

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

商品名：Orencia

學名：abatacept

事由：衛生署許可適應症修改後申復。

此次廠商申請的健保適應症與初次不同處為：

- 在成人類風濕性關節炎方面，新增本品可用於對 methotrexate 反應不良或耐受性不佳之病患的第一線 biological DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) 治療。
- 新增本品可用於治療 6 歲或 6 歲以上幼年型慢性關節炎的兒童患者。

本報告針對上述廠商新申請的健保適應症提供補充資料。

完成時間：2011 年 9 月 7 日

評估結論：

1. 在用於「治療有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對 methotrexate 反應不良或耐受性不佳的成人病患」方面：
 - 加拿大 CEDAC 於 2010 年 6 月 17 日評估後建議將 Orencia 納入給付，給付條件類似 TNF inhibitors—即用於治療中度至重度活動性類風濕性關節炎且對至少兩種 DMARDs (包括 methotrexate 及 leflunomide) 反應不良或耐受性不佳的成人患者。
 - 廠商於 2007 年在澳洲申請所提出的給付條件，是針對傳統 DMARDs (以 methotrexate 為主) 治療無效的重度活動性類風溼性關節炎患者。PBAC 於 2007 年 11 月基於 cost-minimisation，與參考品 infliximab (註：infliximab 在本國未上市) 相比後，建議將其納入給付。
 - 英國 NICE 於 2011 年 8 月發布單科技評價報告 TA234，不建議給予 abatacept 加上 methotrexate 的合併治療，於中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他傳統 (非生物製劑) 之疾病修飾抗風濕病藥物 (包括 methotrexate) 反應不良的成人患者。
2. 加拿大 CEDAC 評估三個受試者為接受過 methotrexate 而反應不佳的活動性類風濕性關節炎成人病患之試驗 (IM101-100, AIM, ATTEST)。在這三個試驗中，abatacept 與 methotrexate 併用，在 ACR 20, ACR 50, ACR 70 這些療效指標上，皆顯著優於單用 methotrexate；ACR 70 response at one year 的 number needed to treat (NNT) 是 5~8。在 DAS28、Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores 及 quality of life 上，

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

abatacept 與 methotrexate 併用亦顯著優於單用 methotrexate。

3. IM101-100, AIM, ATTEST, ATTAIN, ASSURE 這 5 個臨床試驗有延伸追蹤（期間：4.5~7 年），後續開放性標記期間的安全性資料，與前段雙盲試驗期間相比，無明顯變化；在各項的 exposure-adjusted incidence rates (for serious adverse events, infections, serious infections, malignancies, and autoimmune disorders) 上，並未隨時間而增加。
4. Salliot 等人執行系統性文獻回顧，評估治療類風濕性關節炎之生物製劑，用於曾使用過 methotrexate 但反應不佳之活動性類風濕性關節炎成人病患的相對療效，結果顯示：這類病患使用 anti-TNFs 相較於使用 abatacept，有統計上顯著較高的比例達到 ACR50 反應（治療 6 個月後），其 OR=1.52 (95% CI: 1.01 to 2.28; P=0.04)。
5. Cochrane 研究團隊於 2011 年 2 月發表一針對類風濕性關節炎生物製劑 (biologics) 用於成人病患的不良效果 (adverse effects) 所作統合分析的結果。結果顯示：嚴重不良事件、嚴重感染、淋巴癌及鬱血性心衰竭的發生率在治療組 (biologics) 與對照組 (control) 間並無統計上顯著的差異。
6. 在用於「治療 6 歲或 6 歲以上幼年型慢性關節炎的兒童患者」方面：
 - 加拿大 CEDAC 於 2009 年 4 月 22 日對 Orencia 的建議是將其納入給付，給付條件為：
 - 限制為對 etanercept 耐受性不佳或反應不良的兒童患者才可使用；
 - 初次使用限制最多 16 週；
 - 僅限於初次使用時有良好反應且之後發生疾病復發者才可再次使用。
 - 澳洲及英國無相關的給付/使用規定。
7. 加拿大 CEDAC 針對 Orencia 用於 juvenile idiopathic arthritis，評估一個隨機分派、雙盲、安慰劑對照的 withdrawal trial。
 - 在這個試驗初始 16 週的開放標記階段中，有 190 位 JIA 兒童病患接受 abatacept 治療，其中 122 位有良好反應；這些有良好反應者接著隨機分派至繼續接受 abatacept 或安慰劑。主要療效指標是在此雙盲階段「疾病復發時間」。
 - 試驗結果顯示：疾病復發的中位時間在安慰劑組為 6 個月，在 abatacept 組則尚無法估計（因疾病復發者在這組尚未達一半）；然而與安慰劑組相比，abatacept 組有較長的疾病復發時間 (HR=0.3 [95% CI: 0.2 to 0.6])。在 ACR-Pedi 50, 70, 90 這些指標的反應率 (response rates) 上，abatacept 組皆統計上顯著優於安慰劑組。以 Child Health Questionnaire 評估的整體生活品質在兩組間無統計上顯著差異。
 - 兩組不良事件的發生率相似，感染 (infections and infestations) 是常見的不良

