

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：舒肺樂® 凍晶注射劑(Nucala® powder for solution for injection)

學名：Mepolizumab

事由：

本案申請藥品 Nucala(mepolizumab)經 2016 年 10 月份之藥品專家諮詢會議審議，基於可以獲得的臨床實證資料無法顯示 mepolizumab 符合成本效益，建議暫緩納入健保給付，並提請廠商提供符合本土情境之成本效益評估數據，做為日後審議之基礎。

日前，醫藥品查驗中心再度接獲健保署公文，希望針對廠商重新提送之臨床療效與本土藥物經濟學分析數據，再次進行醫療科技評估作業。基於本中心於 2016 年 8 月份已完成完整評估報告一份，此次，將以補充報告格式，彙整 2016 年 8 月之後發表的相對療效實證資料並輔以更新之經濟評估結果，作為會議參考之用。

完成時間：民國 107 年 04 月 17 日

評估結論

1. 基於本案藥品的目標治療族群為「表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者」，且作為「附加維持治療」之臨床地位，在綜合考量 mepolizumab 之 ATC 碼、國際最新之治療指引建議、我國健保已給付藥品、健保給付規定，以及目前可以獲得的實證資料，本案較合適的療效參考品應為安慰劑。值得注意之處是，雖然 omalizumab 主要用於 IgE 型之重度氣喘病人，但是，臨床上可能有少數病人同時適用 omalizumab 與 mepolizumab 這兩項藥品，所以，無法完全排除其作為比較品選項的可能性。
2. 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 105 年 6 月公告。</p> <p>委員會基於兩項樞紐試驗結果，與安慰劑相比，mepolizumab 顯著降低病人臨床急性發作(exacerbations)頻率，並有較大可能性可以降低病人每日口服類固醇劑量，而且廠商同意持續降價，所以同意收載 mepolizumab，用於嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘成年病人，經高劑量類固醇吸入劑(ICS)與一或多項額外的氣喘控制型藥物(例如長效乙二型作用劑[β2-agonist])治療仍控制不良者。而且，投藥前，血中嗜伊紅性白血球大於等於 150cells/mcL，或者，投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球大於等於 300cells/mcL。</p> <p>病人尚需符合下列兩項臨床標準之一，且兩項一般條件皆須符合始得給付：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床標準(clinical criteria)：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>(1)在過去 12 個月，病人需經歷兩次或以上臨床顯著之氣喘急性發作，且其肺功能測試(如肺量計支氣管擴張檢查[spirometry])結果顯示，FEV1 reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上。</p> <p>(2)每日接受口服類固醇治療。</p> <p>2. 一般條件(conditions)：</p> <p>(1)病人需接受有氣喘治療經驗之醫師診治。</p> <p>(2)須持續提供價格折讓。</p>
<p>PBAC (澳洲)</p>	<p>於民國 105 年 7 月公告。</p> <p>經過兩次 PBAC 會議審議，最終，委員會基於最小成本法(與 omalizumab 相比)，同意收載 mepolizumab，用於<u>年齡 12 歲以上</u>之嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人。相關給付規定請參閱附錄一。</p>
<p>NICE (英國)</p>	<p>於民國 105 年 10 月公告。</p> <p>本案前後共歷經三次審議，最終，在廠商同意降價並設定給付規定情況下，NICE 委員會同意收載，用於<u>成年</u>嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良病人治療，給付規定如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 開始接受 mepolizumab 治療前 12 個月，病人血中嗜伊紅性白血球數量大於等於 300cells/μL；而且 • 病人同意且遵循最適標準療法規劃(optimized standard treatment plan)；而且 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 過去 12 個月，病人有大於等於四次之急性發作需要全身性類固醇治療；或者， ▶ 在過去 6 個月，病人持續使用口服類固醇藥物(相當每天 prednisolone 5mg 的劑量)；而且 • 廠商願意降價(風險分攤方案) • 治療至第 12 個月時： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 如果病人病況沒有適切地反應，應停止 mepolizumab 治療；或者 ▶ 如果病人病況有適切地反應，可以持續接受治療並每年評估一次。 <p><u>病況有適切反應的定義為：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 針對過去 12 個月有大於等於四次急性發作需要全身性類固醇治療的病人，至少降低 50%的急性發作次數；或者 ◆ 為了維持或改善病人氣喘的控制情形，臨床持續使用口服類固醇的狀況顯著降低。

3. Mepolizumab 之長期療效/安全性評估

根據為期 52 週、公開標籤、多國多中心之第三期臨床試驗(COSMOS 試驗)，651 位年齡 12 歲(含)以上、先前完成 MENSA 或 SIRIUS 試驗的受試者數據：

(1) 在安全性分析部分，有 86%受試者經歷不良事件，其中，19% (123 人)與試驗藥

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

物相關。

(2) 在療效分析部分，則有以下三點結論：

- I. 針對 ACQ-5 與 FEV1 的分析，結果顯示 PMG (previous mepolizumab group) 組與 PPG 組(previous placebo group)的改善情況皆持續至試驗 52 週，惟此一現象在試驗結束治療後即開始轉差。
- II. 針對每年之急性發作比例的事後分析結果顯示，PMG 組與 PPG 組的年發作比例皆下降。
- III. 針對降低受試者口服類固醇劑量(OCS)中位數的分析，結果顯示 SIRIUS 試驗降低劑量之情況持續整個 COSMOS 試驗期間。而且，28% PPG 組與 32% PMG 組受試者，在試驗第 48-52 週間，已不再接受 OCS 治療(COSMOS 試驗初期，分別有 10%與 20%受試者未接受 OCS 治療)。

4. Mepolizumab 之健康相關生活品質評估

根據一項雙盲、安慰劑對照、平行分組、多國多中心之第三期臨床試驗(MUSCA 試驗)，556 位年齡 12 歲(含)以上、進入試驗前 12 個月常規使用高劑量吸入性類固醇和其他藥品控制氣喘病況且至少有兩次急性發作需要全身性類固醇治療之嗜伊紅性白血球氣喘病人的數據，在療效分析部分，與安慰劑組相比，試驗第 24 週時，mepolizumab 組受試者的 SGRQ 分數¹的評估具統計顯著較安慰劑組為佳。

5. 成本效益分析：

- (1) 國內藥物經濟學研究：本研究部分參數引用外國文獻，故只能部分反應國情；結果顯示本品併用標準治療相對於單用標準治療的遞增成本效果比值約為250萬元/QALY。
- (2) NICE公布報告中的成本效用分析結果，在第一年後的續用條件設定為減少 50%的發作之下，ICER 值為29,163 英鎊/QALY。PBAC 評估報告，對於本品與標準治療併用相對於標準治療，ICER 值介於45,000至75,000 澳元/QALY 之間。PBAC 認為本品不具成本效益且具不確定性；本品相對於omalizumab 方面，建議者根據間接比較結果顯示本品的效用不劣於omalizumab，而採用最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，PBAC 認為對照品omalizumab的同等效用劑量 (equi-effective doses) 之參數設定有不確定性。

6. 財務影響：

- (1) 建議者再次送件修改本品之給付規定建議，並且根據前次評估報告修改相關參數後，預估本品年度藥費第一年約為 5,000 萬元至第五年約為 2 億元，因所節省的其他醫療費用金額不多，則整體財務影響與本品年度藥費相近。另外建議者考量「本品可能會取代部份 Xolair[®] (omalizumab) 之市場 (即部份患者可能可以接受本品或 Xolair[®] 治療之族群)」及「重度氣喘患者的比率」

¹聖喬治呼吸問卷訪測結果(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

均具有不確定性，因此建議者進行相關參數之敏感度分析，分析結果顯示其對健保的整體財務影響最大值約為第一年 4,100 萬元至第五年 1.6 億元。

- (2) 本報告認為建議者本次的財務影響分析架構大致合理，唯有部分參數具有不確定性，因此本報告修正「符合表現型嗜伊紅性白血球患者的比例」及「完全符合本品給付條件之比例，即符合相關檢驗數值之人數比」後，預估本品納入健保給付後，本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 400 人，預估整體財務影響約為第一年 5,400 萬元至第五年 2.1 億元。另外，本報告認為在「重度氣喘的比例」及「重度氣喘治療後仍控制不佳之比例」具有高度的不確定性，本報告針對兩參數進行單因子敏感度分析，分析結果顯示倘若不確定之參數皆採用最大值，其對健保的整體財務影響則約為第一年 2.2 億元至第五年 8.8 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案申請藥品 Nucala(mepolizumab)於 2016 年 6 月份獲得我國上市許可，適應症為「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)之成人患者之附加維持治療」。

同年 8 月，醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)接獲健保署委託完成醫療科技評估報告一份，經 10 月藥品專家諮詢會議審議，基於當時可獲得的臨床實證資料，無法顯示 mepolizumab 符合成本效益，建議暫緩納入健保給付，並提請廠商提供符合本土情境之成本效益評估數據，做為日後審議之基礎。

日前，本中心再度接獲健保署公文，希望針對廠商重新提送之臨床療效與本土藥物經濟學分析數據，再次進行醫療科技評估作業。基於本中心於 2016 年 8 月份已完成完整評估報告，此次，將以補充報告格式，彙整 2016 年 8 月之後發表的相對療效資料並輔以更新之經濟評估結果，作為會議參考之用。

二、療效評估

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) CADTH/pCODR¹(加拿大)[1]

2018 年 2 月 7 日，在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“mepolizumab”後，共獲得三筆資料。其中，與本案相關者為 2016 年 6 月 16 日公告，加拿大腫瘤藥物共同評估組織專家審查委員會之審議結果[1]。

