

泰莎樂注射液劑 210 毫克 (Tezspire Solution for Injection 210 mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Tezspire Solution for Injection 210 mg	成分	tezepelumab
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	210 毫克/注射液劑		
主管機關許可適應症	12 歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療(add-on maintenance therapy)。使用限制:不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘(status asthmaticus)。		
建議健保給付之適應症內容	限用於經胸腔專科或過敏免疫醫師診斷為嚴重氣喘且控制不良(severe asthma)之 18 歲以上成人病患。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1.須符合下列條件: (1) 病患已遵循最適切的標準療法。 (2) 過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。 2.需經事前審查核准後使用。 3.使用頻率: <u>Tezepelumab 每 4 週使用不得超過 1 次。</u> 4.使用 52 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。 備註： 1.「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。 2.「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。		
建議療程	每 4 週皮下注射 210 毫克		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品		

其他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付
---------	---

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 代碼、適應症、直接比較及間接比較證據後，建議 benralizumab、mepolizumab、omalizumab 為合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告經搜尋電子資料庫文獻回顧後，獲得 4 項已公開結果之隨機對照試驗（PATHWAY、NAVIGATOR[樞紐試驗]、SOURCE 及 DESTINATION 試驗），以及 1 篇間接比較研究。其中，4 項隨機對照試驗的對照組皆為安慰劑，無法提供適當相對療效證據；而間接比較中，比較對象雖為本案療效參考品，但解讀時仍有限制。

1. 主要樞紐試驗：

PATHWAY 試驗（追蹤 52 週、N=275）及 NAVIGATOR 試驗（追蹤 56 週、N=1,059）、SOURCE 試驗（追蹤 48 週、N=150）皆納入 18 至 75 歲（NAVIGATOR 為 12 歲以上）曾使用中高劑量吸入型類固醇、至少一項額外氣喘控制藥品（SOURCE 試驗要求需使用口服型類固醇至少 6 個月），且過去 12 個月內曾 \geq 2 次氣喘惡化發作（SOURCE 為 \geq 1 次），需要使用全身性類固醇或因氣喘惡化而住院之氣喘病人。整體來說，亞洲人占少數（10%至 30%），多為白人，受試者亦涵蓋不同嗜酸性白血球數量病人，與不同 IgE 程度的病人。對於嚴重氣喘且控制不良者，前述三項隨機對照試驗結果均顯示相對於安慰劑組，每 4 週給予一劑 tezepelumab 統計上能顯著降低氣喘惡化年發生率（annualized asthma exacerbation rate [AAER]，為 PATHWAY 及 NAVIGATOR 主要療效指標），但未達到統計上顯著降低 OCS 劑量（此為 SOURCE 主要療效指標，風險比 1.28，95%信賴區間 0.69 to 2.35）。在不同嗜酸性白血球數量與不同 FeNO 之次族群分析中，氣喘惡化年發生率皆與主要分析一致。

DESTINATION 為 NAVIGATOR 及 SOURCE 試驗的長期延伸試驗（追蹤 104 週），結果顯示使用 tezepelumab 的不良事件與安慰劑組差異不大，具有長達 2 年的耐受性，且追蹤 104 週仍顯著降低氣喘惡化發作率。四試驗療效及安全性數據請參見內文表十七。

	氣喘惡化年發生率
PATHWAY	與安慰劑組差值 71%，(95%信賴區間 54% to 82%) p<0.001

NAVIGATOR	RR=0.44, (95%信賴區間 0.37 to 0.53, P<0.001)
SOURCE	RR=0.69 , (95%信賴區間 0.44 to 1.09)
DESTINATION	RR=0.42 *(95%信賴區間 0.35 to 0.51)

*擷取原 NAVIGATOR 試驗個案追蹤 104 週後數據。

在安全性方面，DESTINATION 延伸試驗提供之 104 週，tezepelumab 與安慰劑對比之安全性結果如下表所示。整體來說，研究結果並未顯示 tezepelumab 有明顯安全性顧慮。常見的不良事件則包含鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛、氣喘、細菌性支氣管炎。

Tezepelumab vs. 安慰劑組之人年發生率差值(95%信賴區間)	原 NAVIGATOR 試驗 (104 週)	原 SOURCE 試驗 (104 週)
任何不良事件	-13.0 (-17.8 to -8.2)	-22.8 (-34.8 to -10.0)
因任何不良事件死亡	0.62 (-0.1 to 1.4)	1.55 (-2.2 to 5.5)
任何嚴重不良事件	-4.6 (-7.7 to -1.7)	-4.9 (-14.9 to 4.5)
因不良事件中斷治療	-1.4 (-3.1 to 0.1)	-0.5 (-5.6 to 3.7)

2. 間接比較：

1 項比較 tezepelumab 與其他生物製劑 (dupilumab、benralizumab、mepolizumab、reslizumab、及 omalizumab) 治療 12 歲以上嚴重且控制不良氣喘病人之間接比較，透過網絡統合分析(NMA)與模擬治療比較(STC)進行分析，療效指標為 AAER，及惡化導致的住院或急診次數。結果顯示所有生物製劑間具有相似的療效，AAER 無統計上顯著差異。但參考主要醫療科技評估組織之評估報告中對於各廠商送審之間接比較資料評議意見，可知雖然間接比較結果顯示 tezepelumab 與其他生物製劑有相似療效與安全性，但受試者群體仍有明顯異質性，難以精確擷取適當次族群進行比較，各試驗方法上也具有異質性。最終，加拿大 CADTH 委員會認為無法對相對療效與安全性做出結論，而 NICE 委員會認為雖然 tezepelumab 可能與現有生物製劑具有相似臨床療效，但具有高度不確定性。

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考。本報告摘錄 CADTH 評估報告所收集的病友觀點提供參考。病人期待嚴重氣喘的新治療可以改善肺功能、控制氣喘症狀、降低急性發作、改善生活品質，並有較少的副作用、降低對口服類固醇的依賴、及減少為維持氣喘控制所需的用藥數。

五、成本效益：

加拿大 CADTH 於 2022 年 12 月公告評估報告，由於模型部分假設缺乏臨床效度、本品治療效果持續時間證據有限、缺乏與其他生物製劑直接比較證據等限制，導致評估結果具有不確定性；根據 CADTH 重新分析結果，本品需降價約 95%才

具有成本效益。考量本品合併標準治療可減少氣喘發作頻率，故在廠商同意調降支付價格之前提下，建議給付本品。英國 NICE 於 112 年 4 月公告評估報告，在可接受生物製劑治療的部分，委員會認為網絡統合分析具不確定性，但最合理的 ICER 值應在 NHS 的可接受範圍，故結論為本品相較於 mepolizumab、benralizumab、omalizumab、reslizumab、dupilumab 等生物製劑具成本效益。在不適合接受生物製劑治療的部分，委員會首選的基礎分析的 ICER 值處於 NICE 通常認為具成本效益的 NHS 資源使用的較高範圍，但考量到嚴重氣喘病人中未能使用現有生物製劑者存在高度未滿足需求，而且死亡率估計參數更新後大幅降低 ICER 值，故認為本品相較於標準治療具成本效益。考量本品合併標準治療可減少氣喘發作以及所需的口服型類固醇劑量，建議在廠商提供商業協議前提下給付本品。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期若本品給付於「嚴重氣喘且控制不良」成年病人之治療，其臨床地位對健保財務為部分新增部分取代關係，推估未來五年（113 年至 117 年）之本品使用人數約為第一年 300 人至第五年 800 人，本品年度藥費約為第一年 1.34 億元至第五年 4.23 億元，藥費財務影響約為第一年 0.58 億元至第五年 1.70 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟考量近年嚴重氣喘治療藥品之健保給付更迭，建議者參考過往醫療科技評估報告推估整體嚴重氣喘且控制不良的病人數，未必能反映治療現況而使目標族群推估具有不確定性。
3. 本報告以健保資料庫分析結果與相關文獻重新推估目標族群人數，預估未來五年（113 年至 117 年）本品使用人數約為第一年 500 人至第五年 2,100 人。本品年度藥費約為第一年 2.76 億元至第五年 10.96 億元，財務影響約為第一年 1.18 億元至第五年 4.34 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響

本報告依民國 112 年 9 月健保署藥品專家諮詢會議建議之本品給付條件及初核價格更新財務影響，預估未來五年（113 年至 117 年）本品使用人數約為第一年 500 人至第五年 2,100 人，本品年度藥費約為第一年 1.98 億元至第五年 7.88 億元，扣除被取代品藥費後之整體藥費財務影響約為第一年增加 0.41 億元至第五年增加 1.26 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
商品名	泰莎樂注射液劑 210 毫克	Fasenra solution for injection 30mg 肺昇朗注射液劑 30 毫克	Nucala Solution for Injection 100mg/mL ; Nucala Powder for Solution for Injection 舒肺樂注射液劑 100 毫克/毫升； 舒肺樂凍晶注射劑	Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection 喜瑞樂凍晶注射劑 150 毫克
主成分/含量	tezepelumab/ 210 毫克	benralizumab/30 mg/ml	mepolizumab 100 mg/ml	omalizumab 150.000 MG
劑型/包裝	注射液劑	注射液劑	注射液劑 凍晶注射劑	注射液劑 凍晶注射劑
WHO/ATC 碼	R03DX11	R03DX10	R03DX09	R03DX05
主管機關許可適應症 ^b	TEZSPIRE 適用於 12 歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。	FASENRA 適用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。 使用限制： 不適用於治療其他嗜	嚴重氣喘之維持治療：表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之 6 歲以上病人之附加維持治療。註：指已使用高劑量吸入性皮質類固醇	1.過敏性氣喘附加療法：為附加療法用於改善已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑(β2-agonist) 治療下仍有頻繁之日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化記錄之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒

^a 此處參考品並無順序之分。^b 僅列與本案相關適應症。

		<p>酸性白血球疾病。 不適用於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態。</p>	<p>及另一種控制藥物(controller)，例如長效 beta2 致效劑(long-acting beta2 agonists)仍控制不良的嚴重嗜伊紅性白血球氣喘。嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的定義請參閱最新臨床指引。</p> <p>使用限制： NUCALA 不可使用於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態 (status asthmaticus)。 NUCALA 不可使用於治療急性氣喘惡化 (exacerbations)。</p>	<p>童(6 歲及以上) 病人之氣喘控制。這些氣喘病人必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示長期對空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低 (FEV1 < 80%)。僅適用於證實為 IgE 媒介型之氣喘病人。</p>
健保給付條件 ^c	擬訂中	<p>6.2.8.Mepolizumab (如 Nucala) 、Benralizumab (如 Fasentra) (107/11/1、109/3/1、109/11/1)：</p> <p>1.限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 18 歲以上成人病患，投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球≥ 300 cells/mcL，且需符合下列條件：(109/11/1)</p> <p>(1)病患已遵循最適切的標準療法且過去 6 個月持續使用口</p>	<p>6.2.6.Omalizumab (如 Xolair):(97/6/1、100/6/1、103/10/1、111/2/1)</p> <p>1.限用於</p> <p>(1)12 歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。</p>	

^c 完整給付規定參見附錄一。

		<p>服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量 (equivalence)。</p> <p>(2)過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用。</p> <p>3.使用頻率：</p> <p>(1)Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。</p> <p>(2)Benralizumab 第一個 8 週使用不得超過 3 次(第 0、4、8 週)，以後每 8 週使用不得超過 1 次。</p> <p>4.使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。</p> <p>備註：</p> <p>1.「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。</p> <p>2.「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。(109/11/1)</p>	<p>I.臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test)或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。</p> <p>II.必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限(103/10/1)。</p> <p>III.已接受高劑量類固醇藥物吸入劑 (青少年大於 400 mcg beclomethasonedipropionate/day 以上或他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於 800mcgbeclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括：日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上</p>
--	--	---	--

				者)(103/10/1)。 IV.病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示FEV1reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20%以上(103/10/1)。
健保給付價	擬訂中	(30mg/ml)新台幣 63,747 元	(100 mg/ml)新台幣 32,811 元	(150 mg)新台幣 14,234 元
仿單建議劑量與用法	成人及青少年 (12 歲以上)建議劑量為每 4 週皮下注射 210 毫克 TEZSPIRE。	前 3 劑為每 4 週一次皮下注射 30 毫克 FASENRA，之後每 8 週一次皮下注射 30 毫克 FASENRA。	12 歲以上之青少年及成人的 NUCALA 建議劑量為每 4 週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射 100 毫克。	每次使用 2 瓶共 300mg，每 4 週注射一次
療程	持續使用	持續使用 FASENRA 用於長期治療時至少每年應依據疾病嚴重度、氣喘惡化控制和血中嗜酸性球濃度評估是否繼續接受治療。	持續使用 Nucala 係用於長期治療。應至少每年一次，依據醫師針對病人的疾病嚴重度與症狀控制程度進行評估的結果，考慮繼續治療的必要性。	持續使用
每療程花費 (每 4 週)	擬訂中	前 3 劑每 4 週新台幣 63,747 元；之後每 4 週新台幣 31,874 元。	每 4 週新台幣 32,811 元。	每 4 週新台幣 28,468 元。
參考品建議理由 (請打勾"✓")				

具直接比較試驗 (head-to-head comparison)			
具間接比較 (indirect comparison)			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	✓	✓	
目前臨床治療指引建議的首選	✓	✓	✓
其他考量因素，請說明：			

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 111 年 11 月 16 日公告，建議給付 tezepelumab 作為成人及 12 歲以上青少年嚴重型氣喘之附加維持性療法，前提為病人須符合以下條件：</p> <p>【起始條件】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 12 歲以上符合以下條件之嚴重氣喘病人 <ol style="list-style-type: none"> (1) 使用高劑量吸入型皮質類固醇 (ICSs) (定義為每日 ≥ 500 微克的 fluticasone propionate 或等效劑量)，以及額外 1 種以上控制氣喘藥品 (如 LABAs) 仍控制不良之氣喘。 (2) 過去 12 個月曾發生 2 次以上具臨床顯著性的氣喘惡化發作。臨床顯著氣喘惡化定義為因氣喘惡化而需連續使用全身性類固醇至少三天，或是住院。 2. 在使用 tezepelumab 治療前，必須透過有效度的氣喘控制量表完成病人氣喘症狀控制基礎值的評估。 <p>【續用條件】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在更新申請給付時應每 12 個月使用相同氣喘控制量表進行治療效果評估。 2. 若有以下任一情形則停止 tezepelumab 治療給付： <ol style="list-style-type: none"> (1) 用藥第 12 個月時的氣喘控制量表分數相較於基礎值並未改善。 (2) 氣喘控制量表分數在用藥 12 個月時所達到的分數隨後並未維持。 (3) 具臨床意義的急性惡化次數在續用申請前 12 個月間有所增加。 (4) 使用口服類固醇 (OCS) 維持療法的病人，在使用 tezepelumab 的 12 個月間 OCS 劑量並未減少。 (5) 使用口服類固醇維持療法的病人，在使用 tezepelumab 的 12 個月間 OCS 劑量有減少但隨後並未維持或改善。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 111 年 7 月會議記錄記載，澳洲廠商申請用於治療嚴重且控制不良之過敏性和/或嗜酸性白血球性氣喘，但隨後撤銷此申請案。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 112 年 4 月 20 日公告，建議給付 tezepelumab 作為治療 12 歲以上嚴重氣喘之附加維持療法，前提為病人須接受過高劑量吸入型皮質類固醇與其他維持性治療後仍控制不良，</p>

	<p>並符合下列任一項條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 過去一年有 3 次或 3 次以上氣喘惡化發作，或 • 正在使用口服類固醇維持療法。 <p>當病人治療 12 個月時，若其嚴重氣喘惡化發作率或口服類固醇維持治療劑量未減少至少 50%，應停用 tezepelumab。</p> <p>此外，英國廠商必須依商業協議提供藥品。</p>
--	--

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。

【泰莎樂注射液劑 210 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 01 月 31 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

氣喘（asthma）是全球也是台灣常見的慢性呼吸道疾病，為呼吸道因長期發炎而導致反覆出現氣道阻塞的臨床症狀，臨床表徵包含呼吸症狀病史（哮鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽）以及可變化的呼氣氣流受阻。氣喘風險因子包括環境因素（過敏原、空氣汙染、香菸煙霧暴露、或環境中的化學物質）或個體因素（氣喘發作年齡、鼻竇疾病、肥胖、遺傳基因，共病症如胃食道逆流疾病或阻塞型睡眠呼吸中止症）等[1]。全球氣喘盛行率、嚴重度或死亡率差異大，美國盛行率（2017 年）約 7.9%，英國、紐西蘭、澳洲約 8 至 11.9%[1]，台灣成人氣喘盛行率（2011 年）約為 11.53%[2]。

氣喘病人在目前多種藥物組合治療之下，絕大多數都能獲得良好的控制，但仍有少部分氣喘患者無法獲得良好控制。根據氣喘全球倡議組織（Global Initiative for Asthma, GINA）2023 年 5 月更新之「氣喘治療與預防全球指引」[3]，將嚴重氣喘（severe asthma）定義為儘管使用高劑量吸入型皮質類固醇（inhaled corticosteroid, ICS）合併長效乙二型交感神經興奮劑（long acting β 2-agonists,

LABA) 進行最適治療仍控制不佳^a的氣喘；或降低高劑量治療藥品之劑量時情況會惡化之氣喘；且需已排除因不充分或不適當治療（如吸藥技巧）、治療遵醫囑率不足或共病症（如慢性鼻竇炎或肥胖等）所造成的控制不佳，因為後者與因高劑量 ICS-LABA 或口服類固醇（oral corticosteroid, OCS）造成的難治型氣喘所需要的治療方式不同。氣喘病人中大約 3-10% 屬於嚴重氣喘。台灣胸腔暨重症加護醫學會 2022 年所發行的「台灣成人氣喘臨床照護指引」提及常引用的還包括歐洲呼吸醫學會（European Respiratory Society, ERS）/美國胸腔醫學會（American Thoracic Society, ATS）以及西班牙氣喘處理指南（Spanish Guideline on the Management of Asthma, GEMA）中有關嚴重氣喘的定義[4]^b。

嚴重氣喘的致病機轉是多重因素（multifactor）形成的，診斷需要完整的臨床診斷與生理評估，包括良好的病史詢問、適切的治療與良好的遵醫囑性、氣喘相關共病症的評估、環境/職業誘發因子的確認、完整的肺功能評估、相關生物標記的檢測、以及胸部影像檢查等。嚴重氣喘依臨床表型（phenotype）可分為第二型炎症（T2 high）與非第二型炎症（T2 low），大多數嚴重氣喘患者屬於第二型炎症，通常以嗜酸性白血球數（eosinophils）升高或呼氣一氧化氮濃度（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）升高為特徵，同時可能伴有異位性體質（atopy）和免疫球蛋白 E（immunoglobulin E, IgE）升高。而非第二型炎症通常以嗜中性白血球增多為特徵。若患者正在服用高劑量 ICS 或每日 OCS 的情況下有以下任一狀況應考慮為難治性第二型炎症：(1)嗜酸性白血球數 $\geq 150/\mu\text{L}$ ，和/或(2)FeNO ≥ 20 ppb，和/或(3)痰液中嗜酸性白血球 $\geq 2\%$ ，和/或(4)在臨床上是過敏原驅動的氣

^a GINA 氣喘治療指引中的控制不佳指符合下列之一或同時符合：1. 症狀控制不佳（症狀頻繁出現或頻繁使用緩解型藥物、活動受限於氣喘、因氣喘夜醒）2. 頻繁的氣喘惡化發作（一年 ≥ 2 次）而需要口服類固醇治療或嚴重的氣喘惡化發作（一年 ≥ 1 次）而需要住院。

^b ERS/ATS 及 GEMA 對嚴重氣喘定義

指引	藥物使用定義	未獲控制定義
ERS/ATS	過去一年需要高劑量 ICS 及第二種控制型藥物包括 LABA 或白三烯素修飾劑/茶鹼或過去一年有 $\geq 50\%$ 時間需要全身性類固醇。	1. 症狀控制不佳：ACQ >1.5 ，ACT <20 （或 NAEPP/GINA 指引分類為 not well controlled）。 2. 經常性嚴重惡化：過去一年 ≥ 2 次急性發作使用全身性類固醇大於 3 天。 3. 危及生命的急性發作：過去一年至少 1 次住院、住加護病房或人工呼吸器支持。 4. 氣流受限：FEV1/FVC 小於正常值下限，且在適當的停止支氣管擴張劑使用後 FEV1 $<80\%$ 預估值。
GEMA	過去一年接受高劑量 ICS/LABA 組合治療或同樣時期需要 OCS 治療至少半年以上。	1. ACQ >1.5 或 ACT <20 。 2. 過去一年 ≥ 2 次嚴重惡化或接受 ≥ 2 次全身性類固醇療程（每次 ≥ 3 天）。 3. 過去一年 ≥ 1 次因嚴重惡化而住院。 4. 慢性氣流受限：FEV1/FVC $<70\%$ ，或在支氣管擴張劑使用後 FEV1 $<80\%$ ；上述肺功能情況在使用 OCS 每天 30 mg 2 週後回復。