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

事件，有兩例嚴重感染 (encephalitis and varicella)。abatacept 組病童其他常見不良事件包括 nausea, abdominal pain, vomiting and pyrexia。

8. 在「幼年型慢性關節炎」方面，目前並無臨床試驗直接比較本品與腫瘤壞死因子抑制劑的效果，也沒有間接比較的結果。
9. 廠商估計納入本品之後，其藥品申報費用約由 1 億元增加到五年後的 4 億元，納入本品並未對接受治療病人數以及健保財務造成明顯影響。CDE 認為，若考量本品一旦適用現行已納入健保給付類似治療藥品相同之給付規定，以類似(Humira，隔週使用，一年費用 416,130 元) 或較低於(Enbrel，每週使用 2 支，一年費用 444,600 元) 相同臨床治療地位已給付藥品之每年治療費用，則其估算應屬合理。

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

一、背景

廠商針對本評估藥品 Orencia[®] (abatacept)，於第一次申請健保收載時的健保適應症與當時的衛生署許可適應症相同，是「與 methotrexate 併用，Orencia 可用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物（包括至少一種腫瘤壞死因子 TNF 抑制劑）反應不良或耐受性不佳的成人患者」。經全民健康保險藥事小組第 8 屆第 20 次（99 年 11 月）會議決議如下：

- 本案藥品為新成分新藥，適應症及臨床價值相近於已納入健保給付之 rituximab (MabThera[®])^a，屬第 2B 類新藥，同意納入全民健康保險藥價基準收載。
- 核價方式：以 MabThera Solution for IV Infusion 10 mg/mL, 50 mL (K000699248) 為核價參考品，採療程劑量比例法。
- 給付規定：參考 rituximab 用於「成人類風濕性關節炎」之給付規定，訂定本案藥品之給付規定。

廠商於此次申復，依照新的衛生署許可適應症^b，申請相同的健保適應症。前後兩次申請的健保適應症如下：

前次申請適應症（99 年 8 月）	本次申復適應症（100 年 7 月）
與 methotrexate 併用，Orencia 可用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕性病藥物（ 包括至少一種腫瘤壞死因子 TNF 抑制劑 ）反應不良或耐受性不佳的成人患者（說明：abatacept 和 methotrexate 合併治療時即已證明可降低關節損壞惡化）。	<p>1. 類風濕性關節炎： Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括 methotrexate (MTX) 或一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的成人患者。</p> <p>2. 幼年型慢性關節炎： Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度幼年型慢性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物〔包括一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑〕反應不良或耐受性不佳的 6 歲或 6 歲以上兒童患者。</p>

^a CDE/HTA 註：在初次健保收載申請時，Orencia 的治療定位是對於 TNF inhibitor 反應不良或耐受性不佳之成人 RA 患者的第二線 biological DMARD。在此治療定位，藥事小組決議其療效及核價參考品為 rituximab (MabThera[®])。

^b 衛生署許可適應症包含「重要用藥限制」：Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎 (RA) 的生物製劑同時使用。

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

此次廠商申請的健保適應症與初次不同處為：

- 在成人類風濕性關節炎方面，新增本品可用於對 methotrexate 反應不良或耐受性不佳之病患的第一線 biological DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) 治療。
- 新增本品可用於治療 6 歲或 6 歲以上幼年型慢性關節炎的兒童患者。

