

# 瑪威克錠 10 毫克 (MAVENCLAD Tablets 10mg)

## 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	MAVENCLAD Tablets 10mg	成分	Cladribine
建議者	台灣默克股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣默克股份有限公司		
含量規格劑型	錠劑/10 mg		
主管機關許可適應症 <sup>a</sup>	復發型多發性硬化症(臨床上有發作，且前兩年有兩次復發者)		
建議健保給付之適應症內容	<p>限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 或第一線口服用藥治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing - remitting multiple sclerosis 即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：</p> <p>EDSS (Expanded Disability Status Scale)大於 5.5 之患者。</p> <p>視神經脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)，包括：</p> <p>有視神經及脊髓發作。</p> <p>出現下列 2 種以上症狀：</p> <p>脊髓侵犯大於 3 節；</p> <p>NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性；</p> <p>腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。</p> <p>須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，併應提出整個用藥期間的復發情形。</p> <p>使用兩年後，年度復發率(average annual relapse)無法減少※時應停止本藥品之治療。</p> <p>個案在停藥觀察期間復發且為高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing - remitting multiple sclerosis 可再申請並經事前審查核准後使用。</p>		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	MAVENCLAD 兩年間的建議累積劑量是 3.5 毫克/公斤，每年給		

<sup>a</sup>於衛生福利部食品藥物管理署查詢，查無相關許可適應症；另依據建議者提供資料指出，Cladribine (Mavenclad) 適用於「罕見疾病防治及藥物法」(衛授食字第 1061410285 號)。建議者於 107 年 3 月 1 日申請藥品查驗登記，目前尚送審中。

	予 1.75 毫克/公斤為一次療程。 每次療程包括 2 個治療週，一個在第一個月的開始，一個在對應治療年份第二個月的開始。每個治療週為期 4 或 5 天，病人需依體重服用單日劑量 10 毫克或 20 毫克(一錠或兩錠)。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
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：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議 fingolimod 及 natalizumab 皆為可能的療效比較品

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)：

與安慰劑直接比較之樞紐試驗 (CLARITY 試驗)

此為一項 96 週、隨機分派、雙盲設計、第三期樞紐試驗，共納入 1,326 位病人以 1:1:1 隨機分派給予 cladribine 治療與安慰劑。共分為 3 組: 3.5 mg/kg 組(N=433)、5.25 mg/kg 組(N=456)及安慰劑組(N=437)。主要評估指標為年度復發率 (95% CI)於各組結果為：3.5 mg/kg 組 0.14 (0.12 to 0.17)、5.25 mg/kg 組 0.15 (0.12 to 0.17)以及安慰劑組 0.33 (0.29 to 0.38)。Cladribine 相對於安慰劑組，其相對年度復發率降低比例 3.5 mg/kg 組為 57.6% (P<0.001)、5.25 mg/kg 組 54.5% (P<0.001)，統計上顯著優於安慰劑組。

另一篇由 Afolabi 等人 2017 年發表之文獻，主要探討 CLARITY 試驗中病人生活品質在接受治療後的改變。評估方法為 EQ-5D-3L(EuroQol five dimension three-level)以及 MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54)。在結果部分，共收到 5,148 份 EQ-5D-3L 回應以及 894 份 MSQOL-54 問卷回應。追蹤 2 年 EQ-5D-3L 結果皆顯示 cladribine 治療組相較於安慰劑組病人生活品質具統計上顯著改善(3.5mg/Kg p=0.001 以及 5.25mg/Kg p=0.022)。MSQOL-54 問卷結果顯示治療組出現正面反應但未達到統計上顯著差異。

## 間接比較試驗

由 Siddiqui 於 2018 年所發表之系統性文獻回顧及網絡統合分析，此文獻由建議者所贊助。此統合分析共納入 49 篇文獻，其中 44 篇文獻分析 12 種疾病修飾藥品用於網絡統合分析。在結果部分，在年度復發率 (ARR) 部分，在復發—緩解型多發性硬化症族群病人本案藥品相較於安慰劑，cladribine 可統計上顯著降低 58% 年度復發率 ( $p < 0.05$ )；相較於 teriflunomide 以及全部的 IFN beta 治療，cladribine 可降低 36 至 48% 之年度復發率。而 cladribine 相較於其他疾病修飾藥品則未達到統計上顯著差異 (詳如內文整理)。

四、醫療倫理：雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要，呈現英國與蘇格蘭病人團體觀點以彌補現有醫療倫理議題不足之處

五、成本效益：建議者未提出國內之藥物經濟學研究。

六、財務衝擊：建議者假設本品未來五年每年之新用藥個案市占率介於 20% 至 25% 之間，此方法推估在本品納入健保後之第五年時，fingolimod 市占率僅約 9%、natalizumab 市占率僅約 1%，然而，本報告考量未有充足之證據支持本品具有顯著的療效優勢，因此認為建議者可能高估本品整體使用人數。本報告重新以本品於盛行個案用藥市場之低、中、高推估市占率，進行財務影響敏感度分析，並暫不將具有不確定性之停藥率及長期療效衰減因素納入考量，分析結果如下：

- (1) 低推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 50%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 98 人，本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 600 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,600 萬元，第三年及第四年為減少約 2,000 萬元至 3,500 萬元，第五年為增加約 400 萬元。
- (2) 中推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 60%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 113 人，本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 2,200 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,800 萬元，第三年及第四年為減少約 1,500 萬元至 3,400 萬元，第五年為增加約 10 萬元。
- (3) 高推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 70%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 128 人，本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 3,800 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 3,100 萬元，第三年及第四年為減少約 1,000 萬元至 3,400 萬元，第五年為減少約 400 萬元。

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 108 年 3 月份藥品專家諮詢會議討論後，初步決議為建議納入健保給付。因此本報告依據健保署初核價格更新財務影響推估。在本品市占率中推估的情境下，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 113 人，本品年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 9,800 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年減少約 2,300 萬元，若將其他檢驗檢查費用納入考量，對健保之整體財務影響為第一年增加約 780 萬元至第五年減少約 2,500 萬元。

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	MAVENCLAD	Gilenya	Tysabri
主成分/含量	Cladribine 10mg	fingolimod	natalizumab
劑型/包裝	tablets	口服膠囊劑型	注射劑
WHO/ATC 碼	L04AA40	L04AA27	L04AA23
主管機關許可適應症	MAVENCLAD™ 適用於治療成年病人的復發型多發性硬化症 (MS)	復發型多發性硬化症 (前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)	單一藥物治療反覆發作型多發性硬化症,其病患群為下列 18 歲以上之成人患者:(1)已使用 $\beta$ -interferon 治療,但是無法有效控制病情的反覆發作型多發性硬化症病患或(2)病情急速惡化的反覆發作型多發性硬化症患者。

健保給付條件	擬訂中	藥品給付規定第八章 免疫製劑 8.2.3.5 (詳見附錄一)	藥品給付規定第八章 免疫製劑 8.2.3.4 (詳見附錄一)
健保給付價	擬訂中	每粒 1,916 元	每針 73,666 元
仿單建議劑量與用法	兩年間的建議累積劑量是 3.5 毫克/公斤，每年給予 1.75 毫克/公斤為一次療程。	每日口服一顆 0.5 毫克	4 週靜脈滴注 300mg 一次
療程	兩年治療週期後，第三及第四年無需再給予治療。	持續使用	持續使用
每療程花費	擬訂中	一年 699,340 元 四年 2,797,360 元	一年 883,992 元 四年 3,535,968 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：		同健保給付條件，為二線用藥。	同健保給付條件，為二線用藥。
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)	至民國 107 年 7 月 31 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	民國 107 年 3 月，建議者重新提出次要申復 (minor resubmission)，提出相關藥品折扣方案，然 PBAC 委員認為本案藥品相較於 fingolimod 之療效不劣性理論仍具不確定性，因此雖然建議者所提之折扣將可望降低預算衝擊，但仍暫不建議納入給付。
NICE (英國)	NICE 於民國 106 年 12 月公佈醫療科技評估報告(TA493)，建議給付本案藥品 cladribine 於高度活躍型多發性硬化症，同時病人必須符合以下條件： (1) 快速發展成嚴重復發緩解型多發性硬化症的病人，即前 1 年至少 2 次復發，且 MRI 檢查至少發現 T1 gadolinium-enhancing 病灶；或 (2) 對疾病緩和藥物反應不佳的復發緩解型多發性硬化症，前 1 年有 1 次復發且經 MRI 檢查證實疾病活躍。

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。

## 【瑪威克錠 10 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 108 年 05 月 29 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

多發性硬化症(Multiple Sclerosis)為一種中樞神經系統所發生之自體免疫疾病。大腦與脊髓因免疫系統失調導致神經纖維的髓鞘組織受到攻擊，髓鞘受到損壞之後會進行修補，而所謂的「硬化」，即指修補後所產生的結痂組織[1]。好發於女性，大約為 1.7:1；於亞洲女性/男性比例更高達 3.8:1。首次發生症狀的年齡大約在 20-40 歲之間，此疾病較少發生於 15 歲以下和 60 歲以上[2]。健保署重大傷病 103 年 10 月份統計資料顯示，台灣約 1,176 病人，以女性居多。大部分多發性硬化症皆屬於反覆復發型，每年發作次數不等，反覆發作後 20-25 年即可能造成約 30% 病人失能及殘障[1, 3]。

多發性硬化症多為復發型(約 85%)[4]，其臨床表現可將其分為四種：復發-緩解型(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)、次發發展型(Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS)、原發發展型 (Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS)以及發展-復發型 (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis, PRMS)[5]。以下為上述四種類型之病程表現：

表三、多發性硬化症之復發類型與病程表現(1996 by the U.S. National

## Multiple Sclerosis Society , NMSS)

類型	病程表現
復發-緩解型 (RRMS)	數量最多，佔所有病例中約 85% 數次分散的發作，每次持續數天到數週 初期的發作會在數週到數月後完全緩解，但是緩解的程度隨發作次數增多而減少，後遺症也越來越多 發作之間，病人的神經學症狀穩定
次發發展型 (SPMS)	初期病程和復發-緩解型相同，但在數次發作後會以穩定的進程惡化 造成較嚴重且持續的神經學障礙
原發發展型 (PPMS)	約佔 15%的病人 僅有持續惡化的進程，沒有嚴重發作 在較晚的年紀發生，引發的神經學障礙也較嚴重
發展-復發型 (PRMS)	佔大約 5%的病人 病程是原發發展型和次發發展型二者之交疊 初期疾病會以穩定的方式發展，同時伴隨嚴重發作

但 NMSS 於 2012 年重新檢視這項分類，加上影像學以及生物標記做分類後；增加多發性硬化症之另一臨床類型為臨床單一症候群(Clinically Isolated Syndrome, CIS)，意指單一次、符合多發性硬化症表現的發作形式。目前有研究顯示，越早治療可減少永久神經損傷以及減緩復發的病程。另增加分類如影像單一症候群(Radiologically Isolated Syndrome, RIS)，但並未將其與臨床分類分隔。所謂的影像單一症候群，意指核子共振檢查時之偶然發現，影像學上出現高度懷疑脫髓鞘但並不伴隨臨床症狀[6]。

因神經退化導致各種臨床障礙，如視神經炎(optic neuritis)、眼球運動障礙(oculomotor disturbances)、視力喪失、不完全橫斷性脊髓炎(incomplete transverse myelitis)、四肢無力(limb weakness)、四肢感覺喪失(limb sensory loss)、步態不穩(gait ataxia)、癱瘓(paraparesis) 和疲倦(fatigue)皆為常見症狀[7, 8]。

在治療部份，可以分為「減緩病程的治療」、「症狀治療」、「復發時的治療」等三個面向，茲略述如下[9]：

#### I. 減緩病程的治療

目前，核准治療多發性硬化症的藥品，可分為免疫調(immunomodulator)、免疫抑制劑(immunosuppressant)以及單株抗體等三大類。使用免疫調節劑乙型干擾素(beta interferons)或者 Glatiramer acetate 可以降低復發的頻率、延長發作與發作之間的時間、減輕發作時的嚴重度。目前國內已經上市的乙型干擾素有



Beta-interferon-1b 以及 Beta-interferon-1a。需要注意的是，許多復發型多發性硬化症患者，不需要立即使用干擾素，因為，他們本身的病程就相當穩定，所以，沒有必要使用干擾素治療。只有發作次數頻繁的患者才需要使用干擾素治療。

某些復發型多發性硬化症患者，因為藥品副作用嚴重或藥效不彰等問題，需要使用「非干擾素」的治療方式，此時，Glatiramer acetate (Copaxone) 是另一個選擇。除此之外，尚有免疫抑制劑(包括 Mitoxantrone、Azathioprine、Cyclophosphamide、Methotrexate、Cyclosporin、mycophenolate mofetil、tacrolimus)、單株抗體(如 natalizumab、alemtuzumab、rituximab、ocrelizumab、daclizumab<sup>a</sup>)等藥品可以選擇。

## II. 症狀治療

症狀的處理一直是多發性硬化症處置的主幹。多發性硬化症的症狀，可分為腦與脊髓內脫髓鞘直接引進的，與不是脫髓鞘直接引起的。疾病本身引起的症狀稱為原發性症狀(primary symptoms)，例如掌管協調部位的神經喪失髓鞘，造成動作不協調，掌管感覺部位的神經喪失髓鞘，造成麻、痛、燒灼、癢等症狀。次發性症狀(secondary symptoms)是指由疾病間接引起的症狀，例如肢體無力僵硬的患者，患部關節活動範圍變小形成關節攣縮，以及長期缺少活動，造成骨質疏鬆或皮膚脆弱等。另外，由於慢性疾病造成病人憂鬱、挫折感等問題，稱為三級症狀(tertiary symptoms)。

- i. 痙攣：藥品治療(baclofen、sirdalud、diazepam、clonazepam)、完整的伸展運動計劃、使用矯正輔助器材、開刀
- ii. 疲勞：運動與維持活動力
- iii. 疼痛：藥品治療(aspirin、acetaminophen、抗憂鬱劑、抗癲癇劑)
- iv. 視神經炎：(先注射類固醇如methylprednisolone，再給予口服類固醇)

## III. 復發時的治療

包括類固醇類藥品(如methyl-prednisolone、dexamethasone)、fingolimod、本案評估藥品 cladribine、teriflunomide、Dimethyl fumarate等藥品。