ACQ：氣喘控制問卷（Asthma Control Questionnaire）的縮寫

ACT：氣喘控制測驗（Asthma Control Test）的縮寫

喘。

嚴重氣喘治療方式，根據GINA 第五階治療建議為考量高劑量 ICS-formoterol 或 ICS-LABA，加上 LAMA，並根據氣喘臨床表型選擇是否使用生物製劑。若為非第二型炎症，考慮其他治療方式，如(1)檢視影響因子(如不同診斷、吸藥技巧、順從性、合併症、副作用等)；(2)避免過敏原；(3)執行其他檢查(如誘導痰液檢查、高解像胸部電腦斷層、支氣管鏡檢查)；(4)考慮附加治療^c；(5)考慮支氣管燒灼術；(6)停止無效的附加療法。

GINA 指引建議如果可用且可負擔，考慮對第二型炎症使用附加生物製劑，前提是至少服用高劑量 ICS-LABA 仍急性惡化和/或症狀控制不佳，且具有過敏或嗜酸性生物標記或需要 OCS 維持治療患者，且治療前若檢測出寄生蟲感染需先加以治療。生物製劑適用條件及氣喘有良好反應的預測因子(GINA 2023 年版)整理如後表，對於符合多項生物製劑資格病人，目前迫切需要生物製劑間直接比較。

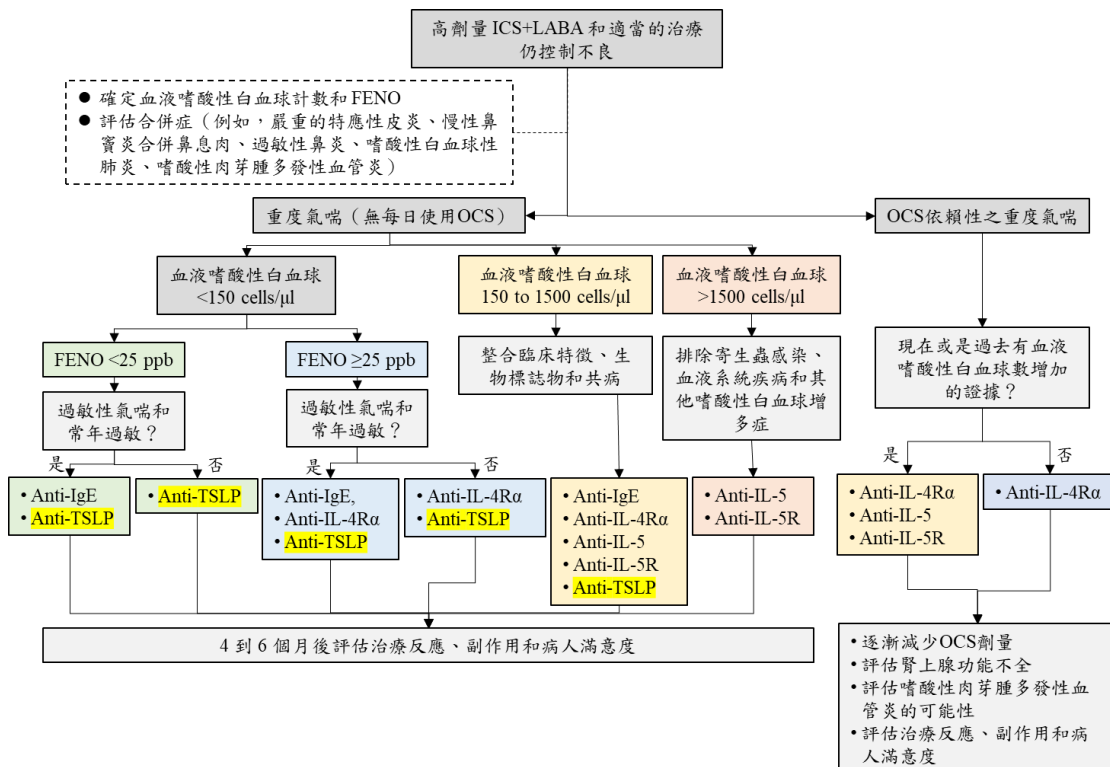
生物製劑(成分)	適用資格	有良好反應的預測因子 ^d
抗 IgE 單株抗體 (omalizumab)	治療嚴重過敏性氣喘的使用條件： <ul style="list-style-type: none"> 對吸入性過敏原(以皮膚點刺測試)或特定 IgE 具敏感性，且 血清總 IgE 和體重在劑量範圍內，且 前一年曾急性發作 	<ol style="list-style-type: none"> 基礎值 IgE 無法預測氣喘反應 血液嗜酸性白血球數 $\geq 260/\mu\text{L}++$ $\text{FeNO} \geq 20 \text{ ppb}+$ 過敏原驅動的症狀+ 兒童期發作型氣喘+
抗 IL-5/ IL5R 單株抗體 (benralizumab, mepolizumab, reslizumab)	治療嚴重嗜酸性氣喘的使用條件： <ul style="list-style-type: none"> 前一年曾急性發作，且 血液嗜酸性白血球數 $\geq 150/\mu\text{L}$ 或 $\geq 300/\mu\text{L}$ 	<ol style="list-style-type: none"> 較高的血液嗜酸性白血球數+++ 前一年多次急性發作 +++ 成人期發作型氣喘++ 鼻息肉++ 基礎值使用 OCS 維持治療 肺功能低($\text{FEV1} < 65\%$)
抗 IL4R α 單株抗體 (dupilumab)	治療嚴重嗜酸性氣喘/第二型氣喘： <ul style="list-style-type: none"> 前一年曾急性發作，且 第二型炎症生物標記超過特定值(如血液嗜酸性白血球 ≥ 150 且 $\leq 1500/\mu\text{l}$， 	<ol style="list-style-type: none"> 較高的血液嗜酸性白血球數+++ 較高的 $\text{FeNO}+++$

^c 若可得且但未嘗試過，可加入如 LAMA、低劑量 azithromycin、抗 IL4R α (若已使用 OCS 維持治療)、抗 TSLP (但對於已使用 OCS 維持治療病人證據不足)，最後手段是考慮添加低劑量 OCS，但使用策略須盡量減少 OCS 副作用

^d +數目代表預測強度

生物製劑(成分)	適用資格	有良好反應的預測因子 ^d
	或 FENO ≥ 25 ppb)，或需要維持性 OCS 治療	
抗 TSLP ^e 單株抗體 (tezepelumab)	治療嚴重氣喘(須先符合嚴重氣喘標準)的使用條件： • 前一年曾急性發作	1. 較高的嗜酸性白血球數 +++ 2. 較高的 FeNO+++

「台灣成人氣喘良床照護指引」[4]另外建議可根據血液嗜酸性白血球數 (blood eosinophil count, BEC)、FeNO 值、過敏性氣喘症狀與否及 OCS 依賴程度，作為判斷使用生物製劑的標準，治療方式判斷流程圖如後圖所示。



對於未每日使用 OCS 病人：

- (1) BEC 和 FeNO 不高，有過敏性氣喘症狀，可給與 anti-IgE 或是 anti-TSLP。
- (2) BEC 和 FeNO 不高，無過敏性氣喘症狀，可給與 anti-TSLP。
- (3) BEC 不高 FeNO 偏高，有過敏性氣喘症狀，可給與 anti-IgE、anti-IL-4Rα 或是 anti-TSLP。
- (4) BEC 不高 FENO 偏高，臨床上無過敏性氣喘症狀，可給與 anti-IL-4Rα 或是 anti-TSLP。
- (5) BEC 介於 150-1500 cells/μL，可給與 anti-IgE、anti-IL-4Rα、anti-IL-5、anti-IL-5R 或是 anti-TSLP。
- (6) BEC1500 cells/μl 以上者，排除寄生蟲感染、血液系統疾病和其他嗜酸性白血

^e TSLP，胸腺基質淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin)的縮寫

球增多症，可以給與 anti-IL-5 或是 anti-IL-5R。

若病人為每日使用 OCS 之類固醇依賴氣喘病人：

- (1) 若現在或是過去有 BEC 增加的證據，可以給與 anti-IL-4R α 、anti-IL-5 或是 anti-IL-5R，若是治療反應良好，則逐漸減少 OCS 劑量。
- (2) 若現在或是過去歷史無 BEC 增加的證據，可以給與 anti-IL-4R α ，若是治療反應良好，則逐漸減少 OCS 劑量。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品泰莎樂注射液劑 (Tezspire® Solution for Injection) 之有效成分為 tezepelumab，是一種抗 TSLP 人類單株抗體 (IgG2 λ)，以高親和力與人類 TSLP 結合，並阻止其與異二聚體 TSLP 受體之交互作用。TSLP 是上皮細胞衍生的細胞激素，在氣喘發炎級聯反應中佔據上游位置。呼吸道發炎對氣喘的出現和持續具有核心作用。多種細胞類型 (如肥大細胞、嗜酸性白血球、嗜中性白血球、巨噬細胞、淋巴細胞、ILC2 細胞) 與介導物 (如組織胺、類花生酸、白三烯與細胞激素) 參與呼吸道發炎反應。以 tezepelumab 阻斷 TSLP 可使與發炎相關之生物標誌分子與細胞激素下降，包含血中嗜酸性白血球、IgE、FeNO、IL-5 和 IL-13。然而，tezepelumab 在氣喘中之作用機轉尚未明確確立。

本案藥品經我國主管機關許可之適應症為「**12 歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)**。使用限制：不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘 (status asthmaticus)」。建議者本次提出建議擴增健保給付適應症內容為「限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嚴重氣喘且控制不良 (severe asthma) 之 **18 歲以上成人病患**，且須符合下列條件：(1)病患已遵循最適切的標準療法。(2)過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。」^f

Tezepelumab 的 WHO/ATC 分類碼[5]為 R03DX11，歸類於 respiratory system (R)/ drugs for obstructive airway diseases (R03)/ others systemic drugs for obstructive airway diseases (R03D)/ other systemic drugs for obstructive airway diseases (R03DX) 分類項中，R03DX 共有 11 種成分藥品，根據 GINA 指引且與本案有相關適應症藥品尚包括 4 種成分分別為 omalizumab (R03DX05，已獲得台灣上市許可且健

^f 建議者亦建議其他給付條件包括：2.需經事前審查核准後使用。3.使用頻率:Tezepelumab 每 4 週使用不得超過 1 次。4.使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。備註：1. 「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。2. 「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。

保已收載)、mepolizumab (R03DX09, 已獲得台灣上市許可且健保已收載)、reslizumab (R03DX08, 未於台灣上市)、及 benralizumab (R03DX10, 已獲得台灣上市許可且健保已收載)。

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[6], 以「嚴重氣喘」、「重度氣喘」為適應症關鍵字查詢, 並設定註銷狀態為「未註銷」, 搜尋到 6 種成分藥品 salmeterol/fluticasone (R03AK06, 健保已收載)、fluticasone (R03BA05, 健保已收載)、omalizumab、mepolizumab、benralizumab、dupilumab (D11AH05^g, 已獲得台灣上市許可, 健保未收載)。另查詢衛生福利部中央健康保險署最新版藥品給付規定第六節呼吸道藥物 (112.3.21 更新) [7], 共 3 項藥品已給付, 分別為治療「重度持續性氣喘」(omalizumab) 及「治療嚴重且控制不良氣喘」(mepolizumab、benralizumab) 並訂有給付規定 (詳如附錄一)。

綜上所述, 目前治療「嚴重氣喘」的生物製劑成分包括 omalizumab(anti-IgE)、mepolizumab(anti-IL5)、reslizumab(anti-IL5)、benralizumab(anti-IL5R)、dupilumab(anti-IL4R α) 和 tezepelumab(anti-TSLP), 扣除未於台灣上市的 reslizumab, 與本案藥品治療地位相近藥品整理如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品(健保給付規定詳如附錄一)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症(僅列與本案相關適應症)	劑型 / 含量	健保現行給付條件 (僅列本案相關內容)
R03DX11 tezepelumab (本案藥品)	12 歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療(add-on maintenance therapy)。使用限制: 不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘(status asthmaticus)。	注射液 劑 /210 mg	建議收載中。
R03DX05 omalizumab	過敏性氣喘附加療法: 為附加療法用於改善已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑(B2-agonist)治療下仍有頻繁之日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化記錄之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童(6 歲及以上)病人之氣喘控制。這些氣喘病人必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示長期對空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低(FEV1 < 80%)。僅適用於證實為 IgE 媒介型之氣喘病人。	凍晶注射劑 /150mg	重度持續性氣喘之 12 歲以上青少年或成人。給付條件詳見附錄一

^g WTO/ATC 分類方式: Dermatologicals(D)/ other dermatological preparations (D11)/ other dermatological preparations (D11A)/agents for dermatitis, excluding corticosteroids (D11AH)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症(僅列與本案相關適應症)	劑型 / 含量	健保現行給付條件 (僅列本案相關內容)
R03DX09 mepolizumab	<p>嚴重氣喘之維持治療表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之 6 歲以上病人之附加維持治療。</p> <p>註：指已使用高劑量吸入性皮質類固醇及另一種控制藥物(controller)，例如長效 beta2 致效劑 (long-acting beta2 agonists) 仍控制不良的嚴重嗜伊紅性白血球氣喘。嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的定義請參閱最新臨床指引。使用限制：</p> <ul style="list-style-type: none"> • NUCALA 不可使用於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態(status asthmaticus)。 • NUCALA 不可使用於治療急性氣喘惡化(exacerbations)。 	凍晶注射劑 /100mg	嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良之 18 歲以上成人病患。給付條件請見附錄一
R03DX10 benralizumab	<p>適用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。</p> <p>使用限制：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 不適用於治療其他嗜酸性白血球疾病。 • 不適用於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態。 	注射液劑 /30mg	嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之 18 歲以上成人病患。請見附錄
D11AH05 dupilumab	<p>氣喘：可作為 6 歲(含)以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之中度至重度氣喘病人，在已接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)及第 2 種控制藥物(如，LABA, LTRA, LAMA 或 methylxanthines) 治療，或單獨接受高劑量 ICS 治療，仍有氣喘控制不佳現象時的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。</p> <p>使用限制：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘(status asthmaticus) 	注射劑 /200, 300 毫克	已於台灣上市，健保尚未收載。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/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)	於 2022 年 11 月 16 日公告。
PBAC (澳洲)	澳洲廠商於 2022 年 7 月會議撤案。
NICE (英國)	於 2023 年 4 月 20 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/EMBASE 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2023 年 5 月 12 日收訖。

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

(一) CADTH (加拿大) [8]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 於 2022 年 11 月 16 日發布相關評估報告，加拿大藥品專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議給付 tezepelumab 作為成人及 12 歲以上青少年嚴重型氣喘之附加維持性療法，但設定起始、續用以及其他條件如下：

【起始條件】

1. 12 歲以上符合以下條件之嚴重氣喘病人
 - (1) 使用高劑量吸入型皮質類固醇 (ICSs) (定義為每日 ≥ 500 微克的 fluticasone propionate 或等效劑量)，以及額外 1 種以上控制氣喘藥品(如 LABAs) 仍控制不良之氣喘。
 - (2) 過去 12 個月曾發生 2 次以上具臨床顯著性的氣喘惡化發作。臨床顯著氣喘惡化定義為因氣喘惡化而需連續使用全身性類固醇至少三天，或是住院。
2. 在使用 tezepelumab 治療前，必須透過有效度的氣喘控制量表完成病人氣喘症狀控制基礎值的評估。

【續用條件】

1. 在更新申請給付時應每 12 個月使用相同氣喘控制量表進行治療效果評估。
2. 若有以下任一情形則停止 tezepelumab 治療給付：
 - (1) 用藥第 12 個月時的氣喘控制量表分數相較於基礎值並未改善。
 - (2) 氣喘控制量表分數在用藥 12 個月時所達到的分數隨後並未維持。
 - (3) 具臨床意義的急性惡化次數在續用申請前 12 個月間有所增加。
 - (4) 使用口服類固醇（OCS）維持療法的病人，在使用 tezepelumab 的 12 個月間 OCS 劑量並未減少。
 - (5) 使用口服類固醇維持療法的病人，在使用 tezepelumab 的 12 個月間 OCS 劑量有減少但隨後並未維持或改善。

【其他條件】

1. 僅給付於由嚴重氣喘治療經驗的過敏免疫專科（allergist）或胸腔專科（respirologist）醫師所開立的處方；
2. tezepelumab 價格降低至達到成本效果；
3. tezepelumab 不能與其他生物製劑併用。

委員會建議及考量理由如下：

1. **具臨床效果：**三期雙盲隨機對照試驗（NAVIGATOR）顯示在接受中或高劑量注射型類固醇（ICS）且過去一年發生 2 次以上惡化發作的氣喘病人，使用 tezepelumab 相較於安慰劑，可降低氣喘惡化發作率，且可改善肺功能、健康相關生活品質，及氣喘症狀。類似的二期雙盲以安慰劑為對照組的隨機對照試驗（PATHWAY）結果也有類似結果，並可支持第三期試驗結果。另一項長期延伸試驗（DESTINATION）顯示 tezepelumab 對於急性發作及症狀控制可持續 2 年，且有可接受的安全性和耐受性。
2. **滿足病人需求：**病人期待嚴重氣喘的新治療以改善肺功能、控制氣喘症狀、降低急性發作、改善生活品質，並有較少的副作用、降低對口服類固醇的依賴、及減少為維持氣喘控制所需的用藥數。CDEC 總結 tezepelumab 滿足以上部份需求，如改善肺功能、控制氣喘症狀、減少急性發作和改善健康相關生活品質。
3. **不符成本效益：**在加拿大核准之適應症病人中，相較於標準治療（高劑量 ICS 併用 LABA 及/或 OCS〔針對口服類固醇依賴型病人〕），使用 tezepelumab 每獲得 1 個健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為 1,334,178 加幣，不符合具成本效果的願付價格 50,000 加幣，因此需進行降價。
4. 受限於廠商所提交的預算衝擊分析，CADTH 無法對此藥品額外成本進行可

靠的估計。

委員會討論重點 (discussion points)

1. **尚無 tezepelumab 和其他生物製劑間的直接比較試驗。**CDEC 注意到其他生物製劑僅使用於第二型炎症/嗜酸性氣喘，而 tezepelumab 並未限制適應症於特定表型氣喘。而廠商提交了 2 項間接比較 (indirect treatment comparisons, ITCs) 及可從文獻搜尋到的 3 項額外 ITCs，這些間接比較證據顯示 tezepelumab 相較於其他用於氣喘的生物製劑有相似的療效和危害 (harm)，然而，受限於各研究的方法學和異質程度，此間接比較證據存在不確定性。CDEC 無法對 tezepelumab 與其他生物製劑的相對療效及安全性做出結論。
2. 病人及臨床醫師提出有降低以 OCS 控制氣喘的治療選項需求，然而一項比較 OCS 依賴型氣喘病人使用 tezepelumab 與安慰劑的三期雙盲 RCT 試驗—SOURCE 試驗結果 (N=150) 顯示主要療效指標 (**當減少 OCS 使用同時仍維持氣喘控制的比例**) **tezepelumab 並未優於安慰劑**，臨床專家告訴 CDEC 安慰劑組反應較高，此外，CDEC 留意到 tezepelumab 組與安慰劑組分別僅 23% 及 26% 病人基期每日 OCS 劑量為 10 毫克以上，可能導致對研究結果的影響。臨床專家也指出 OCS 依賴型病人是治療的最大挑戰，由於此類藥品會造成嚴重危害，慢性 OCS 使用可能對病人健康有顯著的負面效果。而氣喘病人代表也認為 OCS 副作用對他們而言是主要考量。
3. CDEC 討論**評估遵醫囑率的重要性**以確保 tezepelumab 適當的提供給嚴重氣喘病人，而 GINA 指引指出考量使用生物製劑時機為當使用每日高劑量 ICS 併用 LABA 仍無法達到氣喘控制時，CDEC 注意到先評估病人在高劑量 ICS 和氣喘控制藥品(如 LABA)的遵醫囑率，對於判斷是否需要使用生物製劑是重要的。

