

可帝敏持續性釋放錠 9 毫克 (Cortiment MMX 9 mg prolonged release tablets)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Cortiment MMX 9 mg prolonged release tablets	成分	Budesonide
建議者	輝凌藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	輝凌藥品股份有限公司		
含量規格劑型	Budesonide 9 mg/tab		
主管機關許可適應症	用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎。		
建議健保給付之適應症內容	同上。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議劑量為每日早上一粒 9 毫克錠劑，可連續使用 8 週。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>已給付同成分但不同適應症及劑型品項。</u>		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本案藥物的核准適應症為「用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎」，但根據我國的潰瘍性結腸炎共識指引建議，針對輕度至中度左側大腸炎患者，budesonide MMX 未來應可作類固醇外用製劑的替代藥品選擇。綜合考量其藥理分類同為類固醇以及其局部作用特性，建議的療效參考品為治療地位相近的類固醇外用製劑，而根據我國健保給付規定以及藥品許可證查詢，我國核准上市可用於潰瘍性結腸炎的類固醇外用製劑僅 hydrocortisone 浣腸劑 (Cortema® enema)。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告透過系統性文獻檢索，並未查詢到本案藥品與活性對照藥物的直接比較試驗，用以支持療效的臨床證據來自兩個與安慰劑比較的臨床三期樞紐試驗，分別為 CORE I 試驗和 CORE II 試驗。

兩個樞紐試驗（CORE I 試驗和 CORE II 試驗）用以評估療效的主要療效指標皆為受試者於第 8 週達臨床合併內視鏡檢查緩解的比例（完全緩解率）。其中在 CORE I 試驗中，budesonide MMX 組的完全緩解率為 17.9%，顯著高於安慰劑組的 7.4%（OR: 2.71, 95% CI: 1.19-6.16, $P=0.0143$ ）；而 CORE II 試驗中，budesonide MMX 組的完全緩解率為 17.4%，顯著高於安慰劑組的 4.5%（OR: 4.49, 95% CI: 1.47-13.72, $P=0.0143$ ）。

四、醫療倫理：根據加拿大 CADTH 評估報告所納入病友觀點說明，通常患有潰瘍性結腸炎的病人所經歷的生理症狀包括直腸出血、頻繁腹瀉、腹痛和疲倦，而這些症狀會進而導致心理症狀的產生，如情緒低落、焦慮和感到壓力。病患會對於不知道疾病何時發作而感到恐懼，且影響生活的每一個層面。現今的治療藥品主要透過減少急性發炎來控制疾病及緩解症狀，但並非總是有效且往往伴隨藥品不良反應，尤其是全身性吸收的皮質類固醇。生物製劑一般用於中度至重度的潰瘍性結腸炎，手術則是最後手段。因此病人團體表達其對於其他副作用較少治療選項的需求，並希望 budesonide MMX 基於其目標釋放的作用特性，能成為更安全且更有效的治療選擇，並延緩或預防疾病進展到生物製劑治療階段。

五、成本效益：建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

六、財務衝擊：建議者表示本品臨床地位為新增關係，預估未來五年本品使用人數約為第一年約 130 人至第五年約 820 人之間，本品年度藥費約為第一年 120 萬元至第五年 750 萬元之間。然而，本報告參考國際及我國治療指引，認為本品應部分取代局部類固醇（如 hydrocortisone 灌腸液，Cortema[®]）。除此之外，建議者於本品使用人數推估上亦有較高的不確定性。因此，本報告重新以重大傷病卡人數推估本品未來五年使用人數，約為第一年 80 人至第五年 380 人，以一次療程 8 週計算，本品年度藥費約為第一年 70 萬元至第五年 350 萬元，考量本品可能取代 hydrocortisone 灌腸液（Cortema[®]）之藥費節省，財務影響約為第一年 60 萬元至第五年 300 萬元之間。敏感度分析中顯示，本品未來五年使用人數最少為第一年 60 人至第五年 300 人，最多則為第一年 100 人至第五年 470 人之間；而財務影響最少為第一年 50 萬元至第五年 230 萬元之間，最多則為第一年 80 萬元至第五年 370 萬元之間。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Cortiment MMX Prolonged Release Tablets 可帝敏持續性釋放錠	Cortema enema 可體灌腸液
主成分/含量	Budesonide 9 mg	Hydrocortisone 1.667 mg/mL
劑型/包裝	腸溶膜衣錠	外用液劑
WHO/ATC 碼	A07EA06	A07EA02
主管機關許可適應症	用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎。	潰瘍性結腸炎的輔助治療。
健保給付條件	擬訂中	同適應症，無另行規範給付範圍及條件。
健保給付價	擬訂中	57 元
仿單建議劑量與用法	誘發緩解的建議劑量為每日早上一粒 9 毫克錠劑。	每天晚間使用一次，經由肛門灌入，用完即棄。
療程	每日早上一粒 9 毫克錠劑，可連續使用 8 週。	通常一個療程為 21 天，但使用 3-5 天後病情即可得到緩解。若為病情需要 21 天以上的療程時，則應於 21 天後逐漸減少用量，以隔日給藥 2-3 週為宜。
每療程花費	擬訂中	57 元/天
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		具相近治療地位及藥理分類。

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 106 年 3 月 22 日公告。 基於缺乏臨床證據證明 budesonide MMX 相較於第一線藥品 (5-ASA) 或第二線藥品 (全身性吸收皮質類固醇)，在誘發緩解輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎上有相近的臨床效益，且無法證明潰瘍性結腸炎患者使用 budesonide MMX 治療，相較於口服皮質類固醇或皮質類固醇栓劑有較少的全身性不良反應，委員會不建議給付 budesonide MMX 用於誘發緩解輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎患者。
PBAC (澳洲)	於民國 106 年 7 月公告。 廠商向 PBAC 申請以無給付條件限制收載 budesonide MMX，委員會認為這樣的申請可能會導致 budesonide MMX 用於 5-ASA 藥物之前或是用於治療庫隆氏症，且基於臨床數據無法證明 budesonide MMX 的療效不劣於 budesonide 泡沫浣腸劑，PBAC 不建議收載 budesonide MMX 用於治療潰瘍性結腸炎。
NICE (英國)	至民國 107 年 6 月 29 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【可帝敏持續性釋放錠 9 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 106 年 07 月 20 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC) 屬於發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的一種，其特徵為直腸向近端延伸的連續部位慢性黏膜發炎 [1]，常見的症狀包括腹瀉、出血、腹部絞痛、想排便的感覺 (urgency)、裡急後重 (tenesmus)^a、失禁 (incontinence) [2]。目前潰瘍性結腸炎的確切病因仍不清楚，主要為遺傳和環境因素之間相互作用所致，且影響終身，現今尚無藥物可以治癒 [3]。

一般而言，潰瘍性結腸炎在每個年齡層皆會發生，但主要好發於 20 到 40 歲間 [4]。根據一篇納入 1990 到 2016 年間盛行率和發生率資料的系統性文獻回顧，潰瘍性結腸炎發生率和盛行率最高的地區為北歐，其發生率為每 10 萬人 1.7 例至 57.9 例；盛行率為每 10 萬人 90.8 例至 505.0 例。東亞地區的發生率為每 10 萬人 0.42 例至 4.6 例；盛行率為每 10 萬人 4.59 例至 57.3 例 [5]。在台灣，根據 2010 年的健保資料庫資料，潰瘍性結腸炎男性發生率為每十萬人 1.351 例，女性為 0.858 例；男性盛行率為每十萬人 7.610 例，女性為 4.77 例。雖然潰瘍性結腸

^a 患者通常會有無法排便或是排便不完全的感覺，即使腸內的內容物已被排空。

炎在台灣的盛行率和發生率相較於歐美地區並不高，但呈現逐年增加的趨勢[6]。

根據歐洲克隆氏症與結腸炎組織(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)的臨床指引[3, 7]以及台灣發炎性腸道疾病學會的共識建議[6]，治療主要依照疾病的分布部位、嚴重程度^b以及疾病型態(pattern of disease)來決定，治療目標包括誘發(induction)與維持(maintenance)疾病的緩解、預防可能併發症並改善病患生活品質。依照疾病分布部位的不同，潰瘍性結腸炎可進一步細分為直腸炎(proctitis)、左側大腸炎(left-sided colitis)以及廣泛性大腸炎(extensive colitis/pancolitis)^c。疾病型態所需參考的因素包括疾病復發頻率、病程、患者對先前藥物的反應、藥物不良反應以及腸道外症狀(extra-intestinal manifestation)。

誘發治療

針對輕度至中度的直腸炎患者，建議使用 mesalazine^d栓劑作為誘發緩解的起始治療首選，亦可使用 mesalazine 浣腸劑進行治療，但一般而言，栓劑在直腸的藥物釋放較佳，病人的耐受度也較好。另根據病患狀況，可考慮 mesalazine 外用製劑(topical mesalazine)^e合併類固醇外用製劑，其療效比單獨使用 mesalazine 外用製劑或類固醇外用製劑佳。

對於輕度至中度左側大腸炎患者，建議的誘發緩解起始治療首選為 mesalazine 浣腸劑合併使用口服 mesalazine，另可考慮增加使用類固醇外用製劑。根據 ECCO 的臨床指引建議，若病患對 aminosalicylate 類藥物^f不耐受或是治療成效不彰時，可考慮使用 budesonide Multi Matrix (MMX)；台灣的共識建議則指出，budesonide MMX 未來應可作為類固醇外用製劑的替代藥物選擇。

針對輕度至中度的廣泛性大腸炎的誘發緩解療法，建議使用口服 mesalazine 合併 mesalazine 外用製劑作為起始治療，另可考慮增加使用類固醇外用製劑。

不論是直腸炎、左側大腸炎或是廣泛性大腸炎，若起始治療未能改善症狀時，則原有藥物可再加上全身性吸收(systemic)的皮質類固醇進行治療(例如口服 prednisolone)。如果上述藥物皆難以治療時，則可考慮改以免疫調節藥物 thiopurine (例如 azathioprine、6-mercaptopurine)、生物製劑(例如 adalimumab、golimumab、infliximab、vedolizumab)或 tacrolimus 治療。

