

## 海捷特加強型關節腔注射劑 (HYJOINT Plus SYNOVIAL Fluid Supplement)

## 海威利一針劑型關節腔注射劑 (HYVISC One Synovial Fluid Supplement)

### 醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-特材專用」資料摘要

特材名稱	1. 海捷特加強型關節腔注射劑 (HYJOINT Plus SYNOVIAL Fluid Supplement) 2. 海威利一針劑型關節腔注射劑 (HYVISC One Synovial Fluid Supplement)		
建議者	科妍生物科技股份有限公司		
廠牌	科妍生物科技股份有限公司	產地國別	台灣
材質	主成分：透明質酸鈉 60 毫克 賦形劑：磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、氯化鈉、注射用水		
規格	3 毫升/支	單位	支
型號	-		
組件	推桿、指環、針筒		
使用科別	骨科		
主管機關許可適應症/效能/用途	限用於保守性非藥物治療無效及一般鎮痛劑如 acetaminophen 治療無效之退化性膝關節炎疼痛患者。		
建議健保給付之適應症內容	限用於保守性非藥物治療無效及一般鎮痛劑如 Acetaminophen 治療無效之退化性膝關節炎疼痛患者。		
臨床使用方式	成人每次療程使用 1 支本產品，植入後之效能維持期限為 6 個月。		
此次案件類別	<input checked="" type="checkbox"/> 新功能類別 <input type="checkbox"/> 申請自付差額		

### 醫療科技評估報告摘要

#### 摘要說明：

#### 一、案由：

「科妍生物科技股份有限公司」建議將應用於治療退化性膝關節炎疼痛之醫材「海

捷特加強型關節腔注射劑 (HYJOINT Plus SYNOVIAL Fluid Supplement)」及「海威力一針劑型關節腔注射劑 (HYVISC One Synovial Fluid Supplement)」納入健保給付案。經衛生福利部中央健康保險署函文，委託醫藥品查驗中心協助提供其他國家醫療科技評估資料，俾供參考。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：

至 2016 年 8 月 16 日止，查詢加拿大 CADTH、澳洲 MSAC 及英國 NICE，未獲得針對每次療程注射 1 次，比較每次療程注射 3 次或 5 次之各種不同玻尿酸關節內注射劑產品之相關評估報告內容；以及針對 “HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement” 或 “HYVISC One Synovial Fluid Supplement” 產品的給付規定。

三、 相對療效與安全性(人體健康)：

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，僅尋獲 1 篇針對退化性膝關節炎，比較不同注射頻次玻尿酸關節內注射劑產品的相對療效與安全性評估文獻。CHASE 試驗為針對退化性膝關節炎病人，比較使用每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑 Durolane<sup>®</sup>，與每次療程注射 5 次之玻尿酸關節內注射劑 Artz<sup>®</sup> 的隨機分派對照試驗；惟此篇研究所使用的玻尿酸關節內注射劑廠牌產品，與本案特材不同，且其研究對象未包括本案建議給付之適應症病人群「經 acetaminophen 治療無效之退化性膝關節炎疼痛患者」，因此該研究結果僅供參考。本報告未尋獲針對 “HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement” 或 “HYVISC One Synovial Fluid Supplement” 產品的相對療效與安全性的實證文獻。

四、 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、 成本效益：建議者並未提供本土藥物經濟學研究結果。

六、 財務衝擊：

建議者提供的財務影響分析，推估第一年（2015 年）至第五年（2019 年）的本品使用人數約為 1 萬人至 9 萬人，使用量約為 2 萬支至 18 萬支之間。以建議者建議之本品給付價格計算，本品年度費用約為 3.7 億元至 33 億元間；建議者認為本品會取代「每次療程三針劑型關節內注射劑」及「人工膝關節置換」之部分市場，扣除取代費用後，第一年至第五年會增加健保支出大約 1.6 億至 14 億元之間。綜述以上，本報告認為建議提供之財務影響分析架構與參數來源較簡略，本報告難以評估相關參數之合理性。

本報告重新估算後，若只計算特材費用，未來五年間本品使用人數約為 670 人至 6,100 人間，本品年度費用約為 4,800 萬元至 4.4 億元；本報告認為本品會取代「每次療程三針劑型及五針劑型關節腔注射劑」市場，並考量本品會減少關節腔內注射費用（支付點數 135 點）的情況下，未來五年間本品的財務影響為 4,100 萬元至 3.8



