

全民健康保險藥事小組會議參考資料

捷力能膠囊 0.5 毫克 (Gilenya)

醫療科技評估報告

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	Gilenya	成分	Fingolimod 0.5mg
廠商名稱	台灣諾華股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		
含量規格劑型	Fingolimod 0.5mg，28 顆/盒		
衛生署許可適應症	復發型多發性硬化症(過去一年有一次復發或過去兩年有兩次復發者)		
廠商申請健保給付之適應症內容	復發型多發性硬化症(過去一年有一次復發或過去兩年有兩次復發者)		
廠商提出給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. 限用於復發型多發性硬化症。 2. 初次使用時，需經事前審查。 3. 排除EDSS (Expanded Disability Status Scale) 大於5.5之患者。 4. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括： (1) 有視神經及脊髓發作。 (2) 出現下列2 種以上症狀： I 脊髓侵犯大於3節 ii. NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性 iii 腦部磁共振造影不符合多發性硬化症診斷標準。		
廠商建議療程	每日一次，每次 1 顆 0.5mg。		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、核價參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，則依據臨床定位不同而有以下的建議：本品作為第一線治療時建議以 interferon beta-1a 作為核價參考品，因為 fingolimod 與 interferon beta-1a 有直接比較的臨床試驗。若考慮作為二線治療時，natalizumab 可作為核價參考品，因為目前國內 MS 較明確之二線治療為 natalizumab；不過 fingolimod 與 natalizumab 僅有間接比較數據。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見下表二。
- 三、相對療效與安全性：

與 interferon beta-1a 相比

- TRANSFORMS 試驗：自 2006 年 5 月至 2007 年 9 月，在 18 個國家，多中心之一雙盲、雙模擬研究 (double-dummy study)，隨機分派 1292 位最近病史中至少復發一次的復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing - remitting multiple sclerosis) 病人，接受每日劑量為 1.25 毫克或 0.5 毫克(本申請藥品品項)的口服 fingolimod 或每週劑量為 30 微克的肌肉注射 interferon beta-1a，不排除之前的治療是使用 interferon beta 或 glatiramer acetate 的病人。
- 主要療效指標為年復發率，使用 fingolimod 在年復發率部分相較於干擾素組顯著降低 ($P < 0.001$)。
 - Fingolimod, 0.5 mg 組：0.16 (95%CI 為 0.12 至 0.21)，
 - 干擾素組：0.33 (95%CI, 0.26 至 0.42)
- 次要療效指標：
 - MRI 的結果—在新 (或最近) 擴大的 T2 病灶數，接受 fingolimod 治療組皆顯著低於接受干擾素組。
 - 殘疾進展 (progression of disability) 部份，使用 fingolimod 及干擾素組之間無顯著性差異。
 - TRANSFORMS study 之延伸性研究結果發現原本接受肌肉注射 interferon beta-1a 組 (months 0-12) 在改為口服 0.5 毫克 fingolimod 後 (13-24 months)，年復發率相對降低 30% (兩段期間年復發率比為 0.70, 95% CI 0.49 to 1.00, $p=0.049$)。

- 安全性比較：
 - 嚴重不良事件發生率： fingolimod 0.5 mg 組 7.0%、干擾素組 5.8%。
 - 另根據 McDonagh 等人的系統性文獻回顧，發現 interferon 比上本品，有較多的 pyrexia、influenza-like illness、及 Myalgia；而本品比上 interferon，則有明顯較高的 alanine aminotransferase 升高現象。

與 natalizumab 相比

- 間接比較結果：Del Santo 等人於 2011 年發表有關針對復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis) 治療以「網絡統合分析法」(network meta-analysis) 比較各個治療藥品之療效比較。在納入的 10 個隨機分派研究中，包括各個藥品與安慰劑之對照比較研究，另還包括：interferon beta-1b, interferon beta-1a 與 glatiramer 之直接比較研究，及 fingolimod 與 interferon β -1a (i.m.) 之直接比較研究；而所有研究之療效指標皆為一年內無復發之比率 (no relapse at 1 year)。結果發現本品比上 natalizumab 於一年內無發生復發率的風險比(hazard ratio)為 0.93 (95% CI 0.82 to 1.07)，並無顯著差異。

四、 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

五、 健保財務衝擊：廠商預估 Fingolimod 納入健保給付，每年使用人數為 136~285 人，年度藥費第一年預估約 1.23 億元，第五年增加至約 2.57 億元。若考量現行 DMT 治療被 Fingolimod 取代而節省的费用，則預估 Fingolimod 第一年之財務衝擊約 0.72 億元，第五年之財務衝擊約 1.40 億元。惟本品口服劑型的好處，可能增加「目前未接受治療病人」之用藥意願，此部份支出之不確定性較高。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料 [1-4]

	本案申請藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	Gilenya	Rebif 22/44	Betaferon	Tysabri	Copaxone
主成份 / 含量	Fingolimod 0.5mg	Interferon beta-1a, 22/44 mcg	Interferon beta-1b, 0.25 mg/mL	natalizumab, 300mg/15mL / vial	glatiramer acetate
劑型 / 包裝	口服膠囊劑 型	注射劑	注射劑	注射劑	注射劑

ATC 碼	L04AA27	L03AB07	L03AB08	L04AA23	L03AX13
衛生署 許可適應症	復發型多發性硬化症(過去一年有一次復發或過去兩年有兩次復發者)	復發型多發性硬化症	降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。降低續發型多發性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis)復發的頻率及嚴重度。發生單一臨床症狀(Clinically Isolated Syndrome)疑似多發性硬化症的病患，可延緩其惡化成多發性硬化症	限用於 interferon-beta 或 glatiramer 治療無效之復發型多發性硬化症病人。	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
健保給付條件	-	藥品給付規定第八章免疫製劑 8.2.3.1. (詳見附件)	藥品給付規定第八章免疫製劑 8.2.3.2. (詳見附件)	藥品給付規定第八章免疫製劑 8.2.3.4. (詳見附件)	8.2.3.3. 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。
健保給付價	-	2,545/22 mcg 3,127/44 mcg	1,994 元 /0.25 mg	75000 元/vial	1,063 元/20mg
仿單建議劑量與用	每日一次，每次 0.5mg，口服	44 mcg/dose，皮下注射	由 0.0625mg/dose 滴定至 0.25mg/dose，	一次 300mg，靜脈慢速輸注。	20mg/dose，皮下注射

法			皮下注射		
療程	每日一次	每週3次	每隔1天	每四週一次	每天1次
每月 花費*	略	37,524元	27,916元(以 維持劑量 0.25mg/dose 計算)	75,000元	29,764元

*每個月以28天計算

註：若經全民健康保險藥事小組委員認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	<p>評估日期：2011年11月16日</p> <p>加拿大專家藥物諮詢委員會 (CDEC) 建議將fingolimod納入給付，用於治療符合下列所有條件的復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis) 病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> i. 曾經使用過至少一劑之 interferon-beta 及 glatiramer acetate 治療無效或因具禁忌症無法使用 interferon-beta及glatiramer acetate的病人。 ii. 前一年內有兩次或兩次以上之失能復發 (disabling relapses)。 iii. 由前後之磁振攝影 (magnetic resonance imaging, MRI) 影像相比，發現T2增強訊號病灶明顯增加或至少出現1個釷增強病灶(gadolinium-enhancing lesion)。 <p>加拿大專家藥物諮詢委員會同時建議病人如達到下列條件時應停止fingolimod治療：</p> <ol style="list-style-type: none"> i. 兩年後年度復發率 (average annual relapse) 減少無法達50%； ii. 多發性硬化症狀況評分表，擴展殘疾狀況分數 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 大於5。
PBAC (澳洲)	<p>審核日期：2011年3月</p> <p>Registration Status： authority required</p> <p>用於復發緩解型之多發性硬化症的<u>起始單一療法 (monotherapy)</u>：</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人需能自行行走，且於先前兩年經歷過兩次神經學確認的多發性硬化症引起之失能復發。須檢附腦部及 (/或) 脊髓磁共振攝影 (MRI) 影像及診斷日期 (除非放射科專科醫師認定病人生理上不宜進行磁共振攝影)。 2. 限制最大給藥數量及處方中領藥次數 (The authority will be limited to the maximum quantity and number of repeats indicated in the schedule)。 <p>用於復發緩解型之多發性硬化症的持續單一療法 (Continuing treatment, as monotherapy) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病人在先前服藥時間無持續殘疾發作 (not show continuing progression of disability)，且病人對此治療具有遵醫囑性及耐受性。 2. 限制最大給藥數量及處方中領藥次數。
NICE (英國)	至 2012 年 2 月 08 日止，英國 NICE 正在進行評估中。

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【捷力能膠囊 0.5 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 101 年 3 月 2 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（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（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本申請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可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 為慢性自體免疫性及發生在中樞神經系統 (包括腦部、視神經和脊椎神經系統) 的疾病 [7, 8]，且會造成不可逆性的失能。在美國，此種疾病大致影響了40萬人，全世界約有250萬人罹患多發性硬化症 [5, 6]，在西方白人中，每千人即出現一個病例 (女性與男性之比例大於 2:1) [5, 6]。多發性硬化症好發在年輕成人，一般多在20到40歲時出現多發性硬化症的症狀，在台灣女性發生的比例約為男性的4至5倍 [8]。多發性硬化症的病人約85%為復發性 (relapsing form) 的發病型態 (即relapsing - remitting course) [10, 11]，約半數以上的病人，在診斷之後的10至20年間，會因急性發作 (acute attacks) 與轉移至次級性多發性硬化症 (transition to secondary progressive multiple sclerosis) 而出現殘疾現象 (disability)，並且症狀會持續惡化 [10, 12, 13]。

多發性硬化症致病原因可能和基因、遺傳、環境或幼年期病毒感染等因素有關，但目前尚無法確知真正的發生原因 [7]。多發性硬化症是一種身體免疫方面的疾病，即病人淋巴結內的lymphocytes轉移至循環系統，通過腦血管障壁 (blood-brain barrier, BBB)，並且侵入中樞神經系統的髓鞘抗原 (target putative

myelin antigens)，造成發炎、髓鞘脫離 (demyelination)、神經軸突損傷 (neuroaxonal injury)、星形膠質細胞增生 (astrogliosis)，以及最後導致神經退化性疾病 (ultimately neurodegeneration) [14]，進而引發各種臨床障礙，如視神經炎 (optic neuritis)、眼球運動障礙 (oculomotor disturbances)、視力喪失、不完全橫斷性脊髓炎 (incomplete transverse myelitis)、四肢無力 (limb weakness)、四肢感覺喪失 (limb sensory loss)、步態不穩 (gait ataxia)、癱瘓 (paraparesis) 和疲倦 (fatigue) 等即為常見的徵狀[7]。

多發性硬化症主要治療的藥品為疾病修飾治療 (disease modifying therapy, DMT)，包括 [15]：

1. Interferon beta：分為interferon beta-1a (肌肉注射及皮下注射給藥) 和interferon beta-1b (皮下注射給藥)，雖其真正的機轉尚未明確，但已知 interferon beta可以用以抑制T細胞的增殖及移動，減少T-cell移動至腦血管障壁 (BBB) (reducing T-cell migration across the blood-brain barrier) [15, 16]。
2. Glatiramer acetate：皮下注射給藥，可誘發T細胞攻擊本品，而不去攻擊髓鞘 (alteration of T-cell activation and differentiation) [15, 16]。
3. 免疫系統抑制劑 (immunosuppressive agent)：如mitoxantrone為第二型去氧核糖核酸 (DNA) 抑制劑 (inhibiting DNA repair through topoisomerase II)，可以阻斷DNA的合成和修復 [15, 16]。
4. 單株抗體 (monoclonal antibody)：natalizumab與白血球表面細胞黏著分子 (cellular adhesion molecule) 的 $\alpha 4$ 整合素 ($\alpha 4$ -integrin) 結合，阻擾 $\alpha 4$ -integrin 與血管壁上的血管細胞黏著分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 之交互作用，白血球因此不會鑽出血管內皮進入中樞神經系統 [15, 16]。