委員會基於兩項樞紐試驗²結果，與安慰劑相比，mepolizumab 顯著降低病人臨床急性發作(exacerbations)頻率，並有較大可能性可以降低病人每日口服類固醇劑量(oral corticosteroids, OCS)，而且在廠商同意持續降價的情況下，同意收載 mepolizumab，用於嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘成年病人，經高劑量類固醇吸入劑(ICS)與一或多項額外的氣喘控制型藥品(例如長效乙二型作用劑[β 2-agonist])治療仍控制不良者。而且，投藥前，血中嗜伊紅性白血球大於等於 150cells/mcL，或者，投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球大於等於 300cells/mcL。

病人需符合下列臨床標準(clinical criteria)之一，且兩項條件(conditions)皆須符合始得以給付：

¹pCODR 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

²指 MENSA 試驗與 SIRIUS 試驗。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

A. 臨床標準：

- a. 在過去 12 個月，病人需經歷兩次或以上臨床顯著之氣喘急性發作，且其肺功能測試(如肺量計支氣管擴張檢查[spirometry])結果顯示，FEV1 reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上。
- b. 每日接受口服類固醇治療。

B. 一般條件：

- a. 病人需接受有氣喘治療經驗之醫師診治。
- b. 廠商須持續提供價格折讓。

(2) PBAC(澳洲)[2-4]

2018 年 2 月 7 日，在澳洲衛生福利部「The Pharmaceutical Benefits Scheme」網頁之「Public Summary Documents」頁面，於「Public Summary Documents by Product」連結內搜尋「mepolizumab」相關報告。查獲兩份[2, 3] 2016 年 3 月與 7 月份 PBAC 委員會之會議記錄與本案相關。

Mepolizumab 在澳洲獲得的上市許可適應症為「作為附加維持治療，用於年齡 12 歲以上之嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良的病人」。

針對本案藥品之給付目標族群，廠商提出兩類病人，分別是(1)目前可以同時選擇使用 omalizumab 治療者(即未來 mepolizumab 將可能取代 omalizumab);與(2)不可以使用 omalizumab 治療者(即未來 mepolizumab 將附加於標準治療之上做為一項治療)。相應的參考品分別為 omalizumab 與安慰劑(或標準治療)。

廠商共提出七項試驗³，分別呈現 mepolizumab 與安慰劑的直接比較以及 mepolizumab 與 omalizumab 的間接比較結果，並據此宣稱與安慰劑相比，在相對療效方面 mepolizumab 表現較佳，在相對安全性方面，則不劣於安慰劑；而與 omalizumab 相比，mepolizumab 在相對療效及相對安全性的表現皆不劣於 omalizumab⁴。

在 2016 年 3 月份之首次審議，PBAC 委員會基於 mepolizumab 與標準治療之成本效益分析具有高度不確定性⁵，mepolizumab 與 omalizumab 之最小

³ 這七項試驗包含 mepolizumab 的三項樞紐試驗(MENSA、DREAM、SIRIUS)以及 omalizumab 的四項試驗(INNOVATE、EXTRA、ETOPA、EXALT)。

⁴ 此處比較 mepolizumab 與 omalizumab 的療效表現，係針對這兩種藥品皆可以使用之患者所進行的分析。

⁵ 雖然委員會認為 mepolizumab 與標準治療之成本效益分析具高度不確定性，但是，在療效分析部分，委員會認為

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

成本(cost-minimisation)分析數據援引不當⁶，拒絕收載 mepolizumab。

之後，廠商基於委員會之會議決議修改送審資料⁷並再次提出申請。最終，委員會基於最小成本法(與 omalizumab 相比)，同意收載 mepolizumab，用於年齡 12 歲以上之嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人。相關給付規定[4]請參閱附錄一。

(3) NICE(英國)[5, 6]

2018 年 2 月 7 日，在 NICE 網頁鍵入關鍵字“mepolizumab”，共搜尋到 10 筆資料。其中，僅一筆資料與本案相關，即 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良病人治療的評估報告(TA431)[5]。值得注意之處是，NICE 亦同意收載 reslizumab 用於相同適應症(TA479)[6]，惟此項藥品尚未在我國上市。

Mepolizumab 在英國獲得的上市許可適應症為「作為附加維持治療，用於成年之嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良的病人」。

本案前後共歷經三次審議⁸，最終，在廠商同意降價並設定給付規定情況下，NICE 委員會同意收載，用於成年嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良病人治療，給付規定如下：

- 開始接受 mepolizumab 治療前 12 個月，病人血中嗜伊紅性白血球數量大於等於 300cells/ μ L；而且
- 病人同意且遵循最適標準療法規劃(optimized standard treatment plan)；而且
 - 過去 12 個月，病人有大於等於四次之急性發作需要全身性類固醇治療；或者，
 - 在過去 6 個月，病人持續使用口服類固醇藥物(相當每天 prednisolone

mepolizumab 與標準治療的直接比較結果隸屬穩健，並同意廠商「與安慰劑相比，在相對療效方面 mepolizumab 表現較佳，在相對安全性方面，則不劣於安慰劑」的宣稱。但是，在 mepolizumab 與 omalizumab 的間接比較部分，基於納入分析的數項試驗間存在異質性(如急性發作比例之計算時間長短)，使得分析具有一定程度之不確定性。

⁶ 係指 mepolizumab 與 omalizumab 之等療效劑量引用不適當。

⁷ 第一次與第二次送審資料的內容差異，主要在於修改最小成本分析的計算，即將等療效劑量改為 mepolizumab 100mg 相對於 omalizumab 398mg。相對療效部分的内容並未更動。

⁸ 廠商在第一次送審時即提供降價方案，經委員會審議(2016 年 3 月)拒絕收載。2016 年 5 月份第二次會議，雖然廠商提出新事證、給付限制(限縮給付目標族群)並增加不同情境的經濟分析，但是，委員會仍舊沒有通過。2016 年 10 月份的會議，廠商提出幾項可能的給付目標族群組合：[有或無持續使用全身性類固醇治療]+[Eosinophilia \geq 300cells/ μ L]+[前年度有 \geq 或 \leq 四次之急性發作]，並進一步降價(新的風險分攤方案)。NICE 委員會所參考者，包含廠商的送審資料、實證資料審閱小組(ERG)對送審資料的評值、病人代表意見、醫學專家意見等。在臨床療效部分，廠商援引 mepolizumab 三項樞紐試驗(MENSA、DREAM、SIRIUS)數據以及與 omalizumab 的網絡統合分析結果用以支持 mepolizumab 的表現。其中，關於參考品的選擇，基於臨床實務上 mepolizumab 與 omalizumab 兩項藥品皆適用的病人數少，而且網絡統合分析所納入之各項試驗間異質性明顯，於此情況下，委員會認為此一部份的結果不夠穩健(robust)，所以，未將 omalizumab 視為參考品，僅採用 mepolizumab 與安慰劑比較的結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5mg 的劑量)；而且

- 廠商願意降價(風險分攤方案)
- 治療至第 12 個月時：
 - 如果病人病況沒有適切地反應，應停止 mepolizumab 治療；或者
 - 如果病人病況有適切地反應，可以持續接受治療並每年評估一次。

病況有適切反應的定義為：

- ◆ 針對過去 12 個月有大於等於四次急性發作需要全身性類固醇治療的病人，至少降低 50% 的急性發作次數；或者
- ◆ 為了維持或改善病人氣喘的控制情形，臨床持續使用口服類固醇的狀況顯著降低。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：嚴重氣喘之成年病人 排除條件：其他嚴重程度之氣喘病人、孩童病人
Intervention	mepolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1) 系統性文獻回顧/統合分析類 (2) 樞紐試驗相關研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 2 月 7-8 日，以 (mepolizumab) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2018 年 2 月 7 日在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”，並設定發表年限為 2017~2018 年，共得到 35 筆資料，包含一篇 Cochrane Review 與 34 篇臨床試驗文獻(trials)。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入三篇[7-9]臨床試驗文獻。所排除者，包含治療新知、經濟分析等並非相對療效之文獻，以及與本案研究主題不相符之相對療效研究，如 mepolizumab 用於慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)、嚴重鼻息肉(severe nasal polyposis)治療等。屬於相對療效研究之研討會摘要亦被排除在外。

B. PubMed

2018 年 2 月 8 日在 Pubmed 網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”，並設定研究對象為人類、發表年限為 2017~2018 年者，共得到 49 筆資料。

經過逐筆資料與標題閱讀，共納入四篇[10-13]文獻進一步彙整，所排除者，包含與 Cochrane Library 搜尋結果重複者以及研究主題為治療新知、經濟分析等不屬於相對療效之文獻。

C. EMBASE

2018 年 2 月 8 日在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab” 並設定發表年限為 2017~2018 年者，共得到 292 筆資料。其中，以英文發表、研究對象為人類者，可以獲得 272 筆資料。如果進一步限定研究發表類型屬文獻(article)者，共有 69 筆資料。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未納入任何文獻進一步彙整。所排除者，包含與 Cochrane Library、EMBASE 搜尋結果重複者，以及研究主題為治療新知、經濟分析等不屬於相對療效之文獻。

(3) 搜尋總結

針對「mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良病人的治療」此一研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“mepolizumab”做為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2017-2018 年間之文獻，共獲得 153 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入七篇文獻進一步彙整，各篇文獻之重點內容摘要於附錄表二。這些文獻中，有六篇研究由廠商支持完成，一篇作者揭露其與廠商之利益衝突關係。

基於此次系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及囿限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

總結摘要

A. 臨床試驗類文獻

此一部分共彙整四篇由廠商支持完成的研究，主題分別探討 mepolizumab 用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人治療的「長期療效/安全性評估(COSMOS study)」、「健康相關生活品質評估(MUSCA study)」、「次族群(日本病人)評估」、「先前曾接受過 omalizumab 治療受試者的評估」。總結來說，可以獲得以下結論：

a. Mepolizumab 之長期療效/安全性評估[12]

