



銳虎持續性藥效錠 45 毫克、15 毫克 (RINVOQ Extended-Release Tablets 45 mg, 15 mg)

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	銳虎持續性藥效錠 RINVOQ Extended- Release Tablets	成分	Upadacitinib
建議者	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	15、45 mg /錠，持續性藥效錠		
主管機關許可適應症	- 類風濕性關節炎：治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用。 - 乾癬性關節炎：治療患有活動性乾癬性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。RINVOQ 可用於單一療法或與非生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(non-biologic DMARDs)合併使用。 - 僵直性脊椎炎：治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎成人病人。 - 異位性皮膚炎：治療患有中度至重度異位性皮膚炎，適合全身性療法的成人及 12 歲(含)以上青少年。 - 潰瘍性結腸炎：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。 - 克隆氏症：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。		
目前健保已給付之適應症內容(詳細給付規定參見附錄一)	- 類風濕性關節炎：治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。可用於單一療法或與 methotrexate 合併使用。(110/5/1) - 乾癬性關節炎：治療患有活動性乾癬性關節炎且對至少一種疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。RINVOQ 可用於單一療法或與		



	非生物製劑疾病緩解型抗風濕藥物(non-biologic DMARDs)合併使用。(112/4/1) 3. 僵直性脊椎炎：治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎成人病人。(112/4/1) 4. 異位性皮膚炎：治療患有中度至重度異位性皮膚炎，適合全身性療法的成人及 12 歲(含)以上青少年。(112/4/1)
此次建議健保給付之適應症內容	潰瘍性結腸炎：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。 克隆氏症：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。
建議健保給付條件 (詳細建議給付規定參見附錄二)	☐ 無 ☒ 有， • 克隆氏症 依現行藥品給付規定 8.2.4.7.用於克隆氏症治療部分 8.2.4.7.1.成人治療部分 1.~3. (略)。 4.療效評估與繼續使用： (1)初次申請：<u>Upadacitinib 以 12 週為限。</u> (2)繼續使用者：<u>Upadacitinib 需每 24 週評估一次。每次申請 upadacitinib 以 24 週為限。</u> (3)總療程：<u>upadacitinib 治療 60 週。</u> 5.使用劑量： (1)~(4)略。 (5)<u>Upadacitinib：原則上，最初 12 週每日 45 mg，作為緩解之誘導；之後可調整劑量為每日 15 mg 或每日 30 mg，可持續治療至 60 週，作為緩解之維持。</u> 6.~7. (略)。 • 潰瘍性結腸炎 依現行藥品給付規定 8.2.4.9.用於潰瘍性結腸炎治療部分 8.2.4.9.1.成人治療部分 1.~3. (略)。 4.療效評估與繼續使用： (1)初次申請：<u>Upadacitinib 以 8 週為限。</u> (2)繼續使用者：<u>Upadacitinib 繼續使用以 24 週 2 次為限。</u> 5.劑量給予方式及總療程：



	(1)~(6) (略)。 <u>(7)Upadacitinib：口服使用每日 1 次，最初 8 週每次 45mg，第 9 週開始可調整劑量為每日 1 次 15 mg 或每日 1 次 30 mg，至多持續至 56 週，作為緩解之維持。</u> 6.<u>Upadacitinib 治療 56 週後</u>，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準(其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)再次提出申請。 7.~8. (略)。
建議療程	• 克隆氏症-成人治療部分 誘導劑量：每日一次 45 mg，持續 12 週。 維持劑量：每日一次 15 mg 或 30 mg，依病人症狀使用。 • 潰瘍性結腸炎-成人治療部分 誘導劑量：每日一次 45 mg，持續 8 週。 維持劑量：每日一次 15 mg 或 30 mg，依病人症狀使用。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：

本案藥品自民國 110 年 5 月收載為健保用藥品項，今瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）提出申請，建議擴增新適應症及新規格量納入健保給付用於「對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎及克隆氏症成人病人」，故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醫療科技評估。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）中至重度克隆氏症

克隆氏症主要證據來自兩項第三期雙盲隨機安慰劑對照之誘導試驗（U-EXCEL 及 U-EXCEED）及一項維持試驗（U-ENDURE），受試族群為 18 至 75 歲，具中度至重度克隆氏症至少 3 個月，其中 U-EXCEL 納入條件另外包括曾接受一種以上傳統或生物製劑治療失敗，而 U-EXCEED 納入條件為曾接受一種以上生物製劑治療失敗者。誘導試驗將受試者以 2:1 隨機分派至每日 45 mg 組或安慰劑組持續 12 週，誘導試驗達臨床反應者再以 1:1:1 隨機分派至維持試驗每日 15 mg 組、30mg 組及安慰劑組持續 52 週。共同主要療效指標為誘導期及維持期達到 CDAI 臨床緩解的病人比例



及內視鏡反應率。

病人特性	U-EXCEL 及 U-EXCEED 分別納入 526 人及 495 人，其中 502 人進入 U-ENDURE 維持試驗。受試者平均年齡約 39 歲，亞洲人比例約 21%。約 71.8%曾使用生物製劑，其中 95.9%曾使用 TNF 抑制劑無效。			
相對療效	誘導試驗及維持試驗的 upadacitinib 組相較於安慰劑組病人有統計顯著較佳的 CDAI 臨床緩解及內視鏡反應。			
	U-EXCEL 試驗	UPA 45 mg 組(N=350)	安慰劑組 (N=176)	調整治療差異 % (95% CI)
	CDAI 臨床緩解	49.5%	29.1%	20.8 (12.7 to 28.8)
	內視鏡反應	45.5%	13.1%	33.0 (26.2 to 39.9)
	U-EXCEED 試驗	UPA 45 mg 組(N=324)	安慰劑組 (N=171)	調整治療差異 % (95% CI)
	CDAI 臨床緩解	38.9%	21.1%	17.9 (10.0 to 25.8)
	內視鏡反應	34.6%	3.5%	31.2 (25.5 to 37.0)
	U-ENDURE 試驗	UPA 15 mg 組(N=169)	安慰劑組 (N=165)	調整治療差異 % (95% CI)
	CDAI 臨床緩解	37.3%	15.1%	23.7 (15.2 to 32.1)
內視鏡反應	27.6%	7.3%	21.0 (13.6 to 28.4)	
相對安全性	- 誘導及維持治療的嚴重不良事件及因不良事件停藥比例在各組間相近。 - 帶狀疱疹感染率在 upadacitinib 45mg 及 30 mg 組高於安慰劑組。 - 誘導治療 upadacitinib 45 mg 組有 4 人，維持治療 upadacitinib 15 mg 組及 30 mg 組皆各 1 人出現腸胃穿孔。U-EXCEED 試驗 upadacitinb 45mg 組 1 人因感染性休克死亡。 - 維持治療 upadacitinib 30 mg 相較於其他組有較高肝病和嗜中性白血球減少症。			

一項納入 25 項誘導緩解的隨機對照試驗與 15 項維持治療試驗之網絡統合分析結果顯示，在誘導緩解方面，upadacitinib 45mg 與 infliximab 5 mg/kg、risankizumab 1200 mg、adalimumab 160/80、ustekinumab 6mg/kg 在達到臨床緩解上並無顯著差異，但在網絡統合分析之統計結果有優於 adalimumab 80/40、vedolizumab、certolizumab pegol；在臨床反應指標中，雖與臨床緩解有相似結果但大多未達統計上顯著差異。在維持治療方面，維持臨床緩解指標中，upadacitinib 15 mg 組與各項治療相比，除 upadacitinib 30 mg 組較優之外，均無統計上顯著差異；而 upadacitinib 30 mg 則統計上優於 vedolizumab 2、4 或 8 週一次、ustekinumab 8 或 12 週一次、infliximab 8 週一次、risankizumab 360 mg 8 週一次。參考澳洲 PBAC、英國 NICE 對於間接比較之評論，在相對療效方面，upadacitinib 與各項生物製劑之間傾向具有不劣性。

(二) 中至重度潰瘍性結腸炎



潰瘍性結腸炎證據來自兩項第三期雙盲隨機安慰劑對照試驗（誘導治療數據來自 U-ACHIEVE induction 及 U-ACCOMPLISH 試驗，維持治療數據來自 U-ACHIEVE maintenance 試驗），受試族群為 16 至 75 歲，具中度至重度潰瘍性結腸炎至少 3 個月，前次治療至少一項口服 5-ASA、皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑反應不佳、失去反應或不耐受。生物製劑 3 種以上病人比例控制在曾使用生物製劑人數<30%，生物製劑停用理由非反應不佳或不耐受且使用低於 1 年的病人比例控制在未使用生物製劑人數<20%。誘導試驗將受試者以 2:1 隨機分派至每日 45 mg 組或安慰劑組持續 8 週，誘導試驗達臨床反應者再以 1:1:1 隨機分派至維持試驗每日 15 mg 組、30mg 組及安慰劑組持續 52 週。主要療效指標為第 8 週(誘導期)及第 52 週(維持期)達 adapted Mayo 臨床緩解率。

病人特性	U-ACHIEVE Induction 及 U-ACCOMPLISH 分別納入 474 人及 522 人，進入 U-ACHIEVE Maintenance 維持試驗者除前兩項試驗中達臨床反應者，另納入某第 2b 期誘導試驗達臨床反應者總計 681 人。受試者平均年齡 40-45 歲，37-44%為女性，中位數病齡 4.9-6.4 年，39%-42%基期 adapted Mayo>7，50-53%曾使用生物製劑。24-30%為亞洲人，三試驗台灣受試者依序為 3、15 及 10 人。			
相對療效	誘導試驗及維持試驗的 upadacitinib 組相較於安慰劑組病人有統計顯著較佳的 adapted Mayo 臨床緩解。			
	U-ACHIEVE Induction 試驗	UPA 45 mg 組(N=319)	安慰劑組(N=154)	調整治療差異 % (95% CI)
	臨床緩解(ITT)	26%	5%	21.6% (15.8 to 27.4)
	U-ACCOMPLISH 試驗	UPA 45 mg 組(N=341)	安慰劑組(N=174)	調整治療差異 % (95% CI)
	臨床緩解(ITT)	33%	4%	29.0% (23.2 to 34.7)
	U-ACHIEVE Maintenance 試驗	UPA 15 mg 組	安慰劑組	調整治療差異 % (95% CI)
	臨床緩解(前 450 名誘導達臨床反應者)	(N=148) 42%	(N=149) 12%	30.7% (21.7 to 39.8)
	臨床緩解(ITT)	(N=223) 40.4%	(N=225) 10.8%	30.1% (22.7 to 37.4)
相對安全性	- 常見不良事件：誘導治療為鼻咽炎、肌酸磷酸激酶升高及痤瘡；維持治療為 UC 惡化、鼻咽炎、肌酸磷酸激酶升高、關節痛及上呼吸道感染。 - Upadacitinib 誘導及維持治療期嚴重不良事件及因不良事件停藥比例皆低於安慰劑組，無與治療相關的死亡案例。 - Upadacitinib 以下特殊關注不良事件的依暴露調整事件率（EAER）高於安慰劑：帶狀疱疹、肝病、肌酸磷酸激酶升高、和嗜中性球減少症。判定的主要不良心血管事件（30 mg1 人）和靜脈血栓事件（15mg 及 30 mg			



組各 2 人) 均發生在具相關已知危險因子的病人身上。

在間接比較方面，4 項間接比較大致呈現 upadacitinib 在誘導緩解治療中，以臨床緩解指標而言，排序傾向優於其他比較對象；但在安全性方面，不良事件等的發生排序亦較為靠前。參考加拿大 CADTH 對於網絡統合分析之評論，在考量這些數據時須留意各項試驗設計、病人特性皆有差異，具有異質性，亦未滿足遞移性假設，故其效應值仍具有明顯不確定性。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告於此綜述國際主要醫療科技評估組織評估報告蒐集的病友意見作為參考：

- (一) 克隆氏症：1.由於無法預測下一次排便緊迫感的發生及無法控制排便次數，對克隆氏症病人的個人和社交活動產生重大的負面影響。2.能有一種易於使用且能夠減輕症狀、達到緩解及可改善後續健康相關生活品質的治療選項是重要的。而有別於需透過注射治療的生物製劑，JAK 抑制劑更容易取得且方便口服使用。3.有 upadacitinib 使用經驗的病人表示服用後幾乎立即改善健康狀況、緩解疾病相關症狀，沒有副作用或少數有輕度副作用如體重增加。
- (二) 潰瘍性結腸炎：1.無法預測發作時間帶來極度痛苦與疲勞，即使在緩解期間也可能會出現症狀，UC 對病人在家庭、學校或工作場所的生理、心理及社交生活產生深遠的影響，特別對兒童及年輕人來說尤其困難，因為會影響他們的自我意識。2.UC 病人認為持續的臨床緩解和治療反應比只減輕一種症狀更重要。目前的治療選擇，仍不容易達到緩解和減輕症狀，病人想要可容易取得，可減少可預防的痛苦和避免浪費健康照護資源。3. upadacitinib 為口服用藥，可在家使用比目前其他輸注或注射的治療選項多了額外的好處。

五、成本效益：

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

■ 克隆氏症

- 建議者提交一份成本效果分析研究摘要，比較本品與 ustekinumab 的每次事件成本，其以內視鏡反應作為療效結果指標並採用內部執行的網絡統合分析結果，成本部分僅計算 12 週的誘導治療費用。針對不同病人族群，欲達到每次內視鏡反應所需之誘導治療費用結果如後表所示。

達到每次內視鏡反應所需之誘導治療費用	本品	ustekinumab
曾接受傳統治療失敗者	31.9 萬元	62.4 萬元
曾接受生物製劑治療失敗者	41.8 萬元	58.8 萬元

- 針對建議者提出之研究，本報告認為在僅有摘要且未提供模型下所能驗證之內容極其有限，對此份研究之疑慮包含：(1)除 ustekinumab 外現已給付多種藥品用於克隆氏症如 adalimumab、infliximab 及 vedolizumab，本報告對於建議者僅設



定 ustekinumab 為比較策略存有疑慮；(2)建議者未檢附內部網絡統合分析資料，本報告無從驗證療效參數引用之正確性；(3)建議者未說明是否需考量安全性或其他醫療成本如靜脈輸注費用，亦未執行敏感度分析。綜上，本報告認為此份國內藥物經濟學研究的品質受限，資訊參考程度相當有限。

■ 潰瘍性結腸炎

1. 建議者提交一份成本效果分析研究摘要，比較本品與 vedolizumab、ustekinumab 的每次事件成本，其以內視鏡反應作為療效結果指標並採用一份貝氏網絡統合分析之結果，成本部分則計算 52 週的誘導加維持治療費用。針對不同病人族群，欲達到每次內視鏡反應所需之費用結果如後表所示。

達到每次內視鏡反應 所需之費用	本品(維持 劑量 15mg)	本品(維持 劑量 30mg)	vedolizumab	ustekinumab
未曾接受生物製劑者	69.4 萬元	87.9 萬元	99.9 萬元	118.4 萬元
接受生物製劑者	63.8 萬元	88.8 萬元	155.5 萬元	357.6 萬元

2. 針對建議者提出之研究，本報告認為在僅有摘要且未提供模型下所能驗證之內容極其有限，對此份研究之疑慮包含：(1)現有多種藥品已給付用於潰瘍性結腸炎如 adalimumab、golimumab、infliximab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab，本報告對於建議者僅設定 vedolizumab 和 ustekinumab 為比較策略存有疑慮；(2)建議者未提供計算模型供檢核，本報告以建議者提供之內視鏡反應率進行計算未能獲得與建議者完全一致之結果；(3)建議者未說明是否需考量安全性或其他醫療成本如靜脈輸注費用，亦未執行敏感度分析。綜上，本報告認為此份國內藥物經濟學研究的品質受限，資訊參考程度相當有限。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

■ 克隆氏症

1. 加拿大 CADTH 於 112 年 12 月公告評估報告，廠商提交 upadacitinib 與其他生物製劑（adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab）及傳統治療相比的成本效用分析，基於 upadacitinib 與比較品的相對療效及長期療效有不確定性，CADTH 表示未能提供更可信的評估結果。根據廠商分析結果，在成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY 的情況下，upadacitinib 用於傳統治療失敗或生物製劑治療失敗之病人皆為不符合成本效益的選項，故 CADTH 建議 upadacitinib 的價格不應高於現有的生物製劑。
2. 澳洲 PBAC 於 112 年 7 月公告評估報告，廠商提交 upadacitinib 與 adalimumab 相比的最低成本分析，PBAC 表示其他替代療法除 adalimumab 外尚有 infliximab、vedolizumab、ustekinumab 及 risankizumab 等，並認為 upadacitinib 與各比較品在療效及安全性上的不劣性可能成立，故建議在 upadacitinib 成本最小化至其他最低價替代療法的基礎下同意收載。



3. 英國 NICE 於 112 年 6 月公告評估報告，廠商提交 upadacitinib 與 vedolizumab、ustekinumab 的成本比較分析，NICE 基於 upadacitinib 可提供的健康效益與 ustekinumab 或 vedolizumab 相似，且總成本亦與該兩藥品相似或更低，故建議給付 upadacitinib。

■ 潰瘍性結腸炎

1. 加拿大 CADTH 於 112 年 9 月公告評估報告，廠商提交 upadacitinib 與其他生物製劑（adalimumab、infliximab、golimumab、tofacitinib、vedolizumab）及傳統治療相比的成本效用分析，CADTH 經調整模型設定並重新分析後，結果顯示 upadacitinib 與 adalimumab 有相同的 QALY，但 upadacitinib 的成本較 adalimumab 高，故不具有成本效益。CADTH 表示在僅考慮藥物成本的情況下，upadacitinib 須降價 32%至 55%始能使成本不高於最低價之比較品。
2. 澳洲 PBAC 最近一次於 111 年 11 月公告評估報告，廠商提交每位療效反應者之成本分析（cost-per-responder），比較品為 tofacitinib、golimumab、vedolizumab 及 infliximab；以及 upadacitinib 與 tofacitinib 相比之最低成本分析。PBAC 表示 upadacitinib 與各比較品在療效及安全性上的不劣性可能成立，故建議在 upadacitinib 成本最小化至其他最低價替代療法（含 infliximab、tofacitinib、vedolizumab、golimumab、ustekinumab）的基礎下同意收載。
3. 英國 NICE 於 112 年 1 月公告評估報告，廠商提交成本效用分析，針對曾接受生物製劑者，比較品為 adalimumab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab；針對未曾接受生物製劑者，upadacitinib 的比較品則為 adalimumab、golimumab、infliximab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab。NICE 考量 upadacitinib 有最佳的健康效益，成本效益估計結果亦在 NICE 的接受範圍之內，故建議給付。

六、財務衝擊：

■ 克隆氏症

1. 建議者設定本品擴增給付於克隆氏症後，臨床地位為取代 ustekinumab 及 vedolizumab，其依據查驗中心過去相關報告內容推估目標病人數，並設定本品 15mg 及 30mg 規格在維持劑量之使用佔比為 75%及 25%，並將本品及被取代品皆以完整療程用藥量之 60%計算藥費，進而推估財務影響。
2. 本報告對於建議者推估之主要疑慮包含：(1)現行尚有其他生物製劑給付於克隆氏症，建議者僅取代藥費較高之 ustekinumab 及 vedolizumab，以致高估被取代藥費；(2)有關本品 15mg 及 30mg 規格之使用佔比，考量須使用 15mg 之年長者占比偏低，建議者可能高估 15mg 規格的使用比例進而低估本品藥費；(3)本品為口服劑型具服藥便利性優勢，建議者設定之本品市占率有較大之不確定性。
3. 本報告另以較新年度之健保資料庫分析結果推估目標病人數，並參考專家意見將所有已給付藥品（adalimumab、infliximab、vedolizumab 及 ustekinumab）列為



被取代品，並以預計於 113 年 4 月生效之健保支付價計算被取代藥費，另將本品 15mg 及 30mg 規格使用佔比調整為 70%及 30%。

■ 潰瘍性結腸炎

- 建議者設定本品擴增給付於潰瘍性結腸炎後，臨床地位為取代 vedolizumab 及 ustekinumab，其依據查驗中心過去相關報告內容推估目標病人數，並設定本品 15mg 及 30mg 規格在維持劑量之使用佔比為 75%及 25%，並將本品及被取代品皆以完整療程用藥量之 60%計算藥費，進而推估財務影響。
- 本報告對於建議者推估之主要疑慮包含：(1)現行尚有其他生物製劑給付於潰瘍性結腸炎，建議者僅取代藥費較高之 ustekinumab 及 vedolizumab，以致高估被取代藥費；(2)有關本品 15mg 及 30mg 規格之使用佔比，考量須使用 15mg 之年長者占比偏低，建議者可能高估 15mg 規格的使用比例進而低估本品藥費；(3)本品為口服劑型具服藥便利性優勢，建議者設定之本品市占率有較大之不確定性。
- 本報告另以較新年度之健保資料庫分析結果推估目標病人數，並參考專家意見將所有已給付藥品 (adalimumab、golimumab、infliximab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab) 列為被取代品，並以預計於 113 年 4 月生效之健保支付價計算被取代藥費，另將本品 15mg 及 30mg 規格使用佔比調整為 70%及 30%。
- 建議者與本報告之未來五年 (114 至 118 年) 推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
克隆氏症		
本品使用人數	65 人至 387 人	50 人至 330 人
本品年度藥費	1,907 萬元至 1.1 億元	1,475 萬元至 9,993 萬元
財務影響	節省 185 萬元至 節省 583 萬元	增加 462 萬元至 增加 3,127 萬元
潰瘍性結腸炎		
本品使用人數	68 人至第五年 461 人	60 人至第五年 500 人
本品年度藥費	1,762 萬元至 1.2 億元	1,627 萬元至 1.3 億元
財務影響	節省 116 萬元至 節省 697 萬元	增加 263 萬元至 增加 2,168 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議將本品擴增給付於「克隆氏症及潰瘍性結腸炎成人治療二線治療」。本報告依會議結論調整擴增給付之目標族群並根據本品初核價格更新財務影響推估，預估擴增後克隆氏症及潰瘍性結腸炎之本品使用人數約為



第一年 59 人至第五年 443 人，本品年度藥費約為第一年 0.15 億元至第五年 1.09 億元，藥費財務影響約為第一年 0.02 億元至第五年 0.13 億元，若考量其他適應症之降價節省，整體財務影響約為第一年節省 0.12 億元至第五年節省 0.08 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^a

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5	參考品 6
商品名	RINVOQ [®]	Humira [®] (以研發廠牌為例)	Simponi [®]	Remicade [®] (以研發廠牌為例)	Xeljanz [®]	Stelara [®]	Entyvio [®]
主成分/ 含量	upadacitinib	adalimumab	golimumab	infliximab	tofacitinib	ustekinumab	vedolizumab
劑型/包裝	持續性藥效錠； 45mg 及 15 mg	注射劑；40mg	注射劑； 50mg/0.5 mL、 100mg/1 mL	凍晶注射劑； 100 mg	膜衣錠/持續性藥 效錠；5/11 mg	預充填式注射劑/ 注射液劑；45 mg/0.5 mL、90 mg/mL、130 mg/26 mL	凍晶注射劑/注射 液劑；300 mg、 108 mg/0.68 mL
WHO/ ATC 碼	L04AA44	L04AB04	L04AB06	L04AB02	L04AA29	L04AC05	L04AA33
主管機 關許可 適應症 ^b	克隆氏症 ：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。 潰瘍性結腸炎 ：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的	克隆氏症 ：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成人中	潰瘍性結腸炎 ：適用於對於皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍	克隆氏症 ：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療(包含抗生素、引流與免疫抑制劑)反應	潰瘍性結腸炎 ：適用於治療對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP)或 TNF 抑制療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。使用限制：不	中至重度活動性 克隆氏症 成人病人：●曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗 TNF α 藥物治療但並未失敗之病人。或●曾經	用於治療以下的成人病人：(1)中度至重度活性 潰瘍性結腸炎 。(2)中度至重度活性 克隆氏症 。對腫瘤壞死因子 (TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反

^a 本報告認為在克隆氏症中，adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab 皆可為適當參考品；潰瘍性結腸炎中，tofacitinib 應為最適合之參考品；其餘參考品則無順序之分。^b 此處僅列出與成人克隆氏症及潰瘍性結腸炎相關之適應症



	中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。	度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。 潰瘍性結腸炎 ：適用於對於皮質類固醇和 / 或 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病人。	性結腸炎成人病人。	不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症。 潰瘍性結腸炎 ：適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。	建議與治療潰瘍性結腸炎之生物性療法或與強效免疫抑制劑(如 azathioprine 與 cyclosporine)合併使用。	使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且未曾使用過抗 TNF α 藥物之病人。或●曾經使用一種(含)以上之抗 TNF α 藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的病人。中至重度活動性 潰瘍性結腸炎 成人病人，且對傳統治療(如：皮質類固醇、6-mercaptopurine 或 azathioprine)或其它生物製劑(如：腫瘤壞死因子[TNF]阻斷劑或 vedolizumab)治療無效、或對上述療法不耐受或有醫療禁忌者。	應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。
此次建議健保給付之適應症	同主管機關許可適應症之克隆氏症及潰瘍性結腸炎。						



健保給付條件	擬訂中	已給付用於克隆氏症和/或潰瘍性結腸炎治療，健保給付規定（8.2.4.7、8.2.4.9）詳見附錄一。					
健保給付價	擬訂中	9,768 元（預計於 113 年 4 月生效）	50 mg/0.5 mL: 20,019 元 100 mg/1 mL: 20,019 元	8,915 元	5 mg: 399 元（預計於 113 年 4 月生效） 11 mg: 802 元	45 mg/0.5 mL: 72,099 元 90 mg/mL: 72,099 元 130 mg/26 mL: 42,297 元	300 mg: 51,850 元（預計於 113 年 4 月生效） 108 mg: 12,359 元
仿單建議劑量與用法 ^c	克隆氏症：誘導治療 每日一次 45 mg，持續 12 週。維持治療每日一次 15 mg 或 30 mg 持續上限 48 週。 潰瘍性結腸炎：誘導治療 每日一次 45 mg，持續 8 週。維持治療每日一次 15 mg 或 30 mg 持續上限 48 週。	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：誘導治療建議劑量為第 0 週注射 160 mg(劑量可於一天注射 4 針 40 mg 或連續二天每天注射 2 針 40 mg)，接著 2 週後(第 15 天)注射 80 mg。維持治療為再過 2 週後(第 29 天)開始每隔一週一次皮下注射 40mg。	潰瘍性結腸炎：<u>體重<80 公斤：</u>第 0 週皮下注射 200mg，第 2 週注射 100mg。達到臨床反應的病人應在第 6 週注射 50 mg，然後每 4 週注射 50mg。未達到臨床反應的病人可繼續在第 6 週注射 100 mg，然後每 4 週注射 100 mg。 <u>體重≥80 公斤：</u>第 0 週皮下注射 200 mg，第 2 週注射 100 mg，然後每 4 週注射 100 mg。	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：建議在第 0、2 及 6 週給予靜脈輸注 5 mg/kg 作為誘導治療，之後每 8 週給予 5 mg/kg 作為維持治療。	潰瘍性結腸炎：誘導治療劑量為 10 毫克每日兩次，持續 8 週；評估病人，並根據治療反應決定是否轉變至維持療法。維持治療劑量為 5 毫克每日兩次，或 11 mg 每日一次。	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：誘導治療第一劑依體重以單次靜脈輸注劑量：病人體重≤55kg，建議起始劑量 260 mg；體重介於 55 至 85 kg 為 390mg；體重>85 kg 為 520 mg。維持治療於靜脈輸注劑量後的第 8 週開始給予第一劑皮下注射 90 mg，之後每 12 週投藥一次。	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：誘導治療建議劑量為 300mg，於第 0、2 和 6 週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔 8 週給藥一次。維持治療在進行至少 2 次靜脈輸注之後，每 2 週一次以皮下注射 108 mg。第一次皮下注射劑量應施用來取代下一次排定的靜脈劑量，其後則是每 2 週施用一次。

^c 此表中僅列藥品仿單中治療成人中度至重度活動性克隆氏症或/和潰瘍性結腸炎病人之建議劑量與用法。



療程	擬訂中	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：符合治療條件下 54 週(使用 28 劑)	潰瘍性結腸炎：符合治療條件下 50 週(使用 14 劑)	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：符合治療條件下 46 週(使用 8 劑，療效持續至 54 週)	潰瘍性結腸炎：符合治療條件下 56 週	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：符合治療條件下 44 週(使用 5 劑：1 劑靜脈注射及 4 劑皮下注射)	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：符合治療條件下，靜脈注射治療 46 週(使用靜脈注射 8 劑，療效持續至 54 週)。或靜脈注射搭配皮下注射共 52 週(靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑，療效持續至 54 週)
每療程花費 (以預計於 113 年 4 月生效之價格計)	擬訂中	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：312,576 元	潰瘍性結腸炎：300,285 元	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：213,960 元(以 60 公斤計算)	潰瘍性結腸炎： 維持劑量採 5mg 每日兩次：357,504 元 維持劑量採 11mg 每日一次：358,848 元	克隆氏症及潰瘍性結腸炎：415,287 元(以體重大於 55 公斤至 85 公斤計算)	克隆氏症及潰瘍性結腸炎： 誘導治療、維持治療皆採靜脈輸注：414,800 元 誘導治療採靜脈輸注、維持治療採皮下注射：400,316 元
參考品建議理由 (請打勾"✓")							
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)							
具間接比較 (indirect comparison)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品							



目前臨床治療指引建議的首選						
其他考量因素，請說明：				✓ (ATC前五碼同)		✓ (ATC 前五碼同)



表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	於民國 112 年 12 月公告，建議有條件給付 upadacitinib 用於對至少一種傳統和/或生物製劑反應不佳、無反應或不耐受之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，且須符合以下條件： • 起始條件：應等同於其他已給付用於此適應症生物製劑之標準。 • 續用條件：12 週達到臨床反應者才能繼續維持治療。第一次治療反應評估後，須每年更新評估，病人須持續對治療有臨床反應才能繼續使用 upadacitinib。 • 處方條件：限由具有診斷和治療克隆氏症經驗的醫師處方。不可與生物製劑或其他 JAK 抑制劑合併使用治療克隆氏症。 • 藥價：應協商以不超過現有治療中度至重度克隆氏症之生物製劑成本最低價；且須解決 upadacitinib 納入給付後的財務衝擊不確定性。
	於民國112年9月公告，建議有條件給付upadacitinib用於對至少一種傳統和/或生物製劑反應不佳、無反應或不耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，且須符合以下條件： • 起始條件：應等同於其他已給付用於此適應症生物製劑之標準。 • 續用條件：8 週誘導治療達到臨床反應者才能繼續維持治療；第一次治療反應評估後須每年更新評估，病人須持續對治療有臨床反應才能繼續使用 upadacitinib。 • 處方條件：限由具有診斷和治療潰瘍性結腸炎經驗的醫師處方；不可與生物製劑合併使用治療潰瘍性結腸炎。Upadacitinib 劑量在誘導治療不應超過每日 45 mg，維持治療不應超過每日 30 mg。而每日 45 mg 的誘導治療應不持續超過 8 週。 • 藥價：應協商以不超過現有治療中度至重度潰瘍性結腸炎之最低價生物製劑或標靶合成藥物。



PBAC (澳洲) (詳細給付規定參見內文)	於民國 112 年 7 月公告，建議給付 upadacitinib 用於治療重度克隆氏症病人，且須符合以下臨床條件（詳細條件請見內文）： • 病人須年滿年齡 18 歲。 • 符合以下三項之一 ■ 病人 CDAI 分數≥ 300，以作為前線全身性治療反應不佳之證據； ■ 或病人須有影像學或手術證明患有短腸症候群（short gut syndrome）或曾接受迴腸造口術或結腸造口術，且須有腸道發炎證據以及有證據顯示未能對前線全身性治療產生足夠反應；或 ■ 放射影像學顯示病人小腸有 50 公分以上的廣泛腸道發炎，且 CDAI 分數≥ 220；且須有證據顯示未能對前線全身性治療產生足夠反應。 • 初始治療（誘導治療）：須對類固醇減量療程之全身性治療反應不佳。且須對 azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate 之全身性免疫抑制療法反應不佳。 • 持續治療（維持治療）：以此藥誘導治療有足夠反應，包括(a)腸道發炎改善、(b)逆轉高排便狀態；(c)若有短腸症候群、廣泛小腸或造口之病人，可避免須手術或全腸外營養
	於民國111年11月公告，建議給付upadacitinib用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎病人，且須符合以下臨床條件： • 病人須年滿年齡 18 歲。 • 初始治療（誘導治療）： ✓ 須對口服 5-ASA 持續 3 個月仍反應不佳、不耐受或需要停藥。且 ✓ 須對 azathioprine、或 6-mercaptopurine、或口服類固醇減量療程後接 thropurine 之療法反應不佳、不耐受或需要停藥。且 ✓ Mayo score≥ 6，或 patial Mayo score≥ 6 且直腸出血及排便頻率分項分數皆≥ 2。 • 維持治療：使用此藥治療時，病人必須表現或持續達足夠反應，即 partial Mayo socre≤ 2，且無分項分數>1。
NICE (英國)	於民國 112 年 6 月公告，建議給付 upadacitinib 用於治療中度至重度活動性克隆氏症成人病人，前提是英國廠商須依照商業給付協議供應藥品。且須符合下列條件： • 此疾病於前線生物製劑治療反應不佳或失去反應。或 • 前線生物製劑無法耐受。或 • 腫瘤壞死因子抑制劑類藥品為禁忌。 於民國 112 年 1 月公告，建議給付 upadacitinib 作為治療中度至



	重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人的一種選項，且須符合下列條件： - 當常規或生物製劑治療無法耐受時，或若病情反應不佳或對這些治療停止反應；且 - 英國廠商依商業協議提供 upadacitinib。
--	---

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【銳虎持續性藥效錠】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 114 年 06 月 15 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

本案申請藥品銳虎®持續性藥效錠 15 毫克、45 毫克(Rinvoq® extended-release tablets 15 mg, 45 mg) 之有效成分為 upadacitinib。Upadacitinib 15 mg 已於 2021 年 5 月收載為健保用藥品項[1]，給付用於類風濕性關節炎，2023 年 4 月擴增給付範圍[2]至僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎及異位性皮膚炎，現行藥品給付規定如第 8 節免疫製劑 8.2.4.2、8.2.4.3、8.2.4.4、8.2.4.5（附錄一）、及第 13 節皮膚科製劑 13.17。

本案藥品銳虎®持續性藥效錠 15 毫克於 2023 年 4 月及 12 月分別取得我國衛生福利部（以下簡稱衛福部）核准新增許可適應症用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症。本案另同成分同品名但不同藥品規格量銳虎®持續性藥效錠 45 毫克(Rinvoq® extended-release tablets 45 mg) 為新品項，亦於 2023 年 3 月及 12 月分別取得衛福部核准用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症，惟尚未納入健保用藥品項。

瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議擴增 upadacitinib 15 mg 及 upadacitinib 45 mg 納入健保給付用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症。健保署於 2024 年 1 月 5 日函請查驗中心就建議者申請擴增銳虎®持續性

藥效錠 15 毫克健保給付範圍與銳虎®持續性藥效錠 45 毫克納入健保給付一案，協助辦理醫療科技評估，以供健保署研議後續事宜。

二、疾病治療現況

■ 克隆氏症

克隆氏症 (Crohn's disease) 屬於發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的一種，為遺傳和環境因素相互作用所引起之終身疾病，其特徵在於症狀的反覆復發和緩解過程，但其具體致病成因仍不明。克隆氏症患者可能發病於所有消化道部位（由口腔至肛門），較常見的發病部位為小腸和結腸。其病灶多為跳躍性節段發炎部位，且經常為整層腸壁之發炎，亦可能擴及腸道外的腹膜及淋巴結。克隆氏症常見嚴重併發症包括腸道狹窄、膿瘍、瘻管、腸穿孔或腸阻塞等。此外，克隆氏症患者也容易併發貧血、營養不良、兒童生長遲緩、骨質疏鬆等。長期發炎亦可能增加癌症之風險。已知在西方族群包括北美和歐洲，每年發生率 (incidence rate) 分別為每十萬人口中約 20.2 及 12.7 名克隆氏症患者，顯著高於亞洲國家。在台灣依據最新統計資料顯示，每十萬人口約有 3-4 名克隆氏症患者，每年約有 75 名克隆氏症新發生案例（每十萬人口中約 0.21-0.32 件新案例）[3]。

克隆氏症目前仍未能有標準的單一診斷方式，應綜合病人的臨床表現、內視鏡影像檢查、放射影像檢查及病理組織學特徵做為依據，並應排除感染性病因的可能性。其治療方式取決於疾病的位置、嚴重度、相關併發症和疾病預後。對於克隆氏症疾病嚴重程度的評估，臨床上多採用 CDAI (Crohn's disease activity index)^d 進行評估，CDAI 總分最高為 600 分，CDAI > 450 則為嚴重病例，CDAI < 150 則已達緩解狀態。以下簡介美國腸胃科醫學院 ACG 與台灣發炎性腸道疾病學會

^d Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

項目	描述	加權
稀便與軟便次數	7 天的總和	x 2
腹部疼痛 (0=無；1=輕微；2=中度；3=嚴重)	7 天評分總和	x 5
總體健康狀況 (0=好；1=稍差；2=差；3=很差；4=極差)	7 天評分總和	x 7
腸道外併發症 關節炎/關節痛，虹膜炎/葡萄膜炎，結節性紅斑，壞疽性膿皮症， 口腔潰瘍，肛門裂傷/瘻管/膿瘍，其他部位的瘻管，過去 1 週發燒 >37.8°C	每個併發症加 1 分	x 20
使用強的止瀉藥或鴉片類藥物來止瀉 (0=否；1=是)	前 7 天使用	x 30
腹部腫塊 (0=無；2=可能有摸到；5=確定有)		x 10
血比容與正常值之差距 (測量值 - 正常值)	正常值：男 47、女 42	x 6
體重	[1 - (測量體重/標準體重)] x 100	x 1
CDAI 總分為 600。<150：病情緩解、150 - 219：輕度疾病、220 - 450：中度疾病、>450：嚴重疾病		

Adapted from Best WR, et al. Gastroenterology. 1976; 70(3): 439-44.

對克隆氏症的建議治療指引。

【美國腸胃科醫學院—克隆氏症臨床治療指引[4]】

根據美國腸胃科醫學院(American College of Gastroenterology, ACG)於2018年發表之成人克隆氏症的臨床指引[4]，針對中度至重度克隆氏症的誘導緩解治療建議如下：

- 口服皮質類固醇可用於短期治療緩解徵兆及症狀(強建議，中證據品質)。
- 免疫調節劑(thiopurines(包括 azathioprine [AZA]或 6-mercaptopurine [6-MP])，不適合使用於短期誘導症狀緩解(強建議，低證據品質)，但可用於減少類固醇劑量(強建議，低證據品質)及維持緩解(強建議，中證據品質)。
- Methotrexate[MTX])可用於類固醇依賴型病人減輕徵兆及症狀，及維持緩解(有條件建議，低證據品質)。
- TNF 抑制劑(infliximab, adalimumab, certolizumab pegol)應作為治療對皮質類固醇有抗性的病人(強建議，中證據品質)、或對 thiopurines 或 methotrexate 難治型病人(強建議，中證據品質)。
- 對未曾使用過 infliximab 或免疫調節劑(thiopurines)的病人，兩者併用比分別單用有效(強建議，高證據品質)。
- 對於活動性中至重度克隆氏症病人，建議接受抗整合蛋白單獨治療(anti-integrin therapy，例如 vedolizumab)或併用免疫調節劑作為誘導症狀緩解治療(強建議，高證據品質)；或使用 natalizumab(強建議，高證據品質)。
- 若前線治療(類固醇、thiopurines、methotrexate、或 TNF 抑制劑)失敗或先前未曾使用 TNF 抑制劑者，建議使用 ustekinumab(強建議，高證據品質)。
- 誘導緩解治療不建議使用 cyclosporine、mycophenolate mofetil、及 tacrolimus(強建議，中證據品質)。
- 靜脈注射皮質類固醇應用於治療嚴重或暴發性(fulminant)克隆氏症(有條件建議，中證據等級)。
- TNF 抑制劑(infliximab, adalimumab, certolizumab pegol)可用於治療嚴重活動性克隆氏症的病人(強建議，中證據品質)。
- Infliximab 可用於治療爆發性克隆氏症(有條件建議，低證據等級)。
- Infliximab 應考慮作為治療肛門周圍瘻管(perianal fistulas)型(強建議，中證據品質)、腸皮及直腸陰道(enterocutaneous and rectovaginal fistulas)型(強建議，中證據品質)克隆氏症。
- Adalimumab 及 certolizumab pegol 應考慮作為治療肛門周圍瘻管(perianal fistulas)型克隆氏症(強建議，中證據品質)。

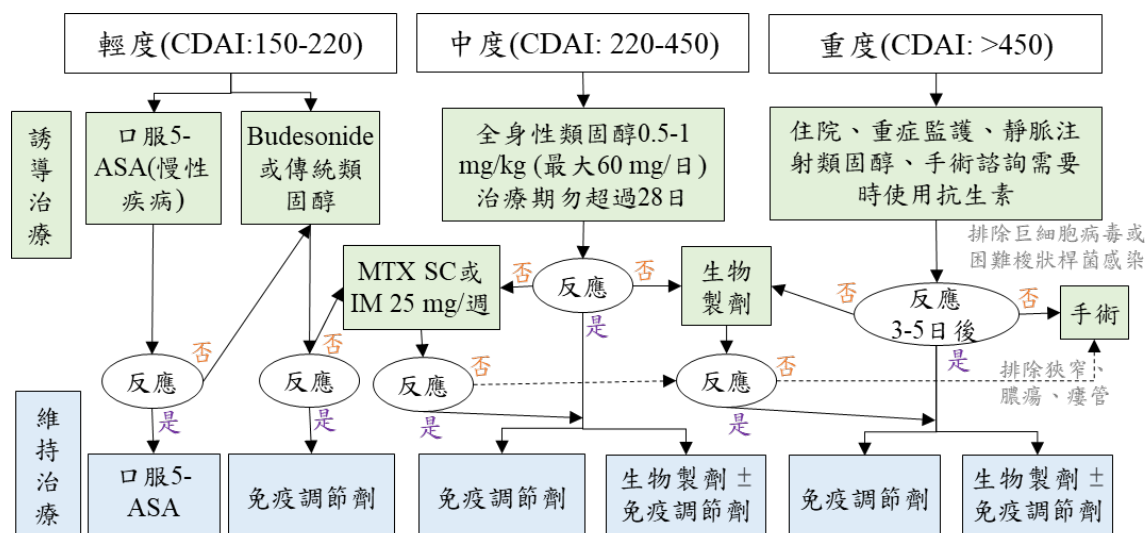
- Thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine)應考慮作為治療瘻管型克隆氏症（強建議，低證據品質）。
- Tacrolimus 可作為短期治療肛門周圍及皮膚（cutaneous）瘻管型克隆氏症（強建議，中證據品質）。
- 抗生素（imidazoles）應考慮作為治療單純性肛門周圍瘻管（強建議，中證據品質）。
- Infliximab 併用抗生素比單獨使用 Infliximab 有效且應考慮用於治療肛門周圍瘻管（強建議，中證據品質）。

管腔性（luminal）克隆氏症的維持緩解治療建議包括：

- 若以皮質類固醇（corticosteroids）誘導緩解者，建議使用 thiopurine 或 methotrexate（強建議，中證據品質）。
- 若為類固醇依賴型則單用 thiopurines 或 methotrexate，或與 TNF 抑制劑併用（強建議，中證據品質）。
- TNF 抑制劑（infliximab、adalimumab、及 certolizumab pegol）應做為由 TNF 抑制劑誘導緩解後的維持治療（強建議，高證據品質）。
- TNF 抑制劑可單獨使用，但有可能免疫原性（immunogenicity）或失去反應，應考量併用 AZA/6-MP 或 MTX（強建議，中證據品質）。
- Vedolizumab 應作為由 vedolizumab 誘導緩解後的維持治療（有條件建議，中證據品質）。
- Natalizumab 應作為由 natalizumab 誘導緩解後的維持治療（僅限 JC 病毒陰性病人）（有條件建議，中證據品質）。
- Ustekinumab 應作為由 ustekinumab 誘導緩解後的維持治療（有條件建議，中證據品質）。
- 維持緩解治療不建議使用口服 5-ASA（強建議，中證據品質）、皮質類固醇（強建議，中證據品質），而 budesonide 不建議使用超過 4 個月（強建議，中證據品質）。

【台灣發炎性腸道疾病學會—克隆氏症臨床治療指引[3]】

根據台灣發炎性腸道疾病學會（Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease, TSIBD）於 2020 年公告之克隆氏症臨床治療指引[3]，針對中度克隆氏症病人的誘導緩解治療，建議使用全身性類固醇；當類固醇無效時，則可使用皮下或肌肉注射 MTX。若以類固醇及免疫調節劑誘導緩解治療仍不具反應時，則可使用生物製劑。克隆氏症的維持緩解治療，可使用免疫調節劑如 thiopurines (包括 AZA、6-MP)及 MTX，亦可使用生物製劑或合併免疫調節劑(AZA、6-MP、MTX)；不建議使用類固醇做為維持緩解的藥品。台灣發炎性腸道疾病學會克隆氏症建議治療流程圖參照圖一。