本申請藥品 fingolimod，又稱為 FTY720，其化學式結構與 sphingosine-1-phosphate (S1P) 相似 [10]，為 immunomodulators [16]。口服之 fingolimod可與5個S1P受體中之4個作用 (含S1P₁, S1P₃, S1P₄及S1P₅) [10]，在淋巴結中，fingolimod作為淋巴球上S1P受體功能性拮抗劑的方式，可使lymphocytes封於淋巴結內 (sequestered in the lymph node)[10]，藉此減少淋巴球細胞滲透至中樞神經系統中所引起的去髓鞘作用[10]。

對於多發性硬化症的療效評估，美國神經醫學會 (American Academy of Neurology) 的治療與技術評估委員會 (Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee) 指出由於病人可能逐年逐漸發展出不同程度的失能狀態，但是大部分臨床試驗的療效評估只是基於短期的 (6個月至3年) 替代指標，這些替代指標 (surrogate measures) 和長期失能 (long-term disability) 的關聯性仍然不清楚，故大部分的試驗會結合疾病的活動性和嚴重度評估來評估藥品的療效；疾病活動性 (disease activity) 可分別由臨床層面 (例如，年發作率 (the annualized

attack rate)、到第1次復發的時間、或在某段時間內免於復發的機率) 和磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) (例如, 釓增強病灶 (gadolinium-enhancing lesions)、新出現T2增強訊號病灶數目、或合併前兩者) 來評估 [17, 18]; 疾病嚴重度通常是以擴展殘疾狀況評分 (expanded disability status scale, EDSS, 0-10分, 分數愈高表示愈嚴重) 為臨床表現依據, 除此MRI也可用於評估疾病嚴重度 (T2增強訊號病灶總量) [17-19]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 我國目前已健保給付可用於復發型多發性硬化症且ATC分類碼與本申請藥品前四碼相同的DMT治療藥品有四種, 即interferon beta-1a (L03AB07)、interferon beta-1b (L03AB08)、glatiramer acetate (L03AX13)及natalizumab (L04AA23); 相關ATC分類碼及衛生署許可適應症整理如表三 [1-3]:

表三 國內多發性硬化症的DMT治療藥品 [1-3]

主成份/含量	Interferon beta-1a, 22/44 mcg	Interferon beta-1b, 0.25 mg/mL	Natalizumab, 300mg/15mL / vial	Glatiramer acetate
劑型/包裝	注射劑	注射劑	注射劑	注射劑
ATC碼	L03AB07	L03AB08	L04AA23	L03AX13
衛生署許可適應症	復發型多發性硬化症。	降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。 ^a	限用於 interferon-beta 或 glatiramer 治療無效之復發型多發性硬化症病人。	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。

2. 相關給付規定被規範於「藥品給付規定第八章免疫製劑」: 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), 請

^a降低續發型多發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis) 復發的頻率及嚴重度。發生單一臨床症狀 (Clinically Isolated Syndrome) 疑似多發性硬化症的病患, 可延緩其惡化成多發性硬化症。

詳見附件 [2]。

3. 本申請藥品 fingolimod ATC 碼為 L04AA27 (L04AA Selective immunosuppressants)，與本申請藥品 ATC 碼前五碼相同且健保已給付藥品為 natalizumab (L04AA23) [1-3]。
4. Fingolimod 與 interferon beta-1a 有直接比較的隨機分派研究 (TRANSFORMS) [20]。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；並輔以 Cochrane/PubMed 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	2011 年 11 月 16 日[21]。
PBAC (澳洲)	2011 年 3 月[22]。
NICE (英國)	至 2012 年 2 月 08 日止，英國 NICE 正在進行評估中[23]。
其他	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。

(一)CADTH (加拿大) [21]

評估日期：2011 年 11 月 16 日

加拿大專家藥物諮詢委員會 (CDEC) 建議將fingolimod納入給付，用於治療符合下列所有條件的復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis) 病人[21]：

- i. 曾經使用過至少一劑之interferon-beta及glatiramer acetate治療無效或因具禁忌症無法使用interferon-beta及glatiramer acetate的病人。
- ii. 前一年內有兩次或兩次以上之失能復發 (disabling relapses)。
- iii. 由前後之磁振攝影 (magnetic resonance imaging, MRI) 影像相比，發現 T2 增強訊號病灶明顯增加或至少出現 1 個釳增強病灶 (gadolinium-enhancing lesion)。

加拿大專家藥物諮詢委員會同時建議病人如達到下列條件時應停止 fingolimod 治療 [21]：

- i. 兩年後平均年度復發率 (average annual relapse rate) 減少無法達

50%;

- ii. 多發性硬化症狀況評分表, 擴展殘疾狀況分數 (expanded disability status scale, EDSS) 大於 5 。

建議的理由 [21]

1. 依據TRANSFORMS臨床試驗的結果, 委員會認為fingolimod和interferon beta-1a 具有相似的療效, 儘管fingolimod在年度復發率和失能分數方面具有統計上顯著的改善, 然而其差異程度並不大, 且未觀察到健康相關生活品質上的差異。
2. Fingolimod於建議劑量下的年度醫療費用 (\$30,992) 較glatiramer (\$15,704)、interferon beta-1a (\$18,928至\$23,036) 及interferon beta-1b (\$18,096) 高。
3. 委員會了解病友團體 (patient group input) 所表達的需求: 多發性硬化症需要新的治療選擇 (the need for additional treatment options in MS)。

註釋 (Of Note)

委員會在審核其臨床證據 (clinical evidence) 後, 委員會認為若能降低價格至與 interferon products 相當的前提下, 可提出限制較少的給付建議 (increase the likelihood of a recommendation with less restrictive criteria) [21]。

背景 [21]

Fingolimod經加拿大衛生部核發許可證用於復發緩解型之多發性硬化症病人的單一療法, 以降低臨床急性發作 (clinical exacerbations) 的頻率及延緩生理機能的退化 (delay the progression of physical disability)。依據加拿大衛生部的建議, fingolimod一般適用於對現今治療無法耐受或無效之多發性硬化症病人 (Fingolimod is generally recommended in MS patients who have had an inadequate response to, or are unable to tolerate, one or more therapies for MS)。

CDEC主要考量Common Drug Review (CDR) 所提供的資料包括 [21]:

1. Fingolimod雙盲試驗的系統性回顧分析 (a systematic review of double-blind RCTs of fingolimod);
2. 對廠商之藥物經濟分析做的評估;
3. 病友團體 (patient group-submitted information) 提出與病人相關之重要議題。

臨床試驗

系統性回顧包含了兩個針對復發緩解型之多發性硬化症成年病人雙盲、隨機分派臨床試驗 (TRANSFORMS及FREEDOMS)。TRANSFORMS試驗 (N=1,292) 比較兩種劑量的fingolimod (每日0.5 mg或1.25 mg) 及一週一次肌肉注射interferon beta-1a 30 mcg在12個月後之療效差異; FREEDOMS試驗 (N=1,272) 比

較兩種劑量的fingolimod (每日0.5 mg或1.25 mg) 及安慰劑在24個月後之療效差異 [21]。

在此兩個雙盲、隨機分派臨床試驗 (TRANSFORMS及FREEDOMS)，所納入研究之病人在藥品使用部分包括曾經使用過其他DMT治療藥品或未曾使用過 (treatment naïve or previously treated)；在復發率部分 (relapses)，包括前一年復發過一次以上或前兩年復發兩次之EDSS分數介於0至5.5之間之病人[21]。

兩個試驗中的病人族群在前一年的平均復發次數及平均EDSS分數皆相似，89%病人完成TRANSFORMS試驗，81%病人完成FREEDOMS試驗 [21]。

CDR於系統性回顧分析中定義的療效指標 (outcomes)：年度復發率 (annualized relapse rate)、無復發的病人比例 (percentage of relapse-free patients)、殘疾程度(disability)、疲勞、生活品質及MRI影像 (新生成或T2增強訊號病灶增加)。在TRANSFORMS及FREEDOMS中之主要療效指標 (primary outcome) 皆為年度復發率 (annualised relapse rate) [21]。

結果 (Efficacy) [21]

1. 在年度復發率部分，fingolimod顯著低於interferon beta-1a治療 (0.16 versus 0.33) 且fingolimod顯著低於安慰劑治療 (0.18 versus 0.40)。在TRANSFORMS及FREEDOMS試驗中，從事後族群分析的結果發現，對於是否曾經接受過治療 (treatment-experienced and treatment naïve subgroups) 的病人，其結果皆相似。無復發的病人比例部分，在TRANSFORMS試驗中，接受fingolimod治療顯著高於interferon beta-1a 治療 (83% versus 69%); 在FREEDOMS試驗中，接受fingolimod治療高於接受安慰劑 (placebo) 治療 (70% versus 46%) [21];
2. 在MSFC (multiple sclerosis functional composite) 的z-scores改善上，接受fingolimod治療者顯著高於interferon beta-1a 組及安慰劑組；另外，接受fingolimod治療者的EDSS分數的改善亦顯著多於安慰劑組；然而委員會在MSFC的z-scores改善及EDSS分數的改善部分，不認為這樣的差異是臨床上有意義的 (clinical meaningful) [21]。
3. Fingolimod組病人中無殘疾進展的比例顯著高於安慰劑組 (88% versus 81%); 但在fingolimod與interferon beta-1a 相較並無差異 (94% versus 92%) [21]。
4. 在fingolimod組和interferon beta-1a 組病人看不出疲勞和生活品質上的差異 [21]。
5. 相較於interferon beta-1a，fingolimod組病人觀察到新生成或T2增強訊號病灶增加 (new or newly enlarged T2 lesions) 的顯著減少 (1.7 versus 2.6， $P=0.004$)；在FREEDOMS試驗中，相較於安慰劑，fingolimod組病人觀察到新生成或新增大的T2增強訊號病灶增加數顯著減少 (2.5 versus 9.8， $P<0.001$)

[21]。

安全性及耐受性 [21]

1. Fingolimod 0.5 mg與interferon beta-1a或安慰劑相比，發生嚴重不良反應事件 (serious adverse events) 或因副作用而停止治療的比例並無統計上的顯著差異。
2. Fingolimod 0.5 mg組發生不良反應事件的比例顯著少於interferon beta-1a組 (86% versus 92%，P=0.009)，在interferon beta-1a 組，類流感的症狀 (flu-like illness) 較常見 (37% versus 4%)。在FREEDOMS試驗中，fingolimod組的不良反應事件發生率與安慰劑組並無顯著差異 (94% versus 93%，P=0.30)。
3. 在TRANSFORMS試驗中，有兩名接受1.25 mg fingolimod的病人死於濾過性病毒感染 (herpes infection)。委員會同時討論其他與fingolimod相關的潛在安全顧慮，包括心血管事件 (包括：atrioventricular block及高血壓) 及肝功能指數上升。

病人團體的意見 (Patient Input Information) [21]

1. 多發性硬化症病人的生活主要受到以下症狀所影響：疲倦、行走困難、記憶力及注意力問題、麻木 (numbness) 或刺痛 (tingling)、疼痛、膀胱問題及憂鬱。
2. 病人指出目前的治療 (interferon products, glatirame及natalizumab) 帶來以下副作用，包括：注射處不適、疲倦、頭痛及肌肉和關節痠痛。儘管這些副作用並不影響其接受治療，病人仍表達出對於副作用較小的治療選擇的渴望。疲倦及注射處不適被認為是最常影響遵醫囑性 (compliance) 的副作用。
3. 病人期待第一個口服多發性硬化症治療用藥可因不用注射而提升生活品質、降低復發的嚴重度和頻率以及帶來較少的副作用。