委員會參考的證據來源包括：(1)針對 12 歲以上嚴重氣喘病人的 3 項臨床試驗 (NAVIGATOR [樞紐試驗]、SOURCE、PATHWAY) 和 1 項長期延伸試驗 (DESTINATION)，另有廠商提供 2 項間接比較^h (網絡統合分析 [network meta-analysis, NMA]) 和配對校正間接比較 [match-adjusted indirect comparisons, MAICs] / 模擬治療比較 [simulated treatment comparisons, STCs]，及 CADTH 透過系統性文獻回顧檢索到 3 項間接比較ⁱ；(2) 2 組病友團體 (Asthma Canada 和 Lung Health Foundation) 的病人觀點；(3) 參與 CADTH 審查過程的公立藥品計畫及癌症機構 (public drug plans and cancer agencies) 的意見；(4) 一位具有診斷和治療氣喘專長的臨床專家；(5) 1 個臨床醫師團隊 (AllerGen Clinical Investigator Collaborative)；

^h 廠商提供的 2 項間接比較，皆為控制不良的中重度氣喘成人及青少年使用 tezepelumab 與 dupilumab, mepolizumab, benralizumab, omalizumab 和 reslizumab 的比較。

ⁱ CADTH 自行檢索到的 3 項間接比較為比較 tezepelumab 和 dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab 和 omalizumab，未比較 reslizumab，因其非 CADTH 考量的比較品。

以及(6)一項廠商提交的藥物經濟學模型和報告的回顧。試驗細節併於後面介紹。

(二) PBAC (澳洲) [9]

經檢索澳洲藥品補助計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 中 tezepelumab 的藥品狀態 (medicine status) [10]，顯示於澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 2022 年 7 月會議記錄中記載[9]，澳洲廠商 (AstraZeneca Pty Ltd) 原先申請將 tezepelumab 作為治療嚴重且控制不良之過敏性 (allergic) 和/或嗜酸性白血球性 (eosinophilic) 氣喘，隨後撤銷此申請案。

(三) NICE (英國) [11]

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 4 月 20 日發佈與本案相關的評估報告[TA880][11]，**建議給付** tezepelumab 作為治療 12 歲以上嚴重氣喘之附加維持療法，前提為氣喘病人須接受過高劑量吸入型皮質類固醇與其他維持性治療後仍控制不良，並且符合下列其中一項條件：

- 病人在過去一年有 3 次或 3 次以上氣喘惡化發作；或
- 正在使用口服類固醇維持療法。

其他給付規定包括：(1) 僅當英國廠商 (AstraZeneca) 依據商業協議提供藥品時，方同意建議給付；(2) 當病人使用治療 12 個月時，若其嚴重氣喘惡化發作率或口服類固醇維持治療劑量未減少至少 50%，應停用 tezepelumab。

委員會建議的理由如下：

1. **Tezepelumab 可作為嚴重氣喘病人可使用生物製劑的一種選項：**嚴重氣喘療法通常是以吸入性類固醇併用其他維持性療法，而有時使用口服類固醇以預防急性發作，但長期可能對健康帶來負面效果。一些嚴重氣喘病人可選擇使用生物製劑，而 tezepelumab 是生物製劑中的一種選項。
2. **具臨床效果：**臨床試驗結果顯示標準治療附加 tezepelumab 相較於附加安慰劑，可降低急性發作及對口服類固醇的使用需求。而與其他生物製劑的間接比較數據顯示 tezepelumab 具有相似的臨床效果，但此數據存在不確定性。
3. **具成本效果：**成本效果分析結果顯示 tezepelumab 作為附加維持療法，相較於標準治療及其他生物製劑具有成本效果。

委員會討論細節：

1. 治療路徑：

- (1) 在 ICS 與其他治療搭配下，嚴重氣喘的標準治療包含加入 OCS，和以生物製劑作為一線治療的附加療法。臨床醫師及病人專家都認為生物製劑副作用較少，偏好以生物製劑治療而非 OCS。病人專家認為生物製劑可改變嚴重氣喘病人生活，但僅少部分可受惠，原因是須符合特定適用條件，臨床醫師解釋 IgE、血液嗜酸性白血球數和 FeNO 值為評估和管理嚴重氣喘的依據，實務上嗜酸性白血球數和 FeNO 值會定期檢查，大多數嚴重氣喘病人通常會有 1 至 2 個生物標記，而同時擁有 3 個的相對較少。
- (2) 由於病人若無生物標記則無法使用現有生物製劑療法，此為未滿足需求，因此委員會認為不需要生物標記評估的治療選項將會受到歡迎。
- (3) 英國廠商主張 tezepelumab 有獨特的作用機轉，使其在不同氣喘表型不論生物標記組合皆有療效，可作為不論低生物標記族群（不符合使用現有生物製劑療法）及高生物標記（符合使用現有生物製劑附加療法）的替代選項。英國廠商所提之目標族群要小於 tezepelumab 的適應症；而委員會認為英國廠商所提 tezepelumab 做為一線標準治療之附加療法的治療地位是適當的。

2. 比較品：委員會同意廠商所提標準治療加上生物製劑附加療法，以及標準治療是 tezepelumab 的相關比較品。

3. 治療反應：樞紐試驗中並未定義何為治療反應。英國廠商假設減少任何發作或 OCS 維持劑量即為治療反應。病人專家指出對於嚴重氣喘病人而言，前述定義可能不能視為臨床上有意義，但可能對生活品質有所改善。經討論後最終修改為：(1)若無使用 OCS 維持治療的病人，治療反應為急性惡化發作率減少 50%，(2)若有使用 OCS 維持治療的病人，治療反應為 OCS 劑量減少 50%。委員會認為更新的治療反應定義是適當的。

4. 臨床效果證據：

(1) Tezepelumab 使用於嚴重氣喘相較於安慰劑有臨床效果：PATHWAY 試驗及 NAVIGATOR 試驗主要療效指標為第 52 週之氣喘惡化年發作率（annualized asthma exacerbation rate, AAER），而此為 SOURCE 試驗的次要指標（其主要療效指標為第 48 週時 OCS 維持治療劑量在沒有損失氣喘控制狀況下相較於基期的下降比例）。PATHWAY 及 NAVIGATOR 試驗結果顯示 tezepelumab 相較於安慰劑對於降低 AAER 有較好效果，但 SOURCE 試驗此指標並無顯著差異，其他次要指標有大致相似的結果。NAVIGATOR 及 SOURCE 試驗亦呈現 tezepelumab 相較於安慰劑組較能改善生活品質（透過 EQ-5D-5L 量表）。委員會總結 tezepelumab 對於治療嚴重氣喘相較於安慰劑有臨床效果。

(2) Tezepelumab 在預先計劃（pre-planned）和事後（post-hoc）次族群分析顯

示對於嚴重氣喘病人大致上比安慰劑較有效果：

- PATYWAY 及 NAVIGATOR 試驗預先計劃次族群分析大致上顯示相較於安慰劑 tezepelumab 在降低 AAER 較有效果，次族群包括基期血液嗜酸性白血球數 (ATHWAY 及 NAVIGATOR, 切點 300/ μ L)、基期 FeNO 值 (PATHWAY 切點 24、NAVIGATOR 切點 25)、基期 ICS 劑量 (PATHWAY, 中或高劑量)、前 12 個月急性發作次數 (PATHWAY, 1 次與 2 次 vs. 3 次以上)、基期 FeNO 狀態 (NAVIGATOR, 陽性或陰性)。
- SOURCE 試驗中，顯示 tezepelumab 在降低 OCS 維持治療劑量優於安慰劑組的次族群分析為第 48 週時較高基期血液嗜酸性白血球數 (150/ μ L 或 300/ μ L 以上)。
- NAVIGATOR 第 52 週的事後分析大多數次族群也呈現降低 AAER 的相似結果。
- SOURCE 試驗 tezepelumab 降低 AAER 情形僅在適用 anti-IL5 治療條件及適用 omalizumab 治療條件的次族群，而非不適用生物製劑的次族群。不過此次族群分析的個案數少。

5. 網絡統合分析：間接比較存在高度不確定性

由於尚無直接比較 tezepelumab 和現有生物製劑 (omalizumab、reslizumab、benralizumab、mepolizumab、及 dupilumab) 的臨床療效，英國廠商提供一系列網絡統合分析 (network meta-analyses, NMAs)。EAG 留意到 NMAs 分析中，AAER 的分析採用符合生物製劑適用條件的次族群數據，而 AAER 相關住院的分析採用意圖治療 (intention-to-treat) 族群數據，以及降低 OCS 劑量的分析族群採用基期血液嗜酸性白血球數 300/ μ L 以上的次族群數據；上述狀況顯示 NMA 模型是由不同族群數據混合而成。此外，並非所有定義適用生物製劑與否的生物標記在每個試驗中皆可取得，此不確定性對 NMA 結果的影響無法得知。

委員會留意到 NMA 結果顯示 tezepelumab 在降低 AAER 和 OCS 劑量的效果優於其他生物製劑的現象，僅出現在評估的次族群中；而降低 AAER 相關住院的現象出現在 ITT 族群分析結果中。然而，上述比較中大多發生率比 (rate ratio) 的 95% 信賴區間橫跨 1，意味著介入組與對照組間沒有統計上顯著差異；其中，具統計上顯著的差異出現在 tezepelumab 與安慰劑組的比較。而 AAER 下降率顯著優於安慰劑組的現象僅出現在血液嗜酸性白血球數在 150/ μ L 或 300/ μ L 以上的次族群，在嗜酸性白血球數 300/ μ L 以下的次族群結果則不相同。委員會了解試驗中生物標記證據並非皆與 NICE 建議的治療所要求的生物標記一致，也知道資料收集的難處。

第一次會議委員會決議認為英國廠商的 NMA 存在高度不確定性，並希望英

國廠商能對此不確定性加以說明。英國廠商更新基礎案例 NMA 參數的族群設定為適用 reslizumab 族群，以使經濟模型中的次族群比較可以基期血液嗜酸性白血球數 300/ μ L 以上為基準（比較 reslizumab、mepolizumab 和 benralizumab），EAG 認為這樣修改符合治療指引。此外，為了與 dupilumab 比較，英國廠商將原先設定劑量 300 mg（與指引不符）更正為 200 mg，但並未另外說明修正後對模型的影響。EAG 偏好使用基期血液嗜酸性白血球數為 150/ μ L 以上作為與 dupilumab 比較的基礎案例分析基準。更新後的次族群分析結果顯示 tezepelumab 相較於其他生物製劑 AAER 降低率更佳，英國廠商也提供根據模擬治療比較和已發表 NMA 數據進行的情境分析，然而 EAG 仍認為自比較品試驗中擷取精確的次族群進行比較的不確定性仍未解決。因為證據的侷限性，和各試驗中生物標記證據並非皆符合 NICE 建議治療所使用的生物標記，委員會認為英國廠商原始和更新的 NMA 皆存在相當大的不確定性；不過委員會認可英國廠商更新的 NMA 有著墨此不確定性，也認同因證據不足，即使精確擷取次族群進行比較，仍存在無法解決的挑戰。因此，委員會結論 tezepelumab 可能與現有生物製劑具有相似臨床療效，但此證據存在高度不確定性。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[12]

經檢索蘇格蘭藥物委員會網頁，tezepelumab 目前仍在審查中，公告日期待定。適應症為以 tezepelumab 作為成人或 12 歲以上青少年嚴重氣喘的附加維持療法，病人需在接受高劑量吸入性類固醇及其他維持性治療後仍控制不良。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	12 歲以上嚴重氣喘病人
Intervention	tezepelumab

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 2023 年 5 月 19 日止，以 severe asthma 及 tezepelumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

在 Cochrane Library 網頁共查獲 2 筆 Cochrane Review 及 123 筆臨床試驗類文獻 (Trials)。經過逐筆標題與摘要閱讀及扣除重複發表文獻後，本報告共納入 53 筆臨床試驗資料，源自 6 項隨機對照試驗，包括 PATHWAY 試驗 12 筆 (主要分析結果[13]，其它療效指標結果包括 PRO[14]、急性發作 (住院急診及 ICU 天數) [15]、季節急性發作[16]，另有次族群分析包括 BMI[17]、IL5 和 IL13 狀態 [18]、基期 ICS 劑量[19]、過敏性氣喘[20]、常年過敏性氣喘[21]、共病症鼻息肉 [22]、支氣管擴張劑可逆性 (bronchodilator reversibility) [23]、及二型炎症生物標記值[24])；SOURCE 試驗 1 筆 (計畫書[25])；NAVIGATOR 試驗 28 筆 (計畫書[26]、主要分析結果[27]、其他療效結果包括：使用後無急性發作情形[28]、季節性急性發作[29]、急性發作相關 OCS 使用[30]、急性發作相關 ICS 使用[31]、第 1 秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) [32]、肺功能早晚尖峰呼氣流量 (peak expiratory flow, PEF) [33]、降低炎症生物標記[34]、救援藥物及夜醒 (Night-Time Awakenings) [35]、PRO[36, 37]、氣喘生活品質 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ[38]、共病症鼻息肉 SNOT22 分數[39]、症狀天數[40]，次族群分析包括：氣喘發作年齡[41]、BMI[42]、吸菸史[43]、高血液嗜酸性白血球數[44]、低血液嗜酸性白血球數且無使用 OCS[45]、呼吸道共病症[46]、共病異位性皮膚炎[47]、omalizumab 適用對象[48]、過敏性氣喘 (以 omalizumab 適用條件區分)[49]、嚴重過敏性氣喘[50]、OCS 依賴型嚴重氣喘[51]、額外氣喘控制藥品數[52]、及日本族群數據[53])；DESTINATION 試驗 2 筆 (計畫書[54]、主要分析結果[55])；WAYFINDER 試驗 1 筆 (計畫書[56])；CASCADE 試驗 2 筆 (計畫書[57]、結果研討會摘要[58])。另查獲 PATHWAY 試驗與 NAVIGATOR 試驗的合併分析 6 筆 (療效數據合併[59]、安全性數據合併[60]，及合併後的次族群分析包括常年空氣過敏性氣喘[61]、氣喘發作、年齡氣喘狀態及嗜酸性白血球表型[62]、血清特異性 IgE[63]、及西班牙與拉丁族群數據[64])；與 dupilumab 間接比較 1 筆[65]。

在 EMBASE 網頁共查獲 219 筆資料；限縮研究設計後，分別剩餘 13 筆系統性文獻回顧或統合分析資料，與 43 筆隨機對照試驗資料。經過逐筆標題與摘要閱讀及扣除重複文獻後，共納入 2 筆系統性文獻回顧與統合分析[66, 67]，及 22 筆隨機對照試驗文獻（源自於 PATHWAY 試驗 7 筆（主要分析、二型炎症生物標記值、次族群分析[BMI、鼻息肉、ICS 使用劑量、支氣管擴張劑可逆性、IL5 和 IL13 狀態]）、SOURCE 試驗 1 筆（計畫書）、NAVIGATOR 試驗 9 筆（降低炎症生物標記、PRO、OCS 依賴型氣喘、日本族群、氣喘控制藥品數、嗜嗜酸性白血球數、過敏性氣喘、吸菸史、急性發作相關 ICS 使用）、DESTINATION 試驗 2 筆（計畫書、主要分析）、CASCADE 試驗 2 筆（計畫書、結果研討會論文摘要）、dupilumab 與 tezepelumab 間接比較 1 筆），皆與 Cochrane 篩選結果相同故不贅述。

在 PubMed 網頁共查獲 92 筆資料；限縮研究設計後，剩餘 8 筆系統性文獻回顧或統合分析資料，與 18 筆隨機分派試驗資料，經過逐筆標題與摘要閱讀及扣除重複文獻後，共納入 3 筆系統性文獻回顧與統合分析[66-68]，及 11 筆隨機分派試驗（源自於 PATHWAY 試驗 4 筆（主要分析、PRO、常年過敏、二型炎症生物標記值）、NAVIGATOR 試驗 4 筆（計畫書、主要分析、嚴重過敏性氣喘、日本）、DESTINATION 試驗 2 筆（計畫書、主要分析）、CASCADE 試驗 1 筆（結果研討會論文摘要））。搜尋結果僅新增 1 筆系統性文獻回顧與統合分析，其餘 13 筆皆與 Cochrane 或 EMBASE 篩選結果相同。

總結來說，有關電子資料庫相關文獻搜尋結果，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對「嚴重氣喘病人」，比較使用 tezepelumab 與其他治療選項之相對療效與安全性評估文獻，共尋獲 3 項系統性文獻回顧與統合分析，以及 6 項隨機對照試驗的相關研究。其中系統性文獻回顧及統合分析包括 2 項合併分析比較 tezepelumab 與安慰劑的療效與安全性[67, 68]，以及 1 項透過網絡統合分析(NMA)及模擬治療比較 (STC) 所進行 tezepelumab 與其他生物製劑間的療效間接比較 [66]，由於各試驗間異質性高為其研究限制，因此在結果的應用上須謹慎。而 6 項隨機對照試驗除主要分析結果文獻外，另尋獲不少與試驗主要分析結果相關之療效及次族群分析文獻，由於與主要分析結果發表年代及結論相近故在此不贅述。前述 1 項間接比較及 6 項隨機對照試驗摘要說明如下。

A. 第二期隨機臨床試驗 PATHWAY (NCT02054130) [13]

PATHWAY 試驗為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組、平行組別 (parallel-group) 之第 2 期臨床試驗 (108 機構共 12 個國家)，由 MedImmune (阿斯特捷利康公司成員) 及安進公司資助 (表四至六)。目的為比較中重度氣喘且使用中高劑量 ICS 併用 LABA 仍控制不良病人皮下注射 tezepelumab 三種不同劑量 (70, 210, 280mg) 和安慰劑每四週一次共使用 52 週的療效及安全性。受試

者主要納入條件包括：(1)非吸菸者（未吸菸 6 個月以上且終生 <10 包年）；(2)18 歲至 75 歲氣喘病患，在進入試驗 6 個月前曾經接受標準治療（以 GINA 2012 指引定義之嚴重氣喘：LABAs 合併中劑量[每日 250-500 微克 fluticasone]或高劑量[每日 >500 微克 fluticasone]吸入性皮質類固醇）且控制不良者；(3)過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘惡化而需要使用全身性類固醇，或至少一次因為氣喘嚴重惡化而住院治療。其他納入條件還包括(4)氣喘控制問卷-6（Asthma Control Questionnaire-6, ACQ-6）分數 1.5 以上^j；(5)使用支氣管擴張劑前 FEV₁ 成人預估值為 40% ~ 80%，且使用支氣管擴張劑後可逆性 FEV₁ >12% 且至少有 200 mL。主要排除條件為有其他氣喘以外任何具臨床意義的肺部疾病。

主要療效指標為追蹤 52 週時之氣喘急性年發作率（指標為每人年事件發生數，AAER）。氣喘惡化發作定義為氣喘惡化導致以下任何情形：使用全身性類固醇（口服或注射），或在穩定口服類固醇的維持療法下，劑量加倍 3 天以上；1 次因氣喘而急診進行全身性類固醇治療；或 1 次因氣喘住院。氣喘惡化定義為新的或增加的症狀或病徵，使病人擔憂或自氣喘日記警示。次要療效指標包括：(1) 與基礎期相比，使用氣喘擴張劑前後 FEV₁ 的變化^k；(2) ACQ-6 分數、12 歲以上標準化氣喘生活品質問卷^l分數、氣喘症狀分數自基準點的變化；(3) 用力呼氣肺活量（forced vital capacity, FVC）；(4) 第 52 週之嚴重氣喘惡化年發作率；(5) 第一次氣喘惡化發作時間；(6) 第一次嚴重氣喘惡化發作時間；(7) 至少一次氣喘惡化發作比例；(8) 至少一次嚴重氣喘惡化發作比例。嚴重氣喘惡化發作定義為惡化發作導致住院超過 24 小時。

主要療效指標之統計分析是採用負二項式分布模型（negative binomial model），其中納入試驗分組、基礎期嗜酸性白血球數量（≥250 vs. <250 顆）、基礎期 ICS 劑量（中等劑量 vs. 高劑量）等變項進行控制。總型一誤差為 0.1，採用依序檢定方式，由高劑量組 vs. 安慰劑組起，其次為中劑量組 vs. 安慰劑組，最終為低劑量組 vs. 安慰劑組。其餘指標皆未校正多重檢定。

