

欣膝亞 200 毫克/毫升注射液 (Cimzia 200 mg/ml solution for injection)

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 | Cimzia 200 mg/ml solution for injection | 成分 | certolizumab pegol |
| 建議者 | 台灣優時比貿易有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 台灣優時比貿易有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | Certolizumab pegol 200 毫克/毫升注射液 | | |
| 主管機關許可適應症 | 用於治療對至少一種疾病調節抗風濕藥物(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。和 methotrexate 併用時, Cimzia®被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測)。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 用於治療對至少一種疾病調節抗風濕藥物(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。 | | |
| 建議健保給付條件 | <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有, _____ | | |
| 建議療程 | 起始劑量(第 0、2、4 週)為 400 毫克, 之後每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克 | | |
| 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 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 | | |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：如表一。
- 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)：

本案藥品與 adalimumab 之直接比較試驗為一項多國、多中心、隨機分派單盲設計(12 週以前雙盲, 12 週以後為研究者單盲)、為期 104 週的直接比較之優越性試驗。參與試驗病人

(n=915)均罹患嚴重類風濕性關節炎，。病人以 1:1 隨機分派至給予 certolizumab pegol，MTX 亦或 adalimumab，MTX。試驗進展至第 12 週病人為「治療無反應者」(治療反應者定義為 DAS28-ESR 下降 ≥ 1.2 或達到低疾病活動度，亦即 low disease activity[LDA]，即 DAS28-ESR ≤ 3.2)，直接轉換至接受其他抗腫瘤壞死因子製劑治療。評估指標為第 12 週之 ACR20 反應率以及第 104 週達到 LDA 的病患比例，結果為兩組間於此二指標並無差異。於安全性評估上，兩組之不良事件發生比例相近(certolizumab pegol，MTX 組 75% vs. adalimumab，MTX 組 74%)，各有 1%的死亡率；於轉換治療後 70 天內無嚴重感染發生。此試驗呈現本案藥品並不優於 adalimumab，但仍顯現出在無沖洗期的情況下，當第一種抗腫瘤壞死因子製劑治療失敗後，兩種治療方式互換後仍持續的臨床療效以及安全性。

四、 醫療倫理：本案藥品尚無系統性相關資訊可供參考。

五、 成本效益：

建議者針對本次給付提出成效用分析之國內藥物經濟學研究，探討 certolizumab pegol 和 adalimumab add on MTX 用於對疾病調節抗風溼藥物無適當療效之中至重度活動性類風濕關節炎患者的成本效益，結果顯示遞增成本效果比值 (ICER) 約為 117 萬/經健康生活品質校正生命年 (QALY)。願付價格閾值訂於三倍 GDP (新台幣 2,133,930 元) 時，有 55.4% 機率 certolizumab pegol 併用 methotrexate 較 adalimumab 併用 methotrexate 更具成本效益。

NICE 於 2016 年 1 月公告 adalimumab、etanercept、infliximab、certolizumab pegol、golimumab、tocilizumab 和 abatacept 等 biological DMARDs，用於未曾接受或曾經接受 DMARD 治療無效的類風溼性關節炎患者的醫療科技評估結果。報告中認為上述 biological DMARDs 用於曾經接受 DMARDs 治療之重度活動性病患的 ICER 值約介在 £25,300/QALY 至 £41,600/QALY 之間，而中度活動性病患的 ICER 值約為 £51,100/QALY，兩者皆不符合成本效益。

六、財務衝擊：

依據本案建議者所提供之財務影響分析，本品之臨床使用定位屬於取代關係，若依建議者建議給付條件收載本品，預期將取代現行其他用於類風溼性關節炎生物製劑市場，做為 etanercept、adalimumab、golimumab 外之另一治療選項，估計本品納入健保後之第一年至第五年，年度藥費約為 9,000 萬元至 6.7 億元，取代現行其他藥品後，年度財務影響約為 1,500 萬元至 5,600 萬元。

本報告認為建議者提供之財務影響分析大致合理，惟藥品停用、減量比例具有不確定性，而本品取代現有藥品之取代率受市場機制影響大，不確定性亦高。

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

| | 本案藥品 | 參考品 1 | 參考品 2 |
|--------------|--|--|-------|
| 商品名 | 欣膝亞(Cimzia®) | 復邁(Humira®) | - |
| 主成分/含量 | Certolizumab pegol 200 mg/ml | Adalimumab 40mg/0.8ml | - |
| 劑型/包裝 | 200 毫克針筒預充填 式注射用溶液 | 40 毫克針筒預充填式 注射用溶液 | - |
| WHO/ATC 碼 | L04AB05 | L04AB04 | - |
| 主管機關許可適應症 | 用於治療對至少一種疾病調節抗風濕藥物(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。和 methotrexate 併用時，Cimzia 被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測) | 1.類風濕性關節炎：Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥物有不適當反應的成人患者，可減輕症狀與徵兆(包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥物併用。 2.乾癬性關節炎(略)。 3.僵直性脊椎炎(略)。4.克隆氏症(略)。5.乾癬(略)。6.潰瘍性結腸炎(略)。7.腸道貝西氏症(略)。8.化膿性汗腺炎(略)。9.小兒適應症 (1)幼年型自發性多關節炎(略)。(2)小兒克隆氏症(略)。 | - |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | 依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2.免疫調節劑條說明 | - |

| | | | |
|--|--|---|---|
| 健保給付價 | 擬訂中 廠商申請價：- | 14,757 元 | - |
| 仿單建議劑量與用法 | 起始劑量(第 0、2、4 週)為 400 毫克，之後每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克 | 每隔一週皮下注射單一劑量 40 mg。在沒有併用 MTX 的患者，則可能可以增加 Humira 的給藥頻率至每週 40 mg (非必須)。 | - |
| 療程 | 起始劑量(第 0、2、4 週)為 400 毫克，之後每 2 週 200 毫克或每 4 週 400 毫克，一年 29 次計算。 | 每 2 週一次，一年 26 次計算。 | - |
| 每療程花費 | 擬訂中 | 每年 383,682 元 | - |
| 參考品建議理由 (請打勾"✓") | | | |
| 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： | | | - |
| 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) | 加拿大藥物專家委員會(CEDAC)於民國 99 年 5 月發表評估結果，不建議收載本案藥品 certolizumab pegol。 |
| PBAC (澳洲) | PBAC 於民國 99 年 3 月公告建議收載於澳洲藥品福利計劃 |

| | |
|-----------|---|
| | (Pharmaceutical Benefit Scheme, PBS) : certolizumab pegol 可與 methotrexate 合併使用於「對 DMARDS 反應不佳亦或無法耐受之病人」；亦可以單獨使用。 |
| NICE (英國) | <p>NICE 於民國 105 年 1 月發表一項統合分析報告 (TA375)。結論:以評估多項抗腫瘤壞死因子製劑，本案藥品 <u>certolizumab pegol</u>，<u>MTX</u> 合併下建議使用於罹患類風濕性關節炎，如病人符合以下條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.符合嚴重疾病，如 DAS(Disease Activity Score) ≥ 5.1，和 2.對於傳統抗類風濕性關節炎藥品(DMARDs)無反應，以及 3.建議者將依據病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)給予 certolizumab pegol、golimumab、abatacept 以及 tocilizumab。 |

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。

【欣膝亞 200 毫克/毫升注射液】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 3 月 1 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

類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)為一種慢性自體免疫機能失調疾病，估計全球盛行率約介於 0.5 至 1%[1, 2]，台灣的盛行率約 0.8%[2]。好發於女性，約男性的三倍。其主要臨床表現是身體關節滑膜及其周邊組織出現發炎狀態，以致肢體呈現疼痛、僵硬與腫脹感，若無適當治療與照護，恐引發關節受損而抑制身體功能[3, 4]。此病也可能侵犯肌肉、心臟、肺臟、皮膚、血管、神經、眼睛等器官，故為一種全身性疾病[5, 6]。值得關注的是，此病好發於 35 至 50 歲之中壯年人，且約三成患者於發病後 3 至 5 年內因肢體變形失去功能，導致無法工作而對個人、家庭或社會造成嚴重的經濟負擔[7, 8]。由於此病病程長且常復發，故可能因病造成生產力降低而增加社會成本負擔[9]。根據一項美國疾病管制局(Center for Disease Control and Prevention, CDC)的統計，在 2012 年因類風濕性關節炎而住院的病人高達 9,100 人，共花費 3.74 億美元(平均每人花費 41,000 美元)，其中大於 45 歲女性占多數[9]。

治療首要要務為早期診斷與早期治療，這將可抑制預防類風濕性關節炎不可逆的關節破壞以及全身發炎反應，以維持關節與肌肉的功能，進而避免變形，修

復受損的關節，避免疼痛並增進功能[2, 4-6]。美國風濕病學會(American College of Rheumatology, ACR)於1987年集合專家後擬定出一套簡單而準確的診斷標準[10]彙整如下：

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

依據此項標準，若病人符合上述7點中的4點，且存在6星期以上，即確診為患有類風濕性關節炎。而疾病嚴重度的評估則以ACR Responses (ACR 20, ACR 50, ACR 70)[11]以及類風溼關節炎病人28處關節疾病活動度評量 (Disease Activity Score 28, DAS 28)[12]等評估工具進行。2010年美國風濕病學會與歐洲風濕病學會共同提出一套關於類風濕性關節炎診斷標準的新版本[13, 14]，此診斷不須有6個星期的等待或是骨頭破壞的出現，以期更早發現高危險族群與在疾病進展初期獲得確診[13]；以此分類標準共包含4項指標，總分最高為10分，若病人總分達到6分或以上，即確診為類風濕性關節炎[13](詳見附錄表一)。

類風濕性關節炎一旦確診就需積極治療，而治療的目的主要在於減輕關節疼痛、降低發炎反應和預防關節破壞以及內臟侵犯[15]。類風濕性關節炎的藥品治療主要分為以下四大類[6, 16, 17]：

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

第二類用藥：疾病修飾抗風濕性疾病藥品 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)，分為非生物製劑(或稱傳統型)及生物製劑。非生物製劑包括methotrexate、gold、hydroxychloroquine、sulfasalazine、D-penicillamine及leflunomide等。生物製劑包括etanercept、adalimumab、rituximab及abatacept等(如表三)[18]。因為治療類風濕性關節炎光是用第一類的抗發炎藥雖然可以改善症狀，但仍不能阻止疾病對關節的破壞；唯有加上此類免疫調整劑才能有效改善病程及阻止疾病惡化。目前所知發病的頭兩年內是疾病進行最快速，也是積極治療的最佳時機，所以一旦確立診斷就應該加上此類藥品[6, 17]。

第三類用藥：皮質類固醇 (steroids)。

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

表三、治療類風濕性關節炎的生物製劑(Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis)[18]

| |
|---|
| 1. B細胞ANTI-CD20受體拮抗劑(B-CELL DEPLETING AGENTS) |
| Rituximab |
| 2. IL-1 receptor antagonist |
| Anakinra |
| 3. T-cell costimulatory blocker |
| Abatacept |
| 4. 抗腫瘤壞死因子製劑 (Tumor necrosis factor-alpha antagonist) |
| Infliximab |
| Etanercept |
| Adalimumab |
| Certolizumab |
| Golimumab |
| 5. IL-6受體拮抗劑(IL-6 receptor antagonist) |
| Tocilizumab |
| 6. Janus 激酶(JAK) 抑制劑 |
| Tofacitinib |

根據美國風濕病學會的建議，在確立診斷及評估預後之後，應盡快於3個月內開始DMARD治療。Methotrexate已成為DMARD主要藥品，不過其他DMARD也可使用，或與methotrexate併用(MTX作用時間迅速，數週即有效果產生，且療效顯著，病人反應極佳，為目前使用率成長最快速的類風濕性關節炎的第一線用藥[17])，治療目標是達到並維持疾病緩解(remission)[15, 19]。學會也建議如使用DMARD單一治療後，病情仍惡化者，可考慮使用DMARDs合併療法，亦或使用抗腫瘤壞死因子製劑，亦或非抗腫瘤壞死因子生物製劑(後兩者可單用或合併MTX)[15]。

本案藥品之主要成分為certolizumab pegol，對人類TNF α 具高度親和力，結合常數之KD為90pM。研究發現，certolizumab pegol中和細胞膜相關之可溶性人

類 TNF α 的作用具劑量效應。於單核球的培養基中加入 certolizumab pegol，會抑制 LPS-誘發人類單核球生成之 TNF α 與 IL-1 β ，抑制作用與劑量相關。

和完整的抗體相比，Certolizumab pegol 在結構上不含可結晶 (Fc) 區域的片段，因此在生物體外研究中不會固定補體，也不會引起抗體相關的細胞媒介細胞毒性。以來自人體週邊血液的血球細胞進行體外研究時，此藥不會引起單核球、淋巴球或嗜中性球的細胞凋亡，也不會使嗜中性球去顆粒化[20, 21]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品經主管機關核可之許可適應症為「用於治療對至少一種疾病調節抗風濕(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。和 methotrexate 併用時，Cimzia®被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測)」。

經由世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 頁面[22]中查證，本案藥品之 ATC 分類碼為 L04AB05，屬 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ IMMUNOSUPPRESSANTS/ IMMUNOSUPPRESSANTS/ Tumor necrosis factor alpha(TNF- α)inhibitors 之下。ATC 同屬 L04AB 者尚有其他 5 種成分，分別為 etanercept (L04AB01)、infliximab (L04AB02)、afelimomab (L04AB03)、adalimumab (L04AB04)、golimumab (L04AB06)等。在台灣，具有主管機關核准之適應症可用於治療「類風濕性關節炎」之藥品主要包括：etanercept、adalimumab、golimumab 以及本案藥品 certolizumab pegol。

此外於衛生福利部食品藥品管理署之西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證頁面查詢[23]，以「類風濕性關節炎」查詢，除了上述藥品之外，經逐一查核後目前未註銷之相關藥品如下：tofacitinib、rituximab、tocilizumab、abatacept 以及 glucocorticoids 與 NSAIDs 等。而與本案藥品具有相近治療地位，於我國上市且獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如表四。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

| 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 / 單位 | 健保現行給付條件(詳見附錄二) |
|-----------------------|---|-----------------------------|---|
| L04AB01 Etanercept | 適用於對疾病緩解型抗風濕性藥品(即 DMARDs，例如 methotrexate)無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。也適用於先前未使用 MTX 治療之成人中度至重度活動性類風 | 25mg/ vial 凍 晶注射 劑 | 依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2. 免疫調節劑條說明成人治療部分 健保未收載 |

| 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 / 單位 | 健保現行給付條件(詳見附錄二) |
|-------------------------------|---|--------------------------|--|
| | 濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。 | | |
| L04AB04 Adalimumab | 類風濕性關節炎：Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎，並且曾經對一種或超過一種的 DMARDs 藥品有不適當反應的成人病人，可減輕症狀與徵兆(包括主要臨床反應和臨床緩解)、抑制結構上損害的惡化。Humira 可單獨使用也可以和 MTX 或其他 DMARDs 藥品併用。 | 40 mg /syringe(針筒裝皮下注射劑) | 依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2. 免疫調節劑條說明成人治療部分 |
| L04AB06 Golimumab | 類風濕性關節炎：欣普尼 SIMPONI 與 methotrexate 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎成人患者。僵直性脊椎炎：欣普尼 SIMPONI 適用於治療活動性僵直性脊椎炎成人患者。乾癆性關節炎：欣普尼 SIMPONI 單獨使用或與 methotrexate 併用適用於治療對疾病修飾性抗風濕藥品(DMARDs)無效之活動性乾癆性關節炎成人患者。 | 100 mg/ml 注射劑 | 依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2. 免疫調節劑條說明成人治療部分 |
| L04AB05 Certolizumab pegol | 用於治療對至少一種疾病調節抗風溼(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。和 methotrexate 併用時，Cimzia 被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測)。 | 200 mg/ml 注射液 | 建議收載中 |
| L04AA24 Abatacept | 成人類風濕性關節炎：Orencia 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥品(包括 | 125 mg/ml 針筒裝皮下注射劑 | 依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2. 免疫調節劑條說明成人治療部分 |

| 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 / 單位 | 健保現行給付條件(詳見附錄二) |
|------------------------|--|---------------------------------|---|
| | methotrexate 或一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑)反應不良或耐受性不佳的成人患者。 重要用藥限制:Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎 (RA) 的生物製劑含腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑同時使用。依目前臨床資料不建議肝炎或其帶原者使用本藥品。 | 262.5 mg/ml 凍晶注射劑 | |
| L04AC07 Tocilizumab | 類風濕性關節炎 (RA) -Actemra 合併 Methotrexate (MTX)可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之 DMARD 藥品治療或腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF antagonist)治療而反應不佳或無法耐受的患者。在這些患者中，若病患對 MTX 無法耐受或不適合繼續投與 MTX，可給予 Actemra 單獨治療。 | 20 mg/ml 注射劑 | 依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2. 免疫調節劑條說明成人治療部分 |
| L04AA29 Tofacitinib | 適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對 MTX 無法產生適當治療反應或無法耐 methotrexate 之成人患者。本品需與 methotrexate 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥品(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性 DMARDs 合併使用。 | 5 mg 膜衣錠 | 依據健保《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2. 免疫調節劑條說明成人治療部分 |
| L04AA13 Leflunomide | 治療成人類風濕性關節炎，並可能減緩類風濕病程對關節所造成之結構性損害(即屬於 DMARD Disease modifying antirheumatic drug)。治療具活動性的成人乾癆性關節炎。 | 10、20 mg 錠劑 10、20、100 mg 膜衣錠 | 1.限治療成人類風濕性關節炎，且用於 methotrexate 治療無效，或無法忍受 methotrexate 副作用時使用。 |

| 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 / 單位 | 健保現行給付條件(詳見附錄二) |
|----------------------|---|-----------------|--|
| L04XC02 Rituximab | 類風濕性關節炎：與 methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人患者。莫須瘤(MabThera) methotrexate 併用，經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。 | 10 mg/ml 注射劑 | 1.給付條件： (1)限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)治療，但未達療效，或無法耐受的成人活動性類風濕性關節炎患者。(101/7/1) |