二、療效評估

針對上述廠商新申請的健保適應症提供補充資料如下：

表一列出 Orencia (abatacept) 在加拿大、澳洲及英國與類風濕性關節炎相關的許可適應症及相關使用規定/建議。

於成人患者部分，Orencia 在這三國的許可適應症與我國相同，皆限定為對其他 DMARDs 反應不良或耐受性不佳的患者才可使用，且先前使用的 DMARDs 是 TNF inhibitor 或/及 methotrexate。

於兒童患者部分，Orencia 在這三國的許可適應症與我國相同，皆限定為對其他 DMARDs 反應不良或耐受性不佳的 6 歲（含）以上兒童患者才可使用；不同處是在我國及英國，之前的 DMARDs 必須包括至少一種 TNF inhibitor，而加拿大則指定先前使用的 DMARDs 須包括 methotrexate，澳洲則未指定。

表一

在加拿大之許可適應症 (adult rheumatoid arthritis [RA])	CEDAC 建議之給付規定 (2010 年 6 月) [1]
For reducing signs and symptoms, inducing clinical responses, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had inadequate response to one or more DMARDs and/or to TNF antagonists.	Abatacept be listed for patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in a similar manner to tumor necrosis factor (TNF) alpha inhibitor therapies.

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

<p>在加拿大之許可適應症 (juvenile idiopathic arthritis [JIA]/juvenile rheumatoid arthritis [JRA])</p>	<p>CEDAC 建議之給付規定 (2009 年 4 月) [2]</p>
<p>For reducing signs and symptoms of moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis/juvenile rheumatoid arthritis in pediatric patients 6 years of age and older who have had an inadequate response to one or more DMARDs, such as MTX.</p> <p>Orencia has not been studied in children less than 6 years of age.</p>	<p>Abatacept be listed for children with juvenile idiopathic arthritis who are intolerant to, or have not had an adequate response from etanercept.</p> <p>Initial treatment should be limited to a maximum of 16 weeks.</p> <p>Retreatment should only be permitted for children who had an adequate initial treatment response and subsequently experience a disease flare.</p>
<p>在澳洲之許可適應症 (adult rheumatoid arthritis)</p>	<p>PBAC 建議之給付規定 (2007 年 11 月) [3]</p>
<p>For the treatment, in combination with methotrexate, of moderate to severe rheumatoid arthritis in adult patients who have had an insufficient response or intolerance to other DMARDs, such as methotrexate (MTX) or tumour necrosis factor (TNF) blocking agents.</p> <p>Abatacept should not be administered concurrently with other biological DMARDs (eg. TNF inhibitors, rituximab or anakinra).</p>	<p>The PBAC recommended the listing of abatacept on the PBS for the treatment, in combination with methotrexate, of adults with severe active rheumatoid arthritis (RA) who have failed prior DMARD therapy on a cost-minimisation basis compared with infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis.</p>
<p>在澳洲之許可適應症 (juvenile idiopathic arthritis)</p>	<p>PBAC 建議之給付規定</p>
<p>Orencia is indicated for reducing signs and symptoms in paediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis who have had an inadequate response to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).</p> <p>Orencia may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate (MTX).</p>	<p>None</p>

財團法人醫藥品查驗中心
彙整資料補充

<p>在英國之許可適應症 (rheumatoid arthritis)</p>	<p>NICE 建議之使用規定 (TA195, 2010 年 8 月) [4]</p>
<p>Orencia in combination with methotrexate is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who responded inadequately to previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including methotrexate (MTX) or a TNF-alpha inhibitor.</p>	<p>Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept, each in combination with methotrexate, are recommended as treatment options only for adults with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to rituximab, or when rituximab is withdrawn because of an adverse event.</p>
	<p>NICE 建議之使用規定 (TA234, 2011 年 8 月) [5]</p>
	<p>Abatacept in combination with methotrexate is not recommended for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adults whose disease has responded inadequately to one or more conventional non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including methotrexate.</p>
<p>在英國之許可適應症 (polyarticular juvenile idiopathic arthritis)</p>	<p>NICE 建議之使用規定</p>
<p>Orencia in combination with methotrexate is indicated for the treatment of moderate to severe active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) in paediatric patients 6 years of age and older who have had an insufficient response to other DMARDs including at least one TNF inhibitor. Orencia has not been studied in children under 6 years old.</p>	<p>Status: Suspended</p>

