炎之臨床反應指標為第 24 週之 ACR20，活動性僵直性脊椎炎之臨床反應指標為第 12 週之 ASAS20），並以健保局之觀點估算 golimumab 及 etanercept 分別相對於對照組（安慰劑加 methotrexate）之 ICER 值，即每增加一個達臨床反應標準的個案，相對於對照組所需增加的藥費成本。

在治療類風濕性關節炎方面，廠商的分析結果顯示 golimumab 與 adalimumab 在主要療效，即第 24 週達 ACR20 的比例相似 (golimumab vs. adalimumab 達 ACR20 之相對危險性為 0.94 (95% CI: 0.64, 1.37))，而 golimumab 療效則顯著較 etanercept 佳 (golimumab vs. etanercept 達 ACR20 之相對危險性為 1.75 (95% CI: 1.25, 2.47))。依此間接療效比較之結果進行經濟效益評估，結果顯示 golimumab 合併 MTX 相較於對照組之 ICER 值 (第 24 週每增加一名達 ACR20 的個案) 為 676,477 元，而 etanercept 合併 MTX 相較於對照組之 ICER 值則為 2,411,775 元。詳細結果如下表九。

表九、Golimumab 與 etanercept 用於治療類風濕性關節炎的增加成本效果比 (ICER) (廠商送審資料附件 9.1，表 8)

| Per 100 patients | Number of responder | Δ Responder (A) | Cost | Δ Cost (B) | Δ Cost per responder (B/A) |
|---------------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Placebo +MTX | 27.8 | -- | Cost _{MTX} | -- | -- |
| Golimumab +MTX | 59.6 | 31.7 | 21,465,303 + Cost _{MTX} | 21,465,303 | 676,477 |
| Etanercept +MTX (95% CI)* | 36.3 (32.4, 40.5) | 8.5 (4.6, 12.7) | 20,484,000 + Cost _{MTX} | 20,484,000 | 2,411,775 (1,617,961, 4,430,002) |

Δ : Incremental ; Cost_{MTX}: MTX 之成本；

*以 etanercept 療效統合分析結果之 risk ratio 95% CI 分析。

在治療僵直性脊椎炎方面，廠商的分析結果顯示 golimumab 與 adalimumab 及 etanercept 在主要療效，即第 12 週達 ASAS20 的比例未達統計上的顯著差異 (golimumab vs. adalimumab 達 ASAS20 之相對危險性為 1.08 (95% CI: 0.62, 1.87)；golimumab vs. etanercept 達 ASAS20 之相對危險性為 1.25 (95% CI: 0.77, 2.04))。依此間接療效比較之結果進行經濟效益評估，結果顯示 golimumab 相較於對照組之 ICER 值 (第 12 週每增加一名達 ASAS20 的個案) 為 282,173 元，而 etanercept 相較於對照組之 ICER 值則為 391,317 元。詳細結果如下表十。

表十、Golimumab 與 etanercept 用於治療僵直性脊椎炎的增加成本效果比 (ICER) (廠商送審資料附件 9.2，表 6)

| Per 100 patients | Number of responder | Δ Responder (A) | Cost | Δ Cost (B) | Δ Cost per responder (B/A) |
|------------------|---------------------|------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Placebo | 21.8 | -- | Cost _{com} | -- | -- |
| Golimumab | 59.4 | 37.6 | 10,616,870 | 10,616,870 | 282,173 |

| | | | | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------------|----------------------------------|
| | | | + Cost _{com} | | |
| Etanercept (95% CI)* | 47.9 (39.1, 58.0) | 26.1 (17.3, 36.8) | 10,195,985 +Cost _{com} | 10,195,985 | 391,317 (276,983, 590,194) |

△: Incremental ; Cost_{com}: concomitant medication 之成本；

*以 etanercept 療效統合分析結果之 risk ratio 95% CI 分析。

(2) CDE/HTA 對廠商評估報告之評論

對於廠商所提出的經濟評估報告，CDE/HTA 認為，該份報告之研究架構、分析方法及結果皆有相當完整及條理清楚的呈現，評估觀點的選取及經濟評估所使用的假設大致清楚且合理。