億元間，但若考慮門診診查費及藥事服務費等醫療費用節省的話，本品納入健保給付後造成的財務影響可能更少。

# 【海捷特加強型關節腔注射劑及海威力一針劑型關節腔注

## 射劑】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 105 年 8 月 25 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，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特材給付時之參考，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特材之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案特材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、背景說明

「科妍生物科技股份有限公司」建議將應用於治療退化性膝關節炎疼痛之醫材「海捷特加強型關節腔注射劑 (HYJOINT Plus SYNOVIAL Fluid Supplement)」及「海威力一針劑型關節腔注射劑 (HYVISC One Synovial Fluid Supplement)」納入健保給付案。經衛生福利部中央健康保險署函文，委託醫藥品查驗中心協助提供其他國家醫療科技評估資料，俾供參考。

### (一)、 疾病治療介紹

退化性關節炎 (degenerative joint disease) 又稱為骨關節炎 (osteoarthritis, OA)，是最常見的慢性關節病變，是指關節經長期使用，造成關節間隙狹窄及軟骨磨損退化，對關節吸收衝撞或刺激的能力減低，導致間歇性或經常性的關節疼痛。

退化性關節炎好發於老年族群，主要病變的地方是兩個骨頭的關節接觸面，

常見於負重較大的膝關節、髖關節、指間關節、第一蹠趾關節（first MTP joints）等部位。主要的症狀為關節疼痛、僵硬、活動受限（locomotor restriction）、腫大及變形，在活動關節時，常可聽到不正常的磨擦聲響[1]。

退化性關節炎的治療目標為改善疼痛腫脹狀況、維持或增進關節活動能力、延緩病程的進展、提升生活品質[2]。治療選擇包括非藥物性治療、藥物治療及外科手術。非藥物性治療包含病人的衛教、減重、物理治療、使用護膝或手杖輔助、減少膝關節和髖關節等的負重、適度運動等自我照顧預防保健。藥物治療的目標在於疼痛的緩解，所使用的藥物包括 acetaminophen、非類固醇消炎止痛藥（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）、局部外用 capsaicin、關節腔內注射類固醇或玻尿酸等[3]。手術治療的方式包括透過關節鏡手術、關節灌洗或清創術（arthroscopic knee washout with debridement），進行碎塊移除、半月軟骨修補、或軟骨修整，人工關節置換手術為最後的治療方式[4]。

## （二）、 疾病治療醫材於我國之收載現況

### 1. 健保給付規定

表一 玻尿酸用於退化性關節炎之我國健保給付規定[5]

給付規定分類碼	D108-5、D108-6
大小類碼	F-B-
品名表	關節內注射劑
給付規定	<p>100.1.21：</p> <p>一、限經同一院所保守治療及一般藥物治療時間累計達6個月(含)以上均無效後，至未達需置換人工膝關節之標準且經診斷為退化性膝關節炎疼痛患者使用。</p> <p>二、以上所稱"累計達6個月(含)以上均無效..."係指：在同一院所曾以保守治療及一般藥物治療合併計算後，其治療時間累計達6個月(含)以上均無效後使用。若因更換醫療院所，患者可持原就診醫療院所之就醫記錄，至其他醫療院所繼續接受注射治療，而不須再經保守治療及一般藥物治療時間累計達6個月(含)以上均無效後，才給予注射。如經符合給付規定施行第1次膝關節內注射劑者，無須再以保守治療及一般藥物治療，即可依病情需要繼續注射後續之療程。</p> <p>三、病患於注射關節內注射劑期間不得使用NSAID鎮痛消炎藥、類固醇注射劑、及置換人工膝關節，亦不可併做同一部位之復健治療。</p>

	<p>四、用法用量依主管機關核定方式：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 給付規定分類碼 D108-5：每週一次，一次一支，連續五週為一療程，且每年不得超過二個療程。</li> <li>○ 給付規定分類碼 D108-6：每週一次，一次一支，每次療程共需注射三次，每年不得超過二個療程。</li> </ul> <p>五、審查費用時，醫療院所須檢附同一院所經治療 6 個月無效之就診病歷、用藥紀錄及病患膝關節 X 光照片。</p> <p>六、如有無法實施一般藥物治療之特殊案例需使用者，可提專案申請，經同意後使用。</p>
--	---

