

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Benlysta

學名：belimumab

事由：有關荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議修訂人類 IgG1 λ 單株抗體 Benlysta（成分為 belimumab，以下簡稱本品）之給付規定一案，建議者建議將標準治療中的「類固醇治療 6 個月且須達目標劑量」放寬至「類固醇治療至少有 2 個月達目標劑量」，並提出「病人若對標準治療耐受不良可酌情降低劑量」，衛生福利部中央健康保險署委託財團法人醫藥品查驗中心對本案進行醫療科技評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 113 年 12 月 12 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

醫療科技評估組織	給付建議
加拿大 CADTH	於 112 年 2 月公告報告，建議有條件收載 belimumab 作為標準治療外的附加療法用於第 III、IV 或第 V 型成人活動性狼瘡腎炎。條件為病人在過去 60 天內須曾使用標準前導治療（類固醇合併 cyclophosphamide 或 mycophenolate mofetil），且 belimumab 不應用於先前對標準前導治療無效或估計腎絲球過濾率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）小於 30 mL/min/1.73 m ² 的病人。CADTH 建議給付的理由為 belimumab 相較於安慰劑可維持或改善病人腎功能並減少蛋白尿，然而當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，belimumab 的價格至少需調降 58% 才能符合成本效益。
澳洲 PBAC	至 112 年 7 月 11 日止，查無相關評估報告。
英國 NICE	於 111 年 7 月發佈一篇與本案相關的終止評估報告(TA806)，由於 NICE 已確認廠商考量不太可能有足夠證據顯示 belimumab 用於狼瘡腎炎具成本效益而不再補充送審資料，因此 NICE 提前終止評估，無法就是否收載 belimumab 用於治療狼瘡腎炎提出建議。

二、財務影響

- 建議者預期放寬病人使用本品前的類固醇使用時間限制後，臨床地位為新增關係。其以國內主題式資料庫推估紅斑性狼瘡人數，再參考相關文獻設定病人腎炎比例、接受前導治療比例等參數；針對放寬給付條件後會增加的病人數比例，建議者綜合多位專家之意見設定為 44%，進而推估修訂後之病人數；再依病人

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之續用比例及現行本品支付價推估本品年度藥費。

2. 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，經檢視建議者提供之文獻後，認為其在各項參數之設定上亦大致合理；其中有關「放寬類固醇條件後會增加的病人數比例」，建議者係透過召開專家會議並綜合專家意見後進行設定，且有提供詳細的醫師意見供參考，本報告認為在無其他更合適的參考來源之下，建議者之設定為可接受，惟考量此參數對推估結果影響較大，故本報告對此進行敏感度分析。
3. 建議者與本中心之未來五年（113 至 117 年）推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估		
		基礎分析	敏感度分析 低推估	敏感度分析 高推估
放寬類固醇條件後之增幅比例	43.9%	43.9%	30%	70%
修訂後本品增加使用人數	111 至 372 人	111 至 372 人	76 至 253 人	177 至 593 人
修訂後本品總使用人數	365 至 1,220 人	365 至 1,220 人	330 至 1,101 人	431 至 1,441 人
修訂後本品年度總藥費	1.30 億至 3.96 億元	1.30 億至 3.96 億元	1.18 億至 3.58 億元	1.53 億至 4.68 億元
財務影響	0.40 億至 1.21 億元	0.40 億至 1.21 億元	0.27 億至 0.82 億元	0.63 億至 1.93 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議放寬本案藥品給付規定，並提出初核價格。考量本報告先前使用之紅斑性狼瘡主題式資料庫更新年度距今較久，本報告改以健保資料庫分析結果推估使用人數，並調整評估年度為 114 至 118 年。預估放寬本案藥品前導類固醇目標劑量使用時間限制後，未來五年本案藥品使用人數將增加 106 人至 340 人；修訂給付後之本案藥品使用總人數約為第一年 349 人至第五年 1,112 人。

本報告以不同支付價格更新財務影響評估。依本案藥品現行支付價計算，修訂後的本案藥品年度藥費約為第一年 1.12 億元至第五年 3.25 億元，財務影響約為第一年增加 0.34 億元至第五年增加 0.99 億元。若以專家會議建議初核價格計算，修訂後的本案藥品年度藥費約為第一年 1.01 億元至第五年 2.94 億元，考量降價節省之費用後，推估財務影響約為第一年增加 0.23 億元至第五年增加 0.68 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）藥品 Benlysta®（belimumab，以下簡稱本品）為經基因重組技術製成的人類 IgG1λ 單株抗體，於 2022 年 10 月 1 日取得健保給付用於「接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的第 III, IV 或 V 型狼瘡腎炎成人病人」。

建議者於 2023 年 5 月向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議修訂健保給付規定 8.2.13 Belimumab（如 Benlysta），建議放寬本品之前導類固醇使用療程限制，建議者提出之修正草案對照表如後表。

建議修訂給付規定	現行給付規定
<p>8.2.13.Belimumab(如 Benlysta) : (OOO/OO/O)</p> <p>1. 用於接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的第 III, IV 或 V 型狼瘡腎炎成人病人,且需經事前審查核准後使用。</p> <p>(1) 標準治療係指同時使用以下藥物</p> <p>I. <u>類固醇治療 6 個月,其中至少有 2 個月都達標準目標劑量(如口服 Prednisolone> 0.5mg/kg/day 或等劑量之類固醇藥物)</u>, 且</p> <p>II. 使用足量前導治療(induction phase)免疫抑制劑,含 6 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克)或 mycophenolic acid(每日劑量 1440 毫克)、或注射型的 cyclophosphamide(注射量 12 週內總劑量需達 3g)接續 3 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克)或 mycophenolic acid(每日劑量 1440 毫克) 或 azathioprine (每日劑量每公斤 2 毫克)。</p> <p>III. <u>若因藥物毒性無法忍受,以致於</u></p>	<p>8.2.13.Belimumab(如 Benlysta) : (111/10/1)</p> <p>1. 用於接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的第 III, IV 或 V 型狼瘡腎炎成人病人,且需經事前審查核准後使用。</p> <p>(1) 標準治療係指同時使用以下藥物</p> <p>I. Prednisolone≥ 0.5mg/kg/day(或相等強度劑量之類固醇類藥物)且</p> <p>II. 使用足量前導治療(induction phase)免疫抑制劑,含 6 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克)或 mycophenolic acid(每日劑量 1440 毫克)、或注射型的 cyclophosphamide(注射量 12 週內總劑量需達 3g)接續 3 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克)或 mycophenolic acid(每日劑量 1440 毫克)或 azathioprine (每日劑量每公斤 2 毫克)。</p> <p>(2) 無法有效控制疾病的定義為經標準治療至少 6 個月後仍有以下情</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p><u>無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低，但需說明藥物之何種毒性或副作用。</u></p> <p>(2) 無法有效控制疾病的定義為經標準治療至少 6 個月後仍有以下情形：</p> <p>以下略</p>	<p>形：</p> <p>以下略</p>
--	----------------------

健保署於 2023 年 6 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行評估，以供後續研議參考。本報告以補充報告格式，重點摘錄主要醫療科技評估組織針對本品之給付建議，並提供財務影響評估意見，俾供健保相關審議會參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 國際主要醫療科技評估組織相關報告

截至 2023 年 7 月 11 日止，本報告再次搜尋 CADTH（加拿大）、PBAC（澳洲）、NICE（英國）及 SMC（蘇格蘭）等國際醫療科技評估組織網站，相較查驗中心於 2021 年 9 月完成的評估報告，除 PBAC 依舊查無相關資料外，其餘醫療科技評估組織皆已公告與本案相關的評估報告，本報告摘述建議結果如後：

1. CADTH（加拿大）[1]

加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）於 2023 年 2 月公告給付建議，若廠商能降低 belimumab 的建議價格，建議有條件收載 belimumab 作為標準治療外的附加療法用於第 III、IV 或第 V 型成人活動性狼瘡腎炎。給付條件為病人在過去 60 天內須曾使用標準前導治療（類固醇合併 cyclophosphamide 或 mycophenolate mofetil），且 belimumab 不應用於先前對標準前導治療無效或估計腎絲球過濾率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）小於 30 mL/min/1.73 m² 的病人。

CADTH 建議給付的理由為 belimumab 相較於安慰劑可維持或改善病人腎功能並減少蛋白尿，但由於若依照廠商提交的 belimumab 建議價格計算，belimumab 合併 mycophenolate mofetil 相較於單獨使用 mycophenolate mofetil 之遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為 352,880 加幣（約台幣 834.4 萬元）^a，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，此情境下的 belimumab 不具成本效益，因此建議廠商至少需將 belimumab 的建議價格調降 58% 以使 belimumab 的 ICER 落於 50,000 加幣/QALY gained 內。

2. NICE（英國）[2]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2022 年 7 月發佈一篇與本案相關的終止評估報告（TA806），由於 NICE 已確認廠商考量不太可能有足夠證據顯示 belimumab 用於狼瘡腎炎具成本效益而不再補充送審資料，因此 NICE 提前終止評估，無法就是否收載 belimumab 用於治療狼瘡腎炎提出建議。

^a 1 加幣以 23.64 台幣計算。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. SMC (蘇格蘭) [3]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2022 年 4 月公告與本案相關的報告，由於廠商未提交 belimumab 合併免疫抑制劑治療成人活動性狼瘡腎炎的資料，因此 SMC 不建議收載 belimumab 用於治療成人活動性狼瘡腎炎。

(二) 財務影響

1. 建議者推估

建議者本次之財務影響推估架構大致與先前相同，主要調增符合健保給付規範之目標族群人數，推估放寬 Benlysta®(belimumab) 之類固醇使用時間限制後，未來五年(2024 至 2028 年)修訂後的本品使用人數為第一年 365 人至第五年 1,220 人，修訂後的本品年度藥費約為第一年 1.30 億元至第五年約 3.96 億元，財務影響約為第一年增加 3,953 萬元至第五年增加 1.21 億元。建議者之計算過程說明如後：

(1) 臨床地位

建議者預期放寬本品之類固醇使用規定限制後，將用於對類固醇耐受不良的成年 (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

建議者依據衛福部統計處之紅斑性狼瘡主題式資料庫及健保署醫療統計年報，以複合成長率 4.52% 推估未來五年罹患紅斑性狼瘡的成人病人數為 33,650 人至 40,162 人；接著再參考國外文獻及臨床專家意見，評估我國切片確診狼瘡腎炎比例約 41% [4]，其中屬於第 III 或 IV 或 V 型狼瘡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 型狼瘡腎炎病人數為 12,693 人至 14,593 人，並設定前述病人符合本品現行給付規定需再次前導治療之病人比例約 10%。綜上，建議者推估未來五年符合本品現行給付規定的病人數為第一年 1,269 人至第五年 1,459 人。

建議者進一步召開專家會議，綜合多位臨床專家的意見並將結果取加權平均，估計若將本品使用前之前導類固醇目標劑量 (prednisolone \geq 0.5mg/kg/day) 使用時間由現行給付條件之「至少 6 個月」放寬為「至少 2 個月」，並針對類固醇耐受不良病人給予可酌情降低劑量之但書後，預期修訂給付後將增加 43.9% 病人數，以此推估未來五年目標族群人數約為第一年 1,826 人至第五年 2,100 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(3) 本品使用人數

建議者經考量各醫院現有品項、本品事前審查規範、醫師處方意願及未來可能出現其他狼瘡腎炎新藥等因素，假設每年需要前導治療並開始使用本品之狼瘡腎炎病人數比例為 20%，並參考 BLISS-LN 試驗之東亞族群次分析結果，設定使用本品 12 個月後，達續用標準之病人比例為 90.5%，再根據回溯性真實研究之結果，假設本品第二年續用率為 60.55%，第三年續用率為 92.7%，第四年起續用率為 100%，推估現行給付條件下未來五年本品使用人數為 254 至 848 人；最後，建議者依據諮詢多位臨床專家所得之 43.9% 預期增幅，設定修訂給付後來五年本品使用人數將增加 111 人至 372 人，評估修訂給付後未來五年本品使用人數約為第一年 365 人至第五年 1,220 人。

(4) 本品年度藥費

建議者依據仿單療程劑量估算本品使用次數，當年度新開始使用本品的病人一年需要注射 15 次，持續使用且超過 12 個月的病人一年需要注射 13 次；並假設病人體重 58 公斤，每次所需藥量為 580 mg (10mg/kg)^b，再依據本品現行健保支付價，預估修訂給付前未來五年本品的年度藥費約為 9,045 萬元至 2.76 億元；而修訂給付後未來五年本品的年度藥費約為第一年 1.30 億元至第五年 3.96 億元。

(5) 財務影響

建議者將修訂給付後之本品藥費扣除修訂給付前之本品藥費，預估放寬前導類固醇使用規範限制後，未來五年財務影響約為第一年 3,953 萬元至第五年 1.21 億元。

(6) 敏感度分析

建議者另針對符合經腎切片確認的狼瘡腎炎病人數比例以 10% 增減幅進行敏感度分析^c，推估未來五年財務影響約為第一年 2,991 萬元至 4,914 萬元，至第五年為 9,128 萬元至 1.50 億元。

2. 查驗中心推估

(1) 臨床地位

^b 即本品 400mg 品項 1 支以及 120mg 品項 2 支。

^c 建議者提供之財務影響報告中，有關欲執行敏感度分析之參數，文字說明和評估模型中實際所執行參數略有出入，本報告此處呈現模型中實際執行參數之敏感度分析結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

放寬本品類固醇使用規定限制後，本品新增使用人數所產生之藥費就健保署觀點而言可視為新增的財務支出，建議者之設定合理。

(2) 目標族群推估

經檢視建議者提供之相關臨床文獻及專家諮詢資料，本報告認為建議者在流行病學參數之引用上大致合理，惟針對放寬前導類固醇目標劑量（prednisolone $\geq 0.5\text{mg/kg/day}$ ）使用時間限制後所增加之病人數比例，考量建議者本次建議修訂之給付規定有針對類固醇耐受不良之病人給予可酌情降低劑量之但書，可間接視為全面放寬類固醇使用時間之限制，加上建議者所諮詢之 9 位臨床專家中有 3 位醫師預估放寬前導類固醇目標劑量使用時間限制後，符合本品給付規定之病人數增幅為 70% 至 100%，因此本報告認為建議者所設定之 43.9% 存在不確定性，另於敏感度分析中分別以 70% 及 30% 進行高低推估分析。

最終，本報告沿用建議者之相關參數假設，預估修訂給付後，未來五年開始使用本品之目標族群約為第一年 1,826 人至第五年 2,100 人。

(3) 本品使用人數

建議者經考量醫院品項、事前審查規範、醫師處方意願及可能出現其他新藥，認為每年需要前導治療並開始使用本品之狼瘡腎炎病人數比例約為 20%，然而，本報告考量放寬本品前導類固醇目標劑量（prednisolone $\geq 0.5\text{mg/kg/day}$ ）使用時間限制後，可能增加醫師處方意願，且其他新藥於未來納入給付的時程及給付範圍尚不明確，認為每年需接受前導治療並開始使用本品病人比例可能更高，故另於敏感度分析中以 30% 進行高推估分析；而於續用率之估算上，本報告經檢視建議者提供之臨床研究資料，認為建議者之設定合理。

最終，本報告沿用建議者之相關參數假設，預估放寬本品前導類固醇目標劑量使用時間限制後未來五年將增加 111 人至 372 人本品使用人數；修訂給付後之本品使用人數約為第一年 365 人至第五年 1,220 人。

(4) 本品年度藥費

本報告認同建議者依仿單療程劑量及本品現行健保支付價估算年度藥費，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 580 mg (10 mg/kg)，即本品 400 mg 品項 1 支以及 120 mg 品項 2 支，本報告回推每次使用本品 400 mg 品項 1 支以及 120 mg 品項 2 支的病人族群體重介於 52 公斤至 64 公斤，考量紅斑性狼瘡病人好發於年輕女性，故本報告認為建議者之估算大致合理，最終本報告預估修訂給付後，未來五年本品年度藥費約為第一年 1.30 億元至第五年 3.96

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

億元。

(5) 財務影響

本報告將修訂給付後之本品藥費扣除修訂給付前之本品藥費，預估放寬前導類固醇使用規範限制後，未來五年財務影響約為第一年 3,953 萬元至第五年 1.21 億元。

(6) 敏感度分析

本報告針對放寬本品前導類固醇目標劑量（prednisolone \geq 0.5mg/kg/day）使用時間限制後，符合本品給付規定之病人數增幅比例分別以 70%及 30%進行敏感度分析；此外，本報告另就每年需接受前導治療並開始使用本品之病人數比例以 30%進行高推估分析，本報告之未來五年推估結果彙整如後表。

項目	基礎分析	敏感度分析		
		調整放寬類固醇條件後之增幅比例		調整開始使用本品之病人比例
		低推估	高推估	
放寬類固醇條件後之增幅比例	43.9%	30%	70%	43.9%
開始使用本品之病人比例	20%	20%	20%	30%
修訂後本品增加使用人數	111 人至 372 人	76 人至 253 人	177 人至 593 人	167 人至 551 人
修訂後本品總使用人數	365 人至 1,220 人	330 人至 1,101 人	431 人至 1,441 人	548 人至 1,810 人
修訂後本品年度總藥費	1.30 億元至 3.96 億元	1.18 億元至 3.58 億元	1.53 億元至 4.68 億元	1.95 億元至 5.88 億元
財務影響	3,953 萬元至 1.21 億元	2,706 萬元至 8,221 萬元	6,303 萬元至 1.93 億元	5,947 萬元至 1.79 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，結論為建議放寬本品給付規定，並提出初核支付價。考量本報告先前使用之紅斑性狼瘡主題式資料庫更新年度距今較久，本報告改以健保資料庫分析結果推估使用人數，並調整評估年度為 2025 至 2029 年。預估放寬本品前導類固醇目標劑量使用時間限制後，未來五年本品使用人數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

將增加 106 人至 340 人；修訂給付後之本品使用總人數約為第一年 349 人至第五年 1,112 人。

本報告根據本品現行支付價及專家會議初核價格更新財務影響評估。依本品現行支付價計算，修訂後的本品年度藥費約為第一年 1.12 億元至第五年 3.25 億元，財務影響約為第一年增加 0.34 億元至第五年增加 0.99 億元。若以初核價格重新計算，修訂後的本品年度藥費約為第一年 1.01 億元至第五年 2.94 億元，以本品現行支付價與初核價格之價差推算，財務影響約為第一年增加 0.23 億元至第五年增加 0.68 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. CADTH Reimbursement Recommendation Belimumab (Benlysta). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/belimumab-1>. Published 2023. Accessed July 11, 2023.
2. Belimumab for treating lupus nephritis (terminated appraisal). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta806>. Published 2022. Accessed July 11, 2023.
3. belimumab (Benlysta). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/belimumab-benlysta-n-on-sub-smc2483/>. Published 2022. Accessed July 11, 2023.
4. 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 Rheum* 2013; 65(8): 2154-2160.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：擴增免疫製劑 belimumab(如 Benlysta)給付範圍於 5-17 歲紅斑性狼瘡

學名：belimumab

事由：有關台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會建議擴增免疫製劑 belimumab (如 Benlysta[®]) 給付用於 5-17 歲全身性紅斑性狼瘡一案，以及荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司提供之財務預估資料，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 113 年 3 月 27 日

評估結論

- 一、廠商所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟在目標族群推估趨勢、各年度新增病人數的估算邏輯，以及認為本品可降低因感染住院之事件發生率有所疑慮。依據建議者建議擴增之給付規定，廠商提供財務影響推估，在擴增給付規定後，推估本品新增使用人數約為第一年 80 至第五年 130 人，本品年度藥費約為第一年 1,800 萬元至第五年 2,500 萬元，年度藥費即為財務影響。
- 二、本報告根據建議者的財務影響模型校正後，預估未來五年本品使用人數為第一年 60 人，第二年 100 人至第五年 130 人，推估本品財務影響，約為第一年 1,300 萬元至第五年 2,500 萬元。此外，針對本品市占率進行敏感度分析，經調高 3% 市占率，財務影響約為第一年 1,500 萬元至第五年 2,700 萬元；若調降 3% 市占率，財務影響約為第一年 1,000 萬元至第五年 2,300 萬元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

有關台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會（以下稱建議者）建議擴增免疫製劑 belimumab（如 Benlysta[®]）給付用於 5 至 17 歲全身性紅斑性狼瘡一案（給付規定修訂建議如表 1），以及荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下稱廠商）提供之財務預估資料，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2024 年 2 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行財務影響評估，以供後續研議參考。

表 1、台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會建議之適應症擴增內容

建議擴增之給付規定內容	現行給付規定
<p>1. 限用於曾有 Anti-ds DNA 抗體陽性之報告或低補體（C3 或 C4）濃度之檢驗報告，且正在接受標準治療至少 3 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡 5-17 歲患者，需經事前審查核准後使用。</p> <p>(1) 申請前 3 個月內同時接受下列三項標準治療之至少兩項，且達到以下建議劑量：</p> <p>I. 類固醇（平均劑量 Prednisolone \geq 0.25 mg/kg/day 或等劑量之類固醇藥物）</p> <p>II. Hydroxychloroquine（3-5 mg/kg/day, max 400 mg）（但無法接受副作用除外）</p> <p>III. 至少一種（含）免疫抑制劑，如 azathioprine（1.0 mg/kg/d）、注射型 cyclophosphamide（500 mg/m²）、cyclosporin（2.5 mg/kg/d）、mycophenolic acid（360 mg/m²/day）、mycophenolate mofetil（500 mg/m²/day）或 methotrexate（10 mg/m²/week）等（但無法接受副作用除外）</p>	<p>無（現行給付規定尚未給付於全身性紅斑性狼瘡 5-17 歲患者）。</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>(2) 無法達到有效控制的定義為經標準治療至少 3 個月後仍有疾病活動性 SLEDAI-2K 積分≥ 8。</p> <p>2. 療效評估與繼續使用：每治療 12 個月後評估 SLEDAI-2K 積分：與初次申請之積分比較，減少≥ 4 分方得繼續使用。若需繼續使用，需重新提出申請。</p> <p>◎附表○○○之一：全民健康保險全身性紅斑性狼瘡 5-17 歲患者使用 belimumab 生物製劑申請表</p> <p>◎附表○○○之二：SELDAI-2K 積分表</p>	
---	--

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 廠商之財務影響估計

依據建議者建議擴增之給付規定，廠商提供財務影響推估，在擴增給付規定後，推估 belimumab（以下簡稱本品）新增使用人數約為第一年 80 至第五年 130 人，本品新增年度藥費約為第一年 1,800 萬元至第五年 2,500 萬元。其相關推估假設及理由說明如下：

1. 目標族群人數推估

廠商根據衛生福利部統計處公開之紅斑性狼瘡主題式資料庫使用手冊[1]登載之 2011 年至 2017 年就診人數計算紅斑性狼瘡平均成長率約為 4.9%，以此推估未來五年（2024 年至 2028 年）紅斑性狼瘡就診人數約為 3.6 萬人至 4.4 萬人。

因建議給付條件限 5 至 17 歲病人使用，廠商以 2011 年至 2015 年全民健康保險醫療統計年報[2]計算 5 至 17 歲病人占全年齡病人比例，並以五年平均占比約 3.8% 作為參數，與未來五年紅斑性狼瘡就診人數相乘後，推估未來五年 5-17 歲人數約為第一年 1,390 人至第五年 1,680 人。

再透過專家意見，設定本品上市後經事前審查符合給付規定之比例為 40%，綜合上述參數預估符合建議給付條件之人數約為第一年 550 人至第五年 670 人。

2. 本品使用人數推估

廠商據其內部預估，假設未來五年本品市占率為第一年 15% 至第五年 33%，並考量本品續用情形，故於第二年度後，所估算之本品使用人數除新使用人數外，還包括續用治療人數，推估未來五年使用本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 220 人。

(1) 使用一年以上治療病人

廠商預估未來五年使用本品一年以上治療的病人約為第一年 50 人，第二年 80 人至第五年 120 人，相關推估說明如下：

I. 當年度完整接受本品之病人數

廠商根據 PLUTO 臨床試驗[3]數據，假設當年度新增使用本品的病人於第 52 周約有 54.7% SELENA-SLEDAI 積分減少 ≥ 4 分之病人，符合繼續使用之條件，故推估各年度完整接受本品之病人數約為第一年 50 人，第二年 30 人至第五年

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

10 人。

II. 繼續使用之舊病人

廠商假設符合續用條件之病人將於後續年度使用本品，因第一年沒有繼續使用之病人，推估累進繼續使用之病人數約為第二年 50 人至第五年 110 人。

(2) 僅使用一年治療病人

呈上，當年度新增使用本品治療病人中，約有 45.3% SELENA-SLEDAI 積分減少 < 4 分，不符合繼續使用條件，即在該年度即停止使用本品治療。廠商推估約為第一年 40 人，第二年 30 人至第五年 10 人。

3. 本品年度藥費

廠商依據教育部國民及學前教育署 6-15 歲學生體重[4]數據，假設病人體重為 40 公斤，並依本品仿單用法用量，設定新使用本品治療之病人第一年將治療 15 個療程；符合續用條件者，第二年以後接受 13 個療程。

將上述療程數及本品建議給付價格，預估本品年度藥費約為第一年 1,800 萬元至第五年 2,500 萬元。

4. 其他相關醫療費用

廠商參考一篇國外文獻[5]，認為使用本品治療可較標準治療降低 27% 因感染而住院的事件發生率，另引用一篇國內文獻[6]假設目標族群每年住院比例為 22.5% 以及平均每次住院費用約為 57,000 元。預估未來五年使用本品治療後減少因感染而住院的人數每年約為 10 人以下，可節省住院費用約為第一年 30 萬元至第五年 46 萬元。

5. 財務影響

在擴增給付規定後，廠商推估本品新增使用人數約為第一年 80 至第五年 130 人，本品年度藥費即為財務影響，約為第一年 1,800 萬元至第五年 2,500 萬元。若考量其他醫療費用節省，總額財務影響仍約為第一年 1,800 萬元至第五年 2,500 萬元。

廠商另有提供財務分攤方案，因事涉商業機密，故將不呈現相關內容。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

6. 敏感度分析

廠商內部依據目前各醫院既有品項狀況，調整上市後各年度之預測市占率。以 $\pm 3\%$ 市占率作為敏感度分析。

若調高 3% 市占率，推估本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 140 人，本品年度藥費即為財務影響，約為第一年 2,200 萬元至第五年 2,800 萬元。若考量其他醫療費用節省，總額財務影響約為第一年 2,200 萬元至第五年 2,700 萬元。

若降低 3% 市占率，推估本品使用人數約為第一年 70 人至第五年 120 人，年度藥費即為財務影響，約為第一年 1,500 萬元至第五年 2,300 萬元。若考量其他醫療費用節省，總額財務影響約為第一年 1,400 萬元至第五年 2,200 萬元。

(二) 查驗中心評估與推論

本報告認為廠商之財務影響架構清楚，惟部分假設及參數具有疑慮。本報告針對廠商財務影響假設及估算評論如下：

1. 目標族群人數推估

廠商以 2011 年至 2015 年全民健康保險醫療統計年報，計算各年度 5-17 歲紅斑性狼瘡人數，從計算結果該族群人數已呈現逐年下降趨勢，廠商卻以 5 年平均比例作為固定參數假設，再加上全年齡紅斑性狼瘡人數呈現逐年上升趨勢，若以此推估將導致 5-17 歲紅斑性狼瘡人數呈現逐年上升趨勢，不符實際趨勢。本報告改以健保資料庫分析結果進行校正，2019 年至 2023 年盛行人數呈現穩定，以線性迴歸推估未來五年（2025 年至 2029 年）5-17 歲紅斑性狼瘡人數，每年預估約 970 人。

廠商透過專家會議共識，設定本品上市後經事前審查符合給付規定之比例為 40%，未檢附會議資料佐證，本報告無法對此進行驗證。本報告根據 PLUTO 臨床試驗[3]，在納入條件符合 5-17 歲且 SELENA SLEDAI 積分 ≥ 6 分的本品治療病人中，anti-ds DNA 抗體陽性且低補體（C3 或 C4）的比例約 41.5%，比例與廠商相近，故暫依廠商假設。