^b 潰瘍性結腸炎的嚴重程度以 Mayo score 評估，評分項目包括排便次數、出血狀況、內視鏡檢查以及醫師的整體病情評估。總分 0-2 分為臨床緩解；3-5 分屬輕度發炎；6-10 分屬中度發炎；11-12 分屬重度發炎。

^c 直腸炎發炎部位侷限於直腸；左側大腸炎發炎部位延伸至脾彎曲部結腸(splenic flexure)；廣泛性大腸炎發炎部位廣泛延伸至脾彎曲部結腸近端，包括全結腸炎(pancolitis)。

^d Mesalazine 又稱作 mesalamine 或 5-aminosalicylic acid (5-ASA)。

^e Mesalazine 外用製劑包括栓劑與浣腸劑。

^f Aminosalicylate 類(或 5-ASA 類)藥物包括 mesalazine、sulfasalazine、balsalazide 等。

維持治療

潰瘍性結腸炎維持療法的治療目標為不使用類固醇的情況下，患者仍可達到臨床症狀緩解與內視鏡檢查觀察到黏膜癒合，以避免因長期使用類固醇而產生的副作用。若潰瘍性結腸炎病患對誘發緩解的起始治療有反應時，則維持療法的首選藥物建議為口服 mesalazine，而直腸炎或左側大腸炎也可考慮使用 mesalazine 外用製劑做為第一線維持療法的藥物。對於類固醇依賴型的患者，應以 thiopurine 類藥物 azathioprine 作為維持緩解治療，但對曾接受 thiopurine 類藥物治療失敗的患者，則應考慮生物製劑作為維持治療。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品可帝敏持續性釋放錠(Cortiment[®] MMX[®])為一口服腸溶膜衣錠，具有高度醣皮質類固醇活性。衛生福利部食品藥物管理署核發適應症為「用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎」。

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)網站中[8]，查詢到本案申請藥品 budesonide 的 ATC 碼 (Anatomical Therapeutic Chemical Code)為 A07EA06，屬於 A07E 腸道抗炎藥 (intestinal anti-inflammatory agents)中的 A07EA 局部作用的皮質甾體激素類 (corticosteroids acting locally)。此一分類層級共有 7 種成分，其中適應症為潰瘍性結腸炎且於我國獲得上市許可的藥物有 prednisolone 和 hydrocortisone。

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁中[9]，以「潰瘍性結腸炎」、「潰瘍性直腸炎」為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，註銷狀態設定為未註銷，查詢到的藥物成分包括 mesalazine、prednisolone、dexamethasone、hydrocortisone、sulfasalazine、balsalazide、adalimumab、golimumab、bismuth subcarbonate、kaolin / albumin tannate / bismuth subcarbonate / scopolia extract (K.B.T.)、infliximab、vedolizumab 以及本案藥品 budesonide。上述藥品的核准適應症皆包含用於治療潰瘍性結腸炎，其中 bismuth subcarbonate 和 K.B.T.的主要作用是止瀉；adalimumab、golimumab 和 infliximab 適用於對於皮質類固醇和/或 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA)[§]等傳統治療無效，或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人患者。

根據衛生福利部中央健康保險署給付規定[10]，已收載用於潰瘍性結腸炎的藥物包括 aminosalicylate 類藥物 mesalazine 和 balsalazide；生物製劑類藥物

[§] 6-MP 及 AZA 在我國核准適應症中並未包含潰瘍性結腸炎，且 6-MP 目前在我國皆已註銷。

golimumab、adalimumab 及 vedolizumab。其中 mesalazine 和 balsalazide 限用於潰瘍性結腸炎和庫隆氏症(Crohn's disease)病例使用。生物製劑類藥物則須用於經 aminosalicylate 類藥物、類固醇及免疫調節劑充分治療無效^h，或對這些藥物產生嚴重副作用者，且 Mayo 分數需 ≥ 9 分，Mayo 內視鏡檢查分數 ≥ 2 分ⁱ，另患者須領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡(直腸型排除)。

彙整上述資料，與本案藥品具有相近治療地位的藥物有 mesalazine、prednisolone、dexamethasone、hydrocortisone、sulfasalazine 及 balsalazide。綜合參考我國潰瘍性結腸炎共識指引、本案藥品的藥理機轉及其局部作用的特性，budesonide MMX 的治療地位介於 mesalazine 和口服全身吸收類固醇之間，具有相近治療地位的療效參考品為外用類固醇製劑。相關資料請參考表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[9, 10]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
A01AC02 Dexamethasone	腎上腺皮質激素不足、關節性風濕、痛風、紅斑性狼瘡、天皰瘡、氣喘、潰瘍性結腸炎、過敏症（過敏性皮膚炎、藥物過敏、枯草熱、蕁麻疹）。	錠劑	0.75 mg/tab	同適應症，無另行規範給付範圍及條件。
	急慢性關節炎、風濕性疾患、副腎皮質機能不全症、坐骨神經痛、過敏性疾患、支氣管氣喘、枯草熱、蕁麻疹、白血病、脊髓炎、潰瘍性結腸炎、重症皮膚病	錠劑	0.75 mg/tab	健保未收載。
A07EA01 Prednisolone	風濕性關節炎、支氣管性氣喘、潰瘍性結腸炎、天皰瘡及其他過敏性疾病。	錠劑	5 mg/tab	同適應症，無另行規範給付範圍及條件。
	風濕性關節炎、支氣管氣喘、潰瘍性結腸炎、過敏性疾病。	內服液劑	1 mg/mL	

^h 需有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上。

ⁱ 內視鏡檢查分數 2 分為中度發炎，腸道黏膜脆弱，明顯發炎紅腫，血管分布消失和糜爛；3 分為重度發炎，顯著的腸道黏膜脆弱，明顯發炎紅腫，血管分布消失、潰瘍及自發性出血。

A07EA02 Hydrocortisone	潰瘍性結腸炎的輔助治療。	外用液劑	1.667 mg/mL	同適應症，無另行規範給付範圍及條件。
A07EA06 Budesonide	用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎。	腸溶膜衣錠	9 mg/tab	本案申請藥品。
A07EC01 Sulfasalazine	潰瘍性結腸炎、類風溼性關節炎	錠劑 腸溶錠	500 mg/tab	同適應症，無另行規範給付範圍及條件。
A07EC02 Mesalazine	潰瘍性結腸炎、輕度到中度之直腸炎及直腸乙狀結腸炎。	浣腸劑	10 mg/mL 20 mg/mL 40 mg/mL	限潰瘍性結腸炎、庫隆氏症病例使用。
	治療潰瘍性的結腸炎及其持續治療以防止復發。	腸溶膜衣錠	400 mg/tab 800 mg/tab	
	潰瘍性結腸炎。	持續性藥效錠	500 mg/tab	
	輕度至中度潰瘍性直腸炎。	栓劑	1 g/supp	
	潰瘍性結腸炎。	顆粒劑	1 g/sachet 2 g/sachet	
A07EC04 Balsalazide	輕度至中度的急性潰瘍性結腸炎。	膠囊劑	750 mg/cap	限潰瘍性結腸炎、庫隆氏症病例使用。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR（加拿大）	於 2017 年 3 月 22 公告。
PBAC（澳洲）	於 2017 年 7 月公告。
NICE（英國）	至 2018 年 6 月 29 日止查無資料
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。

	US FDA 審查資料
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2018 年 5 月 29 日接獲廠商完整資料一份

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [11]

2018 年 6 月 14 日於 CADTH 網頁中，以「budesonide」為關鍵字進行檢索，搜尋到一筆 2017 年 3 月 22 日公告的共同藥物審查(Common Drug Review, CDR) 審議結果。以下重點摘要報告內容以供參考。

1. 委員會建議內容

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)不建議給付 budesonide MMX 用於誘發緩解輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎患者。

2. 委員會建議理由

CDEC 根據納入評估的兩個隨機對照試驗，認為沒有證據指出 budesonide MMX 相較於第一線藥物(5-ASA)或第二線藥物(全身性吸收皮質類固醇)，在誘發緩解輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎上有相近的臨床效益。由於缺乏適當設計的直接比較臨床試驗，CDEC 針對廠商以網絡統合分析(network meta-analysis)所做的間接比較進行評估。然由於此分析受限於納入分析的試驗較少、許多不同藥物或治療間的比較只有單一試驗連結以及不同臨床試驗間的異質性(heterogeneity)^k，其誘發緩解潰瘍性結腸炎的相對療效仍存在不確定性。除此之外，根據廠商所提供的臨床試驗數據，並無法證明潰瘍性結腸炎患者使用 budesonide MMX 治療，相較於口服皮質類固醇或皮質類固醇栓劑有較少的全身性不良反應。

3. 療效及安全性

CDR 的系統性文獻回顧主要納入兩個臨床三期、雙盲、安慰劑對照的隨機對照試驗(CORE I 和 CORE II)進行療效及安全性評估^l。CDEC 指出，兩項臨床試驗皆顯示病患使用 budesonide MMX 治療 8 週後，相較於安慰劑對照組具有顯著較高的完全緩解率(complete remission)^m。但值得注意的是，臨床改善(clinical

^k 不同試驗的異質性包括治療時間的長度不同以及療效指標的評估定義不同。

^l CORE I 試驗和 CORE II 試驗的相關內容請參閱本報告第(四)節第 2 點。

^m 完全緩解率包括臨床緩解率和內視鏡檢緩解善率。

improvement)為另一項重要的臨床療效指標，其平均數差異(mean difference, MD)相較於安慰劑並未達統計顯著差異。另外，試驗也無法充分顯示 budesonide MMX 與安慰劑相比，能夠增進病患生活品質或有較佳的安全性表現。

雖然在 CORE I 試驗和 CORE II 試驗分別有納入 mesalazine (Asacol) 和 budesonide (Entocort EC) 組別，但僅作為額外參考組(reference arm)，不具有與 budesonide MMX 和安慰劑比較的統計檢定力(power)。CDEC 認為仍需有與現行治療藥物的直接比較試驗，方能評估 budesonide MMX 的相對療效及相對安全性。

4. 病人觀點

通常患有潰瘍性結腸炎的病人所經歷的生理症狀包括直腸出血、頻繁腹瀉、腹痛和疲倦，而這些症狀會進而導致心理症狀的產生，如情緒低落、焦慮和感到壓力。病患會對於不知道疾病何時發作而感到恐懼，且影響生活的每一個層面。