## 2. 健保給付品項

本案特材為每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑，可保護關節腔組織，抵銷外界傳來的機械壓力，預期注射後之效能維持期限為 6 個月。健保目前已給付含玻尿酸之膝關節內注射劑，依療程區分二類，分別為每次療程（6 個月）注射 3 次及 5 次；但尚未有收錄與本案特材同為每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑產品。

搜尋健保《特材收錄品項表》[6]「給付規定分類碼」符合 D108-5、D108-6 的品項，並於《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》平台[7]核對為未註銷，其主成分為玻尿酸且核准適應症可用於退化性膝關節炎之相關醫材共 13 種品項；其中包含 6 種每次療程注射 5 次之玻尿酸關節內注射劑，7 種每次療程注射 3 次之玻尿酸關節內注射劑。整理健保已給付用於退化性膝關節炎之玻尿酸關節內注射劑，各品項之規格、型號、支付點數請參見附錄一。

## 二、療效評估

### (一) 主要醫療科技評估組織之醫療科技評估報告與給付規定

本報告於 2016 年 8 月 16 日以 “intra-articular”、“hyaluronic acid”、“knee osteoarthritis” 為關鍵字分別搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC)、澳洲醫療補助明細表 (Medicare Benefits Schedule, MBS) 與植體清單 (Prostheses List)、英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 等主要醫療科技評估組織所公告之醫療科技評估報告或給付規定。惟未獲得針對每次療程注射 1 次，比較每次療程注射 3 次或 5 次之各種不同玻尿酸關節內注射劑產品之相關評估報告內容；以及針對 “HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement” 或 “HYVISC One Synovial Fluid Supplement” 產品的給付規定。

#### 1. 加拿大

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁，尋獲 1 份於 2006 年 11 月 9 日公告退化性膝關節炎使用關節內注射玻尿酸之新興科技評估報告 (Issues in Emerging Health Technologies)[8]，1 份於 2014 年 2 月 13 日公告之快速回應 (rapid response) 摘要報告[9]，1 份於 2015 年 4 月 20 日公告之快速回應文獻清單報告[10]。惟三份報告皆未有針對每次療程注射 1 次，比較每次療程注射 3 次或 5 次之各種不同玻尿酸關節內注射劑產品之相關評估報告內容。

#### 2. 澳洲

於澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 公開網頁，尋獲 1 份於 2003 年 3 月公告之評估報告「Intra-articular viscosupplementation for treatment of osteoarthritis of the knee」[11]，惟報告內未有針對每次療程注射 1 次，比較每次療程注射 3 次或 5 次之各種不同玻尿酸關節內注射劑產品之相關評估報告內容。

#### 3. 英國

於英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁[12]，未尋獲使用玻尿酸關節內注射於退化性膝關節炎治療之相關評估報告。另外，NICE 於 2014 年 2 月公告關於骨關節炎之治療指

引[13]，指引中並不建議使用關節內注射玻尿酸於骨關節炎的治療。

## (二)電子資料庫相關文獻

### 1. 搜尋方法

除蒐集各國相關的醫療科技評估報告，本報告搜尋 PubMed/Cochrane Library 電子文獻資料庫平台，有關使用關節內注射玻尿酸於退化性膝關節炎之治療，針對每次療程注射 1 次，比較每次療程注射 3 次或 5 次之各種不同玻尿酸關節內注射劑產品的系統性文獻回顧或統合分析、隨機分派對照試驗及比較性研究，以了解“HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement”或“HYVISC One Synovial Fluid Supplement”的相對安全性與相對療效。

本報告以下列 PICOS 作為搜尋條件，即搜尋符合本次申請特殊材料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：

<b>Population</b>	納入條件：退化性膝關節炎
<b>Intervention</b>	每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑
<b>Comparator</b>	他種注射頻次之玻尿酸關節內注射劑
<b>Outcome</b>	臨床療效或安全性結果指標
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗 (3) 比較性研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 8 月 19 日，以“intra-articular”、“hyaluronic acid”、“knee osteoarthritis”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

### 2. 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，僅尋獲 1 篇針對退化性膝關節炎，比較不同注射頻次玻尿酸關節內注射劑產品的相對療效與安全性評估文獻。CHASE 試驗[14]為針對退化性膝關節炎病人，比較使用每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑 Durolane<sup>®</sup>，與每次療程注射 5 次之玻尿酸關節內注射劑 Artz<sup>®</sup>的隨機分派對照試驗。惟此篇研究所