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

加拿大 [1, 2]

在 adult rheumatoid arthritis 方面，CEDAC 於 2007 年 6 月 27 日對 abatacept 第一次申請案的建議是將其納入給付，給付條件是與其他 DMARDs 併用，用於對一種 TNF inhibitor 反應不佳的重度活動性類風溼性關節炎患者，但是 abatacept 不得與 TNF inhibitor 併用。

CEDAC 評估由 CDR 經系統性文獻回顧後所挑選的 5 個雙盲、隨機分派、安慰劑對照的臨床試驗結果—其中三個試驗 (IM101-100, AIM, ATTEST) 的病患是對 methotrexate 反應不佳。在這三個試驗中，abatacept 與 methotrexate 併用，在 ACR 20, ACR 50, ACR 70 這些療效指標上，皆顯著優於單用 methotrexate；ACR 70 response at one year 的 number needed to treat (NNT) 是 5~8。在 DAS28、Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores 及 quality of life 上，abatacept 與 methotrexate 併用亦顯著優於單用 methotrexate。

廠商於 2009 年 12 月 2 日基於有新資料而再次送件，新資料來自兩個雙盲、隨機分派、安慰劑對照的臨床試驗 (AGREE, ARRIVE) 及上述 5 個臨床試驗最長達 7 年的延伸追蹤，以及新的經濟評估。CEDAC 評估後做出對於 abatacept 的新建議如下：建議將其納入給付，給付條件類似 TNF inhibitors，用於中度至重度活動性類風溼性關節炎患者—即用於治療中度至重度活動性類風溼性關節炎且對至少兩種 DMARDs (包括 methotrexate 及 leflunomide) 反應不良或耐受性不佳的成人患者。本建議取代前次 2007 年 6 月 27 日的建議。

CEDAC 對再次送件於療效方面的評估摘要如下：

- CDR 新發現有兩個臨床試驗符合原先系統性文獻回顧的納入標準—IM101-124 (N = 113) 及 IM101-071 (N = 195)，但是由於這兩個單國試驗分別在南韓及日本執行，所以結果外推至加拿大有限制。這兩個單國試驗的結果顯示：Abatacept 與 methotrexate 併用 6 個月後，在 ACR response, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) scores, SF-36 scores 這些療效指標上，皆顯著優於單用 methotrexate。
- AGREE 及 ARRIVE 這兩個臨床試驗的療效結果並未納入評估，因為 AGREE 的受試病患是 methotrexate-naïve，而 ARRIVE 是無對照組、非隨機分派的試驗。兩個臨床試驗的安全性結果顯示：不良事件及因不良事件退出試驗的比例，在 abatacept 組及安慰劑組相當。
- 最新的 periodic safety update report 在最近 6 個月的 abatacept 治療期間共包含 11,000 patient-years of exposure，而累積量為 30,000 patient-years of cumulative

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

exposure。

- IM101-100, AIM, ATTEST, ATTAIN, ASSURE 這 5 個臨床試驗有延伸追蹤(期間：4.5~7 年)，後續開放性標記期間的安全性資料，與前段雙盲試驗期間相比，無明顯變化；在各項的 exposure-adjusted incidence rates (for serious adverse events, infections, serious infections, malignancies, and autoimmune disorders) 上，並未隨時間而增加。

在 juvenile idiopathic arthritis (JIA) 方面，CEDAC 於 2009 年 4 月 22 日對 abatacept 用於 JIA 的建議是將其納入給付，給付條件為：

- 限制為對 etanercept 耐受性不佳或反應不良的兒童患者才可使用；
- 初次使用限制最多 16 週；
- 僅限於初次使用時有良好反應且之後發生疾病復發者才可再次使用。