現今的治療藥品主要透過減少急性發炎來控制疾病及緩解症狀，但並非總是有效且往往伴隨藥品不良反應，尤其是全身性吸收的皮質類固醇。生物製劑一般用於中度至重度的潰瘍性結腸炎，手術則是最後手段。因此病人團體表達其對於其他副作用較少治療選項的需求，並希望 budesonide MMX 基於其目標釋放的作用特性，能成為更安全且更有效的治療選擇，並延緩或預防疾病進展到生物製劑治療階段。

(二)PBAC (澳洲) [12]

2018年6月15日於PBAC網頁，以「budesonide」為關鍵字進行檢索，得到8筆資料，其中一篇2017年7月公告的會議紀錄與本案相關，報告重點摘要如下。

1. 廠商提出之給付條件

廠商向 PBAC 申請以無給付條件限制(unrestricted listing)收載 budesonide MMX。但由於在澳洲的上市許可適應症為「在 5-ASA 治療成效不彰或無法耐受時，誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎」，PBAC 認為這樣的申請條件並不適合，因為可能會導致 budesonide MMX 用於 5-ASA 藥物之前或是用於治療庫隆氏症。

根據廠商提出的申請，budesonide MMX 最多可以重複三次療程。然而 budesonide MMX 的單次療程長達 8 週，經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)認為重複三次療程會有不適當治療的可能性，但考量多於一次

的療程可以讓病患再次發作時可以得到立即治療而不必等待看醫生，ESC 建議重複療程為一次較適當。

2. 參考品

廠商建議以 budesonide 泡沫浣腸劑為主要參考品ⁿ，hydrocortisone 泡沫浣腸劑為次要參考品。基於成分相同以及安全性高於 hydrocortisone 泡沫浣腸劑，PBAC 認為 budesonide 泡沫浣腸劑為較合適參考品。

3. 臨床試驗

廠商此次申請主要以間接比較方法比較 budesonide MMX 和 budesonide 泡沫浣腸劑的相對療效及安全性。納入的試驗包括 CORE I、CORE II 和 CONTRIBUTE^o試驗。ESC 認為此間接比較足夠佐證 budesonide MMX 的安全性不劣效於(non-inferior) budesonide 泡沫浣腸劑，但由於不同試驗的條件不同，無法充分證明 budesonide MMX 的療效是否不劣於泡沫浣腸劑。

4. PBAC 建議

基於臨床數據無法證明 budesonide MMX 的療效不劣於 budesonide 泡沫浣腸劑，PBAC 不建議收載 budesonide MMX 用於治療潰瘍性結腸炎。

(三)NICE (英國) [13]

截至 2018 年 6 月 29 日止，於 NICE 網頁，以「budesonide」為關鍵字進行檢索，並未搜尋到任何資料。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

於 2018 年 6 月 15 日在 SMC 網頁中，以「budesonide」為關鍵字進行檢索，共得到 14 筆資料，其中一篇於 2016 年 10 月 10 號發表的評估報告與本案相關，以下重點摘錄其內容。

A. SMC 建議

ⁿ Budesonide 泡沫浣腸劑並未在台灣上市，故在此不贅述其間接比較內容。

^o CONTRIBUTE 試驗的相關內容請參閱本報告第(四)節第 3 點。

SMC 同意收載 budesonide MMX 用於當 aminosalicylate 類藥物治療成效不彰時，誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎。其給付條件限用於不適合口服 prednisolone 的左側大腸炎和/或直腸乙狀結腸炎(proctosigmoiditis)^P患者。

B. 參考品

參考品包括 budesonide 直腸劑型、適應症不包括潰瘍性結腸炎(off-label)的口服 budesonide 以及其他口服或直腸劑型的皮質類固醇。

C. 臨床證據

Budesonide MMX 用於輕度至重度活動性潰瘍性結腸炎的關鍵臨床療效證據主要來自兩個臨床三期、雙盲、安慰劑對照的隨機對照試驗(CORE I 和 CORE II)，但缺乏與其他治療潰瘍性結腸炎藥物的直接比較數據，於是廠商以 budesonide 直腸劑型為主要參考品進行間接比較，並宣稱 budesonide MMX 相較於 budesonide 直腸劑型有相近的臨床效益。但由於不同試驗的病患族群、治療時間長短以及試驗對疾病緩解的定義皆不同，且 budesonide 直腸劑型所使用的劑量並非主管機關核准的劑量，使得間接比較的證據力大幅受影響。

D. 病人團體意見

潰瘍性結腸炎影響病人的症狀包括頻繁的急性腹瀉、腹部絞痛、疲倦、發燒、體重減輕和貧血，這些症狀嚴重的影響病患的自尊心、社交能力、與他人的親密關係、工作、求學乃至休閒活動等。

現今用於潰瘍性結腸炎的藥物包括 5-ASA、皮質類固醇、免疫抑制劑。但皮質類固醇的不良反應通常困擾病人，包括情緒紊亂、失眠、滿月臉以及長青春痘。浣腸劑型的藥物對病人而言則有操作的困難以及使用上的尷尬。

Budesonide MMX 為一口服藥物，適合用於需以直腸投藥治療的病患，並可能減少在使用標準類固醇治療時會產生的不良反應。對於不斷經歷復發及緩解且須終身控制疾病的患者而言，藥品的選擇以及藥品的投予途徑是相當重要的。

2. 歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(US FDA)審查資料[15]

2018 年 6 月 20 日在 EMA 與 US FDA 網站以關鍵字「budesonide」進行檢索，其中在 EMA 並未查詢到 budesonide MMX 的上市核准記錄；而在 US FDA 方面，budesonide MMX 則是以商品名 Uceris 核准上市。Uceris 在 US FDA 核准上市的適應症與我國食品藥物管理署(TFDA)核准的適應症相同。

^P 直腸乙狀結腸炎在 UC 的分類仍屬於直腸炎，其發炎部位延伸到直腸上方的乙狀結腸。

根據 US FDA 的上市核准審查報告，budesonide MMX 的療效證據主要來自兩個臨床三期樞紐試驗 CORE I[16]和 CORE II[17]，以下重點摘錄試驗內容。

(1) 試驗設計

CORE I 和 CORE II 試驗為臨床三期、多中心、雙盲、雙虛擬(double-dummy)隨機對照試驗，目的為評估 budesonide MMX 用於治療輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎的療效。兩試驗的試驗設計內容、受試者納入/排除條件、主要和次要療效指標請參考表四。

表四、試驗設計[16, 17]

	CORE I 試驗	CORE II 試驗
試驗中心	加拿大、美國、墨西哥、印度，共 108 個試驗中心	歐洲、俄羅斯、以色列、澳洲，共 15 國 69 個試驗中心
受試者人數	510	512
試驗評估時間	8 週	
試驗藥物	Budesonide MMX 9 mg，每次一錠，一天一次 Budesonide MMX 6 mg，每次一錠，一天一次	
對照藥物	安慰劑	
參考對照藥物	Mesalazine 400 mg (Asacol)，每次兩錠，一天三次	Budesonide 3 mg (Entocort) ^q ，每次 3 錠，一天一次
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • 18-75 歲患有輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎，且持續至少 6 個月的成年患者。 • UCDAI 分數^r介於 4 到 10 分之間。 	
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • UCDAI 分數大於 10 分(重度潰瘍性結腸炎)。 • 具有侷限型直腸炎(limited distal proctitis)、感染性結腸炎、毒性巨結腸(toxic megacolon)病史。 • 在特定時間內使用其他治療潰瘍性結腸炎的藥物。 	
主要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床緩解合併內視鏡檢查緩解^s(完全緩解) 	
次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床改善^t • 內視鏡檢查改善^u 	

UCDAI: Ulcerative Colitis Disease Activity Index

^q Entocort 為腸溶緩釋膠囊，藥物的目標釋放部位與 budesonide MMX 不同。由於在台灣未上市，在此不摘錄其試驗數據。

^r UCDAI 分數的評分項目包括大便頻次、直腸出血、黏膜外觀以及醫師評分等四個項目。4-10 分為輕至中度 UC，大於 10 分為重度 UC。

^s UCDAI 分數≤1，且直腸出血、大便頻次及黏膜外觀的分數須為 0；內視鏡指標(endoscopic index, EI)與試驗基礎值(baseline)相比，須至少降低 1 分。

^t 相較於試驗基礎值，UCDAI 分數至少降低 3 分。

^u 相較於試驗基礎值，UCDAI 分數中的內視鏡分數至少降低 1 分。

(2) 試驗基礎資料

CORE I 和 CORE II 試驗主要納入的病患為輕度至中度活動性結腸炎患者，其中超過一半的患者先前曾使用過 mesalazine 治療，但在試驗開始的前 2 天就必須停用。另外，由於 CORE I 試驗的中心包含印度，故其受試者組成有大約 34% 的亞洲人。試驗基礎資料的重點摘錄請參考表五。

表五、CORE I 和 CORE II 試驗基礎資料[16, 17]

	CORE I 試驗			CORE II 試驗	
	BUD 9 mg (n=123)	Asacol 2.4 g (n=124)	安慰劑 (n=121)	BUD 9 mg (n=128)	安慰劑 (n=129)
亞洲人比例 n (%)	44 (35.8)	43 (34.7)	39 (32.2)	1 (0.9)	0
直腸乙狀結腸炎 n (%)	34 (27.6)	37 (29.8)	41 (33.9)	58 (45.3)	64 (49.6)
左側大腸炎 n (%)	32 (26.0)	35 (28.2)	34 (28.1)	37 (28.9)	44 (34.1)
廣泛性大腸炎 n (%)	56 (45.5)	52 (41.9)	40 (33.1)	31 (24.2)	20 (15.5)
UCDAI 基礎值 中位數/平均數*	7.0	7.0	7.0	6.5	6.2
內視鏡指標(EI)基礎值 中位數/平均數*	7.0	8.0	7.0	6.5	6.6
先前曾使用 mesalazine n (%)	58 (47.2)	72 (58.1)	74 (61.2)	66 (51.6)	75 (58.1)