圖一 TSIBD 建議治療流程—克隆氏症

■ 潰瘍性結腸炎

潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 亦屬於發炎性腸道疾病的一種，且為遺傳和環境因素之間相互作用所引起之終身疾病。病灶通常為局限在直腸或結腸黏膜層的連續部位的慢性發炎，其特徵在於症狀的反覆復發和緩解過程，常見的症狀包括腹瀉、糞便帶有血與黏液、直腸出血或排便急迫感，持續發炎的結果也可能導致組織癌性病變。潰瘍性結腸炎在台灣的盛行率約每十萬人口有 12 名患者，每年新確診個案約 350 人[5]，以男性居多，男女比例約為 1.4~1.6，且盛行率與發生率近年來有逐漸增加的趨勢。相較西方國家，台灣潰瘍性結腸炎病人較少有腸道外的臨床表現。

潰瘍性結腸炎的治療方式取決於疾病的位置與嚴重度。潰瘍性結腸炎根據發炎侵犯的範圍分為三類，第一類為發炎範圍侷限於直腸的直腸炎 (proctitis)、第二類為發炎範圍延伸至脾彎曲部結腸 (splenic flexure) 的左側結腸炎 (left-sided colitis)，第三類為發炎範圍廣泛延伸超過脾彎曲結腸近端的廣泛性結腸炎 (extensive colitis)。潰瘍性結腸炎的診斷應綜合病人的病史、理學檢查、臨床檢驗、內視鏡及組織學表現做為依據，並應排除感染性腸炎的可能性。大腸鏡檢查是評估潰瘍性結腸炎的主要方式，判斷潰瘍性結腸炎嚴重程度的分級標準一般會使用 Mayo score，將嚴重程度分為緩解、輕度、中度或重度。Mayo score 同時考量四項臨床指標包括排便次數、直腸出血、內視鏡檢查及醫師的整體病情評估，各項次評分皆自 0 至 3 分，四項次總分介於 0 至 12 分：若總分介於 0 至 2 分為臨床緩解；若總分介於 3 至 5 分為輕度發炎；若總分介於 6 至 10 分為中度發炎；若總分介於 11 至 12 分為重度發炎。

治療的目標包括誘導 (induction) 與維持 (maintenance) 疾病的緩解、預

防可能併發症並改善病患生活品質。以下簡介美國腸胃科醫學院 ACG 與台灣發炎性腸道疾病學會對克隆氏症的建議治療指引。

【美國腸胃科醫學院—成人潰瘍性結腸炎臨床指引[6]】

根據 ACG 於 2019 年公告之成人潰瘍性結腸炎的臨床指引[6]，在誘導緩解階段，中度潰瘍性結腸炎建議口服 budesonide MMX（強推薦，中證據品質）；任何程度的中度至重度潰瘍性結腸炎，建議彙整如下：

- 建議可用
 - 口服全身性皮質類固醇（強推薦，中證據品質）；
 - TNF 抑制劑（adalimumab, golimumab, 或 infliximab）（強推薦，高證據品質）；
 - vedolizumab（強推薦，中證據品質）；
 - 口服 tofacitinib 10 mg 每日兩次持續 8 週（強推薦，中證據品質）；
 - 以 infliximab 誘導治療時可併用 thiopurine（azathioprine 強推薦，中證據品質）；
- 前線 TNF 抑制劑失敗者，建議使用 vedolizumab 或 tofacitinib（強推薦，中證據品質）。
- 不建議單用 thiopurines 或 methotrexate（強推薦，低證據品質）；
- 若 5-ASA 失敗且以 TNF 抑制劑誘導治療者，不建議再使用 5-ASA 增加療效（有條件推薦，低證據品質）。

維持緩解階段的中至重度活動性潰瘍性結腸炎，建議為：

- 建議可用：
 - 使用皮質類固醇達誘導緩解者，相較於不治療或使用皮質類固醇，建議使用 thiopurines 維持緩解（有條件推薦，低證據品質）；
 - 以 TNF 抑制劑（adalimumab, golimumab, 或 infliximab）或 vedolizumab 或 tofacitinib 誘導治療達緩解者，建議續用相同藥品維持緩解（強推薦，中證據品質）。
- 若前線 5-ASA 失敗而以 TNF 抑制劑治療達緩解者，不建議併用 5-ASA 作為維持治療（有條件推薦，低證據品質）；
- 不建議使用全身性皮質類固醇維持緩解（強推薦，中證據品質）；
- 不建議使用 methotrexate 維持緩解（有條件推薦，低證據品質）；

針對有急性重度潰瘍性結腸炎住院病人，建議(1)以總劑量 60 mg/日 methylprednisolone 或 hydrocortisone 100 mg 每日 3-4 次誘導緩解（強推薦，低證據品質），(2)對於靜脈注射皮質類固醇 3-5 日後反應不佳者，建議以 infliximab 或 cyclosporine 進行救援治療（強推薦，中證據品質），(3)以 infliximab 達緩解者，

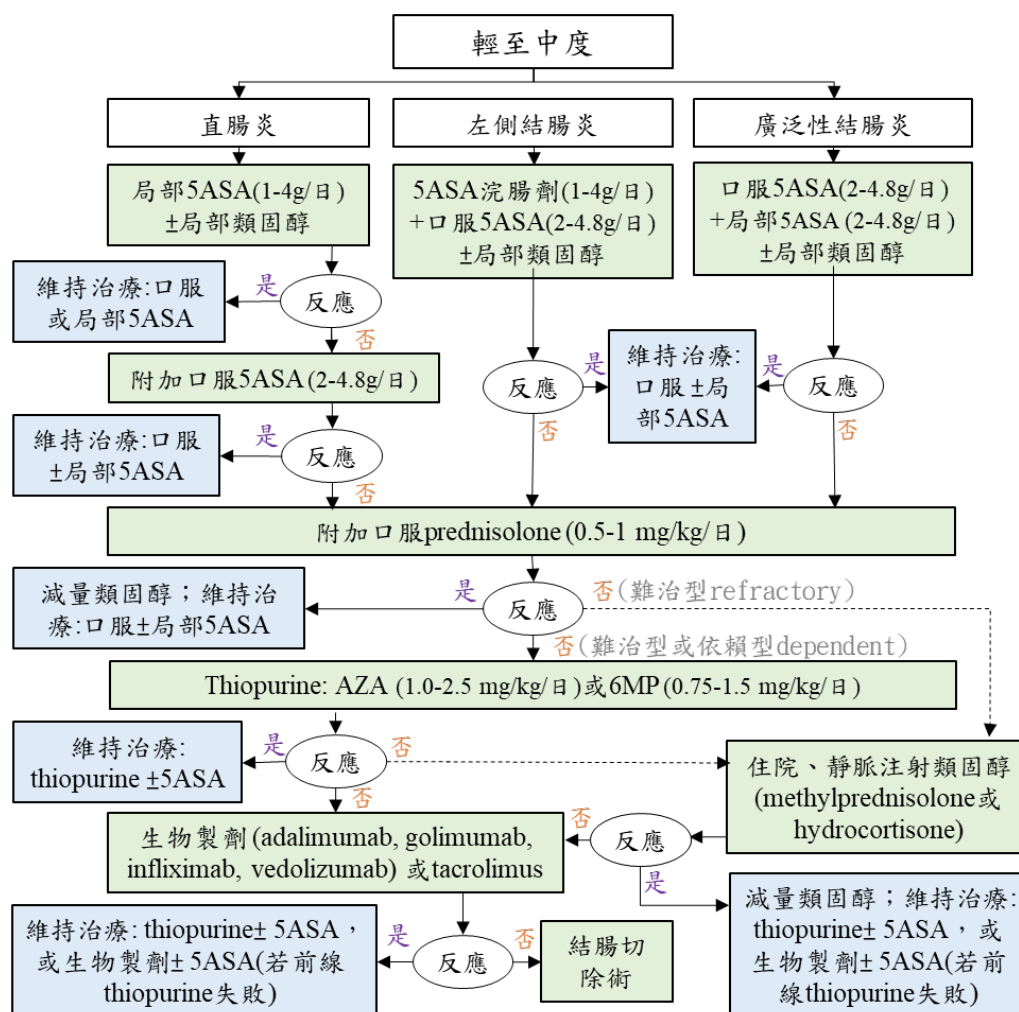
建議續用相同藥物維持緩解（強推薦，中證據品質），(4)以 cyclosporine 達緩解者，維持緩解建議以 thiopurines（有條件推薦，低證據品質），或 vedolizumab（有條件推薦，極低證據品質）。

【台灣發炎性腸道疾病學會—潰瘍性結腸炎臨床治療指引[5]】

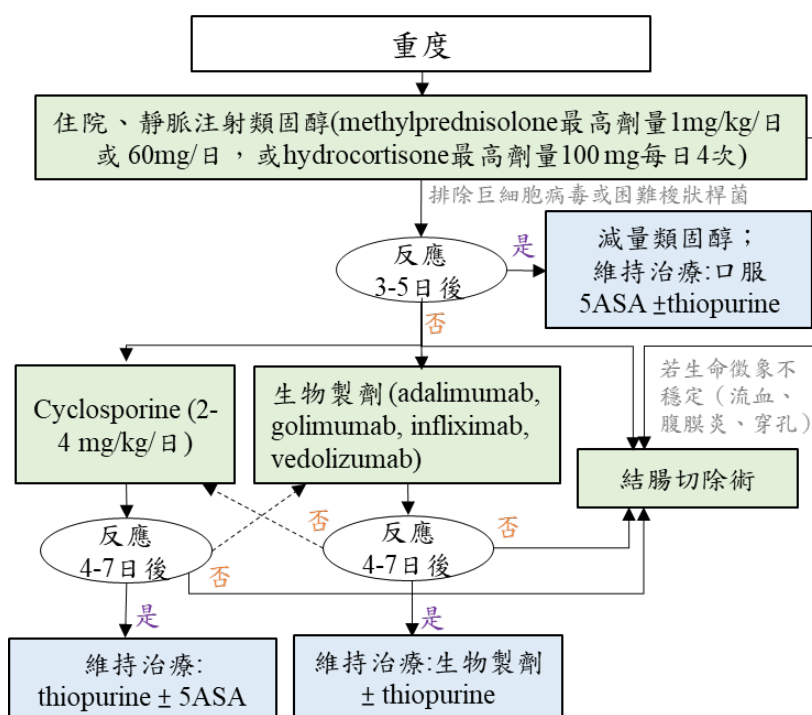
根據台灣發炎性腸道疾病學會 TSIBD 於 2020 年公告之潰瘍性結腸炎臨床治療指引[5]，治療是以輕至中度，與重度，以及病灶範圍區分選擇。

- 輕至中度直腸炎、左側結腸炎病人誘導緩解階段
 - 針對輕至中度直腸炎病人，建議起始治療以 1-4 日 mesalazine(5-ASA) 栓劑（較佳）或浣腸劑；
 - 左側結腸炎建議 1-4 g/日 mesalazine 浣腸劑，合併 2-4.8 g/日 mesalazine 口服或錠劑；
 - 若上述治療無法改善症狀，則可加入口服 prednisolone。
 - 難治型直腸炎或左側結腸炎考慮免疫調節藥物 thiopurine 或/和生物製劑。
- 輕度至中度廣泛性結腸炎誘導緩解治療
 - 建議口服 mesalazine 2-4.8 g/日作為起始治療，對類固醇依賴型病人考慮 thiopurine；
 - 若類固醇或 thiopurine 皆反應不佳應使用生物製劑或 tacrolimus 或住院以類固醇針劑治療。
- 重度結腸炎的誘導治療
 - 應住院以類固醇針劑治療(可選擇 methylprednisolone 或 hydrocortisone，必要時併用 mesalazine)，
 - 類固醇針劑治療 3-5 日後若療效不佳可考慮生物製劑或免疫抑制藥物（cyclosporine 或 tacrolimus）做為第二線治療；
 - 若第二線治療 4-7 日仍未改善，則建議考慮結腸切除術。
- 在維持治療階段，治療目標是不使用類固醇仍可達臨床緩解與內視鏡下黏膜癒合(steroid-free remission)。
 - 第一線治療考慮口服 mesalazine（劑量建議勿低於 1.2 g/日），直腸癌或左側結腸炎考慮 mesalazine 栓劑或浣腸劑；
 - 不建議使用類固醇為維持緩解藥物；
 - 對於類固醇依賴型併人建議以 thiopurine 藥物維持緩解；
 - 若曾 thiopurine 治療失敗，應考慮 TNF 抑制劑生物製劑；
 - 對於以 TNF 抑制劑作為誘導緩解藥物的病人，維持緩解療法可考慮 thiopurine 或繼續使用 TNF 抑制劑生物製劑（必要時可併用 thiopurine）。

潰瘍性結腸炎建議治療流程圖如圖二及圖三。



圖二 TSIBD 建議治療流程—潰瘍性結腸炎（輕至中度）



圖三 TSIBD 建議治療流程—潰瘍性結腸炎（重度）

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

銳虎持續性藥效錠 15 毫克與 45 毫克(Rinvoq[®] extended-release tablets 15 mg & 45 mg)之主成分為 upadacitinib。依據仿單記載[7]，upadacitinib 是一種選擇性和可逆的 JAK1(Janus Kinase 1)抑制劑。JAKs 為細胞內酵素，可傳遞來自細胞膜上細胞激素或生長因子受體交互作用所產生之訊息，進而影響造血作用與免疫細胞功能。JAK 可將訊息傳導及轉錄活化因子(STAT)磷酸化及活化，而 STAT 可調節包括基因表現在內的細胞內活性。Upadacitinib 能夠調控 JAK 的訊息傳遞路徑，防止 STAT 發生磷酸化與活化。而促發炎細胞激素（主要為 IL-6、IL-7、IL-15 及 IFN- γ ）經由 JAK1 路徑傳遞訊號，並且參與發炎性腸道疾病致病機轉。Upadacitinib 抑制 JAK1，調節 JAK 依賴型細胞激素的訊息傳遞所造成的發炎性腸道疾病發炎負荷、表徵和症狀。

本案藥品銳虎持續性藥效錠 15 毫克與 45 毫克經主管機關許可用於「潰瘍性結腸炎：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人」及「克隆氏症：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人」[◦]。建議者此次建議健保給付適應症同銳虎持續性藥效錠 15 毫克、45 毫克之主管機關許可適應症，另建議健保給付條件分別摘要如下，完整建議給付規定詳見附錄二：

• 克隆氏症-成人治療部分

- 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。

- (1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及/或免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，仍然無法控制病情(CDAI $\geq$ 300)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。
- (2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine,

◦ 有別於台灣許可適應症，美國 FDA 之 upadacitinib 仿單所列中重度克隆氏症/潰瘍性結腸炎之許可適應症，皆限用於對一種以上 TNF 抑制劑反應不佳或無法耐受。EMA 仿單所列許可適應症與台灣相同。FDA 仿單許可適應症原文如下：

- Adults with moderately to severely active **ulcerative colitis** who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.4) Limitations of Use RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for ulcerative colitis, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.4)
- Adults with moderately to severely active **Crohn's disease** who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. (1.5) Limitations of Use RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for Crohn's disease, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. (1.5)

引用自 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211675s019lbl.pdf

balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI $\geq$ 100 者。

- (3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI $\geq$ 100 者。

■ 療效評估與繼續使用：

- (1) 初次申請：upadacitinib 以 12 週為限，完成誘導治療後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。
- 有效緩解之誘導：CDAI $\leq$ 150 或瘻管痊癒。
 - 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降 $\geq$ 100 或瘻管數量減少。
- (2) 繼續使用者：upadacitinib 需每 24 週評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 upadacitinib 以 24 週為限。
- (3) 總療程：upadacitinib 治療 60 週。總療程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準(惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)才能再次提出申請使用。

■ 使用劑量：

Upadacitinib：原則上，最初 12 週每日 45 mg，作為緩解之誘導；之後可調整劑量為每日 15 mg 或每日 30 mg，可持續治療至 60 週，作為緩解之維持。

• 潰瘍性結腸炎-成人治療部分

■ 須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：

- (1) 同時符合下列條件：
- 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（直腸型排除）。
 - 經 5-aminosalicylic acid 藥物(如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑(如 azathioprine 或 6-mercaptopurine)充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。
 - Mayo score $\geq$ 9 分且 Mayo Endoscopic subscore $\geq$ 2 分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。
- (2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：
- 內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。
 - 病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。

- 糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。
- Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射(如 methylprednisolone 40-60mg/day 等)連續治療 5 天無效。

■ 療效評估與繼續使用：

- (1) 初次申請：upadacitinib 以 8 週為限，治療後達到臨床反應評估者(第一次續用評估採用 partial Mayo score 評估，相較於初次申請，partial Mayo score 減少 ≥ 2 分且血便項”rectal bleeding”減少 ≥ 1 分以上。)，方得申請第一次繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。
- (2) 繼續使用者：第一次續用評估採 Partial Mayo Score 評估，最長 24 週需再續用評估一次。第二次續用評估，必須 Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分方可再申請繼續使用。Upadacitinib 繼續使用以 24 週 2 次為限。

■ 劑量給予方式及總療程：Upadacitinib 口服使用每日 1 次，最初 8 週每日 45mg，第 9 週開始可調整劑量為每日 15 mg 或每日 30 mg，至多持續至 56 週，作為緩解之維持。

■ Upadacitinib 治療 56 週後^f，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準(其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)再次提出申請。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

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/DDD 分類碼[8]，本案藥品 upadacitinib 之 ATC 碼為 L04AA44，屬於免疫抑制劑 (L04A, immunosuppressants) 中的選擇性免疫抑制劑 (L04AA, selective immunosuppressants)。ATC 分類屬於 L04AA 者共有 47 種成分 (2024/1/18 更新)，其中，具我國克隆氏症 (CD) 或潰瘍性結腸炎 (UC) 相關許可適應症之藥品包含以下 5 項成分^g：

- JAK 抑制劑

^f 此處引用自建議者「送件資料中文摘要」檔案內容。建議者另於「新適應症給付建議書」檔建議納入之給付規範是寫 60 週，與此處不一致。

^g L04AA 之 47 項成分中，有我國藥品許可證(非 CD/UC 適應症)之其它 17 項成分為：antithymocyte immunoglobulin (rabbit)、mycophenolic acid、sirolimus、leflunomide、everolimus、natalizumab、abatacept、eculizumab、belimumab、fingolimod、teriflunomide、alemtuzumab、baricitinib、cladribine、siponimod、inebilizumab 及 peficitinib；無我國藥品許可適應症之其他 25 項成分為 muromonab-CD3、antilymphocyte immunoglobulin (horse)、alefacept、gusperimus、efalizumab、abetimus、belatacept、apremilast、begelomab、ocrelizumab、emapalumab、imlifidase、ravulizumab、itacitinib、belumosudil、ponesimod、anifrolumab、ofatumumab、teprotumumab、pegcetacoplan、sutimlimab、deucravacitinib、ublituximab、efgartigimod alfa、avacopan。

- Tofacitinib (Xeljanz[®], L04AA29, 健保已收載用於治療 UC)；
- Upadacitinib (Rinvoq[®], L04AA44, 本案藥品)
- Filgotinib (Jyseleca[®], L04AA45, 有我國藥品許可證與 UC 適應症, 健保尚未收載)。
- 整合蛋白抑制劑 (integrin inhibitor)
 - Vedolizumab (Entyvio[®], L04AA33, 健保已收載 CD/UC)；
- 鞘氨醇 1-磷酸鹽(sphingosine 1-phosphate, S1P)受體調節劑
 - Ozanimod (Zeposia[®], L04AA38, 有我國藥品許可證與 UC 適應症, 健保尚未收載)；

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[9]，以「Crohn's disease」、「克隆氏症」、或「ulcerative colitis」、「潰瘍性結腸炎」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」且許可證種類為「藥品」後，適應症含克隆氏症之藥品成分共 7 項，含潰瘍性結腸炎適應症之成分共 16 項。另根據健保署健保用藥品項查詢系統[10]，及公告之藥品給付規定《第 8 節 免疫製劑》之 8.2.4.7.克隆氏症及 8.2.4.9 潰瘍性結腸炎分類項[11]，除上述 5 項 ATC 五碼相同之成分外，其它可用於 CD 或 UC 的藥品成分共 16 項簡述如下：

- 生物製劑－腫瘤壞死因子 (TNF- α) 抑制劑
 - Infliximab (Remicade[®], L04AB02, 有 CD/UC 適應症, 有生物相似性藥)；
 - Adalimumab (Humira[®], L04AB04, 有 CD/UC 適應症, 有生物相似性藥)；
 - Golimumab (Simponi[®], L04AB06, 有 UC 適應症)；
 - Certolizumab (Cimzia[®], L04AB05, 有 CD 適應症)；
- 生物製劑－介白素 12/23 (IL-12/23) 抑制劑或介白素 23 (IL-23) 抑制劑
 - Ustekinumab (Stelara[®], L04AC05, 有 CD/UC 適應症)；
 - Risankizumab (Skyrizi[®], L04AC18, 有 CD 適應症)；
 - Mirikizumab (Omvo[®], L04AC^h, 有 UC 適應症)；
- 皮質類固醇 (glucocorticoids)
 - Hydrocortisone (Purzer[®], A07EA02, 有 UC 適應症)
 - Budesonide MMX (Cortiment[®], A07EA06, 有輕度至中度 UC 適應症)；
 - Dexamethasone (Panbiotic[®], H02AB02, 有 UC 適應症)；
 - Prednisolone (Center[®], H02AB06, 有 UC 適應症)。
- 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 衍生藥物
 - Sulfasalazine (Salazine[®], A07EC01, 有 CD/UC 適應症)；
 - Mesalazine (Asacol[®], A07EC02, 有 CD/UC 適應症)；
 - Balsalazide (Basazyde[®], A07EC04, 有 UC 適應症ⁱ)；

^h Mirikizumab 於 ATC/DDD 網頁已查無相關資訊 (更新時間 2024/1/18)。

ⁱ 此藥健保給付 UC 及 CD 適應症

https://info.nhi.gov.tw/api/INAE3000/INAE3000S01/getPDF?DurgFileName=7.3.1_20050501_000

- 止瀉劑
 - Bismuth subcarbonate (Johnson[®], A07BB, 有 UC 適應症, 無給付規定);
 - Albumin tannate, combinations (A07XA51, 有 UC 適應症, 無給付規定)。

綜上, 本報告彙整前述與本案藥品具有相近治療地位, 可用於克隆氏症之相關藥品包括 upadacitinib(本品)、vedolizumab、infliximab、adalimumab、ustekinumab、及 sulfasalazine、mesalazine、balsalazide 等 8 項成分, 另 certolizumab 及 risankizumab 有藥品許可證與適應症, 但健保尚未收載。可用於潰瘍性結腸炎之相關藥品包括 upadacitinib (本品)、tofacitinib、vedolizumab、infliximab、adalimumab、golimumab、ustekinumab、hydrocortisone、budesonide、dexamethasone、prednisolone、sulfasalazine、mesalazine、balsalazide 及 bismuth subcarbonate、albumin tannate, combinations 等 16 項成分, 另 filgotinib、ozanimod、及 mirikizumab 有藥品許可證與適應症但健保尚未收載。本報告將本品與相近生物製劑/標靶小分子藥物 11 項成分之 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊彙整於表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (非本案建議給付適應症 簡要呈現)	劑 型	單 位 含 量	健保現行給 付條件
JAK 抑制劑				
L04AA44 upadacitinib (本案藥 品)	1.類風濕性關節炎(略)。2.乾癬性關節炎(略)。3.僵直性脊椎炎(略)。4.異位性皮膚炎(略)。5.潰瘍性結腸炎：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。6.克隆氏症：對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。	持 續 性 藥 錠	15、 30、 45 毫克	已收載用於類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎。給付規定參見附錄一。
L04AA29 tofacitinib	1.類風濕性關節炎(略)。2.乾癬性關節炎(略)。3.僵直性脊椎炎(略)。4.潰瘍性結腸炎：適用於治療對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP)或 TNF 抑制療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。使用限制：不建議與治療潰瘍性結腸炎之生物性療法或與強效免疫抑制劑(如	膜 衣 錠 ； 持 續 性 藥	5、10 毫 克 ； 11 毫 克	健保已收載用於治療 UC，健保藥品給付規定參見附錄三。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症（非本案建議給付適應症 簡要呈現）	劑 型	單 位 含 量	健保現行給 付條件
	azathioprine 與 cyclosporine)合併使用；5. 多關節型兒童特發性關節炎（略）。	效 錠		
L04AA45 filgotinib	1. 類風濕性關節炎（略）。2.用於治療患有 中度至重度活動性潰瘍性結腸炎，且對傳 統療法或生物製劑無法產生適當治療反 應、失去治療反應或無法耐受的成人病 人。	膜 衣 錠	100、 200 毫克	健保未收載 用於治療 UC。
整合蛋白抑制劑				
L04AA33 vedolizumab	1、適用於治療以下的成人病人：(1)中 度至重度活性潰瘍性結腸炎。(2)中度至 重度活性克隆氏症。對腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑或免疫調節藥物治療反應 不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮 質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實 發生依賴性。2、適用於治療因潰瘍性結 腸炎接受直腸結腸切除術和迴腸儲袋肛 管吻合術，並且對抗生素治療反應不足或 失去反應之中至重度活動性慢性結腸袋 炎(pouchitis)之成人病人。	凍 晶 注 射 劑 ； 皮 下 注 射 劑	300 毫 克； 108 毫克	健保已收載 用於治療 CD 與 UC， 藥品給付規 定參見附錄 三。
S1P 受體調節劑				
L04AA38 ozanimod	適用於對傳統治療反應不佳、失去反 應、或無法耐受的中度至重度活動性潰 瘍性結腸炎(UC)成人病人。	膠 囊 劑	0.23, 0.46, 0.92 毫克	健保未收載 用於治療 UC。
TNF- α 抑制劑				
L04AB02 infliximab	1.克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成 人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症 狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於 對傳統治療(包含抗生素、引流與免疫抑 制劑)反應不佳之成人活動性瘻管性克隆 氏症。2.小兒克隆氏症：適用於對皮質類 固醇及免疫調節劑(immunomodulators)反 應不佳之小兒(6-17 歲)中度至重度活動性 克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維 持臨床緩解。3.潰瘍性結腸炎：適用於對 皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或	凍 晶 注 射 劑	100 毫克	健保已收載 用於治療 CD 與 UC， 藥品給付規 定參見附錄 三。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症（非本案建議給付適應症 簡要呈現）	劑 型	單位 含量	健保現行給 付條件
	azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法 耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性 潰瘍性結腸炎成人病人。4.小兒潰瘍性結 腸炎：適用於對皮質類固醇和 6- mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫 療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸 炎小兒(6-17 歲)病人。5.類風濕性關節炎 (略)。6.僵直性脊椎炎(略)。			
L04AB04 adalimumab	1.類風濕性關節炎(略)。2.乾癬性關節炎 (略)。3.僵直性脊椎炎(略)。4.克隆氏 症：適用於對傳統治療無效之成人中度至 重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及 誘導與維持臨床緩解。亦適用於對 infliximab 已經失去療效或無耐受性之成 人中度至重度克隆氏症，可減輕症狀與徵 兆及誘導與維持臨床緩解。5.乾癬(略)。 6.潰瘍性結腸炎：適用於對於皮質類固醇 和 / 或 6- mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對 這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至 嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病人。7.腸 道貝西氏症(略)。8.化膿性汗腺炎(略)。 9.葡萄膜炎(略)。10.小兒適應症：(1).幼 年型自發性多關節炎(略)。(2).小兒克隆 氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑 (Immunomodulators)反應不佳之 6 歲或大 於 6 歲中度至重度克隆氏症病人，可減輕 症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。(3). 小兒葡萄膜炎(略)。(4).小兒潰瘍性結腸 炎：適用於對於皮質類固醇和/或 6- mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA)等傳統治療反應不佳，或對這種療 法不耐受或有醫療禁忌之 5 歲以上中度 至嚴重活動性潰瘍性結腸炎的小兒病人。	注 射 劑	20、 40、 80 毫克	健保已收載 用於治療 CD 與 UC， 藥品給付規 定參見附錄 三。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症（非本案建議給付適應症 簡要呈現）	劑 型	單 位 含 量	健保現行給 付條件
L04AB06 golimumab	1、類風濕性關節炎（略）。2、乾癬性關節炎（略）。3、僵直性脊椎炎（略）。4、潰瘍性結腸炎：適用於對於皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病人。5、無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎（略）。	注 射 劑	100 毫 克 / 毫 升	健保已收載 用於治療 UC，藥品 給付規定參 見附錄三。
L04AB05 certolizumab	1.類風濕性關節炎（略）。2.僵直性脊椎炎（略）。3.乾癬性關節炎（略）。4.乾癬（略）。5.無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎（略）。6.克隆氏症：用於對傳統治療無效之成人中度至重度克隆氏症(CD)，可減輕症狀與徵兆及維持臨床反應。	注 射 劑	200 毫 克 / 毫 升	健保未收載 用於 CD 或 UC。
介白素 12/23 抑制劑				
L04AC05 ustekinumab	(一)乾癬（略）。(二)乾癬性關節炎（略）。(三)克隆氏症(Crohn's Disease) [誘導治療請使用喜達諾®靜脈注射液 130 毫克/26 毫升]適用於治療下列中至重度活動性克隆氏症成人病人：●曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且曾接受抗 TNF α 藥物治療但並未失敗之病人。或●曾經使用免疫調節劑或皮質類固醇治療失敗或無法耐受這些藥物之作用，且未曾使用過抗 TNF α 藥物之病人。或●曾經使用一種(含)以上之抗 TNF α 藥物治療失敗或無法耐受這類藥物之作用的病人。(四)潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis)：適用於治療中至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，且對傳統治療(如：皮質類固醇、6-mercaptopurine 或 azathioprine)或其它生物製劑(如：腫瘤壞死因子[TNF]阻斷劑或 vedolizumab)治療無效、或對上述療法不耐受或有醫療禁忌者。	注 射 劑	45、 90 毫 克 / 毫 升	健保已收載 用於治療 CD 與 UC， 藥品給付規 定參見附錄 三。
L04AC18	1. 乾癬（略）。2. 乾癬性關節炎（略）。3.	注	75、	健保未收載

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症（非本案建議給付適應症 簡要呈現）	劑 型	單位 含量	健保現行給 付條件
risankizumab	適用於治療 16 歲以上之中度至重度克隆氏症：對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、無法耐受、或不適合接受上述治療之病人。	射 劑	150 毫克	用於治療 CD。
L04AC mirikizumab	對傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。	注 射 液 劑	20、 100 毫克 / 毫 升	健保未收載 用於治療 UC。

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR （加拿大）	1. 克隆氏症：於 2023 年 12 月公告。 2. 潰瘍性結腸炎：於 2023 年 9 月公告。
PBAC（澳洲）	1. 克隆氏症：於 2023 年 7 月公告。 2. 潰瘍性結腸炎：於 2022 年 11 月公告。
NICE（英國）	1. 克隆氏症：於 2023 年 6 月公告。 2. 潰瘍性結腸炎：於 2023 年 1 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。 1. 克隆氏症：於 2023 年 5 月公告。 2. 潰瘍性結腸炎：於 2022 年 9 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 01 月 09 日收訖。

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

（一）CADTH/pCODR（加拿大）

■ 克隆氏症[12]

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 12 月 14 日公告本案藥品 Rinvoq®（upadacitinib）用於前線治療失敗之中度至重度成人活動性克隆氏症（Crohn's disease）評估報告[12]。

1. 給付建議

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）**建議有條件給付** upadacitinib 用於治療前線治療失敗之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，即至少對一種傳統和/或生物製劑反應不佳、無反應或不耐受。且須符合以下條件：

- (1) 起始治療資格應與其他已給付用於同此適應症之生物製劑給付標準；
- (2) 初始治療 12 週時達到臨床反應者才能繼續維持治療；
- (3) 第一次評估治療反應後，須每年再評估，病人須持續對治療有臨床反應才能繼續使用 upadacitinib；
- (4) 限由具有診斷和治療克隆氏症經驗的醫師處方；
- (5) 不可與生物製劑或其他 JAK 抑制劑合併使用治療克隆氏症；
- (6) 藥價應協商以不超過現有治療中度至重度克隆氏症之生物製劑成本最低價；
- (7) 須解決 upadacitinib 納入給付後的財務衝擊不確定性。

2. 建議給付理由

- (1) **療效優於安慰劑**。證據來自 3 項第三期、雙盲、隨機、安慰劑對照臨床試驗（U-EXCEED、U-EXCEL、及 U-ENDURE），顯示 upadacitinib 相較於安慰劑，治療前線治療失敗（即對只有接受過傳統治療、只有接受過生物製劑、或兩者都有反應不佳、沒反應或不耐受）之中度至重度活動性 CD 病人，在 12 週誘導期（每日口服 45 mg）及 52 週維持期（每日口服 15 mg 或 30 mg）的共同主要療效指標（coprimary outcomes）臨床緩解率^j及內視鏡緩解率^k達到顯著的臨床改善。

- A. 誘導試驗中，upadacitinib 相較於安慰劑，以病人報告結果（patient-reported outcome, PRO）為基礎的臨床緩解率差值在 U-EXCEED 試驗中為 25.9%（95% CI, 18.7% to 33.1%），U-EXCEL 試驗中為 28.7%（95% CI, 20.9% to 36.4%）。依克隆氏症疾病活動指數（Crohn Disease Activity Index, CDAI）評估之臨床緩解率差值在 U-EXCEED 試驗中為 17.9%（95% CI, 10.0% to

^j 試驗定義臨床緩解率：定義為克隆氏症疾病活動指數（Crohn Disease Activity Index, CDAI，範圍介於 0 至 600，分數越高代表疾病活動越嚴重）<150。

^k 試驗定義內視鏡緩解率：定義為 SES-CD 自誘導試驗基期降幅>50%（或基期 SES-CD 為 4 分者，則自基期減少≥2 分）。

25.8%)，在 U-EXCEL 試驗中為 20.8% (95% CI, 12.7% to 28.8%)。

- B. 誘導試驗達到臨床緩解並繼續進行 U-ENDURE 維持試驗的患者中，相較於安慰劑組，52 週時 PRO 的臨床緩解率差值在 15 mg 組為 21.9% (95% CI, 13.7% to 30.0%)，30 mg 組為 31.8% (95% CI, 23.2% to 40.3%)。而依 CDAI 評估的臨床緩解率差值在 15mg 組為 23.7% (95% CI, 15.2% to 32.1%)，在 30 mg 組為 32.8% (95% CI, 23.9% to 41.6%)。
- C. 誘導試驗中亦發現使用 upadacitinib 可有效改善內視鏡緩解率、健康相關生活品質 (HRQoL)、及臨床反應率 (CR-100)¹。相較於安慰劑，誘導試驗第 12 週內視鏡反應率差值，在 U-EXCEED 試驗中為 31.2% (95% CI, 25.5% to 37.0%)，在 U-EXCEL 試驗中為 33.0% (95% CI, 26.2% to 39.9%)；U-ENDURE 維持試驗第 52 週之內視鏡反應率差值在 15 mg 組為 21.0% (95% CI 13.6%, 28.4%; $P < 0.0001$)，30 mg 組為 33.7% (95% CI, 26.0% to 41.3%)。
- (2) **滿足病人需求。** upadacitinib 可使對其他療法反應不佳、無反應或不耐受的成年病人有效誘導及維持臨床緩解及內視鏡反應，減輕臨床症狀，協助停用皮質類固醇，並可改善 HRQoL。
- (3) **藥費不超過參考品最低價。** 由於沒有足夠證據支持 upadacitinib 比其他治療中度至重度活動性 CD 之生物製劑更有效，故 upadacitinib 總藥品成本不應超過最低價生物製劑的總藥品成本。

3. 討論要點

- (1) CDEC 認為 U-EXCEED、U-EXCEL 及 U-ENDURE 試驗顯示 upadacitinib 的誘導和維持治療相較於安慰劑的安全性及耐受性良好，然而，所有試驗缺乏與活性藥品的直接比較，CDEC 無法確定 upadacitinib 與在加拿大可使用之其他生物製劑的相對療效及安全性。
- (2) 病人描述 CD 對 HRQoL 的負面影響，而誘導及維持試驗使用發炎性腸道疾病問卷 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) 評估 HRQoL，顯示相較於安慰劑，upadacitinib 在誘導試驗中改善 HRQoL 的差值具臨床意義，在維持試驗中可能具有臨床意義。
- (3) U-EXCEED 及 U-EXCEL 試驗中有些病人並未在 12 週誘導期達臨床反應，而是再額外 12 週使用 30 mg 後達臨床反應。然而，僅 12 週使用 45 mg 達臨床反應者有資格隨機進入 U-ENDURE 維持試驗。CDEC 因此總結若 12 週 45mg 誘導期無臨床反應者，目前無足夠證據支持可以 30 mg 延長治療額外 12 週。
- (4) 對病人而言，給藥路徑採口服方式之 upadacitinib 可能比其他採用靜脈注射或皮下注射的 CD 療法 (即生物製劑) 更方便或更佳選擇。
- (5) CDEC 認為 upadacitinib 可能有助於基期有腸道外表現 (extra-intestinal

¹ 臨床反應 (CR-100)：定義為 CDAI 分數至少減少 100 分。

manifestations, EIMs) 的 CD 病人停止使用皮質類固醇治療 CD 及解決 EIM。臨床專家指出 EIM 的治療方式對於因嚴重 EIM 造成 HRQoL 較差病人，以及治療 EIM 選擇不多的病人尤其重要。

- (6) 試驗數據顯示 upadacitinib 相較於安慰劑在第 12 及 52 週的住院率差異不大或沒有差異，臨床專家指出試驗期間可能不夠長到可評估此結果間的差異。
- (7) 臨床專家指出醫師較傾向在維持期使用 upadacitinib 30 mg 而非 15 mg。然而，CEDC 認為 30 mg 與 15 mg 相比的成本效益尚不確定，沒有足夠證據證明 30 mg 與 15 mg 相比的成本溢價 (cost premium) 是合理的。
- (8) 報告中說明加拿大廠商提供了一項與生物製劑相比的間接比較研究；但其結果與評論內容則遭遮蔽而無法得知。

■ 潰瘍性結腸炎[13]

CADTH 於 2023 年 9 月 1 日公告本案藥品 Rinvoq® (upadacitinib) 用於前線治療失敗之中度至重度成人潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 評估報告[13]。

1. 給付建議

CDEC 建議**有條件給付** upadacitinib 用於治療前線治療失敗之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，即至少對一種傳統和/或生物製劑反應不佳、無反應或不耐受。且須符合以下條件：

- (1) 起始治療資格應與其他已給付用於同此適應症之生物製劑與／或 tofacitinib 給付標準；
- (2) 8 週誘導治療達到臨床反應者才能繼續維持治療；
- (3) 第一次治療反應評估後須每年更新評估，病人須持續對治療有臨床反應才能繼續使用 upadacitinib；
- (4) 限由具有診斷和治療潰瘍性結腸炎經驗的醫師處方；
- (5) 不可與生物製劑合併使用治療潰瘍性結腸炎；
- (6) Upadacitinib 劑量在誘導治療不應超過每日 45 mg，維持治療不應超過每日 30 mg。而每日 45 mg 的誘導治療應不持續超過 8 週。
- (7) 藥價應協商以不超過現有治療中度至重度潰瘍性結腸炎之最低價比較品(即生物製劑或化學合成標靶藥物 targeted synthetic drug)。

2. 建議給付理由

- (1) 3 項隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗證據顯示病人在接受 upadacitinib 相較於安慰劑，在治療 8 週及 60 週後較可能獲得疾病緩解，也較可能結腸內壁癒合。

A. 誘導試驗 U-ACCOMPLISH(N=522)和 U-ACHIEVE Induction(N=474)
受試者隨機分派至 upadacitinib 每日 45mg 組或安慰劑持續 8 週，維持試

- 驗 U-ACHIVE Maintenance (N=1046) 隨機分派至 upadacitinib 每日 15 mg 組、30 mg 組或安慰劑組持續至多 52 週。
- B. 誘導治療期間，upadacitinib 相較於安慰劑組，於第 8 週達到臨床緩解率在 U-ACHIEVE Induction 試驗為 26.1% vs. 4.8% (組間差異 21.6%，95% CI 15.8% to 27.4%)；在 U-ACCOMPLISH 試驗為 33.5% vs. 4.1% (組間差異 29.0%，95% CI 23.2% to 34.6%)。
 - C. U-ACHIEVE Maintenance 試驗的第 52 週達到臨床緩解率在 15 mg 組為 42.3% (與安慰劑的組間差異 30.7%，95% CI 21.7% to 39.8%)，30 mg 組為 51.7% (與安慰劑的組間差異 39.0%，95% CI 29.7% to 48.2%)。
 - D. 此外，各試驗的 upadacitinib 組相較於安慰劑組在臨床反應、症狀減輕、內視鏡改善、內視鏡緩解及黏膜癒合皆顯著較佳。
- (2) Upadacitinib 可以滿足一些對病人重要的需求，因其為一種誘導及維持疾病緩解的額外治療選項。
- A. 病人指出有對可達到持續緩解或反應、症狀減輕的新且有效治療選項的需求，因為病人可能對現有可用治療選項沒有反應或失去反應。
 - B. Upadacitinib 可解決對有效治療選項的未滿足需求，特別是對其他治療失去反應或不耐受的病人，因為它可有效誘導和維持臨床緩解和症狀減輕。
- (3) 根據 CADTH 對健康經濟證據的評估，若以公開定價計算，upadacitinib 並不能為健康照護系統帶來好的價值。委員會認定因缺乏可支持相對療效與安全性的直接比較證據，故沒有足夠證據證明 upadacitinib 在治療 UC 病人時，相較於成本最低的生物製劑或標靶合成藥物 (如 tofacitinib)，可付出較高的成本。
- A. 根據 upadacitinib 申請價和所有相關比較品的公開定價，upadacitinib 使用於 UC 的成本高於許多相關比較品。
 - B. 由於加拿大廠商提交的網絡統合分析 (network meta analysis, NMA) 中，upadacitinib 相較於其他生物製劑和 tofacitinib 的比較臨床效果和安全性具不確定性，且缺乏與活性藥品的直接比較證據，尚無足夠證據可證明其定價可高於目前已給付用於中度至重度活動性 UC 的最低價生物製劑或標靶合成藥品。
- (4) 根據公開定價，upadacitinib 預計在未來 3 年內將花費公共藥物計畫約 2,636,982 美元。

3. 討論要點

- (1) 建議者提交的 NMA 顯示 upadacitinib 優於其他誘導及維持治療期的可用治療選項，且沒有結果指出其他治療選項的療效 (efficacy) 優於 upadacitinib。然而，此 NMA 的估計因為網絡中納入的研究稀疏 (sparse networks)^m、病

^m 各治療多僅有一項試驗。

人及試驗特性的異質性、信賴區間過寬、及缺乏 upadacitinib 與其它活性藥品的直接比較證據而存在許多不確定性。此外，安全性數據特別稀少，且可能因為 UC 被報告為不良事件而產生干擾，因此不能從此 NMA 得到結論。而由於缺乏與活性藥品的直接比較證據，無充足證據證明 upadacitinib 與任何相關比較品相比，在療效或安全性上具有較優性。

- (2) Upadacitinib 與 tofacitinib 皆為 UC 的 JAK 抑制劑治療選項。Tofacitinib 因為安全性考量已大幅度改在生物製劑後使用，而 tofacitinib 的仿單（product monograph）已加註嚴重加框警語（serious boxed warnings）包括嚴重感染、惡性腫瘤、血栓及主要不良心血管事件。基於相同藥品類別，upadacitinib 的仿單也有相同加框警語，且註記自使用 upadacitinib 病人中觀察到一些惡性腫瘤事件。Upadacitinib 與 tofacitinib 相比具潛在較高的受體選擇性（receptor selectivity）。雖然臨床專家表示理論上 upadacitinib 應該比泛 JAK 抑制劑（pan-JAK inhibitor）如 tofacitinib 有更好的安全性，但 CDEC 認為缺乏證據支持 upadacitinib 的安全性優於 tofacitinib，尚需要進行較大樣本數的長期直接比較試驗，以評估罕見事件、以及在使用者中需要較長時間發生的事件的風險。基於目前可得試驗為期僅一年，CDEC 認為當下仍缺乏長期安全性資料。

(二) PBAC（澳洲）

■ 克隆氏症[14]

澳洲衛生部（Department of Health）藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2023 年 7 月公告 Rinvoq®（upadacitinib）用於重度克隆氏症（Crohn's disease）之評估報告[14]。

1. 給付建議

PBAC 建議收載 upadacitinib 用於治療重度克隆氏症。此建議基於若將 upadacitinib 成本最小化至替代療法（adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab）最低價，則其成本效益是可接受的。委員會注意到 risankizumab 雖然在 2022 年 11 月的會議被建議收載，但尚未列於 PBS 清單上，然而 risankizumab 亦可視為一種替代療法。