CEDAC 評估由 CDR 經系統性文獻回顧後所挑選的一個隨機分派、雙盲、安慰劑對照的 withdrawal trial 結果。在這個試驗初始 16 週的開放標記階段中，有 190 位 JIA 兒童病患接受 abatacept 治療，其中 122 位有良好反應；這些有良好反應者接著隨機分派至繼續接受 abatacept 或安慰劑。主要療效指標是在此雙盲階段「疾病復發時間」(time to disease flare, defined as worsening of 30% or more in at least 3 of 6 ACR-Pedi core response variables and at least 30% improvement in no more than one of the other variables)。

試驗結果顯示：疾病復發的中位時間在安慰劑組為 6 個月，在 abatacept 組則尚無法估計（因疾病復發者在這組尚未達一半）；然而與安慰劑組相比，abatacept 組有較長的疾病復發時間 (HR=0.3 [95% CI: 0.2 to 0.6])。在 ACR-Pedi 50, 70, 90 這些指標的反應率 (response rates) 上，abatacept 組皆統計上顯著優於安慰劑組。以 Child Health Questionnaire 評估的整體生活品質在兩組間無統計上顯著差異。

兩組不良事件的發生率相似，感染 (infections and infestations) 是常見的不良事件，有兩例嚴重感染 (encephalitis and varicella)。abatacept 組病童其他常見不良事件包括 nausea, abdominal pain, vomiting and pyrexia。接受 abatacept 治療者有一嚴重不良事件 (acute lymphocytic leukemia) 發生在初始的開放標記階段中。

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

澳洲 [3]

廠商於 2007 年申請所提出的給付條件如下，是針對傳統 DMARDs（以 methotrexate 為主）治療無效的重度活動性類風溼性關節炎患者。

1. have received no prior PBS-subsidised treatment with a biological DMARD for this condition in this treatment cycle; and
2. have failed to achieve an adequate response to:
 - MTX alone (at least 20 mg weekly); and
 - at least 3 months of treatment with MTX (at least 7.5 mg weekly) in combination with two other non-biological DMARDs; and
 - at least 3 months of treatment with leflunomide alone; or leflunomide in combination with MTX, or cyclosporin.

PBAC 於 2007 年 11 月基於 cost-minimisation，與參考品 infliximab（註：infliximab 在本國未上市）相比後，建議將其納入給付，給付條件是與 methotrexate 併用，用於對傳統 DMARDs 反應不佳的重度活動性類風溼性關節炎成人患者。

英國 [5]

NICE 於 2011 年 8 月發布單科技評價報告 TA234: “Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs”，不建議給予 abatacept 加上 methotrexate 的合併治療，於中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他傳統（非生物製劑）之疾病修飾抗風濕病藥物（包括 methotrexate）反應不良的成人患者。

評價委員會做此建議的主要原因是：abatacept 加上 methotrexate 的合併治療，在成本效益的比較上，被其他皮下注射治療^c壓倒 (dominated)（即其他皮下注射治療既更有效且花費更低）(subcutaneous therapies were both more effective and less

^c 這些皮下注射治療包括 adalimumab plus methotrexate, etanercept plus methotrexate (TA130) and certolizumab pegol plus methotrexate (TA186)。

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

costly)。

有關 abatacept 的相對療效，委員會主要是評估廠商送件資料中之交錯治療比較 (mixed treatment comparison, MTC) 的結果，結果顯示 abatacept 加上 methotrexate 的合併治療，與大部分的其他生物製劑治療相比，有相似的療效 (similar efficacy)；但是由於廠商在此 MTC 中遺漏重要試驗且包括不同的病人群（有一試驗的病患並非對 methotrexate 反應不佳），所以委員會對其結果小心以對。

其他：

經以 ("abatacept"[Supplementary Concept] OR "abatacept"[All Fields]) AND Meta-Analysis[ptyp] 為搜尋策略，於 2011 年 8 月 29 日搜尋 PubMed，共發現 11 篇與 abatacept 相關的統合分析文獻。逐一檢視這些文獻的標題及摘要後，發現有 2 篇，可評估 abatacept 用於對 methotrexate 治療反應不佳之類風溼性關節炎成人病患的相對療效及安全性。

Salliot 等人執行系統性文獻回顧(資料庫為 MEDLINE, Embase, Cochrane Systematic Reviews) [6]，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成人病患的相對療效。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: 1,000 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 odds 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