經濟評估所使用的參數資料來源，在療效部份取自國外隨機臨床試驗 (GO-FORWARD 試驗有 12 名受試者及 GO-RAISE 試驗有 11 名受試者來自我國)，成本部份則以我國健保給付價 (比較品) 與廠商申請價 (本品) 進行藥費的估算。CDE/HTA 認為廠商所使用的參數資料來源合理，可接受。

CDE/HTA 認為，廠商所進行的經濟評估期間雖較短，僅有 12 週至 24 週，亦未使用生命年 (life-year) 或生活品質調整生命年 (quality-adjusted life-year, 以下簡稱 QALY) 作為經濟評估之療效指標，但因受限於臨床試驗的追蹤期間較短，相關證據不足，故此分析雖無法提供以生命年或 QALY 為基礎之 ICER，但該分析仍可被接受，惟對分析結果進行詮釋時，應格外注意此為對短期結果所進行之分析。

CDE/HTA 認為，廠商所遞交的這份經濟評估整體來說是執行良好的。但若針對此評估做更深入的討論，對統合分析結果的選取與詮釋、比較品的選擇、使用的經濟評估方法及經濟評估之對照組選取等處仍可商榷，以下分別說明之。

由類風濕性關節炎之統合分析結果中亦提供了異質性的檢定 (廠商送審資料附件 9.1 第 20 頁圖 6. 主要療效測量指標 ACR20 之統合分析結果)，結果顯示各個臨床試驗間存在有顯著的異質性，在此情況下應進行隨機效應模式分析 (random effect model) 以將異質性納入考量。而在考慮隨機效應後 (廠商送審資料附件 9.1 第 34 頁附錄 7.1. 統合分析—隨機效果模式)，golimumab 與 etanercept 或 adalimumab 的療效均無顯著差別 (golimumab vs. adalimumab 達 ACR20 之相對危險性為 0.90 (95% CI: 0.52, 1.56)；golimumab vs. etanercept 達 ACR20 之相對危險性為 1.30 (95% CI: 0.50, 3.38))。基於此結果，建議應在三種藥品療效相近的假設下採用最低成本分析，比較三種藥品治療類風濕性關節炎的成本。

在比較品的選擇上，CDE/HTA 認為，在進行經濟評估時應儘量將所有具同

等治療地位的治療選擇納入分析，而 adalimumab 與 etanercept 這二種 TNF- α 抑制劑皆為治療類風濕性關節炎及活動性僵直性脊椎炎病患在經過一定治療（在類風濕性關節炎為 DMARDs 藥物，在活動性僵直性脊椎炎為 NSAIDs）未達療效或無法耐受後的重要治療選擇，雖然 adalimumab 在民國 98 年的健保藥品使用量低於 etanercept，但因此排除在對治療選擇的經濟評估之外似為不周。因此，CDE/HTA 建議，不論在治療類風濕性關節炎或活動性僵直性脊椎炎的經濟評估分析中，本品的比較品都可包含 etanercept 及 adalimumab。

在使用的經濟評估方法選擇上，CDE/HTA 認為，依據統合分析結果顯示，不論是用於治療類風濕性關節炎及活動性僵直性脊椎炎，golimumab、etanercept 及 adalimumab 三者之療效皆無顯著差異，因此經濟評估建議在三種藥品療效相近的假設下採用最低成本分析。

在類風濕性關節炎及活動性僵直性脊椎炎的二份經濟評估分析報告中廠商所使用的對照組皆為安慰劑（或合併 methotrexate），CDE/HTA 認為安慰劑（或合併 methotrexate）雖有臨床試驗證據，但並非與 golimumab 具同等治療地位的治療選擇，作為 golimumab 在經濟評估上的對照組較為不合適。