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/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) | 加拿大藥品專家委員會(CEDAC)於 2010 年 5 月發表評估結果，不建議收載本案藥品 certolizumab pegol。 |
| PBAC (澳洲) | PBAC 於 2010 年 3 月公告建議收載於澳洲藥品福利計劃 (Pharmaceutical Benefit Scheme, PBS)：certolizumab pegol 可與 methotrexate 合併使用於那些對 DMARDs 反應不佳亦或無法耐受之病人；亦可以單獨使用 |
| NICE (英國) | NICE 於 2016 年 1 月發表一項統合分析報告 (TA375)。結論：以評估多項抗腫瘤壞死因子製劑，本案藥品 <u>certolizumab pegol</u> ， <u>MTX</u> 合併下建議使用於罹患類風濕性關節炎，如病人符合以下條件： I. 符合嚴重疾病，如 DAS(Disease Activity Score) \geq 5.1，和 II. 對於傳統抗類風濕性關節炎藥品(DMARDs)無反應，以及 III. 建議者將依據病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)給予 certolizumab pegol、golimumab、abatacept 以及 tocilizumab。 |

| | |
|----------|--|
| | <p>同時，當病人無法耐受 MTX 或對其具禁忌症時，可單獨使用 adalimumab、etanercept、certolizumab pegol 或 tocilizumab。</p> <p>NICE 同時在 2016 年 10 月再度發表與本案藥品相關之單獨醫療科技評估。建議收載 certolizumab pegol 合併 MTX 治療活動性類風濕性關節炎且對於傳統治療 DMARDs(其中需包含一項抗腫瘤壞死因子製劑)反應不佳或無法耐受之病人，同時須符合以下條件：</p> <p>I. 嚴重活動性疾病，及</p> <p>II. 無法耐受或對 rituximab 具禁忌症，及</p> <p>III. 納入病人用藥可近性方案給予 certolizumab pegol。</p> |
| 其他實證資料 | <p>SMC (蘇格蘭) 於 2010 年 10 月發表醫療科技評估報告 SMC No. (590/09)，建議將 certolizumab pegol 納入給付於以下條件：</p> <p>I. 合併 MTX 使用於中至重度活動性類風濕性關節炎對傳統 DMARDs(包含 MTX)反應不佳之病人。</p> <p>II. 對於無法耐受 MTX 抑或持續使用 MTX 治療為不建議療法時，可以 certolizumab pegol 為單一治療藥品。</p> <p>III. 建議納入病人可近性方案，以降低成本效益。</p> |
| | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | |

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [24]

加拿大藥品共同評估組織之專家審查委員會(Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC)於 2010 年 5 月發表評估結果，不建議收載本案藥品 certolizumab pegol。CEDAC 委員會認為 certolizumab pegol 現有的隨機對照試驗品質受限，且臨床上已有其他治療選項。

建議者所提供之試驗為 RAPID 1、RAPID 2、Study 014、FAST4WARD 以及 Study 004。其中 RAPID 1(n=992, 52 週試驗)以及 RAPID 2 (n=619, 24 週試驗)均為評估藥品劑量相關試驗，先由第 0 週、第 2 週以及第 4 週投予 400mg 的初始劑量(loading dose)開始，之後隨之每兩週投予 200 mg 的維持劑量(maintain dose)。其他 3 試驗 (FAST4WARD、Study 014 及 Study 004) 因試驗均無使用初始劑量，此給藥方式與加拿大實際醫師處方型態不同，故委員將評估重點放在前 RAPID 1、RAPID 2 兩試驗。

委員評議 RAPID 1、RAPID 2 這兩項試驗所呈現的品質不一，主要是因為太多人在治療中放棄治療。在 RAPID 1 試驗於 52 週試驗結束時，治療組共 35% 相較於安慰劑組之 78% 退出試驗。而 RAPID 2 試驗在 24 週結束時，治療組 29% 以及安慰劑組 87% 退出試驗。而所謂「無反應者(non-responders)」為必須退出試驗但仍接受後續治療之病人群。

兩試驗均評估 24 週後病人之 ACR 20 反應。病人於 ACR 20 評估中關節腫脹以及發炎部分至少需具 20% 的改善加上其他 5 項中的 3 項也具 20% 改善者，才能定義為「反應者(responders)」。

兩試驗均顯示，治療組相較於安慰劑組無論在 ACR 20 反應，HAQ-DI，SF-36 以及影像上所觀察的發展抑制均明顯改善；但由於兩組中病人放棄治療的比例過高，可能導致影響臨床結果上的判讀。而這也影響用藥安全性上的判斷，如在 RAPID 1 試驗中，治療組比安慰劑組通報更多的不良事件發生；反觀 RAPID 2 試驗則無；這也是因過多人放棄治療而導致無法客觀判斷結果。

委員質疑對於建議者所提供之試驗中安慰劑組放棄治療的比例比其他試驗比例還高的原因。而且委員觀察到兩試驗中的 MTX 的劑量較建議還低，可能也因此導致較多病人放棄治療，因而導致治療組與安慰劑組結果的判讀差異。

(二)PBAC (澳洲) [25]

PBAC 於 2010 年 3 月，基於最低成本分析結果，建議將 certolizumab pegol 收載入健保藥品給付清單 (Pharmaceutical Benefit Scheme, PBS)，適用於併用 methotrexate 或單獨使用，惟須通過事前審查 (Authority required benefit for the treatment)。

在 2009 年 TGA^b 登記中，certolizumab pegol 可與 methotrexate 合併使用於那些對 DMARDS 反應不佳亦或無法耐受之病人；亦可以單獨使用。這次 PBAC 建議給付條件如下：

初始治療病人：

- (1) 需專業風濕免疫科亦或臨床免疫專家給予；
- (2) 病人具嚴重活動性類風濕關節炎；
- (3) 接受過 bDMARD 仍無效(須符合以下條件)；
 - i. 每週至少使用過 MTX 20mg；和

^b Therapeutic Goods Administration

- ii. 每週最少使用 MTX 7.5 mg 合併其他 2 項非 DMARD 生物製劑，治療至少 3 個月；以及
- iii. 至少接受過以下藥品長達 3 個月治療：leflunomide 單一療法、亦或合併 leflunomide，MTX；或 cyclosporin。

建議於治療後 12 週追蹤病人(如須定期監測發炎指數，關節腫脹情形)直至中斷治療後一個月止。而追蹤結果需於初始治療(第 12 週)後 1 個月送至澳洲健保醫療服務給付處(Medicare Australia)，如未在指定時間內送至，病人則被認定對 certolizumab pegol 不具反應。

持續治療病人：

對於已接受過特定 biological DMARD(以下簡寫為 bDMARD)完成初始治療且具反應之病人，可建議持續接受治療至 24 週為止。該病人如持續對該藥品具療效反應，則可繼續使用相同藥品而無需更換。建議治療結束前一個月追蹤病人情況。同樣的，而追蹤結果(以評估病人反應)需於治療結束後 4 週內送至澳洲健保醫療服務給付處(Medicare Australia)，如未在指定時間內送至，病人則被視為對該 bDMARD 藥品不具治療反應。

比較品

委員同意建議者以 adalimumab 作為比較品。

相關試驗實證

建議者提供一份 certolizumab pegol 與 adalimumab 相關間接比較，兩者藥品均與 MTX(methotrexate)合併使用，且對照組均為安慰劑。這項間接比較分別以 12 週、14/16 週、24/26 週結果做比較。發現在 12 週追蹤時，無論是與 MTX 合併使用亦或是以單一治療方式 certolizumab pegol 之表現均不劣於 adalimumab。同時，每 2 週給予合併 certolizumab pegol 200mg，MTX 於 14/16 週以及 24 週也無統計上顯著差異。

但在每 4 週給予合併 certolizumab pegol 400 mg，MTX 療程中，在第 24 周時，無論在 ACR 70、ACR50 亦或 ACR20 上，於統計上結果均明顯偏向於 adalimumab。

同時建議者也提供一些文獻以佐證此項間接比較，其中包括兩篇以亞洲人所發表之文獻 (Kim 等人，2007 以及 Miyasaka 等人，2008)。這些文獻顯示 (除了 Kim 等人之文獻) 在 12 週所追蹤之 ACR 20，合併 certolizumab pegol 200mg Q2W，MTX 療程具統計上明顯優勢。

委員認為建議者所提供與本案藥品相關符合 TGA 所建議之劑量(400 mg loading dose with a 200 mg biweekly or 400 mg four weekly maintenance dose)僅 CDP870-027 以及 CDP 870-050 兩試驗，也就是以 400 mg loading dose 於第 0 週、第 2 週以及第 4 週，緊接著每 2 週給予 200mg 同時合併 MTX。就整體證據而言，委員同意 certolizumab pegol 無論是合併 MTX 亦或為單一療法在療效上均不劣於 adalimumab。但建議者所提供之間接比較中對於安全性上並無證據佐證，所以委員建議應固定更新此藥之安全性，以及在試驗後之開放期追蹤此藥之安全性，同時與 adalimumab 做相關比較。由建議者所提供之資料中，委員認為應與其他腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑所產生之安全性類似。

建議理由

基於最低成本分析結果，PBAC 建議將 certolizumab pegol 收載入健保藥品給付清單 (PBS)，適用於併用 methotrexate 或單獨使用，惟須通過事前審查 (Authority required benefit for the treatment)。

委員也建議所收載的條件規範應與 adalimumab 相同，且同時符合 2009 年對於 bDMARDs 所作之相關改變。

PBAC 於 2016 年 3 月再次重審本案藥品以調整 loading dose 給付條件[26]，由每次給予 loading dose 與病人共同負擔(co-payment)，而此次數高達 6 次且病人於第 1 個月即得負擔 3 次(第 0 週、第 2 週以及第 4 週)。故委員後來決議可將此前 3 次共同負擔改為一次負擔，與目前決議 secukinumab 之 loading dose 給付辦法相同。

(三)NICE (英國) [27, 28]

1. TA 375 [27]

英國 NICE 於 2016 年 1 月先發表一份 TA375 之醫藥科技評估報告，此份報告為評估多項抗腫瘤壞死因子製劑之治療指引(Technology appraisal guidance)：1.1 建議本案藥品 certolizumab pegol、adalimumab、etanercept、infliximab、golimumab、tocilizumab 以及 abatacept，與 MTX 合併，若病人符合後列條件，方可建議使用於治療類風濕性關節炎：

- I. 符合嚴重疾病，如關節疾病活動度積分(Disease Activity Score-28，DAS-28) ≥ 5.1 ，和
- II. 對於傳統抗類風濕性關節炎藥品(DMARDs)無反應，以及
- III. 建議者將依據病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)提供

certolizumab pegol、golimumab、abatacept 以及 tocilizumab。

- 1.2 當病人無法耐受 MTX 或對其具禁忌症時，可單獨使用 adalimumab、etanercept、certolizumab pegol 或 tocilizumab。
- 1.3 在開始治療後6個月，以EULAR (European League Against Rheumatism) 評估病人反應，若在EULAR反應指標方面，呈現適度反應 (moderate response)，則即可繼續治療；但如於6個月後評估，EULAR反應指標無法達到適度反應 (moderate response)，則須停止藥品治療。
- 1.4 建議治療時以對病人最划算之藥品選擇開始(給藥價格、劑量需求以及每劑所需之價格都應納入考量)^c。這可能因病人而異。病人在此建議指引開始前所用之上述藥品，皆可繼續接受治療直至臨床醫師評估後再停止治療。

建議者提供至 NICE 的建議條件為：使用於嚴重活動性類風濕性關節炎(單一療法亦或合併 MTX 療法)以及中度活動性類風濕性關節炎(合併 MTX 療法)。在嚴重活動性類風濕性關節炎中，certolizumab pegol 可比較其他 bDMARDs (biological DMARDs)，但相對的並沒有本案藥品與傳統 DMARDs 比較的分析。

Certolizumab pegol 之禁忌症為：活動性肺結核或嚴重感染疾病、具中或重度心臟衰竭病人。雖然於藥品特點中建議者並無特別加註任何注意事項，但由臨床試驗結果顯示，最常見之不良事件為細菌亦或病毒感染。

在經過協調後，建議者同意接受政府所提之病人用藥可近性方案，其中前 12 週接受 certolizumab pegol 毋須收費(12 週等同於 10 劑)。而同時，NHS 也認為將不會造成國民醫療保險過多的負擔。

NICE 委員也針對這 7 類藥品進行網絡統合分析，本案藥品之病人群為已使用過 DMARDs 而反應不佳之活動性類風濕性關節炎。在分析 EULAR 反應的結果顯示，本案藥品合併 MTX 所測之 EULAR 為 0.78 (95% CrI: 0.43 to 0.96)相較於其他的抗腫瘤壞死因子製劑的結果為: adalimumab 合併 MTX 0.70 (95% CrI: 0.43 to 0.93)、etanercept 合併 MTX 0.89 (95% CrI: 0.43 to 1.0)、golimumab 合併 MTX 0.79 (95% CrI: 0.55 to 0.93)、tocilizumab 合併 MTX 0.91 (95% CrI: 0.74 to 0.98)。而傳統 DMARDs 則為 0.45 (95% CrI: 0.38 to 0.52)。由此可見，全部藥品除了安慰劑以外與傳統 DMARDs 治療比較下均具明顯療效差異。

同時此項網絡統合分析也分析 ACR 結果，其結果如下(以下只顯示與 MTX 合併之藥品，詳見表五):

^c Start treatment with the least expensive drug (taking into account administration costs, dose needed and product price per dose).