2. 臨床給付條件

(1) Upadacitinib 45 mg

Upadacitinib 45 毫克給付用於初始誘導緩解治療，為期 12 週。給付規範須

符合 PBS 對生物製劑（亦包含 JAK 抑制劑）給付之整體規範ⁿ。

A. 病人狀況為未曾使用生物製劑^o，新使用 upadaacitinib 作為誘導治療，需同時滿足下列各項。

(A) 病人必須年滿年齡 18 歲。

(B) 病人須透過標準臨床、內視鏡和/或影像學（包括組織學證據）判定為重度克隆氏症。

(C) 病人須對先前以類固醇減量療程（從至少 prednisolone 40 mg 或等效劑量開始治療超過 6 週）之全身性治療反應不佳^p。

(D) 病人須對先前使用 azathioprine（至少每日 2 mg/kg 持續 3 個月以上）之全身性免疫抑制療法反應不佳；或

病人須對先前使用 6-mercaptopurine（至少每日 1 mg/kg 持續 3 個月以上）之全身性免疫抑制療法反應不佳；或

病人須對先前使用 methotrexate（至少每週 15 mg 持續 3 個月以上）之全身性免疫抑制療法反應不佳。

若病人對於上述各項治療有禁忌症或因毒性而不耐受，必須提供相關細節證據。

(E) 病人 CDAI 分數 ≥ 300 ，以作為前線全身性治療反應不佳之證據；或

病人須有影像學或手術證明患有短腸症候群（short gut syndrome）或曾接受迴腸造口術或結腸造口術，且須有腸道發炎證據^q以及有證據顯示未能對前線全身性治療產生足夠反應；或

放射影像學顯示病人小腸有 50 公分以上的廣泛腸道發炎，且 CDAI 分數 ≥ 220 ；且須有證據顯示未能對前線全身性治療產生足夠反應。

B. 病人狀況為在 5 年期間內已接受 PBS 給付之 1 項或 2 項生物製劑治療，因無效或不耐受等原因而需換藥^r；需同時滿足下列各項。

(A) 病人必須年滿年齡 18 歲；

ⁿ 即，符合生物製劑製療規定的病人，若治療無效可更換藥品；但第三種治療無效後，PBS 在 5 年內不再給付生物製劑。例外為在此 5 年期間內新獲給付的新機轉藥品，且病人先前未曾使用過。

^o PBAC 建議給付規定中所稱之生物製劑為 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab。

^p 反應不佳的定義：為至少包括以下任一項：(a) 病人須有腸道發炎證據，(b) 病人須有高排便狀態（high faecal output state）的臨床評估，(c) 若患有短腸症後群、廣泛型小腸疾病或為造口手術病人，須有在無此藥情況下是否需要手術或全腸外營養（total parenteral nutrition）的臨床評估。

^q 腸道發炎的證據包括：(i) 血液：血小板數高於正常值，或紅血球沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）升高大於 25 公厘/小時，或 C 反應蛋白值（C-reactive protein, CRP）大於 15 毫克/公升；或(ii) 糞便：乳鐵蛋白（lactoferrin）或鈣衛蛋白（calprotectin）高於正常值；或(iii) 診斷性影像：呈現靜脈造影劑攝取增加，伴隨腸壁增厚、腸繫膜淋巴結腫大或有腸繫膜脂肪條紋變化。

^r PBS 規範在 5 年期間內，最多僅能使用 3 種生物製劑（即更換 2 次）；5 年期間內 PBS 不給付第 4 項選擇藥品。

- (B)病人須已使用過 PBS 給付之生物製劑療法；且
 - (C)此治療週期之前線治療未能達到足夠反應^s。
- C. 病人狀況為先前進入 PBS 規範之 5 年不給付期，並已超過 5 年不給付期，符合 PBS 給付之重新開始治療，需同時滿足下列各項。
- (A)病人必須年滿年齡 18 歲。
 - (B)病人須已使用過 PBS 給付用於此適應症之之生物製劑療法。
 - (C)病人須在最近一次使用 PBS 給付之生物製劑治療此適應症後中斷治療五年以上。
 - (D)病人須透過標準臨床、內視鏡和/或影像學（包括組織學證據）判定為重度克隆氏症。
 - (E)病人之 CDAI 分數 ≥ 300 ，且此數據之測量日期距申請日不超過 4 週。或病人須有腸道發炎病史，且若因短腸症候群受影響或進行迴腸造口術或結腸造口術，須有短腸症後群之影像學或手術證明；或若病人小腸有 50 公分以上的廣泛腸道發炎，且 CDAI 分數 ≥ 220 ，須有腸道發炎病史及放射影像學證明，此數據距申請日不超過 4 週。
 - (F)病人須有腸道發炎證據；或須臨床評估是否處於高排便狀態（high faecal output state）；或病人若為短腸症候群、廣泛腸道發炎或造口術者，在缺乏此藥治療時，就必須評估是否需要以手術或全靜脈營養（total parenteral nutrition, TPN）做為下一個治療選項。

(2) Upadacitinib 30 mg

若以每日 45 mg 進行初始誘導治療無法得到適當反應，或是轉換至每日 15 mg 進行維持治療後無法獲得適當反應，則 PBAC 建議可以每日 30 mg 進行延長誘導治療（extended induction）^t，給予額外 12 週的誘導治療期間。此外，亦建議病人可以 30 mg 品項進行維持治療。由於本案並未申請給付 upadacitinib 30 mg（此規格品項於台灣有藥品許可證），故本報告不再詳述。

(3) Upadacitinib 15 mg

病人狀況為持續治療（維持治療），需同時滿足下列各項。

- (A)病人必須年滿年齡 18 歲；且

^s 須提供最候一次給藥後 4 週內下列證據之一：CDAI 分數；評估短腸症、小腸廣泛病灶或造口術的病理或診斷影像結果；對於先前治療有嚴重不耐受而需終止治療的證據。

^t PBAC 亦建議給付 upadacitinib 30 mg 用於延長誘導治療（extended induction），前提是須達到以下任一條件：(1)初始治療使用每日 45 mg 持續 12 週仍反應不佳，(2)每日 15 mg 仍反應不佳。

- (B) 此藥須為此病人在最近期以 PBS 給付治療此適應症之生物製劑；且
- (C) 病人須對此藥有足夠反應，定義為若以 CDAI 評估或患有廣泛性小腸疾病時 CDAI 降低至不超過 150；或
- 病人對此藥有適當反應，其定義為：
- (a) 腸道發炎改善，具體表現如下：i. 血液：血小板數正常，或紅血球沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 不大於 25 mm/hr，或 C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP) 不超過 15 mg/L；ii. 糞便：乳鐵蛋白或鈣衛蛋白濃度正常；iii. 與基期評估相比，診斷影像顯示黏膜癒合的證據；
 - (b) 逆轉高排便狀態；
 - (c) 若有短腸症候群、廣泛小腸或造口之病人，可不須接受手術或全靜脈營養。

3. PBAC 討論議題

- (1) PBAC 認為 upadacitinib 的收載與其他生物製劑或合成型標靶疾病調節抗風濕藥物 (biologic or targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs/ tsDMARDs) 保持一致是合理的；限制符合條件的醫師開立處方，誘導治療期 12 週，隨後的維持治療每 24 週重新評估一次。
- (2) 參考品：此提案將目前 (或已獲 PBAC 建議) 用於 CD 的 bDMARD 列為參考品，包括 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab、risankizumab，PBAC 認為合理。然而澳洲廠商認為 adalimumab 應做為主要參考品，理由是 upadacitinib 同樣是主要用於社區環境 (community setting)。PBAC 認為基於成本最小分析基礎上，upadacitinib 會取代目前使用的所有替代療法。
- (3) 相對療效證據：PBAC 留意到此提案無 upadacitinib 與替代療法的直接比較，而是根據 upadacitinib 的 3 項試驗 (2 項誘導試驗，1 項維持試驗) 與 18 項參考品試驗形成的間接比較 (indirect treatment comparisons, ITCs)。試驗結果顯示 upadacitinib 在誘導及維持治療相較於安慰劑有達到統計明顯較高的反應率和緩解。在間接比較方面，PBAC 指出結果有不一致，以勝算比 (odds ratio)、相對危險率 (relative risk, RR) 或風險差 (risk difference) 呈現時，upadacitinib 與其他替代療法比較時，有些結果顯示 upadacitinib 較好，有些反而是參考品較好，且只有部份指標達到統計顯著差異。PBAC 進一步認為此 ITC 可能存在遞移性問題 (transitivity) 而影響結果的解釋。整體而言，PBAC 認為此 ITC 無明確方向性，亦無明確跡象顯示 upadacitinib 與任何參考品在誘導或維持治療中的療效有顯著差異；考量上述所有間接比較不一致結果後，PBAC 認為證據較為可能支持澳洲廠商對於相對療效不劣於參考品的宣稱。
- (4) 相對安全性證據：此提案亦呈現安全性 (不良事件、嚴重不良事件、嚴重感染和因不良事件終止治療) 的間接比較；誘導治療方面，upadacitinib 相較於 risankizumab 在上述結果顯著較差，與其他參考品的比較結果不一致但大多數未達統計顯著。維持治療的 upadacitinib 結果整體相似但不一致，且大多數

未達統計顯著差異。整體而言，upadacitinib 在 CD 的安全性與用於其他適應症的安全性評估大致上一致，而相對安全性不劣於指定參考品的宣稱可能合理。

- (5) PBAC 認為以超過兩年成本為基礎計算的成本最小化方法收載，與先前用於決定收載 bDMARD/tsDMARD 的方法一致，適合用於決定 upadacitinib 的最小化成本價格。PBAC 認為 upadacitinib 在維持治療期 70% 使用 15mg，30% 使用 30mg 的成本不應高於替代療法。

■ 潰瘍性結腸炎[15]

PBAC 於 2022 年 11 月公告 Rinvoq[®] (upadacitinib) 用於中度至重度潰瘍性結腸炎 (moderate to severe ulcerative colitis, MSUC) 之評估報告 (Public Summary Document) [15]。

在此之前，2022 年 7 月的會議，因澳洲醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 的授權意見總覽 (TGA Delegate's Overview) 尚未完成，PBAC 延遲 (deferred) 決議 upadacitinib 用於 MSUC 的建議^u。後於 2022 年 11 月 PBAC 會議中，經確認 TGA 授權意見總覽、藥物諮詢委員會 (Advisory Committee on Medicines, ACM) 建議和 TGA 認證^v已於會議前提供，PBAC 建議給付 upadacitinib 用於治療 UC。

1. 給付建議

PBAC **建議**收載 upadacitinib 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎潰瘍性結腸炎。此建議基於若將 upadacitinib 成本最小化至替代療法 (infliximab、tofacitinib、vedolizumab、ustekinumab 及 golimumab) 最低價，則其成本效益將是可接受的。

PBAC 於 2022 年 11 月會議同意 2022 年 7 月會議結論，認為若將 upadacitinib 的成本最小化至替代療法 infliximab、tofacitinib、vedolizumab 及 golimumab 當中的最低價，則 upadacitinib 的成本效益可能是可以接受的。PBAC 認為根據所提供的資料，upadacitinib 在 MSUC 的相對療效和安全性可能不劣於 (non-inferior) 這些藥品，且考量有足夠的證據支持 upadacitinib 對於某些病人，在誘導治療期相較於使用 adalimumab 有顯著較好的療效。

2. 臨床給付條件

^u 因該案件為平行送審，許可證尚未獲得 TGA 通過審查，故 PBAC 尚無法決定。

^v TGA 許可 upadacitinib 於 MSUC 適應症為：「曾對傳統治療或一種生物製劑治療反應不佳、失去反應或不耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人」

給付規範須符合 PBS 對生物製劑（亦包含 JAK 抑制劑）給付之整體規範^w。

(1) Upadacitinib 45 mg

A. 病人曾接受過 azathiopurine、6-mercaptopurine 或口服類固醇治療失敗後，未曾使用過生物製劑，新接受 upadacitinib 治療之病人，需滿足下列各項：

- (A) 病人必須年滿年齡 18 歲；
- (B) 病人必須對口服 5-aminosalicylate 標準劑量作為誘導緩解，並持續 3 個月以上仍未達到適當反應，或不耐受至需要永久停藥；
- (C) 病人須對先前使用 azathioprine（至少每日 2 mg/kg 持續 3 個月以上）未達到適當反應，或不耐受至需要永久停藥；或
病人須對先前使用 6-mercaptopurine（至少每日 1 mg/kg 持續 3 個月以上）未達到適當反應，或不耐受至需要永久停藥；或
病人須對先前以口服類固醇減量療程（從至少 prednisolone 40 mg 或等效劑量開始治療超過 6 週）未達到適當反應，或不耐受至需要永久停藥；並且接著使用適當劑量的 thiopurine 持續 3 個月以上仍未達到適當反應；
- (D) 病人必須 Mayo clinic score ≥ 6 ，或
病人必須 partial Mayo clinic score ≥ 6 ，前提是直腸出血及排便頻率的分項分數皆 ≥ 2 （partial Mayo clinic score 不需要內視鏡分項分數）。

B. 病人狀況在 5 年期間已接受 PBS 給付之 1 項或 2 項生物製劑治療，因無效或不耐受等因素而需換藥^x；病人需滿足下列各項：

- (A) 病人必須年滿年齡 18 歲；
- (B) 在此治療週期內，病人必須使用過此病症之 PBS 給付的生物製劑；
- (C) 在此治療週期內，病人不得已對 PBS 給付此適應症的此藥無效或停止反應。

C. 病人狀況為先前進入 PBS 規範之 5 年不給付期，並已超過 5 年不給付期，符合 PBS 給付之重新開始治療；須符合下列各項：

- (A) 病人必須年滿年齡 18 歲。
- (B) 病人必須曾使用 PBS 給付於此適應症的一種生物製劑。且
- (C) 病人必須自最近一次使用 PBS 給付此適應症的生物製劑後中斷治療 5 年

^w 即，符合生物製劑治療規定的病人，若治療無效可更換藥品；但第三種治療無效後，PBS 在 5 年內不再給付生物製劑。例外為在此 5 年期間內新獲給付的新機轉藥品，且病人先前未曾使用過。

^x PBS 規範在 5 年期間內，最多僅能使用 3 種生物製劑（即更換 2 次）；5 年期間內 PBS 不給付第 4 項選擇藥品。

以上。且

(D)病人必須 Mayo clinic score ≥ 6 ，或

病人必須 partial Mayo clinic score ≥ 6 ，前提是直腸出血及排便頻率的分項分數皆 ≥ 2 (partial Mayo clinic score 不需要內視鏡分項分數)。

(2) Upadacitinib 15 mg

治療階段：維持治療

(A)病人必須年滿年齡 18 歲。

(B)病人必須曾使用 PBS 給付此適應症的此藥。

(C)當使用此藥治療時，病人必須表現或持續有足夠反應，即 partial Mayo clinic score ≤ 2 ，且無分項分數 >1 。

3. PBAC 討論議題

- (1) PBAC 認為根據所提供的證據，upadacitinib 在 MSUC 的相對療效和安全性可能不劣於這些藥品，且有足夠證據支持 upadacitinib 對某些病人，在誘導治療期相較於使用 adalimumab 有顯著較好的療效。
- (2) PBAC 認為根據兩年成本最小化方法（此方法與先前用於標靶合成疾病調節抗風濕藥物 (b/tsDMARD) 一致）計算的 upadacitinib 最小化價格是適當的^y，且同意 upadacitinib 的成本應不超過替代療法 (adalimumab 除外)^z。
- (3) PBAC 認為 upadacitinib 的給付規定與其他治療 MSUC 的生物製劑或 b/tsDMARD 一致是合理的，並限由特定專科醫師處方，初始治療期間為 16 週，隨後維持治療並每隔 24 週評估一次。
- (4) PBAC 指出 PBS 當時已有 5 項 b/tsDMARD 用於治療 MSUC（還有 2 項已獲建議或考慮中），也認為額外治療選項的臨床需求較低。
- (5) PBAC 指出建議者所提出主要比較品為 tofacitinib 是合理的。然而，PBAC 也留意到建議者亦提出其他用於 MSUC 的 b/tsDMARD 包含 infliximab、vedolizumab、golimumab、adalimumab 作為補充比較品。
- (6) PBAC 留意到並無試驗直接比較 upadacitinib 與其他比較品；澳洲廠商是提交以與安慰劑作為共同比較品的間接比較來支持相對療效。PBAC 認為此間接比較有潛在遞移性問題 (transitivity)；尤其是 upadacitinib 試驗的受試族群與 tofacitinib 及其他補充比較品的試驗相比，存在差異。PBAC 認為前述差異使比較有不確定性，但不確定這些潛在偏差的影響程度。此外，PBAC 留意到 upadacitinib 誘導試驗中安慰劑組反應率較低（相較於委員會之前評估的其他

^y PBAC 考量 upadacitinib 與替代療法的等效劑量 (equi-effective dose) 可由 2022 年 7 月的 PSD 取得，而 upadacitinib 的等效劑量為初始治療每日一次 45 mg 持續 8 或 16 週，在初始治療後的 8 週內可選擇將劑量減至每日一次 15 mg 或 30 mg，此後每日一次 15 mg 或 30 mg。

^z 包含 infliximab、tofacitinib、vedolizumab、golimumab。

bDMARD 試驗)，也考量到這個差異可能產生偏差，使未校正的間接比較結果偏向於 upadacitinib。澳洲廠商在 PBAC 會議前回應 (Pre-PBAC Response) 提供一項針對誘導階段的臨床緩解效果 (以風險差值[risk difference]呈現) 進行的固定效應網絡統合分析，但此分析並未經過獨立評估。PBAC 認為為了得出 upadacitinib 與其他 PBS 已給付用於 US 的 b/tsDMARDs 的相對療效結論，考慮全部現有證據是適當的。

- (7) 針對誘導治療，PBAC 注意到未校正間接比較的結果顯示，UPA 的臨床緩解和臨床反應皆統計顯著高於 tofacitinib、vedolizumab、golimumab、adalimumab。但與 infliximab 相比時，僅臨床反應 upadacitinib 顯著高於 infliximab，而臨床緩解若用相對風險分析有顯著差異，但用風險差值分析未達顯著差異。PBAC 對 tofacitinib、vedolizumab、golimumab、adalimumab 的比較結果，考量到前述的遞移性問題、寬信賴區間、及誘導治療期間較短 (6 至 10 週)，認為達到緩解和臨床反應的病人比例差異的臨床相關性具有不確定性。整體而言，PBAC 認為 upadacitinib 的誘導治療效果可能不劣於 infliximab，且認為所提供的證據可能支持以下結論：UPA 在誘導治療的臨床緩解和臨床反應，相較於其他 PBS 已給付 b/tsDMARDs 達統計顯著較優性，但臨床相關性尚不確定。
- (8) 針對維持治療，PBAC 注意到此間接比較結果未顯示 upadacitinib 的臨床緩解或臨床反應與 tofacitinib、vedolizumab、golimumab 任一項藥品達統計上顯著差異 (除了 upadacitinib 30 mg 與 vedolizumab 的比較結果是 upadacitinib 較佳)；而根據此未校正間接比較的結果，宣稱與這些療法在相對療效具不劣性是合理的。PBAC 注意到並沒有呈現與 infliximab 和 adalimumab 的間接比較，然而考量到試驗設計的差異，因此認為這是可接受的。
- (9) 澳洲廠商在 PBAC 會議前回應中表示，接受 upadacitinib 以與其他替代療法 (adalimumab 及 golimumab 除外) 的成本最小化的價格。PBAC 指出 upadacitinib 相較於 adalimumab 在臨床緩解和臨床反應的相對風險和風險差值皆達統計顯著較佳；PBAC 同意 upadacitinib 與 adalimumab 相比，在誘導期對某些病人提供顯著的療效改善。
- (10) PBAC 認為，以兩年的成本最小化方法，此與先前用於收載其他 b/tsDMARD 的方法一致，用此方法來決定 upadacitinib 的最小成本價格是合適的，且同意 UPA 的成本不應大於替代療法 (adalimumab 除外)。
- (11) PBAC 認為根據成本最小化方法，以 tofacitinib、vedolizumab、golimumab、infliximab 中的最低成本建議收載 upadacitinib，可能對 PBS 而言是成本中性 (cost-neutral) 或帶來不多的淨節省，因為它將主要取代同等成本或較昂貴的療法。

(三) NICE (英國)

■ 克隆氏症[16]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2023 年 6 月 21 日公告 Rinvoq®（upadacitinib）用於曾接受治療的中度至重度活動性克隆氏症之評估報告[TA905][16]。

1. 委員會建議

NICE **建議給付** upadacitinib 做為中度至重度活動性成人克隆氏症的治療選項，前提是英國廠商須依照商業給付協議供應藥品。且須符合下列條件：

- (1) 先前曾對生物製劑治療反應不佳或失去反應；或
- (2) 無法耐受前線生物製劑；或
- (3) 對腫瘤壞死因子抑制劑類藥品（TNF- α inhibitors）為禁忌。

考量管理成本、劑量、每劑單價和商業協議。若患此疾病者與其臨床醫師認為 upadacitinib 為適用療法選項之一，在討論所有療法優缺點後，使用最低價者。

2. 建議給付理由

- (1) 中度至重度活動性克隆氏症在傳統治療失敗時的標準治療為生物製劑療法（如 TNF- α 抑制劑、ustekinumab 或 vedolizumab）。
- (2) 臨床試驗證據顯示 upadacitinib 相較於安慰劑有較高機率獲得疾病緩解。而 upadacitinib 與 ustekinumab 及 vedolizumab 的間接比較顯示其同樣有效。
- (3) 成本比較數據顯示 upadacitinib 的成本與 ustekinumab 及 vedolizumab 相似或更低。因此建議給付 upadacitinib。

3. 委員會討論意見

- (1) 參考品（comparator）：不同於上市許可適應症（在傳統治療失敗、不耐受或有禁忌者即可使用），此申請案將使用對象限縮至生物製劑失敗、不耐受或對 TNF- α 抑制劑有禁忌的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。臨床專家指出 TNF- α 抑制劑通常作為第一線進階治療，若將 ustekinumab 作為一線使用通常是因為 TNF- α 抑制劑不適合，而在此情況下 vedolizumab 通常作為二線生物製劑。委員會結論英國廠商將 upadacitinib 定位為 vedolizumab 和 ustekinumab 的替代療法是合適的。
- (2) 針對高風險對象的參考品：JAK 抑制劑如 upadacitinib 的仿單（summary of product characteristics）中有特別警語說明 upadacitinib 應僅用於已沒有其他治療選項時，尤其是 65 歲以上、有動脈粥狀硬化性心血管病史、或有其他心血管疾病或惡性腫瘤風險因子的病人。臨床醫師解釋 vedolizumab 和

ustekinumab 亦為此群高風險對象的治療選項，因為除了最佳支持性療法外已沒有其他替代療法。委員會結論 vedolizumab 和 ustekinumab 為英國廠商所提所有對象的相關參考品。

- (3) 臨床效果：根據三項比較 upadacitinib 與安慰劑的臨床試驗（U-EXCEL、U-EXCEED 及 U-ENDURE），由於資料為機密無法於該報告中呈現。委員會結論為在生物製劑失敗病人，不論誘導治療或維持治療，使用 upadacitinib 相較於安慰劑皆較有臨床效果。
- (4) 臨床效果網絡統合分析：尚無 upadacitinib 與 vedolizumab 和 ustekinumab 的直接比較研究。英國廠商分別提供生物製劑及傳統治療失效的誘導治療及維持治療網絡統合分析間接比較。EAG（external assessment group）解釋針對曾對生物製劑失效病人，比較誘導治療的 NMA 顯示，upadacitinib 與 vedolizumab 和 ustekinumab 相比，在臨床緩解上更有效，在臨床反應有相似療效；維持治療的 NMA 顯示 upadacitinib 與 vedolizumab 和 ustekinumab 相比，在臨床緩解上有類似療效。EAG 強調由於針對維持治療的 NMA，其納入試驗的受試者納入條件為，僅誘導治療達到臨床反應的病人可進入維持治療試驗，因此 EAG 認為維持治療的 NMA 有其侷限性，即無法提供對 upadacitinib 沒有反應的病人提供有效性證據。然而，實務上也僅有誘導治療有反應者才能繼續維持治療，英國廠商亦解釋維持治療 NMA 的所有納入試驗設計也是誘導治療有反應者才進入維持治療，因此所有納入試驗是可比較的。EAG 也接受沒有更好的方法可用來比較維持治療的臨床效果，因此委員會結論是此 NMA 結果可支持廠商宣稱 upadacitinib 與 vedolizumab 和 ustekinumab 有相似的臨床效果。
- (5) 安全性分析—不良事件網絡統合分析：英國廠商提供的網絡統合分析結果顯示誘導治療及維持治療的嚴重不良事件在各組間相當，所有信賴區間跨過效應無差異線。EAG 強調因不良事件終止治療的情況在 upadacitinib 較常發生，但各比較品間未達統計顯著差異。臨床專家解釋所有藥品的停藥率都很低因此實務上不易達到顯著差異。委員會的結論是網絡統合分析顯示 upadacitinib 可能與 vedolizumab 和 ustekinumab 具有相似的不良事件態樣。

■ 潰瘍性結腸炎[17]

NICE 於 2023 年 1 月 4 日公告 Rinvoq®（upadacitinib）用於治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎之評估報告[TA856][17]。

1. 委員會建議

NICE 建議給付 upadacitinib 在其上市許可範圍 aa 內，作為治療中度至重度

^{aa} 上市許可適應症為：治療對一種傳統治療或生物製劑反應不佳、失去反應或不耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的成人病人。

活動性潰瘍性結腸炎成人病人的一種選項，且須符合下列條件：

- (1) 當病人無法耐受常規或生物製劑治療，或病情對這些治療反應不佳或停止反應；且
- (2) 英國廠商依商業協議提供 upadacitinib。

病人與臨床醫師需先討論完可用治療選項的優點及缺點後，選擇最合適的治療方法；若病人及臨床醫師認為 upadacitinib 是合適的選項之一，需從中選擇最不昂貴的治療方法（考慮給藥成本，所需劑量和頻率，以及產品每劑量的價格）。

2. 建議給付理由

- (1) 中度至重度潰瘍性結腸炎在傳統治療後的標準治療是生物製劑（adalimumab、golimumab、infliximab、ustekinumab 或 vedolizumab）或 tofacitinib。
- (2) 臨床試驗證據顯示 upadacitinib 在治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎比安慰劑有效，但無直接證據比較在標準治療後使用 upadacitinib 與其他療法；間接比較證據顯示 upadacitinib 可能至少和與其比較的療法一樣有效。
- (3) 相較於其他療法，upadacitinib 最可能的成本效果估計，在 NICE 通常考慮 NHS 資源可接受使用的範圍內。因此，推薦 upadacitinib。

3. 委員會討論

- (1) 治療路徑：委員會留意到潰瘍性結腸炎的治療選擇高度個人化，英國廠商分為兩個次族群：未曾使用生物製劑（biologic-naïve，即傳統治療無反應或不耐受，但不曾使用 TNF 抑制劑如 vedolizumab、ustekinumab 或 tofacitinib）及曾使用生物製劑（biologic-experienced，即對於上述傳統治療，與生物製劑或 tofacitinib 無反應或不耐受）^{bb}。病人及臨床專家指出，因 upadacitinib 的口服給藥方式帶來好處，不應保留到生物製劑失敗後才使用，故委員會總結認為英國廠商以生物製劑治療經驗的分類方式合適。

(2) 臨床證據：

- A. 誘導試驗為 U-ACHIEVE (n=474) 及 U_ACCOMPLISH (n=522)；受試者隨機分派至 upadacitinib 45mg 或安慰劑。主要療效指標為臨床緩解（以 adapted Mayo 測量），次要療效指標為內視鏡改善和內視鏡緩解、臨床反應（adapted Mayo score）、內視鏡組織學黏膜改善、黏膜癒合、無急便（bowel urgency）及腹痛。所有療效指標是於治療後第 8 週測量，若第 8 週未達適當反應者再延長 8 週的誘導治療。
- B. 維持試驗為 U-ACHIEVE maintenance 試驗(n=451)，受試者為誘導試驗

^{bb} 委員會了解雖然目前已有其他非生物製劑療法且未來將會更多，這樣的分法可能要重新考慮以免混淆。

達臨床反應者，使用 upadacitinib（15 mg 或 30 mg）或安慰劑，主要療效結果為第 52 週的臨床緩解（adapted Mayo score），次要結果包括內視鏡改善和內視鏡緩解、維持臨床緩解、無使用皮質類固醇臨床緩解、內視鏡組織學黏膜改善、黏膜癒合、無急便及腹痛。

- C. 臨床專家指出這些試驗包含對目前 NHS 所提供療法無反應的病人，委員會總結這些試驗適當且可推廣至英國臨床實務。

(3) 臨床效果：

- A. 誘導試驗結果顯示，所有族群 upadacitinib 45 mg 的緩解率統計上顯著高於安慰劑（兩試驗相較於安慰劑的治療差異分別為 22% 及 29%），緩解率在未使用或曾使用生物製劑的次族群分析也有一致結果。
- B. 第 52 週的維持試驗結果，使用 upadacitinib 組緩解率亦統計上顯著高於安慰劑（調整後與安慰劑的治療差異分別為 31%[15 mg] 及 39%[30 mg]），未使用及曾使用生物製劑的次族群分析也是一致結果。
- C. 委員會總結 upadacitinib 在誘導緩解及維持緩解相較於安慰劑更有效果。

(4) 安全性數據：

- A. 誘導試驗 upadacitinib 常見不良事件為肌酸磷酸激酶升高，痤瘡和鼻咽炎。在維持試驗是鼻咽炎、潰瘍性結腸炎惡化和肌酸磷酸激酶增加。安慰劑組因不良事件終止試驗的比例高於 upadacitinib 組。任何試驗皆無死亡案例。
- B. 委員會注意到歐洲藥品管理局安全委員會有對治療發炎性疾病的 JAK 抑制劑（包括治療 UC 的 upadacitinib）進行審查；原因為 tofacitinib 在類風溼性關節炎的臨床試驗顯示，有心臟疾病風險的病人，使用 tofacitinib 相較於 TNF-alpha 抑制劑，有較高比例有主要心血管不良事件及罹患癌症。
- C. 英國廠商所提交 upadacitinib 長期延伸性試驗（U-ACTIVATE）的最新數據摘要，顯示 U-ACHIEVE 試驗完成維持治療並在延伸試驗持續接受 upadacitinib 的受試者中，並沒有發現新的安全風險。委員會總結基於現有證據，upadacitinib 具有可接受的安全性。

(5) 間接比較：

- A. 由於無直接比較研究，英國廠商使用 upadacitinib 2 項隨機安慰劑對照試驗（U-ACHIEVE induction 及 maintenance，和 U-ACCOMPLISH induction）與參考品的 18 項試驗進行 NMA。此 NMA 的療效指標為 2 次族群的臨床緩解及臨床反應。
- biologic-naive 次族群：比較 upadacitinib 與 adalimumab、golimumab、infliximab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab 的相對療效。
 - biologic-exposed 次族群：比較 upadacitinib 與 adalimumab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab 的相對療效。
- B. 安全性的 NMA 為比較全部族群在誘導治療 upadacitinib 與 adalimumab、

golimumab、infliximab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab 的嚴重感染率。EAG 認為此 NMA 有無法解決且影響程度不確定的技術問題，當解釋結果時必須將以下情形納入考量：

- 所有網絡，並無正式驗證其一致性假設。
- 維持治療階段比誘導治療階段的 NMA 結果可信度 (reliable) 低。
- 英國廠商與 EAG 首選 (preferred) 產生 NMA 結果的方法不同。

- C. EAG 對其使用及提出臨床觀點的替代方法並不滿意，並認為應就結果的合理性 (plausibility) 徵求臨床意見。委員會注意到信賴區間寬造成結果的不確定性，而英國廠商表示此結果得到當時發表用於中度至重度 UC 的 2 篇 NMA 文獻 (Burr 等人(2022)[18]及 Lasa 等人(2022)[19]) 證據^{cc}的支持。臨床專家同意這些發表文獻與英國廠商的分析大致得出相同的結論。委員會總結英國廠商提供的 NMA 結果合理 (plausible) 並且適合決策。
- D. 英國廠商所提 NMA 顯示在 biologic-naïve 和 biologic-exposed 次族群中，upadacitinib 與比較藥品一樣有效且有時更有效，並認為其結果屬機密，因此不能於此報告。英國廠商的安全性 NMA 顯示 upadacitinib 嚴重感染的風險低。委員會總結 upadacitinib 至少與比較品有相同療效，亦有類似低的嚴重感染風險。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

■ 克隆氏症[20]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium) 於 2023 年 5 月 5 日公告與本案藥品相關之醫療科技評估報告[SMC2575][20]。**建議給付** upadacitinib 於 NHS 蘇格蘭作為治療對傳統治療或生物製劑的反應不佳、無反應、不耐受，或不建議使用此類療法的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。建議理由為 upadacitinib 提供選擇性免疫抑制劑類型藥品額外的治療選擇。此建議僅適用於經批准可達到此建議所依據的成本效益結果的 NHS 蘇格蘭病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS)，或同等或更低的 PAS/標價 (list price)。

^{cc} 已發表文獻的分析還包括最近被建議給付用於治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的 filgotinib [TA792]及 ozanimod [TA828]。委員會注意到 filgotinib 及 ozanimod 尚未在臨床實務中被廣泛使用而未在此評估案中作為比較品。

■ 潰瘍性結腸炎[21]

SMC 於 2022 年 9 月 9 日公告與本案藥品相關之醫療科技評估報告 [SMC2510][21]。建議給付 upadacitinib 於 NHS 蘇格蘭作為治療對傳統治療或生物製劑的反應不佳、無反應或不耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。建議理由為 upadacitinib 提供了 JAK 抑制劑同類藥品額外的治療選擇。此建議僅適用於經批准可達到此建議所依據的成本效益結果的 NHS 蘇格蘭病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS），或同等或更低的 PAS/標價。

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：

適應症	克隆氏症	潰瘍性結腸炎
Population	中度至重度活動性克隆氏症成人病人	中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人
Intervention	upadacitinib	
Comparator	未設限	
Outcome	未設限	
Study design	隨機對照分派試驗(randomized controlled trials)、系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(systematic reviews /meta-analysis)	

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 22 日，以 Crohn('s) disease、ulcerative colitis、upadacitinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二（克隆氏症）及附錄三（潰瘍性結腸炎）。

(2) 搜尋結果

■ 克隆氏症

本報告搜尋電子資料庫，於 Cochrane Library 得到 95 筆資料、PubMed 得到

77 筆資料、Embase 得到 346 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終納入 2 篇研究。其中一篇為整合 2 項誘導試驗 (U-EXCEL、U-EXCEED)、1 項維持試驗 (U-ENDURE) 之相關結果[22]，1 篇系統性回顧及網絡統合分析克隆氏症誘導及維持緩解之生物製劑和小分子藥物的療效[23]。

A. U-EXCEL 誘導試驗、U-EXCEED 誘導試驗、及 U-ENDURE 維持試驗主要結果[22]

兩項多中心、第三期、雙盲、隨機、安慰劑對照之誘導試驗 (U-EXCEL (NCT03345849)及 U-EXCEED (NCT03345836))，及一項維持試驗 (U-ENDURE (NCT03345823)) 由 AbbVie 公司資助，目的為比較 upadacitinib 用於中度至重度克隆氏成人病人之療效及安全性。誘導試驗將病人以 2:1 隨機分派^{dd}至每日 45 mg 組及安慰劑組持續 12 週，誘導試驗有臨床反應^{ee}者再以 1:1:1 隨機分派^{ff}至維持試驗 (U-ENDURE) 每日 15 mg 組、30 mg 組、及安慰劑組持續 52 週^{gg}。納入條件為 18 至 75 歲，確診為中度至重度克隆氏症至少 3 個月者。中度至重度克隆氏症定義為平均每日極軟便或稀便 4 次以上或腹痛分數 (abdominal pain score) 2 分以上，且簡版克隆氏症內視鏡分數 (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD，範圍介於 0 至 56，分數越高代表疾病越嚴重) ≥ 6 分 (若為單一性迴腸疾病者則 SES-CD ≥ 4)，排除量表中有關是否有狹窄的部分。此外，U-EXCEL 納入條件為曾接受一種以上傳統或生物製劑治療失敗，而 U-EXCEED 納入條件為曾接受一種以上生物製劑治療失敗；前述治療失敗定義為反應不佳或有無法接受的副作用。共同主要療效指標 (primary end point) 為在誘導治療試驗

^{dd} 依照病人先前有無接受皮質類固醇、內視鏡判定嚴重程度 (SES-CD ≥ 15 或 <15)、先前曾接受生物製劑治療失敗次數 (U-EXCEL 試驗為 0、1、 >1 ；U-EXCEED 試驗為 1 或 >1) 分層。

^{ee} 臨床反應定義為：每日平均排非常軟便或流質糞便的次數，或腹痛分數 (範圍介於 0 (不痛) 至 3 分 (重度疼痛)) 至少減少 30%，且不能比基期值差。

^{ff} 依病人先前以生物製劑治療有無失敗經驗、臨床緩解 (排便頻率和疼痛分數)、誘導治療期結束時是否達內視鏡緩解分層。

^{gg} 受試者可同時接受 methotrexate，以及皮質類固醇；但在第 4 周起，病人需要開始減量。若未於誘導試驗內完成減量，則於維持試驗中繼續減量。

^{hh} U-ENDURE 試驗之 upadacitinib 30 mg 組個案依隨機分派分組，並非針對仿單用法中的高疾病負擔病人，及建議給付規定略為不同，在結果的解釋上須多加留意。本案藥品仿單內容於克隆氏症維持劑量的說明為：「RINVOQ®維持治療的建議劑量是每日一次 15 mg 或 30mg，依病人的症狀使用：•高疾病負擔或對每日一次 15 mg 劑量治療反應不足的病人，可能適用每日一次 30 mg 劑量。•對於初始 12 週誘導治療後未達到適當治療效益的病人，建議每日一次 30 mg 劑量。對於前述病人，如果在治療 24 週後沒有治療效益的證據，應停用 RINVOQ®。•維持治療應使用最低有效劑量。65 歲以上的病人，建議維持劑量是每日一次 15mg。對於 RINVOQ®誘導或維持治療有反應的病人，皮質類固醇可依據標準治療減量及/或停藥。

(第 12 週) 及維持治療試驗 (第 52 週) 皆為臨床緩解ⁱⁱ及內視鏡緩解^{jj}。由於美國食品藥物管理局與歐盟藥物管理局要求的主要療效指標定義不同, 試驗計畫書分別設計不同依序檢定策略, 本報告以美國 FDA 之定義呈現。

U-EXCEL 及 U-EXCEED 分別納入 526 人及 495 人, 而 502 人進入 U-ENDURE 維持試驗, 受試者基期人口學及臨床特性如表四。

誘導試驗結果顯示 45 mg upadacitinib 組相較於安慰劑組有統計上顯著較高的臨床緩解 (U-EXCEL 為 49.5% vs. 29.1%, U-EXCEED 為 38.9% vs. 21.1%) 及內視鏡反應 (U-EXCEL 為 45.5% vs. 13.1%, U-EXCEED 為 34.6% vs. 3.5%), 所有比較皆 p 值<0.0001。52 週的 U-ENDURE 試驗結果顯示, 臨床緩解及內視鏡反應在 upadacitinib 組亦高於安慰劑組且達顯著差異 (臨床緩解: upadacitinib 15mg 組 37.3%、30mg 組 47.6%、安慰劑組 15.1%; 內視鏡反應依序為 27.6%、40.1% 及 7.3%)。整體而言, 中度至重度克隆氏症病人誘導及維持治療使用 upadacitinib 於皆優於安慰劑。主要療效及關鍵次要療效指標結果如表五。

安全性數據顯示, 帶狀疱疹感染 (herpes zoster infection) 發生率在 upadacitinib 45mg 及 30 mg 組高於安慰劑組, 維持治療 upadacitinib 30 mg 相較於其他組有較高肝病 (hepatic disorder) 和嗜中性白血球減少症 (neutropenia)。誘導治療接受 upadacitinib 45 mg 組中有 4 人及維持治療接受 upadacitinib 15 mg 或 30 mg 組皆各有 1 人出現腸胃穿孔 (gastrointestinal perforation)。U-EXCEED 試驗有 1 人因感染性休克死亡。安全性數據整理如表六。

表四 U-EXCEL、U-EXCEED、U-ENDURE 試驗受試者基期人口學及臨床特性

	U-EXCEL 誘導試驗 (12 週)		U-EXCEED 誘導試驗 (12 週)		U-ENDURE 維持試驗 (52 週)		
	安慰劑 (N = 176)	UPA45mg (N = 350)	安慰劑 (N = 171)	UPA45mg (N = 324)	安慰劑 (N = 165)	UPA15mg (N = 169)	UPA30mg (N=168)
男性 n(%)	94 (53.4)	189 (54.0)	96 (56.1)	169 (52.2)	88 (53.3)	102 (60.4)	93 (55.4)
年齡 (年)	39.3±13.6	39.7±13.7	37.5±12.1	38.4±13.7	38.1±13.0	38.1±13.5	37.0±13.3
亞洲人	36 (20.5)	73 (20.9)	38 (22.2)	69 (21.3)	35 (21.2)	43 (25.4)	15(26.8)
BMI	25.6±7.0	24.5±6.0	23.9±6.2	24.2±6.0	24.6±6.6	24.1±6.0	24.2±6.6
病齡中位數 (範圍)	5.7 (0.3–46.3)	6.7 (0.1–52.1)	9.8 (0.6–46.1)	9.3 (0.5–55.2)	7.6 (0.3–48.7)	7.9 (0.3–40.1)	7.2 (0.3–44.9)
疾病部位							
僅迴腸	27 (15.3)	58 (16.6)	23 (13.5)	48 (14.8)	24 (14.5)	22 (13.0)	20 (11.9)

ⁱⁱ 美國 FDA 要求之定義為克隆氏症疾病活動指數 (Crohn Disease Activity Index, CDAI, 範圍介於 0 至 600, 分數越高代表疾病活動越嚴重) <150。歐盟 EMA 要求之定義則為依病人報告結果 (patient-reported outcome), 即平均每日非常軟或液態糞便次數≤2.8 次, 且平均每日腹痛分數≤1.0, 且兩項均不能高於基期分數。

^{jj} 定義為 SES-CD 自誘導試驗基期降幅>50%(或基期 SES-CD 為 4 分者, 則自基期減少≥2 分)。

	U-EXCEL 誘導試驗 (12 週)		U-EXCEED 誘導試驗 (12 週)		U-ENDURE 維持試驗 (52 週)		
	安慰劑 (N = 176)	UPA45mg (N = 350)	安慰劑 (N = 171)	UPA45mg (N = 324)	安慰劑 (N = 165)	UPA15mg (N = 169)	UPA30mg (N=168)
僅結腸	57 (32.4)	121 (34.6)	68 (39.8)	112 (34.6)	67 (40.6)	62 (36.7)	70 (41.7)
迴腸及結腸	92 (52.3)	171 (48.9)	80 (46.8)	164 (50.6)	74 (44.8)	85 (50.3)	78 (46.4)
CDAI 分數‡							
測量病人數	176	349	171	322	164	168	168
平均分數	293.9±85.4	292.4±81.3	308.1±84.3	306.6±89.4	308.4±82.3	300.8±90.8	312.1±75.4
每日腹痛分數§							
測量病人數	176	350	171	323	165	168	168
平均分數	1.9±0.7	1.9±0.7	1.8±0.7	1.9±0.7	1.9±0.7	1.8±0.7	1.9±0.6
平均每日極軟便或稀便¶							
測量病人數	176	350	171	323	165	168	168
平均頻率	5.1±2.8	5.2±2.6	6.1±3.3	5.7±3.4	5.6±2.8	5.4±3.3	5.5±2.8
SES-CD†	13.6±7.0	13.7±7.3	14.9±7.8	15.2±7.8	14.8±7.7	15.8±7.6	15.5±8.1
CD 併用藥 n(%)							
免疫抑制劑	3 (1.7)	13 (3.7)	13 (7.6)	24 (7.4)	11 (6.7)	5 (3.0)	9 (5.4)
氨基水楊酸	50 (28.4)	81 (23.1)	29 (17.0)	47 (14.5)	33 (20.0)	36 (21.3)	26 (15.5)
糖皮質類固醇	64 (36.4)	126 (36.0)	60 (35.1)	108 (33.3)	61 (37.0)	63 (37.3)	63 (37.5)
曾使用生物製劑							
是	78 (44.3)	161 (46.0)	171	324	126 (76.4)	124 (73.4)	127 (75.6)
否	98 (55.7)	189 (54.0)	0	0	39 (23.6)	45 (26.6)	41 (24.4)
前線生物製劑使用失敗線數*							
1	28 (35.9)	58 (36.0)	68 (39.8)	126 (38.9)	52 (41.3)	52 (41.9)	43 (33.9)
2	24 (30.8)	52 (32.3)	55 (32.2)	92 (28.4)	32 (25.4)	31 (25.0)	35 (27.6)
≥3	26 (33.3)	51 (31.7)	48 (28.1)	106 (32.7)	42 (33.3)	41 (33.1)	49 (38.6)
前線生物製劑使用失敗種類*							
TNF 抑制劑	75 (96.2)	157 (97.5)	164 (95.9)	308 (95.1)	118 (93.7)	117 (94.4)	123 (96.9)
Vedolizumab/ natalizumab	25(32.1)	49 (30.4)	47 (27.5)	99 (30.6)	38 (30.2)	39 (31.5)	43 (33.9)
Ustekinumab	33 (42.3)	64 (39.8)	57 (33.3)	118 (36.4)	48 (38.1)	41 (33.1)	49 (38.6)