我國根據健保署公告之「全民健康藥品給付規定(108年版)」對於多發性硬化症治療藥品之規範如附錄一所示。

<sup>a</sup> 2018年2月26日，在歐盟委員會(European Commission)的要求下，藥物安全監視風險評估委員會(PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)對Zinbryta再次進行評估。3月7日，EMA根據評估提出「即刻停止與召回Zinbryta」的建議，主要原因是Zinbryta在全球已造成12起嚴重發炎性腦病變的案例，包括腦炎與腦膜炎，其中有3例死亡。Zinbryta並未於台灣上市，目前亦無相關臨床試驗之進行。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[10]，查詢到本案申請藥品 cladribine 之 ATC 碼為 L01BB04，屬 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ ANTINEOPLASTIC AGENTS/ ANTIMETABOLITES/ Purine analogues 之下，因為與建議者所提供之 ATC/DDD 代碼不同，歷經查證，此 L01BB04 為針劑劑型之代碼，而口服劑型則登記在 L04AA 之下，預計為 L04AA40 且於 2019 年公佈於 ATC/DDD Index，屬 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ IMMUNOSUPPRESSANTS/ IMMUNOSUPPRESSANTS / Selective immunosuppressants[11]。ATC 同屬 L04AA 者尚有其他 25 種成分，分別為 muromonab-CD3(L04AA02)、antilymphocyte immunoglobulin (horse)(L04AA03)、antithymocyte immunoglobulin (rabbit)(L04AA04)、mycophenolic acid(L04AA06)、sirolimus (L04AA10)、leflunomide (L04AA13)、alefacept (L04AA15)、everolimus (L04AA18)、gusperimus (L04AA19)、efalizumab (L04AA21)、abetimus (L04AA22)、natalizumab (L04AA23)、abatacept (L04AA24)、eculizumab (L04AA25)、belimumab (L04AA26)、fingolimod (L04AA27)、belatacept (L04AA28)、tofacitinib (L04AA29)、teriflunomide (L04AA31)、apremilast (L04AA32)、vedolizumab (L04AA33)、alemtuzumab (L04AA34)、begelomab (L04AA35)、ocrelizumab(L04AA36)、baricitinib (L04AA37)等。在台灣登記拿到許可證的有 leflunomide、mycophenolic acid(mycophenolate mofetil、sodium mycophenolate)、sirolimus、everolimus、antithymocyte immunoglobulin (rabbit)、abatacept、belimumab、fingolimod、natalizumab、tofacitinib、vedolizumab、eculizumab。

其次在食品藥品管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[12]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：復發型多發性硬化症」共查獲 23 筆資料。綜合上述，並與指引建議、健保給付規定交叉比對，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如下表：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型/單位	健保現行給付條件 (請參閱附錄一)
L03AX13 Glatiramer acetate	copaxone 用於治療首次出現臨床症狀且有 MRI 為佐證之多發性硬化症病人。復發型多發性硬化症 Copaxone，用於減少復發型多發性	20 mg 注射劑	請參閱附錄一， 《藥品給付規定 第八節免疫製劑》 之 8.2.3 說明

	硬化症病人的復發頻率。		
N07XX09 Dimethyl fumarate	復發－緩解型多發性硬化症 (relapse-remission multiple sclerosis) 成人患者之治療(前一年有一次或一次以上復發者)。	120mg/240mg 膠囊	--
L03AB07 Interferon beta-1a	復發型多發性硬化症。	22mcg /44 mcg / 66mcg/ 132 mcg 注射劑	請參閱附錄一， 《藥品給付規定第八節免疫製劑》之 8.2.3 說明
L03AB08 Interferon beta-1b	降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。降低續發型多發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis)復發的頻率及嚴重度。發生單一臨床症狀(Clinically Isolated Syndrome)疑似多發性硬化症的病患，可延緩其惡化成多發性硬化症。	0.3 mcg 凍晶注射劑	請參閱附錄一， 《藥品給付規定第八節免疫製劑》之 8.2.3 說明
L04AA23 Natalizumab	單一藥品治療反覆發作型多發性硬化症,其病患群為下列 18 歲以上之成人患者:(1)已使用 $\beta$ -interferon 治療,但是無法有效控制病情的反覆發作型多發性硬化症病患或(2)病情急速惡化的反覆發作型多發性硬化症患者。	300 mg 注射劑	請參閱附錄一， 《藥品給付規定第八節免疫製劑》之 8.2.3 說明
L04AA27 Fingolimod	復發型多發性硬化症(前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)	0.5mg 膠囊	請參閱附錄一， 《藥品給付規定第八節免疫製劑》之 8.2.3 說明
L04AA31 Teriflunomide	治療成人復發緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis)(前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)。	14 mg 膜衣錠	請參閱附錄一， 《藥品給付規定第八節免疫製劑》之 8.2.3 說明
L04AA34 Alemtuzumab	LEMTRADA 可用於治療有臨床及影像證實為活動性疾病狀態的成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS)。基於安全性考量，應使用於曾經接受 2 項或以上藥品治療反	12 mg 注射液	--

	應不佳且有可能導致嚴重神經學障礙之多發性硬化症病人。		
L04AA40 Cladribine (本案藥品)	復發型多發性硬化症(臨床上有發作，且前兩年有兩次復發者)	10mg 錠劑	建議收載中

### 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)	查至 2018 年 7 月 31 日未查獲相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2011 年 3 月、2017 年 11 月以及 2018 年 3 月分別送件，依據 2018 年 3 月公佈的報告指出，建議者重新提出次要申復(minor resubmission)，提出相關藥品折扣方案，然 PBAC 委員認為本案藥品相較於 fingolimod 之療效不劣性理論仍具不確定性，因此雖然建議者所提之折扣將可望降低預算衝擊，但仍暫不建議納入給付。
NICE (英國)	NICE 於 2017 年 12 月公佈醫療科技評估報告(TA493)，建議給付本案藥品 cladribine 於高度活躍性多發性硬化症，同時病人必須符合以下條件： i. 快速進展至嚴重復發－緩解型多發性硬化症；亦即，無論接受治療與否在前一年復發兩次，以及 MRI 影像檢查發現一處 T1 顯影病灶。 ii. 復發－緩解型多發性硬化症對於既有疾病修飾治療藥品反應不佳；亦即，一年前出現至少一次復發，MRI 影響出現一處 T1 顯影病灶或九處 T2 病灶。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭)於 2018 年 1 月公佈一份醫療科技評估報告，建議有條件收載 cladribine 治療以影像學或臨床診斷之高度活躍性復發－緩解型多發性硬化症(high disease activity relapsing-remitting multiple sclerosis)成人。蘇格蘭 SMC 所設條件如下： i. 快速進展至嚴重復發－緩解型多發性硬化症；亦

	即，無論接受治療與否在前一年復發兩次，以及 MRI 影像檢查發現一處 T1 顯影病灶。 ii. 復發—緩解型多發性硬化症對於既有疾病修飾治療藥品反應不佳；亦即，一年前出現至少一次復發，MRI 影響出現一處 T1 顯影病灶或九處 T2 病灶。
	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)

查至 2018 年 7 月 31 日未查獲相關醫療科技評估報告，但建議者已於 2017 年 12 月送件，此案仍在 CADTH 研擬中，尚未有公佈報告時間。

### (二)PBAC (澳洲) [13-15]

PBAC 曾於 2011 年 3 月評估[13]，有關本品使用於復發—緩解型多發性硬化症(RRMS)部分，惟當時因安全性問題，最後並未納入給付。當時建議者所提之比較品為 natalizumab，主張本案藥品於療效不劣於 natalizumab 但具其他安全性問題，此說法並未被委員採納。

建議者於 2017 年 11 月再次送件[14]，並提出與 fingolimod 之最低成本分析供 PBAC 委員參考。但委員認為依據 TGA 評估結果，建議者所提之 cladribine 相較於 fingolimod 於安全性上之不劣性，相關證據仍顯不足，因為 cladribine 可能造成與劑量相關之淋巴細胞抑制，因此毒性故每位病人接受 cladribine 治療時皆需嚴密監控其淋巴球變化以及預防感染。PBAC 委員亦不接受建議者所提之兩年 cladribine 與四年 fingolimod 兩者之等效-有效劑量(equi-effective doses)療效不劣性理論，委員認為在 4 年內無法確保 100%的病人仍持續使用 cladribine 或 fingolimod，因為這類病人在 4 年期間可能轉換使用其他疾病修飾治療藥品；故因此建議者所提之最低成本分析無法被採納。同時，建議者提出納入給付時曾建議以本案藥品治療最多 10 顆為限，然在計算最低成本分析時，建議者依據澳洲一份長期研究以每人平均 76.6Kg 計算下，僅需使用 7 顆；故委員擔心可能會導致長期浪費且增加政府負擔。最終仍無法建議納入給付。

2018 年 3 月，建議者重新提出次要申復(minor resubmission)[15]，提出相關藥品折扣，然 PBAC 委員認為本案藥品相較於 fingolimod 之療效不劣性理論仍具不確定性，因此雖然建議者所提之折扣將可望降低預算衝擊，但仍暫不建議納入

給付。

### (三)NICE (英國) [16]

NICE 於 2017 年 12 月公佈醫療科技評估報告(TA493)，建議給付本案藥品 cladribine 於高度活躍性多發性硬化症，同時病人必須符合以下條件：

- (1) 快速發展成嚴重復發緩解型多發性硬化症的病人，即前 1 年至少 2 次復發，且 MRI 檢查至少發現 T1 gadolinium-enhancing 病灶；或
- (2) 對疾病緩和藥品反應不佳的復發緩解型多發性硬化症，前 1 年有 1 次復發且經 MRI 檢查證實疾病活躍。

#### (1) 委員建議原因

高度活躍性多發性硬化症目前治療為 alemtuzumab、daclizumab、fingolimod 或 natalizumab。而本次評估重點將放置於上述兩條件進行評估。臨床試驗結果顯示 cladribine 相較於安慰劑，於復發－緩解型病人可延緩復發及疾病進展。而從間接比較中，無法評估 cladribine 相較於其他藥品是否具優劣性，因此委員會也納入 cladribine 不劣於其他藥品為其中情境之一進行評估。對於快速進展之嚴重復發－緩解型多發性硬化症病人；同時 cladribine 相較於其他藥品花費較低，且所需劑量及追蹤次數較低。

#### (2) 臨床需求與病人觀點

病人專家解釋罹患此疾病病人通常在復發後緩解期間仍會有一些殘疾存在導致影響病人生活品質、其工作、以及對社會與家庭的貢獻。而目前現有治療需常常往返醫院接受治療也大幅影響病人生活及工作規劃。而本案藥品之治療模式(採口服且兩年內兩次短期治療)或許可解決目前病人狀況。

#### (3) 治療族群

建議者這次建議納入治療人群為罹患復發－緩解型多發性硬化症病人，且這類病人被分為兩種次族群分析：

- (1) 快速發展成嚴重復發緩解型多發性硬化症的病人，即前 1 年至少 2 次復發，且 MRI 檢查至少發現 T1 gadolinium-enhancing 病灶；或
- (2) 對疾病緩和藥品反應不佳的復發緩解型多發性硬化症，前 1 年有 1 次復發且經 MRI 檢查證實疾病活躍。

同時，「高度活躍性」病人群中另有一次族群無法被分至上兩群病人中，這些病人皆一年前復發兩次，但於 MRI 影像學上卻無 T1 病灶，就臨床專家而言這是一群難定義的病人，尤其這些病人通常對目前疾病修飾藥品反應不佳，因此對臨床專家而言，影像學病灶反應並無法定義一切(尤其是 T2 顯影病灶)；臨床上病人對藥品的實際反應才是醫師的考量；因此 cladribine 或許能彌補這方面的治療需求。

#### (4) 比較品

由於兩次族群的病人並不重疊，因此臨床專家建議比較品也應針對這兩次族群而異。專家認為比較品應為：

- i. 對於快速進展至嚴重多發性硬化症病人，比較品應為 alemtuzumab、daclizumab 及 natalizumab。
- ii. 而對於治療反應不佳之多發性硬化症病人，比較品應為 alemtuzumab、daclizumab 以及 fingolimod。

#### (5) 直接比較試驗：CLARITY 試驗

建議者提供一項本案藥品相關之隨機分派、雙盲設計樞紐試驗，共納入 1,326 位罹患活動型復發—緩解型多發性硬化症病人，比較兩種 cladribine 劑量(N=433)與安慰劑(N=437)之療效與安全性。主要評估指標為年度復發率(annualised relapse rate)。另一項重要指標為事後分析之緩解至 6 個月確診之失能進展時間。以下為整理結果：

表四、CLARITY 試驗整理結果

預後	意圖治療族群(ITT) (N=433)	整體高度疾病活動 並人群 (N=140)
年度復發率 (RR [95% CI])	0.42 (0.33 to 0.53)	0.35 (0.24 to 0.50)
緩解至 6 個月確診之失能進展時間 (HR [95% CI])	0.53 (0.36 to 0.78)	0.18 (0.08 to 0.44)
Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RR, rate ratio; N=number of trial participants having cladribine.		

以此次評估之次族群病人中，對於快速進展至嚴重多發性硬化症病人，相較於安慰劑，cladribine 可望降低復發次數以及延後疾病失能進展的情形。但是 cladribine 對於失能進展的結果並未達到統計上差異。而對於目前治療反應不佳的這組病人，年度復發率治療組相較於安慰劑組較低，但無法達到統計上差異；而在這組病人失能進展的結果並無法評估因為樣本數過少。

## (6) 間接比較

建議者提供一份網絡統合分析，比較 cladribine 與本報告中比較品以及其他疾病修飾藥品如 beta interferon 等相關治療。此項網絡統合分析結果並無法得出所欲分析之次族群之決定性比較結果，並無法從結果看出 cladribine 相較於 alemtuzumab、daclizumab、fingolimod 或 natalizumab 具優異性。

建議者針對失能進展之預後提供一份綜合迴歸分析(meta-regression)，比較 cladribine、alemtuzumab、daclizumab、fingolimod 和 natalizumab 相較於安慰劑結果以補強網絡統合分析之結果。Cladribine 於快速進展至嚴重多發性硬化症病人群，綜合迴歸分析與網絡統合分析療效結論相似；然而 alemtuzumab 則於綜合迴歸分析中療效相較於網絡統合分析結果出現不一致性。雖然建議者提出綜合迴歸分析可以基礎風險調整預估結果大小，但委員認為仍不足夠證據證明 cladribine 與其他藥品如 alemtuzumab、daclizumab、fingolimod 以及 natalizumab 的療效差異。

## (四)其他實證資料

### 1. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [17]

蘇格蘭於 2018 年 1 月公佈一份評估報告，建議有條件收載 cladribine 治療以影像學或臨床診斷之高度活躍性復發—緩解型多發性硬化症(high disease activity relapsing-remitting multiple sclerosis)成人。蘇格蘭 SMC 所設條件如下：

- I. 建議 cladribine 用於經臨床或影像確診之高度活躍性復發型多發性硬化症病人，並定義快速發展成嚴重性復發緩解型多發性硬化症(rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis, RES-RRMS)為過去一年曾復發超過 2 次並至少 1 個 T1 或 9 個 T2 gadolinium-enhancing 病灶，
- II. 而尚未得到有效治療的復發緩解型多發性硬化症(sub-optimal therapy relapsing-remitting multiple sclerosis, SOT-RRMS) 為過去接受過疾病緩和藥品後曾 1 次或多次復發，且至少 1 個 T1 或 9 個 T2 gadolinium-enhancing 病灶。