六、我國之適用性

（一）核價參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 L04AB06，屬「L04A—immunosuppressants」的「L04AB—tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors」類，而同屬 TNF- α 類且目前納入健保給付的品項有 etanercept (L04AB01)、adalimumab (L04AB04) 等二種藥品，其藥理作用或治療類別均與本品相同，在類風濕性關節炎與僵直性脊椎炎上之治療亦具同地位。根據健保局提供民國 96 年至 99 年 etanercept 及 adalimumab 之健保給付藥費比例（表十一），adalimumab 之市佔率在近幾年成長快速，在民國 99 年時已達 42%，顯示 adalimumab 與 etanercept 二者皆為常用之藥品。因此 CDE/HTA 建議以 etanercept 及 adalimumab 作為本品之核價參考藥品，且由於目前二種藥品均未有針對本次申請適應症與本品直接比較之 head-to-head 臨床試驗，因此，CDE/HTA 認為此二種核價參考品並無優先順序。

表十一、TNF- α 抑制劑類藥品於民國 96 年至 99 年之健保給付藥費比例

| 藥品名 | 96 年 | 97 年 | 98 年 | 99 年 |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| Etanercept | 97.6% | 79.7% | 67.5% | 58.0% |

| | | | | |
|------------|------|-------|-------|-------|
| Adalimumab | 2.4% | 20.3% | 32.5% | 42.0% |
|------------|------|-------|-------|-------|

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並無證據顯示本品用於哪些病人群較符合成本效益。

(三) 疾病負擔

(1) 中度至重度活動性類風濕性關節炎

根據全民健康保險醫療統計年報 [40]，因缺少針對中度至重度活動性類風濕性關節炎之資料，僅就年報中所有 20 歲以上成人因類風濕性關節炎 (ICD9-CM 碼為 714) 就診之數據作報告。民國 98 年因類風濕性關節炎就診的 20 歲以上成人有 106,983 人 (男性 30,314 人，女性 76,669 人)，就診率為 0.61% (男性 0.42%，女性 0.87%)，平均每人門住診次數約為每年 7.3 次 (男性 5.9 次，女性 7.8 次)，當年度健保費用支出將近 21 億 (男性 3.9 億，女性 17.0 億)。在年齡趨勢上，類風濕性關節炎之年齡別就診率主要集中在 40 歲以後，高峰出現在 60 歲以後；在年代趨勢上，近五年之就診率有略為降低的現象，自民國 94 年之 0.67% 降為民國 98 年的 0.61%。

根據健保局提供之 TNF- α 抑制劑類藥品 (etanercept 及 adalimumab) 使用情形估算 [41]，民國 96 年至 98 年分別約有 1,027、1,667 及 2,448 人使用此類藥品 (以持續整年治療作計算)，分別佔當年度因類風濕性關節炎而就診個案之 0.94%、1.53% 及 2.24%，每年成長率約為 50%。由此可知，儘管因類風濕性關節炎而就診的個案人數近年來呈現些微的下降，但因 TNF- α 抑制劑類藥品進入健保市場較晚，目前仍處於成長期，所以使用 TNF- α 抑制劑類藥品的類風濕性關節炎人數仍逐年增加中。須注意的是，民國 98 年下半年開始，etanercept 及 adalimumab 對其他如僵直性脊椎炎、乾癬性周關節炎治療等疾病的治療開始分別被納入健保給付 (etanercept 於 98 年 11 月，adalimumab 於 98 年 8 月)，因此該年度 TNF- α 抑制劑類藥品的使用可能含有少數非用於類風濕性關節炎的治療，但評估其數量應相當有限。

(2) 活動性僵直性脊椎炎

根據全民健康保險醫療統計年報 [40]，民國 98 年因僵直性脊椎炎就診的 20 歲以上成人有 38,919 人 (男性 26,394 人，女性 12,525 人)，就診率為 0.22% (男性 0.30%，女性 0.14%)，平均每人門住診次數約為每年 5.0 次 (男性 5.4 次，女

性 4.1 次)，當年度健保費用支出將近 2.6 億（男性 2.0 億，女性 0.6 億）。在年齡趨勢上，僵直性脊椎炎之好發年齡相當輕，10 歲以後就診率即開始竄升，高峰出現在 20 歲以後；在年代趨勢上，近五年之就診率相當穩定，少有變動。

