

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：泰福德膠囊(Tecfidera 120mg 及 240mg)

學名：dimethyl fumarate

事由：

2015年7月間，本案申請藥品 Tecfidera (dimethyl fumarate)經衛生福利部公告屬罕見疾病防治及藥物法之藥物。同年十月，醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)接受健保署委託提交完整評估報告一份。後經藥品專家諮詢會議審核，建議以 2B 類新藥收載並設定給付限制。惟廠商最終並未接受健保署之核價而撤案。

日前，本中心再度接獲健保署公文，希望針對廠商提出新的送審資料重新進行醫療科技評估作業。基於本中心已於 2015 年 10 月完成完整評估報告，此次將以補充資料格式，聚焦於 2016 年之後發表的相對療效實證資料，並輔以新的經濟分析，作為會議審核之參考。

完成時間：民國 107 年 02 月 27 日

評估結論

1. 本報告綜合考量最新版之國際臨床指引建議、我國健保給付規定、樞紐試驗對照品及ATC碼等因素，建議可能的療效參考品為interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer、natalizumab、fingolimod、teriflunomide等六項。
2. 主要醫療科技評估組織之給付建議部分，加拿大CADTH、澳洲PBAC與英國NICE分別在2013年7月至2014年8月間公告其審議結果。各機構皆在建議者願意降價並設定給付條件情況下同意給付，詳如後表整理。

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國102年9月公告，建議在符合下列條件情況下，給付dimethylfumarate作為復發型多發性硬化症病人之治療用藥： (1) 病人屬於下列兩種藥物之使用禁忌症範圍，或者，治療失敗者：至少一項interferon β -1b以及glatiramer acetate。 (2) 病人是接受對於診斷和治療多發性硬化症有經驗之神經科專科醫師治療。
PBAC(澳洲)	於民國102年7月公告，基於實證資料顯示dimethyl fumarate在相對療效與相對安全性不劣於ABCR療法 ¹ ，委員會建議以最低成本法(cost-minimisation basis)收載，作為多發性硬化症之初始治療用藥。

¹ 澳洲給付建議中提及之ABCR療法，係指肌肉注射interferon beta-1a、皮下注射interferon beta-1a、interferon beta-1b或glatiramer acetate等治療方法。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
NICE(英國)	<p>於民國103年8月公告，委員會建議在符合下列條件下收載 dimethyl fumarate，作為活躍之復發型多發性硬化症(active relapsing-remitting multiple sclerosis)病人的治療用藥：</p> <p>(1) 不屬於高度活躍之復發型多發性硬化症病人，或者，不屬於病情迅速發展之重度復發型多發性硬化症(rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis)病人。</p> <p>(2) 廠商同意以風險分攤方案(patient access scheme)中提出的價格折讓供應dimethyl fumarate。</p>

3. 本案藥品dimethyl fumarate(DMF)共有DEFINE與CONFIRM兩項樞紐試驗，以及一項延伸試驗ENDORSE試驗。納入之五篇研究結果總結如下：
 - 3.1 樞紐試驗之亞裔族群接受DMF治療後，在復發率、出現復發之受試者比例、試驗第12週確診身體失能狀況惡化比例等指標表現皆較安慰劑組為佳，惟兩組差異皆未達統計顯著。
 - 3.2 樞紐試驗中先前曾經接受過interferon治療之次族群，與安慰劑相比，接受DMF治療可以具統計顯著降低受試者之年復發率。兩組受試者失能狀況惡化的比例皆低，但是兩組差異無論在個別樞紐試驗亦或是合併分析，皆未達統計顯著。
 - 3.3 延伸試驗DMF BID/BID組，試驗前五年每年的年復發率分別為：0.202、0.163、0.139、0.143、0.138；試驗第5年時沒有MRI新發病變的比例：T2 hyperintense lesions: 63%；T1 hypointense lesions: 73%；Gadolinium-enhanced lesions: 88%。
4. 本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性。經修改後重新估算若本品用於一線治療未來五年使用人數約為第一年99人至第五年314人之間，本品年度藥費約為第一年的4,605萬元至第五年的1.46億元之間。假設本品可能會取代Betaferon® (interferon β -1b)、Rebif® (interferon β -1a)、Copaxone® (glatiramer acetate) 等藥品之部分市場，及因口服方便性而接受治療的比例新增6%，本品未來五年之財務影響約為第一年965萬元至第五年805萬元之間。敏感度分析因本品口服方便性而接受治療的比例做增減(3.5%至50%)，因此財務影響範圍在第一年約546萬元至7610萬元之間，第五年約433萬元至7540萬元之間。然而本品的治療配合度、未來換藥、停藥的比率及復發機率均難以估計，因此本報告的財務影響推估仍具有不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案申請藥品 Tecfidera (dimethyl fumarate) 在我國首次獲得上市許可為 2015 年 7 月間，係衛生福利部公告屬罕見疾病防治及藥物法之藥物，適應症為「復發型多發性硬化症」。同年八月，本中心接獲健保署公文，希望協助進行相關醫療科技評估作業。本中心於十月份提交完整評估報告一份，後經藥品專家諮詢會議審核，建議以 2B 類新藥收載並設定給付限制，主要用於已經接受過乙型干擾素或 glatiramer 治療，但年度復發率仍較前一年高(或不變)之高度活躍型復發緩解多發性硬化症病人。惟廠商最終並未接受健保署之核價而撤案。

日前，本中心再度接獲健保署公文，希望針對廠商提出新的送審資料，包含 Tecfidera 的藥品許可證¹、樞紐試驗之事後分析、延伸性試驗、新的建議給付價格等，重新進行醫療科技評估作業。基於本中心已於 2015 年 10 月完成完整評估報告，此次將以補充資料格式，聚焦於 2016 年之後發表的相對療效實證資料，並輔以更新的經濟分析，作為會議審核之參考。

二、療效評估

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 分別在 2013 年 7 月至 2014 年 8 月間公告其審議結果，結論如下表所示。

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2013 年 9 月公告，建議在符合下列條件情況下，給付 dimethyl fumarate 作為復發型多發性硬化症病人之治療用藥： (1) 病人屬於下列兩種藥物之使用禁忌症範圍，或者，治療失敗者：至少一項 interferon β -1b 以及 glatiramer acetate。 (2) 病人是接受對於診斷和治療多發性硬化症有經驗之神經科專科醫師治療。
PBAC(澳洲)	於 2013 年 7 月公告，基於實證資料顯示 dimethyl fumarate 在相對療效與相對安全性不劣於 ABCR 療法 ² ，委員會建議以最低成本法(cost-minimisation basis)收載，作為多發性硬化症之初始治療用藥。
NICE(英國)	於 2014 年 8 月公告，委員會建議在符合下列條件下收載

¹ 2017 年 6 月獲得衛生福利部核發罕藥許可證，適應症為「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)」。

² 澳洲給付建議中提及之 ABCR 療法，係指肌肉注射 interferon beta-1a、皮下注射 interferon beta-1a、interferon beta-1b 或 glatiramer acetate 等治療方法。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
	dimethyl fumarate，作為活躍之復發型多發性硬化症(active relapsing-remitting multiple sclerosis)病人的治療用藥： (1) 不屬於高度活躍之復發型多發性硬化症病人，或者，不屬於病情迅速發展之重度復發型多發性硬化症(rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis)病人。 (2) 廠商同意以風險分攤方案(patient access scheme)中提出的價格折讓供應 dimethyl fumarate。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：復發-緩解型多發性硬化症成年病人 排除條件：其他類型之多發性硬化症病人與孩童病人
Intervention	dimethyl fumarate
Comparator	未設定
Outcome	未設定
Study design	(1) 系統性文獻回顧/統合分析類文獻 (2) 樞紐試驗相關研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 2 月 1 日，以 (dimethyl fumarate) 做為主要關鍵字，搜尋 2015 年 9 月 1 日之後發表的文獻，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2018 年 2 月 1 日在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字 “dimethyl

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

fumarate”，並設定發表年限為 2016~2018 年，共得到 49 筆資料，包含兩篇 Cochrane Review 與 47 篇臨床試驗文獻(trials)。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入五篇[1-5]樞紐試驗相關研究進一步彙整，所排除者包含探討藥物交互作用、新藥介紹等與本案研究主題不符者，以及研究主題相符之研討會摘要與經濟評估。