#### I. 相對療效

建議者提供 CLARITY 試驗以及 CLARITY-EXT 試驗結果供委員參考。由於有些事後分析結果尚未發表，因此並未被公佈於表格內，委員僅整理出可公佈訊息，彙整結果如表五、表六所示：



表五、CLARITY 試驗之 96 週年度復發率(ARR)結果

族群	Cladribine 3.5mg/kg (licensed dose)	安慰劑	Rate ratio (95% CI), p-value
ITT 族群, ARR	(n=433) 0.14	(n=437) 0.33	0.43 (95% CI: 0.34 to 0.54), p<0.001
HDA-RRMS 次族群, ARR	(n=140) 0.16	(n=149) 0.47	0.33 (95% CI: 0.23 to 0.48) p<0.0001

ARR=annualised rate of relapse, CI=confidence interval, HDA=high disease activity, RRMS=relapsing-remitting multiple sclerosis

表六、CLARITY 試驗意圖治療分析族群與事後分析之高活動性次族群之次要療效指標結果

次要療效指標	ITT 族群		HDA-RRMS 次族群	
	Cladribine 3.5mg/kg	安慰劑	Cladribine 3.5mg/kg	安慰劑
96 週病人無復發率, % (n/N)	80% (345/433)	61% (266/437)	CIC*	CIC*
	Odds ratio 2.53 (95% CI: 1.87 to 3.43) p<0.001		NR	
至 3 個月持續 EDSS score 值改變時間; 時間變數 (time to event)之 10th 百分位 (K-M), 月	13.6	10.8	NR	NR
	Hazard ratio 0.67 (95% CI: 0.48 to 0.93) p=0.02		Hazard ratio 0.28 (95% CI: 0.15 to 0.54) p=0.0001	
至 6 個月持續 EDSS score 值改變時間; (K-M estimates) (事 後分析)	Hazard ratio 0.53 (95% CI: 0.36 to 0.79), p=0.0016		Hazard ratio 0.18 (95% CI: 0.07 to 0.43) p=0.0001	
拯救藥品治療, % (n/N)	2.5% (11/433)	6.2% (27/437)	CIC*	CIC*

ITT=intention-to-treat, HDA=high disease activity, EDSS=expanded disability status scale, K-M=Kaplan-Meier, CI= confidence interval, CIC\*=commercial in confidence results, NR=not reported

MRI 影像結果並無法被視為臨床替代指標，但可用來佐證臨床結果。CLARITY-EXT 試驗為一項追蹤至 2 年之試驗結果，主要評估長期使用 cladribine 之療效與安全性，在接受原先 96 周治療後再接受 96 週的治療。此延長試驗僅 98 位病人符合條件而繼續接受治療。結果顯示，年度復發率為 0.15 以及 76%

(68/98)病人達到無復發率。兩試驗中位數間隔時間為 39.7 週(0.3-118 週)且病人可能接受過其他疾病修飾藥品治療但須先經過 3 個月之沖洗期。並未有安慰劑組的病人持續接受安慰劑，且本報告欲分析之兩次族群樣本數也偏低。

## II. 相對安全性

治療組相對於安慰劑組之不良事件發生比例為 81% (347/430) vs. 73% (319/435)。治療組對照安慰劑組之常見不良事件發生比例為頭痛 24% (104/430)vs. 17%(75/435)、淋巴細胞低下 22% (97/430) vs. 1.8% (8/435)、鼻咽炎 14% (62/430) vs. 13% (56/435)、嚴重感染 2.3% (10/430)vs. 1.6% (7/435)以及腫瘤(無論良性、惡性或未明)1.4% (6/430) vs. 0% (0/435)。

## III. 臨床效益

臨床專家認為 cladribine 口服藥品是一項突破，可望提升病人用藥順從性以及耐受性，因此被認為與其他藥品治療如 fingolimod、alemtuzumab、natalizumab 以及 daclizumab 之另一選項。

## IV. 病人與照顧者觀點

共接到 3 個團體意見回饋，Multiple Sclerosis Trust (MS Trust)、MS Society 以及 Revive MS Support。三個團體皆接受藥廠贊助，近兩年之贊助比例為 MS Trust 5.8%(包括建議者所屬機構)、Revive MS Support 3.4%(未曾接受建議者所屬機構贊助)以及 MS Society 0.5%(包括建議者所屬機構)。

團體皆表示多發性硬化症為無法治癒之疾病，但目前已證明疾病減緩病情，進而提升病人生活品質，因此雖然目前已有相關藥品，但納入本案藥品將可提供病人另一項選項。本案藥品為口服劑型也增加其使用意願，相較於傳統靜脈注射劑型，病人可以自行在家服用，同時節省去醫院的交通費用以及等待時間；另外本案藥品所需療程也相對較短，對於病人以及其照顧者更具方便性也較能接受。

## 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：Relapse-remitting multiple sclerosis
Intervention	Oral cladribine
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Randomized controlled trials, systematic review, meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 8 月 15 日，以「Relapse-remitting multiple sclerosis」、「oral cladribine」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

於 Pubmed 電子資料庫上，合併「Relapse-remitting multiple sclerosis」、「oral cladribine」等關鍵字進行搜尋共得到 46 篇文獻，再進一步從中篩選其中 randomized controlled trial 為 3 篇、meta-analysis 及 systematic review 為 3 篇。於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字及條件之相關文獻，共找到 2 篇文獻；再進一步從中篩選其中 randomized controlled trial 共 2 篇。於 Cochrane Library 搜尋是否有針對「Relapse-remitting multiple sclerosis」、「oral cladribine」之 Cochrane Reviews 文獻類型，並未找到相關文獻。完整搜尋策略請參略附錄二。

合併以上三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 6 篇臨床試驗文獻、網絡統合分析及系統性文獻回顧 1 篇。

### I. 系統性文獻回顧與網絡統合分析

- Systematic literature review and network meta analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis[18]

由 Siddiqui 於 2018 年所發表之系統性文獻回顧及網絡統合分析，此文獻由建議者所贊助。作者經搜尋電子資料庫如 MEDLINE、Embase、MEDLINE In-Process 以及 CENTRAL databases，同時也搜尋各大試驗登記網站、EMA 和 FDA 網站及會議發表。系統性文獻回顧遵從 PRISMA 原則選取文獻。而偏差風險(risk of bias)評估則參考 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)、IQWiG(German Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)以及 HAS (French Haute Autorité de Santé)checklists，Jadadscore 以及 study grade。而網絡統合分析則以貝氏(Bayesian NMA)評估，納入固定效應及隨機效應模式分析，每項分析皆以三階段獨立蒙地卡羅

馬可夫分析完成。

共 49 篇文獻符合系統性文獻回顧納入條件，其中 44 篇文獻分析 12 種疾病修飾藥品用於網絡統合分析。評估指標為年度復發率 (annualized relapse rate, ARR)、確診疾病惡化 (confirmed disease progression, CDP)、無疾病活動證據 (no evidence of disease activity, NEDA) 以及安全性。「復發」之定義為在無感染及發燒的狀況下，出現新發生或惡化且至少持續 24 小時之症狀。而「失能惡化」則為 EDSS 提高  $\geq 1$  分，或 EDSS 基礎值為  $\geq 5.5$  提高  $\geq 0.5$  分，且須經兩次相隔 3-6 個月無復發期之神經檢查確診。

i. 年度復發率 (annualized relapse rate, ARR)

在復發—緩解型多發性硬化症族群病人本案藥品相較於安慰劑，cladribine 可降低 58% 年度復發率  $p < 0.05$ ；相較於 teriflunomide 以及全部的 IFN beta 治療，cladribine 可降低 36 至 48% 之年度復發率。而 cladribine 相較於其他疾病修飾藥品則未達到統計上差異，不劣於或優於其他疾病修飾藥品。本案藥品療效排名第四，僅次於 alemtuzumab、natalizumab 以及 ocrelizumab。在這病人群中，有一組次族群為高度疾病活動性病人，而此族群病人使用 cladribine 後可降低 65% 的年度復發率 (相較於安慰劑)，以及降低 49-56% (如相較於 teriflunomide、IFN beta-1 30mcg、IFN beta-1a 44mcg 及 GA 20mg)。同樣的，與其他疾病修飾藥品 (如 alemtuzumab、fingolimod) 比較時，cladribine 並未達到統計上顯著差異；其他如 ocrelizumab、daclizumab HYP 並未有次族群分析因此無法比較。整體而言，cladribine 排名第二，僅次於 natalizumab。

ii. 24 個月評估持續 6 個月之確診疾病惡化 (confirmed disease progression [CDP] sustained for 6 months)

共 20 篇文獻提供復發—緩解型多發性硬化症族群相關持續 6 個月之確診疾病惡化 (隨機效應模式分析) 以及 4 篇文獻提供高度疾病活動性病人族群相關訊息 (固定效應模式分析)。

在復發—緩解型多發性硬化症族群病人中，cladribine 優於安慰劑 (HR=0.54,  $P < 0.05$ )；與其他口服疾病修飾藥品比較，cladribine 佔第一位以及如納入現有藥品比較，也排名在前半段。而在高度疾病活動性次族群病人，cladribine 可降低 82% CDP6M (相較於安慰劑)，以及與 alemtuzumab 和 IFN-beta 1a 44mcg 比較下可降低 61-68% ( $P < 0.05$ )。Cladribine 於排名中佔第一位，高於 alemtuzumab 以及 IFN-beta 1a 44mcg；其他藥品沒有分析此次族群。

iii. 24 個月評估無疾病活躍性證據

僅有 5 篇文獻提供復發－緩解型多發性硬化症族群病人之無疾病活躍性證據，並無文獻做次族群分析。cladribine 亦明顯優於安慰劑（OR=4.69,  $p < 0.05$ ）；亦不劣於其他疾病修飾藥品如 teriflunomide 14mg/7mg (OR=2.00/2.84)、DMF (OR=2.72) 以及 GA 20mg (3.39)。在排名上，cladribine 排名第二，僅次於 natalizumab。

建議者亦執行敏感度分析，以綜合迴歸分析進行，針對前兩大指標與網絡統合分析結果相似；而無疾病活動證據無法進行敏感度分析因為文獻樣本數太少。

#### iv. 安全性

於整體不良事件風險發生比例上，cladribine 與安慰劑及其他疾病修飾藥品並無比例上明顯差異。

#### v. 小結

整體來說，cladribine 於療效與安全性上不劣於其他疾病修飾藥品。此研究之限制性為納入之文獻時間週期為 30 年(1987 年至 2017 年)，因此文獻中試驗條件以及診斷標準可能隨這時間有所改變，可能影響整體結果。同時各試驗對於納入條件之不一致性以及對於評估指標的差異都可能影響後續分析結果。安全性上的分析，原本是希望可以分析所有相關不良事件，但有些試驗對於不良事件定義也不一樣，如“復發”也被視為不良事件，因此也可能影響最終分析；另一方面，並不是全部重要的不良事件皆被記錄於隨機分派試驗結果中，如使用 natalizumab、DMF 或 fingolimod 所發生的進行性多部腦白質病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)案例，即於上市後安全監視發現；因此在安全性分析上宜謹慎。

## II. 臨床試驗(詳見附錄三、四)

本案藥品相關樞紐試驗為 CLARITY 試驗[19, 20]，為一項 96 週、隨機分派、雙盲設計、第三期樞紐試驗，共納入 1,326 位病人以 1:1:1 隨機分派給予 cladribine 治療與安慰劑。共分為三組：

- i. 3.5 mg/kg 組(N=433)：前 48 週:3.5 mg/Kg cladribine PO，一天一次給予 4-5 天(28 天 1 週期)，先給予兩個療程後再給予兩個安慰劑療程。後 48 週:第 48 週以及 52 週給予 2 個藥品療程。
- ii. 5.25 mg/kg 組(N=456)：前 48 週:5.25 mg/Kg cladribine PO，一天一次給

予 4-5 天(28 天 1 週期)給予 4 個療程。後 48 週:第 48 週以及 52 週給予 2 個藥品療程。

- iii. 安慰劑組(N=437):前 48 週:安慰劑給予 4 個療程。後 48 週:第 48 週以及 52 週給予 2 個安慰劑療程。

\*三組在追蹤至 24 週時,如出現 $\geq 1$ 次復發症狀或 EDSS 持續升高即啟動救援治療,給予皮下注射 IFN beta -1a(每周三次,一次劑量為 44 mcg)。

主要評估指標為年度復發率(Annualized relapse rate)(95% CI)於各組結果為 3.5 mg/kg 組 0.14 (0.12 to 0.17)、5.25 mg/kg 組 0.15 (0.12 to 0.17)以及安慰劑組 0.33 (0.29 to 0.38)。Cladribine 對照安慰劑之相對年度復發率降低比例(Relative reduction in annualized relapse rate for cladribine vs. Placebo)(%, p-value)為 3.5 mg/kg 組 57.6(P<0.001)、5.25 mg/kg 組 54.5(P<0.001)。

次要評估指標為無復發病人數及比例 3.5 mg/kg 組 345 (79.7%)、5.25 mg/kg 組 360 (78.9%)以及安慰劑組 266 (60.9%)。Cladribine vs.安慰劑之 Odds Ratio (95%CI, p-value)為 3.5 mg/kg 組 2.53 (1.87 to 3.43;P<0.001)、5.25 mg/kg 組 2.43 (1.81 to 3.27;P<0.001)。各組需要救援治療病人數及比例為 3.5 mg/kg 組 11 (2.5%)、5.25 mg/kg 組 9 (2.0%)以及安慰劑組 27 (6.2%)。Cladribine vs.安慰劑之 Odds Ratio (95%CI, p-value)為 3.5 mg/kg 組 0.40 (0.19 to 0.81;P=0.01)、5.25 mg/kg 組 0.31 (0.14 to 0.66;P=0.003)。而影像學上以 MRI 腦部影像為主:T1 顯影病灶,各組平均發生數為 3.5 mg/kg 組 0.12、5.25 mg/kg 組 0.11 以及安慰劑組 0.91。治療組相對減少比例:3.5 mg/kg 組 85.7%、5.25 mg/kg 組 87.9%。各組平均 T2 病灶發生數 3.5 mg/kg 組 0.38、5.25 mg/kg 組 0.33 以及安慰劑組 1.43。治療組相對減少比例:3.5 mg/kg 組 73.4%、5.25 mg/kg 組 76.9%。各組平均混合病灶數 3.5 mg/kg 組 0.43、5.25 mg/kg 組 0.38 以及安慰劑組 1.72。治療組相對減少比例 3.5 mg/kg 組 74.4% (p<0.001)、5.25 mg/kg 組 77.9% (p<0.001)。