備註：正負值為平均數±標準差。‡CDAI 範圍為 0 至 600，越高分表示越嚴重。§病人自評腹痛分數範圍介於 0(不會痛)至 3(嚴重疼痛)，根據基期前 7 天分數算平均。¶根據布里斯托糞便分類法 (Bristol Stool Scale) 於基期前 7 日出現第 6 型 (非常軟) 及第 7 型 (液態) 的平均次數，頻率越高表示腹瀉越嚴重。†SES-CD 評估五個腸段 (迴腸末端、右結腸、橫結腸、乙狀和左結腸以及直腸) 之四個內視鏡項目 (是否有潰瘍、潰瘍表面、受影響表面及是否狹窄) 每項評分範圍介於 0 至 3，總分 0 至 56 分，分數越高表示疾病越嚴重。氨基水楊酸：aminosalicylate，糖皮質類固醇：glucocorticoids。*分母為前線曾使用生物製劑之個案數。

表五 U-EXCEL、U-EXCEED、U-ENDURE 試驗療效數據

	U-EXCEL 誘導試驗 (12 週)			U-EXCEED 誘導試驗 (12 週)			U-ENDURE 維持試驗 (52 週)		
	安慰劑 (N = 176)	UPA45mg (N=350)	調整後差異; p 值†	安慰劑 (N = 171)	UPA45mg (N=324)	調整後差異; p 值†	安慰劑 (N = 165)	UPA15mg (N=169)	調整後差異; p 值†
主要療效指標 % (95% CI)									
CDAI 臨床緩解‡	29.1 (22.4 to 35.8)	49.5 (44.2 to 54.8)	20.8 (12.7 to 28.8); P<0.001	21.1 (14.9 to 27.2)	38.9 (33.6 to 44.2)	17.9 (10.0 to 25.8); P<0.001	15.1 (9.6 to 20.6)	37.3 (30.0 to 44.6)	23.7 (15.2 to 32.1); P<0.001
-亞洲人	30.6	50.7	20.1*	10.5	49.3	38.7*	11.4	41.9	30.4*
-未使用生物製劑	39.8	54.3	14.5*	—	—	—	25.5	46.7	21.1*
-曾使用生物製劑	15.6	43.9	28.3*	—	—	—	11.9	33.9	22.0*
內視鏡反應§	13.1 (8.1 to 18.0)	45.5 (40.3 to 50.8)	33.0 (26.2 to 39.9); P<0.001	3.5 (0.8 to 6.3)	34.6 (29.4 to 39.8)	31.2 (25.5 to 37.0); P<0.001	7.3 (3.3 to 11.2)	27.6 (20.8 to 34.4)	21.0 (13.6 to 28.4); P<0.001
-未使用生物製劑	16.3	52.0	35.7 (25, 46)*	—	—	—	17.9	39.8	21.8 (3 to 41)*
-曾使用生物製劑	9.0	37.9	29.9 (19, 39)*	—	—	—	4.0	23.2	19.2 (11 to 27)*
次要療效指標 % (95% CI)									
SF-APS 臨床緩解¶	22.2 (16.0 to 28.3)	50.7 (45.5 to 56.0)	28.7 (20.9 to 36.4); P<0.001	14.0 (8.8 to 19.2)	39.8 (34.5 to 45.1)	25.9 (18.7 to 33.1); P<0.001	14.4 (9.0 to 19.8)	35.5 (28.3 to 42.7)	21.9 (13.7 to 30.0); P<0.001
-未使用生物製劑	28.6	54.1	25.5(14 to 37)*	—	—	—	32.7	44.4	11.7 (–9 to 33)
-曾使用生物製劑	14.1	46.8	32.7(22 to 44)*	—	—	—	8.7	32.3	23.5(14 to 33)*
臨床反應 (CR-100) §§	37.3 (30.1 to 44.5)	56.6 (51.4 to 61.8)	19.8 (11.3 to 28.4); P<0.001	27.5 (20.8 to 34.2)	50.5 (45.1 to 56.0)	22.8 (14.4 to 31.2); P<0.001	15.2 (9.7 to 20.6)	41.4 (34.0 to 48.8)	27.1 (18.3 to 35.8); P<0.001
內視鏡緩解 	7.4 (3.5 to 11.3)	28.9 (24.2 to 33.7)	21.8 (15.8 to 27.8); P<0.001	2.3 (0.1 to 4.6)	19.1 (14.9 to 23.4)	16.8 (12.0 to 21.6); P<0.001	5.5 (2.0 to 9.0)	19.1 (13.1 to 25.0)	14.4 (7.7 to 21.0); P<0.001
無皮質類固醇 CDAI 臨床緩解**	人數 64	126		60	108		165	169	
	15.7 (6.8 to 24.7)	42.9 (34.2 to 51.5)	27.7 (15.7 to 39.8); P<0.001	11.7 (3.5 to 19.8)	34.3 (25.3 to 43.2)	22.5 (11.1 to 34.0); P<0.001	14.5 (9.1 to 19.9)	36.7 (29.4 to 44.0)	23.8 (15.5 to 32.1); P<0.001

備註：‡CDAI 臨床緩解定義為 CDAI<150。†組間差異 (UPA 與安慰劑組相減) 的點估計及 95%信賴區間在類別變項根據 Cochran–Mantel–Haenszel 模型計算，連續變項以混合效果重複測量 (mixed-effect repeated-measures) 模型計算。§內視鏡反應定義為 SES-CD 與基期相比減少超過 50% (或若 SES-CD 基期 4 分者減少 ≥2 分)。¶排便頻率及腹痛分數 (SF-APS) 的臨床緩解定義為每日平均極軟便或稀排便頻率 ≤2.8 次，每日平均腹痛分數 ≤1.0，且兩指標均未超過基值。§§臨床反應 (CR-100) 定義為 CDAI 分數至少減少 100 分。|| 內視鏡緩解定義為 SES-CD ≤4，至少自基期降低 2 分，且任一個別面向分數不超過 1。**無皮質類固醇 CDAI 臨床緩解定義為基期有使用糖皮質類固醇者在第 12 週終止糖皮質類固醇使用且 CDAI 達臨床緩解。-次族群分析參考原文附錄及仿單。*代表差值信賴區間未包含無效線。

表五 U-EXCEL、U-EXCEED、U-ENDURE 試驗療效數據（續）

	U-ENDURE 維持試驗（52 週）		
	安慰劑 (N = 165)	UPA30mg (N=168)	調整後差異； p 值†
主要療效指標 % (95% CI)			
CDAI 臨床緩解‡	15.1 (9.6 to 20.6)	47.6 (40.1 to 55.2)	32.8 (23.9 to 41.6); P<0.001
-亞洲人	11.4	57.8	46.3*
-未使用生物製劑	25.5	56.1	30.6*
-曾使用生物製劑	11.9	44.9	33.0*
內視鏡反應§	7.3 (3.3 to 11.2)	40.1 (32.7 to 47.6)	33.7 (26.0 to 41.3); P<0.001
-未使用生物製劑	17.9	43.9	26.0 (7 to 45)*
-曾使用生物製劑	4.0	38.9	34.9 (26 to 44)*
次要療效指標 % (95% CI)			
SF-APS 臨床緩解¶	14.4 (9.0 to 19.8)	46.4 (38.9 to 54.0)	31.8 (23.2 to 40.3); P<0.001
-未使用生物製劑	32.7	58.5	25.8 (5 to 47)*
-曾使用生物製劑	8.7	42.5	33.8(24 to 44)*
臨床反應（CR-100）§§	15.2 (9.7 to 20.6)	51.2 (43.6 to 58.7)	36.4 (27.5 to 45.2); P<0.001
內視鏡緩解 	5.5 (2.0 to 9.0)	28.6 (21.8 to 35.5)	23.6 (16.1 to 31.0); P<0.001
無皮質類固醇	165	168	
CDAI 臨床緩解**	14.5 (9.1 to 19.9)	46.4 (38.9 to 54.0)	32.2 (23.4 to 40.9); P<0.001

備註：：‡CDAI 臨床緩解定義為 CDAI<150。†組間差異（UPA 與安慰劑組相減）的點估計及 95%信賴區間在類別變項根據 Cochran–Mantel–Haenszel 模型計算，連續變項以混合效果重複測量（mixed-effect repeated-measures）模型計算。§內視鏡反應定義為 SES-CD 與基期相比減少超過 50%（或若 SES-CD 基期 4 分者減少 ≥2 分）。¶排便頻率及腹痛分數（SF-APS）的臨床緩解定義為每日平均極軟便或稀排便頻率 ≤2.8 次，每日平均腹痛分數 ≤1.0，且兩指標均未超過基值。§§臨床反應（CR-100）定義為 CDAI 分數至少減少 100 分。|| 內視鏡緩解定義為 SES-CD ≤4，至少自基期降低 2 分，且任一個別面向分數不超過 1。**無皮質類固醇 CDAI 臨床緩解定義為基期有使用糖皮質類固醇者在第 12 週終止糖皮質類固醇使用且 CDAI 達臨床緩解。-次族群分析參考原文附錄及仿單。*代表差值信賴區間未包含無效線。upadacitinib 30 mg 組與本案仿單及申請給付用法不同，在結果的解釋上須多加留意。

表六 U-EXCEL、U-EXCEED、U-ENDURE 試驗安全性數據

	U-EXCEL 誘導試驗		U-EXCEED 誘導試驗		U-ENDURE 維持試驗		
	安慰劑 (N = 176)	UPA45mg (N = 350)	安慰劑 (N = 171)	UPA45mg (N = 324)	安慰劑 (N = 223)	UPA15mg (N = 221)	UPA30 mg (N = 229)
	病人數(%)				事件發生數(每 100 人年事件發生數)		
任何不良事件	103 (58.5)	219 (62.6)	112 (65.5)	221 (68.2)	502 (469.2)	518 (349.5)	539 (323.7)
重度不良事件*	15 (8.5)	31 (8.9)	20 (11.7)	28 (8.6)	38 (35.5)	37 (25.0)	31 (18.6)
嚴重不良事件#	12 (6.8)	24 (6.9)	17 (9.9)	30 (9.3)	40 (37.4)	37 (25.0)	35 (21.0)
因不良事件停藥	10 (5.7)	15 (4.3)	7 (4.1)	18 (5.6)	8 (7.5)	19 (12.8)	14 (8.4)
任何原因死亡	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
特殊關注不良事件							
嚴重感染	3 (1.7)	4 (1.1)	3 (1.8)	9 (2.8)	9 (8.4)	9 (6.1)	13 (7.8)
伺機性感染 (不含結核病及帶狀疱疹)	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.6)
帶狀疱疹	0	10 (2.9)	0	5 (1.5)	5 (4.7)	6 (4.0)	12 (7.2)
結核	0	0	0	0	0	0	0
貧血	8 (4.5)	28 (8.0)	11 (6.4)	22 (6.8)	13 (12.2)	15 (10.1)	11 (6.6)
淋巴球減少症	6 (3.4)	5 (1.4)	2 (1.2)	6 (1.9)	10 (9.3)	4 (2.7)	10 (6.0)
嗜中性白血球減少症	1 (0.6)	9 (2.6)	0	4 (1.2)	1 (0.9)	3 (2.0)	5 (3.0)
肌酸激酶升高	0	12 (3.4)	4 (2.3)	9 (2.8)	3 (2.8)	5 (3.4)	8 (4.8)
肝臟疾病	4 (2.3)	10 (2.9)	6 (3.5)	8 (2.5)	3 (2.8)	11 (7.4)	17 (10.2)
腎臟疾病	0	0	0	2 (0.6)	2 (1.9)	0	0
心血管事件¶	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
血栓事件¶	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
胃腸道穿孔¶	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.6)
任何類型癌症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.2)

†暴露調整發生率 (exposure-adjusted event rates)。每組總人年分別為安慰劑組 107.0、upadacitinib 15 mg 組 148.2、30 mg 組 166.5。*severe adverse event。#serious adverse event。¶由獨立審查委員會判定

B. 間接比較證據—Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta- analysis[23]

此篇研究透過系統性文獻回顧及網絡統合分析，比較治療克隆氏症之生物製劑及小分子藥物的療效。檢索截至 2022 年 7 月 1 日的發表文獻，療效指標為誘導治療的臨床緩解、臨床反應，及維持治療的臨床緩解，並進一步分析前線是否曾使用生物製劑。NMA 模型採用頻率學派方法與隨機效應模型，以整合相對風險 (pooled relative risks, RRs) 及其 95% 信賴區間呈現數據，並依 p-score 進行藥品排序。

研究共納入 25 項誘導緩解 RCT 試驗 (共 8,720 名受試者)，基於「誘導治療未達到臨床緩解」(定義為 CDAI<150)，UPA 每日 45 mg 誘導治療未達臨床緩解風險顯著低 (較優) 於 ADA 80/40 mg (0.84, 95% CI 0.72 to 0.99)、UST 130 mg (0.84, 0.74 to 0.95)、VDZ 300 mg (0.82, 0.72 to 0.92)、CER 400mg (0.80, 0.71 to 0.91) 及安慰劑 (0.75, 0.68 to 0.84)，而 IFX 5mg/kg (0.89, 0.73 to 1.09)、RIS 600 mg (0.97, 0.84 to 1.12) 傾向優於 UPA 45 mg 但未達統計顯著差異，此外，UPA 45 mg 傾向優於 RIS 1200 mg (0.98, 0.85 to 1.14)、ADA 160/80mg (0.96, 0.84 to 1.09)、ADA 160/160 mg (0.96, 0.77 to 1.18)、UST 6mg/kg (0.89, 0.79 to 1.00)、及 IFX 10 mg/kg (0.86, 0.68 to 1.10) 但未達統計顯著差異 (表七)。

以 P-score 排序 12 項不同劑量藥品與安慰劑相比「誘導治療未達到臨床緩解」的風險，IFX 5 mg/kg 在優序排列第一^{kk} (RR=0.67, 95% CI 0.56 to 0.79, p-score 0.95)，其次為 RIS 600 mg，而 UPA 每日 45 mg 排序第三 (RR=0.75, 0.68 to 0.83, p-score 0.77)。進一步以是否曾使用過生物製劑進一步分析，曾使用過生物製劑後使用 upadacitinib 的臨床緩解排序第二 (0.77, 0.69 to 0.87, p-score=0.82)，僅低於 risankizumab，而未曾使用生物製劑即使用 upadacitinib 之次族群數據因試驗未提供而未進行合併分析。

此外，UPA 45 mg 「誘導治療未達臨床反應」的風險，與所有比較品無顯著差異，僅顯著低 (較優) 於安慰劑 (0.68, 0.53 to 0.88) (表八)，在 p-score 排序結果方面，UPA 為第六 (RR=0.68, 0.53 to 0.88, p-score=0.58)，前五名依序為 IFX 5mg/kg、RIS 1200mg、ADA 160/160 mg、RIS 600 mg、ADA 160/80mg。在曾使用生物製劑次族群的排序為第三 (0.68, 0.56 to 0.84, p-score=0.70)。

研究共納入 15 項維持緩解試驗 (共 4016 名受試者)，UPA 15 mg 「維持治療未達臨床緩解風險」僅顯著低 (較優) 於安慰劑 (0.75, 0.65 to 0.85)，UPA 15 mg 傾向優於 RIS 180 mg Q8W、VDZ 300 Q8W、UST 90 mg Q8W、VDZ 108 mg Q2W、RIS 360 mg Q8W、VDZ 300 mg Q4W、UST 90 mg Q12W、IFX 5 mg/kg Q8W 但未達統計顯著差異。而 ADA 40 mg QW、IFX 10mg/kg Q8W、ADA 40 mg Q2W、IFX 120-240 mg Q2W、CER 400 mg Q4W 傾向優於 UPA 15 mg 但未達統計顯著

^{kk} 縮寫：ADA: adalimumab; CER: certolizumab; IFX: infliximab; RIS: risankizumab; UPA: upadacitinib; UST: ustekinumab; VDZ: vedolizumab

差異，僅 UPA30 mg 顯著優於 UPA 15 mg (0.82, 0.68 to 0.98) (表八)。以 p-score 排序 UPA 15mg 排序第七 (0.75, 0.65 to 0.85, p-score=0.54)，前六名依序為 UPA30 mg (0.61, 0.52 to 0.72, p-score=0.93)、ADA 40 mg QW、IFX 10mg/kg Q8W、ADA 40 mg Q2W、IFX 120-240 mg Q2W (0.67, 0.34 to 1.32, p-score=0.64)、CER 400 mg Q4W。

各藥品未達到「誘導臨床緩解」、「誘導臨床反應」及「維持臨床緩解」之比較療效數據如表七至表九。整體而言，此網絡統合分析顯示 infliximab 5 mg/kg 在所有克隆氏症受試病人的誘導臨床緩解排序第一，但 risankizumab 600 mg 分別在未曾使用生物製劑和曾使用生物製劑的次族群分析中排序第一。Upadacitinib 45 mg 在誘導臨床緩解排序第三，顯著優於 ADA、UST、VDZ、CER 及安慰劑，在誘導臨床反應排序第六，僅顯著優於安慰劑。在維持臨床緩解部分，upadacitinib 每日 30 mg 排序第一，顯著優於 upadacitinib 15 mg、VDZ、UST、RIS、IFX 及安慰劑，每日 15mg 排序第六，僅顯著優於安慰劑。須留意的是，此篇研究納入分析的試驗皆由藥商出資進行，其中僅 15 項誘導緩解試驗（全部納入 23 項試驗）及 5 項維持緩解試驗（全部納入 15 項試驗）文獻屬於低風險偏差。

表七 中度至重度克隆氏症病人「未達到臨床緩解 (CDAI<150)」比較表

IFX 5 mg/kg			0.86 (0.63 to 1.17)										0.67 (0.56 to 0.79)						
0.92 (0.75 to 1.12)	RIS 600 mg		0.95 (0.85 to 1.07)										0.73 (0.66 to 0.80)						
0.89 (0.73 to 1.09)	0.97 (0.84 to 1.12)	UPA 45 mg											0.75 (0.68 to 0.83)						
0.88 (0.71 to 1.07)	0.95 (0.85 to 1.07)	0.98 (0.85 to 1.14)	RIS 1200 mg										0.76 (0.69 to 0.84)						
0.85 (0.70 to 1.03)	0.93 (0.82 to 1.06)	0.96 (0.84 to 1.09)	0.97 (0.86 to 1.11)	ADA 160/80 mg	1.00 (0.84 to 1.18)	0.93 (0.73 to 1.19)	0.86 (0.73 to 1.03)					0.78 (0.72 to 0.85)							
0.85 (0.66 to 1.10)	0.93 (0.75 to 1.15)	0.96 (0.77 to 1.18)	0.97 (0.78 to 1.20)	1.00 (0.84 to 1.18)	ADA 160/160 mg														
0.79 (0.66 to 0.95)	0.86 (0.77 to 0.97)	0.89 (0.79 to 1.00)	0.90 (0.80 to 1.02)	0.93 (0.84 to 1.02)	0.93 (0.77 to 1.13)	UST 6 mg/kg		0.94 (0.86 to 1.02)					0.84 (0.79 to 0.90)						
0.77 (0.60 to 0.99)	0.84 (0.66 to 1.06)	0.86 (0.68 to 1.10)	0.88 (0.69 to 1.11)	0.90 (0.72 to 1.13)	0.90 (0.6 to 1.20)	0.97 (0.78 to 1.21)	IFX 10 mg/kg							0.89 (0.72 to 1.11)					
0.75 (0.60 to 0.93)	0.82 (0.69 to 0.96)	0.84 (0.72 to 0.99)	0.86 (0.73 to 1.01)	0.88 (0.77 to 1.01)	0.88 (0.71 to 1.10)	0.95 (0.82 to 1.09)	0.98 (0.76 to 1.25)	ADA 80/40 mg							0.89 (0.78 to 1.02)				
0.75 (0.62 to 0.90)	0.81 (0.72 to 0.92)	0.84 (0.74 to 0.95)	0.85 (0.75 to 0.97)	0.87 (0.79 to 0.97)	0.88 (0.72 to 1.07)	0.94 (0.87 to 1.02)	0.97 (0.77 to 1.22)	0.99 (0.86 to 1.15)	UST 130 mg							0.89 (0.83 to 0.96)			
0.73 (0.60 to 0.88)	0.79 (0.70 to 0.89)	0.82 (0.72 to 0.92)	0.83 (0.74 to 0.94)	0.85 (0.77 to 0.94)	0.86 (0.70 to 1.04)	0.92 (0.84 to 1.01)	0.95 (0.76 to 1.18)	0.97 (0.84 to 1.12)	0.97 (0.88 to 1.08)	VED 300 mg							0.92 (0.86 to 0.98)		
0.71 (0.59 to 0.86)	0.78 (0.69 to 0.88)	0.80 (0.71 to 0.91)	0.82 (0.72 to 0.93)	0.84 (0.75 to 0.93)	0.84 (0.69 to 1.03)	0.90 (0.82 to 0.99)	0.93 (0.74 to 1.17)	0.95 (0.82 to 1.10)	0.96 (0.86 to 1.06)	0.98 (0.89 to 1.08)	CER 400 mg							0.93 (0.87 to 1.00)	
0.67 (0.56 to 0.79)	0.73 (0.66 to 0.80)	0.75 (0.68 to 0.83)	0.76 (0.69 to 0.84)	0.78 (0.72 to 0.85)	0.78 (0.65 to 0.95)	0.84 (0.79 to 0.90)	0.87 (0.70 to 1.08)	0.89 (0.78 to 1.01)	0.89 (0.83 to 0.96)	0.92 (0.86 to 0.98)	0.93 (0.87 to 1.00)	Placebo							

括號內為相對風險的 95%信賴區間。欄 (column) 與列 (row) 的比較從左至右，並以根據整體功效 (efficacy) 進行排序。透過直接與間接效果的網絡統合分析，左上角位置的介入方案為最佳方案。藥品標籤上方格為直接比較結果，下方為間接比較結果。綠底表示達統計上顯著差異。ADA: adalimumab; CER: certolizumab; IFX: infliximab; RIS: risankizumab; UPA: upadacitinib; UST: ustekinumab; VDZ: vedolizumab。

表八 中度至重度克隆氏症病人「未達到臨床反應 (CDAI 下降 ≥ 70)」比較表

IFX 5 mg/kg										0.73 (0.45 to 1.17)				0.54 (0.41 to 0.70)				
0.95 (0.68 to 1.31)	RIS 1200 mg		0.92 (0.74 to 1.13)									0.56 (0.46 to 0.68)						
0.90 (0.57 to 1.43)	0.95 (0.62 to 1.46)	ADA 160/160mg		0.88 (0 to 62–1.25)														
0.85 (0.62 to 1.16)	0.89 (0.73 to 1.10)	0.94 (0.62 to 1.43)	RIS 600 mg									0.63 (0.53 to 0.75)						
0.79 (0.59 to 1.07)	0.84 (0.66 to 1.07)	0.88 (0.62 to 1.25)	0.94 (0.75 to 1.18)	ADA 160/80 mg	1.04 (0.71 to 1.52)		0.90 (0.6 to 1.20)						0.67 (0.57 to 0.78)					
0.78 (0.55 to 1.13)	0.83 (0.60 to 1.14)	0.87 (0.55 to 1.38)	0.93 (0.68 to 1.26)	0.99 (0.74 to 1.33)	UPA 45 mg								0.68 (0.53 to 0.88)					
0.76 (0.57 to 1.02)	0.80 (0.63 to 1.01)	0.84 (0.57 to 1.25)	0.90 (0.72 to 1.11)	0.96 (0.79 to 1.15)	0.97 (0.73 to 1.28)	UST 6 mg/kg		0.97 (0.81 to 1.17)						0.71 (0.62 to 0.82)				
0.73 (0.51 to 1.03)	0.77 (0.56 to 1.04)	0.81 (0.52 to 1.24)	0.86 (0.64 to 1.15)	0.92 (0.71 to 1.17)	0.92 (0.66 to 1.30)	0.96 (0.73 to 1.25)	ADA 80/40 mg						0.73 (0.57 to 0.93)					
0.72 (0.53 to 0.98)	0.76 (0.59 to 0.98)	0.80 (0.53 to 1.21)	0.85 (0.67–1.08)	0.91 (0.73 to 1.13)	0.92 (0.68 to 1.24)	0.95 (0.80 to 1.13)	0.99 (0.74 to 1.32)	UST 130 mg						0.76 (0.64 to 0.91)				
0.67 (0.46 to 0.99)	0.71 (0.48 to 1.05)	0.75 (0.45 to 1.24)	0.80 (0.55 to 1.16)	0.85 (0.59 to 1.23)	0.86 (0.56 to 1.30)	0.89 (0.62 to 1.27)	0.93 (0.62 to 1.40)	0.94 (0.64 to 1.36)	IFX 10 mg/kg						0.81 (0.58 to 1.14)			
0.62 (0.46 to 0.84)	0.66 (0.52 to 0.84)	0.69 (0.46 to 1.04)	0.74 (0.59 to 0.92)	0.78 (0.64 to 0.97)	0.79 (0.59 to 1.06)	0.82 (0.67– to 1.00)	0.86 (0.65 to 1.13)	0.86 (0.69 to 1.08)	0.92 (0.64–1.33)	VED 300 mg						0.86 (0.75 to 0.99)		
0.61 (0.45 to 0.83)	0.65 (0.51 to 0.82)	0.68 (0.45 to 1.02)	0.72 (0.58 to 0.90)	0.77 (0.63 to 0.95)	0.78 (0.59 to 1.04)	0.81 (0.67 to 0.98)	0.84 (0.64 to 1.11)	0.85 (0.68 to 1.06)	0.91 (0.63 to 1.31)	0.98 (0.81 to 1.20)	CER 400 mg						0.87 (0.76 to 1.01)	
0.54 (0.41 to 0.70)	0.57 (0.47 to 0.69)	0.59 (0.41 to 0.87)	0.63 (0.53 to 0.75)	0.68 (0.58 to 0.78)	0.68 (0.53 to 0.88)	0.71 (0.62 to 0.81)	0.74 (0.58 to 0.93)	0.74 (0.63 to 0.88)	0.80 (0.57 to 1.11)	0.86 (0.75 to 0.99)	0.87 (0.76 to 1.01)	Placebo						

括號內為相對風險的 95%信賴區間。欄 (column) 與列 (row) 的比較從左至右，並以根據整體功效 (efficacy) 進行排序。透過直接與間接效果的網絡統合分析，左上角位置的介入方案為最佳方案。藥品標籤上方格為直接比較結果，下方為間接比較結果。綠底表示達統計上顯著差異。ADA: adalimumab; CER: certolizumab; IFX: infliximab; RIS: risankizumab; UPA: upadacitinib; UST: ustekinumab; VDZ: vedolizumab。

■ 潰瘍性結腸炎

本報告搜尋電子資料庫，於 Cochrane Library 得到 97 筆資料、PubMed 得到 110 筆資料、Embase 得到 468 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終納入 10 篇研究。其中 2 篇為整合 upadacitinib 的 3 項主要臨床試驗（U-ACHIEVE Induction、U-ACCOMPLISH、U-ACHIEVE Maintenance）之相關結果[24, 25]，1 篇為此三項試驗的健康相關生活品質研究[26]，1 篇為維持試驗的長期延伸性試驗結果（研討會摘要）[27]，6 篇為誘導及維持緩解潰瘍性結腸炎之生物製劑和小分子藥物的療效及安全性間接比較[18, 19, 28-31]。簡要摘述如下：

A. U-ACCOMPLISH、U-ACHIEVE Induction、U-ACHIEVE Maintenance 試驗主要結果[24]

這系列第三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗包含兩項重複的誘導試驗（U-ACHIEVE Induction[簡稱 UC1] NCT02819635、U-ACCOMPLISH[簡稱 UC2] NCT03653026）及一項維持試驗（U-ACHIEVE Maintenance[簡稱 UC3]），試驗於歐洲、北美和南美、大洋洲、非洲和亞太地區進行，由 AbbVie 出資進行。受試者納入條件為年齡介於 16 至 75 歲，患有中度至重度潰瘍性結腸炎（定義為 Adapted Mayo score^{II} 5-9；內視鏡分項分數 2 或 3 分）且診斷日至少在進入試驗前 90 天的病人、疾病需正在活動（active）、先前至少對下列一項藥品反應不佳、失去反應或不耐受：口服 aminosalicylate、皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑（infliximab、adalimumab、golimumab、vedolizuma 或 ustekinumab）。其中，接受 3 種生物製劑以上治療失敗的病人比例控制在低於所有先前有接受生物製劑失敗人數的 30%；先前接受過生物製劑，而停止生物製劑治療的理由「非」反應不佳或不耐受（例如，因保險改變、疾病控制良好而停藥）者，且使用少於 1 年的病人比例，需控制在先前生物製劑治療未失敗人數的 20%。進入試驗前，藥品的洗除期（washout period）：先前使用 TNF 或 vedolizumab 者為 8 週，若使用 ustekinumab 者為 12 週。

受試者以 2:1 隨機分派至每日一次組口服 upadacitinib 45 mg 或安慰劑組持續 8 週（誘導試驗）；若 8 週時仍未達到臨床反應，則病人可繼續接受額外 8 週開放式作業治療。8 週或 16 週時的誘導治療達臨床反應者再以 1:1:1 重新隨機分派至 upadacitinib 15 mg 組、30 mg 組或安慰劑組持續^{III} 52 週（維持試驗）。所

^{II} **adapted Mayo score:** Mayo score excluding Physician Global Assessment ;
partial Mayo score: Mayo score excluding the endoscopic subscore
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30241-9/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30241-9/pdf)

^{III} U-ACHIEVE Maintenance 試驗 upadacitinib 30 mg 組受試者與本案仿單用法說明及建議給付用法之病人對象略為不同。仿單內容於潰瘍性結腸炎維持劑量的說明為：「RINVOQ®維持治療

有病人以網絡互動式反應技術 (web-based interactive response technology) 進行隨機分派。主要療效指標為第 8 週 (誘導試驗) 及第 52 週 (維持試驗) 達到 Adapted Mayo score 臨床緩解。兩誘導試驗的療效分析根據治療意圖族群 (即包含接受至少一劑治療的所有病人)，此報告所呈現維持試驗的主要療效數據是誘導試驗中達臨床反應的前 450 名受試者 (依計畫書設定) 資料。誘導試驗的安全性數據包含接受至少一劑治療的所有病人，維持試驗的安全性數據則為主要分析族群中所有接受至少一劑治療的病人。

UC1 試驗自 2018 年 10 月 23 日至 2020 年 9 月 7 日，共 474 名受試者隨機分派至 upadacitinib 45 mg (n=319) 或安慰劑 (n=155)；UC2 試驗自 2018 年 12 月 6 日至 1 月 14 日，共 522 名受試者隨機分派至 45 mg 組 (n=345) 或安慰劑組 (n=177)。在 upadacitinib 誘導治療 8 週中達到臨床反應者共 451 名受試者 (21 人來自 第 2b 期試驗、278 人來自 UC1、152 人來自 UC2) 進入 UC3 並隨機分派至 upadacitinib 15 mg 組 (n=148)、30 mg 組 (n=154)、及安慰劑 (n=149)。病人基期人口學及臨床特性如表七。

療效數據：結果顯示 upadacitinib 45mg 相較於安慰劑組有較高比例達臨床緩解 (UC1: 83 人[26%] vs. 7 人[5%], 調整後治療差異 21.6% [95% CI 15.8 to 27.4]；UC2: 114 人[34%] vs. 7 人[4%], 調整後治療差異 29.0% [23.2 to 34.7])。維持試驗接受 upadacitinib 相較於安慰劑達臨床緩解比例亦達顯著差異 (15 mg: 63 人[42%], 30mg 80 人[52%], 安慰劑: 18 人[12%], 調整後治療差異: 15 mg vs. 安慰劑 30.7% [21.7 to 39.8], 30 mg vs. 安慰劑 39.0% [29.7 to 48.2])。主要及次要療效指標結果整理如表八。

安全性數據：最常見不良事件於 UC1 試驗為鼻咽炎、肌酸磷酸激酶升高和痤瘡，於 UC2 試驗為痤瘡，兩誘導試驗的 upadacitinib 45mg 組嚴重不良事件和因不良事件停止治療的發生率皆低於安慰劑組。UC3 維持試驗最常見不良事件 (≥5%) 為 UC 惡化、鼻咽炎、肌酸磷酸激酶升高、關節痛及上呼吸道感染。嚴重不良事件比例兩個 upadacitinib 組皆低於安慰劑組。癌症、判定 (adjudicated) 主要不良心血管事件、或靜脈血栓事件很少，無與治療相關死亡。

的建議劑量是每日一次 15 mg 或 30mg，依病人的症狀使用：• 有些病人可能適用每日一次 30 mg 的維持劑量，例如 高疾病負擔或需要 16 週誘導治療的病人。• 對每日一次 15 mg 劑量反應不足的病人，可能適用每日一次 30 mg 劑量。• 維持治療應考慮採用最低有效劑量。65 歲以上的病人，建議維持劑量是每日一次 15 mg。對於 RINVOQ® 治療已有反應的病人，皮質類固醇可依據標準治療減量及/或停藥。

表七 潰瘍性結腸炎誘導及維持試驗基期人口學及疾病特性

	U-ACHIEVE 誘導		U-ACCOMPLISH		U-ACHIEVE 維持		
	安慰劑 (n=154)	UPA45mg (n=319)	安慰劑 (n=174)	UPA45mg (n=341)	安慰劑 (n=149)	UPA15mg (n=148)	UPA30mg (n=154)
男性 n(%)	97 (63%)	198 (62%)	107 (61%)	214 (63%)	85 (57%)	95 (64%)	86 (56%)
年齡,年	44.5 (23.0)	43.0 (23.0)	42.0 (24.0)	40.0 (24.0)	40.0 (21.0)	40.0 (22.0)	41.0 (7.0)
亞洲人 ⁿⁿ	46 (30%)	95 (30%)	41 (24%)	94 (28%)	42 (28%)	44 (30%)	48 (31%)
體重,公斤	70.0(26.5)	69.3(24.6)	71.5(24.3)	71.2(21.4)	70.0 (21.2)	71.5 (25.6)	68.8 (29.0)
病齡, 年	6.0 (10.0)	6.6 (9.6)	4.9 (7.4)	5.6 (7.5)	6.2 (8.6)	6.4 (10.6)	6.0 (9.7)
疾病部位							
左側	74 (48%)	158 (50%)	88 (51%)	164 (48%)	79 (53%)	66 (45%)	68 (44%)
廣泛性或直腸炎	80 (52%)	161 (50%)	86 (49%)	176 (52%)	70 (47%)	82 (55%)	86 (56%)
Adapted Mayo score							
≤7	94 (61%)	195 (61%)	103 (59%)	205 (60%)	87 (58%)	89 (60%)	88 (58%)
>7	60 (39%)	123 (39%)	71 (41%)	135 (40%)	62 (42%)	59 (40%)	64 (42%)
內視鏡次項分數為3分	104 (68%)	223 (70%)	121 (70%)	233 (68%)	98 (66%)	100 (66%)	108 (70%)
曾使用生物製劑							
是	78 (51%)	168 (53%)	89 (51%)	172 (50%)	81 (54%)	71 (48%)	73 (47%)
否	76 (49%)	151 (47%)	85 (49%)	169 (50%)	68 (46%)	77 (52%)	81 (53%)
生物製劑使用數							
1	29 (19%)	64 (20%)	39 (22%)	64 (19%)	30 (20%)	30 (20%)	34 (22%)
2	31 (20%)	64 (20%)	36 (21%)	67 (20%)	34 (23%)	32 (22%)	24 (16%)
3	18 (12%)	35 (11%)	15 (9%)	34 (10%)	16 (11%)	10 (7%)	16 (10%)
≥4	4 (3%)	11 (3%)	3 (2%)	8 (2%)	4 (3%)	1 (<1%)	3 (2%)
基期使用藥物							
Methotrexate	3 (2%)	2 (1%)	3 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
胺基水楊酸	103 (67%)	220 (69%)	120 (69%)	233 (68%)	99 (66%)	99 (67%)	106 (69%)
皮質類固醇	61 (40%)	124 (39%)	72 (41%)	120 (35)	60 (40%)	55 (37%)	57 (37%)

ⁿⁿ 根據試驗文獻補充資料，台灣受試者於各試驗人數分別為 UC1:3 人、UC2:15 人、UC3:10 人

表八 潰瘍性結腸炎誘導及維持試驗療效數據

	U-ACHIEVE 誘導試驗			U-ACCOMPLISH 試驗			U-ACHIEVE 維持試驗		
	安慰劑 (n=154)	UPA45mg (n=319)	調整後差異; p 值†	安慰劑 (n=174)	UPA45mg (n=341)	調整後差異; p 值†	安慰劑 (n=149)	UPA15mg (n=148)	調整後差異; p 值†
主要療效指標									
臨床緩解(Adapted Mayo)‡	7 (5%)	83 (26%)	21.6% (15.8 to 27.4; <0.0001	7 (4%)	114 (33%)	29.0% (23.2 to 34.7); <0.0001	18 (12%)	63 (42%)	30.7% (21.7 to 39.8); <0.0001
-未使用生物製劑	7(9.2%)	53(35.2%)	26.0% (16.0 to 36.1); <0.0001	5(5.9%)	63(37.5%)	31.6% (22.8 to 40.5); <0.0001	12(17.6%)	34(43.9%)	26.3 (11.9 to 40.6); <0.0001
-曾使用生物製劑	0(0.4%)	30(17.9%)	17.5% (11.4 to 23.6); <0.0001	2(2.4%)	51(29.6%)	27.1% (19.6 to 34.7); <0.0001	6(7.5%)	29(40.5%)	33 (20.1 to 45.9); <0.0001
次要療效指標									
內視鏡改善§	11 (7%)	116 (36%)	29.3% (22.6 to 35.9); <0.0001	14 (8%)	150 (44%)	35.1% (28.6 to 41.6); <0.0001	22 (14%)	72 (49%)	34.4% (25.1 to 43.7); <0.0001
內視鏡緩解	2 (1%)	44 (14%)	12.7% (8.4 to 17.0); <0.0001	3 (2%)	62 (18%)	15.9% (11.4 to 20.3); <0.0001	8 (6%)	36 (24%)	18.7% (11.0 to 26.4); <0.0001
臨床反應(Adapted Mayo)†	42 (27%)	232 (73%)	46.3% (38.4 to 54.2); <0.0001	44(25%)	254 (74%)	49.4% (41.7 to 57.1); <0.0001	25/134(19%)	85/135(63%)	44.6% (34.5 to 54.7); <0.0001
無皮質類固醇臨床緩解¶	—	—	—	—	—	—	12/54(22%)	27/47(57%)	35.4% (18.2 to 52.7); <0.0001
黏膜癒合	2 (1%)	34 (11%)	9.7% (5.7 to 13.7); <0.0001	3 (2%)	46 (13%)	11.3% (7.2 to 15.3); <0.0001	7 (5%)	26 (18%)	13.0% (6.0 to 20.0); 0.0003
無排便急迫感	33 (21%)	155 (48%)	27.4% (19.2 to 35.6); <0.0001	45(26%)	183 (54%)	27.1% (19.0 to 35.3); <0.0001	26 (17%)	83 (56%)	38.7% (28.9 to 48.5); <0.0001
無腹痛	36 (23%)	149 (47%)	23.6% (15.1 to 32.1); <0.0001	42(24%)	183 (54%)	29.1% (20.9 to 37.4); <0.0001	31 (21%)	68 (46%)	24.3% (14.2 to 34.5); <0.0001

‡adapted Mayo 分數≤2，排便頻率分數≤1 且不大於基值，直腸出血分數 0，且內視鏡次項分數≤1 無易脆性 (friability)。§內視鏡分數≤1。†誘導試驗數據為 Partial Adapted Mayo 分數自基期減少≥1 分且≥30%，且 RBS 減少≥1 分或絕對 RBS 值≤1；於維持試驗數據為維持臨床反應 (Adapted Mayo)：自誘導期結束時達臨床反應者，在第 52 週仍維持臨床反應。¶誘導試驗達臨床緩解者，於第 52 週達 (Adapted Mayo) 臨床緩解且第 52 週前不使用皮質類固醇 90 日以上。

表八 潰瘍性結腸炎誘導及維持試驗療效數據（續）

	U-ACHIEVE 維持試驗		
	安慰劑 (n=149)	UPA30mg (n=154)	調整後差異; p 值†
主要療效指標			
臨床緩解(Adapted Mayo)‡	18 (12%)	80 (52%)	39.0% (29.7 to 48.2); <0.0001
-未使用生物製劑	12(17.6%)		
-曾使用生物製劑	6(7.5%)		
次要療效指標			
內視鏡改善§	22 (14%)	95 (62%)	46.3% (36.7 to 55.8); <0.0001
內視鏡緩解	8 (6%)	40 (26%)	19.4% (11.7 to 27.2); <0.0001
臨床反應(Adapted Mayo)†	25/134(19%)	110/144 (77%)	56.6% (47.2 to 66.0); <0.0001
無皮質類固醇臨床緩解¶	12/54(22%)	39/58 (68%)	45.1% (28.7 to 61.6); <0.0001
黏膜癒合	7 (5%)	29 (19%)	13.6% (6.6 to 20.6); <0.0001
無排便急迫感	26 (17%)	98 (64%)	45.1% (35.5 to 54.8); <0.0001
無腹痛	31 (21%)	85 (55%)	33.7% (23.6 to 43.9); <0.0001

備註：‡adapted Mayo 分數≤2，排便頻率分數≤1 且不大於基值，直腸出血分數 0，且內視鏡次項分數≤1 無易脆性 (friability)。§內視鏡分數≤1。†誘導試驗數據為 Partial Adapted Mayo 分數自基期減少≥1 分且≥30%，且 RBS 減少≥1 分或絕對 RBS 值≤1；於維持試驗數據為維持臨床反應 (Adapted Mayo)：自誘導期結束時達臨床反應者，在第 52 週仍維持臨床反應。¶誘導試驗達臨床緩解者，於第 52 週達 (Adapted Mayo) 臨床緩解且第 52 週前不使用皮質類固醇 90 日以上。Upadacitinib 30 mg 組與本案仿單及申請給付用法不同，在結果的解釋上須多加留意。

表九 潰瘍性結腸炎誘導及維持試驗安全性數據

	U-ACHIEVE 誘導試驗			U-ACCOMPLISH 試驗			U-ACHIEVE 維持試驗		
	安慰劑 (n=155)	UPA45mg (n=319)	治療差異 (95% CI)	安慰劑 (n=177)	UPA45mg (n=344)	治療差異 (95% CI)	安慰劑 (n=149)	UPA15mg (n=148)	治療差異 (95% CI)
任何不良事件	96 (62%)	180 (56%)	-5.5 (-14.9 to 3.9)	70 (40%)	182 (53%)	13.4 (4.4 to 22.3)*	113 (76%)	115 (78%)	2.4 (-7.0 to 11.8)
嚴重不良事件	9 (6%)	8 (3%)	-3.3 (-7.4 to 0.8)	8 (5%)	11 (3%)	-1.3 (-4.9 to 2.3)	19 (13%)	10 (7%)	-6.1 (-13.0 to 0.7)
因不良事件停藥	14 (9.0)	6 (2%)	-7.2 (-11.9 to -2.4)*	9 (5%)	6 (2%)	-3.3 (-6.9 to 0.2)	17 (11%)	6 (4%)	-7.4 (-13.6 to -1.3)*
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
特殊關注不良事件									
嚴重感染	2 (1%)	5 (2%)	0.3 (-2.0 to 2.5)	1 (1%)	2 (1%)	0 (-1.3 to 1.4)	6 (4%)	5 (3%)	-0.7 (-5.3 to 3.8)
伺機性感染 (不含結核及帶狀疱疹)	0	1 (<1%)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0	2 (1%)	0.6 (-0.2 to 1.4)	0	1 (1%)	0.6 (-1.6 to 2.9)
帶狀疱疹	0	1 (<1%)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0	2 (1%)	0.6 (-0.2 to 1.4)	0	6 (4%)	4.2 (0.5 to 7.8)*
惡性腫瘤不含NMSC‡	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (-2.7 to 2.6)
腎功能障礙	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	-0.1 (-2.7 to 2.5)
肝臟疾病	7 (5%)	9 (3%)	-1.7 (-5.4 to 2.0)	1 (<1%)	10 (3%)	2.3 (0.3 to 4.4)*	3 (2%)	10 (7%)	4.8 (-0.1 to 9.7)
胃腸道穿孔¶	0	0	0	1 (1%)	0	-0.6 (-1.7 to 0.5)	1 (1%)	0	-0.7 (-3.0 to 1.6)
主要心血管事件¶	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	-0.7 (-2.9 to 1.6)
靜脈血栓¶	0	0	0	1 (1%)	0	-0.6 (-1.7 to 0.5)	0	0	0
常見不良事件 (≥5%)									
鼻咽炎	6 (4%)	15 (5%)	—	4 (2%)	13 (4%)	—	15 (10%)	18 (12%)	—
肌酸磷酸激酶升高	3 (2%)	16 (5%)	—	2 (1%)	16 (5%)	—	3 (2%)	9 (6%)	—
潰瘍性結腸炎惡化	21 (14%)	3 (<1%)	—	8 (5%)	6 (2%)	—	45 (30%)	19 (13%)	—
泌尿道感染	7 (5%)	8 (3%)	—	1 (1%)	7 (2%)	—	6 (4%)	7 (5%)	—
瘡瘡	1 (1%)	15 (5%)	—	3 (2%)	24 (7%)	—	6 (4%)	4 (3%)	—
關節痛	6 (4%)	5 (2%)	—	3 (2%)	5 (1%)	—	15 (10%)	9 (6%)	—
頭痛	(3%)	13 (4%)	—	9 (5%)	8 (2%)	—	6 (4%)	4 (3%)	—
貧血	9 (6%)	8 (3%)	—	4 (2%)	14 (4%)	—	6 (4%)	7 (5%)	—

