

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：樂多特[®]緩釋錠 (LODOTRA[®] Modified-Release Tablets 2mg, 5mg)

學名：prednisone

事由：台灣萌蒂藥品有限公司函文中央健康保險署，建議收載樂多特[®]緩釋錠 (LODOTRA[®] Modified-Release Tablets 2mg, 5mg)。中央健康保險署於 103 年 8 月 15 日函文，委請醫藥品查驗中心協助評估本案財務影響。

完成時間：民國 103 年 9 月 24 日

評估摘要

1. 參考品：建議核價參考品為 prednisolone，惟 prednisolone 經健保收載的時間較早，無五年內新收載品項。
2. 主要醫療科技評估組織：於加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC、英國 NICE，查無相關評估報告與給付建議可供參考。
3. 相對療效與安全性實證資料：

本品與其他 prednisone 速放錠劑之相對療效比較研究為二篇第三期臨床研究文獻(CAPRA-1 及 CAPRA-1 extension)。

■ 二項第三期臨床研究文獻(CAPRA-1, 及 CAPRA-1 extension)：

- (1) 試驗 CAPRA-1：多國多中心為期 12 週之隨機雙盲雙虛擬試驗，共納入 288 位於試驗前已穩定接受 DMARDs 及 glucocorticoid 超過 3 個月之類風濕關節炎病患，比較 DMARDs 併用 prednisone 緩釋錠劑或 prednisone 速放錠劑，主要療效指標為試驗期後關節晨僵持續時間的平均相對變化。試驗結果：自基礎值至治療結束之關節晨僵持續時間的平均相對變化，緩釋型 prednisone 試驗組顯著高於速放型 prednisone (-22.7%比-0.4%；相差為 22.4% [95% 信賴區間: 0.49~44.30])；緩釋型 prednisone 試驗組的晨僵持續時間較基準點時平均減少 44.0 分鐘 (SD 136.6 分鐘)。兩治療組之間的絕對差異為 29.2 分鐘(95%CI: -2.59~61.9)，緩釋型 prednisone 組較佳。兩治療組間之安全性無差異。
 - (2) 試驗CAPRA-1 extension: 經歷前三個月雙盲分配治療的219位受試者之延伸9個月試驗，接受緩釋型prednisone併用DMARDs的開放標籤治療；於晨僵改善方面，治療12個月後IR/MR組與MR/MR組的晨僵持續時間分別縮短45%與55%。
4. 醫學倫理：無相關資料可供參考。
 5. 成本效益：無具本土決策情境之成本效果研究可供參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

6. 財務影響：廠商估計若將本品納入健保給付，預估第一年至第五年間各約有 2.7 萬人至 3.2 萬人將接受本品治療，逐年將為健保帶來約 860 萬元至 4,100 萬元的藥費支出，廠商假設本品不會取代其他現有治療，故預估第一年至第五年間將為健保帶來的預算影響即為藥費支出。查驗中心修正相關參數後，預估本案藥品年度藥費介於 683 萬元至 3,190 萬元，但是，惟本品使用之療程時間具有不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

台灣萌蒂藥品有限公司（以下簡稱本案建議廠商）函文中央健康保險署，建議收載樂多特[®]緩釋錠（LODOTRA[®] Modified-Release Tablets 2mg, 5mg），藥品成分為 prednisone（ATC 分類碼 H02AB07）[1]，藥證核准適應症為「用於治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀者」[2]，建議給付規定為「用於治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀，且晨間僵硬症狀持續超過一小時者」。中央健康保險署於 103.8.15 函文，委請查驗中心就相關資料提供財務評估報告供參。

一、療效評估

（一）疾病治療現況[13-19]

類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis，簡稱 RA）為一慢性、全身進展性的自體免疫疾病(generally progressive autoimmune disease)，疾病早期好發於小關節的對稱性多發性關節炎，輕微時產生局部關節僵硬滑膜腫脹引起疼痛，隨著病程進展，此種發炎反應嚴重時侵犯整個關節，破壞骨骼，若缺乏適當治療，關節將變形、僵直而無法活動。類風濕性關節炎患者不但關節疼痛，還可能導致關節破壞變形，關節漸進性功能喪失，軟骨侵蝕等骨骼變化，最常出現的部位是手指近端、手指和手掌間，手腕；其次是足部的腳趾和腳掌之間等部位；膝、腳踝、肩關節及其他部位的關節也可能受侵犯，但較少見；此外，類風濕性關節炎侵犯的部位常有「對稱」的情形，而且會有「晨僵現象」—即早上起床後會特別僵硬不適。由於初期的關節炎症狀，患者容易輕忽而延誤就醫，若延誤治療，往往關節會遭到破壞而變形，且此種變化並不侷限於關節局部的慢性病變，甚至可能侵略全身的骨質都可能破壞現象，病程進入中晚期會造成關節變形、嚴重疼痛與肢體失能，對病人的生活品質產生巨大的影響。

類風濕性關節炎於臨床診斷時的分類標準(classification criteria)，稍早 1987 年美國風濕病學會（American College of Rheumatology, ACR）曾訂定七項標準，其中第一到四項必須至少持續六週以上，且符合四項（含）以上：

1. 早晨關節僵硬一個小時以上（morning stiffness > 1 hour）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 具有三個以上的關節發炎有腫痛的現象，且經由醫師的觀察而認定：包括左右兩側的肘、腕、掌骨指骨間關節（MCP）、近端指骨間關節（PIP）、膝、踝、蹠趾關節（MTP）。
3. 侵犯手部的關節炎（arthritis of hand joints）：包括近端指間關節（PIP），掌骨指骨間關節（MCP）或腕關節。
4. 對稱性關節炎（symmetric arthritis）。
5. 出現類風濕結節（rheumatoid nodules）。
6. 血清類風濕因子陽性（serum rheumatoid factor）。
7. 手部及手腕部位影像學的變化：包含骨頭的邊緣性侵蝕或是關節周圍有明顯的骨質疏鬆現象（marginal erosion, juxta-articular osteoporosis）。