COSMOS 試驗為一為期 52 週、公開標籤、多國多中心之第三期臨床試驗，在全球 19 個國家進行(亞洲國家包括日本與韓國)。

試驗主要納入年齡 12 歲(含)以上、全部完成 MENSA 或 SIRIUS 樞紐試驗的受試者。進入試驗後，無論先前接受何種治療，皆每四週給予 100mg mepolizumab 皮下注射治療一次，直至試驗第 48 週。主要療效指標為長期安全性表現，次要療效指標為臨床氣喘控制情況的評估。

在納入的 651 位受試者中，64% 先前接受 mepolizumab 治療(PMG 組，previous meolizumab group)，36% 先前接受安慰劑治療(PPG 組，previous placebo group)。81% MENSA 試驗與 19% SIRIUS 試驗受試者進入 COSMOS 試驗。退出 COSMOS 試驗的 10% 受試者中，最常見的原因是缺乏療效(3%，19 人)。PMG/PPG 兩組受試者基礎資料相近，分別反應先前接受不同治療的結果。89% 與 52% 受試者持續接受至少 12 個月或 18 個月的 mepolizumab 治療，累積暴露於 mepolizumab 的時間(中位數)為 17.6 個月(範圍 1-22 個月)。亞裔族群共 99 人(15%)。平均罹患氣喘時間為 20.2 年(SD 13.9)。受試者血液中嗜伊紅白血球數量(中位數)為 80cells/ μ L(範圍 10-1900)。

安全性

86% 受試者皆經歷不良事件，其中，19%(123 人)與試驗藥物相關。14% 受試

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

者於治療期間出現 SAE，最常見者為氣喘病況變嚴重或急性發作(6%)，<1% (2 人)被視為與試驗藥物相關。前述狀況 PMG 組與 PPG 組表現相近。沒有致死性 SAE 呈報。

48%於治療期間出現氣喘急性發作的受試者中，9%受試者需要住院或急診治療。試驗第 16 週至 52 週，受試者出現至少一次氣喘急性發作的機率逐步攀升，而此情況與先前樞紐試驗情況方向一致。

療效

- 針對 ACQ-5 與 FEV1 的分析，結果顯示 PMG 組與 PPG 的改善情況皆持續至試驗 52 週，惟此一現象在試驗結束後即開始轉差。
- 針對每年急性發作比例的事後分析結果顯示，PMG 組與 PPG 組的年發作比例皆下降，數據如下：
 - 試驗第 0-32 週(MENSA)：安慰劑組 1.94 次 vs. mepolizumab 組 0.91 次
 - 試驗第 32-52 週(COSMOS)：PPG 組 1.08 次 vs. PMG 組 0.92 次
 - 試驗第 52-84 週(COSMOS)：PPG 組 1.04 次 vs. PMG 組 0.92 次
- 針對降低受試者口服類固醇劑量(OCS)的分析結果顯示，SIRIUS 試驗降低劑量之情況持續整個 COSMOS 試驗期間。而且，28% PPG 組與 32% PMG 組受試者，在試驗第 48-52 週時已不再接受 OCS 治療(COSMOS 試驗初期，分別有 10%與 20%受試者未接受 OCS 治療)。

SIRIUS 試驗：mepolizumab 組受試者 OCS 劑量：10.0mg/d→2.5mg/d

安慰劑組受試者 OCS 劑量：12.3mg/d→10.0mg/d

COSMOS 試驗：第 52 週時，受試者 OCS 劑量進一步降低至 5.0mg/d

總結

研究結果顯示 mepolizumab 對於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人的持續治療成效以及良好的安全性表現。

b. Mepolizumab 之健康相關生活品質評估[8]

MUSCA 試驗為一雙盲、安慰劑對照、平行分組、多國多中心之第三期臨床試驗，在全球 19 個國家的 146 個試驗中心進行(不包含任何亞洲國家)。

試驗主要納入年齡 12 歲(含)以上、進入試驗前 12 個月常規使用高劑量吸入性類固醇和其他藥物控制氣喘病況且至少有兩次急性發作需要全身性類固醇治療之嗜伊紅性白血球氣喘病人。主要排除進入試驗前 130 天接受

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

omalizumab 治療者。

受試者以 1:1 比例被分派至 mepolizumab 組或安慰劑組。受試者在原有治療藥物之上，每四週接受 mepolizumab(皮下注射)或安慰劑一次共 24 週。主要療效指標為試驗第 24 週時，受試者之聖喬治呼吸問卷訪測結果(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)與基礎值之差異。

共有 556 位受試者被隨機分派至兩組。意圖治療族群(ITT)有 551 人(mepolizumab 組 274 人)、藥物安全性分析群體(safety population)亦有 551 人(mepolizumab 組 273 人)。兩組受試者的基礎資料相近，只有安慰劑組女性比例較高(未達統計顯著差異)。

療效

試驗結果顯示，與安慰劑組相比，在試驗第 24 週時，受試者的呼吸狀況與進入試驗時的差異(SGRQ 數值)，mepolizumab 組的表現具統計顯著較安慰劑組為佳：

最小平方估計法(least squares mean[SE])

mepolizumab 組 vs 安慰劑組 -15.6 (1.0) vs. -7.9 (1.0)；

兩組差異-7.7 (95%CI -10.5 ~ -4.9；P<0.0001)

安全性

試驗期間沒有受試者死亡。70% mepolizumab 組受試者與 74%安慰劑組受試者都經歷至少一次不良事件，最常見者為頭痛(mepolizumab 組 16% (45 人) vs. 安慰劑組 21% (59 人))，以及鼻咽炎(mepolizumab 組 11% (31 人) vs. 安慰劑組 17%(46 人))。5% mepolizumab 組受試者以及 8%安慰劑組受試者曾經歷嚴重不良事件(SAE)，最常見者為氣喘(mepolizumab 組 1% (3 人) vs. 安慰劑組 3% (9 人))。

總結

Mepolizumab 可以顯著改善嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人之健康相關生活品質評估結果，且與安慰劑有相近的安全性表現。

c. 次族群分析[9]

一項樞紐試驗(MENSA 試驗)的事後分析，探究日本嗜伊紅性白血球氣喘病人接受 mepolizumab 療法的表現。

MENSA 試驗中 576 位 mITT 族群受試者中，有 50 位(9%)平均年齡 55 歲(範

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

圍 14-82 歲)的受試者來自日本的 18 個臨床試驗中心。這些受試者中，有 17 位接受 mepolizumab IV、17 位 mepolizumab SC、16 位接受安慰劑治療。88% 受試者完整完成試驗。日本受試者的基本資料與主要試驗受試者不同之處在於，有較低之每日 OCS 劑量、較高之血液中嗜伊紅白血球數量、支氣管擴張檢查 FEV1 reversibility 降低、進入試驗前一年之急性氣喘發作平均值較高 (4.6 次[SD 3.6] vs. 3.6 次[SD2.6])。

療效

- 每年臨床顯著之氣喘急性發作比例降低：

日本受試者，與安慰劑相比，

mepolizumab IV 組降低 90% (rate ratio 0.10 [95%CI 0.02-0.57 ; P=0.010])

mepolizumab SC 組降低 62%(rate ratio 0.38 [95%CI 0.12-1.18 ; P=0.094])

MENSA 試驗受試者，與安慰劑相比，

mepolizumab IV 組降低 47% (rate ratio 0.53 [95%CI 0.40-0.72 ; P≤0.001])

mepolizumab SC 組降低 53%(rate ratio 0.47 [95%CI 0.35-0.64 ; P≤0.001])

- 日本受試者急性發作需要急診和/或住院治療的次數較低，與主要試驗結果方向一致：

mepolizumab IV：0 次；mepolizumab SC：3 次；安慰劑組：9 次

與安慰劑組相比，

mepolizumab IV 組降低 73% (rate ratio 0.27 [95%CI 0.06-1.29];P=0.102)

mepolizumabSC 組降低 65%(rate ratio 0.35 [95%CI 0.07-1.894];P=0.213)

- 日本受試者之生活品質評估結果，與主要結果方向一致：

日本受試者 SGRQ 分數之基礎值較主要試驗受試者為低，亦即，氣喘病況對日本病人生活品質的影響較小。試驗第 32 週時，與安慰劑組相比，mepolizumab IV 組與 SC 組之日本受試者的 SGRQ 分數降低程度較大 (9.5 分(P=0.083)；7.9 分(P=0.171))。雖然與安慰劑組比較未達統計顯著差異，但是，其分數已達最小臨床重要差異(minimal clinically important difference, MCID)標準。

安全性

Menpolizumab IV 組與 SC 組之日本受試者於治療期間的不良事件發生率較安慰劑組為低(76% vs. 71% vs. 94%)。最常見者為氣喘病況加重或

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

氣喘急性發作，亦以試驗組表現較佳(29% [N=5] vs. 12% [N=2] vs. 56% [N=9])。

總結

本事後分析結果顯示，mepolizumab 對於日本嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人的治療效益與良好的藥物耐受表現。整體而言，與主要試驗結果方向一致。

d. 先前曾經接受過 omalizumab 治療受試者的使用 mepolizumab 評估[13]

本研究為 MENSA 與 SIRIUS 樞紐試驗之事後分析，探討先前曾經接受過 omalizumab 治療受試者，再接受 mepolizumab 治療的療效評估。

本研究納入之受試者，係進入試驗前曾接受過 omalizumab 未大於等於 130 天，而且病人不被允續在進入試驗時才開始 omalizumab 治療。事後分析將以 ITT 為研究範圍。