使用的玻尿酸關節內注射劑廠牌產品，與本案特材不同，且其研究對象未含括本案建議給付之適應症病人群「經 acetaminophen 治療無效之退化性膝關節炎疼痛患者」。因此該研究結果僅供參考，本報告未尋獲針對“HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement”或“HYVISC One Synovial Fluid Supplement”產品的相對療效與安全性的實證文獻。

以下將重點摘要 CHASE 試驗之研究設計、療效與安全性結果，以供參考：

- (1) 每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑 Durolane<sup>®</sup>，比較每次療程注射 5 次之玻尿酸關節內注射劑 Artz<sup>®</sup>：CHASE 試驗 (comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy) [14]

Zhang 等人於 2015 年發表的多中心、雙盲、隨機分派、26 週、於中國進行之非劣性試驗，旨在針對退化性膝關節炎的病人，比較使用兩種不同玻尿酸關節內注射劑產品的療效與安全性，分別為：每次療程注射 1 次之 Durolane<sup>®</sup>，與每次療程注射 5 次之 Artz<sup>®</sup>。

該試驗的受試對象為年齡 40 至 80 歲、經美國風濕病學院 (American College of Rheumatology, ACR) 制定的骨關節炎分類標準，診斷為輕度至中度退化性膝關節炎的病人；該試驗排除以 acetaminophen 治療無效之症狀性膝關節炎患者，並在試驗中允許使用 acetaminophen 作為止痛之救援治療藥物。受試者以 1:1 隨機分派至接受 Durolane<sup>®</sup> (Q-AB, Sweden) 注射 1 次、sham injection 注射 4 次組，或 Artz<sup>®</sup> (其他商品名 Artzal<sup>®</sup>、Supartz<sup>®</sup>、Seikagaku Corporation Japan) 注射 5 次組。

試驗評估之主要療效指標為 WOMAC 骨關節炎量表 (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) 評估之疼痛子分數，分別於試驗第 0、6、10、14、18 及 26 週測量。次要療效指標包括功能表現、膝蓋僵硬分數、global self-assessment (PGA)。於第 18 及 26 週評估之不劣性臨界值 (margin) 設定為各評估分數之 8% (疼痛 1.60 分、功能表現 5.44 分、膝蓋僵硬 0.64 分、PGA 0.8 分)。

試驗結果於意圖治療分析病人群總共納入 349 位病人，隨機分派至接受 Durolane<sup>®</sup> 或 Artz<sup>®</sup> 組治療，其中實際治療 (per-protocol) 病人群有 319 位 (91.4%) 病人完成 26 週試驗。兩組病人基礎臨床特性大致相近，約 75.2% 的病人未接受過任何治療。

於第 18 及 26 週的分析結果顯示，Durolane<sup>®</sup> 組在各個主要及次要療效指標，包括疼痛、功能表現、僵硬程度、PGA 評估之結果，皆不劣於 Artz<sup>®</sup> 組；兩組於治療前後，相較於基礎值皆能顯著改善各項療效指標。針對意圖

治療病人群和實際治療病人群分析，皆得到相同的結果。在安全性部分，發生治療相關的不良事件，Durolane<sup>®</sup>組有 13.1% (23/175)，Artz<sup>®</sup>組有 9.8% (17/174)。

### (三)建議者提供之資料

科妍生物科技股份有限公司於其《藥物納入全民健康保險給付建議書 - 特材專用》提出本案特材為新功能類別，預期將取代「三針劑型關節腔注射劑」及「人工膝關節置換」之市場。自評其功能或效果優於同類特材：「一次療程即可得到傳統三次療程的相同效果」，附件中亦提供二篇臨床證據文獻做為參考。

建議者提供之二篇臨床證據參考文獻，一為健臻生技有限公司之 Synvisc-One Hylan G-F 20 產品仿單，該產品與本案特材同為每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑，已取得我國許可適應症但未收錄於健保收載品項。第二篇參考文獻[15]為對退化性膝關節炎病人，評估非動物性穩定玻尿酸(Non-animal stabilized hyaluronic acid, NASHA) 療效與安全性之安慰劑對照隨機分派試驗。

本報告認為，上述二篇參考文獻皆未提供本案特材與現有給付同類特材之直接或間接比較相對療效證據，未有足夠證據支持建議者提出之「其功能或效果優於同類特材：一次療程即可得到傳統三次療程的相同效果」。