另外，對於建議修訂之給付規定，建議者建議規定部分與本品核准之適應症不同，如下：

建議修訂給付規定	主管機關核准適應症	兩者差異
限用於曾有 Anti-ds DNA 抗	與標準治療併用，適用於	1. 對於高疾病活性，建

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>體陽性之報告或低補體 (C3 或 C4) 濃度之檢驗報告……無法達到有效控制的定義為經標準治療至少 3 個月後仍有疾病活動性 SLEDAI-2K 積分\geq8。</p>	<p>在標準治療下仍存有高疾病活性 (如：同時符合 Anti-ds DNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI \geq 8) ……。</p>	<p>議者為 Anti-ds DNA 抗體陽性或低補體；而適應症為同時符合 Anti-ds DNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI \geq 8。</p> <p>2.建議者採 SLEDAI-2K 積分；而適應症採 SELENA SLEDAI 積分。</p>
---	---	---

2. 本品使用人數推估

本品使用人數推估，因本品市占率為廠商內部假設，本報告無法驗證，故暫依廠商假設；另外，依廠商推估邏輯，在此部分的估計分為使用一年以上治療病人、與僅使用一年治療病人，使用一年以上治療病人再分為當年度完整接受本品之病人，以及繼續使用之舊病人進行，經本報告校正相關計算過程後，推估未來五年本品病人數約為第一年 60 人，第二年 100 人至第五年 130 人，相關估算邏輯說明如下：

(1) 使用一年以上治療病人

本報告在驗算廠商推估時，使用一年以上治療人數加上僅使用一年治療人數未能等於當年度預估接受本品治療之盛行人數。本報告認為廠商以某年度使用本品的盛行人數減去前一年度曾使用本品人數，作為該年度新增使用本品治療人數的估算邏輯不合理，因扣除人數中包含不符合繼續使用條件之病人，該族群不會出現在下一年度的盛行人數中，故不需扣除，廠商的估算邏輯將會導致某些年度新增使用本品的病人數估算有誤。

本報告校正廠商之估算邏輯重新估算，預計未來五年使用本品一年以上治療的病人數約為第一年 30 人，第二年 70 人至第五年 120 人。

I. 當年度完整接受本品之病人

廠商根據 PLUTO 臨床試驗[3]數據，假設當年度新增使用本品治療之病人於第 52 周約有 54.7% SELENA-SLEDAI 積分減少 \geq 4 分之病人，符合繼續使用之條件，且在下一年度成為續用本品之病人，本報告認為應屬合理。經校正新增使用本品治療之病人後，推估未來五年約為第一年 30 人，第二年 40 人至第五年 10 人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

II. 繼續使用之舊病人

廠商以累進方式估算第二年至第五年符合繼續使用人數，應屬合理，推估人數約為第二年 30 人至第五年 110 人。

(2) 僅使用一年治療病人

僅使用一年治療病人，經校正當年度新增使用本品治療病人後，推估約為第一年 30 人，第二年 30 人至第五年 10 人。

3. 本品年度藥費

本報告認為廠商在此部分的推估邏輯及參數設定應屬合理，故按建議者之估算邏輯及參數重新估算，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1,300 萬元至第五年 2,500 萬元。

4. 其他相關醫療費用

廠商引用一篇國外文獻[5]認為接受本品治療較標準治療降低 27% 因感染而住院的事件發生率。本報告認為該篇文獻並不符合建議者建議給付之目標族群設定與情境，該文獻研究對象為 18 歲以上成人，且比較對象為口服免疫抑制劑，非標準治療。依據 PLUTO 臨床試驗[3]結果顯示，在特別關注的感染（包括念珠菌感染、帶狀皰疹、肺結核等）本品仍較標準治療高（13.2% vs. 7.5%）。因此，在其他相關醫療費用節省的部分，本報告未考量本品可能減少因感染而住院的節省。

5. 財務影響

由於本品目前尚未給付用於全身性紅斑性狼瘡病人，本品年度藥費即為財務影響，約為第一年 1,300 萬元至第五年 2,500 萬元。

6. 敏感度分析

有鑑於本品市占率具不確定性，按建議者設定± 3%市占率作為敏感度分析。經調高市占率，財務影響約為第一年 1,500 萬元至第五年 2,700 萬元；若調降市占率，財務影響約為第一年 1,000 萬元至第五年 2,300 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估結論

- (一) 建議者建議給付規定中有部分條件與主管機關核准適應症條件不同，如適應症在高疾病活動性定義，需同時符合 Anti-ds DNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI ≥ 8 。此外，適應症的疾病活動性是採 SELENA SLEDAI。
- (二) 廠商所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟在目標族群推估趨勢、各年度新增病人數的估算邏輯，以及認為本品可降低因感染住院之事件發生率有所疑慮。依據建議者建議擴增之給付規定，廠商提供財務影響推估，在擴增給付規定後，推估本品新增使用人數約為第一年 80 至第五年 130 人，年度藥費約為第一年 1,800 萬元至第五年 2,500 萬元。
- (三) 本報告根據建議者的財務影響模型校正後，預估未來五年本品使用人數為第一年 60 人，第二年 100 人至第五年 130 人，推估本品財務影響，約為第一年 1,300 萬元至第五年 2,500 萬元。此外，針對本品市占率進行敏感度分析，經調高 3% 市占率，財務影響約為第一年 1,500 萬元至第五年 2,700 萬元；若調降 3% 市占率，財務影響約為第一年 1,000 萬元至第五年 2,300 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 紅斑性狼瘡主題式資料庫資料手冊. 衛生福利部統計處.
https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-2503-113-xCat-DOS_dc002-4-20.html.
Published 2024. Accessed March 19, 2024.
2. 全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處.
<https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Published 2015. Accessed
March 19, 2024.
3. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Safety and efficacy of
intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results
from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(10):
1340-1348.
4. 學生體重平均值(6歲-15歲). 教育部國民及學前教育署.
<https://data.gov.tw/dataset/6229>. Published 2023. Accessed March 19, 2024.
5. Materne E, Choi H, Zhou B, Costenbader KH, Zhang Y, Jorge A. Comparative
Risks of Infection With Belimumab Versus Oral Immunosuppressants in
Patients With Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*
2023; 75(11): 1994-2002.
6. Chiu YM, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of
systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2010; 19(10): 1250-1255.

奔麗生凍晶注射劑 (Benlysta)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Benlysta	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；120 毫克、400 毫克/瓶		
主管機關許可適應症	<ul 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。		
目前健保已給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> 1. 用於接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的第 III、IV 或 V 型狼瘡腎炎成人病人。 <ol style="list-style-type: none"> (1)標準治療係指同時使用以下藥物 <ol style="list-style-type: none"> I. Prednisolone $\geq 0.5\text{mg/kg/day}$(或相等強度劑量之類固醇類藥物)且 II. 使用足量前導治療(induction phase)免疫抑制劑,含 6 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克)或 mycophenolic acid(每日劑量 1440 毫克)、或注射型的 cyclophosphamide (注射量 12 週內總劑量需達 3g)接續 3 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克)或 mycophenolic acid (每日劑量 1440 毫克)或 azathioprine (每日劑量每公斤 2 毫克)。 (2)無法有效控制疾病的定義為經標準治療至少 6 個月後仍有以下情形: <ol style="list-style-type: none"> I. 蛋白尿相較基期下降比例$<50\%$，且 uPCR 或 24 小時蛋白尿≥ 1.0 II. 腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)下降超過 20%以上且伴隨 uPCR 或 24 小時蛋白尿≥ 1.0 或是出現尿沉渣。 2. 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: 		

	<p>(1) 若基期蛋白尿<0.2 公克則 uPCR 或 24 小時蛋白尿≤ 1 公克。</p> <p>(2) 若基期蛋白尿介於 0.2 公克和 1 公克之間，uPCR 或 24 小時蛋白尿≤ 2 公克。</p> <p>(3) 若基期蛋白尿>1 公克，蛋白尿沒有增加超過 1 倍。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 沒有末期腎臟病。</p> <p>(6) 相較基期，血清肌酸酐沒有增加超過 1 倍。</p> <p>(7) 治療 2 年後，若腎炎已達完全緩解者(complete renal response, CRR)，應停止使用 belimumab。CRR 指病人 uPCR<0.5 且 eGFR 下降與基期相比<10%或持續≥90 ml/min/1.73 m²</p>
<p>此次建議健保給付之適應症內容</p>	<p>限用於正在接受標準治療至少6個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡18歲以上成年病人。</p>
<p>建議健保給付條件¹</p>	<p><input type="checkbox"/>無</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>有，</p> <p><u>1.標準治療係指同時使用以下藥物</u></p> <p>(1)<u>類固醇治療6個月，其中至少有2個月之月平均達標準目標劑量(如口服 Prednisolone ≥每日劑量每公斤0.5毫克或等劑量之類固醇藥物)。^{註1}</u></p> <p>(2)<u>Hydroxychloroquine</u></p> <p>(3)<u>至少一種(含)免疫抑制劑，如 Azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, Mycophenolic acid 或 Mycophenolate mofetil 等</u></p> <p>(4)<u>若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到前述要求時，劑量可以酌情降低，但需說明藥物之何種毒性或副作用。</u></p> <p><u>2.須經事前審查核准後使用。申請時須檢附並符合下列項目</u></p> <p>(1)<u>Anti-ds DNA 抗體陽性之報告及低補體(C3或 C4)濃度之檢驗報告</u></p> <p>(2)<u>疾病活動性 SELENA-SLEDAI 積分≥ 6 (排除 CNS 評分)^{註2}</u></p> <p>(3)<u>排除有嚴重活躍的狼瘡性腎炎或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡患者。</u></p> <p><u>3. 療效評估與繼續使用：</u></p>

¹ 註 1：關於全身性紅斑性狼瘡類固醇之建議，係參考健保署民國 113 年 2 月 7 日未列文號電子郵件中對於狼瘡性腎炎標準治療之修訂後給付規定。註 2：參考 BLISS-52 及 BLISS-76 第三期臨床試驗，收納條件皆為 SELENA-SLEDAI 積分≥ 6，且排除 CNS 表現。

	<u>每治療 6 個月後評估 SELENA-SLEDAI 積分：與初次申請之積分比較，減少\geq4 分方得繼續使用。</u>
建議療程	建議劑量為 10 mg/kg。在第 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。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。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、案由：本案藥品自民國 111 年 10 月收載為健保用藥品項，用於狼瘡腎炎。今，荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）再次提出申請，建議擴增新適應症納入健保給付，適用於「正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年患者」。
- 二、參考品：本報告綜合參考量國際最新臨床指引、ATC 分類碼、我國藥品許可適應症、健保收載情形及直接比較等實證資料後，本報告認為目前並無合適之參考品。
- 三、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
不建議（靜脈及皮下劑型）	不建議（皮下劑型）	建議*
*並無特別說明給付劑型，但納入評估的試驗包含靜脈及皮下注射劑型。		

四、相對療效與安全性（人體健康）：

關於 belimumab 靜脈注射劑型用於全身性紅斑性狼瘡成人病人之相對療效及安全性，主要是參考 3 項隨機分派對照試驗（BLISS-76、BLISS-52 及 BLISS-NEA 試驗）及 2 項統合分析研究²。重點說明如後：

（一）Belimumab vs. 安慰劑的第三期隨機對照試驗

BLISS-52、BLISS-76 及 BLISS-NEA 試驗皆為第三期、多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗；主要納入已穩定接受全身性紅斑性狼瘡治療方案之自體抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成人病人，且排除具有嚴重性的活動性狼瘡腎炎，及/或中樞神經病變之狼瘡性疾等病人。其中，BLISS-NEA 試驗主要納入亞洲族群，但 BLISS-52 及 BLISS-76 試驗則納入除了亞洲族群以外的病人。主要療效評估指標皆為第 52 週時達到 SRI-4 條件的反應率³。3 項試驗設計及結果詳如報告內文（詳如內文表五至表九），另簡要彙整如後表。

	BLISS-52 試驗	BLISS-76 試驗	BLISS-NEA 試驗
試驗國家	歐洲、美國、加拿大、墨西哥、以色列等	拉丁美洲、東歐、亞太地區等 13 個國家	中國、日本及南韓

² 本報告另於內文摘錄隨機對照試驗的長期延伸性試驗、次族群及類固醇減量成效的合併分析、真實世界等研究結果，及一項 belimumab 和 anifrolumab 的間接比較研究等。

³ SRI-4 定義為：SELENA-SLEDAI 分數較基礎值下降 4 分以上、醫師判定無惡化 (physician's global assessment [PGA])。較基礎值增加的分數 < 0.3 分、沒有新增的 BILAG 器官損傷分數為 A 且無新增 2 個 BILAG 器官損傷分數為 B (與基礎值相比)。

納入條件	SELENA - SLEDAI \geq 6 分	SELENA - SLEDAI \geq 6 分	SELENA - SLEDAI \geq 8 分
病人特徵	SELENA-SLEDAI 平均約介於 9.7 至 10 分	SELENA-SLEDAI 平均約介於 9.5 至 9.8 分	SELENA-SLEDAI 平均約介於 9.8 至 10.2 分
相對療效* [§]	<ul style="list-style-type: none"> ● 3 項試驗結果皆指出，belimumab 相較於安慰劑，統計上皆有顯著較高的病人可達到主要療效評估指標「SRI - 4 反應率」，及 SELENA-SLEDAI 分數降低 \geq 4 分。 ● 除了 BLISS-76 試驗於「PGA 及 BILAG 無惡化」2 項指標，2 組無差異外，其餘 2 項試驗結果皆指出，belimumab 統計上有較佳的效益。 ● 單臂的長期試驗結果指出，持續接受 belimumab 可能可維持治療效果(如 SRI-4 反應率、PGA/BILAG 無惡化、減少類固醇使用)。 ● 上述相關試驗結果彙整如後表(以 belimumab vs. 安慰劑比較方式呈現) 		
	BLISS-52 試驗 (n = 288 vs. 290)	BLISS-76 試驗 (n = 273 vs. 275)	BLISS-NEA 試驗 (n = 451 vs. 226)
	第 52 週 SRI-4 反應率(主要療效指標)		
	57.6% vs. 43.6% OR 1.83 (95% CI 1.30 to 2.59)	43.2% vs. 33.5% OR 1.52 (95% CI 1.07 to 2.15)	53.8% vs. 40.1% OR 1.99 (95% CI 1.40 to 2.82)
	第 52 週 SELENA-SLEDAI 分數降低 \geq 4 分的病人比例		
	58% vs. 46% OR 1.71 (95% CI 1.21 to 2.41)	46.5% vs. 35.3% OR 1.63 95% CI (1.15 to 2.32)	55.7% vs. 42.2% OR 2.00 (95% CI 1.41 to 2.83)
	第 52 週 PGA 無惡化(較基礎值增加 $<$ 0.3 分)的病人比例		
	80% vs. 69% OR 1.74 (95% CI 1.18 to 2.55)	69.6% vs. 62.9% OR 1.32 (95% CI 0.92 to 1.90)	77.4% vs. 68.7% OR 1.57 (95% CI 1.09 to 2.27)
	第 52 週 BILAG 無惡化的病人比例		
	81% vs. 73% OR 1.62 (95% CI 1.09 to 2.42)	69.2% vs. 65.5% OR 1.20 (95% CI 0.84 to 1.73)	80.3 vs. 68.2 OR 1.91 (95% CI 1.32, 2.77)
相對安全性	Belimumab 及安慰劑，於全死因死亡率及特殊關注不良事件(如嚴重感染率、伺機性感染及其他感染)的發生率大致相當。		
健康相關生活品質	<ul style="list-style-type: none"> ● 在第 52 週時，對於接受 belimumab 達到 SRI-4 反應者，透過 SF-36 量表評估的生活品質，所有次量表皆可較基期達到改善。此外，belimumab 相較於安慰劑，統計上可顯著改善 SF-36 身體活動功能及 FACIT-疲勞。 ● 2 項統合分析結果指出，belimumab 相較於安慰劑，統計上僅呈現些微改善病人健康相關生活品質(SF-36 的 PCS 分數)，且未達臨床差異性。 		
<p>粗斜體表示 2 組達到統計上顯著差異。</p> <p>* BLISS-52、BLISS-76 及 BLISS-NEA 試驗，不論是 belimumab 或安慰劑組，皆須併用標準治療。</p> <p>[§]部分數據摘錄自 PBAC 評估報告內容。</p> <p>SRI, systemic lupus erythematosus responder index ; SELENA-SLEDAI, safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment-systemic lupus erythematosus disease activity index ; PGA, physician's global assessment ; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group ; OR, Odds ratio ; SF-36, Short Form</p>			

36：FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale；PCS, physical component scale。

(二) Belimumab vs. 安慰劑的統合分析研究

- PBAC評估報告中納入5項隨機對照試驗進行的統合分析結果指出，不論是第52週SRI-4反應率、SELENA-SLEDAI分數降低 ≥ 4 分，或是PGA和BILAG無惡化的病人比例，belimumab統計上皆顯著高於安慰劑。
- 本報告納入的2項統合分析結果，和PBAC的結果大致呈現一致。此外，belimumab統計上有顯著較高的病人比例，類固醇劑量可減少 $\geq 50\%$ 。

五、醫療倫理：

本報告無系統性收集之相關資訊可供參考；但為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告於此摘述自加拿大CAD-AMC及英國NICE評估報告中蒐集的病友意見，以及彙整自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，作為參考：

(一) 國際主要醫療科技組織報告中之病友意見摘要

1. 全身性紅斑性狼瘡會頻繁發作，且可能因為嚴重症狀導致需要住院，進而影響工作、日常活動及社交能力。此外，此疾病亦會降低病人的生活品質；肌肉骨骼疼痛及疲倦是病人最困擾的症狀。
2. 現有全身性紅斑性狼瘡的治療藥品（如類固醇、免疫抑制劑）具有嚴重副作用，且可能難以耐受。因此，對於額外治療具有未滿足需求。

(二) 健保署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見

1. 截至113年12月4日為止，共收到2筆病友意見；排除1筆不符本次建議適應症（為狼瘡性腎炎造成慢性腎衰竭）的意見後，共收到1個病友團體所提供之意見，由中華民國思樂醫之友協會透過訪談方式，收集到1位病友意見。
2. 該病友自12歲確診，至今已20年。病友曾接受類固醇脈衝療治療，以及mycophenolate mofetil十多年；近年因病情而加重mycophenolate mofetil劑量，同時，也有使用類固醇、奎寧、降血壓藥物等。藥物治療副作用包含體重增加、胃腸不適、抑制免疫系統、關節疼痛和肌肉酸痛。
3. 生活品質方面，病友因免疫抑制劑降低免疫力，常導致感冒不易痊癒、傷口難以癒合，受傷後導致需手術清創，因此需要避免容易感染的環境或人群。疾病亦會導致腎功能受損，病友說明需要多喝水、飲食清淡；惟接受腎功能檢驗結果往往不理想，因而恐懼腎臟功能持續變差，導致需要透析。SLE亦會使體力不足而感到疲勞，影響工作及日常活動的能力；及疼痛、酸痛問題，導致走路、上下樓梯等活動變困難；在陽光曝曬後易出現皮疹，影響外觀及戶外活動的參與。病友提到因為疾病問題，而不敢規劃結婚生子，亦擔憂在工作上受到歧視。
4. 病友表示本案藥品治療對財務負擔甚重，無法自費使用，期待新治療可改善疾病影響免疫系統與腎臟功能，並有較低副作用，讓病人可持續工作。

六、成本效益：

- (一) 加拿大 CDA-AMC 分別於民國 101 年 4 月及民國 109 年 4 月公佈靜脈輸注劑型 belimumab (IV)及皮下注射劑型 belimumab (SC)的醫療科技評估報告。由於本次建議者申請劑型為靜脈注射劑型，故本報告摘錄此劑型之醫療科技評估內容，CDA-AMC 經校正相關參數後，重新分析的結果顯示 belimumab(IV)合併標準治療相較於單獨使用標準治療，belimumab (IV)的 ICER 值可能超過 180,000 加幣/ QALY gained，因此 CDEC 認為 belimumab (IV)的臨床效益不明確，且無法適切地評估 belimumab (IV)的成本效益，故不建議將 belimumab (IV)納入給付。
- (二) 澳洲 PBAC 針對 belimumab 皮下注射劑型，於民國 108 年 11 月公告第一次審議結果，表示 belimumab (SC) 會議。雖然臨床證據顯示 belimumab (SC)作為附加治療對於 SLE 的病人具有中等程度的益處，但相關證據無法為經濟模型提供可靠的基礎下 PBAC 不建議收載。PBAC 於民國 109 年 7 月公告再次審議之結果，PBAC 仍然不建議給付 belimumab (SC)作為正在接受標準治療且自體免疫抗體呈陽性、具高度疾病活性 SLE 病人的附加治療，並於報告中表示並不討論 belimumab (IV)劑型，因此 PBAC 之醫療科技評估報告，主要是針對 belimumab 皮下注射劑型進行評估，與廠商本次申請之靜脈輸注劑型並不相同，因此在相關報告解讀上應謹慎。
- (三) 英國 NICE 表示，belimumab 的成本效益評估同樣存在不確定性，但考量標準治療無效的全身性紅斑狼瘡患者仍有未被滿足的需求，且 belimumab 的部分效益可能未被納入成本效益結果。最後，ERG 估算更新後 belimumab (IV)合併標準治療在決定性分析(deterministic)之基礎分析結果 ICER 值為 30,278 英鎊/ QALY gained；belimumab (SC)合併標準治療之 ICER 值為 29,313 英鎊/ QALY gained；考量 belimumab 兩種劑型之 belimumab 成本效益估計結果皆落在 NICE 可接受的資源使用範圍內，因此有條件建議給付。

七、財務衝擊：

- (一) 本品擴增給付至正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年病人的附加治療後，建議者估計未來五年（民國 114 年至民國 118 年）本品使用病人數為第一年 960 人、第二年 910 人至第五年為 1,270 人。本品年度藥費為第一年 2.70 億元至第五年約 3.84 億元，因本品納入給付後，對健保財務屬新增關係，故本品年度藥費即為本品財務影響。
- (二) 本報告對於建議者之財務影響推估內容，主要的疑慮為 SLE 盛行病人數及符合給付條件之目標族群人數，因建議者未提供相關文獻供本報告驗證目標族群人數推估之合理性；除此，建議者依據 BLISS-NEA 試驗中，52 週時 SELENA-SLEDAI 積分相較於基礎值降低 ≥ 4 分的病人占比作為本品於治療 6 個月後，符合續用條件之比例，本報告認為建議者可能有低估之虞，綜合上述，建議者在相關參數有高低估之虞，則使財務影響推估具有不確定性。
- (三) 本報告改以健保資料分析進行推估未來五年全身性紅斑性狼瘡成年病人數，再

輔以健保資料庫之分析結果、專家意見及文獻逐步推估符合給付條件之目標族群人數，並以專家意見校正當年度於後續年度續用比例。本報告經校正上述相關參數後，估計未來五年（民國 114 年至民國 118 年）擴增本品給付後，本品使用人數為第一年約 580 人至第五年約 1,110 人；本品年度藥費為第一年約 1.77 億至第五年約 3.39 億元，因本品納入給付後，對健保財務屬新增關係，故本品年度藥費即為本品財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案經民國 113 年 9 月份藥品專家諮詢會議討論，結論為若建議者同意降價後擴增給付，本品預期可以取代 anifrolumab 藥費，減少健保財務衝擊，故建議擴增給付，並請健保署與建議者進行價格協商。本報告依藥品專家諮詢會議所建議之本品初核價格更新財務影響，預估未來五年本品於「18 歲以上成年病人之全身性紅斑性狼瘡」使用人數為第一年 580 人至第五年 1,110 人，本品年度藥費為第一年約 1.45 億至第五年約 2.77 億元，另外，本報告考量 anifrolumab 藥品已納入健保給付，故本品將取代 anifrolumab 藥品部分市場，相關市佔率參考 anifrolumab 之醫療科技評估報告假設，推估取代藥費為第一年 0.59 億元至第五年 2.44 億元，進一步將本品年度藥費扣除取代藥費後，推估本品擴增給付後，對健保藥費財務影響約為第一年 0.86 億元至第五年 0.33 億元。

若依本品現行健保支付價更新之財務影響結果，預估本品年度藥費為第一年約 1.61 億至第五年約 3.07 億元，進一步將本品年度藥費扣除取代藥費後，對健保藥費財務影響約為第一年 1.01 億元至第五年 0.63 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 [®]	無合適參考品
主成分/含量	belimumab	
劑型/包裝	凍晶注射劑；120 毫克、400 毫克/瓶	
WHO/ATC 碼	L04AG04	
主管機關許可適應症 ^d	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	
此次建議健保給付之適應症	限用於正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡 18 歲以上成年病人。	
健保給付條件	擬訂中	
健保給付價	規格量 120 毫克/瓶：4,470 元、規格量 400 毫克/瓶：14,656 元	
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。	
療程	在第 0、14 及 28 天給藥一次，之後每 4 週一次。 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。	
每療程花費	第一年完整使用藥費 353,940 元； 第二年起年度藥費 306,748 元（以 58 公斤計算藥費）。	
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）		-

^d 此處僅列出與全身性紅斑性狼瘡相關之適應症。

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：	-

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
CDA-AMC (加拿大)	<ul style="list-style-type: none"> 民國 101 年 4 月 25 日公告不建議收載 belimumab (靜脈輸注劑型) 用於「與標準治療併用於有疾病活性的自體免疫抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡成年病人，以減少疾病活性」。理由為：(1)儘管 belimumab 相較於安慰劑，統計上可顯著達到較高的第 52 週反應率，但 76 週的療效，2 組並無差異；(2)成本效果具不確定性。 民國 109 年 4 月 22 日公告不建議收載 belimumab (皮下注射劑型) 附加於標準療法用於有疾病活性的自體抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡成人 (18 歲以上) 病人。理由為：(1) belimumab 臨床效益適中，亦無法降低類固醇的使用量，且缺乏重要的病人指標，如健康相關生活品質等；(2)試驗中的受試者使用的標準療法差異大，無法確認何種類型次族群對本品具有最好的治療反應。
PBAC (澳洲)	<ul style="list-style-type: none"> 未曾針對 belimumab 靜脈輸注劑型進行評估。 民國 108 年 11 月公告不建議給付 belimumab 皮下注射劑型附加於標準療法用於高疾病活性之自體抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡病人。理由為：基於目前實證顯示 belimumab 具有適度臨床效益；且送審的經濟模型未提供可靠的成本效果評估基礎。此外，財務評估具有不確定性，且可能高估。 民國 109 年 7 月公告仍維持前次觀點，不建議給付 belimumab 皮下注射劑型用於相同適應症。主要是基於廠商重新提交資料無法解決前次會議所提療效及成本效果的不確定性，以及財務可能高估的情形。
NICE (英國)	<p>民國 110 年 12 月 15 日公告建議給付 belimumab 附加於標準療法用於高疾病活性之自體抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡病人，但須符合以下條件：(1)高疾病活性，定義為至少 1 項血清學生物標記 (anti-dsDNA 陽性或低補體) 且 SELENA-SLEDA 分數≥ 10；(2)治療 24 週後，若 SELENA-SLEDAI 分數改善 4 分以上才可繼續使用；(3)英國廠商根據商業協議方案提供藥品。</p> <p>理由為：(1)NICE 審查依據 belimumab 藥品給付協議所收集的額外證據進行評估；(2)標準療法包括非類固醇抗發炎藥、皮質類固醇、</p>

<p>抗瘧疾藥品和免疫抑制劑，及其他選項，包括 rituximab[◦]；(3)儘管 belimumab 使用一年相較於安慰劑可降低疾病活性，但長期療效尚不清楚，且 belimumab 與 rituximab 的相對療效亦不清楚；(4)成本效果具不確定性，但 SLE 有未滿足臨床需求，且使用標準療法仍具高疾病活性病人的成本效果落在 NHS 資源可接受的範圍內。</p>
--

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

[◦] 英國 rituximab 無 SLE 適應症，但透過委託政策 (commissioning policy) 作為 SLE 治療選項

【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 113 年 12 月 12 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、背景說明

本案申請藥品奔麗生[®]凍晶注射劑 120mg、400mg（Benlysta[®] powder for solution for infusion，以下簡稱本品）之有效成分為 belimumab。Belimumab 於 2012 年 11 月取得我國衛生福利部（以下簡稱衛福部）核准許可適應症用於全身性紅斑性狼瘡及狼瘡性腎炎，並於 2022 年 10 月收載為健保用藥品項[1]^a，給付用於狼瘡性腎炎成人病人[3]。

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）曾於 2012 年 11 月 22 日、2016 年 11 月 18 日、2019 年 11 月 29 日檢送三份給付建議書^b，建議給付本品用於全身性紅斑性狼瘡之成年病人。經 2013 年至 2020 年間 4 次藥