(二) PBAC (澳洲) [22]

審核日期：2011年03月

1. Registration Status : authority required

Fingolimod之適應症可用於復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 的起始及持續治療 (initial and continuing treatment) 之門診病人，且確定為在近兩年內發生經歷過兩次神經學確認的多發性硬化症引起之失能復發。(Fingolimod was TGA registered on 1 February 2011 for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis with superimposed relapses to delay the progression of physical disability

and reduce the frequency of relapse.) [22]

2. 比較品

PBAC 同意以肌肉注射之 interferon beta-1a 為主要比較參考品 (main comparator)。另外, natalizumab 為次要比較藥品 (secondary comparators) [22]。

3. 臨床試驗

在此次送審資料中, 包括一個 fingolimod 與 interferon beta-1a 之直接比較的隨機分派研究 (及其延伸性研究) (TRANSFORMS), 及 fingolimod 與安慰劑之直接比較的隨機分派研究 (及其延伸性研究) (FREEDOMS) [22]。

而以 FREEDOMS (fingolimod vs placebo) 試驗結果用於支持 fingolimod、interferon beta-1b 及 natalizumab 之間接比較 [22]。

4. 臨床試驗結果 [22]

直接比較之研究: fingolimod 與 interferon beta-1a 之直接比較的隨機分派研究 (TRANSFORMS)

4.1 年度復發率 (aggregate annualized relapse rate, ARR)

在 TRANSFORMS 試驗中, 年度復發率為主要的臨床療效指標 (primary outcome), 主要比較每日給予口服 fingolimod 0.5 mg 與每星期給予一次之肌肉注射 IFN beta-1a 30 mcg, 在第 12 個月的研究期間, 各組的年度復發率整理如表四 [22]:

表四 在 TRANSFORMS 試驗中, fingolimod 與 interferon beta-1a 之年度復發率 [22]

	Fingolimod 每日口服 0.5mg N=429	interferon beta-1 a 30 mcg/週 N=431	Fingolimod 0.5mg vs. INF beta-1a
Modified ITT population (Primary outcome)			
Number of relapses	75	129	-
Adjusted ARR (95% CI)	0.16 (0.122 to 0.212)	0.33 (0.262 to 0.417)	P<0.001

TRANSFORMS 試驗的次族群分析顯示, 在符合澳洲給付規範的病人族群

(前二年內發生兩次失能復發) 中，fingolimod與interferon beta-1a相比，可降低年度復發率 (ARR)，且具有統計學顯著意義 [22]。

4.2 「3個月確證殘疾惡化現象」(3 months confirmed disability progression) [22]

雖然在「3個月確證殘疾惡化現象」方面，在mITT病人的分析及隨機分派前兩年內有2次復發率之次族群分析結果顯示，本申請藥品fingolimod與interferon beta-1a 相比在第一年並無顯著差異，但是可以觀察到fingolimod較能預防殘疾惡化的趨勢[22]。

4.3 不良事件發生比率 [22]：

Fingolimod 0.5mg：86%

Interferon beta-1a：91.6%

4.3.1 因不良事件發生而退出研究者之比率以fingolimod組較多 [22]。

Fingolimod 0.5 mg/day：10.5%

Interferon beta-1a：4.6%

4.3.2 有兩名接受1.25 mg fingolimod的病人死於濾過性病毒感染，但在接受0.5 mg fingolimod及interferon beta-1a的病人組並無觀察到有死亡的案例[22]。

整體而言，PBAC同意在相對療效部分 (comparative effectiveness)，fingolimod之療效優於interferon beta-1a，而且fingolimod與interferon beta-1a具有相仿之安全性 (similar safety profile) [22]。

5. 建議事項與理由 (Recommendation and Reasons) [22]

PBAC同意在以下條件下，fingolimod可以限用於單一治療[22]，

1. 非用於輔助治療的情況下 (not intended for use as add-on therapy)
2. 不應侷限由神經科專科醫師處方 (should not be limited to Neurologists)。
3. PBAC認為只要病人符合初始治療給付規範即可轉換至fingolimod治療，而不考慮訂定治療轉換 (switching) 的限制。

6. 單純性間接比較結果

(資料源於FREEDOMS及AFFIRM試驗，以安慰劑作為共同比較參考品 (common comparator)) 觀察到natalizumab比fingolimod其年度復發率 (aggregate annualised relapse rate, ARR) 較低，但PBAC認為這兩個試驗本身的異質性影響到間接比較的結果 [22]。

然而，臨床上沒有直接比較natalizumab和fingolimod的試驗，且FREEDOMS及AFFIRM試驗中各別的病人族群差異性過大，單就間接比較的結果無法決定兩者之療效的差異[22]。

7. PBAC 建議 [22]：

Restriction：authority required

7.1 用於復發緩解型之多發性硬化症的起始單一療法 (monotherapy) [22]：

1. 病人需能自行行走，且於先前兩年經歷過至少兩次神經學確認的多發性硬化症引起之失能復發。須檢附腦部及 (/或) 脊髓磁振攝影 (MRI) 影像及診斷日期 (除非放射科專科醫師認定病人生理上不宜進行磁振攝影)。
2. 限制最大給藥數量及處方中領藥次數 (The authority will be limited to the maximum quantity and number of repeats indicated in the schedule)。

7.2 用於復發緩解型之多發性硬化症的持續單一療法 (Continuing treatment, as monotherapy) [22]：

1. 病人在先前服藥時間無持續殘疾發作 (not show continuing progression of disability)，且病人對此治療具有遵醫囑性及耐受性。
2. 限制最大給藥數量及處方中領藥次數。

(三)NICE (英國) [23]

至 2012 年 2 月 08 日止，英國 NICE 先後經過評 2 次評議委員會 (The Appraisal Committee) 討論後，尚未作出最後之評估建議，目前仍正在進行評估中 (in progress) [23]。

以下報告重點摘要 NICE 評議委員會評估 fingolimod 用於「復發緩解型之多發性硬化症病人」之第二次評估報告 (The second appraisal consultation document) (2011 年 12 月) [23]。

- I. 而針對罹患病程發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者 (rapidly evolving severe relapsing–remitting multiple sclerosis, RES RRMS)，根據 NICE technology appraisal guidance 127，natalizumab 在發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者被視為第一線療法。關於藥廠在此份送審文件中未提供 fingolimod 與 natalizumab 使用於此等病人族群的比較性分析，以致 NICE 尚未作出 fingolimod 應使用於此族群之特定建議。
- II. 評議委員會注意到，藥廠所送審的資料中，其探討對象僅為 fingolimod 在英國之藥品許可證所涵蓋族群的一部分，亦即「雖已接受 beta interferon 治療，相較於前一年復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發—緩解型多發性硬化症患者」(Population 1b)，因此，評議委員會決議僅針對藥廠資料之目標族群 (即 Population 1b) 建議使用 fingolimod。另外，評議委員會建議藥廠必須納入與其他 beta interferon 及最佳支持性療法的比較。
- III. 評議委員會亦考量了藥廠的交錯治療效果比較模式 (mixed treatment comparison, MTC)；其在無直接比較之證據 (in the absence of direct evidence)

的情況下評估了對照組間的治療效應。由於各項試驗之間具有相當程度的異質性 (heterogeneity)，且分析中沒有任何一項試驗所探討的族群，與 fingolimod 在英國的藥品許可證族群完全吻合；此外，TRANSFORMS 試驗與 FREEDOMS 試驗的檢定力不足以評估 fingolimod 的藥品許可證族群中的療效。

IV. 評議委員會因此做出下列結論：現有證據顯示，在復發緩解型之多發性硬化症病人中，接受 fingolimod 治療者比接受 Avonex (interferon beta-1a) 或安慰劑者具有較低的復發率。評議委員會亦同意：FREEDOMS 試驗顯示，相較於安慰劑，fingolimod 可減少復發緩解型之多發性硬化症病人失能程度加重的比例；不過於 TRANSFORMS 試驗中，與 Avonex 相比，fingolimod 對失能程度加重之比例並無顯著影響。

1. Fingolimod在英國之藥品許可證使用範圍包含以下兩族群，包括1、之前曾經使用過beta interferon治療後，仍持續惡化者 (high disease activity)，或2、屬於病程發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者 (RES RRMS)。發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者 (RES RRMS) 的定義為1年內有2次及以上的失能發作，和有1個及以上的釳增強病灶 (gadolinium-enhancing lesions) 或與前次MRI相比T2病灶明顯增加。

詳細原文摘要如下：

Fingolimod has a marketing authorisation as a single disease-modifying therapy in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis for the following groups：

- i. Adults with high disease activity despite treatment with a beta interferon. These patients may be defined as ‘those who have failed to respond to a full and adequate course (normally at least one year of treatment) of beta-interferon. Patients should have had at least one relapse in the previous year while on therapy, and have at least nine T2-hyperintense lesions in cranial magneticresonance imaging (MRI) or at least one gadolinium-enhancing lesion. A “non-responder” could also be defined as a patient with an unchanged or increased relapse rate or ongoing severe relapses, as compared to the previous year’.
- ii. Adults with rapidly evolving severe relapsing–remitting multiple sclerosis defined by two or more disabling relapses in 1 year, and with one or more gadolinium-enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI .

2. 而藥廠在送審 NICE 評議委員會之報告中，關於納入使用病人部份包含以下三個族群：

- i. Population 1a, 「雖已接受乙型干擾素治療，且前一年至少有一次之復發

而且在腦部核磁造影 (MRI) 報告中至少有 9 處之 T2-hyperintense lesions 或至少一處鈆增強病灶 (gadolinium-enhancing lesions) 之高度活躍型復發緩解型之多發性硬化症病人」

(consisting of people with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis with at least one relapse in the previous year while on treatment with beta interferon and at least nine T2-hyperintense lesions on a brain MRI or at least one gadolinium-enhancing lesion)

- ii. Population 1b, 「雖已接受乙型干擾素治療，相較於前一年復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解型之多發性硬化症病人」

(consisting of people with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis whose relapse rates have remained unchanged or have increased compared with the previous year despite treatment with beta interferon)

- iii. Population 2, 「一年內發生兩次及以上之失能性發作且在腦部核磁造影 (MRI) 報告中有大於超過一處之 gadolinium-enhancing lesion 或相較於之前之 MRI 報告, T2 lesion 顯著增加」

(consisting of people with defined by two or more disabling relapses in 1 year, and with one or more gadolinium-enhancing lesions on a brain MRI or a significant increase in T2 lesion load compared with a previous recent MRI.)