而於 2010 年，類風濕性關節炎於臨床診斷時的分類標準有更新的標準，美國 ACR 及歐洲 EULAR (European League Against Rheumatism) 共同提出一個新版的類風濕性關節炎分類標準[26]，目的即為能更早期發現高危險族群與在疾病進展初期獲得確診，此分類準則包含 4 項指標，總分最高為 10 分，若病人總分達到 6 分或以上，可確診為類風濕關節炎¹ [26]。

類風濕性關節炎的病程進展大致可分成三類：

1. 長期臨床緩解：約佔 10%，類風濕因子（rheumatoid factor，以下簡稱 RF）變成陰性，偶而關節炎發作、關節功能維持優良。
2. 間歇性疾病：約佔 15-30%，部分至完全臨床緩解，復發時可能侵犯其他關節。
3. 進行性疾病：大多數病患，導致關節破壞和失能。

臨床上常將類風濕性關節炎分成輕微、中等和嚴重三類：

1. 輕微者少於 6 個關節發炎、沒有關節外疾病、射線檢查沒有骨質糜爛。
2. 嚴重者常多於 20 個關節發炎、ESR、CRP 升高、貧血、類風濕因子 RF、抗 CCP 抗體陽性、有關節外疾病、射線檢查有骨質糜爛，關節變形。
3. 中等者介於兩者之間。

¹ ACR 和 EULAR 共同提出一個新版的類風濕性關節炎分類標準，包含四項標準：

1. The number and size of involved joints (score 0 to 5);
2. Results of rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody testing (score 0 to 3);
3. Abnormal sedimentation rate or elevated C-reactive protein (1 point);
4. Symptom duration >6 wk (1 point)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

類風濕性關節炎的治療主要基於二個層面：一是症狀緩解，減輕患者的疼痛，二是緩和病程的進展及官能上的惡化及損傷。透過藥物抑制免疫系統，減少對於關節的破壞。一旦關節變形影響功能，就必須進行外科手術矯正。

傳統治療通常在第一線使用非類固醇抗發炎藥物（non-steroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）及休息、復健等物理療法。主要取其藥效迅速、消炎止痛，但症狀雖得立即減輕，卻無法遏止關節的遭受侵蝕、破壞和變形。因此，近十年來疾病修飾抗風濕病藥物（disease-modifying antirheumatic drug，以下簡稱DMARDs）在疾病早期積極使用，以減緩病人關節軟骨與骨質的破壞速度；DMARDs分為非生物製劑（或稱傳統型）及生物製劑，非生物製劑包括 methotrexate、hydroxychloroquine、sulfasalazine及leflunomide等。生物製劑包括 etanercept、adalimumab、rituximab及abatacept等。對於嚴重性關節炎或出現全身性併發症時，可考慮使用免疫抑制劑（immunosuppressive drugs），如 cyclophosphamide, cyclosporine 等。而類固醇製劑可有效減輕極端嚴重的關節炎症狀，常用於治療傳統治療無效或難以醫治的反覆性活動性關節炎，不過常帶來許多副作用如液體及電解質不平衡、腸胃、內分泌、眼睛及代謝損傷等，短期使用則少有副作用發生。可合併第一線NSAIDs或第二線DMARDs藥物共同使用，可口服、注射或關節腔內注射。

（二）疾病治療藥品於我國之收載現況

以「prednisone」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，共查獲含 prednisone 成分之仍為有效許可證藥品(不含原料藥)有注射劑與軟膏劑二劑型共 5 品項，無本案申請之緩釋劑型。在我國核准上市之含 prednisone 成分藥品之核准適應症，在注射劑為「腎上腺皮質機能不全、劇烈休克、支氣管性氣喘、膠原疾病、過敏反應、泛發性感染」；在軟膏劑的核准適應症為「濕疹或皮膚炎」。無本案申請之「用於治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀者」。本案藥品已獲衛生福利部查驗登記審核通過，目前正在進行仿單審查，尚未領證。[2]

若以本案申請之適應症「用於治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀者」查詢藥品許可證查詢網頁，則查無資料。[2]

「prednisone」之 ATC code 為 H02AB07，相同類別之藥品成分（H02AB systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins / corticosteroids for systemic use / corticosteroids for systemic use, plain / glucocorticoids）尚包括

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

betamethasone、dexamethasone、fluocortolone、methylprednisolone、paramethasone、prednisolone、triamcinolone、hydrocortisone、cortisone、prednylidene、rimexolone、deflazacort、cloprednol、meprednisone、cortivazol 等成分藥品。[1]此類別藥品在我國有核准上市，但核准適應症均與本案申請不同。[2]

(三) 三國療效評估報告

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 Cochrane 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	至 2014 年 9 月 16 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 9 月 16 日止查無資料。
NICE (英國)	August 2013
其他實證資料	SMC 13 January 2012
	Cochrane 的搜尋結果。
	建議者提供之資料

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

CADTH/pCODR (加拿大)、PBAC (澳洲)、NICE (英國) 等醫療科技評估組織查無 prednisone 緩釋劑型用於「治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀」之相關給付建議或評估報告可供參考。

NICE 於 2013 年 8 月更新原於 2009 年 2 月公告之「Rheumatoid arthritis--The management of rheumatoid arthritis in adults」臨床指引[3]。指引中建議：

1. 新診斷的活動性 RA 病患，盡快於症狀持續發作的 3 個月內提供 DMARDs 組合藥物（包括 methotrexate 及至少一種的其它 DMARD 藥物，再加上短期 glucocorticoids）作為第一線治療。
2. 對於新診斷的 RA 病患，如果其尚未接受 glucocorticoids 作為 DMARD 聯合治療的一部分，可考慮給予 glucocorticoids 作為短期治療（口服，肌肉注射或關節內注射）以快速改善症狀。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

但指引中未針對 prednisone 緩釋劑型用於「治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀」提出相關建議或療效評估資料。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [4]