^a 依 2022 年（第 56 次）藥品共擬會議決議[2]，本品為目前經衛生福利部核准用於治療全身性紅斑性狼瘡及狼瘡性腎炎之首選 anti-BLys 生物製劑，與現行治療狼斑性腎炎單用標準治療相較，具有中等程度改善，同意納入健保給付，屬第 2A 類新藥。以 10 國藥價最低價核價，且須提供病人用藥後之療效評估報告，包括病情惡化而接受洗腎之比率，於納入給付 2 年時，重新檢討本案藥品之健保支付價及給付規定。

^b 另於 2013 年 5 月提交更新的財務影響預估資料。

品專家諮詢會議及 1 次藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論^c，目前本品用於全身性紅斑性狼瘡並尚未納入健保收載。依最後一次藥品專家會議(2020 年 7 月 2 日)結論，「本品雖被證實長期使用之安全性，但目前尚未有臨床試驗顯示本品對嚴重狼瘡腎炎(lupus nephritis, LN)及嚴重中樞神經性狼瘡之療效」，且「財務影響仍很大」，暫不納入健保給付。

今，建議者於 2024 年 5 月 15 日針對本品用於全身性紅斑性狼瘡成人病人，再次提出建議擴增給付申請。有關建議者歷年給付建議差異比較如後表三(粗體加底線為本次新增)：

表三 建議者歷年給付建議差異比較表

本次提交之給付建議	2019 年申覆之給付建議	2016 年提交之給付建議
<p>1.限用於正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年患者。標準治療係指同時使用以下藥物</p> <p><u>(1)類固醇治療 6 個月,其中至少有 2 個月之月平均達標準目標劑量(如口服 Prednisolone \geq 每日劑量每公斤 0.5 毫克或等劑量之類固醇藥物)。</u>^{註 1}</p> <p>(2)Hydroxychloroquine</p> <p>(3)至少一種(含)免疫抑制劑,如 Azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin, Mycophenolic acid 或 Mycophenolate mofetil 等</p> <p><u>(4)若因藥物毒性無法忍受,以致於無法達到前述要求時,劑量可以酌情降低,但需說明藥物之何種毒性或副作用。</u></p>	<p>1.限用於正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年患者。標準治療需包括：</p> <p>(1)申請前 6 個月的前 3 個月內曾以 prednisolone \geq 0.5mg/kg/day (或相當劑量之類固醇類藥物)持續治療達四週且</p> <p>(2)申請前 3 個月內同時以下列三種藥物持續治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolone \geq 10 mg/day • Hydroxychloroquine(但產生過敏或無法耐受者除外) • 至少一種(含)免疫抑制劑,如 azathioprine、cyclophosphamide、cyclosporin、<u>mycophenolic acid</u> 或 mycophenolate mofetil 等(但無法耐受者除外) 	<p>1.限用於正在接受標準治療但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年患者。標準治療需包括：</p> <p>(1)申請前 6 個月的前 3 個月內曾以 prednisolone \geq 0.5mg/kg/day (或相當劑量之類固醇類藥物)持續治療達四週且</p> <p>(2)申請前 3 個月內同時以下列三種藥物持續治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolone \geq 10 mg/day • Hydroxychloroquine(但產生過敏或無法耐受者除外) • 至少一種(含)免疫抑制劑,如 azathioprine、cyclophosphamide、cyclosporin 或 mycophenolate mofetil 等(但無法耐受者除外)
<p>2.須經事前審查核准後使用。申請時須檢附並</p>	<p>2.須經事前審查核准後使用。申請時須檢附並</p>	<p>2.須經事前審查核准後使用。申請時須檢附並符</p>

^c 健保署討論本品申請給付之會議包含：2013 年 3 月藥品專家諮詢會議、2013 年 9 月藥品專家諮詢會議、2013 年 10 月藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議、2014 年 4 月藥品專家諮詢會議、2017 年 2 月藥品專家諮詢會議、2020 年 7 月專家諮詢會議。

本次提交之給付建議	2019 年申覆之給付建議	2016 年提交之給付建議
符合下列項目 (1)Anti-ds DNA 抗體陽性之報告及低補體(C3 或 C4)濃度之檢驗報告 (2) 疾 病 活 動 性 <u>SELENA-SLEDAI 積分\geq6 (排除 CNS 評分)^{註2}</u> (3)排除有嚴重活躍的狼瘡性腎炎或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡患者。	符合下列項目 (1)三個月有兩次anti-ds DNA抗體陽性之報告及低補體(C3 或 C4)濃度之檢驗報告 (2)疾病活動性SELENA-SLEDAI積分 \geq 10 (3)有狼瘡引起之器官活動性(例如輕中度腎炎、漿膜炎、頑固型皮膚病變、肺部病變、血小板低下紫斑症或持續活動性溶血性貧血等),並排除有嚴重活躍的狼瘡性腎炎或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡患者。	符合下列項目 (1) 三個月有兩次anti-ds DNA抗體陽性之報告及低補體(C3 或 C4)濃度之檢驗報告 (2) SELENA-SLEDAI 積分 \geq 10 (3)排除有嚴重活躍的狼瘡性腎炎或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡患者。
3.療效評估與繼續使用：每治療 6 個月後評估 SELENA-SLEDAI 積分：與初次申請之積分比較，減少 \geq 4 分方得繼續使用。	3.療效評估與繼續使用：每治療 6 個月後評估 SELENA-SLEDAI 積分：與初次申請之積分比較，減少 \geq 4 分方得繼續使用，限連續使用三年。若需繼續使用，需重新提出申請。	3.療效評估與繼續使用：每治療 6 個月後評估 ELENASLEDAI 積分：與初次申請之積分比較，減少 \geq 4 分方得繼續使用，限連續使用三年。若需繼續使用，需重新提出申請。
<u>註1：關於 SLE 類固醇之建議，係參考貴署113年2月7日未列文號電子郵件中對於 LN 標準治療之修訂後給付規定。</u> <u>註2：參考 BLISS-52 及 BLISS-76 第三期臨床試驗，收納條件皆為 SELENA-SLEDAI 積分\geq6，且排除 CNS 表現。</u>		

二、疾病治療現況

全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 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。全球 SLE 發生率每 10 萬人 5.14 人，盛行率約為每 10 萬人年 43.7 人[4]，台灣發生率及盛行率低於全球，發生率約每 10 萬

人 0.74 至 1 人，盛行率約為每萬人 8.11 人，女性高於男性，40 至 49 歲年齡層的女性罹病人數最多。整體而言，盛行率有增加趨勢，尤其老年族群更為顯著[5]。

SLE 治療目標包括緩解 (remission) 或降低疾病活動性、避免自體免疫造成的功能損害累積，以及降低治療藥品造成的副作用，進而改善生活品質。根據歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 及美國風濕病醫學會 (American College of Rheumatology, ACR) 2019 年共同提出更新版的「全身性紅斑性狼瘡分類準則」(Systemic Lupus Erythematosus [SLE] classification criteria) EULAR/ACR[6, 7](評估內容參考附錄一)，SLE 判定的必要條件 (entry criterion) 為抗核抗體 (antinuclear antibodies [ANA]，以 HEp-2 細胞的免疫螢光染色) $\geq 1:80$ 陽性，符合後進一步評估病人是否發燒、臨床上的血液學、神經精神、口腔黏膜、漿膜 (serosal)、肌肉骨骼、腎臟相關症狀，以及免疫學檢查抗磷脂抗體、補體蛋白及 SLE 特異抗體等九大項目，各項目有不同權重，加總若分數 ≥ 10 分則歸類為全身性紅斑性狼瘡 (細項目及分數詳如附錄一)。SLE 病人若有腎臟損傷，如持續蛋白尿的臨床證據 (包括尿蛋白 ≥ 0.5 g/24 小時，或晨尿的尿中蛋白與肌酸酐比值 [urine protein-creatinine ratio, UCPR] ≥ 500 mg/g，及/或無法解釋的腎絲球過濾率下降)，則建議考慮進行腎臟切片，進一步確認是否為狼瘡腎炎 (lupus nephritis, LN) [8]。

SLE 的治療是依據疾病活動度調整用藥，疾病活動度評估指標包括：SLEDAI (SLEDAI-2K、SELENA-SLEDAI)^d、BILAG^e、BICLA^f等；而 PGA^g與 SRI-4^h

^d SELENA-SLEDAI (safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment-systemic lupus erythematosus disease activity index) 紅斑狼瘡雌激素安全性全國評估-全身性紅斑性狼瘡疾病活動度評估量表，評估 24 項指標，加總權重分數，但各項目之分數權重無法反應侵犯嚴重程度。指數範圍涵蓋症狀與徵象、實驗室檢驗數據、醫師針對 8 項系統器官的評值，分數介於 0 至 105 分，0 分表示疾病不具活性，超過 10 分代表高度疾病活性，20 分以上代表非常高度疾病活性；改善 7 分或惡化 8 分被認為具有臨床上意義。經諮詢臨床醫師，臨床上較常使用指標為 SLEDAI。評估內容參考附錄二。

^e BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 為英國狼瘡評估小組發展的 SLE 評估指標，涵蓋九個器官面向 (一般狀態、黏膜與皮膚、神經系統、肌肉骨骼系統、心肺系統、血管炎、腎臟、血液系統)，由醫師逐一依特定系統器官評估最近 1 個月比前 1 個月的器官表現，各項目以是/否，或 0 至 4 分評估 (0 分：未發生、1 分：改善、2 分：沒有改變、3 分：惡化、4 分：新發) 評估，並以 A 至 E 評估疾病嚴重程度 (A 為嚴重 (very active disease)，B 為中度 (moderate activity)，C 為輕度 (mild stable disease)，D 為非活動性 (resolved activity)，E 則表示示該器官從未被侵犯 (never involved))。

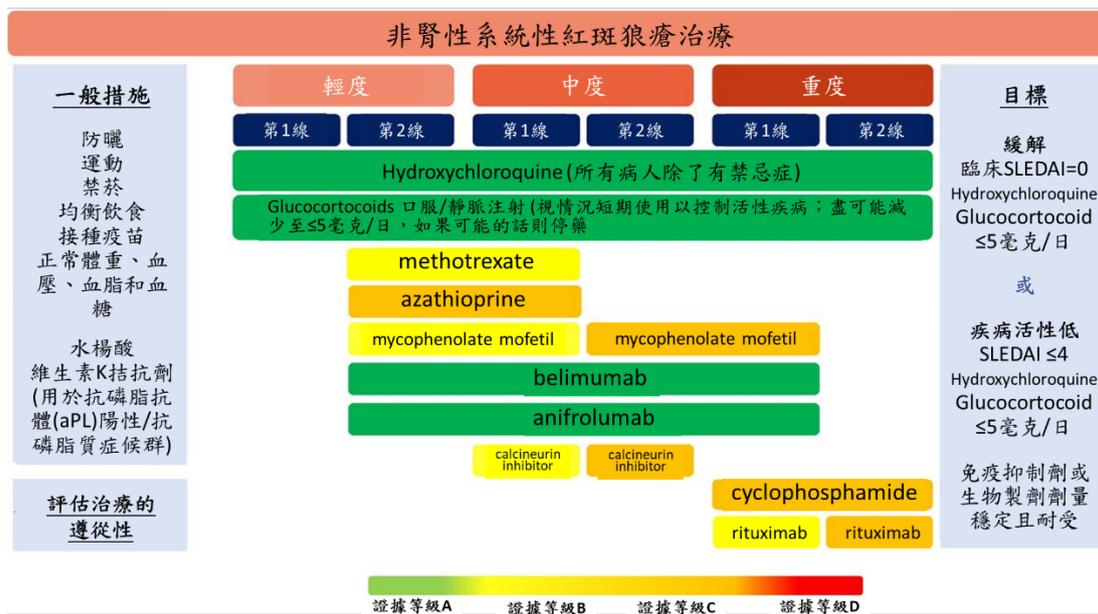
^f BICLA (BILAG-based composite lupus assessment) 為以 BILAG (British Isles Lupus Assessment Group, 不列顛群島狼瘡評估組織) 為基礎的複合狼瘡評估反應。

^g PGA (physician's global assessment) 是 0 公分至 10 公分的視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS)，增加 0.3 (含) 公分被認為是具臨床重要意義的惡化。為醫師對 SLE 的總體評估指標，不屬疾病活動性指標。

^h SRI-4 (SLE responder index 4, SLE 反應指數) 為 SLE 整體疾病評估，評估內容包括 SLEDAI、BILAG 與 PGA 指標的分數改變：(1) SLEDAI 分數降低超過 4 分，(2) 沒有新的嚴重疾病活動度 (BILAG A 級) 或 1 個以上中度疾病活動度 (BILAG B 級)，(3) PGA 分數沒有發生自基期惡化的情形 (分數降低不超過 10%)。

則不屬於疾病活動性指數。上述評估指數皆曾經做為 SLE 臨床試驗的主要療效指標[9]。另一方面，有臨床研究指出，疾病活動度能反應疾病嚴重程度[10]。

在用藥治療方面，參考國際臨床治療指引中 EULAR 所發表的紅斑性狼瘡治療建議 2023 年更新版[11]，建議 SLE 病人不論嚴重程度為輕度、中度或重度，皆應接受 hydroxychloroquine (HCQ，最高建議劑量為 5 mg/kg) 治療；glucocorticoids (GC，劑量依類型和器官受侵犯的嚴重程度使用，且應降至維持劑量≤ 5 mg/day 或 prednisone 等量劑量)，中度至重度的病人可考慮靜脈輸注 methylprednisolone (125 至 1000 mg/day，持續 1 至 3 日)；若以 HCQ 單獨使用或併用 glucocorticoids 藥品治療仍療效不佳，或 glucocorticoids 無法降至慢性使用劑量，則可併用免疫調節劑/免疫抑制藥品 (immunosuppressive drugs)，如 methotrexate (MTX)、azathioprine (AZA)、mycophenolate (MMF)，及/或生物製劑 (如 belimumab [BEL]) 或 anifrolumab (ANI)；若危及器官或生命時，應考慮靜脈輸注 cyclophosphamide (CYC)，難治性 (refractory) 個案可考慮使用 rituximab (RTX)；治療活動性皮膚疾病 (active skin disease)，應包含外用製劑 (glucocorticoids、calcineurin inhibitors [CNI])、抗瘡疾藥品 (hydroxychloroquine、chloroquine)、及/或全身性 glucocorticoids (若有需要再使用)，以及考慮二線併用 methotrexate、mycophenolate、anifrolumab、或 belimumab (治療建議如圖一)。



圖一 非腎性系統性紅斑狼瘡治療建議

備註：上至下順序不代表治療優先順序 (如 MTX、AZA 和 MMF 同為輕度 SLE 之二線治療選項，或同為中度 SLE 之一線治療選項)。輕度 (Mild) SLE：全身症狀，輕度關節炎，皮疹≤9%體表面積 (body surface area, BSA)，血小板數 (platelet count, PLTs) 50–100 ×10⁹/L，全身性紅斑性狼瘡疾病活動指數 SLEDAI≤6，BILAG C 或 BILAG B 表現≤1。中度 (moderate) SLE：中度至重度關節炎 (類似類風溼性關節炎[RA-like])，皮疹 9%至 18% BSA，PLT 20 至 50×10⁹/L，漿膜

炎，SLEDAI 7 至 12，BILAG B 表現 ≥ 2)。重度 (severe) SLE：主要器官受威脅 (腦炎、脊髓炎、肺炎、腸繫膜血管炎)，血小板減少症 (血小板 $< 20 \times 10^9/L$)，類似血栓性血小板減少性紫斑症 (TTP-like) 或急性噬血細胞症候群，皮疹 $> 18\%$ BSA，SLEDAI > 12 ，BILAG A 表現 ≥ 1 。建議 belimumab 及 anifrolumab 作為重度 SLE 第一線治療是指腎外 SLE 且非主要器官侵犯，但皮膚、關節等有廣泛病變。Anifrolumab 作為重度 SLE 的附加療法主要是指嚴重的皮膚病變。有重度神經精神學 (neuropsychiatric) 病變的病人不建議使用 anifrolumab 及 belimumab。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品奔麗生[®]凍晶注射劑 (Benlysta[®] powder for solution for infusion) 之主要成分為 belimumab。依據仿單記載[12]，belimumab 是人類 IgG1 λ 的單株抗體，會專一性地與可溶性人類 B 淋巴球刺激劑 (BLyS，亦稱為 BAFF 與 TNFSF13B，為 B 細胞存活因子) 結合，並抑制可溶性 BLyS 與 B 細胞上的受體結合。BENLYSTA 不會直接作用於 B 細胞，而是與 BLyS 結合。BENLYSTA 會抑制 B 細胞的存活 (含自體反應 B 細胞)，並減少 B 細胞分化為可產生免疫球蛋白之漿細胞。SLE 及其他自體免疫疾病病人的 BLyS 濃度較高。BLyS 的血漿濃度與 SLE 的疾病活躍度之間有相關性，但 BLyS 的濃度相對於 SLE 病理生理學的影響仍未完全清楚。

Belimumab 經主管機關許可用於ⁱ「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」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」，建議者此次建議有條件擴增給付適應症為限用於「正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡 18 歲以上成年病人」，其中 SELENA-SLEDAI 積分 ≥ 6 (排除 CNS 評分)，較許可適應症的 SELENA SLEDAI ≥ 8 更為寬鬆。

(一) WHO ATC 碼查詢[13]

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC 分類碼[13]，本案藥品 belimumab 的 ATC 分類碼為 L04AG04，L 抗腫瘤劑與免疫調節劑 (antineoplastic and immunomodulating agents) / L04 免疫抑制劑 (immunosuppressants) / L04A 免疫抑制劑 (immunosuppressants) / L04AG 單株抗體 (monoclonal antibodies)。分類中 ATC 碼前五碼同為 L04AG，除了 belimumab 之外，尚有 15 種成分；其中有 6 種^j成

ⁱ 仿單適應症註記：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。

^j L04AG03 (natalizumab) 反覆發作型多發性硬化症，L04AG05 (vedolizumab) 中度至重度活性潰瘍性結腸炎及克隆氏症，L04AG06 (alemtuzumab) 復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 成人，L04AG10 (inebilizumab) 泛視神經脊髓炎 NMOSD 成人，L04AG11 (anifrolumab) 中度至重度自體免疫抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡成年病人，L04AG12 (ofatumumab) 成人復發緩解型多發性硬化症 RRMS、次發進展型多發性硬化症 SPMS。

分已取得我國藥品許可證，但僅有 anifrolumab(L04AG11)許可用於紅斑性狼瘡。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證查詢[14]

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁[14]，以適應症關鍵字「紅斑狼瘡」、與「紅斑性狼瘡」，及限制搜尋結果類別為「未註銷」，查獲 glucocorticoids (beclomethasone、betamethasone、clobetasol、dexamethasone、flumethasone、fluticasone、hydrocortisone、methylprednisolone、prednisolone、triamcinolone)、免疫抑制劑(單株抗體：anifrolumab、belimumab、其他免疫抑制劑 azathioprine)、抗黴菌劑 clotrimazole、水楊酸 salicylic acid、抗瘡藥品 hydroxychloroquine 等成分。

(三) 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定[3, 15]

根據前述取得我國紅斑性狼瘡藥品許可適應症之成分，於健保署健保用藥品項網路查詢[15]，除 anifrolumab 及本品尚未納入健保給付，其餘品項皆已獲健保給付用於紅斑性狼瘡。另查詢藥品給付規定《第 8 節免疫製劑》2024 年 5 月 28 日公告版本[3]，以「紅斑性狼瘡」、「紅斑狼瘡」為關鍵字進行搜尋，並未查獲相關藥品及規定。

(四) 相近臨床地位藥品

綜合參考歐洲 EULAR SLE 臨床指引建議、ATC 碼同分類、藥品許可證與藥品健保給付規定查詢結果，與本案具相近臨床地位，適用於治療 SLE 的藥品有：hydroxychloroquine、glucocorticoids、免疫抑制藥品(包含 methotrexate、azathioprine、mycophenolate mofetil、cyclophosphamide)、calcineurin inhibitor(如 cyclosporine)，及生物製劑(如 anifrolumab、rituximab)。其中 rituximab 於我國並未取得 SLE 許可適應症；而 anifrolumab 雖與本品 ATC 碼同分類，且皆同為 SLE 標準療法之附加治療選項，但尚未納入健保給付。相關藥品資訊如表四。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品(僅摘錄與本案 SLE 相關之內容)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條 件
生物製劑				
L04AG04 belimumab (本案藥品)	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	凍晶注射劑	120、 400 mg	建議擴增健保收載中

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條 件
	性紅斑性狼瘡 5 歲以 上病人。			
L04AG11 anifrolumab	與標準治療併用，適用 於在標準治療下仍為 中度至重度的自體免 疫抗體陽性之全身性 紅斑性狼瘡成年病人。	注射液 劑	150 mg/ml	健保未收載
L01XC02 rituximab	無與本案相關之許可 適應症	注射劑	100 mg/10ml	健保已收載，但 無與本案相關之 適應症(給付規定 詳如附錄四)
抗瘡疾藥品				
P01BA02 hydroxychloro quine	全身性紅斑性狼瘡	錠劑	200 mg	健保已收載，未 訂給付規定
類固醇				
H02AB06 prednisolone	紅斑性狼瘡	錠劑、 膠囊劑	5 mg	健保已收載，未 訂給付規定
免疫抑制劑				
L04AX03 methotrexate	無與本案相關之許可 適應症	錠劑 注射液 劑	2.5mg 25 mg/mL	健保已收載，但 無與本案相關之 適應症
L04AX01 azathioprine	全身性紅斑狼瘡	膜衣錠	50 mg	健保已收載，未 訂給付規定
L04AA06 mycophenolate mofetil/ mycophenolate acid/sodium mycophenolate	無與本案相關之許可 適應症	膠囊 膜衣錠	250 mg 180、360 mg	健保已收載，但 無與本案相關之 適應症
L01AA01 cyclophospha mide	無與本案相關之許可 適應症	注射劑	200、500 mg	健保已收載，但 無與本案相關之 適應症
L04AD01 cyclosporine/ ciclosporin	無與本案相關之許可 適應症	注射劑 軟膠囊 劑	50 mg 25、100 mg	健保已收載，但 無與本案相關之 適應症

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、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
CDA-AMC (加拿大)	分別於 2012 年 4 月及 2020 年 4 月公告 (靜脈輸注劑型及皮下注射劑型)。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 11 月及 2020 年 7 月公告 (皮下注射型)。
NICE (英國)	於 2021 年 12 月公告 (靜脈輸注劑型及皮下注射劑型)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2022 年 11 月公告 (靜脈輸注劑型及皮下注射劑型)。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 05 月 16 日收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大) [16, 17]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's drug agency, CDA-AMC) 分別於 2012 年 4 月 25 日[16]及 2020 年 4 月 22 日[17]公告加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 的共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 與本案藥品用於 SLE 之相關評估報告。分述如下：

1. 2012 年 4 月 25 日公告 belimumab (靜脈輸注劑型) [16]

(1) 委員會決議

建議不收載 belimumab 用於「與標準治療併用於有疾病活性 (active) 的自體抗體陽性 (autoantibody-positive) 之全身性紅斑性狼瘡成年病人，以減少疾病活性 (disease activity)」。

(2) 決議理由

A. 兩項第三期隨機分派、安慰劑對照臨床試驗 (BLISS-76 試驗^k及 BLISS-52 試驗^l) 於第 52 週反應率結果顯示，belimumab 組雖然統計上皆顯著高於安慰劑組，但在延伸至 1 年以上的 BLISS-76 試驗，2 組於第 76 週的結果並沒有差異。委員會考量，基於試驗結果間的變異性，以及缺乏 belimumab 對於

^k 原文以 HGS1006-C1056 試驗描述。ClinicalTrials.gov Identifier：NCT00410384；other Study ID Numbers：110751, BLISS-76 (GSK study BEL110751)；publications：Furie 2011[18, 19].

^l 原文以 HGS1006-C1057 試驗描述。ClinicalTrials.gov Identifier：NCT00424476；other Study ID Numbers：110752, BLISS-52 (BEL110752)；publications：Navarra 2011[20, 21].

病人生活品質和減少 prednisone 劑量等重要結果指標於治療組間的差異，委員會認為的臨床效益並不明確。

- B. 基於 belimumab 臨床效益不確定，CDEC 無法充分評估 belimumab 的成本效果 (cost-effectiveness)，但考量經健康生活品質校正生命年 (quality adjusted life year, QALY) 需要花費的成本，會高於廠商估計的 112,883 加幣。

除以上兩點，委員會備註在評估廠商重新申請書 (Request for Reconsideration) 時，注意到申請書合併上述 2 項第 3 期臨床試驗數據是不適當的。

(3) 討論要點

- A. 委員會參考 3 項雙盲、隨機對照試驗 (randomized controlled trials, RCTs)，包括 1 項北美執行的第 2 期劑量範圍試驗 (dose-ranging trial) - LBSL02^m，及 2 項第 3 期臨床試驗 (BLISS-76 [18, 19] 和 BLISS-52 [20, 21])。(試驗摘要於本報告電子資料庫相關文獻段落描述，在此不贅述)。
- B. 在 52 週前，LBSL02、BLISS-76 和 BLISS-52 試驗，belimumab 或安慰劑終止治療的比例依序為：19% 比 18%、22% 比 26%、17% 比 21%。各試驗中，不同組別因不良事件或缺乏療效而終止治療的比例相近。
- C. 基於加拿大衛生部 (Health Canada) 核可使用劑量為 10 mg/kg，委員會只討論 BLISS-76 和 BLISS-52 試驗中 belimumab 10 mg/kg 組和安慰劑組的療效結果。
- BLISS-76 和 BLISS-52 試驗在 52 週時，依據 SRI-4 評估有反應的病人百分比皆顯示，belimumab 10 mg/kg 組統計上顯著高於安慰劑組，2 試驗結果依序為 43% 比 34% 及 58% 比 44%；BLISS-76 試驗在 76 週時，2 組病人有治療反應的百分比並沒有統計上顯著差異。
 - BLISS-52 試驗在 52 週時，達到完全符合 SRI 的 3 項反應標準者，belimumab 10 mg/kg 組統計上顯著高於安慰劑組；2 組在 SELENA-SLEDAI、PGA 及 BILAG 達到目標的百分比依序為 58% 比 46%、80% 比 69% 及 81% 比 73%；BLISS-76 試驗則只有在 SELENA-SLEDAI 此項目中，belimumab 10 mg/kg 組統計上顯著比安慰劑組高，依序為 47% 比 36%。
 - 任一試驗中，病人能比基期使用 prednisone 的平均劑量減少至少 25% 或每日劑量小於 (含) 7.5 mg 的病人比例，2 組差異皆未達統計上顯著差

^m LBSL02 為第 2 期隨機對照試驗，NCT00071487，旨在評估標準治療上附加三種不同 belimumab 劑量 (1、4、及 10 mg/kg) 或安慰劑用於全身性紅斑狼瘡成人病人的有效性及安全性，受試者來源為美國與加拿大的 59 個治療中心共 449 人，納入條件為 SELENA-SLEDAI ≥ 4 分、可測得自體抗體史、首次使用 belimumab 至少 60 天前使用 prednisone (5-40 mg/day)、抗瘧疾藥品或免疫調節/抑制劑，排除嚴重活躍的狼瘡腎炎及/或嚴重活躍的中樞神經系統狼瘡病人，試驗為期 52 週。主要療效指標為第 24 週 SELENA-SLEDAI 分數的改變程度，以及至第 1 次發作的時間 Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research* 2009; 61(9): 1168-1178.