兩項試驗共有 711 位受試者數據被納入分析，其中，576 位源自 MENSA 試驗，135 位源自 SIRIUS 試驗。受試者平均年齡約 50 歲(範圍 12-82 歲)。

在 MENSA 試驗中，有 13%(75 位)受試者進入試驗前接受過 omalizumab 治療，治療時間(中位數)為 12 個月，其中 67 位未繼續接受治療的原因，75% 是治療無效。與先前未曾接受過 omalizumab 的受試者相比，接受過 omalizumab 治療的受試者罹患氣喘的時間較久、持續使用口服類固醇的劑量較大、FEV1 值較低、ACQ-5 與 SGRQ 值較低、IgE 與 eosinophil 數值較高、進入試驗前一年有較高比例需要急診或住院治療，亦即，這群病人的病況較重。

在 SIRIUS 試驗中，33%(45 位)受試者先前曾經接受過 omalizumab 治療，治療時間(中位數)為 8 個月。這些受試者中，37 位(82%)未繼續接受治療的原因是治療無效。先前曾經接受過 omalizumab 治療的受試者，其口服類固醇劑量、IgE、eosinophil 數值皆高。

療效

- 年急性發作率(annual exacerbation rate)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	MENZA 試驗				SIRUS 試驗			
	用過 OMA		沒用過 OMA		用過 OMA		沒用過 OMA	
	PBO	MEP	PBO	MEP	PBO	MEP	PBO	MEP
年急性發作率	N=21	N=54	N=170	N=331	N=22	N=23	N=44	N=46
	2.33	1.00	1.62	0.86	2.48	1.65	1.79	1.28
RR	0.43		0.53		0.67		0.71	
95%CI	(0.21, 0.89)		(0.41, 0.70)		(0.36, 1.23)		(0.45, 1.14)	

OMA:omalizumab ; PBO:placebo ; MEP:mepolizumab ; RR:rate ratio

- 受試者降低 OCS 使用的比例
(SIRIUS 試驗數據；與基礎值相比，試驗第 20-24 週時的結果)

OCS 降低 n (%)	使用過 OMA		未使用過 OMA	
	PBO	MEP	PBO	MEP
	N=22	N=23	N=44	N=46
90 - 100%	0	3 (13%)	7 (16%)	13 (28%)
75 - <90%	3 (14%)	3 (13%)	2 (5%)	9 (20%)
50 - <75%	2 (9%)	4 (17%)	8 (18%)	5 (11%)
>0 - <50%	3 (14%)	2 (9%)	4 (9%)	5 (11%)
劑量未變、氣喘控制不佳 或提早退出試驗	14(64%)	11(48%)	23 (52%)	14 (30%)

安全性與其他分析

氣喘控制與生活品質(ACQ-5 & SGRQ)等評估顯示，mepolizumab 的表現較安慰劑為佳的結果，不受先前是否使用過 omalizumab 影響。不良事件的評估亦如此。

總結

本事後分析結果顯示，無論先前是否接受過 omalizumab 治療，mepolizumab 皆顯示其治療嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人的成效。

B. 系統性文獻回顧/統合分析類文獻

此一部分共彙整三篇文獻，其中兩篇由廠商支持完成。這些統合分析的研究主題包含「間接比較 mepolizumab 與 omalizumab 在治療嚴重嗜伊紅性白血球病人的表現差異」、「interleukin-5 拮抗劑(mepolizumab、reslizumab、benralizumab)與安慰劑在治療嚴重氣喘病人的表現差異」、「與安慰劑相比，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

mepolizumab 在降低嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人之急診治療和/或住院比例的差異」。總結來說，我們可以得到以下三項結論：

- I. 一項[7]統合分析結果顯示，針對重度氣喘病人的治療，mepolizumab 的療效表現與 omalizumab 相當，安全性表現則沒有差異。惟基於資料有限以及納入試驗間存在異質性等侷限，解讀本結論時應謹慎。
- II. 一項[10]統合分析研究結果顯示，IL-5 拮抗劑可以改善嚴重氣喘病人的治療情況，特別是嗜伊紅性白血球氣喘病人。Mepolizumab、reslizumab、benralizumab 等三項藥品則表現相近。
- III. 一項[11]統合分析研究結果顯示，與安慰劑相比，mepolizumab 大約可以降低 50% 嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人住院和/或急診治療的比例。

3. 建議者提供之資料(療效部分)

廠商第二次提出之送審資料，包含「公文(共四頁)」、「附件」以及「參考文獻」三個部分。其中，與療效評估較相關者，為公文之第二點與第三點說明。

第二點說明係提出相關文獻，用以證明 mepolizumab 可以降低病人死亡風險，而第三點說明係呈現相關數據，證明 mepolizumab 可以降低病人使用口服類固醇劑量。

整體而言，送審資料內容說明清楚，惟引用的實證資料並非以系統性文獻搜尋方法學獲得，我們無法確認被納入之文獻，是否足以代表目前可以獲得的所有實證資料用以支持廠商論述。

舉例來說，針對「降低病人口服類固醇劑量」此一論述，廠商引用的是 2014 年間發表的文獻結果，但是，2016 年中，一項[12]長期試驗(COSMOS study)的追蹤結果發表，其中有若干更新數據可以參考。

4. 療效評估結論

(1) 療效參考品

基於本案藥品的目標治療族群為「表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者」，且作為「附加維持治療」之臨床地位，在綜合考量 mepolizumab 之 ATC 碼、國際最新之治療指引建議、我國健保已給付藥品、健保給付規定，以及目前可以獲得的實證資料，本案較合適的療效參考

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

品應為安慰劑⁹。

值得注意之處是，雖然 omalizumab 主要用於 IgE 型之重度氣喘病人，但是，臨床上可能有少數病人同時適用 omalizumab 與 mepolizumab 這兩項藥品，所以，無法完全排除其作為比較品選項的可能性。

根據本中心此次電子資料庫文獻的搜尋結果，一項[7]在 2016 年發表、以間接比較方法學呈現 mepolizumab 與 omalizumab 用於嚴重氣喘病人治療的研究，結果顯示 mepolizumab 的療效表現與 omalizumab 相當，安全性部分表現則沒有差異¹⁰。而英國、加拿大、澳洲等三國審議本案藥品是否准予給付時，澳洲 PBAC 委員會同意廠商選取 omalizumab 作為參考品，並以最小成本法(與 omalizumab 相比)收載 mepolizumab；而英國 NICE 委員會評估時，剔除 omalizumab 為比較品的原因，係相對療效分析所引用之數據屬於次族群分析，樣本數少且結果不夠穩健(robust)[15]。

(2) 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 2016 年 6 月公告。</p> <p>委員會基於兩項樞紐試驗結果，與安慰劑相比，mepolizumab 顯著降低病人臨床急性發作(exacerbations)頻率，並有較大可能性可以降低病人每日口服類固醇劑量，而且廠商同意持續降價，所以同意收載 mepolizumab，用於嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘<u>成年</u>病患，經高劑量類固醇吸入劑(ICS)與一或多項額外的氣喘控制型藥物(例如長效乙二型作用劑[β2-agonist])治療仍控制不良者。而且，投藥前，血中嗜伊紅性白血球大於等於 150cells/mcL，或者，投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球大於等於 300cells/mcL。</p> <p>病人尚需符合下列兩項臨床標準之一，且兩項一般條件皆須符合始得給付：</p> <ol style="list-style-type: none"> 臨床標準(clinical criteria)： <ol style="list-style-type: none"> 在過去 12 個月，病人需經歷兩次或以上臨床顯著之氣喘急性發作，且其肺功能測試(如肺量計支氣管擴張檢查[spirometry])結果顯示，FEV1 reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上。 每日接受口服類固醇治療。 一般條件(conditions)：

⁹ 三項樞紐試驗皆為安慰劑對照之直接比較試驗。

¹⁰ 另外尚有兩項研究呈現嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人在接受 omalizumab 治療後，再接受 mepolizumab 治療的效益。(一項[13]2016 年發表針對 MENSA 與 SIRIUS 試驗的事後分析，結果顯示無論先前是否接受過 omalizumab 治療，不影響其後續接受 mepolizumab 治療的成效。另外一項[14]在 2017 年發表的研討會摘要亦獲得相近結果。)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	<p>(1)病人需接受有氣喘治療經驗之醫師診治。</p> <p>(2)須持續提供價格折讓。</p>
<p>PBAC (澳洲)</p>	<p>於 2016 年 7 月公告。</p> <p>經過兩次 PBAC 會議審議，最終，委員會基於最小成本法(與 omalizumab 相比)，同意收載 mepolizumab，用於<u>年齡 12 歲以上</u>之嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人。相關給付規定請參閱附錄一。</p>
<p>NICE (英國)</p>	<p>於 2016 年 10 月公告。</p> <p>本案前後共歷經三次審議¹¹，最終，在廠商同意降價並設定給付規定情況下，NICE 委員會同意收載，用於<u>成年</u>嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良病人治療，給付規定如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 開始接受 mepolizumab 治療前 12 個月，病人血中嗜伊紅性白血球數量大於等於 300cells/μL；而且 • 病人同意且遵循最適標準療法規劃(optimized standard treatment plan)；而且 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 過去 12 個月，病人有大於等於四次之急性發作需要全身性類固醇治療；或者， ➢ 在過去 6 個月，病人持續使用口服類固醇藥物(相當每天 prednisolone 5mg 的劑量)；而且 • 廠商願意降價(風險分攤方案) • 治療至第 12 個月時： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 如果病人病況沒有適切地反應，應停止 mepolizumab 治療；或者 ➢ 如果病人病況有適切地反應，可以持續接受治療並每年評估一次。 <p><u>病況有適切反應的定義為：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 針對過去 12 個月有大於等於四次急性發作需要全身性類固醇治療的病人，至少降低 50%的急性發作次數；或者 ◆ 為了維持或改善病人氣喘的控制情形，臨床持續使用口服類固醇的狀況顯著降低。