### (四)療效評估結論

#### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2016 年 8 月 16 日止，查詢加拿大 CADTH、澳洲 MSAC 及英國 NICE，未獲得針對每次療程注射 1 次，比較每次療程注射 3 次或 5 次之各種不同玻尿酸關節內注射劑產品之相關評估報告內容；以及針對 “HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement” 或 “HYVISC One Synovial Fluid Supplement” 產品的給付規定。

#### 2. 相對療效與安全性實證文獻

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，僅尋獲 1 篇針對退化性膝關節炎，比較不同注射頻次玻尿酸關節內注射劑產品的相對療效與安全性評估文獻。CHASE 試驗為針對退化性膝關節炎病人，比較使用每次療程注射 1 次之玻尿酸關節內注射劑 Durolane<sup>®</sup>，與每次療程注射 5 次之玻尿酸關節內注射劑 Artz<sup>®</sup> 的隨機分派對照試驗；惟此篇研究所使用的玻尿酸關節內注射劑廠

牌產品，與本案特材不同，且其研究對象未含括本案建議給付之適應症病人群「經 acetaminophen 治療無效之退化性膝關節炎疼痛患者」，因此該研究結果僅供參考。本報告未尋獲針對“HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement”或“HYVISC One Synovial Fluid Supplement”產品的相對療效與安全性的實證文獻。

3. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

### 三、經濟評估

#### (一)其他經濟評估報告

本報告於 2016 年 7 月 25 日以”intra-articular”、”hyaluronic acid”、”knee osteoarthritis”作為關鍵字，搜尋(1)加拿大：加拿大藥物與醫療科技處(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、(2)澳洲：醫療服務諮詢委員會(Medical Services Advisory Committee, MSAC)、醫療補助明細表(Medicare Benefits Schedule, MBS)，及植體清單(Prostheses List)、(3)英國：國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)等主要醫療科技評估組織所公告之醫療科技評估報告，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前各國成本效益研究結果。

搜尋結果皆未查獲每次療程注射一次玻尿酸關節內注射劑產品相關醫療科技評估報告，以及針對”HYVISC One Synovial Fluid Supplement”及”HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement”產品的相關報告及給付規定。

#### (二)電子資料庫相關文獻

##### 1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed/Cochrane Library 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：

<b>Population</b>	納入條件：Knee osteoarthritis 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	One course of 6-monthly intra-articular hyaluronic acid
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-effectiveness analysis, cost-benefit analysis, , cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only)

依照上述之PICOS，透過PubMed/Cochrane Library等文獻資料庫，於2016年7月25日，以”knee osteoarthritis”、”intra-articular”、”hyaluronic acid”、”cost/costs”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

##### 2. 搜尋結果

本報告並未尋獲針對本品的本土經濟評估文獻，但另尋獲一篇Rosen等人於2016年所發表文獻[16]，文獻中比較每次療程注射一次（Durolane®）、三次（Euflexxa®及Synvisc®）及五次（Hyalgan®及Supartz®）等五種不同玻尿酸關節內注射劑與常規治療（conventional care）的成本效益分析（cost-utility analysis），內容摘要如下，作者依據美國單一付費者觀點（single payer perspective），分析期限為一個療程共六個月，效用參數採用過去文獻將WOMAC<sup>1</sup>分數轉換成健康效用參數，另外，模型中的成本參數擷取自Centres for Medicare、Medicaid Services Fees Schedules，以及供應批發商數據庫。分析結果顯示，五種不同的玻尿酸關節注射劑相較於常規治療，Euflexxa®的效用增加最多，而Synvisc®成本最高，若以願付價格（willingness-to-pay）為\$50,000/QALY時，Euflexxa®是最符合成本效益（ICER<sup>2</sup>為\$5782.52/QALY）。最後，雖然本篇文獻中的Durolane®與本品皆為每次療程注射一次的玻尿酸關節內注射劑，但因為廠牌及價格皆與本品為不同，故本篇結果僅供參考。