蘇格蘭 SMC 於 2012 年 1 月公佈 prednisone (Lodotra®) 1 mg、2 mg 及 5 mg 緩釋錠劑用於中度至重度類風溼性關節炎伴隨之晨僵的相關申請結果，因廠商未向 SMC 提出申請，故不建議本藥品用於本適應症。

2. 電子資料庫相關文獻

以「prednisone」或「glucocorticoids」作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2014 年 9 月 15 日止查獲 3 篇 prednisone 或 glucocorticoids 對於類風濕關節炎療效的臨床試驗文獻。簡述如下：

1. Gøtzsche 等人研究，2009 年。[5]

本篇研究為系統性回顧至 2007 年 11 月為止，PubMed 資料庫及 Cochrane 資料庫中有關口服類固醇(每日口服 15 mg 以下之 prednisolone)相較於安慰劑或 NSAID 類藥物，對於類風濕關節炎療效之臨床試驗文獻的統合分析研究。

研究結果：

研究報告中納入包含 462 位病患之共十一個臨床試驗進行統合分析。在二個與安慰劑比較的試驗中，corticosteroids 相較於安慰劑，對於減輕關節壓痛(joint tenderness)之標準化平均差 (standardized mean difference, SMD)為-0.52(95%CI 為-1.01 ~ -0.03)，減輕疼痛感之 SMD 為-0.67 (95%CI 為-1.58 ~ 0.23)，對於病患的握力(grip strength)而言，prednisolone 之 SMD 則為 0.22 (95%CI 為-0.40~0.84)。

Prednisolone 也較 NSAID 類藥物在減輕關節痛(-0.63, 95% CI -1.16 to -0.11)及減輕疼痛感(-1.25, 95% CI -2.24 to -0.26)二方面有更佳的效果，但對於握力方面

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

則二者間無顯著差異(0.31, 95% CI -0.02 to 0.64)。

安全性方面：長期治療的主要安全性考量是椎骨骨折和感染。

研究結論認為：Prednisolone 在低劑量（不超過每日 15 mg）可間歇地用於類風濕關節炎病患，特別是疾病無法以其他方法有好的控制時。然而需考慮骨折及感染的風險。

2. Kirwan 等人研究，2007 年。[6]

本篇研究為系統性回顧 1996 年至 2005 年 2 月為止，MEDLINE 資料庫及 Cochrane 資料庫中，有關使用 prednisone 或類似之 glucocorticoid，相較於安慰劑或活性比較品，並且有影像評估侵蝕變化之 glucocorticoid 類藥品抑制成人類風濕關節炎進展之隨機對照試驗或交叉試驗的統合分析研究。

研究結果：

符合文獻納入資格者共 15 個研究(包含 1,414 位病患)。大多數試驗為早期 RA（病程不超過 2 年）之探討，glucocorticoid 的平均累積劑量在第一年為 2300 mg (270mg ~ 5,800mg)。Glucocorticoids 大多以合併至其他 DMARD 藥物共同治療的方式使用。在病程進展的改善方面以 glucocorticoids 效果較佳，SMD 為 0.40 (95% CI 0.27-0.54) 在持續 2 年的研究（806 位病患）中，病程進展的改善方面仍以 glucocorticoids 效果較佳，SMD 在第一年為 0.45 (95% CI 0.24-0.66)，在第二年為 0.42 (95% CI 0.30-0.55)。除了一個試驗外，所有的研究都顯示出有利於 glucocorticoids 的治療效果。Glucocorticoids 與其它 DMARD 治療藥物共同使用時都能達到的臨床效益。

研究結論認為：即使是最保守的估計，仍有證據顯示：標準療法合併使用 glucocorticoids 可顯著減少類風濕關節炎的侵蝕進展速率。但長期使用 glucocorticoid 治療仍存在諸如心血管疾病的潛在風險，此安全性相關之潛在風險議題仍需有進一步的研究進行探討。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

3. Criswell 等人研究，1998 年。[7]

本篇研究認為中低劑量 corticosteroid 用於類風濕關節炎已是普遍的臨床治療方法，有高達 80% 的類風濕關節炎病患接受 prednisone 或類似的 corticosteroid 製劑進行治療，但鑒於 corticosteroids 用於類風濕關節炎的治療價值目前仍有許多議論，因此系統性回顧 1966 年至 1998 年為止，MEDLINE 資料庫中有關試驗設計為相較於安慰劑或活性藥物之隨機或交叉的試驗，且試驗使用 prednisone (或可比性之 corticosteroid 製劑) 至少持續三個月以上，平均使用劑量為小於或等於 15 mg / 天的相關臨床試驗文獻進行統合分析研究。

研究結果：

很少有研究直接評估 corticosteroids 對於 RA 治療的有效性，同時許多研究的方法學品質不良。因此在 34 個試驗中符合納入標準僅七個研究。研究結果顯示：在六項療效指標的評估中，corticosteroids 相較於安慰劑對照組在其中四項指標的評估具有顯著效益(減輕關節壓痛(joint tenderness)之 SMD 為-0.37 (95%CI: -0.59, -0.14)；減輕關節腫脹(swollen joints)之 SMD 為-0.41 (-0.67, -0.16)；減輕疼痛感之 SMD 為-0.43 (-0.74, -0.12)；整體功能狀態改善之 SMD 為-0.57 (-0.92, -0.22))。而在握力(grip strength)及紅血球沈降速率 (erythrocyte sedimentation rate ; ESR) 二項療效指標上則相較於安慰劑對照組並不顯著(GS = +0.30 (-0.19, +0.80), weighted mean difference (WMD) for ESR = -7.03 (-18.06, +4.01))。

