

# 全民健康保險藥事小組會議參考資料

## 安挺樂(Actemra Solution for Infusion)

### 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	安挺樂 Actemra Solution for Infusion	成分	Tocilizumab
廠商名稱	台灣中外製藥股份有限公司		
	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	(1) 80 毫克 / 4 毫升 / 瓶 (2) 200 毫克 / 10 毫升 / 瓶 (3) 400 毫克 / 20 毫升 / 瓶		
廠商申請適應症	Actemra 合併 Methotrexate (MTX) 可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之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		
衛生署許可適應症	同上		
廠商建議療程	每日劑量：(1) 一般劑量：4-8 毫克/公斤 (2) 最大劑量：800 毫克/注射		
廠商提出給付限制	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 建議 Tocilizumab (Actemra) 給付規定 1. 給付條件： (一) 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept 或 adalimumab 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。 1. Etanercept 或 adalimumab 的未達療效定義：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度小於等於 ( $\leq$ ) 1.2，或 DAS28 總積分大於 ( $>$ ) 3.2 者；或經健保審核委員評定未達療效不予續用 etanercept 或 adalimumab 者。 2. 無法耐受的定義：無法忍受 etanercept 或 adalimumab 治療的副作用。		

	<p>(二) 需與 methotrexate 併用 (但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其他嚴重副作用者除外)。</p> <p>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。</p> <p>3. 需經事前審查核准後使用。</p> <p>4. 需排除或停止使用 tocilizumab 治療之情形如下：</p> <p>(1) 對 tocilizumab 過敏</p> <p>(2) 重度活動性感染症</p> <p>(3) 懷孕或授乳婦女</p> <p>(4) 使用 8mg/kg 劑量未達療效</p> <p>(5) 藥物引起嚴重毒性</p>
廠商送審需求與主張	無
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：建議以 Mabthera® (rituximab) 為本品之核價參考品。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：請詳見表二。
- 相對療效：
  - 本品與 rituximab 並無直接比較的臨床試驗結果可供參考。
  - 有一份分析結果顯示，同時使用 methotrexate + tocilizumab 的受試者，與使用 methotrexate + 安慰劑者比較，有 4 倍較可能達到 ACR50 的評估標準 (absolute %, 38.8% vs. 9.6%)、11 倍較可能達到 DAS 緩解 (Disease Activity Score remission) (absolute %, 30.5% vs. 2.7%)。
  - 有一份分析結果顯示，對於未使用過 methotrexate 的受試者、methotrexate 治療無效的受試者以及 TNF- $\alpha$  治療失敗者，abatacept, golimumab 與 tocilizumab 都表現出治療效果。
  - 有一份分析結果顯示，anti-cytokine 類藥物 (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, anakinra, tocilizumab)，在 ACR20, ACR50, ACR70 等療效指標上都表現出顯著的臨床療效 (與傳統治療相比)。

#### 4. 安全性：

- 整體而言，除了在 ALT 值升高、高脂血症、高膽固醇血症、嗜中性白血球減少等方面有較明顯的異常表現之外，其他不良事件的情況至今沒有較特殊需要注意者。

#### 5. 成本效益：

- 廠商遞送的本土成本效益分析，結果顯示在社會觀點下，tocilizumab/methotrexate 相對於 rituximab/ methotrexate 用於 TNF-IR 病患將可能增加 0.14 生命年，可是總支出增加約 30 萬元，即每增加一個生命年需多付出 2,135,709 元；若以 QALY 來看，則可增加 0.482 個 QALYs，其遞增成本效果比為 611,810 元。廠商同時進行二個單因子的敏感度分析，測試停藥可能性與 HAQ 分數改善程度對分析結果的影響。
- 本報告認為此分析之架構大致良好，但有些假設與呈現值得進一步討論。

#### 6. 健保藥費財務衝擊：

- 廠商提供的預算衝擊可能因在一些參數上假設過於樂觀而造成低估。且該預算衝擊並未將 tocilizumab 與其他生物製劑併用而帶來額外的預算衝擊納入考量，但此部份可能額外帶來的預算衝擊多寡不確定性高，難以估算。

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

	本案申請藥品	核價參考品 1
商品名	安挺樂 Actemra <sup>®</sup>	莫須瘤 Mabthera solution for IV infusion
主成份/含量	Tocilizumab 20mg/ml	Rituximab 10mg/ml
劑型/包裝	靜脈輸液用溶液劑/小瓶 80mg(4ml), 200mg(10ml), 400mg(20ml)	注射劑 100mg(10ml), 500mg(50ml)
ATC 碼	L04AC07	L01XC02
衛生署許可適應症	Actemra <sup>®</sup> 合併 methotrexate (MTX) 可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之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 <sup>®</sup> 單獨治療。	用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤。併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤。用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。與 methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人患者。莫須瘤 (MabThera)適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者的第一線用藥。莫須瘤 (MabThera)適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。
使用族群	同下	同下
健保給付條件	1. 給付條件： (1) 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因	1. 給付條件： (1) 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因

<p>子 (如 etanercept 或 adalimumab 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。</p> <p>I. Etanercept 或 adalimumab 的未達療效定義: 經治療後評估 DAS28 總積分下降程度小於等於(<math>\leq</math>)1.2, 或 DAS28 總積分大於(<math>&gt;</math>)3.2 者; 或經健保審核委員評定未達療效不予續用 etanercept 或 adalimumab 者。</p> <p>II. 無法耐受的定義: 無法忍受 etanercept 或 adalimumab 治療的副作用。</p> <p>(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)。</p> <p>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。</p> <p>3. 需經事前審查核准後使用:</p> <p>(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。</p> <p>(2) 療效評估與繼續使用:</p> <p>I. 初次使用 tocilizumab, 劑量應從 4mg/kg 開始, 治療第 12 週, 評估 DAS28 總積分, 未達療效者(指 DAS28 總積分下降程度小於等於(<math>\leq</math>)1.2, 或總積分大於 3.2 者), 應自第 16 週起調高計量至 8mg/kg, 繼續治療 12 週後, 再評估 DAS28 總積分, 必須下降程度<math>\geq</math> 1.2, 或 DAS28 總積分 <math>&lt;</math> 3.2 者, 方可續用。</p> <p>II. 繼續使用者, 需每 12 週評估一次, 再次提出申請續用; 申請第 2 次以上重複療程者, 必須填寫前兩次療效。並宜紀錄患者發生之重大</p>	<p>子 (如 etanercept 或 adalimumab 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。</p> <p>I. Etanercept 或 adalimumab 的療效: 經治療後評估 DAS28 總積分下降程度大於等於(<math>\geq</math>)1.2, 或 DAS28 總積分小於 3.2 者。</p> <p>II. 無法耐受的定義: 無法忍受 etanercept 或 adalimumab 治療的副作用。</p> <p>(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)。</p> <p>(3) 給予重複療程之時機:</p> <p>I. 與前次治療相隔 24 週或以上, 且</p> <p>II. 符合下列給藥時機規定: DAS28 總積分 <math>\geq</math> 3.2, 或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較, DAS28 總積分上升 <math>\geq</math> 0.6。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>3. 需經事前審查核准後使用:</p> <p>(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)。</p> <p>(2) 申請給予重複療程: 符合下列條件者, 得再提出申請。</p> <p>I. 接受 rituximab 初次治療後第 21 週評估 DAS28 總積分, 必須下降</p>
--	---

	<p>感染等副作用。</p> <p>(3)每次申請時應檢附治療前後之相關照片。</p> <p>4. 需排除或停止使用 tocilizumab 治療之情形如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 對 tocilizumab 過敏</li> <li>- 重度活動性感染症</li> <li>- 懷孕或授乳婦女</li> <li>- 使用 8mg/kg 劑量未達療效</li> <li>- 藥物引起嚴重毒性</li> </ul>	<p>程度 <math>\geq 1.2</math>，或 DAS28 總積分 <math>&lt; 3.2</math> 者，方可給予重複療程。</p> <p>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。</p> <p>(3)每次申請時應檢附治療前後之相關照片。(99/2/1)</p> <p>4. 需排除或停止使用 rituximab 治療之情形如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 對 rituximab 過敏</li> <li>- 重度活動性感染症</li> <li>- 心衰竭病患 (New York Heart Association class IV)</li> <li>- 懷孕或授乳婦女</li> <li>- 未達療效</li> <li>- 藥物引起嚴重毒性</li> </ul>
健保給付價	<p>廠商申請價：</p> <p>80mg (4ml): (請參見申請書)</p> <p>200mg (10ml): (請參見申請書) 元/瓶</p> <p>400mg (20ml): (請參見申請書) 元/瓶</p>	<p>健保支付價格：</p> <p>100mg: 8,536 元/劑</p> <p>500mg: 38,887 元/劑</p>
仿單建議劑量與用法	<p>初次使用 tocilizumab，劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 總積分，未達療效者 (指 DAS28 總積分下降程度小於等於 <math>\leq 1.2</math>，或總積分大於 3.2 者)，應自第 16 週起調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 <math>\geq 1.2</math>，或 DAS28 總積分 <math>&lt; 3.2</math> 者，方可續用。</p>	<p>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。</p>
療程	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用。

每療程 花費	以平均體重 59 kg†估算，依不同劑量之藥費成本為 4mg/kg: 258,115 元/年 8mg/kg: 516,229 元/年 但若同藥瓶之藥劑未能與其他病人共同，則藥費成本增加至 4mg/kg: 307,619 元/年 8mg/kg: 527,345 元/年	以每六個月進行一次療程作估算，依不同劑量之藥費成本為 500 mg: 155,548 元/年 1000 mg: 311,096 元/年
-----------	--	---

†CDE/HTA 根據我國營養健康狀況調查之兩性成人體重 [1] 及二篇我國使用生物製劑治療類風濕性關節炎之研究中的病人性別比例 [2, 3] 所估計之病人體重。

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	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab 可用於罹患中、重度的活動性類風濕性關節炎的成人，且曾使用疾病修飾抗風濕病藥物（disease-modifying antirheumatic drugs，以下簡稱 DMARDs）及腫瘤壞死因子拮抗劑（tumour necrosis factor alpha inhibitors，以下簡稱 TNF-<math>\alpha</math> 抑制劑）治療反應不佳者。</li> <li>2. Tocilizumab 合併 methotrexate 處方，使用 16 週後評估治療結果，達療效指標者方可繼續使用。若病患對 methotrexate 無法耐受或不適合繼續投予 methotrexate，可給予 tocilizumab 單獨治療。</li> </ol>
澳洲 PBAC	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tocilizumab（劑量 8mg/kg）單獨處方或與 methotrexate 合併處方可用於重度的活動性類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之 TNF-<math>\alpha</math> 抑制劑治療反應不佳之病人。</li> <li>2. Tocilizumab（劑量 8mg/kg）單獨處方或與 methotrexate 合併處方可用於重度的活動性類風濕性關節炎病人，作為第一線生物製劑。</li> </ol>
英國 NICE	<p>Tocilizumab 與 methotrexate 合併處方可用於中、重度的活動性類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之 TNF-<math>\alpha</math> 抑制劑治療反應不佳之病人，同時符合以下任一條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 對 rituximab 治療反應不佳者；或</li> <li>● 須排除或對 rituximab 治療有不良反應者。</li> </ul>

## 【安挺樂】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 8 月 22 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

所謂的「風濕病」是一個廣義的名稱，涵蓋了許多侵犯骨骼、肌肉、關節、韌帶等結締組織的各種病症，其原因可為發炎性、退化性、新陳代謝異常或是免疫異常。「關節炎」則指侷限於關節本身內部關節腔滑膜、軟硬骨或是韌帶病變所引起的關節發炎狀態，並表現出關節之紅、腫、熱、痛等症狀。關節炎可能單獨發生，也可能是其他疾病的症狀之一。[4]

「類風濕性關節炎」是發炎性關節炎中最常見者。它是一種自體免疫反應所引起的全身性發炎疾病，即體內產生許多不必要的發炎性物質及自體抗體〈如類風濕因子〉，不但去破壞身體正常的關節結構，同時也會與血液中免疫球蛋白 G 結合形成免疫複合體沉積在血管壁，引起血管病變。主要的病理變化是關節腔內滑膜發炎及增生形成翳狀組織而破壞骨骼與軟骨導致關節變形。[4] 主要的臨床表現是對稱性的多發性關節炎、關節外症狀〈如類風溼性結節、肺纖維化、漿膜炎和血管炎等〉、血中類風濕因子呈陽性等。[5] 病況輕微時，病人僅感到局部關節僵硬疼痛，病況嚴重時，則



會引起病人全身的關節腫痛、損壞，甚至造成殘障。病人的病程則因人而異，不外乎「活動期」與「緩解期」交替出現。「活動期」時會有倦怠、食慾不振、貧血，且常見「晨僵現象」，當睡眠或休息許久之後要起床或久坐要起身活動時，週邊關節會感到腫脹而僵硬、無法施力。「緩解期」則常在不知不覺中慢慢出現，事先沒有任何徵兆，上述所有的症狀都減輕。這種情況因人而異，可能持續數星期、數月、數年、甚至終身不犯，但絕大多數的患者在經過短暫的「緩解期」之後，因某些刺激〈如發燒、感染、情緒變化〉而再進入「活動期」，關節就在此交替侵犯之下逐漸變形、僵直而失去活動能力。類風濕性關節炎病人平均壽命比一般人短五至十年，有一半病人的關節病變會在十年內變成殘廢，約有 33% 的病人因關節炎而在五年內失去工作能力。[4]

