



# 安潰悠凍晶注射劑 300 毫克 (Entvyio Powder for Concentrate for Solution for Infusion)

## 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	Entvyio Powder for Concentrate for Solution for Infusion	成分	Vedolizumab
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	300 mg/vial；凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	<p>(一) 成人潰瘍性結腸炎 安潰悠 (vedolizumab) 核准用於：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 誘發並維持臨床治療反應</li> <li>▪ 誘發並維持臨床緩解</li> <li>▪ 改善黏膜的內視鏡檢查外觀</li> <li>▪ 達成停用皮質類固醇之緩解</li> </ul> <p>適用對象為中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者，對腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。</p> <p>(二) 成人克隆氏症 安潰悠 (vedolizumab) 核准用於：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 達成臨床治療反應</li> <li>▪ 達成臨床緩解</li> <li>▪ 達成停用皮質類固醇之緩解</li> </ul> <p>適用對象為中度至重度活性克隆氏症成年患者，對腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。</p>		
建議健保給付之適應症內容	成人潰瘍性結腸炎；成人克隆氏症		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 8.2.4.7 (略)：用於克隆氏治療部分 (略)		



	<p>4. 療效評估與繼續使用：</p> <p>(1)初次申請 vedolizumab 以 14 週（使用 4 劑）為限，治療第 3 劑後，達到有效緩解之誘導或部分有效緩解之誘導者，方得申請繼續使用。</p> <p>i. 有效緩解之誘導：CDAI<math>\leq</math>150 或瘻管痊癒。</p> <p>ii. 部分有效緩解之誘導：CDAI 分數下降<math>\geq</math>100 或瘻管數量減少。</p> <p>(2)繼續使用者，需每 16 週（使用 2 劑）評估一次，評估仍維持前一次療程有效或部分有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請繼續用，每次申請以 16 週（使用 2 劑）為限。</p> <p>(3)治療 56 週（使用 9 劑）後須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用。</p> <p>5. 使用劑量：原則上，最初第一劑 300 mg，兩週後第二劑 300 mg，第六週之第三劑 300 mg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 300 mg，可持續至 56 週（使用 9 劑），作為緩解之維持。</p> <p>8.2.4.9（略）：用於潰瘍性結腸炎治療部分（略）</p> <p>3. 療效評估與繼續使用：</p> <p>(1)初次申請 vedolizumab 以 14 週（使用 4 劑）為限，治療後達到臨床反應評估者（Mayo Score <math>\leq</math> 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore <math>\leq</math> 2 分），方得申請繼續使用。</p> <p>(2)繼續使用者：需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore <math>\leq</math> 1 分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。</p> <p>4. 劑量給予方式及總療程：</p> <p>(3) Vedolizumab：最初第一劑 300 mg，兩週後第二劑 300 mg，第六週之第三劑 300 mg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 300 mg，至多持續至 52 週（使用 8 劑），作為緩解之維持。</p>
建議療程	<p>用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年患者的劑量：</p> <p>安潰悠用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年患者的建議劑量為 300 毫克，使用方式為第 0 週、第 2 週和第 6 週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔 8 週給藥一次。</p> <p>第 14 週未出現治療效益證據的患者應停止治療。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<p><input checked="" type="checkbox"/>非突破創新新藥</p> <p><input type="checkbox"/>突破創新新藥</p>
健保是否還有給付其他同成分藥品	<p><input checked="" type="checkbox"/>無同成分（複方）健保給付藥品</p> <p><input type="checkbox"/>有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付</p>

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

#### 一、參考品：

##### (1) 成人潰瘍性結腸炎

共有 2 種成分藥品與本案申請藥品具有類似許可適應症且收載於健保，可用於「對免疫調節藥物或皮質類固醇治療反應不佳或無法耐受之中度至重度潰瘍性結腸炎成年患者」，分別為 adalimumab 與 golimumab。經考量我國許可適應症以及健保用藥品項，本報告認為前述藥品為本案藥品用於成人潰瘍性結腸炎之療效參考品。

##### (2) 成人克隆氏症

共有 2 種成分藥品與本案申請藥品具有類似許可適應症且收載於健保，可用於「對免疫調節藥物或皮質類固醇治療反應不佳或無法耐受之中度至重度克隆氏症成年患者」，分別為 infliximab 與 adalimumab。經考量我國許可適應症以及健保用藥品項，本報告認為前述藥品為本案藥品用於成人克隆氏症之療效參考品。

#### 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）：

##### (1) 成人潰瘍性結腸炎

###### 直接比較研究

GEMINI I 試驗為一項多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，研究結果顯示，vedolizumab 相較於安慰劑組，有顯著較高比例的病人於第 6 週達臨床治療反應（47.1% vs 25.5%）（誘導期），與第 52 週達到臨床緩解（15.9% vs 41.8%）（維持期），vedolizumab 在統計上顯著優於安慰劑。此外，以 vedolizumab 治療也有較高比例的病人有黏膜癒合（mucosal healing）。

###### 間接比較研究

Cholapranee 等人（2017 年）的間接比較分析結果顯示，不論是誘導治療或維持治療期，vedolizumab 相較於他種 TNF- $\alpha$  阻斷劑，包括 golimumab、infliximab 和 adalimumab 在黏膜癒合的治療效果皆未有統計上顯著差異。

##### (2) 成人克隆氏症



## 直接比較研究

GEMINI II 和 GEMINI III 試驗皆為多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗。GEMINI II 試驗結果顯示，vedolizumab 相較於安慰劑組，於誘導治療期有顯著較高比例的病人於第 6 週達臨床緩解（14.5% vs 6.8%， $p=0.02$ ）。在維持治療期，也有較高比例的病人於第 52 週達臨床緩解（39% vs 21.6%， $p<0.001$ ）。Vedolizumab 相較於安慰劑，有較高的比例發生嚴重不良事件（24.4% vs 15.3%）、感染（44.1% vs 40.2%）、和嚴重感染（5.5% vs 3.0%）。

GEMINI III 試驗結果顯示，在先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人，於誘導治療期 vedolizumab 相較於安慰劑達臨床緩解的病人比例，在第 6 週並未有統計上顯著差異，但於第 10 週時，vedolizumab 則有顯著較高（26.6% vs 12.1%； $p=0.001$ ）。

四、 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、 成本效益：

建議者此次並未提出國內藥物經濟學研究。

### (1) 成人潰瘍性結腸炎

-CADTH 的共同藥物審查（Common Drug Review, CDR）估計對傳統治療或是 infliximab 的治療無法耐受或沒有適當反應的病人，vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 為 60,000 加拿大元到 150,000 加拿大元。但因許多限制無法在重新進行的分析中解決，可能會增加預估範圍的不確定性。

-本次再提交 PBAC 的分析為最低成本分析（cost-minimization analysis, CMA），比較品為 infliximab，說明到病患不論是使用 infliximab 或是 vedolizumab 治療的淨成本衝擊為零，但 PBAC 認為使用 vedolizumab 治療的患者所進行的篩檢與監控進行性多病灶腦白質病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）的費用應該納入分析當中。

-廠商提交 NICE 以 vedolizumab 或是其比較品治療的決策樹（decision tree）模型。ERG 表示當治療不能手術的患者時，對於所有病患族群，vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 為每 QALY 53,084 英鎊；對於未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療患者，adalimumab 比 vedolizumab 佔有優勢；對於使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗患者，vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 為每 QALY 48,205 英鎊。委員會認為 vedolizumab 用於未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑的患者，其 ICER 具有成本效益。

### (2) 成人克隆氏症

-pCODR 認為目前並沒有足夠的資料用以評估 vedolizumab 用於中度至重度患者，先前已經使用過一個或以上的 TNF- $\alpha$  拮抗劑的次族群的成本效益。

-PBAC：本次提交的分析為最低成本分析，比較品為 infliximab 和 adalimumab。

-廠商提交 NICE 以 vedolizumab 或是其比較品（傳統治療或 TNF- $\alpha$  抑制劑）治療的決策樹（decision tree）模型。ERG 認為在曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的病患族群中，當



vedolizumab 相較於傳統非生物製劑治療與 TNF- $\alpha$  抑制劑時，其 ICER 英國 NHS 的觀點下，被認為是具成本效益的。

## 六、財務衝擊：

### (1) 成人潰瘍性結腸炎

建議者預估本品收載於健保後，將取代現有生物製劑 Humira® (adalimumab) 及 Simponi® (golimumab)，本報告認為建議者提出之財務影響分析大致上架構清晰且詳細，不過在每個療程藥品之使用量上有不符合目前給付規範之情形。經本報告修正並重新分析後，估計若本品於 2018 年至 2022 年納入健保給付，新藥之使用人數為第一年的 4 人至第五年的 29 人，而新藥之年度總藥費為第一年的 3 千 2 百萬元至第五年的 6 千 3 百萬元，對健保財務影響約增加第一年 3 千 1 百萬元至第五年 6 千萬元的支出。

### (2) 成人克隆氏症

建議者預估本品收載於健保後，將只會取代現有生物製劑 Humira® (adalimumab) 用於治療克隆氏症患者，本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰，但在取代藥品的部分並沒有考慮到健保亦有給付用於克隆氏症的生物製劑 Remicade® (infliximab)，因此認為建議者所提出之財務影響分析並無法完整反映實際對於預算之影響。經本報告修正並重新分析後，估計若 Entyvio® 於 2018 年至 2022 年納入健保給付，新藥之使用人數為第一年的 14 人至第五年的 74 人，而新藥之年度總藥費為第一年的 8 千 6 百萬元至第五年的 1 億 5 千萬元，對健保財務影響約增加第一年 8 千 4 百萬元至第五年 1 億 3 千萬元的支出。

### **健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估**

經健保署藥品專家諮詢會議後，本報告以健保署初核之給付價格及給付規定重新計算財務影響，其結果為：(1)在成人潰瘍性結腸炎部分，本品納入給付後，於 2018 年至 2022 年間各線的使用人數為第一年的 74 人至第五年的 153 人，而新藥之年度總藥費為第一年的 1 千 9 百萬元至第五年的 3 千 9 百萬元，對健保財務影響約增加第一年 1 千 3 百萬元至第五年 2 千 5 百萬元的支出；(2)在成人克隆氏症部分，本品納入給付後，於 2018 年至 2022 年間各線的使用人數為第一年的 189 人至第五年的 331 人，而新藥之年度總藥費為第一年的 5 千 8 百萬元至第五年的 1 億 2 百萬元，對健保財務影響約增加第一年 4 千 2 百萬元至第五年 6 千 7 百萬元的支出。

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	參考品 3
商品名	Entvyio	HUMIRA	Simponi TM	Remicade
主成分/ 含量	vedolizumab 300 mg/vial	adalimumab 10 mg/vial、 40 mg/0.8 ml syringe	golimumab 50 mg/0.5 ml syringe、 100 mg/1 ml syringe	Infliximab 100 mg/vial
劑型/ 包裝	243 凍晶注射劑	270 注射劑	270 注射劑	243 凍晶注射劑
WHO/ ATC 碼	L04AA33	L04AB04	L04AB06	L04AB02
主管機關 許可適應症	<p>1. 成人潰瘍性結腸炎：安潰悠（vedolizumab）核准用於：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 誘發並維持臨床治療反應</li> <li>▪ 誘發並維持臨床緩解</li> <li>▪ 改善黏膜的內視鏡檢查外觀</li> <li>▪ 達成停用皮質類固醇之緩解</li> </ul> <p>適用對象為中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者，對腫瘤壞死因子（TNF）阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。</p>	<p>1. 類風濕性關節炎（略）</p> <p>2. 乾癬性關節炎（略）</p> <p>3. 僵直性脊椎炎（略）</p> <p>4. 克隆氏症適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症（CD），可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。Humira 亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。</p> <p>5. 乾癬（略）</p> <p>6. 潰瘍性結腸炎 Humira 適用於對於皮質類固醇和 / 或 6-mercaptopurine（6-MP）或 azathioprine（AZA）等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重</p>	<p>1. 類風濕性關節炎：（略）</p> <p>2. 僵直性脊椎炎：（略）</p> <p>3. 乾癬性關節炎：（略）</p> <p>4. 潰瘍性結腸炎：欣普尼 SIMPONI 適用於對於皮質類固醇和 6-mercaptopurine（6-MP）或 azathioprine（AZA）等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病患</p>	<p>1. 「克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療（包含抗生素、引流與免疫抑制劑）反應不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症。」</p> <p>2. 「小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑（immunomodulators）反應不佳之小兒（6-17 歲）中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。」</p> <p>3. 「潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine</p>

	<p>2. 成人克隆氏症：安潰悠（vedolizumab）核准用於：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 達成臨床治療反應</li> <li>▪ 達成臨床緩解</li> <li>▪ 達成停用皮質類固醇之緩解</li> </ul> <p>適用對象為中度至重度活性克隆氏症成年患者，對腫瘤壞死因子（TNF）阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。</p>	<p>活動性潰瘍性結腸炎成人患者。</p> <p>7.腸道貝西氏症（略）</p> <p>8.化膿性汗腺炎（略）</p> <p>9.葡萄膜炎（略）</p> <p>10.小兒適應症(1)幼年型自發性多關節炎（略）</p> <p>(2)小兒克隆氏症 Humira 適用於對皮質類固醇及免疫調節劑（Immunomodulators）反應不佳之 6 歲或大於 6 歲中度至重度克隆氏症患者，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。</p>		<p>（ 6-MP ） 或 azathioprine（AZA）等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病患。」</p> <p>4.「小兒潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine（6-MP）或 azathioprine（AZA）等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒(6-17 歲)病患。」</p>
<p>健保給付條件</p>	<p>擬訂中</p>	<p>用於成人克隆氏症治療部分：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.限具有消化系專科證書者處方。</li> <li>2.須經事前審查核准後使用。</li> <li>3.須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。</li> </ol> <p>(1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及</p>	<p>用於潰瘍性結腸炎治療部分：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.須經事前審查核准後使用。</li> <li>2.須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：</li> </ol> <p>(1) 同時符合下列條件：</p> <p>I.領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（直腸型排除）。</p> <p>II . 經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、</p>	<p>用於成人克隆氏症治療部分：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.限具有消化系專科證書者處方。</li> <li>2.須經事前審查核准後使用。</li> <li>3.須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。</li> </ol> <p>(1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid</p>

		<p>/或免疫抑制劑充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 (CDAI<math>\geq</math>300) 或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。</p> <p>(2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如、類固醇、及免疫抑制劑充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如、類固醇、及免疫抑制劑 (充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次 (含) 以上之手術治療且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(略) (請參見附錄一)</p> <p>用於潰瘍性結腸炎治療部分：</p> <p>1. 須經事前審查核准後使用。</p> <p>2. 須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：</p> <p>(1) 同時符合下列條件：</p> <p>I. 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡 (直腸型排除)。</p> <p>II. 經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及</p>	<p>及免疫調節劑充分治療無效 (須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。</p> <p>III. Mayo score <math>\geq</math> 9 分 且 Mayo Endoscopic subscore <math>\geq</math> 2 分 (需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。</p> <p>(2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：</p> <p>I. 內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。</p> <p>II. 病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。</p> <p>III. 糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。</p> <p>IV. Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射 (如 methylprednisolone 40-60mg/day 等) 連續治療 5 天無效。</p> <p>(略) (請參見附錄二)</p>	<p>藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 (CDAI<math>\geq</math>300) 或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。</p> <p>(2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及免疫抑制劑充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及免疫抑制劑充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次 (含) 以上之手術治療且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(略) (請參見附錄一)</p>
--	--	--	--	---

		<p>免疫調節劑充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史,連續治療達6個月以上),或對5-aminosalicylic acid藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。</p> <p>III.Mayo score <math>\geq 9</math>分且 Mayo Endoscopic subscore <math>\geq 2</math>分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告,內含可供辨識之彩色照片)。</p> <p>(2)急性嚴重的潰瘍性結腸炎,同時符合下列四要件:</p> <p>I.內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。</p> <p>II.病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。</p> <p>III.糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。</p> <p>IV.Mayo Score 為 12分,經類固醇全劑量靜脈注射(如methylprednisolone 40-60mg/day等)連續治療5天無效。</p> <p>(略)(請參見附錄二)</p>		
健保給付價	擬訂中	14,436 元	31,903 元	15,302 元
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 300 毫克,使用方式為第 0 週、第 2 週和第 6 週時以靜脈輸注方式給藥,之後每隔 8	潰瘍性結腸炎:第 0 週注射 160 mg(劑量可以一天分成四次注射或每天注射兩次連續兩天),並在第 2 週注射 80 mg。誘導治療後,建議	體重小於 80 公斤的病患:第 0 週皮下注射 200 毫克,第 2 週注射 100 毫克,然後每 4 週注射 50 毫克。	潰瘍性結腸炎:建議在第 0、2 及 6 週給予 REMICADE 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療,之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。

	週給藥一次。 第 14 週未出現治療效益證據的患者應停止治療。	劑量是每二週皮下注射 40 mg。 克隆氏症：最初第 1 天皮下注射 160 mg（可於一天注射 4 針或連續二天每天注射 2 針），接著 2 週後注射 80 mg（第 15 天）。再過 2 週後（第 29 天）開始每兩週一次給予維持劑量 40 mg。	公斤的病患：第 0 週皮下注射 200 毫克，第 2 週注射 100 毫克，然後每 4 週注射 100 毫克。	克隆氏症：建議在第 0、2 及 6 週給予 REMICADE 靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。對 REMICADE 治療有反應其後又失去反應的成人患者，可考慮給予 10 mg/kg。
療程	持續使用	潰瘍性結腸炎：40 週 克隆氏症：54 週	38 週	54 週
每療程花費	擬訂中	潰瘍性結腸炎：346,464 元 克隆氏症：461,952 元	350,933 元	367,248 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）				
具間接比較 （indirect comparison）		✓	✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓		
目前臨床治療指引建議的首選		✓	✓	✓
其他考量因素，請說明：				
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>1. 潰瘍性結腸炎</p> <p>民國 104 年 (2015) 10 月 28 日公告，建議在限定的條件下，收載 vedolizumab 用於治療對傳統療法或 infliximab (TNF-<math>\alpha</math> 阻斷劑) 治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受之中度至重度潰瘍性結腸炎成年病人，須同時滿足下列臨床條件與情況：</p> <p>I. 條件：若 vedolizumab 治療 6 週後仍未達臨床反應者，不得繼續使用。(例如 Mayo Score 相較於基期下降 <math>\geq 25\%</math> 與 <math>\geq 2</math> 分，rectal bleeding subscore 為 0 至 1 分或下降 <math>\geq 1</math> 分)</p> <p>II. 情況：價格降低以改善 vedolizumab 之成本效果。</p> <p>2. 克隆氏症</p> <p>民國 105 年(2016) 10 月 31 日公告的評估報告，建議在限定的條件下，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度活動性克隆氏症成年病人須同時滿足下列臨床條件與情況：</p> <p>I. 條件：若病人在給予第 4 劑 vedolizumab 治療前仍未達臨床反應，不得繼續使用。</p> <p>II. 情況：vedolizumab 的治療花費不應超過其他生物製劑療程價格最高者。接受 vedolizumab 治療的病人應由有克隆氏症診療經驗的專科醫師照顧。</p> <p>註：臨床反應定義為 CDAI 分數改善至少 70 分。</p>
PBAC (澳洲)	<p>1. 潰瘍性結腸炎</p> <p>民國 104 年(2015) 3 月公告的評估報告，委員會基於最低成本法 (cost-minimisation basis) 以 infliximab 為比較品之比較結果，建議透過高度專業化藥品計劃 (Highly Specialized Drugs Program, HSDP)，以事前申請 (Authority Required) 的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎成年病人且需符合後述特定條件情況：</p> <p>(1) <u>初始治療</u></p>

臨床條件：

- I. 使用口服 5-ASA 製劑標準劑量誘導緩解治療 3 個月以上，仍未能達預期治療效果，或不耐受需永久停藥。且
- II. 對下列治療未能達預期治療效果，或不耐受需永久停藥：
  - azathioprine 至少 2 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或
  - 6-mercaptopurine 至少 1 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或
  - 逐漸減量的口服類固醇 prednisolone 起始劑量至少 40 mg（或相當強度的類固醇）治療 6 週以上，接續 thiopurine 以適當劑量治療 3 個月以上。且
- III. Mayo clinic score  $\geq 6$  分；或在直腸出血與排便頻率 subscores 皆  $\geq 2$  分者，partial Mayo clinic score  $\geq 6$  分（partial Mayo clinic score 不需內視鏡檢查 subscore）。且
- IV. 病人於接受治療時需適當評估發生 PML 的風險。

病人條件：年齡 18 歲以上。

治療條件：由腸胃科專科醫師治療。

## (2) 繼續治療

臨床條件：接受 vedolizumab 時，病人需達到 partial Mayo clinic score  $\leq 2$  分且沒有任一 subscore  $> 1$  分。且病人於接受治療時需適當評估發生 PML 的風險。

## 2. 克隆氏症

民國 104 年(2015) 3 月公告的評估報告，委員會基於最低成本法（cost-minimisation basis）以 infliximab 與 adalimumab 為比較品之比較結果，建議透過高度專業化藥品計劃（Highly Specialized Drugs Program, HSDP），以事前申請（Authority Required）的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度克隆氏症成年病人且需符合後述特定條件情況：

### (1) 初始治療

臨床條件：

- I. 須由腸胃科專科醫師經由標準臨床診斷程序、內視鏡和/或影像學特徵和組織學證據，確診為克隆氏症。且

	<p>II. 使用逐漸減量的全身性類固醇治療，prednisolone 起始劑量至少 40 mg（或相當強度的類固醇）治療 6 週以上，仍未能達預期治療效果，或對類固醇不耐受需永久停藥或有禁忌症。且</p> <p>III. 對下列全身性免疫抑制治療未能達預期治療效果、不耐受需永久停藥或有禁忌症：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. azathioprine 至少 2 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或</li> <li>ii. 6-mercaptopurine 至少 1 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或</li> <li>iii. methotrexate 至少 15 mg/week 的劑量治療 3 個月以上。且</li> </ul> <p>IV. 病人於接受治療時需適當評估發生 PML 的風險。且</p> <p>V. 廣泛小腸侵犯其 CDAI <math>\geq 220</math> 者；或未有廣泛小腸侵犯、短腸症或造口病人其 CDAI <math>\geq 220</math> 者。</p> <p>病人條件：年齡 18 歲以上。</p> <p>治療條件：由腸胃科專科醫師治療。</p> <p>初始治療提供 3 劑 vedolizumab，分別於第 0、2、6 週輸注。CDAI 的評估需於第一次給藥後 12 週進行，以確保有適當的時間證明療效反應。</p> <p>(2) <u>繼續治療</u></p> <p>臨床條件：接受 vedolizumab 時，病人需達到持續適當的反應 CDAI <math>\leq 150</math>，則可繼續 24 週的療程。</p>
NICE（英國）	<p>1. 潰瘍性結腸炎</p> <p>民國 104 年(2015) 6 月 5 日公告之評估報告，建議收載 vedolizumab 作為中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成年病人之治療選擇，前提是廠商願意提供病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）中同意的價格折扣。應給予 vedolizumab 治療直到失去療效或需要手術治療。治療開始後 12 個月，應重新評估患者是否應繼續治療，有明確臨床益處證據者，才得以繼續接受 vedolizumab。於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。</p> <p>2. 克隆氏症</p>