僅有一個試驗比較 prednisone 與 aspirin，試驗結果顯示二治療組間在減輕關節壓痛和紅血球沈降速率(ESR) 之 WMD 二項療效指標上沒有顯著差異(joint tenderness: 0.10 (-0.35, +0.55) ; ESR: 0.00 (-11.09, +11.09)。有一個試驗比較 prednisone 與 chloroquine，試驗結果顯示二治療組間在減輕關節壓痛、減輕關節腫脹、整體功能狀態改善及紅血球沈降速率之 WMD 等四項療效指標上沒有顯著差異(SMD for joint tenderness = +0.23 (-0.30, +0.75), swollen joints = +0.43 (-0.11, +0.96), functional status = -0.27 (-0.80, +0.26), and WMD for ESR = -16.00 (-30.58, -1.42))。

研究結論認為：基於現有的有限數據，類風濕關節炎治療在持續三個月以上使用 prednisone(平均使用劑量為小於或等於 15 mg / 天)的療效似乎優於安慰劑，並與使用 aspirin 或 chloroquine 在改善幾種常見的類風濕關節炎疾病活動的評估指標上具相似效果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

3. 其他國際臨床指引

- 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis [8]

美國風濕病學會(ACR)於 2012 年更新在 2008 年對於 DMARDs (Disease - Modifying Antirheumatic Drugs)藥物和生物製劑於類風濕關節炎(RA)治療之使用建議。

ACR 於 2012 年的建議更強調了 DMARDs 藥物及生物製劑於臨床治療之選擇和轉換，並提出此一操作需建立在密切監測與疾病活動度重新評估之基礎。ACR 2008 建議應定期就診以評估疾病活動度、嚴重程度及確定治療方法。但由於缺乏明確的證據支持，並未建議具體的就診頻率。ACR 2012 則明確建議在治療開始或改變治療方案後每 3 個月(使用非 TNF 生物製劑治療時建議為 6 個月)要對疾病活動度和預後進行重新評估以確定是否需要轉換治療方案；同時根據病程及是否有預後不良因素，對類風濕關節炎進行分類並根據不同情況提出不同的治療推薦意見。但此份指引中未針對類固醇類藥品於類風濕關節炎之治療使用提出建議。

- EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [9]

歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 於 2013 更新在 2010 年對於類風濕關節炎(RA) 診療之建議。

此更新指南主要是依據 3 個面向之系統性文獻回顧(包括 glucocorticoids、bDMARDs 及 DMARD 治療之安全性等三方面)而提出之 14 項建議。

對於類固醇的使用，指引中建議：低劑量的 glucocorticoids 可考慮作為初始治療的一部分(與一種或多種傳統的 sDMARDs 藥物併用)，最長不超過 6 個月，且應視臨床上之可行性儘速逐漸縮減。指引中也對此提出說明：委員會中對於 glucocorticoids 的作用仍有嚴重爭議。但指引中強調，其建議已經過修訂。(先前的建議：Glucocorticoids 以低至中高劑量加入 sDMARD 單一療法〔或 sDMARDs 併用〕，為初始短期治療提供臨床效益，但應盡可能視臨床上之可行性儘速逐漸

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

縮減。)

指引中表示：沒有關於低劑量皮質類固醇的新的副作用被提出，低劑量 glucocorticoids 似乎比以前使用的高劑量較安全，但仍然不建議長期治療。

4. 建議者提供資料

本案建議者提供本案申請藥品 LODOTRA[®] 之三個 Phase III 臨床研究文獻 (CAPRA-1、CAPRA -1 extension及CAPRA-2)。簡述如下：

■ CAPRA-1[10]

試驗設計：於德國及波蘭共29中心、試驗期程12週之隨機雙盲雙虛擬試驗，共納入288位於試驗前已穩定接受DMARDs及glucocorticoid超過3個月(隨機分派前至少一個月之prednisone equivalent 2.5-10 mg)_之類風濕關節炎病患(每日晨僵持續45分鐘以上及其他類風濕關節炎納入標準)，隨機分派至prednisone速放錠劑(n=144) (一天投與早晚二次，有效藥物在早晨服用，每日劑量3-10 mg)或LODOTRA[®] 緩釋錠劑(n=144)組(一天投與早晚二次，但僅睡前服用者為有效藥物，於服用後延遲4小時釋放。每日劑量3-10 mg)。主要療效指標為關節的晨僵持續時間。

試驗結果：自基礎值至治療結束之關節晨僵持續時間的平均相對變化，緩釋型prednisone試驗組顯著高於速放型prednisone (-22.7% vs. -0.4% ; difference = 22.4% [95%CI: 0.49~44.30] ; p=0.045)；緩釋型Prednisone試驗組的晨僵持續時間較基準點時平均減少44.0分鐘(SD 136.6分鐘)。兩治療組之間的絕對差異為29.2 分鐘(95%CI: -2.59~61.9)，緩釋型prednisone試驗組較佳(p=0.072)。兩治療組間之安全性無差異。其他併用藥物包括DMARDs及NSAID，但文獻中未說明藥物種類及使用劑量。

■ CAPRA-1延伸9個月之open-label試驗，探討緩釋型prednisone治療達12個月之長期安全性與療效。[11]

試驗設計：CAPRA-1試驗中完成試驗的251位病患中，有249人持續進入此延伸試驗接受緩釋型prednisone合併使用DMARDs治療，最終完成二期共12個月試驗之病患人數為219人。主要療效指標除關節晨僵持續時間的評估外，還包括血漿中IL-6濃度、關節疾病活動度分數(DAS28)、

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

美國風濕病學會的反應改善 (ACR20, ACR50)及不良事件與實驗室生化檢測結果等。

試驗結果：

晨僵改善方面：治療6個月後(含CAPRA-1之三個月雙盲試驗期)，速放型prednisone(IR)/緩釋型prednisone(MR)組的晨僵持續時間縮短54%；MR/MR組縮短56%。治療12個月後IR/MR組與MR/MR組的晨僵持續時間分別縮短45%與55%。

血漿中IL-6濃度方面：在前三個月的雙盲研究期中，IL-6的濃度在MR組幾乎減半，而IR組無變化。12個月試驗期後IR/MR組有相同的IL-6濃度減半的改善（基礎值：1110 IU (200-20800)；試驗結束：515 IU (200-8100)）。MR/MR組則維持低濃度，但未再降低（基礎值：860 IU (200-23000)；試驗結束：470 IU (200-18300)）。