類風濕性關節炎應該在早期就積極治療。治療包括內科、復健科及外科治療；目標是早期抑制關節及全身性發炎反應，維持關節和肌肉的功能，避免變形，修復受損的關節，避免疼痛並增進功能。[5~6] 其中內科藥物治療包括：[5, 7~8]

- (1) 非類固醇消炎藥 (NSAIDs): 可以改善症狀、減少發炎，作為輔助治療。
- (2) 類固醇：可用於等待免疫抑制劑及免疫調節劑發揮作用前的症狀治療、對非類固醇消炎藥及免疫抑制劑及免疫調節劑無效的關節炎和嚴重的全身性及關節外症狀。
- (3) 免疫調節劑或稱疾病修飾抗風濕病藥物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs): 根據發表於 2011 年 2 月的 EULAR (European League Against Rheumatism) 建議[7]，在治療類風濕性關節炎病人的流程方面，認為醫師在確診之際，應立即開始給予病人使用 DMARDs 類藥物，而治療的首要目標是使病人的病況緩解或達到低疾病活動 (low disease activity)。在藥物選擇方面，針對處於活動期的病人，MTX (methotrexate) 可做為起始治療用藥的選擇之一。當病人因各種原因無法使用 MTX 時，可選擇 leflunomide、sulfasalazine 或 injectable gold 做為病人第一線用藥的其他選擇。(EULAR 所建議之治療流程[7] 詳細內容，請參見該文獻的 Figure 1)
- (4) 其他：如 tumor necrosis factor inhibitors (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab)、T-cell costimulatory blocking agent (abatacept)、B-cell depleting agents (rituximab)、Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra)、immunomodulatory and cytotoxic agents (azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine) [8]

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

在衛生署「藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業」頁面下[9]，於查詢條件「適應症」部份輸入「類風濕性關節炎」，共得到未註銷許可證 204 筆。經限縮查詢條件至「中度至重度類風濕性關節炎」後，則共得到未註銷許可證 3 筆，為兩個品項 adalimumab (Humira)以及本案申請藥品。

如果於查詢條件「適應症」部份輸入「類風濕性關節炎」，同時在「劑型」部份點選「注射劑」，則共可以得到未註銷許可證 22 筆。此 22 筆資料之中，共包括 piroxicam、triamcinolone acetonide、meloxicam、rituximab、golimumab、adalimumab、etanercept 以及 tocilizumab 等 8 種主要成份。其中，有 4 種成份之適應症與本案申請藥品相近：(本案申請藥品之內容以深灰色文字表示)

成份名	我國核准之適應症內容	健保給付[10]
Adalimumab	類風濕性關節炎：HUMIRA <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。	16005 元(800mcL)
Etanercept	適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物(即 DMARDs，例如 methotrexate) 無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。也適用於先前未使用 methotrexate 治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。	4275 元(25mg)
Golimumab	類風濕性關節炎：欣普尼 SIMPONI <sup>®</sup> 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。	8 月 4 日第 9-6 次藥事小組提會討論
Rituximab	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。	8536 元(10mL)/ 38887 元(50mL)
Tocilizumab	Actemra <sup>®</sup> 合併 methotrexate (MTX) 可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之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 <sup>®</sup> 單獨治療。	本案申請藥品

### 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 11 月 17 日
澳洲 PBAC	2010 年 3 月
英國 NICE	2010 年 8 月
其他	(1) Embase 文獻搜尋

CDE 註：由於本案藥商於送審資料當中已精簡呈現三國之醫藥科技評估報告內容，故於此處，僅就藥商未提列之其他重要參考要點，條列於下方表格之中。

### (一) 加拿大 [11]

1.	給付建議	CEDAC 委員會 <b>建議收載 tocilizumab</b> ，作為已經接受 DMARDs 與 TNF- $\alpha$ inhibitor 治療無效之 <u>中度至重度</u> 活動性類風濕性關節炎病患用藥。起始劑量為每 4 週 4mg/kg，並與 methotrexate 或其他 DMARDs 合併使用。單獨使用 tocilizumab 僅限於無法耐受或無法接受 methotrexate 治療之患者。在給予 tocilizumab 藥物治療之後，應在治療後第 16 週對病人進行療效評估，持續治療僅給予對藥物有臨床反應者 (a clinical response)。
2.	建議理由	委員會所給予的給付建議內容，僅針對已經接受過 DMARDs 與 TNF- $\alpha$ inhibitor 治療無效之中度至重度類風濕性關節炎病患給予給付，此一部份與 Health Canada 核准 tocilizumab 適應症時，未開放給「僅對 DMARDs 反應不佳之病人」的決定一致。一份隨機雙盲試驗的結果顯示，針對一群已經接受 DMARDs 與 TNF- $\alpha$ inhibitor 治療無效之中度至重度類風濕性關節炎病人，他們於用藥後呈現適度的療效反應 (a modest response)(根據美國風濕病學會《American College of Rheumatology, ACR》所制定的藥物療效評估標準《response criteria》以及 Health Assessment Questionnaire Disability Index《HAQ-DI》做出的評量結果)。上述試驗所得到的適度療效反應，是在試驗第 16 週時所得到的結果。在第 16 週之後，受試者的試驗結果無法被可靠地評估 (response cannot be reliably assessed) 因為，在試驗設計上，它准許對試驗藥物未達理想療效的受試者，接受試驗藥品之外的其他輔助藥物治療 (early escape therapy)。
3.	注意事項	(1) 沒有明確的證據顯示，tocilizumab 可以改善病人受損關節的影像學惡化情況(modifies radiographic progression)。僅有一個臨床試驗驗證了 tocilizumab 在這方面的訴求(針對

	<p>DMARDs 治療無效的病人)。但是，委員會對於這個研究結果的有效性存疑，因為，在 52 週的試驗結果當中，有大量的漏失數據以及估算數據呈現。</p> <p>(2) 因為試驗期間不長，所以被認定為有效的試驗證據是有限的。除此之外，沒有任何試驗是比較 tocilizumab 與其他的生物製劑(biologics)或合適的 DMARDs 治療方案。</p> <p>(3) 在這些臨床試驗中，判定試驗藥物是否有療效所使用的標準是依照最低的要求標準(minimum criteria)，舉例來說，使用 ACR 20 的標準去判斷受試者的病況改善程度，或者是在 DAS 28 測量中一個 1.2 分的改善(a 1.2-point improvement on the DAS 28)。委員會認為這些評估標準所得到的試驗結果，短期來說，其臨床的重要性並不充分；在長期，對病人病況的進展或發病率(morbidity)的預測價值也仍未知。</p> <p>(4) 委員會對於頻繁觀察到 tocilizumab 受試者肝轉氨酶(liver transaminases)升高以及很少出現但卻顯著增加風險的胃腸穿孔 (gastrointestinal perforation) 情況表達關切 (在 tocilizumab 對照 TNF-<math>\alpha</math> inhibitors 的情況之下)。</p>
--	--

## (二) 澳洲[12]

1.	給付建議	委員會 <b>建議收載 tocilizumab</b> 做為治療 <u>重度</u> 活動性類風濕性關節炎患者的第一線治療用藥，無論 tocilizumab 是做為單獨治療藥品(monotherapy)或者是合併 methotrexate 同時使用。
2.	TGA 核准適應症	治療 <u>中度至重度</u> 活動性類風濕性關節炎的成年患者： (1) 對於先前使用一種或多種 DMARDs 類藥物卻療效不佳或無法耐受者，可以 tocilizumab 合併 methotrexate 或其他 non-biological DMARD 治療。 (2) 對於無法耐受 methotrexate，或者病人不合適再繼續給予 methotrexate 治療者，tocilizumab 可以做為單獨治療藥品。
3.	背景說明	請參閱本報告第 19 頁的綜合整理。
4.	臨床試驗	CDE 註：PBAC 所公告之 Public Summary Document 中，僅羅列出納入間接比較之 20 個試驗的名稱與出處，並無受試者納入或排除的相關條件、受試總人數等資訊，僅知道這 20 個試驗的發表日期從 1999 年到 2008 年不等。  (1) <b>Comparator</b> ：藥商以 abatacept, infliximab, etanercept 以及 adalimumab 做為比較藥品。PBAC 委員會同意廠商的提議。 (2) <b>Trials</b> ：在此次重新送件的資料當中，療效的部份，藥商並沒有提出新的資料，而主要是以一個間接比較分析結果去

		<p>呈現 tocilizumab 在藥物安全性方面的結果。這個間接比較分析總共包含了 4 個 tocilizumab 試驗、4 個 abatacept 試驗、3 個 infliximab 試驗、4 個 etanercept 試驗、5 個 adalimumab 試驗以及 1 個隨機對照試驗 (abatacept+MTX or infliximab+MTX vs. placebo+MTX)。</p> <p>(3) <b>Results</b>：這份間接比較是將同一藥品的數個試驗數據匯總起來，再以各個藥品間相對風險值(relative risk, RR)的高低去比較各個藥品在不同指標上的表現(如感染、頭痛、ALT 值升高等)。總結來說，納入間接比較的每種藥品，在不同指標上的表現互有優劣。其中，委員會特別注意到的是 tocilizumab 在幾項指標上(ALT 值升高、高脂血症、高膽固醇血症)其相對風險值有特別高的現象(其他比較藥品在此一指標上並無結果呈現 (no reported data))。但是，於此同時，委員會也發現到前述指標之 95%信賴區間較寬的現象，另一方面，委員會也瞭解到，根據一些實證研究，其他參與此間接比較之 DMARDs 類藥品亦有類似的高脂血症或高膽固醇血症的副作用報導。</p>
--	--	--

### (三) 英國[13]

1.	給付建議	<p>委員會<b>建議收載 tocilizumab</b> (合併 methotrexate 使用)做為經一種或多種 TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 治療無效之<u>中度至重度</u>活動性類風濕性關節炎患者的治療用藥，而且病人須</p> <p>(1) 經 rituximab 治療反應不佳；或</p> <p>(2) 禁忌接受 rituximab 治療或因為副作用而停止接受 rituximab 治療者。</p>
2.	核可適應症	<p>治療<u>中度至重度</u>活動性類風濕性關節炎的成年患者：</p> <p>(1) 對於先前使用一種或多種 DMARDs 類藥物或者是 TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 類藥物卻療效不佳或無法耐受者，可以給予 tocilizumab 合併 methotrexate 治療。</p> <p>(2) 上列病人之中對於 methotrexate 無法耐受，或者不合適再繼續給予 methotrexate 治療者，tocilizumab 可以做為單獨治療藥品。</p>
3.	臨床試驗	<p>(1) <b>Population</b>：藥商於送審資料中針對三種不同的族群去呈現 tocilizumab 的臨床療效，即</p> <p>(A) 對於 DMARDs 類反應不佳且尚未接受過 TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 類藥物的類風濕關節炎患者 (DMARD-IR)；</p> <p>(B) 對於 TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 類藥物反應不佳且尚未接受過 rituximab 治療的類風濕關節炎患者 (TNF-IR)；</p>

	<p>(C) 單獨接受 tocilizumab 治療者 (monotherapy)。</p> <p>(2) <b>Dose</b>：藥商送審資料中所提供的臨床療效證據主要是針對 8mg/kg 這種劑量，雖然文件當中亦附有其他劑量的數據，但由於 SPC (the summary of product characteristics) 建議的劑量是 8mg/kg，所以委員會並未對其他劑量做相關的評估。</p> <p>(3) <b>Results</b>：</p> <p>(A) <u>針對 DMARD-IR 患者</u> (CDE 註：本評估藥品在我國之衛生署核准適應症及健保申請適應症並不包含這類病患。)</p> <p>(a) 主要提供 3 個隨機分派、雙盲、安慰劑平行 (parallel-group) 對照試驗的結果，其中 2 個試驗 (OPTION and LITHE) 所納入的受試者是經 methotrexate 治療無效之中至重度成年類風濕關節炎患者，1 個試驗 (TOWARD) 所納入的受試者是經傳統 DMARDs 類藥物治療無效之中至重度成年類風濕關節炎患者。各組受試人數在 393 人至 805 人之間。主要療效指標為試驗第 24 週受試者的 ACR20 結果。總結來說，匯總 3 個試驗的數據後，藥商宣稱 adjusted odds ratio 約為 4.2 (tocilizumab + DMARD vs. placebo + DMARD)，averaged ACR20 response rates 為 59.2% vs. 25.8% (tocilizumab arm vs. placebo arm)。除此之外，有 2 個 single-arm 延伸試驗持續觀察 tocilizumab 在 24 週後的療效表現。整體來看，受試者接受 tocilizumab+DMARD 治療的反應，隨著治療期間的延長，有持續維持之前的表現結果或更進一步改善的情況。</p> <p>(b) 由於沒有直接比較試驗用以比較 tocilizumab 與 TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 類藥物、abatacept、rituximab 在 DMARD-IR 病人群的療效差異，因此，藥商提供了 1 個包含了 18 個隨機試驗的 MTC (mixed treatment comparison) 結果。所有納入比較的試驗皆為隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，follow-up 時間為 24 或 30 週。80% 的受試者為已有超過 6 年類風濕關節炎病史、年齡大於 50 歲的女性患者，且在試驗前平均接受過 2 或多種 DMARDs 類藥物治療 (其中有超過一半的受試者還同時接受 NSAIDs 或 glucocorticoids 治療)。主要療效指標為 ACR 結果。在比較結果部份，藥商宣稱由於各個評估的 ACR 結果間無異質性的問題存在(經由</p>
--	--