B. PubMed

2018 年 2 月 1 日在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“dimethyl fumarate”，共得到 930 筆資料。如果設定研究對象為人類、發表年限為 2016 年 9 月 1 日~2018 年之文獻，則獲得 32 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入四篇[6-9]系統性文獻回顧進一步彙整。所排除者為多發性硬化症檢驗/治療新知、新治療藥品介紹等與本案研究主題不符者，以及與 Cochrane Library 搜尋結果重複者。

A. EMBASE

2018 年 2 月 1 日在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“dimethyl fumarate”，並設定研究對象為人類、發表年限為 2016 年~2018 年、以英文發表之文獻，則獲得 462 筆資料。如果進一步設定研究之發表類型屬文獻(article)者，則獲得 134 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入一篇[10]樞紐試驗相關研究進一步彙整，所排除者為與 Cochrane Library 及 PubMed 搜尋結果重複者，以及多發性硬化症檢驗/治療新知、新治療藥品介紹等與本案研究主題不符者。

(3) 搜尋總結

針對「dimethyl fumarate 用於復發-緩解型多發性硬化症治療」此一研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“dimethyl fumarate”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 2016 年~2018 年間之系統性文獻回顧/統合分析類文獻與樞紐試驗相關研究，共獲得 215 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 10 篇文獻符合納入標準。其中，三篇系統性文獻回顧以及五篇與樞紐試驗相關之研究由廠商支持完成。各文獻重點內容摘要於附錄表二。

基於搜尋步驟中可能產生的各種偏差，以及囿限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

總結摘要

A. 樞紐試驗相關研究

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本案藥品 dimethyl fumarate(DMF)共有 DEFINE 與 CONFIRM 兩項樞紐試驗，以及一項延伸試驗 ENDORSE 試驗³。納入五篇文獻之研究主題可以分為兩個面向呈現，研究結果如下：

(a) 樞紐試驗之次族群分析與合併分析

此一部份共有三篇文獻，一篇探討「非洲裔、西班牙裔與亞裔族群之療效/安全性表現」，一篇探討「先前曾經接受過 interferon 治療病人的療效表現」，一篇合併分析呈現「沒有多發性硬化症疾病活動證據(no evidence of disease activity, NEDA)」的結果。總結來說，可以獲得以下結論：

- ◆ 針對亞裔次族群接受 DMF 治療後，經校正之復發率(adjusted relapse rate, ARR)相較於安慰劑組，可以減少 36%，出現復發之受試者比例可以下降 34%，試驗第 12 週確診身體失能狀況惡化(disability progression)比例可以降低 29%，惟此三項指標兩組差異皆未達統計顯著⁴。
- ◆ 針對先前曾經接受過 interferon 治療之次族群，與安慰劑相比，接受 DMF 治療可以具統計顯著降低受試者之年復發率(rate ratio 0.55, 95%CI 0.40-0.77, P=0.0005)。兩組受試者出現失能狀況惡化的比例皆低，但是兩組差異無論在個別樞紐試驗亦或是合併分析，皆未達統計顯著⁵。
- ◆ 兩項樞紐試驗之合併分析結果顯示，與安慰劑組相比，受試者達到臨床 NEDA 指標標準或神經放射 NEDA 指標標準的比例，皆以 DMF 組具統計顯著較高，數據如下所示。MRI 族群中⁶，所有 NEDA 指標皆達標的比例，也以 DMF 組表現較佳。

臨床 NEDA 指標：HR 0.61, 95%CI 0.52-0.72, P<0.001；

神經放射 NEDA 指標：HR 0.60, 95%CI 0.49-0.73, P<0.0001；

所有 NEDA 指標：HR 0.57, 95%CI 0.48-0.69, P<0.0001。

³ ENDOSE 試驗為一多國多中心、隨機分派、劑量盲化、劑量比較研究，涵蓋 14 年的觀察時間(2 年 DEFINE 與 CONFIRM 試驗期，隨後 12 年的延伸試驗期)。完整完成樞紐試驗(試驗第 96 週)之受試者得直接進入 ENDOSE 試驗。ENDOSE 試驗分為兩個階段，在第一階段，原先接受 DMF 治療者(BID 組、TID 組)都繼續維持原來的治療劑量，而原先接受安慰劑或 GA(glatiramer acetate)治療者，則分別以 1:1 比例加入 DMF BID 組或 DMF TID 組。2014 年 3 月開始第二階段試驗(公開標籤階段)，所有接受 DMF TID 組的受試者皆轉至 BID 組。ENDOSE 試驗前 24 週每 4 週追蹤受試者一次，之後，則轉為每 12 週追蹤一次直至試驗第 12 年。主要指標為安全性評估，次要指標為復發率評估等。

⁴ 合併分析之 ITT 族群中，非洲裔、西班牙裔與亞裔等三個族裔，分別納入 29 人、54 人以及 136 人。其他族裔之表現皆較亞裔為佳，但是，各族裔中試驗組與對照組之兩組差異亦未達統計顯著。

⁵ 兩項樞紐試驗中，先前曾經接受過 interferon 治療之受試者有 341/1540 人。

⁶ 此項事後分析研究係合併 DEFINE 與 CONFIRM 兩項樞紐試驗中，所有 ITT 族群的 NEDA 數據，包含沒有復發以及持續 12 週沒有失能狀況惡化的比例。而在具有完整 MRI 數據的族群中(MRI cohort)，則另加一項 NEDA 分析指標，即沒有發現新近/新的 T2 hyperintense 病變，沒有 Gd+病變(gadolinium enhancing lesions)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(b) 延伸試驗⁷

- ◆ 不良事件發生率(AE, SAE)：

BID/BID 組⁸ (91%, 22%)；

PBO/BID 組 (95%, 24%)；

GA/BID 組 (88%, 16%)。

- ◆ 出現一例 PML(progressive multifocal leukoencephalopathy) 案例。

- ◆ DMF (BID/BID)組：

試驗前五年每年的年復發率：0.202、0.163、0.139、0.143、0.138；

試驗第 5 年時沒有 MRI 新發病變的比例：

T2 hyperintense lesions: 63%；

T1 hypointense lesions: 73%；

Gadolinium-enhanced lesions: 88%。

- ◆ 針對進入試驗前一年才被新診斷為多發性硬化症的病人⁹

- 在試驗第 6 年時(即 ENDOSE 試驗第 4 年)，兩組之年復發率表現如下，兩組表現差異(rate ratio)為 0.81 (95%CI 0.51, 1.31；P=0.3988)。

DMF/DMF 組：0.137 (95%CI 0.101, 0.186)；

PBO/DMF 組：0.168 (95%CI 0.113, 0.252)。

- 試驗第 6 年時的失能狀況惡化評估，兩組受試者確認有失能狀況惡化的比例如下，兩組表現差異(hazard ratio)為 0.51(95%CI 0.27-0.97，P=0.0397)，以 DMF/DMF 組表現較佳；。

DMF/DMF 組：15.7% (95%CI 10.3%, 23.7%)；

PBO/DMF 組：24.3% (95%CI 15.9%, 36.2%)。

⁷ 在 DEFINE 與 CONFIRM 試驗中共有 2079 人(2079/2651)完成試驗，其中 1736 人被納入 ENDOSE 試驗(ITT 族群)，包含 BID/BID 組 501 人、TID/TID 組 502 人、PBO/BID 組 249 人、PBO/TID 組 248 人、GA/BID 組 118 人、GA/TID 組 118 人。至數據截斷日(2014/05/14)止，BID/BID 組仍在進行試驗者(N=364)，最少的追蹤時間約 5 年，新開始接受 DMF 治療仍在進行試驗者(N=163)，最少的追蹤時間則約 3 年。在 DEFINE 與 CONFIRM 試驗之 MRI 族群中(N=1221)，有 746 人進入 ENDOSE 試驗(DMF BID 363 人)。

⁸ BID/BID 組指樞紐試驗時接受 DMF(dimethyl fumarate) BID 治療，進入 ENDORSE 試驗後持續接受相同治療。PBO/BID 組指樞紐試驗時接受安慰劑治療，進入樞紐試驗後轉為 DMF BID 治療。GA/BID 組指樞紐試驗時接受 GA(glatiramer acetate)治療，進入樞紐試驗後轉為 DMF BID 治療。

⁹ DMF/DMF 組與 PBO/DMF 組分別有 144 人與 85 人屬新診斷之受試者。DMF/DMF 組受試者持續接受 DMF 治療大於等於 6 年，而 PBO/DMF 組受試者則先接受兩年安慰劑治療，之後接受大於等於 4 年 DMF 治療。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- PBO/DMF 組受試者進入 ENDOSE 試驗後年復發率降低(數據如下)，前後差異(rate ratio)為 0.39 (95%CI 0.24,0.63；P<0.0001)。