DAS28改善方面：基礎值之DAS28平均值[Mean (SD)]在MR及IR分別為5.8(0.8)及5.9(0.9)，治療12個月後MR/MR組與IR/MR組分別為4.8(1.3)與4.9(1.2)。ACR20反應率也有顯著改善。

不良事件與低劑量prednisone無明顯差異(引用二篇於2006年發表之低劑量prednisone用於RA治療的安全性探討文獻)。

其他併用藥物包括DMARDs及NSAID，但文獻中未說明藥物種類及使用劑量。

■ CAPRA-2 [12]

試驗設計：試驗期程12週之隨機雙盲試驗，共納入350位於試驗前已接受DMARDs至少6個月之活動型類風濕關節炎病患，在其現有之DMARDs標準治療外，以2:1比例隨機分派至睡前投予緩釋prednisone(MR) 5 mg(n=231)或安慰劑(n=119)。主要評估指標為第12週時之ACR20，其他包括ACR50反應率、晨僵持續時間、DAS28及身體功能評估等。

試驗結果：

與安慰劑併用DMARD組相較，緩釋prednisone併用DMARD組有較高的

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

ACR20及ACR50反應率(ACR20:48% vs. 29%, $p<0.001$; ACR50: 22% vs. 10%, $p<0.006$)。

治療12週時晨僵相較於基礎值之相對降幅中位數亦較大(55% vs. 35%, $p<0.002$)。

此外，緩釋prednisone併用DMARD組在第六週與第12週時，DAS28數值均有顯著降低 (6 weeks: $p<0.001$; 12 weeks: $p=0.0109$)、減低疲憊感 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score) ($p=0.003$) 及病患身體功能的提升(36-item Short Form Health Survey score) ($p<0.001$) ($p<0.001$)亦達到顯著改善。

在安全性方面，總不良事件發生率在緩釋prednisone併用DMARD組為43%，在安慰劑併用DMARD組為49%；其中與治療相關的不良事件發生率在緩釋prednisone併用DMARD組為7.8% (18位)，在安慰劑併用DMARD組為8.4%(10位)；因不良事件導致退出試驗的發生率在緩釋prednisone併用DMARD組為2.2% (5位)，在安慰劑併用DMARD組為0.8%(1位)；在安慰劑併用DMARD組發生比例較高的不良事件為關節痛 (Arthralgia)(20.2% (24位) vs. 10.4% (24位))及 Aggravated RN/RA flare-up(9.2% (11位) vs. 6.5% (15位))；在緩釋prednisone併用DMARD組發生比例較高的不良事件為鼻咽炎(Nasopharyngitis)(4.8% (11位) vs. 3.4% (4位))、頭痛、高血壓、腹瀉與皮疹。

(五) 療效評估結論

1. CADTH/pCODR (加拿大)、PBAC (澳洲)、NICE (英國) 及蘇格蘭(SMC) 等醫療科技評估組織查無 prednisone 緩釋劑型用於「治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀」之相關給付建議或評估報告可供參考。
2. 國際臨床指引
 - 美國風濕病學會(ACR)2012 年對於 DMARDs (Disease - Modifying Antirheumatic Drugs)藥物和生物製劑於類風濕關節炎(RA)治療之使用建議更加強調 DMARDs 藥物及生物製劑於臨床治療之選擇和轉換，但未對於類固醇類藥品於類風濕關節炎之治療使用提出建議。
 - 歐洲抗風濕病聯盟 (EULAR) 2013 年更新對於類風濕關節炎(RA)診療

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

之建議。對於類固醇的使用，其建議已經過修訂(先前的建議：Glucocorticoids 以低至中高劑量加入 sDMARD 單一療法〔或 sDMARDs 併用〕，為初始短期治療提供臨床效益，但應盡可能視臨床上之可行性儘速逐漸縮減)，修訂為「低劑量的 glucocorticoids 可考慮作為初始治療的一部分（與一種或多種傳統的 sDMARDs 藥物併用），最長不超過 6 個月，且應視臨床上之可行性儘速逐漸縮減」。

- NICE 於 2013 年更新「Rheumatoid arthritis--The management of rheumatoid arthritis in adults」臨床指引。對於類固醇的使用，指引中建議：(1) 新診斷的活動性 RA 病患，盡快於症狀持續發作的 3 個月內提供 DMARDs 組合藥物（包括 methotrexate 及至少一種的其它 DMARD 藥物，再加上短期 glucocorticoids）作為第一線治療。(2) 對於新診斷的 RA 病患，如果其尚未接受 glucocorticoids 作為 DMARD 聯合治療的一部分，可考慮給予 glucocorticoids 作為短期治療（口服，肌肉注射或關節內注射）以快速改善症狀。

但以上指引中對於相關建議均未提出詳細的評估數據，亦無針對本案 prednisone 緩釋劑型用於「治療成年人中度至重度類風溼性關節炎伴隨晨間僵硬症狀」之相關評估資料或建議。

3. Cochrane 資料庫所查獲之三篇與本案相關的系統性文獻回顧報告

作者/發表時間	研究內容	主要研究結果
Gøtzsche et al. 2009	口服類固醇(每日口服 15 mg 以下之 prednisolone)相較於安慰劑或 NSAID 類藥物，對於類風濕關節炎之療效。	共納入十一個臨床試驗(462 位病患)進行統合分析。 corticosteroids 相較於安慰劑，對於減輕關節壓痛之 SMD 為-0.52(95%CI 為-1.01 ~ -0.03)，減輕疼痛感之 SMD 為-0.67(95%CI 為-1.58 ~ 0.23)，對於病患的握力則未達顯著改善。 Prednisolone 也較 NSAID 類藥物在減輕關節痛(-0.63, 95% CI -1.16~ -0.11)及減輕疼痛感(-1.25, 95% CI -2.24~ -0.26)二方面有更佳的效果，但對於握力方面則二者間無顯著差異(0.31, 95% CI -0.02~ 0.64)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