民國 104 年(2015) 8 月 26 日公告之評估報告，建議收載 vedolizumab 作為中度至重度活動性克隆氏症病人之治療選擇，須滿足下列條件：先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗（治療反應不佳或失去治療反應）；或對 TNF- $\alpha$  阻斷劑不耐受或有禁忌症。廠商需提供 PAS 中所同意的價格折扣為前提。應給予 vedolizumab 治療直到失去療效或需要手術治療。治療開始後 12 個月，應重新評估患者是否應繼續治療，有明確臨床益處證據者，才得以繼續接受 vedolizumab。於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。

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。

## 【安潰悠凍晶注射劑 300 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 106 年 8 月 9 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

#### （一）潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis）

潰瘍性結腸炎是一種復發性的大腸黏膜層連續性發炎疾病，其真正的致病原因不明，可能與細菌感染、遺傳、過敏反應、免疫反應、情緒壓力...等因素有關，在病理機制上，自體免疫扮演很重要的角色。潰瘍性結腸炎主要侵犯直腸及乙狀結腸，通常不會侵犯至小腸。發炎浸潤主要侵犯腸道黏膜，甚至黏膜下層，引發黏膜瀰漫性發炎、充血、腫脹、纖維化，進一步可能因黏膜受損而出血、糜爛、潰瘍，病程時好時壞，反覆發作。病人最大的特色為帶有血便的腹瀉，糞便中帶有黏液。若發炎位置侷限於直腸，常見的症狀有直腸出血、大便失禁、裡急後重、想解便又解不乾淨的感覺，但少有腹絞痛。若發炎位置延伸超過直腸擴及乙狀結腸、大腸，其最常見的症狀為帶有血液或黏液的腹瀉，且容易在夜間和進食後發作。有些病人會有全身性的症狀包括發燒、疲倦、體重減輕，另外，有些嚴重病人伴隨急性出血而帶來貧血相關症狀。在長期持續發炎的病例，黏膜也可能發生

惡性病變[1, 2]。

潰瘍性結腸炎的疾病嚴重度，與臨床治療方法及疾病預後息息相關。臨床可以使用疾病活動指數來客觀測量疾病活動的嚴重程度，如 Montreal 分級與 Mayo scoring system[1]。Montreal 分級依據每天腹瀉的頻率與嚴重度，以及是否伴隨全身性症狀與實驗室檢驗數值是否正常，將嚴重度分為輕、中、重度三級。輕度為一天解便小於四次，沒有伴隨全身性症狀且紅血球沉降速率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）正常；中度則為一天解便超過四次，伴隨部分全身性症狀，例如輕微貧血、腹痛；重度則一天解便超過六次血便且伴隨明顯全身性症狀，包括發燒、心搏過速（心跳  $\geq 90$  beats/minute）、嚴重貧血（hemoglobin  $< 10.5$  g/dL）或 ESR  $\geq 30$  mm/hour（請參見表三）[3]。而 Mayo score 主要是依據排便頻率、直腸出血、醫師整體評估（physician's global assessment, PGA）、內視鏡檢查結果來做嚴重度與活動度的分類。各項次評分皆自 0 至 3 分，4 項次總分介於 0 分至 12 分，分數愈高表示疾病嚴重程度或活動性愈高，6 至 12 分即視疾病活動性為中度至重度者（請參見表四）[4]。

表三 Montreal 潰瘍性結腸炎嚴重度分期與程度分級 [2, 3]

期別/級別	症狀/侵犯位置
<b>Severity</b>	
S0 Clinical remission	完全無症狀
S1 Mild UC	一天解便小於四次，沒有伴隨全身性症狀，ESR 正常
S2 Moderate UC	一天解便超過四次，伴隨部分全身性症狀
S3 Severe UC	一天解便超過六次血便且伴隨明顯全身性症狀，包括發燒、嚴重貧血（hemoglobin $< 10.5$ g/dL）、ESR $\geq 30$ mm/hour 等等
<b>Extent</b>	
E1 Ulcerative proctitis	僅侵犯直腸
E2 Left sided UC (distal UC)	侵犯範圍可能從直腸開始延伸，最遠到左側大腸脾屈 splenic flexure
E3 Extensive UC (pancolitis)	侵犯範圍超過左側大腸脾屈 splenic flexure

表四 Mayo score 分級標準[4]

	分數	Description	說明
排便 頻率	0	Normal number of stools for patient	每日排便次數正常
	1	1 to 2 stools per day more than normal	每日排便次數比一般多 1 至 2 次
	2	3 to 4 stools more than normal	每日排便次數比一般多 3 至 4 次
	3	≥ 5 stools more than normal	每日排便次數比一般至少多 5 次
直腸 出血	0	No blood seen	沒有出血
	1	Streaks of blood with stool less than half the time	有時可見排泄物夾雜
	2	Obvious blood with stool most of the time	大部分排便時，可見排泄物伴隨著出血
	3	Blood alone passes	直接便血
內視 鏡 檢 查	0	Normal or inactive disease.	正常或非活動性變化
	1	Mild Disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)	輕微變化（紅斑、血管型態減少、組織傾向易破碎）
	2	Moderate Disease (marked erythema, lack of vascular pattern, friability, erosions)	中度變化（明顯紅斑、缺乏血管型態、組織易破碎、糜爛）
	3	Severe Disease (spontaneous bleeding, ulceration)	重度變化（自發性出血、潰瘍）
醫師 整 體 評 估	0	Normal	正常
	1	Mild disease	輕微腸炎
	2	Moderate disease	中度腸炎
	3	Severe disease	重度腸炎

潰瘍性結腸炎的治療目標為疾病症狀的緩解，並減少活動性疾病復發的頻率。需根據疾病的嚴重程度及侵犯位置，有不同階段治療方法，分述如下：

1. 誘導緩解期（induction of remission），會使用 5-aminosalicylic acid（5-ASA）衍生物（包括 sulfasalazine、mesalamine、olsalazine 和 balsalazide）作為第一線治療，可經由口服、塞劑或灌腸給予，達到抗發炎、免疫抑制或抗菌作用抑制腸道黏膜反應[2]。
  - I. 在輕度至中度僅侵犯直腸的病人，可以 5-ASA 塞劑或灌腸治療；對 5-ASA 局部治療不耐者，可使用局部類固醇製劑（泡沫劑或塞劑）；對 5-ASA 局部治療反應不佳者，可再加上口服 5-ASA 和局部類固醇製劑

- [5]。
- II. 在輕度至中度且侵犯至左側大腸脾屈 splenic flexure 及侵犯至全段大腸的病人，初始以口服合併直腸給予 5-ASA；若反應不佳，可給予口服類固醇治療[5]。
  - III. 在重度的潰瘍性結腸炎病人，可以口服類固醇、口服高劑量 5-ASA、和局部 5-ASA 或類固醇治療。若病人仍持續有嚴重症狀，則應接受住院治療處置，給予靜脈注射類固醇。靜脈注射類固醇 7 至 10 天後仍反應不佳者，可給予 cyclosporine、腫瘤壞死因子阻斷劑（anti-tumor necrosis factor, anti-TNF）（如 infliximab、adalimumab 和 golimumab）、或 vedolizumab 治療[6, 7]。
  - IV. 在一天解便超過十次、伴隨急性嚴重毒性症狀、持續出血、腹痛的嚴重潰瘍性結腸炎病人（fulminant colitis），應住院密切監測、禁食，並給予靜脈輸液、廣效抗生素和靜脈注射類固醇治療。治療 3 天後仍反應不佳者，可給予 cyclosporine 或 infliximab。若治療 4 至 7 天仍未改善，或有毒性巨結腸症在 72 小時內治療無反應者，則考慮結腸切除（colectomy）[7]。
2. 維持緩解期（maintenance of remission）：一旦症狀緩解後，治療目標則為達到維持完全無症狀再復發[2]。
- I. 在輕度至中度僅侵犯直腸的病人，應持續給予直腸或口服 5-ASA 治療 [5]。
  - II. 在輕度至中度且侵犯至左側大腸脾屈 splenic flexure 及侵犯至全段大腸的病人，應持續給予口服合併直腸 5-ASA。達到足夠的臨床反應或緩解後，長期維持治療應繼續維持口服 5-ASA 劑量，並將局部 5-ASA 治療逐漸減少至每日一次。病人狀況穩定 2 至 4 週後，類固醇也必須做逐漸減量（taper）的調整[5]。
  - III. 在重度的潰瘍性結腸炎病人，可使用口服 5-ASA 作為維持治療。接受靜脈注射類固醇有治療反應者，應轉換為相等的口服劑量，然後逐漸停藥。對於 12 個月內復發 2 次以上且需使用類固醇、口服 5-ASA 無法耐受、或對類固醇發生依賴性者，應以 6-mercaptopurine（6-MP）/ azathioprine（AZA）或 anti-TNF 治療[6, 7]。

在臨床指引的部分，我國目前尚未有潰瘍性結腸炎相關的臨床診療指引可供參考。美國胃腸醫學學院（American College of Gastroenterology）與英國消化系醫學會（British Society of Gastroenterology）皆於 2010 年分別發表潰瘍性結腸炎 [8]和發炎性大腸疾病 [9]之診療指引。惟上述兩份指引發表當時，本案藥品 vedolizumab 尚未上市，故該指引中未有與本案藥品相關之建議內容。

Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group 於 2015 年發表一份不須接受住院潰瘍性結腸炎病人之臨床處置共識使引[10]，其中針對本案藥品 vedolizumab 之相關建議摘要如下：

- I. 對 anti-TNF 初級治療失敗 (primary failure)<sup>a</sup> 的病人，比起轉換到另一種 anti-TNF，建議先轉換至 vedolizumab 治療，以誘導不含類固醇治療的完全緩解。【strong recommendation, very low-quality evidence】
- II. 對 anti-TNF 次級治療失敗 (secondary failure)<sup>b</sup> 的病人，建議基於藥物治療監測 (therapeutic drug monitoring) 的結果，轉換至另一種 anti-TNF 或 vedolizumab 治療，以誘導不含類固醇治療的完全緩解。【strong recommendation, very low-quality evidence】
- III. 對類固醇、thiopurines、或 anti-TNF 治療反應不佳的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人，建議使用 vedolizumab 治療，以誘導不含類固醇治療的完全緩解。【strong recommendation, moderate-quality evidence】
- IV. 對使用 vedolizumab 誘導治療的潰瘍性結腸炎病人，建議於 8 至 14 週內評估是否缺乏症狀反應，以決定是否需要修改治療。【strong recommendation, very low-quality evidence】
- V. 對使用 vedolizumab 治療有反應的潰瘍性結腸炎病人，建議繼續 vedolizumab 治療以維持不含類固醇治療的完全緩解。【strong recommendation, moderate-quality evidence】

## (二) 克隆氏症

克隆氏症 (Crohn's disease) 是一種病因不明的胃腸道慢性發炎症，從口腔至肛門整個消化道都可能受到克隆氏症的侵犯[11]。克隆氏症可以影響胃腸道的任何部位，主要是侵犯小腸，但也會侵犯大腸，其發炎浸潤為侵犯整個腸壁 (包括黏膜、黏膜下層、肌肉層及漿膜層)，甚至侵犯到腸道外的腹膜及淋巴結。克隆氏症的病灶常是多發性的而且呈現跳躍性的病灶，即病灶分別侵犯好幾段腸道，但是這些病灶之間的組織卻是正常的[12]。克隆氏症的臨床表現差異很大，症狀包括長期腹瀉伴隨腹痛、出血、倦怠、發燒和體重減輕，病人可能因腸壁的侵犯而併發肛門膿瘍、瘻管，及肛裂等情形。此外有些病人還可能伴隨腸道外症狀，如關節炎、舌炎、虹彩炎、肝功能不全、腎結石等。對於克隆氏症疾病嚴重程度的評估，臨床上多採用 CDAI (Crohn's disease activity index) 或 HBI (Harvey-Bradshaw Index) 進行評估疾病的總體活動度 (overall disease activity)；CDAI 總分最高為 600 分，若 CDAI > 450 則為嚴重病例，若 CDAI < 150 則已達

<sup>a</sup> Primary failure: Inability of the patient to achieve corticosteroid-free complete remission despite dose optimization.

<sup>b</sup> Secondary failure: Inability of the patient to maintain corticosteroid-free complete remission after achieving a symptomatic response.

緩解狀態[11]。

克隆氏症無法以內科藥物或外科手術方法完全治癒，治療目標為藉由藥品對疾病症狀適當的控制，維持疾病緩解，降低疾病的復發率。對於大多數輕度至中度的病人，可口服藥品於門診治療。一般而言，治療策略常採用逐步進階治療（step-up therapy）：一開始先使用強度較弱副作用較少的藥品治療，若治療無效，再採用更強效（潛在毒性也更大）的藥品治療。在沒有全身症狀的輕度至中度克隆氏症病人，初始可使用安全性相對較高的 5-ASA 衍生物（如 mesalamine、sulfasalazine、olsalazine）治療；對 5-ASA 不耐受或治療三至四周內仍未改善者，可給予抗生素治療（如 ciprofloxacin 和 metronidazole）。若經上述治療仍反應不佳，可使用腎上腺皮質類固醇，投與的方法可經口服或經肛門灌腸給藥。在長期維持治療，則建議以 5-ASA 治療[13]。

對於較嚴重或出現毒性症狀的病人，則需接受住院，暫時禁食，給予靜脈輸液營養，並靜脈注射皮質類固醇治療。若病人為治療無效、反覆復發、或對類固醇發生依賴性之頑固性克隆氏症，其餘治療選擇包括了 6-mercaptopurine（6-MP）、azathioprine（AZA）、methotrexate（MTX）和生物製劑（如 anti-TNF 和 vedolizumab）[14]。部分病人若出現腸阻塞、瘻管、腹腔內膿瘍、腸穿孔、或無法控制的全身合併症時，則需考慮接受外科手術治療[12]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

安潰悠<sup>®</sup> 凍晶注射劑 300 毫克（Entvyio<sup>®</sup> Powder for Concentrate for Solution for Infusion）之有效成分為 vedolizumab，是一種人化單株抗體，會專一結合  $\alpha 4 \beta 7$  整合蛋白，並阻斷  $\alpha 4 \beta 7$  整合蛋白和第一型黏膜地址素細胞黏合分子（mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1）的交互作用，抑制記憶 T 淋巴細胞穿越血管內皮遷移進入發炎的胃腸道薄壁組織。 $\alpha 4 \beta 7$  整合蛋白和 MAdCAM-1 的交互作用，已被視為慢性發炎的重要促成分子，而慢性發炎為潰瘍性結腸炎和克隆氏症的重要標記[15]。

本品於 2016 年 11 月 17 日經主管機關許可之適應症包括「中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者」與「中度至重度活性克隆氏症成年患者」，且病人須對腫瘤壞死因子（TNF）阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性[16]。

Vedolizumab 的 ATC 分類碼為 L04AA33，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ immunosuppressants/ immunosuppressants/ selective immunosuppressants 類別，ATC 分類同屬 L04AA 者尚有其他 24 種成份[17]，除本案申請藥品之外，並未有任何成分目前已經獲得我國上市許可用於潰瘍性結腸

炎或克隆氏症之治療。

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁[16]下，以「潰瘍性結腸炎」與「克隆氏症」作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷。除本案藥品外，共有 9 種成分藥品適應症許可用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症之治療，包括腫瘤壞死因子阻斷劑 infliximab、adalimumab、golimumab，皮質類固醇 prednisolone、dexamethasone、hydrocortisone，與 5-ASA 衍生物 sulfasalazine、mesalazine、balsalazide。

其中與本案申請藥品相近可用於「對免疫調節藥物或皮質類固醇治療反應不佳或無法耐受之中度至重度潰瘍性結腸炎成年患者」且收載於健保[18]者，共有 2 種成分藥品，分別為 adalimumab 與 golimumab。與本案申請藥品相近可用於「對免疫調節藥物或皮質類固醇治療反應不佳或無法耐受之中度至重度克隆氏症成年患者」且收載於健保[18]者，共有 2 種成分藥品，分別為 infliximab 與 adalimumab。惟目前除本案申請藥品外，未有他種藥品核可適用於治療「對腫瘤壞死因子阻斷劑治療反應不佳或無法耐受」之潰瘍性結腸炎或克隆氏症。

彙整與本案藥品相近用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症治療之 ATC 分類碼、我國許可適應症、健保現行給付條件等資訊如表五，以供參考。

表五 與本案藥品相近用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症治療之藥品

ATC 分類碼[17] 成分名	我國許可適應症[16]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[19]
Integrin inhibitor				
L04AA33 vedolizumab 本案藥品	1.成人潰瘍性結腸炎：安潰悠（vedolizumab）核准用於： <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 誘發並維持臨床治療反應</li> <li>▪ 誘發並維持臨床緩解</li> <li>▪ 改善黏膜的內視鏡檢查外觀</li> <li>▪ 達成停用皮質類固醇之緩解</li> </ul> 適用對象為中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反	243 凍晶 注射劑	300 mg/vial	建議收載中

ATC 分類碼[17] 成分名	我國許可適應症[16]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[19]
	<p>應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。</p> <p>2. 成人克隆氏症：安潰悠 (vedolizumab) 核准用於：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 達成臨床治療反應</li> <li>▪ 達成臨床緩解</li> <li>▪ 達成停用皮質類固醇之緩解</li> </ul> <p>適用對象為中度至重度活性克隆氏症成年患者，對腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。</p>			
Anti-tumor necrosis factor				
L04AB02 infliximab	<p>1. 「克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療（包含抗生素、引流與免疫抑制劑）反應不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症。」</p> <p>2. 「小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑 (immunomodulators) 反應不佳之小兒（6-17 歲）中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。</p>	243 凍晶 注射劑	100 mg/vial	<p>用於成人克隆氏症治療部分：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 限具有消化系專科證書者處方。</li> <li>2. 須經事前審查核准後使用。</li> <li>3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 (CDAI ≥ 300) 或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。</li> <li>(2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic</li> </ul> </li> </ol>

ATC 分類碼[17] 成分名	我國許可適應症[16]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[19]
	<p>解。」</p> <p>3.「潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA) 等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病患。」</p> <p>4.「小兒潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA) 等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒(6-17 歲)病患。」</p>			<p>acid 藥物、類固醇、及免疫抑制劑充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(3)克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及免疫抑制劑充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(略)(請參見附錄一)</p>
L04AB04 adalimumab	<p>1.類風濕性關節炎(略)</p> <p>2.乾癬性關節炎(略)</p> <p>3.僵直性脊椎炎(略)</p> <p>4.克隆氏症適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。Humira 亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。</p> <p>5.乾癬(略)</p> <p>6.潰瘍性結腸炎 Humira 適用於對於皮質類固醇和/或 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA) 等傳統治療無</p>	270 注射劑	10 mg/vial、 40 mg/0.8 ml syringe	<p>用於成人克隆氏症治療部分：</p> <p>1.限具有消化系專科證書者處方。</p> <p>2.須經事前審查核准後使用。</p> <p>3.須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。</p> <p>(1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療超過六個月，仍然無法控制病情(CDAI<math>\geq</math>300)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。</p> <p>(2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如、類固醇、及免疫抑制劑充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻</p>

ATC 分類碼[17] 成分名	我國許可適應症[16]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[19]
	<p>效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人患者。</p> <p>7.腸道貝西氏症(略)</p> <p>8.化膿性汗腺炎(略)</p> <p>9.葡萄膜炎(略)</p> <p>10.小兒適應症(1)幼年型自發性多關節炎(略)(2)小兒克隆氏症 Humira 適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(Immunomodulators)反應不佳之 6 歲或大於 6 歲中度至重度克隆氏症患者,可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。</p>			<p>管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(3)克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如、類固醇、及免疫抑制劑(充分治療,仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI<math>\geq</math>100 者。</p> <p>(略)(請參見附錄一)</p> <p>用於潰瘍性結腸炎治療部分:</p> <p>1.須經事前審查核准後使用。</p> <p>2.須經診斷為成人潰瘍性結腸炎,並符合下列條件之一:</p> <p>(1)同時符合下列條件:</p> <p>I.領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡(直腸型排除)。</p> <p>II.經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及免疫調節劑充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史,連續治療達 6 個月以上),或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。</p> <p>III.Mayo score <math>\geq</math>9 分且 Mayo Endoscopic subscore <math>\geq</math>2 分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告,內含可供辨識之彩色照片)。</p> <p>(2)急性嚴重的潰瘍性結腸炎,同時符合下列四要件:</p> <p>I.內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。</p> <p>II.病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴癌。</p> <p>III.糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。</p>

ATC 分類碼[17] 成分名	我國許可適應症[16]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[19]
				IV.Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射（如 methylprednisolone 40-60mg/day 等）連續治療 5 天無效。 (略)(請參見附錄二)
L04AB06 golimumab	類風濕性關節炎：(略) 僵直性脊椎炎：(略) 乾癬性關節炎：(略) 潰瘍性結腸炎：欣普尼 SIMPONI 適用於對於皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA) 等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病患	270 注射劑	50 mg/0.5 ml syringe、100 mg/1 ml syringe	用於潰瘍性結腸炎治療部分： 1.須經事前審查核准後使用。 2.須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一： (1) 同時符合下列條件： I.領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（直腸型排除）。 II.經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及免疫調節劑充分治療無效（須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上），或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。 III.Mayo score $\geq 9$ 分且 Mayo Endoscopic subscore $\geq 2$ 分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。 (2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件： I.內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。 II.病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。 III.糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。 IV.Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射（如 methylprednisolone 40-60mg/day 等）連續治療 5

ATC 分類碼[17] 成分名	我國許可適應症[16]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[19]
				天無效。 (略)(請參見附錄二)
<b>Glucocorticoids</b>				
H02AB06 prednisolone	風濕性關節炎、支氣管性氣喘、潰瘍性結腸炎、天皰瘡及其他過敏性疾病	110 錠劑；170 內服液劑	5 mg/tab； 1.344 mg/ml	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
H02AB02 dexamethasone	急慢性關節炎、風濕性疾患、副腎皮質機能不全症、坐骨神經痛、過敏性疾患、支氣管氣喘、枯草熱、蕁麻疹、白血病、脊髓炎、潰瘍性結腸炎、重症皮膚病	110 錠劑	0.75 mg/tab	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
A07EA02 hydrocortisone	潰瘍性結腸炎的輔助治療	370 外用液劑	1.667 mg/ml	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
<b>5-ASA derivatives</b>				
A07EC01 sulfasalazine	潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)、crohn's disease、類風溼性關節炎 (rheumatoid arthritis)。	110 錠劑；115 腸溶錠	500 mg/tab； 500 mg/tab	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
A07EC02 mesalazine (mesalamine)	治療潰瘍性結腸炎及其持續治療以防止復發。	371 浣腸劑；592 栓劑；124 腸溶膜衣錠；121 持續性藥效錠；156 顆粒劑；16A 長效膜衣錠	10、20、40 mg/ml；500 mg、1 g/supp；400、800 mg/tab；500 mg/tab；1、2 g/sachet；1200 mg/tab	限潰瘍性結腸炎、庫隆氏症病例使用。
A07EC04 balsalazide	輕度至中度的急性潰瘍性結腸炎。	130 膠囊劑	750 mg/cap	限潰瘍性結腸炎、庫隆氏症病例使用。
Olsalazine	我國尚未上市			