在安全性上,各組發生任何不良事件人數及比例:3.5 mg/kg 組 347 (80.7%)、5.25 mg/kg 組 381 (83.9%)、混合劑量組(N=884)728 (82.4%)以及安慰劑組 319 (73.3%)。各組常見不良事件(病人數[%]):頭痛:3.5 mg/kg 組 104 (24.2)、5.25 mg/kg 組 94 (20.7)、混合劑量組 198 (22.4)以及安慰劑組 75 (17.2)。淋巴細胞低下 3.5 mg/kg 組 93 (21.6)、5.25 mg/kg 組 143 (31.5)、混合劑量組 236 (26.7)以及安慰劑組 8 (1.8)。鼻咽炎 3.5 mg/kg 組 62 (14.4)、5.25 mg/kg 組 58 (12.8)、混合劑量組 120 (13.6)以及安慰劑組 56 (12.9)。上呼吸道感染 3.5 mg/kg 組 54 (12.6)、5.25 mg/kg 組 52 (11.5)、混合劑量組 106 (12.0)以及安慰劑組 42 (9.7)。噁心 3.5 mg/kg 組 43 (10.0)、5.25 mg/kg 組 50 (11.0)、混合劑量組 93 (10.5)以及安慰劑組 39 (9.0)。

本研究於 2017 年發表延長試驗(CLARITY-EXT)[21, 22],將安慰劑組轉為接

受 cladribine 3.5 mg/Kg 治療；而原先接受治療之兩組又以 2:1 比例分為持續接受治療及安慰劑。共納入 806 位病人。以下為試驗研究組別：

- i. CP 3.5mgKg 組: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY/ placebo in CLARITY Extension
- ii. CP 5.25 mg/kg 組: cladribine tablets 5.25 mg/kg in CLARITY/ placebo in CLARITY Extension
- iii. CC 7 mg/kg 組: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension
- iv. CC 8.75 mg/kg 組: cladribine tablets 5.25 mg/kg in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg CLARITY Extension
- v. PC 3.5 mg/kg 組: placebo in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension

結果顯示，達到 2 年延長試驗追蹤病人共 738 位(91.6%)以及 636 位病人(78.9%)進入後續追蹤(SUPF, supplemental follow-up)。針對年度復發率，大部分皆無太大差異，僅於 PC 3.5mg/Kg 組出現差異，相較於安慰劑組(ARR 0.26)，於 PC 3.5mg/Kg 組病人出現明顯年度復發率下降情形(ARR 0.10，60.7%的相對減少率， $p < 0.0001$ )。

安全性上分析，各組通報不良事件數以及比例為：CP 3.5 mg/kg 組 74 (75.5%)、CP 5.25 mg/kg 71 (77.2%)、CC 7 mg/kg 組 149 (80.1%)、CC 8.75 mg/kg 組 149 (80.1%)、PC 3.5 mg/kg 組 194 (79.5%)、全部病人不良事件數即比例為 637 (79.0%)。各組通報嚴重不良事件數及比例為 CP 3.5 mg/kg 組 16 (16.3)、CP 5.25 mg/kg 8 (8.7)、CC 7 mg/kg 組 25 (13.4)、CC 8.75 mg/kg 組 23 (12.4)、PC 3.5 mg/kg 組 22 (9.0)、全部病人不良事件數即比例為 94 (11.7)。各組死亡人數及比例為：CP 3.5 mg/kg 組 2 (2.0)、CC 7 mg/kg 組 1 (0.5)、其餘為 0、全部病人死亡人數與比例為 3 (0.4)。因不良事件而中斷治療病人為 CP 3.5 mg/kg 組 3 (3.1)、CP 5.25 mg/kg 4 (4.3)、CC 7 mg/kg 組 26 (14.0)、CC 8.75 mg/kg 組 30 (16.1)、PC 3.5 mg/kg 組 26 (10.7)、全部病人因不良事件中斷治療數及比例為 89 (11.0)。

在影像學上[22]，兩試驗的差別就整體而言，大部分治療組病人於延長試驗追蹤時皆持續維持無顯影病灶狀態；但仍有少數病人先前接受治療而在延長試驗中被隨機分派至接受安慰劑組，可看出 MRI 影像學變化，顯現活動性增加；這可能因 CLARITY 和 CLARITY-EXT 兩試驗之間治療空窗期過長所導致。

另，搜尋到一篇由 Afolabi 等人 2017 年發表之文獻[23]，主要探討 CLARITY 試驗中病人生活品質在接受治療後的改變。評估方法為 EQ-5D-3L(EuroQol five dimension three-level)以及 MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54)。共收

到 5148 份 EQ-5D-3L 回應以及 894 份 MSQOL-54 問卷回應。

追蹤 2 年 EQ-5D-3L 結果皆顯示治療組相較於安慰劑組病人生活品質具統計上顯著改善(3.5mg/Kg  $p=0.001$  以及 5.25mg/Kg  $p=0.022$ )。MSQOL-54 問卷結果顯示治療組出現正面反應但未達到統計上顯著差異。

此外，搜尋到一篇由 Giovannoni 等人於 2018 年[24]所發布對於高度疾病活動次族群病人之事後分析。作者依據 CLARITY 試驗中病人重新分析治療用於高度疾病活動性次族群結果。此研究僅納入 cladribine 3.5mg/Kg 組(N=433)以及對照安慰劑(N=437)進行分析。高度疾病活動性病人可由兩族群組成：「高度復發病人 (high relapse activity, HRA)」定義為病人於納入試驗前一年內出現 $\geq$ 兩次復發情形，無論是否正接受疾病修飾藥品與否。「高度復發+正接受治療之疾病活動性病人 (high relapse activity + disease activity on treatment, HRA+DAT)」定義為納入試驗前一年內出現 $\geq$ 兩次復發情形，無論是否正接受疾病修飾藥品與否病人，合併納入試驗前一年內且正接受其他疾病修飾藥品治療，出現過 $\geq$ 1 次復發以及 MRI 影像學上出現 $\geq$ 1 T1 顯影病灶以及/或 $\geq$ 9 T2 病灶。因此病人共被分為兩次族群：

- i. HRA(N=261): 其中更有未接受過治療( naïve ; N=187)及接受過治療 (treated ; N=74)。131 位被隨機分派接受 cladribine 3.5mg/Kg、130 位接受安慰劑。那些剩下不符合高度復發條件病人(non-HRA)，303 位接受 cladribine 3.5mg/Kg 治療、306 位病人接受安慰劑治療。
- ii. HRA(N=261)+DAT (N=28)。149 位接受 cladribine 3.5mg/Kg、140 位接受安慰劑。而 non-HRA+DAT 病人中，則 293 位病人隨機分派接受 cladribine 3.5mg/Kg 治療、288 位病人接受安慰劑治療。

在此次整體 CLARITY 納入分析病人群中(N=870)，相較於安慰劑，cladribine 可望降低 6 個月 EDSS 惡化風險比例達 47% (HR=0.53；95%CI 0.36–0.79； $p = 0.0016$ )。而在 HRA 以及 HRA+DAT 病人群中，相較於安慰劑，cladribine 可望降低 6 個月 EDSS 惡化風險比例達 82% (interaction p-values;  $p = 0.0036$  for HRA vs non-HRA, and  $p = 0.0037$  for HRA + DAT vs non-HRA + DAT)。在高度疾病活動上，cladribine 治療於 3 個月 EDSS 惡化風險同樣達標，兩 HAD 次族群可望降低 72%，相較於兩非 HAD 次族群之降低 20%。而安全性上，高度活躍性病人結果並未異於其他 CLARITY 試驗病人。因此，作者總結接受 cladribine 3.5mg/Kg 治療病人於反應上優於整體 CLARITY 試驗病人。

## (五)建議者提供之資料



建議者所提供之文獻已於上述章節敘述，因此不再贅述結果。

#### 四、療效評估結論

##### (1) 主要醫療科技評估組織之給付建議

- I. CADTH/pCODR (加拿大)：查至 2018 年 7 月 31 日未查獲相關評估報告。
- II. PBAC (澳洲)：建議者於 2011 年 3 月、2017 年 11 月以及 2018 年 3 月分別送件，在 2018 年 3 月，建議者重新提出次要申復(minor resubmission)，提出相關藥品折扣方案，然 PBAC 委員認為本案藥品相較於 fingolimod 之療效不劣性理論仍具不確定性，因此雖然建議者所提之折扣將可望降低預算衝擊，但仍暫不建議納入給付。
- III. NICE (英國)：NICE 於 2017 年 12 月公佈醫療科技評估報告(TA493)，建議給付本案藥品 cladribine 於高度活躍性多發性硬化症，同時病人必須符合以下條件：
  - (1) 快速發展成嚴重復發緩解型多發性硬化症的病人，即前 1 年至少 2 次復發，且 MRI 檢查至少發現 T1 gadolinium-enhancing 病灶；或
  - (2) 對疾病緩和藥品反應不佳的復發緩解型多發性硬化症，前 1 年有 1 次復發且經 MRI 檢查證實疾病活躍。
- IV. SMC(蘇格蘭)於 2018 年 1 月公佈一份評估報告，建議有條件收載 cladribine 治療以影像學或臨床診斷之高度活躍性復發－緩解型多發性硬化症(high disease activity relapsing-remitting multiple sclerosis)成人。蘇格蘭 SMC 所設條件如下：
  - i. 建議 cladribine 用於經臨床或影像確診之高度活躍性復發型多發性硬化症病人，並定義快速發展成嚴重性復發緩解型多發性硬化症(rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis, RES-RRMS)為過去一年曾復發超過 2 次並至少 1 個 T1 或 9 個 T2 gadolinium-enhancing 病灶，

- ii. 而尚未得到有效治療的復發緩解型多發性硬化症(sub-optimal therapy relapsing-remitting multiple sclerosis, SOT-RRMS)為過去接受過疾病緩和藥品後曾 1 次或多次復發，且至少 1 個 T1 或 9 個 T2 gadolinium-enhancing 病灶。

## (2) 相對療效與安全性

本案藥品相關樞紐試驗為 CLARITY 試驗[19, 20]，為一項 96 週、隨機分派、雙盲設計、第三期樞紐試驗，共納入 1,326 位病人以 1:1:1 隨機分派給予 cladribine 治療與安慰劑。共分為 3 組：

- iv. 3.5 mg/kg 組(N=433)：前 48 週:3.5 mg/Kg cladribine PO，1 天 1 次給予 4-5 天(28 天 1 週期)，先給予兩個療程後再給予兩個安慰劑療程。後 48 週:第 48 週以及 52 週給予 2 個藥品療程。
- v. 5.25 mg/kg 組(N=456)：前 48 週:5.25 mg/Kg cladribine PO，1 天 1 次給予 4-5 天(28 天 1 週期)給予 4 個療程。後 48 週:第 48 週以及 52 週給予 2 個藥品療程。
- vi. 安慰劑組(N=437)：前 48 週:安慰劑給予 4 個療程。後 48 週: 第 48 週以及 52 週給予 2 個安慰劑療程。

\*三組在追蹤至 24 週時，如出現 $\geq 1$  次復發症狀 或 EDSS 持續升高即啟動救援治療，給予皮下注射 IFN beta -1a (每周 3 次，一次劑量為 44 mcg)。

主要評估指標為年度復發率(Annualized relapse rate)(95% CI)於各組結果為 3.5 mg/kg 組 0.14 (0.12 to 0.17)、5.25 mg/kg 組 0.15 (0.12 to 0.17)以及安慰劑組 0.33 (0.29 to 0.38)。Cladribine 對照安慰劑之相對年度復發率降低比例(Relative reduction in annualized relapse rate for cladribine vs. Placebo)(%, p-value)為 3.5 mg/kg 組為 57.6% (P<0.001)、5.25 mg/kg 組 54.5% (P<0.001)。

次要評估指標為無復發病人數及比例 3.5 mg/kg 組 345 人 (79.7%)、5.25 mg/kg 組 360 人 (78.9%) 以及安慰劑組 266 人 (60.9%)。Cladribine vs.安慰劑之 Odds Ratio (95%CI, p-value)為 3.5 mg/kg 組 2.53 (1.87 - 3.43;P<0.001)、5.25 mg/kg 組 2.43 (1.81 to 3.27;P<0.001)。各組需要救援治療病人數及比例為 3.5 mg/kg 組 11 (2.5%)、5.25 mg/kg 組 9 (2.0%)以及安慰劑組 27 (6.2%)。Cladribine vs.安慰劑之 Odds Ratio (95%CI, p-value)為 3.5 mg/kg 組 0.40 (0.19 to 0.81;P=0.01)、5.25 mg/kg 組 0.31 (0.14 to 0.66;P=0.003)。

在安全性上，各組發生任何不良事件人數及比例: 3.5 mg/kg 組 347 (80.7%)、5.25 mg/kg 組 381 (83.9%)、混合劑量組(N=884)728 (82.4%)以及安慰劑組 319 (73.3%)。各組常見不良事件(病人數[%]): 頭痛:3.5 mg/kg 組 104 (24.2)、5.25 mg/kg

組 94 (20.7)、混合劑量組 198 (22.4)以及安慰劑組 75 (17.2)。淋巴細胞低下 3.5 mg/kg 組 93 (21.6)、5.25 mg/kg 組 143 (31.5)、混合劑量組 236 (26.7)以及安慰劑組 8 (1.8)。鼻咽炎 3.5 mg/kg 組 62 (14.4)、5.25 mg/kg 組 58 (12.8)、混合劑量組 120 (13.6)以及安慰劑組 56 (12.9)。上呼吸道感染 3.5 mg/kg 組 54 (12.6)、5.25 mg/kg 組 52 (11.5)、混合劑量組 106 (12.0)以及安慰劑組 42 (9.7)。噁心 3.5 mg/kg 組 43 (10.0)、5.25 mg/kg 組 50 (11.0)、混合劑量組 93 (10.5)以及安慰劑組 39 (9.0)。

本研究於 2017 年發表延長試驗(CLARITY-EXT)[21, 22]，將安慰劑組轉為接受 cladribine 3.5 mg/Kg 治療；而原先接受治療之兩組又以 2:1 比例分為持續接受治療及安慰劑。共納入 806 位病人。以下為試驗研究組別：

- i. CP 3.5mgKg 組: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY/ placebo in CLARITY Extension
- ii. CP 5.25 mg/kg 組: cladribine tablets 5.25 mg/kg in CLARITY/ placebo in CLARITY Extension
- iii. CC 7 mg/kg 組: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension
- iv. CC 8.75 mg/kg 組: cladribine tablets 5.25 mg/kg in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg CLARITY Extension
- v. PC 3.5 mg/kg 組: placebo in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension

結果顯示，達到 2 年延長試驗追蹤病人共 738 位(91.6%)以及 636 位病人 (78.9%)進入後續追蹤(SUPF, supplemental follow-up)。針對年度復發率，大部分皆無太大差異，僅於 PC 3.5mg/Kg 組出現差異，相較於安慰劑組(ARR 0.26)，於 PC 3.5mg/Kg 組病人出現明顯年度復發率下降情形(ARR 0.10，60.7%的相對減少率， $p < 0.0001$ )。

安全性上分析，各組通報不良事件數以及比例為：CP 3.5 mg/kg 組 74 (75.5%)、CP 5.25 mg/kg 71 (77.2%)、CC 7 mg/kg 組 149 (80.1%)、CC 8.75 mg/kg 組 149 (80.1%)、PC 3.5 mg/kg 組 194 (79.5%)、全部病人不良事件數即比例為 637 (79.0%)。

### (3) 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要，呈現英國與蘇格蘭病人團體觀點以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 7 月 31 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	分別於 2011 年 3 月、2017 年 11 月及 2018 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 12 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 1 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 搜尋後，查獲 1 篇相關之經濟評估研究。
建議者提供之資料	建議者提供 1 篇相關研究資料。

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

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2018 年 7 月 31 日止，未於加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)網頁搜尋到與 cladribine 相關之評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲) [13-15]

澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,

PBAC)於 2017 年 11 月公告一份與 cladribine 相關之評估報告，此次是針對廠商再次提交之申請資料進行評估。

廠商曾於 2010 年向 PBAC 提交申請資料，而 TGA(Therapeutic Goods Administration)於 2010 年所核可的 cladribine 適應症為治療復發緩解型多發性硬化症病人，且最多用藥 2 年；但當時 European Medicines Agency (EMA)及 FDA 都拒絕了 cladribine 藥證申請，主要的考量都是因為 European Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)對 cladribine 提出了一些疑慮，例如病人發生惡性腫瘤的人數高於安慰劑組、可能造成第 3 或第 4 級淋巴細胞減少而增加感染的風險，以及臨床試驗樣本數太少等，因此 CHMP 認為臨床試驗針對目標族群所設定的理想劑量及修正的治療方案並不恰當。基於上述原因，廠商自動於 2012 年 12 月對 PBAC 提出撤案申請。

後續，CHMP 建議同意 cladribine 的許可申請，但建議的適應症為用於經臨床或影像檢查確診的高度活躍型復發多發硬化症成人病人，這比澳洲 TGA 所核可的適應證範圍更小。而 cladribine 於 2017 年向 TGA 所提出的產品資訊更新，TGA 則建議修訂為“cladribine 用於復發緩解型多發性硬化症病人，以減少復發的頻率及延緩因惡化而造成身體失能，且在開始用藥 2 年後，接續的第 3 及第 4 年不需再以 cladribine 治療，但目前並未有針對 4 年治療後重新開始用藥的研究。”

有關 PBAC 於 2011 年對於廠商首次提交資料的討論重點，主要是認為因安全性考量而只用藥 2 年可能對於 cladribine 的使用產生不確定性、以 natalizumab 為主要比較品並不恰當，以及 PBAC 不認為 cladribine 的療效優於 interferon beta 1a 且不劣於 natalizumab。

而 PBAC 針對廠商再次提交資料所進行的討論，於比較品選擇的議題上，PBAC 認為廠商以 fingolimod 作為主要比較品是恰當的，但認為 cladribine 也可能會取代現有給付用於 RRMS 的其他治療；而廠商重新提交的資料雖然有利用臨床試驗資料與 dimethyl fumarate、daclizumab、alemtuzumab 及 ocrelizumab 進行非正式比較，但卻沒有總結 cladribine 與這些比較品的相對療效與安全性，因此 PBAC 認為 cladribine 是否取代現有的部份其他治療，會因 cladribine 的療效是否優於其他比較品而具有不確定性。

此外，在經濟評估議題上，廠商假設在經過 4 年的治療後，cladribine 的療效不劣於 fingolimod，因此提交了最低成本分析；廠商主要是立基於 cladribine 與 fingolimod 分別的臨床試驗資料的比較結果，假設 cladribine 的治療效果不劣於 fingolimod，且 cladribine 的安全性比起 fingolimod 是相當的。而在廠商的最低成本分析中，於 2 個藥品同等劑量的計算上，廠商最初是以 4 年的療程 cladribine 280mg (假設平均體重 76.6 kg，共用要 28 顆)等同於 fingolimod 730mg

(365 天 x 4 年 x 0.5mg/天)來計算藥品成本，而其中平均體重 76.6kg 是較為保守的算法，因為 CLARITY 試驗中病人的平均體重為 69kg；但在廠商重新提交的資料中，廠商重新建議以最大使用量 10 顆/年來計算 cladribine 的成本，但 PBAC 委員會認為這種忽略病人體重的用法會有藥物使用品質的疑義，而廠商對此之回應意見則是歡迎 PBAC 秘書處建議 cladribine 於健保藥品給付清單限制給付條件及最大使用量。此外，廠商在重新提交的資料中，也另外將用藥監測成本納入，包含 cladribine 用藥病人的全血細胞計數檢測及諮詢費用、fingolimod 用藥病人的心臟監測的諮詢及住院檢查費用，以及 1.7%病人因心臟異常而住院的費用；但相較於藥品費用，委員會認為這些監測費用是很少的。

PBAC 對於廠商的最低成本分析最大的疑慮是採用 4 年的研究期間，此外，也認為廠商假設 4 年期間病人沒有接受後續的疾病緩解藥物(disease modifying drugs, DMDs)並不太合理，因為由多發性硬化症及神經免疫疾病人資料收集組織 MSBase 所提供的資料，可以看到在使用 cladribine 治療的澳洲病人中，有 67% 在 4 年的治療結束前有使用 DMD，每個人在 cladribine 的第 1 年治療後，平均使用了 1.2 年 DMD，而廠商針對此點之回應則是提到 MSBase 的資料為病人只用了 1 年的 cladribine，這與 TGA 所核准的劑量並不一樣，此外，在次委員會會議前，廠商之回應同意了並非所有的病人在 4 年的治療期間都會持續使用 cladribine 或 fingolimod，所以建議以議價和風險分攤協定來降低這個不確定性；因此，PBAC 認為在最低成本分析中要處理藥品成本推估的不確性，風險分攤協定是最適當的處理方法。

廠商的財務推估顯示在給付 cladribine 後，第 1 年至第 6 年的 cladribine 淨成本為每年 3,000 萬至 6,000 萬澳幣，因此前 6 年淨成本超過 1 億澳幣；此外，考慮到 6 年的財務推估無法顯示 fingolimod 在第 6 年之後被取代的情形，因此廠商也提供了超過 9 年的財務推估，但在 9 年的推估中，廠商設定第 8 和第 9 年沒有病人再次以 cladribine 治療，這個假設並不合理；此外，廠商參考 fingolimod 的藥品持有率來設定 cladribine 的持有率，PBAC 也認為並不太恰當。廠商也提供了一些財務推估的情境分析，但因為廠商於 cladribine 的持有率及第 8 和第 9 年沒有病人再次以 cladribine 治療的一些假設，使得 PBAC 認為廠商的情境分析並不具參考性。

除了對廠商的成本分析和財務分析具有疑慮外，PBAC 最終則是因為 cladribine 療效不劣於 fingolimod 的假設具有不確定性，因此不建議給付 cladribine。

此外，PBAC 於 2018 年 3 月另針對廠商重新提出之次要申復(minor resubmission)公告一份報告；此次建議者提出藥品折扣方案，但 PBAC 仍認為 cladribine 療效不劣於 fingolimod 的假設具有不確定性，因此依舊不建議給付

cladribine。

### 3. NICE (英國) [16]

英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)於 2017 年 12 月公告 1 份報告,建議 cladribine 用於治療高度活躍型多發性硬化症成人病人,並限定病人條件為(1)快速進展成嚴重復發緩解型多發性硬化症的病人,即前 1 年至少 2 次復發,且 MRI 檢查至少發現 T1 顯影病灶;或(2)對疾病緩和藥物反應不佳的復發緩解型多發性硬化症,前 1 年有 1 次復發且經 MRI 影像檢查證實疾病活躍。

NICE 對於 cladribine 的評論主要關注在 2 個次病人族群上,分別為快速進展成嚴重型多發性硬化症的病人以及尚未得到有效治療的多發性硬化症病人,但由於臨床試驗結果只顯示相較於安慰劑,cladribine 用於復發緩解型多發性硬化症病人可以減少復發及減緩失能的惡化,並未證實對這 2 個次病人族群具有效果;此外,間接比較的結果亦沒有提供充足的證據證實 cladribine 相較於其他治療對這 2 個次病人族群更具效果。

基於相關療效的討論,委員會因此考慮了在 cladribine 與比較品具有相同效果的情境下,cladribine 的成本效低且所需的用藥及監測頻率較少,因此認為 cladribine 對於 2 個次病人族群的治療具有成本效益。

而在比較品的選擇上,委員會經過討論後,認為用於快速進展成嚴重型多發性硬化症的病人上,cladribine 的比較品包含 alemtuzumab、daclizumab 及 natalizumab;而用於尚未得到有效治療的多發性硬化症病人上,cladribine 的比較品包含 alemtuzumab、daclizumab 及 fingolimod。

有關 NICE 對廠商經濟評估資料所進行的討論,分列以下幾點:

- (1) 經濟模型架構: 廠商提供的經濟模型是參考 NICE 之前相關科技評估報告所採用的模型,但刪除了惡化成績發漸進型多發性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis)的狀態,廠商解釋這是因為在臨床上要判斷惡化成次發進展型具有難度,且相較於臨床病程,擴展殘疾狀況評分(Expanded Disability Status Scale, EDSS)與病人的健康相關生活品質更為相關,而 NICE 委員會也接受了廠商的說明,認為廠商所提的經濟模型是合適的。
- (2) 自然病史參數的推估: 廠商先參考了病人為活動型或高度活動型的 British Columbia multiple sclerosis dataset 的自然病史分析數據,但這與快速進展成嚴重型及尚未得到有效治療這 2 個次病人族群的疾病惡化速度會有差異,因此廠商再利用 CLARITY 試驗資料,分析目標族群與非目標族群在 6 個月失能惡化情形的差異,以此進行參數校正,調高了 EDSS 0 至 6 分病人的疾病

惡化率；而 NICE 委員會認為廠商的校正方法過與簡化且可能不正確，但卻也認為目前沒有其他可利用資料及方法，且因為這樣的校正方法對成本效益的分析結果影響有限，所以也就不再追問自然病史參數的校正問題。

- (3) 長期療效衰減的假設與推估：過去 NICE 針對多發性硬化症治療藥物所做的醫療科技評估報告大多同意長期治療會有療效衰減的情形，因此過去的經濟模型多假設在 2 年治療後藥效衰減 25%、5 年治療後藥效衰減 50%，但 cladribine 廠商卻依據 CLARITY 試驗的資料推估 cladribine 在 4 年治療後及在 2 年治療後之藥效相似，因此經濟模型假設 cladribine 在 4 年治療後藥效衰減 25%、5 年治療後藥效衰減 50%；而 NICE 委員會認為沒有證據顯示 cladribine 與比較品在長期療效衰減上具有統計差異，因此認為廠商沒有足夠的證據去推估 cladribine 的長期療效衰減率表現優於比較品。
- (4) 停止治療比例的推估：廠商採用 cladribine 與比較品各自的臨床試驗所統計的停止治療比例，而委員會了解到礙於 cladribine 與 alemtuzumab 的用法（用藥療程為跨年度），因此沒有分年度的停止治療比例，也無法將整體的停止治療比例當成第 1 年跟第 2 年間的停止治療比例，此外，委員會也注意到使用 daclizumab、fingolimod 及 natalizumab，病人須更為頻繁地吃藥且治療期間更長，因此這些藥的年度停止治療比例在經濟分析上更為重要。而證據回顧小組(evidence review group, ERG)解釋病人在用藥第 1 年停藥的機率較後續幾年來得高，因此廠商利用臨床試驗的停止治療比例來推估後續幾年的停止治療比例，這可能會有高估的可能；對此，ERG 也進行探索性分析，假設只有在無進一步的臨床效益時，接受 daclizumab、fingolimod 及 natalizumab 治療的病人才會在用藥 2 年後停止用藥，但結果顯示廠商高估停止治療比例對成本效益推估結果的影響不大。
- (5) 復發後重新用藥的假設：廠商的經濟模型假設病人在復發後會重新使用 cladribine 和 alemtuzumab，這會增加成本，但不會增加臨床效益；但委員會則注意到 cladribine 的上市許可並沒有提到可以續用，因此認為不應該將這個假設納入經濟模型。
- (6) 成本推估：廠商參考文獻資料來推估成本，並將非正式照護成本納入；委員會則認為應該要以 UK MS Survey 來推估成本會比較恰當，且也應將非正式照護成本排除。
- (7) 照顧者的生活品質：廠商經濟模型中納入了照顧者的生活品質，但 ERG 認為這與 NICE 的評估參考案例不一致，因此其排除；但委員會注意到過去針對復發緩解型多發性硬化症的 NICE 指引有將照顧者生活品質納入考量，也同意多發性硬化症照顧者的生活品質是重要的，因此認為應該將照顧者生活品質納入經濟模型。

因為在廠商所提供的基礎分析裡，cladribine 的效果是優於其他比較品的，但廠商所依據的統合迴歸分析結果卻是 cladribine 的效果沒有很明顯優於比較品，因此委員會認為應該考慮 ERG 以假設 cladribine 與比較品具同等效果所進行



的探索式分析，而 ERG 調整相關假設及參數後所進行的分析顯示 cladribine 用於委員會所關注的 2 個次病人族群上，會比 daclizumab、fingolimod 或 natalizumab 具有更好的效果且較便宜，以及比 alemtuzumab 具較差的效果但較便宜；因此委員會總結為對於英國國民健康服務 NHS 的資源使用而言，cladribine 用於快速進展成嚴重型的多發性硬化症病人以及尚未得到有效治療的多發性硬化症病人是具有成本效益的，此外委員會也同意專家所關注的，認為測量治療的反應狀況應該是要看 MRI 檢查的病灶數量增加情形，而非僅看病灶的數量。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [17]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2018 年 1 月提出 1 份有關 cladribine 的評估報告，建議 cladribine 用於經臨床或影像確診之高度活動性復發型多發性硬化症病人，並定義快速進展成嚴重性復發緩解型多發性硬化症(rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis, RES-RRMS)為過去一年曾復發超過 2 次並至少 1 個 T1 或 9 個 T2 顯影病灶，而尚未得到有效治療的復發緩解型多發性硬化症(sub-optimal therapy relapsing-remitting multiple sclerosis, SOT-RRMS)為過去接受過疾病緩和藥物後曾 1 次或多次復發，且至少 1 處 T1 或 9 處 T2 顯影病灶。