受試者隨機分派至每四週使用 tezepelumab 70mg（低劑量組 145 人）、每四週使用 tezepelumab 210 毫克（中劑量組 145 人）、或每二週使用 tezepelumab 280 毫克（高劑量組 146 人），或每二週使用安慰劑（148 人）。由於 tezepelumab 於我國仿單中核准用法為每四週給予 210 mg，故以下僅節錄此組與安慰劑比較知結果。

結果顯示 52 週時 AAER 在每四週 210 mg 組與安慰劑組分別為 0.20 與 0.72，

^j 範圍 0-6 分，分數越低表示疾病控制越好，最小臨床重要差異為 0.5 分。

^k 數值增加表示肺功能有所改善，最小臨床重要差異為 100 至 200 mL。

^l Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older, AQLQ(S)+12；12 歲以上氣喘生活品質量表（標準化），分數範圍 1 至 7 分，分數越高代表氣喘相關生活品質較好。臨床最小重要差異為 0.5 分。

減少比例為 71% (90%信賴區間為 54 to 82 ; P <0.001) , 不論分組時的血液嗜酸性白血球數多寡皆有相似結果。第 52 週使用氣管擴張劑前用力呼氣一秒量(FEV₁) 在 tezepelumab 組高於安慰劑組 (兩組差值 0.13 L ; p = 0.009) 。因不良事件中斷治療情形總計中劑量組 2 人, 高劑量組 3 人及安慰劑組 1 人; 中劑量組與安慰劑組相比, 在任何不良事件發生比例上相似。整體而言, 使用 LABA 和中高劑量 ICS 的病人中, 不論基期血液嗜酸性白血球數值多寡, 接受 tezepelumab 相較於安慰劑有較低的具臨床意義的氣喘惡化發作。

表四 PATHWAY 試驗受試者基期人口學特性及臨床特性 (治療意向族群 ITT)

特性	安慰劑 (N=138)	低劑量 (N=138)	中劑量 (N=137)	高劑量 (N=137)	teze- pelumab 全體 (N=412)
年齡(年)	52.3±11.7	50.8±12.4	52.7±12.7	50.4±12.3	51.3±12.4
男性 n(%)	44 (31.9)	49 (35.5)	50 (36.5)	46 (33.6)	145 (35.2)
白人 n(%)	123 (89.1)	131 (94.9)	128 (93.4)	122 (89.1)	381 (92.5)
BMI	28.5±5.6	28.3±5.1	28.5±4.9	27.6±5.0	28.1±5.0
FEV ₁	1.82±0.59	1.91±0.67	1.83±0.58	1.83±0.57	1.86±0.61
ACQ6*	2.66±0.69	2.72±0.79	2.70±0.80	2.64±0.74	2.69±0.77
AQLQ(S)+12†	4.09±0.87	4.17±0.93	4.20±0.91	4.08±0.91	4.15±0.92
氣喘症狀分數‡	1.70±0.59	1.67±0.62	1.74±0.57	1.67±0.60	1.69±0.60
ICS 劑量 n(%)					
中劑量	73 (52.9)	67 (48.6)	70 (51.1)	71 (51.8)	208 (50.5)
高劑量	65 (47.1)	71 (51.4)	67 (48.9)	66 (48.2)	204 (49.5)
血液嗜酸性白血球數(cells/μl)					
平均值	380±328	352±288	365±351	385±433	367±361
中位數(範圍)	275 (0-1870)	280 (10-1600)	280 (0-3180)	260 (0-3990)	280 (0-3990)
血清 IgE(IU/ml)					
平均值	475±1272	323±890	484±1402	358±595	388±1018
中位數(範圍)	148 (6-11,860)	112 (2-7423)	135 (2-11,430)	149 (2-3814)	130 (2-11,430)
FeNO					
檢測人數	137	137	135	133	405
平均值	37.8±39.7	35.6±47.8	31.5±29.8	33.3±34.4	33.5±38.1
中位數(範圍)	22.0 (3.5- 276.3)	22.5 (2.5- 349.0)	22.0 (4.0- 152.5)	21.0 (2.0- 217.5)	22.0 (2.0- 349.0)

BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroid;

*ACQ6: 6 題項之氣喘控制量表, 分數範圍 0-6, 分數越低代表有較好的疾病控制。分數為 1.5 分以上代表氣喘控制不良。

†AQLQ[S]+12: 12 歲以上氣喘生活品質量表 (標準化), 分數範圍 1 至 7 分, 分數越高代表氣喘相關生活品質較好。

‡氣喘控制分數 (反映日間嚴重程度、日間頻率和夜間嚴重程度) 範圍 0 (無症狀) 到 4 (最嚴重症狀)。

表五 PATHWAY 試驗療效數據(ITT)

指標	安慰劑 (N=138)	低劑量 (N=138)	中劑量 (N=137)	高劑量 (N=137)
主要療效指標 52 週 時 AAER (90% CI)	0.72 (0.61 to 0.86)	0.27 (0.20 to 0.36)	0.20 (0.14 to 0.28)	0.23 (0.17 to 0.32)
與安慰劑比較之減少 比例% (90% CI)	—	62 (42 to 75)	71 (54 to 82)	66 (47 to 79)
P 值	—	<0.001	<0.001	<0.001
次族群分析 [與安慰劑比較之減少比例% (95% CI) , P 值]				
嗜酸性白血球數 ≥250/μL	—	65 (30 to 82) P=0.003	65 (27 to 83) P=0.005	72 (40 to 87) P=0.001
嗜酸性白血球數 <250/μL	—	60 (12 to 81) P= 0.022	79 (48 to 92) P<0.001	58 (11 to 80) P=0.024
T2 狀態(高)*	—	52 (-5 to 78) P=0.065	62 (13 to 83) P=0.021	68 (26 to 87) P=0.008
T2 狀態(低)*	—	68 (38 to 84) P<0.001	84 (64 to 93) P<0.001	66 (32 to 83) P=0.002
FeNO ≥24 ppb	—	72 (44 to 86) P<0.001	78 (51to 90) P<0.001	77 (51 to 90) P<0.001
FeNO <24 ppb	—	47 (-10 to 74) P=0.088	64 (15 to 85) P=0.020	48(-11 to 76) P=0.090
其他指標				
支氣管擴張前 FEV ₁				
檢測人數	131	130	121	116
最小平方平均值變 化(52 週與基期相 比; L)	-0.06	0.07	0.08	0.10
與安慰劑差值% (95% CI)	—	0.12 (0.02 to 0.22)	0.13 (0.03 to 0.23)	0.15 (0.05 to 0.25)
P 值	—	0.015	0.009	0.002
ACQ-6 分數				
檢測人數	53	52	44	49
最小平方平均值變 化(52 週與基期)	-0.91	-1.17	-1.20	-1.22
與安慰劑差值% (95% CI)	—	-0.26 (-0.52 to 0.01)	-0.29 (-0.56 to -0.01)	-0.31 (-0.58 to -0.04)
P 值	—	0.059	0.039	0.024
AQLQ(S)+12 分數				
檢測人數	47	51	41	48
最小平方平均值變 化(52 週與基期)	0.97	1.12	1.17	1.32
與安慰劑差值% (95% CI)	—	0.14 (-0.13 to 0.42)	0.20 (-0.09 to 0.48)	0.34 (0.06 to 0.63)
P 值	—	0.309	0.185	0.017

AAER, annualized asthma exacerbation rate; ACQ-6, Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S)+12, Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older; ASD, Asthma Symptom Diary; CI, confidence interval; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; RR, rate ratio.

*T2 炎症狀態(高=IgE>100 IU/ml 且嗜酸性白血球數≥140/μL; ; 低= IgE≤100 IU/ml 或嗜酸性白血球數<140/μL)

表六 PATHWAY 試驗安全性數據 (僅列中劑量與全體有用 tezepelumab 病人)

不良事件	安慰劑 (N=138)		中劑量 (N=137)		全部 tezepelumab (N=412)	
	所有事件	排除氣喘 相關事件	所有事件	排除氣喘 相關事件	所有事件	排除氣喘 相關事件
≥1 事件	91 (65.9)	82 (59.4)	90 (65.7)	86 (62.8)	272 (66.0)	251 (60.9)
≥1 3 級以上事件	28 (20.3)	16 (11.6)	29 (21.2)	23 (16.8)	76 (18.4)	56 (13.6)
死亡	0	0	0	0	1 (0.2)*	1 (0.2)
≥1 嚴重 (serious) 事件	18 (13.0)	11 (8.0)	13 (9.5)	12 (8.8)	48 (11.7)	40 (9.7)
≥1 嚴重或 3 級以上事件	34 (24.6)	21 (15.2)	32 (23.4)	26 (19.0)	93 (22.6)	70 (17.0)
≥1 事件導致 治療停止	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.2)	5 (1.2)
常見不良事 件(任何等級)						
支氣管炎	7 (5.1)	—	5 (3.6)	—	22 (5.3)	—
鼻咽炎	16 (11.6)	—	19 (13.9)	—	53 (12.9)	—
頭痛	6 (4.3)	—	11 (8.0)	—	22 (5.3)	—
氣喘	50 (36.2)	—	27 (19.7)	—	100(24.3)	—

*發生於低劑量組

B. 第三期隨機臨床試驗 NAVIGATOR (NCT03347279) [26, 27]

NAVIGATOR 試驗為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組之第 3 期臨床試驗 (297 機構共 18 個國家)，由阿斯特捷利康和安進公司資助。目的為比較嚴重氣喘且控制不良病人每四週接受一次 tezepelumab，每次 210 mg，與安慰劑對比共 52 週的療效及安全性 (表八及表九)。

受試者納入條件包括：(1) 12 歲至 80 歲經醫師診斷為氣喘，篩選前 12 個月曾接受過中等或高劑量吸入性類固醇 (每日劑量≥500 微克 fluticasone propionate 或等效劑量)，且進入試驗前三個月接受至少一項控制型藥物治療及/或併用口服類固醇；(2) 試驗準備期 (run-in period) 時，早上使用氣管擴張劑 FEV₁ 低於預

測正常值 80% (12 至 17 歲青少年則低於預測正常值 90%); 篩選前 12 個月或準備期期間有使用氣管擴張劑 (albuterol) 後 FEV₁ 可逆性 >12% 且 >200 mL 之記錄; (3) 試驗前 12 個月須至少兩次氣喘惡化發作 (此為試驗納入條件, 亦同時為療效指標定義: 氣喘症狀惡化導致住院、急診且使用全身性類固醇 3 天以上, 或全身性類固醇使用 3 天以上); (4) 若病人接受市面上處方可得或非試驗用之生物製劑, 且在篩選前距離最後一次服用已超過 4 個月或超過 5 個半衰期 (以較長者為準), 則允許參予試驗。

主要療效指標為氣喘病人追蹤 52 週時之氣喘惡化年發作率 (AAER)。次要療效指標包含: (1) FEV₁ 自基準點的變化; (2) 氣喘控制問卷 6 (ACQ-6) 分數, 12 歲以上標準化氣喘生活品質問卷 [AQLQ(S)+12] 分數, 每週氣喘症狀日記 (Asthma Symptom Diary, ASD)^m 平均分數。其他次要療效指標包括: 因急性發作的住院或急診, T2 型炎症生物標誌物自基期至第 52 週的變化。

統計設定依序分析, 自主要療效指標 (所有病人之 AAER) 起, 依序檢定各次族群, 首先為基礎期嗜酸性白血球低於 300 顆/μL 次族群之 AAER、其次為使用支氣管擴張劑前之 FEV₁、ACQ-6 與 AQLQ[S]+12 分數、ASD 分數。其中, ACQ-6 與 AQLQ[S]+12 分數兩項之顯著水準設定為雙尾 3.75%。

1,061 位受試者隨機分派 (529 人接受 tezepelumab, 532 人接受安慰劑)ⁿ, 基礎期特性如表七。兩組受試者中分別有 5 人與 4 人為台灣人。療效數據如表八。AAER 在 tezepelumab 組為 0.93 (95% CI 0.80 to 1.07), 安慰劑組為 2.10 (95% CI 1.84 to 2.39), (RR=0.44, 95% CI 0.37 to 0.53, P<0.001)。其中血液嗜酸性白血球數 <300/μL 病人的 AAER 在 tezepelumab 組為 1.02 (95% CI 0.84 to 1.23), 安慰劑組為 1.73 (95% CI 1.46 to 2.05), (RR=0.59, 95% CI 0.46 to 0.75, P<0.001)。在第 52 週時, tezepelumab 組在支氣管擴張劑前 FEV₁ 值的改善優於安慰劑組 (0.23 L vs. 0.09 L, 兩組差值 0.13, 95% CI 0.08 to 0.18, P<0.001), ACQ-6 分數 (-1.55 vs. -1.22, 兩組差值 -0.33, 95% CI -0.46 to -0.20, P<0.001), 氣喘生活品質問卷 AQLQ[S]+12 分數 (1.49 vs. 1.15, 兩組差值 0.34, 95% CI 0.20 to 0.47, P<0.001), 氣喘症狀 ASD 分數 (-0.71 vs. -0.59, 兩組差值 -0.12, 95% CI -0.19 to -0.04, P=0.002)。上述檢定全部皆達試驗預先設定之統計上顯著標準。然而, ACQ-6、AQLQ[S]+12 分數、ASD 分數兩組差異未達臨床有意義之差異 (皆為 0.5 分)。

安全性數據部分, tezepelumab 組與安慰劑組分別有 77.1% 及 80.8% 通報不良事件, 分別 9.8% 及 13.7% 屬於嚴重不良事件。中斷治療比例分別為 6.8% 及 10.7%, 而因不良事件中斷治療比例為 2.1% 及 3.6%。最常見不良事件為鼻咽炎

^m 分數自 0 至 4 分, 0 分表示無症狀, 4 分表示可能發生之最糟症狀。最小臨床重要差異為 0.5 分。

ⁿ 依地區分層 (亞太地區、中東歐、西歐與澳洲、北美、南美、其他) 與年齡分層 (成人 vs. 青少年) 隨機分派。

(nasopharyngitis)、上呼吸道感染、頭痛及氣喘(安慰劑組較常發生)。嚴重感染發生率兩組間無差異(各組皆為46人[8.7%])，癌症發生率亦無差異(各組皆為4人[0.8%])。試驗期間2人死亡(其中1人死於心衰竭，1人死因不明)，皆為安慰劑組個案。

整體而言，顯示相較於安慰劑組，使用 tezepelumab 的嚴重氣喘且控制不良病人有較少急性發作、較好肺功能、氣喘控制及健康相關生活品質。不良事件頻率及類型在兩組間無統計上顯著差異。

表七 NAVIGATOR 試驗病人基期人口學及臨床特性

特性	Tezepelumab (N=528)	安慰劑 (N=531)	全部受試者 (N=1059)
年齡(年)	49.9±16.3	49.0±15.9	49.5±16.1
男性 n(%)	193 (36.6)	194 (36.5)	387 (36.5)
白人 n(%)	332 (62.9)	327 (61.6)	659 (62.2)
BMI	28.7±7.1	28.3±6.9	28.5±7.0
ICS 劑量 n(%)			
低劑量	0	1 (0.2)	1 (0.1)
中劑量	131 (24.8)	132 (24.9)	263 (24.8)
高劑量	397 (75.2)	398 (75.0)	795 (75.1)
OCS 使用 n(%)			
有	49 (9.3)	51 (9.6)	100 (9.4)
無	479 (90.7)	480 (90.4)	959 (90.6)
FEV ₁ -預測正常值%	62.8±18.0	62.7±18.0	62.7±18.0
ACQ-6*	2.8±0.8	2.8±0.8	2.8±0.8
AQLQ(S)+12†			
檢測人數	527	529	1056
平均數	3.9±1.0	3.9±1.0	3.9±1.0
FeNO			
檢測人數	522	527	1049
平均值	41.4±36.3	46.3±44.7	43.8±40.8
中位數(範圍)	31.0 (5.0–235.0)	30.0 (5.0–265.0)	30.0 (5.0–265.0)
<25 ppb n(%)	213 (40.8)	220 (41.7)	433 (41.3)
≥25 ppb n(%)	309 (59.2)	307 (58.3)	616 (58.7)
血液嗜酸性白血球數 (cells/μl)			
平均值	327±293	353±488	340±403
中位數(範圍)	250 (0–3650)	250 (0–8170)	250 (0–8170)
<300 /μL n(%)	309 (58.5)	309 (58.2)	618 (58.4)
≥300 /μL n(%)	219 (41.5)	222 (41.8)	441 (41.6)
血清 IgE(IU/ml)			
平均值	515.7±959.8	614.1±1159.5	565.0±1065.2

特性	Tezepelumab (N=528)	安慰劑 (N=531)	全部受試者 (N=1059)
中位數(範圍)	194.9 (1.5–12,823.2)	196.7 (1.5–9740.9)	195.6 (1.5–

AAER, annualized asthma exacerbation rate; ACQ-6, Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S)+12, Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older; ASD, Asthma Symptom Diary; CI, confidence interval; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroids; OCS, oral corticosteroids.

*ACQ-6：6 題項之氣喘控制量表，分數範圍 0-6，分數越低代表有較好的疾病控制。分數為 1.5 分以上代表氣喘控制不良。分數 0.75 以下代表氣喘有良好控制。

†AQLQ[S]+12：12 歲以上氣喘生活品質量表(標準化)，分數範圍 1-7 分，分數越高代表氣喘相關生活品質較好。

表八 NAVIGATOR 試驗療效數據(自基期至第 52 週的變化)

指標	Tezepelumab (N=528)	安慰劑 (N=531)
主要療效指標		
氣喘惡化年發作率 AAER	0.93	2.10
RR (95% CI, p)	0.44 (0.37 to 0.53, P<0.001)	
次要療效指標		
支氣管擴張前 FEV ₁		
基期平均值	1.8±0.7	1.9±0.7
第 52 週變化		
檢測人數	528	531
最小平方平均值	0.23±0.02	0.09±0.02
差值(95% CI, p)	0.13 (0.08 to 0.18, P<0.001)	
ACQ-6 分數		
基期平均值	2.8±0.8	2.8±0.8
第 52 週變化		
檢測人數	528	531
最小平方平均值	-1.55±0.05	-1.22±0.05
差值(95% CI, p)	-0.33 (-0.46 to -0.20, P<0.001)	
AQLQ(S)+12 分數		
基期平均值	3.9±1.0	3.9±1.0
第 52 週變化		
檢測人數	527	529
最小平方平均值	1.49±0.05	1.15±0.05
差值(95% CI, p)	0.34 (0.20 to 0.47, P<0.001)	
ASD 分數		
基期平均值	1.4±0.7	1.4±0.7
第 52 週變化		
檢測人數	528	531
最小平方平均值	-0.71±0.03	-0.59±0.03
差值(95% CI, p)	-0.12 (-0.19 to -0.04, P = 0.002)	

指標	Tezepelumab (N=528)	安慰劑 (N=531)
其他次要療效指標		
FeNO		
基期平均值(ppb)	41.4±36.3	46.3±44.7
第 52 週變化		
檢測人數	440	426
最小平方平均值(ppb)	-17.3±1.2	-3.5±1.2
差值(95% CI)	-13.8 (-17.1 to -10.6)	
血液嗜酸性白血球數		
基期平均值(cells/μL)	327±293	353±488
第 52 週變化		
檢測人數	458	451
最小平方平均值(cells/μL)	-170±9	-40±9
差值(95% CI)	-130 (-156 to -104)	
血清 IgE		
基期平均值(IU/ml)	515.7±959.8	614.1±1159.5
第 52 週變化		
檢測人數	482	471
最小平方平均值(IU/mL)	-164.4±34.4	43.6±34.5
差值(95% CI)	-208.0 (-303.7 to -112.3)	
AAER, annualized asthma exacerbation rate; ACQ-6, Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S)+12, Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older; ASD, Asthma Symptom Diary; BEC, baseline eosinophil cell count; CI, confidence interval; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; FEV ₁ , forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroids; OCS, oral corticosteroids; RR, rate ratio.		