(3) 電子資料庫文獻搜尋總結

¹¹ 廠商在第一次送審時即提供降價方案，經委員會審議(2016 年 3 月)拒絕收載。2016 年 5 月份第二次會議，雖然廠商提出新事證、給付限制(限縮給付目標族群)並增加不同情境的經濟分析，但是，委員會仍舊沒有通過。2016 年 10 月份的會議，廠商提出幾項可能的給付目標族群組合：[有或無持續使用全身性類固醇治療]+[Eosinophilia \geq 300cells/ μ L]+[前年度有 \geq 或 \leq 四次之急性發作]，並進一步降價(新的風險分攤方案)。NICE 委員會所參考者，包含廠商的送審資料、實證資料審閱小組(ERG)對送審資料的評值、病人代表意見、醫學專家意見等。在臨床療效部分，廠商援引 mepolizumab 三項樞紐試驗(MENSA、DREAM、SIRIUS)數據以及與 omalizumab 的網絡統合分析結果用以支持 mepolizumab 的表現。其中，關於參考品的選擇，基於臨床實務上 mepolizumab 與 omalizumab 兩項藥品皆適用的病人數少，而且網絡統合分析所納入之各項試驗間異質性明顯，於此情況下，委員會認為此一部份的結果不夠穩健(robust)，所以，未將 omalizumab 視為參考品，僅採用 mepolizumab 與安慰劑比較的結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

針對「mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良病人的治療」此一研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“mepolizumab”做為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 2017-2018 年間之文獻，共獲得 153 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入七篇文獻進一步彙整，各篇文獻重點內容摘要於附錄表二。這些文獻中，有六篇研究由廠商支持完成，一篇作者揭露其與廠商之利益衝突關係。

基於此次系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及受限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

總結摘要

1. 臨床試驗類文獻

共彙整四篇文獻，其中兩篇由廠商支持完成。總結來說，我們可以得到以下結論：

(1) Mepolizumab 之長期療效/安全性評估

根據為期 52 週、公開標籤、多國多中心之第三期臨床試驗(COSMOS 試驗)，651 位年齡 12 歲(含)以上、先前完成 MENSA 或 SIRIUS 試驗的受試者數據，在安全性分析部分，有 86% 受試者經歷不良事件，其中，19% (123 人)與試驗藥物相關。14% 受試者於治療期間出現 SAE，<1%(2 人)被視為與試驗藥物相關。PMG(previous mepolizumab group)組與 PPG 組(previous placebo group)表現相近。沒有致死性 SAE 呈報；在療效分析部分，則有以下三點結論：

- 針對 ACQ-5 與 FEV1 的分析，結果顯示 PMG 組與 PPG 的改善情況皆持續至試驗 52 週，惟此一現象在試驗結束治療後即開始轉差。
- 針對每年之急性發作比例的事後分析結果顯示，PMG 組與 PPG 組的年發作比例皆下降。
- 針對降低受試者口服類固醇劑量(OCS)中位數的分析，結果顯示 SIRIUS 試驗降低劑量之情況持續整個 COSMOS 試驗期間。而且，28%PPG 組與 32%PMG 組受試者，在試驗第 48-52 週間，已不再接受 OCS 治療(COSMOS 試驗初期，分別有 10%與 20%受試者未接受 OCS 治療)。

(2) Mepolizumab 之健康相關生活品質評估

根據一項雙盲、安慰劑對照、平行分組、多國多中心之第三期臨床試驗(MUSCA 試驗)，556 位年齡 12 歲(含)以上、進入試驗前 12 個月常規使用高

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

劑量吸入性類固醇和其他藥物控制氣喘病況且至少有兩次急性發作需要全身性類固醇治療之嗜伊紅性白血球氣喘病人的數據，在療效分析部分，與安慰劑組相比，試驗第 24 週時，mepolizumab 組受試者的 SGRQ 分數的評估具統計顯著較安慰劑組為佳；在安全性分析部分，試驗期間沒有受試者死亡。70% mepolizumab 組受試者與 74% 安慰劑組受試者都經歷至少一次不良事件。5% mepolizumab 組受試者以及 8% 安慰劑組受試者曾經歷嚴重不良事件(SAE)。

(3) 次族群分析

根據一項事後分析(MENSA 試驗)探究日本嗜伊紅性白血球氣喘病人接受 mepolizumab 療法的分析，50 位平均年齡 55 歲(範圍 14-82 歲)來自日本的受試者數據結果顯示，在療效分析部分，受試者每年臨床顯著氣喘急性發作以及急性發作需要急診和/或住院治療的頻率皆降低，且與主要試驗結果方向一致。生活品質評估結果亦同；在安全性分析部分，日本受試者於治療期間的不良事件發生率較安慰劑組為低。

(4) 先前曾經接受過 omalizumab 治療受試者的使用 mepolizumab 評估

一項事後分析(MENSA 試驗及 SIRIUS 試驗)，探討先前曾經接受過 omalizumab 治療受試者，再接受 mepolizumab 治療的療效表現。711 位先前參加 MENSA 試驗或 SIRIUS 試驗受試者的數據結果顯示：

- 針對受試者年急性發作率(annual exacerbation rate)以及降低其口服類固醇使用比例的分析，結果顯示無論先前是否曾經使用過 omalizumab，不影響其後續再接受 mepolizumab 治療的成效。
- 安全性與生活品質評估結果皆顯示，mepolizumab 的表現不受先前是否使用過 omalizumab 影響。

2. 系統性文獻回顧/統合分析類文獻

共彙整三篇文獻，其中兩篇由廠商支持完成。總結來說，我們可以得到以下結論：

- (1) 一項統合分析結果顯示，在重度氣喘病人的治療上，mepolizumab 的療效表現與 omalizumab 相當，安全性部分表現則沒有差異。惟基於資料有限以及納入試驗間存在異質性等侷限，解讀本結論時應謹慎。
- (2) 一項統合分析研究結果顯示，IL-5 拮抗劑可以改善嚴重氣喘病人的治療情況，特別是嗜伊紅性白血球氣喘病人。Mepolizumab、reslizumab、benralizumab

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

等三項藥品則表現相近。

- (3) 一項統合分析研究結果顯示，與安慰劑相比，mepolizumab 大約可以降低 50% 嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人住院和/或急診治療的比例。

三、經濟評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者針對舒肺樂凍晶注射劑(Nucala[®], mepolizumab powder for solution for injection, 以下簡稱本品)提出國內藥物經濟學研究,探討本品附加於標準治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人的成本效益。此分析採用健保署觀點,評估期間為終生,對成本與效果的年折現率採用 3.5%。建議者使用馬可夫模型,考量藥費成本、相關醫療支出以及效用值,分析結果以遞增成本效果比值呈現,並針對相關參數進行單因子敏感度分析,以及不同的次族群做情境敏感度分析。

以此次建議者送件的給付條件之次族群分析結果顯示,本品附加於標準治療的平均終生費用約為 450 萬元,單用標準治療的費用約為 230 萬元。本品併用標準治療相對於單用標準治療的遞增成本效果比值約為 250 萬元/QALY。

2. 對上述資料的評論

對於此份國內藥物經濟學研究,在反應國情方面,建議者在療效部分提供文獻佐證本品於不同種族之間的使用並無顯著差異[16],然而在效用參數以及部分其他醫療成本估算方面所引用之參數(氣喘發作次數之基礎值)在反應國情上仍有所疑慮,故結果只能部分反應國內情境。

此份建議者提出之成本效用分析報告有部分疑義與限制。然而,因研究主題與設計大致符合建議者主張,整體資訊參考程度尚屬充分,仍可提供部分資訊幫助了解本品對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人於健保署觀點的成本效益。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本中心於 105 年 8 月發布之醫療科技評估報告中已摘錄加拿大 CADTH/pCODR 以及蘇格蘭 SMC 所公布之醫療科技評估報告結果,此次本中心於 107 年 1 月 30 日重新搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE)以及澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC)的公開網頁,檢索結果顯示其分別於 2017 年 1 月 25 日和 2016 年 7 月更新報告,因此本報告更新如下:

1. CADTH (加拿大) [1]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, 以下簡稱 CADTH) 於 2016 年 6 月的評估報告建議收載本品用於「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘之成人患者的附加輔助維持治療」。病患須使用過高劑量的吸入性類固醇以及一個以上的附加氣喘控制用藥(例如:長效乙型擬交感神經作用劑[Long-acting β 2-agonists, 以下簡稱 LABA]) 仍無法適當控制; 在開始使用本品治療前, 血中嗜伊紅性白血球計數需 ≥ 150 顆細胞數/ μL , 或是在過去 12 個月 ≥ 300 顆細胞數/ μL 。且病人需達到下列兩項標準之一:(1) 在過去 12 個月病人經歷兩次以上有臨床意義的氣喘惡化, 且肺功能測試顯示為可逆性(2) 每天使用口服類固醇治療。其它相關評估內容已在先前報告敘述, 故不在此贅述。

2. NICE (英國) [5]

英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE) 於 2017 年 1 月 25 日公布醫療科技評估報告, 同意若廠商提供用藥可近性方案(patient access schemes), 收載本品用於治療「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良成人患者之附加維持治療」, 且必須符合以下條件:(1) 嗜伊紅性白血球於過去 12 個月每微升大於等於 300 顆細胞數(≥ 300 cell/ μL)(2) 過去 12 個月有發生 4 次以上的氣喘惡化的情形, 或過去 6 個月每日持續接受口服類固醇藥物(至少使用相當於 prednisolone 5 毫克的劑量) 治療。病人接受治療 12 個月後, 若減少 50% 的急性發作次數或顯著減少持續使用口服類固醇的情況, 則可以持續治療並每年評估一次。

