

奔麗生凍晶注射劑 (Benlysta Powder 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	Benlysta Powder for Solution for Infusion	成分	Belimumab
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	凍晶注射劑；每瓶含有 120 mg 或 400 mg belimumab，調配後每 mL 溶液含有 80 mg 的 belimumab。		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性（如：同時符合 anti-dsDNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI ≥ 8）的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人。 與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年人。 		
建議健保給付之適應症內容	與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>略述於後，詳如附錄一。</u> <u>一、適用於正在接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的成年(18 歲含以上)嚴重狼瘡腎炎病人，且需要事先審查核准使用。</u> <u>(一) 嚴重狼瘡腎炎病人定義為腎切片病理變化為第 III, IV 或 V 型患者。</u> <u>(二) 標準治療至少需要持續 6 個月且同時包括：(略)。</u> <u>(三) 無法有效控制疾病的定義為經標準治療至少 6 個月後有以下情形：(略)。</u> <u>二、療效評估與繼續使用：每治療 12 個月需評估病人在使用期間內是否達充分改善腎臟指標，必須達到以下標準才可以繼續使用(參考文獻 BLISS-LN 中腎臟相關事件定義)：(略)。</u>		
建議療程	建議劑量為 10 mg/kg。於第 0、14 及 28 天給藥一次，之後每 4 週一次。		
建議者自評是否屬	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥		

突破創新新藥	■突破創新新藥
健保是否還有給付 其他同成分藥品	■無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有, 藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告在綜合考量臨床指引建議、許可適應症、健保收載情形、ATC 分類及相對療效實證資料後，認為本案藥品無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二（查無相關資料）。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

主要證據來自第三期、雙盲、隨機對照試驗 BLISS-LN，其旨在比較「belimumab 附加於標準治療^a」相對於「單用標準治療」用於經腎臟組織切片證實為第 III、IV 及 /或 IV 類活動性狼瘡腎炎成年病人的相對療效及安全性；受試者於隨機分派前的 60 天開始接受標準治療，並於隨機分派後第 1、15、29 天，以及之後每 28 天接受 belimumab 或安慰劑直至第 100 週。主要療效指標為第 104 週達到主要療效腎臟反應(primary efficacy renal response, PERR)^b的病人比例。

值得注意的是，BLISS-LN 試驗排除先前接受 cyclophosphamide 和 mycophenolate 的誘導治療皆無效的病人，而先前經 cyclophosphamide 或 mycophenolate 治療失敗的病人比例僅約 8%，在解讀研究結果時需留意試驗結果對於本案目標給付群(接受標準治療仍然無法有效控制疾病的病人)之外推性。

病人 特性 (詳如內 文表六)	<ul style="list-style-type: none"> 共 446 名病人納入分析，平均年齡 33 歲，88% 為女性，亞裔佔 50%。 病人自診斷狼瘡性腎炎至隨機分派的中位時間為 0.2 年，平均 eGFR 為 100.5 mL/min/1.73m²。 第 III、IV 型士第 V 型病人佔 84%，單純為第 V 型病人佔 16%。 試驗中選用的誘導治療為隨機分派分層因子之一，分別有 74% 及 26% 病人使用 mycophenolate mofetil 或 cyclophosphamide。
相對	<ul style="list-style-type: none"> 於修飾治療意向族群分析中，belimumab 組相較於安慰劑組於第 104

^a 標準治療可為[1]使用 mycophenolate 進行誘導治療與維持治療，或[2]使用 cyclophosphamide 進行誘導治療，後續使用 azathioprine 進行維持治療；依研究者決定可合併使用類固醇。

^b PERR 定義為 uPCR ≤ 0.7、eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² 或 eGFR 較復發前檢測值降低的幅度未 >20%，且未因治療失敗使用救援治療。

療效	<p>週時有顯著較多病人達到 PEER 及 CRR^c，且 belimumab 組發生腎臟相關事件或死亡的風險亦顯著較低，詳如後表及內文表七。</p> <ul style="list-style-type: none"> 於次族群分析中，值得注意的是，對於單純為第 V 型狼瘡腎炎的病人，於第 104 週達到 PERR 或 CRR 的結果皆傾向以安慰劑組為佳，詳如內文表八及附錄三。 <table border="1" data-bbox="363 454 1369 696"> <thead> <tr> <th>(修飾治療意向族群分析)</th> <th>Belimumab</th> <th>安慰劑</th> <th>OR/HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 104 週 PERR</td> <td>43%</td> <td>32%</td> <td>OR 1.6 (1.0 to 2.3)</td> </tr> <tr> <td>第 104 週 CRR</td> <td>30%</td> <td>20%</td> <td>OR 1.7 (1.1 to 2.7)</td> </tr> <tr> <td>第 52 週 PERR</td> <td>47%</td> <td>35%</td> <td>OR 1.6 (1.1 to 2.4)</td> </tr> <tr> <td>發生腎臟相關事件或死亡</td> <td>15.7%</td> <td>28.3%</td> <td>HR 0.5 (0.3 to 0.8)</td> </tr> </tbody> </table>	(修飾治療意向族群分析)	Belimumab	安慰劑	OR/HR (95% CI)	第 104 週 PERR	43%	32%	OR 1.6 (1.0 to 2.3)	第 104 週 CRR	30%	20%	OR 1.7 (1.1 to 2.7)	第 52 週 PERR	47%	35%	OR 1.6 (1.1 to 2.4)	發生腎臟相關事件或死亡	15.7%	28.3%	HR 0.5 (0.3 to 0.8)
(修飾治療意向族群分析)	Belimumab	安慰劑	OR/HR (95% CI)																		
第 104 週 PERR	43%	32%	OR 1.6 (1.0 to 2.3)																		
第 104 週 CRR	30%	20%	OR 1.7 (1.1 to 2.7)																		
第 52 週 PERR	47%	35%	OR 1.6 (1.1 to 2.4)																		
發生腎臟相關事件或死亡	15.7%	28.3%	HR 0.5 (0.3 to 0.8)																		
病人通報結果	BLISS-LN 試驗未進行測量。																				
相對安全性	Belimumab 組與安慰劑組發生不良事件的比例相近。																				

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資料可供參考。

五、成本效益：加拿大 CADTH、英國 NICE 及澳洲 PBAC 尚未有相關評估報告提供成本效益分析資料參考。

六、財務衝擊

(一) 建議者利用健保主題式資料庫推估紅斑性狼瘡就醫病人數，並參考相關研究及專家意見等，推估經切片確診為狼瘡腎炎病人比例為 41%，以及推估符合相關給付條件病人比例與每年續用藥病人比例，並認為未來將有其他競爭藥品納入給付，預估本案藥品新用藥病人比例將自第四年下降，以此預估未來五年用藥人數為第一年約 170 人至第五年約 660 人，年度藥費為第一年約 6,800 萬元至第五年約 2.35 億元，財務影響為第一年約 6,700 萬元至第五年約 2.28 億元。

(二) 本報告對於建議者財務影響推估之疑慮為病人數的推估。建議者以經切片確診狼瘡腎炎比例推估狼瘡腎炎病人數的方法，本報告將檢視相關研究，認為建議者可能低估狼瘡腎炎的病人比例；另外，建議者認為未來將有其他競爭藥品納入給付而下修本案藥品市占率，本報告認為這將無法完整反映新藥納入給付對健保之財務影響。

(三) 本報告重新參考相關研究假設全身性紅斑性狼瘡病人腎臟受侵襲比例為 53%，並校正本案藥品市占率，重新推估未來五年本案藥品用藥人數為第一年約 200 人至第五年約 820 人，年度藥費為第一年約 7,800 萬元至第五年約 2.93 億元，財務影響為第一年約 7,800 萬元至第五年約 2.93 億元。

^c 從第 24 週開始後的每次回訪皆以 belimumab 組符合 PERR 的病人比例較多，而從第 12 週開始的每次回訪皆以 belimumab 組符合 CRR 的病人比例較多。

健保署藥品專家諮詢會議後更新

本報告依據民國 111 年 3 月藥品專家諮詢會議建議的給付條件等，更新財務影響推估，預估本品使用人數為第一年約 200 人至第二年約 380 人，年度藥費為第一年約 7,090 萬元至第二年約 1.30 億元，還款前財務影響為第一年約 7,090 萬元至第二年約 1.30 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Benlysta [®] Powder for Solution for Infusion	無合適參考品
主成分/含量	Belimumab，120、400 mg/vial	-
劑型/包裝	凍晶注射劑，120 毫克、400 毫克小瓶裝	-
WHO/ATC 碼	L04AA26	-
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性(如：同時符合 anti-dsDNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI ≥ 8)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人 與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人 說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	在輸注前，可考慮預先投藥（含抗組織胺劑，可併用或不併用解熱劑）。	-

	建議劑量為 10 mg/kg，於第 0、14 及 28 天給藥一次，之後每 4 週一次。必須持續評估病人的情況。必須以 1 小時的時間輸注給藥。	
療程	若全身性紅斑性狼瘡病人經 6 個月的治療後，疾病控制未見改善，則應考慮停用 BENLYSTA，而活動性狼瘡腎炎病人則不受此限。	-
每療程花費	擬訂中	-
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）	至民國 110 年 9 月 22 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至民國 110 年 9 月 22 日止查無資料。
NICE（英國）	至民國 110 年 9 月 22 日止查無資料。