### 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)	1. 潰瘍性結腸炎：於 2015 年 10 月 28 日公告 2. 克隆氏症：於 2016 年 10 月 31 日公告
PBAC (澳洲)	1. 潰瘍性結腸炎：於 2015 年 3 月公告 2. 克隆氏症：於 2015 年 3 月公告
NICE (英國)	1. 潰瘍性結腸炎：於 2015 年 6 月 5 日公告 2. 克隆氏症：於 2015 年 8 月 26 日公告
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大)

##### 1. 潰瘍性結腸炎

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2015 年 10 月 28 日公告的評估報告[20]，建議在限定的條件下，收載 vedolizumab 用於治療對傳統療法或 infliximab (TNF- $\alpha$  阻斷劑) 治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受之中度至重度潰瘍性結腸炎成年病人，須同時滿足下列臨床條件與情況：

- I. 條件：若 vedolizumab 治療 6 週後仍未達臨床反應者，不得繼續使用。  
(例如 Mayo Score 相較於基期下降  $\geq 25\%$  與  $\geq 2$  分，rectal bleeding subscore 為 0 至 1 分或下降  $\geq 1$  分)
- II. 情況：價格降低以改善 vedolizumab 之成本效果。

委員會的建議理由，在相對療效與安全性方面是根據一項隨機分派對照試驗 GEMINI-1 結果顯示，在第 6 週達到臨床反應 (誘導期) 與第 52 週達到臨床緩

解（維持期），vedolizumab 在統計上顯著優於安慰劑。此外，以 vedolizumab 治療有較高比例的病人有黏膜癒合（mucosal healing），並與生活品質的改善相關。GEMINI-1 試驗只納入先前對傳統療法（如皮質類固醇和免疫調節藥物）或 infliximab 治療失敗的病人，受試者尚未接受過他種核准用於潰瘍性結腸炎的生物製劑治療。儘管有上述的限制，兩項間接比較分析結果顯示，在潰瘍性結腸炎病人誘導臨床反應，vedolizumab 有相似於 golimumab、infliximab 和 adalimumab 的療效。考量到研究間的異質性，這些藥品於維持臨床緩解的相對療效具不確定性。

## 2. 克隆氏症

CADTH 於 2016 年 10 月 31 日公告的評估報告[21]，建議在限定的條件下，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度活動性克隆氏症成年病人須同時滿足下列臨床條件與情況：

- I. 條件：若病人在給予第四劑 vedolizumab 治療前仍未達臨床反應，不得繼續使用。
- II. 情況：vedolizumab 的治療花費不應超過其他生物製劑療程價格最高者。接受 vedolizumab 治療的病人應由有克隆氏症診療經驗的專科醫師照顧。

註：臨床反應定義為 CDAI 分數改善至少 70 分。

委員會的建議理由，在相對療效與安全性方面是根據二項雙盲隨機分派安慰劑對照之第三期臨床試驗，評估在中度至重度克隆氏症病人使用 vedolizumab 於誘導（GEMINI II 和 GEMINI III）與維持治療（GEMINI II）。GEMINI II 和 GEMINI III 結果顯示，vedolizumab 相較於安慰劑更可能於第 6 週達到臨床緩解。在 GEMINI III 試驗中，使用 vedolizumab 者在第 10 週達到臨床緩解的比例高於第 6 週的比例。在先前對至少一種 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的次群組病人，vedolizumab 相較於安慰劑也有較高比例的病人於第 10 週達到臨床緩解。目前未有直接比較 vedolizumab 與 TNF- $\alpha$  阻斷劑的臨床研究。CDR（Common Drug Review）回顧了 5 項 vedolizumab 比較他種生物製劑的間接比較分析，然而受限於研究設計與病人特性之異質性，因此無法針對 vedolizumab 與 TNF- $\alpha$  阻斷劑之相對療效與安全性下明確結論。

## (二)PBAC（澳洲）

### 1. 潰瘍性結腸炎

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2015 年 3 月公告的評估報告[22]，委員會基於最低成本法（cost-minimisation basis）以 infliximab 為比較品之比較結果，建議透過高度專業化藥品計劃（Highly Specialized Drugs Program, HSDP），以事前申請（Authority Required）的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎成年病人。委員會同意 vedolizumab 的使用條件與治療互換標準應與 infliximab 相同。委員會認為 vedolizumab 的臨床治療地位與 infliximab 相近，可作為另一治療選擇，並接受廠商提出以 infliximab 作為主要比較品。雖然間接比較的結果有其限制，但 PBAC 認為 vedolizumab 可能與 infliximab 的療效相當。在安全性部分，考量與 natalizumab 同一藥理分類之潛在進行性多灶性白質腦病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）風險，PBAC 同意病人須接受 PML 之篩檢與監測。

澳洲健保藥品補助系統（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）以事前申請的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎，使用於下列條件情況[23]：

### 初始治療

- I. 臨床條件：
  - i. 使用口服 5-ASA 製劑標準劑量誘導緩解治療 3 個月以上，仍未能達預期治療效果，或不耐受需永久停藥。且
  - ii. 對下列治療未能達預期治療效果，或不耐受需永久停藥：
    - azathioprine 至少 2 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或
    - 6-mercaptopurine 至少 1 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或
    - 逐漸減量的口服類固醇 prednisolone 起始劑量至少 40 mg（或相當強度的類固醇）治療 6 週以上，接續 thiopurine 以適當劑量治療 3 個月以上。且
  - iii. Mayo clinic score  $\geq 6$  分；或在直腸出血與排便頻率 subscores 皆  $\geq 2$  分者，partial Mayo clinic score  $\geq 6$  分（partial Mayo clinic score 不需內視鏡檢查 subscore）。且
  - iv. 病人於接受治療時需適當評估發生 PML 的風險。
- II. 病人條件：年齡 18 歲以上。
- III. 治療條件：由腸胃科專科醫師治療。

對於未能達到 Mayo clinic score  $\leq 2$  分且沒有任一 subscore  $> 1$  分，或在持續使用 vedolizumab 時，未能達到 partial Mayo clinic score  $\leq 2$  分且沒有任一 subscore  $> 1$  分者，之後將不符合接受本藥給付之資格。Mayo clinic score 的評估需於第一次給藥後 12 週進行，以確保有適當的時間證明療效反應。

## 繼續治療

臨床條件：接受 vedolizumab 時，病人需達到 partial Mayo clinic score  $\leq 2$  分且沒有任一 subscore  $> 1$  分。且病人於接受治療時需適當評估發生 PML 的風險。

### 2. 克隆氏症

PBAC 於 2015 年 3 月公告的評估報告[24]，委員會基於最低成本法（cost-minimisation basis）以 infliximab 與 adalimumab 為比較品之比較結果，建議透過高度專業化藥品計劃（Highly Specialized Drugs Program, HSDP），以事前申請（Authority Required）的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度克隆氏症成年病人。

委員會認同對於標準全身性免疫抑制治療反應不佳的中至重度克隆氏症病人，vedolizumab 作為另一替代治療選項有其臨床需求，並同意 vedolizumab 的使用條件與治療互換標準應與 infliximab 和 adalimumab 相同。委員會接受 infliximab 與 adalimumab 為適當的比較品。在相對療效的部分，廠商提出的間接比較分析顯示，vedolizumab 與 infliximab 相比，不劣於誘導並維持臨床緩解，但劣於誘導並維持臨床治療反應。vedolizumab 與 adalimumab 相比，在意圖治療分析病人群、未曾與曾接受 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人，不劣於誘導臨床緩解；在意圖治療分析病人群，不劣於維持臨床緩解與達成停用皮質類固醇之緩解；但劣於維持臨床治療反應。委員會認為，與 infliximab 的比較結果，由於病人數過少且信賴區間過寬，其間接比較結果較不可靠。雖然間接比較有其研究品質限制，難以得到有意義的結果，但 PBAC 認為 vedolizumab 可能是 infliximab 與 adalimumab 合理的替代治療選擇。在安全性部分，vedolizumab 相較於 infliximab 與 adalimumab，較常於維持治療期發生嚴重不良事件。此外，考量與 natalizumab 同一藥理分類之潛在進行性多灶性白質腦病（PML）風險，PBAC 同意病人須接受 PML 之篩檢與監測。

PBS 以事前申請的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度克隆氏症，使用於下列條件情況[23]：

## 初始治療

### I. 臨床條件：

- i. 須由腸胃科專科醫師經由標準臨床診斷程序、內視鏡和/或影像學特徵和組織學證據，確診為克隆氏症。且
- ii. 使用逐漸減量的全身性類固醇治療，prednisolone 起始劑量至少 40 mg（或相當強度的類固醇）治療 6 週以上，仍未能達預期治療效

果，或對類固醇不耐受需永久停藥或有禁忌症。且

- iii. 對下列全身性免疫抑制治療未能達預期治療效果、不耐受需永久停藥或有禁忌症：
  - azathioprine 至少 2 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或
  - 6-mercaptopurine 至少 1 mg/kg/day 的劑量治療 3 個月以上；或
  - methotrexate 至少 15 mg/week 的劑量治療 3 個月以上。且
- iv. 病人於接受治療時需適當評估發生 PML 的風險。且
- v. 廣泛小腸侵犯其 CDAI  $\geq 220$  者；或未有廣泛小腸侵犯、短腸症或造口病人其 CDAI  $\geq 220$  者。

II. 病人條件：年齡 18 歲以上。

III. 治療條件：由腸胃科專科醫師治療。

初始治療提供 3 劑 vedolizumab，分別於第 0、2、6 週輸注。CDAI 的評估需於第一次給藥後 12 週進行，以確保有適當的時間證明療效反應。

### 繼續治療

臨床條件：接受 vedolizumab 時，病人需達到持續適當的反應 CDAI  $\leq 150$ ，則可繼續 24 週的療程。

## (三)NICE (英國)

### 1. 潰瘍性結腸炎

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2015 年 6 月 5 日公告之評估報告[25]，建議收載 vedolizumab 作為中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成年病人之治療選擇，前提是廠商願意提供病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 中同意的價格折扣。應給予 vedolizumab 治療直到失去療效或需要手術治療。治療開始後 12 個月，應重新評估患者是否應繼續治療，有明確臨床益處證據者，才得以繼續接受 vedolizumab。於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。委員會在相對療效與安全性方面的考量如下：

- I. Vedolizumab 相較於他種潰瘍性結腸炎治療藥品，具有不同的作用機轉，為一項創新性藥品。Vedolizumab 僅專一抑制腸道的免疫活性，而其他種免疫抑制劑會影響全身的免疫活性。臨床專家表示，由於 GEMINI I 試驗中部份受試者有合併使用 vedolizumab 與全身性免疫抑制劑；因此 vedolizumab 的臨床效益可能無法完全於試驗中呈現。

- II. 關於疾病治療的現況，潰瘍性結腸炎的傳統療法包括 aminosalicylates、thiopurines（如 azathioprine 和 mercaptopurine）與 corticosteroids。若傳統療法治療失敗，部分病人可能會接受 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療。但對 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人，治療選擇僅剩傳統療法或手術。一般而言，手術被視為中度至重度潰瘍性結腸炎的最後一線治療，因此手術並非合適的比較品。
- III. 在 GEMINI I 試驗中，vedolizumab 與安慰劑組的不良事件發生率相似。關於 natalizumab 相關的多灶性白質腦病（PML）風險，臨床專家表示，natalizumab 會抑制包括大腦在內全身組織的  $\alpha 4$ -integrin，而 vedolizumab 僅會作用於腸道。因此委員會認為使用 vedolizumab 發生 PML 的風險是低的，vedolizumab 似乎是安全的且耐受良好。
- IV. 關於 vedolizumab 的療效證據，廠商所提供的 GEMINI I 試驗為一項穩健的實證證據，在 GEMINI I 試驗中，有 48% 的病人先前曾接受過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療。但在針對未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑，與先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗病人的次群組分析，委員會認為比較兩個次群組間統計上顯著差異的檢定力不足。
- V. 另外，廠商有提供一項網絡統合分析比較 vedolizumab 與 TNF- $\alpha$  阻斷劑，包括 adalimumab、infliximab 和 golimumab。但委員會注意到，對於先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人分析，數據資料僅來自使用 adalimumab 的病人。因此該次群組分析，只限於比較 vedolizumab 與 adalimumab。
- VI. 委員會認為 GEMINI I 試驗的臨床療效結果可運用於臨床實務，但不確定試驗中先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人比例，是否會與實際使用於英國的病人比例相同。此外，委員會注意到，vedolizumab 的仿單說明於治療 10 週後應評估療效反應，決定是否應繼續治療。但 GEMINI I 試驗是於治療 6 週時評估療效反應，因此 GEMINI I 試驗可能會低估臨床實務上誘導治療期的反應率。
- VII. 委員會結論，基於 GEMINI I 試驗的結果，vedolizumab 相較於傳統療法使用於所有病人族群和不論是否曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的次群組是有效的。

## 2. 克隆氏症

英國 NICE 於 2015 年 8 月 26 日公告之評估報告[26]，建議收載 vedolizumab 作為中度至重度活動性克隆氏症病人之治療選擇，須滿足下列條件：先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗（治療反應不佳或失去治療反應）；或對 TNF- $\alpha$  阻斷劑不耐受或有禁忌症。廠商需提供 PAS 中所同意的價格折扣為前提。應給予 vedolizumab 治療直到失去療效或需要手術治療。治療開始後 12 個月，應重新評估患者是否應繼續治療，有明確臨床益處證據者，才得以繼續接受 vedolizumab。

於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。委員會在在相對療效與安全性方面的考量如下：

- I. TNF- $\alpha$  阻斷劑不耐受或有禁忌症的病人，有高度未被滿足的醫療需求。對於該病人族群，處方 vedolizumab 治療是合理的。
- II. Vedolizumab 相較於他種克隆氏症治療藥品，具有不同的作用機轉，為一項創新性藥品。
- III. Vedolizumab 被核准用於經傳統非生物製劑或 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗之後。對於治療選擇有限的病人，例如 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗、失去治療反應或不適合使用 TNF- $\alpha$  阻斷劑者，他們亟需多一項治療選擇。
- IV. 對於某些病人而言，特別是對 TNF- $\alpha$  阻斷劑有禁忌症者，vedolizumab 相較於現有的他種生物製劑，可能的優勢為有較少的全身性不良反應。
- V. Vedolizumab 比較安慰劑於誘導及維持其治療的臨床療效證據，主要來自 GEMINI II 和 GEMINI III 試驗。臨床專家表示，長期維持臨床緩解為克隆氏症的治療目標。委員會注意到，GEMINI II 的試驗期間為 52 週，而延伸試驗 GEMINI LTS 也只提供到 104 週的有限數據結果。
- VI. 關於廠商提供的網絡統合分析，對於未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人，其分析結果具相當大的不確定性。
- VII. 委員會認為，GEMINI II 和 GEMINI III 試驗中於治療 6 週時評估療效反應，可能無法偵測出所有對誘導治療有反應的病人。
- VIII. 委員會認為，針對未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑，與先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗，上述兩個病人群分別評估 vedolizumab 的療效，將有助於決策。
- IX. 委員會結論，在誘導治療期，vedolizumab 相較於安慰劑，使用於所有病人族群和不論是否曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人，能改善臨床緩解率。在維持緩解期，雖然還不清楚其長期效果，但於 52 週時，在所有病人族群和不論是否曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人，vedolizumab 相較於安慰劑有較佳的治療結果。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

##### A. 潰瘍性結腸炎

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2015 年 5 月 11

日公告之評估報告[27]，建議收載 vedolizumab 用於治療對傳統療法或 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成年病人。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。對於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。委員會考慮到病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）可以改善 vedolizumab 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或更低的價格而建議的。

委員會參酌的療效證據主要是根據一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗 GEMINI I，vedolizumab 相較於安慰劑組，有較高比例的病人於第 6 週達臨床反應（47% vs 26%），以及於第 52 週達臨床緩解（42% vs 16%）。

廠商提供的網絡統合分析比較 vedolizumab 與 TNF- $\alpha$  阻斷劑（包括 adalimumab、infliximab 和 golimumab）的療效。結果顯示，於誘導期的治療效果兩者未有統計上顯著差異。在維持期，vedolizumab 相較於 TNF- $\alpha$  阻斷劑，則有較高的 OR 於達到持續臨床反應和臨床緩解，然而該項分析結果其信賴區間過寬，且網絡統合分析具諸多研究限制，納入研究間也有顯著異質性。

關於相同藥理分類另一藥品 natalizumab 相關的 PML 風險，雖然 vedolizumab 的臨床試驗中未有發生 PML 的案例，但目前仍缺乏 vedolizumab 的長期安全性資訊。所有接受 vedolizumab 治療的病人應給予 Patient Alert Card，並須監測神經系統相關症狀的出現。

臨床專家認為，vedolizumab 為新機轉藥品，其治療地位可用於對目前現有療法失敗，而可能須接受手術的病人，是一項治療進展。

## B. 克隆氏症

蘇格蘭 SMC 於 2015 年 7 月 13 日公告之評估報告[28]，建議在限定條件下，收載 vedolizumab 用於治療對傳統療法或 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受之中度至重度活動性克隆氏症成年病人。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。對於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。委員會考慮到 PAS 可以改善 vedolizumab 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或更低的價格而建議的。

委員會參酌的療效證據主要是根據二項隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗 GEMINI II 和 GEMINI III。於誘導期，vedolizumab 相較於安慰劑組，有較高比例的病人於第 6 週達臨床緩解，但僅在其中一項研究中有達統計上顯著差異。然而委員會認為，試驗中於治療 6 週時評估療效反應，可能無法呈現臨床

實際情形，部分病人可能需要治療後 14 週才能達到誘導緩解的療效。GEMINI II 試驗包含了維持期，結果顯示使用 vedolizumab 相較於安慰劑組，有較高比例的病人於第 52 週達臨床緩解。然而，由於所有治療組別皆有高比率的病人停藥，將可能影響維持治療期的證據品質。

臨床試驗的次群組分析顯示，在接受 vedolizumab 治療的病人中，相較於沒有併用類固醇的病人，有併用類固醇的病人其誘導期的治療效果較佳。EMA 也認為 vedolizumab 使用於第二線治療（未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑）會比用於第三線治療（先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗）的效果較好。

廠商提供的網絡統合分析結果顯示，雖然整體而言 adalimumab 相較於 vedolizumab 似乎有較好的結果，但其信賴區間與 1 重疊，因此不能排除兩者有相似的療效。此外，此項分析也偶諸多研究限制將影響研究結果的效度。

關於相同藥理分類另一藥品 natalizumab 相關的 PML 風險，雖然 vedolizumab 的臨床試驗中未有發生 PML 的案例，但目前仍缺乏 vedolizumab 的長期安全性資訊。所有接受 vedolizumab 治療的病人應給予 Patient Alert Card，並須監測神經系統相關症狀的出現。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

針對 vedolizumab 使用於「成人潰瘍性結腸炎」以及「成人克隆氏症」之相對療效與相對安全性，本報告將分別以下列 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：

#### I. 適應症一：成人潰瘍性結腸炎

<b>Population</b>	中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成年患者，且對 TNF- $\alpha$ 阻斷劑、免疫調節藥物、或皮質類固醇治療反應不佳、失去治療反應、無法耐受或證實對類固醇發生依賴性
<b>Intervention</b>	vedolizumab
<b>Comparator</b>	未設限

<b>Outcome</b>	臨床療效或安全性結果指標，如臨床反應、臨床緩解、黏膜癒合或症狀緩解等
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗

## II. 適應症二：成人克隆氏症

<b>Population</b>	中度至重度活動性克隆氏症成年患者，且對 TNF- $\alpha$ 阻斷劑、免疫調節藥物、或皮質類固醇治療反應不佳、失去治療反應、無法耐受或或證實對類固醇發生依賴性
<b>Intervention</b>	vedolizumab
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	臨床療效或安全性結果指標，如臨床反應、臨床緩解、黏膜癒合或症狀緩解等
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 4 月 14 日，分別以 ulcerative colitis、crohn disease 和 vedolizumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。文獻篩選僅納入試驗治療組別為使用我國主管機關許可之 Entyvio<sup>®</sup> 建議劑量與用法之系統性文獻回顧或統合分析或隨機分派對照試驗類文獻。

### (2) 搜尋結果

#### A. 成人潰瘍性結腸炎

##### a. Vedolizumab 比較安慰劑

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對中度至重度潰瘍性結腸炎成年患者使用 vedolizumab 治療之有效性，尋獲一項直接比較之隨機分派安慰劑對照試驗 GEMINI I [29-31]。

GEMINI I 整合二項多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，在中度至重度潰瘍性結腸炎成年病人，評估 vedolizumab 分別用於誘導治療與維持治療的療效與安全性。在誘導治療期，374 位受試者隨機分派至於第 0 週和第 2 週接受靜脈注射 vedolizumab 300 mg 或安慰劑，治療期間允許併用穩定劑量之皮質類固醇或免疫調節藥物，並於第 6 週進行療效評估。結果顯示，相較於安慰劑組，接

受 vedolizumab 的病人，有顯著較高的比例達到臨床治療反應(47.1% vs 25.5%)、臨床緩解(16.9% vs 5.4%)，與黏膜癒合(40.9% vs 24.8%) [31]。一項針對先前是否曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑次群組病人進行的事後分析結果顯示，相較於先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人，未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人，在 vedolizumab 治療組和安慰劑組之間有較大的絕對療效差異。在第 6 週時，未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑者，在 vedolizumab 與安慰劑組的臨床反應率分別為 53.1% 和 26.3% (絕對差異 26.4%，95% CI 12.4-40.4；RR 2.0，95% CI 1.3-3.0)；在先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗者分別為 39.0% 和 20.6% (絕對差異 18.1%，95% CI 2.8-33.5；RR 1.9，95% CI 1.1-3.2) [30]。

在維持治療期，第 6 週對 vedolizumab 有治療反應的病人將隨機分派至 vedolizumab 組(每 8 週一次或每 4 週一次)或安慰劑組，並於第 52 週進行療效評估。結果顯示，相較於安慰劑組，接受 vedolizumab 的病人，有顯著較高的比例達到持久臨床治療反應、持久臨床緩解，與達到停用皮質類固醇之臨床緩解 [31]。次群組病人的事後分析顯示，大多數結果的絕對差異相似，但先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人，相較於未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑者，有較高的療效風險比 (Risk ratio) [30]。

關於 GEMINI I 試驗之試驗設計摘要請參見表六。GEMINI I 試驗誘導治療期於第 6 週之療效指標結果請參見表七。GEMINI I 試驗維持治療期於第 52 週之療效指標結果請參見表八。

表六 GEMINI I 試驗之試驗設計摘要[31]