SMC 評估報告於經濟評估的部分，指出廠商提交了一份成本效用分析，以馬可夫模型進行 cladribine 與 natalizumab、alemtuzumab、fingolimod 及 daclizumab 之比較，該經濟模型以 11 個健康狀態來呈現病人的 EDSS 狀態，模型中健康狀態的轉換為病人可以維持在原 EDSS、轉換到其他 EDSS 或死亡，並且設有病人急性復發的機率，但此機率與 EDSS 失能惡化是獨立的；此外，模型假設當病人的 EDSS 達到 7 分或其他原因時，因疾病惡化而停藥的病人比例會增加，病人停藥後會接受最佳支持療法，此時疾病惡化率及復發率則依據疾病自然病史統計資料來設定。

廠商經濟模型的療效資料源自許多參考資料，接受最佳支持療法的年度復發率是參考 CLARITY 結果試驗，並以網絡統合分析的結果進行治療效果的校正，而疾病的自然惡化情形則是參考 British Columbia Multiple Sclerosis registry 的資料，並以統合迴歸分析結果進行治療效果的校正，此外，廠商亦利用已發表的文獻來推估藥效衰減率。

此外，有關效用值推估的部分，EDSS 0 分至 5 分的效用值是依據延伸試驗的研究結果，而 EDSS 6 分至 9 分的效用值是依據已發表文獻的研究結果；而病人生活品質效用值則是用 CLARITY 試驗以 EQ-5D-3L 問卷所收集的資料，此外，廠商也將不良反應的負效用值納入模型。

在成本參數的推估上，藥費成本是依據 CLARITY 試驗中病人的體重分布所進行推估，且廠商同時納入直接及間接的醫療成本，包含病人在 EDSS 各狀態及復發後的醫療利用成本，以及不良反應治療成本等，此外，廠商也推估 fingolimod 和 daclizumab 的病人可近性方案價格並納入分析，以提供決策參考。

廠商的基礎案例分析結果顯示 cladribine 用於 RES-RRMS 和 SOT-RRMS 病人的成本效果優於比較品，但因為廠商的經濟模型納入了間接醫療成本及照顧者的負效用值，與 SMC 過往一般經濟評估的考量要點不同，因此 SMC 將間接醫療成本及照顧者的負效用值自模型中排除，而重新分析的結果亦顯示 cladribine 較比較品具有優勢，cladribine 的成本較低且效果較好；此外，SMC 考量病人可近性方案的保密原則，因此並沒有將以 fingolimod 和 daclizumab 的 PSA 價格所分析的結果呈現於報告中。

針對廠商所提交的經濟分析，SMC 指出因為沒有 cladribine 與比較品的臨床試驗直接比較資料，因此廠商是以網絡統合分析及統合迴歸分析來推估療效參數，因此會有一些缺點；此外，SMC 也指出模型所納入年度復發率及失能惡化率，cladribin 參數值與比較品參數值之新賴區間有很大的重疊，因此並無法證明 cladribine 的療效優於比較品，因此，SMC 認為以最低成本分析來進行經濟評估會比較恰當。廠商後續提供了假設 cladribine 與比較品療效沒有差異的情境分析資料，結果亦顯示 cladribine 比較節省成本。

## 5. 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：

<b>Population</b>	納入條件：active relapsing multiple sclerosis
<b>Intervention</b>	排除條件：未設限
<b>Comparator</b>	cladribine
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis,

	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies
--	---

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 8 月 16 日，以 cladribine 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (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，經標題、摘要閱讀後，共查獲 1 篇相關之經濟評估研究，而此篇研究為廠商所贊助的研究，以英國 NHS 的觀點，探討高度活躍型復發緩解型多發性硬化症病人以 cladribine、alemtuzumab 及 natalizumab 的成本效益，而研究結果顯示 cladribine 較 alemtuzumab 具有優勢[25]；由於該篇研究之方法與結果與前述英國 NICE 科技評估報告中所提之廠商經濟評估相似，因此本報告不再贅述。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 份文獻，為 Ali 等人依據 CLARITY 試驗研究，比較復發緩解型多發性硬化症病人分別以 cladribine 及安慰劑治療超過 96 週後，在醫療與社會資源耗用上的差異，而研究結果顯示以 cladribine 治療的病人在住院天數、門急診次數以及停止工作的天數均低於以安慰劑治療的病人[26]。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

依據衛生福利部統計處公布全民健康保險統計，2016 年底多發性硬化症實際有效領證數 1,144 張，合計門、住醫療費用約 2.9 億點，此群病人有 1,134 人具門診就醫紀錄，平均門診次數約 12 次/年、平均門診醫療費用 22.6 萬點/年，而有 273 人具住院紀錄，平均住院次數約 2 次/年、平均住院醫療費用約 11.2 萬點/年[27]。

此外，近年多發性硬化症之重大傷病有效領證數為 2012 年 1,143 張至 2016 年 1,144 張，2012 年至 2016 年平均每年之有效領證數為 1,156 張[27]，推估國內多發性硬化症之盛行率約為每 10 萬人口 5 人。

## (二)核價參考品之建議

建議者將本品以突破創新新藥申請納入健保給付，並建議本品健保給付規定限用於已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療之病人；然而依據建議者所提出之文獻資料，發現雖然本品的療效可能優於乙型干擾素，但在疾病復發機率及失能病人比例的表現上，本品的治療結果與 fingolimod 相似，且沒有比 natalizumab 佳[18, 28]；因此本報告認為建議者所提之證據資料可能不足以支持本品療效具優勢，故仍提出建議核價參考品，以供決策參考。

依據全民健康保險新藥收載及核價作業須知，核價參考品選取原則包含同 ATC 分類、同藥理作用或同治療類別、有執行臨床對照試驗(head-to-head comparison)及專家審議認定有臨床價值者等，因此本報告參考此原則蒐集相關藥品資訊並提出核價參考品建議。

本報告先自衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[12]查詢國內許可用於治療多發性硬化症之藥物共有 22 項，而其中屬注射劑型之藥品成分含 interferon beta-1A、interferon beta-1B、mitoxantrone HCL、natalizumab、glatiramer acetate、peginterferon beta-1a 及 alemtuzumab，而屬口服劑型之藥品成分含 fingolimod、teriflunomide 及 dimethyl fumarate。

本報告另自世界衛生組織《ATC/DDD Index 2018》網頁[11]查詢與本品 ATC 編碼(L04AA27)相近之藥品；經查詢同屬「L04：IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AA：Selective immunosuppressants」藥品成分共 25 種，其中已獲我國主管機關許可之成分包含 natalizumab(L04AA23)、fingolimod(L04AA27)、teriflunomide(L04AA31)、alemtuzumab(L04AA34)。

本報告進一步查詢上述查獲之藥品成分是否納入健保給付，而經由健保署《健保用藥品項查詢》網頁[29]搜尋後，發現 interferon beta-1A、interferon beta-1B、mitoxantrone HCL、natalizumab、glatiramer acetate、fingolimod 及 teriflunomide 等成分藥品均有納入健保給付。

另經查詢本品之臨床試驗資料，發現獲健保給付之 interferon beta-1A、interferon beta-1B、mitoxantrone HCL、natalizumab、glatiramer acetate、fingolimod 及 teriflunomide 成分藥品均未與本品有臨床試驗直接比較。

此外，依據健保給付規定，限用於 interferon-beta 或 glatiramer 治療之後線藥品僅 fingolimod 及 natalizumab，與本品建議給付規定相似；因此，基於以上資訊，本報告建議以同 ATC 分類(L04AA)及近似健保給付規定之 fingolimod 及 natalizumab 為核價參考品。

### (三)財務影響

有關建議者針對本品所進行之財務影響分析，相關估算方法、假設及參數推估摘述如下：

#### 1. 臨床使用地位

本品用為復發緩解型多發性病人之二線用藥，且建議之給付推定同 fingolimod 之健保給付規定，因此預期本品將取代 fingolimod 之市場。

#### 2. 目標族群人數

依國家發展委員會之人口中推估數據及 Sharareh Eskandariéh 等人研究之台灣 2005 年之多發性硬化症盛行率 2.96/100,000 人，推估台灣每年多發性硬化症病人約為 700 人；再進一步參考採用以 2000 至 2005 年健保研究資料庫所進行之研究，假設復發型多發性硬化症約占總多發性硬化症病人之 81%，且參考臨床醫師意見，假設約 90% 的患者會接受 DMT(disease-modifying therapy)、其中約 50% 病患會進入二線藥品之療程，並假設二線用藥人數逐年增長 5%，據此，估算出 2019 年至 2023 年接受二線藥品治療之病患人數為 258 至 285 人。

#### 3. 本品使用人數

本品用藥病人將分別來自於由一線轉為第二線用藥之病人，以及目前使用二線用藥(fingolimod 與 natalizumab)轉換為使用本品之病人，建議者假設本品未來五年之新用藥個案市占率介於 20% 至 25% 之間，推估未來五年每年新增使用本品的病人數為第一年 52 人至第五年 63 人；此外，建議者依據臨床試驗結果假設用藥病人第一年使用本品後，有 96.5% 的比例將於第二年繼續用藥，且第二年繼續用藥者有 3.5% 將於第三年與第四年繼續用藥，並假設完成第一年及第二年用藥療程的病人有 10% 將於第五年繼續用藥；據此，建議者推估未來五年每年使用本品之人數為第一年 52 人至第五年 136 人。

#### 4. 本品藥費

建議者以體重 67 公斤估算每位病人每年療程使用本品 12 錠，並參考 EMA 核准用法及 CLARITY 與 CLARITY-EXT 臨床試驗之用法，設定本品用法及療程為每年給予 1 次療程，在完成 2 年 2 次療程後，第 3 及第 4 年不再給予本品治療；據此，建議者推估本品年度藥費為第一年約 5,600 萬元至第五年約 1 億 4,700 萬元。

## 5. 被取代之藥費

因本品與 fingolimod 及 natalizumab 均為第二線用藥，因此建議者假設本品納入健保後，fingolimod 及 natalizumab 的用藥人數將減少；推估在原情境下，fingolimod 與 natalizumab 的市占率分別為 94% 及 6%，未來五年 fingolimod 及 natalizumab 合計藥費為第一年約 1 億 8,500 萬元至第五年約 2 億 400 萬元，而在本品納入健保給付的新情境下，排除本品使用人數後，推估未來五年 fingolimod 及 natalizumab 合計藥費為第一年約 1 億 4,700 萬元至第五年約 1,900 萬元，據此推估本品納入健保給付後，第二線用藥被取代的藥費為第一年約 3,700 萬元至第五年約 1 億 8,400 萬元。

## 6. 其他醫療費用節省

建議者提出服用 fingolimod 可能發生心臟異常及黃斑水腫，因此須對用藥病人進行監測，並推估服用 fingolimod 的病人若改使用本品，每人每年將可節省約 7,000 元之檢驗檢查費用，推估在本品納入健保給付後，檢驗檢查費用的節省為第一年約 30 萬元至第五年約 340 萬元。

## 7. 財務影響

依據上述推估，基於本品納入健保給付後，將取代 fingolimod 及 natalizumab 之藥費，因此對健保藥費之財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年減少約 3,700 萬元；此外，若考量其他醫療費用之節省，對健保整體財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年減少約 4,100 萬元。

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但仍有部分推估具有不確定性；本報告對建議者所提之推估方法、假設及推估結果所作之評論如下：

### 1. 臨床使用地位

目前健保給付用於復發緩解型多發硬化症病人之二線藥品包含 fingolimod 及 natalizumab，因此本報告認為本品納入健保給付後，可能取代 fingolimod 及 natalizumab 之部分市場，但考量本品與 fingolimod 同為口服劑型，而 natalizumab 為注射劑型，因此本品可能主要取代 fingolimod 之市場，僅少部分取代 natalizumab 之市場。此外，雖建議者認為本品將取代 fingolimod 之市場，但其在財務影響分析中，估算方法實為本品部分取代了 fingolimod 與 natalizumab 的市場，因此，建議者於財務影響分析所設定之本品臨床使用地位與本報告看法一致。

### 2. 目標族群人數

在多發性硬化症盛行率的推估上，建議者參考推估 2005 年多發性硬化症盛行率之文獻，本報告認為研究年代較為久遠，因此參考性較低；而根據較近期之研究，台灣在 2007-2009 年多發性硬化症標準化盛行率分別為男性每 10 萬人口為 3.15、3.25、3.47 人，女性每 10 萬人口為 9.41、10.46 及 10.79 人 [30]，且本報告依據重大傷病卡領證人數推估之盛行率為每 10 萬人口約 5 人，因此認為建議者低估了我國目前之多發性硬化症盛行率。

在復發型多發性硬化症病人比例的推估上，建議者參考文獻假設 81% 復發型多發性硬化症，而本報告檢視國內相關之研究，顯示復發型之病人比例約在 80%~90% [31, 32]，因此認為建議者之假設應在可接受範圍內。

另有關二線用藥之病人比例推估，本報告以全民健保資料庫之 Gilenya 及 Tysabri 申報資料，推估未來五年之復發緩解型多發性硬化症病人之第二線用藥比例約 24%~29%，並依據重大傷病領證人數及參考建議者假設之 81% 為復發緩解型多發性硬化症病人，推估未來五年之復發緩解型病人中使用第二線藥品之人數為第一年為 253 至 285 人，而此數據與建議者推估之結果相近。

### 3. 本品使用人數

建議者假設本品未來五年之新用藥個案市占率介於 20% 至 25% 之間，然而因本品之總療程共 4 年，僅第 1、2 年用藥，第 3、4 年不必用藥，因此以建議者之市占率假設，預估在第 4 及第 5 年本品之整體市占率約 90%，比較品 fingolimod 之市占率僅約 9% (使用人數 28 人)、natalizumab 市占率僅約 1% (使用人數 2 人)，然而，本報告考量未有足夠證據支持本品具有顯著之療效優勢，因此認為建議者可能高估本品使用人數。

### 4. 本品藥費

依據 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查，推估我國 19-64 歲之成年體重為男性平均約 70 公斤、女性平均約 58 公斤，男性及女性之平均體重約 64 公斤 [33]，而以本品仿單之用法用量及體重 64 公斤推估每年每人約使用本品 11.2 顆，因此建議者推估每人每年使用 12 顆應屬合理。

### 5. 被取代之藥費

根據衛生福利部食品藥物管理署公告之適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報，fingolimod 與 natalizumab 用藥人數比例於 2013 年約 94%：6%、於 2016 年約 95%：5% [34]，因此本報告認為可接受建議者假設未來五年 2 藥品之藥人數比例為 94%：6%。

但在 fingolimod 與 natalizumab 的用藥人數估算上，如本報告對於本品用

藥人數推估之疑慮，本報告認為因 fingolimod 與 natalizumab 用法及療程與本品不同，本品用藥病人只會在開始用藥的第 1 年及第 2 年使用本品，接下來第 3 年及第 4 年不繼續使用本品，因此，以建議者所推估之本品用藥人數，累計至第 4 年將有接近 9 成之病人均使用本品，故至第 4 及第 5 年時，年度盛行個案僅剩 9% 的使用 fingolimod、1% 的使用 natalizumab，因此本報告認為建議者之推估方法可能低估 fingolimod 及 natalizumab 之用藥人數。