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。

【奔麗生凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 111 年 05 月 27 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

全身性紅斑性狼瘡為一種慢性自體免疫疾病，此疾病會影響身體的任何器官，從輕度的皮膚、關節，進而至內臟器官、血液、眼部，或是中樞神經的受損[1]。在全身性紅斑性狼瘡的病人中，約有 40 至 70% 的病人經臨床診斷有腎臟侵犯（renal involvement）的情形，稱為狼瘡腎炎（lupus nephritis）[2]。

腎臟組織切片（kidney biopsy）為用來確定狼瘡腎炎類型的方式，當全身性紅斑性狼瘡病人有任何腎臟受損的跡象^a，可藉由腎臟組織切片判斷疾病的活動性及慢性程度，以及作為治療以及預後指標的參考。根據國際腎臟病學會和腎臟病理學會（International Society of Nephrology and Renal Pathology Society, ISN/RPS）的分類系統，以腎臟組織切片結果，分為以下六種不同的類型的狼瘡性腎炎[4, 5]（如表三）。病人可能同時存在不同類型的狼瘡腎炎，例如：第 V 型狼瘡性腎炎可單獨發生，或者與第 III、IV 型同時發生。

^a 全身性紅斑性狼瘡病人符合下列一種或多種腎臟受損的臨床症狀，即建議執行腎臟組織切片[3]：腎小球血尿和/或細胞圓柱體（cellular cast）、蛋白尿 > 0.5 克/天（或單點一次尿液的尿蛋白/肌酸酐比 > 500 mg/g），以及腎小球過濾率不明原因降低。

表三、ISN/RPS 的狼瘡性腎炎分類[1, 4, 5]

類型	
第 I 型	輕微繫膜型狼瘡腎炎 (minimal mesangial lupus nephritis)，光學顯微鏡的檢查下無異常，病人通常沒有症狀或有些許蛋白尿。
第 II 型	繫膜增生型狼瘡腎炎 (mesangial proliferative lupus nephritis)，光學顯微鏡下可觀察到繫膜細胞增生或繫膜基質擴張 (mesangial matrix expansion)，病人常有少量血尿或／和蛋白尿。
第 III 型	局部增生型狼瘡腎炎 (focal lupus nephritis) ^b ，在光學顯微鏡的檢查下，約有不到 50%的腎小球受到影響。病人通常會有血尿和蛋白尿，部分病人還會有高血壓、腎絲球過濾率下降，或腎病症候群。
第 IV 型	瀰漫性增生型狼瘡腎炎 (diffuse lupus nephritis) ^b ，在光學顯微鏡的檢查下，超過 50%的腎小球受到影響，為狼瘡性腎炎最常見且最嚴重的型態。幾乎所有此型的病人都有血尿、蛋白尿、腎病症候群、高血壓，以及腎絲球過濾率下降。
第 V 型	膜性狼瘡腎炎 (membranous lupus nephritis)，其特徵為光學顯微鏡下，腎小球毛細血管壁瀰漫性增厚。病人通常有腎病症候群，亦有血尿和高血壓，肌酸酐 (creatinine) 通常正常或僅輕微升高。
第 VI 型	晚期硬化性狼瘡腎炎 (advanced sclerosis lupus nephritis)，為第 III、IV、V 型狼瘡腎炎的晚期階段，其特徵是超過 90%的腎小球整體硬化，且無殘留活性。病人通常有蛋白尿和尿液沉渣的症狀。

根據 2019 年歐洲抗風濕病聯盟暨歐洲腎臟協會－歐洲透析和移植協會 (European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA–EDTA) 共同提出的狼瘡性腎炎治療指引[3]，經腎臟組織切片被診斷為狼瘡性腎炎的病人，其主要的治療目標為維持或改善腎臟功能，以及降低尿蛋白流失。根據研究[6]顯示，治療後第 12 個月的蛋白尿觀察結果是良好預測長期腎臟功能的指標。因此，有關尿蛋白的降低目標，病人經治療後應於 3 個月觀察到尿蛋白減少 25%，於 6 個月內至少減少 50%的尿蛋白；於 12 個月時，尿蛋白降低至每天小於 0.5 至 0.7 克 (完全臨床反應，complete clinical response)。

狼瘡性腎炎使用免疫抑制劑治療主要以第 III、IV 型且有活動性病變 (A 或 A/C)，以及第 V 型的病人為主，病人倘若為第 I、II 型的階段尚不需使用免疫抑制劑治療，而第 VI 型的病人則使用免疫抑制劑治療的效益不大。藥物治療分為起始的誘導治療和維持治療兩個階段。誘導治療的治療時間不盡相同，可以短至兩、三個月或長至一年，平均治療期約為六個月。以下本報告擷取 2019 年

^b 第 III、IV 型又細分為 A (活動性病變)、A/C (活動性和慢性病變)、C (慢性病變)。

EULAR/ERA–EDTA 的狼瘡性腎炎治療指引建議[3]，如表四。

表四、2019 年 EULAR/ERA–EDTA 狼瘡性腎炎治療指引建議^c

概述
<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療狼瘡性腎炎第 III (±V) 或 IV (±V) 型，且有活動性病變的病人，應使用免疫抑制劑和類固醇合併治療。[1a/A] 2. 對於狼瘡性腎炎單純第 V 型病人，若出現腎病範圍蛋白尿^d，亦建議使用免疫抑制劑和類固醇合併治療。[2b/B]
初始治療（誘導治療）
<ol style="list-style-type: none"> 1. 狼瘡性腎炎第 III (±V) 或 IV (±V) 型的病人： <ol style="list-style-type: none"> (1) Mycophenolate mofetil 的目標劑量為每天 2 至 3 克（或等劑量的 mycophenolic acid^e），或使用低劑量的注射劑 cyclophosphamide（每兩週使用 0.5 克，使用 6 個劑量），並且合併使用類固醇治療。[1a/A] (2) 腎衰竭高風險的狼瘡病人（例如：腎絲球過濾率下降、腎臟組織發現新月體[crescents]或壞死等），亦可考慮採用高劑量的 cyclophosphamide 注射劑治療（每月注射 0.5 至 0.75 克／每平方公尺體表面積，連續使用六個月）。[1a/B] (3) 替代治療選項：低劑量 mycophenolate mofetil（每天 1 至 2 克）合併口服鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin inhibitors，特別是 tacrolimus）為替代選項，特別適用出現腎病範圍蛋白尿的病人。[1a/B] 2. 狼瘡性腎炎單純第 V 型的病人： <ol style="list-style-type: none"> (1) 建議使用 mycophenolate mofetil（每天 2 至 3 克）[2a/B]。需合併使用脈衝 methylprednisolone 治療（總劑量 500 至 2500 mg，視疾病嚴重度而定），而後接續使用口服 prednisone（每天 20 mg，使用至 3 個月時逐漸減少至每天 ≤5 mg）。[2b/C] (2) 替代治療選項：包含注射劑 cyclophosphamide [2b/B]；或者單獨使用口服鈣調磷酸酶抑制劑（特別是 tacrolimus）[2b/B]；或者是合併使用 mycophenolate 於有腎病範圍蛋白尿的病人。[1b/B] 3. 為減少類固醇的累積劑量，建議使用脈衝 methylprednisolone 治療（總劑量 500 至 2500 mg），而後續 4 週使用口服 prednisone（每天 0.3 至 0.5 mg/kg），並於 3 至 6 個月時逐漸減少至每天 ≤7.5 mg。[2b/C]

^c Level of evidence and grades of recommendation[7]

Level (Therapy/Prevention, Aetiology/Harm)	Grades of recommendation
1a: SR (with homogeneity) of RCTs	A: consistent level 1 studies
1b: Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	B: consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
2a: SR (with homogeneity) of cohort studies	C: level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
2b: Individual cohort study (including low quality RCT; e.g: <80% follow-up)	

^d 腎病範圍蛋白尿（nephrotic-range proteinuria）為每日尿蛋白大於 3.5 克。

^e Mycophenolate mofetil 經代謝轉換成活性代謝物 mycophenolic acid，以下僅呈現 mycophenolate mofetil 的使用劑量；mycophenolate 則代表包含 mycophenolate mofetil 和 mycophenolic acid。

4. 應合併使用 hydroxychloroquine。[2a/B]
後續治療（維持治療）
1. 倘若誘導治療結束後疾病症狀改善，則後續建議使用 mycophenolate 做為維持治療（每天 1 至 2 克），尤其是在誘導治療已使用 mycophenolate 的病人。[1a/A]
2. 倘若計畫懷孕的病人，則以 azathioprine 為首選，並於需要控制疾病活性時合併使用低劑量 prednisone（每天 2.5 至 5 mg）。[1a/A]
3. 治療達完全臨床反應（尿蛋白降低至每天小於 0.5 至 0.7 克）至少持續 3 至 5 年，之後可以逐漸調整劑量（以調整類固醇的劑量為先，然後再調整免疫抑制劑的劑量）。Hydroxychloroquine 建議應持續使用。[2b/C]
4. 對狼瘡性腎炎單純第 V 型的病人，在考量腎毒性的風險後，可考慮繼續使用（或改用、加用）口服鈣調磷酸酶抑制劑。[2b/B]
治療無效／復發
1. 對於治療無效／復發的病人，可以考慮將治療轉換至上述任何一種替代治療[2b/B,C]；或可考慮給予 rituximab。[2b/C]
輔助治療
1. Belimumab 可被視為附加治療（add-on treatment），以輔助減少類固醇的使用量，且調控腎外狼瘡活性，並降低腎外發作（extra-renal flares）情形。[2a/C]