		長期治療的主要安全性考量是椎骨骨折和感染。
Kirwan et al. 2007	使用 prednisone 或類似 glucocorticoid，相較於安慰劑或活性比較品，並且有影像評估侵蝕變化之抑制成人類風濕關節炎進展療效。	<p>共納入 15 個臨床試驗(1,414 位病患)進行統合分析，大多數試驗為早期 RA(病程不超過 2 年)。</p> <p>Glucocorticoids 大多以合併至其他 DMARD 藥物共同治療的方式使用。在病程進展的改善方面以 glucocorticoids 效果較佳，SMD 為 0.40 (95% CI 0.27-0.54)；在持續 2 年的研究 (806 位病患) 中，病程進展的改善方面仍以 glucocorticoids 效果較佳，SMD 在第一年為 0.45 (95% CI 0.24~0.66)，在第二年為 0.42 (95% CI 0.30~0.55)。</p> <p>研究結論認為：即使是最保守的估計，仍有證據顯示：標準療法併用 glucocorticoids 可顯著減少類風濕關節炎的侵蝕進展速率。但長期使用 glucocorticoid 治療仍存在諸如心血管疾病的潛在風險。</p>
Criswell et al. 1998	試驗使用 prednisone (或可比性之 corticosteroid 製劑) 至少持續三個月以上，平均使用劑量為小於或等於 15 mg/天，相較於安慰劑或活性藥物，治療類風濕關節炎的療效評估。	<p>符合納入標準僅七個研究。研究結果顯示：在六項療效指標的評估中，corticosteroids 相較於安慰劑對照組在其中四項指標的評估具有顯著效益(減輕關節壓痛之 SMD 為-0.37 (95%CI: -0.59~-0.14)；減輕關節腫脹之 SMD 為-0.41 (-0.67~ -0.16)；減輕疼痛感之 SMD 為-0.43 (-0.74~-0.12)；整體功能狀態改善之 SMD 為-0.57 (-0.92~-0.22))。而在握力(grip strength)及紅血球沈降速率 (ESR) 二項療效指標上則相較於安慰劑對照組並不顯著。</p> <p>一個試驗比較 prednisone 與 aspirin，試驗結果顯示二治療組間在減輕關節壓</p>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

痛和紅血球沉降速率 (ESR) 之 WMD 二項療效指標上沒有顯著差異。一個試驗比較 prednisone 與 chloroquine，試驗結果顯示二治療組間在減輕關節壓痛、減輕關節腫脹、整體功能狀態改善及紅血球沉降速率之 WMD 等四項療效指標上沒有顯著差異。

4. 建議者提供資料

本案建議者提供本案申請藥品 LODOTRA[®] 之三個 Phase III 臨床研究文獻 (CAPRA-1、CAPRA -1 extension 及 CAPRA-2)。三個試驗的研究結果顯示：

- (1) 288 位於試驗前已穩定接受 DMARDs 及 glucocorticoid 超過 3 個月之類風濕關節炎病患，在三個月的試驗期後，自基礎值至治療結束之關節晨僵持續時間的平均相對變化，緩釋型 prednisone 併用 DMARDs 試驗組顯著高於速放型 prednisone 併用 DMARDs 對照組(-22.7% vs. -0.4% ; difference = 22.4% [95% CI: 0.49~44.30] ; p=0.045)；緩釋型 Prednisone 試驗組的晨僵持續時間較基準點時平均減少 44.0 分鐘(SD 136.6 分鐘)。兩治療組之間的絕對差異為 29.2 分鐘(95%CI: -2.59~61.9)，緩釋型 prednisone 試驗組較佳(p=0.072)。安全性方面，兩治療組間無差異。
- (2) 219 位經歷前三個月雙盲分配至緩釋型 prednisone 併用 DMARDs 試驗組與速放型 prednisone 併用 DMARDs 對照組之受試者，在延伸之開放標籤的 9 個月緩釋型 prednisone 併用 DMARDs 治療。治療 12 個月後 IR/MR 組與 MR/MR 組的晨僵持續時間分別縮短 45%與 55%。血漿中 IL-6 濃度方面，12 個月試驗期後 IR/MR 組的 IL-6 濃度減半的改善；MR/MR 組則維持低濃度，但未再降低。DAS28 及 ACR20 反應率也有顯著改善。
- (3) 350 位於試驗前已接受 DMARDs 至少 6 個月之活動型類風濕關節炎病患，在其現有之 DMARDs 標準治療外，經 12 週睡前投予緩釋 prednisone(MR) 5 mg(n=231)或安慰劑(n=119)試驗期後，緩釋 prednisone 併用 DMARD 組有較高的 ACR20 及 ACR50 反應率(ACR20:48% vs. 29%, p<0.001; ACR50: 22% vs. 10%, p<0.006)；晨僵相較於基礎值之相對降幅中位數亦較大(55% vs. 35%, p<0.002)；DAS28 數值、疲憊感及病患身體功能的提升均有顯著改善。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 9 月 4 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 9 月 4 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 9 月 4 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC 於 2012 年 1 月 13 日公告。
電子資料庫	至 2014 年 9 月 4 日止搜尋到 2 篇文獻。
建議者提供之資料	建議者未提供經濟相關文獻

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 9 月 4 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2014 年 9 月 4 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2014 年 9 月 4 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

於 2012 年 1 月 13 日公告，因許可證持有者未向 SMC 提出申請，故 SMC 不建議給付本案建議藥品用於治療類風濕性關節炎造成的晨僵症狀。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Patients with rheumatoid arthritis
Intervention	Modified-released prednisone.
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	Cost and cost analysis
Inclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 9 月 4 日，以 (關鍵字) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

經前述搜尋策略，標題及摘要閱讀後共尋獲 2 篇 modified-release prednisone 用於治療晚期類風濕性關節炎造成的晨僵之經濟評估[20, 21]，皆為廠商贊助研究，內容擷錄於下：