BUD: budesonide MMX

*CORE I 試驗以中位數呈現；CORE II 試驗以平均數呈現

(3) 療效結果

A. CORE I 試驗[16]

根據 CORE I 試驗的主要療效指標數據，budesonide MMX 組的臨床合併內視鏡檢查緩解率(完全緩解率)為 17.9%，高於安慰劑組的 7.4%，兩組間具統計顯著差異($P=0.0143$)；mesalazine 組為 12.1%，但與安慰劑組相比未達統計顯著差異。值得注意的是，由於 budesonide MMX 與 mesalazine 兩組間比較缺乏統計檢定力，所以無法確認兩藥品的療效差異是否具有統計意義。另外，單獨統計印度試驗中心的數據，budesonide MMX、mesalazine 和安慰劑組的完全緩解率分別為 25.0%、16.7% 和 12.8%。而若進一步以疾病分布位置探討療效，budesonide MMX 針對左側大腸炎的完全緩解率達 31.3%，顯著高於安慰劑組的 5.9% ($P=0.0076$)，而在直腸乙狀結腸炎和廣泛性大腸炎族群的完全緩解率則分別為 23.5% ($P=0.1967$) 和 7.1% ($P=1.000$)，未達統計顯著差異。

在次要療效指標方面，budesonide MMX 組在臨床改善及內視鏡檢查改善的比率分別為 33.3% 和 41.5%，雖然數值皆高於安慰劑組，但並未達到統計顯著差

異，其可能原因為安慰劑組也有相當高的臨床和內視鏡檢查改善比率。其中，在輕度潰瘍性結腸炎的患者中(UCDAI 4-5 分)，使用 budesonide MMX、mezalazine 和安慰劑的臨床改善率分別為 44.4%、32.3%和 25.0%；在中度潰瘍性患者中(UCDAI 6-10 分)，使用 budesonide MMX、mezalazine 和安慰劑的臨床改善率分別為 39.7%、40.3%和 30.1%。詳細的主要和次要療效指標結果請參考表六。

B. CORE II 試驗[17]

在 CORE II 試驗的主要療效指標中，budesonide MMX 組的完全緩解率為 17.4%，顯著高於安慰劑組的 4.5% ($P=0.0047$)。其中 budesonide MMX 在左側大腸炎族群中的完全緩解率達 17.7%，顯著高於安慰劑組的 5.8% ($P=0.0268$)；而在廣泛性大腸炎族群，budesonide MMX 和安慰劑的完全緩解率則分別為 13.8%和 0.0%，並未達到統計顯著差異($P=0.1350$)。

在次要療效指標方面，budesonide MMX 組的臨床改善率為 42.4%，相較於安慰劑組的 33.7%，有較高的比例達到臨床改善，但並未達到統計顯著差異。而 budesonide MMX 組和安慰劑組的內視鏡檢查改善率分別為 42.2%和 31.5%，亦未達到統計顯著差異。詳細的主要和次要療效指標結果請參考表六。

表六、CORE I 和 CORE II 臨床試驗結果彙整^v[16-19]

主要療效指標	CORE I 試驗			CORE II 試驗	
	BUD 9 mg	Asacol 2.4 g	安慰劑	BUD 9 mg	安慰劑
完全緩解率,% (95% CI)*	17.9(2.2-18.7)	12.1(-2.7-12.1)	7.4	17.4(2.2-18.7)	4.5
<i>P</i> 值	0.0143	0.2200		0.0047	
勝算比(OR), (95% CI)	2.71(1.19-6.16)	1.71(0.72-4.8)		4.49(1.47-13.72)	
次要療效指標	BUD 9 mg	Asacol 2.4 g	安慰劑	BUD 9 mg	安慰劑
臨床改善,% (95% CI)*	33.3(-2.8-19.9)	33.9(-2.3-20.4)	24.8	42.2(-5.0-22.0)	33.7
<i>P</i> 值	0.1420	0.1189		0.2215	
勝算比(OR), (95% CI)	N/A	N/A		1.44(0.80-2.57)	
內視鏡改善,% (95% CI)*	41.5(N/A)	33.1(-11.8-11.8)	33.1	42.2(N/A)	31.5
<i>P</i> 值	0.1746	0.9991		N/A**	
勝算比(OR), (95% CI)	N/A	N/A		1.59(0.88-2.86)	

BUD: budesonide MMX, N/A: not available

*試驗藥品 vs 安慰劑

**未達統計顯著差異

(4) 安全性結果

^v Budesonide MMX 6 mg 以及 Entocort 3 mg 在台灣未上市，故本報告未摘錄其試驗結果。

整體而言，在 CORE I 試驗中，budesonide MMX 與其他治療組別及安慰劑相比，未有較高的不良反應發生率，較常見的不良反應為潰瘍性結腸炎復發(11%)。而值得注意的是，潛在的糖皮質類固醇作用(glucocorticoid effect)^w發生率為 11.8%，與安慰劑(10.1%)相比亦未有顯著較高的發生率。雖然使用 budesonide MMX 的組別被觀察到分別在第 2 週和第 4 週，早上的平均血漿皮質醇(cortisol)濃度降低，但截至試驗觀察結束，血漿皮質醇濃度有逐步回升。最後一次測得的血漿皮質醇濃度與試驗基礎值(baseline)相比降低了 17.9%，但在整個試驗期間，血漿皮質醇濃度皆未超出正常值範圍。

CORE II 試驗中，治療後出現的不良反應(treatment-emergent adverse event, TEAE)在各個治療組別皆相近。使用 Budesonide MMX 後常見的不良反應為潰瘍性結腸炎復發(15.6%)和頭痛(16.4%)。發生比率較高的潛在糖皮質類固醇作用分別為情緒變化(3.5%)、睡眠改變(3.3%)和失眠(1.6%)，budesonide MMX 和安慰劑相比，並未觀察到顯著較高的糖皮質類固醇相關副作用。另外在此試驗中，budesonide MMX 組同樣被觀察到早上皮醇濃度相較於安慰劑組有顯著的降低，但在整個試驗期間，血漿皮質醇濃度並未超出正常範圍。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：潰瘍性結腸炎 排除條件：無
Intervention	Budesonide MMX
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

^w 糖皮質類固醇作用包括滿月臉、紅色皮膚擴張紋(striae rubrae)、潮紅(flushing)、體液滯留、情緒變化、失眠、青春痘、多毛症(hirsutism)等。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 19 日，以 budesonide 和 ulcerative colitis 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

2018 年 6 月 19 日以相關關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 得到 121 筆資料；PubMed 得到 49 筆資料；Embase 得到 196 筆資料。經過逐筆文獻標題和摘要閱讀，共納入兩篇系統性文獻回顧(systematic review, SR)暨統合分析(meta-analysis, MA)文獻^x，以及一篇隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)。排除的文獻包括已於前一小節探討的樞紐試驗、與本案藥品劑型不同或釋放機制不同的文獻、先導性臨床試驗(pilot study)、小型合併分析(pooled-analysis)文獻、研討會摘要等。

隨機對照試驗

A. CONTRIBUTE 試驗[20]

CONTRIBUTE 試驗為臨床三期、多中心、雙盲、隨機對照試驗，分別在歐洲、美國、加拿大共 114 個試驗中心執行。試驗主要納入 18 到 75 歲，已接受口服 mesalazine 治療後仍控制不佳的輕度至中度潰瘍性結腸炎患者^y，且進入試驗的受試者仍持續服用與原本處方相同劑量和劑型的 mesalazine。此試驗的目的為評估當 mesalazine 無法有效控制潰瘍性結腸炎時，合併使用 budesonide MMX 的療效及安全性。試驗基礎資料摘錄請參考表七。

表七、CONTRIBUTE 試驗基礎資料

	Budesonide MMX N=230	安慰劑 N=228
患病時間，平均月數(標準差)	80.4(91.0)	78.9(90.5)
最近一次發作持續時間，n (%)		
≤4 週	43(18.7)	36(15.8)
5-12 週	87(37.8)	94(41.2)
> 12 週	90(39.1)	94(41.2)
最近一次發作的嚴重度，n (%)		
輕度	42(18.3)	47(20.6)
中度	188(81.7)	181(79.4)

^x 其中納入的一篇 SR 暨 MA，其納入試驗的目標族群為發炎性腸道疾病，雖範圍大於本案藥品的適應症，但基於目前缺乏直接比較試驗證明本案藥品相較於全身性吸收類固醇有較高的安全性，故納入此篇文獻探討其相對安全性。

^y UCDAI 4-10 分；其中的內視鏡檢查黏膜外觀分數≥1；醫師對疾病活動性評分爲 1 至 2 分。

UCDAI 總分，平均(標準差)	6.5(1.5)	6.6(1.6)
疾病分布位置，n (%)		
直腸乙狀結腸炎	94(40.9)	85(37.3)
左側大腸炎	84(36.5)	94(41.2)
廣泛性大腸炎	13(5.7)	16(7.0)
直腸炎	39(17.0)	33(14.5)
Mesalazine 單日劑量，n (%)		
< 2.4 g	33(14.3)	42(18.4)
2.4 g - 4.8 g	170(73.9)	158(69.3)
≥ 4.8 g	27(11.7)	28(12.3)
平均劑量，g (標準差)	3.1(1.4)	3.0(1.2)

試驗的主要療效指標為臨床緩解合併內視鏡檢查緩解比率(完全緩解率)^z，次要療效指標為臨床緩解率^{aa}和內視鏡檢查緩解率^{bb}，其他的探索性療效指標(exploratory endpoint)包括達到組織癒合的比率、臨床改善率^{cc}以及病患生活品質評估^{dd}。

根據試驗結果，在試驗的第 8 週，合併服用 budesonide MMX 的受試組相較於安慰劑組，有顯著較高比例的病患達完全緩解(13% vs. 7.5%, $P=0.049$)，而使主要療效指標有明顯改善的原因為其中的內視鏡檢查緩解率有顯著改善(20.3% vs. 12.3%, $P=0.025$)，而臨床緩解率則未達統計顯著差異(24.3% vs. 22.8%, $P=0.698$)。另外，budesonide MMX 組相較於安慰劑組，有顯著較高比例的病人達組織癒合(27% vs. 17.5%, $P=0.016$)，而兩組間的臨床改善率則未有統計顯著差異(47% vs. 39%, $P=0.09$)。在病患生活品質方面，budesonide MMX 組的平均 IBD-QOL 總分從 132.8 分增加到 163.9 分，安慰劑組從 134.1 分增加到 165.8 分，兩組皆顯現生活品質的改善，並無統計顯著差異($P=0.88$)。