3. 評議委員會 (The Appraisal Committee) 的意見：

- I. 評議委員會針對 fingolimod 之臨床與成本效益 (clinical and cost effectiveness)，回顧現有之相關資料；其考量內容包含：與高度活躍型復發緩解型之多發性硬化症 (highly active relapsing-remitting multiple sclerosis) 有關之證據，以及此症病人、其代表與臨床專業人員對 fingolimod 的效益所附加之評價。亦將英國健保 (NHS) 資源的有效利用納入考量。
- II. 病人專家 (patient experts) 表示：多發性硬化症係一慢性、失能性神經學疾病，對於病人之日常活動與生活品質造成巨大的負面衝擊。專家特別強調病人獨立生活能力的喪失與就業問題，亦提到情緒健康 (emotional wellbeing) 所受之顯著影響，以及可能藉此導致憂鬱之情形。且 fingolimod 可提供患者較大之生活彈性並減緩不適，因其為口服藥物，而現行其他已上市療法皆屬注射藥物。
- III. 臨床專業人員 (clinical specialists) 表示：復發緩解型之多發性硬化症之治療乃取決於疾病嚴重度，而後者又取決於復發的次數與嚴重度 (the number and severity of relapses and by disability)，以及疾病復發或發展出次生型漸進性多

發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis) 後所造成的永久性失能程度。

- IV. 而針對罹患病程發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者 (RES RRMS)，根據 NICE technology appraisal guidance 127，natalizumab 在發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者被視為第一線療法。針對未罹患病程發展迅速之重度疾病者 (without rapidly evolving severe disease)，常規的治療為 beta interferon 或 glatiramer acetate。
- V. 評議委員會已針對 fingolimod 於復發緩解型之多發性硬化症治療中可能具有之地位進行思考。評議委員會瞭解，雖然不同神經科醫師的臨床實務做法可能有所差異，但針對以 beta interferon 或 glatiramer acetate 治療後疾病活動性仍高的病人 (high disease activity)，多數臨床專業人員仍會考慮使用 fingolimod 作為第二線或更後線之療法。臨床專業人員向評議委員會表示，由於目前治療選項甚少，fingolimod 將可為病程發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症病人帶來最大之效益。關於藥廠在此份送審文件中未提供 fingolimod 與 natalizumab 使用於此等病人族群的比較性分析，以致 NICE 尚未作出 fingolimod 應使用於此族群之特定建議。
- VI. 評議委員會自臨床專業人員與病人專家處知悉：fingolimod 一般耐受性良好，且治療期間預期可能發生之不良反應，可透過常規醫療照護得到控制。一位病人專家表示她在接受 fingolimod 治療後，未出現任何治療相關不良反應。

4. 臨床效益 (Clinical effectiveness)

- I. 評議委員會注意到，藥廠所送審的資料中，其探討對象僅為 fingolimod 之藥品許可證所涵蓋族群的一部分，亦即「雖已接受 beta interferon 治療，相較於前一年復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發—緩解型多發性硬化症患者」(Population 1b)。評議委員會注意到藥廠對此提出的理由為，此族群為 fingolimod 臨床試驗中最主要的次族群。因此，評議委員會決議僅針對藥廠資料之目標族群 (即 Population 1b) 建議使用 fingolimod。評議委員會亦注意到藥廠於 base-case analysis 分析中，僅以一種 beta interferon 製劑 (Avonex) 與 fingolimod 進行比較，未包含其他對照藥品。藥廠向評議委員會表示，Avonex 與 Rebif 為 NHS 系統中最常開立的 beta interferon 製劑。Evidence Review Group (ERG) 認為，針對先前 beta interferon 療法效果未臻理想的病人族群，其分析中不應僅使用一種 beta interferon 作為對照組；評議委員會認同 ERG 所提出之顧慮，並認為也應納入最佳支持性療法，因此於此次評議中做出下列結論：分析中僅與 Avonex 比較之做法並不適當；若期望 NICE 做出任何相關建議，必須納入與其他 beta interferon 及最佳支持性療法的比較。
- II. 評議委員會已針對藥廠所呈交、與 fingolimod 臨床效益 (clinical effectiveness) 相關之證據進行思考，並注意到藥廠的資料源自兩項臨床試

驗，係針對復發緩解型之多發性硬化症成年病人，分別評估 fingolimod 與安慰劑相較、使用 24 個月的療效與安全性（FREEDOMS 試驗），以及 fingolimod 與 beta interferon-1a（Avonex）相較、使用 12 個月的療效與安全性（TRANSFORMS 試驗）。評議委員會注意到 FREEDOMS 試驗與 TRANSFORMS 試驗所研究的族群，範圍大於 fingolimod 之藥品許可證所涵蓋者，因此於試驗完成後，藥廠還必須找出約略等同於藥品許可證族群之次族群。ERG 向評議委員會表示，藥廠所找到的次族群與藥品許可證之間的概同尚屬合理，但試驗中各次族群間並非完全互斥（not mutually exclusive）。評議委員會已注意到，為澄清此點，藥廠進一步提供了針對下列族群之修正後分析：Population 1b 中未罹患病程發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者（亦即 Population 1b 扣除符合 Population 2 標準者）；然而，未提供 Population 1a 或 Population 2 之分析。評議委員會認為根據 NICE technology appraisal 127 建議 natalizumab 可使用於病程發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症病人（藥廠呈交資料中的 Population 2），因此 natalizumab 將作為此族群中的對照藥物。

- III. 評議委員會亦考量了藥廠的交錯治療效果比較模式（mixed treatment comparison, MTC）；其在無直接比較之證據（in the absence of direct evidence）的情況下評估了對照組間的治療效應。藥廠及 ERG 向評議委員會表示，各項試驗之間具有相當程度的異質性（heterogeneity），且分析中沒有任何一項試驗所探討的族群，與 fingolimod 的藥品許可證族群完全吻合；此外，TRANSFORMS 試驗與 FREEDOMS 試驗的檢定力不足以評估 fingolimod 的藥品許可證族群中的療效。
- IV. 評議委員會因此做出下列結論：現有證據顯示，在復發緩解型之多發性硬化症病人中，接受 fingolimod 治療者比接受 Avonex 或安慰劑者具有較低的復發率。
- V. 評議委員會亦同意：FREEDOMS 試驗顯示，相較於安慰劑，fingolimod 可減少復發緩解型之多發性硬化症病人失能程度加重的比例；不過於 TRANSFORMS 試驗中，與 Avonex 相比，fingolimod 對失能程度加重之比例並無顯著影響。藥廠向評議委員會表示，歐洲藥物管理局（European Medicines Agency）已判定此等臨床試驗數據可證明：fingolimod 於藥品許可證許可所涵蓋的各類罹患高度活躍型疾病的次族群中，一致具有療效。
- VI. 評議委員會因此做出下列結論：現有證據顯示，針對臨床試驗中的整體族群，以及藥品許可證所定義、罹患高度活躍型疾病者，fingolimod 皆可改善其預後。
- VII. 評議委員會已針對 FREEDOMS 與 TRANSFORMS 試驗中的健康相關生活品質數據進行討論。評議委員會注意到，FREEDOMS 試驗中接受 fingolimod 或安慰劑的復發緩解型之多發性硬化症病人，皆未觀察到 EQ-5D 量表評分與基準點相較有任何統計上顯著之變化；而在 TRANSFORMS 試驗中接受

fingolimod 或 Avonex 治療者，僅觀察到健康相關生活品質方面（以 PRIMUS-QoL 量表代表）稍有改善，但未達顯著。

臨床專業人員向評議委員會表示，病人的生活品質可能不受治療影響，因多發性硬化症乃一慢性疾病，常造成殘疾症狀。

VIII. 評議委員會因此做出下列結論：FREEDOMS 試驗與 TRANSFORMS 試驗中所觀察到、未達顯著的健康相關生活品質評分變化，可為臨床上合理之現象，但 fingolimod 對健康相關生活品質之影響仍有待釐清。

(四)其他

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

搜尋條件

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

Population	納入條件：復發緩解型之多發性硬化症成年病人 排除條件：patients with primary progressive MS
Intervention	口服使用 fingolimod
Comparator	Glatiramer acetate (20 mg daily by subcutaneous route)、Interferon beta-1a (at least 44 mcg by subcutaneous route 3 times per week or 30 mcg by intramuscular route weekly)、Interferon beta-1b (at 250 mcg by subcutaneous route every other day)、Natalizumab (300 mg intravenously every 4 weeks) 及安慰劑
Outcome	一年內無復發之比率 (no relapse at 1 year)
Study design	randomized controlled trials、double blind

搜尋策略

依照上述之PICOS，透過Cochrane/PubMed等文獻資料庫，於民國101年02月01日，經以 (fingolimod and relapsing–remitting multiple sclerosis and randomized controlled trials)^b 做為關鍵字進行搜尋。主要有二篇主要的第三期臨床試驗文獻 (包括：FREEDOMS試驗[24] 與TRANSFORMS試驗[20]) 及TRANSFORMS試驗之延伸性試驗 [20, 25]，另外，Del Santo等人針對復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis) 治療以「網絡統合分析法」(network meta-analysis) 比較各個治療藥品之療效比較 [26]。另外，在藥品安全性部分，McDonagh M.等人以系統性文獻回顧的方式探討fingolimod與其他治療多發性硬化症藥品之療效與安全性比較，並於2011年發表[35]，相關文獻內容摘要如下：

1. FREEDOMS study (D2301) [24]

為一項二年期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照組的第三期臨床試驗，研究對象為最近3個月內未曾接受過任何beta interferon或glatiramer acetate治療，並且在最近6個月內未曾接受任何natalizumab治療的病人。核磁共振造影 (MRI) 評估會在篩檢期、第6個月、第12個月和第24個月進行。主要療效指標 (the primary end point)為年度復發率 (annualized relapse rate)。重要的次要療效指標 (a secondary end point) 為「證實殘疾惡化3個月的時間」 (the time to disability progression)，評量方式為受試者連續3個月的EDSS比基期增加至少1分 (基期EDSS為5.5的受試者增加0.5分)。

結果 [24]

- 年齡中位數為37歲 (年齡範圍為17至55歲)
- 罹病時間中位數為6.7年；基期EDSS分數中位數為2.0。
- 病人之前曾接受過其他DMT藥品之比率分別為：
 - Fingolimod 1.25 mg: 60.4% (259/429)
 - Fingolimod 0.5 mg: 57.4% (244/425)
 - 安慰劑組: 59.6% (249/418)

接受fingolimod治療的受試者，其年度復發率明顯低於接受安慰劑組 (表五)。相較於安慰劑組，接受fingolimod治療者可明顯延緩「3個月確證殘疾惡化現象」的發生時間 (表五) [24]。

^b 或 ("fingolimod"[Supplementary Concept] OR "fingolimod"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis, relapsing-remitting"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields] AND "relapsing-remitting"[All Fields]) OR "relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields] OR ("relapsing"[All Fields] AND "remitting"[All Fields] AND "multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields]) 或 fingolimod and relapsing–remitting multiple sclerosis and meta-analysis.

表五 臨床及磁振造影結果 (Clinical and MRI End point, According to study Group)
[24]

	Fingolimod 1.25 mg (N=429)	Fingolimod 0.5 mg (N=425)	安慰劑 (N=418)	P 值
主要療效指標				
年度復發率 (Annualized relapse rate over 24 mo)	0.16 (0.13 to 0.19)	0.18 (0.15 to 0.22)	0.40 (0.34 to 0.47)	<0.001
復發率相關之次要療效指標 (Relapse-related secondary end points)				
持續24個月 未復發的受 試者比例 (95% CI)	74.7±2.2 (70.4 to 78.9)	70.4±2.3 (66.0 to 74.8)	45.6±2.5 (40.7 to 50.6)	<0.001
持續24個月 復發之危險 比 Hazard ratio for fingolimod vs. placebo (95% CI) ^c	0.38 (0.30 to 0.48)	0.48 (0.39 to 0.61)	-	<0.001
殘疾惡化風險 (次要療效指標)				
殘疾惡化比 率 (3個月確 證殘疾惡化 現象)	83.4±1.9 (79.7 to 87.1)	82.3±1.9 (78.6 to 86.1)	75.9±2.2 (71.7 to 80.2)	0.01
危險比 Hazard ratio for fingolimod vs. placebo (95% CI) ^c	0.68 (0.50 to 0.93)	0.70 (0.52 to 0.96)	-	0.02
EDSS score at 24 month				
Mean	-0.03±0.88	0.00±0.88	0.13±0.94	0.002

^c P values were calculated with the use of the Cox proportional-hazards model with adjustment for study group, country, the EDSS score at baseline, and age.