表五、各治療之 ACR 結果 (methotrexate-experienced populations)

| | At least ACR20 (95%CrI) | At least ACR50 (95%CrI) | At least ACR70 (95%CrI) |
|------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| DMARDs | 0.28 (0.24–0.32) | 0.12 (0.10 – 0.14) | 0.04 (0.03–0.05) |
| ADA+MTX | 0.57 (0.48–0.66) | 0.33 (0.25–0.42) | 0.16 (0.11–0.22) |
| ETN+MTX | 0.69 (0.56–0.80) | 0.46 (0.33–0.59) | 0.25 (0.15–0.37) |
| GOL+MTX | 0.62 (0.46–0.76) | 0.38 (0.24–0.54) | 0.19 (0.10–0.32) |
| TCZ+MTX | 0.64 (0.53–0.73) | 0.40 (0.30–0.51) | 0.20 (0.13–0.29) |
| CTZ+MTX | 0.72 (0.62–0.80) | 0.49 (0.38–0.60) | 0.27 (0.19–0.37) |
| ABT SC+MTX | 0.58 (0.43–0.72) | 0.34 (0.22–0.50) | 0.16 (0.09–0.23) |

Abbreviations: ABT, abatacept; ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; CrI, credible intervals; CTZ, certolizumab pegol; DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs; ETN, etanercept; GOL, golimumab; MTX, methotrexate; SC, subcutaneous; TCZ, tocilizumab

委員最後同意應盡快建立對於預測疾病進展因素以及對於 bDMARDs 藥品反應的進一步追蹤研究。而這些因素包括：

- I. 持續性升高的發炎指數反應(如 C-reactive protein, CRP)，及
- II. 於影像學(X光)上看到侵蝕的跡象，及
- III. ACPA (anti-citrullinated protein antibodies)抗體呈陽性反應

委員認為這些因素之相互影響以及其進展的可能性絕大多數均受到使用不同閾值的影響，但對未來仍具意義價值。

2. TA 415 [28]

NICE 同時在 2016 年 10 月再度發表與本案藥品相關之單獨醫療科技評估。建議收載 certolizumab pegol 合併 MTX 治療活動性類風濕性關節炎且對於傳統治療 DMARDs(其中需包含一項抗腫瘤壞死因子製劑)反應不佳或無法耐受之病人，同時須符合以下條件：

- I. 嚴重活動性疾病，及
- II. 無法耐受或對 rituximab 具禁忌症，及
- III. 建議者將以病人用藥可近性方案給予 certolizumab pegol。

同時 certolizumab pegol 亦可單獨使用於上述病人條件(rituximab 無法給予因為病人對 MTX 具禁忌症或無法耐受)。

對於比較品，委員認為合併 rituximab，MTX 最為適當，但仍有病人對於 MTX 亦或 rituximab 無法耐受或具禁忌症。所以委員總結且同意建議者所提之在

類風濕性關節炎的治療上，病人約可分為以下三種：

- I. 對 rituximab 具禁忌症亦或無法耐受之病人群
- II. 對 MTX 具禁忌症亦或無法耐受之病人群
- III. Rituximab 合併 MTX 為治療選項之病人群

對於 rituximab 亦或 MTX 具禁忌症或無法耐受之病人，比較品為 bDMARDs：

- I. 當對 rituximab 具禁忌症或無法耐受時，abatacept、adalimumab、etanercept、golimumab、infliximab 以及 tocilizumab(均合併 MTX 使用) 為合適比較品。
- II. 當對 MTX 具禁忌症或無法耐受而無法使用 rituximab 治療時，adalimumab、etanercept 亦或 tocilizumab 單獨療法為合適比較品。

對於上述的比較品，NICE 委員均表認同，唯獨在 Rituximab 合併 MTX 為治療選項之病人群中，建議者以本案藥品為第一線用藥與 rituximab 作為比較品，委員認為目前尚無足夠證據可顯示本案藥品 certolizumab pegol 可取代 rituximab 治療地位。且在與臨床專家討論時，發現於臨床上 infliximab 並不常用於類風濕性關節炎，而 etanercept biosimilar 為一項新進藥品，但可帶來較低的成本效益，故被推薦優先使用；因此委員認為也應把 etanercept biosimilar 納入決策中考量。

在臨床效益上，建議者所提供之試驗均以安慰劑作為比較品，故 certolizumab pegol 可顯現其臨床優勢。而建議者所提供之間接比較文獻為唯一比較 certolizumab pegol 與其他抗腫瘤壞死因子製劑之臨床文獻。但 ERG (evidence review group) 審查委員對於此文獻所使用之比較方式上存疑，對於此疑慮，建議者也提供另一項以隨機式模型之網絡統合分析與原來之固定式模型分析提供參考，此項因列為學術機密故無法記錄於其中，在評估後，委員認為雖建議者所公布之兩種模型結果相似，但因比較方式不同，仍無法看出 certolizumab pegol 相較於其他抗腫瘤壞死因子製劑能具更佳的臨床效益。且這項決議在與臨床專家會談時更加肯定，本案藥品已於臨床上使用，且與其他抗腫瘤壞死因子製劑療效相當。故委員僅同意本案藥品與其他同類藥品療效相當。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [29-31]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 分別於

2010年6月、2010年10月公告兩份與 Cimzia[®] (certolizumab pegol) 相關的醫療科技評估結果。2010年6月 SMC 不建議收載 certolizumab pegol 併用 methotrexate (MTX) 用於對傳統 DMARDs 治療無適當反應之中至重度活動性類風溼性關節炎患者。2010年10月 SMC 同意在病人可近性方案 (Patient Access Scheme) 之下，收載 certolizumab pegol 併用 methotrexate (MTX) 用於對傳統 DMARDs 治療無適當反應之中至重度活動性類風溼性關節炎患者[29]，限制給付條件如後：

- I. 合併 MTX 使用於中至重度活動性類風溼性關節炎對傳統 DMARDs(包含 MTX)反應不佳之病人。
- II. 對於無法耐受 MTX 抑或持續使用 MTX 治療為不建議時，可以本案藥品單一治療。

對於持續接受 MTX 治療且反應不佳之病人，certolizumab pegol 加入治療後於 24 週後可明顯改善疾病症狀，抑制關節損傷的進展以及改善身體功能。委員同時希望納入病人可近性方案，以降低經濟成本。

建議者提供兩項隨機雙盲分派試驗，納入並須為由 ACR 診斷出嚴重類風溼性關節炎以及須接受過≥6 個月以上的 DMARDs 治療(其中包括 MTX)。兩項試驗中，病人(n=982 以及 n=619)以 2:2:1 比例隨機分派至皮下注射給予 certolizumab pegol 400 mg 第 0 週、第 2 週以及第 4 週，接著每 2 週給予 200 mg(簡稱 200 mg 組)；第二組為每 2 週給予 400 mg(簡稱 400mg 組)以及第三組給予安慰劑(簡稱安慰劑組)；全部病人均持續使用 MTX 且維持原來劑量。第一試驗為期 52 週，第二試驗為期 24 週。在試驗中的第 12 週和第 14 週將持續評估病人之 ACR 20 反應，如無法達到 20%的改善及視為「無反應」病人而須放棄治療。兩組試驗放棄治療比例為：第一組試驗: 21%、17% 以及 63%；第二組試驗: 21%、21% 以及 81%。

主要評估指標為 24 週所評估之 ACR 20，兩組中治療組相較於安慰劑組均具明顯療效差異。在 52 週之試驗結果顯示，ACR50 以及 ACR 70 分別於 200mg 組、400 mg 組以及安慰劑組上均具改善(38%、40%、7.6% 以及 21%、23%、3.5%)。而 24 週試驗之 ACR 50 以及 ACR70 也出現明顯差異(32%、33%、3.1% 以及 16%、11%、0.8%)。

在安全性上並無比較實證，但試驗中最常見不良事件為感染，其他常見不良事件則為頭痛、高血壓以及背痛。同時一些嚴重不良事件如肺結核、敗血症以及一些伺機性感染(如組織胞漿菌感染、念珠菌感染)，甚至發生 B 型肝炎所引發之猛爆性肝炎均被通報過，所以建議長期追縱此藥之安全性。

雖然 certolizumab pegol 相較於安慰劑均顯現明顯療效，但尚無與其他抗腫瘤壞死因子製劑相關比較。建議者提供一項間接比較，結果顯示 certolizumab

pegol 於療效上不劣於 adalimumab、etanercept 以及 infliximab；對此 SMC 委員認為雖然這項間接比較尚有許多比較方式上的差異，但對於本案藥品結果之不劣性，委員認為合理。

在第二個試驗，被視為無療效反應病人在開放期被納入接受 certolizumab pegol，且持續追蹤 3 年，這項延長追蹤試驗結果顯示合併使用 certolizumab pegol、MTX 可有效改善病人之疾病症狀、抑制關節損傷的進展且病人對於本案藥品具良好耐受性。

現有的證據顯示使用本案藥品合併 MTX 後約 12 個星期即達到理想效果，故於此時確定是否可繼續使用亦或停用本案藥品。在比較品上，委員認為 adalimumab 以及 etanercept(均為皮下注射藥品)，另 infliximab 以及 tocilizumab(為靜脈注射藥品)皆為合適比較品。

有關病人團體之意見，由 National Rheumatoid Arthritis Society 所收集，但於本報告中並未呈現。

建議者又於 2016 年 4 月提出申請納入收載於尚未使用過 DMARDs 亦或 MTX 之嚴重活動性類風濕性關節炎病人，但因證據不足沒被採納。

2. 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)、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：”moderate to severe rheumatoid arthritis” |
| Intervention | “certolizumab pegol” |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | Systematic review, randomized controlled trial, meta-analysis |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017

年 2 月 9 日，以「moderate to severe rheumatoid arthritis」、「certolizumab pegol」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，合併「moderate to severe rheumatoid arthritis」、「certolizumab pegol」搜尋共得到 22 篇文獻，進一步從中篩選其中為 randomized controlled trial(共 3 篇)、systematic review 以及 meta-analysis(共 4 篇)。於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字之相關文獻，共找到 80 篇文獻。再針對以上 2 文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後共納入 3 篇文獻，為臨床試驗以及系統性文獻回顧結果。於 Cochrane Library 以及英國約克大學之 CRD 題庫中搜尋是否有針對使用 certolizumab pegol 藥品之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，並無搜尋到相關文獻。完整搜尋策略請參略附錄三。經研究員逐步篩選後，最終共納入 8 篇文獻，1 篇系統性文獻回顧，7 篇隨機分派試驗，結果彙整如後：

網絡統合分析

I. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials[32]

Zhou 等人於 2014 年發表之統合分析，研究者從 Pubmed、Embase 以及 Web of Science database 搜尋相關文獻。共找到 226 篇與主題相關之文獻，經過詳細閱讀摘要篩選後，最後共納入 9 項隨機分派試驗。其中 RAPID 1 和 RAPID 2 分別發表於不同期刊但以不同結果呈現，所以一起納入檢視。

主要療效評估指標為 ACR20，其中 7 篇均顯示使用合併 certolizumab pegol，MTX 可明顯改善 ACR20 數值 (RR=3.05, 95%CI 2.33-3.99；p=0.000)。而在次族群分析以辨識潛在差異因子時，是以 certolizumab pegol(CZP)的劑量為比較，分析結果發現，使用 certolizumab pegol 200mg 或 400 mg 合併 MTX 的病人群相較於安慰劑群病人達到更高的 ACR 20 反應(CZP 200 mg: RR = 3.14, 95% CI: 1.87 to 5.27, P = 0.000; CZP 400 mg: RR = 3.01, 95% CI: 2.16 to 4.19, P = 0.000)。而以時間變數指標分析次族群時，ACR 20 反應率於 12 週或 24 週在合併 CZP，MTX 組相較於安慰劑組也明顯具差異性(12 週: RR = 2.00, 95% CI: 1.60 to 2.48, P = 0.000; 24 週: RR = 4.04, 95% CI: 3.16 to 5.18, P = 0.000)。

而檢視次要療效指標(ACR 50 以及 ACR 70)時，發現 7 篇文獻提供 ACR 50 反應率數據，以隨機式模型分析發現，於活動性類風濕性關節炎病人接受積極治療可明顯改善 ACR50 反應指數(RR=4.03, 95% CI: 3.15 to 5.16; P = 0.000)。而於次族群分析中，任何時間點檢測均發現 ACR50 反應率於 CZP 200mg 或 400 mg 合併 MTX 相較於安慰劑組具顯著差異性(CZP 200 mg: RR = 4.19, 95% CI: 2.68 to 6.54, P = 0.000; CZP 400 mg: RR = 3.99, 95% CI: 2.90 to 5.49, P = 0.000; 12 週: RR = 3.13, 95% CI: 2.47 to 3.95, P = 0.000; 24 週: RR = 5.04, 95% CI: 4.00 to 6.36, P = 0.000)。

同時於 6 篇文獻所發表 ACR70 的紀錄顯示，以固定式模型分析後，同樣得到相同結論(RR = 8.66, 95% CI: 5.93, 12.65; P = 0.000)。而以劑量分析次族群時，也顯示出相較於安慰劑組，治療組同樣具顯著差異(CZP 200 mg: RR = 10.08, 95% CI: 5.11 to 19.89, P = 0.000; CZP 400 mg: RR = 6.52, 95% CI: 3.90 to 10.88, P = 0.000; 12 週: RR = 7.76, 95% CI: 3.85 to 15.65, P = 0.000; 24 週: RR = 9.06, 95% CI: 5.77 to 14.22, P = 0.000)。

在病人活動力上，以 DAS28-ESR 數據為評估方式，治療組均降低 DAS28-ESR 數據。有 4 篇文獻提供病人 HAQ-DI、關節疼痛以及倦怠的數據，發現治療組相較於安慰劑組可明顯減緩關節疼痛發生率(RR = 4.00, 95% CI: 3.14 to 5.09; P = 0.000)、倦怠 (RR = 3.79, 95% CI: 2.90 to 4.95; P = 0.000) 以及病人活動力 (RR = 4.57, 95% CI: 3.84 to 5.44; P = 0.000)。

在不良事件發生率上，最常通報之不良事件為感染事件(如泌尿道感染、鼻咽炎以及上呼吸道感染等)，其他與治療相關不良事件為頭痛、高血壓以及背痛。

小結

作者認為合併 certolizumab pegol，MTX 具療效效益，在其他文獻中之抗腫瘤壞死因子製劑均具免疫球蛋白 G 的 Fc 區域片段，而本案藥品卻不具此片段，由此可見，抗腫瘤壞死因子製劑或許並不需要藉由 Fc 片段來反轉腫瘤壞死功能，就如本藥所示。本統合分析總結相較於安慰劑組，CZP 合併 MTX 不論在 12 週或 24 週，均能有效改善 ACR20/50/70 反應，同時兩種劑量均能抑制關節損傷的進展。唯獨在安全性上的數據過少分析不足，盼能於將來有更多實證佐證。

臨床試驗

II. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised

EXXELERATE study[33]

此為由 Smolen 等人於 2016 年發表之多國、多中心、隨機分派單盲設計(12 週以前雙盲，12 週以後為研究者單盲)為期 104 週的直接比較之優越性試驗。病人共來自 151 中心，來自於歐洲(奧地利、保加利亞、捷克、法國、德國、匈牙利、愛爾蘭、義大利、波蘭、葡萄牙、羅馬尼亞、西班牙以及瑞士)；澳洲和北美區(加拿大、美國以及墨西哥)。

納入條件：依據 ACR/EULAR 診斷出罹患嚴重類風濕性關節炎(如類風濕性因子陽性反應、或抗瓜氨酸化蛋白肽抗體 [ACPA] 陽性反應、或兩者皆呈陽性反應)。而活動性類風濕性關節炎的定義則為: DAS28-ESR \geq 3.2、4 處或更多處關節腫脹以及發炎指數竄升(CRP \geq 10mg/L 亦或 ESR \geq 28 mm/h, 亦或兩者)。病人須為 bDMARDs naïve，且納入試驗前接受過至少 12 個星期 MTX 治療(其中需包含至少 28 天 MTX 以穩定劑量治療)仍無法緩解期症狀。病人同時也可以接受穩定 NSAIDs 以及口服糖化皮質類固醇。

排除條件：納入試驗 12 個月前發生嚴重感染、開放性肺結核、心臟衰竭歷史、腫瘤、去髓鞘症等。病人於納入試驗前、第 52 週以及第 104 週均接受以 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube test 檢測肺結核。如病人在納入試驗前 28 天接受過 sulfasalazine 或 hydroxychloroquine、亦或 leflunomide 血中濃度 $> 0.02\text{mg/L}$ 均被排除在外。

病人以 1:1 隨機分派給予 certolizumab pegol (400 mg weeks 0, 2, and 4, then 200 mg once every 2 weeks)合併 MTX (n=454)以及 adalimumab (40 mg every 2 weeks) 合併 MTX(n=458)，為了維持盲性，這組還會加上安慰劑以皮下注射給予接受為期 12 週雙盲試驗。12 週後病人依照治療反應被分為「反應者」(病人須達到 DAS28-ESR \leq 3.2 或 DAS28-ESR 值相較於基礎值減少 \geq 1.2 以上)；或「無反應者」(病人無法達到 DAS28-ESR \leq 3.2 亦或 DAS28-ESR 值相較於基礎值減少 \geq 1.2 以上)。「反應者」可繼續原來隨機分派之治療至 104 週。在 12 週「無反應者」則相互轉換另一組用藥：adalimumab 組中之「無反應者」(n=57)被換至接受 certolizumab pegol，給藥法以第 12 週、第 14 週以及第 16 週給予 loading dose 400mg 之後每兩週給予 200 mg。同時 certolizumab pegol 組「無反應者」(n=65)則換接受每兩週 adalimumab 40 mg 合併 MTX。這些「無反應者」在 24 週再次檢測，如仍未達到反映目標，則被視為對 TNFi 無反應而需中斷治療且退出試驗。為了安全起見，MTX 的劑量為 15-25 mg 且試驗中可隨著病人狀況調整兩次。