總結上述 EULAR/ERA-EDTA 指引，第 III (\pm V)、IV (\pm V) 且具有活動性病變或 V 型的狼瘡性腎炎病人，於誘導期的治療以 mycophenolate、cyclophosphamide 為主（對於出現腎病範圍蛋白尿的病人，另可考慮選用鈣調磷酸酶抑制劑特別是 tacrolimus），維持治療則以 mycophenolate 或 azathioprine 為主，並且於治療期間合併使用 hydroxychloroquine 和類固醇治療。

值得注意的是，本案藥品 belimumab 於此份指引發布時尚未取得狼瘡腎炎的許可適應症，當時狼瘡腎炎樞紐試驗 BILSS-LN 僅初步發布取得正向結果的消息，故此份指引對於 belimumab 的建議內容是基於全身性紅斑性狼瘡臨床試驗的事後分析及觀察性研究所提出；此外，belimumab 於臨床指引建議使用的治療地位為附加於上述治療藥物作為輔助治療。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品是人類 IgG1 λ 的單株抗體，會專一性與 B 淋巴細胞刺激因子（B lymphocyte stimulator, BLyS）結合，並抑制 BLyS 與 B 細胞上的受體結合，進一步抑制 B 細胞的存活和分化為可產生免疫球蛋白之漿細胞[8]。衛生福利部食品藥物管理署核發適應症為「與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病

活性(如：同時符合 anti-dsDNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI \geq 8)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人」以及「與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人」[9]。而建議者提出的建議給付適應症為「正在接受標準治療^g至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的成年（18 歲含以上）嚴重狼瘡腎炎病人」，其中「嚴重狼瘡腎炎」定義為腎切片病理變化為第 III, IV 或 V 型病人。

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）網站[10]，查詢到本案申請藥品 belimumab 的 ATC 分類代碼為 L04AA26，屬於 L04AA 選擇性免疫抑制劑（selective immunosuppressants）類別。同屬於 L04AA 尚有 34 種成分，其中我國上市許可適應症包含狼瘡腎炎的藥品為 mycophenolic acid（包含 mycophenolate mofetil 以及 sodium mycophenolate，以下簡稱 mycophenolate）。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、化粧品許可證」查詢網頁[9]，以「狼瘡性腎炎」和「狼瘡腎炎」為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，查詢到的藥品成分包含 mycophenolate^h，以及本案藥品 belimumab。

除上述藥品外，參考 EULAR/ERA-EDTA[3]治療指引建議使用的藥品，另包含 cyclophosphamide、azathioprine、tacrolimus、hydroxychloroquine、全身性類固醇，以及建議用於治療無效／復發病人的 rituximab。其中，cyclophosphamide、tacrolimus，以及 rituximab 於我國未核有相關的適應症，而 azathioprine、hydroxychloroquine 和類固醇之許可適應症則為「紅斑性狼瘡」。

綜合上述資料，治療指引建議可用於狼瘡性腎炎的藥品包含 mycophenolate、cyclophosphamide、azathioprine、tacrolimus、hydroxychloroquine、rituximab、全身性類固醇，以及本案藥品 belimumab，上述藥品之 ATC 分類代碼、我國許可適應症及健保給付相關規定等資訊詳如表五。

值得注意的是，若依據治療指引建議，基於 belimumab 建議與標準治療（如：mycophenolate、cyclophosphamide）併用作為輔助治療，本報告認為表五所列藥品中無治療地位與 belimumab 相近之藥品；然而，若依建議者建議給付 belimumab 之臨床地位「用於正在接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的病人」來做考量，本報告認為相近治療地位藥品則如 rituximab，惟其於我國未核有相關的適應症。

^g 建議者於給付建議提及的標準治療藥物包括 mycophenolate mofetil（或當量的 mycophenolic acid）、注射劑型的 cyclophosphamide，或 azathioprine，並且上述藥品需合併類固醇使用。

^h 部分藥品雖成分同為 mycophenolate 但未有「狼瘡腎炎」的適應症，如：異莫分膠囊（衛署藥製字第 050154 號）以及免達抑膠囊（衛部藥輸字第 026397 號）。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品[3, 9, 10]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅列「紅斑性狼瘡」及「狼瘡腎炎」相關適應症)	劑型	單位含量	健保現行給付條件
H02AB04 methylprednisolone ⁱ	部分類固醇品項有紅斑性狼瘡適應症。	凍晶注射劑	500 mg	已收載。
L01AA01 cyclophosphamide	未有相關適應症	注射劑	200、 500 mg	-
L01XC02 rituximab	未有相關適應症	注射劑	10 mg/mL	-
L04AA06 mycophenolate	與皮質類固醇合併使用，適用於在患有 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 第 III、第 IV 或第 V 類狼瘡性腎炎(lupus nephritis)的成人病人中作為前導及維持治療。	膠囊劑、膜衣錠	180、 250、 360、 500 mg	已收載。
L04AA26 Belimumab (本案藥品)	1. 與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性(如：同時符合 anti-dsDNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI \geq 8)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人。 2. 與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人。	凍晶注射劑	80 mg/mL	建議收載中
L04AD02 tacrolimus	未有相關適應症	膠囊劑	0.5、 1、5	-

ⁱ 類固醇類藥物品項眾多，且登記的許可適應症略有不同，部分類固醇品項有紅斑性狼瘡的適應症，部分則無；此處僅以脈衝治療常使用的大劑量類固醇品項 methylprednisolone 為例。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅列「紅斑性狼瘡」及「狼 瘡腎炎」相關適應症)	劑型	單位含 量	健保現行給付條 件
			mg	
L04AX01 azathioprine	全身性紅斑狼瘡	膜衣 錠	50 mg	已收載。
P01BA02 hydroxychloroquine	圓盤狀及全身性紅斑性狼 瘡	膜衣 錠	200 mg	已收載。

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 Library /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)	至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2021 年 9 月 22 日止，僅查詢到本案相關案件目前正在進行中，尚未有正式的醫療科技評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 8 月 20 日收到建議者提出的送審資料。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2021 年 9 月 22 日止，於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CADTH) 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 公開網頁，以「belimumab」及「lupus nephritis」為關鍵字進行檢索，未有 belimumab 用於狼瘡性腎炎的相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2021 年 9 月 22 日止，以關鍵字「belimumab」及「lupus nephritis」搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 公開網頁，以「belimumab」及「lupus nephritis」為關鍵字進行檢索，未有 belimumab 用於狼瘡性腎炎之相關評估報告。

(三) NICE (英國)

截至 2021 年 9 月 22 日止，以關鍵字「belimumab」及「lupus nephritis」搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁，僅查詢到與 belimumab 用於狼瘡性腎炎相關案件目前正在進行中，尚未有評估報告可供參考。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2021 年 9 月 22 日止，以關鍵字「belimumab」及「lupus nephritis」搜尋蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 公開網頁，以「belimumab」及「lupus nephritis」為關鍵字進行檢索，未有 belimumab 用於狼瘡性腎炎相關之評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	活動性狼瘡性腎炎病人 (lupus nephritis)
Intervention	Belimumab 併用標準治療
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧／統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 9 月 7 日，以「belimumab」、「lupus nephritis」，以及「systemic lupus erythematosus」合併「nephritis」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2021 年 9 月 7 日以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 查詢

到 33 筆資料，PubMed 查詢到 141 筆資料，Embase 查詢到 349 筆資料。經排除掉重複之文獻後，共得到 419 筆資料。經逐筆文獻標題及摘要閱讀後，將以下類型的文獻排除：

- 研究族群：研究對象主要為全身性紅斑狼瘡，未提及針對狼瘡性腎炎族群分析或者腎炎相關分析、
- 介入治療型態：介入治療為本案藥品與 rituximab（未核准用於全身性紅斑狼瘡和狼瘡性腎炎）合併使用、
- 研究類型：非系統性文獻回顧或非隨機對照臨床試驗，如文獻回顧(review)、第二期臨床試驗、個案報告、評論報告。

除上述排除條件外，亦排除僅有摘要未有全文可供參考的文獻，以及非英文發表的研究。

共有三篇文獻符合上述條件，其中一篇為臨床試驗 BLISS-52 和 BLISS-76 的事後分析[11]，雖然有提及本案藥品對於腎臟相關指標的分析結果，然而考量此文獻的分析對象不符合此次建議族群^j，因此不多做描述。另一篇系統性文獻回顧[12]雖然於摘要提及針對狼瘡性腎炎族群分析，但細究其納入回顧的 11 篇文獻，其中 1 篇為前述臨床試驗 BLISS-52 和 BLISS-76 的事後分析，不符合此次建議族群；其餘 10 篇文獻則非探討相對療效之觀察性研究。最終，本報告僅納入 1 篇隨機對照試驗文獻進行相對療效及相對安全性探討。