試驗 (發表年份)	GEMINI I
試驗編號	NCT00783718
研究設計	phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled
試驗地點	211 個試驗中心；34 個國家
病人族群	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients aged 18~80 years with active UC, Mayo clinic score 6~12, with endoscopy subscore <math>\geq 2</math> and disease <math>\geq 15</math> cm from anal verge</li> <li>▪ Inadequate response or intolerance to <math>\geq 1</math>: corticosteroids, immunomodulator, or TNF-<math>\alpha</math> antagonist</li> </ul>
病人數目	895
<b>Induction phase</b>	
試驗治療組	vedolizumab 300 mg IV at weeks 0, 2, 6 (n=225)
對照組	placebo (n=149)
治療期間	weeks 0~6

試驗 (發表年份)	GEMINI I
主要療效指標	Clinical response* at week 6
Maintenance phase	
試驗治療組	vedolizumab 300 mg IV q8w (n=122) vedolizumab 300 mg IV q4w (n=125)
對照組	placebo (n=126)
治療期間	weeks 6~52
主要療效指標	Clinical remission† at week 52

\* defined as a reduction in the Mayo Clinic score of at least 3 points and a decrease of at least 30% from the baseline score, with a decrease of at least 1 point on the rectal bleeding subscale or an absolute rectal bleeding

† defined as a Mayo Clinic score of 2 or lower and no subscore higher than 1

表七 GEMINI I 試驗誘導治療期於第 6 週之療效指標結果[30, 31]

療效指標	Placebo, n (%)	Vedolizumab 300 mg IV at weeks 0 and 2, n (%)	%-Point difference (95% CI)*	P Value
Overall treatment population				
	n = 149	n = 225		
Clinical response*	38 (25.5)	106 (47.1)	21.7 (11.6 to 31.7)	<0.001
Clinical remission†	8 (5.4)	38 (16.9)	11.5 (4.7 to 18.3)	0.001
Mucosal healing‡	37 (24.8)	92 (40.9)	16.1 (6.4 to 25.9)	0.001
anti-TNF- $\alpha$ naïve population				
	n = 76	n = 130		
Clinical response*	20 (26.3)	69 (53.1)	26.8 (13.7 to 39.9)	NR
Clinical remission†	5 (6.6)	30 (23.1)	16.5 (2.4 to 30.2)	NR
Mucosal healing‡	19 (25.0)	64 (49.2)	24.2 (11.2 to 37.2)	NR
Prior anti-TNF- $\alpha$ failure population				
	n = 63	n = 82		
Clinical response*	13 (20.6)	32 (39.0)	18.4 (3.9 to 32.9)	NR
Clinical remission†	2 (3.2)	8 (9.8)	6.6 (-9.8 to 22.8)	NR
Mucosal healing‡	13 (20.6)	25 (30.5)	9.9 (-4.3 to 24.0)	NR

\* defined as a reduction in the Mayo Clinic score of at least 3 points and a decrease of at least 30% from the baseline score, with a decrease of at least 1 point on the rectal bleeding subscale or an absolute rectal bleeding

† defined as a Mayo Clinic score of 2 or lower and no subscore higher than 1

‡ defined as a Mayo endoscopic subscore of B1 point

表八 GEMINI I 試驗維持治療期於第 52 週之療效指標結果[30, 31]

療效指標	Placebo, n (%)	Vedolizumab q8w, n (%)	%-Point difference (95% CI)*	P Value
<b>Overall treatment population</b>				
	n = 126	n = 122		
Clinical remission	20 (15.9)	51 (41.8)	26.1 (14.9 to 37.2)	<0.001
Durable clinical response	30 (23.8)	69 (56.6)	32.8 (20.8 to 44.7)	<0.001
Durable clinical remission	11 (8.7)	25 (20.5)	11.8 (3.1 to 20.5)	0.008
Mucosal healing	25 (19.8)	63 (51.6)	32.0 (20.3 to 43.8)	<0.001
CSF clinical remission	10/72 (13.9)	22/70 (31.4)	17.6 (3.9 to 31.3)	0.01
<b>anti-TNF-<math>\alpha</math> naïve population</b>				
	n = 79	n = 72		
Clinical remission	15 (19.0)	33 (45.8)	26.8 (12.4 to 41.2)	NR
Durable clinical response	21 (26.6)	47 (65.3)	38.7 (24.0 to 53.4)	NR
Durable clinical remission	10 (12.7)	16 (22.2)	9.6 (-2.5 to 21.6)	NR
Mucosal healing	19 (24.1)	43 (59.7)	35.7 (20.9 to 50.4)	NR
<b>Prior anti-TNF-<math>\alpha</math> failure population</b>				
	n = 38	n = 43		
Clinical remission	2 (5.3)	16 (37.2)	31.9 (10.3 to 51.4)	NR
Durable clinical response	6 (15.8)	20 (46.5)	30.7 (11.8 to 49.6)	NR
Durable clinical remission	1 (2.6)	9 (20.9)	18.3 (-3.8 to 38.9)	NR
Mucosal healing	3 (7.9)	18 (41.9)	34.0 (12.6 to 53.2)	NR

本表格僅納入我國主管機關許可之建議劑量與用法相關之試驗結果。

#### b. Vedolizumab 比較他種潰瘍性結腸炎治療藥品

針對中度至重度潰瘍性結腸炎成年患者比較 vedolizumab 與他種潰瘍性結腸炎治療藥品之相對療效與安全性證據，共尋獲三項間接比較網絡統合分析 (network meta-analyses, NMA)，分別為 Cholapranee 等人 (2017 年) [32]、Vickers 等人 (2016 年) [33] 與 Močko 等人 (2016 年) [34] 研究。關於三項間接比較網絡統合分析結果請參見表九。

Cholapranee 等人 (2017 年) 的網絡統合分析，針對中度至重度潰瘍性結腸炎病人比較使用 azathioprine、infliximab、infliximab+azathioprine、adalimumab、golimumab、與 vedolizumab 於黏膜癒合的治療效果。結果顯示，不論是誘導治療或維持治療期，vedolizumab 相較於他種 TNF- $\alpha$  阻斷劑在黏膜癒合的治療效果皆未有統計上顯著差異。

Vickers 等人 (2016 年) 的研究也分別針對未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑，與先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人進行分析。間接比較結果顯示，在誘導治療期，vedolizumab 相較於 infliximab、adalimumab 與 golimumab 的療效皆未有統計顯著差異。在維持治療期，未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人，使用 vedolizumab 相較於 infliximab (OR 3.18; 95% CI 1.14-9.20)、adalimumab (OR 3.96; 95% CI 1.67-9.84) 與 golimumab (OR 2.33; 95% CI 1.04-5.41) 有顯著較佳的持久臨床反應 (durable clinical response); 相較於 infliximab (OR 2.93; 95% CI 1.03-8.28) 有較佳的臨床緩解; 相較於 adalimumab (OR 3.21; 95% CI 1.33-7.35) 有較佳的黏膜癒合。在先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人，vedolizumab 相較於 adalimumab 能顯著改善黏膜癒合 (OR 6.72; 95% CI 1.36-41.17)。

在安全性部分，Moćko 等人 (2016 年) 的網絡統合分析研究顯示，vedolizumab 相較於 infliximab、adalimumab 與 golimumab，在任何不良事件、嚴重不良事件與感染的發生率並未有顯著差異。

表九 Vedolizumab 比較他種潰瘍性結腸炎治療藥品之間接比較網路統合分析結果[32-34]

結果指標	參考文獻	OR (95% CI) Vedolizumab vs.					
		Placebo	AZA	Infliximab	Infliximab+AZA	Adalimumab	Golimumab
療效指標結果							
Induction							
Overall treatment population							
Mucosal healing	Cholapranee et al. 2017	<b>2.11 (1.14-3.93)</b>	1.31 (0.42-3.97)	0.63 (0.29-1.41)	0.46 (0.15-1.34)	1.42 (0.70-2.94)	1.15 (0.51-2.61)
anti-TNF- $\alpha$ naïve population							
Clinical response	Vickers et al. 2016	<b>3.17 (1.72-6.16)</b>	—	0.78 (0.39-1.64)	—	1.69 (0.86-3.43)	1.25 (0.62-2.56)
Clinical remission	Vickers et al. 2016	<b>4.42 (1.72-14.0)</b>	—	0.88 (0.30-2.86)	—	2.48 (0.86-8.11)	1.26 (0.40-4.43)
Mucosal healing	Vickers et al. 2016	<b>2.97 (1.59-5.37)</b>	—	0.86 (0.38-1.91)	—	1.92 (0.97-3.76)	1.54 (0.76-3.09)
Prior anti-TNF- $\alpha$ failure population							
Clinical response	Vickers et al. 2016	<b>2.51 (1.18-5.48)</b>	—	—	—	1.74 (0.69-4.45)	—
Clinical remission	Vickers et al. 2016	3.66 (0.87-27.98)	—	—	—	2.72 (0.43-23.79)	—
Mucosal healing	Vickers et al. 2016	1.70 (0.80-3.81)	—	—	—	1.56 (0.57-4.22)	—
Maintenance							
Overall treatment population							
Mucosal healing	Cholapranee et al. 2017	<b>4.39 (1.88-10.03)</b>	—	1.17 (0.35-3.84)	—	2.23 (0.79-6.04)	2.19 (0.69-6.96)
anti-TNF- $\alpha$ naïve population							
Durable clinical response	Vickers et al. 2016	<b>5.27 (2.68-11.0)</b>	—	<b>3.18 (1.14-9.20)</b>	—	<b>3.96 (1.67-9.84)</b>	<b>2.33 (1.04-5.41)</b>
Clinical remission	Vickers et al. 2016	<b>3.63 (1.75-7.72)</b>	—	<b>2.93 (1.03-8.28)</b>	—	1.81 (0.74-4.90)	2.03 (0.84-5.05)
Mucosal healing	Vickers et al. 2016	<b>4.79 (2.33-9.93)</b>	—	2.43 (0.81-6.66)	—	<b>3.21 (1.33-7.35)</b>	—

結果指標	參考文獻	OR (95% CI) Vedolizumab vs.					
		Placebo	AZA	Infliximab	Infliximab+AZA	Adalimumab	Golimumab
Prior anti-TNF- $\alpha$ failure population							
Durable clinical response	Vickers et al. 2016	<b>4.89 (1.74-15.89)</b>	—	—	—	2.04 (0.44-9.01)	—
Clinical remission	Vickers et al. 2016	<b>12.14 (3.14-78.38)</b>	—	—	—	3.40 (0.40-32.52)	—
Mucosal healing	Vickers et al. 2016	<b>9.09 (2.74-40.06)</b>	—	—	—	<b>6.72 (1.36-41.17)</b>	—
安全性結果							
Induction							
Any AE	Močko et al. 2016	—	—	—	—	1.53 (0.75-3.29)*	1.33 (0.61-2.92) <sup>†</sup>
SAEs	Močko et al. 2016	—	—	—	—	1.53 (0.24-11.01)*	1.37 (0.17-12.69) <sup>†</sup>
Infections	Močko et al. 2016	—	—	—	—	1.13 (0.56-2.20)*	1.07 (0.49-2.20) <sup>†</sup>
Maintenance							
Any AE	Močko et al. 2016	—	—	1.22 (0.30-5.36)	—	1.30 (0.43-4.14)	1.39 (0.39-5.24)
SAEs	Močko et al. 2016	—	—	0.87 (0.33-2.29)	—	1.20 (0.55-2.70)	1.66 (0.61-4.67)
Infections	Močko et al. 2016	—	—	1.07 (0.41-2.70)	—	1.06 (0.47-2.28)	1.40 (0.58-3.44)

AE, adverse event ; AZA, azathioprine ; CI, confidence interval ; OR, odds ratio ; SAEs, serious adverse events ; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$

\* adalimumab vs vedolizumab

<sup>†</sup> golimumab vs vedolizumab

粗體字表示該指標結果據統計上顯著差異。

本表格僅納入我國主管機關許可之建議劑量與用法相關之試驗結果。

## B. 成人克隆氏症

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對中度至重度克隆氏症成年患者使用 vedolizumab 治療之有效性，共尋獲二項直接比較之隨機分派安慰劑對照試驗 GEMINI II[35]與 GEMINI III[36]。未尋獲 vedolizumab 比較他種克隆氏症治療藥品之相對療效與安全性證據。

關於 GEMINI II 與 GEMINI III 試驗之試驗設計摘要請參見表十。GEMINI II 與 GEMINI III 試驗於誘導治療期之療效指標結果請參見表十一。GEMINI II 試驗於維持治療期之療效指標結果請參見表十二。

### a. GEMINI II 試驗[35]

GEMINI II 整合為二項多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，針對中度至重度克隆氏症成年病人，評估 vedolizumab 分別用於誘導治療與維持治療的療效與安全性。在誘導治療期，368 位受試者隨機分派至於第 0 週和第 2 週接受靜脈注射 vedolizumab 300 mg 或安慰劑，治療期間允許併用穩定劑量之皮質類固醇或免疫調節藥物，並於第 6 週進行療效評估。結果顯示，vedolizumab 與安慰劑組分別有 14.5%和 6.8%的受試者達到臨床緩解 (CDAI  $\leq$  150) ( $p=0.02$ )。兩組分別有 34.4%與 25.7%的病人達到 CDAI-100 的療效反應 (CDAI 分數降低  $\geq$  100) ( $p=0.23$ )。在維持治療期，第 6 週對 vedolizumab 有治療反應的病人被隨機分派至 vedolizumab 組 (每 8 週一次或每 4 週一次) 或安慰劑組。結果顯示，在第 52 週達臨床緩解的比例，每 8 週給予一次 vedolizumab 為 39%，安慰劑組為 21.6%， $p$  值  $< 0.001$ 。在安全性部分，共有 4%的病患對 vedolizumab 產生抗體反應。接受 vedolizumab 治療者相較於接受安慰劑的病人，較常發生鼻咽炎，但較少發生頭痛和腹痛的不良反應。Vedolizumab 相較於安慰劑，有較高的比例發生嚴重不良事件 (24.4% vs 15.3%)、感染 (44.1% vs 40.2%)、和嚴重感染 (5.5% vs 3.0%)。

### b. GEMINI III 試驗[36]

GEMINI III 試驗為一項多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在評估 vedolizumab 用於中度至重度克隆氏症成年病人誘導治療期之療效與安全性。於主要分析，在 315 位先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人中，vedolizumab 治療組與安慰劑組在第 6 週達臨床緩解的病人比例分別為 15.2%和 12.1% ( $p=0.433$ )，在主要評估指標 vedolizumab 相較於安慰劑並未達顯著改善。但在第 10 週時，vedolizumab 與安慰劑相比則有較高比例的病人達臨床緩解 (26.6% vs 12.1%； $p=0.001$ )。此外，在第 6 週時，vedolizumab 組也有較高比例的病人達到 CDAI-100 的療效反應 (39.2% vs 22.3%； $p=0.001$ )。各組別間有相

似的不良事件發生率。

表十 GEMINI II 與 GEMINI III 試驗之試驗設計摘要[35, 36]

試驗 (年份)	GEMINI II	GEMINI III
試驗編號	NCT00783692	NCT01224171
研究設計	phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled
試驗地點	285 個試驗中心；39 個國家	NR
病人族群	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients aged 18~80 years with CD <math>\geq 3</math> months, CDAI 220~450 and one of the following: (a) CRP <math>\geq 2.87</math> mg/L; (b) colonoscopy <math>\geq 3</math> large ulcers or <math>\geq 10</math> aphthous ulcers; (c) fecal calprotectin <math>\geq 250</math> <math>\mu\text{g/g}</math> and evidence of ulceration on small bowel imaging</li> <li>▪ Inadequate response or intolerance to <math>\geq 1</math>: corticosteroids, immunomodulator, or TNF-<math>\alpha</math> antagonist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients aged 18~80 years with ileal or colonic CD <math>\geq 3</math> months, CDAI 220~400 and one of the following: (a) CRP <math>\geq 2.87</math> mg/L; (b) colonoscopy with ulceration within 4 months; (c) fecal calprotectin <math>\geq 250</math> <math>\mu\text{g/g}</math> and evidence of active disease on small bowel imaging</li> <li>▪ Inadequate response or intolerance to <math>\geq 1</math>: corticosteroids, immunomodulator, or TNF-<math>\alpha</math> antagonist within 5 years</li> </ul>
病人數目	1115	416
<b>Induction phase</b>		
試驗治療組	vedolizumab 300 mg IV at weeks 0, 2, 6 (n=220)	vedolizumab 300 mg IV at weeks 0, 2, 6 (n=209)
對照組	placebo (n=148)	placebo (n=207)
治療期間	weeks 0~6	weeks 0~10
主要療效指標	Clinical remission at week 6 CDAI-100 response at week 6	Clinical remission at week 6
<b>Maintenance phase</b>		
試驗治療組	vedolizumab 300 mg IV q8w (n=154) vedolizumab 300 mg IV q4w (n=154)	—
對照組	placebo (n=153)	—
治療期間	weeks 6~52	—
主要療效指標	Clinical remission at week 52	—

CD, crohn disease ; CDAI, Crohn's Disease Activity Index ; CRP, C-reactive protein ; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$

表十一 GEMINI II 與 GEMINI III 試驗於誘導治療期之療效指標結果[35, 36]

療效指標	Placebo	Vedolizumab 300 mg IV at weeks 0 and 2	P Value
<b>GEMINI II</b>			
Clinical remission at 6 weeks	6.8%	14.5%	0.02
CDAI-100 response at 6 weeks	25.7%	31.4%	0.23
<b>GEMINI III</b>			
Prior anti-TNF- $\alpha$ failure population			
Clinical remission at 6 weeks	12.1%	15.2%	0.433
Clinical remission at 10 weeks	12.1%	26.6%	0.001
CDAI-100 response at 6 weeks	22.3%	39.2%	0.001
Overall			
Clinical remission at 6 weeks	12.1%	19.1%	0.048
Clinical remission at 10 weeks	13%	28.7%	< 0.001

CDAI, Crohn's Disease Activity Index ; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$

表十二 GEMINI II 試驗於維持治療期之療效指標結果[35]

療效指標	Placebo	Vedolizumab q8w	P Value
<b>GEMINI II</b>			
Clinical remission at 52 weeks	21.6%	39.0%	<0.001
CDAI-100 response at 52 weeks	30.1%	43.5%	0.01
Glucocorticoid-free remission at 52 weeks	15.9%	31.7%	0.04
Durable clinical remission at 52 weeks	14.4%	21.4%	NS

CDAI, Crohn's Disease Activity Index ; NS, not significant

## (五)建議者提供之資料

台灣武田藥品工業股份有限公司於其藥物納入健保給付建議書自評安潰悠<sup>®</sup>凍晶注射劑 300 毫克 (Entvyio<sup>®</sup> Powder for Concentrate for Solution for Infusion) 屬「非突破創新新藥」,建議健保給付之適應症用於治療「中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者」與「中度至重度活性克隆氏症成年患者」,且病人須對腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受;或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。

關於本品之新藥臨床使用定位,建議者提出 Entvyio<sup>®</sup> 之臨床使用定位,於成人潰瘍性結腸炎, vedolizumab 預期將取代 adalimumab 和 golimumab 之市場,並新增用於經 adalimumab 或 golimumab 治療無效或目前無其他積極治療方法的病人。在成人克隆氏症, vedolizumab 預期將取代 adalimumab 之市場,並新增用於經 adalimumab 治療無效或目前無其他積極治療方法的病人。惟健保預計將於 2017 年 5 月起收載 infliximab 作為克隆氏症之治療用藥,因此本報告認為,本案藥品 vedolizumab 之新藥臨床使用定位將也可能取代 infliximab 之市場。

建議者有提出多項臨床試驗結果呈現 Entvyio<sup>®</sup> 之療效與安全性表現,主要包括三項直接比較證據 GEMINI I、GEMINI II 與 GEMINI III,但皆為安慰劑對照之設計,此外建議者亦有提出多項間接比較之網絡統合分析,惟建議者針對所有文獻的搜尋與篩選過程,並未加以說明。

## 四、療效評估結論

### 1. 療效參考品

針對本案申請藥品安潰悠<sup>®</sup>凍晶注射劑 300 毫克 (Entvyio<sup>®</sup> Powder for Concentrate for Solution for Infusion) 此次建議健保給付之適應症「成人潰瘍性結腸炎」,目前共有 2 種成分藥品與本案申請藥品具有類似許可適應症且收載於健保,可用於「對免疫調節藥物或皮質類固醇治療反應不佳或無法耐受之中度至重度潰瘍性結腸炎成年患者」,分別為 adalimumab 與 golimumab。經考量我國許可適應症以及健保用藥品項,本報告認為前述藥品為本案藥品用於成人潰瘍性結腸炎之療效參考品。

針對本案申請藥品此次建議健保給付之適應症「成人克隆氏症」,目前共有 2 種成分藥品與本案申請藥品具有類似許可適應症且收載於健保,可用於「對免疫調節藥物或皮質類固醇治療反應不佳或無法耐受之中度至重度克隆氏症成年患者」,分別為 infliximab 與 adalimumab。經考量我國許可適應症以及健保用藥

品項，本報告認為前述藥品為本案藥品用於成人克隆氏症之療效參考品。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

### (1) 成人潰瘍性結腸炎

- I. 加拿大 CADTH 於 2015 年 10 月 28 日公告的評估報告，建議在限定的條件下，收載 vedolizumab 用於治療對傳統療法或 infliximab (TNF- $\alpha$  阻斷劑) 治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受之中度至重度潰瘍性結腸炎成年病人，須同時滿足下列臨床條件與情況：
  - i. 條件：若 vedolizumab 治療 6 週後仍未達臨床反應者，不得繼續使用。(例如 Mayo Score 相較於基期下降  $\geq 25\%$  與  $\geq 2$  分，rectal bleeding subscore 為 0~1 分或下降  $\geq 1$  分)
  - ii. 情況：價格降低以改善 vedolizumab 之成本效果。
- II. 澳洲 PBAC 於 2015 年 3 月公告的評估報告，委員會基於最低成本法以 infliximab 為比較品之比較結果，建議透過高度專業化藥品計劃 (Highly Specialized Drugs Program, HSDP)，以事前申請的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎成年病人。此外，考量與 natalizumab 同一藥理分類之潛在進行性多灶性白質腦病 (PML) 風險，PBAC 同意病人須接受 PML 之篩檢與監測。
- III. 英國 NICE 於 2015 年 6 月 5 日公告之評估報告，建議收載 vedolizumab 作為中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成年病人之治療選擇，前提是廠商願意提供病人用藥可近性方案 (PAS) 中同意的價格折扣。治療開始後 12 個月，應重新評估患者是否應繼續治療，有明確臨床益處證據者，才得以繼續接受 vedolizumab。
- IV. 蘇格蘭 SMC 於 2015 年 5 月 11 日公告之評估報告，建議收載 vedolizumab 用於治療對傳統療法或 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成年病人。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。對於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。委員會考慮到病人用藥可近性方案 (PAS) 可以改善 vedolizumab 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或更低的價格而建議的。

### (2) 成人克隆氏症

- I. 加拿大 CADTH 於 2016 年 10 月 31 日公告的評估報告，建議在限定的條件下，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度活動性克隆氏症成年病人，須同時滿足下列臨床條件與情況：
  - i. 條件：若病人在給予第四劑 vedolizumab 治療前仍未達臨床反應，