### (三)疾病負擔

根據Lai等人於2008年所發表的本土文獻[17]，藉由健保資料庫分析玻尿酸關節腔注射劑使用情形，結果顯示2004年間曾使用玻尿酸關節內注射劑治療的病患佔全體60歲以上人口之1.2%（35,782人/2,909,219人），其中以70-79歲間使用率最高（佔1.5%），而性別上，則以女性的使用率多於男性（1.8% vs. 0.7%）；於治療頻率方面，每位病患平均接受 $5.7 \pm 3.3$ 次治療，超過半數的病患一年接受5次治療，而有13.8%病患一年接受10次治療；然而，治療頻率並無年齡或性別間的明顯差異。另外，林等人於2012年發表之文獻[18]，亦利用健保資料庫分析2001年至2006年間玻尿酸關節內注射劑於65歲以上的退化性關節炎病患的使用情形。玻尿酸關節內注射劑的整體使用率由2001年的19.24%上升至2006年的23.05%，並且於女性之增加具有顯著性。另外，根據健保署提供特材使用量分析的統計資料顯示[19]，2009年至2013年間關節內注射液（特材代碼前五碼：FBT01）的醫令數量約為60萬支至100萬支。

### (四)財務影響分析

本次申請書包含兩項品項（HYVISC one Synovial Fluid Supplement及HYAJOINT Plus Synovial Fluid Supplement，以下通稱為本品），但兩者的建議給付條件、建議給付價格及財務影響分析皆為相同，故在此一同評估。

建議者提供的財務影響分析，推估第一年（2015年）至第五年（2019年）的本品使用人數約為1萬人至9萬人，使用量約為2萬支至18萬支之間。以建

<sup>1</sup> WOMAC 為 Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index 簡稱。WOMAC 指數為用來評估退化性髖關節炎或退化性膝關節炎病患之疼痛、僵直，及身體活動的量表。

<sup>2</sup> ICER 為 incremental cost-effectiveness ratio 簡稱。

議者建議之本品給付價格計算，本品年度費用約為 3.7 億元至 33 億元間。建議者認為本品若納入健保給付後，會取代「每次療程三針劑型關節內注射劑」及「人工膝關節置換」之市場，第一年至第五年會增加健保支出大約 1.6 億至 14 億元之間。

本報告針對建議者提供的財務影響分析的評論如下：

1. 建議者提供之財務影響分析過程略為簡單，另外，建議者於分析中所使用之參數（人數估算及成本）皆無提供相關數據的參考來源，故本報告無法評估其合理性。
2. 本品臨床地位：雖然建議者表示本品會取代「每次療程三針劑型關節內注射劑」及「人工膝關節置換」之市場，但建議者提出的財務影響分析中並無計算「人工膝關節置換」之成本。另外，根據本品的建議適應症，本報告認為本品應為取代「每次療程三針劑型關節內注射劑」及「每次療程五針劑型關節內注射劑」之市場較為適宜。
3. 建議者額外計算「隨新特材衍生的其他醫療費用改變」，其中包括病患本身支出（交通及掛號費）、醫院成本（水、電及其他手術耗材）等；然而，上述項目皆非依健保署觀點分析的財務影響所需計算之成本。
4. 本報告基於以上幾點考量，認為建議者提供的財務影響具有不確定之虞，因此重新估算本品之財務影響，分析內容如下：
  - (1) 本報告利用健保資料庫百萬人抽樣檔進行資料分析，於 2010 年至 2013 年間曾使用過任一關節內注射液（包括每次療程三針劑型及五針劑型關節內注射劑）之病患人數約 3 萬人至 7 萬人間，據以推估未來五年（2017 年~2021 年）可能接受關節內注射液治療的人數約為 13 萬人至 18 萬人間，再根據建議者假設的本品市佔率，計算未來五年間本品使用人數約為 670 人至 6,100 人之間，若假設病患都能接受完整療程（每年兩個療程、兩膝同時接受治療），則本品年度費用約為 4,800 萬元至 4.4 億元。假設本品會取代「每次療程三針劑型及五針劑型關節內注射劑」的市場之情況下，2017 年至 2021 年間本品的財務影響為 4,200 萬元至 3.9 億元間。
  - (2) 醫療費用節省部分，相較於每次療程三針劑型及五針劑型關節內注射劑，本品每次療程的注射次數較少，若將關節內注射支付點數 135 點納入計算，本品財務影響則減少至約 4,100 萬元至 3.8 億元之間。另外，因返診接受注射頻率較少，亦可推估本品會節省門診診查費及藥事服務費等醫療費用，但目前臨床資料不足，上述成本難以估計。因此，若考慮門診診查費及藥事服務費等醫療費用節省的情況下，本品財務影響應再比估算來得略低一些。