此篇納入的隨機對照試驗為本案藥品用於狼瘡腎炎的樞紐試驗 (BLISS-LN) [13]，收納的族群為至少 18 歲，且經腎臟組織切片確診為 ISN/RPS 第 III 或 IV 型伴隨或不伴隨第 V 型，或單純為第 V 型的狼瘡性腎炎。以下摘錄臨床試驗相關內容以及分析結果。

A. 試驗設計

BLISS-LN 為一個多國、多中心，以雙盲設計的第三期隨機對照試驗。其研究目的為比較 belimumab 附加於標準治療 (standard therapy) 相對於單用標準治療用於經腎臟組織切片證實為活動性^k狼瘡腎炎的病人，探討其相對療效及安全性，研究追蹤時間為 104 週。

受試者的納入條件為至少 18 歲，具有自體免疫抗體陽性（具有抗核抗體力價 $\geq 1:80$ 或抗雙鏈 DNA 抗體，或兩者兼具）且符合美國風濕病學會 (American College of Rheumatology) 的分類診斷標準^l為全身性紅斑性狼瘡。在篩選時，病

^j BLISS-52 和 BLISS-76 試驗將須介入治療的嚴重狼瘡腎炎病人從試驗對象排除。

^k 活動性疾病的定義：尿蛋白/肌酸酐比值 ≥ 1 且有活動性尿沉渣；若無活動性尿沉渣(urinary sediment)，則腎臟組織切片需於篩選期間或篩選前 3 個月執行，或者蛋白尿 ≥ 3.5 克/天。

^l 全身性紅斑性狼瘡的診斷依據美國風濕病醫學會診斷標準 11 項中需符合 4 項[14]，11 項包含：
1. 蝴蝶斑、2. 圓盤狀皮膚疹、3. 光敏感、4. 口腔潰瘍、5. 關節炎、6. 漿膜炎 (肋膜或包膜液增生)、

人尿蛋白/肌酸酐比 (uPCR) ^m ≥ 1，且經腎臟組織切片確診為 ISN/RPS 第 III 或 IV 型伴隨或不伴隨第 V 型，或單純為第 V 型狼瘡性腎炎，且病人的切片結果需顯示為活動性病變 (active lesions)。病人在接受隨機分派之前 60 天開始接受誘導治療 (induction therapy)。排除的條件包含：1 年內接受過透析、腎絲球過濾率預估值 (eGFR) < 30 mL/min/1.73m²，及先前接受 cyclophosphamide 和 mycophenolate mofetil 的誘導治療皆無效的病人。

受試者根據接受過的誘導治療藥物 (cyclophosphamide 或 mycophenolate mofetil) 以及種族 (黑人以及非黑人) 進行分層，並且以 1:1 的比例隨機分派至接受 belimumab 10 mg/kg，或者是安慰劑，兩組皆接受標準治療ⁿ。於隨機分派前的 60 天即開始接受標準治療 (誘導和維持治療)。受試者除了標準治療之外，於第 1 (基期)、15、29 天，以及之後每 28 天接受 belimumab 或安慰劑直至第 100 週。

試驗的主要療效指標 (primary endpoint) 為於第 104 週評估主要療效腎臟反應 (primary efficacy renal response, PERR)，PERR 須達到以下三項指標：(a) uPCR ≤ 0.7、(b) eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² 或 eGFR 較復發前檢測值降低的幅度未 > 20%、(c) 未因治療失敗使用救援治療^o。次要指標 (secondary endpoint) 主要為於第 104 週時達完全腎臟反應 (complete renal response)^p、第 52 週達 PERR、至發生腎臟相關事件或死亡的時間^q，以及第 104 週的有序腎臟反應 [未包含尿沉渣] (ordinal renal response without urinary sediment)^r。病人通報結果未納入評估。

7. 腎臟病變 (蛋白尿、細胞性圓柱)、8. 神經病變 (癲癇、精神異常)、9. 血液學病變 (溶血性貧血，淋巴球、白血球、血小板過低)、10. 免疫學檢查異常 (指抗史密斯抗體 [Anti-SM]、抗雙鏈 DNA 抗體 [Anti-dsDNA]，以及抗磷脂抗體三種)、11. 抗核抗體 (ANA)。

^m Urine protein and creatinine ratio：尿液排出 1 公克的肌酸酐時，所含的尿蛋白的量 (克)，因分子分母同單位互相抵銷，因此無單位。

ⁿ 使用 cyclophosphamide 或 mycophenolate mofetil 作為誘導治療；使用 cyclophosphamide 作為誘導治療者，後續使用 azathioprine 做為維持治療，使用 mycophenolate mofetil 作為誘導治療者，則以降低劑量的 mycophenolate mofetil 作為維持治療。研究者可決定是否合併給予類固醇。

^o 受試者倘若使用額外的全身性免疫抑制劑或違反類固醇需逐漸調降劑量之治療原則 (至 24 週前調降劑量至每日小於 10 mg，且至 104 週前不可再調升劑量；僅允許 24 週至 76 週因狼瘡腎炎以外的原因進行短期救援治療)，則認為病人治療失敗。

^p 完全腎臟反應的定義為：1. uPCR ≤ 0.5、2. eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m² 或 eGFR 較復發前檢測值降低的幅度未 > 10%、3. 未使用救援治療。

^q 發生腎臟相關事件或死亡的時間定義為下列事件中第一個發生的事件：死亡、進展為末期腎病、血清肌酸酐的數值相較於基期倍增、尿蛋白增加或腎功能受損 (或兩者兼具)、與腎臟事件相關的治療失敗。

^r 試驗初始的主要療效指標為有序腎臟反應 [包含尿沉渣]，後續曾將主要療效指標改為有序腎臟反應 [未包含尿沉渣]，最後方改為第 104 週的 PERRs。其中，有序腎臟反應 [包含尿沉渣] 主要依據 uPCR、eGFR，以及尿沉渣將病人分為三類，其定義為：

1. 完全腎臟反應，且非活性尿沉渣 (inactive urinary sediment)；
2. 部分腎臟反應，需 4 項全符合：(1) eGFR 較復發前檢測值降低的幅度未 > 10% 或者正常範圍內、(2) 紅血球於高倍視野檢視比基期減少 ≥ 50% (或小於 5 個)，且無紅血球圓柱體 (red blood cell casts)、(3) uPCR 下降 ≥ 50%，且 uPCR 為 < 1 (當基期 ≤ 3) 或 uPCR 為 < 3 (當

B. 受試者基期資料 (baseline characteristic)

此研究納入分析的修飾治療意向族群為每組各 223 人^s，隨機分派過程依據誘導方案(每組 59 人接受 cyclophosphamide, 164 人接受 mycophenolate mofetil) 和種族(非黑人人數, belimumab 組有 192 人, 安慰劑組有 191 人) 進行分層。研究族群的平均年齡約為 33.4 歲, 狼瘡性腎炎的持續時間中位數約為 0.2 年。於試驗第 100 週時仍在試驗藥物的比例, belimumab 為 65%, 安慰劑組為 59%。整體而言, 兩組之間的基期資料良好平衡, 詳細受試者資料整理如表六。

表六、受試者的基期資料

	belimumab (N=223)	安慰劑 (N=223)
女性比例, N (%)	197 (88)	196 (88)
年齡	33.7±10.7	33.1±10.6
種族或民族, N (%)		
亞洲人	114 (51)	109 (49)
從全身性紅斑狼瘡初始診斷到隨機分組的中位時間 (年) (IQR)	3.3 (0.3 to 8.1)	3.3 (0.2 to 8.0)
從狼瘡腎炎初始診斷到隨機分組的中位時間 (年) (IQR)	0.2 (0.1 to 3.3)	0.2 (0.1 to 3.4)
經腎臟組織切片分類狼瘡腎炎類型, N (%)		
III 或 IV	126 (56)	132 (59)
III+V 或 IV+V	61 (27)	55 (25)
V	36 (16)	36 (16)
尿蛋白/肌酸酐比 (uPCR) ≥3, N (%)	91 (41)	92 (41)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	100.0 ± 37.7	101.0 ± 42.7
eGFR 分類, N (%)		
≥60 mL/min/1.73m ²	190 (85)	182 (82)
≥90 mL/min/1.73m ²	131 (59)	133 (60)
試驗前接受免疫抑制劑治療經驗 ^t , N (%)		
接受過 cyclophosphamide 治療	43 (19)	47 (21)
cyclophosphamide 治療失敗	11 (5)	6 (3)
接受過 mycophenolate 治療	31 (14)	34 (15)
mycophenolate 治療失敗	12 (5)	8 (4)

基期>3)、(4)未因治療失敗使用救援治療。

3. 無反應(未達完全腎臟反應或部分腎臟反應)。

^s 修飾治療意向族群為所有接受隨機分派且接受至少 1 劑試驗藥品的病人, 共有 448 名病人; 其中有兩名病人來自有配合度問題 (compliance issues) 的試驗中心, 因而排除在修飾治療意向族群之外。

^t 試驗前接受免疫抑制劑治療經驗的人數參考歐洲藥品管理局審查報告中登載的臨床試驗資料。 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf

C. 相對療效結果

(a) 修飾治療意向族群分析

根據試驗結果顯示，於 104 週時，belimumab 組與安慰劑組達到主要療效腎臟反應的比例（PERR）分別為 43%和 32%（OR: 1.6; 95% CI: 1.0 to 2.3; p=0.03）^u，顯示 belimumab 組符合 PERR 的病人明顯多於安慰劑組^v；且從第 24 週開始後的每次回訪皆以 belimumab 組符合 PERR 的病人比例較多。

而在次要療效指標部分，於第 104 週觀察到 belimumab 組有比較高的比例達完全腎臟反應，belimumab 組與安慰劑分別為 30%和 20%（OR: 1.7; 95% CI: 1.1 to 2.7; P=0.02）；且從第 12 週開始的每次回訪皆以 belimumab 組符合 CRR 的病人比例較多。而在第 52 週觀察 belimumab 組與安慰劑組達到 PERR 的比例分別為 47%和 35%（OR: 1.6; 95% CI: 1.1 to 2.4; P=0.02）。接受 belimumab 組的病人，其發生腎臟相關事件或死亡的時間相較於安慰劑組的風險亦顯著降低（HR: 0.5; 95% CI: 0.3 to 0.8; P=0.001），其主要降低原因來自於 belimumab 組觀察到較少的尿蛋白增加或腎功能受損（或兩者兼具）事件，以及與腎臟事件相關的治療失敗^x，其它次要療效指標摘錄於表七。

表七、修飾治療意向族群的主要療效指標及主要的次要指標結果

	belimumab (N=223)	安慰劑 (N=223)	OR 或 HR (95% CI)	p 值
主要療效指標，N (%)				
主要療效腎臟反應（第 104 週）	96 (43)	72 (32)	1.6 (1.0 to 2.3)	0.03
次要療效指標，N (%)				
完全腎臟反應（第 104 週）	67 (30)	44 (20)	1.7 (1.1 to 2.7)	0.02
主要療效腎臟反應（第 52 週）	104 (47)	79 (35)	1.6 (1.1 to 2.4)	0.02
至腎臟相關事件或死亡的時間	NA	NA	0.5 (0.3 to 0.8)	0.001
有序腎臟反應[未包含尿沉渣]（第 104 週）				
完全腎臟反應	67 (30)	44 (20)	NA	0.01
部分腎臟反應	39 (18)	38 (17)	NA	

^u 勝算比（odds ratio, OR）；信賴區間（confidence interval, CI）；風險比值（hazard ratio, HR）。

^v 於 uPCR ≤ 0.7 此一項目（104 週 PERRs 的組成之一），於 belimumab 組亦觀察到較多的比例達成，belimumab 組與安慰劑組比例分別為 44.4%和 33.6%（OR: 1.5; 95% CI: 1.0 to 2.3，未顯示統計 p 值）。

^x 於尿蛋白增加或腎功能受損（或兩者兼具）事件，belimumab 組發生 17 人，安慰劑發生 39 人；有關與腎臟事件相關的治療失敗，belimumab 組發生 16 人，安慰劑發生 20 人。

	belimumab (N=223)	安慰劑 (N=223)	OR 或 HR (95% CI)	p 值
無反應	117 (52)	141 (63)	NA	

(b) 次族群分析

根據誘導方案的不同進行次族群分析的結果，使用 mycophenolate mofetil 的族群（約佔 74%），belimumab 組與安慰劑組於第 104 週達到 PERR 的比例分別為 46.3%和 34.1%（OR: 1.58; 95% CI: 1.00 to 2.51），belimumab 組於第 104 週達到 CRR 的比例亦較安慰劑組多；而使用 cyclophosphamide 的族群（約佔 26%），belimumab 組與安慰劑組於第 104 週達到 PERR 的比例分別為 33.9%和 27.1%（OR: 1.52; 95% CI: 0.66 to 3.49），但兩組於第 104 週達到 CRR 的比例則相當。

本報告另參考歐洲藥品管理局審查報告中登載的臨床試驗資料，於表八呈現亞洲地區次族群，以及依狼瘡腎炎類型進行次族群分析的結果；其中值得注意的是，在單純為第 V 型狼瘡腎炎的病人中（約佔 16%），於第 104 週達到 PERR 或 CRR 的結果皆傾向以安慰劑組為佳。其他次群分析結果詳如附錄三。

表八、主要療效指標 PERR 及次要指標 CRR 之次族群分析結果

組別	Belimumab	安慰劑	OR (95% CI)
於第 104 週達到 PERR 的比例			
誘導方案			
Mycophenolate mofetil	46.3%	34.1%	1.58 (1.00 to 2.51)
cyclophosphamide	33.9%	27.1%	1.52 (0.66 to 3.49)
地理區域			
亞洲地區	50.9%	29.5%	2.29 (1.28 to 4.10)
狼瘡腎炎類型			
第 III 或 IV 型	47.6%	31.8%	1.82 (1.08 to 3.08)
第 III+V 或 IV+V 型	37.7%	27.3%	1.76 (0.77 to 4.05)
第 V 型	36.1%	41.7%	0.65 (0.23 to 1.86)
於第 104 週達到 CRR 的比例			
誘導方案			
Mycophenolate mofetil	34.1%	20.1%	2.01 (1.19 to 3.38)
cyclophosphamide	18.6%	18.6%	1.07 (0.41 to 2.78)
地理區域			
亞洲地區	34.0%	20.0%	2.15 (1.09 to 4.23)
狼瘡腎炎類型			
第 III 或 IV 型	31.0%	18.9%	1.78 (0.98 to 3.21)

第 III+V 或 IV+V 型	26.2%	14.5%	2.76 (0.99 to 7.72)
第 V 型	33.3%	30.6%	0.83 (0.27 to 2.62)

D. 安全性分析結果

整體而言，belimumab 加上標準治療的安全性與單用標準治療的結果相近，其中：

- (a) 所有嚴重不良反應的發生比例於 belimumab 和安慰劑組分別為 26%和 30%，與治療相關的嚴重不良反應則分別為 10%和 11%。常見治療相關嚴重不良反應為感染與寄生蟲侵染，發生比例於 belimumab 和安慰劑組分別為 7%和 8%。
- (b) 而因不良反應停止使用試驗藥物的比例，兩組皆為 13%。
- (c) 特別關注的不良事件中，所有關注的感染事件^y於 belimumab 和安慰劑組分別為 13%和 15%；精神相關事件（如憂鬱、自殺或自殘），於 belimumab 和安慰劑組分別觀察到 5%和 7%。
- (d) 在死亡事件上，於 belimumab 組觀察到 6 例（3%），於安慰劑組觀察到 5 例（2%）。

E. 小結

在相對療效方面，針對狼瘡腎炎的病人，使用 belimumab 加上標準治療相對於單用標準治療，於 104 週時的主要療效腎臟反應（PERR）的比例分別為 43%和 32%，belimumab 加上標準治療達成的比例較高，且具有統計上的顯著差異。於安全性方面，兩組的不良事件發生率相近，常見治療相關嚴重不良反應為感染與寄生蟲侵染。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2021 年 8 月收到建議者提出的送審資料，內容包含：送件資料摘要、藥品核准函、建議健保給付規定、實證資料整理、主要醫療科技評估組織搜尋結果、參考國藥價以及財務影響等資料。其中，與相對療效較為相關的評估資料為實證資料。

於實證資料的部分，建議者提供的療效相關文獻包含本案藥品的樞紐試驗，以及針對本案藥品用於狼瘡性腎炎執行系統性文獻回顧的方法步驟及結果。建議者於系統性文獻回顧搜尋結果，除前述樞紐試驗外，亦提及一篇臨床試驗 BLISS-52 和 BLISS-76 的事後分析[11]，然因文獻分析的病人族群與本次送件的目標族

^y 包含伺機性感染、帶狀泡疹、肺結核和敗血症。

群並不完全符合，本報告並未進行摘述。此外，建議者於建議書裡面提及針對亞洲族群的次族群分析，並呈現次要療效指標部分項目的分析結果，因相關資料未發表且未經同儕審查，本報告不揭露相關細節。

整體而言，建議者提供的相對療效相關資料完整，亦針對本案藥品執行系統性文獻回顧，送審資料品質良好。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品於我國主管機關取得的適應症為「與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性(如：同時符合 anti-dsDNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI \geq 8)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人」以及「與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人」。

本次建議者提出的建議給付適應症為「正在接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的成年（18 歲含以上）嚴重狼瘡腎炎病人」，建議者所提的建議給付族群為經標準治療無效或復發的病人。根據建議者所擬定之健保給付規定，預期本案藥品倘若納入健保給付後，其治療地位為接受標準治療（mycophenolate、cyclophosphamide 或 azathioprine）至少 6 個月仍無反應或出現腎臟復發時，將本案藥品與標準治療併用作為後線治療。

本報告以本案藥品的許可適應症「狼瘡腎炎」關鍵字搜尋我國其它核准用於同類適應症的藥物，僅查詢到 mycophenolate 以及本案藥品。根據 EULAR/ERA-EDTA 治療指引，mycophenolate 屬於標準治療的其中一種，而本案藥品屬於標準治療之外的輔助治療。