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

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。

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 (2,476 名病患)、3 個試驗屬 rituximab (604 名病患)、3 個試驗屬 abatacept (1,138 名病患) 及 1 個試驗屬 tocilizumab (409 名病患)。

- 接受過 methotrexate 而反應不佳的病患，使用 anti-TNFs (analyzed as a whole) 有相同的程度達到 ACR50 反應 (治療 6 個月後)，相較於使用其他未屬於 anti-TNFs 之生物製劑，其 OR=1.30 (95% CI: 0.91 to 1.86; P=0.15)。
- 接受過 methotrexate 而反應不佳的病患，使用 anti-TNFs 相較於使用 abatacept，有統計上顯著較高的比例達到 ACR50 反應 (治療 6 個月後)，其 OR=1.52 (95% CI: 1.01 to 2.28; P=0.04)。
- 作者以間接比較的方式 (Mantel-Haenszel method 及 random effects models) 且將 anti-TNFs 分為「新的」及「舊的」來看，其中，舊的 anti-TNFs (包括 infliximab、adalimumab 及 etanercept) 和新的 anti-TNFs (包括 certolizumab 及 golimumab)，兩大類在達到 ACR50 反應上 (治療 6 個月後) 並無統計上顯著差異。

Cochrane 研究團隊於 2011 年 2 月發表一針對類風濕性關節炎生物製劑 (biologics) 用於成人病患的不良效果 (adverse effects) 所作統合分析 (meta-analysis) 的結果 [7]，其目的為比較當成人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。

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

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) 發生的比率。

嚴重不良事件、嚴重感染、淋巴瘤及鬱血性心衰竭的發生率在治療組 (biologics) 與對照組 (control) 間並無統計上顯著的差異。

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

三、經濟評估

加澳英三國 HTA 組織評估資料

加拿大

CADTH (2010 年 6 月 17 日評估結果, 同前次評估報告), 建議收載本品治療中重度到重度活動性類風濕關節炎病人, 使用方式與其他腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor (TNF) alpha inhibitor) 類似。與 methotrexate 比較, 以 10 年為分析期間, 每增加一個品質人年(QALY)需多增加加幣 93,649 元 (ICER), 此結果與其他三項類似治療藥品 (infliximab, adalimumab, etanercept) 的成本效益相當, 其他三項的 ICER 介於 96,032 到 171,179 元加幣。本品治療一年的費用為加幣 11,400~22,880 元(費用與病人體重有關), 而 adalimumab 一年費用為 18,388 加幣, etanercept 一年費用為 18,943~20,486 元。

CEDAC 於 2009 年 4 月 22 日建議收載本品治療幼年型自發性關節炎兒童病人, 使用於對 etanercept 無法耐受或是治療反應不好的病人。建議本品起始治療不應超過 16 週, 持續治療限用於對起始治療反應良好且隨後發生疾病再次發作的病人。本品每日費用為加幣 15.67~47.01 元, 與 etanercept 每日 18.88~54.93 加幣接近。

英國

NICE 2010 年 8 月評估報告 (CDE 註: 與前次評估報告相同資料), technology appraisal guidance 195 「Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor」 建議 abatacept 合併 methotrexate 可做為嚴重類風濕關節炎成年病人在不適用或因副作用停止使用 rituximab 治療時的治療選擇。

NICE 對於本品用於幼年型關節炎病人治療的評估目前階段為擱置 (網址:

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave17/19>

澳洲

PBAC 2007 年 11 月評估 (CDE 註：與前次評估報告相同資料)，建議收載本品合併 methotrexate 治療嚴重類風濕關節炎之前 DMARD 治療效果不佳的成年病人。所選擇的比較品是 infliximab (台灣尚未通過查驗登記)，建議收載是基於兩者比較成本較低的原則，但是並沒有足夠的直接證據比較兩者治療效果的差異，因此參考了間接比較的結果，作為兩者治療效果相當的依據。PBAC 也提到在一個治療階段中，病人不可以對同一個 TNF 抑制劑治療失效或停止使用超過一次以上。如果一位病人對同一項藥品治療失效或停止使用達到 3 次，則這位病人應該先完成這次治療階段，然後停止治療至少 5 年以上。PBAC 於 2009 年 12 月，針對在澳洲上市並納入給付的 6 項治療類風濕關節炎之疾病修飾治療生物製劑 (biological disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs) 藥品進行通案評估 (abatacept, anakinra, adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab)，其中包含本次評估藥品。評估結果認為除了 anakinra 的治療效果較差，其他五項藥品的療效與安全性相當，且考慮到有較多且不同機轉的治療藥品可供臨床選擇使用，因此建議將原給付條件中「停止治療至少 5 年」，改為「病人終身限選用 5 項治療」。PBAC 也指出，當前各項藥品在澳洲的價格還是太高，以至於所評估出來的成本效益值都高過 PBAC 通常可接受水準，因此建議各藥品須大幅度調降藥價。(A significant price reduction is necessary to reduce the incremental cost-effectiveness ratio so that it falls within a range considered to represent acceptable cost-effectiveness when these agents are used for the treatment of rheumatoid arthritis.)

建議比較品

本次申覆廠商建議比較品為 Humira 40 mg solution for injection, vial (成分

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

Adalimumab) ，其衛生署適應症為：

「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。乾癬性關節炎：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癬性關節炎。HUMIRA 可單獨使用也可以和 MTX 或 DMARDs 藥物併用。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、methotrexate 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。」

而目前健保給付 Humira 40mg Solution For Injection, Pre-Filled Syringe，之藥品代碼為 K000776283，健保給付價為 16,005 元 (CDE 註: 若以每次 40mg，隔週使用計算，一年費用為 416,130 元)。

CDE 考慮其他類似比較品，其中 Enbrel 25mg Solution For Injection In Pre-Filled Syringe (成分 etanercept) 之衛署適應症為：

「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癬性關節炎。治療活動性僵直性脊椎炎。適用於對其他全身性治療(包括 cyclosporine、methotrexate 或光化療

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

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。」

而目前健保給付 Enbrel 25mg Solution For Injection In Pre-Filled Syringe，之藥品代碼 為 K000851240，健保給付價為 4,275 元 (CDE 註: 若以成人每次 25mg，每週 2 次計算，一年費用為 444,600 元)。

另外治療幼年型慢性關節炎時兩種比較品使用方法簡列如下：

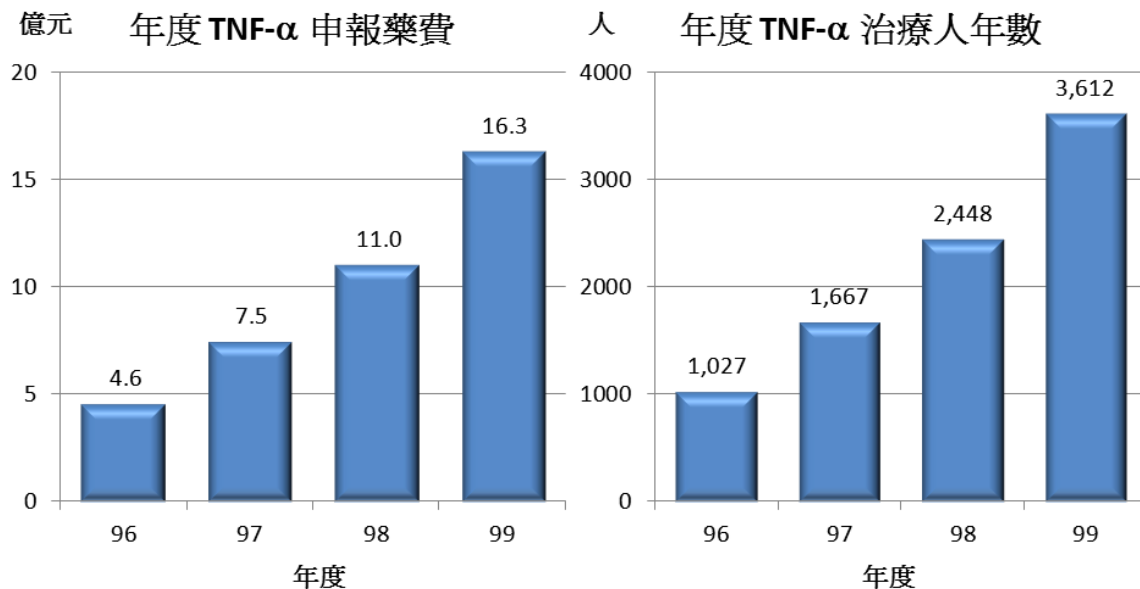
- Enbrel：4 歲以上幼年型慢性關節炎，0.4mg/kg (最大 25mg)，每周 2 次皮下注射。
- Humira：13-17 歲，每隔一週皮下注射單一劑量 40mg。現有數據顯示通常在治療 12 周內達到臨床療效反應。對於在這段期間無反應的病患應謹慎地再考慮是否持續使用。