Cochran's Q-statistic 計算)，因此，以 random-effects methods 計算 ACR20 與 ACR50 的結果，以 fixed-effect methods 計算 ACR70 的結果。總結來說，在 ACR20 與 ACR50 方面的表現上，tocilizumab 與比較藥品療效相近，在 ACR70 結果方面，tocilizumab 表現較 TNF- $\alpha$  inhibitor 類藥物和 abatacept 為佳 (relative risk of 1.77 and 1.98 respectively)。

(B) 針對 TNF-IR 患者 (CDE 註：這類病患與本藥品在我國之衛生署核准適應症及健保申請適應症相符。)

主要提供 1 個隨機分派、雙盲、安慰劑平行對照試驗的結果(RADIATE)。所納入的受試者是經 TNF- $\alpha$  inhibitor 類藥物治療無效之中至重度成年類風濕關節炎患者。主要比較 tocilizumab + methotrexate (170 人) vs. placebo + methotrexate (158 人)的結果。主要療效指標為試驗第 24 週之受試者的 ACR20 結果。總結來說，在試驗第 24 週，各個 ACR 結果如下：(tocilizumab arm vs. placebo arm)

ACR20 50% vs. 10% (p<0.0001)

ACR50 28.8% vs. 3.8% (p<0.0001)

ACR70 12.4% vs. 1.3% (p<0.0002)

除此之外，有 2 個 single-arm 延伸試驗持續觀察 tocilizumab + methotrexate 在 24 週後的療效表現。整體來看，受試者接受 tocilizumab + methotrexate 治療的反應，隨著治療期間的延長，有持續維持之前的表現結果或更進一步改善的情況。

(C) 針對單獨接受 tocilizumab 治療者 (monotherapy) (CDE 註：本評估藥品在我國之衛生署核准適應症及健保申請適應症並不包含這類病患。)

主要提供 1 個雙盲、安慰劑對照試驗的結果 (AMBITION)。比較 tocilizumab (288 人)與 methotrexate (284 人)在療效方面的差異。所納入的受試者為之前未接受過 methotrexate 治療或因為藥物毒性或療效不佳而停止使用 methotrexate 者。試驗結果顯示，在第 24 週，ACR20 結果為 69.9% vs. 52.5% (intention-to-treat population, tocilizumab arm vs. methotrexate arm)。ACR20 的 weighted difference 為 0.19% (95% CI 0.11 to 0.27)。藥商宣稱單獨使用 tocilizumab 治療結果不劣於 (non-inferior to) methotrexate。

(D) Adverse events —

		<p>藥商宣稱由於藥物作用機轉(IL-6 receptor inhibition)而引起的副作用，都在 tocilizumab 組之受試者中有觀察到。因受試藥物而產生的嚴重感染現象，其發生率則與 TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 類藥物相當。</p> <p>(E) <u>Follow-up data</u> —</p> <p>除了原始的送審資料之外，藥商提供了最長達到 180 週的研究結果。這份總觀察人數達 3986 人的長期報告，主要是分析 OPTION、AMBITION、RADIATE 與 TOWARD 等試驗的結果。納入分析的為至少接受 1 個劑量 (1 dose) tocilizumab 的受試者。分析結果顯示，約有 14% 的分析對象因為安全性的考量停止使用 tocilizumab (包括因為併發症的關係)。藥商宣稱 tocilizumab 在 DMARD-IR、TNF-IR 或單獨治療 (monotherapy) 等三部份的療效都表現出持續之前的 ACR 結果或有更進一步改善的情況，即連續 24 週有更多比例的受試者達到 ACR20 與 ACR50；而達到 ACR70 的受試人數則持平。</p>
4.	NICE 評論	<p>委員會根據可以獲得的資料、醫藥專家與病友團體的陳述，得到以下的結論：</p> <p>(1) 在單獨使用 tocilizumab 這個部份(monotherapy)，由於藥商所提供唯一的壹份臨床試驗中，所針對的受試者其納入條件是在 tocilizumab 被准許的適應症條件之外，因此，此一作為 monotherapy 的使用方式不為 NICE 委員會所建議。</p> <p>(2) 針對 DMARD-IR 與 TNF-IR 病人的這個部份，由於資料中呈現具統計顯著的臨床改善結果，因此，委員會得到如下的結論：</p> <p>在給予病人 TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 類藥物之前 (defined as DMARD-IR)；或給予病人 rituximab 之前 (defined as TNF-IR)，先給予 tocilizumab + methotrexate 治療，都有臨床療效的結果 (與 placebo + DMARDs [mainly methotrexate] 相較)。</p> <p>(3) 對於藥商所提供的 MTC 結果，在分析 tocilizumab 的療效是否優於 etanercept 與 rituximab 的問題上，委員會認為 MTC 的結果需要謹慎地去看。因為在匯總所有 TNF-<math>\alpha</math> 數據時，其結果使得 etanercept 的表現下降。經分析後，主要原因是由於其中所納入的一個很大的試驗 (the Klareskog trial) 有異常高的對照組結果所造成的 (unusually high control-arm response rates)。除此之外，委員會也認為因為</p>



	被納入的試驗間有異質性的問題存在，導致這個 MTC 的分析結果有不確定性。
--	---------------------------------------

#### (四) 其他

##### (1) Embase 文獻搜尋結果 (搜尋日期：2011 年 7 月 21 日)

首先，我們於 Embase 搜尋引擎頁面下，鍵入關鍵字“tocilizumab”，共得到相關文獻 1331 篇。之後，我們縮小搜尋範圍至系統性文獻回顧或統合分析類的文獻 'tocilizumab/exp OR tocilizumab AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)，共得到相關文獻 50 篇。接著，我們以前述之搜尋範圍為基礎，再次限縮搜尋範圍至 2008~2012 間發表之英文文獻做為主要搜尋目標 'tocilizumab/exp OR tocilizumab AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [review]/lim AND [english]/lim AND [2008-2012]/py，共得到相關文獻 13 篇。

經閱讀這 13 篇文獻的摘要之後，共有 8 篇文獻被納入做為參考，其中包括 2 篇 Cochrane review。被排除的 5 篇文獻，主要是由於其研究主題與本評估藥品的療效關係不大 (包括 1 篇討論類風濕性關節炎的成本效益分析、1 篇討論生物反應調節劑《biologic response modifiers》對於控制諸如 B 型肝炎感染的影響、1 篇討論幼年型自發性關節炎《juvenile idiopathic arthritis》、1 篇討論細胞激素《cytokines》在巨細胞動脈炎《giant cell arteritis》和風濕性多肌痛《polymyalgia rheumatica》方面的應用以及 1 篇被重複放置的 Cochrane review)。

被納入做為參考的 8 篇文獻當中，共有 7 篇文獻可以找到全文 [14~20]。經閱讀過全文，再篩選出其中 4 篇 [14~17] 與本案討論議題較相關者。以下將依文獻發表之先後順序，重點摘要其結果：(除兩篇發表於 Cochrane Library 的文獻之外，另外兩篇文獻的作者都揭露並無利益衝突《conflict of interest》的問題存在。)

<b>1. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview (Review)</b>	
Singh JA et al. <i>The Cochrane Library</i> 2011 Issue 5	
Objectives	針對除了 HIV 之外的各種可能適用的疾病，比較 5 種 TNF- $\alpha$ inhibitor 類藥物 (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab,

	certolizumab)、1 種 IL-1 antagonist 類藥物 (anakinra)、1 種 IL-6 antagonist 類藥物 (tocilizumab)、1 種 anti-CD28 類藥物 (abatacept)、1 種 anti-B cell 類藥物 (rituximab)在副作用方面的表現。
Search Strategy	搜尋在 2010 年 1 月以前發表於 the Cochrane Library, MEDLINE 以及 Embase 上相關的隨機對照試驗(RCTs)、臨床對照試驗(CCTs)、延長開放標籤試驗(OLE)。
Results	整體而言，所有參與分析的生物製劑在整體不良事件 (total adverse events)、因不良事件而退出試驗、再活動肺結核 (TB reactivation) 等部份，與安慰劑相比，都有顯著較高的發生比例。
<b>2. Tocilizumab for rheumatoid arthritis (Review)</b> Singh JA et al. <i>The Cochrane Library</i> 2010 Issue 7	
Objectives	評估 tocilizumab 對類風濕性關節炎病人的療效。
Search Strategy	搜尋 the Cochrane Central Register of Controlled Trials (至 2009 issue 3)、OVID MEDLINE (1966 to 1 Oct. 2009)、CINAHL (1982 to 2009)、Embase (1980 to week 39, 2009)、Science Citation Index (1945 to 2009)以及目前可以獲得的臨床試驗結果。
Results	總結來說，共有 8 個隨機對照試驗被納入分析，總受試人數達 3334 人，其中 2233 人給予 tocilizumab 治療，1101 人為對照組。在 2233 位接受 tocilizumab 治療的受試者中，1561 人是以給予每 4 週 8mg/kg 的劑量。在療效方面，同時使用 methotrexate + tocilizumab 的受試者，與使用 methotrexate + 安慰劑者比較，有 4 倍較可能達到 ACR50 的評估標準 (absolute %, 38.8% vs. 9.6%)、11 倍較可能達到 DAS 緩解 (Disease Activity Score remission) (absolute %, 30.5% vs. 2.7%)。在藥物副作用方面，使用 tocilizumab 的受試者有顯著的 total, HDL, LDL cholesterol 以及 triglyceride 數值升高的情況。
<b>3. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis</b> Steven S. et al. <i>Korean J Intern Med</i> 2010;25:1-17	
Objectives	針對 3 種新的生物製劑 abatacept, golimumab 以及 tocilizumab，描述其療效與安全性。
Search Strategy	作者於文中僅簡要說明他們納入分析的文獻是發表於 PubMed 2002 年至 2009 年 7 月的英文文獻(包括隨機對照試驗以及延長開放標籤試驗)。除此之外，一些系統性文獻回顧與統合分析結果也會被納入分析。
Results	共有 13 篇文獻是在探討 abatacept、4 篇文獻是在探討 golimumab、7 篇是在探討 tocilizumab。總結來說，在療效部份，對於未使用過 methotrexate 的受試者 (methotrexate-naïve)、methotrexate 治療無效的受試者 (methotrexate-incomplete responders)以及 TNF- $\alpha$ 治療失

	敗者(tumor-necrosis-factor-failure)，這 3 種新藥都有治療效果。在藥物安全性方面，描述性分析的結果顯示，tocilizumab 組的受試者有血脂值上升、較多的肝功能異常以及嗜中性白血球減少 (neutropenia)的現象出現。
<p><b>4. Bioboosters in the treatment of rheumatic disease: a comprehensive review of currently available biologics in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis</b></p> <p>Fabrizio Cantini et al. <i>Open Access Rheumatology: Research and Reviews</i> 2009;1:163-178.</p>	
Objectives	針對 etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab 在治療類風濕性關節炎、僵直性脊柱炎與乾癬性關節炎等疾病的表現，以及 anakinra, rituximab, abatacept, tocilizumab 以及 certolizumab 等藥物在治療類風濕性關節炎的表現。
Search Strategy	以系統性文獻回顧的方式進行文獻搜尋。主要在 PubMed, Embase 以及 Cochrane Library database 搜尋於 2009 年 6 月以前，以英文發表、試驗期間至少 12 週的第三期臨床試驗文獻。除此之外，長期的延長開放標籤試驗也會被納入分析。
Results	整體而言，療效部份，於治療類風濕性關節炎方面，納入分析的 anti-cytokine 類藥物(infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, anakinra, tocilizumab)，在 ACR20, ACR50, ACR70 等療效指標上都表現出顯著的臨床療效（與傳統治療相比）。在藥物安全性部份，所有參與分析的藥物都有令人滿意的安全性表現。(在各別藥物分析結果中，約有 5% tocilizumab 組的受試者有血清丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase) 升高的情形、約 20% 的受試者有血脂升高的現象。除此之外，嚴重程度屬第三級的嗜中性白血球減少(neutropenia)現象約在 4% 的受試者中出現。