Median (range)	0.0 (-3.0 to 4.0)	0.0 (-3.0 to 3.5)	0.0 (-3.0 to 3.5)	
MSFC z score at 24 month				
Mean	0.01±0.40	0.03±0.39	-0.06±0.57	0.02 (1.25mg vs placebo)
Median (range)	0.05 (-2.4 to 1.3)	0.07 (-2.1 to 1.2)	-0.01(-3.8 to 5.5)	/0.01(0.5mg vs placebo)

2. TRANSFORMS study [20]

此為自2006年5月至2007年9月，在18個國家，多中心之一雙盲、雙模擬研究(double-dummy study)，隨機分派1292位最近病史中至少復發一次的復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing - remitting multiple sclerosis) 病人，接受每日劑量為1.25毫克或0.5毫克的口服fingolimod或每週劑量為30微克的肌肉注射interferon beta-1a。

主要療效指標 (primary end point) 為在第12個月時，年復發率 (annualized relapse rate)。

次要療效指標 (secondary end points)

- 則是在12個月內透過T2加權核磁共振影像 (MRI) 掃描，找出新發生及擴大的病灶數量；
- 以及至少持續3個月的殘疾惡化情形 (progression of disability that was sustained for at least 3 months)。

2.1 納入病人的條件 [20]

18至55歲、確定為多發性硬化症診斷、且符合McDonald標準且為接受復發緩解型之多發性硬化症之病人可參與研究，並皆曾經在之前的兩年間有復發紀錄的復發病症，並且延伸性殘疾狀態量表 (EDSS) 為0至5.5分範圍內。

2.2 排除條件 [20]

在進行隨機分派前30天內使用皮質類固醇治療 (corticosteroid) 或確定復發 (relapse) 者、活動性感染、黃斑水腫 (macular edema)、接受免疫抑制劑等治療。

2.3 納入研究前，病人之前使用藥品的記錄 [20]

若之前的治療是使用interferon beta或glatiramer acetate，都不是應排除的標準 (Previous recent therapy with either any type of interferon beta or glatiramer acetate was not a criterion for exclusion)。

2.4 療效和安全性分析主要為modified intention-to-treat cohort。

Modified intention-to-treat cohort，包括對所有病人進行隨機分派接受至少一種研究藥物之劑量。

2.5 結果 (表六) [20]：

共有 1153 位病人 (89%) 完成了研究。

2.5.1 主要療效指標 [20]

年復發率 (表七)

- Fingolimod, 1.25 mg 組： 0.20 (95%信賴區間 [CI], 0.16 至 0.26)，
- Fingolimod, 0.5 mg 組： 0.16 (95%CI 為 0.12 至 0.21)，
- 干擾素組： 0.33 (95%CI, 0.26 至 0.42)

使用 Fingolimod 在年復發率部分相較於干擾素組顯著降低 (<0.001)

2.5.2 次要療效指標 [20]

- MRI 的顯示結果支持初步結果 (表七)
在新 (或最近) 擴大的 T2 病灶數，接受 fingolimod 治療組皆顯著低於接受干擾素組。
- 殘疾進展 (progression of disability) 部份，使用 fingolimod 及干擾素組之間無顯著性差異。

2.5.3 不良事件發生部分 (表八)：

Fingolimod, 1.25 mg 組：兩個致命的感染為帶狀皰疹 (disseminated primary varicella zoster) 和單純皰疹病毒性腦炎 (herpes simplex encephalitis)。其他不良事件，接受 fingolimod 組，發生非致命性的皰疹病毒感染，心動過緩和房室傳導阻滯，高血壓，黃斑水腫，皮膚癌，肝功能異常 (elevated liver-enzyme levels) (表八)。

2.5.4 結論 [20]：

使用 fingolimod 對於最近病史中至少復發一次的復發型多發性硬化症 (relapsing - remitting multiple sclerosis) 病人相較於干擾素組，在年復發率及 MRI 顯示結果具較佳的療效。而在殘疾進展 (progression of disability) 部份，使用 fingolimod 及干擾素組之間無顯著性差異 [20]。

表六 納入研究之病人特性 (Baseline Characteristics of the Patients) [20]

	Fingolimod		Interferon Beta-1a
	1.25 mg (N = 426)	0.5 mg (N = 431)	(N = 435)
Demographic characteristics (Age)			
Mean	35.8±8.4	36.7±8.8	36.0±8.3
Median (range)	36 (18 - 54)	37 (18 - 55)	36 (18 - 55)
Clinical characteristics			
Interval from onset of symptoms to randomization			
Mean	7.3±6.0	7.5±6.2	7.4±6.3
Median (range)	6 (0 - 33)	6 (0 - 34)	6 (0 - 40)

Treatment history			
EDSS score			
Mean	2.21±1.31	2.24±1.33	2.19±1.26
Median (range)	2.0 (0-5.5)	2.0 (0-5.5)	2.0 (0-5.5)
Any therapy — no. (%)	249 (58.5)	238 (55.2)	245 (56.3)
Any interferon beta	209 (49.1)	219 (50.8)	207 (47.6)
Glatiramer acetate	67 (15.7)	57 (13.2)	67 (15.4)
Natalizumab	3 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.2)

表七 臨床及磁振造影結果 (12 Months) [20]

End Point	Fingolimod		Interferon Beta-1a (N = 431)	P Value	
	1.25 mg (N = 420)	0.5 mg (N = 429)		Fingolimod, 1.25 mg, vs. Interferon Beta-1a	Fingolimod, 0.5 mg, vs. Interferon Beta-1a
主要療效指標					
年度復發 率 (Annualized relapse rate over 24 mo)	0.20 (0.16 to 0.26)	0.16 (0.12 to 0.21)	0.33 (0.26 to 0.42)	<0.001	<0.001
Patients with no confirmed relapse	79.8 (75.9 to 83.7)	82.6 (79.0 to 86.3)	69.3 (64.8 to 73.8)	<0.001	<0.001
MRI outcome (New or enlarged lesions on T2-weighted images)					
Mean	1.5±2.7	1.7±3.9	2.6±5.8	<0.001	0.004
Median (range)	1 (0 to 26)	0 (0 to 38)	1 (0 to 63)		
Disability (Patients with no confirmed disability progression %) (95% CI)					

	93.3 (90.9 to 95.8)	94.1 (91.8 to 96.3)	92.1 (89.4 to 94.7)	0.50	0.25
Change from baseline in EDSS score					
Mean	(- 0.11) ± 0.90	(- 0.08) ± 0.79	0.01±0.78	0.02	0.06
Median (range)	0 (- 3.0 to 5.0)	0 (- 3.0 to 2.5)	0 (- 2.0 to 3.0)		
Change from baseline in MSFC z score					
Mean	0.08±0.46	0.04±0.42	(- 0.03) ± 0.48	<0.001	0.02
Median (range)	0.06 (- 1.90 to 3.60)	0.20 (- 2.10 to 4.70)	(- 0.01) (- 5.30 to 1.70)		

表八 嚴重不良事件發生率 [20]

End Point	Fingolimod		Interferon Beta-1a (N = 431)
	1.25 mg (N = 420)	0.5 mg (N = 429)	
Any serious event	45 (10.7)	30 (7.0)	25 (5.8)
Death	2 (0.5)	0	0
Cardiovascular disorder			
Bradycardia or sinus bradycardia	10 (2.4)	2 (0.5)	0
Atrioventricular block			
Second degree	3 (0.7)	1 (0.2)	0
First degree	2 (0.5)	1 (0.2)	0
Infection			
Appendicitis	2 (0.5)	0	2 (0.5)
Herpes virus infection	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
Neoplasm			
Basal-cell carcinoma	2 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)

Melanoma (including in situ)	0	3 (0.7)	0
Breast cancer (including in situ)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
Respiratory disorder			
Dyspnea	2 (0.5)	0	0

3. TRANSFORMS study 之延伸性研究 [25]

此為延伸TRANSFORMS study，研究觀察期從12個月延伸至24個月，並將原本分派至肌肉注射interferon beta-1a組的病人再重新隨機分派至接受每日劑量為1.25毫克或0.5毫克的口服fingolimod，療效指標 (efficacy endpoint) 為年復發率 (annualized relapse rate)，殘疾進展 (progression of disability)，及核磁共振造影 (MRI) 報告。

3.1 結果 [25]：

共有1027 (92%) 病人進入延伸性研究及接受藥品繼續治療，其中，882位 (86%) 完成24months的治療觀察期間。

3.1.1 年復發率 (表九) [25]

- 原本接受肌肉注射 interferon beta-1a 組 (months 0-12) 在改為口服 0.5 毫克 fingolimod 後 (13-24 months)，年復發率相對降低 30% (兩段期間年復發率比為 0.70, 95% CI 0.49 to 1.00, p=0.049)。
- 原本接受肌肉注射 interferon beta-1a 組 (months 0-12) 在改為口服 1.25 毫克 fingolimod 後 (13-24 months)，年復發率相對降低 36% (兩段期間年復發率比為 0.64, 95% CI 0.43 to 0.94, p=0.024)。

3.1.2 核磁共振影像 (MRI) 掃描的結果 [25]

- 在T2加權核磁共振影像 (MRI) 掃描，原本接受肌肉注射interferon beta-1a 組 (0至12個月) 改為口服1.25毫克或0.5毫克之fingolimod後 (13至24個月)，在找出新發生及擴大的病灶數量部分皆顯著減少 (表九)。

表九 臨床與核磁共振影像報告 (extension ITT population) [25]

	原本接受肌肉注射interferon beta-1a組 (0至12個月) 改為口服1.25毫克或0.5毫克之 fingolimod		持續使用fingolimod治療組	
	Interferon beta-1a to 0.5 mg fingolimod (n=167)	Interferon beta-1a to 1.25 mg fingolimod (n=174)	0.5 mg fingolimod (n=356)	1.25 mg fingolimod (n=330)
臨床療效指標 (Clinical outcomes)				
Total number of confirmed relapses				
Year before enrolment	234	244	534	495
Months 0–12	80	70	71	78
Months 13–24	52	41	65	55
年度復發率 (Estimated annualised relapse rate) (95% CI)				
0至12個月	0.31 (0.22–0.43)	0.29 (0.20–0.40)	0.12 (0.08–0.17)	0.15 (0.10–0.21)
13至24個月	0.22 (0.15–0.31)	0.18 (0.12–0.27)	0.11 (0.08–0.16)	0.11 (0.08–0.16)
p value	0.049	0.024	0.80	0.12
核磁共振造影 (MRI) 報告				
Number of new or enlarged T2 lesions				
Patients without new or enlarged T2 lesions				
0至12個月	64 (49%)	57 (41%)	171 (56%)	125 (47%)
13至24個月	86 (66%)	82 (59%)	186 (61%)	162 (60%)
p value	0.002	0.002	0.16	0.0005

4. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis : summarising current information by network meta-analysis [26]

Del Santo 等人於2011年發表有關針對復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis) 治療以「網絡統合分析法」(network meta-analysis) 比較各個治療藥品之療效比較 [26]。

4.1 文獻蒐集

以「“multiple sclerosis” AND “relapsing remitting” AND interferon OR glatiramer OR natalizumab OR fingolimod,combined with the limitation : “randomised controlled trial”」等關鍵字於PubMed version of MEDLINE進行文獻搜尋，

4.2 所納入比較的治療藥品為：

- **Interferon beta-1b** (at 250 mcg by subcutaneous route every other day),
- **Interferon beta-1a** (at least 44 mcg by subcutaneous route 3 times per week or 30 mcg by intramuscular route weekly),
- **Glatiramer** (20 mg daily by subcutaneous route),
- **Natalizumab** (300 mg intravenously every 4 weeks) or
- **Fingolimod** (0.5 mg orally once daily).