由於活動性僵直性脊椎炎自民國 98 年下半年才被納入 TNF- α 抑制劑類藥品 (etanercept 及 adalimumab) 的給付範圍內，目前尚無活動性僵直性脊椎炎接受 TNF- α 抑制劑類藥品治療的相關健保統計資料可供參考。

(四) 預算衝擊部份

(1) 中度至重度活動性類風濕性關節炎

依據廠商所提供之財務衝擊分析，golimumab 納入健保後因取代現有的 etanercept 及 adalimumab 治療，預期在第一年至第五年將有 255 至 1,210 名病患（依序為 255、555、849、1,043 及 1,210 人）由現有的 TNF- α 抑制劑類藥品 (etanercept 及 adalimumab) 轉為使用本品，並將帶來 9 百萬元至 4 千七百萬元的預算衝擊。

廠商使用的主要假設及理由包括：

1. 使用 TNF- α 抑制劑之類風濕性關節炎病人數成長率自民國 100 年至 104 年分別為 14.9%、8.8%、4.3%、4%及 4% (民國 99 年為 20.83%)：廠商考量 TNF- α 抑制劑自民國 92 年起納入類風濕性關節炎治療給付後，病人數成長率預估將逐漸趨緩。
2. Etanercept 與 adalimumab 在 golimumab 未納入健保的情況下，第一年至第五年之市佔率比例分別為 54%/46%、48%/52%、42%/58%、42%/58%及 42%/58%。
3. Golimumab 納入健保給付後第一年至第五年於 TNF- α 抑制劑類藥品之市佔率（略）。

CDE/HTA 認為前述三個主要假設及理由應屬合理，且認為廠商對 golimumab 納入健保後，因取代現有的 etanercept 及 adalimumab 治療所帶來的預算衝擊估算亦正確無誤。

此外，由於 golimumab 納入健保給付後亦可能作為現有 TNF- α 抑制劑類藥品治療失敗後之第二線選擇，在此情形下，golimumab 將帶來額外的預算衝擊，而此預算衝擊並未包含在前述對 golimumab 取代現有 TNF- α 抑制劑類藥品治療的估算中。然而，此額外的預算衝擊將受 golimumab 作為第二線選擇的情形多寡，並同時可能影響其他較後線的免疫治療如 rituximab 的使用，因此不確定性較高，難以估算此部份可能帶來的預算衝擊。

(2) 活動性僵直性脊椎炎

依據廠商所提供之財務衝擊分析，golimumab 納入健保後因取代現有的 etanercept 及 adalimumab 治療，預期在第一年至第五年將有 180 至 389 名病患（依序為 180、265、351、570 及 389 人）由現有的 TNF- α 抑制劑類藥品（etanercept 及 adalimumab）轉為使用本品，並將帶來 7.6 百萬元至 1 千 6 百萬元的預算衝擊。

廠商使用的主要假設及理由包括：

1. 使用 TNF- α 抑制劑之僵直性脊椎炎病人數成長率自民國 100 年至 104 年分別為 12.6%、10.3%、5.9%、5.6%及 5.3%：廠商考量 TNF- α 抑制劑自民國 92 年起納入類風濕性關節炎治療給付後，已在市場成熟發展，故僵直性脊椎炎自民國 98 年下半年給付後，既有病人多在民國 99 年開始給付使用，因此預估在民國 100 年之後新病人成長有限，預估的病人數成長率較低。
2. Etanercept 與 adalimumab 在 golimumab 未納入健保的情況下，第一年至第五年之市佔率比例均為 30%/70%。
3. Golimumab 納入健保給付後第一年至第五年於 TNF- α 抑制劑類藥品之市佔率（略）。

CDE/HTA 認為前述第二及第三個主要假設應屬合理，但第一個主要假設則值得討論，因為可能低估了病人數的成長率。由於民國 100 年僅為 TNF- α 抑制劑納入僵直性脊椎炎治療的第二年，應仍處於市場快速成長期，即使 TNF- α 抑制劑在治療類風濕關節炎的市場已臻成熟，或許可加速此成長期的出現，但與 TNF- α 抑制劑過去在治療類風濕關節炎的病人數成長率（在民國 96 年至 98 年每年仍有 50%）相比，此一假設應屬低估。因此，CDE/HTA 進行以下的敏感度分析，將使用 TNF- α 抑制劑之僵直性脊椎炎病人數成長率調高為 30%、50%、30%、20%及 10%，並重新估算預算衝擊。根據此敏感度分析，可能會有 8.7 百萬元至 3 千 8 百萬元的預算衝擊。