#### 四、療效評估結論

##### 1. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 之評估報告建議：

- (A) 加拿大 CADTH 建議收載 tocilizumab，作為已經接受 DMARDs 與 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療無效之中度至重度活動性類風濕性關節炎病患用藥。起始劑量為每 4 週 4mg/kg，並與 methotrexate 或其他 DMARDs 合併使用。單獨使用 tocilizumab 僅限於無法耐受或無法接受 methotrexate 治療之患者。在給予 tocilizumab 藥物治療之後，應在治療後第 16 週對病人進行療效評估，持續治療僅給予對藥物有臨床反應者 (a clinical response)。
- (B) 澳洲 PBAC 建議收載 tocilizumab，做為治療重度活動性類風濕性關節炎患者的第一線治療用藥，無論 tocilizumab 是做為單獨治療藥品

(monotherapy)或者是合併 methotrexate 同時使用。

(C) 英國 NICE 委員會建議收載 tocilizumab(合併 methotrexate 使用)做為經一種或多種 TNF- $\alpha$  inhibitor 治療無效之中度至重度活動性類風濕性關節炎患者的治療用藥，而且病人須

- (1) 經 rituximab 治療反應不佳；或
- (2) 禁忌接受 rituximab 治療或因為副作用而停止接受 rituximab 治療者。

## 2. Embase 文獻搜尋結果：

(A) 以系統性的方式篩選出 4 篇與本案討論議題較相關之系統性文獻回顧報告，其中包括 2 篇 Cochrane Review。

(B) 在臨床療效部份 —

(a) 有一份分析結果顯示，同時使用 methotrexate + tocilizumab 的受試者，與使用 methotrexate + 安慰劑者比較，有 4 倍較可能達到 ACR50 的評估標準 (absolute %, 38.8% vs. 9.6%)、11 倍較可能達到 DAS 緩解 (Disease Activity Score remission) (absolute %, 30.5% vs. 2.7%)。

(b) 有一份分析結果顯示，對於未使用過 methotrexate 的受試者、methotrexate 治療無效的受試者以及 TNF- $\alpha$  治療失敗者，abatacept, golimumab 與 tocilizumab 都表現出治療效果。

(c) 有一份分析結果顯示，anti-cytokine 類藥物 (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, anakinra, tocilizumab)，在 ACR20, ACR50, ACR70 等療效指標上都表現出顯著的臨床療效 (與傳統治療相比)。

(C) tocilizumab 的安全性部份 —

整體而言，除了在 ALT 值升高、高脂血症、高膽固醇血症、嗜中性白血球減少等方面有較明顯的異常表現之外，其他不良事件的情況至今沒有較特殊需要注意者。

## 3. 療效部份比較藥品的選擇：

(A) 根據英國、加拿大、澳洲等三國的報告，其比較藥品的選擇為：

(a) 英國 — 針對 TNF-IR 患者 (即與本案藥品之適應症相符之部份)，所評估者為 RADIATE 試驗，比較藥品為安慰劑。

(b) 澳洲 — 藥商以 abatacept, infliximab, etanercept 以及 adalimumab 做為比較藥品。PBAC 委員會同意廠商的提議。(其中 adalimumab 與 etanercept 有獲得國內之藥物許可證且為健保所給付。Abatacept 有獲得國內之藥物許可證但無健保給付。)

- (c) 加拿大 — 委員會依據一份包含 6 個隨機對照試驗的系統性文獻回顧結果進行評估。因此，比較藥品皆為安慰劑。
- (B) 根據本組 EMBASE 文獻搜尋的結果，當搜尋範圍縮小至系統性文獻回顧或統合分析類的文獻時，相關的療效或安全性比較藥品有：
  - (a) TNF- $\alpha$  inhibitor 類藥物，包括 etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab (其中僅 adalimumab 與 etanercept 有獲得國內之藥物許可證且為健保所給付。又 golimumab 已於 8 月 4 日第 9-6 次藥事小組提會討論。)
  - (b) IL-1 antagonist 類藥物，如 anakinra (無國內許可證)
  - (c) anti-CD28 類藥物，如 abatacept (有獲得國內許可證，但無健保給付)
  - (d) anti-B cell 類藥品，如 rituximab (已獲得健保給付)

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	2010 年 11 月 17 日
澳洲 PBAC	2009 年 7 月、2009 年 11 月及 2010 年 3 月
英國 NICE	2010 年 8 月
其他	1. 英國 SMC: 2009 年 12 月 2. 廠商所進行之台灣成本效益評估報告

### （一）加拿大 [11]

根據加拿大專家藥物諮詢委員會（Canadian Expert Drug Advisory Committee，以下簡稱 CEDAC）於 2010 年 11 月所發布的最終建議 [11]，tocilizumab 可用於治療經 DMARDs 及 TNF- $\alpha$  抑制劑治療反應皆不佳的中、重度活動性類風濕性關節炎成年病人。可與 methotrexate 合併處方或單獨處方（對 methotrexate 無法耐受或不適合繼續投予 methotrexate 之病人），使用 16 週後需評估治療結果，達療效指標者方可繼續使用。

在廠商遞交加拿大醫療科技評估機構 Canadian Agency for Drugs and Technology in Health（以下簡稱 CADTH）的申請資料中，廠商採用最低成本分析（cost-minimization analysis）比較 tocilizumab、abatacept、adalimumab、etanercept、infliximab 與 rituximab 共六種生物製劑，應用在曾接受過一種以上 DMARDs 及/或 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的中、重度活動性類風濕性關節炎病人。

其中 tocilizumab 的年度藥費，係受到劑量與病人體重兩項因素的影響：以 75 公斤的病人為例，4mg/kg 劑量對應的年度藥費是加幣 11,348 元，8mg/kg 劑量對應的年度藥費是加幣 17,472 元；以劑量上限來看，體重超過 100 公斤的病人每四週僅能注射 800mg，年度藥費為加幣 23,296 元。而其他生物製劑的年度藥費與 tocilizumab 大致相近（abatacept: 加幣 18,619-24,825 元；adalimumab: 加幣 18,388 元；etanercept: 加幣 18,942-20,486 元；golimumab: 加幣 17,364 元；rituximab: 加幣 9,348-28,314 元）。

最後，CEDAC 在考量 tocilizumab 在 Health Canada 所核准的適應症內容後，僅同意將其收載用於經 DMARDs 及 TNF- $\alpha$  抑制劑治療皆無效的次族群中。

### （二）澳洲 [12, 21, 22]

澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）針對 tocilizumab 先後發布三則公開摘要文件 [12, 21, 22]，最後作出可將 Tocilizumab 單獨使用或與 methotrexate 合併使用，作為重度活動性類風濕性關節炎患者之第一線生物製劑治療選擇。其詳細建議內容與經濟考量如下說明：

首先在 2009 年 7 月發布的公開摘要文件中 [21]，廠商申請將 tocilizumab 與 methotrexate 或其它 DMARDs 合併使用作為重度活動性類風濕性關節炎病人之第一線生物製劑治療選擇，並以 abatacept 與 infliximab 作為療效的參考藥品，而經濟評估的參考藥品則以 abatacept 為主。在經濟評估部份，廠商採用最低成本分析，以每四週一次 8 mg/kg 的 tocilizumab 作為 10 mg/kg 的 abatacept（前四週為每二週注射一次，之後為每四週注射一次）的等效劑量，分析結果顯示 tocilizumab 治療策略的成本較低，但在兩藥品皆進入每四週注射一次的療程時，兩項治療策略的成本差異極小。此次評議結果，PBAC 建議在相較於 abatacept 之最低成本基礎下，將 tocilizumab 收載作為重度活動性類風濕性關節炎病人第二線生物製劑，給付規定比照 rituximab。

其次在 2009 年 11 月發布的公開摘要文件中 [22]，廠商申請將 tocilizumab 單獨使用作為重度活動性類風濕性關節炎病人之第一線生物製劑治療選擇，並以 adalimumab 與 etanercept 作為療效的參考藥品（此二種藥品除與 methotrexate 合併使用外亦可單獨使用），而經濟評估的參考藥品則以 etanercept 為主。在經濟評估部份，廠商採用最低成本分析，以每四週一次 8 mg/kg 的 tocilizumab 作為每週一次 50 mg 的 abatacept 的等效劑量，分析結果顯示 tocilizumab 治療策略可以節省成本，同時兩項治療策略在經過 1 年的治療後，由於複診的需求降低，所以相關花費都較第一年底。在此次評議中，PBAC 建議在相較於 etanercept 之最低成本基礎下，將 tocilizumab 單獨使用作為無法耐受 methotrexate 之重度活動性類風濕性關節炎病人的第二線生物製劑，給付規定比照 tocilizumab 與 methotrexate 合併處方。

最後在 2010 年 3 月發布的公開摘要文件中 [12]，廠商再度申請將 tocilizumab 與 methotrexate 或其它 DMARDs 合併使用作為重度活動性類風濕性關節炎病人之第一線生物製劑治療選擇，以 abatacept、infliximab、etanercept 與 adalimumab 四種藥品作為療效的參考藥品。在經濟評估方面，廠商以 abatacept 作為主要的參考藥品進行最低成本分析，並維持與第一次申請時的等效劑量假設 [21]，由於安全性證據指出生物製劑可能引發高血脂症或高膽固醇症，廠商列計部分 tocilizumab 組病人使用 statin 類藥物的成本，PBAC 認為此假設應屬合理，甚至較為保守；另一方面，廠商假設所有使用生物製劑的類風濕性關節炎病人均應接受血液生化檢查，故不另外列計使用 tocilizumab 所需的肝功能指數 ALT 檢查費用。最後，PBAC 在此次評議中綜合考量療效、安全性與經濟證據後，同意擴大

適應症：將 tocilizumab 單獨處方或合併 methotrexate 處方作為第一線生物製劑用藥，同時維持 2009 年的兩項建議，將 tocilizumab 單獨處方或合併 methotrexate 處方亦可作為第二線生物製劑用藥，惟每位類風濕性關節炎病人終生僅可接受五種生物製劑。

### (三)英國 [13]

由英國國家臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, 以下簡稱 NICE) 在 2010 年 8 月發布的 NICE 科技評議指引報告 (technology appraisal guidance 198) 中 [13] 建議 tocilizumab 與 methotrexate 合併使用可作為曾使用一種或一種以上之 TNF- $\alpha$  抑制劑治療反應不佳之中、重度的活動性類風濕性關節炎病人的治療選擇，且病人同時須為

- (1) 經 rituximab 治療無效；或
- (2) 無法接受 rituximab 治療或因為副作用而無法接受 rituximab 治療者。

廠商申請資料中包含一個廠商自行發展的經濟評估模型，兼採成本效用分析 (cost-utilization analysis) 與成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)，並使用個體隨機模型 (individual sampling model) 模擬一個罹患中、重度活動性類風濕性關節炎的虛擬同質世代之終生治療效果與成本，並分別針對經一項以上非生物製劑 DMARDs 治療反應不佳者 (以下簡稱為 DMARD-IR 患者) 與經一項以上 TNF- $\alpha$  抑制劑治療反應不佳者 (以下簡稱為 TNF-IR 患者) 等二種病人進行分析；但並未提供 tocilizumab 單獨使用時之成本效益證據。在針對前述二種病人的經濟評估中，廠商對是否納入 tocilizumab 於類風濕性關節炎的一連串治療藥物組合的成本效益進行比較。在 DMARD-IR 患者中，tocilizumab/methotrexate 被視為經非生物製劑 DMARDs 治療失敗者的第一線生物製劑，並接著依序使用 etanercept/methotrexate、rituximab/與 methotrexate、leflunomide、gold、ciclosporin、及緩和醫療。而在 TNF-IR 患者中，其納入考量的先後治療藥物組合順序與前述病人無異，惟省略 etanercept/methotrexate 治療。

經濟評估所採用的主要療效資料係來自追蹤六個月以上的隨機分派對照試驗，模型採用的療效指標參數取自交錯療效比較法 (mixed treatment comparison, MTC) 所求得的之 ACR 反應率，再將其轉換為 HAQ 分數，並以 HAQ 分數作為影響類風濕性關節炎死亡率及影響生活品質的關鍵因素。模式中假設 HAQ 分數每增加 1 分 (表示生理功能退化)，類風濕性關節炎死亡率隨之增加 33% [23]。另外，以二次式迴歸模型 (quadratic regression model) 將 HAQ 分數轉換為 EQ-5D (Euroqol Quality of Life Scale) 指標，最後再轉換為效用 (utility) 權重，作為計算生活品質調整生命年 (quality-adjusted life year, 以下簡稱 QALY) 之依據。而其中 ACR 反應率與 HAQ 分數的換算基礎，係來自四個隨機分派對照試驗前 24 週



的資料：包括 OPTION [24]、TOWARD [25]、LITHE [26] 及 RADIATE [27]。另外假設在接受 tocilizumab 的病人中，HAQ 分數有隨時間下降的長期趨勢，但受限於現有資料追蹤時間較短，HAQ 分數的長期趨勢不確定性高，因此假設其下降趨勢在 DMARD-IR 病人中僅出現於前 3 年，在 TNF-IR 病人中僅出現於前 2.5 年，之後則不再變化。另外假設其它生物製劑（包括 etanercept 與 rituximab）治療歷經 24 週後，病患的 HAQ 分數即無改善。