財務衝擊

本品若適用現行已納入健保給付類似治療藥品相同之給付規定，以類似 (Humira，隔週使用，一年費用 416,130 元) 或較低於 (Enbrel，每週使用 2 支，一年費用 444,600 元) 相同臨床治療地位已給付藥品之每年治療費用，則造成的健保財務衝擊應不會太大。根據健保局提供之 TNF- α 抑制劑類藥品 (etanercept 及 adalimumab) 使用情形統計，民國 96 年至 99 年，申報藥品費用由 4.6 億元增加到 16.3 億元；以使用人年估算，約由 1000 增加到 3600 治療人年 (以持續整年治療作計算)，每年成長率約為 50%。類風濕性關節炎就診病人數近年來雖呈現些微的下降，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。另外，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 98 年度

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

之後 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。



根據廠商估計，在未納入本品的情況下未來五年國內接受生物製劑治療中到重度類風濕性關節炎成年病人數約由 3 千 4 百人增加到 4 千 8 百人，所需健保藥品費用由目前約 14 億增加到 21 億元。估計納入本品之後，本品市占率由第一年略少於 10% 增加到第五年約 20%，本品申報費用約由 1 億元增加到五年後的 4 億元，納入本品並未對接受治療病人數以及健保財務造成明顯影響。以上估算應屬合理。中重度幼年型慢性關節炎部分，廠商估計國內每年約 150 名病人接受治療，其中約 10% 可能接受本品治療，每年所需藥品費用約由 360 萬到 650 萬元之間，應屬合理。

參考文獻

1. CEDAC (Canada) Final Recommendation: Abatacept (Resubmission), Orencia®. Jun 17, 2010. (Accessed Aug 8, 2011 at http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia-Resubmission_June-17-2010.pdf)
2. CEDAC (Canada) Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Abatacept,

財團法人醫藥品查驗中心 彙整資料補充

- Orencia® (New Indication: Juvenile Idiopathic Arthritis). Apr 22, 2009. (Accessed Aug 8, 2011 at http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia_Final_April%2024_2009.pdf)
3. PBAC (Australia) Public Summary Document: Abatacept, powder for I.V. infusion, 250 mg, Orencia®. Nov 2007. (Accessed Aug 8, 2011 at [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/52483362FE78370ECA2573F5007CA16E/\\$File/Abatacept%20ORENCIA%20%20BMS%205.1%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/52483362FE78370ECA2573F5007CA16E/$File/Abatacept%20ORENCIA%20%20BMS%205.1%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf))
 4. NICE (UK) technology appraisal guidance 195: Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor failure of a TNF inhibitor. Issue date: Aug 2010. (Accessed Aug 8, 2011 at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13108/50413/50413.pdf>)
 5. NICE (UK) technology appraisal guidance 234: Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs. Issue date: Aug 2011. (Accessed Aug 29, 2011 at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13562/56020/56020.pdf>)
 6. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. 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. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266-71.
 7. 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.
 8. PBAC, PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, December 2009. abatacept (Orencia®), Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Pty Ltd; anakinra (Kineret®), PharmaLink Pty Ltd; adalimumab (Humira®), Abbott Australasia Pty Ltd; etanercept (Enbrel®), Wyeth Australia Pty Limited; infliximab (Remicade®), Schering-Plough Pty Ltd; and rituximab (Mabthera®), Roche Products Pty Ltd).