依據 CDE/HTA 修正參數值所進行之敏感度分析，結果顯示將 golimumab 納入健保後因取代現有的 etanercept 及 adalimumab 治療，預期將 golimumab 納入健保於治療類風濕性關節炎及僵直性脊椎炎後，在第一年至第五年合計將帶來 1 千 8 百萬元至 8 千 4 百萬元的預算衝擊。

七、經濟評估結論

- (1) 目前加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 已完成對本品的評估，英國 NICE 則仍在進行評估中。
- (2) 加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 皆是在本品與其他 TNF- α 抑制劑的療效相當，

進行最低成本分析的基礎下，建議將本品收載，但對於應每個月一次或是每四週一次則持有不同的看法。

- (3) 加拿大 CADTH 認為對曾使用其他 TNF- α 抑制劑失敗病患使用本品進行治療的成本效益分析存在較高的不確定性。
- (4) 依據 CDE/HTA 所進行的敏感度分析，結果顯示將 golimumab 納入健保後在治療類風濕性關節炎部份，將因取代現有的 TNF- α 抑制劑治療帶來九百萬元至四千七百萬元的預算衝擊；在治療僵直性脊椎炎部份，將因取代現有的 TNF- α 抑制劑治療帶來九百萬元至三千八百萬元的預算衝擊；合計在第一年至第五年合計將帶來一千八百萬元至八千四百萬元的預算衝擊。但此估計並未包含 golimumab 用來治療現有 TNF- α 抑制劑類藥品治療失敗後的類風濕性關節炎病人之預算衝擊。

參考資料

1. 健保用藥品項查詢網頁 [cited 2011 Mar 30]. Available from http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1_list.asp.
2. 行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁 . [cited 2011 Mar 25]. Available from <http://203.65.100.151/DO8180A.asp>.
3. WHO 藥品 ATC code 查詢 [cited 2011 Mar 25]. Available from http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BX.
4. MICROMEDEX 1.0 (Healthcare Series): Golimumab. Available from: http://library2.mc.ntu.edu.tw/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/864F81/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DB7B7E/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/929360/ContentSetId/100/SearchTerm/Golimumab/SearchOption/BeginWith (Accessed Mar 20, 2011)
5. Common Drug Review CEDAC (Canada) Final Recommendation: Golimumab, Simponi®. Available from <http://www.cadth.ca/index.php/en/cdr/search/?&status=all&keywords=golimumab> (Accessed Mar 20, 2011)
6. PBAC (Australia) Public Summary Document: Golimumab (Simponi®). March 2010. Available from: http://agencysearch.australia.gov.au/search/search.cgi?collection=agencies&client=445556fb&cool0=41&cool1=15&cool2=5&cool3=0&stem=2&scope_disable=off&num_ranks=20&profile=health&query=golimumab&Submit=go

- [mumab&Submit=go>](#) (Accessed Mar 20, 2011)
7. TK. K: Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*.2004; 22 (2 Suppl 1):1-12.
 8. Liang KP ME, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, Borgeson DD, Therneau TM, Rodeheffer RJ, Gabriel SE.: Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.2010; 69(9):1665-70.
 9. Chen YJ CY, Wang CB, Wu CY.: The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (2):352-8.
 10. Helmick CG, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup.: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (1):15-25.
 11. Zeng QY CR, Darmawan J, Xiao ZY, Chen SB, Wigley R, Le Chen S, Zhang NZ.: Rheumatic diseases in China. *Arthritis Res Ther*.2008; 10(1):R17. .
 12. Chou CT PL, Chang DM, Lee CF, Schumacher HR, Liang MH.: Prevalence of rheumatic diseases in Taiwan: a population study of urban, suburban, rural differences. *J Rheumatol*.1994; 21(2):302-306.
 13. 陳宏曙 呂, 許清祥: 類風濕性關節炎療法進展之介紹. *臺灣醫界*. 2009; 52(8):394-8.
 14. Gabriel SE CC, O'Fallon WM.: Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26(11): 2475-9.
 15. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults*. London: Royal College of Physicians (UK); 2009 Feb. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
 16. Arnett FC ES, Bloch DA et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*.1988; 31(3):315-24.
 17. American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement Criteria. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum*.2007; 57(2):193-202.
 18. Prevoo ML vtHM, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL.: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(1):44-8. .
 19. Aletaha D NT, Silman AJ, Funovits J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis

- classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9):2569-81. .
20. Singh JA NS, Singh G.: Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.*2010; 37(6):1096-104.
 21. Devine EB A-CR, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy.* 2011; 31 (1): 39-51.
 22. Guidelines. ACoRSoRA: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(2):328-46.
 23. Chun-Hsiung Chen H-TL, Toong-Hua Liang, and Chung-Tei Chou: Ankylosing Spondylitis-Early Diagnosis, Early Treatment. *J Intern Med Taiwan.* 2008; 19:481-90.
 24. Braun J SJ: Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007; 369(9570):1379-90.
 25. Wei JC WR, Huang JH, Yu CT, Chou CT, Jan MS, Tsay GJ, Chou MC, Lee HS.: Evaluation of internal consistency and re-test reliability of Bath ankylosing spondylitis indices in a large cohort of adult and juvenile spondylitis patients in Taiwan. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(10):1685-91. .
 26. Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P: BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(7):939-47.
 27. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, Dougados M, Geher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK et al: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4):442-52.
 28. Braun J DJ, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group.: First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(3):316-20.
 29. SimponiTM (golimumab) solution for injection. 廠商送審資料.[cited 2011 March 20]
 30. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA et al: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter,

- randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(8):2272-83.
31. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S et al: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009; 374(9685):210-21.
 32. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M et al: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6):789-96.
 33. Keystone E GM, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Xu S, Rahman MU: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2010; 69(6):1129-35.
 34. Inman RDD, John C.Heijde, Désirée Van Der. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11):3402-12.
 35. Deodhar A BJ, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D: Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis care & research.* 2010; 62(9):1266-71.
 36. Singh JA NS, Singh G: Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 20(1):CD008341. Review.
 37. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E: Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011; 70(2):266-71.
 38. Singh JA WG, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R.: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 16;2:CD008794.

39. PBAC Review of bDMARDs for the treatment of severe active rheumatoid arthritis. December 2009. Available from:
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-bdmards-dec09> (Accessed Mar 20, 2011)
40. 行政院衛生署全民健康保險醫療統計年報。[cited 2011 Mar 25]. Available from
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1
41. 行政院衛生署中央健康保險局全球資訊網藥品使用量分析全民健康保險醫療統計年報。[cited 2011 Mar 25]. Available from
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.asp?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2922&WD_ID

附錄

附錄一 全民健康保險藥品給付規定 [1]

第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents

8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators

8.2.4.2. Etanercept (如 Enbrel); adalimumab (如 Humira) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1)：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. 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)
5. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。

(1) 符合美國風濕病學院 1987 年類風濕關節炎分類標準的診斷條件。

(2) 連續活動性的類風濕關節炎

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

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

註 1：28 處關節部位記分如 (附表十三) 所示，其疾病活動度積分計算方式如下：

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

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

(3) 標準疾病修飾抗風濕病藥物 (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：

- i. DMARD 藥物治療時間，必須至少 6 個月以上，而其中至少二個月必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。
- ii. 若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達 (附表十四) 所示治療劑量 (therapeutic doses) 連續 2 個月以上。

II 療效的定義：(93/8/1、98/3/1)

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

(4) 需排除使用的情形 (93/9/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 (以下未列者參照仿單所載)：

I. 懷孕或正在授乳的婦女

II. 活動性感染症之病患

III. 具高度感染機會的病患，包括：

- i. 慢性腿部潰瘍之病患
- ii. 先前曾患有結核病

(先前曾患有 TB 的患者，如果已經接受過完整療程的抗結核藥物治療，仍可接受治療，但應進行詳細的評估，以免結核病再度復發；而在開始治療之前，亦應考慮患者的危險/效益比)