ERG (evidence review group；協助 NICE 單一科技評估過程中廠商申請資料審閱之小組，由簽約之外部學術卓越中心所組成) 認為廠商的分析大致合理，同時指出了幾點可能造成分析結果不確定性的因素：(1) 在 MTC 中納入哪些研究；(2) 對長期療效 (HAQ 分數) 的假設及估算；(3) 將 HAQ 分數換算為 EQ-5D 及效用權重的過程；(4) 停止治療的反彈效應 (rebound effect) 假設；(5) 經濟評估模型未列計副作用所引發的成本與生活品質損失。廠商採用 ERG 的建議對原來的分析進行修正，並回應評議委員會的要求增加 tocilizumab 作為經 rituximab 治療無反應或不適用 rituximab 後線治療的成本效益分析，最後分析的結果顯示在 DMARD-IR 患者的遞增成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值) 為 21,733 英鎊，在 TNF-IR 患者中的 ICER 值則為 23,285 英鎊，而在經 rituximab 治療反應不佳的病人中使用 tocilizumab 的 ICER 值為 23,735 英鎊，在不適用 rituximab 治療的病人中使用 tocilizumab 的 ICER 值為 20,242 英鎊。

對於廠商提供的前述分析，評議委員會對幾個重要參數假設仍存有疑慮，且由於此議題牽涉到多種治療藥品的最佳先後組合策略分析，因此委員會乃委請 Decision Support Unit (以下簡稱 DSU) 重新確認最適切的決策分析主題，並據此重新進行成本效益分析 [28]。DSU 認為最適切的決策主題應為找出療效最佳且符合成本效益的治療先後組合策略，因此 DSU 將所有適用於曾使用過二種非生物製劑之 DMARDs 治療失敗後的病人之可能治療組合策略列出，並對不同的策略同時進行成本效益分析。可能的治療策略包括一種不含 tocilizumab 的治療策略及五種含有 tocilizumab 的治療策略，詳細說明如下：

策略一：目前標準治療策略 (不含 tocilizumab)：etanercept → rituximab → DMARDs → 緩和醫療；

策略二：Tocilizumab 為第一線生物製劑：Tocilizumab → etanercept → rituximab → DMARDs → 緩和醫療；

策略三：Tocilizumab 為第二線生物製劑：Etanercept → tocilizumab → rituximab → DMARDs → 緩和醫療；

策略四：Tocilizumab 為第三線生物製劑：Etanercept → rituximab → tocilizumab → DMARDs → 緩和醫療；

策略五：Tocilizumab 与其它 TNF- $\alpha$  抑制劑共同作為第一線生物製劑選擇：Tocilizumab 或 etanercept → rituximab → DMARDs → 緩和醫療；

策略六：Tocilizumab 與 rituximab 共同作為第二線生物製劑選擇：Etanercept → tocilizumab 或 rituximab → DMARDs → 緩和醫療；

值得注意的是，以上六個策略中的 etanercept 為三種 TNF- $\alpha$  抑制劑（同時還包括 infliximab 及 adalimumab）的代表。此外，由於 tocilizumab 與 etanercept 具相近療效，但前者藥費成本較高，以 tocilizumab 取代 etanercept 的可能性不大，因此將策略五排除，不列入考慮；基於相似的理由，策略六亦被排除；最後，僅留下前四種治療策略作進一步的成本效益分析。DSU 認為，在目的為找出唯一最佳策略的決策分析中，應採用遞增分析方法 (incremental analysis) 來同時進行多種治療策略的相互比較，而廠商在前述分析中使用的則為不同治療策略分別與策略一所進行的兩兩比較，DSU 認為後者較不適切且可能產生易誤導的結果。評議委員會對於 DSU 的看法及分析亦表贊同，並選擇了 DSU 所進行的數個敏感度分析中的一個模式作為最後評議依據，該分析與廠商分析的不同處主要包括使用未調整前的 ACR 反應率（委員會認為 MTC 所估計的 ACR 反應率結果較不恰當）及假設所有的治療均無法帶來 HAQ 分數的長期效益等。

依據 DSU 的該項敏感度分析結果，若以 30,000 英鎊作為增加每一 QALY 之閾值，則惟有策略四 (tocilizumab/methotrexate 用於 rituximab 反應不佳患者之治療) 才具成本效益（以增加成本 16,600 英鎊增加約 0.6 QALYs，ICER 值為 27,100 英鎊）；另針對不適用 rituximab 的類風濕性關節炎病人，使用 tocilizumab 與 methotrexate 合併治療亦符成本效益（以增加成本 18,000 英鎊增加約 0.6 QALYs，ICER 值為 27,900 英鎊）。據此，委員會建議將 tocilizumab 與 methotrexate 合併治療作為 rituximab 之後線治療，使用在活動期的中、重度類風濕性關節炎病人；或使用在不適用 rituximab 且處在活動期的中、重度類風濕性關節炎病人。而單獨使用 tocilizumab 治療則不在建議之列。

#### (四)其他

##### 1. 英國蘇格蘭

由 Scottish Medicines Consortium（以下簡稱 SMC）在 2009 年 12 月發布的第 593/09 號建議 [29]，僅收載 tocilizumab 與 methotrexate 合併處方，限用於經 DMARDs 或 TNF- $\alpha$  抑制劑治療反應不佳的中、重度活動性類風濕性關節炎成年病人。而 tocilizumab 單獨處方則受限於廠商提出的經濟證據不足，故不予收載。

廠商提出的經濟評估報告，與前述 NICE technology appraisal guidance 198 號文件 [13] 的內容大致相仿，兩者採用相同的決策分析模型與比較治療策略。基礎方案的分析結果指出，每增加一單位 QALY 的 ICER 值在 DMARD-IR 組為 20,096 英鎊（延長 1.2 QALYs，增加 24,000 英鎊），在 TNF-IR 組則為 22,254 英

鎊（延長 1.23 QALYs，增加 27,400 英鎊）。進一步比較 tocilizumab 與對照藥品的成本差異，發現 tocilizumab 治療的藥費較高、給藥的相關醫療費用增加、但是住院醫療費用相對較少。廠商在情境敏感度分析與單因子敏感度分析 (one-way sensitivity analyses) 指出上述限制導致 tocilizumab 在 DMARD-IR 與 TNF-IR 兩組的 ICER 值超過 30,000 英鎊的機會甚微。而機率性敏感度分析 (probabilistic sensitivity analyses) 結果指出，若以 30,000 英鎊為閾值，則 DMARD-IR 組符合成本效益的機率為 95%，TNF-IR 組則為 87%；若閾值下修到 20,000 英鎊，DMARD-IR 組符合成本效益的機率為 45%，TNF-IR 組則為 35%。

整體而言，SMC 認為廠商提供的經濟分析模型合理且完整，但是考量部份因素恐造成分析結果的不確定性，其考量內容大致與 NICE ERG 的評論相似，惟 SMC 認為廠商未將 tocilizumab 治療病人用藥頻率增加的就醫次數，所致的健康生活損失納入評估。儘管 SMC 指出各項不確定性的考量，但 SMC 認為廠商的經濟評估資料提供充足且穩固的分析結果，可被接受。

## 2. 廠商所進行之台灣成本效益評估報告

### (1) 廠商經濟評估報告內容摘要 [30]

廠商申請資料中提供一個由全球共通性經濟評估模型加以本土化（成本參數部份）的經濟評估報告，該報告評估 tocilizumab/methotrexate 相對於 rituximab/methotrexate 用於經一種以上 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的類風濕性關節炎病人（以下簡稱為 TNF-IR 病患）的經濟評估分析，評估方法包括成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) 與成本效用分析 (cost-utilization analysis)，其療效指標分別為生命年 (life years) 及 QALY。報告中並未包括 tocilizumab 單獨使用之經濟評估。

該經濟評估分析模型之架構及參數假設除成本參數外皆與廠商遞交英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 的模式大致相同，皆採用馬可夫模型 (Markov model)，並採取個體隨機 (individual sampling) 模擬，以 6 個月為循環週期。在此份報告中分別自健保局觀點及社會觀點模擬病人終生的治療效果與相關成本，並假設效果及成本的年折現率為 3%。分析模式中模擬的病人特徵 (包括性別、年齡、HAQ 分數起始基礎值) 來自 tocilizumab 的第三期隨機臨床試驗 (RADIATE 試驗 [27])，競爭死因死亡率來自英國族群生命表，ACR 反應率則來自針對 TNF-IR 病人所進行的 MTC 結果 [31]，而將 ACR 反應率轉換為 HAQ 分數，再接續轉換為效用權重及類風濕性關節炎死亡率以求得生命年與 QALYs 的過程、及 HAQ 分數在不同治療下的短期及長期變化趨勢假設等，皆與廠商最初遞交給 NICE 之模式相同。

在成本部分，在健保局觀點下列計由健保給付的藥費、注射費用、監測費用

與資源耗用費用（含門診及住院醫療費用），在社會觀點則加計生產力損失作為間接成本的估計值。在 tocilizumab 藥品費用以 RADIATE 試驗中使用 4 mg/kg 及 8 mg/kg 的比例 [27] 及病人平均體重 54 公斤 [32] 作為藥費的推估。有關用藥期間的監測費用，廠商係引用一篇羅馬尼亞的經濟評估研究以估計各項檢驗的利用次數 [33]，再佐以我國健保醫療費用支付標準為單價予以估計。此外，模式中假設資源耗用費用及間接成本的計算皆與病患之 HAQ 分數有關，模式中 HAQ 分數被分為六個類別，代表病人不同的疾病嚴重度；資源耗用費用部分乃根據英國的世代追蹤研究來求得不同 HAQ 分數類別下病患的住院比例及平均住院日，以估計每位病人之平均住院日，再乘以我國 2008 年健保抽樣檔中類風濕關節炎病人之平均住院費用（7,557 元/人日），以求得每位病人之平均住院醫療費用；在生產力損失的計算方面，則是根據瑞典一項前瞻性的觀察性研究來求得不同 HAQ 分數類別之平均工作職能比（work capacity，為 0~1 分之指標，1 為全職，0.5 為兼職，0 則代表無工作，含處理家務）[34]，再乘以我國 2009 年之平均每人年收入（471,797 元/人）來求得。

廠商的分析結果顯示在社會觀點下，tocilizumab/methotrexate 相對於 rituximab/ methotrexate 用於 TNF-IR 病患每增加一個生命年必須多付出 2,135,709 元（可多獲得 0.14 個生命年，但增加 294,495 元的總[直接加間接]成本），每增加一個 QALY 則必須多付出 611,810 元（可多獲得 0.482 個 QALYs，但增加 294,495 元的總成本）。廠商同時進行二個單因子的敏感度分析，測試停藥可能性與 HAQ 分數改善程度對分析結果的影響。

## (2) CDE/HTA 對廠商經濟評估報告之評論

CDE/HTA 認為廠商所提出由全球共通性經濟評估模型加以本土化（成本參數部份）的經濟評估報告之架構大致良好，研究對象設定亦符合其申請之健保給付條件，同時兼採社會與健保局觀點，且追蹤評估時間為終生，皆為該份評估報告之優點。但同時報告內容有諸多前後方法與結果不一致之處，部份對結果的詮釋亦不甚恰當，且模式中僅有成本參數被轉換為本土參數，就本土化的程度而言仍有改善空間；此外，該模式建立在全球性經濟分析模型下，而 NICE ERG 或 DSU 先前所指出模式中對 tocilizumab 較有利的不合理假設部份仍存在。以下分別說明之：

### (A) 經濟評估所設定的決策問題前後不一致，且僅包含部份可能治療策略的比較：

依廠商之中文本土報告中所述，該評估針對 TNF-IR 病患進行 tocilizumab/methotrexate 及 rituximab/methotrexate 進行成本效益的比較，在二種策略中均假設治療失敗後將以緩和醫療接續。然而在廠商提供的全球共通性經濟評估模型中所描述的治療策略並不相同，tocilizumab 是以與 rituximab 先後併用的方式納入現有治療先後順序中來與原有的治療策略相比較，即

Tocilizumab 組: tocilizumab/methotrexate → rituximab/methotrexate → 其他後續治療 (報告中未明示治療方式) → 緩和醫療;

現行治療策略組: rituximab/methotrexate → 其他後續治療 (報告中未明示治療方式) → 緩和醫療。

而由廠商於本土報告中所呈現的經濟評估分析結果中,亦無法判斷該結果是基於何種治療策略的比較。

CDE/HTA 認為,依據我國現行的健保給付條件及臨床治療現況,最能符合我國治療現況的決策問題,除了廠商本土報告中所述 tocilizumab 與 rituximab 二者擇一作為 TNF-IR 病患的治療選擇外,亦應同時包含 tocilizumab 與 rituximab 二者先後用於 TNF-IR 治療的策略,即全球共通性經濟評估模型中的 tocilizumab 組,再加上先使用 rituximab 再使用 tocilizumab 的治療策略等,共四種不同的治療先後組合策略。此外,在 rituximab 及 tocilizumab 之後的其他後續治療亦應反映我國治療現況為佳。