不得繼續使用。

- ii. 情況：vedolizumab 的治療花費不應超過其他生物製劑療程價格最高者。接受 vedolizumab 治療的病人應由有克隆氏症診療經驗的專科醫師照顧。
- II. 澳洲 PBAC 於 2015 年 3 月公告的評估報告，委員會基於最低成本法以 infliximab 與 adalimumab 為比較品之比較結果，建議透過高度專業化藥品計劃 (Highly Specialized Drugs Program, HSDP)，以事前申請的方式，收載 vedolizumab 用於治療中度至重度克隆氏症成年病人。此外，考量與 natalizumab 同一藥理分類之潛在進行性多灶性白質腦病 (PML) 風險，PBAC 同意病人須接受 PML 之篩檢與監測。
- III. 英國 NICE 於 2015 年 8 月 26 日公告之評估報告，建議收載 vedolizumab 作為中度至重度活動性克隆氏症病人之治療選擇，須滿足下列條件：先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗 (治療反應不佳或失去治療反應)；或對 TNF- $\alpha$  阻斷劑不耐受或有禁忌症。廠商需提供 PAS 中所同意的價格折扣為前提。治療開始後 12 個月，應重新評估患者是否應繼續治療，有明確臨床益處證據者，才得以繼續接受 vedolizumab。
- IV. 蘇格蘭 SMC 於 2015 年 7 月 13 日公告之評估報告，建議在限定條件下，收載 vedolizumab 用於治療對傳統療法或 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受之中度至重度活動性克隆氏症成年病人。病人須每 12 個月重新評估是否適合繼續 vedolizumab 治療。對於 12 個月時達完全緩解的病人，須考慮停用 vedolizumab，若之後復發可再恢復治療。委員會考慮到 PAS 可以改善 vedolizumab 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或更低的價格而建議的。

### 3. 相對療效與安全性

#### (1) 成人潰瘍性結腸炎

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，針對中度至重度潰瘍性結腸炎成年患者使用 vedolizumab 治療之有效性，尋獲一項直接比較之隨機分派安慰劑對照試驗 GEMINI I。

GEMINI I 試驗為一項多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，研究結果顯示，vedolizumab 相較於安慰劑組，有顯著較高比例的病人於第 6 週達臨床治療反應 (47.1% vs 25.5%) (誘導期)，與第 52 週達到臨床緩解 (15.9% vs 41.8%) (維持期)，vedolizumab 在統計上顯著優於安慰劑。此外，以 vedolizumab 治療也有較高比例的病人有黏膜癒合 (mucosal healing)。

針對中度至重度潰瘍性結腸炎成年患者比較 vedolizumab 與他種潰瘍性結腸炎治療藥品之相對療效與安全性證據，共尋獲三項間接比較網絡統合分析，分別為 Cholapranee 等人（2017 年）、Vickers 等人（2016 年）與 Močko 等人（2016 年）研究。

Cholapranee 等人（2017 年）的間接比較分析結果顯示，不論是誘導治療或維持治療期，vedolizumab 相較於他種 TNF- $\alpha$  阻斷劑，包括 golimumab、infliximab 和 adalimumab 在黏膜癒合的治療效果皆未有統計上顯著差異。Vickers 等人（2016 年）研究分析未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的病人族群，vedolizumab 相較於 infliximab (OR 3.18; 95% CI 1.14-9.20)、adalimumab (OR 3.96; 95% CI 1.67-9.84) 與 golimumab (OR 2.33; 95% CI 1.04-5.41) 於維持治療期有較佳的持久臨床反應 (durable clinical response)。在分析先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人，vedolizumab 相較於 adalimumab 能顯著改善黏膜癒合 (OR 6.72; 95% CI 1.36-41.17)。在安全性部分，Močko 等人（2016 年）的網絡統合分析研究顯示，vedolizumab 相較於 infliximab、adalimumab 與 golimumab，在任何不良事件、嚴重不良事件與感染的發生率並未有顯著差異。

## (2) 成人克隆氏症

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，針對中度至重度克隆氏症成年患者使用 vedolizumab 治療之有效性，共尋獲二項直接比較之隨機分派安慰劑對照試驗 GEMINI II 與 GEMINI III。未尋獲 vedolizumab 比較他種克隆氏症治療藥品之相對療效與安全性證據。

GEMINI II 和 GEMINI III 試驗皆為多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗。GEMINI II 試驗結果顯示，vedolizumab 相較於安慰劑組，於誘導治療期有顯著較高比例的病人於第 6 週達臨床緩解 (14.5% vs 6.8%,  $p=0.02$ )。在維持治療期，也有較高比例的病人於第 52 週達臨床緩解 (39% vs 21.6%,  $p<0.001$ )。Vedolizumab 相較於安慰劑，有較高的比例發生嚴重不良事件 (24.4% vs 15.3%)、感染 (44.1% vs 40.2%)、和嚴重感染 (5.5% vs 3.0%)。

GEMINI III 試驗結果顯示，在先前曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑治療失敗的病人，於誘導治療期 vedolizumab 相較於安慰劑達臨床緩解的病人比例，在第 6 週並未有顯著差異，但於第 10 週時，vedolizumab 則有顯著較高 (26.6% vs 12.1%;  $p=0.001$ )。

## 4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

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)	1. 潰瘍性結腸炎：於 2015 年 10 月 28 日公告 2. 克隆氏症：於 2016 年 10 月 31 日公告
PBAC (澳洲)	1. 潰瘍性結腸炎：於 2015 年 3 月公告 2. 克隆氏症：於 2015 年 3 月公告
NICE (英國)	1. 潰瘍性結腸炎：於 2015 年 6 月 5 日公告 2. 克隆氏症：於 2015 年 8 月 26 日公告
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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)

##### (1) 潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) [20]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2015 年 10 月公布加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 針對 Entyvio® (vedolizumab) 用於潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 進行評估之報告，建議用於對傳統治療或 infliximab (TNF- $\alpha$  拮抗劑) 療效反應不佳、失去療效，或

無法耐受的中等至重度進行性潰瘍性結腸炎患者。但建議是基於將藥品的價格降低至可接受的成本效益的狀況下。本部分將會把重點放在最終經濟學指引報告，報告之內容摘要如下。

在提交的價格（每瓶 3,290 加拿大元）以及建議的使用劑量（每 8 週 300 毫克）的情境下，CADTH 的共同藥物審查（Common Drug Review, CDR）估計對傳統治療或是 infliximab 的治療無法耐受或沒有適當反應的病人，vedolizumab 比上傳統治療的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）的範圍為 60,000 加拿大元到 150,000 加拿大元。然而上存在許多限制無法在重新進行的分析中解決，因此可能會增加預估範圍的不確定性。

廠商提交了比較 vedolizumab 與標準療法：傳統治療（aminosalicylates、皮質類固醇和免疫調節劑）或 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療的成本效用分析（cost-utility analysis）。主要分析是針對曾經使用 TNF- $\alpha$  拮抗劑或未曾使用過的患者組成之混合群體進行，此外，亦進行次群組之分析。廠商使用的是決策樹的架構以表示誘導期（6 週），接著以呈現出世代健康狀態轉移的馬可夫模型（Markov model）的結構來捕捉為期 5 年（一個循環為 8 週）的維持治療，使用的觀點為公共健康照護的付費者的角度。模型中使用的健康狀態轉移的機率是基於 GEMINI I 試驗中的資料（vedolizumab 比上傳統治療）與網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）（其他生物製劑）。健康狀態的效用值（utility value）是基於一篇以發表的文獻，儘管其他來源的效用值亦被使用於敏感度分析中。副作用的負向生活品質效用值（disutility value）也是基於以發表的文獻。藥物的費用是根據廠商提供的資訊，亦為安大略藥物療效處方集（Ontario Drug Benefit Formulary）中的資訊，而藥物施用和其他資源使用（即門診、住院、檢驗及手術）反映出不同的健康狀態，這些都是加拿大的資料來源。廠商表示，在混合族群中，與傳統治療相比，vedolizumab 的遞增成本效用比值（incremental cost-utility ratio, ICUR）為每個經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）60,196 加拿大元。

CDR 指出了一些廠商提出的經濟模型的限制，包括效用值的不確定性、用不合適的方式預估負向生活品質效用值、假設一個不變的手術率而可能會高估在模型中接受手術的機率以及處理手術後併發症所花費的時間、在健康狀態的成本及資源利用的不確定性、在接受 vedolizumab 治療的患者使用傳統治療的比例可能有低估的狀況、高估傳統治療不良反應的比例、與其他生物製劑比較的相關成本效益資料有限、在維持期中狀態轉移比例的不確定性、vedolizumab 治療評估的時間點在試驗中（於第六週評估）與模型中（於第 10 周評估）的差異、5 年的評估期間對於慢性疾病來說稍短。CDR 測試相關限制，包含效用值、手術和副作用發生率、成本和資源使用，vedolizumab 比上傳統治療的 ICUR 結果會在 60,000 加拿大元（廠商的基本狀況）到 150,000 加拿大

元（CDR 修正後的基本狀況）之間。基於修正後的基本狀況，藥物的價格必須要調降 50% 以上才能到達一般 ICUR 可接受的閾值。然而 CDR 並無法對其他已提出的研究限制進行驗證測試。

當提交的價格在每瓶 300 毫克 3,290 加拿大元且建議的劑量為每 8 週使用 300 毫克的條件下，vedolizumab 的費用在第一年（26,320 加拿大元）以及後續幾年（21,385 加拿大元）都較 infliximab 來的低（分別為 31,602 加拿大元和 25,677 加拿大元），但是比 golimumab 來的高（分別為 22,803 加拿大元和 19,763 加拿大元）。

## (2) 克隆氏症（Crohn's disease）[21]

加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）於 2016 年 10 月公布加拿大腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）針對 Entyvio<sup>®</sup>（vedolizumab）用於克隆氏症（Crohn's disease）進行評估之報告，建議用於中度至重度進行性克隆氏症患者，但此建議是基於將藥品的價格降低的狀況下。本部分將會把重點放在最終經濟學指引報告，報告之內容摘要如下。

在提交的價格為每瓶 20 毫升 3,290 加拿大元的情境下，vedolizumab 比 adalimumab 及 infliximab 的成本高，目前並沒有足夠的資料用以評估 vedolizumab 用於中度至重度患者，先前已經使用過一個或以上的 TNF- $\alpha$  拮抗劑的次族群的成本效益。

Vedolizumab 目前可取得的劑型為每瓶 300 毫克/20 毫升供靜脈注射使用，目前的市價為每瓶 3,290 加拿大元。當在建議治療克隆氏症的使用劑量下，使用每次 300 毫克在第 0、2 和 6 週，之後每 8 週使用一次，在第一年 vedolizumab 的成本為每年每位病患 26,320 加拿大元，而接續的幾年平均為每位病患 21,458 加拿大元。廠商提交了與 infliximab 與 adalimumab 使用於成人克隆氏症患者的成本比較。此比較是從公眾藥物付費者的角度出發，評估期間為 2 年，此期間包含治療的誘導期以及維持期。並且基於廠商資助的間接比較的研究成果，假設藥物的療效相似，因此只有藥物的成本被納入考量，其他的健康照護成本皆假設每個藥物都是相等的。在基礎分析中標準劑量比上增強劑量的 infliximab 與 adalimumab，和在敏感度分析中核准劑量比上單一增強劑量的 vedolizumab，其中的病患比例分別是來自 ACCENT I 試驗、CLASSIC II 試驗，以及 GEMINI II 試驗。

在廠商提出的分析中最主要的限制包含臨床療效皆相似的假設具不確定性、有較便宜的 infliximab 生物相似藥品，和病患在各藥品間使用增強劑量的相對比例及相對療效具不確定性。

根據 CDR 重新分析的結果，採用 vedolizumab 核准的劑量及其他藥品的標準劑量來進行分析，其結果為在第一年原廠 infliximab（每人 31,602 加拿大元）比 vedolizumab（每人 26,320 加拿大元）貴 5,282 加拿大元（20%）；而 adalimumab（每人 22,211 加拿大元）則比 vedolizumab 便宜 4,109 加拿大元（16%）；此外，infliximab 的生物相似藥（每人 16,800 加拿大元）則比 vedolizumab 便宜 9,520 加拿大元（36%）。在第二年原廠 infliximab（每人 25,765 加拿大元）比 vedolizumab（每人 21,458 加拿大元）貴 4,306 加拿大元（20%）；而 adalimumab（每人 19,315 加拿大元）則比 vedolizumab 便宜 2,143 加拿大元（10%）；此外，infliximab 的生物相似藥（每人 13,697 加拿大元）則比 vedolizumab 便宜 7,762 加拿大元（36%）。重新分析也是基於比較品之間臨床療效相似的假設，並且 CDR 並沒有辦法對於增加劑量藥物的比較給予較為穩健的評估。

## 2. PBAC（澳洲）

### (1) 潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis）[22]

澳洲衛生部（Department of Health）藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2015 年 3 月時公布針對 Entyvio<sup>®</sup>（vedolizumab）用於中度至重度的潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis）進行評估之報告。建議者於 2014 年 7 月時已提交過第一次的申請，但 PBAC 認為在療效上的證據還不足夠，對於使用條件的限制也與其適應症不相符，且本品並不符合成本效益而未建議收載。此次建議者提出了新的使用限制條件，此次的條件與 infliximab 的使用條件相同，亦即「當患者經傳統治療無效後作為生物製劑治療的選擇，或是當病患沒有辦法耐受其他 TNF- $\alpha$  拮抗劑的治療時使用。」經濟學小組委員會（Economics Sub-Committee, ESC）提到治療物品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）的適應症看似是建議 vedolizumab 用於第二線治療。但 ESC 認為 vedolizumab 的臨床地位應該需要被定義，且要考慮將「成人」及「經 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療失敗」加進健保藥品給付清單（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）的限制中。本部分將會把重點放在經濟分析的部分，報告之內容摘要如下。

本次再提交的分析為最低成本分析（cost-minimization analysis, CMA），比較品為 infliximab。前一次提交的是成本效果分析（cost-effectiveness analysis, CEA），是與標準照護（傳統治療）進行比較。此分析所比較的相等療效劑量是基於試驗中的結果，為 vedolizumab 300 毫克相等於 infliximab 5 毫克/公斤。本報告並未公開最大量之調劑價格（dispensed price for maximum quantity, DPMQ），因此無法得知其分析結果，但有說明到病患不論是使用 infliximab 或是 vedolizumab 治療的淨成本衝擊為零，這個部分包含了施打藥品的額外費

用，此外 PBAC 認為使用 vedolizumab 治療的患者所進行的篩檢與監控進行性多病灶腦白質病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）的費用應該納入分析當中。廠商亦針對 PBS 未來的用量以及財務的影響進行估算，但未被藥物使用次委員會（Drug Utilisation Sub Committee, DUSC）納入考量，不過這部分 PBAC 亦無公開詳細數據，在此不多作呈現。廠商提出一個特別的價格，是給予克隆氏症（Crohn's disease）以及潰瘍性結腸炎患者使用的方案，但並未提出相關的風險分攤方案，因此 PBAC 建議應將本品納入與 infliximab 用於中度至重度潰瘍性結腸炎的相同風險分攤方案下，因為此兩個藥品有相同的病患族群。

PBAC 建議將 vedolizumab 納入給付，用於中度至重度的潰瘍性結腸炎患者，但須建立在 Section 100 Highly Specialised Drugs Program 的基礎下，此建議是根據 vedolizumab 與 infliximab 比較的最低成本分析的結果。PBAC 除了建議將 vedolizumab 納入給付外，亦認為應將 infliximab 的相關給付條件一併進行更新。

## (2) 克隆氏症（Crohn's disease）[24]

澳洲衛生部（Department of Health）藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2015 年 3 月時公布針對 Entyvio®（vedolizumab）用於中度至重度的克隆氏症（Crohn's disease）進行評估之報告。本部分將會把重點放在經濟分析的部分，報告之內容摘要如下。

本次提交的分析為最低成本分析，比較品為 infliximab 和 adalimumab。此分析所比較的相等療效劑量是基於試驗中的結果，為 vedolizumab 300 毫克於第 0、2、6 週使用，之後每 8 週使用一次；與 infliximab 5 毫克/公斤於第 0、2、6 週使用，之後每 8 週使用一次相等；以及與 adalimumab 160 毫克於第 0 週，80 毫克於第 2 週，40 毫克於第 4 週，之後每兩週使用一次相等。本報告並未公開最大量之調劑價格（dispensed price for maximum quantity, DPMQ），因此無法得知其分析結果，但有說明到病患不論使用 adalimumab、infliximab 或 vedolizumab 治療的淨成本衝擊為零，這個部分包含了施打藥品的額外費用，此外 PBAC 認為使用 vedolizumab 治療的患者所進行的篩檢與監控進行性多病灶腦白質病的費用應該納入分析當中。廠商亦針對 PBS 未來的用量以及財務的影響進行估算，但未被藥物使用次委員會（Drug Utilisation Sub Committee, DUSC）納入考量，本分析是使用市場佔有率的方式進行估算，認為最多達 20.16% 的患者會改用新藥，2.06% 的病患會停止治療，不過這部分 PBAC 亦無公開詳細數據，在此不多作呈現。廠商提出一個特別的價格，是給予克隆氏症以及潰瘍性結腸炎患者使用的方案，但並未提出相關的風險分攤方案，因此 PBAC 建議應將本品納入與 infliximab 和 adalimumab 用於中度至重度克隆氏症

的相同風險分攤方案下，因為此三個藥品有相同的病患族群。

PBAC 建議將 vedolizumab 納入給付，用於中度至重度的克隆氏症患者，但須建立在 Section 100 Highly Specialised Drugs Program 的基礎下，此建議是根據 vedolizumab、infliximab 以及 adalimumab 比較的最低成本分析的結果。PBAC 除了建議將 vedolizumab 納入給付外，亦認為應將 infliximab 與 adalimumab 的相關給付條件一併進行更新。

### 3. NICE (英國)

#### (1) 潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) [25]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2015 年 6 月時公布針對 Entyvio® (vedolizumab) 用於中度至重度的進行性潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 進行評估之報告。NICE 建議新藥價格在病患可近性方案 (patient access scheme, PAS) 所協議的折扣下，給付 vedolizumab 用於中度至重度的進行性潰瘍性結腸炎患者。本部分將會把重點放在經濟分析的部分，報告之內容摘要如下。

廠商使用的是有誘導期 (induction phase) 及維持期 (maintenance phase)，比較以 vedolizumab 或是其比較品治療的決策樹 (decision tree) 模型。誘導狀態是假設為 6 週，是否有治療反應的標準則是 Mayo 評分為 3 分或以上，若是病患對藥物有治療反應則會以目前之治療藥物保持在維持期中；但若沒有治療反應，或是因為不良反應而停止使用生物製劑治療，則會被假設以傳統治療留在維持期中。在維持期下的模型有著馬可夫架構 (Markov structure)，並且使用已發表的 infliximab 與傳統治療相比的成本效用分析 (cost-utility analysis)。在維持期下又有幾個不同的狀態，首先為 3 個疾病嚴重程度不同的健康狀態，分別為「緩解」狀態 (Mayo 評分 0~2)、「輕度」狀態 (Mayo 評分 3~5)，以及「中度至重度」狀態 (Mayo 評分 6~12)；此外還有「手術」健康狀態，此狀態是取決於誘導期最後的反應；最後還有「手術後緩解」狀態、「手術後併發症」狀態、「停止治療」狀態，以及「死亡」。本模型採用的為英國國民健康服務 (National Health Service, NHS) 的觀點，成本及效益的折現率皆為 3.5%，觀察期間為 10 年。在維持期的週期為 8 週，廠商表示這個時間長度對進行 Mayo 評分來說很充足，可以使評分相對穩定。本分析針對以下三個族群進行呈現，分別為整個病患群體、未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療的患者，以及使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療但失敗的患者。三個族群分析的比較品皆包括傳統治療 (aminosalicylate、免疫調節劑以及皮質類固醇的組合) 和手術，TNF- $\alpha$  抑制劑 (infliximab、adalimumab 及 golimumab) 僅作為未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療的患者的比較品。Vedolizumab 療效與成本的相關資料來源為 GEMINI I

試驗，而未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療的患者的資料係使用廠商內並進行的網絡統合分析 (network meta-analysis)。效用值 (utility value) 的資料來源為 GEMINI I 試驗中蒐集患者 EQ-5D 資料的事後分析 (post-hoc analysis)，與一篇以 EQ-5D 蒐集英國病患效用值的研究。在成本的計算上，除了藥品的費用之外，亦將門診諮詢、各種檢驗的費用算入。

廠商提交的結果顯示，在所有病患族群的分析中，vedolizumab 比手術佔有優勢 (成本較低且療效較佳)，而 vedolizumab 比上傳統治療的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為每經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 33,297 英鎊。在未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療患者的分析中，vedolizumab 比 infliximab、golimumab 以及手術佔有優勢，而 vedolizumab 比上 adalimumab 的 ICER 為每 QALY 6,634 英鎊，在比上傳統治療時為每 QALY 4,862 英鎊。在使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗患者的分析中，vedolizumab 比手術佔有優勢，而 vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 為每 QALY 64,999 英鎊。

實證資料審閱小組 (Evidence Review Group, ERG) 修正廠商在療效與效用值上的參數，修改狀態轉換間機率的假設等等，並且將評估期間延長至終生後，重新以調整過的模型計算成本效益。結果顯示手術治療優於所有其他的治療選項 (手術治療較有效且成本較低)，但 ERG 也指出手術並不是適合一個所有患者的選項。因此 ERG 表示當治療不能手術的患者時，對於所有病患族群，vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 為每 QALY 53,084 英鎊；對於未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療患者，adalimumab 比 vedolizumab 佔有優勢；對於使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗患者，vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 為每 QALY 48,205 英鎊。

委員會考量到效用值、手術與術後照護成本的不確定性後，認為 vedolizumab 用於未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑的患者，其 ICER 具有成本效益；而當用於 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的病患，則 ICER 會落在 NHS 所界定的成本效益範圍上限。委員會同意考量 vedolizumab 是否具有成本效益應侷限此兩個次群組，而非所有的病患族群。分析中手術的成本與次數有著不確定性，以申請商的經濟模型，10 年以上可能進行 4 次手術，而終其一身可能有 19 次手術。臨床專家表示潰瘍性結腸炎的手術一般是分三階段執行，而且若有併發症，可能還有額外的手術。ERG 認為廠商的分析是計算許多手術加起來的成本，因此估算的手術總費用過高，但 ERG 於探索性基礎條件下估算的則會過低。

在 TNF- $\alpha$  抑制劑失敗的群組，委員會傾向採用 Woehl 等人或 Swinburn 等人所發表的效用值結果，運用於廠商所提出的基礎分析中，並且提到相對應的 ICER 為每增加一個 QALY，需多花 31,900 英鎊與 27,900 英鎊，此 ICER 落在

NHS 所界定的成本效益範圍之上限。若對於未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的群組，與 adalimumab 及傳統治療的比較中，其 ICER 為每增加一個 QALY，需多花 7,000 英鎊與 5,000 英鎊。委員會了解在 ERG 的探索性增量分析，adalimumab 較具成本效益，然而，如果分析以 Swinburn 等人的研究結果進行校正，而不是採用 Woehl 等人的效用值，並假設 1 年停止的規則，vedolizumab 的 ICER 值則相較於其他的對照品少了 20,000 英鎊，意味著 vedolizumab 成為具有優勢的療效選擇，其更有臨床療效且花費更少。