由於現行於我國具狼瘡腎炎許可適應症且收載於健保的藥品(如 mycophenolate)屬於建議者所提之標準治療，而本案藥品屬於附加治療，因此本報告認為目前並無合適的活性對照藥品作為本案給付適應症的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2021 年 9 月 22 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 網頁，以「belimumab」及「lupus nephritis」為關鍵字進行檢索，未查詢到與本案申請適應症相關之完整評估報告。

3. 相對療效與安全性

於電子資料庫以「belimumab」、「lupus nephritis」以及「systemic lupus erythematosus」合併「nephritis」進行搜尋，經排除重複文獻以及逐筆文獻標題及摘要閱讀後，最後納入一篇本案藥品用於狼瘡腎炎的樞紐試驗（BLISS-LN）進行探討。須注意的是，建議者提出的給付對象（接受標準治療仍然無法有效控制疾病）於 BLISS-LN 的受試者人數比例並不高。

BLISS-LN 臨床試驗研究目的為比較 belimumab 附加於標準治療（standard therapy）相對於單用標準治療用於經腎臟組織切片確診為活動性狼瘡腎炎的病人。收納的族群為至少 18 歲，且為 ISN/RPS 第 III 或 IV 型伴隨或不伴隨第 V 型，或單純為第 V 型的狼瘡性腎炎。研究排除的對象為：1 年內接受過透析、腎絲球過濾率預估值（eGFR） $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ，及先前接受 cyclophosphamide 和 mycophenolate mofetil 的誘導治療皆無效的病人。

在療效方面，BLISS-LN 試驗的主要療效指標以及次要療效指標結果如後：

- (1) 主要療效指標：104 週的主要療效腎臟反應的比例（PERRs）：belimumab 組達成比例較高，belimumab 組與安慰劑組分別為 43% 和 32%（OR: 1.6; 95% CI: 1.0 to 2.3; P=0.03）。
- (2) 次要療效指標：
 - A. 52 週的 PERRs 比例：belimumab 組達成比例較高，belimumab 組與安慰劑組分別為 47% 和 35%（OR: 1.6; 95% CI: 1.1 to 2.4; P=0.02）。
 - B. 104 週的完全腎臟反應比例：belimumab 組的達成比例優於安慰劑組，belimumab 組與安慰劑組比例分別為 30% 和 20%（OR: 1.7; 95% CI: 1.1 to 2.7; P=0.02）。
 - C. 發生腎臟相關事件或死亡的時間：接受 belimumab 組的病人，其相較於安慰劑組的風險降低（HR: 0.5; 95% CI: 0.3 to 0.8; P=0.001），其主要降低原因來自於 belimumab 組觀察到較少的尿蛋白增加或腎功能受損（或兩者兼具）事件，以及與腎臟事件相關的治療失敗。

在安全性方面，belimumab 加上標準治療的安全性整體而言與單用標準治療的結果相近。

4. 醫療倫理

目前無系統性蒐集之相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供資料

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2021 年 9 月 22 日止查無資料。

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：

Population	lupus nephritis
Intervention	belimumab
Comparator	無限制
Outcome	無限制
Study design	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 2021 年 9 月 22 日，以 (“belimumab”、“nephritis” 以及 “cost”) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

未查獲本品相關的成本效益相關文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供成本效益研究相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

健保署統計2001年至2017年紅斑性狼瘡就診人數由10,901人成長至25,833人，每年紅斑性狼瘡新發生個案數介於1,880人至2,830人之間，於2017年的新發生個案數為2,649人[15]；2021年7月有效領取全身性紅斑狼瘡之重大傷病卡病患共有23,870人[16]。國外研究顯示全身性紅斑性狼瘡病人腎臟受到侵襲比例為53%[17]，國內風濕免疫科醫師分析2000年至2008年的健保資料庫，追蹤觀察2000年新診斷為紅斑性狼瘡的病人，結果發現上述SLE病人至2008年腎臟疾病惡化進展至末期腎臟病(End Stage Renal Disease, ESRD)階段的比例為2.55%[18]。

(二) 核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2021 編碼為 L04AA26，屬「L04A：IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AA：Selective immunosuppressants」類。同屬此分類的藥品成分共有 35 項，而於我國取得上市核可且與本品同樣核准於狼瘡性腎炎的藥品成分為 mycophenolic acid (同 mycophenolate mofetil)。

本報告另於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網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「狼瘡性腎炎」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「狼瘡性腎炎」的藥品成分有 mycophenolate mofetil²⁹、mycophenolic acid³⁰等 2 種。

²⁹ 商品名 Cellcept Capsules 250MG、Cellcept Capsules 500MG、Mycocept Capsules 250mg，成分：mycophenolate mofetil，適應症為與 Cyclosporin 和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥。與皮質類固醇合併使用，適用於在患有 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 第 III、第 IV 或第 V 類狼瘡性腎炎(lupus nephritis)的成人病人中作為前導及維持治療。

³⁰ 商品名 Myfortic 180MG、Myfortic 360MG，成分：mycophenolic acid，適應症為 1.併用以 cyclosporin 的微乳劑型 (Microemulsion) 和皮質固醇以預防腎臟移植病患之急性排斥現象發生。2.適用於在患有 WHO 第 III、IV 或第 V 類狼瘡性腎炎(Lupusnephritis, LN) 的成人病患中作為前導與維持治療。此一適應症乃依據狼瘡性腎炎病患治療試驗的文獻報告，其中大多數病患屬於 ISN/RPS (2003 年)第 IV 類疾病。療效佐證是以替代指標為基準。

參考臨床治療指引可用於治療狼瘡性腎炎的藥品，除了 mycophenolate mofetil、mycophenolic acid，另有 cyclophosphamide³¹以及 azathioprine³²兩種藥品成分，惟 cyclophosphamide 成分的適應症未包括狼瘡性腎炎或全身性紅斑狼瘡，而 azathioprine 的適應症為全身性紅斑狼瘡。

綜上所述，與本品屬相同 ATC 分類或同治療類別的藥品包括 azathioprine、mycophenolate mofetil 或 mycophenolic acid，原則上述藥品皆為可能之核價參考品，然而，考慮到仿單規定本品需要併用現有標準治療 azathioprine、mycophenolate mofetil 或 mycophenolic acid，因此評估選擇合併使用藥品為核價參考品可能略有疑慮。

(三) 財務影響

建議者推估未來五年 Benlysta®(belimumab,以下簡稱本品)使用人數第一年約 170 人至第五年約 660 人，本品年度藥費為第一年約 6,800 萬元至第五年約 2.35 億元，扣除減少免疫抑制劑使用費用後，本品對健保的財務衝擊第一年約 6,600 萬元至第五年約 2.28 億元，以下摘述建議者的推算過程：

1. 臨床地位

建議者預期本品將加在使用標準治療(含有口服類固醇加上至少一種免疫抑制劑)至少 6 個月仍然無法有效控制疾病的成年(18 歲含以上)嚴重狼瘡腎炎病人，臨床地位屬新增關係。

2. 目標族群推估

首先，建議者依據健保署分析紅斑性狼瘡主題式資料推估未來五年罹患紅斑性狼瘡的成人病人數由 30,700 人成長至 36,600 人；接著，建議者參考國外文獻評估我國切片確診比例約 41%，其中屬於第 III 或 IV 或 V 型狼瘡性腎炎的病人佔整體狼瘡腎炎病人 92%，據此預估未來五年國內第 III 或 IV 或 V 型狼瘡性腎炎的病人為第一年約 11,600 人至第五年約 13,400 人；最後，建議者參考文獻並諮詢臨床專家評估上述病人需要第二次前導治療的病患比例約 10%，故建議者推估未來五年使用本品的目標族群約第一年 1,160 人至第五年 1,340 人。

3. 本品使用人數

³¹ 商品名 Endoxan Injection，成分：cyclophosphamide，適應症為淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發。

³² 商品名 Imuran 成分：azathioprine，適應症為腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病。

建議者自評本品進入給付後的市占率，因而評估未來五年新使用本品³³病人數為第一年約 170 人至第三年約 250 人，於第四年起降為 230 人，至第五年降為 200 人；接著，建議者參考文獻[19]推估第二年續用率為 54.8%³⁴，第三年續用率為 92.7%，第四年起續用率為 100%，綜上，建議者評估未來五年本品使用人數為第一年約 170 人至第五年約 660 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據仿單評估本品使用次數，另外假設病人體重 58 公斤，最後依據本品申請價預估未來五年本品的年度藥費為第一年約 6,800 萬元至第五年約 2.35 億元。

5. 取代品藥費

建議者參考指引以及專家意見認為因使用本藥的病人腎臟病情控制較佳，預計病人所需的免疫抑制劑用量應可減少，並經參考市場調查目前紅斑性狼瘡用藥 mycophenolate mofetil (MMF)、cyclophosphamide (CYC) 以及 azathioprine(AZA) 的使用情況，建議者評估未來五年免疫抑制劑費用於第一年省下約 105 萬元至第五年省下約 660 萬元。