異。

- 基於 SF-36 整體生理功能問卷 (physical component scale, PCS) 評估生活品質的結果，在 2 項試驗的 belimumab 10 mg/kg 組和安慰劑組都沒有顯著差異。
- BLISS-52 試驗中，belimumab 10 mg/kg 組相較於安慰劑組，統計上有顯著較低比例的病人發生疾病發作 (flare)；但在 BLISS-76 試驗則沒有達到統計上顯著差異。
- 2 項試驗皆未提供 belimumab 改變器官損傷風險的證據。

D. 在安全性與耐受性方面，委員會就 LBSL02、BLISS-76 和 BLISS-52 試驗中各治療組的結果討論：

- 所有試驗各治療組間不良事件、嚴重不良事件、死亡的發生率相近。
- Belimumab 組病人的死亡數較比安慰劑組多，依序為 11 人和 3 人；belimumab 組的死亡原因分別為 3 例感染、3 例呼吸衰竭、2 例心血管因素 (含中風)、1 例癌症、1 例自殺、和 1 例不明原因。
- Belimumab 10 mg/kg 組在下列幾項嚴重不良事件數較安慰劑組多，包括貧血 1%比 0.1%、憂鬱 (depression) 0.4%比 0.1%、發熱 (pyrexia) 1.3%比 0.4%、輸注相關反應 0.6%比 0.3%、支氣管炎 0.4%比 0.1%。

2. 2020 年 4 月 22 日公告 belimumab (皮下注射劑型[subcutaneous, SC]) [17]

(1) 委員會決議

建議不收載 belimumab 為了降低疾病活動度，而附加於標準療法用於有疾病活性的自體抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡成人病人 (18 歲以上)。

(2) 決議理由 (療效部分)

- A. 雙盲、隨機對照試驗 (BLISS-SC) [22]，比較標準療法附加 belimumab 或安慰劑，在基於 SRI-4 評估達到反應率的結果指出，雖然 belimumab 組統計上可顯著達到較高的反應率，且嚴重發作率 (severe flare) 統計上顯著較低；但 2 組在提升反應率程度 (belimumab 組高於安慰劑組 13%) 差異不大 (relatively modest)。
- B. BLISS-SC 試驗結果，統計上並未顯著減少病人類固醇使用 (prednisone 每日 7.5mg 以下)；此外，試驗並未評估對病人重要的結果指標，如健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 及日常生活活動 (activities of daily living, ADL)。
- C. BLISS-SC 試驗，納入的受試者標準療法異質性高，無法確認哪種標準治療法最適用；因此，CDEC 無法確認，belimumab SC 可達到最好反應的次族群。

(3) 討論要點

- A. 委員會討論 SLE 的復發、緩解和慢性失能特性，通常造成病人需要間歇或持續使用 glucocorticoids 來處理疾病發作，但也在穩定治療下，可明顯改善或自發性緩解。病人希望能夠有減輕因長期使用 glucocorticoids 而可能造成副作用的治療選項；然而，BLISS-SC 試驗的持續時間（duration）尚不足以確認 belimumab 可否減少 glucocorticoids 的長期使用，和/或因累積暴露 glucocorticoids 造成的副作用。
- B. 試驗的持續時間不太可能足夠評估長期器官損害的預防效果，這是病人希望滿足的另一個需求。
- C. 委員會指出，BLISS-SC 試驗結果無法外推至嚴重狼瘡腎病變、嚴重活動性腎炎，或嚴重中樞神經系統性狼瘡性疾病的病人；因為前述病人族群皆被排除在試驗外，但這群病人對額外治療的需求未得到滿足。
- D. 委員會討論次族群的主要療效指標分析結果，但無法根據疾病活動度或基期藥品使用情形，確認可自 belimumab 受益的次族群。
- E. 委員會認為 SLE 是一種複雜的疾病，對目前治療無效的病人有很大的臨床需求，且個別化管理（individualization of management）是臨床照護的關鍵因素。BLISS-SC 試驗中用於指標測量的 SRI-4 整體評估指標組合，雖然被廣泛認為是一種有用的評估工具，但可能無法準確識別所有隨著時間推移而獲得改善的病人。

(二) PBAC（澳洲）[23, 24]

於澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）的公開網頁以 belimumab 為關鍵字於 Medicine Status 網站查詢，查獲 PBAC 分別於 2019 年 11 月[23]與 2020 年 7 月[24]會議皆不建議收載皮下注射劑型的 belimumab 用於全身性紅斑性狼瘡，重點說明 2 份評估報告內容如後。

1. 2019 年 11 月會議結果[23]

(1) 委員會決議

不建議給付 belimumab（Benlysta[®]，每毫升 200 毫克之預填充筆劑型）附加於標準療法，用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡病人。廠商送審 belimumab 劑型劑量用法為：每週皮下注射一次 200 毫克。

(2) 決議理由及其他討論議題

- A. 委員會認為目前的實證資料顯示，belimumab治療效益適中（modest）；且，經濟模型並未提供belimumab可信的成本效果評估基礎。此外，財務評估尚有不確定性，且有高估的可能。
- B. 評議belimumab的實證資料來源為BLISS-SC試驗（安慰劑對照試驗）。
- C. 委員會認為標準治療（standard of care, SoC）是合適的參考品。
- D. 委員會考量最有臨床需求且最可能有治療反應的病人族群，建議使用belimumab的病人族群條件為：
- (A) 實驗室數據證實有疾病活性（anti-dsDNA抗體陽性、低C3及C4補體濃度）
 - (B) SLEDAI-2K基礎值評分 ≥ 10 ⁿ。
 - (C) 治療後SLEDAI-2K下降至少大於4分，方可繼續使用。
 - (D) 病人使用本品之前的使用藥品條件為：
 - 至少前一個月，每日使用 ≥ 7.5 mg的prednisone（或等量的類固醇），且
 - 至少前三個月有使用HCQ，且
 - 至少前三個月有使用免疫抑制劑（每週使用methotrexate 20 mg或每天使用azathioprine 100 mg或 mycophenolate）。
- E. 委員會認為應同時考慮如下限制：
- (A) 病人應根據2019年EULAR/ACR的SLE分類及確診。
 - (B) 考量SLE疾病處置的複雜度，限由風濕疾病專家、臨床免疫學專家，或腎臟科專家處方。
 - (C) 應排除嚴重活動性腎炎與嚴重活動性中樞神經系統狼瘡性疾病的病人。
- F. 委員會注意到：在非裔美國人、美洲原住民（Native American）及非洲人後裔（African descent）的EMBRACE試驗結果指出，附加使用belimumab，於第52週的SRI未有顯著改善。而SLE在原住民澳洲人中較為常見且疾病更為嚴重，故未能確定BLISS-SC試驗結果對原住民澳洲的病人之適用性。
- G. 人類種族特性、地區、年齡或性別的不同，可能造成各地SLE的盛行率的不確定性。Belimumab的財務影響可能被高估，具有不確定性。委員會認為超過風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）的部分應100%返還，以減輕在治療族群、治療時間與病人在限制條件之外使用belimumab的不確定性。

2. 2020年7月會議結果[24]

(1) 委員會決議

澳洲廠商於2020年7月重新提交文件申請相同適應症納入給付，PBAC決議仍維持前次觀點，不建議給付belimumab（Benlysta[®]，每毫升200毫克之預填充筆劑型）附加於標準療法，用於在標準治療下仍存有高疾病活性的自體抗體陽

ⁿ PBAC委員會諮詢臨床專家後瞭解：SLEDAI-2K相較於SELENA-SLEDAI，在臨床上較常見使用。

性之全身性紅斑性狼瘡病人。

(2) 決議理由及其他討論議題

- A. 不建議給付理由，與 2019 年 11 月決議相同，為療效結果適中。ICER 值仍可能被低估，需要降價以符合成本效益；此外，財務影響估計可能被高估。
- B. PBAC 承認 SLE 病人對於具有效果的治療存有臨床需求，尤其是對於目前治療無法達到治療反應者。
- C. 重新提交的資料，儘管新增系統性狼瘡損傷指數 (Systemic Lupus Damage Index, SDI) 的額外分析結果，但臨床證據與前次提交的文件相比並無改變。PBAC 仍維持其觀點，belimumab 與安慰劑相比，臨床效益不大。根據 BLISS-SC 試驗結果顯示，相較於標準療法附加安慰劑組，標準療法附加 belimumab 組，在第 52 週的 SRI-4 有反應者比例增加 13% (風險差值[risk difference, RD] = 0.13, 95% CI: 0.06 to 0.20)。
- D. PBAC 同意經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 觀點，即 belimumab 對 SDI 惡化 (progression) 可能具有臨床校益，但對 SDI 惡化的影響程度存在不確定性，因為：
- 大多數的器官損害惡化指標無統計上顯著差異，但可能是因為試驗持續時間短，以至於對此指標的統計檢定力不足；
 - 不同試驗的影響程度各不相同；
 - 對失去追蹤 (lost follow-up) 病人的處理在不同測量指標間存在差異，且失去追蹤者 (在標準治療組較為常見，被假定為治療失敗) 在「病人未發生 SDI 惡化」指標達統計顯著差異。
- E. PBAC 認為重新提交的資料可能仍低估 ICER。因為經濟模型中採用的假設可能不合理，且有利於 belimumab。前次 ESC 建議使用 SDI 的 EQ-5D 估計值較為合適 (基於長期治療目標為避免器官損害)，但澳洲廠商重新提交資料仍沿用前次以 SLEDAI 的 EQ-5D 估計值進行計算。

(三) NICE (英國) [25]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 12 月 15 日公告本案藥品用於 SLE 的相關評估報告 [TA752][25]。

1. 委員會決議

建議給付 belimumab 附加於標準療法，用於在標準療法下仍存有高疾病活性

之自體抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡病人，前提須符合以下條件：

- (1) 高疾病活性，定義為具有至少 1 項血清學生物標記（anti-dsDNA 陽性或低補體）且 SELENA-SLEDA 分數 \geq 10 分；
- (2) 治療 24 週後，若 SELENA-SLEDAI 分數改善 4 分以上才可繼續使用；
- (3) 廠商應根據商業協議（simple discount）提供藥品。

2. 決議理由（療效部分）

- (1) NICE 評議審查的額外證據收集，是 blimumab 使用於全身性紅斑性狼瘡的藥品給付協議（managed access agreement, MAA）中的一部分（評估報告 TA397）。
- (2) 標準療法包括非類固醇抗發炎藥、glucocorticoids、抗瘡疾藥品和免疫抑制劑。其他治療選項還包括生物性疾病調節抗風濕藥品（biological disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs），如 rituximab。
- (3) 臨床試驗證據顯示，附加 belimumab 於標準療法使用一年相較於單獨使用標準療法更能降低疾病活動度。然而，由於試驗持續時間較短，以至於長期治療結果存在不確定性；此外，belimumab 與 rituximab 的相對療效尚不清楚。
- (4) 成本效果的估計亦具有不確定性。然而，由於 SLE 病人對有效治療選項尚有未滿足需求，且 belimumab 有些效益可能未在成本效果分析中納入考量。對於接受標準療法下仍高疾病活性病人的成本效果落在 NHS 資源可接受範圍內，因此 belimumab 建議使用於此病人族群。

3. 討論要點

- (1) 評議委員會參考資料包括英國廠商提供的證據、實證資料審查小組（Evidence Review Group, ERG）的審查報告，以及利害關係人的意見回饋。其中，審查報告使用不列顛群島狼瘡評估小組生物製劑的登錄系統（British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register, BILAG-BR）及廠商提供為解決原先評議中認為具不確定性領域的額外臨床試驗證據。由於藥品給付協議要求廠商自 BILAG 登錄系統中收集使用 belimumab 後的真實世界數據，包括療效、安全性和對健康相關生活品質的影響。委員會同意 ERG 提出的問題已獲得解決，如無 belimumab 使用於嚴重活動性中樞神經系統性狼瘡病人的證據、cyclophosphamide 不是相關的比較品，以及 belimumab 靜脈輸注或皮下注射劑型可能有相當的臨床效果。此外，委員會也同意尚有未解決的不確定性，如器官損害效用乘數（utility multipliers），及器官損害和死亡在模型中的取樣順序（sampling order）。然而，委員會認為這些不確定性對成本效果分析結果不太可能產生重大影響。

- (2) 病人專家指出，此疾病會頻繁的發作或有嚴重症狀需要住院，會影響工作、日常活動及社交能力，導致壓力和焦慮而可能再度引發疾病發作。Belimumab 附加於標準療法顯著降低疾病發作、減少每日 glucocorticoids 劑量，改善日常狀態進而改善生活品質。不過靜脈輸注需到醫院進行，皮下注射可自行給藥方便許多。由於目前治療選擇有限，病人提到若 belimumab 納入給付被撤回，對許多僅對 belimumab 有反應的嚴重難治性病人來說是一個重大擔憂。因此委員會結論 SLE 病人支持 belimumab 可繼續作為一種治療選項。
- (3) 廠商及臨床專家指出，根據 BILAG 登錄系統資料顯示，原始評議報告建議 belimumab 用於儘管接受標準療法，仍存有高疾病活性的族群 (SELENA-SLEDAI ≥ 10 分，且 2 項血清學生物標記 [anti-dsDNA 陽性和低補體]，以下簡稱 HDA-1) 在臨床實務上不容易達到，大多數高疾病活性的病人僅有 1 項血清學生物標記。因此，臨床專家考量廠商新提交的高疾病活動度族群定義，與臨床實務相關且可提高 SLE 病人的用藥可近性，故結論更新高疾病活性適用族群為 SELENA-SLEDAI ≥ 10 分，且 1 項血清學生物標記 (anti-dsDNA 陽性或低補體) (以下簡稱 HDA-2)。
- (4) 委員會認為標準療法 (非類固醇抗發炎藥、glucocorticoids、抗瘧疾藥品和免疫抑制劑) 及 rituximab 皆為相關比較品。標準療法包含在評議的評估範圍內，故為相關比較品。雖然 rituximab 目前尚無 SLE 許可適應症，但透過委託政策 (commissioning policy) 作為治療選項。該委託政策建議在使用 rituximab 前，考慮先使用有許可證及 NICE 核准的療法，如 belimumab。不過專家指出根據 BILAG 登錄系統數據，非常少數使用 rituximab 者符合 belimumab 適用條件，因為適用 belimumab 者有較高疾病嚴重度 (SELENA-SLEDAI ≥ 10 分)；然而，有腎或中樞神經系統併發症者，不適用 belimumab 但可以 rituximab 取代。此外，有些適用 belimumab 者，可能會在接受 rituximab 後經歷一些不良反應，或疾病活性度仍無法改善。因此，這病人族群將不適合接受 rituximab 治療。委員會考量到 rituximab 包含在此評議的最終評估範圍，且已在臨床實務上使用，故結論 rituximab 為相關比較品。
- (5) 臨床療效：
- 關於 HDA-2 病人族群，根據 BLISS-52 及 BLISS-76 的合併分析及 BLISS-SC 試驗結果顯示，belimumab 附加於標準療法 (以下簡稱為 belimumab 組) 相較於安慰劑附加於標準療法 (以下簡稱為標準療法組)，達統計上顯著改善第 52 週的 SRI-4 反應率。
 - 廠商提供三項長期延伸試驗結果，包括 BLISS-76 長期延伸試驗結果、BLISS 52/76 非美國人長期延伸試驗、及 BLISS-SC 長期延伸試驗，皆為單臂試驗，受試者皆參與 BLISS 隨機對照試驗，原先安慰劑組轉為使用 belimumab。委員會認為長期延伸試驗無對照組，無法提供 belimumab 組相較於標準療法組的長期療效證據。
 - 傾向分數配對分析結果與 NHS 臨床實務不相關，且傾向對 belimumab 有

利。由於長期延伸試驗皆為單臂試驗，無對照組，因此英國廠商進行傾向分數配對分析，將 BLISS-76 美國長期延伸試驗的 belimumab 組與外部數據標準治療組（多倫多狼瘡世代 Toronto Lupus Cohort）進行比較（2 組配對後各世代 n=99）。間接比較結果顯示，belimumab 組 5 年器官損傷分數 SDI 變化（5 年 SDI 改變 0.283，95% CI 0.166 to 0.400）統計上顯著低於標準治療組（5 年 SDI 改變 0.717，95%CI 0.500 to 0.934）。委員會認為應該採用英國世代數據，且多倫多世代數據來自於不同國家距今超過 30 年的 SLE 病人，可能不適合作為對照組，因此此分析結果是否可外推至英國 belimumab 的目標族群具不確定性，且與 NHS 臨床實務不相關。另一方面，委員會留意到在 BLISS-76 美國延伸試驗的受試者大多數 5 年內退出試驗，留在長期延伸試驗的受試者可能有較低的疾病活性，及/或對治療有較佳反應。病人專家提及，定期到醫院靜脈輸注 belimumab 是種負擔；臨床專家則是指出試驗或臨床實務上，病人也會因為療效不佳以外的原因停止接受維持治療，如疾病已控制良好或緩解，或計畫生育由於 SLE 為復發緩解性疾病（relapsing-remitting disease），病人的疾病活性及對治療需求會隨時間改變。委員會認為儘管有些受試者可能因受益而退出試驗，但大多數受益於 belimumab 的會留在試驗中，而那些 5 年後無法進行分析的病人可能已發生疾病惡化或有較差的治療反應。整體來說，由於傾向分數配對分析並未對重要癒後因子進行配對，如不同時間點的器官損傷惡化或疾病活性分數，因此委員會結論指出，此傾向分數配對分析結果可能傾向 belimumab 具較佳療效的偏差。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[26, 27]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium）於 2022 年 11 月 7 日公告 2 份與本案藥品用於 SLE 的醫療科技評估報告，分別為靜脈輸注型[SMC2477] [26]及皮下注射型[SMC2530] [27]。重點摘述相關內容如後：

- A. 在蘇格蘭廠商重新提交申請後，SMC 建議給付 belimumab（120 mg 及 400 mg 靜脈輸注劑型）附加於標準療法用於高疾病活性（anti-dsDNA 陽性或低補體）之自體抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人[26]，且成人限符合以下條件：(A)至少有一項血清學生物標記（低補體或 anti-dsDNA 陽性），且 (B)SELENA-SLEDAI 分數 \geq 10。

建議理由：2 項第三期臨床試驗（BLISS-76 及 BLISS-52）結果顯示，SLE 標

準療法附加 belimumab 可適度 (modestly) 改善疾病控制。此建議僅適用於廠商以經核准可改善成本效果的 NHS Scotland 病人用藥可近性方案協議 (patient access scheme, PAS) 提供，或以相等或更低於 PAS 的價格下供應藥品。

- B. 依簡化提交程序申請 (abbreviated submission)，SMC 建議給付 belimumab (200 mg 預填充筆或注射器劑型) 附加於標準療法用於高疾病活性 (anti-dsDNA 陽性或低補體) 之自體抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡成人病人 [27]，且限符合以下條件：(A) 至少有一項血清學生物標記 (低補體、anti-dsDNA 陽性)，且 (B) SELENA-SLEDAI 分數 ≥ 10 。

SMC 先前已建議有條件給付 belimumab 靜脈輸注劑型，考量 PAS 可改善 belimumab 的成本效果。此建議依 PAS 在 NHS Scotland 的持續可用性，或以同等或更低價格的前提下提供藥品。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	全身性紅斑性狼瘡成人病人
Intervention	belimumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trials)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 6 月 6 日，以 systemic lupus erythematosus、belimumab 做為關鍵字進行搜尋，由於過去報告已系統性搜尋截至 2020 年 12 月 31 日前發表文獻，本報告僅就 2021 年後的文獻進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋 Cochrane Library、Embase 與 PubMed 電子資料庫平台中關於系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗之相關文獻，初步共到 140 篇相關文獻，後續經逐筆篩選其標題摘要及內文，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 15 篇文獻，包括 9 篇臨床試驗結果：BASE 相關試驗（第四期隨機對照試驗，治療 52 週後追蹤 5 年評估療效及安全性[28-31]）；EMBRACE 試驗（第三/四期隨機對照試驗，受試者為非洲黑人族群[32]）；BLISS-52/76 試驗之不良健康相關生活品質數據[33]；BLISS-NEA 試驗之韓國次族群分析[34]、中國次族群 6 年長期延伸試驗[35]，日本次族群 7 年長期延伸試驗（受試者來自 BLISS-NEA/SC 試驗）[36]、日本及韓國次族群 7 年長期延伸試驗（受試者來自 BLISS-NEA/SC 試驗）[37]；老人次族群合併分析（6 項隨機對照試驗：BLISS-76/52/SC/NEA/LBSL02/EMBRACE）[38]；類固醇減量合併分析（5 項隨機對照試驗：BLISS-76/52/NEA/SC/EMBRACE）[39]；及 5 篇本品相關系統性文獻回顧及統合分析：比較 B 細胞生物製劑用於 SLE 之療效安全性[40]、本品 6 項隨機對照試驗統合分析[41]、真實世界療效數據[42]、本品 7 項隨機對照試驗的系統性文獻回顧[43]、安全性數據統合分析[44]，以及 1 篇本品與 anifrolumab 的間接比較研究。另彙整本中心過去評估報告中關於 BLISS-52[21]、BLISS-76[19]及 BLISS-NEA 試驗[45]之相關試驗結果於後。

A. 第三/四期隨機安慰劑對照試驗：

與本品相關的臨床試驗^o共 6 項，包括 4 項第三期試驗（BLISS-52、BLISS-76、BLISS-NEA、BLISS-SC）、1 項第三/四期試驗（EMBRACE）及 1 項第四期試驗（BASE），皆由 GlaxoSmithKline（GSK）公司資助完成。前述試驗皆為多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗。BLISS-52 試驗（於拉丁美洲、亞太及東歐等 13 個國家的 90 個治療中心，亞太地區包括澳洲、香港、印度、韓國、菲律賓和台灣執行）、BLISS-76 試驗（於歐洲、北美及中美洲等 19 個國家的 136 個治療中心執行）、BLISS-NEA 試驗（於中國、日本及南韓執行）、及 BLISS-SC 試驗（於美洲、東歐及西歐、澳洲、亞洲執行），4 試驗皆於 2020 年前發表。2020 年後發表文獻為 BASE 試驗（於美洲、澳洲、歐洲、亞洲（含台灣）執行）及 EMBRACE 試驗（於巴西、哥倫比亞、法國、南非、美國、及英國執行）。除

^o 試驗名稱、其他代號及該試驗發表文獻作者及年份整理

試驗名稱	其他代號	文獻作者(年份)
BLISS-52	BEL110752, NCT00424476	Navarra (2011) [21]
BLISS-76	BEL110751, NCT00410384	Furie (2011) [19]
BLISS-SC	BEL112341, NCT01484496	Stohl (2017) [22]
BLISS-NEA	BEL113750, NCT01345253	Zhang (2018) [45]
BASE	NCT01705977	Sheikh (2021)[28]
EMBRACE	BEL115471, NCT01632241	Ginzler (2022) [32]

BASE 試驗（此試驗為藥品上市後試驗，將於後另外描述），其餘試驗受試族群皆為自體抗體陽性且 SELENA-SLEDAI ≥ 6 或 ≥ 8 分，皆排除具有嚴重性的活動性狼瘡腎炎，及/或中樞神經病變之狼瘡性疾等等的病人，所有病人維持納入試驗前已穩定的治療處方，包括最高一天可到 40 毫克的 prednisone、antimalarials、非類固醇消炎止痛藥（nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）、或免疫抑制劑或調節劑（不含靜脈注射之 cyclophosphamide）等單用或併用之處方。

主要療效指標為第 52 週達 SRI-4 標準的反應率，若病人在第 52 週時符合下列每項標準，則視為有療效反應：(1)SELENA-SLEDAI 分數較基礎值下降 4 分以上、(2)醫師整體評估分數（physician's global assessment, PGA）沒有惡化（較基礎值增加的分數 <0.3 分）、(3)以不列顛群島狼瘡評估組（BILAG）指數評估，與基礎值相比，在 8 項系統器官區域中沒有器官區域新呈現 A 級分數，或是新呈現 B 級分數的器官區域未超過 1 項。前述三項亦為次要療效指標，其他次要療效指標還包括：首次發生嚴重發作的時間、第 40 至 52 週類固醇劑量自基礎值降低 $\geq 25\%$ 至相當於劑量 ≤ 7.5 mg/day、第 52 週 SELENA-SLEDAI 降低 4 分以上的病人比例、第 24 週 PGA 平均改變值或百分比變化、SF-36 整體健康調查問卷簡表等。試驗期間除 BLISS-76 為期 76 週，其餘皆為 52 週。

表五 BLISS-52、BLISS-76、BLISS-NEA、BLISS-SC 及 EMBRACE 試驗設計

試驗名稱	個案數	研究設計/試驗期間	受試族群	療效結果
靜脈輸注劑型				
BLISS-52 [21]	867	隨機、雙盲、多中心/ 52 週	自體抗體陽性，基期 SELENA-SLEDAI ≥ 6 分	<ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標：第 52 週達 SRI-4 標準的反應率。 次要療效指標：首次發生嚴重發作的時間、第 40 至 52 週類固醇劑量自基礎值降低$\geq 25\%$至相當於劑量≤ 7.5 mg/day、第 52 週 SELENA-SLEDAI 降低 4 分以上的病人比例、第 24 週 PGA 平均改變值或百分比變化
BLISS-76 [19]	826	隨機、雙盲、多中心/ 76 週	自體抗體陽性，基期 SELENA-SLEDAI ≥ 6 分	
BLISS-NEA [45]	707	隨機分派 (2:1)、雙盲、多中心/ 52 週	自體抗體陽性，基期 SELENA-SLEDAI ≥ 8 分（亞洲族群）	
EMBRACE [32]	503	隨機、雙盲、多中心/ 52 週	自體抗體陽性，基期 SELENA-SLEDAI ≥ 8 分，（黑人族群）	
皮下注射劑型				
BLISS-SC [22]	839	隨機、雙盲、多中心/ 52 週	自體抗體陽性，基期 SELENA-SLEDAI ≥ 8 分	

資料摘錄自 PBAC 2020 年會議之公開摘要文件[24]

(A)第三期隨機對照試驗 BLISS-52、BLISS-76 及 BLISS-NEA

BLISS-76 試驗和 BLISS-52 試驗之試驗組為 belimumab 1 mg/kg 或 10 mg/kg 加上各病人原先穩定使用的 SLE 治療相關藥品（以下各簡稱 belimumab 1 mg/kg 組或 belimumab 10 mg/kg 組）；對照組皆則為安慰劑加上各病人原先穩定使用的 SLE 治療相關藥品（以下簡稱安慰劑組）。病人隨機分派至前述三組，在第 0、14、28 天各注射 1 次，之後每 4 週注射 1 次。須留意病人原先穩定使用的 SLE 治療藥品包括類固醇、抗瘧疾藥品、免疫抑制劑等，惟可能在藥品主成分、使用劑量、處方組合上互異。此外，2 項試驗納入條件相似，但病人群在地域和人種、病程時間等方面有明顯差異。兩試驗主要療效指標分析採用改良式意圖治療（intent-to-treat）分析族群，亦即病人至少曾經接受過 1 次治療。

BLISS-NEA 試驗以 2:1 的比例隨機分派投與本品及安慰劑，於第 0、14、28 天給藥後，每 28 天給藥至第 48 週，雙盲試驗追蹤至第 52 週，之後中國的受試者持續進行開放性延伸試驗。次要療效指標為 SELENA-SLEDAI 降低 4 分以上的病人比例、SLE 反應指數(SRI-7)、首次發生嚴重發作的時間、每日使用類固醇劑量少於 7.5 毫克及/或較基礎值減少使用 50%類固醇的天數。

BLISS-52、BLISS-76、BLISS-NEA 試驗之基礎值特性、療效及安全性數據分別整理於表六、表七及表八。

表六 BLISS-52、BLISS-76、BLISS-NEA 試驗基礎值特性

	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-NEA	
	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑
個案數	273	275	290	287	451	226
年齡(年),平均值±標準差	40.5±11.1	40.0±11.9	35.4±10.8	36.2±11.8	32.3±9.7	31.7±9.2
女性, n(%)	259(95)	252(92)	280(97)	270(94)	419 (93)	210 (93)
亞洲血統, n(%)	11(4)	11(4)	116(40)	105(37)	-	-
地理區域-亞太地區, n(%)	-	-	119(41)	109(38)	-	-
罹病時長(年),平均值±標準差	7.2±7.5	7.4±6.7	5.0±5.1	5.9±6.2	6.07±5.0	5.97±5.2
SELENA-SLEDAI 分數,平均值±標準差	9.5±3.6	9.8±4.0	10.0±3.9	9.7±3.6	9.8±3.8	10.2±4.1
SELENA-SLEDAI ≥10 分, n(%)	136(50)	140(51)	160(55)	158(55)	233 (52)	124 (55)
BILAG 1A or 2B 分數, n(%)	160(59)	187(68)	172(59)	166(58)	204 (45)	108 (48)
PGA 分數,平均值±標準差	1.4±0.5	1.5±0.5	1.4±0.5	1.4±0.5	-	-
每日使用 prednisone, n(%)	200(73)	212(77)	278(96)	276(96)	443 (98) ^P	223 (99)