表九 NAVIGATOR 試驗次族群分析(自基期至第 52 週的變化)

次族群分析指標：AAER	Tezepelumab	安慰劑
指標基礎期數值分類		
對任何常年性過敏原過敏	N = 339	N = 341
	0.42 (0.33 to 0.53)	
對所有常年性過敏原皆無	N = 184	N = 177
	0.49 (0.36 to 0.67)	
BEC < 150/μL	N = 138	N = 138
	0.61 (0.42 to 0.88)	
BEC ≥150, < 300/μL	N = 171	N = 171
	0.57 (0.41 to 0.79)	
BEC ≥300, < 450/μL	N = 99	N = 95
	0.41 (0.27 to 0.64)	
BEC ≥450/μL	N = 120	N = 127
	0.23 (0.15 to 0.34)	
FeNO < 25	N = 213	N = 210
	0.68 (0.51 to 0.92)	
FeNO ≥25, <50	N = 158	N = 151

次族群分析指標：AAER	Tezepelumab	安慰劑
	0.40 (0.28 to 0.56)	
FeNO ≥50	N = 151	N = 156
	0.27 (0.19 to 0.38)	
BEC ≥300/μL, FeNO ≥25 ppb	N = 160	N = 155
	0.73 vs 3.14, RR=0.23 (0.16 to 0.33)	
BEC ≥300/μL, FeNO <25 ppb	N = 56	N = 67
	0.98 vs 1.60, RR=0.61 (0.35 to 1.07)	
BEC <300/μL, FeNO ≥25 ppb	N = 149	N = 152
	0.91 vs 1.94, RR=0.47 (0.33 to 0.67)	
BEC <300/μL, FeNO <25 ppb	N = 157	N = 153
	1.10 vs 1.55, RR=0.71 (0.50 to 1.00)	
AAER, annualized asthma exacerbation rate; BEC, baseline eosinophil cell count; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; RR, rate ratio. 註：數值為 RR (95%信賴區間)		

C. 第三期隨機對照試驗 SOURCE (NCT03406078) [25, 69]

SOURCE 為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組之第 3 期臨床試驗 (60 個機構共 7 個國家)，出資者為 AstraZeneca 與 Amgen。符合受試資格為 18-80 歲經醫師診斷為氣喘，且在分組前曾接受中或高劑量 ICS (每日 fluticasone propionate 250 至 500 μg 或 500 μg 以上，或等效劑量) 至少 12 個月；其中接受中劑量 ICS 病人必須在篩選前增加劑量至高劑量並持續至少 3 個月。此外，受試者在篩選前必須要接受 LABA，合併或未合併其他藥品治療持續至少 3 個月；以及在篩選前已服用 OCS 至少 6 個月，且篩選前每日劑量為 prednisone 或 prednisolone 7.5 至 30 mg (或等效劑量) 維持至少 1 個月。其他氣喘藥品只要在篩選前開始使用並維持至篩選前 3 個月即可繼續使用。受試者先前可曾使用過生物製劑，無論是試驗藥品或處方而得者，只要距離篩選時間 4 個月以上或超過 5 個半衰期者即可。受試者在篩選前 12 個月至少曾有一次氣喘惡化發作 (exacerbation)。

在 8 週 OCS 優化治療階段後，病人隨機分派 (按地區進行分層) 至每四週一次，每次皮下注射 210 毫克 tezepelumab 組，或對應之安慰劑組共 48 週 (4 週誘導期，36 週 OCS 減量期，8 週維持期)。主要療效指標為第 48 週每日 OCS 劑量在未失去氣喘控制的前提下，相較於基期減少的百分比。此指標為類別變項，各等級分別為：一、減少 90% 至 100%；二、減少 75% 以上未滿 90%；三、減少 50% 以上未滿 75%；四、減少超過 0% 未滿 50%；五、未減少，或增加。其他次要指標則有追蹤 48 週時 AAER 等。在接受至少一劑試驗藥品的所有受試者即評估其療效及安全性 (表十及十一)。

主要療效指標之統計方式是使用 ordinal logistic regression，模型中放入治療組別、地區，以及基礎期之 OCS 劑量進行分析。

自 2018 年 3 月 5 日至 2019 年 9 月 27 日共招募 150 名受試者，隨機分派至 210 毫克 tezepelumab 組 (n=74) 及安慰劑組 (n=76)。全部受試者第 48 週每日 OCS 維持治療劑量減少比例達到較高類別的累積勝算 (cumulative odds) 在 tezepelumab 組與安慰劑組相似 (OR=1.28, 95% CI 0.69 to 2.35, p=0.43, 主要療效指標未達統計顯著差異)。相較於安慰劑組，tezepelumab 組中基期嗜酸性白血球數 $\geq 150/\mu\text{L}$ 的累積勝算顯著較高 (2.58, [1.16 to 5.75])，但基期嗜酸性白血球數 $< 150/\mu\text{L}$ 的累積勝算則無顯著差異 (0.40 [0.14 to 1.13])。在安全性數據部分，tezepelumab 具有良好耐受性，未發現有新的安全顧慮，接受 tezepelumab 組 53 人 (72%) 以及安慰劑組 65 人 (86%) 通報不良事件，其中嚴重不良事件比例分別為 12 人 (16%) 及 16 人 (21%)。整體而言，雖然在血液嗜酸性白血球數 $\geq 150/\mu\text{L}$ 病人中發現有可能減少 OCS 劑量，但此試驗未觀察到所有 OCS 保留 (oral corticosteroid-sparing) 病人中，使用 tezepelumab 相較於安慰劑對於減少 OCS 劑量有顯著的改善。

表十 SOURCE 試驗病人基期人口學及臨床特性

特性	Tezepelumab (N=74)	安慰劑 (N=76)	全部受試者 (N=150)
年齡(年)	53.5±12.1	53.4±11.9	53.4±12.0
男性 n(%)	25 (34)	31 (41)	56 (37)
白人 n(%)	62 (84)	64 (84)	126 (84)
亞洲人 n(%)	11 (15)	11 (15)	22 (15)
BMI	29.3±6.7	29.4±7.4	29.4±7.0
接受支氣管擴張劑前 FEV ₁ 平均值	1.56±0.50	1.59±0.64	1.58±0.57
ACQ-6 分數平均值	2.48±1.07	2.46±1.03	2.47±1.05
AQLQ(S)+12 平均值	4.14±1.18	4.11±1.02	4.13±1.10
每週 ASD 平均值	1.33±0.70	1.25±0.75	1.29±0.73
血液嗜酸性白血球數			
<150/ μL	27 (37%)	24 (32%)	51 (34%)
150 – 300/ μL	19 (26%)	28 (37%)	47 (31%)
$\geq 300/\mu\text{L}$	28 (38%)	24 (32%)	52 (35%)
FeNO			
<25 ppb	32 (47%)	26 (38%)	58 (42%)
≥ 25 ppb	36 (53%)	43 (62%)	79 (58%)
血清 IgE (IU/mL)			
平均值	298.7±576.3	300.9±521.4	299.8±547.1
中位數(範圍)	109.4 (32.3 to 278.9)	122.7 (39.4 to 304.8)	109.7 (35.8 to 285.6)
基期每日 OCS 劑量			
7.5 mg	30 (41%)	33 (43%)	63 (42%)

特性	Tezepelumab (N=74)	安慰劑 (N=76)	全部受試者 (N=150)
9 mg	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
10 mg	26 (35%)	23 (30%)	49 (33%)
12.5 mg	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
15 mg	7 (10%)	8 (11%)	15 (10%)
20 mg	7 (10%)	6 (8%)	13 (9%)
25 mg	2 (3%)	1 (1%)	3 (2%)
30 mg	1 (1%)	4 (5%)	5 (3%)
曾使用生物製劑	36 (49%)	30 (39%)	66 (44%)

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S)+12, Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older; ASD, Asthma Symptom Diary; BMI, body mass index; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; OCS, oral corticosteroids; RR, rate ratio.

表十一 SOURCE 試驗療效指標

	Tezepeluma b (N=74)	安慰劑 (N=76)	OR (95% CI)	P 值
主要療效指標				
第 48 週每日 OCS 劑量 在未失去氣喘控制前題 下自基期降低的百分比	NA	NA	1.28 (0.69 to 2.35)	0.43
90–100%	40 (54%)	35 (46%)	NA	NA
75–<90%	5 (7%)	4 (5%)	NA	NA
50–<75%	10 (14%)	14 (18%)	NA	NA
0–<50%	5 (7%)	9 (12%)	NA	NA
未改變或增加, n(%)	14 (19%)	14 (18%)	NA	NA
次族群分析— 基期嗜酸性白血球數				
<300/μL, n(%)	46 (62.2%)	52 (68.4%)	0.70(0.33 to 1.47)	—
≥300/μL, n(%)	28 (37.8%)	24 (31.6%)	3.49(1.16 to 10.5)	—
<150/μL, n(%)	27 (36.5%)	24 (31.6%)	0.40(0.14 to 1.13)	—
≥150/μL, n(%)	47 (63.5%)	52 (68.4%)	2.58(1.16 to 5.75)	—
次要療效指標				
OCS 劑量第 48 週自基 期減少 100%, n(%)	40 (54%)	35 (46%)	1.35 (0.68 to 2.68)	NA
OCS 劑量第 48 週自基 期減少≥50%, n(%)	55 (74%)	53 (70%)	1.24 (0.60 to 2.57)	NA
OCS 劑量第 48 週≤ 5mg, n(%)	53 (72%)	55 (72%)	0.88 (0.40 to 1.94)	NA
其他療效指標				
第 48 週 AAER (95%CI)	1.38 (0.98 to 1.95)	2.00 (1.46 to 2.74)	RR=0.69 (0.44 to 1.09)	—
BEC<150/μL	2.27 (1.35 to 3.81)	1.68 (0.96 to 2.95)	RR=1.35 (0.64 to 2.87)	—

	Tezepelumab (N=74)	安慰劑 (N=76)	OR (95% CI)	P 值
BEC \geq 150/ μ L	0.92 (0.58 to 1.44)	2.15 (1.49 to 3.09)	RR=0.43 (0.24 to 0.76)	—
BEC<300/ μ L	1.71 (1.14 to 2.57)	1.53 (1.04 to 2.26)	RR=1.12 (0.64 to 1.95)	—
BEC \geq 300/ μ L	0.87 (0.48 to 1.56)	2.94 (1.79 to 4.84)	RR=0.29 (0.14 to 0.63)	—

AAER, annualized asthma exacerbation rate; BEC, baseline eosinophil cell count; CI, confidence interval; OCS, oral corticosteroids; OR, odds ratio.

D. 第三期隨機對照試驗 DESTINATION 延伸試驗 (NCT03706079) [54, 55]

DESTINATION 為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組之第 3 期長期延伸試驗 (182 個機構共 18 個國家)，由阿斯特捷利康和安進公司資助，目的為探討 Tezepelumab 的長期療效及安全性。試驗目標對象為評估在完成 52 週 NAVIGATOR 試驗或 48 週 SOURCE 試驗的病人，接受每四週一次皮下 tezepelumab 210 mg 或安慰劑累計共 104 週的治療安全性和療效(表十一至十四)。

受試對象為 12 至 80 歲接受中重度吸入性皮質類固醇，及至少一種額外的氣喘控制藥物，及/或口服類固醇仍控制不良之氣喘病患。主要納入條件為 (1) 在母試驗回診接受最後一次治療；(2) 在母試驗中有適當的治療遵醫囑率，且在母試驗未達到中斷治療標準。主要排除條件包括：(1) 有其他氣喘以外的肺部疾病；(2) 除氣喘外還有其他造成周邊血液嗜酸性白血球數 (peripheral eosinophil counts) 增多的肺部或全身性疾病；(3) 其他任何不穩定或可能影響受試者安全的疾病。若受試者原為 tezepelumab 組則繼續接受皮下 tezepelumab (每四週 210 毫克)，若原為安慰劑組則以 1:1 重新分派至 tezepelumab (每四週 210 毫克) 或安慰劑組 (每四週一次)。原 NAVIGATOR 試驗受試者持續使用 52 週，SOURCE 試驗受試者持續使用 56 週，使所有受試者治療皆為 104 週。完成後有兩週不接受治療的追蹤期。主要療效指標為在 104 週後總體不良事件 (AE) 發生率以及嚴重不良事件 (SAE) 發生率。次要療效指標為自母試驗第 0 週起追蹤至第 104 週之氣喘惡化年發作率，試驗過程中接受至少一劑試驗藥品的受試者即納入分析。

試驗招募自 2019 年 1 月 7 日至 2020 年 10 月 15 日，來自 NAVIGATOR 試驗之 tezepelumab 組 (n=528) 在 104 週內不良事件發生率為每 100 人年 49.62 (95% CI 45.16 to 54.39)，安慰劑組 (n=531) 為 62.66 (56.93 to 68.81)，兩組差異 -13.04 (95% CI -17.83 to -8.18)；嚴重不良事件兩組比例依序為 7.85 (6.14 to 9.89) 及 12.45 (9.97 to 15.35)，兩組差值為 -4.59 (-7.69 to -1.65)。SOURCE 試驗之 tezepelumab 組 (n=74) 在 104 週內發生不良事件比例為每 100 人年 47.15

(95% CI 36.06 to 60.56)，安慰劑組 (n=76) 為 69.97 (54.54 to 88.40)，兩組差異 -22.82 (95% CI -34.77 to -10.01)；嚴重不良事件兩組比例依序為 13.14 (7.65 to 21.04) 及 17.99 (10.66 to 28.44)，兩組差值為 -4.85 (-14.88 to 4.453)。此外，tezepelumab 在 104 週試驗期間相較於安慰劑組有較低的氣喘惡化年發作率 (AAER)，其中原為 NAVIGATOR 試驗受試者之 AAER 比值 0.42 (95% CI 0.35 to 0.51)，原為 SOURCE 試驗受試者之 AAER 比值則為 0.61 (0.38 to 0.96)。

整體而言，tezepelumab 治療具有長達 2 年的耐受性，且對於嚴重且控制不良氣喘有持續且具臨床意義的降低氣喘惡化發作的療效，此結果與先前隨機、以安慰劑為對照組的試驗結果一致，顯示 tezepelumab 對於嚴重且控制不良氣喘具有長期的安全性和持續的療效。

表十二 DESTINATION 試驗受試者基期人口學及臨床特性

特性	NAVIGATOR Tezepelumab (n=528)	NAVIGATOR 安慰劑 (n=531)	SOURCE Tezepelumab (n=74)	SOURCE 安慰劑 (n=76)
年齡(年)	49.9±16.3	49.0±15.9	53.5±12.1	53.4±11.9
男性 n(%)	193 (37%)	194 (37%)	25 (34%)	31 (41%)
BMI	28.7±7.1	28.3±6.9	29.3±6.7	29.4±7.4
白人 n(%)	332 (63%)	327 (62%)	62 (84%)	64 (84%)
亞洲人 n(%)	146 (28%)	149 (28%)	11 (15%)	11 (15%)
ICS 劑量				
低劑量	0	1 (<1%)	0	0
中劑量	131 (25%)	132 (25%)	1 (1%)	0
高劑量	397 (75%)	398 (75%)	73 (99%)	76 (100%)
OCS 維持治療	49 (9%)	51 (10%)	74 (100%)	76 (100%)
支氣管擴張劑 前 FEV ₁	1.83±0.72	1.85±0.71	1.56±0.50	1.59±0.64
過去 12 個月急 性發作次數				
1	0	1 (<1%)	1 (<1%)	30 (40%)
2	310 (59%)	324 (61%)	324 (61%)	25 (33%)
>2	218 (41%)	206 (39%)	206 (39%)	21 (28%)
FeNO (ppb)				
<25 ppb	213 (41%)	220 (42%)	32 (47%)	26 (38%)
25-50 ppb	158 (30%)	151 (29%)	20 (29%)	27 (39%)
≥50 ppb	151 (29%)	156 (30%)	16 (24%)	16 (23%)
血液嗜酸性白 血球數(/μL)				
<150	138 (26%)	138 (26%)	27 (37%)	24 (32%)
150 to <300	171 (32%)	171 (32%)	19 (26%)	28 (37%)
300 to <450	99 (19%)	95 (18%)	20 (27%)	16 (21%)
≥450	120 (23%)	127 (24%)	8 (11%)	8 (11%)

特性	NAVIGATOR Tezepelumab (n=528)	NAVIGATOR 安慰劑 (n=531)	SOURCE Tezepelumab (n=74)	SOURCE 安慰劑 (n=76)
血清 IgE(IU/mL)				
平均值	515.7±959.8	614.1±11.59.5	298.7±576.3	300.9±521.4
中位數(範圍)	194.9 (56.2 to 545.1)	196.7 (51.9 to 597.0)	109.4 (32.3 to 278.9)	122.7 (39.4 to 304.8)

BMI, body mass index; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroids; OCS, oral corticosteroids;

表十三 DESTINATION 試驗治療期間不良事件

不良事件	NAVIGATOR Tezepelumab (n=528)	NAVIGATOR 安慰劑 (n=531)	SOURCE Tezepelumab (n=74)	SOURCE 安慰劑 (n=76)
總風險人年	917.0	699.0	129.4	100.0
不良事件				
個案數	455 (86%)	438 (83%)	61 (82%)	70 (92%)
每 100 人年發生率 (95%CI)	49.62 (45.16 to 54.39)	62.66 (56.93 to 68.81)	47.15 (36.06 to 60.56)	69.97 (54.54 to 88.40)
因不良事件死亡				
個案數	7 (1%)	1 (<1%)	2 (3%)	0
每 100 人年發生率 (95%CI)	0.76 (0.31 to 1.57)	0.14 (0.00 to 0.80)	1.55 (0.19 to 5.58)	0.00 (0.00 to 2.99)
任何嚴重不良事件				
個案數	72 (14%)	87 (16%)	17 (23%)	18 (24%)
每 100 人年發生率 (95%CI)	7.85 (6.14 to 9.89)	12.45 (9.97 to 15.35)	13.14 (7.65 to 21.04)	17.99 (10.66 to 28.44)
因不良事件中斷治療				
個案數	15 (3%)	21 (4%)	2 (3%)	2 (3%)
每 100 人年發生率 (95%CI)	1.64 (0.92 to 2.70)	3.00 (1.86 to 4.59)	1.55 (0.19 to 5.58)	2.00 (0.24 to 7.22)
最常見不良事件				
鼻咽炎	129 (24%)	123 (23%)	17 (23%)	22 (29%)
上呼吸道感染	71 (14%)	88 (17%)	12 (16%)	8 (11%)
頭痛	56 (11%)	53 (10%)	9 (12%)	10 (13%)
氣喘	27 (5%)	61 (12%)	8 (11%)	14 (18%)
細菌性支氣管炎	30 (6%)	18 (3%)	8 (11%)	7 (9%)

CI, confidence interval

表十四 DESTINATION 試驗 tezepelumab 組與安慰劑組不良事件發生率差值

不良事件	NAVIGATOR 試驗 Tezepelumab vs 安慰劑組	SOURCE 試驗 Tezepelumab vs 安慰劑組
任何不良事件	-13.04 (-17.83 to -8.18)	-22.82 (-34.77 to -10.01)
因任何不良事件死亡	0.62 (-0.10 to 1.44)	1.55 (-2.19 to 5.47)
任何嚴重不良事件	-4.59 (-7.69 to -1.65)	-4.85 (-14.88 to 4.53)
因不良事件中斷治療	-1.37 (-3.05 to 0.08)	-0.45 (-5.62 to 3.74)

表十五 NAVIGATOR 試驗追蹤 104 週之氣喘惡化年發作率(AAER)

	Tezepelumab 組 n/%	安慰劑組 n/%	RR (95% CI)
總體	528/0.82	531/1.93	0.42 (0.35 to 0.51)
次族群			
血液嗜酸性白血球數			
<300/ μ L	309/0.88	309/1.60	0.55 (0.44 to 0.70)
\geq 300/ μ L	219/0.73	222/2.46	0.30 (0.22 to 0.39)
<150/ μ L	138/0.82	138/1.55	0.53 (0.37 to 0.76)
\geq 150/ μ L	390/0.82	393/2.08	0.40 (0.32 to 0.49)
基期 FeNO 值			
<25 ppb	213/0.90	220/1.40	0.64 (0.48 to 0.86)
\geq 25 ppb	309/0.75	307/2.37	0.32 (0.25 to 0.40)
參與試驗過去一年曾 氣喘惡化發作次數			
\leq 2	310/0.61	325/1.23	0.49 (0.39 to 0.63)
>2	218/1.10	206/1.11	0.35 (0.27 to 0.46)
ICS 劑量			
中劑量	131/0.85	132/1.18	0.71 (0.49 to 1.04)
高劑量	397/0.81	398/2.22	0.36 (0.29 to 0.45)
OCS 維持治療使用			
有	49/1.85	51/3.01	0.61 (0.35 to 1.07)
無	479/0.73	480/1.82	0.40 (0.33 to 0.49)
FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; ICS, inhaled corticosteroids; OCS, oral corticosteroids;			