建議者在第二次審議所送交的文件指出用於治療表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者, 使用本品相較於使用 omalizumab 治療是具成本節省的治療選項。委員會注意到臨床醫師認為 omalizumab 與本品的作用機轉不同並且適用於不同治療族群, 只有少數病人同時適合使用 omalizumab 與本品治療, 因此認為將 omalizumab 做為比較品是不合適的。此外, 針對建議者所送交的 omalizumab 與本品的網絡綜合分析, 委員會認為兩者的臨床試驗對象收納條件並不一致, 分析的結果並不穩健。

在經濟分析方面, 建議者提出一個成本效用分析, 用於治療表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者, 使用本品加上標準照護相較於單獨接受標準照護或 omalizumab 加上標準照護的成本效用。從英國 NHS 和個人社會服務觀點進行分析, 建議者提出一個馬可夫模型, 模型評估期為終生, 每 4 週為一個週期, 折現率為 3.5%, 模型考慮了四種健康狀態(health states): 停止治療、在持續治療前的評估、在持續治療後的評估及死亡, 則模型相關參數主要來自 DREAM、MENSA 和 SIRIUS 的臨床試驗, 而本品的健康相關生活品質參數

主要從 DREAM 臨床試驗中獲得 EQ-5D 之效用值，並且以基礎效用值上的差異進行校正，主要基於本品和單獨使用標準照護之病人群在試驗中開始時 EQ-5D 的效用值是不同的。在成本部份包括藥品取得成本、行政管理成本 (administration costs)、監控成本和處理病情惡化相關成本。

針對建議者所送交的經濟模型，委員會有以下的討論：

關於本品後續持續治療的標準：委員會針對此議題分成「本品使用後氣喘惡化減少的情形」以及「減少口服類固醇的使用」兩方向討論。委員會從臨床專家得知，倘若病人維持在穩定狀態，即被認為達到臨床有效性。委員會認可本品的目標族群為 ≥ 4 次以上的氣喘惡化或者是持續使用口服類固醇治療的族群，並且認為持續治療的標準會針對族群而略有不同：

(1) 針對氣喘惡化緩解的族群之續用標準，委員會注意到使用不同的續用指標會對 ICER 值有所影響，以專家意見而言，使用本品後減少 50% 的氣喘惡化可以持續使用，然而另外亦有文獻說明減少 30% 的氣喘惡化可視為臨床上有意義的降低標準。

(2) 針對減少口服類固醇治療的續用標準，委員會認為建議者的分析係依據臨床試驗 (MENZA) 的族群，然此試驗族群未將口服類固醇治療劑量調降，無法呈現口服類固醇劑量降低的情形。但，後續委員會考量目前臨床證據缺乏，且口服類固醇使用量的下降亦可代表本品的臨床效益，因此同意將治療後口服類固醇使用量的下降作為續用的指標之一。

關於模型中設定的本品使用時間，建議者初始假設病人使用本品至多為十年，且本品所帶來的治療效益並不會隨著時間而減弱。委員會同意證據審查小組 (the evidence review group, 以下簡稱 ERG) 認為本品使用時間設定為終生較為恰當。建議者在第二次送件時修正成終生使用，而委員會認為此一修正適當。

委員會亦針對建議者所送交模型中設定的起始年齡以及依年齡校正的死亡率 (age-adjusted mortality rates) 等參數進行討論。建議者假設病人的起始年齡為 50.1 歲，然而在第一次審議中臨床專家意見認為病人年齡應更小。建議者在此次考慮專家的意見另外進行一個情境分析，模擬從 30 歲即開始使用本品，結果顯示 ICER 值上升。最終委員會認為，使用的起始年齡設定是模型的關鍵之一，倘若起始使用年齡下降，ICER 值會更高，委員會同意使用英國申報資料或其他的觀察性資料將可以提供臨床上年齡的分佈進而修正模型。此外，委員會知道死亡率會影響本品的成本效益，因此同意 ERG 將死亡率依年齡進行分層，包括與 65 歲 (含) 以上年齡層不同的死亡率。委員會表示廠商在這一次送交的報告中已經根據第一次 ERG 所建議的方法去估算氣喘相關的死亡率，並且委員會認為是適當的。

總結而言，針對建議者所送交的相關經濟評估資料，NICE 認為建議者所送交的經濟模型，ICER 值主要會受到氣喘發作的比率（exacerbation rates）、年齡相關的死亡率估算（age-related mortality estimates）以及損耗率（attrition rates）所影響；而起始年齡的設定亦具有不確定性。經過相關校正之後，在第一年後的續用條件設定為減少 50% 的發作之下，ICER 值為 29,163 英鎊/QALY。倘若納入口服類固醇的副作用所帶來的影響，其 ICER 值將會更低。

3. PBAC（澳洲）

針對本品用於治療≥12 歲的嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人，澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）分別於 2016 年 3 月和 7 月公布共兩次的評估報告。在第一次評估報告中，因部分參數具有不確定性，PBAC 未予以收載。PBAC 於 7 月的第二次評估報告始同意本品收載用於治療表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良的≥12 歲病人之附加維持治療。

2016 年 3 月 [2]

在第一次評估報告中，在比較品方面，因部分病人同時適用本品和 omalizumab，而另一部分病人只適用本品，因此建議者針對兩個不同的族群設兩種比較品，並且採用不同的經濟模型分析。

(1) 標準治療 + 本品 V.S 標準治療 + 安慰劑

建議者採用馬可夫模型進行成本效用分析（cost-utility analysis，以下簡稱 CUA），並使用經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year，以下簡稱 QALY），評估期間設為終生，每 4 週為一個週期。研究模型共分為六種健康狀態，分別為：前 32 週使用本品、對本品有反應而續用、前 32 週使用標準治療、於 32 週之後使用標準治療、氣喘導致之死亡以及全因死亡。模型設定於 32 週時，受試者會接受評估是否對本品達續用的標準，倘若不符合續用標準則會接受標準治療。研究假設 10 年後所有人皆會停用本品。病人在治療階段皆有可能發生氣喘惡化，其發生惡化的頻率取決於接受的治療為何。

此模型結果顯示，ICER 值介於 45,000 至 75,000 澳元/QALY 之間。敏感度分析顯示，當病人維持在本品治療階段越久，ICER 值就越高；此外，ICER 值還容易受到給付的限制族群、效用參數、續用標準和氣喘相關死亡等參數所影響。PBAC 認為相較於標準治療，本品不具成本效益，且因部分數據為引用臨床試驗外推的結果，以及生活品質問卷量表及效用值之間的轉換，此結果具有不確定性。

(2) 本品 V.S omalizumab

在相對於 omalizumab 方面，建議者根據間接比較結果顯示本品的效用不劣於 omalizumab，而採用最低成本分析（cost-minimization analysis, CMA）。PBAC 對於對照品 omalizumab 的同等效用劑量（equi-effective doses）之參數設定有所疑義，認為建議者應該使用臨床試驗中的使用量作為 omalizumab 同等效用劑量的估算依據。

在 2016 年 3 月此次評估顯示，因部分參數如上述具有不確定性，PBAC 未予以收載。

2016 年 7 月 [3]

在第二次的評估報告中，建議者主要針對 PBAC 的建議做相關修改。其中，關於先前最低成本分析所提到 omalizumab 的同等效用劑量，建議者回應前次報告所述之劑量（257 mg）為 INNOVATE 臨床試驗的最低劑量而非平均劑量，且此臨床試驗的治療意向族群（intention-to-treat population）並無法代表 omalizumab 的使用族群，建議者根據實際用量調整推估 omalizumab 的等效劑量應為 437 mg，但最終委員會仍採用臨床試驗的平均劑量 398 mg 作為 omalizumab 的同等效用劑量。此外，此次送件建議者將 omalizumab 的不良反應以及相關醫療人員的監測費用納入分析。最終，PBAC 同意將本品收載用於治療表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良的 ≥ 12 歲病人之附加維持治療。

4. 其他醫療科技評估組織

SMC（蘇格蘭）[17]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC）於 2016 年 5 月 6 日公布建議報告，建議收載本品用於「嚴重嗜伊紅性白血球氣喘成人患者的輔助維持治療」。病患在開始治療之前，嗜伊紅性白血球每微升需 ≥ 150 顆細胞數（ $0.15 \times 10^9/L$ ），且在前一年發生四次以上的氣喘惡化，或者是持續使用口服類固醇治療。建議在用藥可近性方案之下收載，或是採用同等或更低的價格。相關評論以及建議已在前份評估報告敘述，故不再贅述。

(三) 電子資料庫相關文獻

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

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

Population	納入條件：無限制 排除條件：無
Intervention	mepolizumab
Comparator	無限制
Outcome	無限制
Study design	((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 2 月 2 日，以 mepolizumab 以及其它經濟研究相關字眼做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

依據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋後，分別於 PubMed 尋獲 3 篇，Embase 尋獲 5 篇，Cochrane 為 1 篇。將 PubMed、Embase 和 Cochrane 搜尋出的文獻經標題、摘要閱讀篩選，去除重複以及未有全文的文獻之後，只有 2 篇文獻符合 PICOS 要求。其中一篇為 NICE ERG 的成本效用分析[18]，此篇文獻結果已於前章節「主要醫療科技評估組織之給付建議－NICE (英國)」描述，故此不再贅述。另一篇文獻結果如下摘要說明：