^P Allowable SLE concomitant medications

	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-NEA	
	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑
基礎值 prednisone >7.5 mg/day, n(%)	120(44)	126(46)	204(70)	192(67)	352(78)	184 (81)
prednisone 平均劑量, mg/day	8.4±7.9	9.4±8.9	13.2±9.5	11.9±7.9	16.0±10.7	17.2±10.8
任何免疫調節/抑制劑, n(%)	148(54)	154(56)	123(42)	122(43)	292 (65)	146 (65)
Mycophenolate mofetil	50 (18)	42 (15)	17 (6)	19 (7)	130 (29) ^q	75 (33)
Azathioprine	58 (21)	57 (21)	84 (29)	68 (24)	48 (11)	15 (7)
Methotrexate	39 (14)	60 (22)	20 (7)	35 (12)	29 (6.4)	15 (6.6)
抗瘧疾藥品, n(%)	168(62)	180(66)	185(64)	201(70)	320 (71)	157 (70)

資料摘錄自試驗發表文獻。

表七 BLISS-52、BLISS-76、BLISS-NEA 試驗療效數據

療效指標	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-NEA	
	Belimumab 10 mg/kg (n = 273)	安慰劑 (n=275)	Belimumab 10 mg/kg (n = 290)	安慰劑 (n = 287)	Belimu mab 10 mg/kg (n=451)	安慰劑 (n=226)
主要療效指標						
第 52 週達到 SRI-4 反應率, n(%)	118 (43.2)	92 (33.5)	167 (57.6)	125 (43.6)	240 (53.8)	87 (40.1)
OR (95% CI)	p < 0.05		1.83 (1.30 to 2.59)		1.99 (1.40 to 2.82)	
次要療效指標 ^r						
第 52 週 SELENA-SLEDAI 分數 降低 4 分以上, n(%)	127 (46.5)	97 (35.3)	169 (58)	132 (46)	249 (55.7)	92 (42.2)
OR (95% CI)	P < 0.01		1.71 (1.21 to 2.41)[‡]		2.00 (1.41 to 2.83)	
第 52 週 PGA 無惡化(較基礎值 分數增加<0.3 分),n(%)	190 (69.6)	173 (62.9)	231 (80)	199 (69)	-	-
OR (95% CI)	不顯著		1.74 (1.18 to 2.55)		-	
第 52 週 BILAG 面向分數無新 的 1A 及 2B, n(%)	189 (69.2)	180 (65.5)	236 (81)	210 (73)	-	-
OR (95% CI)	不顯著		1.62 (1.09 to 2.42)		-	
第 76 週達 SRI-4 反應率, n(%)	105 (38.5)	89 (32.4)	-	-	-	-
OR (95% CI)	不顯著 [‡]		-		-	
第 24 週醫師整體評估分數 (PGA)平均變化,平均值±標準誤	-0.44± 0.03	-0.49± 0.04	-0.50± 0.04	-0.35± 0.04	-	-
治療差值(95% CI)	-		-0.15 (-0.23 to -0.07) [‡]		-	
第 24 週 SF-36 生理功能面向 (PCS)分數變化,平均值±標準誤	3.21± 0.43	3.35± 0.51	3.34±0.55	3.26± 0.54	-	-

^q Mycophenolic acid/mycophenolate mofetil

^r [‡]主要次要療效指標 (major secondary efficacy end points)

療效指標	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-NEA	
	Belimumab 10 mg/kg (n = 273)	安慰劑 (n=275)	Belimumab 10 mg/kg (n = 290)	安慰劑 (n = 287)	Belimumab 10 mg/kg (n=451)	安慰劑 (n=226)
治療差值(95% CI)	-		0.08 (-1.00 to 1.15) ‡		-	
第 40-52 週 prednisone 劑量減少 ≥ 25% 至 ≤ 7.5 mg/day, n/N(%)	21/120 (17.5)	16/126 (12.7)	38/204 (18.6)	23/192 (12.0)	55/451 (15.6)	20/226 (10.9)
OR (95% CI)	不顯著		1.75 (0.99 to 3.08) ‡		p=0.0721	

資料摘錄自試驗發表文獻。OR: 勝算比 (odds ratio); CI: 信賴區間 (confidence interval)。

表八 BLISS-52、BLISS-76、BLISS-NEA 試驗安全性數據

	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-NEA	
	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑	Belimumab 10 mg/kg	安慰劑
個案數	273	275	290	287	470	235
任何 AE, n(%)	253 (92.7)	253 (92.0)	266 (92)	263 (92)	352 (74.9)	178 (75.7)
任何嚴重不良事件, n(%)	61 (22.3)	54 (19.6)	41 (14)	36 (13)	58 (12.3)	43 (18.3)
因不良事件終止試驗, n(%)	23 (8.4)	23 (8.4)	15 (5)	19 (7)	29 (6.2)	22 (9.4)
死亡, n(%)	1 (0.4)	0	4 (1)	3 (1)	0 (0.0)	1 (0.4)
惡性腫瘤, n(%)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0
嚴重感染, n(%)	20 (7.3)	16 (5.8)	13 (4)	17 (6)	36 (7.7)	20 (8.5)
伺機性感染, n(%)	1 (0.4)	0	1 (<1)	0	-	-

資料摘錄自試驗發表文獻。BLISS-76 為第 76 週數據。

(B) 第四期隨機對照試驗 BASE [28-31]

BASE 試驗為 1 項多中心 (於美洲、澳洲、歐洲、亞洲 (含台灣) 共 33 國家執行)、雙盲、隨機分派 (1:1)、安慰劑對照、治療後追蹤試驗, 評估 SLE 成人病人使用標準療法附加靜脈注射 belimumab (10 mg/kg) 或安慰劑 48 週後的長期安全性。主要評估指標為在接受治療期間 (48 週的用藥天數再加 28 天) 的全死因死亡率及特殊關注不良事件 (adverse events of special interest, AESI)。在 52 週標準療法附加 belimumab 或安慰劑的治療後, 2 組皆改為僅接受標準療法, 追蹤至少 5 年。安全性分析對象為接受治療的病人族群 (as-treated) (病人按實際接受治療時間 > 50% 進行分組)。

試驗期間為 2012 年 11 月 27 日至 2017 年 7 月 28 日, 共 4,018 人納入隨機分派, 接受治療的病人族群, 於 belimumab 組共 2,002 人, 安慰劑組共 2,001 人。該試驗結果顯示, 全死因死亡率在試驗組及安慰劑組分別為 10 人 (0.50%) vs 8 人 (0.40%), 差值 0.10% (95% CI -0.31 to 0.51)。AESI 在以下項目 2 組比例相近: 嚴重感染率 (5 人 (3.75%) vs. 82 人 (4.10%), 差值 -0.35% [95% CI -1.55 to 0.85])、

伺機性感染及其他感染（36 人(1.80%) vs. 50 人(2.50%)，差值-0.70% [95% CI -1.60 to 0.20]）、非黑色素瘤皮膚癌（4 人(0.20%) vs. 3 人(0.15%)，差值 0.05% [95% CI-0.21 to 0.31]）、其他惡性腫瘤（5 人(0.25%) vs. 5 人(0.25%)，差值 0.00% [95% CI-0.31 to 0.31]）；在以下項目試驗組比例較高：輸液過敏反應（8 人(0.40%) vs. 2 人(0.10%)，差值 0.30% [-0.01 to 0.61]）、嚴重憂鬱（7 人(0.35%) vs. 1 人(0.05%)，差值 0.30% [95% CI 0.02 to 0.58]）、治療引起的自殺傾向（28 人/1,972 人(1.42%) vs. 23 人/1986 人(1.16%)，差值 0.26% [95% CI-0.44 to 0.96]）、廠商判定之嚴重自殺或自殘（5 人/1,972 人(0.75%) vs. 5 人/1,986 人(0.25%)，事後檢定差值 0.50% [95% CI 0.06 to 0.94]）。該文獻作者小結指出，全死因死亡率及 AESI 比例與過去已發表文獻一致，試驗組及對照組間類似，惟不包括嚴重輸液或過敏反應、嚴重憂鬱、治療引起的自殺傾向、及廠商判定之嚴重自殺或自殘。

(C)第三/四期隨機對照試驗 EMBRACE[32]

EMBRACE 試驗為多中心（於巴西、哥倫比亞、法國、南非、美國、及英國執行）、雙盲、安慰劑對照試驗，受試者為自我認定為黑人種族（self-identified Black race）且患有活動性 SLE 之成人病人，每月接受標準治療附加靜脈注射 belimumab 10mg/kg 或安慰劑，為期 52 週，額外 26 週開放標籤延伸階段納入完成雙盲階段的受試者。主要評估指標為第 52 週採用經過修訂後的蛋白尿評分（SLE 疾病活動指數 2000）之 SRI 反應率（簡稱 SRI-SLEDAI-2K）。關鍵次要指標包括第 52 週 SRI 反應率、首次嚴重 SLE 發作時間，以及 prednisone 劑量降低的病人比例。

修改後治療意向族群（modified intent-to-treat population）共 448 人，女性居多（96.9%），平均年齡 38.8。試驗結果顯示，belimumab 相較於安慰劑，僅呈現數字上較高的病人比例有達到 SRI-SLEDAI-2K 反應率，但 2 組並無統計上顯著差異（48.7% vs 41.6%；OR=1.40 [95% CI 0.93 to 2.11]）。在安全性數據部份，與先前 SLE 試驗中觀察到的結果整體上一致，不良事件是雙盲階段時退出試驗的主要原因（5.4% vs 6.7%）。

(C) 5 項隨機對照試驗療效數據彙整

表九為澳洲 PBAC 於 2019 年及 2020 年會議公開摘要文件摘錄澳洲廠商提交資料中 5 項隨機對照試驗第 52 週 SRI-4 反應率（主要療效指標）及其 3 項組合指標（次要療效指標）數據，相較於試驗公開發表文獻完整。整體而言，belimumab 組在第 52 週 SRI-4 達標率統計上顯著高於安慰劑組。

表九 五項隨機對照試驗療效指標統合分析結果（摘錄自 PBAC 公開摘要文件）

試驗名稱	BEL (200mg SC or 10mg/kg IV)	安慰劑組	校正OR (95% CI)
第52週達SRI-4反應率 (主要療效指標)			
BLISS-SC	340/554 (61.4)	135/279 (48.4)	1.68 (1.25, 2.25)
BLISS-52	167/290 (57.6)	125/287 (43.6)	1.83 (1.30, 2.59)
BLISS-76	118/273 (43.2)	93/275 (33.8)	1.52 (1.07, 2.15)
BLISS-NEA	240/446 (53.8)	87/217 (40.1)	1.99 (1.40, 2.82)
EMBRACE (SS)	146/298 (49.0)	62/149 (41.6)	1.42 (0.94, 2.15)
EMBRACE (S2K)	145/298 (48.7)	62/149 (41.6)	1.40 (0.93, 2.11)
統合分析 (含 EMBRACE – SS結果)			1.69 (1.45, 1.97)
第52週SELENA-SLEDAI分數降低4分以上的病人比例			
BLISS-SC	345/554 (62.3)	137/279 (49.1)	1.69 (1.26, 2.27)
BLISS-52	169/290 (58.3)	132/287 (46.0)	1.71 (1.21, 2.41)
BLISS-76	128/273 (46.9)	98/275 (35.6)	1.63 (1.15, 2.32)
BLISS-NEA	249/446 (55.8)	91/217 (41.9)	2.01 (1.42, 2.86)
EMBRACE (S2K)	149/298 (50.0)	63/149 (42.3)	1.46 (0.97, 2.20)
統合分析			1.70 (1.46, 1.99)
第52週PGA無惡化 (較基礎值分數增加<0.3分)			
BLISS-SC	450/554 (81.2)	203/279 (72.8)	1.61 (1.15, 2.27)
BLISS-52	231/290 (79.7)	199/287 (69.3)	1.74 (1.18, 2.55)
BLISS-76	189/273 (69.2)	173/275 (62.9)	1.32 (0.92, 1.90)
BLISS-NEA	345/446 (77.4)	149/217 (68.7)	1.57 (1.09, 2.27)
EMBRACE	207/298 (69.5)	96/149 (64.4)	1.26 (0.82, 1.93)
統合分析			1.50 (1.27, 1.77)
第52週BILAG面向分數無新的1A及2B			
BLISS-SC	448/554 (80.9)	207/279 (74.2)	1.46 (1.04, 2.07)
BLISS-52	236/290 (81.4)	210/287 (73.2)	1.62 (1.09, 2.42)
BLISS-76	189/273 (69.2)	179/275 (65.1)	1.20 (0.84, 1.73)
BLISS-NEA	358/446 (80.3)	148/217 (68.2)	1.91 (1.32, 2.77)
EMBRACE	202/298 (67.8)	93/140 (62.4)	1.24 (0.81, 1.88)
統合分析			1.47 (1.24, 1.74)

資料摘錄自 PBAC 2020 會議之公開摘要文件[24]

備註：**粗體**為達統計上顯著差異。縮寫：BEL=belimumab；CI=信賴區間；IV=靜脈輸注；OR=勝算比；RD=風險差；S2K=主要療效指標為依 SLEDAI-2K 評分規則計算 SRI 反應率；SC=皮下注射；SRI=SLE 反應指數；SS=次要療效指標為依 SELENA-SLEDAI 尿蛋白評分規則計算 SRI 反應率

B. Belimumab 相關試驗之次族群事後分析、合併分析或長期延伸試驗

以下說明本報告納入的 6 項延伸性試驗，1 項事後分析，及 2 項合併分析結果。其中第 1 篇 Furie (2018)、第 2 篇 van Vollenhoven (2020)及第 9 篇 Doria (2018)摘錄自本中心過去的評估報告。各項試驗設計、受試族群及個案數彙整如表十：

表十 Belimumab 相關試驗事後分析、合併分析及延伸試驗之研究設計

編號 作者年代	試驗名稱	研究設計/試驗地點	試驗組 n
			對照組 n
1 [46] Furie (2018)	BEL112233 長期延伸性試驗	多中心、開放標籤。試驗對象為完成 BLISS-76 試驗之 <u>美國受試者</u> 。追蹤	268
			-

編號 作者年代	試驗名稱	研究設計/試驗地點		試驗組 n
				對照組 n
	(NCT00724867)	中位數 6.4 年。		
2 [47] van Vollen- hoven (2020)	BEL112234 長 期延伸性試驗 (NCT00712933)	開放標籤。試驗對象為完成BLISS-52 及BLISS-76試驗之 <u>非美國受試者</u> ，評 估長期安全性。追蹤8年。		738 -
3 [34] Suh (2024)	BLISS-NEA 試 驗事後分析	第三期、隨機分派(2:1)、雙盲、安慰 劑對照試驗之 <u>韓國次族群</u> 分析，評估 療效及安全性。		66 34
4 [35] Zhang (2022)	BLISS-NEA 長 期延伸性試驗	開放標籤。 <u>中國次族群</u> 分析，評估安 全性(主要指標)及療效。持續治療至 多6年。		424 -
5 [36] Tanaka (2023)	BEL114333 長 期延伸性試驗 (NCT01597622)	第三期、開放標籤、長期延伸試驗。 試驗對象為完成 BLISS-NEA 或 BLISS-SC的 <u>日本次族群</u> ，評估安全 性(主要)及療效，持續治療至多7年。		71 -
6 [37] Tanaka (2021)	BEL114333 長 期延伸性試驗 (NCT01597622)	第三期、開放標籤、長期延伸試驗。 試驗對象為完成 BLISS-NEA 或 BLISS-SC的 <u>日本及韓國次族群</u> ，評 估安全性(主要)及療效，持續治療至 多7年。		142 -
7 [38] D'Cruz (2023)	老人次族群合 併分析 (GSK Study 11655)	6項隨機對照試驗合併分析 (BLISS-76/52/SC/NEA/EM- BRACE /LBSL02)，前五項 評估療效及安全性，BASE額 外提供安全性數據。比較65 歲以上病人與試驗中所有 SLE病人。	合 併 分析 BASE	老人36 全部2,815 老人74 全部2,002
			合 併 分析 BASE	老人27 全部1,355 老人82 全部2,001
8 [39] Costenbad er (2021)	類固醇減量成 效合併分析(Be- SLE ^s ,會議論文)	5項隨機對照試驗合併分析(BLISS- 76/52/NEA/SC/EMBRACE)		1,869 1,217
9 [48] Doria (2018)	BEL112341延 伸性試驗 (NCT01484496)	開放標籤。試驗對象為完成BLISS- SC 試驗者。原安慰劑組改使用 belimumab，後續分析呈現2組之療效 及安全性(原試驗組456人[使用本品 76週]，原安慰劑組206人[使用本品 24週])。		662 -

^s Belimumab Summary of Lupus Efficacy, Be-SLE

上述各試驗療效及安全性數據整理如表十一。延伸試驗主要評估長期安全性，由完成母試驗的受試者（原試驗組及原對照組）繼續或轉換至使用本品，故無新對照組納入進行比較，而僅描述與試驗基礎值的變化趨勢。整體而言，SRI-4 反應指數達成率（主要療效指標）隨時間有逐漸增加趨勢，其組合指標各項目（SLEDAI 下降 ≥ 4 分、PGA 未出現惡化、BILAG 無新增 A 級且無新增大於 1 個 B 級）亦呈現增加趨勢或維持穩定，類固醇或免疫抑制劑使用量有降低趨勢；然而，嚴重 SRI 發作率也有增加趨勢。此外，由於長期延伸試驗的退出率不低（介於 29.7%至 49.1%），在數據的解讀上須留意。在安全性數據部份，嚴重不良事件發生率介於 22.6%（BLESS-NEA 中國延伸試驗，追蹤 5 年）至 37.3%（BLISS-76 美國延伸試驗數據，追蹤 7 年），因不良事件而退出試驗比例介於 4.7%（BLESS-NEA 日韓延伸試驗數據，追蹤 7 年）至 9.4 %（BLISS-52/76 非美國延伸試驗數據，追蹤 8 年）。值得注意的是，BLISS-52/76 非美國延伸試驗結果顯示器官損傷指數較基礎值平均增加 0.2 ± 0.56 ，而有 1 例心因性休克死亡案例，可能與使用本品有關。

表十一 Belimumab 相關試驗之療效及安全性數據

編號	療效數據	安全性數據
1 [46] BLISS-76 美國延伸試驗 (n=268)	<p><u>主要療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 達 SRI-4 反應率： 第 1 年達到 41.9%，第 7 年達 75.6%。 <p><u>次要/其他療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SDI 較基礎值增加 0.4 ± 0.68（基礎值平均 1.2 ± 1.51 分）。 試驗第 7 年的中點，相較於基礎值的變化： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 78.2% 病人 SELENA-SLEDAI 分數下降 ≥ 4 分（第 1 年中點為 44.4%）。 ✓ 93.7% 病人 PGA 未出現惡化：（試驗期間皆 $\geq 89\%$）。 ✓ 98.4% 病人 BILAG 無新增 A 級且無新增大於 1 個 B 級（第 1 年中點為 97.4%）。 ✓ 累計有 20.6% 病人曾出現 1 次以上嚴重 SRI 發作（第 1 年中點為 5.6%）。 ✓ 類固醇使用劑量平均降低了 31.4%。 ✓ 血中 CD20+ B 細胞數量的中位數平均減少 83.2%。 	<ul style="list-style-type: none"> 退出試驗者中 29.7% (38 人 / 128 人) 基礎值 SLEDAI ≥ 10 分，完成試驗者中 30.0% (42 人 / 140 人) 基礎值 SLEDAI ≥ 10 分，2 者比例相近。 退出試驗主要原因：病人意願 (24.2%)、不良事件 (19.5%)、與其他 (17.2%)。 37.3% (100 人 / 268 人) 病人發生至少一次嚴重不良事件 (危及生命的第 3 或 4 級不良事件)，2 例死亡 (0.7%) 但與試驗藥品無關。

編號	療效數據	安全性數據
2 [47] BLISS-52/76 非美國延伸 試驗 (n=738)	無療效數據	<ul style="list-style-type: none"> • 9.4% (69人)因不良事件終止或退出試驗。11例死亡，其中1例心因性休克可能與使用本品有關。 • SDI[†]基礎值0.6 ± 1.02，試驗期間較基礎值增加0.2 ± 0.56。第8年有87.7% (57人/ 65人) SDI無變化。 • 未出現新增的安全性疑慮。
3 [34] BLISS-NEA 韓國次族群 分析 (試驗組 n=66 vs.安慰 劑組 n=34)	<p><u>主要療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 第52週達SRI-4反應率：53.0% (35人/66人) vs. 23.5% (8人/34人)，勝算比OR=3.67(95% CI 1.45 to 9.28) <p><u>次要/其他療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 第52週SLEDAI降低≥ 4分：56.1% vs. 26.5%, OR=3.54[1.44 to 8.75] • 第52週PGA無惡化：75.8% vs. 67.6%, OR=1.49 (0.60 to 3.72) • 第52週BILAG無新1A及2B：78.8% vs. 58.8%, OR=2.60 (1.05 to 6.41) 	<ul style="list-style-type: none"> • 至少一次不良事件：試驗組90.9% (60人/66人) vs. 安慰劑組91.2% (31人/34人) • 嚴重不良事件：24.2% vs. 32.4% • 無死亡個案 • 未出現新增的安全性疑慮。
4 [35] BLISS-NEA 中國延伸試 驗 (n=424)	<p><u>主要療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 達SRI-4反應率漸增：第1年第24週54.9% (190人/346人)，第5年第48週80.5% (66人/82人)。 <p><u>次要/其他療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 13.9%(55人/396人)曾發生嚴重發作。 • 基礎值 prednisone 劑量 >7.5 mg/day 或等量的335人，降至≤ 7.5 mg/day的人數逐年增加 (第1年第24週9.0% (30人/333人)，第5年第48週53.7% (36人/67人)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 215人(50.7%)完成試驗，208人(49.1%)退出試驗，1人死亡。 • 84.7% (359人/424人)有不良事件，22.6% (96人/424人)有嚴重不良事件，6.1%(26人/424人)因不良事件終止或退出試驗。 • 輸注後全身反應1.5件/100人年。 • 帶狀泡疹感染率3.0件/100人年，其中0.4件/100人年為嚴重事件。
5 [36] BLISS- NEA/SC 日	<p><u>主要療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 達SRI-4反應率漸增：第1年第24週40.9% (27人/66人)，第7年第48週 	<ul style="list-style-type: none"> • 69.0%完成試驗。 • 98.6%有不良事件，32.4%有嚴重不良事件。

[†] SLICC/ACR Damage Index, SDI

編號	療效數據	安全性數據
本延伸試驗 (n=71)	84.6% (11人/13人)。 <u>次要/其他療效指標：</u> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI自基礎值降低≥4分漸增：第1年第24週42.4% (28人/66人)，第7年第48週84.6% (11人/13人) • PGA無惡化比例穩定（範圍介於91.2 to 100.0%） • 無器官損害比例穩定（範圍介於92.6 to 100.0%） • 自首次使用belimumab後（從母試驗雙盲期開始計算）累計共11.3% (8人/71人)曾發生嚴重SLE發作 • 類固醇及免疫製劑使用隨時間逐漸降低。 	
6 [37] BLISS-NEA/SC 日本韓國延伸試驗 (n=142)	<u>主要療效指標：</u> <ul style="list-style-type: none"> • 達SRI-4反應率漸增：第1年第24週47.8% (65人/136人)，第6年第48週68.2% (15人/22人)。 <u>次要/其他療效指標：</u> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI自基礎值降低≥4分以上比例漸增：第1年第24週51.5% (70/136)，第6年第48週77.3% (17/22)。 • PGA無惡化比例穩定（範圍介於91.3 to 100.0%）。 • BILAG無新1A及2B比例穩定（範圍介於93.3 to 100.0%）。 • 自首次使用belimumab後累計共14.8%曾發生嚴重SLE發作 • 基礎值使用prednisone劑量>7.5 mg/day或等量者(n=81人)，任一時間達到每日劑量≤7.5 mg/day或從基礎值降低50%的日數中位數為584日（最小值0，最大值2267） 	<ul style="list-style-type: none"> • 73.2%完成試驗。 • 97.9% (139人/142人)有不良事件，33.8% (48人/142人)有嚴重不良事件。4.7%(7人/142人)因不良事件終止試驗。1人死亡
7 [38] 老人次族群合併分析 (合併分析n=63人，BASE試驗	<u>主要療效指標：</u> <ul style="list-style-type: none"> • 老人族群達SRI-4反應率傾向belimumab組優於安慰劑組，(41.1%[12人/29人] vs. 32.0%[8人/25人]，OR=1.49, 95% CI 0.49 to 4.58) 	<ul style="list-style-type: none"> • 嚴重不良事件： ✓ BASE 試驗：[老人]BEL組8.1%(6人) vs. 安慰劑組11.1%(9人)；[全體] 11.0% (220人) vs. 11.1%

編號	療效數據	安全性數據
n=156 人)	<p><u>次要/其他療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI 自基礎值降低 ≥ 4 分：老人族群比例與全體比例相當 • PGA 無惡化比例及 BILAG 無 1A/2B 器官損害比例在老人族群比例略低於全體族群比例。 	<p>(222 人)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 合併分析：<u>[老人] 27.8% (10 人) vs [全體] 18.5% (5 人)</u>；[全體] 15.0% (421 人) vs 17.0% (230 人)。 • 因不良事件終止試驗：合併分析[老人] 27.8% vs. 18.5%；全體 6.5% vs. 8.0%。 • 死亡率及特殊關注不良事件比例在老人族群與全體病人無臨床顯著差異。
8 [39] 類固醇減量 合併分析 (試驗組 n=1,869 vs 安慰劑組 n=1,217)	<ul style="list-style-type: none"> • 第 40 至 52 週類固醇從基礎值降 25% 至 ≤ 7.5 mg/day：16.9% (202 人) vs. 11.9% (91 人)，(OR=1.52 [95 % CI 1.16 to 1.99]) • 第 52 週類固醇劑量低於基礎值比例：33.9% vs. 27.4% (OR=1.41 [95 % CI 1.18-1.70])。 • 第 52 週類固醇劑量高於基礎值比例：11.1% vs. 16.2% (OR=0.65 [95 % CI 0.52-0.81])。 • 類固醇 1 年累積劑量平均值(標準差)：4,495 mg (4018.8) vs. 5,096 mg (5641.6)，p=0.024 	-
9 [48] BLISS-SC 延 伸試驗 (n=662)	<p><u>主要療效指標：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 達 SRI-4 反應率：76.3% (76 週) vs. 16.1% (24 週) 	<p>下方結果：安慰劑轉至 belimumab vs. belimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • 發生一次以上不良事件人數比例：51.5% vs. 48.2%。 • 嚴重不良事件發生率：6.8% vs. 5.5%，嚴重度大多為輕中度。 • 發生嚴重發作 (severe SFI flare) 比例：2.6% vs. 1.0%。

粗體指標說明表示達統計上顯著差異

C. 生活品質相關數據

本報告納入一項評估 BLISS-52 及 BLISS-76 試驗中完成 52 週標準療法附加

belimumab 或安慰劑且達到 SRI-4 反應率的 SLE 病人，其不良 HRQoL 發生率及影響因素[33]。由 GSK 公司、相關風濕免疫協會及基金會資助完成。納入分析者共 760 人（原試驗共 1684 人），其中 belimumab 10mg/kg 組 285 人（原試驗共 563 人），安慰劑組 217 人（原試驗共 562 人），不良 HRQoL 定義為 SF-36 量表^u分數在依年齡性別與全人口標準對照的分數在第五百分位以下，以及 FACIT-F^v分數<30 分。作者根據文獻，將最小臨床顯著差異（Minimal clinically important difference, MCID）定義為 PCS 或 MCS 面向分數差值 ≥ 2.5 分，SF-36 的各項目分數差值 ≥ 5.0 分。以羅吉斯回歸分析探討不良 HRQoL 的影響因素（人口學特性及臨床特性）。

分析結果顯示，SLE 病人，與依年齡及性別對照的全人口標準（age- and sex-matched population-based norms）相比，有臨床上顯著較低的 HRQoL 及有較高不良 HRQoL 發生率，最高的前三項不良 HRQoL 項目依序為 SF-36 一般健康狀況（29.1%）、FACIT-F（25.8%）及 SF-36 身體活動功能（25.4%）。整體而言，不良 HRQoL 發生率隨年齡增加，黑人/非裔美國人及白種人高於亞洲人及美國原住民，西班牙裔低於非西班牙裔。