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)

◎附表十三：28 處關節疾病活動度 (Disease Activity Score, DAS 28)評

估表

◎附表十四：疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARDs) 之標準劑量暨治療劑量之定義

◎ 附表十五：全民健康保險使用 etanercept；adalimumab 申請表

8.2.4.3. Adalimumab (如 Humira)；etanercept (如 Enbrel) (98/8/1、

98/11/1)：用於**僵直性脊椎炎治療部分**

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。
2. 需經事前審查核准後使用。
3. 需符合下列所有條件：
 - (1) 年齡 18 歲以上
 - (2) HLA B27 陽性
 - (3) X 光(plain X Ray)檢查需有薦腸關節炎：雙側性二級以上，或單側性三級以上、附有報告影印或 X 光影像光碟。
 - (4) 臨床症狀及身體檢查，下列三條件至少需符合二項
 - i. 下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。
 - ii. 腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者。
 - iii. 胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者。
 - (5) 所有的病患都必須曾經使用過至少 2 種 (NSAIDs) 進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十一之二為根據記錄 NSAID 之毒性送審。
 - (6) 周邊關節炎患者必須曾經同時使用 NSAIDs 和 sulfasalazine 進行充分的治療，sulfasalazine 需以 2 g/day 之標準治療 4 個月或以上，除非有相關毒性發生而停藥，並有適當病歷記載者。
 - (7) 必須附有(1) 風濕或免疫專科且具有健保局核定復健處方權之醫師所開立之運動衛教證明書和(2)病患自身在家運動狀況聲明書。
 - (8) 活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查 BASDAI \geq 6、ESR $>$ 28 mm/1 hr 暨 CRP $>$ 1 mg/dl，且二次檢查之間隔需經過至少 4 周以上之充分治療)
 - (9) 病患需填具藥物使用同意書以示瞭解本藥物之適應症、禁忌及副作用。
4. 療效評估與繼續使用：
 - (1) 治療 12 週後評估 BASDAI：與使用前比較,出現 50%以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。

(2) 繼續使用者，需每 12 週評估一次。

5. 需排除使用的情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括(以下未列者參照仿單所載)：

- (1) 懷孕或正在授乳的婦女
- (2) 活動性感染症之病患
- (3) 具高度感染機會的病患，包括：
 - i.慢性腿部潰瘍之病患
 - ii.先前曾患有結核病
(先前曾患有 TB 的患者，如果已經接受過完整療程的抗結核藥物治療，仍可接受治療，但應進行詳細的評估，以免結核病再度復發；而在開始治療之前，亦應考慮患者的危險/效益比)
 - iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者
 - iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用
 - v.頑固性或復發性的胸腔感染症
 - vi.具有留置導尿管者
- (4) 惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）
- (5) 多發性硬化症(multiple sclerosis)

6. 需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

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

附表十三 全民健康保險類風濕關節炎病患 28 處關節疾病活動度〈Disease Activity Score, DAS 28〉評估表

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

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

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

整體健康狀態評估：即在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態

附表十四 全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARDs)
之標準目標劑量暨治療劑量表

| 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 |
| Azathioprine | 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 |

圖一：整體健康狀態 (General Health Status)



附表十五 全民健康保險使用 Etanercept ; Adalimumab 申請表

〈 第
一
頁
〉

| | | | | | |
|------|--|------|--|------|---------|
| 醫院代號 | | 醫院名稱 | | 申請日期 | |
| 病人姓名 | | 性別 | | 出生日期 | |
| 身分證號 | | 病歷號碼 | | 使用期間 | 自 年 月 日 |
| 藥品代碼 | | 用法用量 | | | 至 年 月 日 |