試驗第 0-2 年：0.260 (95%CI 0.182, 0.372)；

試驗第 3-6 年：0.102 (95%CI 0.064, 0.163)

B. 系統性文獻回顧

基於納入彙整的五篇系統性文獻回顧中，不同研究在同一指標之分析結果方向不一致，故而，此處無法提出穩健的結論。

惟值得注意之處是，一篇[4]由廠商支持完成的研究，以 matching-adjusted indirect comparison(MAIC)方法學，間接比較 dimethyl fumarate 與 fingolimod 的療效表現¹⁰，其結果顯示，經過兩年的治療，在年復發率、3 個月失能狀況惡化等指標，DMF 與 fingolimod 表現相近¹¹。NEDA 的評估亦顯示兩項藥品的表現不具統計顯著差異(rate ratio 0.92，95%CI 0.51-1.64；P=0.7734)。生活品質評估方面，兩項藥品在效用分數(utility score)的差異性(平均值)為 0.05(95%CI 0.01-0.08；P=0.0079)分，在視覺類比量表(visual analog scale, VAS)的差異(平均值)為 3.22 (95%CI 0.58-5.86；P=0.0167)分。

3. 建議者提供之資料(療效部分)

廠商再次提出之送審資料內容繁雜，經過閱讀並試著將之分類，可以概括為「公文附件」與「藥物納入全民健康保險給付建議書」兩個部分。

在「公文附件」部分，主要內容為五頁之論述，以及 12 份參考資料。在「藥物納入全民健康保險給付建議書」部分，主要內容為 12 頁之論述，以及許可證、仿單、三國之醫療科技評估報告、療效參考品文獻、經濟效益評估文獻、財務影響分析等資料。

上述資料中與療效評估較相關者，包括「公文附件」中之五頁論述以及「藥物納入全民健康保險給付建議書」中「參考品之比較」之內容。值得注意之處有以下兩點：

(1) 「公文附件」中之五頁論述

在「公文附件」之五頁論述分為九個段落，主要說明多發性硬化

¹⁰ 該研究共納入四項試驗，包含 DMF 的 DEFINE 與 CONFIRM 試驗以及 fingolimod 的 FREEDOMS 與 FREEDOMS II 試驗。間接比較以 fingolimod 為參考組。FREEDOMS 和 FREEDOMS II 試驗共有 2355 人，經過配對之後，DMF 之 DEFINE 和 CONFIRM 試驗共有 1774 位(1774/2298)受試者符合配對原則，在 MRI cohort 中，具有完整 NEDA(no evidence of disease activity)數據且符合配對原則者共有 467 位(467/1038)。經過配對後，受試者之基礎病況資料相近。

¹¹ 年復發率：RR(rate ratio) 1.11，95%CI 0.88-1.40，P=0.3893；3 個月失能狀況惡化：HR 0.90，95%CI 0.63-1.29，P=0.5589。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

症的治療藥物、dimethyl fumarate 的療效表現、英國，加拿大及澳洲等三國之給付狀況以及財務影響評估結果等內容，共提出 31 筆參考資料。

針對這 31 筆資料中與 dimethyl fumarate 之相對療效表現相關者，建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，或者，對於所提供之資料的納入/篩選標準給予任何說明。我們無法清楚瞭解被引用之資料¹²，是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者之論述。

此外，在第 3-5 頁的第三與第四段落，廠商共援引七篇資料，用以呈現 dimethyl fumarate 在幾項指標的表現較其他 DMF 藥品為佳。值得注意之處是，參考文獻 21、23、24、27 號等四篇皆僅為研討會摘要。

(2) 「藥物納入全民健康保險給付建議書」中「參考品之比較」之章節

「藥物納入全民健康保險給付建議書」第 11 頁「參考品之比較」之內容，廠商選擇 glatiramer acetate 作為比較品，選擇之理由為「具間接比較」以及「樞紐試驗中 glatiramer acetate 為活性對照組¹³」。

如果以此做為廠商提出健保給付申請之邏輯基礎，廠商將 dimethyl fumarate 視為第一線治療用藥，且在財務影響預估時應以其作為參考品。然而，在第 24 頁「新藥臨床使用定位」之內容，廠商認為 dimethyl fumarate 將取代 Rebif (interferon β -1a)，明顯論述前後邏輯不一致。

根據 dimethyl fumarate 之樞紐試驗[5]，本案申請藥品之臨床治療地位包含第一線與後線治療。又，根據本中心之電子資料庫搜尋結果，與本案相關之間接比較文獻中，目前已獲得我國健保給付之所有藥品皆涵蓋於分析內。所以，廠商應視其市場策略決定本案之參考品為何，並據以進行系統性文獻回顧，搜尋相對療效文獻用以支持各項論述，始符合命題。

4. 療效評估結論

(1) 療效參考品

針對本案研究主題「復發-緩解型多發性硬化症成人患者之治療(前一年有一次或一次以上復發者)」，目前已獲得我國上市許可適應症之藥品有 mitoxantrone、interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer、natalizumab、fingolimod、

¹² 參考文獻 16-28 號。

¹³ 廠商在參考品選取理由中說明「雖然在 CONFIRM 試驗中 glatiramer acetate 為活性對照組，但是該試驗並非原始設計用來直接比較 dimethyl fumarate 與 glatiramer acetate」。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

teriflunomide、dimethyl fumarate 等八種成分。

根據健保署最新之給付規定[11]，目前已給付之多發性硬化症藥品有 interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer、natalizumab、fingolimod 等五項。其中，interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer 可作為復發型多發性硬化症的第一線治療用藥；經過 interferon β 或 glatiramer 治療無效者，可以使用 natalizumab 或 fingolimod 治療。

基於本案申請藥品之樞紐試驗¹⁴以及最新臨床指引建議¹⁵，本案療效可能之參考品有 interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer、natalizumab、fingolimod、teriflunomide 等六項。如果進一步考量健保給付規定，可以做為參考品者有¹⁶：

第一線治療：interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer

後線治療：fingolimod、natalizumab

根據電子資料庫的搜尋結果，目前並無本案藥品與上述各項參考品的直接比較研究，但是，間接比較部分，則各項藥品皆涵蓋於分析之中。

(2) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 分別在 2013 年 7 月至 2014 年 8 月間公告其審議結果。各機構皆在廠商降價並設定給付條件情況下同意給付。

(3) 電子資料庫文獻搜尋總結

針對「dimethyl fumarate 用於復發-緩解型多發性硬化症治療」此一研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“dimethyl fumarate”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 2016 年~2018 年間之系統性文獻回顧/統合分析類文獻與樞紐試驗相關研究，共獲得 215 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 10 篇文獻符合納入標準。其中，三篇系統性文獻回顧以及五篇與樞紐試驗相關之研究由廠商支持完成。

基於搜尋步驟中可能產生的各種偏差，以及囿限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

A. 樞紐試驗相關研究

¹⁴ 本案申請藥品 dimethyl fumarate 之樞紐試驗中，分別有 40%(DEFINE study)與 28%(CONFIRM study)之意圖治療族群(intention-to-treat)受試者，在進入試驗前曾經接受過 MS DMT(disease-modifying therapy)類藥物治療，包含 interferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer、natalizumab、fingolimod 等五項成分[5]。亦即，本案申請藥品之臨床治療地位包含第一線與後線治療。

¹⁵ 根據去年底公布之最新治療指引[12]，內容建議醫師根據病人病況發展與病人偏好選擇適合的藥物治療。

¹⁶ 無前後優先順序。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本案藥品 dimethyl fumarate(DMF)共有 DEFINE 與 CONFIRM 兩項樞紐試驗，以及一項延伸試驗 ENDORSE 試驗¹⁷。納入之五篇研究結果總結如下：