主要評估指標分為短期(12 週)以及長期(104 週)的優越性試驗，比較 certolizumab pegol 組相較於 adalimumab 組之結果。結果顯示，在第 12 週

時，兩組間的 ACR20 反應率並無差異 (certolizumab pegol 組中有 161 人(35%) 達到 ACR20，adalimumab 組則有 152 人(33%)；OR=1.09 [0.82 to 1.45]；p=0.532)，此外，在第 104 週時，兩組達到 LDA(low disease activity)的病人比例也無顯著差異。

在 12 週後無反應者相互轉換接受治療後，於 24 週再次檢測，結果顯示，轉換至 certolizumab pegol 組中之 57 位病人有 33 位(58%)以及換至 adalimumab 組中之 65 位病人有 40 位(62%)病人，皆達到 LDA 或 DAS28-ESR 下降 \geq 1.2。

在安全性上，certolizumab pegol, MTX 組中有 389(75%)位以及 adalimumab, MTX 組中有 386(74%)位病人均通報不良事件發生。因治療而發生嚴重不良反應比例為 certolizumab pegol, MTX 組 67 (13%)及 adalimumab, MTX 組 58 (11%)；發生嚴重感染比例為 17(3%)vs. 16(3%)；發生嚴重心臟疾病比例為 8(2%) vs. 9(2%)；發生嚴重血管疾病比例為 4(1%) vs. 0。因不良事件而放棄治療比例為 certolizumab pegol, MTX 組 65(13%)相較於 adalimumab, MTX 組 63 (12%)。兩組中各有 3 位病人(1%)死亡(與治療相關)。

小結

這項試驗結果呈現 certolizumab pegol, MTX 並無優於 adalimumab, MTX；但仍顯現出，在無沖洗期的情況下，當第一種抗腫瘤壞死因子製劑治療失敗後，兩種治療方式互換後仍持續的臨床療效以及安全性。

III. Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.[34]

此為一項由 Keystone 等人於 2008 年所發表之 52 週、第三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照組同步比較試驗。此研究共 982 位病人以 2:2:1 比例被隨機分派至：certolizumab pegol 200 mg, MTX 組(n=393)、certolizumab pegol 400 mg, MTX 組(n=390)以及安慰劑, MTX 組(n=199)。對於藥品療效以及安全性均於第 1 週、第 2 週接下來每 2 週檢測一次至第 16 週，之後每 4 週檢測一次至第 52 週。試驗後、第 24 週或放棄治療者以及第 52 週會以影像學追蹤(X 光)。影像學報告由未知病人狀態的專家完成。其他評估指標為第 24 週病人之 ACR20 反應以及第 52 週病人之 modified Sharp score 值與基礎值的差異。

次要療效評估指標(以與基礎值之平均變化數值)為：關節距離與損傷評估、

腫脹數量、臨床醫師與病人總評估之疾病活動量表、關節炎疼痛指數、活動能力(HAQ-DI)以及 DAS-28(the Disease Activity Score 28-joint assessment)、還有血中 ESR 和 CRP 結果。

在三組中 certolizumab pegol 200 mg, MTX 組共 255(64.9%)位、certolizumab pegol 400 mg, MTX 組共 274(70.3%)位以及安慰劑, MTX 組共 43(21.6%)位病人完成 52 週試驗。第 16 週檢驗時，安慰劑, MTX 組有 62.8%相較於治療組中之 21.1% (CZP 200mg, MTX 組)以及 17.4% (CZP 400mg, MTX 組)病人放棄治療。

ACR20 反應於 24 週檢驗時治療組相較於安慰劑組均具統計上明顯差異：58.8% (CZP 200mg, MTX 組)、60.8% (CZP 400 mg)vs. 13.6% (安慰劑, MTX 組)；這些數值均達統計上意義且持續至 52 週。而 ACR 50 以及 ACR70 反應結果同樣為兩治療組高於安慰劑組。Certolizumab pegol 給藥後藥效迅速約第 1 週、第 2 週以及第 4 週即可達到 ACR20、ACR50 和 ACR70 以及全身功能性均達到改善。第 52 週的影像學評估結果顯示，certolizumab pegol 200 mg 組 (0.4 Sharp units) 與 400 mg 組 (0.2 Sharp units)之關節惡化程度低於安慰劑, MTX 組(2.8 Sharp units)，達統計顯著意義(rank analysis, $p < 0.001$)。

安全性上，以 event per 100 patient-years or incidence rate per 100 patient-years 計算，安慰劑, MTX 組為 125.9、CZP 200mg, MTX 組為 96.6 而 CZP 400mg, MTX 組則為 94.5。而嚴重不良事件導致死亡比例為安慰劑, MTX 組為 1.1、CZP 200mg, MTX 組為 0.7 而 CZP 400mg, MTX 組則為 1.3。因不良事件而導致病人放棄治療於安慰劑, MTX 組為 3.3、CZP 200mg, MTX 組為 5.6 以及 CZP 400mg, MTX 組為 7.0 per 100 patient-years。感染為最常見不良事件(安慰劑, MTX 組為 2.2、CZP 200mg, MTX 組為 5.3 以及 CZP 400mg, MTX 組為 7.3 per 100 patient-years)。非感染之不良事件有頭痛(12 vs. 7.3 vs. 5.7)、高血壓(2.2 vs. 8.2 vs. 10.2)以及背痛(2.2vs.5.6 vs.6.4)。

小結

使用 certolizumab pegol 200 mg 或 certolizumab pegol 400 mg 加上 MTX 治療對 MTX 治療反應不佳的病人，相較於安慰劑組，可快速且持久地降低類風濕性關節炎的症狀、抑制關節傷害並改善身體活動功能。

IV. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension[35]

此為上述試驗作者所發表之 5 年長期追蹤試驗結果。納入此延長試驗追蹤的病人為完成 52 週試驗之 CZP 治療病人以及在 52 週治療追蹤中「無反應」病人。在此開放追蹤試驗中病人共分為完成 52 週 CZP 治療組(n=508)、CZP 意圖治療組(n=778)以及劑量調降組(n=436)。各組追蹤結果為: DAS28 score 於 52 週結束時基礎值為 6.92, 而追蹤至第 256 週各組均明顯降低指數, 完成 52 週 CZP 治療組為 3.58 而 CZP 意圖治療組為 3.83。完成 52 週 CZP 治療組病人於 ACR20/50/70 反應從 52 週至第 256 週追蹤也具明顯改善, 分別為 74.4%、57.3% 以及 39.6%。而分析 CZP 意圖治療組於第 256 週所達到之 ACR20/5070 反應率則為 59.0%、43.7% 以及 28.8%。

於安全性評估中, 大部分不良事件均為輕度至中度程度(86.6%), 常見不良事件為泌尿道感染、鼻咽炎以及上呼吸道感染。因不良事件而死亡病人比例為 2.2%。嚴重不良事件通報率為 41.6%。在這項開放式追蹤期共納入 508 位達到 52 週試驗且接受 certolizumab pegol 治療病人, 而在第 256 週追蹤時, 其中共 283 位(55.7%)病人仍在追蹤試驗中; 而 15.9% 的病人因不良事件或缺乏療效效益而退出試驗, 其他則因為個人因素亦或失去聯繫而退出試驗。在延長追蹤期試驗中, 兩組平均接受治療時間為 CZP 400 mg 595 天, CZP 200 mg(含降低劑量時間)為 938 天。

小結: 作者認為, 接受合併 CZP, MTX 治療於 5 年追蹤對於活動性類風濕性關節炎具療效效益。

V. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial[36]

此為一項由 Smolen 等人於 2009 年所發表之跨國、多中心、第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照組比較試驗。此試驗共納入 619 位病人, 以 2:2:1 比例隨機分派至: (1) certolizumab pegol 200 mg, MTX (n=246) (2)certolizumab pegol 400 mg, MTX (n=246) (3)安慰劑, MTX (n=127)。試驗中病人於第 0 週、第 2 週、和第 4 週以皮下注射方式給予初始劑量 400 mg 之 certolizumab pegol 或安慰劑, 並加上 MTX, 接續每 2 週給予 200 mg 或 400 mg, 直至第 24 週。主要療效指標為第 24 週的 ACR20 反應率; 次要療效指標包括 ACR50 和 ACR70 之反應率、modified total Sharp score (mTSS) 的改善程度、ACR 主要測量指標(ACR core set variables)以及身體活動功能(physical function)。

在 24 週試驗結束後, 各組完成試驗的人數為安慰劑, MTX 組 17 人(13.7%)、CZP 200mg, MTX 組 174 人(70.7%)以及 CZP 400mg, MTX 組 181 人(73.6%)。Certolizumab pegol 200 mg 及 400 mg 組中達到 ACR20 的病患比例比安慰

劑組達到顯著差異，ACR20 反應率在有用 certolizumab pegol 的兩組中分別為 57.3% 及 57.6%，安慰劑組則為 8.7% ($p \leq 0.001$)。同時 certolizumab pegol 200 mg 及 400 mg 組於影像學上亦表現出顯著抑制關節惡化，在第 24 週時，mTSS 自基礎值的改變量於 certolizumab pegol 低高兩組中分別為 0.2 及 -0.4，安慰劑組則為 1.2，達統計顯著意義(rank analysis, $p \leq 0.001$)。在身體活動功能方面，兩治療組別病人比安慰劑組的病人更顯著且快速達到改善效果，第 24 週的 HAQ-DI 改變量在 certolizumab pegol 200mg、400mg 及安慰劑組分別為 -0.5、-0.5 及 -0.14。

安全性評估上，因安慰劑組病人於第 16 週的檢驗「無療效反應者」比例較高，故接受 certolizumab pegol 治療組的相對暴露於藥品的時間較長。不良反應發生事件比例分別為 52.8% (安慰劑, MTX 組)、56.0% (CZP 200mg, MTX 組) 以及 50.8% (CZP 400mg, MTX 組)。常見不良事件為安慰劑組：泌尿道感染、血尿以及菌血尿。CZP 200mg 組為泌尿道感染、上呼吸道感染以及頭痛。CZP 400 mg 組為高血壓以及頭痛。雖然高血壓在後來的事後比較檢定法被認定與治療無關而是病人本身於試驗前即有高血壓。而嚴重不良事件發生率為 3.2% (安慰劑組) 以及兩治療組各 7.3%。嚴重感染發生於安慰劑組比例為 0%、CZP 200mg 組為 3.2% 以及 CZP 400 mg 組為 2.4%。嚴重感染原因為肺結核相關感染、手術傷口感染、牙齦化膿、丹毒、泌尿道感染引發敗血症等。

小結

作者認為，certolizumab pegol 治療相較於安慰劑組具療效效益，亦即，改善類風濕性關節炎病人症狀、其身體活動功能以及抑制關節惡化藉此改善病人生活品質。

VI. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients[37]

上述試驗 RAPID 2 作者於 2015 年再度發表此試驗的 5 年追蹤結果。共納入 567 位病人(相較於初始試驗之 619 位病人，約 91.6%)於延長追蹤試驗中，其中 447 位病人為接受 certolizumab pegol 組治療，120 位病人為安慰劑組。達到第 232 週的病人約 358 位病人(57.8%)。前四年的年放棄比例約 8.4% 至 15.0%。而完成之前試驗之 CZP 病人至 5 年追蹤時均維持其臨床症狀改善：平均 DAS28 score 與基礎值的差異為 -3.4 以及 ACR20/50/70 反應分別為 68.4%/47.1%/25.1% (無反應者歸因)。同時於影像學上接受 CZP 治療病人於第 128 週追蹤時約 73.2% 無關節損傷。

而安全性評估上不良事件發生比例為 163.0 per 100 person-years 以及嚴重不良事件為 15.7。

小結：經 5 年追蹤結果顯示病人對於 certolizumab pegol 具耐受性且其治療能持續改善臨床症狀。

VII. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to Methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial[38]

此為 Yamamoto 等人於 2014 年所發表之文獻，納入研究族群為罹患類風濕性關節炎且對 MTX 反應不佳之日本病人。為一項多中心、雙盲設計、隨機分派、安慰劑對照組為期 24 週之樞紐試驗。共納入 316 位病人，以 1:1:1:1 隨機分派給予每兩週 certolizumab pegol 100mg(n=72)、200mg(n=82)、400mg(n=85)(均合併 MTX)以及安慰劑合併 MTX(n=77)。主要評估指標為第 12 週之 ACR20 反應。

第 12 週病人之 ACR20 反應率分別為 62.5%、76.8%、77.6% 以及 28.6%。而第 24 週病人之 ACR20 反應率為 61.1%、73.2%、71.8% 以及 24.7%。而同樣的，三組治療組於 ACR50/70 相較於安慰劑組也達到更高的反應。而治療組於 Total Sharp Score 差異均小於安慰劑組(影像學上關節損傷減少)。以 DAS28 關節疾病活動度積分改善程度評估各組結果為：第 12 週於 CZP 100、200、400mg 組分別為 8.3%、16.0% 和 11.8% 相較於安慰劑組 0%；第 24 週結果為 20.8%、17.1% 和 25.9% 相較於安慰劑組 0%。而 EULAR 反應良好標準於各組結果為：第 12 週 76.4%、86.4% 和 90.6% 相較於安慰劑組 36.4%；第 24 週為：77.8%、85.4% 以及 89.4% 對照 29.9%。而在病人生活品質上(以 HRQoL 評估表)也看到三組接受治療之病人相較於安慰劑組病人具大幅改善。

在病人安全評估上，大部分通報不良事件為輕度至中度程度。嚴重不良事件發生率較低：4.2% (CZP 100mg, MTX 組)、4.9% (CZP 200mg, MTX 組)、5.9% (CZP 400mg, MTX 組) 相較於 1.3% (安慰劑, MTX 組)。最常通報的不良事件為感染(35.1% 於治療組相較於安慰劑組之 24.7%)；給藥傷口感染(2.5% vs. 0%)；給藥傷口紅腫(0.8% vs. 0%)；給藥傷口血腫(0.4% vs. 0%)^{2/3}。試驗中病人均檢驗是否對 CZP 具抗體反應，結果為 CZP 100mg, MTX 組 12.5%(n=9)、CZP 200mg, MTX 組 以及 CZP 400mg, MTX 組 各 1.2%(n=1)；但抗體的數值並不影響病人用藥安全性。

小結

使用 certolizumab pegol 合併 MTX 可有效且迅速達到減緩類風濕性關節炎

病人之症狀，且於影像學上可見抑制關節損傷進展以及改善病人整體生活品質。

VIII. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study[39]

此為上述日本試驗之開放性延長為期 52 週追蹤試驗文獻。共納入 285 位病人於追蹤中。病人組別分為：如在第 12 週、第 14 週以及 16 週檢驗為「無反應者」即退出試驗(第 1 組, n=81)以及雖然於第 12 週、第 14 週均達到反應但在 24 週試驗結束時未達到 ACR20 反應標準之病人(第 2 組, n=19)均在納入此開放追蹤試驗且每兩週給予 certolizumab pegol (CZP)200 mg 合併 MTX。而那些於第 12 週、第 14 週直至第 24 週試驗結束時即達到 ACR20 反應標準者則被分為兩組隨機接受每兩週 CZP 200mg 合併 MTX(第 3 組, n=93)亦或每四週 CZP 400 mg 合併 MTX(第 4 組, n=92)。

以事後分析法檢視前試驗第 24 週完成者之 ACR20/50/70 反應數值分別為 89.7%/67.2%/36.3%；進入到開放追蹤期第 52 週結果為 95.6%/84.8%/58.3%。

各組的 ACR20 分別結果(延長追蹤期前數值對照 52 週追蹤數值結果)為第 1 組 7.5% 及 76.5%、第 2 組 36.8%及 84.2%、第 3 組 95.7%及 98.9%和第 4 組 94.6%及 94.6%。各組之 ACR50 為第 1 組 0% 及 48.1%、第 2 組 0%及 57.9%、第 3 組 77.4%及 87.1%和第 4 組 70.7%及 88%。最後各組之 ACR70 反應為第 1 組 0% 及 30.9%、第 2 組 0%及 31.6%、第 3 組 39.8%及 64.5%和第 4 組 40.2%及 57.6%。在 52 週開放追蹤試驗中全部共 33 位病人(11.6%)退出試驗。病人於生活品質改善尚在接受治療後也持續改善。病人於影像學上以 modified Total Sharp Score(mTSS)評估也具改善，全部平均改善為 1.15(SD 4.8)；各組為：第 1 組 1.82(SD 6.42)、第 2 組 1.09(SD 3.55)、第 3 組 1.44(SD 5.45)以及第 4 組 0.85(SD 4.28)。