## 6. 其他醫療費用節省

建議者根據臨床試驗結果及專家意見等進行 fingolimod 用藥病人之心臟及眼睛監測費用之推估，本報告認為可接受建議者之費用推估方法，但檢驗檢查使用項目及使用頻率推估仍具有不確定性；然而，因相較於藥品費用，相關監測費用並不高，對整體財務影響有限，故應可接受建議者之推估。

基於以上評論，本報告認為建議者之財務影響推估之主要疑慮為本品市占率及使用人數推估，因此本報告重新以敏感度分析推估本案可能對健保之財務影響，此外，因病人的停藥率及藥品長期療效衰減率具有不確定性，因此本報告暫不考量其對財務評估之影響。

本報告以本品於第二線用藥盛行個案市場之低、中、高推估市占率進行敏感度分析，分析結果如下：

1. 低推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 50%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 98 人，但本品之用藥個案另有用藥邁入第 3 或第 4 年之不須用藥病人；預估本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 600 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,600 萬元，第三年及第四年為減少約 2,000 萬元至 3,500 萬元，第五年為增加約 400 萬元；此外，若考量其他醫療費用之節省，本品對健保整體財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,600 萬元，第三年及第四年為減少約 2,200 萬元至 3,700 萬元，第五年為增加約 300 萬元。
2. 中推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 60%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 113 人，但本品之用藥個案另有用藥邁入第 3 或第 4 年之不須用藥病人；預估本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 2,200 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,800 萬元，第三年及第四年為減少約 1,500 萬元至 3,400 萬元，第五年為增加約 10 萬元；此外，若考量其他醫療費用之節省，本品對健保整體財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,900 萬元，第三年及第四年為減少約 1,700 萬元至 3,600 萬元，第五年為減少約 200 萬元。
3. 高推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 70%，預估本品使



用人數為第一年 51 人至第五年 128 人，但本品之用藥個案另有用藥邁入第 3 或第 4 年之不須用藥病人；預估本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 3,800 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 3,100 萬元，第三年及第四年為減少約 1,000 萬元至 3,400 萬元，第五年為減少約 400 萬元；此外，若考量其他醫療費用之節省，本品對健保整體財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 3,000 萬元，第三年及第四年為減少約 1,200 萬元至 3,600 萬元，第五年為減少約 600 萬元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未提交本土經濟評估報告。
2. 澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 均有針對 cladribine 提出相關評估報告，其中英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 因 cladribine 具成本效益或可節省成本，而建議給付 cladribine。各組織之評估結果摘述如下：
  - (1) 澳洲 PBAC 對於廠商所提供之最低成本分析和財務分析具有疑慮，且認為 cladribine 療效不劣於 fingolimod 的假設具有不確定性，因此不建議給付 cladribine。
  - (2) 英國 NICE 建議 cladribine 用於治療高度活躍型多發性硬化症成人病人，並限用於快速進展成嚴重復發緩解型的病人或疾病緩和藥物反應不佳的復發緩解型病人；其在成本效益的討論上，因為 ERG 所進行的探索式分析顯示 cladribine 會比 daclizumab、fingolimod 或 natalizumab 更為有效且便宜，因此 NICE 委員會總結為對於 NHS 的資源使用而言，cladribine 具有成本效益。
  - (3) 蘇格蘭 SMC 建議 cladribine 用於經臨床或影像檢查確診之高度活動性復發型多發性硬化症病人，而依據 cladribine 與比較品療效相近的假設所做的成本分析顯示 cladribine 比較節省成本。
3. 依據建議者所提供之財務影響評估資料，推估在本品納入健保給付後，使用人數為第一年為第一年 52 人至第五年 136 人，年度藥費為第一年約 5,600 萬元至第五年約 1 億 4,700 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年減少約 3,700 萬元；若考量其他醫療費用之節省，對健保整體財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年減少約 4,100 萬元。
4. 建議者假設本品未來五年之新用藥個案市占率介於 20% 至 25% 之間，此方法推估在本品納入健保後之第 4 及第 5 年時，fingolimod 市占率僅約 9%、natalizumab 市占率僅約 1%，然而，本報告考量未有充足之證據支持本品具有顯著的療效優勢，因此認為建議者可能高估本品整體使用人數。
5. 本報告重新以本品於盛行個案用藥市場之低、中、高推估市占率，進行財務影響敏感度分析，並暫不將具有不確定性之停藥率及長期療效衰減因素納入

考量，分析結果如下：

- (1) 低推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 50%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 98 人，本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 600 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,600 萬元，第三年及第四年為減少約 2,000 萬元至 3,500 萬元，第五年為增加約 400 萬元。
- (2) 中推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 60%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 113 人，本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 2,200 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 2,800 萬元，第三年及第四年為減少約 1,500 萬元至 3,400 萬元，第五年為增加約 10 萬元。
- (3) 高推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 70%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 128 人，本品年度藥費為第一年約 5,500 萬元至第五年約 1 億 3,800 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年及第二年為增加約 1,800 萬元至 3,100 萬元，第三年及第四年為減少約 1,000 萬元至 3,400 萬元，第五年為減少約 400 萬元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 3 月份藥品專家諮詢會議討論，初步決議為建議納入給付。因此，本報告依據健保署初核價格更新財務影響推估。以下為本品市占率低、中、高推估之財務影響推估結果：

- (1) 低推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 50%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 98 人，本品年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 8,500 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年減少約 1,600 萬元，若將其他檢驗檢查費用納入考量，對健保之整體財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年減少約 1,700 萬元。
- (2) 中推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 60%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 113 人，本品年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 9,800 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年減少約 2,300 萬元，若將其他檢驗檢查費用納入考量，對健保之整體財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年減少約 2,500 萬元。
- (3) 高推估市占率：假設本品市占率第一年為 20% 至第五年為 70%，預估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 128 人，本品年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 1 億 1,100 萬元，對健保藥費之財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年減少約 3,000 萬元，若將其他檢驗檢查費用納入考量，對健保之整體財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年減少約 3,200 萬元。

## 參考文獻

1. 蔡清標;楊智超. 多發性硬化症藥物 natalizumab 介紹及案例分析. *台灣醫界* 2016; 59(4): 167-172.
2. 謝永宏、楊東寶、陳俊源. 淺談多發性硬化症及其藥物治療. *藥學雜誌* 2007; 95: 64-73.
3. Christopher Luzzio FD, Francisco Talavera. Multiple Sclerosis. Medscape. Published 2018. Accessed July 31, 2018.
4. 財團法人醫藥品查驗中心. 捷力能膠囊 0.5 毫克(Gilenya) 醫療科技評估報告. Available from:  
[https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/21072\\_1\\_101BTD01001\\_Gilenya%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A%E7%99%BC%E6%96%87%E5%81%A5%E4%BF%9D%E5%B1%80\\_1010303.pdf](https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/21072_1_101BTD01001_Gilenya%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A%E7%99%BC%E6%96%87%E5%81%A5%E4%BF%9D%E5%B1%80_1010303.pdf).  
 Accessed August 10, 2018.
5. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current neuropharmacology* 2011; 9(3): 409-416.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-286.
7. Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clinical neurology and neurosurgery* 2006; 108(3): 327-332.
8. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology* 2014; 122: 343-369.
9. 財團法人醫藥品查驗中心. Tecfidera 醫療科技評估報告. Available from:  
<https://nihta.cde.org.tw/ReadFile/?p=Assess&n=6cffb682-c50c-4acd-847e.pdf>  
 Accessed August 10, 2018.
10. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index. Published 2018. Accessed August 10, 2018.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Methodology. Published 2018. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed August 10, 2018.
12. 食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. Available from:  
<https://www.fda.gov.tw/mlms/h0001.aspx>. Accessed August 10, 2018.
13. PBAC. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Cladribine, tablet, 10 mg, Movectro® . In: PBAC, ed.  
[http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Cladribine\\_MOVECTRO\\_Merck\\_Serono\\_5-1\\_2011-03\\_PSD\\_FINAL.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Cladribine_MOVECTRO_Merck_Serono_5-1_2011-03_PSD_FINAL.pdf);  
 Accessed August 10, 2018.
14. PBAC. CLADRIBINE, Tablet 10 mg, Mavenclad® , Merck. In: PBAC, ed.

- <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/cladribine-psd-november-2017.pdf>; Accessed August 10, 2018.
15. PBAC. 7.08 CLADRIBINE Tablet, 10 mg, Mavenclad® , Merck Serono Australia Pty Ltd. In: PBAC, ed. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/cladribine-psd-march-2018.pdf>; Accessed August 10, 2018.
  16. NICE. Cladribine tablets for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (TA493). NICE. Published 2017. Accessed August 10, 2018.
  17. SMC. cladribine (Mavenclad® ). SMC. Published 2018. Accessed August 10, 2018.
  18. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current medical research and opinion* 2018; 34(8): 1361-1371.
  19. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2010; 362(5): 416-426.
  20. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *The Lancet Neurology* 2011; 10(4): 329-337.
  21. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2017: 1352458517727603.
  22. Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2018; 11: 1756285617753365.
  23. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2017 Aug 1:1352458517726380. doi: 10.1177/1352458517726380. [Epub ahead of print]
  24. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Multiple sclerosis* 2018; Apr 1:1352458518771875. doi: 10.1177/1352458518771875. [Epub ahead of print]

25. Hettle R, Harty G, Wong SL. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *Journal of medical economics* 2018; 21(7): 676-686.
26. Ali S, Paracha N, Cook S, et al. Reduction in Healthcare and Societal Resource Utilization Associated with Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : Analysis of Economic Data from the CLARITY Study. *Clinical drug investigation* 2012; 32(1): 15-27.
27. 衛生福利部統計處. 全民健康保險統計.  
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-2799-113.html>. Accessed August. 10, 2018.
28. Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2017: 1352458517728812.
29. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu\\_id=712&WD\\_ID=831](https://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831). Accessed August 10, 2018.
30. 古鎮睿. 台灣地區改變多發性硬化症病程的第一線治療藥物對於復發再住院率的影響: 高雄醫學大學; 2016.
31. 韓德生, 林朝加, 王顏和, 楊智超. 亞洲型多發性硬化症之臨床經驗. *中華民國復健醫學會雜誌* 2001; 29(4): 195-204.
32. Tseng CC, Chang SJ, Tsai WC, et al. Increased incidence of multiple sclerosis in systemic sclerosis: A nationwide cohort study. *Preventive medicine* 2016; 84: 6-11.
33. 衛生福利部統計處. 性別統計指標-4.2-03\_台灣各地區層 19-64 歲成人身高、體重、BMI 平均值. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-1720-7366-113.html>. Accessed August 15, 2018.
34. 衛生福利部食品藥物管理署. 罕見疾病藥物資料庫系統-藥物年報.  
<http://www.pharmaceutic.idv.tw/report/index.php>. Accessed August 10, 2018.

附錄一、健保現行給付條件(107 年版本)

第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents

8.2.3.多發性硬化症治療藥品(91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1、99/10/1、100/5/1、100/10/1、101/9/1、102/10/1、107/7/1)

8.2.3.1.Interferon beta-1a (如Rebif)、teriflunomide 14mg (如Aubagio)：(91/4/1、97/8/1、100/10/1、107/7/1)

1.限用於復發型多發性硬化症。

2.初次使用時需經事前審查核准後使用。

3.不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)

(1)有視神經及脊髓發作。

(2)出現下列2種以上症狀：

i 脊髓侵犯大於3節。

ii NMO-IgG or Aquaporin-4抗體陽性。

iii腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

8.2.3.2.Interferon beta-1b (如Betaferon 8MIU)：(92/3/1、92/12/1、93/3/1、97/8/1、99/10/1、100/10/1、106/10/1)

限用於：

1.降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。(100/10/1、106/10/1)

2.降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。(100/10/1、106/10/1)。

3.發生單一臨床症狀 (Clinically Isolated Syndrome) 疑似多發性硬化症的病患。使用時需符合下列規定：(99/10/1、106/10/1)

限神經科醫師申請使用，申請時必須附病歷及具2個以上MS-like病灶點之MRI影像，以確認符合Clinical Isolated Syndrome (CIS)。

4.不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)

(1)有視神經及脊髓發作。

(2)出現下列2種以上症狀：

i 脊髓侵犯大於3節。

ii NMO-IgG or Aquaporin-4抗體陽性。

iii腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

8.2.3.3.Glatiramer acetate (如Copaxone injection)：(94/10/1、97/8/1)

限用於復發型多發性硬化症，Copaxone用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率。

8.2.3.4.Natalizumab (如Tysabri) (100/5/1)：

1.限用於interferon-beta 或glatiramer 治療無效之復發型多發性硬化症病人。

2.前述治療無效定義，係指患者臨床上每年有2次(含)以上的失能發作，且併下列條件之一：

(1)磁振攝影 (MRI) 影像的T2增強訊號病灶明顯增加。

(2)至少出現1 個鈆增強病灶(gadolinium-enhancing lesions)。

3.病患若為眼神經脊髓炎(neuromyelitis optica)或曾經有脊髓發作超過三節或三節( $\geq 3$  vertebral bodies) 以上者，不得使用。

4.僅限於「多發性硬化症擴展殘疾狀況評分表」(Expanded Disability Status Scale ; EDSS) 小於5.5者使用。

5.須經事前審查核准後使用，每年須重新申請，排除眼神經脊髓炎(neuromyelitis optica)病患。處方醫師應事先告知病患，使用本案藥品無法完全排除發生「進行性多灶性白質腦病」(Progressive multifocal leukoencephalopathy ; PML)之副作用，PML致死率高，且臨床上不易處理。

8.2.3.5.Fingolimod 0.5mg(如Gilenya)：(101/9/1、102/10/1)

1.限用於雖已接受乙型干擾素或glatiramer治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing–remitting multiple sclerosis 即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：

(1)EDSS (Expanded Disability Status Scale)大於5.5之患者。

(2)視神經脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)，包括：

I 有視神經及脊髓發作。

II 出現下列2 種以上症狀：

i. 脊髓侵犯大於3 節；

ii.NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性；

iii.腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

2.須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，併應提出整個用藥期間的復發情形。(102/10/1)

3.使用兩年後，年度復發率(average annual relapse)無法減少※時應停止本藥品之治療。(102/10/1)

4.個案在停藥觀察期間復發且為高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing–remitting multiple sclerosis)可再申請並經事前審查核准後使用。

(102/10/1)

※年度復發率無法減少之定義：

採計使用 fingolimod 藥物後一年至兩年復發次數之數據(以最近一年或兩年之復發次數除以 1 或 2 來計算)，較諸更先前一年或兩年之年復發率皆無再減少時。(102/10/1)