- ◆ 樞紐試驗之亞裔族群接受 DMF 治療後，在復發率、出現復發之受試者比例、試驗第 12 週確診身體失能狀況惡化比例等指標表現皆較安慰劑組為佳，惟兩組差異皆未達統計顯著¹⁸。
- ◆ 樞紐試驗中先前曾經接受過 interferon 治療之次族群，與安慰劑相比，接受 DMF 治療可以具統計顯著降低受試者之年復發率¹⁹。兩組受試者失能狀況惡化的比例皆低，但是兩組差異無論在個別樞紐試驗亦或是合併分析，皆未達統計顯著²⁰。
- ◆ 樞紐試驗之合併分析結果顯示，與安慰劑組相比，受試者達到臨床 NEDA 指標標準或神經放射 NEDA 指標標準的比例，皆以 DMF 組具統計顯著較高。MRI 族群中²¹，所有 NEDA 指標皆達標的比例，也以 DMF 組表現較佳²²。
- ◆ 延伸試驗²³出現一例 PML 案例。不良事件發生率(AE, SAE)各組表現相近²⁴。
- ◆ 延伸試驗 DMF BID/BID 組，試驗前五年每年的年復發率分別為：0.202、0.163、0.139、0.143、0.138；試驗第 5 年時沒有 MRI 新發病變的比例：T2 hyperintense lesions: 63%；T1 hypointense lesions: 73%；Gadolinium-enhanced lesions: 88%。

¹⁷ ENDOSE 試驗為一多國多中心、隨機分派、劑量盲化、劑量比較研究，涵蓋 14 年的觀察時間(2 年 DEFINE 與 CONFIRM 試驗期，隨後 12 年的延伸試驗期)。完整完成樞紐試驗(試驗第 96 週)之受試者得直接進入 ENDOSE 試驗。ENDOSE 試驗分為兩個階段，在第一階段，原先接受 DMF 治療者(BID、TID)都繼續維持原來的治療劑量，而原先接受安慰劑或 GA 治療者，則分別以 1:1 比例加入 DMF BID 組或 DMF TID 組。2014 年 3 月開始第二階段試驗(公開標籤階段)，即所有接受 DMF TID 組的受試者皆轉至 BID 組。ENDOSE 前 24 週每 4 週追蹤受試者一次，之後，則轉為每 12 週追蹤一次，直至試驗第 12 年。主要指標為安全性評估，次要指標為復發率評估等。

¹⁸ 合併分析之 ITT 族群中，非洲裔、西班牙裔與亞裔等三個族裔，分別納入 29 人、54 人以及 136 人。其他族裔之表現皆較亞裔為佳，但是，各族裔中試驗組與對照組之兩組差異亦未達統計顯著。

¹⁹ RR 0.55, 95%CI 0.40-0.77, P=0.0005。

²⁰ 兩項樞紐試驗中，先前曾經接受過 interferon 治療之受試者有 341/1540 人。

²¹ 此項事後分析研究係合併 DEFINE 與 CONFIRM 兩項樞紐試驗中，所有 ITT 族群的 NEDA 數據，包含沒有復發以及持續 12 週沒有失能狀況惡化的比例。而在具有完整 MRI 數據的族群中(MRI cohort)，則另加一項 NEDA 分析指標，即沒有發現新近/新的 T2 hyperintense 病變，沒有 Gd+病變(gadolinium enhancing lesions)。

²² 臨床 NEDA 指標：HR 0.61, 95%CI 0.52-0.72, P<0.001；
神經放射 NEDA 指標：HR 0.60, 95%CI 0.49-0.73, P<0.0001；
所有 NEDA 指標：HR 0.57, 95%CI 0.48-0.69, P<0.0001。

²³ 在 DEFINE 與 CONFIRM 試驗中共有 2079 人(2079/2651)完成試驗，其中 1736 人被納入 ENDOSE 試驗(ITT 族群)，包含 BID/BID 組 501 人、TID/TID 組 502 人、PBO/BID 組 249 人、PBO/TID 組 248 人、GA/BID 組 118 人、GA/TID 組 118 人。至數據截斷日(2014/05/14)止，BID/BID 組仍在進行試驗者(N=364)，最少的追蹤時間約 5 年，新開始接受 DMF 治療仍在進行試驗者(N=163)，最少的追蹤時間則約 3 年。在 DEFINE 與 CONFIRM 試驗之 MRI 族群中(N=1221)，有 746 人進入 ENDOSE 試驗(DMF BID 363 人)。

²⁴ BID/BID 組 (91%, 22%)；PBO/BID 組 (95%, 24%)；GA/BID 組 (88%, 16%)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- ◆ 針對延伸試驗中進入試驗前一年才被新診斷的病人²⁵，在試驗第 6 年時(即 ENDOSE 試驗第 4 年)，DMF/DMF 組與 PBO/DMF 組在年復發率此一指標的表現差異(Rate ratio, RR)為 0.81(95%CI 0.51, 1.31；P=0.3988)²⁶，未達統計顯著；失能狀況惡化評估則以 DMF/DMF 組表現較佳²⁷。PBO/DMF 組受試者在進入 ENDOSE 延伸試驗接受 DMF 治療後，年復發率降低，前後差異(RR)為 0.39 (95%CI 0.24,0.63；P<0.0001)²⁸。

B. 系統性文獻回顧

基於納入彙整的五篇系統性文獻回顧中，不同研究在同一指標之分析結果方向不一致，故而，此處無法提出穩健的結論。

惟值得注意之處是，一篇由廠商支持之研究，以 matching-adjusted indirect comparison(MAIC)方法學，間接比較 dimethyl fumarate 與 fingolimod 的療效表現²⁹，其結果顯示，經過兩年治療，在年復發率、3 個月失能狀況惡化等指標，DMF 與 fingolimod 表現相近³⁰。NEDA 的評估亦顯示兩項藥品的表現不具統計顯著差異(rate ratio 0.92，95%CI 0.51-1.64)。生活品質評估方面，兩項藥品在效用分數(utility score)的差異性(平均值)為 0.05 (95%CI 0.01-0.08；P=0.0079)分，在視覺類比量表(VAS)的差異(平均值)為 3.22 (95%CI 0.58-5.86；P=0.0167)分。

²⁵ DMF/DMF 組與 PBO/DMF 組分別有 144 人與 85 人屬新診斷之受試者。DMF/DMF 組受試者持續接受 DMF 治療≥6 年，而 PBO/DMF 受試者則先接受兩年安慰劑治療，之後接受≥4 年 DMF 治療。

²⁶ 兩組之年復發率為，DMF/DMF 組：0.137 (95%CI 0.101, 0.186)；PBO/DMF 組：0.168(95%CI 0.113, 0.252)。

²⁷ 追蹤至少 6 年之後，兩組受試者經 EDSS 分數評估確認失能狀況惡化的比例分別為：DMF/DMF 組 15.7% (95%CI 10.3%, 23.7%)，PBO/DMF 組 24.3% (95%CI 15.9%, 36.2%)；兩組表現差異之 Hazard ratio 0.51，95%CI 0.27-0.97，P=0.0397。

²⁸ 試驗第 0-2 年：0.260 (95%CI 0.182, 0.372)；試驗第 3-6 年：0.102 (95%CI 0.064, 0.163)。

²⁹ 本研究共納入四項試驗。FREEDOMS 和 FREEDOMS II 共有 2355 人，經過配對之後，DMF 之 DEFINE 和 CONFIRM 試驗共納入 1774 位受試者數據，在 MRI cohort 中，有 NEDA(no evidence of disease activity)數據者，則有 467 位受試者。經過配對後，受試者之基礎病況資料相近。

³⁰ 年復發率：RR(rate ratio) 1.11，95%CI 0.88-1.40；3 個月失能狀況惡化：HR 0.90，95%CI 0.63-1.29。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 其他經濟評估報告

本中心於 2015 年 10 月完成第一份 Tecfidera[®] 醫療科技評估報告至 2018 年 1 月 15 日為止，各國並未更新 dimethyl fumarate (以下簡稱本品)醫療科技評估報告，且曾公告的評估報告知詳細內容皆已呈現於第一份 Tecfidera[®] 醫療科技評估報告，故不再贅述。本報告僅摘要各國醫療科技評估報告之結論，內容如下：

1. CADTH (加拿大)

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2013 年 9 月建議收載本品用於對 Betaferon[®] 或 Copaxone[®] 療效不佳或對此兩產品有使用禁忌的復發型多發性硬化症病患 (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS)，且須經診斷和治療多發性硬化症有經驗之神經科專科醫師使用[13]。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 於 2013 年 7 月建議收載本品用於多發性硬化症之初始治療用藥[14]。

3. NICE (英國)

英國國家健康及卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2014 年 8 月公佈在病人用藥可近性計畫 (Patient Access Scheme, PAS) 提供藥價折讓的前提下[15]，建議收載本品用於不屬於高度活躍之復發緩解型或病情發展迅速之重度復發緩解型多發性硬化症病人。

4. SMC (蘇格蘭)

經搜索蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2014 年 7 月在廠商提出 PAS 的前提下[16]，建議收載本品用於復發型多發性硬化症成人患者。