另一方面，達 SRI-4 反應者（n=760）與非反應者（n=924）相比，第 52 週的不良 HRQoL 發生率皆達統計上顯著較低（所有 SF-36 項目或 FACIT-F<30 分項目， $p < 0.001$ ）。此外，達 SRI-4 反應者自基期至第 52 週的所有 SF-36 分量表（subscales）分數均顯著改善，雖然達反應者在基期的分數與無反應者相似，但在第 52 週前者所有分量表分數皆高於基礎值；因此，達 SRI-4 反應者在第 52 週與基礎值相比有較低比例的不良 HRQoL 發生率（所有 SF-36 項目及 FACIT-F， $P < 0.001$ ）。

已確認的器官損傷會影響生理方面的 HRQoL 但不影響心理方面的 HRQoL，尤其損傷部位在心血管系統（OR：2.12，95% CI 1.07 to 4.21）及肌肉骨骼系統（OR：1.41，95% CI 1.01 至 1.96）對 SF-36 生理功能面向達顯著影響。疾病活動性未顯著影響 HRQoL。羅吉斯迴歸分析結果顯示，標準療法附加 belimumab 10 mg/kg 相較於安慰劑組，達統計上顯著較低的不良 SF-36 身體活動功能（physical

^u SF-36 量表（健康調查量表，MOS 36-Item Short-Form Health Survey），該量表分為兩大面向測量八個分量表共 36 題，整體生理功能面向（physical component scale, PCS）（包括以下四個分量表（subscale）：身體活動功能 physical functioning (PF)、身體角色 role physical (RP)、身體疼痛 bodily pain (BP) 及一般健康狀況 general health (GH)），整體心理功能面向（mental component scale, MCS）（包括以下四個分量表：活力狀況 vitality (VT)、社交功能 social functioning (SF)、心理健康狀況 mental health (MH) 與情緒狀況 role emotional (RE)）。八個分量表分別採用 6 點、5 點、3 點、2 點量表級分。八個分量表可個別計算分數，亦可合併為兩個綜合性的分數計算。分數越高代表生活品質越好。

^v 慢性病治療功能評估量表—疲倦量表（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale, FACIT-F），共 13 題，評估病人 1 週內的疲勞程度。各題項最高分 4 分，最低分 0 分；將所有題項分數加總，分數越高代表疲勞越低。

functioning ; OR : 0.59 , 95% CI 0.39 to 0.91)及顯著較低的 FACIT-疲勞 (OR : 0.53 , 95% CI 0.34 to 0.81)。

D. 系統性文獻回顧及統合分析

本報告納入 5 篇與本品相關的系統性文獻回顧及統合分析，其中 1 篇為比較 B 細胞標靶生物製劑治療 SLE 的療效及安全性[40]，由於無本品與相關參考品的比較結果故不詳述。其他 4 篇簡述如下：

Chiang (2022) [43]系統性文獻回顧暨統合分析研究，主要納入 2021 年 11 月 1 日前發表 belimumab 的隨機對照試驗。此研究最終共納入 7 項隨機對照試驗 (LBSL01^w、LBSL02、PLUTO^x、BLISS-76、BLISS-52、BLISS-SC、BLISS-NEA)，共 3,009 名受試者進行統合分析。統合分析結果顯示，相較於標準療法併用安慰劑組，併用 belimumab 組，SELENA-SLEDAI 自基礎值降低 ≥ 4 分的病人比例，統計上顯著較高 (RR=1.32, 95% CI 1.21 to 1.44)；此外，belimumab 組統計上亦可顯著減少類固醇劑量 $\geq 50\%$ (RR=1.59, 95% CI 1.17 to 2.15)，且顯著增加 SF-36 的 PCS 分數 (平均值差 1.60, 95% CI 0.30 to 2.90)。而 belimumab 及安慰劑組間不良事件並無顯著差異。此研究無資金支援完成。

Xu (2022) [44]系統性文獻回顧暨統合分析研究，主要在探討 SLE 病人標準療法附加靜脈注射 belimumab 的安全性。經檢索 2021 年 11 月 30 日前已發表文獻，共納入 9 項隨機對照試驗 (LBSL01、LBSL02、PLUTO、BLISS-76、BLISS-52、BLISS-NEA、BASE、BLISS-LN^y、EMBRACE) 共 7,974 名受試者進入統合分析。統合分析研究結果顯示，試驗組 (標準療法附加 belimumab 10 mg/kg 靜脈注射劑型) 與對照組 (標準療法附加安慰劑) 不良事件發生率無統計上顯著差異 (RR=0.99, 95% CI 0.97 to 1.02)，嚴重不良事件亦無顯著差異 (RR=0.92, 95% CI 0.75 to 1.14)。此外，靜脈注射 belimumab (10 mg/kg) 的特定器官 (organ-specific) 嚴重不良事件發生率在五種類型器官 (腸胃道疾病、精神疾病、一般疾病、神經系統疾病、皮膚及皮下組織疾病) 亦無顯著差異，但不包括「感染 (infections and infestations)」 (RR=0.82, 95% CI 0.70 to 0.97) 及「肌肉骨骼及結締組織疾病」

^w LBSL01 為第 1 期隨機對照試驗，[NCT00657007](#)，為多中心、雙盲、單一或雙劑量遞增試驗，旨在評估 belimumab 用於 SLE 病人的安全性、耐受性、免疫原性、藥物動力學及藥效學。Furie R, Stohl W, Ginzler EM, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: A phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research and Therapy* 2008; 10(5).

^x PLUTO 為第 2 期隨機對照試驗，[NCT01649765](#)，納入對象為 5-17 歲兒童 SLE。Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(10): 1340-1348.

^y BLISS-LN 為第三期隨機雙盲安慰劑對照試驗，[NCT01639339](#)，旨在評估標準治療附加 belimumab 相較於安慰劑對於活動性狼瘡腎炎成人病人的療效及安全性。Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383(12): 1117-1128.

(RR=0.46, 95% CI 0.32 to 0.67)。另一方面，兩組在 AESI 亦無顯著差異，包括所有惡性腫瘤(RR=1.53, 95% CI 0.69 to 3.36)、所有輸注後全身性反應(RR=1.05, 95% CI 0.85 to 1.30)、憂鬱(RR=1.42, 95% CI 0.92 to 2.20)、嚴重憂鬱(RR=2.60, 95% CI 0.85 to 7.93)、自殺或自殘(RR=0.97, 95% CI 0.48 to 1.96)，及嚴重自殺或自殘(RR=1.26, 95% CI 0.59 to 2.70)。整體而言，標準療法附加 belimumab 並未顯著增加任何不良事件風險。該研究無資金支援完成。

Huang (2022) [42]系統性文獻回顧，旨在探討 belimumab 用於 SLE 的真實世界療效數據。經檢索 2014 至 2020 年間以英文發表的文獻，共納入 17 篇觀察性研究進行統合分析，包括於義大利、美國、瑞典、西班牙、希臘、巴西、德國、以色列、加拿大、瑞士、保加利亞等 11 國執行之回溯性研究 (7 篇)、前瞻性研究 (5 篇)、其餘未說明資料收集方法。真實世界研究基期特性 (年齡、性別、病齡、SLEDAI 分數、類固醇劑量) 與臨床試驗數據類似。使用 belimumab 與降低 SLEDAI 分數 (基礎值至第 6 個月：平均 10.1 至 4.4, 減少 57%)、減少類固醇劑量 (基礎值至第 6 個月：平均 12.1 mg/day 至 6.9 mg/day, 減少 43%)，及減少發作頻率 (belimumab 使用前 12 個月及使用 12 個月：平均發作頻率每人年 1.15 至 0.39, 減少 66%) 有關。長期數據 (治療後至多 2 年) 顯示，SLEDAI 分數及等量劑量類固醇在繼續治療的病人中隨時間皆有改善的趨勢。整體而言，真實世界療效數據與臨床試驗數據結果一致。此研究由 GSK 資助完成。

Singh (2021) [41]系統性文獻回顧暨統合分析研究，旨在探討 belimumab (單用或併用) 於治療成人 SLE 的效益 (benefits) 及安全性 (harms)。主要檢索截至 2019 年 9 月 25 日的發表文獻，共納入 6 項隨機對照試驗 (LBSL01、LBSL02、BLISS-76、BLISS-52、BLISS-SC、BLISS-NEA) 包含 2,917 名受試者進行統合分析。所有試驗皆為多中心、跨國或於美國執行，為設計良好且具高品質的隨機對照試驗。受試者年齡介於 22 至 80 歲，多數為女性，試驗期間介於 84 日至 76 週。納入分析的試驗偏差風險低，除了耗損性偏差 (attrition bias)，有 67% 試驗具高耗損性偏差^z。統合分析結果顯示，相較於安慰劑組，belimumab 10mg/kg 組 SELENA-SLEDAI 分數改善達統計上顯著較佳，且類固醇減量亦顯著較佳；而 belimumab 10mg/kg 組雖可改善以 SF-36 的 PCS 評分，但僅有些微差異，且未達臨床意義的閾值 (增加 2.5 至 5 分)。各項療效及安全性證據如表十二：

表十二 Singh (2021) 系統性文獻回顧暨統合分析研究之療效及安全性數據

	試驗組	風險比 RR/平均 差 MD:(95% CI)	I ² , 納入分析 RCT 數, 證據等級
	對照組		
療效證據			
	829 人/1,589 人		

^z 有 4 項試驗有高退出率 (withdrawal rates, >20%) 或退出率於 2 組間不平衡，皆會增加耗損性偏差的風險。

	試驗組	風險比 RR/平均 差 MD,(95% CI)	I ² , 納入分析 RCT 數, 證據等級
	對照組		
SELENA-SLEDAI 降低 ≥4 分比例	424 人/ 1,077 人	RR=1.3 , (1.22 to 1.45)	I ² = 0% , 4 RCTs , 高度確定性證據
健康相關生活品質 變化 (以 SF-36 的 PCS 評估)	平均 1.60 (範圍 介於 0.30 to 2.90)	平均差 1.6 , (0.30 to 2.90)	I ² = 0% , 2 RCTs , 中度確定性證據
	平均範圍介於 1.4 to 2.84		
病人類固醇劑量減 少 ≥50%	81 人/269 人	RR= 1.59 , (1.17 to 2.15)	I ² = 0% , 2 RCTs , 高度確定性證據
	52 人/268 人		
安全性證據			
至少發生一件以上 的嚴重不良事件	238 人/1,700 人	RR=0.87 , (0.68 to 1.11)	I ² = 48% , 5 RCTs , 低度確定性證據
	199 人/1,190 人		
至少發生一件以上 的嚴重感染	44 人/1,230 人	RR=1.01 , (0.66 to 1.54)	I ² = 0% , 4 RCTs , 中度確定性證據
	40 人/955 人		
因不良事件退出試 驗	113 人/1,700 人	RR=0.82 , (0.63 to 1.07)	I ² = 0% , 5 RCTs , 中度確定性證據
	94 人/1,190 人		
死亡率 ^{aa}	9 人/1,714 人	Peto OR=1.15 , (0.41 to 3.25)	I ² = 4% , 6 RCTs , 低度確定性證據
	6 人/1203 人		

該文獻作者小結指出，基於中度至高度證據，belimumab 10 mg/kg 相較於安慰劑使用 52 週於 SLE 可能達具臨床顯著效益；安全性證據尚無定論，且多數為中度至低度證據。此外，尚須更多證據來確認 belimumab 的長期療效。

E. 間接比較研究—與 anifrolumab 間接比較[49]

本報告基於 belimumab 與 anifrolumab 尚無直接比較研究或統合分析研究，因此納入此項間接比較研究結果作參考。此研究透過系統性文獻回顧及多層網絡統合分析 (multiple network meta-regression, ML-NMR)，評估 2 藥品在第 52 週時 SRI-4 反應指數的相對療效。主要納入中至重度嚴重程度的 SLE 病人。共納入 8 項隨機對照試驗，包括 5 項 belimumab 試驗 (BLISS-52、BLISS-76、BLISS-NEA、BLISS-SC 與 EMBRACE) 以及 3 項 anifrolumab 試驗 (MUSE、TULIP-1 和 TULIP-2)，依臨床試驗 4 項基期特性 (SLEDAI-2K、dsDNA 抗體陽性、低補體 3 及低補體 C4) 校正後進行比較。此研究由 GSK 公司資助完成。

透過校正不平衡修飾因子 (effect modifiers) 後進行多層次網絡統合性回歸分析的 (multilevel network meta-regression, ML-NMR) 結果顯示，belimumab 與

^{aa} 死亡率極低 (rare)，可能導致 2 組間無法達到統計上顯著差異

anifrolumab 在第 52 週的 SRI-4 反應率並無統計上顯著差異 (OR=1.04, 95% CI 0.74 to 1.45)。此外,不論是採用校正所有修飾因子,或校正所有修飾因子及預後變量 (prognostic variable),進行配對校正的間接比較 (matching-adjusted indirect comparison)、ML-NMR 或模擬治療比較 (simulated treatment comparison) 的分析結果,亦呈現相同的結果。

(五) 建議者提供之資料

本次建議者提供予療效評估的參考文獻共 10 篇,包括台灣 SLE 經濟負擔研究[50]; SLE 發展至狼瘡性腎炎及末期腎病變的文獻回顧[51]; EULAR 於 2019 版[52]及 2023 版[11]關於 SLE 的治療建議; belimumab 對於 SLE 病人器官損害影響的文獻回顧[53]; BLISS-NEA (東北亞族群研究) 針對中國 SLE 受試者的 6 年長期延伸試驗結果[35]; BLISS-NEA 試驗針對南韓 SLE 受試者的事後分析[34]; 8 年長期追蹤安全性結果[47]; 以及 belimumab 的樞紐試驗: BLISS-52 試驗[21] 及 BLISS-76 試驗[19]。前述相關試驗結果皆已彙整於前段章節(四)其他實證資料,故不在此贅述。

惟建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟,及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明。因此,本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品奔麗生[®]凍晶注射劑 (Benlysta[®] powder for solution for infusion) 主要成分 belimumab 是一種人類 IgG1 λ 的單株抗體。與本案相關之主管機關許可適應症為「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」。建議者此次建議健保擴增給付適應症限用於「正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡 18 歲以上成年病人」,且具有 Anti-ds DNA 抗體陽性及低補體濃度報告、SELENA-SLEDAI 積分 \geq 6 (排除 CNS 評分),但不可有嚴重活躍的狼瘡性腎炎或中樞神經系統狼瘡者。其中建議者建議的 SELENA-SLEDAI 積分 \geq 6 較許可適應症的 \geq 8 分為寬鬆。

本報告參考歐洲 EULAR SLE 臨床指引建議、ATC 碼同分類、藥品許可證與

藥品健保給付規定查詢結果，與本案具相近臨床地位，用於治療 SLE 的藥品有：hydroxychloroquine、glucocorticoids、免疫抑制藥品（包含 methotrexate、azathioprine、mycophenolate mofetil、cyclophosphamide）、calcineurin inhibitor（如 cyclosporine），及生物製劑（包含 anifrolumab、rituximab）。其中，rituximab 並未於我國取得 SLE 的許可適應症。另，根據最新臨床指引及目前健保給付規定和臨床專家諮詢可得知，目前 SLE 主要會接受 hydroxychloroquine、glucocorticoids 或其他免疫抑制劑作為標準治療；而現有 belimumab 的主要臨床試驗，是以標準治療附加 belimumab 或安慰劑進行比較；並和 anifrolumab 具有間接比較研究。綜上，本報告認為 belimumab 的療效參考品為標準治療，而 anifrolumab 可為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CDA-AMC

2012 年 4 月 25 日公告不建議收載 belimumab（靜脈輸注劑型）用於「與標準治療併用於有疾病活性的自體免疫抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡成年病人，以減少疾病活性」。理由為：(1) 臨床效益不明確：根據 2 項第三期隨機對照試驗（BLISS-76 及 BLISS-52 試驗）結果存在變異性（第 52 週本品具有統計上顯著較高的反應率，但於第 76 週與對照組則無差異），且缺乏病人生活品質及類固醇減量使用的證據。(2) 基於本品的臨床效益未明確，故成本效果具不確定性，且 ICER 應會高於廠商所估計的加幣 112,883 元。

2020 年 4 月 22 日公告不建議收載 belimumab（皮下注射劑型）為了降低疾病活性而附加於標準療法，用於有疾病活性的自體免疫抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡成年病人。理由為：(1) 臨床效益差異不大：根據一項三期雙盲隨機對照試驗（BLISS-SC），儘管使用本品相較於安慰劑的 SRI 反應率統計上顯著較高、嚴重發作率統計上顯著較低，但 2 組間在提升反應率的程度差異並不大；且該試驗的受試者並無法減少類固醇使用，亦缺乏病人自我評估指標。(2) 由於受試者所使用的標準療法差異大，無法確認何種類型次族群對本品可達到最好的治療反應。

2. 澳洲 PBAC

未曾針對 belimumab 靜脈輸注劑型進行評估。但於 2019 年 11 月公告不建議給付 belimumab 皮下注射劑型附加於標準療法用於高疾病活性的自體免疫抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡病人。理由為：基於目前實證（BLISS-SC 試驗）顯示，belimumab 具有中等的臨床效益，且提交的經濟模型並未提供可靠的成本效果評估基礎。

PBAC 另於 2020 年 7 月公告維持前次觀點，同樣不建議給付 belimumab 皮下注射劑型用於相同適應症。由於廠商重新提交資料僅新增 SLE 損傷指數 (SDI) 的額外分析結果，但 belimumab 對 SDI 惡化的影響程度不明確。此外，經濟模型未依前次建議的 SDI 生活品質估計值作為假設。

3. 英國 NICE

2021 年 12 月 15 日公告建議給付 belimumab 附加於標準療法用於高疾病活性之自體抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡病人，前提須符合以下條件：(1) 高疾病活性，定義為至少 1 項血清學生物標記 (anti-dsDNA 陽性或低補體) 且 SELENA-SLEDA 分數 ≥ 10 ；(2) 治療 24 週後，若 SELENA-SLEDAI 分數改善 4 分以上才可繼續使用；(3) 英國廠商應根據商業協議方案提供藥品。

理由為：(1) 依據 belimumab 用於 SLE 的藥品給付協議所收集的額外證據評估；(2) 標準療法包括非類固醇抗發炎藥、glucocorticoids、抗瘧疾藥品和免疫抑制劑，及其他選項包括 rituximab；(3) 療效不確定性：證據參考 BLISS-52、BLISS-76、BLISS-SC 及廠商提供的三項長期延伸試驗結果，儘管 belimumab 使用一年相較於安慰劑可降低疾病活性，但長期療效尚不清楚，且 belimumab 與 rituximab 的相對療效亦不清楚；(4) 成本效果具不確定性，但由於 SLE 有未滿足臨床需求，且使用標準療法仍具高疾病活性病人的成本效果落在 NHS 資源可接受範圍內，故建議使用於此群病人。

(三) 相對療效及安全性

本報告主要更新 2020 年後發表的相關臨床研究結果，另將早於 2020 年發表的主要參考試驗數據，包含本品靜脈輸注劑型的 BLISS-76、BLISS-52、BLISS-NEA 試驗、及皮下注射劑型的 BLISS-SC 試驗彙整於本報告。2020 年後發表的試驗包括 BASE、EMBRACE，以及長期延伸試驗。由於主要科技評估組織考量 belimumab 有效性及安全性證據主要依據前四項試驗，以下摘要說明各試驗結果，一項系統性文獻回顧與統合分析，及一項與 anifrolumab 的間接比較研究^{bb}。

1. 第三/四期隨機對照試驗

BLISS-76、BLISS-52、BLISS-NEA、BLISS-SC 及 EMBRACE 皆為多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，受試族群為自體抗體陽性且 SELENA-SLEDAI ≥ 6 或 ≥ 8 分。主要療效指標結果指出，belimumab 相較於安慰劑，統計

^{bb} 本報告另於內文摘要 6 篇長期延伸性試驗、2 篇針對老人族群及類固醇減量成效的合併分析、1 篇本品對生活品質的影響、4 篇系統性文獻回顧 (1 篇比較 B 細胞生物製劑用於 SLE 的療效安全性、1 篇探討真實世界療效、及 2 篇本品相關試驗的療效安全性) 供作參考。

上可達到顯著較高的「第 52 週達 SRI-4 標準的反應率」，及第 52 週 SELENA-SLEDAI 分數降低 ≥ 4 分的病人比例；但在其他 2 項指標（PGA 無惡化及 BILAG 無惡化），3 項試驗結果並不一致。第 52 週 SRI-4 反應率結果彙整如後表。

試驗名稱	BEL (200mg SC or 10mg/kg IV)	安慰劑組	第 52 週 SRI-4 反應率 OR (95% CI)
BLISS-SC	340/554 (61.4)	135/279 (48.4)	1.68 (1.25, 2.25)
BLISS-52	167/290 (57.6)	125/287 (43.6)	1.83 (1.30, 2.59)
BLISS-76	118/273 (43.2)	93/275 (33.8)	1.52 (1.07, 2.15)
BLISS-NEA	240/446 (53.8)	87/217 (40.1)	1.99 (1.40, 2.82)
EMBRACE	146/298 (49.0)	62/149 (41.6)	1.42 (0.94, 2.15)

BASE 第四期的安慰劑隨機對照試驗結果顯示，AESI 比例與過去已發表文獻一致，且 2 組發生率類似（包括嚴重感染率、伺機性感染及其他感染、非黑色素瘤皮膚癌、及其他惡性腫瘤）。

2. 系統性文獻回顧與統合分析

Singh (2021)發表於 *Cochrane Database* 的統合分析結果指出，相較於安慰劑組，belimumab 組有較高比例的病人 SELENA-SLEDAI 降低 ≥ 4 分 (RR=1.33, 95% CI 1.22 to 1.45) 及類固醇劑量減少至少 50% (RR= 1.59, 95% CI 1.17 to 2.15)，但健康相關生活品質僅有些微差異。在安全性部份兩組間無顯著差異。

3. 與 anifrolumab 間接比較研究

透過系統性文獻回顧及多層網絡統合分析結果顯示，belimumab 與 anifrolumab 在第 52 週的 SRI-4 數據無統計上顯著差異（勝算比 OR=1.04, 95% CI 0.74 to 1.45）。

(四) 醫學倫理

本報告無系統性搜尋資料可供參考；但為彌補不足之處，本報告摘述加拿大 CDA-AMC 與英國 NICE 評估報告中病人意見作為參考。

CAD-AMC 於 2012 年 4 月公告的評估報告，其中病人回饋意見包括：(1)生活品質的改善對全身性紅斑性狼瘡病人及其照護者而言是非常重要的，其中又以骨骼肌肉的疼痛及疲倦感對病人的生活品質影響最大。另外，全身性紅斑性狼瘡的不定期發作也造成病人在維繫長期工作上的極大挑戰。(2)用 prednisone 治療可能會產生嚴重的副作用，例如骨質密度的流失、高血壓、肥胖、糖尿病和情緒波動等。病友渴望有減少 prednisone 使用需求的有效治療選擇。(3)病人團體認為本品之給藥途徑為靜脈注射，較不方便，為其缺點；但另一方面，病友亦認為如果

belimumab 可以減少他們對於健康照護提供者的需求並提高生產力，此種給藥的不方便性可能是值得的。另於 2019 年 6 月公告的評估報告，Canadian Arthritis Patient Alliance 病友回饋意見提到，SLE 具有未滿足的臨床需求，現有治療藥品的安全性與耐受性（例如：類固醇與免疫抑制劑），對許多正值有生育潛力的女性 SLE 病人是很大的挑戰。

NICE 評估報告提及，SLE 病人專家描述此疾病會頻繁的發作或有嚴重症狀可能導致需要住院，這會影響工作、日常活動及社交能力，而造成的壓力和焦慮可能再度誘發疾病發作。此疾病會導致反覆流產和嚴重疾病發作而影響生育能力，即使病情在臨床上達到穩定，仍存在會影響日常生活的症狀，如疲勞、頭痛、關節疼痛及心智敏銳度（mental acuity）下降，這會使病人在自我照顧及照顧他人上變得困難。曾使用本品的病人表示，belimumab 附加於標準療法顯著降低了疾病發作，進而減少每日 glucocorticoids 劑量；此外，使用 belimumab 改善了日常症狀，進而改善整體生活品質。不過，靜脈輸注劑型需長途跋涉至醫院較有負擔，且輸注前藥物易造成噁心，但仍會繼續治療，因為認為此藥對於病情的反應良好。而皮下注射劑型可自行在家給藥方便許多，且幾乎不會對日常生活造成困擾以及副作用很小。由於 SLE 目前治療選擇有限，病人提到，若 belimumab 被取消給付，對於僅對 belimumab 有反應的嚴重難治型病人來說是一個重大擔憂。

六、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 CDA-AMC、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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	分別於 2012 年 4 月(靜脈輸注劑型)及 2020 年 4 月(皮下注射劑型)公告。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 11 月及 2020 年 7 月公告(針對皮下注射劑型)。
NICE (英國)	於 2021 年 12 月公告(含靜脈注射及皮下注射劑型)。
其他醫療科技評估 組織	蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告於 2022 年 11 月公告(含靜脈輸注劑型及皮下注射劑型)。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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. CDA-AMC (加拿大) [16, 17]

加拿大藥物專家委員會(The CADTH Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC)針對主成分 belimumab 分別出過兩份報告，一份為 2012 年 4 月公布靜脈輸注劑型 belimumab (以下簡稱 belimumab (IV))，一份是 2020 年 4 月公布皮下注射劑型 belimumab (以下簡稱 belimumab (SC))。由於本次建議者申請劑

型為靜脈注射，因此本報告主要將針對 belimumab (IV)部分進行描述。

CDA-AMC 於 2012 年 4 月公佈之報告不建議收載 belimumab(IV)作為與標準療法合併使用，用以減少活動性、自體免疫抗體陽性之全身紅斑性狼瘡 (SLE) 成年患者的疾病活動性。原因包括 CDEC 認為 belimumab 的臨床效益不明確，且無法適切地評估 belimumab 的成本效益。belimumab 的遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER 值)為 112,883 加幣/QALY gained。以下就有關經濟評估的部份加以說明：

廠商提交一份成本效用分析(cost-utility analysis)，介入策略為 belimumab(IV)合併標準治療(包括以下任一種治療：prednisone 或其他同類藥品、抗瘧疾藥品、NSAIDs、或任何免疫抑制劑)，比較策略為單獨標準治療，追蹤時間為終身(約 25 年)。該分析主要參數來自 C1056、C1057 兩個臨床試驗，包括病人族群特徵及 belimumab 的療效。在決策模型中，假設接受 belimumab 治療的患者，若在第 52 週時未達到療效反應標準，即 SELENA-SLEDAI 分數相較於治療初期未能減少 4 分以上，則停止本品治療；其餘達療效反應標準的患者則持續接受治療最長可達六年。使用回歸模型估算 52 周 SELENA-SLEDAI 分數，另使用多倫多狼瘡世代 (Toronto Lupus Cohort) 數據，透過額外的數學模型來提供疾病活性、器官損傷、類固醇長期使用等資訊納入決策模式。

廠商分析結果顯示，belimumab(IV) 合併標準治療相較於單獨使用標準治療的 ICER 值為 112,883 加幣/ QALY gained。然而，臨床療效的不確定也使得此成本效益分析結果具有高度不確定性。例如，缺少 belimumab(IV)對器官損傷及死亡率的療效證據及 belimumab 對疾病活性的長期影響尚不明確(臨床試驗中，在 76 週時 belimumab(IV) 合併標準治療組相較於標準治療組的疾病活性未顯示統計學顯著差異)。此外，決策模式中僅納入 C1056 及 C1057 臨床試驗的部份次族群。經過對這些因素進行調整重新分析的結果顯示，belimumab(IV) 合併標準治療的 ICER 值可能會超過 180,000 加幣/QALY gained。

委員會了解需要新的 SLE 治療選項，以預防器官損傷並改善患者生活品質；然而，試驗未能提供證據顯示 belimumab(IV)有上述益處。此外，委員會指出沒有證據表明 belimumab 能減少患者 prednisone 的使用。另，試驗結果的差異可能可以由不同試驗間患者群體的差異來解釋，因此委員會認為將 C1056 和 C1057 研究合併並不適當。此外，由於排除了腎臟或中樞神經系統嚴重活動性狼瘡患者，試驗結果可能無法外推至具有最大治療需求的患者族群。

CDA-AMC 另於 2020 年 4 月公布一份 belimumab (SC)醫療科技評估報告，因本次廠商所提出申請納入給付之劑型為 IV 劑型，故就 SC 劑型之評估結果，本報告僅摘錄最終建議結果，不細述經濟評估之相關內容。