E. 第 3B 期單臂試驗 WAYFINDER (NCT05274815) [56]

WAYFINDER 為一項多中心、單臂之第 3B 期臨床試驗，目的為評估嚴重氣喘且使用高劑量吸入型類固醇 (ICS) 合併長效型乙型交感神經致效劑 (LABAs) 及長期口服類固醇 (OCS) 成人病人在使用 tezepelumab 210 毫克後對降低口服類固醇使用的療效及安全性。試驗始於 2022 年 5 月，尚未開始招募受試者。

F. CASCADE 試驗 (NCT03688074) [57, 58]

CASCADE 為一項探索性、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組、平行組別之第 2 期臨床試驗 (27 家醫學中心 5 個國家)，目的在評估 18-75 歲中至重度氣喘且控制不良之成人病人每四週皮下注射 tezepelumab 210 毫克共 28 週的抗炎效果，並以嗜酸性白血球數量分層，1:1 隨機分派到介入組與安慰劑組。主要療效指標為以支氣管鏡活檢判斷氣道黏膜炎症細胞數量 (airway submucosal inflammatory cells) (嗜酸性白血球、嗜中性白血球、T 細胞和肥大細胞) 自基期至治療結束 (第 28 週) 的變化，同時以基期第二型炎症生物標記值 (包括血液嗜酸性白血

球數)作為次族群分析。其他探索性分析包括評估 tezepelumab 對氣道重建(airway remodeling)的影響。

此試驗初步結果來自研討會摘要[58]，自 2018 年 11 月 2 日至 2020 年 11 月 16 日間已招募 250 位受試者(以隨機分派 59 名至 tezepelumab 組，57 名至安慰劑組)，介入組 48 人及對照組 51 人完成試驗，結果顯示相較於安慰劑組，使用 tezepelumab 組的嗜酸性白血球數顯著降低(幾何最小平方法比率^o為 0.15 (95% CI 0.05-0.41, p<0.001)，在所有基期生物標記的次族群中皆存在顯著差異，而其他類型細胞則無顯著差異(嗜中性白血球數 1.36 [95% CI 0.94 to 1.97]、CD3+ T 細胞數 1.12 [0.86 to 1.46]、CD4+ T 細胞數 1.18 [0.90 to 1.55]；tryptase+肥大細胞數 0.83 [0.61 to 1.15]；chymase+肥大細胞數 1.19 [0.67 to 2.10]；所有 p>0.10)。次要療效指標網狀基底膜厚度(reticular basement membrane thickness)和上皮完整度(epithelial integrity)亦無顯著差異。Tezepelumab 組有 53 例(90%)、安慰劑組有 51 例(90%)通報不良事件，但無特殊安全性顧慮。

G.系統性文獻回顧及間接比較研究 [66]

此為阿斯特捷利康資助完成的研究，以網絡統合分析(NMA)與模擬治療比較(simulated treatment comparison, STC)兩種方式比較本案藥品與其他生物製劑(dupilumab、benralizumab、mepolizumab、reslizumab、及omalizumab)在治療12歲以上嚴重且控制不良氣喘的療效。療效指標為氣喘惡化年發生率(annualized asthma exacerbation rate, AAER)及AAER導致的住院或急診次數。為處理各研究族群潛在異質性，此研究再以次族群進行NMA分析(根據BEC、FeNO、及是否為過敏性氣喘)，以及透過STC模型以潛在治療效果調控因子(modifiers)進行校正，另以敏感度分析評估研究設計的影響(排除非平行控制試驗及非第三四期試驗)。

共16項隨機對照試驗納入此研究進行分析，結果顯示所有生物製劑間有相似的療效，AAER無統計上顯著差異，不過tezepelumab有較低的AAER值；AAER住院或急診的結果在NMA分析亦皆排名第一，在次族群分析或敏感度分析中也有一致的結果。與NMA結果一致，STC結果亦顯示生物製劑間無顯著差異，但點估計傾向tezepelumab較好。此研究限制為各試驗之納入條件，和具臨床改善意義的病人特性間存在異質性，然而根據分析的一致性，預期此影響對分析結果不大。

表十六 Tezepelumab與其他生物製劑之NMA比較

對照組	AAER	AAER相關住院或急診	BEC≥300/μL 次族群 AAER	BEC<300/μL 次族群 AAER
	RR(95%CrI)	RR(95%CrI)	RR(95%CrI)	RR(95%CrI)

^o ratio of geometric least-squares means

對照組	AAER	AAER相關住院或急診	BEC≥300/μL 次族群 AAER	BEC<300/μL 次族群 AAER
Dupilumab 200mg	0.84 (0.45 to 1.56)	—	0.95 (0.47 to 1.92)	0.69 (0.12 to 3.32)
Dupilumab 300mg	0.84 (0.45 to 1.56)	—	1.08 (0.54 to 2.27)	0.61 (0.10 to 2.83)
Dupilumab 200/300mg	—	0.36 (0.07 to 1.59)	—	—
Benralizumab	0.63 (0.35 to 1.09)	0.35 (0.08 to 1.16)	0.60 (0.34 to 1.13)	0.59 (0.10 to 2.62)
Mepolizumab	0.82 (0.43 to 1.50)	0.54 (0.13 to 2.00)	0.89 (0.42 to 1.95)	—
Reslizumab	0.82 (0.43 to 1.49)	0.29 (0.07 to 1.08)	0.70 (0.37 to 1.37)	—
Omalizumab	0.60 (0.35 to 1.01)	0.40 (0.10 to 1.55)	0.60 (0.29 to 1.30)	—
Placebo	0.37 (0.23 to 0.57)*	0.19 (0.07 to 0.47)*	0.32 (0.20 to 0.53)*	0.41 (0.11 to 1.18)
AAER, annualized asthma exacerbation rate; BEC, baseline eosinophil cell count; CrI, credible interval; RR, rate ratio. *p<0.05				

(五) 建議者提供之資料

建議者所提供的療效安全性資料共三筆，分別為 PATHWAY 試驗、NAVIGATOR 試驗及 DESTINATION 試驗的主要分析數據，與本報告於電子資料庫文獻篩選結果相同故不贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Tezspire® 泰莎樂注射液劑主成分為 tezepelumab，主管機關許可適應症為「12歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。使用限制：不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘 (status asthmaticus)」。建議者本次申請擴增健保給付適應症於「限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嚴重氣喘且控制不良 (severe asthma) 之 18 歲以上成人病患，且須符合下列條件：(1)病患已遵循最適切的標準療法。(2)過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急

診或住院治療。」

針對本案評估目標族群，參考GINA指引建議，並查詢我國藥品許可適應症核准現況及健保收載條件，目前健保收載可作為嚴重氣喘且控制不良病人附加維持治療之生物製劑包括 omalizumab (anti-IgE)、mepolizumab (anti-IL5)、benralizumab (anti-IL5R)。建議者建議 tezepelumab 給付規定中，臨床條件部分與現行 mepolizumab、benralizumab 較為相近，但未設定生物標記嗜酸性白血球數量限制。因此，針對符合 mepolizumab、benralizumab 之嗜酸性白血球規定者，療效參考品為 mepolizumab、benralizumab (台灣已上市但健保尚未收載之 dupilumab (anti-IL4R α) 可為本品之潛在療效參考品。) 而對於同時符合 omalizumab 之 IgE 規定與臨床規定 (詳如附錄一) 者，亦符合建議者建議給付規定者，則可為 omalizumab。另一方面，若兩項生物標記皆未能符合，但臨床發作條件符合者，則適當之療效參考品則可為 OCS。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 於 2022 年 11 月 16 日公告建議給付 tezepelumab 用於治療成人及 12 歲以上青少年嚴重型氣喘之附加維持性療法，前提為病人須符合以下條件：(1) 使用高劑量吸入型皮質類固醇 (ICSs) (定義為每日 ≥ 500 微克的 fluticasone propionate 或同等劑量)，以及額外 1 種以上控制氣喘藥品 (如 LABAs) 仍控制不良之氣喘。(2) 過去 12 個月曾發生 2 次以上具臨床顯著性的氣喘惡化發作。建議理由為：(1) tezepelumab 具有臨床效果，(2) 滿足病人需求，包括改善肺功能、控制氣喘症狀及減少急性發作和改善健康相關生活品質；(3) 不符成本效果，因此需要降價方案。此外，CADTH 訂有續用申請規定，每年需申請一次。

澳洲 PBAC 於 2022 年 7 月之會議記錄中記載廠商原先申請將 tezepelumab 作為治療嚴重且控制不良之過敏性和/或嗜酸性白血球性氣喘，隨後撤銷此申請案。

英國 NICE 於 2023 年 4 月 20 日公告建議給付 tezepelumab 作為治療 12 歲以上嚴重氣喘之附加維持療法，前提為氣喘病患須接受過高劑量吸入型皮質類固醇 (ICSs) 與其他維持性治療後仍控制不良，並且符合下列其中一項條件：(1) 病患在過去一年有 3 次或 3 次以上氣喘惡化發作。或 (2) 正在使用口服類固醇維持療法。建議及考量理由為 (1) tezepelumab 為嚴重氣喘病人可使用的生物製劑選項之一；(2) tezepelumab 具有臨床效果；(3) tezepelumab 作為附加維持療法，相較於標準治療或其他生物製劑，皆具有成本效果。

(三) 相對療效及安全性

經系統性搜尋電子資料庫文獻後，納入六項與本案相關之隨機分派臨床試驗與一項間接比較研究。六項隨機分派臨床試驗中，一項仍在進行中，一項僅有研討會摘要報告，各本報告主要採納另四項 PATHWAY、NAVIGATOR、SOURCE、及 DESTINATION 試驗為本案療效及安全性主要證據來源。四項試驗的療效及安全性數據整理如表十七。

PATHWAY 試驗為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組、平行組別之第 2 期臨床試驗，比較中重度氣喘且使用中高劑量 ICS 併用 LABA 仍控制不良病人皮下注射 tezepelumab 三種不同劑量（70 mg [N=138], 210 mg [N=137], 280mg [N=137]）和安慰劑(N=138)每四週一次共使用 52 週的療效及安全性。結果顯示第 52 週之氣喘惡性年發作率(AAER，主要療效指標)相較於安慰劑組，各 tezepelumab 劑量組的急性發作率顯著較低。第 52 週氣管擴張劑使用前用力呼氣一秒量(FEV₁) tezepelumab 組亦高於安慰劑組。常見不良事件為支氣管炎、鼻咽炎、頭痛及氣喘。

NAVIGATOR 試驗為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組之第 3 期臨床樞紐試驗，目的為比較嚴重氣喘且控制不良病人使用 tezepelumab (210 mg)(N=528)與安慰劑(N=531)每四週一次共 52 週的療效及安全性。結果顯示相較於安慰劑組，使用 tezepelumab 的嚴重氣喘且控制不良病人急性發作較少（主要療效指標）、較好肺功能(FEV₁)、氣喘控制(ASD)及健康相關生活品質(ACQ6、AQLQ[S]+12)。不良事件頻率及類型在兩組間無統計上顯著差異。

SOURCE 試驗為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組之第 3 期臨床試驗，比較 18-80 歲接受中高劑量 ICS 且過去 12 個月曾至少一次氣喘惡化發作的氣喘病人，接受皮下注射 210 毫克 tezepelumab 組(N=74)或安慰劑組(N=76)每四週一次共 48 週的療效及安全性，有別於其他試驗此試驗主要療效指標為第 48 週每日 OCS 劑量在未失去氣喘控制的前提下，相較於基期減少的百分比。結果顯示主要療效指標 tezepelumab 及安慰劑組間未達統計顯著差異，但若血液嗜酸性白血球數 $\geq 150/\mu\text{L}$ 病人使用 tezepelumab 相較於安慰劑組在降低 OCS 的使用劑量上有統計上明顯改善。

DESTINATION 試驗為一項多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組之第 3 期延伸試驗。目的為評估在完成 52 週 NAVIGATOR 試驗或 48 週 SOURCE 試驗的病人，接受每四週一次皮下 tezepelumab 210mg (NAVIGATOR N=528, SOURCE N=74)或安慰劑(NAVIGATOR N=531, SOURCE N=76)持續使用至 104 週後的治療安全性和療效。主要療效指標為在 104 週後總體不良事件(AE)發生率以及嚴重不良事件(SAE)發生率。次要療效指標為自母試驗第 0 週起追蹤至第 104 週之年化氣喘惡化發作率。結果顯示 tezepelumab 治療具有長達 2 年的耐受性，且具有降低氣喘惡化發作的療效。

表十七 Tezepelumab 四項隨機對照試驗療效與安全性數據彙整表

	PATHWAY* 52 週	NAVIGATOR 52 週	SOURCE 48 週	DESTINATION 104 週	
療效數據					
AAER (95% CI), P 值	差值 71% (54% to 82%) p<0.001	RR=0.44, (0.37 to 0.53) P<0.001	RR=0.69, (0.44 to 1.09)	RR=0.42 (0.35 to 0.51)	
OCS 劑量下降 (95%CI), P 值	—	—	OR=1.28 (0.69 to 2.35) P=0.43	—	
支氣管擴張前 FEV ₁ (95% CI), P 值	差值 0.13 (0.03 to 0.23) P=0.009	差值 0.13 (0.08 to 0.18) P<0.001	差值 0.26 (0.13 to 0.39)	—	
ACQ-6 分數 (95% CI), P 值	差值-0.29 (-0.56 to -0.01) P=0.039	差值-0.33 (-0.46 to -0.20) P<0.001	差值-0.37 (-0.71 to -0.02)	—	
AQLQ(S)+12 (95% CI), P 值	差值 0.20 (-0.09 to 0.48) 0.185	差值 0.34 (0.20 to 0.47) P<0.001	差值 0.36 (0.01 to 0.70)	—	
氣喘症狀 ASD 分數(95% CI), P 值	—	差值-0.12 (-0.19 to -0.04) P = 0.002	差值 -0.10 (-0.29 to 0.09)	—	
安全性數據；n (%)				NAVIGATOR	SOURCE
不良事件	I: 90 (65.7%) C: 91(65.9%)	I: 407(77.1%) C:429(80.8%)	I: 53 (72%) C: 65 (86%)	I: 455 (86%) C: 438 (83%)	I: 61 (82%) C: 70 (92%)
因不良事件死亡	I:0 (0%) C:0 (0%)	I:0 (0%) C:2 (0.4%)	I: 1 (1%) C: 0 (0%)	I: 7 (1%) C: 1 (<1%)	I: 2 (3%) C: 0 (0%)
嚴重不良事件	I: 13 (9.5%) C: 18 (13.0%)	I: 52(9.8%) C: 73(13.7%)	I: 12 (16%) C: 16 (21%)	I: 72 (14%) C: 87 (16%)	I: 17 (23%) C: 18 (24%)
因不良事件中 斷治療	I: 2 (1.5%) C: 1 (0.7%)	I: 11(2.1%) C: 19(3.6%)	I: 2 (3%) C: 2 (3%)	I: 15 (3%) C: 21 (4%)	I: 2 (3%) C: 2 (3%)
AAER, annualized asthma exacerbation rate; ACQ-6, Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S)+12, Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older; ASD, Asthma Symptom Diary; CI, confidence interval; FEV ₁ , forced expiratory volume in 1 second; OCS, oral corticosteroids; RR, rate ratio. 療效數據所列為 tezepelumab 與安慰劑的比較結果。*PATHWAY 僅列中劑量組 (每四週 一次 210 mg 數據)。I:介入組；C:對照組					

(四) 醫學倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考。本報告摘錄 CADTH 評估報告所收集的病友觀點提供參考。病人期待嚴重氣喘的新治療可以改善肺功能、控制氣喘症狀、降低急性發作、改善生活品質，並有較少的副作用、降低對口服類固醇的

依賴、及減少為維持氣喘控制所需的用藥數；而 CADTH 總結 tezepelumab 滿足以上部份需求，如改善肺功能、控制氣喘症狀、減少急性發作和改善健康相關生活品質。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 5 月 30 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。
NICE (英國)	於 2023 年 4 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。 至 2023 年 5 月 30 日止，並未於 SMC 網頁查詢到相關評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

註：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) [8]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2022 年 12 月發布一份關於 Tezspire (Tezepelumab) (以下簡稱本品) 的醫療科技評估報告，建議收載本品為 12 歲以上成年與青少年嚴重氣喘病人的附加維持治療 (Add-on maintenance treatment)。CADTH 認為在經濟評估中因為相關模型假設缺乏臨床效度、本品治療效果持續時間的證據有限、缺乏與其他生物製劑的藥品-藥品直接比較證據等限制，導致

評估結果具有不確定性，考量本品合併標準治療可減少氣喘發作頻率，故在廠商同意調降支付價格之前提下，建議給付本品。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析，設定目標族群為 12 歲以上成年與青少年嚴重氣喘病人，介入策略為本品作為附加維持治療合併標準治療（高劑量吸入型類固醇和長效乙二型交感神經興奮劑（ICS/LABA）；OCS 依賴性病人則為口服型類固醇（OCS）），比較策略為標準治療。研究採用馬可夫模型，分析期間設定為終生（50 年），並採加拿大公共經費健康照護付費者（Canadian publicly funded health care payer）觀點。模型中的主要參數來自 NAVIGATOR 及 SOURCE 兩臨床試驗。

CADTH 認為廠商所提交之成本效用評估有以下幾項限制：

- (1) 廠商使用 ACQ-6 分數 1.5 分作為閾值（threshold），將氣喘控制分為已控制與控制不良兩類；另於模型中假設之前的氣喘控制將影響與氣喘急性惡化相關的負效用，CADTH 臨床專家認為上述模型假設缺乏臨床效度。
- (2) 模型中假設嚴重氣喘急性惡化的死亡率增加，將意味著使用本品有相當大的生存效益，但上述設定並未在臨床試驗中得到證實；另外根據臨床試驗、文獻與 CADTH 臨床專家意見，模型還高估因氣喘急性惡化而死亡的人數。
- (3) 廠商假設使用本品治療者有特定於治療的效用值，並指出接受本品治療可以提高生活品質，而與本品是否改善氣喘控制與減少氣喘急性惡化無關，CADTH 臨床專家認為此假設缺乏表面效度。
- (4) 廠商於模型中假設將 26 週後進行治療反應評估，反應的定義為相較於基期任何氣喘急性惡化率或慢性 OCS 使用的減少，未反應者假設將停止使用本品並僅接受背景治療。CADTH 臨床專家認為由於初始治療反應可能會基於 ACQ 分數與肺功能的變化進行評估，因此認為模型的反應評估並未充分反映臨床上氣喘的管理。
- (5) 模型未能準確預測試驗中觀察到的氣喘急性惡化或住院率，且廠商拒絕提供僅使用 NAVIGATOR 臨床試驗資料所建構的模型以進行驗證，因此進一步限制 CADTH 驗證模型的能力。
- (6) 廠商就 52 週臨床試驗所觀察到本品對氣喘急性惡化的臨床效果，於模型中假設該效果將維持約 50 年，CADTH 認為本品治療效果持續時間的證據有限。
- (7) 由於沒有本品與其他生物製劑的藥品-藥品直接比較證據，且廠商的間接比較結果亦具有相當大的不確定性，故 CADTH 認為本品與其他治療嚴重氣喘的生物製劑之臨床相對療效具高度不確定性。

CADTH 根據上述限制，假設本品沒有相關的死亡率效益、僅使用健康狀態的效用值、及移除 26 週的反應評估等前提下重新進行分析。然 CADTH 無法處理缺乏與其他生物製劑的藥品-藥品直接比較資料，以及如何導出轉移機率的透

明度的問題。重新分析結果發現本品的遞增成本效益比值（Incremental cost effectiveness ratio, ICER）為 1,334,178 加幣/經生活品質校正生命年（Quality adjusted life year, QALY），在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值（Willingness to pay）下，本品具成本效益的機率為 0%，需降價約 95%才具有成本效益，此外本次評估無法確定本品相較於其他加拿大可用的生物製劑的成本效益。