(二) 疾病負擔

根據 2016 年全民健保醫療統計年報，多發性硬化症的門住診人數為 2,522 人 (ICD-10-CM 為 G35)，人次為 25,626 人，費用為 3.4 億點。2012 年至 2016 年國內領有重大傷病證明之多發性硬化症人數分別為 1,143、1,133、1,171、1,188 及

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1,144人，另外至2017年11月止有1,147人領證。一篇日本資料庫分析研究 (Japanese health insurance claims database) 發現治療多發性硬化症的藥費 (disease-modifying therapy, DMT) 佔所有相關費用的一半，[17]並且預估未來的藥費可能越來越高。

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後，預期將取代 Rebif® (interferon β -1a)。預估未來五年 (2019年-2023年) 本品使用人數約為第一年的76人至第五年的257人，再依據建議者提出的建議價格計算，本品納入健保後的年度藥費約為第一年的3,520萬元至第五年的1億1,960萬元間。本品取代 Rebif® (interferon β -1a) 藥費及其他醫療成本後，推估本品財務影響約為第一年444萬元至第五年約可節省28萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 本品臨床定位：包含新增且取代地位，建議者認為本品將取代 Rebif® (interferon β -1a)，因為 (1) RRMS 病患常會發展成續發型 MS (secondary-progressive MS, SPMS)，而目前唯一有 SPMS 適應症的產品為 Betaferon® (interferon β -1b)，因此本品不易取代 Betaferon® 的病患族群；(2) 比起其他產品，Copaxone® 在懷孕婦女中安全性較高，根據臨床專家，Copaxone® 常處方給預計懷孕或懷孕中的病患，因此，本品不易取代 Copaxone® 的病患族群。此外，關於新增的部分，由於本品為口服劑型，因此會有一些不適合打針的病患使用本品治療。
2. 符合治療條件的病人數推估：依據重大傷病統計，並使用近五年平均成長率估算未來五年 (2019年至2023年) 多發性硬化症人數，再依據 Cheng 等人 [18] 文獻，得出 RRMS 比例為 82.9%，並依據多發性硬化症產品分析推估治療比例為 61.2%，因此治療人數為第一年的 609 人至第五年的 649 人，而無治療人數比例為 38.8%。
3. 本品使用人數：根據建議者假設本品市佔率，推估本品使用人數約為第一年 76 人至第五年 257 人之間。其中依據建議者以公司內部多發性硬化症產品分析推估第一線治療人數比例為 68.1%，而原無治療人數中估計有 3.5% 會因口服一線上市，轉而進入本品治療，此乃新增的部分。
4. 本品年度藥費：建議者依仿單建議劑量起始劑量 120mg 每日兩粒 (前 7 日)，維持劑量 240mg 每日兩粒，再根據建議給付價格計算本品年度藥費約為第一年的 3,520 萬元至第五年的 1 億 1,960 萬元間。
5. 其他醫療成本：年復發率的相對風險參考 Hutchinson 文獻 [19]，本品的年復

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

發率為 0.71，interferon β 1-b 的年復發率為 0.91，interferon β 1-a 的年復發率為 0.9，glatiramer 的年復發率為 0.89。根據臨床專家意見統整每次復發處理費用，分為門診、住院、與檢測。門診使用 prednisolone，住院使用 methylprednisolone、血漿置換、IVIG、住院費，檢測為 MRI，加權平均每次復發成本為 \$30,080 元。其他醫療成本包括門診費用及檢測費用。因此被取代費用約為第一年 41 萬至第五年 143 萬元之間。

6. 財務影響：假設本品納入健保給付後，財務影響約為第一年 444 萬元至第五年約可節省 28 萬元。
7. 敏感度分析：情境一使用線性回歸估算未來五年 (2019 年至 2023 年) 多發性硬化症人數，因此使用本品的人數增加為第一年的 90 至第五年的 329 人，未來五年的財務影響約為第一年 528 萬元至第五年約可節省 37 萬元。情境二假設原情境未接受治療的病人，沒有任何因本品口服方便性而接受治療，因此使用本品的人數減少為第一年的 62 至第五年的 243 人，未來五年的財務影響約可節省第一年 177 萬元至第五年 691 萬元。情境三假設原情境未接受治療的病人，有 5% 因為本品口服方便性而接受治療，因此使用本品的人數增加為第一年的 81 至第五年的 263 人，未來五年的財務影響約為第一年 711 萬元至第五年 255 萬元。

本報告對建議者財務影響分析所做的評論如下：

1. 建議者所提供的預算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. 臨床使用地位：同意建議者所述，本品具有新增且取代地位，但查驗中心認為本品可能會取代目前健保給付的三種針劑：Betaferon[®]、Copaxone[®]、和 Rebif[®]。
3. 符合治療條件的病人數推估：依據重大傷病統計，查驗中心使用 2012 年至 2017 年平均成長率估算未來五年 (2019 年至 2023 年) 多發性硬化症人數，與廠商以 2011 年至 2016 年的平均成長率相比有些微差異。然 RRMS 比例仍依據 Cheng 等人[18]文獻，以 82.9% 計算。第一線治療人數方面，依據 2012 年至 2016 年健保資料庫 Betaferon[®]、Copaxone[®]、和 Rebif[®] 三者使用人數佔 RRMS 人數的比例為 55%，因此未來五年多發性硬化症第一線治療人數推估為第一年的 527 人至第五年的 535 人。
4. 本品使用人數及本品年度藥費：根據建議者假設本品市佔率，推估本品使用人數約為第一年 99 人至第五年 314 人之間，本品年度藥費約為第一年的 4,605 萬元至第五年的 1.46 億元間。其中原無治療人數中估計有 6% 會因口服一線上市，轉而進入本品治療。本報告透過健保資料庫分析，由於 2012

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年 9 月開始給付 fingolimod，雖是二線治療，但是此乃當時第一個給付的口服劑型，而整體的治療人數從 2012 年 71% 增加至 2013 年 77%，因此本報告假設本品納入給付後會有 6% 的新增。另外，由於多發性硬化症為慢性疾病，文獻資料指出病人的用藥配合度約在 41%-88% [20]，而將 2012 年至 2016 年健保資料庫的申報數量除以人數之後發現 Betaferon[®]、Copaxone[®]、和 Rebif[®] 的使用劑量均比仿單的建議劑量低。由此推估本品的治療配合度將會影響未來的年度藥費，因此此處仍具有不確定性，故本報告在估算時未考量此因素，仍以仿單建議劑量進行各藥品費用的估算。

5. 被取代年度藥費：建議者假設本品只會取代 Rebif[®]，然而現行給付規範中，仍有其他臨床地位相同的第一線用藥 (Betaferon[®] 及 Copaxone[®]) 此外，一篇美國做的回溯性資料庫研究發現 [21]，使用以下四種 DMT 針劑治療 18 個月：Betaferon[®] (interferon β -1b)、Rebif[®] (interferon β -1a)、Copaxone[®] (glatiramer acetate)、及 Avonex[®] (interferon β -1a，台灣尚未給付)。病人換藥的比例佔 11.2%，停止原藥品治療的比例為 33.9%。然而市佔率及換藥停藥比率均難以估計，故此處的推估仍具有相當程度的不確定性。

取代品	單價(元)	單位劑量	每年施打次數	每年藥費(元)
Betaferon [®]	\$1,907	250 mcg	182	\$347,074
Rebif [®]	\$3,127	44 mcg	156	\$487,812
Copaxone [®]	\$1,063	20 mg	365	\$387,995

6. 其他醫療成本：建議者所舉的文獻為來自臨床試驗的系統性文獻回顧 [19]，所以各個藥品的復發率可能會與臨床現況有所出入，具有不確定性，本報告因此不列為計算。另外根據建議者所擬的給付規定，在申請本品時需附上 MRI 影像，然目前給付規定在申請 Betaferon[®] (interferon β -1b)、Rebif[®] (interferon β -1a) 時也需附上 MRI 影像，預估其財務影響會因此相抵，所以沒有將此費用增列。
7. 財務影響：根據以上重新估算數據所得，本品納入健保給付後，財務影響約為第一年 965 萬元至第五年 805 萬元之間。
8. 敏感度分析：本報告另對本品市佔率進行敏感度分析，將因本品口服方便性而接受治療的比例做增減，對於本品財務影響的改變。敏感度分析結果顯示，若其比例為建議者推估的 3.5%，本品年度藥費約為第一年的 4,185 萬元至第五年的 1.43 億元間，未來五年財務影響約為第一年 546 萬元至第五年 433 萬元之間。若將比例增加至 15%，本品年度藥費約為第一年的 5,952 萬元至第五年的 1.6 億元間，未來五年財務影響約為第一年 2,313 萬元至第五年 2,200 萬元之間。若將比例增加至 50%，本品年度藥費約為第一年的 1.12