而於安全性評估共 253 位病人(88.8%通報不良事件發生以及 31 位病人(10.9%)通報嚴重不良事件。在嚴重不良事件中 2 位病人(0.7%)通報肝功能不正常、2 位病人(0.7%)通報支氣管炎、3 位病人(1.1%)通報類風濕性關節炎疾病惡化以及 2 位病人(0.7%)通報蜘蛛網膜下腔出血。其他常見非嚴重不良事件為鼻咽炎、咽喉炎、以及上呼吸道感染。全組中並無肺結核或死亡發生。

小結

病人持續接受合併 certolizumab pegol，MTX 治療耐受性良好，且於臨床效益以及安全性並無顯著差異，病人生活品質於治療後因疾病等級均呈現改

善。

(五)建議者提供之資料

建議者所提供之療效文獻中，其中 EXXELERATE 試驗、RAPID 1 試驗以及 RAPID 2 試驗以於上述文獻回顧中詳細敘述，故不再此贅述。另一篇為澳洲風濕病協會之治療指引，因已於本報告之「疾病介紹」段落引用 ACR/EULAR 所建立之類風濕性關節炎相關指引，也為大多數國家所依據之指引故不再此贅述。

其餘兩篇中有一篇為本案藥品相較於其他抗腫瘤壞死因子製劑於胎兒影響之差別[40]，其他抗腫瘤壞死因藥品均能利用其 Fc 區域(Fc -region)與新生兒 Fc 受體 (neonatal Fc receptor ,FcRn)結合，以主動運輸通過胎盤。因本藥不含可結晶 (Fc) 區域的片段因此也不會如其他 TNFi 一樣能與新生兒 Fc 受體結合而導致母體抗體轉移至胎兒而造成胎兒不良，故研究中利用體外測定法檢測 certolizumab pegol、infliximab、adalimumab 以及 etanercept 與人類 FcRn 的結合親和力(binding affinities)以及 FcRn 介導之胞吞作用(transcytosis)。而相較於其他藥品，本案藥品為無法測量且於體外灌注模型中並無觀察到本藥自母體轉移至胎兒的證據。

另一篇則為一項比較兩種不同 certolizumab pegol 劑量於類風濕性關節炎病人之結果[41]，以下為文獻之摘要：

DOSEFLEX (dosing flexibility)為一項雙盲、安慰劑對照組、隨機分派的臨床試驗，其中包括一開放式作業的前導期(open-label run-in phase)。前導期時，所有的病人在第 0、2、4 週會接受 CZP 400mg，接著每兩週接受 CZP 200mg 直到第 16 週。在第 16 週時達成 ACR20 反應的人會以 1:1:1 的比例隨機分配到三組中：(1)每兩週注射 CZP 200mg、(2)每四週注射 CZP 400mg，或(3)接受安慰劑。

一開始進入研究的 333 病人中共有 209 人被隨機分派到 3 組中(CZP 200 mg，n=70；CZP 400 mg，n=70；placebo，n=69)。在第 34 週時，每兩週注射 CZP 200mg 與每四週注射 CZP 400mg 的組別，其 ACR20 反應率相似，且皆顯著高於安慰劑組(分別為 67.1%：44.9%；p=0.009 和 65.2%：44.9%；p=0.017)。接受 CZP 的兩組在第 34 週的 ACR50/70 反應率以及疾病緩解率皆高於安慰劑組。另外，在曾接受過抗腫瘤壞死因子製劑(TNFi)治療與未曾接受過 TNFi 治療的兩組間，在第 34 週的 ACR50/70 反應率以及疾病緩解率相似。

另外以 28 個關節疾病活動度-紅血球沉降率 DAS28-ESR (Disease Activity Score in 28 joints -erythrocyte sedimentation rate)量表和活動功能評估 HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire disability index scores)來評估疾病改善程度時，在 CZP 的兩組中，疾病活性程度和關節功能從第 16 週到第 34 週皆維持良好的

狀態；相反地，接受安慰劑的組別，疾病活性程度和關節功能則越來越惡化。

不良事件發生率在三個組別中分別為 62.9%、60.9%、62.3%，而嚴重的不良事件發生率則分別為 7.1%、2.9%、0.0% (CZP 200mg、CZP 400mg、安慰劑)。

結論：在對於 MTX 治療反應不佳之類風濕性關節炎病人中，每兩週注射 CZP 200mg 或是每四週注射 CZP 400mg 之臨床效果相似，且相較於安慰劑組使用 certolizumab pegol 治療較能維持臨床反應。

四、療效評估結論

1. 相對療效與安全性

本案藥品之相關樞紐試驗來自於一項與 adalimumab 之直接比較優越性臨床試驗，以及兩項本案藥品與安慰劑比較試驗。後兩項為建議者送至主要醫療科技評估組織評估之試驗，於安慰劑相較之下，本案藥品均達到較高的 ACR20/50/70 反應率以及改善病人生活品質及抑制關節損害(HAQ-DI、DAS28 score 以及 mTTS)。經審查後，查驗中心認為本案藥品之相對療效比較品應與其他抗腫瘤壞死因子製劑相關直接比較較為恰當，以下為直接比較試驗簡介：

EXXELERATE 為一項多國、多中心、隨機分派單盲設計(12 週以前雙盲，12 週以後為研究者單盲)為期 104 週的直接比較之優越性試驗。參與試驗病人(n=915)均罹患嚴重類風濕性關節炎(病人均檢驗出具嚴重疾病預後因子如類風濕因子或抗瓜氨酸化蛋白肽抗體亦或兩者)。病人以 1:1 隨機分派至給予 certolizumab pegol, MTX 亦或 adalimumab, MTX。試驗進展至第 12 週病人即被分為「治療有反應者」及「治療無反應者」(治療反應者定義為 DAS28-ESR 下降 ≥ 1.2 或達到低疾病活動度，亦即 low disease activity[LDA]，即 DAS28-ESR ≤ 3.2)。而對第一個抗腫瘤壞死因子製劑無反應者，直接轉換至接受其他抗腫瘤壞死因子製劑治療。而評估指標為第 12 週之 ACR200 反應以及第 104 週達到 LDA 的病患比例。

在第 12 週檢驗 ACR20 反應結果顯示，兩組間的 ACR20 反應率並無差異：certolizumab pegol, MTX 組中 161 位病人(35%)以及 adalimumab, MTX 組中 152 位病人(33%)達到 ACR20(OR 1.09[0.82-1.45]；p=0.532)。而於 104 週評估 LDA 時，兩組達到 LDA 的病人比例也無顯著差異。

對於第 12 週轉換至接受其他抗腫瘤壞死因子製劑治療之「治療無反應者」病人比例，certolizumab pegol, MTX 組有 65 位病人轉至接受 adalimumab；而 adalimumab, MTX 組有 57 位病人轉至接受 certolizumab pegol 治療。轉換至

certolizumab pegol 治療的 57 位病人中有 33 位(58%)以及轉換至 adalimumab 治療的 65 位病人中有 40 位，皆於轉換後第 12 週達到 DAS28-ESR 下降 ≥ 1.2 或 LDA。

於安全性評估上，兩組之不良事件發生比例相近(certolizumab pegol，MTX 組 75% vs. adalimumab，MTX 組 74%)，各有 1% 的死亡率；於轉換治療後 70 天內無嚴重感染發生。

結論

此試驗呈現本案藥品並不優於 adalimumab，但仍顯現出在無沖洗期的情況下，當第一種抗腫瘤壞死因子製劑治療失敗後，兩種治療方式互換後仍持續的臨床療效以及安全性。

同時查驗中心也搜尋到兩篇於日本罹患類風濕性關節炎病人使用本案藥品合併 MTX 對照安慰劑組的臨床試驗，結果均為使用本案藥品後可改善病人疾病症狀及抑制關節損傷進展。

2. 主要醫療科技評估組織報告之整理

不建議收載

加拿大 CADTH 藥品共同評估組織之專家審查委員會(Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC)於 2010 年 5 月發表評估結果，不建議收載本案藥品 certolizumab pegol。委員認為建議者所提出的實證品質有限且目前於加國已有其他治療選項。

建議收載

PBAC 於 2010 年 3 月公告建議收載於澳洲藥品福利計劃(Pharmaceutical Benefit Scheme, PBS)，certolizumab pegol 可與 methotrexate 合併使用於那些對 DMARDS 反應不佳亦或無法耐受之病人；亦可以單獨使用。

NICE 於 2016 年 1 月發表一項統合報告結果:以評估多項抗腫瘤壞死因子製劑，本案藥品 certolizumab pegol 與 MTX 合併下建議使用於罹患類風濕性關節炎，如病人符合以下條件：

- I. 符合嚴重疾病，如 DAS(Disease Activity Score) ≥ 5.1 ，和
- II. 對於傳統抗類風濕性關節炎藥品(DMARDs)無反應，以及
- III. 建議者將依據病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)給 certolizumab pegol、golimumab、abatacept 以及 tocilizumab。

同時，當病人無法耐受 MTX 或對其具禁忌症時，可單獨使用 adalimumab、etanercept、certolizumab pegol 或 tocilizumab。

SMC 於 2010 年 9 月發表評估報告，建議收載給付於以下條件：

- I. 合併 MTX 使用於中至重度活動性類風濕性關節炎對傳統 DMARDs(包含 MTX)反應不佳之病人。
- II. 對於無法耐受 MTX 抑或持續使用 MTX 治療為不建議時，可以使用本案藥品單一治療。
- III. 委員同時希望納入病人可近性方案，以降低經濟成本。

3. 療效參考品

本案藥品 certolizumab pegol 為一抗腫瘤壞死因子製劑，ATC 分類碼為 L04AB05，屬 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ IMMUNOSUPPRESSANTS/ IMMUNOSUPPRESSANTS/ Tumor necrosis factor alpha(TNF- α)inhibitors 之下。ATC 同屬 L04AB 者尚有其他 5 種成分，分別為 etanercept (L04AB01)、infliximab (L04AB02)、afelimomab (L04AB03)、adalimumab (L04AB04)、golimumab (L04AB06)等。在台灣登記拿到許可證的有 etanercept、adalimumab、golimumab 以及本案藥品 certolizumab pegol。

本藥對人類 TNF α 具高度親和力，結合常數之 KD 為 90pM。研究發現，certolizumab pegol 中和細胞膜相關之可溶性人類 TNF α 的作用具劑量效應。於單核球的培養基中加入 certolizumab pegol，會抑制 LPS-誘發人類單核球生成之 TNF α 與 IL-1 β ，抑制作用與劑量相關。

與其他同屬抗腫瘤壞死因子單株抗體生物製劑的差別為 Certolizumab pegol 不含可結晶 (Fc) 區域的片段，此片段通常會出現在完整的抗體中，因此在生物體外研究中不會固定補體，也不會引起抗體相關的細胞媒介細胞毒性。以來自人體週邊血液的血球細胞進行體外研究時，此藥不會引起單核球、淋巴球或嗜中性球的細胞凋亡，也不會使嗜中性球去顆粒化。同時體外灌注模型中並無觀察到本藥自母體轉移至胎兒的證據。

而本案藥品經衛生署核可之適應症為「用於治療對至少一種疾病調節抗風濕藥品(例如 methotrexate)無適當療效之成人中至重度活動性類風濕性關節炎。和 methotrexate 併用時，Cimzia®被證實可減緩關節傷害的惡化速度(以 X 光檢測)」。依據目前我國健保屬規定《藥品給付規定第八節免疫製劑》8.2. 免疫調節劑條說明成人治療部分，抗腫瘤壞死因子製劑(TNFi)藥品目前須為使用傳統 DMARD 藥品治療後仍無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎之後方能使用，且與 MTX 合併使用可增加療效效益。由於本案藥品於其他抗腫瘤壞死因子製劑藥品

機轉相似以及具相同療效與安全性，故查驗中心認為，本案藥品之療效參考品應將其他抗腫瘤壞死因子製劑一起納入考量。

另本報告於搜尋各國給付條件時，發覺許多國家均表示當病人使用 MTX 後無適當療效亦或具禁忌症時，可使用抗腫瘤壞死因子製劑單一療法如 adalimumab、etanercept、certolizumab pegol 或 tocilizumab。且有些甚至認為於當一項 TNFi 治療後仍無適當反應可考慮轉換使用另一 TNFi。雖然這些條件目前我國尚不開放，且如使用 TNFi 無適當療效應可轉換至使用其他非此類藥品治療，但隨著時間演變，未來或許有可能擴增上述給付方式，以提供病人及臨床醫師更多治療選項。

4. 醫療倫理

本案藥品尚無系統性相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者針對本次給付建議提出成本效用分析之國內藥物經濟學研究，探討 certolizumab pegol 和 adalimumab 用於對疾病調節抗風溼藥物無適當療效之中至重度活動性類風濕性關節炎患者的成本效益。此分析採健保署觀點，評估期間設為終生，對成本與效果折現 3%，考量藥費成本、其他醫療成本、效用值、自然死亡率等國內參數後，分析結果以遞增成本效果比值呈現。建議者也針對不同模型情境設定和治療流程等因素，進行敏感度分析。

分析結果顯示每位病人使用 certolizumab pegol 併用 methotrexate 平均終生費用約為 601 萬元，使用 adalimumab 併用 methotrexate 平均終生費用約為 566 萬元，使用 certolizumab pegol 併用 methotrexate 相較於 adalimumab 併用 methotrexate 的遞增成本效果比值 (ICER) 約為 117 萬/經健康生活品質校正生命年 (QALY)。願付價格閾值訂於三倍 GDP (新台幣 2,133,930 元) 時，有 55.4% 機率 certolizumab pegol 併用 methotrexate 較 adalimumab 併用 methotrexate 更具成本效益。

2. 對上述資料的評論

本報告認為建議者提出之比較策略設定與臨床現況不完全相符，其他藥品如：etanercept、golimumab 等，ATC 前 5 碼相同、治療地位相當，且佔一定使用比例的常用藥品未列入相同治療地位比較。且依現行給付規定相同機轉生物製劑不得換藥，應無優先順序，本報告認為此類藥品皆應列為同一線參考品比較。但考量上述藥品之年度療程費用價差不大，不致對結果產生重大影響。

反應國情部分僅依試驗結果描述，大型試驗結果和日本試驗結果相近，又我國其他觀察性研究之病人特徵與試驗之病人特徵相似，未直接說明試驗未涵蓋我國病人之原因，以及結果可適當採用的理由。部分文獻引用不清楚，且未提供模式或計算過程可供驗證。

綜合上述，此份建議者提出之成本效用分析報告雖有部分疑義與限制，研究主題與研究設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國對疾病調節抗風溼藥物無適當療效之中至重度活動性類風濕性關節炎患者於健保署觀點的成本效益。

(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 2010 年 5 月公告一份醫藥科技評估報告 |
| PBAC (澳洲) | 於 2010 年 3 月公告一份摘要文件。 |
| NICE (英國) | (1) 於 2016 年 1 月公告一份相關醫藥科技評估報告 (TA375)。 (2) 於 2016 年 10 月公告一份相關醫藥科技評估報告 (TA415)，惟不符合我國給付條件，故不贅述。 |
| 其他醫療科技評估組織 | SMC (蘇格蘭): (1) 於 2010 年 6 月公告一份相關醫療科技評估報告。 (2) 於 2010 年 10 月公告一份相關醫療科技評估報告。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果，查獲七篇與本案相關的經濟評估文獻。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者提供七篇其他相關成本效益分析資料。 |

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) [24]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 以下簡稱 CADTH) 於 2010 年 5 月公告 Cimzia[®] (certolizumab pegol) 與 methotrexate 併用，用於中度至重度活性類風溼性關節炎 (active rheumatoid arthritis) 的醫療科技評估結果，certolizumab pegol 在加拿大亦可單獨使用於 methotrexate 無法耐受的患者，惟 certolizumab pegol 單獨使用 (monotherapy) 不符合我國給付條件，故本報告對此部分內容不贅述。加拿大藥物專家委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee, 以下簡稱 CEDAC) 不建議收載 certolizumab pegol，因 certolizumab pegol 隨機對照試驗的品質受限，且臨床上已有其他治療選項。

廠商提供一份最低成本分析 (cost-minimization analysis)，比較 certolizumab pegol 和其他三項 TNF- α 抑制劑 (TNF- α inhibitors)：etanercept、adalimumab 及 infliximab。第一年治療的年度費用顯示，certolizumab pegol 年度費用 (19,271