備註：‡由外部判定。¶由獨立審查委員會判定

表九 潰瘍性結腸炎誘導及維持試驗安全性數據（續）

	U-ACHIEVE 維持試驗		
	安慰劑 (n=149)	UPA30mg (n=154)	治療差異 (95% CI)
任何不良事件	113 (76%)	121 (79%)	3.1 (−6.2 to 12.3)
嚴重不良事件	19 (13%)	9 (6%)	−6.8 (−13.5 to −0.1)*
因不良事件停藥	17 (11%)	10 (6%)	−4.8 (−11.4 to 1.8)
死亡	0	0	0
特殊關注不良事件			
嚴重感染	6 (4%)	4 (3%)	−1.4 (−5.8 to 3.0)
伺機性感染(不含結核及帶狀疱疹)	0	0	0
帶狀疱疹	0	6 (4%)	3.8 (0.3 to 7.3)*
惡性腫瘤不含NMSC‡	1 (<1%)	2 (1%)	0.6 (−2.3 to 3.5)
腎功能障礙	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (−2.6 to 2.5)
肝臟疾病	3 (2%)	8 (5%)	3.2 (−1.3 to 7.8)
胃腸道穿孔¶	1 (1%)	0	−0.7 (−3.0 to 1.6)
主要心血管事件¶	1(1%)	0	−0.7 (−2.9 to 1.6)
靜脈血栓¶	0	2 (1%)	1.3 (−1.2 to 3.9)
常見不良事件 (≥5%)			
鼻咽炎	15 (10%)	22 (14%)	—
肌酸磷酸激酶升高	3 (2%)	13 (8%)	—
潰瘍性結腸炎惡化	45 (30%)	11 (7%)	—
泌尿道感染	6 (4%)	9 (6%)	—
痤瘡	6 (4%)	6 (4%)	—
關節痛	15 (10%)	5 (3%)	—
頭痛	6 (4%)	5 (3%)	—
貧血	6 (4%)	1 (<1%)	—

備註：‡由外部判定。¶由獨立審查委員會判定。Upadacitinib 30 mg 組與本案仿單及申請給付用法不同，在結果的解釋上須多加留意。

B. U-ACHIEVE 維持試驗 (NCT02819635) 完整結果[25]

有別於前一篇研究中維持試驗的數據為 3 項誘導試驗 (U-ACHIEVE induction、U-ACCOMPLISH、及一項第 2b 期誘導試驗) 治療 8 週達臨床緩解的 前 450 名受試者數據，2023 年發表的分析還加入一項 2b 試驗，並為意向治療族群 (intention-to-treat, ITT) 分析結果。自 2016 年 9 月 3 日至 2021 年 1 月 14 日的 3 項誘導試驗共 987 位受試者接受每日一次 upadacitinib 45mg (U-ACHIEVE Induction 的 319 人、U-ACCOMPLISH 的 341 人，及第 2b 期誘導試驗的 21 人)，其中達臨床反應共 681 人 進入 U-ACHIEVE Maintenance 試驗，並以 1:1:1 隨機分派至安慰劑組 (n=223)、upadacitinib 15 mg 組 (n=225) 及 30 mg 組 (n=233)。

在療效數據部分，與安慰劑 (10.8%) 相比，使用 upadacitinib 15 mg (40.4%) 及 30 mg (53.6%) 達到臨床緩解 (主要療效指標) 的比例皆統計上顯著較高。次要指標如維持臨床反應、維持臨床緩解、無皮質類固醇臨床緩解、內視鏡改善、維持內視鏡改善、內視鏡緩解、細胞學內視鏡黏膜改善、黏膜癒合、無腹痛、無排便急迫感、慢性病功能評估-疲勞 (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue; FACIT-F) 分數自基期的變化，及發炎性腸道疾病問卷 (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) 總分自基期的變化等，相較於安慰劑，upadacitinib 治療組病人也達到顯著改善。

在安全性數據部分，共納入誘導治療有反應且在維持治療至少接受一劑 upadacitinib 的 746 人，此分析族群除了接受 52 週維持治療的意向治療族群，另加入接受 44 週維持治療的病人 (早期計畫書修訂案受試者)，依暴露調整事件率 (exposure-adjusted event rates, EAERs, 即每 100 人年的事件發生數) 評估第 52 週的安全性。結果顯示受試者共暴露 552.9 人年 (安慰劑組 n=245, 135.0 人年, 15mg 組 n=250, 199.4 人年, 30mg 組 n=251, 218.5 人年)，最常見 3-4 級治療出現的不良事件是潰瘍性結腸惡化 (安慰劑 9 人(4%))、covid-19 肺炎及隱球菌肺炎 (30 mg 組各 1 人(1%))。相較於安慰劑，使用 upadacitinib 者以下特殊關注不良事件的 EAER 較高：帶狀疱疹、肝病、肌酸磷酸激酶升高、和嗜中性球減少症。安慰劑及 30mg 組各 1 人為判定 (adjudicated) 主要不良心血管事件，15 mg 組及 30 mg 組各 2 人發生靜脈血栓事件，所有 upadacitinib 經判定的主要不良心血管事件和靜脈血栓事件均發生在具有相關已知危險因子的病人身上。

此分析結果與前篇較小樣本的主要分析結果一致，upadacitinib 的兩種維持治療劑量相較於安慰劑，在中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人皆呈現正向的**效益風險特性** (benefit-risk profile)，提供此群有未滿足需求的病人一種有效的治療選擇。須留意此研究由於納入部分維持治療 44 週的病人，故樣本特性可能不盡相同。

C. 長期延伸試驗結果（研討會摘要）[27]

此篇呈現正在進行中的第三期、開放式作業（open-label）、288 週的長期延伸（long-term extension, LTE）試驗的安全性數據，該研究對象為曾參與誘導試驗的潰瘍性結腸炎病人。納入分析者為在誘導試驗、維持試驗或在數據截止日（2021/12/13）接受至少 1 劑 upadacitinib 的病人，計算治療中出現的不良事件率（treatment-emergent adverse events, TEAEs）或特殊關注不良事件發生率。發生率以暴露調整事件發生率（EAER，即每 100 人年發生的事件數）表示，「人年」定義為自誘導治療期接受第一劑 UPA 45mg 至最後一劑或若仍在進行者則至數據截止日。

此 LTE 試驗共納入 1,308 位病人，共累積 upadacitinib 暴露 2350.2 人年（平均年齡 43 歲，女性占 38%）。所有治療組的重度（severe）TEAE、嚴重（serious）TEAE、因不良事件停止試驗、與 UPA 治療相關不良事件、或因 TEAE 導致死亡的比例，在誘導期、維持期的 EAER 數值相似。而 15mg 及 30mg 組相較於安慰劑有較高 EAER 的嚴重感染、帶狀皰疹、嗜中性球減少、肝臟疾病和肌酸磷酸激酶升高，而 30mg 組的肌酸磷酸激酶升高的 EAER 比 15mg 組高。30mg 組的貧血 EAER 值比 15mg 及安慰劑低。而在判定的主要不良心血管事件、靜脈血栓事件、或惡性腫瘤（不含非黑色素瘤皮膚癌）的暴露調整人數發生率（exposure-adjusted incidence rates, EAIR，即每 100 人年的發生的人數）並未觀察到顯著差異。此數據結果與過去 UPA 用於 UC 的分析結果一致，且在 52 週的維持治療與其他已批准的 UPA 許可適應症後，未發現新的安全訊號。

	UPA 45 mg to PBO (N=245) PYs=478.5 E (E/100 PYs)	UPA 45 mg to 15 mg (N=306) PYs=622.4 E (E/100 PYs)	UPA 45 mg to 30 mg (N=307) PYs=591.7 E (E/100 PYs)	Any UPA [*] (N=1,308) PYs=2,350.2 E (E/100 PYs)
Any TEAE	1,851 (386.8)	1,897 (304.8)	2,007 (339.2)	7,787 (331.3)
Any serious TEAE	66 (13.8)	83 (13.3)	73 (12.3)	337 (14.3)
Any severe TEAE	66 (13.8)	61 (9.8)	64 (10.8)	265 (11.3)
Any TEAE leading to UPA discontinuation	28 (5.9)	32 (5.1)	43 (7.3)	183 (7.8)
Any TEAE with reasonable possibility of being related to study drug [*]	531 (111.0)	600 (96.4)	621 (104.9)	2,182 (92.8)
Any TEAE leading to death	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.2) [‡]

D. 生活品質[26]

此篇為誘導試驗（U-ACHIEVE Induction、U-ACCOMPLISH）及維持試驗（U-ACHIEVE Maintenance）針對接受 upadacitinib 之中度至重度潰瘍性結腸炎病人自評健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）效益的事後分析。生活品質量表包括潰瘍性結腸炎症狀問卷（ulcerative colitis symptoms questionnaire, UC-SQ）、發炎性腸道疾病問卷（inflammatory bowel disease

questionnaire, IBDQ)、生產力與障礙問卷 (work productivity and impairment questionnaire, WPAI)、36 題簡版健康量表 (36-Item Short Form Survey, 36-SF) 及歐洲生活品質 5 構面 5 層級 (European Quality of Life-5 Dimension 5 Levels, EQ-5D-5L), 於誘導試驗第 2 及第 8 週、維持試驗第 0 週及第 52 週評估, 以病人自評與基期的差值具臨床意義 (clinically meaningful within-person change from baseline, MWPC) 作為是否改善生活品質的二分類切點。

結果顯示早自誘導治療第二週起, UPA 相較於安慰劑, 所有 HRQoL 量表 (除了 WPAI-曠職) 均較基期達顯著改善 ($p < 0.001$), 且這些改善維持至第 52 週。而第 52 週與安慰劑相比, 使用 UPA 15 mg 及 30 mg 病人自評 HRQoL 亦有較高比例達 MWPC, 分析結果整理如表十。須留意的是, 雖然依治療階段達 MWPC 比例增加, 但整體來說兩組有填報人數偏低, 特別是安慰劑組, 且每個量表填報人數隨時間有遞減的現象。

表十 各治療階段病人自評生活品質改善達 MWPC 分析

	誘導第 2 週		誘導第 8 週		維持第 0 週			維持第 52 週		
	安慰劑 (n=328)	UPA45mg (n=660)	安慰劑 (n=328)	UPA45mg (n=660)	安慰劑 (n=145)	UPA15mg (n=146)	UPA30mg (n=152)	安慰劑 (n=149)	UPA15mg (n=148)	UPA 30 mg (n=154)
UC-SQ										
n (%)	79(24.1)	407(61.7)	106(32.3)	457(69.3)	118(81.4)	116 (79.5)	115 (75.7)	44 (29.7)	90 (60.8)	106 (68.8)
差值(95% CI)	37.6 (31.6 to 43.5)***		37.0 (38.8 to 43.1)***			-1.9 (-11.0 to 7.2)	5.7 (-15.0 to 3.6)		31.1 (20.3 to 41.9)***	39.1 (28.7 to 49.5)***
IBDQ										
n (%)	145(44.1)	482(73.0)	144(43.9)	529(80.1)	138 (92.6)	124 (84.4)	143 (92.9)	59 (39.6)	102 (68.9)	121 (78.6)
差值(95% CI)	29.0 (22.6 to 35.3)***		36.2 (30.0 to 42.4)***			-8.3 (-15.5 to -1.0)*	0.2 (-5.6 to 6.1)		29.3 (18.4 to 40.1)***	38.9 (28.6 to 49.2)***
WPAI										
整體工作障礙 n(%)	83 (41.4)	240(56.0)	82 (41.0)	270(63.1)	50 (69.4)	52 (75.4)	55 (77.5)	29 (39.8)	45 (65.2)	46 (64.7)
差值(95% CI)	14.5 (6.2 to 22.9)***		22.0 (13.8 to 30.2)***			5.9 (-8.8 to 20.6)	8.0 (-6.4 to 22.4)		25.4 (9.5 to 41.4)**	25.0 (8.9 to 41.0)**
曠職 n (%)	44 (21.7)	99 (23.1)	41 (20.5)	117(27.4)	15 (20.8)	22 (31.9)	20 (28.2)	11 (15.1)	21 (30.4)	16 (22.8)
差值(95% CI)	1.4 (-5.6 to 8.4)		6.9 (-0.1 to 14.0)			11.1 (-3.4 to 25.5)	7.3 (-6.7 to 21.4)		15.3 (1.7 to 29.0)*	7.7 (-5.2 to 20.6)
勉強出勤 n (%)	80 (39.9)	232(54.2)	78 (38.7)	258(60.2)	50 (69.4)	52 (75.4)	50 (70.4)	27 (37.8)	41 (59.4)	43 (60.2)
差值(95% CI)	14.3 (6.0 to 22.6)**		21.6 (13.4 to 29.8)***			5.9 (-8.8 to 20.6)	1.0 (-14.1 to 16.0)		21.6 (5.4 to 37.8)*	22.5 (6.3 to 38.7)**
活動障礙 n (%)	140(42.8)	413(62.6)	153(46.6)	479(72.5)	121 (81.2)	119 (80.4)	125 (81.2)	64 (42.8)	104 (70.3)	115 (75.0)
差值(95% CI)	19.7 (13.2 to 26.3)***		25.9 (19.5 to 32.3)***			-0.8 (-9.8 to 8.2)	-0.0 (-8.8 to 8.8)		27.4 (16.6 to 38.3)***	32.1 (21.6 to 42.7)***
36-SF										
PCS 人數(%)	87 (26.6)	293(44.4)	102(31.1)	399(60.5)	102 (68.5)	96 (64.9)	108 (70.1)	49 (32.6)	92 (62.2)	102 (66.4)
差值(95% CI)	17.8 (11.6 to 23.9)***		29.4 (23.2 to 35.7)***			-3.6 (-14.3 to 7.3)	1.7 (-8.7 to 12.1)		29.6 (18.7 to 40.4)***	33.8 (23.1 to 44.5)***
MCS 人數(%)	111(33.9)	278(42.1)	105(32.0)	366(55.4)	104 (69.8)	83 (56.1)	95 (61.7)	43 (28.9)	70 (47.3)	82 (53.3)
差值(95% CI)	8.2 (1.8 to 14.5)*		23.4 (17.1 to 29.7)**			-13.7 (-24.6 to -2.8)*	-8.1 (-18.8 to 2.5)		18.4 (7.5 to 29.3)***	24.4 (13.6 to 35.2)***

* <0.05; ** p<0.01; ***p<0.001。n:與基期相比達 MWPC 人數。MWPC 閾值定義：UC-SQ: 減少≥10 分；IBDQ: 增加≥16 分；IBDQ: (1)整體工作障礙面向 (overall work impairment): 減少≥10%，(2)曠職 (absenteeism): 減少≥6.5%，(3)勉強出勤 (presenteeism): 減少≥6.1%，(4)活動障礙 (activity impairment): 減少≥8.5%；36-SF 生理健康面向 (physical component summary, PCS) 及心理健康面向 (mental component summary, MCS): 增加≥4.1 分。

E. 間接比較

本報告共納入 6 篇間接比較。其中一篇為經配對校正間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) UPA 及 UST 的研究[28] (研討會摘要)，結果顯示誘導治療期間，UPA 相較於 UST 有較好療效及類似的安全性，而該報告亦點出 MAIC 方法可能存在未觀察到的干擾因子造成的潛在偏差。

一篇固定效果貝式網絡統合分析 (Li et al. 2022) 共納入 7 項 RCT，比較治療 UC 的 JAK 抑制劑 (filgotinib、peficitinib、TD1473、tofacitinib、upadacitinib) 的療效及安全性[29]；結果顯示 peficitinib 75 mg (誘導黏膜癒合排序第一 SUCRA=0.71) /75 mg BID (誘導臨床反應排序第一 SUCRA=0.72) /150 mg (臨床緩解排序第一 SUCRA=0.74)、tofacitinib 3 mg (以 Mayo 評分相對基值的變化排序第一 SUCRA=0.78) 及 filgotinib 100 mg (誘導內視鏡緩解排序第一 SUCRA=0.67) 為最有效的 JAK 抑制劑。另一方面，upadacitinib 在臨床緩解的相對療效顯著優於 FIL100 mg (RR=8.35 [95% CI: 1.35 to 223.84])、FIL200 mg (6.4 [1.04 to 170.15])、TOFA 0.5 mg (14.48 [1.78 to 455.53]) 及安慰劑 (12.36 [2.13 to 325.39])。在比較安全性部分，各 JAK 抑制劑相較於安慰劑在不良事件、因不良事件中斷或終止治療無顯著差異。該報告點出其研究限制包括各試驗追蹤期間過短不足以發現重大的安全議題；由於無直接比較研究無法驗證一致性假設，在結果的解釋上須留意各試驗間不同的研究設計；儘管納入所有 RCT 試驗，其完整報告的資料不足，以致無法進行次族群、異質性和敏感度分析；以 SUCRA 排序的限制為未考慮各比較品間效果程度的差異，也無法了解此差異是否來自偶然 (chance)。

四篇間接比較用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎 (MSUC) 的生物製劑及小分子藥物的療效及安全性，結果大致呈現 upadacitinib 可能為治療 MSUC 最有效的藥品 (Lasa(2022)[19]誘導緩解排序第一、Burr(2022)[18]不論曾否使用生物製劑皆誘導臨床緩解排序第一、Gao(2023)[31]誘導臨床緩解及黏膜癒合排序第一、Panaccione(2023)[30]不論曾否使用生物製劑，誘導臨床反應、誘導臨床緩解及誘導內視鏡改善皆排序第一)，且與其他比較品有類似安全性 (未觀察到發生率有顯著差異[19, 30, 31]) 但排序最高 (不良事件排序第一、嚴重不良事件排序第一[31]、誘導治療因不良事件停止試驗排序第一、維持治療嚴重不良事件排序第一[30])。四篇基本資料整理如下：

作者(年分)	NMA 方法	納入試驗	比較藥品	funding
Panaccione (2023) [30]	隨機效應貝式網絡統合分析，ITT 分析，以 SUCRA 排序	23 項三期 RCT	9 項：IFX, ADA, GLM, VDZ, UST, TOFA, FIL, UPA, OZA (沒有 ETRO)	AbbVie

作者(年分)	NMA 方法	納入試驗	比較藥品	funding
Lasa (2022) [19]	頻率 (frequentist) 網絡統合分析, ITT 分析, 以 SUCRA 排序	29 項三期 RCT (4 項直接比較)	10 項: IFX, ADA, GLM, VDZ, ETRO, UST, TOFA, FIL (100mg, 200 mg), UPA, OZA	無
Burr (2022) [18]	隨機效應網絡統合分析, 以 P-score 排序	28 項三期 RCT	10 項: IFX, ADA, GLM, VDZ, ETRO, UST, TOFA, FIL, UPA, OZA	無
Gao (2023) [31]	隨機效應網絡統合分析, 以 SUCRA 排序	31 項 RCT	9 項: IFX, ADA, GLM, VDZ, ETRO, UST, TOFA, UPA, OZA (沒有 FIL)	醫院及教育單位

縮寫: TNF α 抑制劑 (adalimumab (ADA), infliximab (IFX), golimumab (GLM)); 整合蛋白抑制劑 (vedolizumab (VDZ), etrolizumab (ETRO)); 介白素 12/23 抑制劑 (ustekinumab (UST)); JAK 抑制劑 (tofacitinib (TOFA), filgotinib (FIL), upadacitinib (UPA)); S1P 受體調節劑 (ozanimod (OZA))

以下摘要 Lasa (2022) [19] 的間接比較數據。其所納入的 29 項第三期 RCT 試驗中有 23 項評估生物製劑或小分子藥物的誘導治療 (總受試者 10,061 人)。分析結果顯示 UPA 誘導臨床緩解 (主要療效指標) 顯著較優於其他比較品 (IFX [OR 2.70, 95% CI 1.18 to 6.20], ADA [4.64, 2.47 to 8.71], GLM [3.00, 1.32 to 6.82], VDZ [3.56, 1.84 to 6.91], UST [2.92, 1.31 to 6.51], ETRO [4.91, 2.59 to 9.31], TOFA [2.84, 1.28 to 6.31], FIL 100 mg [6.15, 2.98 to 12.72], FIL 200 mg [4.49, 2.18 to 9.24], 及 OZA [2.70, 1.18 to 6.20]) 且排序最高 (SUCRA=0.996)。在維持治療方面, 此研究區分不同試驗設計, 分為誘導治療後直接到底 (treat-straight-through) 與誘導治療達反應者而隨機分派類, 分別進行 NMA; upadacitinib 試驗屬隨機分派類。分析結果顯示, upadacitinib 15 mg 與 30 mg 在維持臨床緩解傾向優於 FIL 100 mg、UST、GLM、ozanimod、TOF 等治療; 而有部分比較有達統計上顯示差異 (如 FLT 100 mg、GOL、UST)。

活性藥品間不良事件 AE 和嚴重不良事件 SAE 發生率並未發現差異, VDZ 排序最低 (AE: SUCRA=0.184; SAE: 0.139), 而 UPA 在 AE 排序最高 (0.843), OZA 的 SAE 排序最高 (0.831)。

Upadacitinib	2.70 (1.18-6.20)	4.49 (2.18-9.24)	6.15 (2.98-12.72)	2.84 (1.28-6.31)	4.91 (2.59-9.31)	2.92 (1.31-6.51)	3.56 (1.84-6.91)	3.00 (1.32-6.82)	4.64 (2.47-8.71)	2.70 (1.18-6.20)	9.54 (5.45-16.69)
3.01 (1.59-5.67)	Ozanimod	1.65 (0.77-3.55)	2.27 (1.05-4.89)	1.05 (0.45-2.41)	1.81 (0.91-3.60)	1.07 (0.46-2.49)	1.31 (0.65-2.67)	1.10 (0.47-2.61)	1.71 (0.87-3.37)	0.93 (0.47-1.85)	3.52 (1.91-6.49)
2.91 (1.19-7.10)	0.97 (0.39-2.39)	Filgotinib 200 mg	1.37 (0.71-2.62)	0.63 (0.30-1.31)	1.09 (0.63-1.89)	0.65 (0.31-1.35)	0.79 (0.44-1.41)	0.66 (0.31-1.42)	1.03 (0.60-1.77)	0.56 (0.32-0.97)	2.12 (1.34-3.35)
5.96 (2.35-15.14)	1.98 (0.77-5.09)	2.04 (0.66-6.33)	Filgotinib 100 mg	0.46 (0.22-0.95)	0.79 (0.45-1.39)	0.47 (0.22-0.99)	0.57 (0.32-1.03)	0.48 (0.22-1.03)	0.75 (0.43-1.30)	0.41 (0.23-0.71)	1.54 (0.97-2.45)
3.05 (1.68-5.51)	1.01 (0.55-1.86)	1.04 (0.43-2.50)	0.51 (0.20-1.27)	Tofacitinib	1.72 (0.90-3.29)	1.02 (0.45-2.30)	1.25 (0.64-2.45)	1.05 (0.46-2.41)	1.63 (0.86-3.08)	0.89 (0.46-1.69)	3.35 (1.90-5.91)
4.71 (2.83-7.83)	1.56 (0.92-2.66)	1.61 (0.71-3.65)	0.78 (0.33-1.86)	1.54 (0.96-2.48)	Etrolizumab	0.59 (0.31-1.14)	0.72 (0.48-1.08)	0.61 (0.31-1.21)	0.94 (0.69-1.29)	0.51 (0.36-0.72)	1.94 (1.42-2.64)
3.45 (1.90-6.24)	1.14 (0.62-2.11)	1.18 (0.49-2.83)	0.57 (0.23-1.44)	1.13 (0.64-1.99)	0.73 (0.45-1.18)	Ustekinumab	1.22 (0.62-2.39)	1.02 (0.44-2.35)	1.59 (0.83-3.02)	0.86 (0.45-1.66)	3.26 (1.83-5.79)
4.71 (2.68-8.28)	1.56 (0.92-2.81)	1.61 (0.68-3.79)	0.79 (0.32-1.93)	1.54 (0.90-2.63)	1.00 (0.64-1.55)	1.36 (0.79-2.33)	Vedolizumab	0.84 (0.41-1.68)	1.30 (0.96-1.74)	0.71 (0.45-1.10)	2.67 (1.87-3.80)
4.52 (2.55-8.01)	1.50 (0.83-2.72)	1.54 (0.65-3.65)	0.75 (0.30-1.86)	1.48 (0.86-2.55)	0.95 (0.61-1.51)	1.31 (0.76-2.26)	0.95 (0.57-1.60)	Golimumab	1.54 (0.79-3.01)	0.84 (0.43-1.65)	3.17 (1.74-5.79)
5.41 (3.30-8.86)	1.79 (0.92-3.01)	1.85 (0.82-4.15)	0.90 (0.38-2.12)	1.77 (1.11-2.81)	1.14 (0.88-1.49)	1.56 (0.98-2.48)	1.15 (0.75-1.75)	1.19 (0.77-1.84)	Adalimumab	0.54 (0.37-0.79)	2.05 (1.54-2.73)
2.75 (1.66-4.55)	0.91 (0.54-1.54)	0.94 (0.41-2.14)	0.46 (0.19-1.09)	0.90 (0.56-1.44)	0.58 (0.43-0.78)	0.79 (0.49-1.27)	0.58 (0.37-0.91)	0.60 (0.39-0.95)	0.51 (0.37-0.69)	Infliximab	3.76 (2.77-5.12)
8.23 (5.32-12.75)	2.74 (1.72-4.34)	2.82 (1.30-6.12)	1.38 (0.60-3.14)	2.71 (1.81-4.02)	1.74 (1.34-2.26)	1.74 (1.34-2.26)	1.74 (1.22-2.49)	1.82 (1.25-2.63)	1.52 (1.21-1.92)	3.00 (2.33-3.82)	Placebo
Endoscopic improvement											

圖四 生物製劑和小分子藥物對中度至重度潰瘍性結腸炎「誘導臨床緩解」(右上區塊)和「內視鏡改善」(左下區塊)的網絡統合分析間接比較

比較應從左至右閱讀，若要得到右比左的勝算比(odds ratios, OR)應取倒數。藥品間比較的勝算比與95%信賴區間位於欄(column)與列(row)交集的儲存格中，紫色格表示達到統計顯著差異，白色格表示未達到統計顯著差異。

Ozanimod	0.89 (0.58-1.37)	1.30 (0.84-1.99)	1.14 (0.73-1.78)	0.98 (0.62-1.55)	1.41 (0.82-2.42)	1.12 (0.71-1.78)	1.16 (0.68-1.98)	1.06 (0.67-1.69)	1.16 (0.53-2.56)	1.09 (0.78-1.53)
2.02 (0.65-6.18)	Upadacitinib	1.46 (0.99-2.11)	1.27 (0.86-1.89)	1.10 (0.73-1.65)	1.58 (0.94-2.60)	1.26 (0.83-1.90)	1.31 (0.80-2.13)	1.19 (0.79-1.80)	1.30 (0.61-2.79)	1.22 (0.93-1.59)
1.22 (0.41-3.65)	0.61 (0.24-1.52)	Filgotinib	0.87 (0.59-1.29)	0.75 (0.50-1.13)	1.08 (0.66-1.78)	0.86 (0.57-1.30)	0.89 (0.55-1.46)	0.82 (0.54-1.23)	0.89 (0.41-1.91)	0.84 (0.64-1.09)
2.00 (0.66-6.03)	1.00 (0.39-2.51)	1.63 (0.66-4.01)	Tofacitinib	0.86 (0.56-1.31)	1.23 (0.74-2.06)	0.98 (0.64-1.51)	1.02 (0.62-1.69)	0.93 (0.61-1.43)	1.02 (0.47-2.20)	0.95 (0.71-1.28)
2.56 (0.80-8.19)	1.26 (0.46-3.44)	2.08 (0.79-5.51)	1.27 (0.47-3.40)	Ustekinumab	1.43 (0.85-2.42)	1.14 (0.73-1.78)	1.18 (0.71-1.98)	1.08 (0.70-1.68)	1.19 (0.54-2.58)	1.11 (0.81-1.51)
3.89 (0.94-16.04)	1.93 (0.53-6.96)	3.18 (0.90-11.21)	1.94 (0.54-6.90)	1.52 (0.40-5.70)	Vedolizumab	0.79 (0.47-1.34)	0.82 (0.46-1.48)	0.75 (0.44-1.27)	0.82 (0.36-1.88)	0.77 (0.50-1.17)
2.84 (0.85-9.46)	1.40 (0.49-4.00)	2.31 (0.83-6.40)	1.41 (0.50-3.95)	1.11 (0.37-3.30)	0.73 (0.18-2.83)	Golimumab	1.03 (0.61-1.73)	0.94 (0.61-1.47)	1.03 (0.47-2.25)	0.96 (0.71-1.32)
1.14 (0.31-4.12)	0.56 (0.18-1.76)	0.93 (0.30-2.82)	0.56 (0.18-1.74)	0.44 (0.13-1.45)	0.29 (0.07-1.22)	0.40 (0.12-1.35)	Etrolizumab	0.91 (0.54-1.53)	1.00 (0.43-2.27)	0.93 (0.62-1.41)
2.31 (0.74-7.17)	1.14 (0.43-3.00)	1.88 (0.74-4.79)	1.15 (0.45-2.96)	0.90 (0.32-2.49)	0.59 (0.16-2.16)	0.81 (0.28-2.34)	2.02 (0.64-6.41)	Adalimumab	1.09 (0.50-2.37)	1.02 (0.74-1.39)
1.85 (0.52-6.61)	0.92 (0.30-2.82)	1.51 (0.51-4.51)	0.92 (0.31-2.78)	0.72 (0.22-2.32)	0.47 (0.11-1.96)	0.65 (0.19-2.17)	1.62 (0.45-5.88)	0.80 (0.25-2.49)	Infliximab	0.93 (0.46-1.90)
1.23 (0.51-3.01)	0.61 (0.31-1.19)	1.00 (0.53-1.87)	0.61 (0.32-1.16)	0.48 (0.23-1.01)	0.25 (0.10-0.94)	0.43 (0.19-0.96)	1.07 (0.43-2.71)	0.53 (0.26-1.06)	0.66 (0.27-1.62)	Placebo
Serious adverse events										

Adverse events

圖五 生物製劑和小分子藥物對中度至重度潰瘍性結腸炎「不良事件」(右上區塊)和「嚴重不良事件」(左下區塊)的網絡統合分析間接比較

比較應從左至右閱讀，若要得到右比左的勝算比(odds ratios, OR)應取倒數。藥品間比較的勝算比與95%信賴區間位於欄(column)與列(row)交集的儲存格中，紫色格表示達到統計顯著差異，白色格表示未達到統計顯著差異。

須留意的是，CADTH在評估本案藥品時，除了參考加拿大廠商提供的間接比較研究數據，亦參考了Lasa(2022)[19], Burr(2022)[18]及Li(2022)[29]這3篇間接比較研究，CADTH認為這些研究的限制包括對不同資料來源異質性大的擔憂，

且對處理和調整這些異質性所使用方法的描述不足；NMA 基本的遞移性（transitivity）假設並未被支持；以及效應估計值的信賴區間寬，這意味著所估計的效應大小具不確定性。

（五）建議者提供之資料

■ 克隆氏症

建議者所提供的克隆氏症療效安全性資料共兩筆，為 U-EXCEL、U-EXCEED、及 U-ENDURE 三試驗的整合分析結果[22]，及與 ustekinumab 的間接比較分析（研討會摘要文章）[32]，前者與本報告於電子資料庫文獻篩選結果相同故不贅述，以下簡述 upadacitinib 與 ustekinumab 的間接比較結果。

Upadacitinib 三項主要試驗（NCT: 03345849, 03345836, 03345823）與 Ustekinumab 來自三期 UNITI/IM-UNITI 計畫的內視鏡次群分析數據（NCT: 01369329, 01369342, 01369355）進行配對校正間接比較（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）。使用劑量：誘導治療：UPA 每日口服 45 mg 持續 12 週，UST 第 0 週靜脈注射 6 mg/kg，持續 8 週；維持治療：UPA 每日口服 15 或 30 mg 持續 52 週，UST 持續每 8 週（Q8W）或每 12 週（Q12W）週皮下注射 90 mg 持續 44 週。分析結果顯示中度至重度活動性克隆氏症病人在誘導治療使用 upadacitinib 相較於 ustekinumab 有顯著較好的內視鏡評估結果，而在持續治療階段可能受限於樣本數，upadacitinib 15 mg 與 ustekinumab 有相似的治療結果。

	誘導治療			持續治療		
	UPA 45mg N=207	UST 6 mg/kg N=155	治療差異 % (95% CI)	UPA 15 mg N=51	UST 90 mg N=29	治療差異 % (95% CI)
內視鏡反應	45.4%	13.4%	26.3% (13.2 to 39.5)*	28.8%	24.1%	-4.0% (-27.8 to 19.9)
SES-CD $\leq$ 2	17.5%	4.1%	9.9% (1.6 to 18.2)*	11.2%	10.9%	0.9% (-15.3 to 17.1)
黏膜癒合 (Mucosal Healing)	21.9%	4.1%	13.0% (4.3 to 21.8)*	13.9%	17.2%	-3.5% (-23.2 to 16.2)
SES-CD 基期至 誘導結束之變化	-6.5%	-2.8%	-3.7% (-5.5 to -1.8)*	—	—	—

■ 潰瘍性結腸炎

建議者所提供的潰瘍性結腸炎療效安全性資料共四筆，為 U-ACCOMPLISH、U-ACHIEVE Induction、U-ACHIEVE Maintenance 試驗主要結果[24]、U-ACHIEVE Maintenance 試驗的 ITT 整體結果[25]，及兩篇間接比較研究[19, 30]。與本報告

於電子資料庫文獻篩選結果相同故不贅述。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

■ 克隆氏症

本案建議藥品 upadacitinib (Rinvoq®; 銳虎持續性藥效錠 15 毫克、45 毫克) 目前於我國主管機關取得的許可適應症包含類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、異位性皮膚炎、潰瘍性結腸炎及克隆氏症。其中，克隆氏症為「對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人。」建議者建議健保給付本案藥品的範圍與許可證範圍相同，另設限給付條件依據目前用於克隆氏症治療之藥物給付規範 8.2.4.7.1 節（詳見附錄一），新增本品給付條件簡述如下：

1. 初次申請：upadacitinib 以 12 週為限，完成誘導治療後，達到有效緩解之誘導（CDAI $\leq$ 150 或瘻管痊癒）或部份有效緩解之誘導（CDAI 分數下降 $\geq$ 100 或瘻管數量減少），方得申請繼續使用。
2. 繼續使用者：upadacitinib 需每 24 週評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 upadacitinib 以 24 週為限。
3. 總療程：upadacitinib 治療 60 週。總療程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制才能再次提出申請使用。
4. 使用劑量：Upadacitinib 原則上，最初 12 週每日 45 mg，作為緩解之誘導；之後可調整劑量為每日 15 mg 或每日 30 mg，可持續治療至 60 週，作為緩解之維持。

目前於我國經主管機關核准可用於治療對傳統治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人之藥品，除本案藥品 upadacitinib 外，尚有 adalimumab、certolizumab、infliximab、ustekinumab、risankizumab 及 vedolizumab。考量健保現行給付規定，本報告認為健保已收載藥品 adalimumab、infliximab、ustekinumab 及 vedolizumab 可作為本品之療效參考品，而 certolizumab 及 risankizumab 健保尚未收載，可為潛在療效參考品。

■ 潰瘍性結腸炎

本案建議藥品 upadacitinib (Rinvoq®; 銳虎持續性藥效錠 15 毫克、45 毫克)

目前於我國主管機關取得的潰瘍性結腸炎許可適應症為「對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。」建議者建議健保給付本案藥品的範圍與許可證範圍相同，另設限給付條件依據目前用於潰瘍性結腸炎治療之藥物給付規範 8.2.4.9.1 節（詳見附錄一），新增本品給付條件簡述如下：

1. 初次申請：upadacitinib 以 8 週為限，治療後達到臨床反應評估者(第一次續用評估採用 partial Mayo score 評估，相較於初次申請，partial Mayo score 減少 ≥ 2 分且血便項”rectal bleeding”減少 ≥ 1 分以上。)，方得申請第一次繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。
2. 繼續使用者：第一次續用評估採 Partial Mayo Score 評估，最長 24 週需再續用評估一次。第二次續用評估，必須 Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分方可再申請繼續使用。Upadacitinib 繼續使用以 24 週 2 次為限。
3. 劑量給予方式及總療程：Upadacitinib 口服使用每日 1 次，最初 8 週每日 45mg，第 9 週開始可調整劑量為每日 15 mg 或每日 30 mg，至多持續至 56 週，作為緩解之維持。
4. upadacitinib 治療 60 週後，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準(其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)再次提出申請。

目前於我國經主管機關核准可用於治療對傳統治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人之藥品，除本案藥品 upadacitinib 外，尚有 adalimumab、filgotinib、golimumab、infliximab、mirikizumab、ozanimod、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab。考量健保現行給付規定，本報告認為健保已收載藥品 adalimumab、golimumab、infliximab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab 可作為本品之療效參考品候選，其中又以 tofacitinib 具相同藥理機轉而為最適合者；而 filgotinib、mirikizumab 及 ozanimod 健保尚未收載，或可為潛在療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

■ 克隆氏症

1. 加拿大 CADTH

建議有條件給付 upadacitinib 用於對至少一種傳統和/或生物製劑反應不佳、無反應或不耐受之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，且須符合以下條件：

- 起始條件：應等同於其他已給付用於此適應症生物製劑之標準。

- 續用條件：12 週達到臨床反應者才能繼續維持治療。第一次治療反應評估後，須每年更新評估，病人須持續對治療有臨床反應才能繼續使用 upadacitinib。
- 處方條件：限由具有診斷和治療克隆氏症經驗的醫師處方。不可與生物製劑或其他 JAK 抑制劑合併使用治療克隆氏症。
- 藥價：應協商以不超過現有治療中度至重度克隆氏症之生物製劑成本最低價；且須解決 upadacitinib 納入給付後的財務衝擊不確定性。

此建議理由為：(1)依 U-EXCEED、U-EXCEL、及 U-ENDURE 三試驗顯示 upadacitinib 在誘導及維持治療的療效優於安慰劑；(2)滿足病人需求；(3) upadacitinib 總藥品成本不超過最低價生物製劑的總藥品成本。

2. 澳洲 PBAC

建議給付 upadacitinib 用於治療**重度**克隆氏症病人，且須符合以下臨床條件：

- 病人須年滿年齡 18 歲。
- 初始治療（誘導治療）：須對類固醇減量療程之全身性治療反應不佳。且須對 azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate 之全身性免疫抑制療法反應不佳。
- 持續治療（維持治療）：以此藥誘導治療有足夠反應，包括(a)腸道發炎改善、(b)逆轉高排便狀態；(c)若有短腸症候群、廣泛小腸或造口之病人，可避免須手術或全腸外營養。

此建議理由為若將 upadacitinib 成本最小化至替代療法（adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab）最低價，則其成本效益是可接受的。須留意 PBAC 僅將 upadacitinib 45 毫克給付用於誘導治療，15 毫克給付用於維持治療。而誘導治療階段治療期間為 12 週，維持治療階段治療期間為 24 週。

3. 英國 NICE

建議給付 upadacitinib 用於治療中度至重度活動性克隆氏症成人病人，前提是廠商須依照商業給付協議供應藥品。且須符合下列條件：

- 此疾病於**前線生物製劑**治療反應不佳或失去反應。或
- 前線生物製劑無法耐受。或
- 腫瘤壞死因子抑制劑類藥品（TNF- α inhibitors）為禁忌。

此建議理由為中度至重度活動性克隆氏症在傳統治療失敗時的標準治療為生物製劑療法（如 TNF- α 抑制劑 ustekinumab 或 vedolizumab）。臨床試驗顯示

upadacitinib 相較於安慰劑有較高機率獲得疾病緩解，而 upadacitinib 與 ustekinumab 及 vedolizumab 的間接比較顯示其同樣有效。此外，成本比較顯示 upadacitinib 的成本與 ustekinumab 及 vedolizumab 相似或更低。值得注意的是，此提案廠商在申請時直接將使用對象限縮至生物製劑失敗、不耐受或對 TNF- α 抑制劑有禁忌者，而 TNF- α 抑制劑通常作為第一線進階治療，若 TNF- α 抑制劑不適用時，一線會使用 ustekinumab，二線使用 vedolizumab，故委員會認為廠商將 vedolizumab 和 ustekinumab 作為參考品是合適的。

■ 潰瘍性結腸炎

1. 加拿大 CADTH

建議有條件給付 upadacitinib 用於對至少一種傳統和/或生物製劑反應不佳、無反應或不耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，且須符合以下條件：

- 起始條件：應等同於其他已給付用於此適應症生物製劑之標準。
- 續用條件：8 週誘導治療達到臨床反應者才能繼續維持治療；第一次治療反應評估後須每年更新評估，病人須持續對治療有臨床反應才能繼續使用 upadacitinib。
- 處方條件：限由具有診斷和治療潰瘍性結腸炎經驗的醫師處方；不可與生物製劑合併使用治療潰瘍性結腸炎。Upadacitinib 劑量在誘導治療不應超過每日 45 mg，維持治療不應超過每日 30 mg。而每日 45 mg 的誘導治療應不持續超過 8 週。
- 藥價：應協商以不超過現有治療中度至重度潰瘍性結腸炎之最低價比較品（即生物製劑或標靶合成藥物 targeted synthetic drug）。

此建議理由為：(1)三項 RCT 試驗證據顯示 upadacitinib 相較於安慰劑，在治療 8 週及 60 週後較可能達疾病緩解及結腸內壁癒合；(2)滿足病人需求；(3)尚無足夠證據支持 upadacitinib 治療 UC 的成本可高於其他最低成本的生物製劑或標靶合成藥物。

2. 澳洲 PBAC

建議給付 upadacitinib 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎病人，且須符合以下臨床條件：

- 病人須年滿年齡 18 歲。
- 初始治療（誘導治療）：
 - ✓ 須對口服 5-ASA 持續 3 個月仍反應不佳、不耐受或需要停藥。且
 - ✓ 須對 azathioprine、或 6-mercaptopurine、或口服類固醇減量療程後接

thiopurine 之療法反應不佳、不耐受或需要停藥。且

✓ Mayo score ≥ 6 ，或 partial Mayo score ≥ 6 且直腸出血及排便頻率分項分數皆 ≥ 2 。

- 維持治療：使用此藥治療時，病人必須表現或持續達足夠反應，即 partial Mayo score ≤ 2 ，且無分項分數 >1 。

此建議理由為若將 upadacitinib 成本最小化至替代療法(infliximab、tofacitinib、vedolizumab、ustekinumab 及 golimumab)最低價，則其成本效益將是可接受的。須留意 PBAC 僅將 upadacitinib 45 毫克給付用於誘導治療，15 毫克給付用於維持治療。

3. 英國 NICE

建議給付 upadacitinib 作為治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人的一種選項，且須符合下列條件：

- 當常規或生物製劑治療無法耐受時。或
- 若病情反應不佳或對這些治療停止反應。且
- 公司依商業協議提供 upadacitinib。

建議給付理由為 MSUC 傳統治療後的標準治療是生物製劑或 tofacitinib，臨床試驗證據顯示 upadacitinib 比安慰劑有效。而標準治療後使用 upadacitinib 或其他療法尚無直接比較證據，間接比較證據顯示 upadacitinib 可能與其他療法一樣有效。此外，upadacitinib 最可能的成本效果估計，在 NHS 資源可接受範圍內。