#### (B) Tocilizumab 之藥費應為低估:

廠商用以推估 tocilizumab 所需藥費的平均病人體重 (53.9 kg) 雖來自我國本土之研究 (以北部一家醫學中心立意取樣的 50 名類風濕性關節炎門診病人為母體 [32]),但參照我國營養健康狀況調查,女性成人之平均體重為 56.6 kg [1],因此 CDE/HTA 認為該數據或有可能低估。且該病人群同時涵蓋疾病嚴重程度較低的病患,與本適應症之病患族群不盡相同;此外,tocilizumab 為瓶裝藥品 (共有每瓶 80 mg、200 mg 及 400 mg 三種包裝),而其仿單中註明藥瓶中未用完的藥品均不可再使用,因此使用時所耗費的實際劑量可能大於病患實際所需的劑量,在推估藥費時建議應以所需瓶數估算,然而廠商直接以病人所需的劑量進行藥費估算,因此而造成低估的可能性亦相當高。

#### (C) 成本參數僅部份本土化:

在進行監測費用、資源耗用費用及間接成本推估時,除單位成本取自我國之健保給付價、類風濕性關節炎病人每人日平均住院費用、及國民平均所得外,其餘資源耗用的次數,如各項檢驗的監測頻率、不同 HAQ 分數類別之住院比例、平均住院日、平均工作職能比等參數均分別取自羅馬尼亞、英國及瑞典等國,而各國之情形是否與我國相近則未見說明或討論。本藥品之仿單上註明,結核病感染及病毒性肝炎感染之相關用藥規範記載於該藥品之風險管理計畫,但由於申請書中並未附上風險管理計畫或其內容之說明,因此 CDE/HTA 無法評估 tocilizumab 治療所需的各項監測項目與頻率等是否與羅馬尼亞的情況相符。

#### (D) 其餘與本土化相關的重要參數未進行本土化:

除了前述臨床治療選擇 (決策問題) 與成本參數須反映我國現況外,與疾病進展相關的流行病學因子,如病人特徵 (年齡)、疾病嚴重度 (HAQ 分數起始基

礎值)、競爭死因死亡率等，亦是決定該經濟評估模式是否能良好反映我國情境的重要因素，但在廠商的本土經濟評估中則未將上述參數加以本土化或對其假設是否與我國情況類似進行討論。例如，該模式中的競爭死因死亡率乃取自英國族群生命表，因此該模式所模擬之生命年結果恐難反映我國之情境。此外，模式中疾病反應指標係採用 ACR，與我國健保給付條件所採行的 DAS 指標不同，也使得該模式是否能適切地反映我國的使用情形有待商榷。

(E) 全球共通性經濟分析模型中仍存有對 tocilizumab 較有利的不合理假設：

在廠商所遞交的經濟評估報告中，與全球性經濟分析模型相關的部份仍存有對 tocilizumab 較為有利的參數及假設，主要包括以下二點，以下分別說明之。

(a) 使用某 MTC 所得到的 ACR20、ACR50、及 ACR70 等療效結果 [31] 作為模擬療效的參數較不恰當，不確定極高：

使用某 MTC 所得到的 ACR20、ACR50、及 ACR70 等療效結果作為模擬療效的參數，tocilizumab 相對於 rituximab 達成此三個指標的相對危險性分別為 1.34 (95% CI: 0.96-1.87)、1.33 (95% CI: 0.60-3.05) 及 0.86 (95% CI: 0.13-5.89) [31]，其點估計值雖趨向於 tocilizumab 較 rituximab 有療效 (ACR70 除外)，但皆未達統計顯著，且 95% 信賴區間相當寬，顯示該分析結果的不確定性極高。此外，此 MTC 僅納入 tocilizumab、rituximab 及 abatacept 分別與安慰劑相比較的各一個隨機臨床試驗作分析，而不同試驗中對照組的 ACR 反應率又不相同，顯示不同試驗間的可比較性較低，因此，CDE/HTA 認為以此 MTC 結果作為療效參數，不確定性高，且易高估 tocilizumab 的療效與成本效益。

(b) 僅假設 tocilizumab 治療會帶來 HAQ 分數的長期效益之假設較不恰當：

另外，該分析假設在病患接受 tocilizumab 治療期間，其 HAQ 分數每半年將下降 0.0144，但接受其他治療的病患則假設 HAQ 分數維持不變，如同 NICE ERG 及 DRU 對此提出的質疑，CDE/HTA 亦認為此一假設可能過度有利於 tocilizumab，且該分析模式中 HAQ 分數同時影響存活率及生活品質，為該經濟評估模式中極重要的參數，因此 CDE/HTA 認為除非有品質良好的實證證據支持 HAQ 分數的長期趨勢在 tocilizumab 及 rituximab 之間有顯著不同，否則應假設二種治療皆具有相同的 HAQ 分數長期效益，或如同 NICE 評議委員會最後認可採用的經濟評估模式中所假設的，所有的治療均無法帶來 HAQ 分數的長期效益。

(F) 在本土經濟評估報告的撰寫上，有許多與附件中的全球共通性經濟分析模型所述不一致之處，且並未多作說明，易造成混淆，或非我國習慣用語、或詮釋錯誤的情形。

## 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 L04AC07，屬「L04A：immunosuppressants」的「L04AC：interleukin inhibitors」類，而同屬 interleukin inhibitors 類的藥品共有九項（包括：daclizumab、basiliximab、anakinra、riloncept、ustekinumab、mepolizumab、tocilizumab、canakinumab 及 briakinumab）[35]，惟目前均尚未納入健保給付 [10]。

若考慮本品之申請適應症，目前我國健保收載用於治療類風濕性關節炎病人的生物製劑僅有兩種 TNF- $\alpha$  抑制劑包括 etanercept 與 adalimumab，及一種 B-cell depletory—rituximab [10]，其中只有 rituximab 之適應症與本品許可證所核准之適應症「限用於經一項以上 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗者」[9] 相符，二者之治療地位較相近，但二者間未有符合本次申請適應症的直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床試驗。據此，CDE/HTA 建議以 rituximab 為核價參考品的首選。

### (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特定病人群較符合成本效益。

### (三) 疾病負擔

據我國全民健康保險醫療統計年報 [36]，民國 98 年因類風濕性關節炎 (ICD9- CM code: 714) 尋求健保醫療服務的人數共有 109,385 人，其中 20 歲以上的人數共有 106,983 人，又以女性病人居多（女性約佔 71.7%）；以當年的年中人口數為分母，每十萬成年人口中約有 607 人因類風濕性關節炎就醫，其中女性的就診率約為男性的 2.5 倍（男性每十萬人有 345 人；女性每十萬人有 868 人）。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，民國 94 年為每十萬成年人口中約有 672 人，而民國 98 年已下降至 607 人。由健保支出來看，當年類風濕性關節炎成人病人的費用約為台幣 21 億元，男性病人的費用約為 4 億，女性約為 17 億。平均每人每年的門診就醫次數為 7.16 次（男性 5.83 次，女性 7.69 次），住診就醫次數為每年 0.09 次（男性 0.08 次，女性 0.10 次）。值得注意的是以上數據涵蓋所有因類風濕性關節炎就醫的病人，所以同時亦包含疾病嚴重度較輕的病人。

單就藥物用量來看，根據健保局之藥物使用量分析，民國 98 年 rituximab 的

申報點數約為 4.7 億點，其中約有 13% 的費用來自主診斷為類風濕性關節炎的申報資料 [37]。自健保局在民國 97 年 11 月 1 日開始給付 rituximab 於成人類風濕性關節炎治療，申報量與申報金額在近兩年快速攀升。由此可知，儘管因類風濕性關節炎就診的病人數與就診率逐年微幅減少，但是適用 rituximab 的類風濕性關節炎病人數仍逐年增加中。

#### (四) 預算衝擊部份

依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保，除將取代具同等治療地位的 rituximab 外，亦可能取代其它用於第二線之生物製劑，如 etanercept 與 adalimumab，而由於 tocilizumab 之年度藥費低於其他三種生物製劑之加權平均藥費，因此在將本品納入健保後之第一年到第五年間，逐年可為健保節省一百萬到將近千萬元的藥費支出。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 依現行健保給付規定假設 tocilizumab 納入健保後將取代部份 rituximab、etanercept 與 adalimumab 療程。
2. 推估 tocilizumab 納入健保後的使用人數：

依據 IMS audit data 及廠商委託市調公司在我國所執行的市場調查資料，推估在 2012 年至 2016 年約有 1,000 名至 2,000 名的類風濕性關節炎患者接受第二個生物製劑，其中每年將新增約 300 名首度接受第二種生物製劑患者；並假設在 tocilizumab 納入健保給付後，在首度接受第二種生物製劑的患者中，每年分別有 100 名至 200 名的個案選擇 tocilizumab 作為第二種生物製劑，而在考慮持續治療率並累計前一年持續治療之病人數後，求得在 2012 年至 2016 年每年接受 tocilizumab 作為其第二種生物製劑的人年數約為 100 人年至 700 人年。

3. 計算 tocilizumab 及預期將被取代的 rituximab、etanercept 及 adalimumab 之治療藥費：

廠商依據我國平均病人體重 (53.9 kg) [32] 及 RADIATE 試驗中使用的劑量調整情形 [27] 來推估 tocilizumab 的年度藥費；另根據 IMS audit data 推估在 tocilizumab 納入健保前，rituximab、etanercept 與 adalimumab 在該病人群的市佔率，並依市佔率作權重計算三種生物製劑的加權平均年度藥費。根據廠商的推估，tocilizumab 的年度藥費低於三種生物製劑的平均年度藥費，因此廠商認為在 tocilizumab 納入健保後將可為健保節省藥費支出。

CDE/HTA 針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：



1. CDE/HTA 認為廠商依據 IMS audit data 及委託市調公司進行市場調查而作出的 tocilizumab 納入健保後的使用人數推估應屬合理；然而其中含有二項未明述的假設，其一為假設 tocilizumab 不會取代目前已接受 rituximab、etanercept 與 adalimumab 作為第二種生物製劑的病人所接受的治療，僅會被使用於新增的第二種生物製劑的患者中；其二為 tocilizumab 於新增的第二種生物製劑患者中的市佔率約為 33% (100 人/300 人) 至 67% (200 人/300 人)；CDE/HTA 認為此二項假設應屬合理。
2. 在治療藥費的計算方面，CDE/HTA 認為廠商對預期被取代的 rituximab、etanercept 及 adalimumab 之平均治療藥費推估應屬合理，但廠商對 tocilizumab 的藥費推估則應為低估，造成藥費低估的因素有二，包括病人體重可能低估及未考慮藥瓶包裝而導致實際消耗劑量可能大於病患實際所需的劑量等，以下分別說明之。

#### (1) 病人體重可能低估

如前述 CDE/HTA 對廠商經濟評估報告所作之評論，廠商採用的病人體重量有低估的可能，CDE/HTA 另外搜尋到二篇在我國使用生物製劑治療類風濕性關節炎之研究 [2, 3]，其中女性病人的比例約為 82.8%，與 RADIATE 試驗中的比例相當，若以此比例對我國營養健康狀況調查中之兩性成人體重（男性 69.0 kg，女性 56.6 kg）進行加權 [1]，求得病人平均體重為 58.7 kg。根據此數據重新估算，可求得 tocilizumab 之每名病患年度藥費將增加約 3 萬元，已高於其他三種生物製劑之加權平均藥費，重新估算 tocilizumab 納入健保後帶來的預算衝擊增為 100 萬至 1200 萬。

#### (2) 未考慮藥瓶包裝而產生的劑量消耗

如前述 CDE/HTA 對廠商經濟評估報告所作之評論，廠商在估算 tocilizumab 之藥費時並未考慮藥瓶包裝而產生的劑量消耗。以平均體重 58.7 kg 作計算，使用 4 mg/kg 及 8 mg/kg 劑量的病患分別需要 235 mg 及 470 mg 的劑量，在考量藥瓶包裝後，則分別需選擇 200mg 包裝 1 瓶加上 80mg 包裝 1 瓶與 400mg 包裝 1 瓶加上 80mg 包裝 1 瓶。以此數據重新估算，可求得 tocilizumab 之每名病患年度藥費將再增加約 3 萬元，重新估算 tocilizumab 納入健保後帶來的預算衝擊增為 400 萬至 3400 萬。

3. 此外，CDE/HTA 認為前述預算衝擊可能僅考慮到 tocilizumab 作為第二種生物製劑，且在 tocilizumab 之後不可再使用 rituximab 的情境，亦未包含 tocilizumab 作為第三種或第三種以上的生物製劑之情境，而在這些被忽略的情境中，tocilizumab 納入健保後的治療角色均不再是「取代」，而是「增加」。由於目前可用於治療類風濕性關節炎之生物製劑種類逐漸增多，增加了治療策略的複雜性，在參考廠商委託市調公司所進行的我國類風濕性關節炎治療

情形及諮詢臨床醫師專業意見後，CDE/HTA 將目前較常見的治療策略（原情境）與 tocilizumab 納入健保後的可能治療策略（新情境）整理於下表。未來若有第三種 TNF- $\alpha$  抑制劑納入健保（如 golimumab 等），則可能的治療策略將更多，更複雜。此外，考量 tocilizumab 之治療機轉與 rituximab 並不相同，臨床上將二種治療前後併用的可能性應相當高（如下表中治療策略五、七及八），因此，在這些策略中帶來的預算衝擊可能極大，且在目前的分析中未被考慮。