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

億元至第五年的 2.13 億元間，未來五年財務影響約為第一年 7,610 萬元至第五年 7,540 萬元之間。

綜述以上，本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性，經修改後重新估算若本品用於一線治療未來五年使用人數約為第一年 99 人至第五年 314 人之間，及本品年度藥費約為第一年的 4,605 萬元至第五年的 1.46 億元之間。假設本品可能會取代 Betaferon[®] (interferon β -1b)、Rebif[®] (interferon β -1a)、Copaxone[®] (glatiramer acetate) 等藥品之部分市場，及因口服方便性而接受治療的比例新增 6%，本品未來五年之財務影響約為第一年 965 萬元至第五年 805 萬元之間。敏感度分析因本品口服方便性而接受治療的比例做增減 (3.5%至 50%)，因此財務影響範圍在第一年約 546 萬元至 7610 萬元之間，第五年約 433 萬元至 7540 萬元之間。然而本品的治療配合度、未來換藥、停藥的比率及復發機率均難以估計，因此本報告的財務影響推估仍具有不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol* 2017; 24(5): 726-733.
2. Ralf Gold, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23(2): 253-265.
3. Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Okwukenye M, Zhang A, Marantz JL. Efficacy and Tolerability of Delayed-release Dimethyl Fumarate in Black, Hispanic, and Asian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Post Hoc Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Neurol Ther* 2017; 6(2): 175-187.
4. Fox RJ, Chan A, Zhang A, et al. Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(2): 175-183.
5. Fernandez O, Giovannoni G, Fox RJ, et al. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: an Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clinical therapeutics* 2017.
6. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017; 7(3): e013430.
7. Freedman MS, Montalban X, Miller AE, et al. Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: Assessing absolute differences using a number needed to treat analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 204-212.
8. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 23-30.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

9. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2016; 30(10).
10. Ralf Gold, Giovannoni. G, J. Theodore Phillips, Robert J. Fox, Annie Zhang, Jing L. Marantz. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurology and Therapy* 2015; 5(1): 45-57.
11. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2018. Accessed Feb. 06th, 2018.
- 12.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017: 1-25.
13. Common Drug Review - Dimethyl Fumarate (Tecfidera). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf. Published 2013. Accessed Jan. 29th, 2018.
14. Public Summary Document - Dimethyl Fumarate (Tecfidera). The Pharmaceutical Benefits Scheme.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dimethyl-fumarate>. Published 2013. Accessed Jan. 29th, 2018.
15. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis - TA320. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602480191173>. Published 2014. Accessed Jan. 29th, 2018.
16. Scottish Medicines Consortium - Dimethyl Fumarate (Tecfidera). Scottish Medicines Consortium.
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M__Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.4_-_April_2014_dimethyl_fumarate__Tecfidera__FINAL_July_2013_Amended_03.04.14_for_website.pdf. Published 2014. Accessed Jan. 29th, 2018.
17. Ogino M, Kawachi I, Otake K, et al. Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. *Clinical*

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- & *experimental neuroimmunology* 2016; 7(2): 158-167.
18. Cheng MY, Wang YC, Wu T. Multiple sclerosis patients and clinical care in Taiwan. *Neurological research* 2013; 35(7): 671-675.
 19. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Current medical research and opinion* 2014; 30(4): 613-627.
 20. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2013; 19(1 Suppl A): S24-40.
 21. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Current medical research and opinion* 2010; 26(3): 663-674.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄表二、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表(依照各類文獻之發表年代順序排列)