此篇為美國的經濟分析文獻[19]，研究採用馬可夫模型，比較本品附加於標準治療相對於單用標準治療的成本效用分析。研究另外針對本品治療有效之族群做敏感度分析。研究模型將健康狀態分成三種狀態：氣喘未惡化 (asthma non-exacerbation state)、氣喘惡化 (包含三種情形：氣喘惡化需口服類固醇治療、需急診治療和需住院治療) 及死亡。其中，研究以終生評估期間作為基礎情境，年折現率採 3%，在評估週期長度方面，根據先前研究，兩週恰能反映氣喘發作之平均時間間隔，因此以兩週為一個評估周期。評估採付費者的觀點，因此未考量社會成本，主要納入直接醫療費用做計算。研究的基本人口特質採用 MENSA 臨床試驗的資料；針對氣喘惡化所引起的急診及住院等醫療資源利用，其資料為分析 Truven MarketScan 資料庫的結果。在藥物不良事件方面，研究納入長期使

用口服類固醇可能帶來的不良反應。

研究結果顯示，使用本品作為附加治療的組別相較於標準治療組別，平均每位病人避免了 23.96 次氣喘惡化。在敏感度分析的結果顯示，對於使用本品而增加的效用值、惡化需口服類固醇的效用值降低以及年惡化率較為敏感。使用本品附加於標準治療相對於單用標準治療的 ICER 值為 385,546 美元/QALY。倘若將符合成本效益的閾值設在 150,000 美元/QALY，則需要將本品的價格降低 63%（從 2,500 美元降至 932 美元）；倘若 ICER 值設在 100,000 美元/QALY，則每瓶本品的價錢需降至 599 美元。敏感度分析考量本品治療有效的情境之下，其 ICER 值約為 160,000 美元/QALY。

（四）財務影響

建議者此次送件修改本品之給付規定建議，並且根據前次評估報告修正部分參數以及敘述，預估納入健保給付以後，年度藥費約為第一年 5,000 萬元至第五年 2 億元。因在其他醫療費用方面的節省不多，扣除部分費用之後，財務影響近於年度藥費。

建議者本次的財務影響分析除了新增的給付規定修訂與修改部分估算參數，其餘架構與前次所提架構相同，此次財務影響架構簡述如下：

1. 病人數預估：建議者依據 2011-2015 年衛生福利部統計處公布之各年齡層分類為氣喘患者人數（ICD-9-CM 疾病碼為 493）[20]，計算 ≥ 18 歲的氣喘人數，並以線性迴歸方式推估。預估納入給付後， ≥ 18 歲的氣喘病人約為第一年（2018 年）58 萬至第五年（2022 年）59 萬人。
2. 目標族群推估：建議者依據國際歐洲呼吸醫學會／美國胸腔醫學會的指引（international ERS/ATS guidelines）的估計[21]，重度氣喘患者的比率約占氣喘患者之 5-10%，並以 10% 作為基礎情境估算，再以 7.5% 和 5% 做敏感度分析。針對治療後仍控制不佳的病患，建議者依據文獻[22]假設約為 3.6%，再依據 MENSA 研究的內部資料，推估符合本次送件的給付條件族群。預估納入給付後，符合本品健保給付規範之病患人數每年約為 650 人。
3. 使用人數推估：建議者假設本品上市後的市佔率為 15% 到 58%。
4. 本品年度藥費：本品使用方式為每四周注射一次，每次用量為一瓶。因給付規定中提到，於 32 週需進行評估，若惡化情形減少才可續用。建議者根據 MENSA 研究[23]顯示，治療 32 週之後約有 6% 的人未進入後續的治療，此群病人只會使用 8 瓶；其餘 94% 的病人則一年會使用 13 瓶。根據建議給付價格計算，建議者預估納入給付之後，年度藥費約為第一年 5,000 萬元至第五年 2 億元。

5. 其它醫療費用：建議者估算其它醫療費用與前次報告相同，建議者認為本品的使用可以改善嚴重嗜伊紅性白血球氣喘患者之急性惡化，並根據 MENSA 研究的內部分析資料，假設使用本品與常規治療患者的急性氣喘率分別為 0.877 和 1.744，並且引用兩篇文獻估算因惡化而需急診和住院的相關費用。建議者預估本品的使用能節省的其它醫療費用約為第一年 17 萬元至第五年 67 萬元。
6. 財務影響：依據上述各項費用，建議者預估新藥納入給付之後，年度藥費約為第一年 5,000 萬元至第五年 2 億元，因其他醫療費用節省不多，年度藥費即為對健保的整體財務影響。
7. 敏感度分析：建議者針對部分不確定參數做敏感度分析，相關估算如下：
 - (1) 扣除與 Xolair 重疊的病患：建議者根據文獻[24]，符合本品再次建議健保給付規範也同時符合 omalizumab 健保給付規範之病人比例以 37% 估計，預估每年約有 240 人重疊，假設以 50% 的人將接受 omalizumab 治療。扣除與 omalizumab 重疊的部分，建議者預估本品對健保的財務影響約為第一年 4,100 萬元至第五年 1.6 億元。
 - (2) 重度氣喘患者的比率：前述提及重度氣喘患者的比例佔氣喘患者的 5-10%，建議者在基礎情境採 10% 分析，並使用 7.5% 和 5% 做敏感度分析。在重度氣喘患者的比例為 7.5% 之下，預估對健保的財務影響為第一年 3,800 萬元至第五年 1.5 億元。在重度氣喘患者的比例為 5% 之下，預估對健保的財務影響為第一年 2,500 萬元至第五年 1 億元。

前次本中心報告對於建議者所估算的模板略有疑義，而此次送件建議者大多接受建議修正。針對此次送件，本報告有以下幾點評論：

1. 在目標族群方面，建議者大部份仍引用 MENSA 臨床試驗的內部資料，且未檢附相關資料，本報告難以採用此數據，故本報告針對本品可能的目標族群的設立相關條件搜尋文獻以及諮詢專家。相關參數說明如下：
 - (1) 關於治療後仍控制不佳的重度氣喘病患，依據文獻約為 3.6% [22]，然而此一參數為根據一般氣喘病患所得之比例；倘若依據同篇文獻，以接受高強度治療的氣喘病人中被定義為重度難治型氣喘人數計算其比例，可能更高達 15%，本報告認為此參數具有不確定性存在。經詢問臨床專家以及相關文獻搜尋 [25]，難治型之氣喘病患約介於 5-10%。綜合上述，本報告以 3.6% 為基礎情境，並使用 7.5% 和 15% 作敏感度分析。
 - (2) 關於嗜伊紅性白血球氣喘的病患比例，本報告引用一篇臨床文獻 [26]，推估此人數比例約為四成多。
 - (3) 本報告於 NICE 所公開的委員會文件 (Committee Papers) 內文 [27]，搜尋到 MENSA 臨床試驗相關資料，根據建議者此次送件條件，推估適用族群約占七成。
2. 在其它醫療費用方面，建議者部分參數引用來源未呈現，因此本報告認為難

以得出本品與比較品相比醫療費用方面節省的結論。倘若參考建議者所提供之其他相關醫療費用之差異，其結果對整體財務影響非常小，為可以忽略之程度。

3. 本次報告亦注意到建議者此次送件提及本品的使用能讓口服類固醇的使用量下降，但考量口服類固醇的價格便宜，即使納入計算，對於整體藥費影響不大，因此不另納入計算。
4. 建議者在敏感度分析方面，提出本品與 omalizumab 重疊的部分可能使財務影響降低。然而，建議者所計算之人數並非最終使用本品人數，使用 omalizumab 之人數應更低。此外，經諮詢臨床專家，兩族群可能有部分重複，但比例極低，且臨床上在選擇以何者為優先並無定論，因此本報告仍以原情境為主。
5. 根據以上總結，本報告同建議者假設重度氣喘比例為 10% 之下，考量治療後仍控制不佳的比例、嗜伊紅性白血球氣喘的病患比例、符合本品健保給付規範之情境人數比例，市占率之浮動，以及續用比例，預估本品納入健保給付後，本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 400 人，預估財務影響約為第一年 5,400 萬元至第五年 2.1 億元。
6. 因文獻[20]顯示重度氣喘的比例介於 5-10%，以及重度氣喘治療後仍控制不佳的比例具有不確定性，本報告針對這兩個參數做單因子敏感度分析，呈現如下：

重度氣喘比例	治療後仍控制不佳的比例	每年適用人數 (未含市占考量)	考量市占率後之財務影響
10%	3.6%	約 700 人	約為第一年 5,400 萬元至第五年 2.1 億元
	7.5%	約 1,500 人	約為第一年 1.1 億元至第五年 4.4 億元
	15%	約 2,900 人	約為第一年 2.2 億元至第五年 8.8 億元
7.5%	3.6%	約 520 人	約為第一年 4,000 萬元至第五年 1.6 億元
	7.5%	約 1,100 人	約為第一年 8,300 萬元至第五年 3.3 億元
	15%	約 2,200 人	約為第一年 1.7 億元至第五年 6.6 億元

(五) 經濟評估結論

1. 建議者針對本品 (Nucala[®]) 提出國內藥物經濟研究，因研究主題與設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚屬充分，仍可提供部分資訊幫助了解本品對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人於健保署觀點的成本效益。
2. 回顧各國家 HTA 組織的建議，加拿大 CADTH、英國 NICE 以及澳洲 PBAC 皆建議收載本品用於「嚴重嗜伊紅性白血球氣喘成人患者的輔助維持治療」。其中，加拿大以及英國皆提出本品需降價才建議給付。