## (2) 克隆氏症 (Crohn's disease) [26]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2015 年 8 月時公布針對 Entyvio<sup>®</sup> (vedolizumab) 用於中度至重度的進行性克隆氏症 (Crohn's disease) 進行評估之報告。NICE 建議新藥價格在病患可近性方案 (patient access scheme, PAS) 所協議的折扣下，給付 vedolizumab 用於中度至重度的進行性克隆氏症患者。本部分將會把重點放在經濟分析的部分，報告之內容摘要如下。

廠商使用的是有誘導期及維持期，比較以 vedolizumab 或是其比較品 (傳統治療或 TNF- $\alpha$  抑制劑) 治療的決策樹模型。誘導狀態是假設為 6 週，是否有治療反應的標準則是 CDAI 評分為至少 70 分若是病患對藥物有治療反應則會以目前之治療藥物保持在維持期中；但若沒有治療反應，或是因為不良反應而停止使用生物製劑治療，則會被假設以傳統治療留在維持期中。在維持期下的模型有著馬可夫架構 (Markov structure)，並且使用 Bodger 等人比較 infliximab 與 adalimumab 用於克隆氏症研究。本模型採用 NHS 的觀點，成本及效益的折現率皆為 3.5%，觀察期間在前兩個模型中為 10 年，在第三個模型中為終生，循環的週期為 8 週。在誘導期時，病患開始使用的治療為 vedolizumab、infliximab、adalimumab 或是傳統非生物製劑，以誘導達到治療反應。在前兩個模型廠商是選擇誘導期為 6 週的時間長度，此與 vedolizumab 的臨床試驗一致，在第三個模型中則為 10 週，此與營銷授權及臨床實務上相符。在維持期下又有幾個不同的狀態，分別為緩解 (CDAI 評分為 50 分以下)、輕度 (CDAI 評分為 150 分至 220 分)、中度至重度 (CDAI 評分為 220 分至 600 分)、手術和死亡。其中假設生物製劑的治療最長為 1 年，使用生物製劑無效或無法耐受的患者會轉用傳統治療或是接受手術，傳統治療是 aminosalicilate、免疫調節劑以及皮質類固醇的組合。

本分析第一個模型針對以下三個族群進行呈現，分別為混合病患群體 (包含後兩個病患族群)、未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療的患者，以及使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療但失敗的患者。三個族群分析的比較品皆包括傳統治療 (aminosalicylate、免疫調節劑以及皮質類固醇的組合) 和手術，TNF- $\alpha$  抑制

劑 (infliximab、adalimumab 及 golimumab) 僅作為未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療的患者的比較品。第二個模型包含了一個先前使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑的次族群資料，並且含有基準的疾病嚴重程度資料。第三個模型是把重點放在整個中度至重度 (CDAI 評分為 220 分至 450 分)，且使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的患者。Vedolizumab 療效與成本的相關資料來源為 GEMINI II 和 III 試驗，而未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療的患者的資料係使用廠商內並進行的網絡統合分析 (network meta-analysis)。效用值的資料來源為 GEMINI II 和 III 試驗中蒐集患者 EQ-5D 資料。在成本的計算上，除了藥品的費用之外，亦將手術後併發症的費用算入。

廠商提交的結果顯示，在混合病患族群的分析中，vedolizumab 和傳統治療相比較，成本和 QALY 都較高，ICER 為每 QALY 的增加需要 62,903 英鎊。使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗患者的族群中，vedolizumab 和傳統治療相比較，成本和 QALY 都較高，ICER 為每 QALY 的增加需要 98,452 英鎊，此部分的結果是使用第三個模型而得。未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療患者的族群中，使用 vedolizumab 試驗的結果，vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 為每 QALY 的增加需要 22,718 英鎊；使用網絡統合分析的結果，infliximab 比上 vedolizumab 的 ICER 則為每 QALY 的增加需要 26,580 英鎊，而 vedolizumab 比上 adalimumab 的 ICER 為每 QALY 的增加需要 758,344 英鎊。當使用第三個模型進行分析使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的患者，vedolizumab 比上傳統非生物製劑治療的 ICER 為每 QALY 增加需要 21,620 英鎊，機率性的 ICER 為每 QALY 增加需要 21,620 英鎊，若 vedolizumab 比上傳統非生物製劑治療 ICER 的上限值為 30,000 英鎊時，可以被認為具有成本效益，則分析結果顯示此機率為 61%。

委員會考量到 ERG 所提出的疑慮，不確定申請商所提供的經濟評估模型是否完整健全，但總體而言，是可以接受用以提供決策所需的資訊。委員會考量到廠商前兩個模型中對於藥物劑量的假設，並沒有給予臨床上成本及效果準確的預估，但委員會還是認為在第 10 週評估療效反應是適當的。不過廠商經濟模型中生物製劑的治療在一年的維持治療之後便會停止，雖然並非不合理，但臨床上的治療時間可能會更長。委員會認為在這長觀察期間的模型中，對於 vedolizumab 與比較品的臨床效益上雖然存在許多不確定性，但廠商的第三個模型的分析結果提供了一個合理的證據。委員會認為廠商所提供的經濟模型沒有計算到目前現有的生物製劑治療克隆氏症所有的花費和負向生活品質效用值 (disutility)，如納入分析，將會使 ICER 下降，結果會更傾向 vedolizumab 的好處。最後委員會說明廠商的前兩個模型可能有高估病患重複接受手術的比例，會造成高估這全病患整體的費用，但此比例和費用在第三個模型中則可以接受。

ERG 認為廠商所使用的分析為兩兩比較 (pairwise comparison)，而非使用

整體的遞增分析 (incremental analysis)，因此 ERG 使用廠商第二模型中的資訊，去對未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑的患者進行全面的遞增分析。其結果顯示當 adalimumab 比上傳統非生物製劑治療時，ICER 為每 QALY 19,705 英鎊；當 infliximab 比上 adalimumab 時，ICER 為每 QALY 112,882 英鎊；當 vedolizumab 比上 adalimumab 時，ICER 為每 QALY 758,344 英鎊，且此 ICER 較 infliximab 比上 vedolizumab 更大。在混合病患族群以及使用 TNF- $\alpha$  抑制劑治療但失敗的患者族群，vedolizumab 與傳統治療相比，則有較高的成本與 QALY。vedolizumab 與傳統治療相比，在疾病嚴重程度為中度的混合族群中，ICER 為每 QALY 21,064 英鎊；在疾病嚴重程度為重度的混合族群中，ICER 為每 QALY 77,382 英鎊；在疾病嚴重程度為中度的 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗患者族群中，ICER 為每 QALY 55,201 英鎊；在疾病嚴重程度為重度的 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗患者族群中，ICER 為每 QALY 134,330 英鎊。

在曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的病患族群中，當 vedolizumab 相較於傳統非生物製劑治療與 TNF- $\alpha$  抑制劑時，其 ICER 英國 NHS 的觀點下，被認為是具成本效益的。因此，委員會認為 vedolizumab 應該被建議收載，用以治療曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑治療失敗的病患。委員會認同對於 TNF- $\alpha$  阻斷劑有禁忌症或是無法耐受的病患，有高度未被滿足的醫療需求，所以 vedolizumab 被處方於治療這個族群的病患是合理的。在未曾使用過 TNF- $\alpha$  抑制劑的病患族群，委員會認為 vedolizumab 相較於 TNF- $\alpha$  抑制劑，用以治療中度至重度的克隆氏症病患不具成本效益。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

##### (1) 潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) [27]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2015 年 5 月公布針對 Entyvio® (vedolizumab) 用於潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 進行評估之報告。SMC 建議用於對傳統治療或 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療反應不佳、失去療效，或無法耐受的中度至重度進行性潰瘍性結腸炎成人患者。此建議考量了用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 對於 vedolizumab 成本效益的改善，且廠商必須提供方案中之產品價格或是更低的價格的條件下才建議給付。本部分將會把重點放在最終經濟學指引報告，報告之內容摘要如下。

申請商提供成本效用分析 (cost-utility analysis) 用以評估 vedolizumab 使用於對於傳統治療或者是 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療反應不佳、失去療效或是無法耐受的中度至重度進行性潰瘍性結腸炎成人患者的經濟效益。評估期間為終身，是使用一個 6 週治療誘導期的決策樹模型，治療有反應的患者會進入到長期的

維持治療，結構為 8 週一個週期的馬可夫模型。比較品為傳統治療，但亦進行情境分析，是針對未曾使用 TNF- $\alpha$  拮抗劑但有接受手術治療的病患次族群，情境分析中則會進行 vedolizumab 與 TNF- $\alpha$  拮抗劑的比較 (infliximab、adalimumab 和 golimumab)。病患治療的反應率是由 GEMINII I 試驗中取得，副作用相關的機率是由臨床試驗以及一些研究中獲得。效用值的資料是來自臨床試驗中以 EQ-5D 得到的資料，以及其他已發表的研究。

在基礎模式分析中，於所有族群中，並且在用藥可近性方案下，使用 vedolizumab 相較於使用傳統治療的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為每增加一個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)，需多花 28,429 英鎊，此結果是基於遞增 QALY 為 0.201 的狀況下得到；若是在牌價下，QALY 則需要 45,191 英鎊。在情境分析中，對於未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的次群組，並且在用藥可近性方案下，使用 vedolizumab 相較於使用傳統治療的 ICER 為每增加一個 QALY，需多花 24,124 英鎊，此結果是基於遞增 QALY 為 0.249 的狀況下得到；若是在牌價下，QALY 則需要 39,489 英鎊。此外在對於未曾使用過 TNF- $\alpha$  阻斷劑的次群組中，在用藥可近性方案下，vedolizumab 比 infliximab 與 golimumab 具有優勢，比上 adalimumab 的 ICER 為 5,670 英鎊。不論在所有族群或次族群中，vedolizumab 都傾向比手術治療來的有優勢。

在機率敏感性分析中，如果將願意支付門檻 (willingness-to-pay threshold) 設定在 30,000 英鎊，於用藥可近性方案下，使用 vedolizumab 相較於使用傳統治療具成本效益的機率為 60%。但 SMC 亦提出此分析中依然存在一些不確定性與限制。

## (2) 克隆氏症 (Crohn's disease) [28]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2015 年 7 月公布針對 Entyvio<sup>®</sup> (vedolizumab) 用於克隆氏症 (Crohn's disease) 進行評估之報告。SMC 建議用於對傳統治療或 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療反應不佳、失去療效，或無法耐受的中度至重度進行性克隆氏症成人患者。此建議考量了用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 對於 vedolizumab 成本效益的改善，且廠商必須提供方案中之產品價格或是更低的價格的條件下才建議給付。本部分將會把重點放在最終經濟學指引報告，報告之內容摘要如下。

申請商提供成本效用分析用以評估 vedolizumab 使用於對於傳統治療或者是 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療反應不佳、失去療效或是無法耐受的中度至重度進行性克隆氏症成人患者的經濟效益。評估期間為終身，是使用一個 10 週治療誘導期的決策樹模型，治療有反應的患者會進入到長期的維持治療，結構為 8 週一

個週期的馬可夫模型。比較品為傳統治療，在探索性情境分析亦有進行 vedolizumab 與 TNF- $\alpha$  拮抗劑的比較 (infliximab 和 adalimumab)，此情境下的病患是使用過一個 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療失敗，並轉換至另一種 TNF- $\alpha$  拮抗劑，且使用的劑量提升以維持療效。病患治療的反應率是由 GEMINI II 試驗中取得，副作用相關的機率是由臨床試驗以及一些研究中獲得。效用值的資料是來自臨床試驗中以 EQ-5D 得到的資料，以及其他已發表的研究。

在基礎模式分析中，於所有族群中，使用 vedolizumab 相較於使用傳統治療的 ICER 為每增加一個 QALY，需多花 6,299 英鎊，此結果是基於遞增成本為 1,692 英鎊，QALY 為 0.24 的狀況下得到。在用藥可近性方案下，於 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療失敗得族群中，vedolizumab 比傳統治療具有優勢（也就是更療效更好但成本較低），QALY 的增加為 0.24 並較為省錢。在探索性情境分析中比上 adalimumab 的次族群，這群患者是在先前使用過 infliximab 治療失敗，且假設 50% 的患者接受每週一次的 adalimumab 治療而非兩週一次，在用藥可近性方案下，ICER 為 218,568 英鎊（若沒有用藥可近性方案則為 330 萬英鎊），分析的結果對於接受加強劑量的患者比例敏感。而 vedolizumab 比上 infliximab，則是假設每次使用 4 瓶，而就成本與 QALY 而言都也有相似的結果。

在機率敏感性分析中，如果將願意支付門檻 (willingness-to-pay threshold) 設定在 30,000 英鎊，於用藥可近性方案下，使用 vedolizumab 相較於使用傳統治療具成本效益的機率為 98%。但 SMC 亦提出此分析中依然存在一些不確定性與限制。

## 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>	Ucerative colitis, Crohn's disease
<b>Intervention</b>	Vedolizumab
<b>Comparator</b>	Chemotherapy, TNF- $\alpha$ inhibitors
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<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 2017 年 4 月 7 日，以（關鍵字）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

### (2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 PubMed、Cochrane、Embase 以及 Airtiti 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻及無法調閱全文的文獻後，查獲 5 篇與本品此次申請的建議給付條件相關之經濟評估研究。

#### A. 潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis）

Wilson M. R. 等人針對此議題在許多學術研討會中發表過成本效益分析的結果，本報告在此僅呈現已發表在期刊中的成果，以及在會議上公布與傳統治療

比較的摘要，和以美國付費者觀點進行的分析結果。

Wilson M. R. 等人的研究[37]係研究在英國使用 vedolizumab 與 infliximab、adalimumab 和 golimumab 治療中度至重度進行性潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis) 的比較。本研究使用 Microsoft Excel 建立一個決策分析模型，用以比較 vedolizumab 與其他生物製劑 (infliximab、adalimumab 和 golimumab) 用於治療從未使用生物製劑治療的潰瘍性結腸炎患者。療效的資料是來自網絡統合分析 (network meta-analysis)，其他的參數則來自已發表的文獻。成本是採用 2012/2013 年的英鎊，成本和效果都有每年 3.5% 的折現率。並且亦進行單因子及多因子機率性敏感度分析以確保結果的穩健性。結果顯示 vedolizumab 用於治療未曾使用過生物製劑的潰瘍性結腸炎患者，為一個具有成本效益的選擇，與 adalimumab 相比遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為每經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 22,735 英鎊，與 infliximab 及 golimumab 相比都顯示 vedolizumab 更具優勢。敏感度分析的結果也顯示 vedolizumab 的成本效益並不因為參數變化而改變。

此外 Wilson M. R. 等人也進行在英國使用 vedolizumab 與傳統治療中度至重度進行性潰瘍性結腸炎患者的比較[38]，針對的目標族群為意向分析 (intent-to-treat, ITT) 的族群、未曾使用 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療的患者，以及 GEMINI I 試驗中使用 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療失敗的患者。療效的資料來源為 GEMINI I 試驗，其他的參數則來自已發表的文獻。成本是採用 2014 年的英鎊，成本和效果都有每年 3.5% 的折現率，觀察期間包含基礎分析的 10 年以及情境分析中的終身。並且亦進行單因子及多因子機率性敏感度分析以確保結果的穩健性，情境敏感度分析則是使用網絡統合分析的結果來探討可能的影響。結果顯示不論在哪個病患族群中，使用 vedolizumab 治療的病患的 QALY 比使用傳統治療患者的 QALY 都來的高。Vedolizumab 比上傳統治療的 ICER 在 ITT 族群為  $\leq 33,297$  英鎊/QALY；在未曾使用 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療的族群為  $\leq 24,657$  英鎊/QALY (若使用網絡統合分析的結果為  $\leq 4,862$  英鎊/QALY)；在 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療失敗的族群為  $\leq 64,999$  英鎊/QALY。

此研究團隊亦有在學術會議中發表以美國付費者觀點進行的分析結果 [39]，是探討在美國使用 vedolizumab 與 infliximab、adalimumab、golimumab 以及傳統治療用於中度至重度進行性潰瘍性結腸炎的比較，目標族群為從未使用過 TNF- $\alpha$  拮抗劑的患者；此外亦比較 vedolizumab 與 adalimumab 用於先前以 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療失敗的患者。成本是採用 2014 年的美元，成本和效果都有每年 3% 的折現率，並且亦進行單因子及多因子機率性敏感度分析以確保結果的穩健性。在 5 年的觀察期間下，結果顯示使用 vedolizumab 患者的 QALY 為 2.843 較其他使用族群來的高，infliximab、adalimumab、golimumab 以及傳統治療的 QALY 則依序為 2.602、2.627、2.606 和 2.252。在終身的評估期間下，vedolizumab 的 QALY

為 12.718，而 infliximab、adalimumab、golimumab 以及傳統治療的 QALY 則依序為 12.270、12.410、12.308 和 11.778。此外在其他的結果，如臨床反應及緩解，手術的次數，也有一樣的趨勢，vedolizumab 較其他治療來的好。ICER 的結果表示，vedolizumab 與 infliximab 相比（2,714 美元/QALY）、與 adalimumab 相比（12,998 美元/QALY）、與傳統治療相比（28,545 美元/QALY）都為具成本效益的治療方案，與 golimumab 相比是更是具有優勢。在 TNF- $\alpha$  拮抗劑治療失敗的族群，vedolizumab 與 adalimumab 相比，不論是在 5 年觀察期間（2,702 美元/QALY），或是終身觀察期間（12,331 美元/QALY）的分析中，都具有成本效益。敏感度分析顯示結果會對維持期間的藥物療效敏感，但並不會對成本效益的結論有所影響。

## B. 克隆氏症（Crohn's disease）

Bounthavong M. 等人的研究[40]中評估 infliximab, adalimumab, certolizumab pegol 和 vedolizumab 用於中度至重度克隆氏症（Crohn's disease）患者的成本效益，並採取美國付費者的角度。證據的來源為一個貝氏網絡統合分析（Bayesian network meta-analysis），模型架構為馬可夫模型（Markov model）以評估克隆氏症患者使用生物製劑或是活性對照組（azathioprine）終身的本效益。模型使用一個 3 個月的週期，並且有 6 個健康狀態：中度至重度、輕微至重度、緩解、嚴重、手術後，以及死亡。中度至重度轉換到緩解的機率是來自貝氏網絡統合分析的結果，其他的狀態轉換機率和效用值（utility value）則是來自文獻。藥物的成本則是基於 Medicare Part-B Drug and Biological Average Sales Price Payment 的資料。成本與經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）的折現率為每年 3%。亦進行單因子及機率性敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis）以確保結果的穩健性。當願意支付門檻（willingness-to-pay threshold）為每 QALY 100,000 美元時則認定為具成本效益。結果顯示 certolizumab pegol 和 vedolizumab 在此分析中都具有優勢，而 afalimumab 比上 infliximab 的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為每 QALY 350 萬美元。

Erim D. O. 等人的研究[41]目的係要估計在美國 vedolizumab 用於無論第一線或第二線使用 adalimumab 治療無效患者的遞增利益和成本。本研究使用一個馬可夫模型去模擬克隆氏症，假設一個世代（cohort）中有 10,000 位患者，觀察期間為 12 個月。治療的策略分為僅使用 adalimumab 與 adalimumab 和 vedolizumab。分析的基本狀況為 25% 的 adalimumab 治療無效患者會增加使用劑量。結果顯示使用 vedolizumab 於 adalimumab 治療無效患者可以減少每位病患 10% 的成本，並且增加 2 個月的疾病緩解期或是病情輕微的時期。

Liu Y. 等人的研究[42]目的是比較克隆氏症用藥 adalimumab、infliximab、natalizumab 和 vedolizumab 的成本效益。治療效果的比較是採用個藥物的臨床試

驗進行網絡統合性分析，使用需治人數（numbers needed to treat, NNT）的方式呈現，進一步以每個方案每病患的藥物成本（2014 年的美元）乘上 NNT 計算 incremental remitter。結果顯示 adalimumab 的 incremental remitter 最低（189,891 美元），而 vedolizumab 最高（281,508 美元）。與 adalimumab 相比，其他藥品與 adalimumab 的 incremental remitter 相差 natalizumab 的 34,161 美元、infliximab 的 41,706 美元，和 vedolizumab 的 91,616 美元。

Schneider Y. 等人的研究[43]目的是評估在美國使用 vedolizumab 比上 adalimumab 用於 infliximab 治療失敗的克隆氏症患者的成本效益。研究的基礎狀況為使用馬可夫模型模擬 30 歲疾病嚴重度為中度至重度的克隆氏症患者，曾經使用 infliximab 治療無效。病患的健康狀態可能為臨床緩解、治療失敗、惡化至需要手術、更換使用的生物製劑、發展為淋巴瘤（若使用 TNF- $\alpha$  拮抗劑），或死亡。模型中評估期間為 5 年，週期為 3 個月，並且採用付費者的觀點，評估手術後使用生物製劑預防復發的機率。結果會以 ICER 呈現（2015 年美元），願意支付門檻為每 QALY 100,000 美元。成果顯示傾向使用 adalimumab 治療目標族群，表示 adalimumab 較為有效但也較昂貴，ICER 為每 QALY 62,844 美元，亦低於所設定的願意支付門檻。但若疾病復發的 QALY 值提升，亦即對於重度患者，vedolizumab 治療則為較傾向的治療方案。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之成本效益研究已涵蓋於本報告搜尋之文獻之中，已於上述之內容中呈現。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 為自體免疫系統所引起的一種慢性腸道發炎的疾病，並且可能會不斷復發，主要的兩種型式為潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 以及克隆氏症 (Crohn's disease)。目前認為病因可能為基因缺陷、免疫功能失調以及環境因子這三個可能的原因結合再一起所造成。發炎性腸道疾病的流行病學特性與地區所屬的地區相關，西方國家的盛行率與發生像是歐洲及北美州發生的機率都較高。因為近幾年飲食習慣的西方化、衛生習慣的改變以及工業化的緣故，在亞洲也有升高的趨勢[44-46]。根據 2015 年 Kuo, C. J. 等人的使用 2000 年至 2010 年健保資料庫進行的全臺灣人口的回溯性研究結果顯示[47]，克隆氏症與潰瘍性結腸炎的發生率分別為每十萬人年 0.208 與 0.838，兩個疾病都為男性較女性高。在盛行率的部分，克隆氏症從 2000 年男性的每十萬人 0.441，女性的每十萬人 0.216，成長到 2010 年男性的每十萬人 1.949，女性的每十萬人 0.883；潰瘍性結腸炎從 2000 年男性的每十萬人 1.436，女性的每十萬人 0.891，成長到 2010 年男性的每十萬人 7.610，女性的每十萬人 4.77，雖然比起西方國家還是比較低，但是在近十年間成長得很快。發炎性腸道疾病治療目標皆為降低疾病活性以達到並維持疾病緩解、預防併發症、減少手術需求、改善營養狀態和改善病患的生活品質。