綜述以上，本報告認為建議提供之財務影響分析架構與參數來源較簡略，本報告難以評估相關參數之合理性。若只計算特材費用的話，未來五年間本品使用人數約為 670 人至 6,100 人間，本品年度費用約為 4,800 萬元至 4.4 億元，假設本品納入健保給付後會取代「每次療程三針劑型及五針劑型關節腔注射劑」市場，及考量本品會減少關節腔內注射費用（支付點數 135 點）的情況下，未來五年間本品的財務影響為 4,100 萬元至 3.8 億元間，但若考慮門診診查費及藥事服務費等醫療費用節省的話，本品納入健保給付後造成的財務影響可能更少。

## 參考資料

1. Doherty M, Abhishek A. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2016.
2. Kalunian KC. Treatment of osteoarthritis resistant to initial pharmacologic therapy. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2016.
3. Kalunian KC. Initial pharmacologic therapy of osteoarthritis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2016.
4. Mandl LA, Martin GM. Overview of surgical therapy of knee and hip osteoarthritis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2016.
5. 全民健康保險特殊材料給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/13766\\_2\\_%e5%85%a8%e6%b0%91%e5%81%a5%e5%ba%b7%e4%bf%9d%e9%9a%aa%e7%89%b9%e6%ae%8a%e6%9d%90%e6%96%99%e7%b5%a6%e4%bb%98%e8%a6%8f%e5%ae%9a10508.pdf](http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/13766_2_%e5%85%a8%e6%b0%91%e5%81%a5%e5%ba%b7%e4%bf%9d%e9%9a%aa%e7%89%b9%e6%ae%8a%e6%9d%90%e6%96%99%e7%b5%a6%e4%bb%98%e8%a6%8f%e5%ae%9a10508.pdf). Accessed August 12, 2016.
6. 特材收載品項表. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=850&webdata\\_id=4745](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=850&webdata_id=4745). Accessed August 16, 2016.
7. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed August 16, 2016.
8. Intra-Articular Hyaluronic Acid (Viscosupplementation) for Knee Osteoarthritis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/intra-articular-hyaluronic-acid-viscosupplementation-knee-osteoarthritis-0>. Accessed August 16, 2016.
9. Viscosupplementation for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/viscosupplementation-treatment-osteoarthritis-knee-clinical-effectiveness-and-guidelines>. Accessed August 16, 2016.
10. Viscosupplementation for Knee Osteoarthritis: Clinical Evidence and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/viscosupplementation-knee-osteoarthritis-clinical-evidence-and-guidelines>. Accessed August 16, 2016.
11. 1045 - Intra-articular viscosupplementation for treatment of osteoarthritis of the knee. Medical Services Advisory Committee. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1045-public>. Accessed August 18, 2016.
12. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/>.



Accessed August 18, 2016.

13. Osteoarthritis: care and management. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>. Accessed August 18, 2016.
14. Zhang H, Zhang K, Zhang X, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis research & therapy* 2015; 17: 51.
15. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2004; 12(8): 642-649.
16. Rosen, J., P. Sancheti, A. Fierlinger, et al. Cost-Effectiveness of Different Forms of Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Adv Ther*, 2016. 33(6): p. 998-1011.
17. Lai, H. Y., Y. C. Chen, T. J. Chen, et al. Intra-articular hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis: a nationwide study among the older population of Taiwan. *BMC Health Serv Res*, 2008. 8: p. 24.
18. 林易申、顏銘傭、張耀文、唐淑貞、呂紹綺、羅慶徽、高森永、周稚傑. 台灣地區老年人使用玻尿酸注射劑治療膝部退化性關節炎之回溯分析. *台灣家醫誌*, 2010. 20: p. 53-63.
19. 衛生福利部中央健康保險署. 特材使用量分析. [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=850&webdata\\_id=4666](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=850&webdata_id=4666). Accessed July, 2016.