(三) 相對療效及安全性

■ 克隆氏症

本案藥品對於中度至重度活動性克隆氏症成人病人之療效與安全性數據主要來自於兩項第三期雙盲隨機安慰劑對照之誘導試驗(U-EXCEL 及 U-EXCEED)及一項維持試驗(U-ENDURE)，主要納入病人條件為 18 至 75 歲，罹患中度至重度克隆氏症至少 3 個月，另外 U-EXCEL 納入條件包括曾接受一種以上傳統或生物製劑治療失敗，而 U-EXCEED 納入條件為曾接受一種以上生物製劑治療失敗者。試驗期間分為 45mg 或安慰劑持續 12 週的誘導治療期，於誘導治療期達治療反應者，則隨機進入 15mg、30mg 或安慰劑組持續 52 週的維持治療期。

共同主要療效指標為誘導期及維持期達到 CDAI 臨床緩解的病人比例及內視鏡反應率。12 週誘導試驗結果顯示 upadacitinib 45 mg 組相較於安慰劑，有顯

著較高的臨床緩解(U-EXCEL 為 49.5% vs. 29.1%, U-EXCEED 為 38.9% vs. 21.1%) 及內視鏡反應 (U-EXCEL 為 45.5% vs. 13.1%, U-EXCEED 為 34.6% vs. 3.5%)。52 週的 U-ENDURE 維持試驗結果顯示, 臨床緩解及內視鏡反應在 upadacitinib 組亦高於安慰劑組且達顯著差異 (臨床緩解: upadacitinib 15mg 組 37.3%、30mg 組 47.6%、安慰劑組 15.1%; 內視鏡反應依序為 27.6%、40.1%及 7.3%), p 值皆 <0.0001。在次要指標如 SF-APS (排便頻率及腹痛分數) 臨床緩解、臨床反應、內視鏡緩解、無皮質類固醇 CDAI 臨床緩解等, 相較於安慰劑, upadacitinib 治療組病人也達到顯著改善。安全性數據顯示, upadacitinib 誘導試驗的嚴重不良事件或因不良事件停藥比例與安慰劑類似, U-EXCEED 試驗有 1 人因感染性休克死亡。帶狀疱疹感染率 upadacitinib 45mg 組及 30 mg 組高於安慰劑組, 維持治療 upadacitinib 30 mg 相較於其他組有較高肝病 (hepatic disorder) 和嗜中性白血球減少症 (neutropenia)。誘導治療 upadacitinib 45mg 組 4 人及維持治療 15 mg 組 30 mg 組皆各 1 人出現腸胃穿孔。

一項系統性文獻回顧及網絡統合分析, 間接比較克隆氏症誘導及維持治療之生物製劑及小分子藥物的療效, 共納入 25 項誘導緩解試驗 8720 名受試者, 療效指標包括誘導治療的臨床緩解、臨床反應, 及維持治療的臨床緩解。結果顯示 upadacitinib 45 mg 未達誘導臨床緩解風險顯著低於 ADA 80/40 mg、UST 130 mg、VDZ 300 mg、CER 400mg 及安慰劑, 而與 IFX 5mg/kg、RIS 600mg、RIS 1200mg、ADA 160/80mg、ADA 160/160 mg、UST 6mg/kg、IFX 10 mg/kg 無顯著差異。upadacitinib 45 mg 未達誘導臨床反應的風險及 Upadacitinib 15 mg 維持治療未達臨床緩解風險與所有比較品無顯著差異, 僅顯著低於安慰劑組。須留意此篇所納入文獻僅少數屬低風險偏差。

■ 潰瘍性結腸炎

本案藥品對於中度至重度活動性潰瘍性結腸炎症成人病人之療效與安全性數據主要來自於二項第三期雙盲隨機安慰劑對照試驗 (誘導治療數據來自 U-ACHIEVE induction 及 U-ACCOMPLISH 試驗, 維持治療數據來自 U-ACHIEVE maintenance 試驗), 主要納入病人條件為 16 至 75 歲, 罹患中度至重度潰瘍性結腸炎至少 3 個月, 前次治療至少一項口服 aminosalicylate、皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑 (infliximab、adalimumab、golimumab、vedolizuma 或 ustekinumab) 反應不佳、失去反應或不耐受。生物製劑使用 3 種以上的病人比例控制在所有曾使用生物製劑人數 <30%, 前線生物製劑停用理由非反應不佳或不耐受且使用低於 1 年的病人比例控制在未使用生物製劑人數 <20%。試驗期間分為 45 mg 或安慰劑持續 8 週的誘導治療期, 於誘導治療期達治療反應者, 則隨機進入 15mg、30mg 或安慰劑組持續 52 週的維持治療期。

主要療效指標為誘導期第 8 週及維持期第 52 週達到 adapted Mayo score 的

臨床緩解。8 週誘導試驗 (ITT 分析) 結果顯示 upadacitinib 45 mg 相較於安慰劑組，有顯著較高的臨床緩解 (U-ACHIEVE induction 為 26% vs. 5%，U-ACCOMPLISH 為 34% vs. 4%)。52 週維持試驗結果亦顯示 upadacitinib 15 mg 的臨床緩解顯著高於安慰劑 (前 450 名誘導試驗達反應者數據：42% vs. 12%；ITT 數據：40.4% vs. 10.8%)，次要指標如維持臨床反應、維持臨床緩解、無皮質類固醇臨床緩解、內視鏡改善、黏膜癒合、無腹痛、無排便急迫感、FACIT-F，及 IBDQ 等也顯著高於安慰劑。安全性數據 (誘導治療有反應且維持治療至少接受一劑的病人) 顯示誘導治療常見不良事件為鼻咽炎、肌酸磷酸激酶升高及痤瘡，維持治療最常見不良事件為 UC 惡化、鼻咽炎、肌酸磷酸激酶升高、關節痛及上呼吸道感染。Upadacitinib 誘導及維持治療期的嚴重不良事件及因不良事件停藥比例皆低於安慰劑組，無與治療相關的死亡案例。Upadacitinib 組以下特殊關注不良事件的依暴露調整事件率 (EAER) 高於安慰劑組：帶狀疱疹、肝病、肌酸磷酸激酶升高、和嗜中性球減少症，而判定的主要不良心血管事件 (30 mg 1 人) 和靜脈血栓事件 (15mg 及 30 mg 組各 2 人) 均發生在具相關已知危險因子的病人身上。

6 篇間接比較證據皆顯示 upadacitinib 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎，相較於其他生物製劑或小分子藥物可能有比較好的療效 (UPA 達誘導臨床緩解率顯著優於 ADA、IFX、GLM、VDZ、ETRO、UST、TOFA、FIL 及 OZA，不過有幾篇間接比較顯示 UPA 與 IFX、GLM、VDZ 的臨床緩解無顯著差異；而網絡統合分析療效結果以 UPA 排序最高) 及類似的安全性 (UPA 不良事件及嚴重不良事件與其他比較品未觀察到顯著差異，但網絡統合分析安全性結果以 UPA 排序最高)。在應用此間接比較證據結果時應留意，試驗研究設計及不同資料來源異質性大、遞移性假設未被支持、以及信賴區間寬反映出所估計的效應大小存在不確定性。

(四) 醫學倫理

■ 克隆氏症

無相關系統性收集之相關資訊可供參考。以下彙整加拿大 CADTH 評估報告內之病友意見、與 NICE 評估報告內之病人意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

病友團體強調克隆氏症對於生活的各方面影響極大，包括工作、教育和社交生活。最常見症狀是腹瀉、直腸出血、腹痛和體重減輕，其他症狀還包括眼睛或關節發炎、口腔或皮膚潰瘍、小腿有壓痛和發炎結節，貧血、焦慮和壓力。他們表示無法預測下一次排便急迫感的發生及無法控制排便次數，對克隆氏症病人的個人和社交活動產生重大的負面影響。有別於透過注射治療的生物製劑，JAK 抑

制劑更容易取得且方便口服使用。此外，即使修復瘻管和裂隙的手術或切除患病腸組織後，多數病人仍會再次出現克隆氏症症狀。

病友團體認為重要的結果改善包括緩解症狀和減少可預防的痛苦，而控制不可預測且頻繁的排便、疼痛和疲勞也很重要，雖然未滿足的病人需求因每個病人的獨特症狀和生活環境而異，但能有一種易於使用且能夠減輕症狀、達到緩解及可改善後續健康相關生活品質的治療選項是重要的。有 upadacitinib 使用經驗的 5 位病人表示服用後幾乎立即改善健康狀況、緩解疾病相關症狀，且沒有副作用或少數有輕度副作用如體重增加，病人提到藥丸給藥方式的便利性，且不需要冷藏藥品或前往診所注射。

■ 潰瘍性結腸炎

無相關系統性收集之相關資訊可供參考。以下彙整加拿大評估報告內之病友意見、與 NICE 評估報告內之病人意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

UC 病人普遍的症狀包括排便急迫感 (fecal urgency)、腸道功能控制不良、直腸出血和腹痛。而無法預測時間的發作 (flare) 帶來極度痛苦與疲勞，需要隨時待在廁所旁邊，然而，即使在緩解期間也可能會出現症狀。UC 對病人在家庭、學校或工作場所的生理、心理及社交生活產生深遠的影響，特別是對兒童及年輕人來說尤其困難，因為它影響他們的自我意識 (sense of self)。UC 常見併發症是精神壓力、關節發炎 (inflammation) 及關節炎 (arthritis)、肛裂及痔瘡、貧血、皮膚疾病、營養不良及體重減輕，其他還包括腸阻塞、腸瘻管、膿瘍、狹窄、肝臟疾病和癌症。病人們覺得社交生活及伴侶關係受到 UC 的負面影響，且因為對他們疾病的不瞭解使他們感受到被孤立。約七成受訪者表示因為 UC 需要不斷調整自己的生活方式和期望。

UC 病人認為持續的臨床緩解和治療反應比只減輕一種症狀更重要，儘管目前有可用的治療選擇，病人仍不容易達到緩解和減輕症狀，而需要可達到黏膜癒合及減輕症狀的其他新及有效的治療選項。病人想要的藥物是可以容易取得，且可減少可預防的痛苦和避免浪費健康照護資源，並讓他們過著更充實及具生產力的生活。若有口服給藥而非輸注或注射的治療選項對病人將有所幫助。而 upadacitinib 為口服用藥，比目前其他治療選項多了額外的好處，因為它可在家使用。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

■ 克隆氏症

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提交一份國內實施藥物經濟學研究報告摘要，探討 Rinvoq®（成分為 upadacitinib，以下簡稱本品）用於中度至重度活動性克隆氏症（Crohn's disease，CD）成人病人的成本效益，模型相關資訊如下：

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	中度至重度克隆氏症（傳統治療失敗和/或生物製劑治療失敗）病人
介入策略	本品
比較策略	ustekinumab
評估方法	成本效果分析
模型架構	每次事件成本（Cost Per Event，CPE），即一個誘導療程中，平均達到一個 SES-CD 的內視鏡反應之所需費用 計算公式：CPE＝治療成本/療效事件發生率
評估期間	12 週
折現率	無
敏感度分析	無

根據建議者提供之摘要，其參考 2021 年台灣發炎性腸道疾病學會出版之克隆氏症台灣診療現況以及 2021 年國際發炎性腸道疾病研究組織（International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease，IOIBD）針對克隆氏症的各式檢查提出之短中長期治療目標建議後，以 SES-CD（Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease）的內視鏡反應作為療效結果指標。建議者採用內部一篇針對 upadacitinib 與其他進階療法（advanced therapies）用於治療中度至重度活動性克隆氏症病人之相對療效及安全性貝氏網絡統合分析（Network Meta-analysis，以下簡稱 NMA），然由於內部 NMA 限制，內視鏡檢查結果僅限於誘導期，且內視鏡結果僅適用於 upadacitinib 及 ustekinumab，故建議者僅比較本品及 ustekinumab，並根據現行健保支付價僅計算誘導療程之費用。

其 CPE 結果顯示，針對曾接受傳統治療失敗者，接受 upadacitinib 誘導治療

後平均達到每個內視鏡反應所需之誘導療程費用約為 31.9 萬元，比較品 ustekinumab 約為 62.4 萬元；而針對曾接受生物製劑治療失敗者，接受 upadacitinib 誘導治療後平均達到每次內視鏡反應所需之誘導療程費用約為 41.8 萬元，比較品 ustekinumab 則約為 58.8 萬元。

2. 查驗中心評論

有關建議者針對中度至重度克隆氏症提出之本土藥物經濟學研究，本報告認為在僅提供資料摘要且亦未提供模型供檢核之前提下，本報告所能驗證之內容極其有限，並認為該研究仍存有許多疑義與限制。綜上所述，本報告認為建議者提出之本土藥物經濟學研究的資訊有限，相關評論彙整如下：

- (1) 在比較策略的設定上，建議者雖簡述由於其內部針對中度至重度克隆氏症執行之網絡統合分析內視鏡結果僅適用於本品及 ustekinumab，故僅呈現本品及 ustekinumab 之分析結果，然本報告經檢視給付現況，現行已給付於中度至重度成人克隆氏症之藥品除 ustekinumab 外亦包括 adalimumab、infliximab 及 vedolizumab，而 ustekinumab 與本品屬不同藥物機轉且無直接比較證據，又使用量亦非最大，故本報告對於建議者僅將 ustekinumab 設定為比較策略之合理性存有疑慮。
- (2) 有關療效相關參數，建議者表示本品與 ustekinumab 之療效事件發生率係透過內部網絡統合分析結果獲得，然未檢附此網絡統合分析相關資料供驗證，在檢附資料受限之前提下本報告無從驗證相關參數引用之正確性。
- (3) 建議者提供之摘要中未說明是否應於模型中納入其他醫療成本如 ustekinumab 靜脈輸注相關費用等。
- (4) 模型中其他未臻說明之處包括：未執行任何敏感度分析、未考量安全性或不良事件相關參數、未針對相關模型架構的適當性提出相關驗證說明、未能從送審資料中了解研究者與贊助者之間的關係及研究經費來源，以及僅提供資料摘要而未檢附模型以供驗證整體研究過程的合理性與正確性。以上因素均導致相關評估結果具不確定性，故本報告認為建議者提出本土藥物經濟學研究參考價值有限。

■ 潰瘍性結腸炎

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提交一份國內實施藥物經濟學研究報告摘要，探討本品用於中度至重度活動性潰瘍性結腸炎（ulcerative colitis, UC）成人病人的成本效益，模型相關資訊如下：

項目	內容
----	----

評估觀點	健保署觀點
目標族群	中度至重度潰瘍性結腸炎（曾/未曾接受生物製劑治療）病人
介入策略	本品
比較策略	vedolizumab、ustekinumab
評估方法	成本效果分析
模型架構	每次事件成本（Cost Per Event，CPE），即一個 52 週的評估療程（含誘導期與維持期）中，平均達到一個內視鏡反應之所需費用 計算公式：CPE＝治療成本/療效事件發生率
評估期間	52 週
折現率	無
敏感度分析	無

根據建議者提供之摘要，其參考現行健保給付規定 8.2.4.9.1 成人治療部分之規定，設定以內視鏡反應作為療效結果指標，建議者採用一篇針對中度至重度活動性潰瘍性結腸炎進階療法（infliximab、adalimumab、vedolizumab、golimumab、tofacitinib、ustekinumab、filgotinib、ozanimod、upadacitinib）誘導及維持治療之有效性及安全性貝氏網路統合分析之間接比較[30]。在藥費成本參數部分，建議者根據現行健保支付價及藥品給付規定，設定各藥品完整療程（含誘導期與維持期）為 52 週並據此計算完整療程所需費用。

CPE 結果顯示，於未曾接受生物製劑治療之病人中，使用各藥品平均達到每個內視鏡反應所需之費用為 upadacitinib（維持劑量 15mg）約 69.4 萬元、upadacitinib（維持劑量 30mg）約 87.9 萬元、vedolizumab 約 99.9 萬元、ustekinumab 約 118.4 萬元；於曾接受生物製劑治療病人中為 upadacitinib（維持劑量 15mg）約 63.8 萬元、upadacitinib（維持劑量 30mg）約 88.8 萬元、vedolizumab 約 155.5 萬元、ustekinumab 約 357.6 萬元。

2. 查驗中心評論

有關建議者針對中度至重度潰瘍性結腸炎所提出之本土藥物經濟學研究，本報告認為在僅提供資料摘要且亦未提供模型供檢核之前提下，本報告所能驗證之內容極其有限，並認為該研究仍存有許多疑義與限制。綜上所述，本報告認為建議者提出之本土藥物經濟學研究的資訊有限，相關評論彙整如下：

- (1) 在比較策略的設定上，建議者雖於計算療程費用處列出現行已給付用於中度至重度潰瘍性結腸炎之藥品，包括 adalimumab、golimumab、infliximab、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab，然最終僅將本品與 vedolizumab、ustekinumab 進行比較且對此未進行說明，本報告無從得知未針對相關結果進

行陳述之緣由。

- (2) 建議者提供之摘要中未說明是否應於模型中納入其他醫療成本如 vedolizumab 與 ustekinumab 靜脈輸注相關費用等。
- (3) 本報告根據建議者摘要中提供之內視鏡反應比例並依仿單與給付規定計算療程費用驗算後，未能得出與建議者一致之結果；考量建議者未提供模型供進一步檢核，本報告認為建議者相關結果之推估過程未透明並對此存有疑慮。
- (4) 模型中其他未臻說明之處包括：未執行任何敏感度分析、未考量安全性或不良事件相關參數、未針對相關模型架構的適當性提出相關驗證說明、未能從送審資料中了解研究者與贊助者之間的關係及研究經費來源，以及僅提供資料摘要而未檢附模型以供驗證整體研究過程的合理性與正確性。以上因素均導致相關評估結果具不確定性，故本報告認為建議者提出本土藥物經濟學研究參考價值有限。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	克隆氏症：於 2023 年 12 月公告。 潰瘍性結腸炎：於 2023 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	克隆氏症：於 2023 年 7 月公告。 潰瘍性結腸炎：於 2022 年 7 月及 2022 年 11 月公告。
NICE (英國)	克隆氏症：於 2023 年 6 月公告。 潰瘍性結腸炎：於 2023 年 1 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 克隆氏症：於 2023 年 5 月公告。 潰瘍性結腸炎：於 2022 年 9 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供其他成本效益研究資料。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

■ 克隆氏症[12]

加拿大 CADTH 藥物專家委員會（The CADTH Canadian Drug Expert Committee, CDEC）於 2023 年 12 月公告相關評估報告，建議有條件收載 upadacitinib 用於對曾接受至少一種之傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人，並設定相關給付條件如初始條件、續用條件、處方條件及價格建議等，包括須進行藥價協商以降低 upadacitinib 成本至不高於目前已收載用於中度至重度活動性克隆氏症之生物製劑中成本最低者。

委員會建議給付的理由為，臨床試驗證據顯示 upadacitinib 相較於安慰劑能夠在主要療效結果如臨床緩解及內視鏡反應上帶來具臨床意義之改善，且可能滿足病人對額外有效治療選項的需求，使對其他療法反應不佳、失去反應或不耐受的成年病人有效誘導及維持臨床緩解及內視鏡反應、減輕臨床症狀、協助停用皮質類固醇，並改善病人的健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）；惟現有證據尚不足以支持 upadacitinib 較其他用於治療中度至重度活動性克隆氏症之生物製劑更為有效，故 upadacitinib 的總藥物成本不應高於目前最低成本之生物製劑。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商以決策樹及馬可夫模型（Markov model）針對傳統及生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受之中度至重度克隆氏症成人病人提交一份成本效用分析（Cost-utility analysis, CUA），採用加拿大公共健康照顧觀點，評估時間設定為終生（60 年），比較品包含 adalimumab 與其生物相似性藥品、infliximab 與其生物相似性藥品、vedolizumab、ustekinumab、傳統治療（合併 corticosteroids、aminosalicylates 及免疫調節劑）以及 risankizumab（用於情境敏感度分析）。CADTH 指出廠商的 CUA 具有以下幾項限制：

- 由於缺乏直接比較證據，upadacitinib 與比較品的相對療效與安全性仍具不確定性。
- 模型中 upadacitinib 的誘導期的療效數據源自於 U-EXCEED 及 U-EXCEL 試驗，維持期療效數據來自 U-ENDURE 試驗；由於缺乏 52 週以上的數據，upadacitinib 的長期療效仍具不確定性。
- 廠商提交的模型中並未區分手術原因與手術種類，亦未將手術與手術併發症對生活品質的影響、復發風險以及未來併發症的影響納入考量。

囿於廠商經濟評估模型相關限制，CADTH 未能提供更可信的 upadacitinib 成本效益預估結果（cost-effectiveness estimates）。基於廠商的分析，在願付閾值為每個經健康生活品質校正生命年（Quality-adjusted life years, QALY）為 50,000

加幣的設定下，不論對於傳統治療失敗或生物製劑治療失敗之病人，upadacitinib 皆不為符合成本效益的選項，且 upadacitinib 在所有次族群中為最佳治療選項之機率皆小於 1%。此外，因臨床證據不足，upadacitinib 價格不應高於目前用於治療中度至重度克隆氏症之生物製劑中最低價者。

■ 潰瘍性結腸炎[13]

加拿大 CADTH 藥物專家委員會（The CADTH Canadian Drug Expert Committee, CDEC）於 2023 年 9 月公告相關評估報告，建議有條件收載 upadacitinib 用於對曾接受之至少一種之傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，並設定相關給付條件如初始條件、續用條件、處方條件及價格建議等，包括 upadacitinib 成本不得超過其他已收載用於治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎之生物製劑或標靶合成藥物。

委員會建議給付的理由為，臨床試驗證據顯示病人在接受 upadacitinib 治療 8 週及 60 週後，相較於安慰劑更可能達到疾病緩解與大腸黏膜癒合，且作為額外有效的治療選擇能滿足一些病人的治療需求（尤其對其他治療失去反應或無法耐受者），惟現有證據尚不足以支持 upadacitinib 取得高於最低價已收載用於治療潰瘍性結腸炎之生物製劑或標靶合成藥物之價格。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商採用混和結構模型針對曾/未曾接受生物製劑治療之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人進行成本效用分析，其中誘導期以決策樹模型建構，維持期則以馬可夫模型建構。廠商採用加拿大公共健康照顧觀點，評估時間設定為終生（57 年），比較品包含 TNF 抑制劑（adalimumab 與其生物相似性藥品、infliximab 與其生物相似性藥品、golimumab）、JAK 抑制劑（tofacitinib）、 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白抑制劑（vedolizumab 靜脈注射劑型）以及傳統治療（合併 aminosalicylates、corticosteroids 及免疫調節劑）。馬可夫模型共包含 9 種健康狀態，分別為緩解、有治療反應尚未緩解、活動性潰瘍性結腸炎、初次手術、初次手術後緩解、初次手術後併發症、二次手術、二次手術後緩解以及死亡。CADTH 指出廠商的 CUA 具有以下幾項限制：

- 由於廠商提交之 NMA 間接比較證據受到不同研究設計以及病人族群的異質性影響，upadacitinib 與比較品的相對療效及安全性具高度不確定性。
- 廠商假設與嚴重感染相關之不良事件僅發生於誘導期 8 週內，然不良事件亦預期發生於 8 週後。CADTH 針對廠商 NMA 進行之評估未能得出 upadacitinib 與比較品間嚴重感染相關不良事件發生率的差異；此外，廠商省略使用指引中提及之 upadacitinib 相關關鍵不良事件。

- 該模型假設藥物之治療反應（與失去反應）於維持期及整個生命週期內皆維持一致，然此假設係基於 52 週的臨床研究而缺乏長期證據，故具高度不確定性。
- 模型中未考量傳統治療與 upadacitinib、tofacitinib 及其他生物製劑的併用情形。
- 模型中假設治療選項如 upadacitinib、tofacitinib 及其他生物製劑之疾病管理及監測資源之利用皆相同。然基於相關不良事件之態樣（AE profile），upadacitinib 預期會需要更多的監測。

CADTH 針對廠商模型之缺失進行調整，假設 upadacitinib 與所有相關比較品之臨床反應、緩解、嚴重感染機率皆相同，且使用不同維持劑量亦沒有差異。重新分析後的結果顯示，不論在曾/未曾接受過治療之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人中，比較品 adalimumab 相較於 upadacitinib 皆具有絕對優勢，即 upadacitinib 與 adalimumab 的 QALYs 雖然相同但成本較高，upadacitinib 須降價才能在願付閾值為 50,000 加幣/QALY 的設定下被視為最佳治療選項。若僅考慮藥物獲取成本（drug acquisition costs），根據不同劑量 upadacitinib 須降價 32%至 55%始能不高於最低價相關比較品之成本。

2. PBAC（澳洲）

■ 克隆氏症[14]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，PBAC）於 2023 年 7 月公告相關評估報告，建議收載 upadacitinib 用於治療重度克隆氏症成人病人。PBAC 建議給付的前提為 upadacitinib 之成本不得高於其他替代療法中成本最低者，包括 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab 以及 risankizumab。PBAC 認為 upadacitinib 之給付條件應與其他生物型疾病修飾抗風濕藥物（biologic DMARDs，以下簡稱 bDMARDs）與標靶合成型疾病修飾抗風濕藥物（targeted synthetic DMARDs，以下簡稱 tsDMARDs）一致，包含須由符合資格之醫師開立處方，以及須於誘導治療 12 週後每 24 週進行維持治療之續用評估。

廠商提交一份最低成本分析（cost-minimization analysis，CMA），將 upadacitinib 與高市占率之 adalimumab 進行比較，以兩年期間計算總藥費，並假設兩者在療效與安全性上具不劣性。

PBAC 針對廠商之 CMA 及相關假設評論如下：

- PBAC 認為基於廠商提交的臨床證據，upadacitinib 與 adalimumab 在療效與安全性上具不劣性之假設可能未獲得足夠支持，並指出此假設須成立才能適

用最低成本分析方法。

- 廠商雖指出所有已收載或建議收載於藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）中的 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab 及 risankizumab 皆為比較品，但主張 adalimumab 應為主要比較品，理由為 upadacitinib 與 adalimumab 將被主要用於社區環境中。對此 PBAC 認為 upadacitinib 應會取代所有的替代療法。
- 廠商設定之等效劑量為 upadacitinib 最初 12 週每日一次 45mg，隨後每日一次 30mg 或 15mg 之療效等同於 adalimumab 第 0 週 160mg、第 2 週 80mg，隨後每兩週一次 40mg。另外，PBAC 認為廠商假設使用 upadacitinib 15mg 與 30mg 兩種維持劑量之比例分別為 70%與 30%可能合理。
- 廠商假設在接受 adalimumab 治療之病人中，有 10%會需要注射相關協助，對此 PBAC 認為將相關成本納入分析為合適。
- 廠商假設接受 upadacitinib 及 adalimumab 治療之病人在其他潛在醫療資源（如定期面對面諮詢及相關監測）的利用上一致，然 PBAC 認為此設定在不良事件上可能不合理。

PBAC 指出 upadacitinib 與其他替代療法（如 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab 及 risankizumab）的相對療效數據源自於多個與安慰劑的間接比較結果，而結果未能明確顯示 upadacitinib 與各比較品在誘導與維持期療效上的差異，在綜合考量下，PBAC 認為 upadacitinib 與各比較品在療效及安全性上的不劣性可能成立。綜上所述，PBAC 認為在 upadacitinib 成本最小化至其他最低價替代療法的基礎下，其成本效益可以被接受而建議收載 upadacitinib 用於重度成人克隆氏症。

■ 潰瘍性結腸炎[15]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2022 年 7 月及 2022 年 11 月公告相關評估報告，建議收載 upadacitinib 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎，根據醫療用品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）提供之適應症，upadacitinib 係用於對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。PBAC 建議給付的前提為 upadacitinib 成本最小化至其他替代療法中成本最低者，包括 infliximab、tofacitinib、vedolizumab、ustekinumab 以及 golimumab。PBAC 認為 upadacitinib 給付條件應與其他用於中度至重度潰瘍性結腸炎之 bDMARDs/tsDMARDs 一致，包含須由特定醫師開立處方，以及須於初始治療後每 24 週進行維持治療續用評估，並指出若 upadacitinib 納入給付後，將成為用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎的第二個 JAK 抑制劑機轉之治療選項。

在經濟評估的部分，廠商主張 upadacitinib 在誘導治療中相較於任何已收載

於 PBS 中的 tofacitinib、infliximab、vedolizumab、golimumab 以及 adalimumab 在療效上具優勢、在安全性上為不劣性；並主張 upadacitinib 於維持治療中在療效與安全性上皆不劣於 tofacitinib、vedolizumab 及 golimumab。基於上述假設，廠商針對初始治療（第 0 至 16 週）以及維持治療（第 16 至 104 週）分別進行每位療效反應者成本分析（cost-per-responder，CPR），以及最低成本分析（cost-minimization analysis，CMA）；在 CPR 分析中，廠商設定 upadacitinib 的比較品為 tofacitinib、golimumab、vedolizumab IV 以及 infliximab IV，並表示由於 adalimumab 相較於 infliximab 療效較差且成本較低，故將 adalimumab 排除；在 CMA 中，廠商則將比較品設定為 tofacitinib，並假設維持治療等效劑量為 upadacitinib 每日一次 15mg 或 30mg 療效等同於 tofacitinib 每日兩次 5mg 或 10mg。

PBAC 針對廠商之經濟評估評論如下：

- PBAC 認為完整預估 upadacitinib 與比較品含誘導及維持療程之總成本與總效益對於了解其潛在價值相當重要，故不論廠商臨床主張為何，將誘導期與維持期分開評估並不恰當。另外，PBAC 及經濟評估次委員會（Economics Sub Committee，ESC）皆認為此療程為持續性，然廠商僅針對誘導期所進行的 CPR 分析有意捕捉短期（即誘導期）內產生的效益。
- 有關 CPR 分析相關缺失評論如下：
 - (1) ESC 指出廠商將初始治療設定為 16 週與臨床試驗中的 8 週設定不一致；此外，廠商在最初 16 週內將第一劑維持治療的成本納入計算，且僅以 vedolizumab 與 infliximab 的靜脈注射劑型計算藥費而未考量皮下注射劑型，導致比較品的成本有高估之虞。
 - (2) PBAC 指出廠商的 CPR 分析計算邏輯不恰當；廠商根據各比較品相對於安慰劑的療效數據計算各比較品的每位療效反應者遞增成本（incremental cost per responder，ICPR），再將此 ICPR 根據 upadacitinib 相對於安慰劑的療效數據回推 upadacitinib 對應之 16 週療程藥費，最後依各比較品市占率加權平均後得出 upadacitinib 的價格；對此 PBAC 指出標準計算方式應將比較品視為一個組合一次性計算。
 - (3) CPR 分析中未將 adalimumab 納入之原因不明且可能不合理。
 - (4) Upadacitinib 與比較品相對於安慰劑的療效數據源自於不同試驗，然在 upadacitinib 與安慰劑的試驗中，安慰劑組的反應率僅 2.1%，此數據較其他比較品相關試驗中安慰劑組的反應率低，對此 PBAC 指出此差異可能產生有利於 upadacitinib 的偏誤，而廠商假設療效在各試驗中皆會維持恆定可能不成立。
- 有關廠商之臨床主張評論如下：
 - (1) 在誘導治療的部分，PBAC 認為 upadacitinib 與 infliximab 在療效上應為不劣性，而相較於其他已收載於 PBS 中的 bDMARDs/tsDMARDs，

upadacitinib 在臨床緩解與臨床反應上可能具優勢但仍具不確定性。另外，PBAC 亦指出間接比較結果顯示在誘導治療中 upadacitinib 相較於 adalimumab 能帶來療效上顯著的改善。

- (2) 在維持治療的部分，PBAC 認為由於間接證據結果未顯示 upadacitinib 與 tofacitinib、vedolizumab、golimumab 間在臨床緩解或臨床反應上存在具統計意義之差異，故認為廠商不劣性的假設為合理。

綜上所述，PBAC 認為基於現有臨床證據，upadacitinib 與比較品在療效與安全性上可能為不劣性，且可能有足夠證據顯示 upadacitinib 相較於 adalimumab 對於一些病人在誘導治療療效上能帶來顯著改善。PBAC 指出以成本最小化方式收載 upadacitinib 與先前用於 bDMARDs/tsDMARDs 之方法一致，並建議在成本最小化至其他替代療法中成本最低者，包括 infliximab、tofacitinib、vedolizumab、ustekinumab 以及 golimumab 的前提下，收載 upadacitinib 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎。

3. NICE（英國）

■ 克隆氏症[16]

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）於 2023 年 6 月公告有關 upadacitinib 之醫療科技評估報告（TA905），建議收載 upadacitinib 用於曾接受治療之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，惟此建議之前提為病人須對生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受，或對 TNF 抑制劑有醫療禁忌，且廠商願意依據商業協議內容（commercial arrangement）提供 upadacitinib。

委員會建議的理由為，臨床證據顯示 upadacitinib 相較於安慰劑能增加疾病緩解的機率，且間接比較結果顯示 upadacitinib 相較 ustekinumab 及 vedolizumab 療效相似但成本相當或較低。另外，委員會亦提及若病人及醫師在考量所有治療選項之優劣後認為 upadacitinib 為合適治療選項之一，則建議選擇其中最低價者。

廠商提交的成本比較分析（cost-comparison analysis）中將 vedolizumab 以及 ustekinumab 設定為 upadacitinib 的比較品，以一年為基礎計算含誘導及維持期各藥品的總成本，亦針對第二年後各藥品總成本提交一份分析。廠商認為現有臨床證據足以支持 ustekinumab、vedolizumab 及 upadacitinib 間具有臨床相等性（clinical equivalence）。

針對廠商提交的經濟模型，NICE 提出以下討論：

- 根據上市許可（marketing authorisation）適應症，upadacitinib 係用於治療對

傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人，然廠商在申請中卻將 upadacitinib 設定於對生物製劑治療反應不佳、無法耐受或對 TNF 抑制劑不適用時使用，此設定下之目標族群會較適應症範圍更為限縮。對此 EAG 指出其他用於治療中度至重度成人克隆氏症之 TNF 抑制劑如 infliximab 及 adalimumab 亦為可能之比較品；臨床專家表示 TNF 抑制劑一般用於第一線進階治療，通常在病人對 TNF 抑制劑產生不適用時 ustekinumab 才會作為第一線進階治療、vedolizumab 則成為第二線生物製劑治療。最終，委員會認為將 upadacitinib 設定為 ustekinumab 及 vedolizumab 的替代療法為合理。

- 廠商及 EAG 皆進行多個情境敏感度分析以呈現不同參數調整對於各藥品總成本的影響，包含調整病人使用各藥品不同劑量之比例以及使用不同來源評估靜脈注射給藥成本等。最終，委員會認為 upadacitinib 相關總成本與 ustekinumab、vedolizumab 相似或更低。

綜上所述，委員會認為由於 upadacitinib 提供的健康效益（health benefits）與 ustekinumab 或 vedolizumab 相似，且總成本較比較品相似或更低，故在成本比較情境下建議收載 upadacitinib 的條件已得到支持，建議收載 upadacitinib 作為對生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受，或對 TNF 抑制劑產生醫療禁忌之中度至重度活動性克隆氏症成人病人之治療選擇。

■ 潰瘍性結腸炎[17]

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）於 2023 年 1 月公告有關 upadacitinib 之醫療科技評估報告（TA856），建議收載 upadacitinib 用於對傳統或生物製劑治療無法耐受、反應不佳或失去反應之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，且廠商願意依據商業協議內容（commercial arrangement）提供 upadacitinib。

委員會指出，臨床試驗證據顯示 upadacitinib 較安慰劑更為有效，雖然目前尚無 upadacitinib 與其他用於傳統治療後之治療選項（adalimumab、golimumab、infliximab、ustekinumab、vedolizumab 及 tofacitinib）的直接比較證據，然間接比較結果顯示 upadacitinib 與比較品至少具相似療效，又其成本效益落在 NHS 可接受的範圍內。

廠商提交一份成本效用分析（Cost-utility analysis，CUA），以混和結構模型預估 upadacitinib 的成本效益，其中誘導期採用決策樹、維持期採用馬可夫模型，分別預估曾/未曾接受生物製劑治療病人的成本效益。針對曾接受生物製劑治療之病人，廠商設定 upadacitinib 的比較品為 adalimumab 與其生物相似性藥品、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab；針對未曾接受生物製劑治療之病人，upadacitinib 的比較品則為 adalimumab 與其生物相似性藥品、golimumab、

infliximab 與其生物相似性藥品、tofacitinib、ustekinumab 及 vedolizumab。模型中設定之健康狀態包括「緩解」、「有治療反應尚未緩解」、「活動性潰瘍性結腸炎」、「手術」以及「術後」。

針對廠商提交的經濟模型，NICE 提出以下討論：

- **療效數據來源具不確定性：**由於缺乏 upadacitinib 與比較品的直接比較數據，模型中療效參數源自於廠商針對兩個 upadacitinib 與安慰劑的隨機對照試驗所執行之 NMA，而 EAG 指出此 NMA 存在無法解決的技術性問題且對結果之影響尚不明確。對此廠商表示其結果得到兩篇近來發表之中度至重度潰瘍性結腸炎治療相關研究支持，最終委員會認為廠商執行之 NMA 結果合理並可用於決策考量。
- **模型中治療路徑設定未能反映 NHS 臨床實務：**EAG 認為廠商假設病人在僅接受一次治療後，於模型剩餘期間便會轉移至「活動性潰瘍性結腸炎」健康狀態並不合理，臨床實務上病人應會在 12 個月內選擇接受手術或使用其他藥物治療，臨床專家指出其他藥物可能包含先前為病人帶來最佳症狀改善之藥品；委員會亦認為廠商未將「接受後續治療」納入模型中，導致不同治療選項之間的差異在整個生命週期內被放大。對此 EAG 調整廠商的模型，新增「接受後續治療（於基礎分析中治療失敗者）」健康狀態，在此狀態下病人可選擇多種生物製劑（即比較品）治療，惟調整後之模型具以下限制：（1）未將「接受手術」健康狀態涵蓋於模型內；（2）允許使用比臨床實務上更為昂貴的第二線治療選項。最終，委員會認為廠商與 EAG 設定之治療路徑皆未能反應 NHS 的臨床實務，但偏好將 EAG 調整後之模型用於決策考量。
- **效用值之設定：**廠商模型中「緩解」、「有治療反應尚未緩解」以及「活動性潰瘍性結腸炎」三種健康狀態的效用值數據源自於 Woehl 等人於 2008 年發表的研究，然 EAG 偏好於基礎分析中使用於 upadacitinib 試驗中收集之 EQ-5D 數據作為健康狀態效用值，此數值大多高於廠商之設定。委員會指出，先前於潰瘍性結腸炎相關評估中亦曾考量引用與廠商相同之數據，然其效用值之可靠性曾成為討論議題，並認為使用以 upadacitinib 試驗為基礎估計之效用值較佳。
- **Upadacitinib 不同維持劑量使用比例之假設：**廠商假設 upadacitinib 的維持治療中，使用標準劑量（15mg）及高劑量（30mg）之比例分別為 70% 及 30%。委員會驗證後發現此比例並未對成本或效果產生重大影響，但認為使用 upadacitinib 高維持劑量之真實比例具不確定性。

EAG 調整後之模型結果顯示，與其他比較品相比 upadacitinib 具最佳淨健康效益，故符合成本效益。委員會雖然指出結果中成本與 QALYs 的相差甚小，並考量上述提及之不確定性，但認為 upadacitinib 可能在當病人對傳統與生物製劑治療無法耐受或反應不佳時符合成本效益，並建議收載 upadacitinib 用於中度至

重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。另外，由於 upadacitinib 與比較品的成本效益預估結果相似，委員會並未認為 upadacitinib 優於比較品，並指出病人及醫師應討論眾多治療選項之優劣後選擇其中合適者，若 upadacitinib 為合適治療選項之一時則應選擇其中最低價者。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

■ 克隆氏症[20]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2023 年 5 月公告給付決定，建議僅在 NHS Scotland 病人可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）下提供的成本效益結果或與 PAS/支付價相同或更低的條件下，建議收載 upadacitinib 用於對曾接受過傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受，或不被建議使用這些治療選項之中度至重度活動性克隆氏症成人病人。另外，SMC 亦提及 upadacitinib 在相關之選擇性免疫抑制劑類別藥品中提供了額外的治療選擇，但未提及經濟評估內容。

■ 潰瘍性結腸炎[21]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2022 年 9 月公告給付決定，建議僅在 NHS Scotland 病人可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）下提供的成本效益結果或與 PAS/支付價相同或更低的條件下，建議收載 upadacitinib 用於對曾接受過傳統治療或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。另外，SMC 亦提及 upadacitinib 在 JAK 抑制劑藥品類別中提供了額外治療選擇，但未提及經濟評估內容。

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：

■ 克隆氏症

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：Crohn's disease, CD 排除條件：未設限
Intervention	upadacitinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 24 日止，以“Crohn's disease”、“CD”、“upadacitinib”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

■ 潰瘍性結腸炎

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：ulcerative colitis, UC 排除條件：未設限
Intervention	upadacitinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 24 日止，以“ulcerative colitis”、“UC”、“upadacitinib”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

■ 克隆氏症

依前述搜尋策略於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，未查獲相關研究。

■ 潰瘍性結腸炎

本報告依據搜尋策略於 Embase 搜尋到 8 篇文獻。刪除不相關的文獻後，剩 2 篇文獻，皆為會議摘要且主要作者為 upadacitinib 藥品廠商。2 篇會議摘要簡要摘述如下：

A. Tzanetakos et al. 2023（會議摘要）[33]

作者以希臘公共付費者觀點進行成本效用分析，目標族群設定為對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受的之中度至重度潰瘍性結腸炎病人，介入策略為 upadacitinib，比較策略為其他市場上用於治療潰瘍性結腸炎的生物製劑以及小分子藥物。模型中誘導期係以決策樹建構，評估期間設定為 8 週，維持期則以馬可夫狀態轉移模型（Markov state-transition model）建構，評估期間為終生；模型中誘導及維持治療的治療反應數據取自一篇針對中度至重度活動性潰瘍性結腸炎進階療法（infliximab、adalimumab、vedolizumab、golimumab、tofacitinib、ustekinumab、filgotinib、ozanimod、upadacitinib）之間的貝氏網路統合分析，接受手術的機率與效用值參數則是取自多篇已發表的報告與文獻。

CUA 的結果顯示，不論在曾接受過生物製劑治療（比較品為 adalimumab、golimumab、infliximab、ozanimod、tofacitinib、ustekinumab、vedolizumab）以及未曾接受過生物製劑治療（比較品為 adalimumab、ozanimod、tofacitinib、ustekinumab、vedolizumab）次族群中，在願付閾值為 42,000 歐元/QALY gained 的設定下 upadacitinib 皆為最具成本效益之治療選項。

B. Wang et al. 2022（會議摘要）[34]

作者針對曾接受過生物製劑治療之中度至重度潰瘍性結腸炎病人，預估接受 upadacitinib、filgotinib、vedolizumab、tofacitinib、adalimumab 以及 ustekinumab 完整療程包含誘導與維持治療的每次事件成本（Cost Per Event, CPE）。文獻中的相對療效數據取自一篇貝氏網路統合分析，模型中的療效結果指標包括維持治療後的臨床反應、臨床緩解或內視鏡緩解；藥費成本參數主要取自法國的給付清單並以一年期間計算藥費。

CPE 結果顯示，在曾接受過生物製劑治療之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎

病人中，接受 upadacitinib（誘導劑量 45mg、維持劑量 15mg）治療後達到內視鏡緩解之平均費用為 20,556 歐元、upadacitinib（誘導劑量 45mg、維持劑量 30mg）為 30,797 歐元、filgotinib（誘導與維持劑量皆為 200mg）為 75,588 歐元、vedolizumab（誘導劑量 300mg、維持劑量每 8 週一次 300mg）為 84,957 歐元、tofacitinib（誘導劑量 10mg、維持劑量 5mg）為 89,259 歐元、tofacitinib（誘導與維持劑量皆為 10mg）為 99,311 歐元、adalimumab（誘導劑量 160/80mg、維持劑量每 2 週一次 40mg）為 127,922 歐元，以及 ustekinumab（誘導劑量 6mg、維持劑量每 12 週一次 90mg）為 184,771 歐元。此外，結果顯示不論 upadacitinib 維持劑量為 15mg 或 30mg，達到臨床反應與內視鏡緩解的平均成本相較其他治療選項亦為最低。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

七、疾病負擔與財務影響

（一）疾病負擔

■ 克隆氏症

克隆氏症是一種發炎性腸道疾病（inflammatory bowel disease, IBD），為遺傳與環境因素間相互作用下引起之終身疾病，特徵為臨床緩解期與復發期交替出現。克隆氏症影響範圍為整個消化道，其中較常見於小腸及結腸，且病灶常為不連續分布，嚴重併發症包含腸道狹窄、膿瘍、瘻管、腸穿孔或腸阻塞等，此外長期發炎亦可能增加癌症之風險。目前已知西方國家如北美及歐洲的克隆氏症發生率顯著高於亞洲國家，然而隨飲食西化，亞洲國家的克隆氏症發生率呈逐漸增長之趨勢[3]。