作者/年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
樞紐試驗相關研究				
(1) Fox 等人 Aug 2017 (廠商支持完成) [3]	Efficacy and tolerability of delayed-release dimethyl fumarate in black, hispanic, and asian patients with RRMS: Post hoc integrated analysis of DEFINE and CONFIRM	此項事後分析研究係合併 DEFINE 與 CONFIRM 兩項樞紐試驗中，非洲裔、西班牙裔與亞裔族群之療效和安全性數據進行分析。納入分析之受試者年齡介於 18-55 歲之間，EDSS 分數介在 0-5.0 分之間。兩項試驗中之意圖治療族群(ITT)，dimethyl fumarate(DMF) 組共 769 人、安慰劑組共 771 人。其中，非洲裔有 10 人在 DMF 組、19 人在安慰劑組，西班牙裔有 31 人在 DMF 組、23 人在安慰劑組、亞裔有 66 人在 DMF 組、70 人在安慰劑組。	合併分析之 ITT 族群中，非洲裔、西班牙裔與亞裔等三個族裔，分別納入 29 人、54 人以及 136 人。各族裔在兩組受試者的基礎病況皆相近，僅亞裔族群中，DMF 組之女性受試者比例較安慰劑組為高(73% vs. 54%)。針對亞裔族群的分析結果如下： 療效部分的結果顯示，與安慰劑組相比，接受 DMF 治療後，經校正之復發率(adjusted relapse rate, ARR)可以減少 36%，出現復發之受試者比例可以下降 34%，試驗第 12 週確診身體失能狀況惡化(disability progression)比例可以降低 29%。惟此三項分析兩組差異皆未達統計顯著。其他族裔之表現皆較亞裔為佳，但是，兩組差異亦未達統計顯著。	針對患有復發-緩解型多發性硬化症之非洲裔、西班牙裔與亞裔病人，dimethyl fumarate 可能為一項有效的治療選擇。未來仍需要更多的臨床試驗去驗證不同種族的治療成效。
(2) Fernandez 等人 June 2017 (廠商支持完成) [5]	Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate for RRMS in prior interferon users: An integrated analysis of DEFINE and CONFIRM.	此項事後分析研究係合併 DEFINE 與 CONFIRM 兩項樞紐試驗中，先前曾經接受過(≥1 次) interferon 治療受試者的數據，分析此一次族群使用 DMF 的療效與安全性表現。在 ITT 族群中，曾經接受過≥1 次 interferon 治療的受試者有 341 人(DMF 組 172 人、安慰劑組 169 人)，而這些受試者中具完整 MRI 數據者(MRI cohort)共有 145 人(DMF 組 72 人)。 <u>值得注意之處是</u> ，本研究納入分析之受試者屬於亞裔族群者，兩組各有兩名受試者，分別占該組 1% 比例。	兩項樞紐試驗中，先前曾經接受過 interferon 治療受試者(341/1540)的療效表現，在幾項指標的表現皆具統計顯著較安慰劑組為佳。 1. 年復發比例(ARR)： 合併分析結果顯示，與安慰劑相比，接受 DMF 治療可以具統計顯著降低受試者之復發比例(rate ratio, RR 0.55, 95%CI 0.40-0.77, P=0.0005)，相對於接受 glatiramer acetate(GA)治療者，其降低復發的比例與安慰劑組的差異未達統計顯著(RR 0.80, 95%CI 0.48-1.31, P=0.3673)。 2. 失能狀況惡化(disability progression)： 兩組受試者失能狀況惡化的比例皆低。兩組表現差異無論在兩項樞紐試驗抑或是合併分析，皆未達統計顯著差異(所有 P 值皆大於 0.05)。在進入試驗時與試驗第 96 週皆具有 EDSS 分數之受試者，其數據變化如下[EDSS 中位數(最小值, 最大值)]： 進入試驗時：安慰劑組 [2.5 (0, 5.0)]，DMF 組 [2.0 (0, 6.5)] 試驗 96 週時：安慰劑組 [2.5 (0, 6.5)]，DMF 組 [2.0 (0, 6.0)] EDSS 分數自進入試驗至第 96 週的變化→ 安慰劑組 [0 (-3.5, 3.5)]，DMF 組 [0 (-2.5, 3.5)]	針對先前曾經使用過 interferon 病人，本研究發現，與安慰劑組相比，在接受過 DMF 治療兩年後，受試者有顯著較佳的療效表現，而安全性表現則與樞紐試驗之方向一致。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者/年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
(3) Havrdova 等人 Feb 2017 (廠商支持完成) [1]	Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in RRMS: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies	此項事後分析研究係合併 DEFINE 與 CONFIRM 兩項樞紐試驗中，所有 ITT 族群的 NEDA(no evidence of disease activity)數據，包含沒有復發以及持續 12 週沒有失能狀況惡化比例。而在具有完整 MRI 數據的族群中(MRI cohort)，則另加一項 NEDA 分析指標，即沒有發現新近/新的 T2 hyperintense 病變，沒有 Gd+ 病變(gadolinium enhancing lesions)。ITT 族群在 DEFINE 試驗、CONFIRM 試驗以及兩項試驗合併後，受試者分別有 818 人、1072 人、1540 人被納入分析；而在 MRI cohort 中，則分別有 356 人、511 人與 692 人被納入分析。所有被納入受試者接受試驗藥物(DMF 240mg、安慰劑、glairamer acetate[GA])的時間都小於等於兩年。	被納入分析之 ITT 族群共有 1540 人，MRI 族群有 692 人。與安慰劑組相比，受試者中達到臨床 NEDA 指標標準或神經放射 NEDA 指標標準的受試者，皆以 DMF 組具統計顯著較高。MRI 族群中，所有 NEDA 指標皆達標的比例，也以 DMF 組表現較佳。 1. 臨床 NEDA 指標：HR 0.61，95%CI 0.52-0.72，P<0.001； 2. 神經放射 NEDA 指標：HR 0.60，95%CI 0.49-0.73，P<0.0001； 3. 所有 NEDA 指標：HR 0.57，95%CI 0.48-0.69，P<0.0001。	與服用安慰劑相比，接受 DMF 兩年治療的受試者具有顯著較高比例達到沒有多發性硬化症疾病活動證據的情況。
(4) Gold 等人 March 2016 (廠商支持完成) [2]	Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in MS: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study	ENDOSE 試驗為一多國多中心、隨機分派、劑量盲化、劑量比較研究，涵蓋 14 年的觀察時間(2 年 DEFINE 與 CONFIRM 試驗期，隨後 12 年的延伸試驗期)。完整完成樞紐試驗(試驗第 96 週)之受試者得直接進入 ENDOSE 試驗。ENDOSE 試驗分為兩個階段，在第一階段，原先接受 DMF 治療者(BID、TID)都繼續維持原來的治療劑量，而原先接受安慰劑或 GA 治療者，則分別以 1:1 比例加入 DMF BID 組或 DMF TID 組。2014 年 3 月開始第二階段試驗(公開標籤階段)，即所有接受 DMF TID 組的受試者皆轉至 BID 組。ENDOSE 前 24 週每 4 週追蹤受試者一次，之後，則轉為每 12 週追蹤一次，直至試驗第 12 年。主要指標為安全性評估，次要指標為復發率評估等。	在 DEFINE 與 CONFIRM 試驗中共有 2079 人(2079/2651)完成試驗，其中 1736 人被納入 ENDOSE 試驗(ITT 族群)，包含 BID/BID 組 501 人、TID/TID 組 502 人、PBO/BID 組 249 人、PBO/TID 組 248 人、GA/BID 組 118 人、GA/TID 組 118 人。至數據截斷日(2014/05/14)止，BID/BID 組仍在進行試驗者(N=364)，最少的追蹤時間約 5 年，新開始接受 DMF 治療仍在進行試驗者(N=163)，最少的追蹤時間則約 3 年。在 DEFINE 與 CONFIRM 試驗之 MRI 族群中(N=1221)，有 746 人進入 ENDOSE 試驗(DMF BID 363 人)。ENDOSE 兩組受試者之基礎病況相近。 <u>不良事件發生率(AE, SAE)</u> ：BID/BID 組(91%, 22%)、PBO/BID 組(95%, 24%)、GA/BID 組(88%, 16%)。出現一例 PML 案例。 DMF BID 組：(1)五年的年復發率：0.202、0.163、0.139、0.143、0.138； (2)試驗第 5 年時沒有 MRI 新發病變的比例：T2 hyperintense lesions: 63%；T1 hypointense lesions:73%；Gadolinium-enhanced lesions: 88%。	RRMS 病人接受 DMF 治療可以獲得臨床與 MRI 多發性硬化症疾病活動持續較低的效益。這份期中分析結果顯示出 DMF 持續的治療成效，以及可以接受的藥物安全性表現。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者/年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
(5) Gold 等人 March 2016 (廠商支持完成) [10]	Sustained effect of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed pts w RRMS:6-year interim results from an extension of the DEFINE and CONFIRM studies	本事後分析研究係合併 DEFINE、CONFIRM 與 ENDOSE 試驗數據進行分析，包含 DEFINE 與 CONFIRM 試驗前兩年之數據，以及 ENDOSE 試驗第 1-4 年的試驗數據。本研究分析之目標族群為新診斷的病人，即進入 DEFINE 與 CONFIRM 試驗前一年才被診斷為 RRMS 的病人。這些病人先前未曾接受過治療，或者，僅接受過類固醇治療。主要療效指標為年復發率(ARR)。	DMF/DMF 組與 PBO/DMF 組分別有 144 人與 85 人屬新診斷之受試者。DMF/DMF 組受試者持續接受 DMF 治療≥6 年，而 PBO/DMF 受試者則先接受兩年安慰劑治療，之後接受≥4 年 DMF 治療。 1. 在試驗第 6 年時(即 ENDOSE 試驗第 4 年)，兩組之年復發率表現如下，兩組表現差異(Rate ratio, RR)為 0.81(95%CI 0.51, 1.31; P=0.3988)。DMF/DMF 組：0.137 (95%CI 0.101, 0.186)；PBO/DMF 組：0.168(95%CI 0.113, 0.252)。 2. PBO/DMF 組受試者進入 ENDOSE 試驗後年復發率降低，前後差異(RR)為 0.39 (95%CI 0.24,0.63；P<0.0001)。試驗第 0-2 年：0.260 (95%CI 0.182, 0.372)；試驗第 3-6 年：0.102 (95%CI 0.064, 0.163) 3. 試驗第 6 年時的失能狀況惡化評估，亦以 DMF/DMF 組表現較佳。DMF/DMF 組：15.7% (95%CI 10.3%, 23.7%)；PBO/DMF 組：24.3% (95%CI 15.9%, 36.2%)。P=0.0397。	針對新近診斷為 RRMS 的病人，長期使用 DMF 可以獲得持續且較強的療效。本研究結果顯示新診斷病人早期開始接受治療，可以有好的臨床效益結果。
系統性文獻回顧				
(6) Huisman 等人 Dec. 2016 (Novartis 廠商支持完成) -fingolimod) [6]	Systematic literature review and network meta-analysis in highly active RRMS (HA RRMS) and rapidly evolving severe MS (RES RRMS)	基於 2010 年已有一份 SR 完成，本研究將在 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library 等電子資料庫搜尋 2010 年之後新發表之隨機分派試驗文獻。沒有語言限制。此外，亦蒐集 2013-2014 年間各項研討會之資訊，以及 EMA、USFDA、ClinicalTrials.gov 等處之資料。 P ：患有 HA RRMS 或 RES RRMS 之成年病人 I ：HA RRMS：fingolimod、β interferon、glatiramer acetate[GA]、natalizumab、teriflunomide、dimethyl fumarate(DMF)、alemtuzumab；RES RRMS：fingolimod、natalizumab C ：上述之任一藥品或支持療法 O ：ARR、(3 或 6 個月之)失能狀況惡化相對風險比值(HR)	與 2010 年搜尋結果相比對之後，共有八篇研究被納入，包含五篇研究探討 HA RRMS 以及四篇研究探討 RES RRMS。所有被納入之數據皆源自於雙盲、平行分組、多中心之第三期臨床試驗的次族群事後分析。 1. HA RRMS 族群→ 共納入兩篇研究，一篇比較 fingolimod 與安慰劑，另一篇比較 DMF 與安慰劑。 網絡統合分析結果顯示，在 ARR 與 3 個月失能狀況惡化等兩項指標，皆呈現 fingolimod 的表現較 DMF 為佳。 2. RES RRMS 族群→ 共納入三篇研究，一篇比較 fingolimod 與安慰劑，另外兩篇比較 natalizumab 與安慰劑。基於無 DMF 之分析，相關結果將予以略過。	基於本研究係以間接比較方式，分析 DMTs 類藥品在治療 HR RRMS 與 RES RRMS 兩個次族群的表現，基於回溯性分析之資料有其侷限性，因此，分析結果具高度不確定性。
(7) Freedman 等人 Oct. 2016 (Sanofi Genzyme)	Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: Assessing absolute differences	本事後分析係針對 DMF、fingolimod 與 teriflunomide 等藥品，蒐集其相關樞紐試驗並計算 NNT(number need to treat)，比較各藥品之療效表現。分析之療效指標有 MS 復發率、嚴重復發(需住院等)、失能狀況惡化等。各項藥品被納入分析之試驗： DMF：DEFINE、CONFIRM fingolimod：FREEDOMS、FREEDOMS II	雖然不同藥品之各項試驗之受試者基礎病況大致相當，但是，仍存在幾項不同之處。舉例來說，有非屬於 RRMS 階段之病人被納入 teriflunomide 試驗；FREEDOMS II 試驗中，有很大部分比例之受試者先前曾經接受過 DMTs 類藥物治療，且發病時間較久；治療時間長短亦不同，DEFINE/CONFIRM 96 週，而 FREEDOMS/FREEDOMS II 104 週、TEMSE 108 週。 1. 預防一次復發之 NNT：	基於各項藥品之樞紐試驗具有異質性，且在不同指標之 NNT 結果方向不一致各有優劣，所