2. PBAC（澳洲）

至 2023 年 5 月 30 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。

3. NICE（英國）[11]

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 4 月發布一份科技評議指引（Technology appraisal guidance 880），建議收載本品為 12 歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療。委員會認為廠商整體模型結構適當，考量本品合併標準治療可減少氣喘發作以及所需的口服型類固醇劑量，故在廠商提供商業協議之前提下，建議給付本品。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商以五階段馬可夫模型評估本品與標準治療於嚴重氣喘病人的效益，對於可接受生物製劑治療的病人，比較品包含 mepolizumab、benralizumab、omalizumab、reslizumab、dupilumab 等；對於不適合接受生物製劑治療的病人，比較品為標準治療。該模型主要由已控制的氣喘、控制不良的氣喘、伴有氣喘急性惡化的控制不良氣喘、伴有氣喘急性惡化的已控制氣喘、以及死亡等五個健康狀態。廠商以氣喘控制問卷 ACQ-6 的分數定義氣喘控制狀態，得分低於 1.5 為已控制的氣喘，高於 1.5 為控制不良氣喘。氣喘急性惡化的定義為氣喘惡化而需要口服型類固醇治療至少連續 3 天、急診或住院治療。模型分析期間設定為終生（60 年），週期則為 4 週。

委員會認為廠商模型中以 ACQ-6 分數 1.5 作為分界點定義氣喘控制狀態、在治療 52 週後對有反應的病人使用不同轉移機率、以及死亡率估計等部分之設定皆適當。而在模型架構各狀態間移轉部分，模型禁止從「已控制的氣喘」到「伴有氣喘急性惡化的控制不良氣喘」、以及從「控制不良的氣喘」到「伴有氣喘急性惡化的已控制氣喘」的轉移，實證資料評估小組（Evidence assessment group, EAG）認為此設定不適當，另外認為從兩個氣喘急性惡化健康狀態到已控制的氣喘狀態的轉移機率可能被高估，並提及據其專家意見指出伴有氣喘急性惡化的控制不良氣喘病人，相較於位於已控制氣喘狀態之病人，更可能回到控制不良氣喘的狀態。其他臨床專家提及，急性惡化狀態不會因為以前的氣喘狀態為何而有所差別，並指出氣喘控制良好之病人通常不常會急性惡化，在臨床上急性惡化通常持續一週，且所有急性惡化的病人將被歸屬於控制不良的氣喘，並認為廠商的設

定應屬合理，委員會最終同意認為廠商模型中氣喘急性惡化狀態轉移的設定為尚可接受。另外，廠商假設接受生物製劑治療的病人具有額外的效用增益，但該效用增益沒有與模型中任何健康狀態有關聯，委員會認為廠商假設不適當，廠商後續在更新的基礎分析中取消額外效用增益的部分，故委員會同意廠商更新的基礎分析為適當。

在可接受生物製劑治療的部分，委員會重申網絡統合分析（Network meta-analysis, NMA）的不確定性，但同意最合理的 ICER 值不太可能超過 NICE 通常認為在所有接受生物製劑治療的次族群中可接受的 NHS 資源使用，故委員會結論為本品相較於 mepolizumab、benralizumab、omalizumab、reslizumab、dupilumab 等生物製劑具成本效益。在不適合接受生物製劑治療的部分，委員會首選的基礎分析的 ICER 值處於 NICE 通常認為具成本效益的 NHS 資源使用的較高範圍，但委員會考量到嚴重氣喘病人中未能使用現有生物製劑者，存在高度未滿足需求，而且死亡率估計參數更新後大幅降低 ICER 值，故委員會結論為本品相較於標準治療具成本效益。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2023 年 5 月 30 日止，並未於 SMC 網頁查詢到相關評估報告。

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	severe asthma
Intervention	tezepelumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis,

	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies
--	--

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 5 月 30 日止，以 “severe asthma”、“tezepelumab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed 及 Embase 搜尋到相關文獻，經閱讀標題及摘要後，納入 1 篇文獻，相關經濟評估文獻之內容摘要如下：

Rind 等人[70]於 2022 年發表以美國醫療系統觀點，運用馬可夫模型進行之成本效益分析。目標族群為嚴重氣喘成年與青少年病人，介入策略為本品合併標準治療，比較策略為標準治療。模型包含三個健康狀態，分別為氣喘未急性惡化狀態（日常氣喘症狀）、氣喘急性惡化狀態（包括三個相互排斥的次分類：需要口服類固醇的氣喘相關事件、氣喘相關急診、氣喘相關住院）、死亡（包含氣喘相關死亡與其他原因的死亡）。模型使用臨床試驗之療效資料，主要納入病人的直接醫療成本與健康結果，且對成本及效果進行 3% 之折現，評估期間為終生。分析結果顯示本品的 ICER 為 430,000 美元/QALY gained，與校正後的社會觀點的分析結果相近。單因子敏感度分析指出結果對氣喘未急性惡化狀態的生活品質估計與嚴重氣喘急性惡化的死亡風險較敏感，機率性敏感度分析則顯示共同更改所有模型參數進行超過 1,000 次模擬，反覆運算的結果中沒有一次 ICER 低於 150,000 美元/QALY gained 的閾值。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並未針對本次給付建議提出其他相關之成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2022 年台灣成人氣喘臨床照護指引[4]，台灣大於 18 歲的成人氣喘盛行率由 2000 年 7.57% 上升至 2011 年 11.53%，呈現逐漸上升的趨勢；但 2017 年群體衛生福利品質指標報告[71]指出，台灣近十年之氣喘死亡率顯現出逐漸下降的趨勢，2015 年氣喘死亡率為 5 至 39 歲每十萬人口 0.1 人，與經濟合作暨發展組織（Organization for Economic Cooperation and Development, OECD）各國共

同評比，於 41 個國家中台灣的死亡率最低。而在嚴重氣喘方面，根據一篇針對亞洲國家進行探討的研究[72]指出，嚴重氣喘在整體氣喘成年病人中的盛行率約為 7%至 11%，另一篇荷蘭研究[73]則指出在成年氣喘病人中，屬嚴重難治性氣喘（Severe refractory asthma）的病人比例約為 3.6%。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如後說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2023[5]編碼為「R03DX11」，屬「R03D：OTHER SYSTEMIC DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES」的「R03DX：Other systemic drugs for obstructive airway diseases」類，同屬此分類具相關適應症的藥品成分包含 omalizumab、mepolizumab、benralizumab，並已取得我國健保給付。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[6]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「嚴重氣喘、重度氣喘、未註銷」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的成分有 mepolizumab、benralizumab、omalizumab、dupilumab、salmeterol xinafoate micronized/fluticasone propionate micronized、fluticasone propionate 等 6 種。而就本品建議給付之適應症範圍，目前健保具有相近給付條件（第六節呼吸道藥物[7]）之藥品成分為 mepolizumab、benralizumab、omalizumab。

參考我國嚴重氣喘之藥品健保給付規定及本品之建議給付條件，與本品具有相近治療地位的成分為 mepolizumab、benralizumab、omalizumab，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則，建議以 mepolizumab、benralizumab、omalizumab 作為核價參考品。

(三) 財務影響

建議者推估

若本品給付於「嚴重氣喘且控制不良」成年病人之治療，依建議者提供之財務影響分析結果指出未來五年(2024 年至 2028 年)本品使用人數約為第一年 300 人至第五年 800 人，本品年度藥費約為第一年 1.34 億元至第五年 4.23 億元，財務影響約為第一年 0.58 億元至第五年 1.70 億元。建議者之推估過程說明如後。

1. 臨床地位

建議者預期本品將用於嚴重氣喘且控制不良的成年病人，其中在過敏性氣喘族群（免疫球蛋白 E (Total IgE) ≥ 30 IU/mL）將取代 omalizumab 之部分市場；在嗜伊紅性白血球氣喘族群（嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mcL）將取代 benralizumab、mepolizumab 之部分市場，臨床地位皆為取代關係。另外，在非屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘族群（IgE < 30 IU/mL 且嗜伊紅性白血球 < 300 cells/mcL），因為目前沒有已給付之生物製劑可以使用，所以為新增關係。整體而言，本品之臨床地位為新增加取代關係。

2. 目標族群

建議者在此部分的推估分為「嗜伊紅性白血球氣喘」、「過敏性氣喘」以及「非屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘」等三類病人做為目標族群之代表，估計未來五年整體接受生物製劑治療之嚴重氣喘且控制不良目標族群病人數合計約為第一年 2,000 人至第五年 2,300 人，相關說明推估如後。

(1) 屬嚴重氣喘且控制不佳之病人數推估

建議者首先依 2015 年至 2019 年全民健保醫療統計年報之氣喘門住診病人數，以算術平均成長率推估未來五年 18 歲以上氣喘病人數。接續參考查驗中心 Fasenra 醫療科技評估報告補充資料與文獻估計嚴重氣喘病人約佔整體氣喘病人的 10%，其中重度且控制不佳的氣喘病人比率約為 3.6%，推估未來五年屬嚴重氣喘且控制不佳者第一年約 2,700 人至第五年約 3,000 人。

(2) 屬嚴重氣喘且控制不佳之嗜伊紅性白血球氣喘病人數推估

建議者依文獻與 IMS 市佔資料估計嚴重氣喘且控制不良的病人中 30.32% 屬於嗜伊紅性白血球氣喘且符合使用 benralizumab、mepolizumab；再參考 Fasenra、Nucala 醫療科技評估報告推估 70% 病人符合投藥前 12 個月內嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mcL 的給付條件；接續參考 Fasenra 醫療科技評估報告補充資料，與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 45 次（109 年 8 月）會議資料 Nucala 部分，估計 benralizumab、mepolizumab 現行給付條件放寬為「過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療」（由 4 次降為 2 次）將增加 48% 的使用人數；最後參考 Fasenra 醫療科技評估報告補充資料與專家意見，設定 72% 至 75% 的病人會接受生物製劑治療，推估未來五年屬於嗜伊紅性白血球氣喘且接受生物製劑治療之目標族群人數約為第一年 600 人至第五年 700 人。

(3) 屬嚴重氣喘且控制不佳之過敏性氣喘病人數推估

建議者依文獻與 IMS 市佔資料估計嚴重氣喘且控制不良的病人中 58.68% 屬於過敏性氣喘且符合使用 omalizumab；再參考 Fasenra 醫療科技評估報告補充資料與專家意見，設定 72% 至 75% 會接受生物製劑治療，推估未來五年屬於過敏性氣喘且接受生物製劑治療之目標族群人數約為第一年 1,100 人至第五年 1,300 人。

(4) 屬嚴重氣喘且控制不佳之但非屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘病人數推估

建議者另依文獻估計嚴重氣喘且控制不良的病人中 11% 非屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘，即目前尚無已給付之生物製劑可以使用的病人族群；再參考 Fasenra 醫療科技評估報告補充資料與專家意見，設定 72% 至 75% 的病人未來可能接受生物製劑治療。推估未來五年接受生物製劑治療之非屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘病人族群人數約為第一年 200 人至第五年 300 人。

3. 本品使用人數

建議者公司內部推估屬於嗜伊紅性白血球氣喘改接受本品治療的比例約為第一年 20% 至第五年 50%，屬於過敏性氣喘改接受本品治療比例約為第一年 5% 至第五年 20%，推估屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘改接受本品治療人數共約為第一年 200 人至第五年 600 人；另外，建議者公司內部推估在非屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘族群，本品市佔率約為第一年 35% 至第五年 70%，估計非屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘接受本品治療人數共約為第一年 100 人至第五年 200 人。綜上，建議者推估未來五年本品使用人數總計約為第一年 300 人至第五年 800 人。

4. 本品年度藥費

建議者依本品仿單建議用法用量、建議給付價及本品使用人數，估計未來五年本品年度藥費約為第一年 1.34 億元至第五年 4.23 億元。

5. 被取代品年度藥費

建議者根據各藥品仿單推估 mepolizumab、omalizumab 與 benralizumab（首年與次年）每人每年使用量，依 IMS 資料與公司內部針對各藥品市佔率之推估，以及各藥品健保給付價格，估計每人每年取代藥品加權藥費約為 42 萬元至 40 萬元（因 mepolizumab、omalizumab 與 benralizumab 的市佔率設定因素故略有變動），推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 0.76 億元至第五年 2.53 億元。

6. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，建議者預估本品給付於「嚴重氣喘且控制不良」之成年病人之治療，未來五年對健保的藥費財務影響約第一年 0.58 億元至第五年 1.70 億元。

7. 敏感度分析

(1) 嚴重氣喘病人比率

建議者在基礎分析設定嚴重氣喘病人約佔整體氣喘病人的 10%，再以 5% 和 7.5% 進行敏感度分析，相關結果如表十八所示。

表十八、嚴重氣喘病人比率之單因子敏感度分析（2024 年至 2028 年）

	調整因子	
	嚴重氣喘病人比率 5%	嚴重氣喘病人比率 7.5%
本品年度藥費	0.67 億元至 2.11 億元	1.01 億元至 3.17 億元
藥費財務影響	0.60 億元至 0.85 億元	0.59 億元至 1.27 億元

(2) 嚴重氣喘且控制不良病人比率

建議者在基礎分析設定重度且控制不佳的氣喘病人比率約佔嚴重氣喘病人的 3.6%，再以 7.5% 和 15% 進行敏感度分析，相關結果如表十九所示。

表十九、嚴重氣喘且控制不良病人比率之單因子敏感度分析(2024 年至 2028 年)

	調整因子	
	嚴重氣喘且控制不良病人比率 7.5%	嚴重氣喘且控制不良病人比率 15%
本品年度藥費	2.80 億元至 8.81 億元	5.59 億元至 17.62 億元
藥費財務影響	0.54 億元至 3.53 億元	0.45 億元至 7.06 億元

查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟考量近年嚴重氣喘治療藥品之健保給付更迭，相關推估結果可能未必能反映治療現況，而使目標族群人數推估具有不確定性。因此本報告改採 2018 年至 2022 年健保資料庫，分析嚴重氣喘接受相關生物製劑治療病人數，以進行未來五年（2024 年至 2028 年）的財務影響推估。本報告對建議者之財務影響推估結果評論如下：

1. 臨床地位

本報告經檢視嚴重氣喘相關藥品給付規定，認為建議者臨床地位設定之新增取代關係合理，主要將於 IgE \geq 30 IU/mL 的族群取代 omalizumab 之部分市場；於嗜伊紅性白血球 \geq 300 cells/mcL 的族群取代 benralizumab、mepolizumab 之部分市場，臨床地位為取代關係；另於 IgE<30 IU/mL 且嗜伊紅性白血球<300 cells/mcL 的族群因尚無已給付之生物製劑，故臨床地位為新增關係。

2. 目標族群

建議者主要參考 2015 年至 2019 年全民健保醫療統計年報、Fasenra 醫療科技評估報告補充資料推估整體嚴重氣喘且控制不良的病人數，本報告考量 Fasenra 醫療科技評估報告是以 2013 年至 2018 年健保資料庫中 omalizumab 用藥人數反推以確認我國嚴重氣喘且控制不良病人比率，而當時 mepolizumab 始納入給付約三個月、benralizumab 尚未納入給付，未考量 mepolizumab、benralizumab 納入給付後之影響可能未必能反映嚴重氣喘病人族群治療現況，因此相關推估可能具不確定性。基於上述考量，本報告按健保資料庫分析結果，重新進行目標族群推估。

本報告改採 2018 年至 2022 年健保資料庫分析符合氣喘診斷碼(ICD-10-CM: J45) 且接受 mepolizumab、benralizumab、omalizumab 治療人數，以估計嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘且接受生物製劑治療人數；在非屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘部分，本報告參考國內文獻[74]與專家意見後認為 IgE<30 IU/mL 且嗜伊紅性白血球<300 cells/mcL 的族群比例約佔嚴重氣喘且控制不良病人之 9%至 12%，故認為建議者依文獻[75]設定之 11%尚屬合理，故以健保資料庫分析之嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘且接受生物製劑治療人數與建議者設定之該群病人佔整體嚴重氣喘且控制不良病人之比例（89%），反推嚴重氣喘控制不良且可能使用生物製劑之總人數，最後以線性迴歸推估未來五年目標族群人數約為第一年 4,000 人至第五年 5,900 人，相關估算結果如表二十所示。

表二十、未來五年嚴重氣喘控制不良且使用生物製劑之病人數推估

嚴重氣喘且控制不良之次族群分類	未來五年病人數推估
嗜伊紅性白血球氣喘 ^a	1,300 人至 1,900 人
過敏性氣喘 ^a	2,200 人至 3,300 人
非屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘 ^b	400 人至 600 人
合計	4,000 人至 5,900 人

a. 根據 2022 年健保資料庫 mepolizumab、benralizumab、omalizumab 之使用分布進行換算

b. 該群病人在現行給付規定下無生物製劑可用，本報告假設本品給付後可使用本品

3. 本品使用人數

建議者依公司內部推估結果分別設定本品於嗜伊紅性白血球氣喘、過敏性氣喘、非屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘族群的市佔率，在建議者無更進一步證據提供下，本報告無從驗證並認為該參數或具不確定性。本報告暫依建議者之設定，推估屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘改接受本品治療人數共約為第一年 400 人至第五年 1,600 人，非屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘接受本品治療人數共約為第一年 200 人至第五年 500 人，預估未來五年本品使用人數總計約為第一年 500 人至第五年 2,100 人，並於後續針對市佔率進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費

本報告依建議者之設定，以本品仿單建議用法用量、建議給付價及本品使用人數，估計未來五年本品年度藥費約為第一年 2.76 億元至第五年 10.96 億元。

5. 被取代品年度藥費

本報告參考 2018 年至 2022 年健保資料庫中符合氣喘診斷碼 (ICD-10-CM : J45) 且接受 mepolizumab、benralizumab、omalizumab 治療人數，認為建議者設定之取代藥品市佔率尚屬合理，因此依建議者設定之各藥品市佔率、每人每年使用量、健保給付價格，估計每人每年取代藥品加權藥費約為 42 萬元至 41 萬元 (因 mepolizumab、omalizumab 與 benralizumab 的市佔率設定因素故略有變動)，推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 1.58 億元至第五年 6.62 億元。

6. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，本報告預估本品給付於「嚴重氣喘且控制不良」之成年病人治療，未來五年對健保的藥費財務影響約第一年 1.18 億元至第五年 4.34 億元。

7. 敏感度分析

(1) 嗜伊紅性白血球氣喘之本品市佔率

考量嗜伊紅性白血球氣喘之本品市佔率或具不確定性，本報告針對市佔率進行敏感度分析，相關結果如表二十一所示。

表二十一、嗜伊紅性白血球氣喘本品市佔率之單因子敏感度分析(2024年至2028年)

	調整因子	
	嗜伊紅性白血球氣喘之 本品市佔率-10%	嗜伊紅性白血球氣喘之 本品市佔率+10%
本品年度藥費	2.07 億元至 9.94 億元	3.44 億元至 11.98 億元
藥費財務影響	1.08 億元至 4.15 億元	1.29 億元至 4.53 億元

(2) 過敏性氣喘之本品市佔率

考量過敏性氣喘之本品市佔率或具不確定性，本報告針對市佔率進行敏感度分析，相關結果如表二十二所示。

表二十二、過敏性氣喘本品市佔率之單因子敏感度分析(2024年至2028年)

	調整因子	
	過敏性氣喘之 本品市佔率-5%	過敏性氣喘之 本品市佔率+5%
本品年度藥費	2.17 億元至 10.09 億元	3.34 億元至 11.82 億元
藥費財務影響	1.01 億元至 4.08 億元	1.36 億元至 4.60 億元

(3) 非屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘之本品市佔率

考量非屬嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘之本品市佔率或具不確定性，本報告針對市佔率進行敏感度分析，相關結果如表二十三所示。

表二十三、非屬於嗜伊紅性白血球氣喘或過敏性氣喘本品市佔率之單因子敏感度分析(2024年至2028年)

	調整因子	
	非屬於嗜伊紅性白血球 氣喘或過敏性氣喘之本 品市佔率-10%	非屬於嗜伊紅性白血球 氣喘或過敏性氣喘之本 品市佔率+10%
本品年度藥費	2.53 億元至 10.62 億元	2.99 億元至 11.30 億元
藥費財務影響	0.95 億元至 4.00 億元	1.41 億元至 4.68 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估報告