| | | | | | | | |
|--|----|----|----|---------------------|----|----|----|
| <input type="checkbox"/> 符合美國風濕病學院 1987 年類風濕關節炎分類標準中之診斷條件 | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> 符合連續活動性關節炎之條件（間隔至少一個月的二次 DAS28 積分皆大於 5.1） | | | | | | | |
| 28處關節疾病活動度評估〈Disease Activity Score, DAS 28〉 | | | | | | | |
| 評估時間____年____月____日 | | | | 評估時間____年____月____日 | | | |
| DAS28 積分：_____ | | | | DAS28 積分：_____ | | | |
| 右 | | 左 | | 右 | | 左 | |
| 觸痛 | 腫脹 | 觸痛 | 腫脹 | 觸痛 | 腫脹 | 觸痛 | 腫脹 |
| 肩關節 | | | | | | | |
| 手肘關節 | | | | | | | |
| 手腕關節 | | | | | | | |
| MCP 關節 I | | | | | | | |
| MCP 關節 II | | | | | | | |
| MCP 關節 III | | | | | | | |
| MCP 關節 IV | | | | | | | |
| MCP 關節 V | | | | | | | |
| 姆指指間關節 | | | | | | | |
| PIP 關節 II | | | | | | | |
| PIP 關節 III | | | | | | | |
| PIP 關節 IV | | | | | | | |
| PIP 關節 V | | | | | | | |
| 膝關節 | | | | | | | |
| 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 | | |
| 整體健康狀態評估 | | |

整體健康狀態評估(general health assessment)： 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態。

附表十五 全民健康保險使用 Etanercept；Adalimumab 申請表〈第二頁〉

| <input type="checkbox"/> 符合標準 DMARDs 療法失敗(定義請參照 etanercept；adalimumab 使用規範，續用申請時免填) | | |
|---|--|---------------------------------|
| DMARDs 名稱 | 劑量 | 使用期間 |
| Methotrexate | _____ mg/week | ____年____月____日至____年____月____日 |
| Hydroxychloroquine | _____mg/day | ____年____月____日至____年____月____日 |
| Sulphasalazine | _____ g/day | ____年____月____日至____年____月____日 |
| IM Gold | _____ mg/week | ____年____月____日至____年____月____日 |
| D-penicillamine | _____mg/day | ____年____月____日至____年____月____日 |
| Azathioprine | _____mg/day | ____年____月____日至____年____月____日 |
| Leflunomide | _____mg/day | ____年____月____日至____年____月____日 |
| Cyclosporine | _____mg/day | ____年____月____日至____年____月____日 |
| 經過六個月充分治療後，病患之 DAS 28 積分：_____ | | |
| 若 DMARDs 藥物治療未達標準目標劑量(standard target dose)，請說明藥物引起之副作用： _____ _____ | | |
| <input type="checkbox"/> 符合「需排除或停止 etanercept；adalimumab 使用之情形」 | | |
| | 是否有 etanercept；adalimumab 仿單記載之禁忌情形。 | |
| | 婦女是否正在懷孕或授乳。 | |
| | 病患是否罹患活動性感染之疾病。 | |
| | 病患是否具有高度感染機會之情形，其中包括 1. 慢性腿部潰瘍，2. 曾罹患結核病〈已經接受過完整療程的抗結核藥物患者，應進行詳細的評估，以免結核病再度復發；在開始治療之前，亦應考慮患者的危險/效益比〉，3. 過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者，4. 人工關節受到感染〈該人工關節未除去前，不可使用 etanercept；adalimumab〉，5. 頑固性或復發性的胸腔感染疾病，6. 具有留置導尿管之情形。 | |
| | 病患是否罹患惡性腫瘤或癌前狀態之腫瘤 | |
| | 病患是否罹患多發性硬化症(multiple sclerosis) | |

| | |
|--|---|
| | 使用 etanercept；adalimumab 療效：經過 6 個月治療後 DAS28 總積分下降程度大於等於(≥)1.2，或總積分仍小於 3.2 者。 |
| | 使用 etanercept；adalimumab 發生懷孕或不良事件(包括：惡性腫瘤、該藥物引起的嚴重毒性、嚴重的感染性疾病) |

申請醫師（簽名蓋章）：_____

醫事機構章戳：

內科專科醫師證書：內專字第_____號

風濕病專科醫師證書：中僂字第_____號