整體而言，mesalazine 合併 budesonide MMX 的安全性表現相較於安慰劑組並無顯著差異，僅少數受試者服用 budesonide MMX 發生嚴重不良反應，其中比例較高的為潰瘍性結腸炎復發(2.4%)，其他分別為胰臟炎(0.4%)、支氣管炎(0.4%)、貧血(0.4%)、低血鉀(0.4%)。另外，Budesonide MMX 和安慰劑發生潛在醣皮質類固醇作用的比率分別為 9.0% 和 5.9%，其中滿月臉的發生率分別為 3.1% 和 2.0%；睡眠改變的發生率分別為 2.0% 和 1.6%；體液滯留的發生率分別為 1.6% 和 2.0%；情緒變化的發生率分別為 0.4% 和 2.0%。觀察 Budesonide

^z UCDAI 分數≤1，且直腸出血、大便頻次及黏膜外觀的分數須為 0。

^{aa} UCDAI 直腸出血和大便頻次分數須為 0。

^{bb} UCDAI 內視鏡檢查黏膜外觀分數須為 0。

^{cc} 相較於試驗基礎值，UCDAI 分數至少降低 3 分，且直腸出血分數≤1。

^{dd} 生活品質評估採用發炎性腸道疾病生活品質量表(IBM-QOL)，問卷包含腸道功能、情緒功能、系統性症狀和社交功能等四個面向，分數越高代表生活品質越佳。

MMX 組和安慰劑組的第八週早上血漿皮質醇濃度，其濃度落在正常值(> 5 µg/dL) 範圍的病患比率分別為 66.7% 和 97.9%。

系統性文獻回顧暨統合分析

B. Sherlock et al., 2015[21]

此篇 Cochrane Review 為一項系統性文獻回顧暨統合分析，主要目的為評估口服 budesonide 對於誘發緩解潰瘍性結腸炎的療效及安全性。作者截至 2015 年 4 月檢索了 Medline、Embase、Central 和 Cochrane IBD Group Specialised Register 等資料庫，且也另外搜尋了 ClinicalTrials.gov 和研討會論文等資料。文獻的納入條件為比較口服 budesonide MMX 與安慰劑或其他活性對照藥物，用於誘發緩解潰瘍性結腸炎的隨機對照試驗，且對於病患年齡、病患類型、藥物劑量、治療時間和 budesonide 劑型不設限。最後作者納入六個試驗，共 1808 名受試者的數據進行分析，其中有 4 篇試驗的對照組為安慰劑(包含 CORE I 試驗、CORE II 試驗和未發表的 CONTRIBUTE 試驗)[16, 17, 22, 23]；1 篇試驗的對照組為 prednisolone[24]；1 篇的對照組為 mesalazine^{ce}[25]。

根據 CORE I、CORE II 和 CONTRIBUTE^{ff} 共三篇試驗(900 名受試者)的合併分析，budesonide MMX 9 mg 在第八週對於潰瘍性結腸炎的完全緩解率為 15%，顯著高於安慰劑的 7% (RR 2.25, 95% CI 1.50-3.39)。若單獨分析未同時使用 mesalazine 的次族群，budesonide MMX 的完全緩解率為 18%，安慰劑則為 6% (RR 2.89, 95% CI 1.59-5.25)，顯示 budesonide MMX 用於非 mesalazine 控制不佳的病患療效較佳。若針對疾病分布位置進行分析，budesonide MMX 對於左側大腸炎的療效較佳(RR 2.98, 95% CI 1.56-5.67)。另外，依照 CORE I 試驗納入的 mesalazine 參考對照組進行分析，budesonide MMX 和 mesalazine 的完全緩解率分別為 18% 和 12% (RR 1.48, 95% CI 0.81-2.71)，但兩組別間無足夠統計檢定力可供比較。

根據 CORE I 和 CORE II 共兩篇試驗(442 名受試者)的合併分析，budesonide MMX 9 mg 在第八週的臨床改善率為 38%，相較於安慰劑的 29%，並無統計顯著差異(RR 1.30, 95% CI 0.99-1.70)，但 budesonide MMX 相較於安慰劑，有顯著較高比例改善受試者症狀，其症狀改善比例分別為 26% 和 14% (RR 1.86, 95% CI 1.25-2.77)。在內視鏡檢查改善方面，使用 budesonide MMX 達內視鏡檢查改善的

^{ce} 對照組分別為 prednisolone 和 mesalazine 的兩篇文獻所探討的 budesonide 非 budesonide MMX 劑型。其中 budesonide 與 prednisolone 比較，內視鏡檢查緩解率並無統計顯著差異(RR 0.75, 95% CI 0.23-2.42)；而 budesonide 相較於 mesalazine，較不可能在第 8 週誘發臨床緩解(RR 0.72, 95% CI 0.57-0.91)。

^{ff} 本篇 Cochrane Review 發表時，CONTRIBUTE 試驗尚未發表，此處所引用的試驗數據為 2014 年研討會的摘要資料。

受試者比例為 41%，相較於安慰劑的 32%，有顯著較高的改善比例(RR 1.29, 95% CI 1.01-1.66)。

在安全性方面，budesonide MMX 確實會降低一定程度的血漿皮質醇濃度，但根據兩篇試驗(899 名受試者)，受試者的平均皮質醇濃度皆落在正常值範圍內，且不同治療組別的糖皮質類固醇相關不良反應的發生率並無差異。另外，因服用 budesonide MMX 發生不良反應而退出試驗的比例相較於安慰劑並無較高(RR 0.85, 95% CI 0.53-1.38)。常見的不良反應包括潰瘍性結腸炎惡化、頭痛、發熱、失眠、背痛、噁心、腹痛、腹瀉、脹氣和鼻咽炎。

根據作者結論，budesonide MMX 9 mg 可用於誘發緩解活動性潰瘍性結腸炎，尤其是左側大腸炎患者，且不論是否同時合併使用 mesalazine，budesonide MMX 都能有效誘發緩解潰瘍性結腸炎^{gs}。整體而言，使用 budesonide MMX 看起來是安全的，且相較於安慰劑無顯著影響腎上腺皮質功能。但 budesonide MMX 與其他活性對照組的相對療效及安全性比較仍須有足夠的統計檢定力的試驗，方能有較明確的結論。

C. Bonovas et al., 2018[26]

本篇研究為一篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)，目的為比較低生體可用率(low-bioavailability)類固醇^{hh}與全身性吸收類固醇用於發炎性腸道疾病的相對安全性。作者截至 2017 年 3 月，檢索 PubMed、Scopus、Embase、Cochrane Library 等電子資料庫及其他相關臨床試驗註冊平台、法規主管機關網站以及大型研討會論文等資料庫。納入的試驗條件為隨機對照試驗，受試者為發炎性腸道疾病患者(潰瘍性結腸炎或庫隆氏症)，試驗藥物及對照藥物為須全身性吸收類固醇、低生體可用率類固醇或安慰劑。最後作者納入 31 篇試驗文獻，共 5689 名受試者的數據進行分析。

網絡統合分析結果顯示，budesonide MMX 的皮質類固醇相關不良反應顯著低於 prednisone/prednisolone (OR: 0.25, 95% CI: 0.13-0.49)；與一般劑型的 budesonide 相比無顯著較低的皮質類固醇相關不良反應(OR: 0.64, 95% CI: 0.37-1.11)；而與安慰劑相比則有相近的皮質類固醇相關不良反應(OR: 1.02, 95% CI: 0.64-1.64)。在嚴重不良反應發生率以及因不良反應而中止治療的發生率方面，budesonide MMX 與 prednisone/prednisolone 和安慰劑相比，無統計顯著差異。

整體而言，根據此篇網絡統合分析研究，budesonide MMX 用於發炎性腸道

^{gs} 此實證證據的品質為中等(moderate quality evidence)。

^{hh} 低生體可用率類固醇包括 budesonide 和 beclomethasone dipropionate。

疾病成年病患相較於全身性吸收類固醇，有較低的皮質類固醇相關不良反應。但值得注意的是，本篇統合分析所納入的試驗大部分有較高或無法預測的誤差風險 (risk of bias, RoB)；且臨床試驗納入的受試者通常排除年紀大或高風險的受試者，以至於要將結果外推至所有族群存在限制；再者，對於臨床決策考量而言，相當重要的是此統合分析缺乏比較不同治療間的療效與成本關係。綜合上述理由，作者認為，仍需以直接比較試驗以及完整的藥物經濟評估來進一步闡明兩者間的相對安全性。

(五)建議者提供之資料

廠商自評 Cortiment (budesonide MMX) 為非突破創新新藥，並提供「藥物納入全民健康保險給付建議書」一份以及附件 16 項，其中與療效相關的資料包括 2 篇樞紐試驗文獻、1 篇隨機對照試驗文獻以及外國最新之給付建議報告。

整體而言，廠商所提供的療效相關資料論述完整，惟納入之實證資料並非透過系統性文獻回顧搜尋而得，亦未提供資料檢索的方法及篩選條件，所以我們無法從中了解廠商所提供的資料是否完整代表目前可獲得的實證資料。

另外在「本品於國外之最新給付規定資料」章節，廠商引用英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)的一份報告(ESNM58)，該份報告並非給付申請之評估或審議報告，僅為 NICE 針對新上市藥品所做的實證資料摘要。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥物的核准適應症為「用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎」，但根據我國的潰瘍性結腸炎共識指引建議，針對輕度至中度左側大腸炎患者，budesonide MMX 未來應可作類固醇外用製劑的替代藥物選擇。

綜合考量其藥理分類同為類固醇以及其局部作用特性，建議的療效參考品為治療地位相近的類固醇外用製劑，而根據我國健保給付規定以及藥品許可證查詢，我國核准上市可用於潰瘍性結腸炎的類固醇外用製劑僅 hydrocortisone 浣腸劑(Cortema enema)。

2. 相對療效與相對安全性

透過系統性文獻檢索，並未查詢到本案藥品與活性對照藥物的直接比較試驗，用以支持療效的臨床證據來自兩個與安慰劑比較的臨床三期樞紐試驗，分別為 CORE I 試驗和 CORE II 試驗。雖然 CORE I 試驗和 CORE II 試驗分別額外納入 mesalazine (Asacol)和 budesonide (Entocort)作為參考對照組，但由於缺乏統計檢定力，故無法比較其相對療效和安全性是否具有統計意義。