CDA-AMC 不建議收載其做為標準治療的輔助治療，用以減少活動性、自體免疫抗體陽性之全身性紅斑性狼瘡（SLE）成年患者的疾病活動性。原因包含委員會認為 belimumab (SC) 之治療反應率雖高於安慰劑組，但臨床上意義不高。在 BLESS-SC 試驗中，belimumab (SC) 治療未能顯著降低 prednisone 劑量，且研究未能評估 belimumab (SC) 對其他幾項重要結果指標的影響，包括健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）和日常生活能力。此外，BLISS-SC 研究中的患者在研究開始前接受的標準治療具有異質性，尚不清楚這些治療得到什麼程度的改善，因此 CDEC 無法確定哪些 SLE 患者次族群可能對 belimumab SC 治療更有反應。最後，CDA-AMC 估算出修正後 belimumab (SC) 合併標準治療的 ICER 值為 646,893 加幣/QALY gained，需降價 88.3% 才能在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下被認為具有成本效益。

2. PBAC（澳洲）[23, 24]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 針對 belimumab 皮下注射劑型 (預填充筆劑型)，於 2019 年 11 月公告審議結果，表示 belimumab (SC) 雖然臨床證據顯示作為附加治療對於 SLE 的病人具有中等程度的益處，但相關證據無法為經濟模型提供可靠的基礎下 PBAC 不建議收載。本報告簡要描述相關經濟評估內容如下：

廠商提供的成本效用 (cost utility) 分析，目標族群設定為在進行標準治療之自體免疫抗體呈陽性、具疾病高活躍度之 SLE 病人，介入策略為 belimumab (SC) 併用標準治療，比較策略為僅接受標準治療。廠商以馬可夫世代追蹤模型 (Markov cohort model) 為基礎，透過治療類型 (belimumab (SC) 併用標準治療 vs 標準治療)、使用期間 (<6 個月 vs >6 個月) 以及 SDI3 分數 (0, 1, 2, 3, 4, ≥5) 等三個變項，搭配組合共設定 24 個健康狀態，模型的評估期間為 60 年 (視為終生)，模型週期為 6 個月，並針對成本及效益進行半周期的校正 (half-cycle corrections)，年度折現率設定為 5%，分別對成本及治療結果進行折現。療效參數主要納入 SELENA-SLEDAI 降低分數 (≥4-point reduction)、SLE 復發 (flares)、生命年以及經生活品質校正年 (adjusted quality of life years, QALYs)；成本參數主要納入 belimumab 藥物成本、各健康狀態之成本以及 SLE 復發狀態之成本。最終估計之遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 因事涉機密，故未於報告中敘及。

2020 年 7 月公告再次審議之結果，PBAC 仍然不建議給付 belimumab (SC) 作為正在接受標準治療且自體免疫抗體呈陽性、具高度疾病活性 SLE 病人的附加治療。委員會認為，與 2019 年 11 月的申請相比，臨床證據幾乎沒有差異，證據顯示 belimumab 對部分患者有一定的臨床益處。但 ICER 值因經濟模型中的一些假設可能利於本品而有低估的可能性，如：模型中之效用值未依前次 ESC 建

議，使用 SDI 健康狀態評估之 EQ-5D；模型對澳洲人口模型長期預測的可靠性、適用性和外部效度尚不清楚；BLISS-SC 與 EMBRACE 試驗結果差距大，PBAC 認為廠商提交利於 belimumab (SC) 的數據，模型中的療效結果可能被高估；60 年的評估期間增加其不確定性。因此，需要修訂經濟模型和財務預估，以解決上述問題。PBAC 認為，為了使 belimumab (SC) 具有合適的成本效益，必須降低其價格。最終，PBAC 仍不建議給付 belimumab 皮下注射劑型。

由於 PBAC 之醫療科技評估報告，主要是針對 belimumab 皮下注射劑型進行評估，與廠商本次申請之靜脈輸注劑型並不相同，因此在相關報告解讀上應謹慎。

3. NICE (英國) [25]

英國 NICE 於 2021 年 12 月公布，建議有條件給付 belimumab 作為自體免疫抗體陽性且高疾病活動度之全身性紅斑性狼瘡之標準治療外的附加治療，條件如下：(1) 高疾病活性定義為至少一項血清學生物標記(anti-ds DNA 陽性或全身性紅斑性狼瘡低輔體)，且 SELENA-SLEDAI 分數大於或等於 10。(2) 治療 24 周後，SELENA-SLEDAI 數值改善程度大於或等於 4。(3) 廠商願意提供商業協議。以下就有關經濟評估的部分加以說明：

廠商提交一份比較 belimumab 合併標準治療 (包括抗瘧疾藥品、NSAIDs、類固醇及免疫抑制劑) 相較於標準治療的成本效用分析，以年為周期，時間範圍為終生，模型結構與 2012 年評估之結構相同，分為靜脈注射(IV)與皮下注射(SC)兩種劑型分別建模，此次廠商使用新的目標族群 HDA-2³⁶。決策透過 micro-simulation，將病人的特徵、疾病活性、類固醇的使用、器官損傷的發展及存活率彼此間的交互作用皆納入考量。其中靜脈注射劑型模型的患者基礎值特徵來自合併 BLISS 52 和 BLISS 76 試驗，平均患者體重由 BLISS 52/BLISS 76 數據改為 BILAG (British Isles Lupus Assessment Group registry) 資料庫來源。委員會認為模型結構與原始評估中一致，適合作為決策的依據。廠商在此次評估提交更新之 BLISS 衍伸性試驗，標準治療組採用多倫多狼瘡世代(Toronto Lupus Cohort)，再使用傾向分數配對分析，以推測疾病進展的長期影響。但廠商認為模型可能高估了 belimumab 組的器官損傷進展，而低估了標準治療組的進展。為此，廠商使用校正因子校正至結果與傾向分數配對分析的觀察結果一致。

實證資料審查小組 (Evidence Review Group，以下簡稱 ERG) 指出，傾向分數配對中未包含一些重要變數，如社會經濟結果、疾病進展和疾病活動等，結果

³⁶ 廠商前次評估使用 HDA (high disease activity) -1，SELENA-SLEDAI 評分大於等於 10 分且具有 2 項血清學生物標記(anti-ds DNA 陽性與全身性紅斑性狼瘡低輔體)。基於臨床專家意見認為此標準與臨床實踐不符，因此改為 HDA-2，SELENA-SLEDAI 評分大於等於 10 分且僅有 1 項血清學生物標記(anti-ds DNA 陽性或全身性紅斑性狼瘡低輔體)即可。

可能更有利於 belimumab 合併標準治療，校正因子亦不適用於本決策。模型假設 belimumab 對疾病活動減少的治療效果在一年後保持不變，可能對 belimumab 的長期效果過於樂觀。另外，BLISS 76 研究和多倫多狼瘡隊列分別來自美國和加拿大，可能無法完全反映目前英國的臨床現況。

此次 ERG 評估了前次報告(TA397)中廠商額外提交的證據，成本效益評估同樣存在不確定性。但考量標準治療無效的全身性紅斑狼瘡患者仍有未被滿足的需求，而本品的部分效益可能未被納入成本效益結果。最後，ERG 估算更新後 belimumab (IV)合併標準治療在決定性分析(deterministic)之基礎分析結果 ICER 值為 30,278 英鎊/QALY gained; belimumab (SC)合併標準治療之 ICER 值為 29,313 英鎊/QALY gained。考量本品兩種劑型之成本效益估計結果皆落在 NICE 可接受的資源使用範圍內，因此有條件建議給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [26, 27]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2022 年 11 月發布兩份醫療科技評估報告，分別為靜脈輸注劑型[SMC2477]及皮下注射劑型(預填充筆或注射器劑型)[SMC2530]，以下就靜脈注射劑型摘要。Belimumab (IV)作為 5 歲以上病人自體免疫抗體陽性且高疾病活動度之全身性紅斑性狼瘡之標準治療外的附加治療。條件限制成年患者須有至少一項血清學生物標記(anti-ds DNA 陽性或全身性紅斑性狼瘡低輔體)，且 SELENA-SLEDAI 數值大於或等於 10。

此次為廠商在 2017 年發布之 SMC No. 775/12 後之二次送件，廠商遞交了一份成本效用模型 (cost utility analysis)，目標族群設定為自體免疫抗體呈陽性、具至少一項血清相關證據顯示出疾病高活躍度 (低補體或 anti-ds DNA 陽性)，以及 SELENA-SLEDAI ≥ 10 分的紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus, SLE)病人，介入策略為 belimumab (IV)併用標準治療，比較策略為標準治療，無活性對照組，分析期間設定為終生。決策使用患者層級模擬 (patient level simulation) 為主要分析方法，疾病活動性考量病人疾病活躍度(採 SELENA-SLEDAI 分數)、皮質類固醇使用和 12 個系統中的器官損傷變化。短期治療效果使用 BLISS-52 及 BLISS-76 合併數據進行估計；長期結果如疾病活動、器官損傷、類固醇使用和死亡率則是基於美國約翰霍普金斯狼瘡世代(the Johns Hopkins Lupus Cohort)預測再進行調整。

SMC 認為該經濟模型比較組的選擇是適當的，結果的呈現和不確定性的探討充分，能夠支持決策。但模型結構、方法學與參數輸入與先前提提交內容有高度重疊，僅目標人數範圍較先前小，顯示前次的一些研究劣勢尚未解決，包含：廠

商依賴美國 SLE cohort 推估長期結果可能無法充分代表蘇格蘭族群。器官損傷估計中的校正因子是基於傾向分數配對分析結果設定，而該分析存在不確定性且在情境分析中顯示出對結果有較大的影響，長期預測的適當性存在不確定性。最後，模型顯示出一定程度的非線性，決定性分析(deterministic)之基礎分析結果 ICER 為 11,624 英鎊/QALY gained 略低於隨機估計(stochastic estimation)的平均結果 ICER 13,859 英鎊/QALY gained，隨機估計結果可能更具代表性。

SMC 最終認為此次提交進一步強化了 belimumab (IV)作為標準治療附加療法的效益，雖然一些未解決的研究劣勢仍然存在，但 SMC 認為其總體結果足以支持在適當條件下於 NHS 蘇格蘭使用 belimumab。

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	納入條件：Patients with systemic lupus erythematosus 排除條件：無
Intervention	belimumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 6 月 13 日止，以“belimumab”、“systemic lupus erythematosus”、“cost”做為關鍵字進行搜尋，考量 2020 年查驗中心的評估報告已進行過文獻搜尋及彙整，故本次搜尋期間設定在 2020 年至今，尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

根據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋，共找到 34 篇文獻，經逐篇檢視後留下 4 篇符合 PICOS 條件的文章，內容摘要如下：

Elsisi 等人於 2024 年發表文獻[54]，以阿聯酋付費者角度，進行 anifrolumab 與 belimumab 作為活動性、自體免疫抗體陽性 SLE 標準治療之附加治療的成本效益分析。研究使用 micro-simulation 模型，評估期間為終身，循環週期設定為 1 年，並有半周期校正機制(half-cycle correction)。病人起始平均年齡為 41 歲，第一年臨床結果引用 TULIP-1、TULIP-2、BLISS-52、BLISS-76 與 BLISS-SC 等臨床試驗；第二年，利用約翰霍普金斯和多倫多狼瘡世代建立疾病活動性模型以確定效力參數。健康效用分數根據兩個 TULIP 三期試驗的數據進行線性回歸模型構建。依據疾病活性、急性發作、器官損傷情形模擬直接醫療費用。每 QALY 的願付閾值設定為三倍 GDP 為 592,278 阿聯迪拉姆(AED)約 265,596 美元。在應用約翰霍普金斯狼瘡世代的模型下，anifrolumab 與 belimumab (IV/SC)相比增加 0.42 個 QALYs，anifrolumab 相較於 belimumab (IV) 的 ICER 值為 466,371 阿聯迪拉姆 (AED) per QALYs gained；anifrolumab 與 belimumab (SC) 相比的 ICER 值為 252,612 阿聯迪拉姆 (AED) per QALYs gained。應用多倫多狼瘡世代的模型下，anifrolumab 與 belimumab (IV/SC)相比增加 0.37 個 QALYs，anifrolumab 與 belimumab (IV)相比的 ICER 值為 491,403 阿聯迪拉姆 (AED) /QALY gained；anifrolumab 與 belimumab (SC) 相比的 ICER 值為 276,642 阿聯迪拉姆 (AED) /QALY gained。上述四種情境皆低於設定成本效益閾值，顯示 anifrolumab 相較於 belimumab IV 和 SC 為一具有成本效益之治療選擇。

Pyadushkina 等人於 2023 年發表文獻[55]，以俄羅斯聯邦角度，進行 anifrolumab 與 belimumab 相比，作為活動性、自體免疫抗體陽性 SLE 標準治療之附加治療的成本效益分析。研究制定有效性標準以比較兩組間接比較之結果，成本基於政府採購價格以及藥品清單註冊價格計算。研究結果顯示，為期 52 週，不包含標準治療成本，只考量 anifrolumab 治療藥費為每位病人 130 萬盧布，只考量 belimumab 治療藥費為 62 萬盧布。使用 anifrolumab 時，相較於 belimumab，則每增加一位 SRI-4 緩解(Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4)病人的 ICER 值為 349 萬盧布。使用 belimumab 加標準治療，相較於單獨標準治療，每增加一位 SRI-4 緩解病人的 ICER 值為 508 萬盧布。文章中認為，anifrolumab 療效高於 belimumab，但需要更高的成本。然而，每額外增加一位病人達到 SRI-4 緩解所增加的成本，anifrolumab 相較於 belimumab 的 ICER 值與 belimumab 相較於標準療法的 ICER 值相比，則降低了 31.15%。因此 anifrolumab 治療對於中度至重度系統性紅斑狼瘡患者中具有經濟可行性。

He 等人於 2022 年發表摘要[56]，以中國政府角度，進行 belimumab 加上標

準治療與單獨標準治療在活動性、自體免疫抗體陽性 SLE 成年患者中的成本效益分析。此研究採改良的終身微觀模擬模型(modified lifetime micro-simulation)，評估期間為終生。短期療效數據來自 belimumab 東北亞臨床試驗(BLISS-NEA)；長期療效採約翰霍普金斯狼瘡世代建模並校正。成本、流行病學數據採當地文獻回顧參數。折現率設定為 5%、研究結果包含 ICUR、ICER、生命年、QALY。研究結果顯示，belimumab 加上標準治療組之相關益處主要來自器官損傷與相關死亡風險的減少。ICUR 和 ICER 分別為 6,437 美元/QALY gained 和 10,043 美元/per life-year gained，落於中國 2019 年 3 倍 GDP(30,651 美元)以內，顯示在中國治療 SLE 時，belimumab 加上標準治療比單獨標準治療更具成本效益，但本篇文章是由 belimumab 藥品許可持有商所贊助，因此在相關結果解讀應謹慎。

Almadiyeva 等人於 2020 年發表摘要[57]，以哈薩克醫療保健系統角度，進行 belimumab 加上標準治療與單獨標準治療在活動性、自體免疫抗體陽性 SLE 患者中的成本效益分析。此研究採 micro-simulation 模型，週期為一年，評估期間為終生。參數採用 BLISS 試驗數據、成本引用該國藥品成本，並進行機率性敏感度分析(PSA)。研究結果顯示，Belimumab 組增加 15.67 QALYs；相較於單獨標準治療增加 15.14 QALYs。ICER 值分為 400 mg 與 200 mg 兩種劑量，分別為 161,044 國際元(international dollar)與 162,267 國際元。機率性敏感度分析顯示，在設定支付意願閾值為國民人均 GDP 三倍（1,015 萬哈薩克幣）的情況下，belimumab 加上標準治療有三分之一的機率具有成本效益。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據我國重大傷病各疾病別有效領證統計表統計 2024 年 5 月統計數據[58]，符合 ICD-9 710.0 或 ICD-10 M32 全身性紅斑狼瘡有效領證人數為 25,100 人。紅斑性狼瘡為一慢性自體免疫疾病，其特徵是 I 型乾擾素訊號傳導、B 細胞和 T 細胞不正常活化以及致病性自體抗體的產生，造成器官損傷及影響患者的生活品質。其好發於生育年齡之女性，男女比例為 9 比 1，在台灣盛行率為每 10 萬人 0.975，為台灣大三大自體免疫疾病[59]。

(二) 財務影響

建議者本次建議擴增本品擴增給付於「正在接受標準治療至少 6 個月但仍無

法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年患者的附加治療」。建議者估計在本品納入健保給付後未來五年（2025至2029年）本品年度藥費約為第一年2.70億元至第五年約3.84億元，因本品納入給付後，對健保財務影響屬新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。建議者另有提供財務分攤方案，因事涉商業機密，故相關內容不陳述於下列報告中。

1、有關建議者財務影響分析所採用的主要參數與假設，說明如後：

(1) 臨床地位設定

建議者認為依建議之給付規定，本品屬附加治療，故對於健保財務而言屬新增關係。

(2) 目標族群人數推估

A、成人 SLE 病人數估計：

建議者透過衛生福利部統計處所公開之「紅斑性狼瘡主題式資料庫³⁷」中所登載之2013至2017年之每年SLE盛行人數[60]，再以年度複合成長率4.62%推估未來五年SLE盛行人數。因建議者本次建議族群為成人病人，故引用2015年醫療統計年報[61]中每5歲年齡分層的SLE人數分布資料，假設10歲至19歲間每增加1歲的病人數為等比數列，並利用醫療統計年報中10-14歲及15-19歲兩個年齡層的病人數，以等比級數的方式求得各年齡病人數，以此估計18至19歲病人數在15至19歲分層中的比例皆約49%，再進一步推估2011年至2015年SLE成人病人在整體SLE病人中的平均占比約為96.0%。

綜合上述，推估未來五年（2025年至2029年）SLE的成人病人數為第一年約35,600人至第五年42,650人。

B、符合給付條件限制之成人 SLE 病人數估計：

- (a) 建議者陳述其引用一項在我國三個醫學中心共同進行，針對約900位SLE病人目前疾病治療方式和疾病活性狀態調查，推估符合目前建議給付規定之病人比例為9%。
- (b) 再依BLISS-NEA試驗中，於52週時SELENA-SLEDAI積分相較於基礎值，降低 ≥ 4 分的比例約有55.7%的病人，反推新使用本品病人中，於後續治療年度中約有44.3%治療不彰而停止治療，接續在當年度依上述符合給付規定之病人數，扣除前一年新使用本品但療效不彰而停止治療之病人數，推估目標族群人數約為第一年3,200人至第五年3,730人。

³⁷ 利用全民健保處方及治療明細檔_門急診—西醫(H_NHI_OPDTE)資料檔中，以欄位名稱「國際疾病分類號一、二、三」(ICD 9 CM_1、ICD 9 CM_2、ICD 9 CM_3)之前三碼符合 M32(或前四碼符合 7100)及一年超過三次(含)門診以上且就醫間隔超過四週者，定義為紅斑性狼瘡病人。

(3) 本品使用人數

建議者依據內部預估，假設本品市占率為第一年30%至第五年34%，推估未來五年使用本品人數為第一年960人至第五年1,270人。接續，依據BLISS-NEA試驗中，52週時SELENA-SLEDAI積分相較於基礎值降低 ≥ 4 分的病人占比約為55.7%，推估本品於後續年度持續接受本品治療人數約為第一年0人，第二年540人至第五年1,060人；進一步反推未來五年新使用本品人數為第一年約為960人至第五年約為210人。

(4) 本品年度藥費估計

建議者依國健署健康調查數據[62]假設病人體重為58公斤，再依仿單建議用法用量，即每人每次給予580 mg，則每療程給予本品1劑400mg/vial和2劑120 mg/vial；接續，設定新增使用本品之病人中，符合6個月續用條件病人將可接受完整12月之治療即以15個療程計算，若於治療6個月後不符合續用條件之病人，將僅使用6個月之本品治療，即以8個療程計算；並假設當年度符合6個月續用條件之病人，將續用在後續年度，則每年每人以13個療程計算，最後再依建議者建議本品支付價格，推估本品年度藥費第一年約2.70億至第五年約3.84億元。

(5) 財務影響

因本品的給付對健保財務而言屬新增關係，故年度藥費即為財務影響。

(6) 敏感度分析

建議者調整市佔率設定加減3%，在高市佔率中之財務影響為第一年2.97億至第五年4.17億元；低市佔率中之財務影響為第一年2.43億至第五年3.51億元。

2、本報告針對建議者財務影響分析之評論如下：

建議者提供財務影響分析架構大致合宜，惟在成人 SLE 病人數估算以及符合給付條件之比例，本報告有所疑慮，因此認為建議者所提供之財務影響分析結果具有不確定性。以下為細部評論：

(1) 臨床地位設定

經檢視本品於食藥署核可之適應症內容，本品係作為全身性紅斑性狼瘡成年病人的附加治療，且現行健保並未給付與本品具相同臨床地位之藥品，故本報告認為在本品納入給付後，對健保財務影響屬新增關係，建議者所設定之臨床地位應屬合理。

(2) 目標族群估算

A、成人 SLE 病人數估計：

考量建議者在整體SLE人數推估採用「紅斑性狼瘡主題式資料庫」[60]公開

之就診人數，其更新之年度距今已有七年。此外，建議者因40歲以下的SLE就診病患人數有隨年齡成長之趨勢，而假設10歲至19歲間每增加1歲的病人數為等比數列，以此估計18至19歲病人數，其不確定性較高。本報告改以近年健保資料庫分析結果，即以18歲以上SLE診斷且有相關藥物治療紀錄者，以線性回歸推估2025年至2029年之SLE成人病人的盛行人數約33,680至37,110人。

B、符合給付條件限制之成人 SLE 病人數估計：

建議者並未提供其引用之我國三個醫學中心共同進行之SLE的研究內容，故本報告難以驗證此參數之合理性；再者，此參數來源與建議者2020年提交之參數來源相同，推測其研究期間距今已逾五年，此參數可能無法完全反映現今臨床現況，故本報告另分析健保資料庫進行校正。首先，同時使用三種藥物控制病情者，取近年健保資料庫分析數據31.4%。另外，依據本次建議者初擬之健保給付條件SELENA-SLEDAI設定為 ≥ 6 分(排除CNS)，此部份經文獻搜尋數據差異較大[63-66]，在基礎分析中，以臨床專家建議比例50%計算，後續再輔以文獻參數進行敏感度分析。接續，參考相關案件專家諮詢結果，自體免疫抗體陽性約為90%；低補體比例則參考本品東北亞臨床試驗為65.6%[35]，最後，扣除狼瘡腎炎以及中樞神經系統狼瘡比例37.9%[67]，推估目標族群人數約為第一年1,940人至第五年2,140人。經諮詢臨床專家表示，若給付規定未明示藥物治療反應不佳者不得再申請本藥品給付，臨床上還是會有再嘗試使用本品治療之可能性。因此在目標族群人數推估，本報告不再扣除上年度使用藥物療效不彰之病人數。

(3) 本品使用人數

建議者依據BLISS-NEA試驗中，52週時SELENA-SLEDAI積分相較於基礎值降低 ≥ 4 分的病人占比作為本品於治療6個月後，符合續用條件之比例，並且假設符合本品第一次6個月續用條件之病人數將於後續年度持續使用。本報告認為建議者以52週之結果作為本品治療6個月（26週）後符合續用條件之比例，可能有低估之虞，經諮詢臨床專家後調整為70%；另外考量本品缺乏52週以後之長期治療效益之證據，故沿用建議者設定，假設初次6月評估後，符合續用條件者將會持續於後續年度使用。

另外，考量本報告已調整本品治療6個月後符合續用條件之比例，因此將影響續用人數，若參考建議者以本品整體市佔率，扣除續用人數反推新使用本品人數則有低估新使用本品人數之虞，故本報告參考建議者之目標族群人數扣除本品續用人數後，其本品新使用人數之佔比為第一年30%至第五年7.9%，推估新使用本品人數為第一年580人至第五年170人，另外，沿用建議者之推估邏輯，輔以專家建議以70%校正當年度使用本品人數於初次6個月符合續用條件後，將持續續用於後續年度，據此推估未來五年累積續用人數為第一年0人、第二年410人至第五年940人。合計未來五年使用本品人數為第一年580人至第五年1,110人。

(4) 本品年度藥費估計

本報告認為建議者計算應屬合理，故沿用其設定。估計本品年度藥費為第一年約1.77億至第五年約3.39億元。

(5) 財務影響

經諮詢臨床專家表示，本品使用不會影響標準治療之劑量，又因本品給付對健保財務而言屬新增關係，故本品年度藥費即為本品之財務影響。

(6) 敏感度分析

由於目標族群人數估算具有不確定性，其中符合SELENA-SLEDAI條件差異較大，本報告就文獻搜尋結果之上下值做敏感度分析。另外，本品為標準治療的附加治療，目前尚未有取代品，市占率之預估亦較有不確定性，本報告就新使用病人之市占率進行調整，結果如下表所示：

調整因子	基礎分析	敏感度分析	財務影響 (第一年至第五年)
	原參數值	參數調整值	
符合SELENA-SLEDAI條件比例	50%	70%	2.48億元至4.75億元
	50%	25%	0.89億元至1.70億元
新使用本品人數市占率	30%至7.9%	35%至12.9%	2.07億元至4.58億元
	30%至7.9%	40%至17.9%	2.36億元至5.77億元

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

英國 NICE 於 2021 年 12 月公告，考量本品成本效益估計結果落在 NICE 可接受的資源使用範圍內，因此有條件建議給付 belimumab 作為自體免疫抗體陽性且高疾病活動度之全身性紅斑性狼瘡之標準治療外的附加治療。蘇格蘭 SMC 於 2022 年 11 月發布報告，亦建議有條件給付。加拿大 CDA-AMC 則在 2012 年 4 月公告，因試驗未能提供充足證據顯示 belimumab 有預防器官損傷並改善患者生活品質之益處，決議不建議給付。澳洲 PBAC 則未有針對 belimumab 靜脈注射劑型提出建議報告。

(二) 財務影響

1. 建議者預估

本品擴增給付至正在接受標準治療至少 6 個月但仍無法達到有效控制疾病的全身性紅斑性狼瘡成年病人的附加治療後。建議者估計未來五年(2025 至 2029 年)本品使用病人數為第一年 960 人、第二年 910 人至第五年為 1,270 人。本品年度藥費為第一年 2.70 億元至第五年約 3.84 億元。因本品納入給付後，對健保財務屬新增關係，故本品年度藥費即為本品財務影響。

2. 查驗中心推估

本報告對於建議者之財務影響推估內容，主要的疑慮為 SLE 盛行病人數及符合給付條件之目標族群人數，因建議者未提供相關文獻供本報告驗證目標族群人數推估之合理性；除此，建議者依據 BLISS-NEA 試驗中，52 週時 SELENA-SLEDAI 積分相較於基礎值降低 ≥ 4 分的病人占比作為本品於治療 6 個月後，符合續用條件之比例，本報告認為建議者可能有低估之虞，綜合上述，建議者在相關參數有高低估之虞，則使財務影響推估具有不確定性。

本報告改以健保資料分析進行推估未來五年全身性紅斑性狼瘡成年病人數，再輔以健保資料庫之分析結果、專家意見及文獻逐步推估符合給付條件之目標族群人數，並以專家意見校正當年度於後續年度續用比例。本報告經校正上述相關參數後，估計未來五年(2025 至 2029 年)擴增本品給付後，本品使用人數為第一年約 580 人至第五年約 1,110 人；本品年度藥費為第一年約 1.77 億至第五年約 3.39 億元，因本品納入給付後，對健保財務屬新增關係，故本品年度藥費即為本品財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案經 2024 年 9 月份健保署藥品專家諮詢會議討論，結論為若建議者同意降價後擴增給付，本品預期可以取代 anifrolumab 藥費，減少健保財務衝擊，故建議擴增給付，並請健保署與建議者進行價格協商。本報告依藥品專家諮詢會議所建議之本品初核價格更新財務影響，預估未來五年本品於「18 歲以上成年病人之全身性紅斑性狼瘡」使用人數為第一年 580 人至第五年 1,110 人，本品年度藥費為第一年約 1.45 億至第五年約 2.77 億元，另外，本報告考量 anifrolumab 藥品已納入給付，本品將取代 anifrolumab 部分市場，相關市佔率則參考 anifrolumab 之醫療科技評估報告之假設，推估取代藥費為第一年 0.59 億元至第五年 2.44 億元，進一步將本品年度藥費扣除取代藥費後，推估本品擴增給付後，對健保藥費財務影響約為第一年 0.86 億元至第五年 0.33 億元。

若依本品現行健保支付價更新之財務影響結果，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 1.61 億至第五年約 3.07 億元，進一步將本品年度藥費扣除取代藥費後，對健保藥費財務影響約為第一年 1.01 億元至第五年 0.63 億元。

參考資料

1. 衛生福利部中央健康保險署. 公告暫予支付含 belimumab 成分藥品 Benlysta Powder for Solution for Infusion 120mg/vial 及 400mg/vial 共 2 品項暨其藥品給付規定。 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2517-17713-3258-1.html>. Published 2022. Accessed June 4, 2024.
2. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 56 次會議紀錄 (111.07.12 新增). <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3800-a8c3e-2490-1.html>. Published 2022. Accessed June 4, 2024.
3. 藥品給付規定第八節 免疫製劑(113.10.28 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Accessed May 27, 2024.
4. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(3): 351-356.
5. Leong PY, Huang JY, Chiou JY, Bai YC, Wei JC. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based study. *Sci Rep* 2021; 11(1): 5631.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(9): 1151-1159.
7. 藍鼎淵. 最新全身性紅斑性狼瘡分類準則整理. *台北市醫師公會會刊* 2020; 64(6): 37-42.
8. 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. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 713-723.
9. Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol* 2021; 31(1): 20-28.
10. Koelmeyer R, Nim HT, Nikpour M, et al. High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2020; 7(1).
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024; 83(1): 15-29.
12. 衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台. 仿單-奔麗生凍晶注射劑 (衛 署 菌 疫 輸 字 第 000935 號) .