根據一篇國內研究分析 2001 年至 2015 健保資料庫之結果，我國克隆氏症粗發生率由 2001 年 0.17 人/每 10 萬人增加至 2015 年 0.47 人/每 10 萬人，且好發於 20 歲至 39 歲；盛行率則由 2001 年 0.6 人/每 10 萬人增加至 2015 年 3.9 人/每 10 萬人，並以男性居多[35]。

■ 潰瘍性結腸炎

潰瘍性結腸炎亦屬於一種 IBD，多數學者認為潰瘍性結腸炎為遺傳與環境因素如飲食西化等引起之終身疾病，與克隆氏症之不同為其病灶範圍通常侷限於直

腸或結腸黏膜層，且為連續部位的慢性發炎，持續發炎之結果可能導致組織癌性病變。我國潰瘍性結腸炎病例雖不多，但發生率與盛行率皆呈增加趨勢，且病人以男性居多。另外，相較於西方國家，我國潰瘍性結腸炎病人較少出現腸道外之臨床表現[5]。

根據一篇國內研究分析 2001 年至 2015 健保資料庫之結果，我國潰瘍性結腸炎粗發生率由 2001 年 0.54 人/每 10 萬人增加至 2015 年 0.95 人/每 10 萬人，盛行率則由 2001 年 2.1 人/每 10 萬人增加至 2015 年 12.8 人/每 10 萬人[35]。

(二) 財務影響

■ 克隆氏症

1. 建議者之財務影響推估

建議者提供的財務影響評估設定本品用於持有重大傷病卡之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，並且將比照現行藥品給付規定第八節免疫製劑 Immunologic agents 8.2.4.7.1 之給付規範，預計將取代目前已納入健保收載的 ustekinumab 及 vedolizumab 之市場，臨床地位屬取代關係。建議者推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為第一年 65 人至第五年 387 人，本品年度藥費約為第一年 1,907 萬元至第五年 1.1 億元，對健保財務影響約第一年節省 185 萬元至第五年節省 583 萬元。

建議者採用的評估假設及理由如後：

(1) 臨床地位設定

建議者認為本品納入健保給付後，將用於持有重大傷病卡之中度至重度克隆氏症成人病人，預期本品將取代現行已給付用於治療克隆氏症之生物製劑 adalimumab、infliximab、vedolizumab 及 ustekinumab 之市場；惟諮詢之臨床專家表示仍有固定比例病人須使用 TNF 抑制劑 adalimumab 及 infliximab，故假設其市占率將不受本品影響，最終設定本品將主要取代具間接比較之 ustekinumab 及次要取代 ATC 編碼前五碼相同之 vedolizumab，臨床地位屬「取代關係」。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考查驗中心於 2023 年 5 月完成之 Entyvio® (vedolizumab 108mg) 醫療科技評估補充資料[36]，以報告中推算之 2023 年及 2027 年克隆氏症病人使用生物製劑人數為基礎，採線性推估方式計算 2025 年至 2029 年克隆氏症病人使用生物製劑人數為第一年 1,615 人至第五年 2,585 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者參考全民健康保險研究資料庫（NHIRD）以及臨床專家意見，預期本品納入健保給付後，未來五年之市占率為 4% 至 15%，結合前述估計之目標族群人數推估本品使用人數為第一年 65 人至第五年 387 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者設定本品療程長度為 60 週，其中「誘導劑量為每日一次 45mg，持續 12 週」、「維持劑量為每日一次 15mg 或 30mg，持續 48 週」，並參考查驗中心完成之 Skyrizi®（risankizumab）醫療科技評估報告中以仿單及給付規定完整療程用藥量之 60% 計算克隆氏症病人生物製劑平均用藥量，並將本品（含誘導期與維持期）之用藥量亦以完整療程所需用量之 60% 計算。

另外，有關本品 15mg、30mg 兩種維持劑量的使用比例，建議者根據本品仿單「65 歲以上病人建議維持劑量為 15mg」，參考 2020 年健保資料庫分析結果顯示 65 歲以上病人約占成人病人之 17%，以及 PBAC 於 2023 年 7 月公告 upadacitinib 用於克隆氏症相關評估報告[14]，其中認為使用 15mg 及 30mg 維持劑量比例分別為 70% 及 30% 之假設為合理；結合前述健保資料庫分析結果及 PBAC 報告中之設定，建議者將使用本品 15mg 及 30mg 兩種維持劑量之比例調整為 75% 及 25%。

根據用藥量折扣設定以及使用兩種維持劑量之比例，建議者估算每人平均約須使用本品 45mg 規格 50.4 錠於誘導期、15mg 規格 252 錠於維持期；以本品 15mg 現行健保支付價及 45mg 本次建議支付價，計算本品之每人每年藥費為約 29 萬元（含誘導治療及維持治療），並以上述推估之本品使用人數，估計本品年度藥費約為第一年 1,907 萬元至第五年 1.1 億元。

(5) 被取代品藥費推估

建議者參考 2016 年至 2020 年健保資料庫結果、臨床專家意見以及第三方市場調查，設定未來五年現行已給付之生物製劑 adalimumab、infliximab、vedolizumab 及 ustekinumab 的市占率分別為 22%、13%、28% 以及 37%。接續，建議者假設各藥品於本品給付後未來五年的被取代率，設定本品將主要取代 ustekinumab、次要取代 vedolizumab，並參考臨床專家意見假設 TNF 抑制劑 adalimumab 及 infliximab 之市占率將維持不變。

同本品用藥量計算方式，建議者亦將前述藥品用藥量以給付規定中完整療程用藥量之 60% 進行折扣，惟考量 ustekinumab 僅須於第 0 週給予靜脈輸注作為緩解之誘導（體重 ≤ 55kg 使用 260 mg；大於 55kg 至 85kg 使用 390mg；>85kg 者使

用 520mg)，且參考臨床專家意見及相關文獻後認為接受 ustekinumab 維持治療病人大多須更密集之給藥頻率[37]，故針對 ustekinumab 誘導期用藥量不予折扣、維持期用藥量僅以 75% 進行折扣。

根據現行健保支付價、給付規定之完整療程用藥量以及上述折扣設定，建議者推算克隆氏症病人使用各生物製劑的療程費用約為 adalimumab：19 萬元、infliximab：13 萬元、vedolizumab：26 萬元，以及 ustekinumab：34 萬元。最後，結合各生物製劑未來五年的被取代率（adalimumab 及 infliximab 被取代率為 0），建議者推估未來五年被取代品藥費約為第一年 2,092 萬元至第五年 1.2 億元。

(6) 財務影響

建議者推估於 2025 年至 2029 年，本品納入給付用於中度至重度活動性克隆氏症成人病人後的財務影響約為第一年節省 185 萬元至第五年節省 583 萬元。

(7) 敏感度分析

建議者調整本品維持期長度由基礎分析之 48 週縮短至 40 週，敏感度分析結果如後表：

療程長度	財務影響
基礎分析： 誘導期 12 週、維持期 48 週（共計 60 週）	第一年節省 185 萬元至第五年節省 583 萬元
誘導期 12 週、維持期 40 週（共計 52 週）	第一年節省 391 萬元至第五年節省 1,812 萬元

2. 查驗中心評論與校正

本報告認為建議者分析架構清楚，但對於在取代藥品設定並未納入除 ustekinumab 及 vedolizumab 外現行已給付用於治療克隆氏症之生物製劑有所疑慮；此外，adalimumab 及 infliximab 均已有生物相似性藥品納入給付，惟建議者僅以研發廠藥品納入計算，又建議者使用不同邏輯計算 ustekinumab 療程費用，使其財務影響評估具不確定性。本報告對建議者之財務影響評估逐項評論如後：

(1) 臨床地位設定

經檢視本品建議給付規定與現行藥品給付規定 8.2.4.7.1，若本品用於治療對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人，則現行已給付之生物製劑 adalimumab、infliximab、vedolizumab 以及 ustekinumab 均為可能之治療選擇。經諮詢臨床專家表示，醫師與病人可選擇符合用藥條件之所有藥品，若以建議者本次設定之臨床地位則本品應取代前述

所有現行已給付之生物製劑；又臨床上已給付藥品間本就存在因療效不佳而轉換使用之情形，故 TNF 抑制劑類藥品並非僅用於第一線，其市占率仍應受本品影響。此外，本品用於克隆氏症治療屬新藥物機轉（JAK 抑制劑），應會影響既有機轉藥品之市場，而非僅對特定機轉藥品造成影響。

綜上所述，本報告認為建議者假設本品僅主要取代 ustekinumab 以及次要取代 vedolizumab，而不會對 TNF 抑制劑如 adalimumab 及 infliximab 之市場造成影響有所疑慮，故調整建議者之設定，假設本品將取代現行已給付用於治療中度至重度成人克隆氏症之生物製劑 adalimumab、infliximab、vedolizumab 及 ustekinumab。

(2) 目標族群人數推估

建議者引用 Entyvio®（vedolizumab 108mg）醫療科技評估補充資料[36]，以線性推估未來五年克隆氏症病人使用生物製劑人數，本報告認為其計算過程雖屬合理，惟進一步檢視後發現建議者引用之數據係以複合成長率推估而得，故本報告調整推估方式另以較新年度之 2020 年至 2023 年健保資料庫分析符合克隆氏症診斷碼且領有重大傷病卡之成人病人相關生物製劑用藥人數，推估未來五年（2025 至 2029 年）使用生物製劑之中度至重度克隆氏症成人病人數約為第一年 1,200 人至第五年 2,200 人。

(3) 本品使用人數推估

考量目前缺乏直接比較證據顯示本品相較於各生物製劑用於克隆氏症之優劣，本報告認為建議者對本品市占率之預估尚可接受。然諮詢之臨床專家表示本品為口服劑型具服藥便利性優勢，且現行已給付用於克隆氏症之藥品投予途徑皆為針劑，故本報告認為建議者設定之本品市占率仍有較大之不確定性，對此將於後續進行敏感度分析。本報告按建議者設定之市占率，結合前段估計之目標族群病人數，推估未來五年本品的使用人數約為第一年 50 人至第五年 330 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者將被取代品除 ustekinumab 外之誘導及維持期用藥量皆以給付規定中完整療程用藥量之 60% 計算，並以此為基礎計算各藥品療程費用，對此本報告以健保資料庫分析驗證，顯示建議者設定生物製劑用藥量為完整療程用藥量之 60% 尚可接受；而為使本品與被取代品基於同一基礎進行評估，本報告認為建議者將本品療程費用亦根據完整療程用藥量之 60% 計算應屬合理。另考量臨床上使用的不確定性，本報告參考臨床專家建議，於後續以各藥品誘導及維持期皆依仿單及給付規定完整療程用藥量進行敏感度分析。

有關本品兩種維持劑量之使用比例，建議者指出 65 歲以上病人建議使用每日 15mg 維持劑量而此族群約占有所有成人病人之 17%，又 PBAC 認為將使用 15mg 與 30mg 兩種維持劑量之比例設定為 70%與 30%為合理[14]，而再將此比例調整為 75%與 25%。對此本報告更新以近年健保資料庫分析，結果顯示在領有重大傷病卡且使用生物製劑之克隆氏症成人病人中 65 歲以上者平均占比未達 17%，又此比例已顯著低於 PBAC 評估報告中假設使用 15mg 維持劑量之比例，建議者之設定可能導致低估本品藥費，故本報告將使用本品 15mg、30mg 兩種維持劑量之比例同 PBAC 之設定調整為 70%與 30%。

另外，本報告認為建議者以建議給付規定中完整療程週數（60 週）為基礎計算本品每人每年療程費用為保守；依本品 15mg 現行健保支付價、45mg 本次建議支付價及上述原則，估算本品每人每年療程費用約為 30 萬元，結合上述推估之本品使用人數，估計本品年度藥費約為第一年 1,475 萬元至第五年 9,993 萬元。

(5) 被取代品藥費推估

同前述臨床地位設定所述，經檢視現行藥品給付規定 8.2.4.7.1 及諮詢臨床專家意見，本報告認為若本品用於治療對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，則可能取代現行已給付用於克隆氏症之所有生物製劑；且建議者設定本品僅主要及次要取代療程費用較其他藥品高的 ustekinumab 及 vedolizumab，可能導致被取代品藥費有高估情形，故本報告調整建議者之設定，根據 2023 年領有重大傷病卡之克隆氏症成人病人使用各生物製劑之市占率健保資料庫分析結果，假設本品將取代所有現行已給付於克隆氏症之生物製劑 adalimumab、infliximab、vedolizumab 以及 ustekinumab。

此外，本報告經檢視發現建議者以不同邏輯計算被取代品療程費用，其中針對 ustekinumab 誘導期用藥量不予折扣、維持期則以給付規定用藥量之 75%進行折扣，而其餘藥品皆以給付規定完整療程用藥量之 60%計算療程費用。對此本報告認為建議者將本品及被取代品皆以完整療程用藥量（含誘導期及維持期）之 60%計算使用劑量為已將各年度初次申請、繼續使用等情形綜合呈現之結果，又經健保資料庫分析結果顯示 ustekinumab 用藥量並未與其他被取代品具明顯差異，故建議者僅針對 ustekinumab 以不同邏輯計算誘導期與維持期之用藥量可能導致被取代品藥費有高估情形。考量上述因素且基於本品及被取代品應以相同邏輯計算藥費，本報告調整 ustekinumab 療程費用推估邏輯，同其他藥品以給付規定完整療程用藥量之 60%為基礎計算療程費用為約 25 萬元。

除用藥量計算邏輯不一致外，建議者僅以研發廠藥計算被取代品藥費，對此本報告透過健保資料庫分析 2023 年克隆氏症成人病人使用 adalimumab 及 infliximab 生物相似性藥品之情形，其中 infliximab 研發廠藥與生物相似性藥品的

使用比例約為 75%與 25%，依此比例加權平均調整後之 infliximab 療程費用約為 12 萬元。

綜合上述設定，本報告依預計於 2024 年 4 月生效之健保支付價推估未來五年被取代品藥費約為第一年 1,013 萬元至第五年 6,866 萬元。

(6) 財務影響

本報告預估於 2025 年至 2029 年，本品納入給付用於中度至重度活動性克隆氏症成年病人後，對健保藥費的財務影響約為第一年增加 462 萬元至第五年增加 3,127 萬元。

(7) 敏感度分析

本報告針對本品市占率並另以本品及被取代品誘導及維持期皆依仿單及給付規定完整療程用藥量進行敏感度分析，結果整理如後表。

調整參數		分析結果	
基礎分析		本品使用人數	第一年 50 人至第五年 330 人
		財務影響	第一年增加 462 萬元至第五年增加 3,127 萬元
本品市占率	高 推 估 (+5%)	本品使用人數	第一年 110 人至第五年 440 人
		財務影響	第一年增加 1,045 萬元至第五年增加 4,173 萬元
誘導及維持治療用藥量	依完整療程用藥量計算	本品使用人數	第一年 50 人至第五年 330 人
		財務影響	第一年增加 769 萬元至第五年增加 5,212 萬元

■ 潰瘍性結腸炎

1. 建議者之財務影響推估

建議者提供的財務影響評估設定本品用於持有重大傷病卡之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，將比照現行藥品給付規定第八節免疫製劑 Immunologic agents 8.2.4.9.1 之給付規範，預計將取代已納入健保收載的 vedolizumab 及 ustekinumab 之市場，臨床地位屬取代關係。建議者推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為第一年 68 人至第五年 461 人，本品年度藥費約為第一年 1,762 萬元至第五年 1.2 億元，對健保財務影響約第一年節省 116 萬元至第五年節省 697 萬元。

建議者採用的評估假設及理由如後：

(1) 臨床地位設定

建議者認為本品納入健保給付後，將用於持有重大傷病卡之中度至重度潰瘍性結腸炎成人病人，預計將取代現行已給付用於潰瘍性結腸炎之 golimumab、adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab 及 tofacitinib；惟諮詢之臨床專家表示仍有固定比例病人須使用 TNF 抑制劑如 adalimumab 及 infliximab，故假設其市占率將不受本品影響，最終設定本品僅主要取代 ATC 編碼前五碼相同之 vedolizumab 及次要取代與本品具間接比較之 ustekinumab。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考查驗中心於 2023 年 5 月完成之 Entyvio® (vedolizumab 108mg) 醫療科技評估補充資料[36]，以報告中推算 2023 年及 2027 年潰瘍性結腸炎病人使用生物製劑之人數為基礎，採線性推估方式計算未來五年潰瘍性結腸炎病人使用生物製劑之人數為第一年 1,355 人至第五年 1,845 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者參考全民健康保險研究資料庫 (NHIRD) 並根據臨床試驗與間接比較文獻諮詢臨床專家之建議，預期本品納入健保給付後，未來五年之市占率為 5%至 25%，結合前述估計之目標族群人數推估本品使用人數為第一年 68 人至第五年 461 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者設定本品療程長度為 56 週，其中包含「誘導劑量為每日一次 45mg，持續 8 週」、「維持劑量為每日一次 15mg 或 30mg，持續 48 週」，並參考查驗中心完成之 Skyrizi® (risankizumab) 醫療科技評估報告中以仿單及給付規定完整療程用藥量之 60%計算克隆氏病人平均生物製劑用藥量，並將本品用於潰瘍性結腸炎含誘導期與維持期之用藥量亦以完整療程所須用量之 60%計算。

有關本品 15mg、30mg 兩種維持劑量的使用比例，建議者根據本品仿單「65 歲以上病人建議維持劑量為 15mg」，參考 2020 年健保資料庫分析結果顯示 65 歲以上病人同克隆氏症約占成人病人之 17%，以及 NICE 於 2023 年 1 月公告 upadacitinib 用於潰瘍性結腸炎相關評估報告中存在使用 15mg 及 30mg 維持劑量比例分別為 70%及 30% 之假設[17]，參考此比例以及健保資料庫分析結果後，將使用 15mg 及 30mg 維持劑量比例調整為 75%及 25%。

根據用藥量折扣設定以及使用兩種維持劑量之比例，建議者估算每人平均約

須使用本品 45mg 規格 33.6 錠於誘導期、15mg 規格 252 錠於維持期，以本品 15mg 現行健保支付價及 45mg 本次建議支付價，計算本品每人每年藥費為約 26 萬元（含誘導治療與維持治療）。結合上述推估之目標族群人數，估計本品年度藥費約為第一年 1,762 萬元至第五年 1.2 億元。

(5) 被取代品藥費推估

建議者參考 2016 年至 2020 年健保資料庫結果、臨床專家意見、第三方市場調查以及現行給付規定對於 tofacitinib 之限制，設定未來五年現行已給付用於潰瘍性結腸炎之藥品 adalimumab、infliximab、golimumab、vedolizumab、ustekinumab 及 tofacitinib 市占率分別為 26%、10%、4%、47%、10%及 3%。接續建議者假設各藥品於本品給付後未來五年的被取代率，設定本品將主要取代 vedolizumab、次要取代 ustekinumab，而其餘藥品市占率皆不受本品影響。

同本品用藥量計算方式，建議者將前述藥品除 ustekinumab 外之用藥量皆以 60%進行折扣。建議者表示由於 ustekinumab 僅須於第 0 週給予靜脈輸注作為緩解之誘導故針對其誘導期用藥量不予折扣，另參考臨床專家意見及相關文獻認為接受 ustekinumab 維持治療病人大多須更密集之給藥頻率[37]，故針對其維持其用藥量僅以 75%進行折扣。

根據現行健保支付價、給付規定之完整療程用藥量及上述折扣設定，建議者推算潰瘍性結腸炎病人使用各生物製劑與 JAK 抑制劑的療程費用約為 adalimumab：19 萬元、infliximab：13 萬元、golimumab：20 萬元、vedolizumab：26 萬元、ustekinumab：34 萬元，以及 tofacitinib：22 萬元。結合建議者設定之各藥品未來五年被取代率（adalimumab、infliximab、golimumab 及 tofacitinib 被取代率為 0），建議者推估未來五年被取代品藥費約為第一年 1,878 萬元至第五年 1.3 億元。

(6) 財務影響

建議者推估於 2025 年至 2029 年，本品納入給付用於中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人後的財務影響約為第一年節省 116 萬元至第五年節省 697 萬元。

(7) 敏感度分析

建議者調整本品維持期長度由基礎分析之 48 週縮短至 44 週。敏感度分析結果如後表：

療程長度	財務影響
------	------

基礎分析： 誘導期 8 週、維持期 48 週（共計 56 週）	第一年節省 116 萬元至第五年節省 697 萬元。
誘導期 8 週、維持期 44 週（共計 52 週）	第一年節省 224 萬元至第五年節省 1,429 萬元。

2. 查驗中心評論與校正

本報告認為建議者分析架構清楚，但對於在取代藥品設定未納入除 vedolizumab 及 ustekinumab 外現行已給付用於潰瘍性結腸炎之生物製劑及 JAK 抑制劑有所疑慮；此外，adalimumab 及 infliximab 均已有生物相似性藥品納入給付，惟建議者僅將研發廠藥品納入計算，又建議者使用不同邏輯計算 ustekinumab 療程費用，均使其財務影響評估具不確定性。本報告對建議者之財務影響評估逐項評論如後：

(1) 臨床地位設定

經檢視建議給付規定與現行藥品給付規定 8.2.4.9.1，若本品用於治療對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，則現行已給付之生物製劑 golimumab、adalimumab、vedolizumab、infliximab、ustekinumab 及 JAK 抑制劑 tofacitinib 均為可能之治療選擇；根據給付規定 tofacitinib 限用於其他生物製劑治療失敗或無法耐受之病人，臨床地位雖然與本品不完全相同但仍有部分重疊。本報告諮詢之臨床專家表示，若以建議者本次設定之臨床地位，則本品應取代前述所有已給付之藥品，並指出醫師與病人可選擇符合用藥條件之所有藥品，又臨床上已給付藥品之間本就存在因療效不佳而轉換使用之情形，故 TNF 抑制劑類藥品並非僅用於第一線，其市占率仍應受本品影響。

綜上所述，本報告對於建議者假設本品僅主要取代 vedolizumab、次要取代 ustekinumab，且不會對 tofacitinib 及 TNF 抑制劑之市場造成影響有所疑慮，故調整建議者之設定，假設本品將取代現行已給付用於治療中度至重度成人潰瘍性結腸炎之 golimumab、adalimumab、vedolizumab、infliximab、ustekinumab 以及 tofacitinib。

(2) 目標族群人數推估

建議者引用 Entyvio® (vedolizumab 108mg) 醫療科技評估補充資料[36]，以線性推估未來五年潰瘍性結腸炎病人使用生物製劑人數，本報告認為其計算過程雖屬合理，惟進一步檢視發現建議者引用之數據係以複合成長率推估而得，故調整其推估方式，另更新以 2020 年至 2023 年健保資料庫分析符合潰瘍性結腸炎診斷碼且領有重大傷病卡之成人病人相關生物製劑及 JAK 抑制劑用藥人數，推估

未來五年（2025 至 2029 年）使用生物製劑及 JAK 抑制劑之中度至重度潰瘍性結腸炎成人病人數約為第一年 1,200 人至第五年 2,000 人。

(3) 本品使用人數推估

考量目前仍缺乏直接比較證據顯示本品相較於現行已給付之各生物製劑及 JAK 抑制劑用於潰瘍性結腸炎之優劣，本報告認為建議者對本品市占率之預估尚可接受。然經諮詢臨床專家，表示本品為口服劑型具服藥便利性優勢，本報告考量同為 JAK 抑制劑之 tofacitinib 臨床地位與本品不完全相同，又其餘藥品投予途徑皆為針劑，故認為建議者設定之本品市占率仍具較大不確定性，對此將於後續進行敏感度分析。本報告按建議者設定之市占率結合前段估計之目標族群病人數，推估未來五年本品的使用人數約為第一年 60 人至第五年 500 人。

(4) 本品年度藥費推估

同本品用於克隆氏症之療程費用計算方式，建議者將被取代品除 ustekinumab 外之誘導及維持期用藥量皆以給付規定中完整療程用藥量之 60% 計算，對此本報告透過健保資料庫分析驗證後認為此設定尚可接受；基於本品與取代藥品應以相同基礎進行評估，本報告認為建議者將本品療程費用亦根據完整療程用藥量之 60% 計算應屬合理。另考量臨床上使用的不確定性，本報告參考臨床專家建議，於後續以各藥品誘導及維持期皆依仿單及給付規定完整療程用藥量進行敏感度分析。

有關本品兩種維持劑量使用比例，建議者指出 65 歲以上病人建議使用每日 15mg 維持劑量而此族群約占成人病人之 17%，又 NICE 公告之 upadacitinib 用於潰瘍性結腸炎相關評估報告中存在使用 15mg、30mg 維持劑量比例分別為 70% 及 30% 之假設[17]，故將此比例調整為 75% 及 25%。對此本報告經檢視 NICE 公告之評估報告，其中委員會認為此假設並非基於證據，且使用高維持劑量之真實比例具不確定性；又根據近年健保資料庫分析結果，在領有重大傷病卡且使用相關生物製劑及 JAK 抑制劑之潰瘍性結腸炎成人病人中，65 歲以上者平均占比亦未達 17%，本報告認為建議者再將使用高維持劑量之比例降低可能導致本品藥費有低估情形，故同 NICE 報告中之設定將使用本品 15mg、30mg 兩種維持劑量之比例調整為 70% 與 30%。

另外，本報告認為建議者以建議給付規定中完整療程週數（56 週）為基礎計算本品每人每年療程費用為保守；依本品 15mg 現行健保支付價、45mg 本次建議支付價及上述原則，估算本品每人每年費用約為 27 萬元。結合上述推估之本品使用人數，估計本品年度藥費約為第一年 1,627 萬元至第五年 1.3 億元。

(5) 被取代品藥費推估

同前述臨床地位設定所述，經檢視現行藥品給付規定 8.2.4.9.1 以及諮詢臨床專家意見，本報告認為若本品用於治療對傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應、或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，則可能取代現行已給付用於潰瘍性結腸炎之所有生物製劑及 JAK 抑制劑；且建議者設定本品僅主要及次要取代療程費用較其他藥品為高之 vedolizumab 及 ustekinumab，可能導致被取代品藥費有高估情形，故本報告調整建議者之設定，根據 2023 年領有重大傷病卡之潰瘍性結腸炎成人病人使用生物製劑及 JAK 抑制劑之市占率健保資料庫分析結果，假設本品將取代所有現行已給付用於潰瘍性結腸炎之 golimumab、adalimumab、vedolizumab、infliximab、ustekinumab 及 tofacitinib。

此外，本報告經檢視發現建議者以不同邏輯計算被取代品療程費用，其中針對 ustekinumab 誘導期用藥量不予折扣、維持期則以給付規定用藥量之 75% 進行折扣，而其餘藥品皆以給付規定完整療程用藥量之 60% 計算療程費用。對此本報告認為建議者將本品及被取代品皆以完整療程用藥量（含誘導期及維持期）之 60% 計算使用劑量為已將各年度初次申請、繼續使用情形綜合呈現之結果，又經健保資料庫分析驗證結果顯示 ustekinumab 用藥量並未與其他被取代品具顯著差異，故建議者僅針對 ustekinumab 以不同邏輯計算誘導期與維持期之用藥量可能導致被取代品藥費有高估情形；考量上述因素且基於本品及被取代品應以相同邏輯計算藥費，本報告調整 ustekinumab 療程費用推估邏輯，同其他藥品以給付規定完整療程用藥量之 60% 為基礎計算療程費用為約 25 萬元。

本報告經檢視另發現建議者未考量 adalimumab 及 infliximab 生物相似性藥品使用情形，經健保資料庫分析 2023 年潰瘍性結腸炎成人病人使用 infliximab 研發廠藥與生物相似性藥品的使用比例約為 70% 與 30%，依此比例加權平均調整後之 infliximab 療程費用約為 12 萬元。

綜合上述設定，本報告依預計於 2024 年 4 月生效之健保支付價推估未來五年被取代品藥費約為第一年 1,364 萬元至第五年 1.12 億元

(6) 財務影響

本報告預估於 2025 年至 2029 年，本品納入給付用於中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成年病人後，對健保藥費的財務影響約為第一年增加 263 萬元至第五年增加 2,168 萬元。

(7) 敏感度分析

本報告針對本品市占率並另以本品及取代藥品誘導及維持期皆依仿單及給付規定完整療程用藥量進行敏感度分析，結果整理如後表。

調整參數		分析結果	
基礎分析		本品使用人數	第一年 60 人至第五年 500 人
		財務影響	第一年增加 263 萬元至第五年增加 2,168 萬元
本品市占率	高 推 估 (+5%)	本品使用人數	第一年 120 人至第五年 600 人
		財務影響	第一年增加 526 萬元至第五年增加 2,600 萬元
誘導及維持療 程用藥量	依完整療程 用藥量計算	本品使用人數	第一年 60 人至第五年 500 人
		財務影響	第一年增加 438 萬元至第五年增加 3,614 萬元

八、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

■ 克隆氏症

- 建議者提交一份國內藥物經濟學報告，評估 upadacitinib 用於中度至重度活動性克隆氏症的每次事件成本。其研究結果顯示，在曾接受傳統治療失敗病人中接受誘導治療平均達到 SES-CD 的內視鏡反應之誘導療程費用為 upadacitinib 約 31.9 萬元，而比較品 ustekinumab 約為 62.4 萬元；在曾接受生物製劑治療失敗病人中，接受誘導治療平均達到 SES-CD 的內視鏡反應之誘導療程費用為 upadacitinib 約 41.8 萬元，比較品 ustekinumab 則約為 58.8 萬元。
- 有關建議者所提出的本土藥物經濟學研究，本報告認為由於建議者僅提供一份資料摘要且未檢附模型供檢核，亦未提供療效參數文獻資料供驗證，導致本報告所能驗證之內容極其有限；此外，由於 ustekinumab 與本品屬不同藥物機轉、無直接比較證據，又使用量非最大，本報告對於建議者僅將 ustekinumab 設定為比較策略之合理性存有疑慮。綜上所述，本報告認為建議者提出之本土藥物經濟學研究資訊有限。

■ 潰瘍性結腸炎

- 建議者提交一份國內藥物經濟學報告，評估 upadacitinib 用於中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的每次事件成本。其研究結果顯示，於未曾接受生物製劑治療之病人中，接受 upadacitinib 治療者使用維持劑量 15mg 及 30mg 平均達到內視鏡反應之完整療程費用分別為約 69.4 萬元及 87.9 萬元，比較品 vedolizumab 約 99.9 萬元、ustekinumab 約 118.4 萬元；於曾接受生物製劑治療之病人中，接受 upadacitinib 治療者使用維持劑量 15mg 及 30mg 平均達到

內視鏡反應之完整療程費用則分別為約 63.8 萬元及 88.8 萬元，比較品 vedolizumab 約 155.5 萬元、ustekinumab 約 357.6 萬元。

2. 有關建議者所提出的本土藥物經濟學研究，本報告認為由於建議者僅提供一份資料摘要且未檢附模型供檢核，且透過建議者摘要中提供之內視鏡反應比例並依仿單及給付規定計算療程費用後，本報告未能得出與建議者一致之結果，綜上所述，本報告所能驗證之內容極其有限並認為該研究存有許多疑義，故評判建議者提出之本土藥物經濟學研究資訊有限。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

■ 克隆氏症

1. 加拿大 CADTH 建議有條件收載 upadacitinib 用於對曾接受至少一種之傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人，並指出臨床證據顯示 upadacitinib 相較於安慰劑能在主要療效結果上帶來具臨床意義之改善，並可能滿足病人對額外有效治療選項的需求。廠商提交一份成本效用分析，比較品設定為 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab、傳統治療及 risankizumab。由於廠商經濟評估模型之限制，CADTH 未能提供更準確的預估，若基於廠商之分析則 upadacitinib 在願付閾值為 50,000 加幣/QALY 的設定下並不符合成本效益。CADTH 指出由於現有臨床證據不足，upadacitinib 價格不應高於目前用於治療中度至重度克隆氏症之生物製劑中最低價者。
2. 澳洲 PBAC 建議收載 upadacitinib 用於重度克隆氏症成人病人，前提為 upadacitinib 成本不應高於其他替代療法中成本最低者，包括 adalimumab、infliximab、vedolizumab、ustekinumab 及 risankizumab。廠商提交一份最低成本分析，比較策略為 adalimumab，並假設兩者在療效與安全性上具不劣性，對此 PBAC 指出 upadacitinib 應會取代所有的替代療法，並認為在成本最小化至其它最低價替代療法的前提下，upadacitinib 的成本效益可以被接受。
3. 英國 NICE 建議收載 upadacitinib 用於曾接受過治療之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，前提為病人須對生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受或對 TNF 抑制劑有醫療禁忌，且廠商願意依據商業協議內容提供 upadacitinib。廠商提交一份成本比較分析，將比較品設定為 vedolizumab 及 ustekinumab，委員會認為由於 upadacitinib 提供的健康效益與比較品相似，且總成本相似或更低，故在成本比較情境下建議收載 upadacitinib 作為中度至重度活動性克隆氏症成人病人之治療選擇。

■ 潰瘍性結腸炎

1. 加拿大 CADTH 建議有條件收載 upadacitinib 用於對曾接受之至少一種之傳統或生物製劑治療反應不佳、失去反應或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍性

結腸炎成人病人。委員會指出臨床證據顯示 upadacitinib 相較於安慰劑更可能達到疾病緩解與大腸黏膜癒合，且可作為額外有效的治療選擇，然現有證據尚不足以支持 upadacitinib 獲得高於最低價已收載用於治療潰瘍性結腸炎之生物製劑或標靶合成藥物之價格。廠商提交一份成本效用分析，比較品設定為 adalimumab、infliximab、golimumab、tofacitinib、vedolizumab 及傳統治療。CADTH 重新分析後的結果顯示，不論在曾/未曾接受過生物製劑治療病人中 adalimumab 相較於 upadacitinib 皆具絕對優勢，在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的設定下，若僅考慮藥物獲取成本則根據不同劑量 upadacitinib 須降價 32%至 55%始能不高於最低價相關比較品之成本。

2. 澳洲 PBAC 建議收載 upadacitinib 用於治療中度至重度潰瘍性結腸炎，前提為 upadacitinib 應成本最小化至其他替代治療中成本最低者，包括 infliximab、tofacitinib、vedolizumab、ustekinumab 及 golimumab。廠商針對初始治療及維持治療分別進行每位療效反應者成本分析以及最低成本分析，並將前者之比較品設定為 tofacitinib、golimumab、vedolizumab IV 及 infliximab IV，後者比較品設定為 tofacitinib。PBAC 認為基於現有臨床證據，upadacitinib 與比較品在療效與安全性上可能為不劣性，另表示可能有足夠證據顯示相較於 adalimumab，upadacitinib 對於一些病人可能帶來誘導治療療效的顯著改善。
3. 英國 NICE 建議收載 upadacitinib 用於治療中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，前提為病人須對傳統或生物製劑治療無法耐受、反應不佳或失去反應，且廠商願意依據商業協議內容提供 upadacitinib。廠商提交一份成本效用分析，針對誘導期及維持期分別以決策樹及馬可夫模型預估曾/未曾接受生物製劑治療病人的成本效益。EAG 調整廠商模型後之結果顯示，與其他比較品相比 upadacitinib 具最佳淨健康效益故符合成本效益，委員會亦認為 upadacitinib 可能在當病人對傳統與生物製劑治療無法耐受或反應不佳時符合成本效益，並指出若病人及醫師於討論眾多治療選項之優劣後，認為 upadacitinib 為合適治療選項之一時則應選擇其中最低價者。

(三) 財務影響

■ 克隆氏症

1. 建議者預期本品若納入給付用於持有重大傷病卡之中度至重度活動性克隆氏症成人病人，對健保財務而言屬取代關係。推估於 2025 至 2029 年本品使用人數為第一年 65 人至第五年 387 人，本品年度藥費約為第一年 1,907 萬元至第五年 1.1 億元，對健保財務影響約為第一年節省 185 萬元至第五年節省 583 萬元。
2. 本報告認為建議者分析架構清楚，但在取代藥品設定僅納入 ustekinumab 及 vedolizumab，因 ustekinumab、vedolizumab 療程費用相較其他藥品為高，又建議者以不同用藥量調整標準計算 ustekinumab 療程費用，致其財務影響評

估結果為節省。對此本報告經檢視現行藥品給付規定及諮詢臨床專家意見，認為若以建議者設定之臨床地位，則本品將可能取代所有現行已給付用於克隆氏症之生物製劑，並根據健保資料庫分析持有重大傷病卡之中度至重度克隆氏症成人病人使用各生物製劑之市占率結果，設定本品將取代所有現行已給付之 ustekinumab、vedolizumab、adalimumab 及 infliximab；另外，建議者將本品及被取代品皆以完整療程用藥量（含誘導及維持治療）之 60% 計算使用劑量為已將各年度初次申請、繼續使用等情形綜合呈現之結果，又健保資料庫分析結果顯示 ustekinumab 用藥量與其他藥品並無顯著差異，本報告認為建議者單獨以較高的誘導及維持治療用藥量計算 ustekinumab 療程費用可能導致被取代品藥費有高估情形；基於本品與被取代品年度藥費間計算基礎的一致性，本報告改以相同用藥量調整標準計算 ustekinumab 療程費用，並將 adalimumab、infliximab 生物相似性藥品使用情形納入考量。本報告推估 2025 至 2029 年本品使用人數為第一年 50 人至第五年 330 人，本品年度藥費約為第一年 1,475 萬元至第五年 9,993 萬元，對健保藥費的財務影響約為第一年增加 462 萬元至第五年增加 3,127 萬元。

■ 潰瘍性結腸炎

1. 建議者預期本品若納入給付用於持有重大傷病卡之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人，對健保財務而言屬取代關係。推估於 2025 至 2029 年本品使用人數為第一年 68 人至第五年 461 人，本品年度藥費約為第一年 1,762 萬元至第五年 1.2 億元，對健保財務影響約為第一年節省 116 萬元至第五年節省 697 萬元。
2. 本報告認為建議者分析架構清楚，但取代藥品設定僅納入 vedolizumab 及 ustekinumab，因 vedolizumab、ustekinumab 療程費用較其他藥品高，又建議者以不同用藥量調整標準計算 ustekinumab 療程費用，致其財務影響評估結果為節省。經檢視現行藥品給付規定及諮詢臨床專家意見，本報告認為若以建議者設定之臨床地位，則本品應取代現行已給付於潰瘍性結腸炎治療之所有生物製劑及 JAK 抑制劑，故根據健保資料庫分析持有重大傷病卡之中度至重度潰瘍性結腸炎成人病人使用各藥品之市占率結果，設定本品將取代現行已給付之 vedolizumab、ustekinumab、golimumab、adalimumab、infliximab 及 tofacitinib。另外，建議者將本品及被取代品皆以完整療程用藥量（含誘導及維持治療）之 60% 計算使用劑量為已將各年度初次申請、繼續使用等情形綜合呈現之結果，又健保資料庫分析結果顯示 ustekinumab 用藥量與其他藥品並無顯著差異，本報告認為建議者單獨以較高的誘導及維持治療用藥量計算 ustekinumab 療程費用可能導致被取代品藥費有高估情形；基於本品與被取代品年度藥費間計算基礎的一致性，本報告改以相同用藥量調整標準計算 ustekinumab 療程費用，另將 adalimumab、infliximab 生物相似性藥品使用情形納入考量。本報告推估 2025 至 2029 年本品使用人數為第一年 60 人至第五

年 500 人，本品年度藥費約為第一年 1,627 萬元至第五年 1.3 億元，對健保藥費的財務影響約為第一年增加 263 萬元至第五年增加 2,168 萬元。

3. 本報告經檢視建議者提交之擴增新適應症建議書，其中針對本品用於潰瘍性結腸炎治療所提之建議給付規定中，表示使用本品治療 60 週後須至少間隔 3 個月若病情復發依初次使用標準再次提出申請，與資料摘要中敘明之 56 週有不一致情形。考量建議給付規定中規範本品之繼續使用以 24 週 2 次為限，劑量給予方式及總療程部分亦規範本品至多持續治療至 56 週，本報告同建議者係以本品療程長度 56 週（含誘導期 8 週及維持期 48 週）為基礎進行財務影響評估。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 6 月份藥品專家諮詢會議討論，建議將本品擴增給付於「克隆氏症及潰瘍性結腸炎成人治療二線治療」。本報告依會議結論調整擴增給付之目標族群並根據本品初核價格更新財務影響推估，預估擴增後克隆氏症及潰瘍性結腸炎之本品使用人數約為第一年 59 人至第五年 443 人，本品年度藥費約為第一年 0.15 億元至第五年 1.09 億元，藥費財務影響約為第一年 0.02 億元至第五年 0.13 億元，若考量其他適應症之降價節省，整體財務影響約為第一年節省 0.12 億元至第五年節省 0.08 億元。

參考資料

1. 公告暫予支付含 upadacitinib 成分藥品 Rinvoq Extended-Release Tablets 15mg 及其藥品給付規定。衛生福利部中央健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3475-a0d47-3258-1.html>. Published 2021.
Accessed Jan 26, 2024.
2. 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 60 次會議紀錄 (112.03.10 新增)。衛生福利部中央健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3796-c5acb-2489-1.html>. Accessed Jan 26, 2024.
3. 克隆氏症臨床治療指引。台灣發炎性腸道疾病學會。
<https://www.tsibd.org.tw/news.php?index=106&c1=2>. Published 2020.
Accessed Jan 19, 2024.
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113(4): 481-517.
5. 潰瘍性結腸炎臨床治療指引。台灣發炎性腸道疾病學會。
<https://www.tsibd.org.tw/news.php?index=107&c1=2>. Published 2020.
Accessed Jan 19, 2024.
6. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *The American journal of gastroenterology* 2019; 114(3): 384-413.
7. 仿單—銳虎持續性藥效錠 45 毫克。衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台。
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028428%E8%99%9F.
Accessed Jan 18, 2024.
8. WHO ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA&showdescription=no.
Accessed Jan 18, 2024.
9. 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://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Jan 18, 2024.
10. 健保用藥品項查詢。衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed Jan 18, 2024.
11. 藥品給付規定第八節 免疫製劑(112.12.25 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 Jan 18, 2024.
12. CADTH Reimbursement Recommendation- Upadacitinib (Rinvoq): Crohn's

- disease. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/upadacitinib-4>. Published 2024. Accessed Jan 19, 2024.
13. CADTH Reimbursement Recommendation- Upadacitinib (Rinvoq): ulcerative colitis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/upadacitinib-2>. Published 2023. Accessed Jan 19, 2024.
 14. Public Summary Document - Upadacitinib (Crohn disease): Tablet 15 mg, Tablet 30 mg, Tablet 45 mg; Rinvoq®– July 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/upadacitinib-rinvoq-PSD-July-2023>. Published 2023. Accessed Jan 19, 2024.
 15. Public Summary Document - Upadacitinib (ulcerative colitis): Tablet 15 mg, Tablet 30 mg, Tablet 45 mg; Rinvoq® - July 2022 – November 2022 PBAC meetings. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Upadacitinib-Rinvoq-PSD-july-2022>. Published 2022. Accessed Jan 19, 2024.
 16. Upadacitinib for previously treated moderately to severely active Crohn's disease [TA905]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta905>. Published 2023. Accessed Jan 19, 2024.
 17. Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis[TA856]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta856>. Published 2023. Accessed Jan 19, 2024.
 18. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2022; 71(10): 1976-1987.
 19. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2022; 7(2): 161-170.
 20. Medicines advice -upadacitinib (Rinvoq®) [SMC2575]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2575/>. Published 2023. Accessed Jan 19, 2024.
 21. Medicines advice -upadacitinib (Rinvoq®) [SMC2510]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines->

- [advice/upadacitinib-rinvoq-abb-smc2510/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/214374Orig1s001.pdf). Published 2023. Accessed Jan 19, 2024.
22. Loftus EV, Jr., Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England journal of medicine* 2023; 388(21): 1966-1980.
 23. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: Systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2023; 72(2): 264-274.
 24. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022; 399(10341): 2113-2128.
 25. Vermeire S, Danese S, Zhou W, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis in patients responding to 8 week induction therapy (U-ACHIEVE Maintenance): overall results from the randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 maintenance study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2023; 8(11): 976-989.
 26. Panes J, Loftus EV, Higgins PDR, et al. Induction and Maintenance Treatment with Upadacitinib Improves Health-Related Quality of Life in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: phase 3 Study Results. *Inflammatory bowel diseases* 2023; 29(9): 1421-1430.
 27. Panaccione R, Lichtenstein GR, Nakase H, et al. SAFETY OF UPADACITINIB IN ULCERATIVE COLITIS: LONG-TERM DATA FROM THE PHASE 3 OPEN-LABEL EXTENSION STUDY (U-ACTIVATE). *Gastroenterology* 2023; 164(6): S-1100.
 28. Reinisch W, Panaccione R, Duijvestein M, et al. Comparative efficacy and safety of upadacitinib versus ustekinumab as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a matching-adjusted indirect comparison. *Journal of Crohn's & colitis* 2023; 17: i672-i673.
 29. Li Y, Yao C, Xiong Q, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2022; 47(7): 851-859.
 30. Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, et al. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. *Crohn's and Colitis 360* 2023; 5(2).