另外，由於本案藥品預期在輕度至中度潰瘍性結腸炎的治療地位是介於第一線藥物 mesalazine 和口服全身性吸收類固醇 prednisolone 之間，但目前無直接比較的臨床證據證明其相對於全身性吸收類固醇，有較高的安全性，故在此納入一篇 SR 暨 NMA 的文獻(Bonovas et al., 2018)，探討 budesonide MMX 與全身性吸收類固醇用於發炎性腸道疾病的相對安全性。

CORE I 試驗和 CORE II 試驗

相對療效

兩個樞紐試驗用以評估療效的主要療效指標皆為受試者於第 8 週達臨床合併內視鏡檢查緩解的比例(完全緩解率)。其中在 CORE I 試驗中，budesonide MMX 組的完全緩解率為 17.9%，顯著高於安慰劑組的 7.4% (OR: 2.71, 95% CI: 1.19 to 6.16, $P=0.0143$)；而 CORE II 試驗中，budesonide MMX 組的完全緩解率為 17.4%，顯著高於安慰劑組的 4.5% (OR: 4.49, 95% CI: 1.47 to 13.72, $P=0.0143$)。

相對安全性

在安全性表現方面，兩樞紐試驗的 budesonide MMX 與安慰劑相比，皆未有顯著較高的不良反應發生率，較常見的不良反應為潰瘍性結腸炎惡化或復發 (CORE I: 11%；CORE II: 15.6%)。另外，budesonide MMX 相較於安慰劑，也未有較高的潛在醣皮質類固醇作用發生率。雖然兩試驗皆有觀察到使用 budesonide MMX 的受試者會有早上血漿皮質醇濃度降低的問題，但在試驗期間，其平均濃度皆落在正常值範圍內。

Bonovas et al., 2018

相對安全性

根據此篇的研究顯示，budesonide MMX 的皮質類固醇相關不良反應顯著低於 prednisone/prednisolone (OR: 0.25, 95% CI: 0.13 to 0.49)；與安慰劑相比則有相近的皮質類固醇相關不良反應表現(OR: 1.02, 95% CI: 0.64 to 1.64)。整體而言，budesonide MMX 用於發炎性腸道疾病成年病患相較於全身性吸收類固醇，有較低的皮質類固醇相關不良反應，但仍需進一步以直接比較試驗證明其相對安全

性。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH/pCODR

基於缺乏臨床證據證明 budesonide MMX 相較於第一線藥物(5-ASA)或第二線藥物(全身性吸收皮質類固醇)，在誘發緩解輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎上有相近的臨床效益，且無法證明潰瘍性結腸炎患者使用 budesonide MMX 治療，相較於口服皮質類固醇或皮質類固醇栓劑有較少的全身性不良反應，委員會不建議給付 budesonide MMX 用於誘發緩解輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎患者。

(2) 澳洲 PBAC

廠商向 PBAC 申請以無給付條件限制收載 budesonide MMX，委員會認為這樣的申請可能會導致 budesonide MMX 用於 5-ASA 藥物之前或是用於治療庫隆氏症，且基於臨床數據無法證明 budesonide MMX 的療效不劣於 budesonide 泡沫浣腸劑，PBAC 不建議收載 budesonide MMX 用於治療潰瘍性結腸炎。

(3) 英國 NICE

截至 2018 年 6 月 29 日止，於 NICE 網頁，以「budesonide」為關鍵字進行檢索，並未搜尋到任何資料。

4. 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要加拿大與蘇格蘭的病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

5. 電子資料庫搜尋結果

以「budesonide」和「ulcerative colitis」為關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 得到 121 筆資料；PubMed 得到 49 筆資料；Embase 得到 196 筆資料。經過逐筆文獻標題和摘要閱讀，最後納入兩篇探討療效和安全性的 SR 暨 MA 文獻，以及三篇隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)。其中 CORE I 試驗、CORE II 試驗以及探討與全身性吸收類固醇相對安全性的 SR 暨 NMA 文獻的結論已呈現在本章節第 2 點。此處僅以 CONTRIBUTE 試驗以及一篇 Cochrane Review 進行結論。

CONTRIBUTE 試驗

CONTRIBUTE 試驗主要納入 18 到 75 歲，已接受口服 mesalazine 治療後仍控制不佳的輕度至中度潰瘍性結腸炎患者，且進入試驗的受試者仍持續服用與原本處方相同劑量和劑型的 mesalazine。試驗的目的為評估當 mesalazine 無法有效控制潰瘍性結腸炎時，合併使用 budesonide MMX 的療效及安全性。

療效結論

根據試驗的主要療效指標結果，在試驗的第 8 週，budesonide MMX 合併使用 mesalazine 相較於安慰劑組，有顯著較高比例的病患達完全緩解(13% vs. 7.5%, $P=0.049$)。

安全性結論

安全性表現方面，mesalazine 合併 budesonide MMX 的安全性表現相較於安慰劑組並無顯著差異，其中比例較高的為潰瘍性結腸炎復發(2.4%)。另外，潛在的醣皮質類固醇作用發生率與 CORE I 和 CORE II 試驗的發生比例相近，並無顯著高於安慰劑組。

Cochrane Review (2015)

療效結論

Cochrane Review (2015 年)的分析結果顯示，budesonide MMX 9 mg 在第八週對於潰瘍性結腸炎的完全緩解率為 15%，顯著高於安慰劑的 7% (RR 2.25, 95% CI 1.50 to 3.39)。若單獨分析未同時使用 mesalazine 的次族群，budesonide MMX 的完全緩解率為 18%，安慰劑則為 6% (RR 2.89, 95% CI 1.59 to 5.25)，顯示 budesonide MMX 用於非 mesalazine 控制不佳的病患療效較佳。若針對疾病分布位置進行分析，budesonide MMX 對於左側大腸炎的療效較佳(RR 2.98, 95% CI 1.56-5.67)。

安全性結論

在安全性方面，budesonide MMX 確實會降低一定程度的血漿皮質醇濃度，但平均皮質醇濃度皆落在正常值範圍內，且不同治療組別的醣皮質類固醇相關不良反應的發生率並無差異。整體而言，budesonide MMX 9 mg 可用於誘發緩解活動性潰瘍性結腸炎，尤其是左側大腸炎患者，且不論是否同時合併使用 mesalazine，budesonide MMX 都能有效誘發緩解潰瘍性結腸炎，且安全性表現與安慰劑相當。但與其他活性對照的相對療效和安全性仍需有足夠的統計檢定力的試驗，方能有較明確的結論。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 3 月 22 日公告共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 審議結果。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 7 月公告本品 Public Summary Document。
NICE (英國)	至 2018 年 6 月 29 日止查無資料。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 10 月 10 日公告醫療科技評估報告 (SMC No. 1093/15)。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一篇成本效益研究資料

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

CADTH 加拿大於 2017 年 3 月 22 日公告共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 最終評估建議 [11]。藥物專家會議 (Canadian Drug Expert Committee, 簡稱 CDEC) 不建議 budesonide MMX (以下簡稱本品) 給付於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎 (induction of remission in adults with active, mild to moderate UC), 主要原因為缺乏本品與現有治療 (包括第一線治療 5-ASA, 或類固醇後線治療) 的相對療效直接比較臨床試驗, 雖然廠商有提交本品的網絡統合分析, 但其中包含的臨床試驗之間的異質性很高, 導致網絡統合分析的結果有很大不確定性。另外, 並無研究證實本品相較於其他口服或直腸劑型的類固醇有較

少的全身性副作用。以下摘要經濟評估相關內容如下：

建議者提交一份比較本品與標準治療（高劑量 5-ASA，每天 4.8g）用於誘發緩解成人輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎的成本效用分析。分析中建立一個分析期間為五年的馬可夫模型，並以加拿大公家醫療照護系統為評估觀點。模型中，病患以本品或高劑量 5-ASA 作為第一線治療，若治療失敗後則轉為 prednisone，後續再為低劑量 infliximab、高劑量 infliximab、住院搶救治療（rescue care），或手術等作為後線治療。療效參數包括疾病緩解機率則來自廠商提交的網絡統合分析。

CDR 認為廠商提交的經濟評估有所限制及不確定性，包括本品與高劑量 5-ASA 的相對療效不明確，以及 CDR 委員不認為本品會取代高劑量 5-ASA 當作第一線治療，應作為第二線治療作為恰當，CDR 委員認為應以類固醇（例如 prednisone）作為對照組較適合。因本品相較於 5-ASA 或其他類固醇的成本效益會直接受相對療效證據的品質影響，有鑒於相對療效證據有限，本品的成本效益具有高度不確定性。

2. PBAC（澳洲）[12]

PBAC 澳洲於公告本品於 2017 年 7 月會議討論的 Public Summary Document[12]。關於經濟評估內容，廠商提交一份最低成本分析，比較本品於 budesonide 泡沫浣腸劑的成本效益。PBAC 認為並無適當的臨床證據證明本品與 budesonide 泡沫浣腸劑的相對療效相當。分析結果應為機密資料，故並無公開。PBAC 最後不建議收載本品用於潰瘍性結腸炎，因本品的臨床證據不足以證明療效與 budesonide 泡沫浣腸劑相當。另外，本次廠商並無限縮本品建議給付條件，PBAC 認為本品應限縮用於 5-ASA 治療效果不彰或無法耐受之病患較為恰當。

3. NICE（英國）

至 2018 年 6 月 29 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

SMC 蘇格蘭 2016 年 9 月 9 日公告本品評估報告（SMC No. 1093/15）[14]，建議有條件的給付本品，建議本品用於不適合口服 prednisolone 的左側大腸炎和/或直腸乙狀結腸炎（proctosigmoiditis）病患，本品作為 budesonide 直腸劑型或口服 budesonide 仿單標示外使用（off-label use）的替代治療選擇。以下摘要經濟評估相關內容：