- https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000935%E8%99%9F?no=1129027494&token=W8l2b9MeLAXB8CZu. Accessed Jun 4, 2024.
13. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L04AG&showdescription=no. Accessed May 27, 2024.
 14. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed May 27, 2024.
 15. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed May 27, 2024.
 16. CDA Reimbursement Recommendation- Belimumab (Benlysta): systemic lupus erythematosus(SR0251-000). Canada's Drug Agency.
<https://www.cadth.ca/belimumab>. Published 2012. Accessed May 29, 2024.
 17. CDA Reimbursement Recommendation- Belimumab (Benlysta): systemic lupus erythematosus(SR0616-000). Canada's Drug Agency.
<https://www.cadth.ca/belimumab-0>. Published 2020. Accessed May 29, 2024.
 18. A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)(BLISS-76). ClinicalTrials.gov.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410384>. Accessed Jun 5, 2024.
 19. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 3918-3930.
 20. A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)(BLISS-52). ClinicalTrials.gov.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00424476>. Accessed Jun 5, 2024.
 21. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9767): 721-731.
 22. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(5): 1016-1027.
 23. Public Summary Document - Belimumab: Injection 200 mg in 1 mL pre-filled pen; Benlysta®– November 2019 PBAC Meeting. Australian Government

- Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/belumumab-injection-200-mg-in-1-ml-pre-filled-pen-benlysta>. Published 2019. Accessed May 29, 2024.
24. Public Summary Document - Belimumab: Injection 200 mg in 1 mL pre-filled pen; Benlysta®– July 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/belumumab-injection-200-mg-in-1-ml-pre-filled-pen-benlysta>. Published 2020. Accessed May 29, 2024.
 25. Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus [TA752]. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta752>. Published 2021. Accessed May 29, 2024.
 26. Medicines advice - belimumab (Benlysta®) [SMC2477]. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/belumumab-benlysta-full-smc2477/>. Published 2022. Accessed May 29, 2024.
 27. Medicines advice - belimumab (Benlysta®) [SMC2530]. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/belumumab-benlysta-abb-smc2530/>. Published 2022. Accessed May 29, 2024.
 28. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *The lancet Rheumatology* 2021; 3(2): e122-e130.
 29. Sheikh S, Wei CC, Tegzova D, et al. Year-3 observational follow-up of belimumab safety (mortality and malignancies) in patients with SLE who completed a phase 4, 52-week, randomized, double-blind placebo-controlled safety study. *Arthritis & rheumatology* 2021; 73(SUPPL 9): 2696-2699.
 30. Sheikh S, Scheinberg M, Wei JCC, et al. Safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: year 2 follow-up of a large phase 4, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the rheumatic diseases* 2021; 80(SUPPL 1): 1170-1171.
 31. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Study to Assess Adverse Events of Special Interest in Adults With Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab.

- ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01705977>. Accessed Jun 13, 2024.
32. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, et al. Phase III/IV, Randomized, Fifty-Two-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(1): 112-123.
 33. Gomez A, Qiu V, Cederlund A, et al. Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine* 2021; 8.
 34. Suh CH, Lee Y, Yoo SB, et al. Efficacy and safety of intravenous belimumab in a subgroup of South Korean patients with systemic lupus erythematosus enrolled into a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial in North East Asia. *International journal of rheumatic diseases* 2024; 27(1): e14997.
 35. Zhang F, Zheng J, Li Y, et al. Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years. *RMD Open* 2022; 8(1).
 36. Tanaka Y, Curtis P, DeRose K, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in Japanese patients with SLE: A 7-year open-label continuation study. *Modern Rheumatology* 2023; 33(1): 122-133.
 37. Tanaka Y, Bae SC, Bass D, et al. Long-term open-label continuation study of the safety and efficacy of belimumab for up to 7 years in patients with systemic lupus erythematosus from Japan and South Korea. *RMD open* 2021; 7(2).
 38. D'Cruz D, Eriksson G, Green Y, et al. Safety and efficacy of belimumab in older adults with SLE: results of an integrated analysis of clinical trial data. *Lupus Sci Med* 2023; 10(1).
 39. Costenbader K, Abe Y, Arnaud L, et al. Reduction in glucocorticoid use in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a large pooled analysis of 5 placebo-controlled studies. *Arthritis & rheumatology* 2021; 73(SUPPL 9): 2654-2656.
 40. Gómez-Urquiza JL, Romero-Bejar JL, Chami-Peña S, et al. Efficacy and Safety of New B Cell-Targeted Biologic Agent for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023; 12(14).
 41. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2(2): Cd010668.
 42. Huang SP, Snedecor SJ, Nanji S, Lloyd E, Bell CF. Real-World Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther* 2022; 9(4): 975-991.

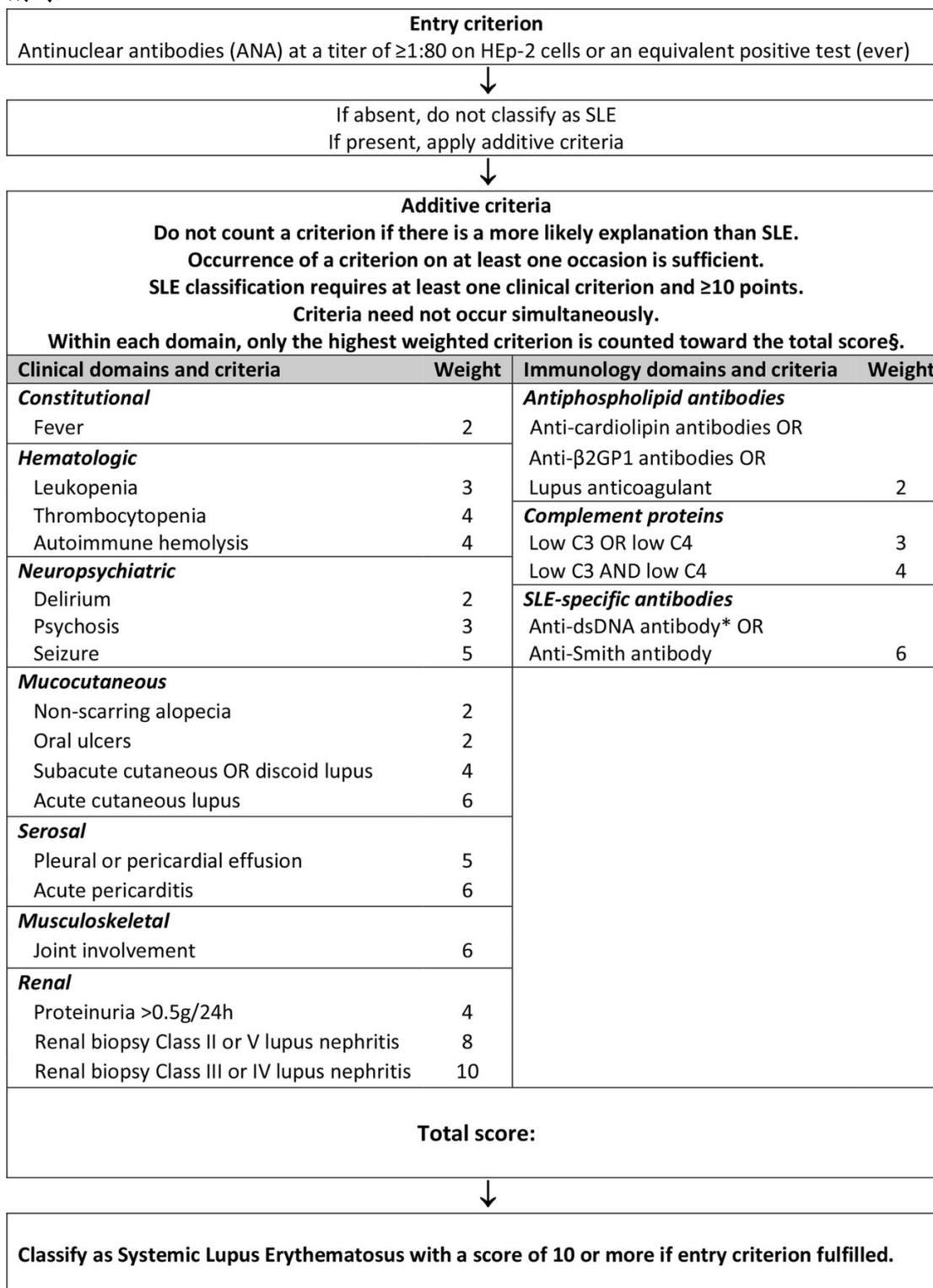
43. Chiang HY, Guo ZA, Wu TW, Peng TR. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2022; 31(6): 666-673.
44. Xu Y, Xu JW, Wang YJ, Tung TH, Chien CW. Belimumab combined with standard therapy does not increase adverse effects compared with a control treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2022; 109: 108811.
45. Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(3): 355-363.
46. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Continuation of a Seventy-Six-Week Phase III Parent Study in the United States. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(6): 868-877.
47. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a Phase III study extension. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(2): 281-291.
48. Doria A, Bass D, Schwarting A, et al. A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27(9): 1489-1498.
49. Neupane B, Shukla P, Slim M, et al. Belimumab versus anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: An indirect comparison of clinical response at 52 weeks. *Lupus Science and Medicine* 2023; 10(1).
50. Elsis GH, Hsieh SC, Chen DY. The economic burden of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *J Med Econ* 2024; 27(sup1): 56-66.
51. 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.
52. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(6): 736-745.
53. Urowitz MB, Aranow C, Asukai Y, et al. Impact of Belimumab on Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74(11): 1822-1828.
54. Elsis GH, Waleed AA, Shehhy WA, Farghaly M. Microsimulation model of the cost-effectiveness of anifrolumab compared to belimumab in the United Arab Emirates. *J Med Econ* 2024; 27(sup1): 23-34.

55. Pyadushkina EA, Ignatieva VI, Yagnenkova EE, Derkach EV. Cost-effectiveness analysis of anifrolumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. *Medical Technologies Assessment and Choice* 2023; 45(4): 33-41.
56. He X, Lloyd E, Asukai Y, Chauhan D, Tang Z, Treur M. EE348 The Cost-Effectiveness of Belimumab for the Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in China. *Value in Health* 2022; 25(12): S123.
57. Almadiyeva A, Sultanov M, Absattarova K. PSY11 Belimumab in Patients with Systemic LUPUS Erythematosus in Kazakhstan: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health* 2020; 23: S744.
58. 衛生福利部健康保險署. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表 (113 年 5 月). 衛生福利部健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5034-fd764-3028-1.html>. Published 2024. Accessed June 14, 2024.
59. Elsis GH, Hsieh SC, Chen DY. The economic burden of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *J Med Econ* 2024; 27(sup1): 56-66.
60. 衛生福利部統計處. Health85_紅斑性狼瘡主題式資料庫. 衛生福利部統計處. https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-2503-113-xCat-DOS_dc002-4-20.html. Published 2021. Accessed June 5, 2024.
61. 衛生福利部統計處. 全民健康保險醫療統計. Accessed June 1, 2024.
62. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康調查(原國民營養健康狀況變遷調查). 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Published 2022. Accessed June 1, 2024.
63. Kandane-Rathnayake R, Golder V, Louthrenoo W, et al. Development of the Asia Pacific Lupus Collaboration cohort. *Int J Rheum Dis* 2019; 22(3): 425-433.
64. Lu MC, Hsu CW, Koo M, Lai NS. Increased risk of hospital admissions in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) classified according to two different SLE disease activity indices: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2023; 41(7): 1409-1416.
65. Wang CL, Koo M, Hsu CW, Lu MC. Increased frequency of hospital admissions with active systemic lupus erythematosus disease activity defined by two different disease activity indices: A cohort study. *Lupus* 2023; 32(7): 864-872.
66. Chang YS, Huang WN, Tang CH, et al. AB0428 TREATMENT PATTERNS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS IN TAIWAN – A POPULATION-BASED ANALYSIS. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81(Suppl 1): 1342-1342.
67. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Luo SF, et al. Patterns of Medication Use in Systemic Lupus Erythematosus: A Multicenter Cohort Study. *Arthritis*

Care Res (Hoboken) 2022; 74(12): 2033-2041.

附錄

附錄一、2019 EULAR/ACR SLE classification criteria



資料來源：Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78(9): 1151-1159.

附錄二、SLEDAI 疾病活動指標評估項目及其權重

Table 2. Items and their weight in SLEDAI (original).

Weight	Descriptor
8	Seizure
8	Psychosis
8	Organic brain syndrome
8	Visual disturbance
8	Cranial nerve disorder
8	Lupus headache
8	Cerebrovascular accidents
8	Vasculitis
4	Arthritis (>2 joints)
4	Myositis
4	Urinary casts
4	Hematuria (>5 RBC/HPF)
4	Proteinuria
4	Pyuria (>5 WBC/HPF)
2	New rash
2	Alopecia
2	Mucosal ulcers
2	Pleurisy
2	Pericarditis
2	Low complement
2	Increased DNA binding
1	Fever (>38.5 C)
1	Thrombocytopenia (<100,000/ul)
1	Leukopenia (<3000/ul)

Sum of all positive scores is the SLEDAI score.

資料來源：Ohmura K. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol* 2021; 31(1): 20-28.

附錄三、belinumab 狼瘡性腎炎健保給付規定 (113.05.28 更新)

8.2.13.Belimumab(如 Benlysta)：(111/10/1)

1. 用於接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的第 III, IV 或 V 型狼瘡腎炎成人病人，且需經事前審查核准後使用。
 - (1) 標準治療係指同時使用以下藥物
 - I. Prednisolone $\geq 0.5\text{mg/kg/day}$ (或相等強度劑量之類固醇類藥物) 且
 - II. 使用足量前導治療(induction phase)免疫抑制劑, 含 6 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克) 或 mycophenolic acid (每日劑量 1440 毫克)、或注射型的 cyclophosphamide (注射量 12 週內總劑量需達 3g) 接續 3 個月的 mycophenolate mofetil (每日劑量 2 克) 或 mycophenolic acid (每日劑量 1440 毫克) 或 azathioprine (每日劑量每公斤 2 毫克)。
 - (2) 無法有效控制疾病的定義為經標準治療至少 6 個月後仍有以下情形:
 - I. 蛋白尿相較基期下降比例 $< 50\%$ ，且 uPCR 或 24 小時蛋白尿 ≥ 1.0
 - II. 腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降超過 20% 以上且伴隨 uPCR 或 24 小時蛋白尿 ≥ 1.0 或是出現尿沉渣。
2. 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:
 - (1) 若基期蛋白尿 < 0.2 公克則 uPCR 或 24 小時蛋白尿 ≤ 1 公克。
 - (2) 若基期蛋白尿介於 0.2 公克和 1 公克之間，uPCR 或 24 小時蛋白尿 ≤ 2 公克。
 - (3) 若基期蛋白尿 > 1 公克，蛋白尿沒有增加超過 1 倍。
 - (4) 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。
 - (5) 沒有末期腎臟病。
 - (6) 相較基期，血清肌酸酐沒有增加超過 1 倍。
 - (7) 治療 2 年後，若腎炎已達完全緩解者 (complete renal response, CRR)，應停止使用 belimumab。CRR 指病人 uPCR < 0.5 且 eGFR 下降與基期相比 $< 10\%$ 或持續 $\geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 。

◎附表三十六：全民健康保險狼瘡腎炎使用 belimumab 申請表

附錄四、Cyclosporin 與 Rituximab 健保給付規定 (113.05.28 更新)

8.2.1.Cyclosporin (如Sandimmun) : (86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1、111/5/1) 限

1. 器官移植抗排斥藥物。
2. 嚴重乾癬或異位性皮膚炎引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。(111/5/1)。
3. 自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。
4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬或異位性皮膚炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。(111/5/1)。
5. 標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
6. 以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群【經活體檢視 (biopsy) 主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症】，經細胞穩定劑 (cytostatics) 治療無效且腎功能指數在正常值 50%以上之病人。
7. 若經病人使用 cyclosporin 後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少 40% 時，即認定為 cyclosporin 治療無效，應予以停用 cyclosporin。
8. 使用於後天型嚴重再生不良性貧血。惟限使用「Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg」及「Sandimmun Neoral Oral Solution 100mg/mL」。(101/10/1)

8.2.7.Rituximab注射劑 (如Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症)：用於類風濕性關節炎之成人治療部分 (97/11/1、99/2/1、101/7/1、102/1/1、102/4/1、106/9/1、109/11/1)

1. 用於類風濕性關節炎之成人治療部分：(109/11/1)
 - (1) 給付條件：
 - I. 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等) 治療，但未達療效，或無法耐受的成人活動性類風濕性關節炎患者。(101/7/1)
 - i. Etanercept、adalimumab 或 golimumab 的療效：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度大於等於(\geq)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。(101/7/1)
 - ii. 無法耐受的定義：無法忍受 etanercept、adalimumab 或 golimumab 治療的副作用。(101/7/1)
 - II. 需與 methotrexate 併用 (但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外)。
 - III. 給予重複療程之時機：
 - i. 與前次治療相隔 24 週或以上，且
 - ii. 符合下列給藥時機規定：DAS28 總積分 \geq 3.2，或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較，DAS28 總積分上升 \geq 0.6。

IV.每次療程為靜脈注射 500 毫克~1,000 毫克，兩週後相同劑量再注射一次，共注射兩次。

(2)限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

(3)需經事前審查核准後使用：

I.申請初次治療：應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 DAS28 積分及副作用報告等資料。並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料(若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。

II.申請給予重複療程：符合下列條件者，得再提出申請。

i.接受 rituximab 初次治療後第 21 週評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2 ，或 DAS28 總積分 < 3.2 者，方可給予重複療程。

ii.重複療程之申請可於治療後第 21 週提出。申請第 1 次重複療程者，應先填寫初次療效;申請第 2 次以上重複療程者，必須填寫前兩次療效。並宜記錄患者發生之重大感染等副作用。

III.每次申請時應檢附治療前後之相關照片。(99/2/1)

(4)需排除或停止使用 rituximab 治療之情形如下：

- 對 rituximab 過敏
- 重度活動性感染症
- 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）。(102/1/1)
- 心衰竭病患（New York Heart Association class IV）
- 懷孕或授乳婦女
- 未達療效
- 藥物引起嚴重毒性

◎附表二十三：全民健康保險使用 rituximab 用於類風濕性關節炎申請表

2.Rituximab 注射劑與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用，用於治療中度至重度尋常性天疱瘡(PV)的成人病人部分(限符合藥品許可證登載適應症之藥品)：(109/11/1)

(1)限皮膚科、或內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

(2)限成人申請，且需經事前審查核准後使用。又申報時應檢附相關病例資料。

(3)給付條件：

併用葡萄糖皮質素(glucocorticoids)給付於中度至重度尋常性天疱瘡成人患者，且符合下列條件：

I.中度至重度尋常性天疱瘡：PDAI 評估指數為 15 分以上病人，且以 1.0 mg/kg/day(含)以上劑量的口服 prednisolone (或等劑量之類固醇)連續治療達 6 週仍未能控制疾病者，並檢具病理切片報告，及直接免疫螢光染色(DIF)報告，得給予起始劑量。

- II.類固醇依賴型尋常性天庖瘡：指非新診斷尋常性天庖瘡病人，且以 10mg/day 口服 prednisolone(或等劑量之類固醇)治療仍未能控制疾病者。此類病人須提供照相證明、病理切片報告，及直接免疫螢光染色(DIF)報告，證實曾符合上述「I中度至重度尋常性天庖瘡」所述之條件，得給予起始劑量。
- III.經 rituximab 自費治療後非類固醇依賴型天庖瘡，此類病人須提供照相證明、病理切片報告及直接免疫螢光染色(DIF)報告，證實曾符合上述I及II中度至重度尋常性天庖瘡」所述之條件，得給予維持性治療。
- IV.前開I及II所稱「未能控制疾病」者，指使用 I 或II所列藥物治療後，1 個月內仍有新的水庖 ≥ 3 個產生且大於一週仍無法癒合或是舊有水庖病灶仍持續擴大。(需附照片佐證)。
- V.若無前開I、II及III所稱之直接免疫螢光染色(DIF)報告，得改以出具採用本國核准之 DSG1/DSG3 體外診斷用試劑檢測陽性，醫院或符合 CAP 或 ISO15189 認證實驗室之正式報告。在目前尚無本國核准試劑前，可以採用歐盟、日本、美國核准之試劑。

- (4)起始治療:1000mg rituximab 以靜脈輸注投予，兩週後投予第二劑 1000 mg rituximab 靜脈輸注，同時依據病人嚴重度併用逐漸減量之葡萄糖皮質素(glucocorticoids)療程。
- (5)維持治療應於第 12 個月時靜脈輸注投予 500mg 的維持治療，之後每 6 個月根據臨床評估投予。
- (6)若於 rituximab 療療程中復發，病人可接受一劑 1000mg rituximab 靜脈輸注。醫療專業人員也應根據臨床評估，考慮重新開始或增加病人的葡萄糖皮質素(glucocorticoids)劑量。

9.20.Rituximab注射劑(如Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症)：用於抗腫瘤部分(91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、102/1/1、103/2/1、103/9/1、104/6/1、106/9/1、111/6/1、113/2/1)於

- 1.復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1)
 - 2.併用 polatuzumab vedotin 或 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。(93/1/1、95/3/1、113/2/1)
 - 3.併用 CVP 化學療法，用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型) B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。(95/3/1)
 - 4.作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患，若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者，得接受 rituximab 維持治療，限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。(97/2/1、104/6/1)
- (1)有單一腫瘤直徑超過 7 公分者；
 - (2)有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者；

- (3)脾臟腫大，其長度超過 16 公分者；
- (4)對 vitalorgans 造成擠壓者；
- (5)周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³ 者；
- (6)出現任一系列血球低下者(platelet<100,000/mm³，或 Hb<10gm/dL，或 absolute neutrophil count<1500/mm³)。

5.慢性淋巴球性白血病：(103/2/1、111/6/1)

- (1)Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。(Rixathon 不受「需經過一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化，且 CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用，做為第一線用藥需與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用) (111/6/1)
- (2)與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患的治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。(Rixathon 不受「CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用) (111/6/1)
- (3)初次申請最多六個(月)療程，再次申請以三個療程為限。

6.與類固醇併用，治療嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎病人：(103/9/1)

- (1)需經事前審查核准後使用，診斷需有病理報告確定及血清學檢驗結果。
- (2)初次發作之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者。
- (3)復發之肉芽腫性血管炎(GPA，或稱為韋格納肉芽腫症 Wegener's granulomatosis)及顯微多發性血管炎(MPA)，先前曾接受過 cyclophosphamide 治療者。
- (4)對 cyclophosphamide 治療無法耐受且有具體事證，或具使用禁忌之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。
- (5)每次申請，以治療 4 週之療程為限。復發時可再次申請。

註：原發(初次發作)之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者之定義為：

經 cyclophosphamide 治療 4 週以上，但至少有一項受侵犯的主要器官症狀未能改善，包括：

- A 肺部
- B 腎臟
- C 神經系統
- D 腸胃道系統

申請時需檢附病歷及病理及影像資料等，經專科醫師事前審查同意後

使用。

7.使用於 1、4、5 及 6 病人時，需經事前審查核准後使用。(102/1/1、
103/2/1、103/9/1)

附錄五、療效搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2020/03/02 止)			(搜尋日期：2024/06/06止)	
#1	(clinical practice guidelines) AND ((management) AND systemic lupus erythematosus) AND ("2017/01/01"[PDat] : "2020/12/31"[PDat])	30	(clinical practice guidelines) AND ((management) AND systemic lupus erythematosus) AND ("2021/01/01"[PDat] : "2024/06/06"[PDat])	15
#2	(systemic lupus erythematosus) AND belimumab AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2017/01/01"[PDat] : "2020/12/31"[PDat])	11	(systemic lupus erythematosus) AND belimumab AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2021/01/01"[PDat] : "2024/06/06"[PDat])	22
#3	(belimumab) AND systemic lupus erythematosus AND systematic[sb] AND "last 5 years"[PDat]	11	(belimumab) AND systemic lupus erythematosus AND systematic[sb] AND "last 5 years"[PDat]	28
#4	(belimumab) AND SLE AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND Meta-Analysis[ptyp] AND Humans[Mesh]	1	(belimumab) AND SLE AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND Meta-Analysis[ptyp] AND Humans[Mesh]	1
#5	(belimumab) AND SLE AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND systematic[sb] AND Humans[Mesh]	0	(belimumab) AND SLE AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND systematic[sb] AND Humans[Mesh]	0
#6	(belimumab) AND systemic lupus erythematosus AND (systematic[sb])	15	(belimumab) AND systemic lupus erythematosus AND (systematic[sb])	40
#7	(belimumab) AND systemic lupus erythematosus AND (Meta-Analysis[ptyp])	10	(belimumab) AND systemic lupus erythematosus AND (Meta-Analysis[ptyp])	23
Embase (搜尋日期：2020/03/15 止)			(搜尋日期：2024/06/06止)	
#1	('systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus' OR (systemic AND ('lupus'/exp OR lupus) AND erythematosus)) AND ('belimumab'/exp OR belimumab)	32	('systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus' OR (systemic AND ('lupus'/exp OR lupus) AND erythematosus)) AND ('belimumab'/exp OR belimumab)	72

	AND [randomized controlled trial]/lim AND [2017-2020]/py		AND [randomized controlled trial]/lim AND [2021-2024]/py	
#2	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'systematic review'/de)	9	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'systematic review'/de)	36
Cochrane Library			搜尋日期：2024/06/06 止	
#1	—		belimumab and "systemic lupus erythematosus" and ("randomized controlled trial" or "meta analysis" or "systematic review") with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to Dec 2024	67 *

*Cochrane Reviews : 3 ; Trials : 64

附錄六、經濟搜尋策略

資料庫	查詢日期	項次	關鍵字	篇數
PubMed	2024/6/13	#1	(systemic lupus erythematosus) OR (SLE)	68589
		#2	belimumab	1171
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	682135
		#4	#1 AND #2 AND #3 (from 01/01/2020 to 13/06/2024)	15
Embase	2024/6/13	#1	(systemic lupus erythematosus) OR (SLE)	151114
		#2	belimumab	4657
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	747033
		#4	#1 AND #2 AND #3 (from 01/01/2020 to 13/06/2024)	24
Cochrane	2024/6/13	#1	(systemic lupus erythematosus) OR (SLE)	3532
		#2	belimumab	376
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	69087
		#4	#1 AND #2 AND #3 (from 01/01/2020 to 13/06/2024)	7
CRD	2024/6/13	#1	(systemic lupus erythematosus) OR (SLE)	121
		#2	belimumab	8
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-	16413

			benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	
		#4	#1 AND #2 AND #3 (from 01/01/2020 to 13/06/2024)	0
INAHTA	2024/6/13	#1	(systemic lupus erythematosus) OR (SLE)	26
		#2	belimumab	1
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	1786
		#4	#1 AND #2 AND #3 (from 01/01/2020 to 13/06/2024)	0