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者/年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
廠商支持完成 -teriflunomide) [7]	using a number needed to treat analysis	teriflunomide : TEMSO、TOWER	與安慰劑相比，三項藥品皆顯著降低受試者 ARR 比例。其中，以 fingolimod 與 DMF 降低之比例為前兩高。因為 fingolimod 有最高之降低受試者 ARR 比例，所以其 NNT 最低。而 DMF 與 teriflunomide 具相同之 NNT。 2. 預防一次嚴重復發導致住院之 NNT： Fingolimod 兩項試驗之表現差異顯著。整體而言，以 teriflunomide 表現最佳(NNT 最低)，DMF 其次。	以無法做出結論。
(8) Fox 等人 Oct. 2016 (Biogen 廠商 支持完成- dimethyl fumarate) [4]	Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of MS	本研究之目的係以 matching-adjusted indirect comparison(MAIC)間接比較方式，避免不同藥品多項試驗間可能的異質性，以瞭解 dimethyl fumarate 與 fingolimod 在治療 MS 病人的療效表現差異。 納入分析之臨床試驗包括 DEF 之 DEFINE 與 CONFIRM 試驗，以及 fingolimod 之 FREEDOMS 與 FREEDOMS II 試驗。 所有比較以 fingolimod 作為參考品。	本研究共納入四項試驗。FREEDOMS 和 FREEDOMS II 共有 2355 人，經過配對之後，DMF 之 DEFINE 和 CONFIRM 試驗共納入 1774 位受試者數據，在 MRI cohort 中，有 NEDA(no evidence of disease activity)數據者，則有 467 位受試者。經過配對後，受試者之基礎病況資料相近。經過配對的間接比較分析結果顯示，接受治療兩年後： 1. 在年復發率、3 個月失能狀況惡化等指標，DMF 與 fingolimod 表現相近。年復發率：RR(rate ratio) 1.11, 95%CI 0.88-1.40; P=0.3893。3 個月失能狀況惡化：HR 0.90, 95%CI 0.63-1.29; P=0.5589。 2. 生活品質評估方面，兩項藥品在效用分數(utility score)的差異性(平均值)為 0.05(95%CI 0.01-0.08; P=0.0079)分，在視覺類比量表的差異(平均值)為 3.22 (95%CI 0.58-5.86; P=0.0167)分。 3. NEDA 的評估則顯示兩項藥品的表現不具統計顯著差異(Rate ratio 0.92, 95%CI 0.51-1.64; P=0.7734)。	運用 MAIC 方法學，DMF 與 fingolimod 在相關療效指標的表現相近，但是，在病人自評之生活品質評估方面，則以 dimethyl fumarate 表現較佳。本研究仍存在若干侷限之處，如研究時間不夠長，無法驗證兩組受試者失能狀況惡化間的差異；不同試驗間仍可能存有未知的干擾因子。
(9) Mendes 等人 Aug 2016 [9]	Benefit-risk of therpaies for RRMS: Testing the number needed to treat to benefit (NNTB), number needed to treat to harm (NNTH) and the likelihood to be helped or harmed (LHH): A SR and MA	本研究之主要目的想要以 NNTH、NNTB 與 LHH 等方法，瞭解目前用於 RRMS 治療之各項 DMTs 藥品的表現差異。在 PubMed、CENTRAL 等資料庫，搜尋 2016 年 5 月前發表，用於第一、二線 RRMS 治療相關藥品中，治療時間大於等於兩年之隨機分派第三期臨床試驗。各文獻中之參考資料亦引用。評估指標包含 ARR、沒有出現復發之病人比例(PPR-F)以及安全性評估等。 第一線藥品：DMF、glatiramer acetate[GA]、β interferon[IFN]、teriflunomide 第二線藥品：alemtuzumab、fingolimod、natalizumab	共納入 15 篇文獻討論 13 項第三期臨床試驗。其中，有一篇試驗比較 GA 與 IFN-β-1b，兩項試驗比較 alemtuzumab 與 IFN-β-1b-SC，其餘試驗皆與安慰劑進行比較。 <u>第一線治療用藥</u> 的分析結果如下： 1. ARR 除了 IFN-β-1a-IM 之外，所有 DMTs 類藥品的表現皆較安慰劑為佳。NNTB 值最低者為 IFN-β-1a-SC 與 IFN-β-1b(兩者之 NNTB 皆為 3[95%CI 2-4])，意指需要給予三位病人 IFN-β-1a-SC 與 IFN-β-1b 治療以避免兩年內出現一次復發情況。而本案申請藥品 DMF 之 NNTB 為 7(95%CI 6-9)，為各項藥品中 NNTB 值最高者。 2. PPR-F 除 GA 與 IFN-β-1a-IM 之外，所有 DMTs 類藥品的表現皆較安慰劑為佳。NNTB 值最低者為 IFN-β-1a-SC 與 IFN-β-1b(兩者之 NNTB 皆為 7, [95%CI 分別為 4-18 以及 3-36])。本案申請藥品 DMF 之 NNTB 為 12(95%CI 7-35)，為各項藥品中 NNTB 值第二高者，僅次於 GA(16)。 3. 安全性分析 與安慰劑相比，所有藥品的 SAE 表現沒有差異。	總結來說，針對 DMTs 類藥品用於第一、二線 MS 治療，效益-風險比值最佳者似乎分別為 IFN-β-1a-SC 與 natalizumab。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者/年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
(10) Fogarty 等人 June 2016 [8]	Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with RRMS: Systematic review and network meta-analysis	本研究主要搜尋 2016 年 3 月前在 EMBASE、MEDLINE、CENTRAL 等電子資料庫發表的文獻。另外，也會在 USFDA 和 EMA 網頁搜尋審議和評估的報告。 P ：成年 RRMS 病人 I ：所有 USFDA 與 EMA 核准上市之 DMTs 藥物 C ：安慰劑 Q ：年復發率(ARR)與失能狀況惡化	共納入 28 項在 1993-2014 年間發表的臨床試驗，涵蓋 17040 位受試者。主要療效指標 ARR 的數據源自 28 項試驗，失能狀況惡化的數據則源自 16 項試驗。整體而言，所有納入試驗受試者的平均年齡在 31.8-40.4 歲之間、63%~79% 為女性，進入試驗時 EDSS 分數在 1.9-3.2 分之間。試驗之間差異較大者，包含受試者進入試驗前兩年復發的平均次數 1.7-3.5 次，以及先前曾經接受過治療的比例 0%-100%。分析結果如下： 1. ARR 降低 15%-36% 者：interferon-β、glatiramer acetate、teriflunomide 2. ARR 降低 50%-69% 者：alemtuzumab、dimethyl fumarate、fingolimod、natalizumab 3. 降低(3 個月)失能狀況惡化風險 19%-28% 者：interferon-β、glatiramer acetate、fingolimod、teriflunomide 4. 降低(3 個月)失能狀況惡化風險 38%-45% 者：pegylated interferon-β、dimethyl fumarate、natalizumab 5. 降低(3 個月)失能狀況惡化風險 68% 者：alemtuzumab 6. 各項藥物降低(6 個月)失能狀況惡化之趨勢與 3 個月時之結果方向一致。	分析結果顯示，與安慰劑相比，DMTs 類藥物有較佳之降低年復發率表現。但是，在改善失能狀況惡化部分，不同藥物表現不盡相同。整體而言，natalizumab 與 alemtuzumab 較一致地在各項指標皆有較佳之表現，而 interferon-β 與 glatiramer acetate 則屬表現較差者。