6. 財務影響

建議者以本品年度藥費扣除取代藥品費用後，本品整體財務影響為第一年約增加約 6,700 萬元至第五年約 2.28 億元。

本報告依據文獻調整建議者部分參數重新進行財務影響評估，詳如後述：

1. 臨床地位

本品需要併用使用現有狼瘡性腎炎標準治療，故本品所產生的藥物費用就健保署的觀點應可視為新增的財務支出。

2. 目標族群推估

本品申請給付於使用過其他免疫抑制劑未能有效控制的狼瘡性腎炎病人，同時限制用於第III或IV或V型占全部狼瘡性腎炎，因而本報告首先推算未來五年紅

³³ 新使用病人數定義為當年度開始接受本品治療的病人數，不含前一年已經開始使用本品的病人數。

³⁴ 建議者表示依據 BLISS-LN 的華人族群的試驗報告(CSR) 52 週時使用本品產生腎臟相關事件的機率，再參考文獻[19]數據回推本品第二年續用率，綜上，建議者評估方式是依據文獻[19]假設第二年續用率為 54.8%。

斑性狼瘡病人數，接著參考文獻評估發生腎炎病人數以及分類為第III或IV或V型的病人數，最後預估需要接受再次前導治療比例與病人數，詳如後述：

- (1) 紅斑性狼瘡成人病人數：本報告認為建議者引用健保署資料推估未來罹患紅斑性狼瘡病人數大致合理，惟建議者參考 2017 年前的資料預估紅斑性狼瘡病人數成長率約每年 5%，然而，本報告則是考量近三年紅斑性狼瘡重大傷病卡領人數預估成長率約每年 2%，據此預估未來五年罹患紅斑性狼瘡成年病人數於第一年約 27,200 人至第五年約 29,500 人。
- (2) 狼瘡腎炎病人數：針對建議者以經切片確診狼瘡腎炎的病人比例進行推估的方式，本報告經檢視其他相關研究，認為建議者可能低估；因此另參考文獻 [17] 假設紅斑性狼瘡病人中腎臟侵犯的比例約 53%，因此推估未來五年的狼瘡腎炎病人數為第 1 年約 14,400 人至第五年約 15,600 人。
- (3) 狼瘡腎炎分類為第 III 或 IV 或 V 型的病人數：同樣參考文獻 [17] 本報告評估第 III 或 IV 或 V 型占全部狼瘡性腎炎的 92%，據此推估未來五年第 III 或 IV 或 V 型狼瘡腎炎病人數為第一年約 13,300 人至第五年約 14,400 人。
- (4) 再次接受前導治療的病人數：對於建議者參考專家意見評估接受再次前導比例約 10%，本報告參考健保資料庫紅斑性狼瘡用藥病人數後評估建議者相關假設大致合理，故沿用相關參數假設預估未來五年需要再次前導治療的病人數為第一年約 1,330 人至第五年約 1,440 人。

3. 本品使用人數

建議者認為預估納入健保給付第四年起可能出現其他紅斑性狼瘡新藥，預計本品年度新使用人數開始下降，然而，本報告認為其他新藥於未來納入給付的時程以及給付範圍尚並不明確，為了完整預估同一治療地位的第一個給付新藥所新增之財務影響，因而假設健保給付第四年以及第五年新用藥病人比例與第三年相同，最終，預估未來五年開始接受本品治療的病人數第一年新增約 200 人至第五年新增約 290 人；接著，本報告沿用建議者參考文獻 [19] 評估病人第二年續用比例約 54.8%，第三年續用率約 92.7%，第四年以及第五年續用率約 100%，本報告預估未來五年本品使用人數為第一年約 200 人至第五年約 820 人。

4. 本品年度藥費

本報告認同建議者按仿單以及本品申請價估算年度藥費，有關建議者假設病人體重 58 公斤而評估病人每次用藥需要使用本品 400mg 品項 1 支以及 120mg 品項 2 支，本報告回推每次使用本品 400mg 品項 1 支以及 120mg 品項 2 支的病人族群體重介於 52 公斤至 64 公斤³⁵，考量紅斑性狼瘡病人好發於年輕女性，故

³⁵ 建議者假設本品 400mg 品項一支以及 120mg 品項兩支，推估每日用量約介於 520mg 至 640mg，以仿單建議每次給藥 10 mg/kg，因此本報告認為建議者用量範圍病人在約 52 公斤到 64 公斤。

本報告認為建議者評估大致合理，最終本報告預估未來五年本品的年度藥費為第一年約 7,800 萬元至第五年約 2.93 億元。

5. 取代的藥品費用

有關建議者評估本品生效可能省下免疫抑制劑用費用支出第一年約 105 萬元至第五年約 660 萬元，本報告有注意到建議者所引用的市場調查結果與健保資料庫分析數據有差異，因此認為建議者可能高估取代品年度費用，然而，本報告考量建議者評估的節省費用對整體財務評估結果影響實屬有限，因此本報告不重新估算取代藥費對整體財務的影響。

6. 財務影響

綜合上述，本報告評估本品新增的年度藥費可視為本品財務影響。

7. 敏感度分析

對於建議者參考文獻[19]評估病人第二年續用比例，本報告注意此文獻是分析美國的紅斑性狼瘡病人使用本品的申報資料，然而本品申請給付限於狼瘡腎炎且有特殊給付限制，因此本報告認為建議者相關假設具不確定性，故以第二年續用比例增減 10% 進行敏感度分析，分析結果如後表：

敏感度分析	財務影響
基礎案例分析	第一年 7,800 萬元-第五年 2.93 億元
敏感度分析(A)：第二年續用率-10%	第一年 7,800 萬元-第五年 2.60 億元
敏感度分析(B)：第二年續用率+10%	第一年 7,800 萬元-第五年 3.26 億元

七、經濟評估結論

1. 至 2021 年 9 月 22 日止，本報告搜尋加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 網頁，未查獲本品用於狼瘡腎炎的藥物經濟評估報告。
2. 建議者評估未來五年本品整體財務影響為第一年約增加約 6,700 萬元至第五年約 2.28 億元。
3. 本報告依據近年重大傷病卡成長率重新估算未來五年罹患紅斑性狼瘡病人數，且本報告認為其他新藥於未來納入給付的時程以及給付範圍尚並不明確，調整相關參數後，預估未來五年本品的年度藥費為第一年約 7,800 萬元至第五年約 2.93 億元，即本品的財務影響評估結果。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2022 年 3 月藥品專家諮詢會議建議之本品核價及收載條件，更新財務影響推估，預估本品使用人數為第一年約 200 人至第二年約 380 人，年度藥費為第一年約 7,090 萬元至第二年約 1.30 億元，還款前財務影響為第一年約 7,090 萬元至第二年約 1.30 億元。

參考資料

1. Andrew S Bomback M, MPH Gerald B Appel, MD. Lupus nephritis: Diagnosis and classification. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-diagnosis-and-classification?search=lupus%20nephritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2358227561. Published 2021. Accessed Sep. 10, 2021.
2. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020; 29(9): 1011-1020.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2020; 79(6): S713-S723.
4. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international* 2004; 65(2): 521-530.
5. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney international* 2018; 93(4): 789-796.
6. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus science & medicine* 2015; 2(1): e000123.
7. Oxford centre for evidence-based medicine – levels of evidence. editor. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Published 2009. Accessed Sep. 10, 2021.
8. Benlysta Powder for Solution for Infusion [package insert on the Internet]. editor. 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=10000935>. Published 2020. Accessed Sep. 10, 2021.
9. 西藥、醫療器材、化粧品許可證. editor. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2020. Accessed Sep. 10,

- 2021.
10. ATC/DDD Index 2021. editor. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Accessed Sep. 10, 2021.
 11. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: Results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013; 22(1): 63-72.
 12. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmunity reviews* 2017; 16(3): 287-293.
 13. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(12): 1117-1128.
 14. Daniel J Wallace MDG, MD, FRCPC. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=systemic%20lupus%20erythematosus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2019. Accessed Sep. 10, 2021.
 15. 紅斑性狼瘡主題式資料庫使用手冊. <https://www.mohw.gov.tw/dl-40781-1c747316-fd3f-4296-b63b-02c295382a7a.html> · Accessed Sep 22, 2021.
 16. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(110年7月)(110.8.20更新) https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D). Accessed Sep 22, 2021.
 17. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65(8): 2154-2160.
 18. Yu KH, Kuo CF, Chou IJ, Chiou MJ, See LC. Risk of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11): 1175-1182.
 19. Ke X, Eisenberg Lawrence DF, Oglesby A, Patel J, Kan H, Boggs R. A Retrospective Administrative Claims Database Evaluation of the Utilization of Belimumab in US Managed Care Settings. *Clinical Therapeutics* 2015; 37(12): 2852-2863.