表 目前較常見的治療策略（原情境）與 tocilizumab 納入健保後的可能治療策略

策略	可能的治療順序
1. 原情境	
治療策略一	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → rituximab → 其他治療
治療策略二	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → 2 <sup>nd</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → rituximab → 其他治療
2. 新情境新增策略	
(1) 廠商納入考量之治療策略	
治療策略三	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → tocilizumab → 其他治療
治療策略四	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → tocilizumab → rituximab → 其他治療
(2) 廠商未納入考量之治療策略	
治療策略五	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → rituximab → tocilizumab → 其他治療
治療策略六	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → 2 <sup>nd</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → tocilizumab → 其他治療
治療策略七	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → 2 <sup>nd</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → rituximab → tocilizumab → 其他治療
治療策略八	1 <sup>st</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → 2 <sup>nd</sup> TNF- $\alpha$ 抑制劑 → tocilizumab → rituximab → 其他治療

綜合而言，CDE/HTA 認為廠商提供的預算衝擊可能低估，在調整 tocilizumab 之藥費後，CDE/HTA 估計將 tocilizumab 納入健保後五年，因取代現有治療成為第二種生物製劑的選擇下，預期逐年將增加藥費預算約為 400 萬至 3400 萬。但此預算衝擊並未將 tocilizumab 與其他生物製劑併用而帶來額外的預算衝擊納入考量，但因實際臨床使用的情形不確定性較高，難以估算此部份可能額外帶來的預算衝擊多寡。

## 七、經濟評估結論

1. 三國皆有 tocilizumab 相關的 HTA 報告，惟各自的給付條件並不相同：

(1) 在加拿大，在作為第一線或第二線生物製劑的分析中，廠商以最低成本分析顯示 tocilizumab 與其它五種生物製劑 (abatacept、adalimumab、etanercept、infliximab 與 rituximab) 之成本相近，而 CEDAC 在考量 tocilizumab 在 Health Canada 所核准的適應症內容後，僅同意將 tocilizumab 收載用於經 DMARDs

及 TNF- $\alpha$  抑制劑治療皆無效的次族群中。此建議的適應症與廠商在我國申請健保給付之適應症最為相似。

- (2) 在澳洲，廠商以 abatacept 作為主要的參考藥品進行最低成本分析，PBAC 在考量療效、安全性與經濟證據後，同意將 tocilizumab 單獨使用或合併 methotrexate 使用作為重度活動性類風濕性關節炎病人的第一線或以上之生物製劑用藥，惟每位病人終生僅可接受五種生物製劑。
  - (3) 英國 NICE 在考慮各種符合該國情境的治療先後組合策略之成本效益結果後認為，將 tocilizumab 合併 methotrexate 使用作為經 TNF- $\alpha$  抑制劑與 rituximab 治療失敗的後線治療是最具成本效益的治療策略，因此建議將 tocilizumab 納入此群病人的治療選擇；另外 NICE 認為 tocilizumab 單獨使用之臨床與經濟證據不足，因此 tocilizumab 單獨使用未納入建議之列。
2. 預算衝擊分析部份，CDE/HTA 認為廠商提供的預算衝擊低估的可能性極高，且該預算衝擊並未將 tocilizumab 與其他生物製劑併用而帶來額外的預算衝擊納入考量，但此部份可能額外帶來的預算衝擊多寡不確定性高，難以估算。

## 參考資料

1. 2005-2008 國人身高、體重、身體質量指數狀況. 國家衛生研究院. (Accessed 20110803, at <http://nahsit.nhri.org.tw/node/14>.)
2. Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2009;108:310-9.
3. Su KY, Lee HT, Chou CT, Tsai ST, Chen WS, Tsai CY. Improvement of active rheumatoid arthritis after etanercept injection: a single-center experience. Journal of the Chinese Medical Association : JCMA 2009;72:581-7.
4. 認識類風溼性關節炎. 2006. (Accessed 20110801, at <http://beaver.dlc.ncnu.edu.tw/projects/emag/article/200607/認識類風溼性關節炎.pdf>.)
5. 台大內科部編輯委員群. 台大內科住院醫師醫療手冊 (第三版): 國立台灣大學醫學院; 2006.
6. 類風濕關節炎的治療指引. 彰化基督教醫院. (Accessed 20110801, at <http://pharm.cch.org.tw/edu/31ra.htm>.)
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Annals of the rheumatic diseases 2010;69:964-75.
8. Rheumatoid Arthritis Treatment. The John Hopkins Arthritis Center. (Accessed 20110801, at [http://www.hopkins-arthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/rheum\\_treat.html](http://www.hopkins-arthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/rheum_treat.html).)
9. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed 20110719, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
10. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局, 2011. (Accessed 20110722, at [http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu\\_id=703](http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703).)
11. Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation: tocilizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010. (Accessed 20110725, at <http://www.cadth.ca/en/search?q=tocilizumab>.)
12. Public Summary Document: tocilizumab. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2010. (Accessed 20110725, at [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5577B362563F1D9BCA25774D0021127F/\\$File/Tocilizumab%20Mar%202010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5577B362563F1D9BCA25774D0021127F/$File/Tocilizumab%20Mar%202010.pdf).)
13. NICE technology appraisal guidance 198: Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.

(Accessed 20110720, at <http://guidance.nice.org.uk/TA198>.)

14. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008794.
15. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *The Journal of rheumatology* 2011;38:10-20.
16. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2010;25:1-17.
17. Cantini F, Nannini C, Niccoli L. Bioboosters in the treatment of rheumatic disease: a comprehensive review of currently available biologics in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatology : Research and Reviews* 2009;1:163-78.
18. Acevedo-Vasquez E, Ponce de Leon D, Gamboa-Cardenas R. Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:163-81.
19. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:183-99.
20. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther* 2011;33:679-707.
21. Public Summary Document: tocilizumab\_1. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2009. (Accessed 20110725, at [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3D4EA7B58BFB75ACCA25765400045F30/\\$File/Tocilizumab%20ACTEMRA%20Roche%20PBAC%20%20PSD%205-15%202009-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3D4EA7B58BFB75ACCA25765400045F30/$File/Tocilizumab%20ACTEMRA%20Roche%20PBAC%20%20PSD%205-15%202009-07%20FINAL.pdf).)
22. Public Summary Document: tocilizumab\_2. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2009. (Accessed 20110725, at [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/93D4658720E43365CA2576CF000C394E/\\$File/Tocilizumab%20112009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/93D4658720E43365CA2576CF000C394E/$File/Tocilizumab%20112009.pdf).)
23. Barton P, Jobanputra P, Wilson J, Bryan S, Burls A. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2004;8:iii, 1-91.
24. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
25. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate

response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.

26. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011;63:609-21.

27. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:1516-23.

28. Palmer S, Sculpher M. Rheumatoid arthritis - tocilizumab: DSU report on Tocilizumab following ACD3. 2010.

29. Tocilizumab, 20mg/ml concentrate for solution for injection (RoActemra) NO. 593/09. Scottish Medicines Consortium, 2009. (Accessed 20110720, at [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/tocilizumab\\_20mg\\_ml\\_concentrate\\_for\\_solution\\_RoActemra\\_/593\\_09\\_tocilizumab\\_RoActemra\\_.](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/tocilizumab_20mg_ml_concentrate_for_solution_RoActemra_/593_09_tocilizumab_RoActemra_.))

30. ACTEMRA<sup>R</sup>(tocilizumab)廠商申請資料; 2011.

31. Mixed Treatment Comparison of Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. MAPI VALUES, 2008. (Accessed 20110805, at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12033/45561/45561.pdf>.)

32. Chou CL, Chang CL, Hung S-Y, et al. The Relationship between Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Patients with Rheumatoid arthritis-a Preliminary Report. *Formosan Journal of Rheumatology* 2008;22:74-9.

33. Ioan Ancuța, Simona Baculea, Szkultecka-Debek M. Cost-effectiveness evaluation of tocilizumab in Romanian health care system. *Management in Health* 2009;3:7-10.

34. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999;42:347-56.

35. ATC/DDD Index 2011. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011. (Accessed 20110719, at [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).)

36. 98 年度全民健康保險醫療統計年報 2009. (Accessed 20110802, at [http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2.aspx?now\\_fod\\_list\\_no=11588&class\\_no=440&level\\_no=3](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2.aspx?now_fod_list_no=11588&class_no=440&level_no=3).)

37. 藥品使用量分析. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed 20110803, at [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=71](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=71))

[3&webdata\\_id=2922.](#))

## 附錄

### 行政院衛生署中央健康保險局全民健康保險藥品給付規定

#### (100 年版)

#### 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators

##### 8.2.1. Cyclosporin(如 Sandimmun oral sol' n, cap, inj):(86/1/1、86/9/1、89/7/1) 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。

##### 8.2.2. Tacrolimus

###### 8.2.2.1 Tacrolimus 持續性口服製劑 (如 Advagraf)：(98/8/1)

1. 成人肝、腎移植之第一線用藥。
2. 成人肝、腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。

###### 8.2.2.2 Tacrolimus 其他非持續性口服製劑(如 Prograf)：(88/8/1、93/12/1)

1. 肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。
2. 心臟移植之第一線、第二線用藥。

##### 8.2.3. 多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1)

###### 8.2.3.1. Interferon beta-1a (如 Rebif Micrograms)：(91/4/1、97/8/1)



限用於復發型多發性硬化症。

8.2.3.2. Interferon beta-1b (如 Betaferon 8MIU)：(92/3/1、92/12/1、93/3/1、97/8/1、99/10/1)

1. 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。
2. 降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。
3. 發生單一臨床症狀 (Clinically Isolated Syndrome) 疑似多發性硬化症的病患。使用時需符合下列規定：(99/10/1)
  - (1) 需經事前審查核准後使用。
  - (2) 限神經科醫師申請使用，申請時必須附病歷及具 2 個以上 MS-like 病灶點之 MRI 影像，以確認符合 Clinical Isolated Syndrome (CIS)。

8.2.3.3. Glatiramer acetate (如 Copaxone injection)：(94/10/1、97/8/1)

限用於復發型多發性硬化症，Copaxone 用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率。

8.2.3.4. Natalizumab (如 Tysabri) (100/5/1)：

1. 限用於 interferon-beta 或 glatiramer 治療無效之復發型多發性硬化症病人。
2. 前述治療無效定義，係指患者臨床上每年有 2 次 (含) 以上的失能發作，且併下列條件之一：
  - (1) 磁振攝影 (MRI) 影像的 T2 增強訊號病灶明顯增加。
  - (2) 至少出現 1 個鈆增強病灶 (gadolinium-enhancing lesions)。
3. 病患若為眼神經脊髓炎 (neuromyelitis optica) 或曾經有脊髓發作超過三節或三節 ( $\geq 3$  vertebral bodies) 以上者，不得使用。
4. 僅限於「多發性硬化症擴展殘疾狀況評分表」(Expanded Disability Status Scale；EDSS) 小於 5.5 者使用。
5. 須經事前審查核准後使用，每年須重新申請，排除眼神經脊髓炎 (neuromyelitis optica) 病患。處方醫師應事先告知病患，使用本案藥品無法完全排除發生「進行性多灶性白質腦病」(Progressive multifocal leukoencephalopathy；PML) 之副作用，PML 致死率高，且臨床上不易處理。

8.2.4. Etanercept (如 Enbrel); adalimumab (如 Humira)：(92/3/1、93/8/1、93/9/1、94/3/1、98/3/1、98/11/1、99/1/1、99/2/1)

8.2.4.1 Etanercept (如 Enbrel) (94/3/1) 兒童治療部分

1. 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。

2. 需事前審查核准後使用。

(1) 申報時需檢附 methotrexate 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 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。

3. 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)。

4. 需排除 etanercept 使用的情形

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) 罹患或先前曾罹患過結核病的病患。
- (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)。

#### 5. 需停止 etanercept 治療的情形

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。

- i. 活動性關節炎的總數
- ii. 關節活動範圍受到限制的關節總數
- iii. 醫師的整體評估

II 上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項

◎附表十六：全民健康保險使用 etanercept 申請表(四歲至十七歲兒童)

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(≥)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  $\leq 6$ 、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)