4.3 結果

在納入的10個隨機分派研究中，包括各個藥品與安慰劑之對照比較研究，另還包括：interferon beta-1b，interferon beta-1a與glatiramer之直接比較研究，及fingolimod與interferon beta-1a (i.m.) 之直接比較研究 (表十); 而所有研究之療效指標皆為一年內無復發之比率 (no relapse at 1 year) [26]。

表十 納入「網絡統合分析法」分析研究之整理 [26]

作者	研究設計	Relapse-free rate		Hazard ratio (95% CI)
		Treatment	Control	
Jacobs et al.[27] (1996)	Interferon β -1a (i.m.) vs. placebo	70/158 (44%)	51/143 (36%)	1.24 (0.94–1.65)
PRISMS Study Group [28] (1998)	Interferon β -1a (s.c.) vs. placebo	83/184 (45%)	41/187 (22%)	2.06 (1.50–2.82) ^c
The IFNB Multiple Sclerosis Study Group [29] (1993)	Interferon β -1b vs. placebo	87/207 (42%)	61/209 (29%)	1.44 (1.10–1.88)
Bornstein et al. [30] (1987)	Glatiramer vs. placebo	18/25 (72%)	6/23 (26%)	2.76 (1.33–5.73)
Comi et al.[31] (2001)	Glatiramer vs. placebo	66/119 (55%)	59/120 (49%)	1.13 (0.88–1.44)
Cadavid et al.[32] (2009)	Interferon β -1b vs. glatiramer	26/36 (72%)	28/39 (72%)	1.01 (0.76–1.33)
Mikol et al.[33] (2000)	Interferon β -1a (s.c.) vs. glatiramer	289/386 (75%)	272/378 (72%)	1.04 (0.96–1.13) ^e
Polman et al. [34] (2006)	Natalizumab vs. placebo	483/627 (77%)	176/315 (56%)	1.38 (1.24–1.53)
Cohen et al.[20] (2010)	Fingolimod vs. interferon β -1a (i.m.)	354/429 (82%)	302/431 (70%)	1.18 (1.09–1.27)
Kappos et al. [24] (2010)	Fingolimod vs. placebo	344/425 (81%)	263/418 (63%)	1.29 (1.18–1.40)

4.3.1在間接比較部分，relapse-free rate at 12 months:

The HR values for the other indirect comparisons:

- Fingolimod versus natalizumab : 0.93 (95% CI 0.82 to 1.07)
- Fingolimod versus glatiramer : 1.23 (95% CI 1.10 to 1.34)

使用Fingolimod與natalizumab或glatiramer相較，在治療第12個月時，relapse-free rate無顯著差異。

5. 安全性

McDonagh M.等人以系統性文獻回顧的方式探討fingolimod與其他治療多發性硬化症藥品之療效與安全性比較，並於2011年發表[35]，比較的藥品包括: glatiramer acetate、interferon beta-1a、interferon beta-1b、mitoxantrone、natalizumab及安慰劑，搜尋的資料庫包括: Ovid MEDLINE® (1996-week 4 December 2010), Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations (November 08, 2010), the Cochrane Database of Systematic Reviews® (4th Quarter, 2010), the Cochrane Central Register of Controlled Trials® (4th Quarter, 2010), and Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) 及US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research website。

5.1 結果:

共納入11篇文獻，針對不良反應部份，依據主要的臨床試驗（包括與安慰劑或Interferon beta-1a直接比較），結果整理如表十一 [35]:

表十一 **Fingolimod**在主要之臨床研究所發生不良事件整理 [35]

不良事件	Fingolimod 0.5 mg once daily (%)	Interferon beta-1a 30 mcg once weekly (%)	Relative risk (95% CI)
以interferon 發生率較高部分			Interferon vs. fingolimod
Pyrexia	4.2	17.9	4.26 (2.62 to 6.97)
Influenza-like illness	3.5	36.9	10.55 (6.39 to 17.57)
Myalgia	3.3	10.2	3.13 (1.76 to 5.59)
以fingolimod發生率較高部分			Fingolimod vs. interferon
Increased alanine aminotransferase	6.5	1.9	3.52 (1.66 to 7.50)

5.2 間接實證 (Indirect evidence)

5.2.1 另外，McDonagh M.等人參考美國FDA對於fingolimod之嚴重不良事件，將三個主要的臨床研究結果整理為表十二 [35]:

表十二 SAEs with incidence $\geq 3/1000$, and with incidence higher with fingolimod 1.25mg/day or 0.5mg/day than with placebo [35]

	Fingolimod 1.25 mg once daily n (%) N=943	Fingolimod 0.5 mg once daily n (%) N=854	Interferon beta-1a n (%) N=431	Placebo n (%) N=511
Cardiac disorders (%)	23 (2.4)	10 (1.2)	1 (0.2)	4 (0.8)
Nervous system disorders (%)	18 (1.9)	12 (1.4)	3 (0.7)	5 (1.0)
Infections and infestations (%)	18 (1.9)	8 (0.9)	6 (1.4)	8 (1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (1.0)	14 (1.6)	2 (0.5)	12 (2.3)
Investigations (incl liver enzymes abnormality or hepatobiliary)	9 (1.0)	6 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
Eye disorders (incl macular edema)	7 (0.7)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0

5.2.2 病人在使用fingolimod後，因不良事件而退出研究之比率（表十三）[35]。

表十三 Most frequent ($\geq 2/1000$ and more frequent with fingolimod than with placebo) discontinuations due to adverse events in controlled MS clinical studies [35]

	Fingolimod 1.25 mg once daily (%) N=943	Fingolimod 0.5 mg once daily (%) N=854	Interferon beta-1a N=431	Placebo N=511
Any AE leading to study drug discontinuation	11.9	7.0	3.9	7.0
Liver-related investigations	4.1	3.4	1.6	0.6
Cardiac disorders	1.3	0.1	0.2	0.0
Eye Disorders	1.6	0.2	0.2	0.4
Infections and infestations	0.7	0.2	0.0	0.4

5.2.3 基於美國FDA在審閱fingolimod之主要的臨床研究結果發現 [35]：在黃斑水腫 (macular edema) 之不良事件部分主要與藥品之使用劑量相關 (dose-dependent increase) [35]，且因由現有的臨床研究結果資料顯示，fingolimod所發生的不良事件主要發生在使用高劑量的情況 (非FDA建議的使用劑量)，而在目前建議使用的劑量fingolimod 0.5 mg once daily尚未發現顯著的嚴重不良事件，因此，美國FDA認為在fingolimod的藥品安全性部分，仍需要更多的資料來評估 [35, 36]。

四、療效評估結論

1. 加拿大專家藥物諮詢委員會 (CDEC) 於2011年11月評估，建議將fingolimod 納入給付，
 - 1.1 用於治療符合下列所有條件的復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing

remitting multiple sclerosis) 病人：

- 曾經使用過至少一劑之interferon-beta及glatiramer acetate治療無效或因具禁忌症無法使用interferon-beta及glatiramer acetate的病人。
- 前一年內有兩次或兩次以上之失能復發。
- 由前後之磁振攝影 (MRI) 影像相比，發現T2增強訊號病灶明顯增加或至少出現1個鈳增強病灶(gadolinium-enhancing lesion)。

1.2 同時建議病人如達到下列條件時應停止fingolimod治療：

- 兩年後年度復發率 (average annual relapse) 減少無法達 50%;
- 多發性硬化症狀況評分表，擴展殘疾狀況分數 (EDSS) 大於5。

2. 澳洲 PBAC 審核日期為 2011 年 03 月，registration status 為 authority required，

2.1 用於復發緩解型之多發性硬化症的起始單一療法：

2.1.1 病人需能自行行走，且於先前兩年經歷過兩次神經學確認的多發性硬化症引起之失能復發。須檢附腦部及 (/或) 脊髓磁振攝影 (MRI) 影像及診斷日期 (除非放射科專科醫師認定病人生理上不宜進行磁振攝影)。

2.1.2 限制最大給藥數量及處方中領藥次數。

2.2 用於復發緩解型之多發性硬化症的持續單一療法：

2.2.1 病人在先前服藥時間無持續殘疾發作，且病人對此治療具有遵醫囑性及耐受性。

2.2.2 限制最大給藥數量及處方中領藥次數。

3. 至 2012 年 2 月 08 日止，英國 NICE 先後經過 2 次評議委員會討論後，尚未作出最後之評估建議。

3.1 以下報告摘要 NICE 評議委員會評估 fingolimod 用於「復發緩解型之多發性硬化症病人」之第二次評議報告 (The second appraisal consultation document)，

I. 而針對罹患病程發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者 (RES RRMS)，根據 NICE technology appraisal guidance 127，natalizumab 在發展迅速之重度復發緩解型之多發性硬化症者被視為第一線療法。關於藥廠在此份送審文件中未提供 fingolimod 與 natalizumab 使用於此等病人族群的比較性分析，以致 NICE 尚未作出 fingolimod 應使用於此族群之特定建議。

II. 評議委員會注意到，藥廠所送審的資料中，其探討對象僅為 fingolimod 在英國之藥品許可證所涵蓋族群的一部分，亦即「雖已接受 beta interferon 治療，相較於前一年復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發—緩解型多發性硬化症患者」(Population 1b)，因此，評議委員會決議僅針對藥廠資料之目標族群 (即 Population 1b) 建議使用 fingolimod。另外，評議委員會建議藥廠必須納入與其他 beta interferon 及最佳支持性療法的比較。

III. 評議委員會亦考量了藥廠呈送交錯治療效果比較模式 (mixed treatment comparison, MTC)；其在無直接比較之證據 (in the absence of direct evidence)

的情況下評估了對照組間的治療效應。由於各項試驗之間具有相當程度的異質性 (heterogeneity)，且分析中沒有任何一項試驗所探討的族群，與 fingolimod 在英國的藥品許可證族群完全吻合；此外，TRANSFORMS 試驗與 FREEDOMS 試驗的檢定力不足以評估 fingolimod 的藥品許可證族群中的療效。

IV. 評議委員會因此做出下列結論：現有證據顯示，在復發緩解型之多發性硬化症病人中，接受 fingolimod 治療者比接受 Avonex 或安慰劑者具有較低的復發率。評議委員會亦同意：FREEDOMS 試驗顯示，相較於安慰劑，fingolimod 可減少復發緩解型之多發性硬化症病人失能程度加重的比例；不過於 TRANSFORMS 試驗中，與 Avonex 相比，fingolimod 對失能程度加重之比例並無顯著影響。

4. Fingolimod 有二篇主要的第三期臨床試驗文獻 (包括：FREEDOMS 試驗與 TRANSFORMS 試驗) 及 TRANSFORMS 試驗之延伸性試驗。

4.1 FREEDOMS study (D2301)

此為一項二年期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照組的第三期臨床試驗，研究對象為最近 3 個月內未曾接受過任何 beta interferon 或 glatiramer acetate 治療，並且在最近 6 個月內未曾接受任何 natalizumab 治療的病人。

4.1.1 結果

- 年齡中位數為 37 歲 (年齡範圍為 17 至 55 歲)
- 罹病時間中位數為 6.7 年；基期 EDSS 分數中位數為 2.0。
- 病人之前曾接受過其他 DMT 藥品之比率分別為：
 - Fingolimod 1.25 mg: 60.4% (259/429)
 - Fingolimod 0.5 mg: 57.4% (244/425)
 - 安慰劑組: 59.6% (249/418)

4.1.1.1 接受 fingolimod 治療的受試者，其年度復發率明顯低於接受安慰劑組 ($P < 0.001$)，

- Fingolimod 1.25 mg: 0.16 (0.13 to 0.19)
- Fingolimod 0.5 mg: 0.18 (0.15 to 0.22)
- 安慰劑: 0.40 (0.34 to 0.47)

4.1.1.2 相較於安慰劑組，接受 fingolimod 治療者可明顯延緩「3 個月確證殘疾惡化現象」的發生時間 ($P = 0.01$)，

- Fingolimod 1.25 mg: 83.4±1.9 (79.7 to 87.1)
- Fingolimod 0.5 mg: 82.3±1.9 (78.6 to 86.1)
- 安慰劑: 75.9±2.2 (71.7 to 80.2)

4.2 TRANSFORMS study

此為自 2006 年 5 月至 2007 年 9 月，在 18 個國家，多中心之一雙盲、雙模擬研究 (double-dummy study)，隨機分派 1292 位最近病史中至少復發一次的復發緩解