廠商提交一份最低成本分析，比較本品與 budesonide 直腸泡沫劑或口服 budesonide 用於不適合口服 prednisolone 的左側大腸炎和/或直腸乙狀結腸炎（proctosigmoiditis）病患的成本效益。本品與 budesonid 直腸劑型的相對療效來自一篇間接比較分析，另外假設本品與口服 budesonide 仿單標示外使用（off-label use）的相對療效亦相同。分析期間為一年，假設有 70%病患接受一次療程，有 30%病患需接受兩次療程。委員認為廠商提交的經濟評估中的對照組選擇未能完全反映臨床處置，專家認為應以類固醇直腸給藥為對照組。另外，委員認為缺乏本品與對照組的直接比較研究證據，且廠商提供的間接比較中，各臨床試驗有諸多異質性，導致對於本品與對照組的相對療效的結果解讀有所限制，而使最低成本分析有不確定性。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、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：ulcerative colitis 排除條件：無
Intervention	Budesonide MMX
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 26 日，以 ulcerative colitis、budesonide、cost 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

本報告共尋獲 2 篇相關經濟評估文獻。其中一篇是以荷蘭為情境所發表的成

本效果分析[27]。此篇比較本品及類固醇(包括 budesinide 直腸泡沫劑或浣腸劑、口服 budesinide, 及口服 prednisolone)用於輕度至中度潰瘍性結腸炎病患第二線治療的成本效益。分析中建立一個包含八種健康狀態的馬可夫模型,以八週為一週期。分析期間為五年,分析觀點為社會觀點。本品的疾病緩解機率採用 CORE-II 臨床試驗,而類固醇則根據實際臨床處置。兩者相對療效比較根據網絡統合分析研究。成本及效用值則採用已發表文獻。分析結果顯示,本品相較於對照組可增加 0.01 個 QALYs^b,且每位病患可節省 366 歐元。作者認為本品相較於類固醇用於輕度至中度潰瘍性結腸炎是符合成本效益的,且敏感度分析亦顯示出相同結論。

另一篇為發表於 2016 年的研討會摘要[28],主要比較本案藥品與口服類固醇用於輕度至中度潰瘍性結腸炎中,因產生不良反應導致的成本差異。研究方法為利用電子資料庫(包括 Medline、Embase,及 The Cochrane Library)系統性搜尋本品與口服類固醇的安全性相關文獻,挑選類固醇中發生率及成本負擔較高的不良反應,預測未來 20 年因治療或預防不良反應所產生的成本。研究結果表示本品於不良反應的成本為 425 英鎊,相較於口服類固醇 2,310 英鎊。故作者表示本品相較於口服類固醇有較好的安全性而減少相關成本,因此本品相較於口服類固醇用於誘導緩解輕度至中度潰瘍性結腸炎可能是具有成本效益的。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇文獻即為上述所提的 2016 年研討會摘要[28],故不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據 2017 年台灣發炎性腸道疾病學會的共識建議中提到,潰瘍性結腸炎在台灣的盛行率約每十萬人口有 12 名病患,而每年新確診人數約為 350 人之間。且近年來發生率與盛行率都有增加趨勢,而潰瘍性結腸炎於台灣以男性居多,男女比例約 1.4 至 1.6 之間[6]。另外,根據我國學者於 2012 年發表文獻[29],彙整某間醫院的 406 名潰瘍性結腸炎病患資料,確診年齡中位數為 36 歲,其中疾病部位為廣泛性大腸炎的比例最高(約 41%),再者為左側大腸炎(約 37.9%)及直腸炎(21.1%)。

^b QALYs 則為 quality-adjusted life years (經健康生活品質校正生命年)縮寫。

(二)核價參考品之建議

經查詢 2018 年 ATC/DDD Index 後[8]，本品 ATC 編碼為 A07EA06，屬於 A07E 腸道抗發炎藥 (intestinal anti-inflammatory agents) 中的 A07EA 局部作用的皮質甾體激素類 (corticosteroids acting locally)，其中包括 prednisolone、hydrocortisone、prednisone、betamethasone、tixocortol、beclometasone，及本品。我國獲得上市許可證且未註銷的藥物為 prednisolone、hydrocortisone、betamethasone、prednisone，及本品。

另於衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[9]，以「潰瘍性結腸炎」、「潰瘍性直腸炎」為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，搜尋到尚未註銷的藥物包括 mesalazine、prednisolone、dexamethasone、hydrocortisone、sulfasalazine、balsalazide、adalimumab、golimumab、bismuth subcarbonate、kaolin/albumin tannate/bismuth subcarbonate/scopolia extract (K.B.T.)、infliximab、vedolizumab 以及本品等。再根據衛生福利部中央健康保險署給付規定[10]，目前已收載用於潰瘍性結腸炎的藥物包括 aminosalicylate 類藥物 mesalazine 和 balsalazide，生物製劑類藥物 golimumab、adalimumab 及 vedolizumab。

綜合以上，並參考台灣發炎性腸道疾病學會的共識建議[6]、本案藥品的藥理機轉及其局部作用的特性等，本報告認為 hydrocortisone 浣腸劑 (Cortema®) 為可能的核價參考品。

(三)財務影響

根據建議者提出的財務影響，本品臨床地位為新增關係，預估未來五年(2019 年至 2023 年)本品使用人數約為第一年約 130 人至第五年約 820 人之間。本品年度藥費約為第一年 120 萬元至第五年 750 萬元之間。以下摘要建議者於財務影響的計算過程。

1. 臨床地位：建議者認為本品為新增關係，本品用於 mesalazine 療效不足的輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎病患，可合併與 mesalazine 使用；或對 mesalazine 耐受不良的輕度至中度活動性潰瘍性結腸炎病患，本品可作為誘導緩解治療。
2. 本品使用人數：
 - (1) 建議者根據我國學者 Wei 等人於 2013 年發表一篇發炎性腸道疾病之臺灣本

土流行病學研究[30]，根據文獻中 2006 年至 2010 年潰瘍性結腸炎盛行率，推估未來五年潰瘍性結腸炎病患人數約第一年 4,500 人至第五年 7,800 人之間。

- (2) 建議者再自行假設約半數潰瘍性結腸炎病患的嚴重程度為輕度至中度，及約 30% 對於 mesalazine 治療效果不彰，及建議者假設的本品市佔率，據以推算未來五年本品使用人數約為第一年約 130 人至第五年約 820 人之間。
3. 本品年度藥費：建議者根據本品仿單計算，未來五年年度藥費約為第一年 120 萬元至第五年 750 萬元之間。
4. 財務影響：因建議者表示本品於臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為財務影響，約為第一年 120 萬元至第五年 750 萬元之間。

以下為本報告針對建議者提出的財務影響之評論：

本報告認為建議者於本品臨床地位及本品使用人數推估上有些許疑慮，而造成本品財務影響有不確定性。

1. 臨床地位：

- (1) 根據 2017 年歐洲克隆氏與結腸炎組織 (European Crohn's and Colitis Organization, 簡稱 ECCO) 臨床指引[7]及台灣發炎性腸道疾病學會的共識建議[6]，本品的臨床地位應作為治療「輕度至中度左側大腸炎時局部類固醇」的替代治療。然而，根據健保目前已納入給付品項中，僅有 hydrocortisone 灌腸液 (Cortema®) 為局部類固醇，故本報告認為本品可能部分取代 hydrocortisone 灌腸液 (Cortema®)。
- (2) 建議者提出的建議給付規定並無提出相關給付限制，但因研究證據表示本品用於左側大腸炎的療效顯著優於其他類型潰瘍性結腸炎[21]，且我國共識建議表示本品應用於左側大腸炎局部類固醇的替代治療[6]，故預期本品於左側大腸炎病患的使用比例高於其他類型潰瘍性結腸炎(包括直腸炎及廣泛性大腸炎)。

2. 本品使用人數：

- (1) 建議者雖表示根據我國學者的流行病學研究[30]，推算未來五年潰瘍性結腸炎盛行率，但並無闡明推算公式，本報告難以驗證正確性。另外，建議者於潰瘍性結腸炎嚴重程度比例及對 mesalazine 治療效果不彰比例皆無提出參考文獻佐證。考量以上幾點，本報告重新推估未來五年本品使用人數，計算過程如下。

- (2) 首先，本報告根據健保資料庫得到 2010 年至 2014 年領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（ICD-9 編碼：556）的人數，及依據文獻中提到成人潰瘍性結腸炎者病患的比例為 96.2%[31]。據以推估，未來五年的成人潰瘍性結腸炎病患約為第一年 3,600 人至第五年 5,000 人之間。
- (3) 本報告參考文獻後，調整以下參數，包括 A. 疾病嚴重程度為輕度至中度約 80%[32]；B. 約 26.6%病患接受 mesalazine 單獨治療效果不彰，需後續接受類固醇治療[29]；C. 左側大腸炎約佔整體潰瘍性結腸炎比例約 37.9%[29]；D. 假設本品使用在左側大腸炎與其他類型潰瘍性結腸炎（包括直腸炎及廣泛性大腸炎）的比例約為 70%比 30%。根據上述重新估算的成人潰瘍性結腸炎病患數及調整後參數，推估未來五年本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 380 人之間。
3. 本品年度藥費：依仿單建議一次療程費為 8 週計算，未來五年本品年度藥費約為第一年 70 萬元至第五年 350 萬元之間。
4. 被取代品年度費用：依 hydrocortisone 灌腸液（Cortema[®]）仿單建議一次療程為 3 週計算，未來五年被取代品年度藥費約為第一年 10 萬元至第五年 50 萬元之間。
5. 財務影響：根據以上重新推估，考量本品可能取代 hydrocortisone 灌腸液（Cortema[®]）之藥費節省的情形下，本品未來五年財務影響約為第一年 60 萬元至第五年 300 萬元之間。
6. 敏感度分析：「疾病嚴重程度為輕度至中度之比例」並無我國數據，僅能參考國外文獻，故本報告針對此參數進行敏感度分析。另外，於本品整體市佔率不變的前提下，本報告針對「本品於左側大腸炎與其他類型潰瘍性結腸炎的比例」亦進行敏感度分析。敏感度分析結果如下表所示。

本品使用於左側大腸炎 與其他類型潰瘍性結 腸炎的比例		50%:50%	70%:30%	90%:10%
		疾病嚴重程度 為輕度至中度之比例		
90%	本品使用人數（人）	100-470	90-430	80-380
	本品年度藥費（元）	90 萬-430 萬	80 萬-390 萬	70 萬-350 萬
	財務影響（元） ^c	80 萬-370 萬	70 萬-340 萬	60 萬-300 萬
80%	本品使用人數（人）	90-420	80-380	70-340