Boer 和 Buttgerit[20]應用臨床試驗 (CAPRA-2) 資料，以活動性類風濕性關節炎之病人為對象，評估兩項治療策略的成效：A. 使用 12 週的 modified-release prednisone；B. 安慰劑。該研究的效果指標為兩組病人達到荷蘭、比利時與英國

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

使用健康保險補助生物製劑之條件的比例，呈現 modified-release prednisone 治療降低病人處方生物製劑的比例。分析結果顯示相較於安慰劑，使用 modified-release prednisone 可能降低 11%-13% 的病人處方生物製劑（未達健康保險補助生物製劑之條件）。作者群進一步的推論，使用 modified-release prednisone 可望節省生物製劑的藥費，每個病人每日約 396 歐元。惟類風濕性關節炎為慢性疾病，故病人使用 modified-release prednisone 長期的成本效益仍有待評估。

Dunlop 等人使用健康狀態轉移模型（health state transition model）評估 modified-release prednisone 與 immediate-release prednisone 兩者治療風濕性關節炎伴隨的晨僵之比較成本效益。在此模型中病人依據晨僵狀況嚴重度健康狀態被分為四期，評估時間為一年，評估觀點採用英國國家健康服務（National Health Service, NHS）之觀點。臨床療效使用臨床試驗（CAPRA-1）之資料，成本數據來自於英國國家處方集（British National Formulary），效用數據來自於使用時間交換法（time-trade-off）收集之資料。分析結果顯示使用 modified-release prednisone 之成本為 649.70 英鎊，高於使用 immediate-release prednisone 之 46.54 英鎊；兩者相比之遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為 13,577 英鎊/QALY。

(二) 疾病負擔與財務影響

1. 疾病負擔

根據我國全民健康保險醫療統計年報，2012 年因類風濕性關節炎（ICD9-CM code：714）而使用健保醫療服務的人數共有 115,877 人，其中 20 歲以上的病人共有 113,549 人，又以女性病人居多（男性 31,367 人，女性 81,812 人，女性佔率 72.05%）[22]。以當年的年中人口數為分母，每十萬人口中約有 504 人因類風濕性關節炎就醫，其中女性的比率約為男性的 2.57 倍（男性每十萬人有 279 人，女性每十萬人有 716 人）。在年齡趨勢上，兩性就醫比率皆由 40 歲開始攀升，到 70-74 歲達於頂峰；在年代趨勢上，近五年來就醫總人數略有增加（2007 年 108,816 人到 2012 年 115,877 人），但就醫比率大抵相近（2007 年每十萬人 475 人到 2011 年每十萬人 504 人）。惟上述統計涵蓋病況較輕或非活動性的病人群，因此涵蓋病人族群較廣。健保支出於類風濕性關節炎的狀況，2012 年的費用約為 27.75 億元（申報點數），男性病人的費用約為 5.38 億元（申報點數），女性約為 22.37 億元（申報點數），同理此費用亦包含病況較輕或非活動性的病人群。

2. 核價參考品之建議

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。首先，本品在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 H02AB07，屬「L04A corticosteroids for systemic use, plain」的「L04AB glucocorticoids」類。除本案藥品外有 16 種藥品同屬此類，包含：betamethasone、dexamethasone、fluocortolone、methylprednisolone、paramethasone、prednisolone、triamcinolone、hydrocortisone、cortisone、prednylidene、rimexolone、deflazacort、cloprednol、meprednisone、cortivazol；同時，本案藥品之主成分 prednisone 係藉由肝臟代謝成 prednisolone 此活性成分，並產生療效。

以「適用於治療成人的中至重度類風溼性關節炎伴隨的晨僵」為適應症，查詢我國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，上述藥品皆未具有與本案申請給付適應症相符的適應症，而目前於我國也查無領有相同適應症的許可證之藥物。經諮詢臨床醫師，其表示目前具有此症狀之病人多給予 prednisolone、非類固醇抗炎藥物(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs)，或肌肉鬆弛劑等，但效果不彰；而且多數病人皆透過運動或泡熱水等等的非藥物方法緩解症狀。

另外考量與本品具有直接比較 (head-to-head comparison) 隨機臨床試驗 (CAPRA-1) 的治療選擇為 immediate-release prednisone，但是目前本國並無同成分且領有許可證之藥品。

綜合上述，查驗中心考量 ATC 分類、臨床治療地位、健保給付適應症、及具有直接比較隨機臨床試驗，認為可能的核價參考品為 prednisolone，惟 prednisolone 經健保收載的時間較早，無五年內新收載品項。

3. 財務影響

依據廠商所提供之財務影響分析，若將本品納入健保給付，預估第一年至第五年間各約有 2.7 萬人至 3.2 萬人將接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 860 萬元至 4,100 萬元的藥費支出。廠商假設本品不會取代其他現有治療的費用，將為健保帶來的預算影響即為藥費。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 年度類風溼性關節炎病人數：廠商使用商用資料庫，以 2007 年到 2011 年間主診斷為「ICD-9-CM：714 類風溼性關節炎及其他發炎性多發性關節病變」的病人數為基礎，並利用線性迴歸模型推估未來五年之病人數，估計逐年約有 74,000 人至 89,000 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 類風溼性關節炎晨僵大於一小時患者人數：根據文獻[23, 24]之調查顯示，在歐洲類風溼性關節炎病人中，每日晨僵症狀持續超過一個小時的比例為 24%與 49%，加權計算之結果為 36.5%。
3. 本品納入健保後市佔率：廠商主觀預估第一年市佔率為 10%，並逐年增加至第五年達 40%。
4. 本品每年使用量：廠商說明依據 EULAR 建議類固醇用於治療類風溼性關節炎患者應以低劑量為主，而廠商經諮詢國內專家治療類風濕性關節炎患者短期使用低劑量類固醇平均天數為每年四個月（120 天）；且本品劑量療程為每日睡前一次；故計算每年每人本品使用量為 120 錠。
5. 假設本品納入健保後將無取代其他治療。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