型之多發性硬化症 (relapsing - remitting multiple sclerosis) 病人，接受每日劑量為1.25毫克或0.5毫克的口服fingolimod或每週劑量為30微克的肌肉注射interferon beta-1a，不排除之前的治療是使用interferon beta或glatiramer acetate的病人

4.2.1 主要療效指標為年復發率，使用 fingolimod 在年復發率部分相較於干擾素組顯著降低 (<0.001)。

- Fingolimod, 1.25 mg 組：0.20 (95%信賴區間 [CI], 0.16 至 0.26)，
- Fingolimod, 0.5 mg 組：0.16 (95%CI 為 0.12 至 0.21)，
- 干擾素組：0.33 (95%CI, 0.26 至 0.42)

4.2.2 次要療效指標

4.2.2.1 MRI 的顯示結果支持初步結果

- 在新 (或最近) 擴大的 T2 病灶數，接受 fingolimod 治療組皆顯著低於接受干擾素組。

4.2.2.2 殘疾進展 (progression of disability) 部份，使用 Fingolimod 及干擾素組之間無顯著性差異。

4.3 而在 TRANSFORMS study 之延伸性研究，其結果發現原本接受肌肉注射interferon beta-1a 組 (months 0-12) 在改為口服 0.5 毫克 fingolimod 後 (13-24 months)，年復發率相對降低 30% (兩段期間年復發率比為 0.70, 95% CI 0.49 to 1.00, p=0.049)。

5. Del Santo 等人於2011年發表有關針對復發緩解型之多發性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis) 治療以「網絡統合分析法」(network meta-analysis) 比較各個治療藥品之療效比較。在納入的10個隨機分派研究中，包括各個藥品與安慰劑之對照比較研究，另還包括：interferon beta-1b，interferon beta-1a 與glatiramer之直接比較研究，及fingolimod與interferon β -1a (i.m.) 之直接比較研究；而所有研究之療效指標皆為一年內無復發之比率 (no relapse at 1 year)。間接比較之結果發現，比較在12個月時無復發之比率 (relapse-free rate at 12 months)，使用fingolimod與natalizumab或glatiramer相較無顯著差異。(其風險比為：fingolimod 比natalizumab:0.93 (95% CI 0.82 to 1.07); fingolimod 比glatiramer：1.23 (95% CI 1.10 to 1.34))。

6. 在藥品安全性部分，美國FDA於2010年9月核准口服fingolimod 0.5mg，而美國FDA在審閱fingolimod之主要的臨床研究結果發現：在黃斑水腫 (macular edema) 之不良事件部分為劑量依賴性增加 (dose-dependent increase)。美國FDA認為因由現有的臨床研究結果資料顯示，fingolimod所發生的不良事件主要發生在使用高劑量的情況 (非FDA建議的使用劑量)，而在目前建議使用的劑量fingolimod 0.5 mg once daily尚未發現顯著的嚴重不良事件，因此，美國FDA認為在fingolimod的藥品安全性部分，仍需要更多的資料來評估。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	2011/11/16
PBAC（澳洲）	2011/03
NICE（英國）	評估中，預計 2012 年 4 月公佈評估結果
SMC（蘇格蘭）	評估中，預計 2012 年 3 月公佈評估結果
其他	PubMed：成本效益文獻一篇

（一）CADTH（加拿大）[21]

CADTH 於 2011 年 11 月的評估報告中，建議收載 fingolimod 用於符合下列條件之復發緩解型多發性硬化症病人：

- (1) 以 interferon-beta 或 glitiramer 完整且適當療程治療無效，或上述治療為治療禁忌之病人。
- (2) 前一年有兩次以上之失能性復發。
- (3) 比起前次磁振攝影，本次磁振攝影之 T2 病灶明顯增加，或至少出現 1 個 gadolinium 增強病灶。

CADTH 建議 fingolimod 之停用時機如下：

- (1) 兩年後的平均年度復發率，比起基準值，無法減少至少 50%。
- (2) EDSS 分數大於 5.0。

在經濟評估方面，廠商提交一個成本效用分析，主要比較 fingolimod 與 interferon beta-1a 用於下列兩類病人群：

- (1) 病人患有活動性(active)復發緩解型多發性硬化症。
- (2) 病人對 interferon beta-1a 治療無反應。

模型之療效指標為失能惡化率及年復發率，fingolimod 之療效數據主要從 FREEDOM 試驗獲得，interferon 之療效數據主要來自一個統合分析結果。病人的生活品質效用值來自一個英國的研究，並結合病人的 EDSS 程度計算病人之品質校正生活年。醫療費用數據來自 TRIBUTE 研究。成本及療效之折現率為每年 5%。

廠商之分析結果顯示：fingolimod 與 interferon 相比，於活動性復發緩解型多發性硬化症病人，每多得到一個品質校正生活年需多花 16,135 加幣；於 interferon

治療無反應病人，每多得到一個品質校正生活年需多花 44,136 加幣。

CADTH 認為廠商之分析有些限制： fingolimod 若與其他藥品（如 glitiramer 或其他 interferon）或 best supportive care 比較，其每多得到一個品質校正生活年需多花 48,698-337,381 加幣。此外，廠商分析使用之參數有些不確定性，如 EDSS 程度的生活品質效用值、fingolimod 的治療效果等。CADTH 認為：若分析之參數假設地愈保守，且同時考量其他比較品，則預估 ICER 值應該會高於廠商提交之分析結果（高於 100,000 加幣/QALY）。

在各藥品的年度藥費方面，fingolimod 在建議劑量下的年度藥費（30,992 加幣）與 natalizumab（33,020 加幣）相似，但比 glitiramer（15,704 加幣）、interferon beta-1a（18,928-23,036 加幣）及 interferon beta-1b（18,096 加幣）來的高。

(二) PBAC（澳洲）[22]

PBAC 於 2011 年 3 月的報告中，建議收載 fingolimod 之單一療法用於復發緩解型多發性硬化症。

廠商提出之經濟評估結果顯示：比起肌肉注射之 interferon beta-1a (Avonex)，fingolimod 每多獲得一個 QALY 需多花 45,000-75,000 澳幣。敏感度分析顯示：經濟評估結果受分析時限的影響，若分析時間從平均的 62 年降至 5 年，fingolimod 每多獲得一個 QALY，預估需多花 105,000-200,000 澳幣。另外，經濟評估結果也受模型使用折現率及生活品質效用值的影響。

廠商基於某些假設較為保守，認為其提交之 ICER 值可能高估。廠商認為導致 ICER 值高估的假設如下：

- (1) 未考慮疾病之間接成本或非正式社區照護之價值（如家庭成員之照護）。
- (2) 未考慮疾病對病人家庭或照護者產生之情感/生理/健康相關生活品質之負擔。
- (3) 未考慮頻繁注射 DMT 造成之生活品質效用降低 (disutility)。
- (4) 忽略注射及監測費用；尤其是未考慮 fingolimod 口服方式帶來的經濟益處，如居家護理費用的節省。
- (5) 未納入疾病復發時使用類固醇之費用。
- (6) 使用臨床試驗情境下之復發率。多發性硬化症登錄系統發現：實際的復發率會更高。
- (7) 假設疾病復發不會造成健康狀態的永久性改變。
- (8) 假設 SPMS 的疾病處理費用與 RRMS 狀態之疾病處理費用相同。

PBAC 認為廠商之經濟模型中有些假設可能不合適，而且可能導致 ICER 值被低估。PBAC 認為經濟模型中主要不確定的部份如下：

- (1) 多發性硬化症登錄系統中使用 ABCR 藥品的族群，不知是否可代表未來 PBS

- 中使用 fingolimod 的病人。兩群病人的 EDSS 基礎值不同。
- (2) 從臨床試驗中擷取的健康狀態轉換機率，不知應用於經濟模型中是否合適。
 - (3) 治療中斷比率的採用；病人中斷治療後可能會試用其他 DMTs。
 - (4) RMSS 與 SPMS 使用相似的復發率。
 - (5) 假設 natalizumab 與 fingolimod 治療的復發率相同不知是否合適。

PBAC 對廠商之經濟評估的評論如下：

- (1) 經濟模型中，高治療中斷比率(high treatment discontinuation rates)可能不適當。
- (2) 當假設所有病人使用 fingolimod 作為一線治療，直到 secondary progressive MS (SPMS)，或 EDSS 大於 5，則 ICER 值預估增加至 75,000-105,000 澳幣。
- (3) 當生活品質效用值參考 Fisk (2005)等人的研究，則 ICER 值預估增加至 45,000-75,000 澳幣。
- (4) 當經濟模型移除注射 DMTs 造成之效用降低(disutility)之影響，則 ICER 值預估增加至 75,000-105,000 澳幣。

有鑑於上述不確定性，PBAC 認為基礎分析的 ICER 值過高，無法建議收載。然而，PBAC 認為 fingolimod 的藥價降低可處理上述的不確定性問題。對於 fingolimod 來說，可接受的 ICER 值範圍為 15,000-45,000 澳幣/QALY。

廠商於 2011 年 3 月之會議後，降低了 fingolimod 之藥價，因此，PBAC 基於可接受的成本效益比例(cost-effectiveness ratio)，建議收載 fingolimod。

(三) NICE (英國)

NICE 對 fingolimod 的評估正在進行中，預計於 2012 年 4 月公佈最終評估結果。

NICE 在 2011 年 11 月 30 日於該機構網頁公佈目前對 fingolimod 的初步評估結果[37]。NICE 委員會認為：在 highly active relapsing-remitting multiple sclerosis 病人，NICE 目前仍無法建議使用 fingolimod，因為比起 NHS 現有治療（如 beta interferons）而言，fingolimod 在 NHS 仍無法符合成本效益（CDE 註：廠商於 NICE 申請書中有提出 Patient Access Scheme (PAS)，PAS 內容為藥價折扣，但細節保密）。

(四) 其他醫療科技評估組織

1、 SMC (蘇格蘭)

SMC 對 fingolimod 的評估正在進行中，預計於 2012 年 3 月 12 日公佈評估結果。

(五) 其他

本報告用於搜尋 PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

1. 搜尋條件

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

Population	納入條件：multiple sclerosis 排除條件：未設限
Intervention	fingolimod
Comparator	未設限
Outcome	cost (或 economic)
Study design	未設限

2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 等文獻資料庫，於民國 101 年 2 月 14 日，以關鍵字「("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])) AND ("fingolimod"[Supplementary Concept] OR "fingolimod"[All Fields])」進行搜尋，共查獲一篇 fingolimod 之成本效益分析[38]，本處將其內容摘要如下。

該研究於美國進行，主要比較 fingolimod (0.5mg 口服，一天一次) 與 natalizumab (300mg IV，每四週一次) 用於復發型 MS 第一線治療的成本效益。研究以決策分析模式進行，分析時限為兩年。成本項目包含藥費 (fingolimod 每盒 28 顆，3,688 元美金；natalizumab 每支 3,076 元美金)、調劑費 (natalizumab 每次注射費用為 143 元美金)、監測費及 MS 的處理費用，不包含副作用處理費

用。療效指標為「MS 復發率」，療效數據來自 AFFIRM 及 FREEDOMS 臨床試驗。成本效益分析以「每避免一次 MS 復發，所需增加之費用」呈現。

研究結果：每位病人兩年的平均治療費用，natalizumab 為 86,461 元美金，fingolimod 為 98,748 元美金。接受 natalizumab 治療者兩年平均減少 0.74 次 MS 復發，接受 fingolimod 治療者兩年平均減少 0.59 次 MS 復發。成本效益分析結果顯示：natalizumab 比 fingolimod 佔優勢（成本較低，效果較好）。單向敏感度分析結果顯示：改變藥費、調劑費、監測費及 MS 的處理費用等成本參數，其分析結果仍穩固（robust, natalizumab 比 fingolimod 佔優勢）；機率敏感度分析結果顯示：當每避免一次 MS 復發之 willingness-to-pay 閾值為 0 元美金時，natalizumab 符合成本效益的機率為 95.1%。