附錄

附錄一、建議者建議之藥品給付規定

- 一、適用於正在接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的成年(18 歲含以上)嚴重狼瘡腎炎病人，且需要事先審查核准使用。
- (一) 嚴重狼瘡腎炎病人定義為腎切片病理變化為第 III, IV 或 V 型患者;
- (二) 標準治療至少需要持續 6 個月且同時包括:
1. Prednisolone \geq 0.5mg/kg/day(或相當劑量之類固醇類藥物)且
 2. 至少一種(含)免疫抑制劑，且有依照 EULAR 指引，使用足夠的劑量完成前導治療(Induction phase)。如 6 個月的 Mycophenolate mofetil (每日劑量 2 至 3 克)或相當劑量的 Mycophenolicacid(MPA)、或注射型的 Cyclophosphamide(注射量 12 週內總劑量需達 3g)且需接續 3 個月的 Mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克)或相當劑量的 Mycophenolicacid(MPA)或 Azathioprine (每日劑量每公斤 2 毫克)。
- (三) 無法有效控制疾病的定義為經標準治療至少 6 個月後有以下情形:
1. uPCR \geq 1.0
 2. 且經主治醫師判定需要再次使用前導治療(Induction phase)，意旨過去 12 個月內有腎臟復發(Renal Flare)或新發生個案對前導治療沒反應(Non Response)之狼瘡腎炎病人。
 - 1) 腎臟復發可以參考文獻 BLISS-LN 的定義為(至少滿足以下其中一項):
 - i. 若基期蛋白尿 $<$ 0.2 公克，蛋白尿 $>$ 1 公克。
 - ii. 若基期蛋白尿介於 0.2 公克和 1 公克之間，蛋白尿 $>$ 2 公克。
 - iii. 若基期蛋白尿 $>$ 1 公克，蛋白尿增加 1 倍。
 - iv. 腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR)下降超過 20%以上且伴隨蛋白尿 $>$ 1 公克或是出現尿沉渣。
 - 2) 前導治療沒反應可以參考文獻 (Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75(1):30-6.)的定義(至少滿足以下其中一項):
 - i. 血清肌酸酐相較基期，增加 $>$ 25%。
 - ii. 蛋白尿增加。
 - iii. 蛋白尿相較基期下降比例 $<$ 50% ，且超過 1 公克。
- 二、療效評估與繼續使用: 每治療 12 個月需評估病人在使用期間內是否達充分改善腎臟指標，必須達到以下標準才可以繼續使用(參考文獻 BLISS-LN 中腎臟相關事件定義):
- (一) 若基期蛋白尿 $<$ 0.2 公克，蛋白尿 \leq 1 公克。
 - (二) 若基期蛋白尿介於 0.2 公克和 1 公克之間，蛋白尿 \leq 2 公克。
 - (三) 若基期蛋白尿 $>$ 1 公克，蛋白尿沒有增加超過 1 倍。

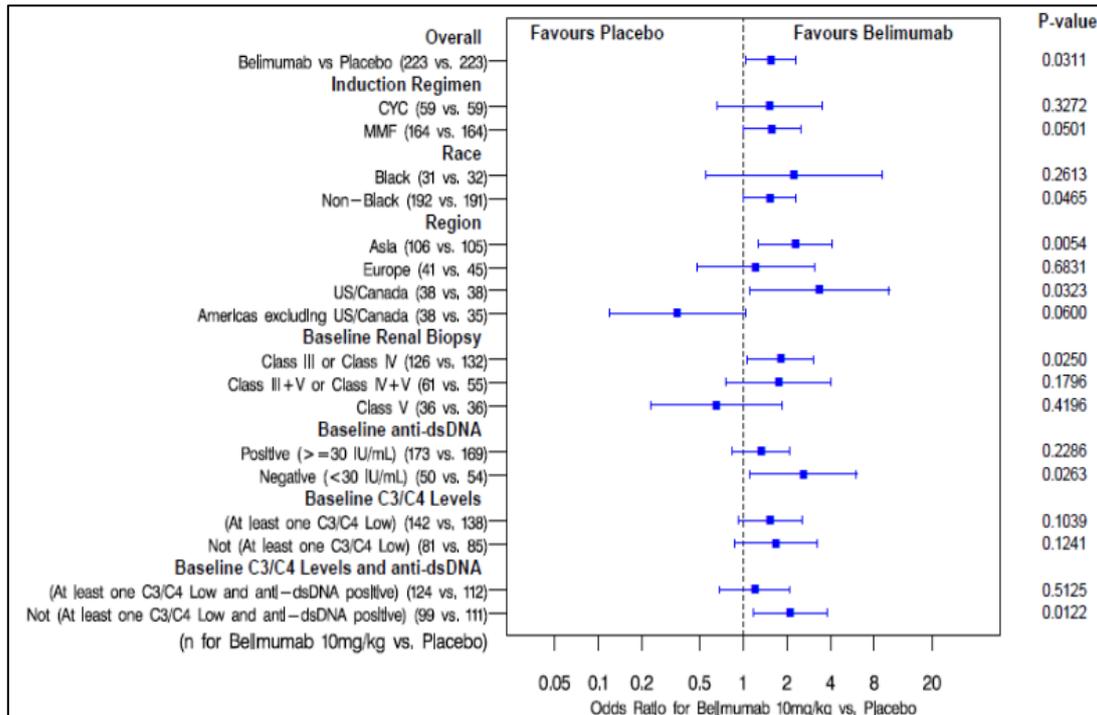
- (四) 腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR)沒有發生以下情形: 下降超過 20%以上且伴隨蛋白尿>1 公克或是出現尿沉渣。
- (五) 沒有末期腎臟病。
- (六) 相較基期，血清肌酸酐沒有增加一倍。

附錄二、療效評估文獻搜尋策略

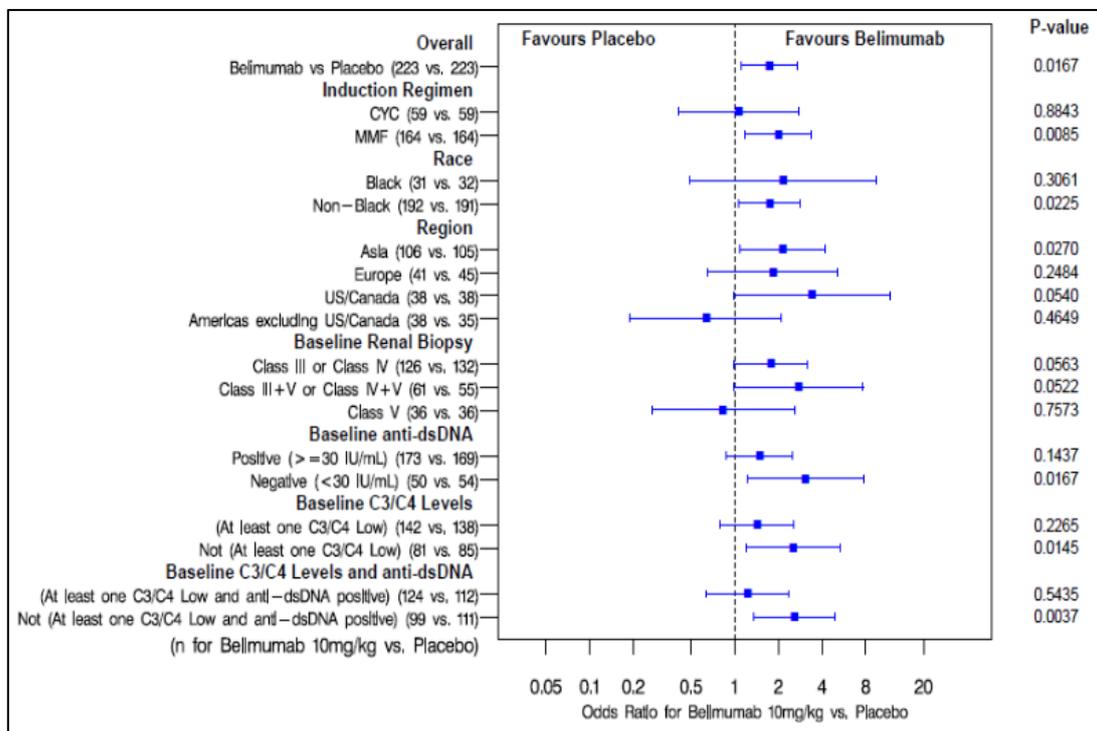
資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Pubmed	2021.9.7	1 ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("lupus"[All Fields] AND "erythematosus"[All Fields] AND "systemic"[All Fields]) OR "systemic lupus erythematosus"[All Fields] OR ("systemic"[All Fields] AND "lupus"[All Fields] AND "erythematosus"[All Fields])) AND ("nephritis"[MeSH Terms] OR "nephritis"[All Fields] OR "nephritides"[All Fields])	12,161
		2 "lupus nephritis"[MeSH Terms] OR ("lupus"[All Fields] AND "nephritis"[All Fields]) OR "lupus nephritis"[All Fields]	12,244
		3 #1 OR #2	13,652
		4 belimumab	779
		5 #3 AND #4	141
Embase	2021.9.7	1 ('systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus') AND (nephritis:ab,ti)	10,232
		2 'lupus erythematosus nephritis':ab,ti OR 'lupus nephritis':ab,ti	14,492
		3 belimumab	2,958
		4 (#1 OR #2) AND #3	349
Cochrane Library	2021.9.7	1 (nephritis) and (lupus)	909
		2 belimumab	260
		3 #1 AND #2	33

附錄三 BLISS-LN 試驗之次族群分析結果^a

(一) 第 104 週 PERR 之次族群分析結果



(二) 第 104 週 CRR 之次族群分析結果



^a 擷取自歐洲藥品管理局審查報告。

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf

附錄四、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2021.9.22	#1 lupus nephritis #2 belimumab #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	5
EMBASE	2021.9.22	#1 lupus nephritis #2 belimumab #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	16
Cochrane Library	2021.9.22	#1 lupus nephritis #2 belimumab #1 AND #2	30
CRD	2021.9.22	belimumab	0