8.2.4.4. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) (98/8/1、98/11/1、99/1/1)：用於乾癬性周邊關節炎治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)
2. 需經事前審查核准後使用。
3. 需符合下列所有條件：
  - (1) 經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。
  - (2) 曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，或經皮膚切片診斷為乾癬患者。
  - (3) 三個或是三個以上的疼痛關節及三個或三個以上的腫脹關節，且至少間隔一個月或一個月以上之連續兩次評估均符合上述條件。(需附關節腫脹相關 X-光片或照片輔証)。
  - (4) 應先使用非類固醇類消炎止痛劑(NSAID)及疾病修飾治療藥物(DMARDs)，且必須曾使用過至少 2 種疾病修飾治療藥物(DMARDs)進行充分的治療，但療效不彰。(附表二十二之二)
    - i. 疾病修飾治療藥物 [ DMARDs 包括下列四種: Sulfasalazine、Methotrexate (MTX)、Cyclosporine、Leflunomide ]，治療至少六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應)，仍然未達療效者。
    - ii. 疾病修飾治療藥物中 Sulfasalazine、Methotrexate (MTX)、Cyclosporine 為第一線藥物，Leflunomide 為第二線藥物，第一線疾病修飾類藥物治療無效，應先經 Leflunomide 治療 3 個月無效後，方可使用腫瘤壞死因子抑制劑作為第三線治療。
    - iii. 標準治療失敗之定義：經過充分使用以上藥物治療又給予規定劑量，且至少先後使用或併用兩種疾病修飾類藥物(DMARDs)仍無法使病情緩解，即符合下列情況之一：
      - 治療療程至少有六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應)仍然未達療效者。
      - 持療不到六個月，但是病患無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停藥者，但需說明藥物之何種毒性或副作用。
      - 治療大於兩個月，且因無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停止療程，其中至少有兩個月需達有效治療劑量，且需說明藥物之何種毒性或副作用。
4. 療效評估與繼續使用：
  - (1) 療效定義：治療 12 週後，評估乾癬關節炎反應標準(PsARC, Psoriatic Arthritis

Response Criteria)，其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。(附表二十二之三)

i.疼痛關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。

ii.腫脹關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。

iii.醫師的整體評估(0-5 分)：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

iv.病患的整體評估(0-5 分)：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

(2)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。

#### 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)懷孕或正在授乳婦女

(2)活動性感染症之病患

(3)具高度感染機會之病患

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.先前曾患有結核病〔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〕

iii.過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者

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疾病

vi.具有留置導尿管之情形

(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〕

8.2.4.5. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) (98/8/1、98/11/1、



99/1/1)：用於乾癬性脊椎病變治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。  
(99/1/1)
2. 需經事前審查核准後使用。
3. 需符合下列所有條件：
  - (1) 經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。
  - (2) 曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，或經皮膚切片診斷為乾癬患者。
  - (3) 下列三項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. 腰椎前屈活動受限。
    - iii. 胸廓擴張受限。
  - (4) X 光(plain X ray)檢查需有薦腸關節炎：單側性二級以上、附有報告影印及 X 光影像光碟。
  - (5) 病患必須曾使用過至少 2 種非類固醇類消炎止痛劑(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，需以附表二十二之五為根據，記錄 NSAID 之毒性送審。
  - (6) 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 及 CRP  $> 1$  mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 周以上充分治療)
4. 療效評估與繼續使用：
  - (1) 初次使用者治療 12 週評估 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，再次提出申請續用。
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) 懷孕或正在授乳婦女
  - (2) 活動性感染症之病患
  - (3) 具高度感染機會之病患
    - i. 慢性腿部潰瘍之病患
    - ii. 先前曾患有結核病〔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〕

- iii.過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者
- 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疾病
- vi.具有留置導尿管之情形
- (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〕

#### 8.2.4.6. Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) (98/11/1、100/7/1) : 用於乾癬治療部分

1. 給付條件：限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。

(1) 所稱”慢性”，指病灶持續至少 6 個月，且 Psoriasis area severity index (PASI)  $\geq 10$  (不適用 PASI 測定如膿疱性乾癬，則以範圍  $\geq 10\%$  體表面積)。(附表二十四之二)

(2) 頑固之掌蹠性乾癬：指非膿疱性掌蹠廣泛性角化，嚴重影響行走或日常作習，申請時需附照片以供審查。照片應包括前、後、左、右至少四張，並視需要加附頭部、掌、蹠照片。

(3) 所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(1)及第(2)點情況，或 PASI 或體表面積改善  $< 50\%$ 。

i.治療必須包括足量之照光治療及包括以下兩種系統性治療之至少兩種，包括 methotrexate、Neotigason、cyclosporine，掌蹠性乾癬則包括 hydroxyurea。

ii.治療需至少使用 3 月，但育齡女性，得不經 Neotigason 使用。

iii.照光治療應依學理，如光化療法(PUVA)及窄頻 UVB(nb-UVB)必須每週至少 2 次，寬頻 UVB 併用焦油每週至少 3 次，並依學理逐漸增加至有效可忍受劑量。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量記錄。

iv.Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg, cyclosporine 為 2.5-5 mg/kg/d, acitretin 為

0.3-1 mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。

(4) 所稱無法接受治療：

i. Methotrexate：指因肝功能異常或切片第三期 a 異常，經 6 個月後切片仍無改善，或第三期 b 以上之肝切片異常，病毒性肝炎帶原或腎功能異常而無法使用 methotrexate 治療者。

ii. Acitretin：指有明顯肝功能異常、高血脂無法有效控制，或 cyclosporine 有效但停藥後迅速復發，已持續使用超用 1 年，或已產生腎毒性經減量後無法有效控制者。

2. 需經事前審查核准後使用：

(1) 初次申請時，以六個月為一療程，持續使用時每 3 月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。

(2) Etanercept 初期三個月可使用 50mg biw，之後則為 25mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。

(3) Adalimumab 初次投予為 80mg，之後則為 40mg qow，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI 25 療效。(100/7/1)

(4) 原先使用 cyclosporine 控制有效且腎功能異常(Creatinine 基礎值上升 $\geq$ 30%)者，於六個月療程結束後，應回復使用 cyclosporine，除非產生腎功能異常，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制，否則下次申請應於 1 年後。

(5) 再次申請時仍需有 PASI $\geq$ 10(需附照片)，或停藥後至少有 50%復發(需附上次療程治療前、後，及本次照片)。且 etanercept 再次申請時僅限使用 25mg biw 之劑量。停藥超過 3 月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。

3. 使用 etanercept 或 adalimumab 時 cyclosporine 及照光治療，考慮 etanercept 或 adalimumab 於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用，但 etanercept 或 adalimumab 療效出現時即應逐漸停用。

4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(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。

(4) 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血病(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)。

5. 需停止治療情形，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. 該藥物引起的嚴重性毒性。
  - 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）。
- (2) 療效不彰：患者經過 6 個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未達 50%。
- (3) 已達 PASI75 療效：凡治療超過 3 個月，且達 PASI75 時應予停藥，除非病灶仍符合  $PASI \geq 10$ 。

#### 8.2.4.7. Adalimumab（如 Humira）（100/7/1）：用於克隆氏症治療部分

1. 限具有消化系專科證書者處方。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。
  - (1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及 / 或免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 ( $CDAI \geq 300$ ) 或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。
  - (2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且  $CDAI \geq 100$  者。
  - (3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且  $CDAI \geq 100$  者。
4. 療效評估與繼續使用：
  - (1) 初次申請 adalimumab 以 8 週(使用 4 劑)為限，治療第三劑後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導者，方得申請繼續使用。
    - i 有效緩解之誘導： $CDAI \leq 150$  或瘻管痊癒。
    - ii 部份有效緩解之誘導： $CDAI$  分數下降  $\geq 100$  或瘻管數量減少。
  - (2) 繼續使用者，需每 16 週(使用 8 劑)評估一次，評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之  $CDAI$  分數者，方得提出申請續用，每次申請以 16 週(使用 8 劑)為限。
  - (3) 治療 40 週(使用 20 劑)後須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治

療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。

5.使用劑量：原則上，最初第一劑 160 mg，兩週後第二劑 80 mg，第四週之第三劑 40 mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40 mg，可持續至 40 週(使用 20 劑)，作為緩解之維持。

#### 6.須排除使用之情形

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)罹患活動性感染症(active infection)之病患。
- (3)罹患或先前曾罹患過結核病之病患。
- (4)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)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)具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。
- (6)多發性硬化症(multiple sclerosis)。

#### 7.須停止治療的情形

- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。
- (2)其他事項：包括
  - i 惡性腫瘤
  - ii 該藥物引起之嚴重毒性(白血球過低、嚴重過敏)
  - iii 懷孕(暫時停藥即可)
  - iv 嚴重間發性感染(暫時停藥即可)。

#### 8.2.5. 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)

#### 8.2.6. 短效干擾素、長效干擾素：

- 8.2.6.1. Interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A) (92/10/1)；peginterferon alfa-2a (如 Pegasys) (92/11/1-C 肝) (94/11/1-B 肝)

(96/10/1) (98/11/1) (99/5/1-B 肝、100/6/1-B 肝)：

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者。

(1) 用於慢性病毒性 B 型肝炎患者

I. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限五倍以上 ( $ALT \geq 5X$ )，且無肝功能代償不全者。療程為 6 個月。

(98/11/1)

註：肝代償不全條件為 prothrombin time 延長  $\geq 3$  秒或 bilirubin  $\geq 2.0\text{mg/dL}$ ，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

II. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ( $2X \leq ALT < 5X$ )，且血清 HBV DNA  $\geq 20,000$  IU/mL 或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療，療程為 6 個月。(98/11/1)

III. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (-) 超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔三個月) 大於或等於正常值上限二倍以上 ( $ALT \geq 2X$ )，且血清 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL 或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 證實 HBcAg 陽性，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全之患者。療程為 12 個月。(98/11/1)

IV. 符合上述 I、II、III 條件納入試辦計畫且經完成治療後停藥者：經一年觀察期，復發且符合上述 I、II、III 條件者，無肝代償不全者，可使用 Interferon alpha-2a、interferon alpha-2b、peginterferon alfa-2a 再治療一次 (一個療程) 或 lamivudine (限使用 Zeffix tablets 100mg) 或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療 12~36 個月。若有肝代償不全者則應儘速使用 lamivudine (限使用 Zeffix tablets 100mg) 或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療，療程為 12~36 個月。(98/11/1、99/5/1、100/6/1)

V. 符合 10.7.3 之 3 至 5 項條件納入試辦計畫經完成治療後停藥者：經觀察 3 至 6 個月，復發且符合上述 I、II、III 條件且無肝代償不全者，可使用 interferon alpha-2a、interferon alpha-2b 或 peginterferon alfa-2a 再治療一次 (一個療程)，或 lamivudine (限使用 Zeffix tablets 100mg) 或 entecavir 0.5mg 或 telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療 12~36 個月，若有肝代償不全者，則應儘速使用 lamivudine (限使用 Zeffix tablets 100mg) 或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療，療程為 12~36 個月。(98/11/1、100/6/1)

(2) 用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時：

I. 應與 Ribavirin 併用

II. 限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片) 以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償

不全者。(98/11/1)

III. 療程依 Viral Kinetics 區分如下: (98/11/1)

- a、有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者, 給付治療不超過 24 週。
- b、無 RVR, 但有 EVR (early virologic response)者, 給付治療 48 週。
- c、到第 12 週未到 EVR 者, 應中止治療, 治療期間不超過 16 週。
- d、第一次藥物治療 24 週後復發者, 可以給予第二次治療, 不超過 48 週。

※復發的定義:

治療完成時, 血中偵測不到病毒, 停藥後血中病毒又再次偵測到。(98/11/1)

2. 限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)」(93/4/1、97/8/1):

- (1) Chronic myelogenous leukemia
- (2) Multiple myeloma
- (3) Hairy cell leukemia
- (4) T 細胞淋巴瘤病例(限 a-2A、2B type) (87/4/1)。
- (5) 卡波西氏肉瘤 (Kaposi' s sarcoma) 病例使用 (87/4/1)。
- (6) 小於七十歲以下, 罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤 (low grade non-Hodgkin' s lymphoma), 且具有高腫瘤負荷 (high tumor burden) 之病患。(89/1/1)
- (「高腫瘤負荷」定義: 第三或第四期病患; 或血清 LDH > 350 IU/L; 或腫塊大於十公分以上。)
- (7) 限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type) (89/1/1)
- (8) kasabach-Merritt 症候群。(93/4/1)
- (9) 用於一般療法無法治療的 Lymphangioma。(93/4/1、97/8/1)

8.2.6.2 Peginterferon alpha-2b (如 Peg-Intron) (92/10/1、94/10/1); interferon alfacon-1 (如 Infergen) (93/7/1、94/10/1、98/11/1)

- 1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者, 且應與 ribavirin 併用。
- 2. 限 ALT 值異常者, 且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性, 或經由肝組織切片 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後, 得不作切片), 以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化, 且無肝功能代償不全者。(98/11/1)

3. 療程依 Viral kinetics 區分如下: (98/11/1)

- (1) 有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者, 給付治療不超過 24 週。
- (2) 無 RVR, 但有 EVR (early virologic response)者, 給付治療 48 週。
- (3) 到第 12 週未到 EVR 者, 應中止治療, 治療期間不超過 16 週。
- (4) 第一次治療 24 週後復發者, 可以給予第二次治療, 給付不超過 48 週。

8.2.7. Rituximab 注射劑 (如 Mabthera): 用於類風濕性關節炎之成人治療部分 (97/11/1、99/2/1)

## 1. 給付條件：

(1) 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子（如 etanercept 或 adalimumab 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。

I. Etanercept 或 adalimumab 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。

II. 無法耐受的定義：無法忍受 etanercept 或 adalimumab 治療的副作用。

(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  $\geq 3.2$ ，或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較，DAS28 總積分上升  $\geq 0.6$ 。

(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  $\geq 1.2$ ，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
- 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

◎附表二十三：全民健康保險使用 rituximab 申請表