## 附錄二、療效文獻搜尋策略

	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2018/08/15	#1	("multiple sclerosis, relapsing-remitting"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields] AND "relapsing-remitting"[All Fields]) OR "relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields] OR ("relapsing"[All Fields] AND "remitting"[All Fields] AND "multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[All Fields]) AND (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[All Fields]))	46
		#2	#1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	3
		#3	#1 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	3
		#4	selected	3
Embase	2018/08/15	#1	('relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR (relapsing AND remitting AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis))) AND ('oral cladribine' OR (oral AND ('cladribine'/exp OR cladribine)))	482
		#2	#1 AND 'randomized controlled trial (topic)'/de	22
		#3	#1 AND ('meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	0
		#4	selected	4
Cochrane Library	2018/08/16	#1	Relapsing-remitting multiple sclerosis AND cladribine	21
		#2	#1 AND Review	0
		#3	selected	0



## 附錄三、臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件		
		收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	納入	排除	
對照組治療	實際治療/收納						
Giovannoni 2010 [19]	多國多中心、為期 96 週、隨機分派、雙盲設計、第三期樞紐試驗	1326	前 48 週:3.5 mg/Kg cladribine PO(簡稱 3.5 mg/kg 組)，一天一次給予 4-5 天(28 天 1 週期)，先給予兩個療程後再給予兩個安慰劑療程。	第 24 週病人如出現 ≥1 次復發症狀 或 EDSS 持續升高即啟動救援治療，給予皮下注射 IFN beta -1a (每周三次，一次劑量為 44 mcg)	433	復發一緩解型多發性硬化症族群病人，經 MRI 影像確診，納入試驗前 12 個月內出現一次復發症狀，且 EDSS score (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) 不大於 5.5。對於接受過任何疾病修飾藥物病人須於納入試驗前至少經過 3 個月沖洗期方可納入試驗。	納入試驗前三個月曾接受過 ≥2 疾病修飾藥物或其他免疫抑制劑藥物、細胞激素藥物、IVIG、血漿置換術。同時如果病人在試驗前 28 天內出現血液檢查異常(如白血球低下)、任何可能影響免疫系統疾病、或是獻前 28 天內出現復發症狀即被排除。
			前 48 週:5.25 mg/Kg cladribine PO(簡稱 5.25 mg/kg 組)，一天一次給予 4-5 天(28 天 1 週期)給予 4 個療程。後 48 週:第 48 週以及 52 週給予 2 個藥物療程。		456		
			前 48 週:安慰劑給予 4 個療程(簡稱安慰劑組)。後 48 週: 第 48 週以及 52 週給予 2 個安慰劑療程。		437		
Giovannoni 2011 [20]	同上，此為事後分析及次族群分析	1326	同上	395/433 在 96 週達到無疾病活動人數	同上	同上	
			同上	406/456 在 96 週達到無疾病活動人數			
			同上	373/437 在 96 週達到無疾病活動人數			
Giovannoni 2017 [21]	同上 此為 2 年延展試	806	CP 3.5mgKg 組: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY/ placebo in CLARITY Extension	98	同上，且完成前面兩年 CLARITY 試驗	同上	
			CP 5.25 mg/kg 組: cladribine tablets 5.25 mg/kg in	92			

	驗		CLARITY/ placebo in CLARITY Extension			
			CC 7 mg/kg 組: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension	186		
			CC 8.75 mg/kg 組: cladribine tablets 5.25 mg/kg in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg CLARITY Extension	186		
			PC 3.5 mg/kg 組: placebo in CLARITY/ cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension	244		
Comi 2018 [22]	此為 CLARITY-EXT 試驗之影像學結 果	806	同上	98	同上	同上
			同上	92		
			同上	186		
			同上	186		
			同上	244		

## 附錄四、研究結果療效之比較資訊

作者 年代	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	次要療效(影像學)	不良事件及 發生率
Giovanconi 2010[19]	<p><b>年度復發率 (Annualized relapse rate) (95% CI)</b>於各組結果為 3.5 mg/kg 組 0.14 (0.12–0.17)、5.25 mg/kg 組 0.15 (0.12–0.17)以及安慰劑組 0.33 (0.29–0.38)。</p> <p><b>Cladribine 對照安慰劑之相對年度復發率降低比例(Relative reduction in annualized relapse rate for cladribine vs. Placebo)(%, p-value)</b>為 3.5 mg/kg 組 57.6(P&lt;0.001)、5.25 mg/kg 組 54.5(P&lt;0.001)。</p>	<p><b>無復發病人數及比例</b> 3.5 mg/kg 組 345 (79.7%)、5.25 mg/kg 組 360 (78.9%)以及安慰劑組 266 (60.9%)。</p> <p>Cladribine vs. 安慰劑之 Odds Ratio (95% CI, p-value)為 3.5 mg/kg 組 2.53 (1.87–3.43;P&lt;0.001)、5.25 mg/kg 組 2.43 (1.81–3.27;P&lt;0.001)。</p> <p><b>各組需要救援治療病人數及比例</b>為 3.5 mg/kg 組 11 (2.5%)、5.25 mg/kg 組 9 (2.0%)以及安慰劑組 27 (6.2%)。</p> <p>Cladribine vs. 安慰劑之 Odds Ratio (95% CI, p-value)為 3.5 mg/kg 組 0.40 (0.19–0.81;P=0.01)、5.25 mg/kg 組 0.31 (0.14–0.66;P=0.003)。</p>	<p>MRI 腦部影像: <b>T1 顯影病灶</b>, 各組平均發生數為 3.5 mg/kg 組 0.12、5.25 mg/kg 組 0.11 以及安慰劑組 0.91。治療組相對減少比例: 3.5 mg/kg 組 85.7%、5.25 mg/kg 組 87.9%。各組平均 T2 病灶發生數 3.5 mg/kg 組 0.38、5.25 mg/kg 組 0.33 以及安慰劑組 1.43。治療組相對減少比例: 3.5 mg/kg 組 73.4%、5.25 mg/kg 組 76.9%。各組平均混合病灶數 3.5 mg/kg 組 0.43、5.25 mg/kg 組 0.38 以及安慰劑組 1.72。治療組相對減少比例 3.5 mg/kg 組 74.4% (p&lt;0.001)、5.25 mg/kg 組 77.9% (p&lt;0.001)</p>	<p><b>各組發生任何不良事件人數及比例:</b> 3.5 mg/kg 組 347 (80.7%)、5.25 mg/kg 組 381 (83.9%)、混合劑量組(N=884)728 (82.4%)以及安慰劑組 319 (73.3%)。</p> <p><b>各組常見不良事件(病人數 [%]):</b> <b>頭痛:</b>3.5 mg/kg 組 104 (24.2)、5.25 mg/kg 組 94 (20.7)、混合劑量組 198 (22.4)以及安慰劑組 75 (17.2)。<b>淋巴細胞低下</b> 3.5 mg/kg 組 93 (21.6)、5.25 mg/kg 組 143 (31.5)、混合劑量組 236 (26.7)以及安慰劑組 8 (1.8)。<b>鼻咽炎</b> 3.5 mg/kg 組 62 (14.4)、5.25 mg/kg 組 58 (12.8)、混合劑量組 120 (13.6)以及安慰劑組 56 (12.9)。<b>上呼吸道感染</b> 3.5 mg/kg 組 54 (12.6)、5.25 mg/kg 組 52 (11.5)、混合劑量組 106 (12.0)以及安慰劑組 42 (9.7)。<b>噁心</b> 3.5 mg/kg 組 43 (10.0)、5.25 mg/kg 組 50 (11.0)、混合劑量組 93 (10.5)以及安慰劑組 39 (9.0)。</p>
Giovanconi 2011 [20]	<p><b>各組達到 24 週無疾病活動</b>人數為 3.5 mg/kg 組 266 / 395 (67%)、5.25 mg/kg 組 283/406 (70%)以及安慰劑組 145/373 (39%)。治療組之 Odds ratio (95%CI)為 3.5 mg/kg 組 3.31, (2.46–4.46)、5.25 mg/kg 組 3.68, (2.73–4.97)。</p> <p><b>各組達到 48 週無疾病活動</b>人數為 3.5 mg/kg 組 208/384 (54%)、5.25 mg/kg 組 222/396(56%)以及安慰劑組 86/360(24%)。治療組之 Odds ratio (95%CI)為 3.5 mg/kg 組 3.80, (2.77–5.22)、5.25 mg/kg 組 4.13, (3.02–5.66)。</p> <p><b>各組達到 96 週無疾病活動</b>人數為 3.5 mg/kg 組</p>			--

	178/402 (44%)、5.25 mg/kg 組 189 /411(46%)以及安慰劑組 60 /379(16%)。治療組之 Odds ratio (95%CI)為 3.5 mg/kg 組 4.28, (3.05–6.02)、5.25 mg/kg 組 4.62, (3.29–6.48)。	
Giovannoni 2017 [21]	<p>達到 2 年延長試驗追蹤病人共 738 位(91.6%)以及 636 位病人(78.9%)進入後續追蹤(SUPF, supplemental follow-up)。</p> <p>針對年度復發率，僅評估完成 CLARITY 試驗以及完成 CLARITY-EXT 試驗同群組病人，大部分皆無太大差異，僅於 PC 3.5mg/Kg 組出現差異，相較於安慰劑組(ARR 0.26)，於 PC 3.5mg/Kg 組病人出現明顯年度復發率下降情形(ARR 0.10，60.7%的相對減少率，<math>p &lt; 0.0001</math>)。</p>	<p>各組出現不良事件數以及比例為：CP 3.5 mg/kg 組 74 (75.5%)、CP 5.25 mg/kg 71 (77.2%)、CC 7 mg/kg 組 149 (80.1%)、CC 8.75 mg/kg 組 149 (80.1%)、PC 3.5 mg/kg 組 194 (79.5%)、全部病人不良事件數即比例為 637 (79.0%)。各組通報嚴重不良事件數及比例為 CP 3.5 mg/kg 組 16 (16.3)、CP 5.25 mg/kg 8 (8.7)、CC 7 mg/kg 組 25 (13.4)、CC 8.75 mg/kg 組 23 (12.4)、PC 3.5 mg/kg 組 22 (9.0)、全部病人不良事件數即比例為 94 (11.7)。各組死亡人數及比例為：CP 3.5 mg/kg 組 2 (2.0)、CC 7 mg/kg 組 1 (0.5)、其餘為 0、全部病人死亡人數與比例為 3 (0.4)。因不良事件而中斷治療病人為 CP 3.5 mg/kg 組 3 (3.1)、CP 5.25 mg/kg 4 (4.3)、CC 7 mg/kg 組 26 (14.0)、CC 8.75 mg/kg 組 30 (16.1)、PC 3.5 mg/kg 組 26 (10.7)、全部病人因不良事件中斷治療數及比例為 89 (11.0)。因淋巴球低下導致中斷治療 CP 3.5 mg/kg 組 0、CP 5.25 mg/kg 1 (1.1)、CC 7 mg/kg 組 22 (11.8)、CC 8.75 mg/kg 組 23 (12.4)、PC 3.5 mg/kg 組 17 (7.0)、全部病人因淋巴細胞低下而中斷治療數及比例為 63 (7.8)。常見不良事件為淋巴球低下 CP 3.5 mg/kg 組 9 (9.2)、CP 5.25 mg/kg 7 (7.6)、CC 7 mg/kg 組 68 (36.6)、CC 8.75 mg/kg 組 76 (40.9)、PC 3.5 mg/kg 組 69 (28.3)。鼻咽炎 CP 3.5 mg/kg 組 19 (19.4)、CP 5.25 mg/kg 15 (16.3)、CC 7 mg/kg 組 22 (11.8)、CC 8.75 mg/kg 組 28 (15.1)、PC 3.5 mg/kg 組 45 (18.4)。頭痛 CP 3.5 mg/kg 組 20 (20.4)、CP 5.25 mg/kg 16 (17.4)、CC 7 mg/kg 組 21 (11.3)、CC 8.75 mg/kg 組 25 (13.4)、PC 3.5 mg/kg 組 38 (15.6)。背痛 CP 3.5 mg/kg 組 9 (9.2)、CP 5.25 mg/kg 9 (9.8)、CC 7 mg/kg 組 16 (8.6)、CC 8.75 mg/kg 組 18 (9.7)、PC 3.5 mg/kg 組 28 (11.5)。流感 CP 3.5 mg/kg 組 11 (11.2)、CP 5.25 mg/kg 10 (10.9)、CC 7 mg/kg 組 16 (8.6)、CC 8.75 mg/kg 組 23 (12.4)、PC 3.5 mg/kg 組 17 (7.0)。</p>

Comi 2018 [22]	<p>平均 T1 顯影病灶在 CLARITY 試驗結束時，治療組比例較低(Cladribine 3.5mg/Kg 以及 5.25mg/Kg 各為 0.7);在延長試驗時也於持續接受治療病人比例較低，CC 8.75mg/Kg 以及 7mg/Kg 分別為 0.08 以及 0.11。而接受安慰劑組病人平均 T1 顯影病灶數目較多 0.71。於整體說，在延長試驗中，治療組又降低 0.3。與 CLARITY 試驗比較時，3.5mg/Kg 組平均 T1 顯影病灶數大於 7mg/Kg 組，達統計上差異 (treatment difference 0.00, 97.5% CI 0.00–0.00; <math>p &lt; 0.001</math>)，但 5.25mg/Kg 組相較於 8.75mg/Kg 組並未達到統計上差異。而 CLARITY 試驗中 3.5mg/Kg 組持續在 CLARITY-EXT 試驗中接受治療組達到 90.4%的相對減少比例(median difference -0.33 ; 97.5%CI -0.33–0.00; <math>p &lt; 0.001</math>)。大部分治療組病人於延長試驗追蹤時皆持續維持無顯影病灶狀態；但仍有少數病人先前接受治療而在延長試驗中被隨機分派至接受安慰劑組，可看出 MRI 影像學變化，顯現活動性增加；這可能與 CLARITY 和 CLARITY-EXT 兩試驗之間治療空窗期過長所導致。</p>	
----------------------	--	--

## 附錄五、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2018/8/16	1	active[All Fields] AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])	1,174
		2	"cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[All Fields]	1,872
		3	((((Cost-consequence[All Fields] OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields]) OR "cost benefit"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) OR cost-utility[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]))	769,080
		4	#1 and #2 and #3	1
Cochrane Library	2018/8/16	1	active relapsing multiple sclerosis	569
		2	cladribine	283
		3	cost	44,027
		4	#1 and #2 and #3	0
CRD	2018/8/16	1	multiple sclerosis and cladribine and cost	2
Embase	2018/8/16	1	active relapsing multiple sclerosis	2,349
		2	cladribine	6,268
		3	cost	767,037
		4	#1 and #2 and #3	9