研究限制：(1) fingolimod 與 natalizumab 沒有直接比較試驗的數據；(2) 療效指標使用「MS 復發率」，而非「殘疾進展」(disability progression)；(3) 假設 MS 治療的服藥配合度為 100%；(4) 並未計算副作用的處理費用。

研究結論：在避免 MS 復發的療效指標上，natalizumab 比 fingolimod 佔優勢（成本較低，效果較好）。

六、我國之適用性

(一) 核價參考藥品選擇之建議依據

廠商擬申請 fingolimod 為突破創新新藥，若委員會決議本品為第 1 類新藥，則 fingolimod 可依現行核價原則進行核價，不需核價參考品。

若委員會決議 fingolimod 不屬於第 1 類新藥，則 CDE 建議之核價參考品如下：

- Fingolimod 之臨床定位為一線治療時：建議以 interferon beta-1a 作為核價參考品，因為 fingolimod 與 interferon beta-1a 有直接比較的臨床試驗。
- Fingolimod 之臨床定位為二線治療時：在此情況下，natalizumab 可作為一個可能的核價參考品。目前國內 MS 較明確之二線治療為 natalizumab，然而，fingolimod 與 natalizumab 僅有間接比較試驗，無直接比較試驗。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並未有充分的證據支持 fingolimod 用在哪些病人群較符合成本效益。

(三) 疾病負擔

根據中央健康保險局公佈的統計數據顯示：近五年（2007 至 2011 年）國內領有重大傷病證明之多發性硬化症人數分別為 781、868、930、976 及 1,063 人，估計每十萬人約有 4.2 人罹患此病[39]。

Chang 等人回顧國內 MS 病人（1993 年至 2001 年）的臨床特徵[40]，其回顧結果發現：該研究收納之 75 位 MS 病人，平均發病年齡為 35.6±12.6 歲，男女比為 1 比 4.4（男 14 人，女 61 人），MS 的平均年復發率為 54.1%（含視神經脊髓 MS 的 62.7%，及傳統 MS 的 42.1%），且第一年的 MS 復發率顯著較高（平均為 59.7%）。此外，MS 病人有較高風險患有共病(comorbidity)，根據 Kang 等人分析台灣健保資料顯示[41]：MS 病人比起非 MS 病人，有較高風險會患有系統性紅斑性狼瘡(OR=26.9, 95% CI=10.3-70.3)、憂鬱症(OR=6.9, 95% CI=5.3-8.9)、周邊血管疾病(OR=6.6, 95% CI=4.0-11.0)、貧血(OR=4.9, 95% CI=2.8-8.7)、類風濕性關節炎(OR=4.8, 95% CI=2.9-8.1)、及體液與電解質異常(OR=4.8, 95% CI=2.8-8.3)。

在經濟負擔方面，國外研究指出[42]，一位 MS 病人的平均終生花費（含直接及間接成本）高達 220 萬美金(美國，1994 年)，其中 57% 為為間接成本（如生產力之喪失）；就直接醫療成本而言，藥費部份約佔 65%[38]。台灣目前已給付之 DMT 治療及其每月藥費（以 28 天計算）呈現如下表，各 DMT 治療之每月藥費約為 28,000~38,000 元。

商品名	Rebif	Betaferon	Copaxone	Tysabri
主成份/ 含量	interferon beta-1a, 22/44 mcg	interferon beta-1b, 0.25mg/mL	glatiramer	natalizumab, 300mg/15mL
健保給 付價	2,545 元/22 mcg 3,127 元/44 mcg	1,994 元/0.25mg	1,063 元 /20mg	75,000 元 /vial
劑量與 用法	44 mcg/dose 皮下注射	由 0.0625mg/dose 滴 定至 0.25mg/dose， 皮下注射	20mg/dose 皮下注射	一次300mg， 靜脈慢速輸注

療程	每週 3 次	每隔 1 天	每天 1 次	每四週一次
每月藥費*	37,524 元	27,916 元(以維持劑量 0.25mg/dose 計算)	29,764 元	75,000 元

*每個月以 28 天計算

(四)預算衝擊部份

廠商預估 Fingolimod 納入健保給付，每年使用人數為 136~285 人，若以每年藥費約 90 萬元計算，第一年預估 Fingolimod 藥費約 1.23 億元，第五年增加至約 2.57 億元。若考量 Fingolimod 納入健保給付會取代 DMT 之治療費用，則預估 Fingolimod 每年造成之藥費財務衝擊，第一年約 0.72 億元，第五年增加至約 1.40 億元。

CDE 認為廠商之預估邏輯合理，資料來源清楚，其分析結果應屬可信。

值得一提的是：由於 Fingolimod 為口服劑型，比起現有的 DMT 治療，Fingolimod 可能大幅提升患者的用藥意願，此優點也將吸引某些「目前未接受治療的病人」接受治療。對於此部份，廠商預估每年未接受治療的 MS 病人約 420 人，其中 5% 會因為 Fingolimod 納入給付而重新接受治療（約 21 人）。對於此部分，CDE 認為參數之不確定性較高，但其預估的確困難。CDE 估算：「每增加 5% 目前未接受治療之病人接受治療」（約 21 人），每年 Fingolimod 之藥費增加約 1,900 萬，且此類病人本來未接受治療，故此部份為新增之淨財務衝擊（無取代效應）。

七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 目前皆建議收載 Fingolimod，但在經濟評估方面，兩 HTA 組織對「Fingolimod 用於復發性 MS 病人是否符合成本效益」仍較為保留。有鑑於此，廠商於澳洲降低了 Fingolimod 的價格，使 PBAC 在可接受的成本效益比例下建議收載 fingolimod；廠商於加拿大則不知是否有採行其他的風險分擔計畫。
2. 英國 NICE 的評估仍在進行中。目前 NICE 在網頁釋出的初步評估結果為：在 highly active relapsing-remitting multiple sclerosis 病人，目前仍無法建議使

用 fingolimod，因為比起 NHS 現有治療(如 beta interferons)而言，fingolimod 在 NHS 仍無法符合成本效益。

3. 在財務衝擊方面，CDE 認為廠商之預估結果應屬可信。廠商預估 Fingolimod 納入健保給付，每年使用人數為 136~285 人，年度藥費第一年預估約 1.23 億元，第五年增加至約 2.57 億元。若考量現行 DMT 治療被 Fingolimod 取代而節省的費用，則預估 Fingolimod 第一年之財務衝擊約 0.72 億元，第五年之財務衝擊約 1.40 億元。值得注意的是，Fingolimod 口服劑型的好處，可能增加「目前未接受治療病人」之用藥意願，這部份會增加財務衝擊。

參考資料

1. WHO 藥品 ATC code 查詢 [cited 2012 February 02]. Available from http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BX.
2. 行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁 . [cited 2012 February 01]. Available from <http://203.65.100.151/DO8180A.asp>.
3. 健保用藥品項查詢網頁 [cited 2012 February 01]. Available from http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1_list.asp.
4. Gilenya™ (Fingolimod) 廠商送審資料.[cited 2012 February 01]
5. Chun J HH. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol 2010;33:91-101.
6. 張文能. 何謂多發性硬化症?. 長庚醫訊 2009;30:23.
7. Confavreux C VS. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:327-32.
8. Noseworthy JH LC, Rodriguez M, et al. Multiple Sclerosis. New England Journal Medicine 2000;343:938-52. .
9. World Health Organization. Neurology atlas. 2004.
http://www.who.int/mental_health/neurology/neurology_atlas_review_references.pdf.
10. Pelletier D HD. Fingolimod for multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;366:339-47. .
11. Gawronski KM, Rainka MM, Patel MJ, Gengo FM. Treatment Options for Multiple Sclerosis: Current and Emerging Therapies. Pharmacotherapy 2010;30:916-27.
12. Weinshenker BG BB, Rice GP, et al. . The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 1989;112:1419-28. .
13. Tremlett H YZ, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:314-24.
14. Hafler DA SJ, Anderson DE, O' Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. Immunol Rev 2005;204:208-31.
15. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) WH, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol 2008;255:1449-63.
16. Menge T WM, Hemmer B, et al. Disease-modifying agents for multiple sclerosis recent advances and future prospects. Drugs 2008;68:2445-68.
17. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: The

- use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review). *Neurology* 2008;71:766-73.
18. Wingerchuk DM, Noseworthy JH, Weinshenker BG. Clinical Outcome Measures and Rating Scales in Multiple Sclerosis Trials. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 1997;72:1070-9.
 19. Menge T, Weber MS, Hemmer B, Kieseier BC, von Büdingen H-C, Warnke C, et al. Disease-Modifying Agents for Multiple Sclerosis: Recent Advances and Future Prospects. *Drugs* 2008;68:2445-68 10.165/0003495-200868170-00004.
 20. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
 21. Common Drug Review CEDAC (Canada) Final Recommendation: Fingolimod, Gilenya® . Available from <http://www.cadth.ca/en/search?q=Fingolimod> (Accessed February 01, 2012)
 22. PBAC (Australia) Public Summary Document: Fingolimod (Gilenya®). Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-fingolimod-march11> (Accessed February 01, 2012)
 23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) independent appraisal , "Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis". (The second appraisal consultation document) Available from <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave20/71> cited 2012/02/10. .
 24. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
 25. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011;10:520-9.
 26. Del Santo F MD, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;Nov 5. [Epub ahead of print].
 27. Jacobs LD CD, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS,

- Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
28. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
 29. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
 30. Bornstein MB MA, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smoller S, Spada V, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987;317:408-14.
 31. Comi G FM, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of Glatiramer acetate on magnetic resonance imaging measured disease activity and burden in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:290-7.
 32. Cadavid D WL, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, Kamin SS, Pachner AR, Halper J, Cook SD. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009;72:1976-83.
 33. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;10:903-14.
 34. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
 35. M. M. Drug Class Review: Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Single Drug Addendum: Fingolimod: Final Original Report [Internet]. Drug Class Reviews 2011.
 36. U.S. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research.

- Fingolimod Statistical and Medical Reviews. NDA 22-527. 2010:August 2010.
37. UK_NICE. Multiple sclerosis (relapsing-remitting) - fingolimod press release 2011. (Accessed February 13th, 2012, at http://www.nice.org.uk/_gs/link/?id=F53F4C34-19B9-E0B5-D418584195E1A20B.)
 38. O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Journal of medical economics* 2011;14:617-27.
 39. 行政院衛生署中央健康保險局. 全民健康保險重大傷病證明實際有效領證統計表(100年12月)(101.01.20更新), 2011. (Accessed February 7th, 2012, at http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/15049_1_10012_重大傷病.xls.)
 40. Chang KH, Lyu RK, Chen CM, Hsu WC, Wu YR, Chen ST, et al. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Taiwan: a cross-sectional study. *Mult Scler* 2006;12:501-6.
 41. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010;17:1215-9.
 42. Whetten-Goldstein K, Sloan FA, Goldstein LB, Kulas ED. A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler* 1998;4:419-25.

附件 [3]

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、100/10/1)

1. 限用於復發型多發性硬化症。
2. 初次使用時，需經事前審查。(100/10/1)
3. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)
 - (1) 有視神經及脊髓發作。
 - (2) 出現下列 2 種以上症狀：
 - i 脊髓侵犯大於 3 節
 - ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性
 - iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

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、100/10/1)

1. 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度，初次使用時，需經事前審查。(100/10/1)。
2. 降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度，初次使用時，需經事前審查。(100/10/1)。
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)。
4. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)
 - (1) 有視神經及脊髓發作。
 - (2) 出現下列 2 種以上症狀：
 - i 脊髓侵犯大於 3 節
 - ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性
 - iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

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 個釳增強病灶 (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 (≥ 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。