^c 本品取代 hydrocortisone 灌腸液(Cortema[®])之藥費節省。

	本品年度藥費 (元)	80 萬-380 萬	70 萬-350 萬	60 萬-310 萬
	財務影響 (元) ^c	70 萬-330 萬	60 萬-300 萬	60 萬-270 萬
70%	本品使用人數 (人)	80 人-370	70-330	60-300
	本品年度藥費 (元)	70 萬-340 萬	60 萬-300 萬	60 萬-270 萬
	財務影響 (元) ^c	60 萬-290 萬	50 萬-260 萬	50 萬-230 萬

綜述以上，根據建議者提出的財務影響分析，本品臨床地位為新增關係，但經本報告參考國際及我國治療指引[6, 7]，認為本品應部分取代局部類固醇（如 hydrocortisone 灌腸液，Cortema[®]）。此外，建議者於本品使用人數推估亦有較高不確定性。因此，本報告利用健保資料庫擷取領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡人數，重新推估未來五年（2019 年至 2023 年）本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 380 人之間，以一次療程 8 週計算，本品年度藥費約為第一年 70 萬元至第五年 350 萬元。考量本品可能取代 hydrocortisone 灌腸液（Cortema[®]）之藥費節省，財務影響約為第一年 60 萬元至第五年 300 萬元之間。敏感度分析中調整「疾病嚴重程度為輕度至中度比例」及「本品於左側大腸炎與其他類型潰瘍性結腸炎的比例」，本品未來五年使用人數最少為第一年 60 人至第五年 300 人，最多則為第一年 100 人至第五年 470 人之間；而財務影響最少為第一年 50 萬元至第五年 230 萬元之間，最多則為第一年 80 萬元至第五年 370 萬元之間。

本報告重新估算的財務影響與建議者的差異，主要來自本品使用人數推算的方法不同，本報告直接採用潰瘍性結腸炎重大傷病卡人數進行推估，應更符合臨床上實際潰瘍性結腸炎病患人數。另外，由於本品並無限制建議給付規定，與我國學會的共識建議的治療臨床地位有些許差異[6]，亦可能導致財務影響推算有不確定性。

七、經濟評估結論

1. 本品於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 分別有公告相關評估報告，其中 CADTH 及 PBAC 皆因本品缺乏與現有治療的相對療效文獻，故以療效不明確為由不建議給付本品。SMC 則建議給付條件為本品用於不適合口服 prednisolone 的左側大腸炎和/或直腸乙狀結腸炎（proctosigmoiditis）病患，本品作為 budesonide 直腸泡沫劑或口服 budesonide 仿單標示外使用（off-label use）的替代治療選擇。
2. 經查詢 2018 年 ATC/DDD Index、衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁，及依據衛生福利部中央健康保險署給付規

定，與本品臨床地位相近之藥品包括 mesalazine、prednisolone、dexamethasone、hydrocortisone、sulfasalazine 及 balsalazide 等。另再考量本品藥理機轉及局部作用之特性，本報告認為 hydrocortisone 浣腸劑（Cortema[®]）為可能的核價參考品。

3. 於財務影響部分，建議者表示本品臨床地位為新增關係，預估未來五年本品使用人數約為第一年約 130 人至第五年約 820 人之間，本品年度藥費約為第一年 120 萬元至第五年 750 萬元之間。然而，本報告參考國際及我國治療指引，認為本品應部分取代局部類固醇（如 hydrocortisone 灌腸液，Cortema[®]）。除此之外，建議者於本品使用人數推估上亦有較高的不確定性。因此，本報告重新推估本品未來五年使用人數約為第一年 80 人至第五年 380 人，以一次療程 8 週計算，本品年度藥費約為第一年 70 萬元至第五年 350 萬元，考量本品可能取代 hydrocortisone 灌腸液（Cortema[®]）之藥費節省，財務影響約為第一年 60 萬元至第五年 300 萬元之間。敏感度分析中顯示，本品未來五年使用人數最少為第一年 60 人至第五年 300 人，最多則為第一年 100 人至第五年 470 人之間；而財務影響最少為第一年 50 萬元至第五年 230 萬元之間，最多則為第一年 80 萬元至第五年 370 萬元之間。

參考資料

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clinic proceedings* 2014; 89(11): 1553-1563.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2005; 19 Suppl A: 5a-36a.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis* 2017; 11(6): 649-670.
4. Grucela A, Steinhagen RM. Current surgical management of ulcerative colitis. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2009; 76(6): 606-612.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)* 2018; 390(10114): 2769-2778.
6. Wei SC, Chang TA, Chao TH, et al. Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intestinal research* 2017; 15(3): 266-284.
7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis* 2017; 11(7): 769-784.
8. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A07EA06. Published 2017. Accessed June 13, 2018.
9. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed June 13,

2018.

10. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-107年版. 行政院衛生福利部中央健康保險署. Published 2018. Accessed June 13, 2018.
11. Common Drug Review-CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Budesonide MMX for Ulcerative Colitis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/budesonide>. Published 2017. Accessed June 14, 2018.
12. (PBAC) PBAC. Public Summary Document-July 2017 PBAC Meeting. 5.04 BUDESONIDE, Tablet 9 mg, Cortiment® , Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd. The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/budesonide-psd-july-2017>. Published 2017. Accessed June 15, 2018.
13. Technology Appraisal Guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta&title=budesonide>. Accessed June 29, 2018.
14. Budesonide 9 mg prolonged release tablet (Cortiment®) SMC No. (1093/15). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/budesonide-cortiment-re-submission-109315/>. Published 2016. Accessed June 15, 2018.
15. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s): Uceris(budesonide) 9 mg tablets. US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203634_uceris_toc.cfm. Published 2013. Accessed June 20, 2018.
16. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143(5): 1218-1226.e1211-1212.
17. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; 63(3): 433-441.

18. ClinicalTrials.gov. (CB-01-02/01) Randomized Placebo Controlled Trial of Budesonide-multi-matrix System (MMX™) 6 mg and 9 mg in Patients With Ulcerative Colitis. U.S. National Library of Medicines, National Institutes of Health.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00679432?term=NCT00679432&rank=1§=X01256#all>. Published 2014. Accessed June 22, 2018.
19. ClinicalTrials.gov. (CB-01-02/02) Randomized Placebo Controlled Trial of Budesonide-multi-matrix System (MMX™) 6 mg and 9 mg in Patients With Ulcerative Colitis. U.S. National Library of Medicines, National Institutes of Health.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00679380?term=NCT00679380&rank=1§=X01256#all>. Published 2014. Accessed June 22, 2018.
20. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial. *Journal of Crohn's & colitis* 2017; 11(7): 785-791.
21. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; (10): Cd007698.
22. D'Haens GR, Kovacs A, Vergauwe P, et al. Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide-MMX(R) 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2010; 4(2): 153-160.
23. Abstracts from the 2014 Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's National Clinical & Research Conference, December 4-6, 2014, Orlando, Florida, USA. *Inflammatory bowel diseases* 2014; 20 Suppl 1: S1-124.
24. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110(6): 1713-1718.
25. Gross V, Bunganic I, Belousova EA, et al. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *Journal of Crohn's & colitis*

2011; 5(2): 129-138.

26. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2018; 84(2): 239-251.
27. Gherardi, A., S. Roze, J. Kuijvenhoven, et al. Budesonide with multi-matrix technology as second-line treatment for ulcerative colitis: evaluation of long-term cost-effectiveness in the Netherlands. *J Med Econ*, 2018: p. 1-9.
28. ISPOR 21st Annual International Meeting. Economic implications of budesonide mmx® advantage in ulcerative colitis treatment over systemic steroids: budesonide mmx® decreases ulcerative colitis treatment costs. https://www.ispor.org/research_pdfs/52/pdf/files/PGI15.pdf. Accessed June 29, 2018.
29. Wei, S. C., M. J. Shieh, M. C. Chang, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in Taiwan. *J Chin Med Assoc*, 2012. 75(4): p. 151-5.
30. Kuo, C. J., K. H. Yu, L. C. See, et al. The Trend of Inflammatory Bowel Diseases in Taiwan: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci*, 2015. 60(8): p. 2454-62.
31. Wei S-C, Lin M-H, Tung C-C, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan. *BMC gastroenterology* 2013; 13(1): 166.
32. NICE. Clinical guideline and quality standard: Ulcerative colitis scope. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg166/documents/ulcerative-colitis-scope-consultation>. Accessed June 29, 2018

附錄

表一、療效評估文獻搜尋策略

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/06/19	#1	“Ulcerative colitis” (Word variations have been searched)	3395
	#2	Budesonide (Word variations have been searched)	4209
	#3	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1440
	#4	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1614
	#5	#1 or #3	3550
	#6	#2 or #4	4209
	#7	#5 and #6	121
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/06/19	#1	"Ulcerative colitis"[All Fields]	43394
	#2	"colitis, ulcerative"[MeSH Terms]	31806
	#3	#1 OR #3	43394
	#4	"budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields]	5683
	#5	#3 AND #4	242
	#6	("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "Ulcerative colitis"[All Fields]) AND ("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields]) AND systematic[sb]	23
	#7	("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "Ulcerative colitis"[All Fields]) AND ("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields]) AND Meta-Analysis[ptyp]	11
	#8	("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "Ulcerative colitis"[All Fields]) AND ("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	26
	#9	((("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "Ulcerative colitis"[All Fields]) AND ("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]) OR ((("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "Ulcerative colitis"[All Fields]) AND ("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields])) AND Meta-Analysis[ptyp])) OR ((("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR	49

		"Ulcerative colitis"[All Fields]) AND ("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields])) AND systematic[sb])	
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/06/19	#1	'ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis'	73863
	#2	Budesonide	20666
	#3	#1 AND #2	1515
	#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	196

表二、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	編號	關鍵字	篇數
PubMed	#1	Budesonide[MeSH Terms]	4,147
	#2	Ulcerative colitis[MeSH Terms]	31,854
	#3	cost[MeSH Terms]	215,997
	#4	1# AND 2# AND 3#	1
Cochrane Library	#1	Budesonide	3,980
	#2	Ulcerative colitis	3,588
	#3	cost	38,049
	#4	#1 AND #2 AND #3	0
Embase	#1	'Budesonide' AND 'Ulcerative colitis' AND 'Ulcerative colitis'	2