### (二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 編碼為 L04AA33，屬「L04A: Immunosuppressants」的「L04AA: Selective immunosuppressants」類[17]，目前同屬於 L04AA 分類下的藥品共有 24 個，包括 muromonab-CD3、antilymphocyte immunoglobulin (horse)、antilymphocyte immunoglobulin (rabbit)、mycophenolic acid、sirolimus、leflunomide、alefacept、everolimus、gusperimus、efalizumab、abetimus、natalizumab、abatacept、eculizumab、belimumab、fingolimod、belatacept、tofacitinib、teriflunomide、apremilast、alemtuzumab、begelomab、ocrelizumab 和 baricitinib。

#### 1. 潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)

以「衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統」及「健保用藥品項網路查詢服務系統」搜尋以上 22 種與本品屬同 ATC 編碼之藥品學名[16]，其核准之適應症皆非成人潰瘍性結腸炎。以「潰瘍性結腸炎」

作為關鍵字搜尋，已獲得主管機關核准此適應症之藥品有 3 項同為生物製劑，分別是「Humira<sup>®</sup>（adalimumab）艾伯維復邁注射劑」、「Remicade<sup>®</sup>（infliximab）類克凍晶注射劑」、及「Simponi<sup>®</sup>（golimumab）欣普尼注射液」，但目前僅有 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 納入健保給付，因此本報告認為 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 應可以作為本品之適當核價參考品。

## 2. 克隆氏症（Crohn's disease）

以「衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統」及「健保用藥品項網路查詢服務系統」搜尋以上 22 種與本品屬同 ATC 編碼之藥品學名，其核准之適應症皆非成人克隆氏症。以「克隆氏症」作為關鍵字搜尋，已獲得主管機關核准此適應症之藥品有 2 項同為生物製劑，分別是「Humira<sup>®</sup>（adalimumab）艾伯維復邁注射劑」及「Remicade<sup>®</sup>（infliximab）類克凍晶注射劑」，Humira<sup>®</sup> 和 Remicade<sup>®</sup> 皆已經納入健保給付於克隆氏症，因此本報告認為 Humira<sup>®</sup> 和 Remicade<sup>®</sup> 應可以作為本品之適當核價參考品。

### （三）財務影響

#### 1. 潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis）

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估若將本品 Entvyio<sup>®</sup>（vedolizumab）收載於健保後，將取代現有生物製劑 Humira<sup>®</sup>（adalimumab）及 Simponi<sup>®</sup>（golimumab）用於治療潰瘍性結腸炎患者。預期未來五年將有 5 至 37 位病人接受本品治療，2018 年至 2022 年本品之年度藥費約為第一年的 4 千 3 百萬至第五年的 7 千 9 百萬元。因有多個可取代的治療項目，考量治療組合改變，若本品給付後，將新情境之年度總成本扣除原情境之年度總成本後，對於未來五年健保之財務影響，將約增加第一年 4 千 2 百萬元至第五年 7 千 6 百萬元的支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

- (1) 臨床使用地位：建議者認為本品 Entvyio<sup>®</sup>（vedolizumab）與現有的藥品為「取代關係」，本品適用於同樣的目標族群，並取代現有藥品的部分市場。建議者之財務影響報告為健保署觀點，因此考慮已納入健保之治療潰瘍性結腸炎生物製劑為 Humira<sup>®</sup>（adalimumab）和 Simponi<sup>®</sup>（golimumab）。
- (2) 病人數推估：建議者根據 Wei 等人[48]於 2013 年發表一篇發炎性腸道疾病之臺灣本土流行病學研究，其結果顯示 1998 年至 2008 年潰瘍性結腸炎之盛行率分別為每十萬人 0.62 位和 7.62 位，則估算出 2008 年有 1,755 位潰瘍性結腸炎病患。建議者利用每年所發生的個案數的線性回歸模型，計算出未來每年新增個案數，因此求得 2018 年（第一年）至 2022 年（第五

年)之潰瘍性結腸炎病患為 4,659 人至 5,989 人，而該研究也呈現了成人潰瘍性結腸炎之比例為 96.2% (1,807/1,878)。

- (3) 目標族群推估：建議者於 2016 年執行了一項針對大腸直腸外科醫師訪談的市場調查研究，結果指出目前臺灣之潰瘍性結腸炎病患中約有 31% 為中度患者，此人口中使用生物製劑的比例為 4%。建議者估計未來第一年 (2018 年) 至第五年 (2022 年) 中度患者使用生物製劑的比例為 5% 至 9%。潰瘍性結腸炎病患中有 20% 為重度患者，其使用生物製劑的比例為 22%，推估未來五年使用生物製劑的比例分別為 22% 至 26%。根據上述科學研究及市場調查研究結果計算後，第一年至第五年潰瘍性結腸炎病患使用生物製劑之人數為 262 人至 460 人。
- (4) 現有醫療科技之用法用量：目前市場上有 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 是納入健保給付之治療潰瘍性結腸炎的生物製劑產品，在用法用量方面，根據 Humira<sup>®</sup> 核可之仿單，中度至重度至重度潰瘍性結腸炎成人患者的 Humira<sup>®</sup> 誘導治療建議劑量為劑量為第 0 週注射 160 mg (劑量可以一天分成四次注射或每天注射兩次連續兩天)，並在第 2 週注射 80 mg。誘導治療後，建議劑量是每二週皮下注射 40 mg。Simponi<sup>®</sup> 的劑量給予方式及總療程為最初第一劑 200 mg，兩週後第二劑 100 mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50 mg (體重大於 80 公斤病患，每隔 4 週 100 mg)，至多持續至 38 週，作為緩解之維持。
- 因此 Humira<sup>®</sup> 每人每年的用量為誘導期的 7 針與維持期的 25 針，若對於 Humira<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 24 針，若無反應者則僅需 8 針；Simponi<sup>®</sup> 每人每年的用量為誘導期的 3 針與維持期的 9 針，若對於 Simponi<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 12 針，若無反應者則僅 3 針。建議者並預估原情境下未來之市佔率分別為 Humira<sup>®</sup> 第一年的 58% 至第五年 60%，及 Simponi<sup>®</sup> 第一年的 42% 至第五年的 42%。建議者根據一項 Humira<sup>®</sup> 的臨床試驗結果顯示[49]，有 50.4% 的人在誘導期有治療反應，另有 49.6% 則無反應；Simponi<sup>®</sup> 的臨床試驗顯示[50]，有 51% 的人在誘導期有治療反應，則有 49% 的人無反應。而健保給付規定有治療反應者方可繼續使用 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 至第 40 週。
- (5) 新醫療科技之用法用量：在新藥方面建議者根據 GEMINII I 臨床試驗的設計，接受 Entyvio<sup>®</sup> 治療潰瘍性結腸炎的病患必須使用 52 週的時間，在誘導期需使用 3 針治療，在維持期需使用 5 針，因此若對於 Entyvio<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 8 針，若無反應者則僅需 3 針。議者根據 Entyvio<sup>®</sup> 的臨床試驗結果，有 47.1% 的人在誘導期有治療反應，另有 52.9% 則無反應。
- (6) 原情境之使用人數：建議者依據 2016 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議，使用 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 在未來五年 (2017-2021) 接受 Humira<sup>®</sup> 治療者為 115 人至 263 人，接受 Simponi<sup>®</sup> 治療者為 95 人至 180 人，進而推估本次分析之未來五年 (2018-2022) 之使用人數。

未來五年（2018-2022）接受 Humira<sup>®</sup> 治療者共有 152 人至 276 人，其中有治療反應者為 76 人至 139 人，無反應者為 75 人至 137 人；接受 Simponi<sup>®</sup> 治療者共有 110 人至 184 人，其中有治療反應者為 56 人至 94 人，無反應者為 54 人至 90 人。

- (7) 原情境之年度總藥費：將兩種藥品之治療有反應者與無反應者的藥費分別計算後，建議者得到原情境在未來五年（2018-2022）之年度總藥費約為 6 千 3 百萬元至 1 億 1 千萬元。
- (8) 原情境之其他醫療費用：建議者說明雖然 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 為皮下注射之產品，但臨床醫師建議病患必須到醫院接受注射，以免造成危險。使用 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 治療潰瘍性結腸的患者需前往醫院進行注射，因此將有門診費用產生，然而皮下注射不需注射費。對於 Humira<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要就醫施打 20 次，若無反應者則僅需 4 次；對於 Simponi<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要施打 11 次，若無反應者則僅 2 次。建議者將兩種藥品之治療有反應者與無反應者的其他相關醫療費用分別計算後，得到原情境在未來五年（2018-2022）之年度其他醫療總費用約為 26 萬元至 135 萬元。
- (9) 原情境之年度總成本：將年度總藥費與其他醫療總費用相加後，建議者指出 2018 年至 2022 年，未來五年原情境之年度總成本約為第一年的 6 千 4 百萬元至 1 億 1 千萬元。
- (10) 新情境之使用人數：建議者認為 Entvyio<sup>®</sup> 係為新機轉新成份之生物製劑產品，進入市場後將直接取代原情境之現有產品 Humira<sup>®</sup>，且臨床醫師認為不同機轉之產品方可互換。因此當使用 Humira<sup>®</sup> 或 Simponi<sup>®</sup> 在誘導期無反應者，下一個生物製劑產品應使用 Entvyio<sup>®</sup> 進行治療，提供病患另一個治療選擇。若第一個使用的生物製劑為 Entvyio<sup>®</sup>，而在誘導期無反應者，下一個使用的產品為 Simponi<sup>®</sup>。因此新情境將有 9 個族群進行評估，分別為對 Humira<sup>®</sup> 有反應者、對 Humira<sup>®</sup> 無反應者但對 Entvyio<sup>®</sup> 有反應者、Humira<sup>®</sup> 及 Entvyio<sup>®</sup> 皆無反應者；Simponi<sup>®</sup> 有反應者、對 Simponi<sup>®</sup> 無反應者但對 Entvyio<sup>®</sup> 有反應者、Simponi<sup>®</sup> 及 Entvyio<sup>®</sup> 皆無反應者；對 Entvyio<sup>®</sup> 有反應者、對 Entvyio<sup>®</sup> 無反應但對 Simponi<sup>®</sup> 有反應者、Entvyio<sup>®</sup> 及 Simponi<sup>®</sup> 皆無反應者。各族群所使用的生物製劑針數不同，且會因為不同的治療比例而有人數上的變化。**族群 1** 為 Humira<sup>®</sup> 有反應者，則將完整使用整個療程的 24 針。**族群 2** 為 Humira<sup>®</sup> 無反應但 Entvyio<sup>®</sup> 有反應者，則是病患在 Humira<sup>®</sup> 的誘導期無治療反應（使用 8 針），但在 Entvyio<sup>®</sup> 有反應後完成了整個療程的 8 針。**族群 3** 為 Humira<sup>®</sup> 和 Entvyio<sup>®</sup> 皆無反應，則使用 Humira<sup>®</sup> 8 針和 Entvyio<sup>®</sup> 3 針。**族群 4** 為 Simponi<sup>®</sup> 有反應，將完整使用整個療程的 12 針。**族群 5** 為使用 Simponi<sup>®</sup> 無反應但 Entvyio<sup>®</sup> 有反應，則是病患在 Simponi<sup>®</sup> 的誘導期無治療反應（使用 3 針），但在 Entvyio<sup>®</sup> 有反應後完成了整個療程的 8 針。**族群 6** 為 Simponi<sup>®</sup> 和 Entvyio<sup>®</sup> 皆無反應，則使用 Simponi<sup>®</sup> 3 針。

和 Entvyio<sup>®</sup> 3 針。**族群 7** 為 Entvyio<sup>®</sup> 有反應者，將完整使用整個療程的 8 針。**族群 8** 為 Entvyio<sup>®</sup> 無反應但 Simponi<sup>®</sup> 有反應，則是病患在 Entvyio<sup>®</sup> 的誘導期無治療反應（使用 3 針），但在 Simponi<sup>®</sup> 有反應後完成了整個療程的 12 針。**族群 9** 為 Entvyio<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 在誘導期皆無治療反應，則使用 Entvyio<sup>®</sup> 3 針和 Simponi<sup>®</sup> 3 針。建議者再以新情境的市佔率進行計算，得知當 Entvyio<sup>®</sup> 進入市場的新情境中，第一年至第五年的市佔率為 2% 至 8%，新藥使用人數為 5 至 37 人，現有藥品之使用人數分別為 Humira<sup>®</sup> 的 149 至 254 人，與 Simponi<sup>®</sup> 的 108 人至 169 人。

建議者再依各族群的治療比例加以計算，進而估算每個族群在未來五年使用生物製劑的人數變化，分別為**族群 1** 的 75 人至 128 人、**族群 2** 的 35 人至 59 人、**族群 3** 的 39 人至 67 人、**族群 4** 的 55 人至 86 人、**族群 5** 的 25 人至 39 人、**族群 6** 的 28 人至 44 人、**族群 7** 的 2 人至 17 人、**族群 8** 的 1 人至 10 人、**族群 9** 的 1 人至 10 人。

- (11) 新情境之年度總藥費：新情境中，各個族群所使用到 Entvyio<sup>®</sup> 的針數不同，因此根據每個族群將使用到的次數加以計算求得 Entvyio<sup>®</sup> 之每年藥品費用，未來五年之新藥年度總藥費約為第一年的 4 千 2 百萬元至第五年的 7 千 9 百萬元；而現有藥品每年總藥費則為 Humira<sup>®</sup> 加上 Simponi<sup>®</sup>，約為第一年的 6 千 2 百萬元至 1 億 1 千萬元。以新情境健保藥費觀點總成本約為 1 億 1 千萬元至 1 億 9 千萬元。
- (12) 新情境之其他醫療費用：因 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 跟 Entvyio<sup>®</sup> 為不同注射方式之生物製劑產品，Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 是經皮下注射，而 Entvyio<sup>®</sup> 是經靜脈注射。則在各個族群中所使用到 3 項產品的針數不同，其所產生的門診費用和注射費用也將納入計算，而使用 Humira<sup>®</sup> 和 Simponi<sup>®</sup> 將不會有注射費用的產生。健保給付之門診費用和注射費用分別為 297 元和 75 元。除了現有治療組合之外，將有新藥加入新情境當中，現有治療藥品之其他醫療費用將會與原情境中相同。而在新藥方面，Entvyio<sup>®</sup> 為靜脈注射之產品，因此病患必須前往醫院進行注射，將會有門診費及注射費產生。對於 Entvyio<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要就醫施打 8 次，若無反應者則僅需 3 次。建議者得出，未來五年之新醫療科技之其他醫療總費用約為第一年的 26 萬元至第五年的 49 萬元；現有藥品之其他醫療總費用約為第一年的 75 萬元至第五年的 128 萬元；以總額觀點，新情境之其他醫療總費用約為第一年的 101 萬元至 177 萬元。
- (13) 新情境之年度總成本：將年度總藥費與其他醫療總費用相加後，建議者指出 2018 年至 2022 年，未來五年新藥之年度成本約為第一年的 4 千 2 百萬至第五年的 7 千 6 百萬元，新情境之年度總成本為第一年的 1 億 1 千萬元至 1 億 9 千萬元。
- (14) 財務影響：建議者將新情境之年度總成本與舊情境之年度總成本相減計算未來五年之財務影響，得出對於 2018 年至 2022 年之健保財務影響將約增

加第一年 4 千 2 百萬元至第五年 7 千 6 百萬元的支出。

- (15) 敏感度分析：建議者亦進行敏感度分析，將本品之市佔率調升為 4% 至 10%，則財務影響將約增加第一年的 4 千 3 百萬元至第五年的 7 千 6 百萬元。

建議者另考量 Humira<sup>®</sup> 為目前臨床醫師較為常用治療潰瘍性結腸炎之生物製劑，且市場佔有率也較高。將「族群 8: Entyvio<sup>®</sup> 無反應者但 Simponi<sup>®</sup> 有反應者」調整為「Entyvio<sup>®</sup> 無反應者但 Humira<sup>®</sup> 有反應者」，則財務影響將約增加第一年的 4 千 2 百萬元至第五年的 7 千 6 百萬元。

本報告認為建議者提出之財務影響分析大致上架構清晰且詳細，不過在每個療程藥品之使用量上有不符合目前給付規範之情形，因此本報告之評論如下：

- (1) 臨床使用地位：本報告認為新藥納入健保給付後在臨床使用地位，與即將取代之藥品都為合理。
- (2) 病人數推估：因健保僅給付領有重大傷病卡的患者，因此本報告改以健保資料庫得到 2010 年至 2014 年領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（ICD-9 編碼：556）的人數，再以複合成長率推估，此外本報告採用建議者提出之文獻，指出成人潰瘍性結腸炎者患者的比例為 96.2%[48]，2018 年至 2022 年將會有 3,263 位至 4,572 位成人潰瘍性結腸炎患者。
- (3) 目標族群推估：在此部分本報告並無法從其他來源得知相關參數，因此依舊採用建議者所提出之市調數據。經重新計算後得知，未來第一年至第五年成人潰瘍性結腸炎病患使用生物製劑之人數為 194 人至 365 人。
- (4) 現有醫療科技之用法用量：本報告根據目前健保給付之規範進行修正，Humira<sup>®</sup> 每人每年的用量為誘導期的 8 針與維持期的 16 針，若對於 Humira<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 24 針，若無反應者則僅需 8 針；Simponi<sup>®</sup> 每人每年的用量為誘導期的 3 針與維持期的 8 針，若對於 Simponi<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 11 針，若無反應者則僅 3 針。治療反應率之部分經確認後無誤[49, 50]，本報告亦沿用建議者提出之參數。
- (5) 新醫療科技之用法用量：本報告採用建議者所提出之治療用法用量。
- (6) 原情境之使用人數：本報告以建議者提出之藥物使用比例進行估算，2018 年至 2022 年原情境之藥物使用人數分別為，接受 Humira<sup>®</sup> 治療者為第一年的 113 人至第五年的 219 人，其中有治療反應者為 57 人至 110 人，無反應者為 56 人至 109 人；接受 Simponi<sup>®</sup> 治療者為第一年的 82 人至第五年的 146 人，其中有治療反應者為 42 人至 75 人，無反應者為 40 人至 72 人。
- (7) 原情境之年度總藥費：將兩種藥品之治療有反應者與無反應者的藥費分別計算後，本報告預估原情境未來五年之年度總藥費，約為第一年的 4 千 5 百萬元至 8 千 4 百萬元。

- (8) 新情境之使用人數：本報告將建議者所提出之使用族群進行微調，在 Entyvio<sup>®</sup> 治療無效後，本報告假設改用 Humira<sup>®</sup> 或 Simponi<sup>®</sup> 治療的患者比例各為 50%。並且採用建議者提出的市佔率 2% 至 8% 進行計算，得知當 Entyvio<sup>®</sup> 進入市場的新情境中，新藥之第一線使用人數為第一年的 4 人至第五年的 29 人，現有藥品之使用人數分別為 Humira<sup>®</sup> 的 110 至 202 人，與 Simponi<sup>®</sup> 的 80 人至 134 人。
- (9) 新情境之年度總藥費：本報告亦將新情境不同使用族群的新藥治療費用進行加總，未來五年之新藥 Entyvio<sup>®</sup> 年度總藥費為第一年的 3 千 2 百萬元至第五年的 6 千 3 百萬元。以新情境健保藥費觀點總成本約為 7 千 5 百萬元至 1 億 4 千萬元。
- (10) 財務影響：經本報告修正並重新估算後，結果顯示在 2018 年至 2022 年新藥 Entyvio<sup>®</sup> 納入健保給付用於潰瘍性結腸炎患者後，將對健保財務影響約增加第一年 3 千 1 百萬元至第五年 6 千萬元的支出。

## 2. 克隆氏症 (Crohn's disease)

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估若將本品 Entyvio<sup>®</sup> (vedolizumab) 收載於健保後，將只會取代現有生物製劑 Humira<sup>®</sup> (adalimumab) 用於治療克隆氏症患者。預期未來五年將有 11 至 55 位病人接受本品治療，2018 年至 2022 年本品之年度藥費約為第一年的 6 千 7 百萬至第五年的 1 億 1 千萬元。因有多個可取代的治療項目，考量治療組合改變，若本品給付後，將新情境之年度總成本扣除原情境之年度總成本後，對於未來五年健保之財務影響，將約增加第一年 6 千 6 百萬元至第五年 9 千 9 百萬元的支出。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰，但在取代藥品的部分並沒有考慮到健保亦有給付用於克隆氏症的生物製劑 Remicade<sup>®</sup> (infliximab)，因此認為建議者所提出之財務影響分析並無法完整反映實際對於預算之影響。

本報告重新估算後之評論如下：

- (1) 臨床使用地位：本報告認為新藥納入健保給付後在臨床使用地位為取代是合理的，但未考慮到健保給付用於克隆氏症之生物製劑 Remicade<sup>®</sup> (infliximab)。
- (2) 病人數推估：因健保僅給付領有重大傷病卡的患者，因此本報告改以健保資料庫得到 2010 年至 2014 年領有克隆氏症重大傷病卡 (ICD-9 編碼:555) 的人數，再以複合成長率推估，此外本報告採用建議者提出之文獻，指出成人克隆氏患者的比例為 84.5%[48]，因此 2018 年至 2022 年將會有 1,147 位至 1,572 位克隆氏患者。

- (3) 目標族群推估：此外部分本報告並無法從其他來源得知相關參數，因此依舊採用建議者所提出之市調數據。建議者於 2016 年執行了一項針對大腸直腸外科醫師訪談的市場調查研究，結果指出目前臺灣之克隆氏病患中約有 36% 為中度患者，此人口中使用生物製劑的比例為 24%。建議者估計未來第一年（2018 年）至第五年（2022 年）中度患者使用生物製劑的比例為 27% 至 39%。克隆氏症病患中有 39% 為重度患者，其使用生物製劑的比例為 79%，推估未來五年使用生物製劑的比例分別為 81% 至 85%。本報告經重新計算後得知，未來第一年至第五年成人克隆氏症病患使用生物製劑之人數為 474 人至 743 人。
- (4) 現有醫療科技之用法用量：本報告根據目前健保給付之規範進行修正，Humira<sup>®</sup> 每人每年的用量為誘導期的 7 針與維持期的 25 針，若對於 Humira<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 32 針，若無反應者則僅需 7 針；Remicade<sup>®</sup> 每人每年的用量為誘導期的 9 針與維持期的 15 針，若對於 Remicade<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 24 針，若無反應者則僅 9 針。Humira<sup>®</sup> 治療反應率之部分經確認後無誤[51]，在誘導期有治療反應之患者比例為 50%，本報告亦沿用建議者提出之參數，在 Remicade<sup>®</sup> 治療反應率的部分本報告使用 TARGAN 臨床試驗的結果，顯示約有 48% 的患者對於誘導期的治療有反應[52]。
- (5) 新醫療科技之用法用量：本報告採用建議者所提出之治療用法用量，在誘導期需使用 3 針治療，在維持期需使用 6 針，因此若對於 Entvyio<sup>®</sup> 有反應者則每人每年需要 9 針，若無反應者則僅需 3 針。建議者根據 Entvyio<sup>®</sup> 的 GEMINII 3 臨床試驗結果，有 46.8% 的人在誘導期有治療反應。
- (6) 原情境之使用人數：本報告採用先前對於 Remicade<sup>®</sup> 用於治療克隆氏症患者評估報告所使用之市佔率進行計算，推估 2018 年至 2022 年原情境之藥物使用人數分別為，接受 Humira<sup>®</sup> 治療者為第一年的 426 人至第五年的 371 人，其中有治療反應者為 213 人至 186 人，無反應者為 213 人至 186 人；接受 Remicade<sup>®</sup> 治療者為第一年的 47 人至第五年的 371 人，其中有治療反應者為 23 人至 178 人，無反應者為 25 人至 193 人。
- (7) 原情境之年度總藥費：將兩種藥品之治療有反應者與無反應者的藥費分別計算後，本報告預估原情境未來五年之年度總藥費，約為第一年的 1 億 3 千萬元至 2 億元。
- (8) 新情境之使用人數：本報告使用建議者評估潰瘍性結腸炎之病患使用族群之相同架構並進行微調，在克隆氏症患者使用 Entvyio<sup>®</sup> 治療無效後，本報告假設改用 Humira<sup>®</sup> 或 Remicade<sup>®</sup> 治療的患者比例各為 50%。並且採用建議者提出的市佔率 3% 至 10% 進行計算，並假設當納入給付後將會各取代一半的 Humira<sup>®</sup> 與 Remicade<sup>®</sup> 市場。本報告重新估算後，在 Entvyio<sup>®</sup> 進入市場的新情境中，新藥之第一線使用人數為第一年的 14 人至第五年的 74 人，現有藥品之使用人數分別為 Humira<sup>®</sup> 的 419 至 334 人，與 Remicade<sup>®</sup>