加幣) 大於 adalimumab (18,388 加幣, 每週 50mg), 亦大於 etanercept (18,943 加幣, 每週 50mg; 20,486 加幣, 25mg 每週兩次)。後續年度費用顯示, certolizumab pegol 年度費用 (17,277 加幣) 小於 adalimumab (18,388 加幣), 亦小於 etanercept (18,943 加幣; 20,486 加幣)。certolizumab pegol 相較於 infliximab 年度費用可能大於或小於, 取決於病人體重、劑量及可能開瓶浪費 (potential vial wastage)。

2. PBAC (澳洲) [25]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2010 年 3 月公告 Cimzia® (certolizumab pegol) 的摘要文件, 用於中度至重度活性類風溼性關節炎 (active rheumatoid arthritis), (1) certolizumab pegol 併用 methotrexate, 適用病患曾接受一種或多種疾病調節抗風溼藥物 (DMARDs) 治療無效或無法耐受, (2) certolizumab pegol 單獨使用 (monotherapy) 於 methotrexate 禁忌症或無法耐受的患者, 惟 certolizumab pegol 單獨使用不符合我國給付條件, 故本報告對此部分內容不贅述。

廠商提供一份最低成本分析 (cost-minimization analysis), 分析中未完整估算 certolizumab 相關遞增成本 (未折算超過 2 年部分, 假設 67% 的續用比例), 此續用比例未經清楚校正。此外, 在持續使用的狀況下, certolizumab pegol 的使用量明顯有低估之虞, 故認為此份分析 certolizumab pegol 部分成本低估。

最終, 基於最低成本分析結果, PBAC 建議將 certolizumab pegol 收載入健保藥品給付清單 (PBS), 適用於併用 methotrexate 或單獨使用, 惟須通過事前審查 (Authority required benefit for the treatment)。

3. NICE (英國) [27]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 於 2016 年 1 月公告 adalimumab、etanercept、infliximab、certolizumab pegol、golimumab、tocilizumab 和 abatacept 等藥, 用於未曾接受或曾經接受疾病調節抗風溼藥物 (DMARDs, 如 methotrexate) 治療無效的類風溼性關節炎患者的醫療科技評估結果。並於 2016 年 10 月公告 certolizumab pegol 作為其他 TNF- α 抑制劑無適當療效反應之後線治療之醫療科技評估報告, 惟 TNF- α 抑制劑作為同類藥品治療失敗後之後線治療不符合我國給付條件, 故本報告對此部分內容不贅述。

certolizumab pegol 廠商以馬可夫模型 (Markov) 比較 certolizumab pegol 和其他生物性疾病調節抗風溼性藥物 (biological DMARDs, 如 adalimumab、etanercept、infliximab、certolizumab pegol、golimumab、tocilizumab 和 abatacept 等藥) 對於中、重度類風溼性關節炎病患的成本效益。經過前 12 個月之後, 循環週期訂為 6 個月, 每半週期校正一次。評估期間為 45 年, 以英國國民健康服務 (NHS) 觀點和社會觀點評估, 成本及效果折現率訂為 3.5%。certolizumab pegol

和 golimumab 的病人可近性方案 (patient access scheme) 價格折讓有納入模型考量，不良事件 (adverse event) 相關的成本及負效用值則未納入模型。疾病相關的成本是根據 Kobelt 等人於 2002 年發表的早期類風溼性關節炎研究資料 (Early Rheumatoid Arthritis Study, ERAS dataset)，模型假設類風溼性關節炎病人每增加一 HAQ 分數死亡風險增加 1.33 倍。

委員會認為以下幾項因素可能影響 biological DMARDs 的成本效益：

- (1) 評估小組由 ERAS 研究資料模擬病人接受傳統 DMARDs 藥物治療後的疾病進展，與廠商送審模型採行的方法不同。廠商根據 NICE 過去的評估報告，假設接受傳統 DMARDs 藥物治療的 HAQ 分數以參數 0.045 線性變化。委員會認為此處評估小組採行的方式較為精確。
- (2) 評估小組依照美國國家類風溼性疾病資料庫 (the US National Data Bank for Rheumatic Disease, NDB) 和 ERAS 研究資料發展出的混合模型，作為將 HAQ 分數轉換為 EQ-5D 的公式，獲得的 EQ-5D 估計值含括 HAQ 分數和疼痛分數。委員會注意到過去的評估報告或廠商送審資料，曾採用替代方法 (alternative approach) 或數據資料 (dataset)，但委員會認為此處採行評估小組的方式較適於決策。

綜合而言，委員會認為上述 biological DMARDs 用於曾經接受 DMARDs 治療之重度活動性類風溼性關節炎病患的 ICER 值約介在 £25,300/QALY 至 £41,600/QALY 之間，而中度活動性類風溼性關節炎病患的 ICER 值約為 £51,100/QALY。對於曾經接受 DMARDs 治療之中或重度活動性類風溼性關節炎病患，使用 biological DMARDs 皆不符合成本效益。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [29, 30]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 分別於 2010 年 6 月、2010 年 10 月公告兩份與 Cimzia® (certolizumab pegol) 相關的醫療科技評估結果。2010 年 6 月 SMC 不建議收載 certolizumab pegol 併用 methotrexate (MTX) 用於對傳統 DMARDs 治療無適當反應之中至重度活動性類風溼性關節炎患者。2010 年 10 月 SMC 同意在病人可近性方案 (Patient Access Scheme) 之下，收載 certolizumab pegol 併用 methotrexate (MTX) 用於對傳統 DMARDs 治療無適當反應之中至重度活動性類風溼性關節炎患者。

2010 年 6 月

廠商提出一份成本效用分析 (cost-utility analysis)，比較 certolizumab pegol 併用 MTX 和 etanercept 併用 MTX 或 adalimumab 併用 MTX 或 infliximab 併用 MTX 的成本效益 (單獨使用生物製劑不符合我國給付規定，本報告不另贅述)。

評估期間設為終生，模型的臨床資料來自一份間接比較分析，廠商提出的間接比較分析指出 certolizumab pegol 的療效指標 ACR 反應率和其他治療相當甚或更佳（similar, or improved）。根據已發表的研究，模型假設病人接受任一組治療的反應會維持 3 年以上，病人達到 ACR20、ACR50 和 ACR70 產生的效用值進步，則根據樞紐試驗直接由 EQ-5D 資料估算。在持續反應期間，根據廠商未發表的分析，假設效用值每年增加 0.0202。其他資源使用情形則根據已發表文獻估算。基礎方案分析結果如下：

| | 遞增成本 | 遞增經健康生活品質校正生命年 (QALY) | 遞增成本效果比值 (ICER) |
|---------------------------|---------|-----------------------|------------------------------|
| certolizumab pegol+MTX 比上 | | | |
| (a) etanercept + MTX | £2,993 | 0.065 | £46,192 |
| (b) adalimumab + MTX | £3,124 | 0.242 | £12,937 |
| (c) infliximab + MTX | -£6,441 | 0.458 | certolizumab pegol 具絕對成本效益優勢 |

單因子敏感度分析結果顯示，和 infliximab 比較的結果最為穩健，具絕對成本效益優勢的結果基本上維持不變，其他比較組別則顯得較不穩定，尤其是持續治療反應效用值增加的假設。

針對這份分析有以下幾點疑慮討論：

- A. 間接比較分析結果顯示 certolizumab pegol 的 ACR 反應率數字上較優於 (superior) infliximab 和 adalimumab，對於 etanercept 合併治療的 ACR20 反應率也有較佳表現。然而，有些結果缺乏統計上的顯著差異，而這些結果又是影響整個經濟分析結果的關鍵。整體而言，這份間接比較分析缺乏透明度，而 SMC 建議改採多重比較分析（網絡統合分析 mixed treatment comparison）可能較為恰當。
- B. 治療時間是根據已發表研究，同時假設治療反應會維持整個治療期間，實際上 certolizumab pegol 的長期療效資料尚未確立，故無法證明此假設為恰當，且這項假設對於整個模型架構有重要影響。

基於上述疑慮，廠商重新提出新的補充分析，採行多重比較分析，而結果顯示出與上述基礎方案分析的結果方向一致。然而，SMC 認為廠商提出的新資訊有限，未有足夠的方法學資料可供驗證。

最終，SMC 認為廠商未提出足夠穩健的經濟分析，故不建議納入收載。

2010 年 10 月

廠商提出一份成本效用分析 (cost-utility analysis)，比較 certolizumab pegol 併用 MTX 和 etanercept 併用 MTX 或 adalimumab 併用 MTX 或 infliximab 併用 MTX 的成本效益 (單獨使用生物製劑不符合我國給付規定，本報告不另贅述)。模型中的臨床資料來自多重比較分析，廠商認為 certolizumab pegol 併用 MTX 的療效至少相等於 (at least as effective as) adalimumab、etanercept 或 infliximab 併用 MTX 的療效，但多重比較分析中顯示 certolizumab pegol 有一些未達統計顯著的優點。根據已發表的研究，模型假設病人接受任一組治療的反應會維持 3 年以上，病人達到 ACR20、ACR50 和 ACR70 產生的效用值進步，則根據樞紐試驗直接由 EQ-5D 資料估算。基礎方案分析中，療效反應的評估時間是 6 個月，在持續反應期間，根據廠商未發表的分析，假設效用值每年增加 0.0202。其他資源使用情形則根據已發表文獻估算。廠商此次送件提出病人可近性方案，在 certolizumab pegol 的價格上折讓。

未考量病人可近性方案之下，基礎方案分析結果顯示：

| | 遞增成本 | 遞增經健康生活品質校正生命年 (QALY) | 遞增成本效果比值 (ICER) |
|---------------------------|---------|-----------------------|------------------------------|
| certolizumab pegol+MTX 比上 | | | |
| (a) etanercept + MTX | £4,323 | 0.1 | £44,917 |
| (b) adalimumab + MTX | £2,944 | 0.24 | £12,432 |
| (c) infliximab + MTX | -£7,788 | 0.43 | certolizumab pegol 具絕對成本效益優勢 |

最低成本分析 (cost-minimisation analysis) 結果顯示，certolizumab pegol 僅在和 infliximab 比較時，較具有成本效益。單因子敏感度分析結果顯示，和 infliximab 比較的結果最為穩健，具絕對成本效益優勢的結果大致維持不變，其他比較組別則顯得較不穩定，尤其是持續治療反應效用值增加的假設。

考量病人可近性方案之下，基礎方案分析結果顯示：

| | 遞增成本 | 遞增經健康生活品質校正生命年 (QALY) | 遞增成本效果比值 (ICER) |
|---------------------------|--------|-----------------------|-----------------|
| certolizumab pegol+MTX 比上 | | | |
| (a) etanercept + MTX | £2,786 | 0.1 | £28,947 |

| | | | |
|----------------------|---------|------|-------------------------------------|
| (b) adalimumab + MTX | £1,407 | 0.24 | £5,942 |
| (c) infliximab + MTX | -£9,324 | 0.43 | certolizumab pegol 具絕對成本效益 優勢 |

在考量病人可近性方案之下，最低成本分析結果顯示，certolizumab pegol 為優於任何上述比較治療組別的治療選項。

廠商在第二次送件提出完整的多重比較分析資料，儘管分析結果呈現較寬的信賴區間，整體而言執行品質良好。然而須注意的是，這份多重比較分析排除一篇 certolizumab pegol 研究，若將此篇研究納入分析，certolizumab pegol 的療效估計值應會降低。廠商提供補充分析，重新納入此篇研究，並解釋排除原因是 certolizumab pegol 的劑量與仿單不符。

1. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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：rheumatoid arthritis 排除條件：未設限 |
| Intervention | certolizumab pegol |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | ((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 1 月 26 日，以 certolizumab pegol 和 rheumatoid arthritis 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，共查獲七篇與 certolizumab pegol 相關之經濟評估研究，其中五篇為研討會論文摘要，一篇為西班牙付費者觀點的成本效用分析研究，另一篇為美國付費者觀點的成本效用分析研究，相關內容摘要如下：

第一篇研討會論文摘要[42]，研究者包括本品廠商，以馬可夫模型分析希臘情境中，certolizumab pegol 併用 MTX 比上 etanercept、adalimumab 或 golimumab 用於對傳統 DMARDs 治療反應不佳的中、重度活動性類風溼性關節炎患者的成本效益。模型循環週期訂為 6 個月，評估期間為終生。若病人使用第一線 anti-TNF 生物製劑治療無效，可轉用其他 anti-TNF 類生物製劑。模型中的臨床資料和效用值皆來自已發表的文獻。評估觀點為希臘付費者觀點，相關成本如：藥費、注射費、追蹤監測成本和病人管理等成本皆納入考量，結果以成本效果比值呈現，並進行機率敏感度分析以驗證模型穩健度。基礎方案分析結果顯示，相較於 etanercept，certolizumab pegol 是符合成本效益的選項 (ICER 值：£3,177/QALY)，相較於 adalimumab 和 golimumab，certolizumab pegol 具絕對成本效益優勢 (較便宜且較有效)。在每項比較中，certolizumab pegol 顯示出較佳的餘命及 QALYs。在機率敏感度分析中，當願付成本閾值訂在 €34,000/QALY，certolizumab pegol 分別有 71.6%、97.9% 和 99.2% 的機率顯示較 etanercept、golimumab 和 adalimumab 符合成本效益。

第二篇研討會論文摘要[43]，以馬可夫模型進行成本效用分析，比較台灣情境下 certolizumab pegol 併用 MTX 比上 adalimumab、etanercept 對於類風溼性關節炎患者的成本效益。病人的醫療狀況由 2006 年至 2013 年健保資料庫資料取得，成本以 2015 年為基準估算。結果顯示 certolizumab pegol、adalimumab 和 etanercept 的平均終生費用分別為 4,692,909 新台幣、4,327,304 新台幣和 4,456,631 新台幣，增加 QALY 分別為 8.380、8.041 和 8.316。certolizumab pegol 與 adalimumab 和 etanercept 相比的 ICER 值分別為 1,079,501/QALY 和 3,726,517/QALY。機率敏感度分析結果顯示，當願付成本閾值訂在新台幣 2,062,029 元時，certolizumab pegol 分別有 58.0% 和 48.7% 的機率較 adalimumab 和 etanercept 符合成本效益。基礎方案分析中，年度財務影響應不超過 3,000 萬元。

第三篇研究為西班牙觀點的成本效用分析[44]，研究者建立一馬可夫模型，根據間接比較已發表試驗分析結果，療效評估採用 America College of Rheumatology response (ACR) 在 6 個月的評估結果，效用值取自 certolizumab pegol 試驗中 EQ-5D 資料，臨床資料及資源使用是根據已發表文獻，成本是根據西班牙資料庫或已發表資料 (年份為 2009 年)。基礎方案分析以付費者觀點，評估期間終生，年成本效果折現率 3.5%，通膨率 3% 計算，另進行單因子敏感度分析。結果顯示 certolizumab pegol、etanercept、adalimumab (每兩週一次或每週一次) 和 infliximab (3 mg/kg 或 5 mg/kg) 與 MTX 併用的平均終生費用分別為 €140,971、€141,197、€139,148、€164,741、€136,961 和 €152,561，增加 QALY 分

別為 6.578、6.462、6.430（兩種劑量相同）、6.430 和 6.318（兩種劑量相同）。當願付成本閾值訂為€30,000/QALY，certolizumab pegol 併用 MTX 比 adalimumab 每週一次、etanercept、infliximab 5 mg/kg 具絕對成本效益優勢，和 adalimumab 兩週一次（€12,346/QALY）、infliximab 3 mg/kg（€15,414/QALY）相比符合成本效益。單因子敏感度分析結果顯示，ICER 值易受到評估期間、ACR 反應時間點、介入前 HAQ 分數和停藥後 HAQ 分數惡化比率影響。

第四篇研究為研討會論文摘要[45]，研究者包括本品廠商，以馬可夫模型進行成本效用分析，比較 certolizumab pegol 和 etanercept 或 adalimumab 用於羅馬尼亞活動性類風溼性關節炎和僵直性脊椎炎、乾癱性關節炎（本報告不贅述其他適應症）患者的成本效益。模型中的臨床療效、疾病史與資源利用情形由已發表文獻取得，效用值參數來自 certolizumab pegol 樞紐試驗中 EQ-5D 評估資料，成本根據羅馬尼亞本土資料或專家意見以 2013 年為基準計算。願付成本閾值訂為 87,600 羅馬尼亞列伊（RON），基礎方案分析以付費者觀點，評估期間終生，成本效果折現 3.5% 計算，並進行敏感度分析檢驗模型穩健度。分析結果顯示 certolizumab pegol 較 adalimumab 具有成本效益優勢（QALY 增加 0.226，總成本降低 108,694 列伊），相較於 etanercept 則是療效些微勝出，但成本較高（QALY 增加 0.056，總成本增加 6,356 列伊）。機率性敏感度分析結果顯示，certolizumab pegol 有相等或較高的機率較比較品具有成本效益。