## 附錄

### 附錄一 用於退化性膝關節炎之玻尿酸關節內注射劑之全民健康保險特材收錄品項

特材代碼	品名規格	產品型號	單位	參考價	備註 代碼	衛生署許 可證字號
D108-5 關節內注射劑 每次療程注射五次						
FBT01025MLH8	HIKAMILON DISPO 1% 2.5ML/SYRINGE 25MG 關節內注射劑(每次療程注射五次)※適應症請見備註欄	2.5ML/SYRINGE	EA	425	D108-5	衛署醫器輸字第 010573 號
FBT010HH253A	高海晶關節內注射劑 HIGH HYAL	25MG/2.5ML	EA	425	D108-5	衛署醫器輸字第 023870 號
FBT01AA25CLB	ARTIAID INTRA-ARTICULAR INJECTION(每次療程注射 5 次)※適應症請見備註欄	AA-25	EA	425	D108-5	衛署醫器製字第 002173 號
FBT01D25ML1F	HUSREN DISPO"東和"關健關節內注射劑(每次療程注射 5 次)※適應症請見備註欄	2.5ML	EA	425	D108-5	衛署醫器輸字第 022190 號
FBT01N25MLR7	ARTZ/ARTZDISPO 2.5ML 25MG WITHOUT SYRINGE(每次療程注射五次)※適應症請見備註欄	2.5ML 25MG	EA	421	D108-5	衛署醫器輸字第 008815 號
FBT01SA25CLB	SYNOAID INTRA-ARTICULAR INJECTION 欣節益關節內注射劑※適應症請見備註欄	AA-25	EA	425	D108-5	衛署醫器製字第 003449 號
D108-5 關節內注射劑 每次療程注射三次						
FBT01020MLHE	SUPLASYN STERILE SODIUM HYALURONATE SOLUTION(2ML/瓶裝)每次療程注射三次※適應症請見備	FP-0137	EA	705	D108-6	衛署醫器輸字第 010977 號

特材代碼	品名規格	產品型號	單位	參考價	備註代碼	衛生署許可證字號
	註欄					
FBT01020MS4M	速普新關節內注射劑 SUPLASYN STERILE SODIUM HYALURONATE SOLUTION(2ML/注射筒裝)	FP-0137	支	709	D108-6	衛署醫器輸字第 010977 號
FBT01025MLR7	雅節關節內注射劑(每次療程注射三次)ARTZ/ARTZ DISPO	2.5ML/SYRINGE	EA	709	D108-6	衛署醫器輸字第 008815 號
FBT01AAP20LB	優節益關節內注射劑 ARTIAID PLUS INTRA-ARTICULAR INJECTION2.0CC 1.5% SODIUM HYALURONATE	AAP-20	EA	709	D108-6	衛署醫器製字第 004202 號
FBT01HJ001V0	HYA-JOINT SYNOVIAL FLUID SUPPLEMENT(2.5ML/支) 每次療程注射三次※適應症請見備註欄	2.5CC	EA	709	D108-6	衛署醫器製字第 002490 號
FBT01HY001FD	HYALGAN INTRA-ARTICULAR INJECTOR W/SYRINGE(自 97 年 4 月 1 日起改每次療程注射 3 次)※適應症請見備註欄	20MG/2CC	EA	709	D108-6	衛署醫器輸字第 010530 號
FBT01HYRANLJ	HYRUAN PLUS INJ.瀚樂骨關節腔注射液,每次療程注射三次※適應症請見備註欄	2ML W/SYRINGE	EA	709	D108-6	衛署醫器輸字第 021480 號

## 附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2016/08/19	1	"Osteoarthritis, Knee/drug therapy"[Mesh] OR("osteoarthritis"[tiab] AND "knee"[tiab])	17,974
		2	"Hyaluronic Acid"[Mesh] OR "Hyaluronic Acid"[tiab] OR "hyaluronan"[tiab] OR "Viscosupplementation/therapeutic use"[Mesh] OR "viscosupplementation"[tiab]	25,162
		3	"Injections, Intra-Articular"[Mesh] OR "intra-articular"[tiab]	15,104
		4	#1 AND #2 AND #3 AND ("2006/08/23"[Pdat] : "2016/08/19"[Pdat])	434
		5	#4 Filters: Meta-Analysis	19
		6	#4 Filters: Systematic Reviews	69
		7	#4 Filters: Randomized Controlled Trial	69
		8	#4 Filters: Comparative Study	42
Cochrane Library	2016/08/19		"hyaluronic acid": ti,ab,kw and "intra-articular":ti,ab,kw and "osteoarthritis":ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	24

## 附錄三 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2016/07/25	#1 (knee osteoarthritis) #2 (intra-articular 、 hyaluronic acid) #3 (“Cost-consequence analysis” OR “cost-benefit analysis” OR “cost-effectiveness analysis” OR “cost-utility analysis” OR “economic evaluation”) #4 #1 AND #2 AND #3	1
Cochrane Library	2016/07/25	intra-articular 、 hyaluronic acid Limited to “economic evaluation”	0