31. Gao J, Nie R, Chen Y, Yang W, Ren Q. Comparative of the effectiveness and safety of biological agents, small molecule drugs, and microbiome therapies in ulcerative colitis: Systematic review and network meta-analysis. *Medicine (United States)* 2023; 102(43): E35689.
32. Ma C, Dubinsky MC, Axelrad J, et al. MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF UPADACITINIB VERSUS USTEKINUMAB ON ENDOSCOPIC OUTCOMES AMONG PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE. United European Gastroenterology Week (UEGW) 2023/ posters. <https://abbvie1.outsystemsenterprise.com/GMAEventPublications/Materials.aspx?ConferenceId=648&AssetId=0&PresentationTypeId=2>. Published 2023. Accessed Jan 24, 2024.
33. Tzanetakos C, Psarra M, Kotsis I, Gourzoulidis G. EE481 Cost-Effectiveness Analysis of Upadacitinib in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis in Greece. *Value in Health* 2023; 26(12, Supplement): S144.
34. Wang ST, Sanchez Y, Villemant-Robin S. EE530 Cost Per Response, Remission and Endoscopic Improvement of Advanced Therapies of Bio-Exposed Patients With Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis (UC) in France. *Value in Health* 2022; 25(12, Supplement): S160.
35. Yen HH, Weng MT, Tung CC, et al. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. *Intest Res* 2019; 17(1): 54-62.
36. 財團法人醫藥品查驗中心. 藥品 HTA 評估報告__Entyvio 108mg Solution for Injection. https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2023/11206_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC2%E6%A1%88_Entyvio.pdf. Published 2023. Accessed January 30th, 2024.
37. Panaccione R, Lee WJ, Clark R, et al. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2023; 40(5): 2051-2081.

附錄

附錄一、upadacitinib 現行健保藥品給付規定

8.2.4.2.Etanercept(如 Enbrel)；adalimumab (如 Humira)；golimumab (如 Simponi)；abatacept (如 Orencia)；tocilizumab (如 Actemra)；tofacitinib (如 Xeljanz)；certolizumab (Cimzia)；baricitinib (如 Olumiant)；opinercept (如 Tunex)；infliximab；peficitinib (如 Smyraf)；upadacitinib (如 Rinvoq)；filgotinib (如 Jyseleca) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1、107/9/1、108/3/1、108/5/1、109/8/1、109/9/1、109/12/1、110/3/1、110/5/1、110/6/1、112/5/1)：成人治療部分

- 1.限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
- 2.經事前審查核准後使用。
- 3.申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1、108/5/1)
- 4.使用劑量：
 - (1)初次使用 tocilizumab 時：
 - I. 靜脈注射劑：劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者(療效之定義：DAS28 總積分下降程度 $\geq$ 1.2，或 DAS28 總積分 $<$ 3.2 者)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 $\geq$ 1.2，或 DAS28 總積分 $<$ 3.2，方可續用。(102/10/1、106/4/1)
 - II. 皮下注射劑：體重小於 100 公斤者，劑量應從 162mg 每兩週一次開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者，得調高劑量至 162mg 每週一次，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。體重大於 100 公斤者，劑量 162mg 每週一次，治療第 24 週，評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。
(106/4/1)
 - (2) baricitinib、upadacitinib 或 filgotinib 時，劑量用法之調整應參照藥物仿單，且每日限用 1 錠。使用 peficitinib 時，劑量用法之調整應參照藥物仿單，每日 100mg~150mg (且限每日最大劑量 150mg)。
(107/9/1、110/3/1、110/5/1、112/5/1)
 - (3)使用 infliximab 時，應參照藥物仿單之用法，與 methotrexate 併用，infliximab 在第 0、2 及 6 週時投予 3mg/kg，之後每 8 週給藥 1 次。
(109/9/1、109/12/1)

5.使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。惟 infliximab 初次申請時核予 22 週用量，續用時，每 16 週需再申請續用。(93/8/1、93/9/1、110/6/1)

6.病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。

(1)符合美國風濕病學院(American College of Rheumatology)類風濕關節炎分類標準的診斷條件。(102/10/1)

(2)連續活動性的類風濕關節炎

I. 28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。

II. 此項評分需連續二次，其時間相隔至少 4 週(含)以上，並附當時關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告為輔証。
(108/5/1、109/8/1)

註 1：28 處關節部位記分如 (附表十三) 所示，其疾病活動度積分計算方式如下：

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.7 \times \ln \text{ESR} + 0.014 \times \text{GH}$$

註 2：TJC: 觸痛關節數，SJC: 腫脹關節數，ESR: 紅血球沉降速率 (單位為 mm/h)，GH: 在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態 (general health status)

(3)標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD) 療法失敗：

病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效。(93/8/1)

I. 充分治療的定義：(100/12/1)

i. DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：

(i) 必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。

(ii) DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。(100/12/1)

ii. 若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達 (附表十四) 所示治療劑量 (therapeutic doses) 連續 2 個月以上。

II. 療效的定義：(93/8/1、98/3/1)

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。

(4)需排除使用的情形 (93/9/1、106/11/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括（以下未列者參照仿單所載）：

- I.懷孕或正在授乳的婦女 (certolizumab 除外) (106/11/1)
- II.活動性感染症之病患
- III.具高度感染機會的病患，包括：
 - i.慢性腿部潰瘍之病患
 - ii.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)
 - iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者
 - iv.有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用
 - v.頑固性或復發性的胸腔感染症
 - vi.具有留置導尿管者
- IV.惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）
- V.多發性硬化症 (multiple sclerosis)

(5)需停止治療的情形 (93/8/1、93/9/1)

如果發生下列現象應停止治療：

- I 療效不彰
- II 不良事件，包括：
 - i.惡性腫瘤
 - ii.該藥物引起的嚴重毒性
 - iii.懷孕（暫時停藥即可）
 - iv.嚴重的間發性感染症（暫時停藥即可）

7.轉用其他成分生物製劑之條件：

- (1)使用生物製劑治療後有療效，但因方便性欲改用給藥頻率較少者或無法忍受副作用者，可轉用相同藥理機轉之生物製劑。
- (2)使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

8.減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)

- (1)減量時機：使用 2 年且已達疾病緩解(DAS28 < 2.6)超過 6 個月。
(108/5/1)

(2)減量方式：

病患使用生物製劑 2 年後，申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出符合醫理之治療計畫，並敘明開始減量至 1 年後暫緩續用之減量方式。減量方式可為減少每次使用劑量或延長給藥間隔。

(3)減量期間若符合以下所有條件，得申請回復減量前之使用量，下次再評估減量之時機為1年後：

I.與減量前比較，DAS28 總積分上升程度 > 1.2。

II.ESR > 25mm/h。

III.與減量前比較，ESR 上升程度 > 25%。

(4)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算2年後開始減量之時機。但因方便性考量或無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

(5)暫緩續用時機：開始減量1年後暫緩續用。

(6)至101年12月31日止，已申請使用逾2年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。

9.暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：(102/1/1)

(1)生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少2種DMARDs藥物之治療（methotrexate為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine中之任何一種），其中methotrexate至少2個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。

(2)DAS28 總積分上升程度 > 1.2。(102/4/1)

◎附表十三：全民健康保險類風濕關節炎病患28處關節疾病活動度(Disease Activity Score, DAS 28)評估表

◎附表十四：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物(DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量表

◎附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用生物製劑申請表(106/11/1)

8.2.4.3. Adalimumab (如 Humira) ; etanercept (如 Enbrel) ; golimumab (如 Simponi) ; secukinumab (如 Cosentyx) ; infliximab ; certolizumab (如 Cimzia) ; ixekizumab (如 Taltz) ; upadacitinib (如 Rinvoq) ; tofacitinib (如 Xeljanz) ; brodalumab (如 Lumicef) (98/8/1、98/11/1、101/1/1、102/1/1、107/1/1、109/9/1、109/12/1、110/7/1、111/5/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)：用於僵直性脊椎炎治療部分

1.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

2.需經事前審查核准後使用。

3.需符合下列所有條件：

(1)年齡18歲以上

(2)HLA B27 陽性

(3)X光(plain X Ray)檢查需有薦腸關節炎：雙側性二級以上，或單側性三級以上、附有報告影印或X光影像光碟。

(4)臨床症狀及身體檢查，下列三條件至少需符合二項

i.下背痛及晨間僵硬的症狀持續3個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。

ii.腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者。

iii.胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者。

(5)所有的病患都必須曾經使用過至少2種 (NSAIDs)進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的NSAID抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種NSAID至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十一之二為根據記錄NSAID之毒性送審。

(6)周邊關節炎患者必須曾經同時使用NSAIDs和sulfasalazine進行充分的治療，sulfasalazine需以2 g/day之標準治療4個月或以上，除非有相關毒性發生而停藥，並有適當病歷記載者。

(7)必須附有(1)風濕或免疫專科且具有保險人核定復健處方權之醫師所開立之運動衛教證明書和(2)病患自身在家運動狀況聲明書。

(8)活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查BASDAI $\geq$ 6、ESR $>$ 28 mm/1 hr 暨 CRP $>$ 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少4週以上之充分治療)

(9)病患需填具藥物使用同意書以示瞭解本藥物之適應症、禁忌及副作用。

4.使用劑量：

(1)Secukinumab 每次使用劑量為150mg，起始於第0，1，2，3和4週，之後每4週給予維持劑量150mg。治療12週後，未達療效(參考底下第5點療效定義)，劑量可增加為300mg。(107/1/1、112/3/1)

(2)infliximab 起始於第0，2和6週時投予5mg/kg，之後每6週給藥。(109/9/1、109/12/1)

(3)Ixekizumab 每4週給予80 mg (111/5/1)

(4)Certolizumab 起始於第0週、第2週與第4週時投予各400mg，之後維持劑量為每2週200 mg或每4週400mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不須受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期間申請certolizumab。(110/7/1)

(5)Tofacitinib 口服使用5mg 每日2次或11mg 每日1次。(使用前應排除有血栓風險之病患，不建議與azathioprine或與cyclosporine合併使用。(112/4/1)

(6)Brodalumab 起始於第0週投予210 mg，接著於第1週及第2週投予210mg，之後每2週投予210mg。(112/12/1)

5.療效評估與繼續使用：

(1)治療 12 週後評估 BASDAI：與使用前比較,出現 50%以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。

(2)繼續使用者，需每 12 週評估一次。

6.需排除使用的情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括(以下未列者參照仿單所載)：

(1)懷孕或正在授乳的婦女(certolizumab 除外) (110/7/1)

(2)活動性感染症之病患

(3)具高度感染機會的病患，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.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)

iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

(4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）

(5)多發性硬化症(multiple sclerosis)

7.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件，與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕(certolizumab 除外，其他暫時停藥即可) (110/7/1)

iv.嚴重的間發性感染症(依嚴重性判斷可選擇暫時停藥即可)

◎附表二十一之一：全民健康保險僵直性脊椎炎使用生物製劑申請表 (107/1/1)

◎附表二十一之二：NSAID 藥物副作用

8.2.4.4. Adalimumab (如 Humira)； etanercept (如 Enbrel)； golimumab (如 Simponi)； ustekinumab (如 Stelara)； secukinumab (如 Cosentyx)； ixekizumab (如 Taltz)； tofacitinib (如 Xeljanz)； certolizumab(如 Cimzia)； brodalumab(如 Lumicef)； guselkumab(如 Tremfya)； upadacitinib(如 Rinvoq) (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、105/10/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、109/8/1、109/9/1、110/7/1)

(98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、105/10/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、109/8/1、109/9/1、110/7/1、111/3/1、111/5/1、111/9/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)：用於活動性乾癬性關節炎－乾癬性周邊關節炎治療部分

- 1.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)
- 2.需經事前審查核准後使用。
- 3.需符合下列所有條件：
 - (1)經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。
 - (2)曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，或經皮膚切片診斷為乾癬患者。
 - (3)三個或是三個以上的疼痛關節及三個或三個以上的腫脹關節，且至少間隔4週(含)以上之連續兩次評估均符合上述條件。(需附關節腫脹相關X-光片或照片輔証)。(109/8/1)
 - (4)應先使用非類固醇類消炎止痛劑(NSAID)及疾病修飾治療藥物(DMARDs)，且必須曾使用過至少2種疾病修飾治療藥物(DMARDs)進行充分的治療，但療效不彰。(附表二十二之二)
 - i.疾病修飾治療藥物〔DMARDs包括下列四種: sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine、leflunomide〕，治療至少六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應)，仍然未達療效者。
 - ii.疾病修飾治療藥物中 sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine 為第一線藥物，leflunomide 為第二線藥物，第一線疾病修飾類藥物治療無效，應先經 leflunomide 治療3個月無效後，方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg、ixekizumab 或 tofacitinib 或 upadacitinib 或 brodalumab 作為第三線治療。(107/1/1、109/6/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)
 - iii.標準治療失敗之定義：經過充分使用以上藥物治療又給予規定劑量，且至少先後使用或併用兩種疾病修飾類藥物(DMARDs)仍無法使病情緩解，即符合下列情況之一：
 - 治療療程至少有六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量(除非有明顯副作用或毒性反應)仍然未達療效者。
 - 治療不到六個月，但是病患無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停藥者，但需說明藥物之何種毒性或副作用。
 - 治療大於兩個月，且因無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停止療程，其中至少有兩個月需達有效治療劑量，且需說明藥物之何種毒性或副作用。
- (5) Ustekinumab 及 guselkumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子(如

etanercept、adalimumab 或 certolizumab 等)、secukinumab、ixekizumab、tofacitinib、upadacitinib 或 brodalumab 治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癬性關節炎。申請初次治療者，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子、secukinumab、tofacitinib、ixekizumab、upadacitinib 或 brodalumab 之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 PsARC 評估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)。(105/10/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、111/3/1、111/5/1、111/9/1、112/4/1、112/12/1)

4.使用劑量：

- (1)Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。治療 12 週後，若 secukinumab 150mg 治療未達療效(參考底下第 5 點療效定義)的病人，劑量可增加為 300mg。但對於曾以腫瘤壞死因子阻斷劑(anti-TNF α)未達療效，建議每次劑量為 300mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，之後每 4 週給予 300mg 劑量。(107/1/1、112/3/1)
- (2)Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160mg，之後每 4 週給予 80mg。(109/3/1、111/5/1)
- (3)Certolizumab 起始於第 0 週、第 2 週與第 4 週時投予各 400 mg，之後維持劑量為每 2 週 200 mg 或每 4 週 400mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，可不受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期間申請 certolizumab。(110/7/1)
- (4)Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg。(111/3/1)
- (5)Guselkumab 之起始劑量為第 0 週及第 4 週投予 100mg，之後每 8 週給予維持劑量 100mg。(111/9/1)

5.療效評估與繼續使用：(105/10/1、111/9/1)

- (1)療效定義：治療 12 週(ustekinumab 及 guselkumab 初次治療則為 24 週)後，評估乾癬關節炎反應標準(PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria)，其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。(附表二十二之三)(111/9/1)
 - i.疼痛關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。
 - ii.腫脹關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。

iii.醫師的整體評估(0-5 分)：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

iv.病患的整體評估(0-5 分)：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

(2)Ustekinumab：

i.初次申請以 3 劑(初次、4 週後及 16 週時投予每劑 45mg；體重大於 100 公斤病患，得初次、4 週後及 16 週時投予每劑 90mg)為限，且於 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以 45mg q12w(體重大於 100 公斤，續用以 90mg q12w)為限。(105/10/1、109/9/1)

ii.若使用劑量為 90mg (含) 以上，限使用 90mg(1mL)規格量。
(109/9/1)

(3)Guselkumab：初次申請以 4 劑(初次、第 4 週、第 12 週及第 20 週時投予每劑 100mg)為限，且於第 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以每隔 8 週給予維持劑量 100mg 為限。(111/9/1)

(4)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用；惟 guselkumab 每 16 週評估一次，再次提出申請續用。(111/9/1)。

6.需排除使用的情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括〔以下未列者參照仿單所載〕：

(1)懷孕或正在授乳婦女(certolizumab 除外) (110/7/1)

(2)活動性感染症之病患

(3)具高度感染機會之病患

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.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)

iii.過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者

iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染疾病

vi.具有留置導尿管之情形

(4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患〔但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤〕

(5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)

7.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

- i.惡性腫瘤
- ii.該藥物引起的嚴重毒性
- iii.懷孕(certolizumab 除外，其他暫時停藥即可)(110/7/1)
- iv.嚴重感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

◎附表二十二之一：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用生物製劑申請表(109/3/1)

◎附表二十二之二：乾癬性周邊關節炎使用 DMARDs 標準目標劑量及有效治療劑量的定義

◎附表二十二之三：乾癬性關節炎評估表

◎附表二十二之六：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用 ustekinumab/guselkumab 申請表(109/3/1、111/3/1、111/5/1、111/9/1、112/12/1)

8.2.4.5. Adalimumab (如 Humira) ;etanercept(如 Enbrel)；golimumab (如 Simponi)；secukinumab(如 Cosentyx)；ixekizumab(如 Taltz)；tofacitinib(如 Xeljanz)；certolizumab(如 Cimzia)；guselkumab(如 Tremfya)；upadacitinib(如 Rinvoq)；brodalumab (如 Lumicef) (98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、110/7/1、111/9/1、112/3/1、112/4/1、112/12/1)：用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性脊椎病變治療部分

1.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。(99/1/1)

2.需經事前審查核准後使用。

3. 需符合下列所有條件方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg 或 ixekizumab 或 tofacitinib 或 guselkumab 或 upadacitinib 或 brodalumab 作為第二線治療：(107/1/1、109/3/1、109/6/1、111/9/1、112/4/1、112/12/1)

(1)經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癬性關節炎之患者。

(2)曾經皮膚科醫師診斷為乾癬患者，或經皮膚切片診斷為乾癬患者。

(3)下列三項條件至少需符合二項：

- i.下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。
- ii.腰椎前屈活動受限。
- iii.胸廓擴張受限。

(4)X 光(plain X ray)檢查需有薦腸關節炎：單側性二級以上、附有報告影印及 X 光影像光碟。

- (5)病患必須曾使用過至少 2 種非類固醇類消炎止痛劑(NSAIDs)進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十二之五為根據，記錄 NSAID 之毒性送審。
- (6)活動性疾病持續四週以上。(需連續二次檢查 BASDAI $\geq$ 6、ESR $>$ 28 mm/1 hr 及 CRP $>$ 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 週以上充分治療)
- 4.Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。治療 12 週後，若 secukinumab 150mg 治療未達療效的病人(參考底下第 8 點療效定義)，劑量可增加為 300mg。但對於曾以腫瘤壞死因子阻斷劑(anti-TNF α)未達療效，建議每次劑量為 300mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週皮下注射，之後每 4 週給予 300mg 劑量。(107/1/1、112/3/1)
- 5.Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160mg，之後每 4 週 80mg。(109/3/1)
- 6.Certolizumab 起始建議劑量為第 0 週、第 2 週及第 4 週各投予 400mg，之後每 2 週 200mg。於懷孕哺乳期間若已接受其他生物製劑治療者，得改申請 certolizumab。若症狀嚴重程度已符合生物製劑申請條件但尚未接受生物製劑治療者，不需受傳統治療無效才得申請之限制，得於懷孕哺乳期申請 certolizumab。(110/7/1)
- 7.Guselkumab 之起始劑量為第 0 週及第 4 週投予 100mg，之後每 8 週給予維持劑量 100mg。(111/9/1)
- 8.Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210mg，之後每 2 週投予 210mg。(112/12/1)
- 9.療效評估與繼續使用：
- (1) 初次使用者治療 12 週評估 BASDAI，惟 guselkumab 初次治療 24 週評估 BASDAI：與使用前比較，出現 50%以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。(111/9/1)。
- (2)繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用；惟 guselkumab 每 16 週評估一次，再次提出申請續用。(111/9/1)
- 10.需排除使用的情形：
- 應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括〔以下未列者參照仿單所載〕：
- (1)懷孕或正在授乳婦女(certolizumab 除外)(110/7/1)
- (2)活動性感染症之病患
- (3)具高度感染機會之病患
- i.慢性腿部潰瘍之病患
- ii.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)

iii.過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者

iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染疾病

vi.具有留置導尿管之情形

(4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患〔但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤〕

(5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)

11.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕(certolizumab 除外，其他暫時停藥即可)(110/7/1)

iv.嚴重的間發性感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕

◎附表二十二之四：全民健康保險乾癬性脊椎病變使用生物製劑申請表
(107/1/1、109/3/1)

◎附表二十二之五：NSAID 藥物副作用

13.17. Dupilumab (如 Dupixent) ; upadacitinib(如 Rinvoq) ; abrocitinib (如 Cibinqo) : (108/12/1、109/8/1、111/8/1、112/4/1、112/6/1、112/8/1、113/2/1)

13.17.1. Dupilumab(如 Dupixent) ; upadacitinib(如 Rinvoq) ; abrocitinib(如 Cibinqo) (113/2/1) (12 歲以上病人治療部分)

1.處方科別如下：(111/8/1)

(1)18 歲以上患者：限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方。

(2)12 歲以上至未滿 18 歲患者：限皮膚科專科醫師，或具兒童過敏免疫風濕專長之兒科專科醫師處方。

2.限用於經照光治療及其他系統性(全身性)治療無效(治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性(全身性)治療之全身慢性重度之異位性皮膚炎患者。(111/8/1)

(1)所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少 6 個月，且 Eczema area severity index (EASI) ≥ 16 且異位性皮膚炎皮膚紅腫體表面積需 $\geq 30\%$ 且 Investigator's Global Assessment (IGA):3~4。(111/8/1)

註：Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。

(2)所稱治療無效，指經完整療程後，3 個月內連續兩次評估，嚴重度均

符合上列第(1)點情況，且兩次評估之間相隔至少 4 週。。

I.治療必須包括足量之照光治療及包括以下三種系統性(全身性)治療之至少二種，包括 methotrexate、azathioprine、cyclosporin。

II.照光治療應依學理，如光化療法(PUVA)及窄頻 UVB(nb-UVB)必須每週至少 2 次，療程達 12 週。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。

III.前開免疫抑制劑之劑量：

i.18 歲以上患者：Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg、azathioprine 為 2mg/kg/d、cyclosporin 為 5mg/kg/d，足量治療至少各分別使用 12 週無效或是有客觀證據產生不良反應(如相隔至少 4 週，兩次肝功能 AST/ALT >2.5 UNL，白血球低於 4000/ μ L，高血壓或腎功能異常，或是至少兩次經培養確診之皰疹性皮膚炎)或有禁忌症後，且不應同時合併使用兩種或以上傳統用藥。

ii.12 歲以上至未滿 18 歲患者：Methotrexate 合理劑量需達每週 10mg、azathioprine 為 1.0mg/kg/d、cyclosporin 為 2.5mg/kg/d，足量治療至少各分別使用 12 週治療無效或是有客觀證據產生不良反應(如肝功能 AST/ALT >2.5 UNL，白血球低於 4000/ μ L，高血壓或腎功能異常，或是經培養確診之皰疹性皮膚炎)或有禁忌症後，且不應同時合併使用兩種或以上傳統用藥。

iii.若臨床上發生無法耐受或特殊體質者(例如 NUDT15 或 TPMT 代謝不良基因變異型、肝腎功能不佳、或曾因服用上述藥物發生嚴重感染)，得降低前述系統性治療藥物之合理劑量(病歷中須詳述說明及紀載)。

(3)所稱醫療因素，係指如光過敏(經 photo patch test)、白化症(Albinism)及多形性日光疹(PMLE)，或光照會使原有疾病惡化者(如紅斑性狼瘡(LE)、皮肌炎(DM)、著色性乾皮症(XP)、紫質症(PCT)及基底細胞母斑症候群(NBCCS))，或經皮膚科醫師確診之光敏感性疾病〔慢性光激性皮炎(chronic actinic dermatitis)、日光性蕁麻疹(solar urticaria)〕、皮膚癌(skin cancer) 或有皮膚癌家族史。

3.需經事前審查核准後使用。

(1)初次申請時，以 6 個月為 1 個療程。經評估需續用者，每 6 個月需再次提出事前審查申請續用評估，且應於期滿前 1 個月提出，並於申請時檢附照片。

(2)初次申請經核准，於治療滿 6 個月後，經評估需續用者，申請續用時，需檢附照片證明初次申請治療 6 個月後，與初次治療前之療效達 EASI 50 方可申請使用。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。

(3)使用劑量：(112/4/1、112/6/1、112/8/1)

I.dupilumab：

i.18 歲以上:起始劑量 600mg (限 300mg 注射 2 劑)，接著以 300mg 隔週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

ii.12 歲以上至未滿 18 歲：

(i)體重 15 公斤以上至未滿 30 公斤：起始劑量 600mg (限 300mg 注射兩劑)，接著以 300mg 隔 4 週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

(ii)體重 30 公斤以上至未滿 60 公斤：起始劑量 400mg (限 200mg 注射兩劑)，接著以 200mg 隔週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

(iii)體重 60 公斤以上：起始劑量 600mg (限 300mg 注射兩劑)，接著以 300mg 隔週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

II.upadacitinib：每日 1 次 15mg 或 30mg。(112/4/1)

i.EASI 16~20 者：限每日使用 15mg。

ii.18 歲以上，且 EASI 20 以上者：每日得使用 30mg。

III.abrocitinib：(112/6/1)

i.限使用於 18 歲以上，每日 1 次 100mg 或 200mg。

ii.於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

(4)若患者曾核准使用治療乾癬之生物製劑，需等到乾癬症狀消失後，至少兩年才能提出申請。或申請前須切片確定排除乾癬診斷並經皮膚科專科醫師確立診斷。

(5)使用 abrocitinib 時，宜紀錄患者 HBsAg、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc Ab) 及 anti-HCV 資料 (若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。(112/6/1)

4.需排除使用的情形應參照藥物仿單資訊，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)寄生蟲 (蠕蟲) 感染。

(3)活動性嚴重全身性感染(使用 abrocitnib 者)。(112/6/1)

5.需停止治療應參照藥物仿單之禁忌情形，如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

I. 惡性腫瘤。

II. 懷孕與授乳期間。

III. 寄生蟲 (蠕蟲) 感染。

IV.使用 abrocitnib 者發生嚴重的間發性感染症(帶狀皰疹)(暫時停藥即

可)。(112/6/1)

(2)療效不彰：患者經過 6 個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 EASI 改善未達 50%。

6.暫緩續用之相關規定：

(1)暫緩續用時機：使用生物製劑治療 1 年後符合 $EASI \leq 16$ 者。(111/8/1)

(2)暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50%復發或 $EASI \geq 16$ (需附上次療程治療前、後，及本次照片)。(111/8/1)

7. Dupilumab、upadacitinib 及 abrocitinib 不得併用；upadacitinib 及 abrocitinib

不得併用 cyclosporin。

◎附表三十二：異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數【Eczema Area and Severity Index (EASI)】(108/12/1)

◎附表三十二之一：全民健康保險 12 歲以上病人異位性皮膚炎使用生物製劑申請表(109/8/1、111/8/1、113/2/1)

附錄二、建議者建議給付規定

■ 克隆氏症-成人治療部分

- 1.限具有消化系專科證書者處方。
- 2.須經事前審查核准後使用。
- 3.須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。
 - (1)克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及/或免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 ($CDAI \geq 300$)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。
 - (2)克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 $CDAI \geq 100$ 者。
 - (3)克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 $CDAI \geq 100$ 者。
- 4.療效評估與繼續使用：
 - (1)初次申請：upadacitinib 以 12 週為限，完成誘導治療後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。
 - i 有效緩解之誘導： $CDAI \leq 150$ 或瘻管痊癒。
 - ii 部份有效緩解之誘導： $CDAI$ 分數下降 ≥ 100 或瘻管數量減少。
 - (2)繼續使用者：upadacitinib 需每 24 週評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 $CDAI$ 分數者，方得提出申請續用。每次申請 upadacitinib 以 24 週為限。
 - (3)總療程：upadacitinib 治療 60 週。總療程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準(惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)才能再次提出申請使用。
- 5.使用劑量：Upadacitinib 原則上，最初 12 週每日 45 mg，作為緩解之誘導；之後可調整劑量為每日 15 mg 或每日 30 mg，可持續治療至 60 週，作為緩解之維持。
- 6.須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

 - (1)懷孕或正在授乳的婦女。

- (2)罹患活動性感染症(active infection)之病患。
- (3)未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。(102/1/1)
- (4)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患(但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)。
- (5)具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。
- (6)多發性硬化症(multiple sclerosis)。

7.須停止治療的情形

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

■ 潰瘍性結腸炎-成人治療部分

- 1.限具有消化系專科證書者處方。
- 2.須經事前審查核准後使用。
- 3.須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：
 - (1)同時符合下列條件：
 - I.領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡（直腸型排除）。
 - II.經 5-aminosalicylic acid 藥物(如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑(如 azathioprine 或 6-mercaptopurine)充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。
 - III.Mayo score ≥ 9 分且 Mayo Endoscopic subscore ≥ 2 分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。
 - (2)急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：
 - I.內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。
 - II.病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。
 - III.糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。
 - IV.Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射(如 methylprednisolone 40-60mg/day 等)連續治療 5 天無效。
- 4.療效評估與繼續使用：
 - (1)初次申請：upadacitinib 以 8 週為限，治療後達到臨床反應評估者(第一

次續用評估採用 partial Mayo score 評估，相較於初次申請，partial Mayo score 減少 ≥ 2 分且血便項“rectal bleeding”減少 ≥ 1 分以上。)，方得申請第一次繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。

(2)繼續使用者：第一次續用評估採 Partial Mayo Score 評估，最長 24 週需再續用評估一次。第二次續用評估，必須 Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分方可再申請繼續使用。Upadacitinib 繼續使用以 24 週 2 次為限。

5.劑量給予方式及總療程：Upadacitinib 口服使用每日 1 次，最初 8 週每日 45mg，第 9 週開始可調整劑量為每日 15 mg 或每日 30 mg，至多持續至 56 週，作為緩解之維持。

6. upadacitinib 治療 60 週後^a，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準(其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)再次提出申請。

7.須排除使用之情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

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

8.須停止治療的情形：

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

^a 此處引用自建議者「新適應症給付建議書」檔案內容。建議者另於「送件資料中文摘要」檔建議納入之給付規範是寫 56 週，與此處不一致。

附錄三、健保藥品給付規定－克隆氏症及潰瘍性結腸炎成人治療部分

8.2.4.7. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab(如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara) (100/7/1、102/1/1、105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1. Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab(如 Entyvio)、ustekinumab (如 Stelara) (105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)：成人治療部分

1. 限具有消化系專科證書者處方。

2. 須經事前審查核准後使用。

3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。

(1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及/或免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 ($CDAI \geq 300$) 或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。

(2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 $CDAI \geq 100$ 者。

(3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 $CDAI \geq 100$ 者。

4. 療效評估與繼續使用：

(1) 初次申請：adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)；vedolizumab 以 6 週(使用靜脈注射 3 劑為限)，或以 2 週(使用靜脈注射 2 劑為限)；ustekinumab 以 8 週(使用靜脈注射 1 劑為限)，完成誘導治療後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(106/5/1、106/10/1、109/9/1、112/8/1)

i 有效緩解之誘導： $CDAI \leq 150$ 或瘻管痊癒。

ii 部份有效緩解之誘導： $CDAI$ 分數下降 ≥ 100 或瘻管數量減少。

(2) 繼續使用者：adalimumab 需每 24 週(使用 12 劑)；infliximab 需 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)；vedolizumab 需 16 週(使用靜脈注射 2 劑)或 24 週(使用靜脈注射 3 劑)，或第 6 週起，每 24 週(使用皮下注射 12 劑)；ustekinumab 需每 24 週(使用 2 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 $CDAI$ 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 24 週(使用 12 劑)；infliximab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週

(使用 3 劑)；vedolizumab 以 16 週(使用靜脈注射 2 劑)或 24 週(使用靜脈注射 3 劑)，或每 24 週(使用皮下注射 12 劑)；ustekinumab 以 24 週(使用 2 劑)為限。(106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)

(3)總療程:adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)；vedolizumab 靜脈注射治療 46 週，使用靜脈注射 8 劑(療效持續至 54 週)，或 vedolizumab 靜脈注射搭配皮下注射共治療 52 週，使用靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑(療效持續至 54 週)；ustekinumab 治療 44 週使用 5 劑。總療程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之(1)(2)(3)之標準(惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)才能再次提出申請使用(105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)。

5.使用劑量：

(1)Adalimumab：原則上，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，可持續治療至 54 週(總共使用 28 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1、106/5/1)

(2)Infliximab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 5mg/kg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 5mg/kg，可持續治療至第 46 週(總共使用 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/5/1)

(3) Vedolizumab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 300mg，可持續治療至第 46 週(總共使用靜脈輸注 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。或第 0、2 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；第 6 週開始給予皮下注射維持劑量 108mg，之後每隔 2 週給予皮下注射維持劑量 108mg，可持續治療至第 52 週(總共使用靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。(106/10/1、112/8/1)

(4)Ustekinumab：原則上，第 0 週給予靜脈輸注作為緩解之誘導(體重≤55kg 使用 260 mg;大於 55kg 至 85kg 使用 390mg;>85kg 者使用 520mg)；之後每隔 12 週給予皮下注射維持劑量 90mg，可持續治療至第 44 週(總共使用 5 劑，療效持續至 56 週)，作為緩解之維持。(109/9/1)

註：ustekinumab 若使用維持劑量為 90mg(含)以上，限使用 90mg(1mL)規格量。(109/9/1)

6.須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

- (1)懷孕或正在授乳的婦女。
- (2)罹患活動性感染症(active infection)之病患。
- (3)未經完整治療之結核病的病患(包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請

時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1)

(4)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患(但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)。

(5)具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。

(6)多發性硬化症(multiple sclerosis)。

7.須停止治療的情形

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。

(2)其他事項：包括

i 惡性腫瘤

ii 該藥物引起之嚴重毒性(白血球過低、嚴重過敏)

iii 懷孕(暫時停藥即可)

iv 嚴重間發性感染(暫時停藥即可)。

◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab、vedolizumab 申請表(106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1、112/8/1)

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

8.2.4.9.Golimumab(如 Simponi)、Adalimumab (如 Humira)、Vedolizumab (如 Entyvio)、infliximab (如 Remicade)、tofacitinib(如 Xeljanz)；ustekinumab(如 Stelara) (105/9/1、105/10/1、106/10/1、107/8/1、108/10/1、111/3/1、111/6/1、112/8/1)：用於潰瘍性結腸炎治療部分

8.2.4.9.1.Golimumab(如 Simponi)、Adalimumab (如 Humira)、Vedolizumab (如 Entyvio)、infliximab (如 Remicade)、tofacitinib(如 Xeljanz) ustekinumab(如 Stelara) (105/9/1、105/10/1、106/10/1、107/8/1、108/10/1、111/3/1、111/6/1、112/8/1)：成人治療部分

1.限具有消化系專科證書者處方。

2.須經事前審查核准後使用。

3.須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：

(1)同時符合下列條件：

I.領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡(直腸型排除)。

II.經 5-aminosalicylic acid 藥物(如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑(如 azathioprine 或 6-mercaptopurine)充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。

III.Mayo score ≥ 9 分且 Mayo Endoscopic subscore ≥ 2 分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。

(2)急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：

- I.內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。
- II.病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。
- III.糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。
- IV.Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射(如 methylprednisolone 40-60mg/day 等)連續治療 5 天無效。

4.療效評估與繼續使用：

- (1)初次申請：golimumab 以 2 週(使用 2 劑)、adalimumab 以 6 週(使用 4 劑)、vedolizumab 6 週(使用靜脈注射 3 劑為限)，或以 2 週(使用靜脈注射 2 劑為限)、infliximab 以 6 週(使用 3 劑)、tofacitinib 以 8 週為限(且 tofacitinib 限用於其他生物製劑治療失敗或無法耐受之中至重度活動性潰瘍性結腸炎病人，另使用前應排除有血栓風險之病患，且不建議與 azathioprine 與 cyclosporine 合併使用)、ustekinumab 以使用靜脈注射 1 劑為限，治療後達到臨床反應評估者(第一次續用評估採用 partial Mayo score 評估，相較於初次申請，partial Mayo score 減少 ≥ 2 分且血便項”rectal bleeding”減少 ≥ 1 分以上。)，方得申請第一次繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(105/10/1、106/10/1、107/8/1、108/10/1、111/3/1、111/6/1、112/8/1)
- (2)繼續使用者：第一次續用評估採 Partial Mayo Score 評估，最長 24 週需再續用評估一次。第二次續用評估，必須 Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分方可再申請繼續使用。Golimumab、adalimumab、tofacitinib 及 ustekinumab 繼續使用以 24 週 2 次為限。Vedolizumab 以 24 週(使用靜脈注射 3 劑)或 16 週(使用靜脈注射 2 劑)，或第 6 週起，每 24 週(使用皮下注射 12 劑)。infliximab 繼續使用以 24 週(使用 3 劑)及 16 週(使用 2 劑)為限。(106/10/1、107/8/1、108/10/1、111/3/1、111/6/1、112/8/1)

5.劑量給予方式及總療程：

(1) Golimumab：

- I.最初第一劑 200mg，兩週後第二劑 100mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50mg(體重大於 80 公斤病患，每隔 4 週 100mg)，至多持續至 50 週(使用 14 劑)，作為緩解之維持。(106/10/1、108/10/1)
- II.若使用劑量為 100mg (含) 以上，限使用 100mg(1mL)規格量。

(2) Adalimumab：最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80mg，第四週之第三劑及第六週之第四劑 40mg，作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40mg，至多持續至 54 週(使用 28 劑)，作為緩解之維持。(105/10/1、106/10/1、108/10/1)

(3) Vedolizumab：靜脈注射最初第一劑 300mg，兩週後第二劑 300mg，第六週之第三劑 300mg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 300mg，至多持續至 46 週(使用靜脈注射 8 劑)，或靜脈注射搭配皮下注射共治療

52 週，使用靜脈注射 2 劑誘導緩解，皮下注射 24 劑，作為緩解之維持。
(106/10/1、108/10/1、112/8/1)

(4) Infliximab：最初第一劑、兩週後之第二劑、第六週之第三劑給予 5mg/kg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 5mg/kg，至多持續至 46 週（使用 8 劑），作為緩解之維持。(107/8/1、108/10/1)

(5) Tofacitinib：口服使用每日兩次，最初 8 週每次 10 mg，第 9 週開始可調整劑量為每日 2 次 5 mg 或每日 1 次 11 mg (Tofacitinib XR)，至多持續至 56 週，作為緩解之維持。(使用前應排除有血栓風險之病患，且不建議與 azathioprine 與 cyclosporine 合併使用)。(111/3/1)

(6) Ustekinumab：第 0 週給予靜脈輸注作為緩解之誘導（體重≤55kg 使用 260 mg；大於 55kg 至 85kg 使用 390mg；>85kg 者使用 520mg）；於靜脈注射後的第 8 週開始給予第 1 劑皮下注射劑，之後每隔 12 週給予皮下注射維持劑量 90mg，至多持續治療至第 44 週（使用 5 劑），作為緩解之維持。(111/6/1)
註：若 ustekinumab 使用維持劑量為 90mg（含）以上，則限使用 90mg(1mL) 規格量。(111/6/1)

6. Golimumab 治療 50 週（使用 14 劑）；adalimumab 治療 54 週（使用 28 劑）；vedolizumab 治療 46 週（使用靜脈注射 8 劑），或第 0、2 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；第 6 週開始給予皮下注射維持劑量 108mg，之後每隔 2 週給予皮下注射維持劑量 108mg，可持續治療至第 52 週（總共使用靜脈注射 2 劑，皮下注射 24 劑，療效持續至 54 週）或 infliximab 治療 46 週（使用 8 劑）後；tofacitinib 治療 56 週後；ustekinumab 治療 44 週使用 5 劑（共使用 1 劑靜脈注射及 4 劑皮下注射）後，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準（其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月）再次提出申請。
(105/10/1、106/10/1、107/8/1、108/10/1、111/3/1、111/6/1、112/8/1)

7. 須排除使用之情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1) 懷孕或正在授乳的婦女。

(2) 罹患活動性感染症(active infection)之病患。

(3) 未經完整治療之結核病病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。

(4) 惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）。

(5) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。

(6) 多發性硬化症(multiple sclerosis)。

8. 須停止治療的情形：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。

(2)其他事項包括：

I.惡性腫瘤。

II.該藥物引起之嚴重毒性(白血球過低、嚴重過敏)。

III.懷孕(暫時停藥即可)。

IV.嚴重間發性感染(暫時停藥即可)。

附錄四、療效評估文獻搜尋記錄-克隆氏症

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 22 日止)		
#1	upadacitinib	767
#2	'Crohn's disease'	67,558
#3	#1 AND #2	77
#4	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis OR systematic review	12
#5	#1 AND #2 Filters: randomized controlled trial	7
#6	#4 selected	0
#7	#5 selected	1
EMBASE (搜尋日期：2024 年 1 月 22 日止)		
#1	upadacitinib	2,776
#2	'Crohn disease'	117,885
#3	#1 AND #2	346
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	37
#5	#1 AND #2 AND ([randomized controlled trial]/lim)	59
#6	#4 selected	1
#7	#5 selected	1
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 1 月 22 日止)		
#1	upadacitinib	731
#2	'Crohn's disease'	6,341
#3	#1 AND #2	95
#4	#1 AND #2: Cochrane reviews	1
#5	#1 AND #2: trials	94
#6	#4 selected	0
#7	#5 selected	1

附錄五、療效評估文獻搜尋記錄-潰瘍性結腸炎

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 22 日止)		
#1	upadacitinib	767
#2	'ulcerative colitis'	60,823
#3	#1 AND #2	110
#4	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis OR systematic review	16
#5	#1 AND #2 Filters: randomized controlled trial	4

#6	#4 selected	3
#7	#5 selected	1
EMBASE (搜尋日期：2024 年 1 月 22 日止)		
#1	upadacitinib	2,776
#2	'ulcerative colitis'	111,183
#3	#1 AND #2	468
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	54
#5	#1 AND #2 AND ([randomized controlled trial]/lim)	68
#6	#4 selected	5
#7	#5 selected	5
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 1 月 22 日止)		
#1	upadacitinib	731
#2	'ulcerative colitis'	6,507
#3	#1 AND #2	97
#4	#1 AND #2: Cochrane reviews	2
#5	#1 AND #2: trials	95
#6	#4 selected	0
#7	#5 selected	6

附錄六、經濟評估文獻回顧搜尋策略-克隆氏症

搜尋	關鍵字	篇數
CRD (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	(Crohn's disease)OR(CD)	518
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	0
INAHTA (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	(Crohn's disease)OR(CD)	86
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	1
#3	#2 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation))	0
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	("Crohn's disease")OR(CD)	642
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	3
#3	#2 AND (("cost-effectiveness analysis") OR ("cost-utility analysis") OR ("cost-benefit analysis") OR ("cost-minimization analysis") OR ("cost-consequence analysis") OR ("cost study") OR ("economic evaluation"))	0
PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	(Crohn's disease)OR(CD)	318,213
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	81
#3	#2 AND (("cost-effectiveness analysis") OR ("cost-utility analysis") OR ("cost-benefit analysis") OR ("cost-minimization analysis") OR ("cost-consequence analysis") OR ("cost study") OR ("economic evaluation"))	0
Embase (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	"Crohn disease" OR CD	347,769
#2	#1 AND (upadacitinib OR Rinvoq)	361
#3	#2 AND (("cost-effectiveness analysis") OR ("cost-utility analysis") OR ("cost-benefit analysis") OR ("cost-minimization analysis") OR ("cost-consequence analysis") OR ("cost study") OR ("economic evaluation"))	5

附錄七、經濟評估文獻回顧搜尋策略-潰瘍性結腸炎

搜尋	關鍵字	篇數
CRD (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	(ulcerative colitis)OR(UC)	280
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	0
INAHTA (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	(ulcerative colitis)OR(UC)	45
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	1
#3	#2 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation))	0
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	("ulcerative colitis")OR(UC)	213
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	2
#3	#2 AND (("cost-effectiveness analysis") OR ("cost-utility analysis") OR ("cost-benefit analysis") OR ("cost-minimization analysis") OR ("cost-consequence analysis") OR ("cost study") OR ("economic evaluation"))	0
PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	(ulcerative colitis)OR(UC)	102,883
#2	#1 AND ((upadacitinib) OR (Rinvoq))	113
#3	#2 AND (("cost-effectiveness analysis") OR ("cost-utility analysis") OR ("cost-benefit analysis") OR ("cost-minimization analysis") OR ("cost-consequence analysis") OR ("cost study") OR ("economic evaluation"))	0
Embase (搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止)		
#1	"ulcerative colitis" OR UC	195,900
#2	#1 AND (upadacitinib OR Rinvoq)	480
#3	#2 AND (("cost-effectiveness analysis") OR ("cost-utility analysis") OR ("cost-benefit analysis") OR ("cost-minimization analysis") OR ("cost-consequence analysis") OR ("cost study") OR ("economic evaluation"))	8