的 40 人至 334 人。

- (9) 新情境之年度總藥費：本報告亦將新情境不同使用族群的新藥治療費用進行加總，未來五年之新藥 Entyvio<sup>®</sup> 年度總藥費為第一年的 8 千 6 百萬元至第五年的 1 億 5 千萬元。以新情境健保藥費觀點總成本約為 2 億 2 千萬元至 3 億 3 千萬元。
- (10) 財務影響：經本報告修正並重新估算後，結果顯示在 2018 年至 2022 年新藥 Entyvio<sup>®</sup> 納入健保給付用於克隆氏症患者後，將對健保財務影響約增加第一年 8 千 4 百萬元至第五年 1 億 3 千萬元的支出。

## 七、經濟評估結論

加拿大藥品及醫療科技評估機構、澳洲藥品給付諮詢委員會、英國國家健康暨照護卓越研究院，以及蘇格蘭藥物委員會，都建議在成本效益改善至可接受的條件下，或是在用藥可進行方案下，收載 Entyvio<sup>®</sup> (vedolizumab) 用於治療成人潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)，以及成人克隆氏症 (Crohn's disease) 病人。

在使用於成人潰瘍性結腸炎的部分，本報告認為建議者提出之財務影響分析大致上架構清晰且詳細，不過在每個療程藥品之使用量上有不符合目前給付規範之情形。經本報告修正並重新分析後，估計若 Entyvio<sup>®</sup> 於 2018 年至 2022 年納入健保給付，新藥之第一線使用人數為第一年的 4 人至第五年的 29 人，而新藥之年度總藥費為第一年的 3 千 2 百萬元至第五年的 6 千 3 百萬元，對健保財務影響約增加第一年 3 千 1 百萬元至第五年 6 千萬元的支出。

在使用於成人克隆氏症的部分，本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰，但在取代藥品的部分並沒有考慮到健保亦有給付用於克隆氏症的生物製劑 Remicade<sup>®</sup> (infliximab)，因此認為建議者所提出之財務影響分析並無法完整反映實際對於預算之影響。經本報告修正並重新分析後，估計若 Entyvio<sup>®</sup> 於 2018 年至 2022 年納入健保給付，新藥之第一線使用人數為第一年的 14 人至第五年的 74 人，而新藥之年度總藥費為第一年的 8 千 6 百萬元至第五年的 1 億 5 千萬元，對健保財務影響約增加第一年 8 千 4 百萬元至第五年 1 億 3 千萬元的支出。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經民國 106 年 5 月的健保署藥品專家諮詢會議後，健保署初步核定本品之給付價格，並提出針對本品的「藥品給付規定」之修正草案。依據現行健保給付規定，在治療成人潰瘍性結腸炎時，Humira<sup>®</sup> 與 Simponi<sup>®</sup> 治療無效後

可以互相替換；而治療成人克隆氏症時，Humira® 與 Remicade® 治療無效後可以互相替換。在本品納入健保給付後，在兩個疾病治療時亦可與現有給付的兩者互相替換，故本品在使用上最多可達三線使用。在此本報告對於財務影響的分析的架構進行調整，並且以健保署初核之給付價格及給付規定重新計算。

在成人潰瘍性結腸炎部分，未來五年的目標族群總人數不變，依舊為第一年的 194 人至第五年的 365 人。在重新調整的架構下，本品將會有用於三線治療的可能性。本報告預估第一線使用本品的人數為第一年的 4 人至第五年的 29 人；第二線使用本品的人數為第一年的 47 人至第五年的 83 人；第三線使用本品的人數為第一年的 23 人至第五年的 41 人。本品的年度藥費包含了僅接受誘導期療程患者的藥費，以及接受整個療程病患的藥費，推估未來五年本品的年度藥費約為第一年的 1,884 萬元至第五年的 3,899 萬元。最後本報告估計，本品納入健保給付用於成人潰瘍性結腸炎後，對 2018 年至 2022 年的健保財務影響，約增加第一年 1,317 萬元至第五年 2,535 萬元的支出。此外若高推估本品第一線市佔率 10%，則對於財務影響增幅每年小於 100 萬元。

在成人克隆氏症部分，未來五年的目標族群總人數不變，依舊為第一年的 474 人至第五年的 743 人。在重新調整的架構下，本品將會有用於三線治療的可能性。本報告預估第一線使用本品的人數為第一年的 14 人至第五年的 74 人；第二線使用本品的人數為第一年的 115 人至第五年的 170 人；第三線使用本品的人數為第一年的 60 人至第五年的 87 人。本品的年度藥費包含了僅接受誘導期療程患者的藥費，以及接受整個療程病患的藥費，推估未來五年本品的年度藥費約為第一年的 5,836 萬元至第五年的 1 億 224 萬元。最後本報告估計，本品納入健保給付用於成人克隆氏症後，對 2018 年至 2022 年的健保財務影響，約增加第一年 4,216 萬元至第五年 6,720 萬元的支出。此外若高推估本品第一線市佔率 10%，則對於財務影響增幅每年小於 250 萬元。

## 參考資料

1. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
2. 劉又銘, 吳中興, 阮祺文. 潰瘍性大腸炎的診治與預防. *家庭醫學與基層醫療* 第二十九卷 第八期.
3. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6): 749-753.
4. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine* 1987; 317(26): 1625-1629.
5. MacDermott RP. Management of mild to moderate ulcerative colitis in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
6. Cohen RD, Stein AC. Approach to adults with steroid-refractory and steroid-dependent ulcerative colitis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
7. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of severe ulcerative colitis in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
8. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology* 2010; 105(3): 501-523; quiz 524.
9. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60(5): 571-607.
10. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148(5): 1035-1058.e1033.
11. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
12. 許自齊. 一個常被忽略的克隆氏症的臨床治療. *台北市醫師公會會刊* 2012; 56(8): 25-28.
13. Farrell RJ, Peppercorn MA. Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
14. Farrell RJ, Peppercorn MA. Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate.

- Waltham, MA; 2017.
15. 安漬悠凍晶注射劑 300 毫克仿單. 台灣武田藥品工業股份有限公司  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=60001034&Seq=001&Type=9>. Accessed Apr. 10, 2017.
  16. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Apr. 10, 2017.
  17. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed Apr. 10, 2017.
  18. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.  
[http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851). Accessed Apr. 10, 2017.
  19. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.  
[http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=849&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919). Accessed Apr. 10, 2017.
  20. Vedolizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
<https://www.cadth.ca/vedolizumab>. Accessed Apr. 11, 2017.
  21. Vedolizumab Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
<https://www.cadth.ca/vedolizumab-0>. Accessed Apr. 11, 2017.
  22. Vedolizumab; 300 mg injection: powder for, 1 vial; Entyvio®  
 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/vedolizumab-entyvio-psd-03-2015>. Accessed Apr. 11, 2017.
  23. VEDOLIZUMAB. Pharmaceutical Benefits Scheme. Australia Government  
 Department of Health.  
<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10384M-10390W-10398G-10415E>.  
 Accessed Apr. 17, 2017.
  24. Vedolizumab; 300 mg injection: powder for, 1 vial; Entyvio®  
 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/vedolizumab-entyvio-2-psd-03-2015>. Accessed Apr. 11, 2017.
  25. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis.  
 National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta342>. Accessed Apr. 11, 2017.
  26. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after  
 prior therapy. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta352>. Accessed Apr. 11, 2017.
  27. vedolizumab (Entyvio). Scottish Medicines Consortium (SMC).  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1045\\_15\\_vedolizu](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1045_15_vedolizu)

- mab\_entyvio/vedolizumab\_entyvio. Accessed Apr. 11, 2017.
28. vedolizumab (Entyvio) Scottish Medicines Consortium (SMC). [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1064\\_15\\_vedolizumab\\_Entyvio/vedolizumab\\_Entyvio](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1064_15_vedolizumab_Entyvio/vedolizumab_Entyvio). Accessed Apr. 11, 2017.
  29. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2017; 45(2): 264-275.
  30. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017; 15(2): 229-239.e225.
  31. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine* 2013; 369(8): 699-710.
  32. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. 2017.
  33. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PloS one* 2016; 11(10): e0165435.
  34. Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacotherapy* 2016; 36(8): 870-879.
  35. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2013; 369(8): 711-721.
  36. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147(3): 618-627.e613.
  37. Wilson MR, Bergman A, Chevrou-Severac H, Selby R, Smyth M, Kerrigan MC. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom. *European Journal of Health Economics* 2017: 1-12.
  38. Wilson M, Kerrigan M, Smyth M, Chevrou-Severac H, Bergman A, Selby R.

- Cost-effectiveness of vedolizumab compared with conventional therapy for treatment of moderately-to-severely active ulcerative colitis in the United Kingdom. *Gut* 2016; 65: A260.
39. Wilson M, Mody R, Ursan I, Carr S. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with conventional therapy and biologics for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S198-S199.
  40. Bounthavong M, Bae YH, Devine B, Veenstra DL. A cost-utility analysis of biologics for moderate-to-severe crohn's disease: Evidence synthesis using a Bayesian network meta-analysis. *Value in Health* 2015; 18(3): A224-A225.
  41. Erim DO, Mahendraratnam N, Okafor PN, Wheeler SB. The Value of Vedolizumab as Rescue Therapy in Moderate-Severe Crohn's Disease Patients with Adalimumab Non-response in the USA. *Journal of Crohn's & colitis* 2015; 9(8): 669-675.
  42. Liu Y, Ozbay AB, Reichmann W, Revol C, Chao J, Skup M. Cost per remitter associated with biologic therapies for crohn's disease. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S862-S863.
  43. Schneider Y, Saumoy M, Gold SL, et al. Cost-effectiveness of vedolizumab compared to adalimumab for patients with crohn's disease after loss of response to infliximab: A markov model. *American Journal of Gastroenterology* 2016; 111: S335-S336.
  44. Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang S-K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103(12): 3167-3182.
  45. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1): 46-54. e42.
  46. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2012; 27(8): 1266-1280.
  47. Kuo C-J, Yu K-H, See L-C, et al. The trend of inflammatory bowel diseases in Taiwan: a population-based study. *Digestive diseases and sciences* 2015; 60(8): 2454-2462.
  48. Wei S-C, Lin M-H, Tung C-C, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan. *BMC gastroenterology* 2013; 13(1): 166.
  49. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative

- colitis. *Gastroenterology* 2012; 142(2): 257-265. e253.
50. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(1): 85-95.
  51. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130(2): 323-333.
  52. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 1997; 337(15): 1029-1036.

## 附錄

### 附錄一 Adalimumab 與 infliximab 用於治療成人克隆氏症之藥品給付規定內容

#### 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators

##### 8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)：用於克隆氏症治療部分

###### 8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)：成人治療部分

1. 限具有消化系專科證書者處方。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。
  - (1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及/或免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 ( $CDAI \geq 300$ ) 或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。
  - (2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且  $CDAI \geq 100$  者。
  - (3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次 (含) 以上之手術治療且  $CDAI \geq 100$  者。
4. 療效評估與繼續使用：
  - (1) 初次申請：adalimumab 以 6 週 (使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週 (使用 3 劑為限)，治療第三劑後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。
    - i. 有效緩解之誘導： $CDAI \leq 150$  或瘻管痊癒。
    - ii. 部份有效緩解之誘導： $CDAI$  分數下降  $\geq 100$  或瘻管數量減少。
  - (2) 繼續使用者：adalimumab 需每 16 週 (使用 8 劑)；infliximab 需每 16 週 (使用 2 劑) 或每 24 週 (使用 3 劑) 評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之  $CDAI$  分數者，方得提出申請續用。每

次申請 adalimumab 以 16 週（使用 8 劑）；infliximab 以 16 週（使用 2 劑）或 24 週（使用 3 劑）為限。

- (3) 總療程：adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑（療效持續至 54 週）。必須至少再間隔超過六個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準才能再次提出申請使用

#### 5. 使用劑量：

- I .Adalimumab：原則上，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，可持續治療至 54 週（總共使用 28 劑），作為緩解之維持。
- II .Infliximab：原則上，第 0.2.6 週給予靜脈輸注 5mg/kg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 5mg/kg，可持續治療至第 46 週（總共使用 8 劑，療效持續至 54 週），作為緩解之維持。

#### 6. 須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

- (1) 懷孕或正在授乳的婦女。
- (2) 罹患活動性感染症（active infection）之病患。
- (3) 未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。
- (4) 惡性腫瘤或具有癌症前兆（pre-malignancy）之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）。
- (5) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。
- (6) 多發性硬化症（multiple sclerosis）。

#### 7. 須停止治療的情形

- (1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。
- (2) 其他事項：包括
  - i. 惡性腫瘤
  - ii. 該藥物引起之嚴重毒性（白血球過低、嚴重過敏）
  - iii. 懷孕（暫時停藥即可）
  - iv. 嚴重間發性感染（暫時停藥即可）。

◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab 申請表

◎附表二十六之二：CDAI（Crohn's disease activity index）

附表二十六之一 全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab 申請表

醫院代號		醫院名稱		申請日期	
病人姓名		性別		出生日期	
身分證號		病歷號碼		使用期間	自 年 月 日
藥品代碼		用法用量			至 年 月 日

符合下列所有條件：

診斷為克隆氏症且領有該症重大傷病卡，有效期限：\_\_\_\_年\_\_\_\_月至\_\_\_\_年\_\_\_\_月

符合下列條件之一，且附上影像診斷評估報告。

一、經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療超過六個月，仍然無法控制病情(CDAI $\geq$ 300)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。

無法控制病情 (CDAI 分數：\_\_\_\_\_)

產生嚴重藥物副作用：藥名\_\_\_\_\_時間\_\_\_\_\_

副作用說明：\_\_\_\_\_

不適合手術之原因：\_\_\_\_\_

二、經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及免疫抑制劑充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI $\geq$ 100 者。

瘻管無法癒合 (CDAI 分數：\_\_\_\_\_)，自\_\_\_\_年\_\_\_\_月起

三、經 5-aminosalicylic acid 藥物如、類固醇、及免疫抑制劑充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI $\geq$ 100 者。

一年內因克隆氏症併發症接受二次(含)以上之手術\_\_\_\_年\_\_\_\_月與\_\_\_\_年\_\_\_\_月

符合繼續使用之療效評估：

初次使用者：治療第三劑後，達到有效緩解或部份有效緩解之誘導，誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。

達到有效緩解之誘導 (CDAI $\leq$ 150 或瘻管痊癒)

達到部份有效緩解之誘導 (CDAI 分數下降 $\geq$ 100 或瘻管數量減少)

緩解誘導之使用期間：\_\_\_\_年\_\_\_\_月至\_\_\_\_年\_\_\_\_月

繼續使用者：adalimumab 需每 16 週 (使用 8 劑)；infliximab 需每 16 週 (使用 2 劑) 或 24 週 (使用 3 劑)，評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數。

adalimumab 治療期滿 54 週 (使用 28 劑)；infliximab 治療期滿 46 週 (使用 8 劑)，再提出續用者，必須距離前次生物製劑治療結束間隔六個月以上，且因病情復發或以其他治療難以控制達規定之標準。

附表二十六之一 全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab 申請表

<input type="checkbox"/> 符合「須排除或停止 adalimumab、infliximab 使用之情形」	
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	是否有 adalimumab 或 infliximab 仿單記載之禁忌情形。
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	婦女是否正在懷孕或授乳。
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	病患是否有活動性感染症。
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	病患是否具有高度感染機會之情形，其中包括： 1.慢性腿部潰瘍。 2.具有留置導尿管或身上有引流管之情形。 3.人工關節感染，該人工關節尚未摘除。 4.頑固性或復發性的胸腔感染疾病。
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	病患是否罹患惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	病患是否罹患多發性硬化症(multiple sclerosis)
<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	使用 adalimumab 或 infliximab 發生懷孕或不良事件(包括：惡性腫瘤、該藥物引起的嚴重毒性、嚴重的感染性疾病)

申請醫師（簽名蓋章）：\_\_\_\_\_

醫事機構章戳：

消化系專科醫師證書：\_\_\_\_\_

附表二十六之二 CDAI (Crohn's disease activity index)

總分最高為 600 分

臨床或檢驗項目	加權	得分
每星期中每天稀便與軟便次數之總和	X 2	
每星期中每天腹痛分數之總和 (0=無, 1=輕微, 2=中度, 3=嚴重; 每星期總和: 0-21)	X 5	
每星期中每天身體狀況分數之總和 (0=好, 1=稍差, 2=差, 3=很差, 4=極差; 每星期總和: 0-28)	X 7	
併發症之發生	X 20	
服用強的止瀉藥或鴉片類藥物來止瀉	X 30	
腹部有腫塊 (0=無, 2=可能有摸到, 5=確定有)	X 10	
血紅素 hematocrit 與正常值(男 47%,女 42%)之差距(差 1%=1 分)	X 6	
與標準體重之百分比差距(差 1%=1 分)	X 1	
有下列項目各加 1 分 1. 關節痛或關節炎 2. 眼睛炎 iris or uveitis 3. 發生 erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, 或 aphthous ulcers 4. 肛裂或肛門瘻管或膿瘍 5. 身體其他地方瘻管 6. 最近一週內曾有發燒體溫超過 38.5°C		
<b>總 分</b>		

## 附錄二 Golimumab 和 Adalimumab 用於治療成人潰瘍性結腸炎之藥品給付規定 內容

### 8.2.4.9. Golimumab (如 Simponi)、Adalimumab (如 Humira)：用於潰瘍性結腸炎治療部分

1. 須經事前審查核准後使用。
2. 須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：
  - (1) 同時符合下列條件：
    - I. 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（直腸型排除）。
    - II. 經 5-aminosalicylic acid 藥物（如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide）、類固醇、及免疫調節劑（如 azathioprine 或 6-mercaptopurine）充分治療無效（須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上），或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。
    - III. Mayo score  $\geq 9$  分且 Mayo Endoscopic subscore  $\geq 2$  分（需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片）。
  - (2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：
    - I. 內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。
    - II. 病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴癌。
    - III. 糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。
    - IV. Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射（如 methylprednisolone 40-60mg/day 等）連續治療 5 天無效。
3. 療效評估與繼續使用：
  - (1) 初次申請：golimumab 以 6 週（使用 2 劑）、adalimumab 以 8 週（使用 4 劑）為限，治療後達到臨床反應評估者（Mayo Score  $\leq 6$  分，且 Mayo Endoscopic subscore  $\leq 2$  分），方得申請繼續使用。
  - (2) 繼續使用者：需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore  $\leq 1$  分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。
4. 劑量給予方式及總療程：
  - (1) Golimumab：
    - I. 最初第一劑 200mg，兩週後第二劑 100mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50mg（體重大於 80 公斤病患，每隔 4 週 100mg），至多持續至 38 週，作為緩解之維持。
    - II. 若使用劑量為 100mg（含）以上，限使用 100mg（1mL）規格量。
  - (2) Adalimumab：最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑及第六週之第四劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維

持劑量 40mg，至多持續至 40 週（使用 20 劑），作為緩解之維持。

5. Golimumab 治療 38 週；adalimumab 治療 40 週（使用 20 劑）後若病情復發，依初次使用標準再次提出申請。

6. 須排除使用之情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

- (1) 懷孕或正在授乳的婦女。
- (2) 罹患活動性感染症（active infection）之病患。
- (3) 未經完整治療之結核病病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。
- (4) 惡性腫瘤或具有癌症前兆（pre-malignancy）之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）。
- (5) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。
- (6) 多發性硬化症（multiple sclerosis）。

7. 須停止治療的情形：

- (1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。
- (2) 其他事項包括：
  - I. 惡性腫瘤。
  - II. 該藥物引起之嚴重毒性（白血球過低、嚴重過敏）。
  - III. 懷孕（暫時停藥即可）。
  - IV. 嚴重間發性感染（暫時停藥即可）。

## 附錄三 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017/04/14	1	"vedolizumab"[NM] OR "vedolizumab"[tiab]	304
		2	"Colitis, Ulcerative/drug therapy"[Mesh] OR "ulcerative colitis"[tiab]	33,819
		3	#1 AND #2	180
		4	#3 Filters: Clinical Trial, Phase III	3
		5	#3 Filters: Randomized Controlled Trial	6
		6	#3 Filters: Meta-Analysis	10
		7	#3 Filters: Systematic Reviews	21
		8	#3 AND inprocess[sb]	37
Cochrane Library	2017/04/14		"vedolizumab":ti,ab,kw and ulcerative colitis: ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	2

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017/04/14	1	"vedolizumab"[NM] OR "vedolizumab"[tiab]	304
		2	"Crohn Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Crohn Disease"[tiab] OR "Crohn's Disease"[tiab]	39,158
		3	#1 AND #2	159
		4	#3 Filters: Clinical Trial, Phase III	4
		5	#3 Filters: Randomized Controlled Trial	8
		6	#3 Filters: Meta-Analysis	8
		7	#3 Filters: Systematic Reviews	18
		8	#3 AND inprocess[sb]	39
Cochrane Library	2017/04/14		"vedolizumab":ti,ab,kw and Crohn Disease: ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	3

## 附錄四 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2017	20170407	"vedolizumab" Limited to "economic evaluation"	0
PubMed 1950-2017	20170407	((("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[All Fields]) AND "colitis, ulcerative"[MeSH Terms]) AND "economics"[MeSH Terms])	2
PubMed 1950-2017	20170407	((("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[All Fields]) AND "crohn disease"[MeSH Terms]) AND "economics"[MeSH Terms])	1
Embase 1950-2017	20170407	vedolizumab AND 'ulcerative colitis' AND 'cost effectiveness analysis'	19
Embase 1950-2017	20170407	vedolizumab AND 'crohn disease' AND 'cost effectiveness analysis'	14