1. 加拿大 CADTH 於 2022 年 12 月發布的報告中指出，因為相關經濟模型假設缺乏臨床效度、本品治療效果持續時間的證據有限、缺乏與其他生物製劑的藥品-藥品直接比較證據等限制，導致評估結果具有不確定性；根據 CADTH 重新分析結果，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，本品需降價約 95% 才具有成本效益。考量本品合併標準治療可減少氣喘發作頻率，故在廠商同意調降支付價格之前提下，建議給付本品。
2. 英國 NICE 於 2023 年 4 月發布的報告中指出，在可接受生物製劑治療的部分，委員會認為網絡統合分析具不確定性，但最合理的 ICER 值不太可能超過 NICE 通常認為在所有接受生物製劑治療的次族群中可接受的 NHS 資源使用，故結論為本品相較於 mepolizumab、benralizumab、omalizumab、reslizumab、dupilumab 等生物製劑具成本效益。在不適合接受生物製劑治療的部分，委員會首選的基礎分析的 ICER 值處於 NICE 通常認為具成本效益的 NHS 資源使用的較高範圍，但考量到嚴重氣喘病人中未能使用現有生物製劑者存在高度未滿足需求，而且更新的死亡率估計參數後大幅降低 ICER 值，故結論為本品相較於標準治療具成本效益。考量本品合併標準治療可減少氣喘發作以及所需的口服型類固醇劑量，在廠商提供商業協議前提下，建議給付本品。
3. 截至 2023 年 5 月 30 日止，澳洲 PBAC 以及蘇格蘭 SMC 均無公告與本品相關之醫療科技評估報告。

(二) 財務影響

1. 建議者預期若本品給付於「嚴重氣喘且控制不良」成年病人之治療，推估未來五年(2024 年至 2028 年)之本品使用人數約為第一年 300 人至第五年 800 人；本品年度藥費約為第一年 1.34 億元至第五年 4.23 億元；藥費財務影響約為第一年 0.58 億元至第五年 1.70 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟考量近年嚴重氣喘治療藥品之健保給付更迭，建議者參考 Fasenra 醫療科技評估報告補充資料(根據 2013 年至 2018 年健保資料庫分析結果)推估整體嚴重氣喘且控制不良的病人數，可能未必能反映治療現況而使目標族群人數推估具有不確定性。
3. 本報告以 2018 年至 2022 年健保資料庫分析結果與相關文獻重新推估目標族群人數，預估未來五年(2024 年至 2028 年)本品使用人數約為第一年 500

人至第五年 2,100 人；本品年度藥費約為第一年 2.76 億元至第五年 10.96 億元；藥費財務影響約為第一年 1.18 億元至第五年 4.34 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響

本案經民國 112 年 9 月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議給付本品用於嚴重氣喘且控制不良成年病人之治療。本報告根據健保署初步核定本品之健保給付規定及支付價格，更新財務影響推估，預估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 500 人至第五年 2,100 人，本品年度藥費約為第一年 1.98 億元至第五年 7.88 億元，扣除被取代品藥費後，本品整體藥費財務影響約為第一年增加 0.41 億元至第五年增加 1.26 億元。

參考資料

1. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in immunopathology* 2020; 42(1): 5-15.
2. Ma YC, Lin CC, Yang SY, Chen HJ, Li TC, Lin JG. Time Trend Analysis of the Prevalence and Incidence of Diagnosed Asthma and Traditional Chinese Medicine Use among Adults in Taiwan from 2000 to 2011: A Population-Based Study. *PloS one* 2015; 10(10): e0140318.
3. 2023 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>. Published 2023. Accessed May 18, 2023.
4. 台灣成人氣喘臨床照護指引. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. <https://www.tspccm.org.tw/media/12960>. Published 2022 Accessed May 24, 2023.
5. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01FG&showdescription=no. Accessed May 19, 2023.
6. 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 May 19, 2023.
7. 藥品給付規定第六節 呼吸道藥物(112.3.21 更新). 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed May 19, 2023.
8. Reimbursement Reviews- tezepelumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/tezepelumab>. Published 2022. Accessed May 19, 2023.
9. Medicine status - tezepelumab (Tezspire®) - July 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/796.html>. Published 2022. Accessed May 19, 2023.
10. Medicine status - tezepelumab (Tezspire®). Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/796.html>. Published 2022. Accessed May 19, 2023.
11. Tezepelumab for treating severe asthma[TA880]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta880>. Published 2023.

Accessed May 19, 2023.

12. Medicines advice - tezepelumab (Tezspire®)SMC2541. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezepelumab-tezspire-full-smc2541/>. Published 2022. Accessed May 19, 2023.
13. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *New England journal of medicine* 2017; 377(10): 936-946.
14. Corren J, Garcia Gil E, Griffiths JM, et al. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2021; 126(2): 187-193.
15. Corren J, Chen S, Callan L, Garcia Gil E. The impact of tezepelumab on hospitalization and emergency department visits in patients with severe uncontrolled asthma: results from the pathway phase 2b trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019; 199(9).
16. Corren J, Karpefors M, Hellqvist A, Parnes JR, Colice G. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma: a post hoc analysis of the pathway phase 2b study. *Journal of asthma and allergy* 2021; 14: 1-11.
17. Ambrose CS, Colice G, Salapa K, Parnes JR, Corren J. Effect of tezepelumab on exacerbations in patients with severe, uncontrolled asthma, according to baseline body mass index: results from the phase 2b pathway study. *Thorax* 2021; 76(SUPPL 1): A83.
18. Corren J, Ambrose C, Salapa K, et al. The effect of tezepelumab on exacerbations in patients with severe, uncontrolled asthma according to baseline serum IL-5 and IL-13 levels: results from the phase 2b pathway study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020; 201(1).
19. Corren J, Ambrose C, Salapa K, Parnes J, Colice G. THE EFFECT OF TEZEPELUMAB ON EXACERBATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA ACCORDING TO BASELINE INHALED CORTICOSTEROID DOSE: RESULTS FROM THE PHASE 2B PATHWAY STUDY. *Chest* 2020; 158(4): A30-A31.
20. Corren J, Colice G, Salapa K, Bowen K, Llanos-Ackert J. The effect of tezepelumab in patients with allergic asthma: results from the PATHWAY phase IIb study. *Allergy* 2020; 75(Suppl 109): 19.
21. Corren J, Ambrose CS, Salapa K, et al. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2021; 9(12): 4334-4342.e4336.
22. Emson C, Corren J, Salapa K, Hellqvist A, Parnes JR, Colice G. Efficacy of

- tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma with and without nasal polyposis: a post hoc analysis of the phase 2b pathway study. *Journal of asthma and allergy* 2021; 14: 91-99.
23. Corren J, Liu MC, Bowen K, Salapa K, Colice G, Llanos-Ackert JP. Efficacy of tezepelumab in patients with low and high bronchodilator reversibility in PATHWAY. *European respiratory journal* 2020; 56.
 24. Corren J, Pham TH, Garcia Gil E, et al. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. *Allergy* 2022; 77(6): 1786-1796.
 25. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respiratory research* 2020; 21(1): 264.
 26. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respiratory research* 2020; 21(1): 266.
 27. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New England journal of medicine* 2021; 384(19): 1800-1809.
 28. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Effect of tezepelumab on the proportion of exacerbation-free patients with severe, uncontrolled asthma in NAVIGATOR. *European respiratory journal* 2021; 58(SUPPL 65).
 29. Hoyte F, Martin N, Kmita K, et al. Tezepelumab Reduces Exacerbations Across All Seasons in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: results from the Phase 3 NAVIGATOR Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2022; 149(2): AB63.
 30. Bourdin A, Menzies-Gow A, Chupp G, et al. Effect of tezepelumab on exacerbation-related oral corticosteroid use in NAVIGATOR. *European respiratory journal* 2021; 58(SUPPL 65).
 31. Bourdin A, Martin N, Ambrose C, et al. Effect of tezepelumab on exacerbation-related intravenous corticosteroid use in patients with severe, uncontrolled asthma in NAVIGATOR. *European respiratory journal* 2022; 60.
 32. Israel E, Menzies-Gow A, Colice G, et al. EFFECT OF TEZEPELUMAB ON LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA IN THE PHASE 3 NAVIGATOR STUDY. *Chest* 2021; 160(4): A41-A43.
 33. Israel E, Ambrose C, Hunter G, et al. RAPID IMPROVEMENT IN MORNING

- AND EVENING PEAK EXPIRATORY FLOW IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA TREATED WITH TEZEPELUMAB. *Chest* 2021; 160(4): A34-A36.
34. Griffiths J, Pham TH, Wang E, et al. Tezepelumab Reduces Inflammatory Biomarkers as Early as Week 2 and Maintains Reductions Until Week 52 in the Phase 3 NAVIGATOR Severe Asthma Trial. *Journal of allergy and clinical immunology* 2022; 149(2): AB14.
 35. Carr W, Ambrose C, Hunter G, et al. Effect Of Tezepelumab On Rescue Medication Use And Night-Time Awakenings In Patients With Severe, Uncontrolled Asthma: results From The NAVIGATOR Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2023; 151(2): AB14.
 36. Lugogo N, Ponnarambil S, Ambrose C, et al. TEZEPELUMAB PRODUCES CLINICALLY MEANINGFUL RESPONSES ON PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA: RESULTS FROM THE PHASE 3 NAVIGATOR STUDY. *Chest* 2021; 160(4): A44-A47.
 37. Jackson D, Cook B, Martin N, et al. The proportions of tezepelumab-treated patients with severe, uncontrolled asthma who achieved twice the minimum clinically important difference in patient-reported outcome measures in the phase 3 NAVIGATOR study. *Allergy* 2023; 78: 3-4.
 38. Kraft M, Corren J, Ambrose CS, et al. Clinically Meaningful Improvements in St George's Respiratory Questionnaire Score with Tezepelumab Versus Placebo in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: results from the Phase 3 NAVIGATOR Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2022; 205(1).
 39. Jacobs J, Hoyte F, Spahn J, et al. Tezepelumab Efficacy By SNOT-22 Score In Patients With Severe, Uncontrolled Asthma And Comorbid Nasal Polyps In NAVIGATOR. *Journal of allergy and clinical immunology* 2023; 151(2): AB17.
 40. Carr W, Jain N, Ambrose C, et al. Tezepelumab Treatment Reduced Asthma Symptomatic Days in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma in the Phase 3 NAVIGATOR Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2022; 149(2): AB16.
 41. Brusselle G, Spahn J, Hunter G, Martin N, Llanos-Ackert J, Ponnarambil S. Efficacy of tezepelumab according to age at asthma onset in NAVIGATOR. *European respiratory journal* 2022; 60.
 42. Chupp G, Menzies-Gow A, Ambrose C, et al. EFFICACY OF TEZEPELUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA GROUPED BY BASELINE BMI IN THE NAVIGATOR STUDY. *Chest* 2021; 160(4): A37-A40.

43. Castro M, Cook W, Ambrose C, et al. EFFICACY OF TEZEPELUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA BY SMOKING HISTORY: POST HOC ANALYSIS OF THE PHASE 3 NAVIGATOR STUDY. *Chest* 2022; 162(4): A35-A36.
44. Jain N, Llanos-Ackert J, Ambrose C, et al. EFFICACY OF TEZEPELUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA AND HIGH BASELINE BLOOD EOSINOPHIL COUNTS. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2022; 129(5): S36-S37.
45. Menzies-Gow A, Cook B, Colice G, Hellqvist A, Llanos-Ackert JP, Ambrose CS. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma and low blood eosinophil counts not receiving maintenance oral corticosteroids. *European respiratory journal* 2022; 60.
46. Carr T, Bernstein J, Cook B, et al. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Respiratory Comorbidities: results from the Phase 3 NAVIGATOR Study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2022; 149(2): AB152.
47. Menzies-Gow A, Corren J, Ambrose CS, et al. The effect of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma and comorbid atopic dermatitis: results from the NAVIGATOR phase 3 study. *Allergy* 2021; 76(SUPPL 110): 587-588.
48. Israel E, Chupp G, Colice G, et al. TEZEPELUMAB EFFICACY ACCORDING TO US OMALIZUMAB ELIGIBILITY: RESULTS FROM THE NAVIGATOR PHASE 3 STUDY. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2021; 127(5): S14-S15.
49. Corren J, Menzies-Gow A, Ambrose CS, et al. The effect of tezepelumab in patients with allergic and non-allergic asthma: results from the NAVIGATOR phase 3 study. *Allergy* 2021; 76(SUPPL 110): 13-14.
50. Corren J, Ambrose CS, Griffiths JM, et al. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Clinical and experimental allergy* 2023; 53(4): 417-428.
51. Menzies-Gow A, Brightling CE, Ambrose CS, et al. Effect of tezepelumab in oral corticosteroid-dependent patients with severe asthma: results from the phase 3 navigator study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; 203(9).
52. Kraft M, GENE LC, Ambrose C, et al. EFFICACY OF TEZEPELUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA GROUPED BY NUMBER OF ADDITIONAL ASTHMA CONTROLLER MEDICATIONS: RESULTS FROM THE PHASE 3 NAVIGATOR STUDY. *Chest* 2022; 162(4): A11-A12.

53. Ishizuka T, Menzies-Gow A, Okada H, et al. Efficacy and safety of tezepelumab in patients recruited in Japan who participated in the phase 3 NAVIGATOR study. *Allergology international* 2023; 72(1): 82-88.
54. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respiratory research* 2020; 21(1): 279.
55. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet respiratory medicine* 2023.
56. Menzies-Gow A, Gurnell M, N LL, et al. WAYFINDER: a PHASE 3B, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TEZEPELUMAB IN REDUCING ORAL CORTICOSTEROIDS (OCS) USE IN OCS-DEPENDENT PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA. *Chest* 2022; 162(4): A14-A16.
57. Emson C, Diver S, Chachi L, et al. CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezepelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. *Respiratory research* 2020; 21(1): 265.
58. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet respiratory medicine* 2021; 9(11): 1299-1312.
59. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: pooled Analysis of PATHWAY and NAVIGATOR Studies. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2023.
60. Menzies-Gow A, Corren J, Ambrose C, et al. Incidence Of Infections In Patients With Severe, Uncontrolled Asthma Treated With Tezepelumab: a Pooled Analysis Of The Phase 2b PATHWAY And Phase 3 NAVIGATOR Studies. *Journal of allergy and clinical immunology* 2023; 151(2): AB16.
61. Menzies-Gow A, Corren J, Ambrose CS, et al. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma and perennial aeroallergen sensitization: a pooled analysis of the phase 2b Pathway and phase 3 Navigator studies. *Allergy* 2023; 78: 193.
62. Mathur S, Hill J, Ambrose C, et al. Effect Of Tezepelumab In Patients With

- Severe, Uncontrolled Asthma By Age Of Onset, Allergic Status, And Eosinophilic Phenotype. *Journal of allergy and clinical immunology* 2023; 151(2): AB17.
63. Lindsley A, Colice G, Martin N, et al. Efficacy Of Tezepelumab In Patients With Severe, Uncontrolled Asthma By Specific Perennial Allergen Immunoglobulin E Thresholds. *Journal of allergy and clinical immunology* 2023; 151(2): AB18.
 64. Hill J, Carr T, Ambrose C, Martin N, Ponnarambil S, Lindsley A. EFFICACY OF TEZEPELUMAB IN HISPANIC OR LATINO PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2022; 129(5): S35-S36.
 65. Chapman KR, Guyot P, Bourhis F, et al. Indirect comparison of dupilumab versus tezepelumab in patients with severe asthma. *Allergy and asthma proceedings* 2022; 43(6): 560.
 66. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *Journal of Medical Economics* 2022; 25(1): 679-690.
 67. Zoumot Z, Busaidi NA, Tashkandi W, et al. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Asthma and Allergy* 2022; 15: 1665-1679.
 68. Shaban Abdelgalil M, Ahmed Elrashedy A, Awad AK, et al. Safety and efficacy of tezepelumab vs. placebo in adult patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2022; 12(1): 20905.
 69. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Respiratory medicine* 2022; 10(7): 650-660.
 70. Rind DM, McQueen RB, Herron-Smith S, et al. The effectiveness and value of tezepelumab for severe asthma. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2022; 28(5): 577-580.
 71. 2017 年 群 體 衛 生 福 利 品 質 指 標 報 告 . 衛 生 福 利 部 . <https://www.mohw.gov.tw/cp-3232-18296-1.html>. Published Feb, 2019. Accessed Jun 4, 2023.
 72. Dhar R, Ip M, Kulkarni T, et al. Challenges faced in managing adult asthma: A perspective from Asian countries. *Respirology (Carlton, Vic)* 2020; 25(12): 1235-1242.
 73. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015; 135(4): 896-902.

74. Shantakumar S, Ho YF, Tuan LW, Lin TM, Hershko AY, Chen YH. Epidemiological, clinical and economic burden of severe eosinophilic asthma in Taiwan: Results from a large tertiary care hospital. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2020.
75. Denton E, Price DB, Tran TN, et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2021; 9(7): 2680-2688.e2687.

附錄

附錄一、現行健保給付規定

6.2.6.Omalizumab (如 Xolair)：(97/6/1、100/6/1、103/10/1、111/2/1)

1.限用於

(1)12 歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。

I.臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test)或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。

II.必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限 (103/10/1)。

III.已接受高劑量類固醇藥物吸入劑 (青少年大於 400 mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於 800mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β_2 -agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括:日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者) (103/10/1)。

IV.病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示 FEV1 reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20%以上(103/10/1)。

(2)6 歲以上未滿 13 歲兒童經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，需符合下列條件。(100/6/1、111/2/1)

I.臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test)或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。

II.必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限。

III.已接受高劑量類固醇藥物吸入劑 (大於 400mcg Beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β_2 -agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制

仍不穩定者 (包括:日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上,符合上述條件 2 者或以上者) (103/10/1)。

IV.病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患,支氣管擴張試驗顯示 FEV1 reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上,或使用類固醇後 FEV1 增加 20%以上(103/10/1)。

2.需經事前審查核准後使用。

3.每月使用不得超過 2 次。

4.應於病歷上詳細記載上個月發作次數、頻率及肺功能(如 PEF_R 值或 FEV₁ 值)之變化。

5.使用 16 週後需進行評估,與未使用前比較,症狀確實改善,方可繼續使用。

備註:「症狀改善」的定義為每日症狀或 PEF_R 的改善,或減少口服或吸入性類固醇的使用,或減少非常規回診的次數或急診就醫或住院次數。

6.2.8.Mepolizumab (如 Nucala) 、Benralizumab (如 Fasenra) (107/11/1、109/3/1、109/11/1) :

1.限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 18 歲以上成人病患,投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球 \geq 300 cells/mcL,且需符合下列條件:(109/11/1)

(1)病患已遵循最適切的標準療法且過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量(equivalence)。

(2)過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇,且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。

2.需經事前審查核准後使用。

3.使用頻率:

(1)Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。

(2)Benralizumab 第一個 8 週使用不得超過 3 次(第 0、4、8 週),以後每 8 週使用不得超過 1 次。

4.使用 32 週後進行評估,與未使用前比較,若「惡化」情形減少,方可繼續使用。

備註:

1.«惡化»的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。

2.«最適切的標準療法»係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。(109/11/1)

附錄二、療效評估文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 19 日)		
#1	tezepelumab	149
#2	severe asthma	38196
#3	#1 AND #2	92
#4	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis OR systematic review	8
#5	#1 AND #2 Filters: randomized controlled trial	18
#6	#4 selected	3
#7	#5 selected	11
EMBASE (搜尋日期：2023 年 5 月 19 日)		
#1	tezepelumab	630
#2	severe asthma	17983
#3	#1 AND #2	219
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	13
#5	#1 AND #2 AND ([randomized controlled trial]/lim)	43
#6	#4 selected	2
#7	#5 selected	22
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 19 日)		
#1	tezepelumab	156
#2	severe asthma	7265
#3	#1 AND #2	126
#4	#1 AND #2: Cochrane reviews	2
#5	#1 AND #2: trails	123
#6	#4 selected	0
#7	#5 selected	53

附錄三、經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2023/5/30	1	severe asthma	38,273
		2	tezepelumab	151
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	636,546
		4	#1 AND #2 AND #3	5
Cochrane Library	2023/5/30	1	severe asthma	9,388
		2	tezepelumab	153
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	74,709
		4	#1 AND #2 AND #3	0
Embase	2023/5/30	1	severe asthma	54,839
		2	tezepelumab	637
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	396,482
		4	#1 AND #2 AND #3	14
CRD	2023/5/30	1	severe asthma	122
		2	tezepelumab	0
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	16,402
		4	#1 AND #2 AND #3	0
INAHTA	2023/5/30	1	severe asthma	47
		2	tezepelumab	1
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	1,877
		4	#1 AND #2 AND #3	0