第五篇為美國健康照護體系觀點研究[46]，探討五種 TNF- α 抑制劑合併 MTX 使用於中至重度活動性類風溼性關節炎患者的成本效益。以馬可夫模型進行成本效用分析，以貝氏（Bayesian）統計統合證據。模型設定 3 個月為一循環週期，評估期間為 5 年，轉換機率及效用值參數取自已發表文獻，成本以 2009 年美國醫療產品消費者物價指數為基準計算，成本效果折現率為 3%。病人反應率以 ACR 50 標準評估，願付成本閾值訂為 139,143 美元/QALY。基礎方案分析結果顯示，etanercept + MTX 是最符合成本效益的選項，直到願付成本閾值提高到 2,185,497 美元/QALY，當願付成本閾值超過 2,185,497 美元/QALY，則 certolizumab pegol 成為最具成本效益的治療選項。單因子敏感度分析結果顯示，在基礎方案分析中，達到 ACR 50 標準的機率，和病人達到 ACR 50 標準時的效用值變化，對結果的影響最為敏感，排除 infliximab，其他 TNF- α 抑制劑皆易受每循環週期的藥費成本影響。情境敏感度分析顯示，certolizumab pegol + MTX 在以 ACR 20 為標準時，為具絕對成本效益優勢的治療選項，而 etanercept + MTX 為標準為 ACR 70 時具絕對成本效益優勢的治療選項。

第六篇為研討會論文摘要[47]，研究者包括本品廠商，評估英國情境下，活動性類風溼性關節炎病患在使用傳統 DMARDs 療效反應不佳後，使用 certolizumab pegol + MTX 和使用其他生物性 DMARDs 比較的成本效益。以馬可夫模型進行成本效用分析，比較品選擇英格蘭及威爾斯地區取得藥品許可證且獲得建議的 TNF- α 抑制劑，包括 etanercept、adalimumab 和 infliximab。模型中的

臨床療效、疾病史、資源利用情形來自已發表文獻，單位成本來自既有統計資料，效用值參數則來自 certolizumab pegol 臨床試驗中 EQ-5D 評估資料。根據病人可近性方案，假設 certolizumab pegol 前 12 週無藥費成本，基礎方案分析以 NHS 付費者觀點，評估期間終生，成本效果折現率 3.5% 計算。基礎方案分析結果顯示，certolizumab pegol 符合成本效益，且相較於其他比較品具絕對成本效益優勢，certolizumab pegol +MTX 相較於 adalimumab +MTX、etanercept +MTX 和 infliximab +MTX 增加的 QALY 分別為 0.242、0.065 和 0.458，總成本分別減少 £451、£582 和 £10,016，當願付成本閾值訂為 20,000/QALY 時，certolizumab pegol +MTX 有 53.6% 機率符合成本效益，其他結果顯示 adalimumab +MTX 機率為 21.2%、etanercept +MTX 25% 及 infliximab +MTX 0.2% 可能符合成本效益。

第七篇為研討會論文摘要[48]，研究者包括本品廠商，評估芬蘭情境下，中至重度類風溼性關節炎使用 certolizumab pegol +MTX 和其他 TNF- α 抑制劑比較的成本效益。以評估期間終生之馬可夫模型進行分析，療效依據 3 個月時評估的 ACR 反應，並依已發表臨床試驗間接比較結果分析，各健康狀態的效用值是依 certolizumab pegol 試驗的資料迴歸分析而得，住院天數依已發表文獻並與 HAQ 分數連結，成本部分依據芬蘭付費者觀點，成本效果折現率訂為 3%，假設各 TNF- α 抑制劑的住院成本及治療效果相當。分析結果顯示 certolizumab pegol +MTX、etanercept +MTX 和 MTX 單獨使用的終生成本分別為 €179,986、€201,781 和 €186,986，增加的 QALY 分別為 7.041 (15.697 生命年)、6.838 (15.646 生命年) 和 6.336 (15.547 生命年)。根據成本效益可接受前緣，當 certolizumab pegol +MTX 願付成本閾值訂於 €0/QALY 至 €30,000/QALY 時，分別有 58% 至 73% 機率符合成本效益，為理想的治療選項，每位病人的完全信息期望值 (mEVPI) 約介於 €5058 至 €3701。根據臨床反應，certolizumab pegol +MTX 相較於 adalimumab +MTX 具絕對成本效益優勢，€0/QALY 至 €30,000/QALY 符合成本效益的機率為 100% 至 85%，每位病人 EVPI 介於 €0 至 €218。

(3) 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之成本效益研究資料同上述第一、三、四、五篇研究摘要。

另有一篇[49]針對 adalimumab、etanercept、infliximab、certolizumab pegol、golimumab、tocilizumab 和 abatacept 用於對傳統疾病調節抗風溼藥物治療失敗的類風溼性關節炎病患的文獻回顧與經濟分析。療效部分共有 60 篇隨機分派臨床試驗符合納入條件，其中 38 篇提供 ACR 反應和 EULAR 反應資料，可供網絡統合分析使用。對於重度類風溼性關節炎患者而言，生物性 DMARDs 相較於傳統 DMARDs 的 ICER 值大於 £40,000/QALY，對於中度至重度病人而言，其 ICER 值又大於重度病人的 ICER 值，影響分析結果的關鍵參數應為使用傳統 DMARDs 的 HAQ 分數變化。

另有一篇[50]英國證據審查小組 (ERG) 針對 certolizumab pegol 對傳統疾病

調節抗風溼藥物治療失敗的類風溼性關節炎病患的臨床療效及成本效益，所提出之摘要報告。NICE 委員會在 2009 年不建議 certolizumab pegol 作為治療類風溼性關節炎患者之治療選項，並建議廠商提出其他療效及成本效益證據。在獲得其他相關證據，及病人可近性方案後，NICE 同意在符合相關條件下，certolizumab pegol 可作為治療選項。

六、疾病負擔與財務影響

(一)核價參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼 [22] 為 L04AB05，屬「L04A—immunosuppressants」的「L04AB—tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors」類，而同屬 TNF- α 抑制劑類且目前納入健保給付的品項有 etanercept (L04AB01)、adalimumab (L04AB04)、golimumab (L04AB06) 三種藥品，其藥理作用或治療類別均與本品相同，在類風溼性關節炎之治療亦具同等地位。另考量上述藥品皆為常用之藥品，本報告建議 etanercept、adalimumab 和 golimumab 皆作為核價參考藥品，且無優先順序。

(二)疾病負擔

根據全民健康保險醫療統計年報[51]，因缺少針對中度至重度活動性類風溼性關節炎之資料，本報告僅就年報中所有 20 歲以上成人因類風溼性關節炎 (ICD9-CM 碼為 714) 就診之數據報告。民國 104 年門、住診 20 歲以上類風溼性關節炎患者就診人數為 115,671 人，男性 30,965 人，女性 84,706 人；20 歲以上平均就診率為每十萬人 761.5 人，男性每十萬人 442.8 人，女性每十萬人 1052.4 人；20-24 歲平均每年就診次數 5.4 次，25-29 歲 5.5 次，30-34 歲 5.9 次，35-39 歲 6.5 次，40-44 歲 6.5 次，45-49 歲 6.9 次，50-54 歲 7.2 次，55-59 歲 8.0 次，60-64 歲 9.0 次，65-69 歲 9.7 次，70-74 歲 9.7 次，75-79 歲 9.6 次，80-84 歲 8.6 次，85 歲以上 7.5 次，20 歲以上平均每年就診次數 7.6 次；20 歲以上類風溼性關節炎患者平均醫療費用 238,562 點。

(三)財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，本品之臨床使用定位屬於取代關係，若依建議者建議給付條件收載本品，預期將取代現行其他用於類風溼性關節炎生物製劑市場，做為 etanercept、adalimumab、golimumab 外之另一治療選項，估計本品納入健保後之第一年至第五年，年度藥費約為 9,000 萬元至 6.7 億元，

取代現行其他藥品後，年度財務影響約為 1,500 萬元至 5,600 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：建議者認為本品臨床定位屬取代關係，預期將取代現行藥品 etanercept、adalimumab 和 golimumab。
2. 目標族群估算：
 - (1) 使用生物製劑人數：建議者利用健保資料庫 2010-2012 年百萬抽樣檔估算使用生物製劑人數約 4,900 人-6,700 人，線性迴歸預估獲得給付後第一年至第五年，使用生物製劑人數約 12,000 人-16,000 人。建議者認為部分病人因給付規定規範可能停用，故假設上述使用生物製劑人數約有 1% 停用，並於後續估算上扣除 1% 人數。建議者另提供敏感度分析，取消此停用比例假設，結果請見敏感度分析 1。
 - (2) 舊情境生物製劑市佔率：建議者根據臨床及產業專家意見，估算 abatacept、rituximab、tocilizumab、adalimumab、tofacitinib、etanercept 及 golimumab 等七項藥品的市場佔有率，並以當年度人數減去前一年人數推估新舊病人數。建議者認為部分病人因給付規定規範可能減量，故假設有一定比例病人適用減量給付規定，並假設減少一定比例藥品劑量，依此比例計算原情境病人數及藥費，對整體財務影響減少 20%。建議者另提供敏感度分析，調整減量參數，使其對整體財務影響減少 10%，結果請見敏感度分析 2。
3. 可能使用本品病人數：建議者根據臨床專家意見，認為本品應只會取代 etanercept、adalimumab 和 golimumab 等三項藥品，並根據給藥頻率（考量方便性）假設取代率，推估本品納入給付後第一年至第五年，市佔率約為 2%-13%，可能使用本品人數約 240 人至 2,000 人。
4. 每位病人預期使用藥費：
 - (1) 第一年藥費：本品依建議者建議價，仿單用法用量第 0、2、4 週每次 400mg，之後每 2 週一次 200mg 或每 4 週一次 400mg，一年 29 次計算。

| 比較藥品 | 單價 | 一年施打/ 服用次數 | 每人每 年藥費 | 用法用量 |
|----------------------------------|--------|---------------|------------|--|
| Abatacept (Orencia) + MTX | 8,561 | 14 | 239,708 | 第一次輸注的 2 及 4 週後給藥，此後每 4 週一次，第一年 14 次計算，每次約 2 vials |
| Rituximab (MabThera) + MTX | 38,887 | 4 | 311,096 | 每年 2 個療程，4 次靜脈輸注，每次約 2 vials |

| | | | | |
|-----------------------------------|--------|-----|---------|--|
| Tocilizumab (Actemra) + MTX | 10,015 | 13 | 390,585 | 每 4 週一次，一年 13 次計算，每次約 3 vials (顧問公司資料 200mg 最常用包裝) |
| Adalimumab (Humira) + MTX | 14,757 | 26 | 383,682 | 每 2 週一次，一年 26 次計算 |
| Tofacitinib (Xeljanz) + MTX | 562 | 364 | 409,136 | 每日 2 顆，一年 364 次計算 |
| Etanercept (Enbrel) + MTX | 3,783 | 104 | 393,432 | 每週 2 次，一年 104 次計算 (顧問公司資料 25mg 最常用包裝) |
| Golimumab (Simponi) + MTX | 32,159 | 12 | 385,908 | 每月一次 |

(2) 後續年藥費：本品依建議者建議價，一年 26 次計算。

| 比較藥品 | 單價 | 一年施打/ 服用次數 | 每人每 年藥費 | 用法用量 |
|-----------------------------------|--------|---------------|------------|--|
| Abatacept (Orencia) + MTX | 8,561 | 13 | 222,586 | 每 4 週一次，一年 13 次計算，每次約 2 vials |
| Rituximab (MabThera) + MTX | 38,887 | 4 | 311,096 | 每年 2 個療程，4 次靜脈輸注，每次約 2 vials |
| Tocilizumab (Actemra) + MTX | 10,015 | 13 | 390,585 | 每 4 週一次，一年 13 次計算，每次約 3 vials (顧問公司資料 200mg 最常用包裝) |
| Adalimumab (Humira) + MTX | 14,757 | 26 | 383,682 | 每 2 週一次，一年 26 次計算 |
| Tofacitinib (Xeljanz) + MTX | 562 | 364 | 409,136 | 每日 2 顆，一年 364 次計算 |
| Etanercept (Enbrel) + MTX | 3,783 | 104 | 393,432 | 每週 2 次，一年 104 次計算 (顧問公司資料 25mg 最常用包裝) |

| | | | | |
|---------------------------------|--------|----|---------|------|
| Golimumab (Simponi) + MTX | 32,159 | 12 | 385,908 | 每月一次 |
|---------------------------------|--------|----|---------|------|

5. 其他醫療成本：建議者另考量靜脈注射藥品 abatacept、rituximab 和 tocilizumab 每次注射費用 75 點 (39004C)；除 rituximab 一年門診 4 次外，其他藥品治療一年門診次數 12 次，每次 297 點；其他相關檢測費用，如：全血檢查（一年 4-5 次，每次 200 點）、紅血球沉降速度測定（一年 4-5 次，每次 30 點）、C 反應蛋白試驗（一年 4-5 次，每次 275 點）、生化值檢測（一年 4-5 次，每次 90 點）、B 型肝炎（第一年 1 次，每次 610 點）、胸部 X 光（一年 1.4-2.4 次，每次 200 點），第一年檢測費用總和約 4,065 點，後續每年約 2,660 點。
6. 敏感度分析：
- (1) 敏感度分析 1：建議者取消 1% 停用假設，結果顯示第一年至第五年，約 250 人至 2,000 人可能接受本品治療，年度藥費約為 9,100 萬元至 6.7 億元，取代現行其他藥品及其他醫療服務成本後，年度財務影響約為 1,500 萬元至 5,600 萬元。
- (2) 敏感度分析 2：建議者假設減量規定對整體財務影響減少 10%，結果顯示第一年至第五年，年度藥費約為 1 億元至 7.5 億元，取代現行其他藥品及其他醫療服務成本後，年度財務影響約為 1,600 萬元至 6,300 萬元。

基於上述假設，建議者估計本品擴增給付適應症後第一年至第五年，基礎方案分析約 240 人至 2,000 人可能接受本品治療，年度藥費約為 9,000 萬元至 6.7 億元，取代現行其他藥品及其他醫療服務成本後，年度財務影響約為 1,500 萬元至 5,600 萬元。敏感度分析 1，取消 1% 停用假設，結果顯示第一年至第五年，約 250 人至 2,000 人可能接受本品治療，年度藥費約為 9,100 萬元至 6.7 億元，取代現行其他藥品及其他醫療服務成本後，年度財務影響約為 1,500 萬元至 5,600 萬元。敏感度分析 2，假設減量規定對整體財務影響減少 10%，結果顯示第一年至第五年，年度藥費約為 1 億元至 7.5 億元，取代現行其他藥品及其他醫療服務成本後，年度財務影響約為 1,600 萬元至 6,300 萬元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 建議者提供之財務影響分析架構大致合理，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證，以下將針對相關參數進行討論與調整。
2. 臨床使用定位：本報告經諮詢臨床專家，認為臨床使用地位為取代關係應屬合理，惟若依建議者建議給付規定，按照目前健保給付規定第 8 節免疫製劑，8.2.4.2.與本品具相同臨床地位之藥品應包含 etanercept（如 Enbrel）；

adalimumab(如 Humira)；golimumab(如 Simponi)；abatacept(如 Orencia)；tocilizumab(如 Actemra)；tofacitinib(如 Xeljanz)等 6 項藥品。

3. 目標族群估算：建議者未清楚說明此處使用生物製劑人數之定義，本報告難以驗證此參數之合理性，且經諮詢臨床專家，認為其中 rituximab 應非同一線用藥，可能為估算帶來不確定性。此外，建議者假設 1% 病人停用藥品，停用比例具不確定性，難以估算此部分之預算影響。本報告改以健保署提供 2011 年至 2015 年健保資料庫醫令資料估算，依診斷碼 ICD-9-code 符合 714.0 類風濕關節炎，同時申報 abatacept、tocilizumab、adalimumab、tofacitinib、etanercept 及 golimumab 等 6 項藥品之人數與醫令數量，並以線性迴歸推估未來五年使用人數，第一年至第五年約 13,000 人至 17,000 人。
4. 可能使用本品人數：本報告諮詢臨床專家，認為可能取代藥品應包括 abatacept、tocilizumab、adalimumab、tofacitinib、etanercept 及 golimumab 等 6 項，惟實際取代率受市場機制影響大，不確定性高，本報告難以預估。若依建議者提出之本品市場佔有率估算，建議者估算之可能使用本品人數應為合宜。
5. 藥費及其他相關醫療費用：建議者提出之藥品減量比例，可能具有不確定性，但整體費用估算應屬合理。