廠商預算衝擊分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，有助於驗證工作進行。查驗中心瞭解類風濕性關節炎伴隨的晨僵之治療目標為症狀緩解，且目前尚未有統一之治療準則，故不易準確預測未來趨勢。然為助於政策制定者瞭解預測值的不確定性，查驗中心彙探討關鍵假設與因素，並陳供參。

1. 廠商預估之病患人數約為依據健保資料庫推估因類風溼性關節炎¹領有第五類²重大傷病卡人數之 1.76 倍，所以查驗中心執行之敏感度分析校正此估計值。
2. 廠商試算病人數的幾項假設有具有不確定性，包括：
 - (1) 具晨僵症狀、達適應症的比例：使用本品的病人群為中至重度類風溼性關節炎伴隨的晨僵，且晨僵持續超過一小時，惟晨僵是病人主觀評估的症狀，診斷上具相當的不確定性。對照廠商引用歐洲調查結果，查驗中心經查國內流行病學資料付諸闕如，又健保資料庫記載的診斷紀錄（採用 ICD-9-CM 疾病分類碼）無適當代碼可供分析適用本品的病人數，故諮詢臨床醫師瞭解我國臨床狀況，經推估可能需要接受治療病人比例約為 50%。
 - (2) 治療時間：廠商引用文獻與臨床專家意見，惟該指引內載低劑量類固醇的治療時間是就類風溼性關節炎之整體性治療，而非針對其所伴隨之晨僵，而且仿單或建議給付規定並未明文限制療程數不得超過四個月（120 天），廠商對療程的假設具有不確定性。

¹ ICD9CM code : 714

² 全民健康保險重大傷病範圍第五類為需終身治療之全身性自體免疫症候群，包含：(一)紅斑性狼瘡、(二)全身性硬化症、(三)類風濕關節炎〔符合 1987 美國風濕病學院修訂之診斷標準，含青年型類風濕關節炎〕、(四)多發性肌炎、(五)皮肌炎、(六)血管炎。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜合而言，查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構雖清楚，但部份參數及假設具有不確定性，查驗中心嘗試對相關參數及假設進行修訂，包括類風濕性關節炎病人數與本土病人受晨僵困擾之比例等參數及假設，重新推估 modified-release prednisone 納入健保後第一年至第五年之年藥費約為 683 萬元至 3,190 萬元。因未有取代藥品，故藥費等於預算影響。此外，本品使用之療程長短具有相當的不確定性。若健保給付規定明訂類風濕性關節炎病人一年限用本品四個月，則廠商之年度藥費預估應屬合理。

(三)經濟評估結論

1. 在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE 皆未查獲對 modified-release prednisone 進行的醫療科技評估報告。
2. 關於核價參考品，查驗中心考量 ATC 分類、臨床治療地位、健保給付適應症、及具有直接比較隨機臨床試驗，認為可能的核價參考品為 prednisolone，惟 prednisolone 經健保收載的時間較早，無五年內新收載品項。
3. 預算影響部分，廠商估計若將本品納入健保給付，預估第一年至第五年間各約有 2.7 萬人至 3.2 萬人將接受本品治療，逐年將為健保帶來約 860 萬元至 4,100 萬元的藥費支出，廠商假設本品不會取代其他現有治療，故預估第一年至第五年間將為健保帶來的預算影響即為藥費支出。查驗中心修正相關參數後，預估本案藥品年度藥費介於 683 萬元至 3,190 萬元，惟本品使用之療程時間具有不確定性。

參考資料

1. ATC/DDD Index 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2014. Accessed Sep. 15, 2014.
2. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(21rbrayivkv3lf45jbaymyy0\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(21rbrayivkv3lf45jbaymyy0))/H0001.aspx). Accessed Sep. 15, 2014.
3. Rheumatoid arthritis--The management of rheumatoid arthritis in adults (NICE clinical guideline 79) August 2013
4. prednisone (Lodotra®) 1 mg, 2 mg and 5 mg modified-release tablets (No: 771/12) http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/771_12_prednisone_MR_Lodotra/prednisone_MR_Lodotra Accessed Sep. 15, 2014.
5. Gøtzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database*

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

of Systematic Reviews 2009

6. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea B. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007
7. Criswell L, Saag K, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998
8. Singh, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 625–639
9. Smolen, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update
10. Frank Buttgereit, Gisela Doering, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomized controlled trial. *The Lancet*, Volume 371, Issue 9608, Pages 205 - 214, 19 January 2008
11. Frank Buttgereit, et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1275- 1280.
12. Frank Buttgereit, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):204-10.
13. 劉宏文. 認識類風溼性關節炎. 2006
14. 陳宏曙, 呂春美, 許清祥. 類風濕性關節炎療法進展之介紹. *臺灣醫界* 2009;52:394-8.
15. 林逸洋. 類風濕關節炎的治療指引. 彰化基督教醫院.
16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1988;31:315-24.
17. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2010;37:1096-104.
18. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. *Pharmacotherapy* 2011;31:39-51.
19. Rheumatoid arthritis. MD Consult

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

20. Boers M, Buttgerit F. A simple model that suggests possible cost savings when modified-release prednisone 5 mg/day is added to current treatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013; 52(8): 1435-1437.
21. Dunlop W, Iqbal I, Khan I, Ouwens M, Heron L. Cost-effectiveness of modified-release prednisone in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis with morning stiffness based on directly elicited public preference values. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2013; 5: 555-564.
22. 101 年醫療統計年報. 行政院衛生福利部.
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic_P.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4717&doc_no=43270. Accessed September 4, 2014.
23. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *The Journal of rheumatology* 2004; 31(9): 1723-1726.
24. Buttgerit F. How should impaired morning function in rheumatoid arthritis be treated? *Scandinavian journal of rheumatology Supplement* 2011; 125: 28-39.
25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62(9): 2569-2581.