綜合上述，本報告認為建議者提供之財務影響分析大致合理，惟藥品停用、減量比例具有不確定性，而本品取代現有藥品之取代率受市場機制影響大，不確定性亦高。若依建議者提出之市佔率估算，整體預算影響應屬合理。

七、 經濟評估結論

1. 回顧加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 皆有相關的 HTA 報告，加拿大 CADTH 不建議收載，澳洲 PBAC 同意收載，英國 NICE 認為使用各項 biological DMARDs 皆不符合成本效益，蘇格蘭 SMC 第一次審查結果為不建議收載，第二次審查同意於病人可近性方案之下收載。
2. 電子資料庫相關文獻搜尋，共查獲七篇與 certolizumab pegol 相關之經濟評估研究，其中五篇為研討會論文摘要，一篇為西班牙付費者觀點的成本效用分析研究，另一篇為美國付費者觀點的成本效用分析研究，七篇文獻皆顯示 certolizumab pegol 為符合成本效益之治療選項。
3. 本報告認為建議者提供之財務影響分析大致合理，惟藥品停用、減量比例具有不確定性，而本品取代現有藥品之取代率受市場機制影響大，不確定性亦高。若依建議者提出之市佔率估算，整體預算影響應屬合理。

參考資料

1. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(11): 1325-1327.
2. 潘郁仁. 類風濕性關節炎. http://www.rheumatology.org.tw/health/health_info.asp?/243.html. Published 2015. Accessed 01.24, 2017.
3. Margaretten M, Yelin E, Imboden J, et al. Predictors of depression in a multiethnic cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(11): 1586-1591.
4. 蔡宗益 林呂. 臺灣類風濕性關節炎患者憂鬱症發生率之流行病學研究. *志為護理* 2013; 12(6): 6674.
5. 吳柏樟, 黃閔農, 謝松洲. 類風濕性關節炎. *當代醫學* 2008; ((414)): 292-296.
6. 陳宏曙, 呂春美, 許清祥. 類風濕性關節炎療法進展之介紹. *台灣醫界* 2009; 52(8): 394-398.
7. McWilliams DF, Varughese S, Young A, Kiely PD, Walsh DA. Work disability and state benefit claims in early rheumatoid arthritis: the ERAN cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(3): 473-481.
8. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2): R42.
9. CDC. Rheumatoid Arthritis. <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm>. Published 2016. Accessed 1.24, 2017.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315-324.
11. Criteria. ACoRCtRI. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum* 2007; 57(2): 193-202.
12. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-48.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against

- Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2569-2581.
14. 蔡明翰. 類風濕性關節炎之新分類準則. *台北市醫師公會會刊* 2011; 55(6): 37-39.
 15. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(1): 1-25.
 16. 財團法人醫藥品查驗中心. 捷抑炎膜衣錠 (Xeljanz Film-Coated Tablets) 醫療科技評估報告. In: 衛生福利部中央健康保險署, ed. https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/31076_1_Xeljanz%20Film-Coated%20Tablets%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A.pdf; 2014.
 17. 林憶婷, 吳秉勳, 劉宏文. 類風濕性關節炎之診斷治療新觀念. *家庭醫學與基層醫療* 2009; 24(10): 356-361.
 18. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy* 2011; 31(1): 39-51.
 19. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 328-346.
 20. 林世昌. 類風濕性關節炎免疫生物製劑治療之新進展. *台灣醫學* 2013; 17(1): 30-33.
 21. 欣膝亞 200 毫克/毫升注射液 Cimzia 200 mg/ml Solution for injection 中文仿單. In: 台灣優時比貿易有限公司, ed.; 2016.
 22. WHO. ATC/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2017. Accessed 2.2, 2017.
 23. 衛生福利部食品藥物管理局. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2017. Accessed 2.2, 2017.
 24. CADTH. CEDAC FINAL RECOMMENDATION CERTOLIZUMAB PEGOL(Cimzia – UCB Canada Inc.) Indication: Rheumatoid Arthritis. In: CDR, ed. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Cimzia_May-28-2010.pdf; 2010.
 25. PBAC-PBS. CERTOLIZUMAB PEGOL, injection, 200 mg in 1 mL, single use pre-filled syringe, Cimzia® . In: PBAC, ed. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Certolizumab.pdf>; 2010.
 26. PBAC. CERTOLIZUMAB PEGOL 200 mg/mL injection, 2 x 1 mL syringes, Cimzia® , UCB Australia Pty Ltd. In: PBAC, ed.

- <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/certolizumab-psd-march-2016.pdf>; 2016.
27. NICE. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. In: NICE, ed. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-tocilizumab-and-abatacept-for-rheumatoid-arthritis-not-previously-treated-with-dmards-or-after-conventional-dmard-s-only-have-failed-82602790920133>; 2016.
 28. NICE. Certolizumab pegol for treating rheumatoid arthritis after inadequate response to a TNF-alpha inhibitor. In: NICE, ed. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta415/resources/certolizumab-pegol-for-treating-rheumatoid-arthritis-after-inadequate-response-to-a-tnfalphabet-inhibitor-82604604905413>; 2016.
 29. SMC. certolizumab pegol, 200 mg/mL solution for injection (prefilled syringe) (Cimzia®) resubmission. In: SMC, ed. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/certolizumab_pegol_Cimzia_Resubmission.pdf; 2010.
 30. SMC. certolizumab pegol, 200 mg/ml solution for injection (prefilled syringe) (Cimzia) . In: SMC, ed. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/certolizumab_pegol_Cimzia.pdf; 2010.
 31. SMC. certolizumab pegol (Cimzia®) 200 mg solution for injection. In: SMC, ed. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/certolizumab_pegol_Cimzia_Non_Sub_FINAL_April_2016_for_website.pdf; 2016.
 32. Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(11): 3870-3880.
 33. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388(10061): 2763-2774.
 34. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr., et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis*

- Rheum* 2008; 58(11): 3319-3329.
35. Keystone E, Landewe R, van Vollenhoven R, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2094-2100.
 36. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 797-804.
 37. Smolen JS, van Vollenhoven R, Kavanaugh A, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 245.
 38. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2014; 24(5): 715-724.
 39. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheumatol* 2014; 24(5): 734-743.
 40. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* 2016; 116: 7-12.
 41. Furst DE, Shaikh SA, Greenwald M, et al. Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(2): 151-160.
 42. Tzanetakos C, Maniadas N, Kourlaba G, et al. Cost-Utility Analysis of Certolizumab Pegol Plus Methotrexate for the Treatment of Moderate-To-Severe Active Rheumatoid Arthritis In Greece. *Value in Health* 2014; 17(7): A382.
 43. Li C, Chou P, Chang C, Fann C. The Comparisons of Biologics with Methotrexate for Treating Rheumatoid Arthritis Patients in Taiwan: The use of Cost-Utility Analysis and Budget Impact Analysis. *Value in Health* 2016; 19(7): A915.
 44. Hidalgo-Vega Á, Villoro R, Blasco JA, Talavera P, Ferro B, Purcaru O. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active

- rheumatoid arthritis in Spain. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2015; 13(1): 11.
45. Codreanu C, Mogosanu C, Joita M, Purcaru O. Cost-Effectiveness of Certolizumab Pegol in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis In Romania. *Value in Health* 2014; 17(7): A379.
 46. Nguyen CM, Bounthavong M, Mendes MA, et al. Cost utility of tumour necrosis factor- α inhibitors for rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(7): 575-593.
 47. Purcaru O, Taylor P, Emery P, Palmer S. PMS42 cost-effectiveness of certolizumab pegol plus methotrexate or as monotherapy for the treatment of active rheumatoid arthritis in the united kingdom. *Value in Health* 2010; 13(7): A310.
 48. Soini E, Hallinen T, Taiha M, Honkanen V. BL1 COST-EFFECTIVENESS, VALUE OF INFORMATION, AND BUDGET IMPACT OF CERTOLIZUMAB PEGOL COMPARED TO SUBCUTANEOUS TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) INHIBITORS AND METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF MODERATE-TO-SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS IN FINLAND. *Value in Health* 2010; 13(7): A243.
 49. Stevenson M, Archer R, Tosh J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2016; 20(35): 1-610.
 50. Connock M, Tubeuf S, Malottki K, et al. Certolizumab pegol (CIMZIA®) for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2010; 14(Suppl. 2): 1-10.
 51. 衛生福利部統計處. 104 年度全民健康保險醫療統計年報. http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=6416. Published 2017. Accessed Feb. 21, 2017.

附錄

附錄表一、2010 年 ACR/EULAR 類風濕性關節炎分類準則

| 受此準則計分的目標病人群應符合： | 得分 |
|--|----|
| 1. 至少有一處關節在臨床上確定是滑液膜發炎(腫脹)； | |
| 2. 沒有其他診斷能更精確解釋此處滑液膜炎的病因。 | |
| A. 關節侵犯 | |
| 1 個大關節 | 0 |
| 2-10 個大關節 | 1 |
| 1-3 個小關節 (有無包括大關節皆可) | 2 |
| 4-10 個小關節 (有無包括大關節皆可) | 3 |
| >10 個關節 (至少包括 1 個小關節) | 5 |
| B. 血清學指標 (準則計分所需，至少須有一項檢驗結果) | |
| RF 陰性 [†] 且 ACPA 陰性 | 0 |
| RF 弱陽性 [#] 或 ACPA 弱陽性 (正常上限之 1-3 倍) | 2 |
| RF 強陽性 [*] 或 ACPA 強陽性 (正常上限之 3 倍以上) | 3 |
| C. 發炎指數 (準則計分所需，至少須有一項檢驗結果) | |
| CRP 正常且 ESR 正常 | 0 |
| CRP 異常或 ESR 異常 | 1 |
| D. 症狀持續時間 | |
| 小於 6 週 | 0 |
| 等於或大於 6 週 | 1 |

註：RF 類風濕因子 (rheumatoid factor)；ACPA 抗環瓜氨酸肽抗體 (anti-citrullinated protein Antibody)；CRP C 反應蛋白 (C-reactive protein)；ESR 紅血球沉降速率 (erythrocyte sedimentation rate)；[†]檢驗結果低於或等於正常值上限；[#]檢驗結果高於正常值上限，但低於或等於 3 倍正常值上限；^{*}檢驗結果高於 3 倍正常值上限。

附錄二、全民健康保險藥品給付規定(2016年版)

第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents(抗腫瘤壞死因子製劑)

8.2.4.Etanercept(如 Enbrel); adalimumab (如 Humira) ;golimumab (如 Simponi) ; abatacept (如 Orencia) ; tocilizumab (如 Actemra) ; tofacitinib (如 Xeljanz) : (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、101/10/1、102/1/1、102/2/1、102/4/1、102/10/1、103/9/1、103/12/1、105/9/1、105/10/1)

使用本類藥品之醫事機構應注意監測病患用藥後之不良反應及可能發生的重大安全事件(如肺結核及病毒性肝炎)。(103/9/1)

8.2.4.2.Etanercept(如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) ; golimumab (如 Simponi) ; abatacept(如 Orencia) ; tocilizumab(如 Actemra) ; tofacitinib (如 Xeljanz) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1) : 成人治療部分

1.限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。

2.經事前審查核准後使用。

3.申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1)

4.初次使用 tocilizumab 時，劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者(療效之定義：DAS28 總積分下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 者)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 ，方可續用。(102/10/1)

5.使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。(93/8/1、93/9/1)

6.病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。

(1)符合美國風濕病學院(American College of Rheumatology)類風濕關節炎分類標準的診斷條件。(102/10/1)

(2)連續活動性的類風濕關節炎

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

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

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

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

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

(3)標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying

Anti-Rheumatic Drugs, DMARD) 療法失敗：

病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效。(93/8/1)

I.充分治療的定義：(100/12/1)

i.DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：

(i)必須至少6個月以上，而其中至少2個月必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard target dose）。

(ii)DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少3個月以上，而其中至少2個月 DMARDs 藥物必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard target dose）。(100/12/1)

ii.若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達（附表十四）所示治療劑量（therapeutic doses）連續2個月以上。

II.療效的定義：(93/8/1、98/3/1)

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

(4)需排除使用的情形 (93/9/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括（以下未列者參照仿單所載）：

I.懷孕或正在授乳的婦女

II.活動性感染症之病患

III.具高度感染機會的病患，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)

iii.過去12個月內曾有感染性關節炎者

iv.有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

IV.惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治

療達10年以上的惡性腫瘤)

V.多發性硬化症 (multiple sclerosis)

(5)需停止治療的情形 (93/8/1、93/9/1)

如果發生下列現象應停止治療：

I 療效不彰

II 不良事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕 (暫時停藥即可)

iv.嚴重的間發性感染症 (暫時停藥即可)

7.轉用其他成分生物製劑之條件：

(1)使用生物製劑治療後有療效，但因方便性欲改用給藥頻率較少者或無法忍受副作用者，可轉用相同藥理機轉之生物製劑。

(2)使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

8.減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)

(1)減量時機：

使用2年後符合以下條件之一者：

I .DAS28總積分 \leq 3.2。

II .ESR \leq 25mm/h 且 CRP (C-reactive protein) \leq 1mg/dL。

(2)減量方式：

病患使用生物製劑2年後，申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出符合醫理之治療計畫，並敘明開始減量至1年後暫緩續用之減量方式。減量方式可為減少每次使用劑量或延長給藥間隔。

(3)減量期間若符合以下所有條件，得申請回復減量前之使用量，下次再評估減量之時機為1年後：

I .與減量前比較，DAS28總積分上升程度 $>$ 1.2。

II .ESR $>$ 25mm/h。

III .與減量前比較，ESR 上升程度 $>$ 25%。

(4)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算2年後開始減量之時機。但因方便性考量或無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

(5)暫緩續用時機：開始減量1年後暫緩續用。

(6)至101年12月31日止，已申請使用逾2年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。

9.暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：
(102/1/1)

(1)生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少2種 DMARDs 藥物之治療（methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種），其中 methotrexate 至少2個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。

(2)DAS28總積分上升程度 > 1.2 。(102/4/1)

附錄三、療效搜尋策略

| 資料庫 | 查詢日期 | | 搜尋條件 | 篇數 |
|------------------|------------|----|--|----|
| Pubmed | 2017.02.09 | #1 | (moderate[All Fields] AND severe[All Fields] AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND ("certolizumab pegol"[MeSH Terms] OR ("certolizumab"[All Fields] AND "pegol"[All Fields]) OR "certolizumab pegol"[All Fields]) | 22 |
| | | # | #1 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp]) | 3 |
| | | #3 | #1 AND (systematic[sb])AND (meta-analysis) | 4 |
| | | #4 | selected | 3 |
| Embase | 2017.02.09 | #1 | moderate AND to AND severe AND rheumatoid AND ('arthritis'/exp OR arthritis) AND ('certolizumab'/exp OR certolizumab) AND pegol | 80 |
| | | #2 | #1 AND 'randomized controlled trial (topic)'/de AND ('meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de) | 7 |
| | | #3 | selected | 5 |
| Cochrane Library | 2017.02.09 | #1 | moderate to severe rheumatoid arthritis AND certolizumab pegol | 4 |
| | | #2 | #1 AND technology assessment | 0 |
| | | #3 | selected | 0 |
| CRD | 2017.02.09 | #1 | moderate to severe rheumatoid arthritis AND certolizumab pegol | 0 |
| | | #2 | selected | 0 |

附錄四 經濟評估文獻搜尋記錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 | 篩選後篇數 |
|------------------|------------|---|----|-------|
| PubMed | 2017.01.24 | #1 certolizumab pegol #2 rheumatoid arthritis #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3 | 17 | 3 |
| EMBASE | 2017.01.25 | #1 certolizumab pegol (title) #2 rheumatoid arthritis (title) #3 cost (title) #1 AND #2 AND #3 | 10 | 8 |
| Cochrane Library | 2017.01.26 | (certolizumab pegol) AND (Technology Assessments OR Economic Evaluations) | 12 | 5 |
| CRD | 2017.01.26 | (certolizumab pegol) AND (rheumatoid arthritis) | 14 | 4 |
| INAHTA | 2017.01.26 | certolizumab pegol | 0 | 0 |