3. 在電子資料庫方面，本報告搜尋出一篇國外的經濟分析文獻，研究結果顯示使用本品附加於標準治療相對於單用標準治療的 ICER 值為 385,546 美元/QALY，需降價才能進一步符合成本效益。
4. 在財務影響方面，本報告認為建議者評估的財務影響分析架構大致合理，唯部分參數具有不確定性。本報告針對不確定性的參數做敏感度分析，在基礎情境之下，預估納入健保給付後，對健保的財務影響約為第一年 5,400 萬元至第五年 2.1 億元；倘若不確定之參數皆採用最大值，其對健保的整體財務影響則約為第一年 2.2 億元至第五年 8.8 億元。

參考資料

1. Common Drug Review - Mepolizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/mepolizumab>. Published 2016. Accessed Feb. 07th, 2018.
2. Public Summary Document - March 2016 PBAC Meeting (Mepolizumab). The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/mepolizumab-psd-march-2016.pdf>. Published 2016. Accessed Feb. 07th, 2018.
3. Public Summary Document - July 2016 PBAC Meeting (mepolizumab). The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/mepolizumab-psd-july-2016.pdf>. Published 2016. Accessed Feb. 07th, 2018.
4. Mepolizumab Note. The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10980X-10996R-11003D-11014Q>. Published 2016. Accessed Feb. 07th, 2018.
5. TA431 - Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/resources/mepolizumab-for-treating-severe-refractory-eosinophilic-asthma-pdf-82604719119301>. Published 2017. Accessed Feb. 07th, 2018.
6. TA479 - Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479>. Published 2017. Accessed Feb. 08th, 2018.
7. Cockle SM, Stynes G, Gunsoy NB, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: an indirect treatment comparison. *Respiratory medicine* 2017; 123: 140-148.
8. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The lancet respiratory medicine* 2017.

9. Shimoda T, Odajima H, Okamasa A, Kawase M, Komatsubara M, Mayer B. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. *Allergology international* 2017.
10. Cabon Y, Molinari N, Marin G, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(1): 129-138.
11. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4): 1167-1175.
12. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016; 38(9): 2058-2070.
13. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016; 71(9): 1335-1344.
14. Bradford ES, Nelsen LM, Bratton DJ, Albers FC, Taille C, Magnana A. Efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma who had previously received omalizumab treatments. *Allergy: european journal of allergy and clinical immunology Conference: 36th annual congress of the european academy of allergy and clinical immunology, EAACI 2017* 2017; 72: 413-414.
15. NICE Appraisal Committee meeting - Chair's presentation Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/documents/committee-papers-4>.
Published 2016. Accessed Feb. 07th, 2018.
16. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review and Evaluation Clinical Studies
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/InformationOnDrugs/UCM516971.pdf>
Published 2014. Accessed Apr. 17th, 2018.
17. Scottish Medicines Consortium (SMC). Mepolizumab 100mg Powder for Solution for Injection (Nucala[®]) No. (1149/16)
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_mepolizumab_oesinophilic_asthma_FINAL_May_2016_Amended_08.06.16_10.06.16_for_website.pdf.
Published 2016. Accessed Feb. 02, 2018.
18. Bermejo I, Stevenson M, Cooper K, et al. Mepolizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2017: 1-14.

19. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2017; 118(2): 220-225.
20. 衛生福利部統計處. 全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1918-113.html>. Accessed Mar. 07, 2018.
21. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014; 43(2): 343-373.
22. Hekking PP, 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.
23. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014; 371(13): 1198-1207.
24. Albers FC, Mullerova H, Gunsoy NB, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2018; 55(2): 152-160.
25. 彭殿王 曾蕭陶. 嗜伊紅性與非嗜伊紅性白血球氣喘在致病機轉與治療上的差異. *內科學誌* 2016; 2016 : 27 : 64-67.
26. Ntontsi P, Loukides S, Bakakos P, et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: Comparison with different sputum phenotypes. 2017; 72(11): 1761-1767.
27. NICE Single Technology Appraisal: Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma_Committee Papers
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/documents/committee-papers>.
Published 2016. Accessed Feb. 26, 2018.

附錄

附錄一、澳洲 PBAC 委員會同意收載 Mepolizumab 之給付規定[4]

Note

TREATMENT OF ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS WITH UNCONTROLLED SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA

Patients are eligible to commence a 'mepolizumab treatment cycle' (initial treatment course with or without continuing treatment course/s) if they satisfy the eligibility criteria as detailed under the initial treatment restriction.

Once a patient has either failed to achieve or maintain a response to mepolizumab, they are deemed to have completed a treatment cycle and they must have, at a minimum, a 6 month break in PBS-subsidised mepolizumab therapy before they are eligible to commence the next mepolizumab treatment cycle, or if eligible, an 'omalizumab treatment cycle'. The length of a treatment break is measured from the date the most recent treatment with PBS-subsidised mepolizumab is stopped to the date of the first application for initial treatment with mepolizumab under the new treatment cycle.

There is no limit to the number of treatment cycles a patient may undertake in their lifetime.

(1) How to prescribe PBS-subsidised mepolizumab therapy:

(a) Initial treatment:

Applications for initial treatment should be made where:

- i) A patient has received no prior PBS-subsidised mepolizumab treatment and wishes to commence such therapy; or
- ii) A patient wishes to recommence treatment with mepolizumab following a break in PBS-subsidised therapy of more than 6 months; or
- iii) A patient has received prior PBS-subsidised omalizumab and wishes to commence treatment with mepolizumab after a treatment break of 6 months.

All applications for initial treatment for non-grandfather patients will be limited to provide for a maximum of 32 weeks of therapy for mepolizumab.

(b) Grandfather patients:

For patients who commenced treatment with mepolizumab for uncontrolled severe eosinophilic asthma prior to 1 January 2017 and who continues to receive treatment at the time of application, may qualify for treatment under the initial 'grandfather' treatment restriction. A patient may only qualify for PBS-subsidised treatment under this restriction once. A maximum of 24 weeks of treatment with mepolizumab will be authorised under this criterion. Approval will be based on the criteria included in the relevant restriction. Following completion of the Initial PBS-subsidised course, further applications for treatment with mepolizumab will be assessed under the continuing treatment restriction.

'Grandfather' arrangements will only apply for the first treatment cycle (initial treatment course with or without continuing treatment course/s). If a 'Grandfathered' patient recommences on second and subsequent cycles after a treatment break, the 'Grandfathered' patient must re-qualify for Initial treatment under the criteria that apply to a new patient. See 'Re-commencement of treatment after a 6 month break in PBS-subsidised therapy' below for further details.

(c) Continuing treatment:

Following the completion of the initial treatment course with mepolizumab, a patient may qualify to receive up to a further 24 weeks of continuing treatment with mepolizumab providing they have demonstrated an adequate response to treatment. The patient remains eligible to receive continuing mepolizumab treatment in courses of up to 24 weeks providing they continue to sustain the response.

(2) Baseline measurements to determine response:

The Department of Human Services will determine whether a response to treatment has been demonstrated based on the baseline measurements of the Asthma Control Questionnaire (ACQ; 5 item version) and oral corticosteroid dose, submitted with the Initial authority application for mepolizumab. However, prescribers may provide new baseline measurements when a new Initial treatment authority application is submitted and the Department of Human Services will assess response according to these revised baseline measurements.

(3) Re-commencement of treatment after a 6 month break in PBS-subsidised therapy:

A patient who wishes to trial a second or subsequent mepolizumab treatment cycle, or an initial omalizumab treatment cycle, following a break in PBS-subsidised therapy of at least 6 months, must re-qualify for initial treatment with respect to the indices of disease severity (oral corticosteroid dose, Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score, and relevant exacerbation history). Patients must have received optimised standard therapy, at adequate doses and for

the minimum period specified, immediately prior to the time the new baseline assessments are performed.

附錄表一、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2018	20180207	"mepolizumab" Publication Year from 2017 to 2018 (Word variations have been searched)	35
PubMed 1950-2018	20180208	("mepolizumab"[Supplementary Concept] OR "mepolizumab"[All Fields]) AND ((("2016/08/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	49
Embase 1950-2018	20180208	#1 ('mepolizumab'/exp OR mepolizumab) AND [2017-2018]/py #2 ('mepolizumab'/exp OR mepolizumab) AND [2017-2018]/py AND [humans]/lim AND [english]/lim #3 ('mepolizumab'/exp OR mepolizumab) AND [2017-2018]/py AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [article]/lim	292 272 69

附錄表二、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表(依照各類文獻之發表年代順序排列)

作者/年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
臨床試驗類文獻				
(1) Chupp 等人 April 2017 (廠商支持完成) [8]	Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial	MUSCA 試驗為一雙盲、安慰劑對照、平行分組、多國多中心之第三期臨床試驗，在全球 19 個國家的 146 個試驗中心進行(不包含任何亞洲國家)。試驗主要納入年齡 12 歲(含)以上、進入試驗前 12 個月常規使用高劑量吸入性類固醇和其他藥物控制氣喘病況且至少有兩次急性發作需要全身性類固醇治療之嗜伊紅性白血球氣喘病人。主要排除進入試驗前 130 天接受 omalizumab 治療者。嗜伊紅性白血球氣喘分型係指進入試驗前 12 個月，病人血液中之嗜伊紅性白血球數量至少 300cells/ μ L，或者，進入試驗時，血液中之嗜伊紅性白血球數量至少 150cells/ μ L。受試者以 1:1 比例被納入 mepolizumab 組或安慰劑組。受試者在原有治療藥物之上，每四週接受 mepolizumab(皮下注射)或安慰劑一次共 24 週。主要療效指標為試驗第 24 週時，受試者之聖喬治呼吸問卷訪測結果 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)與基礎值之差異。	試驗於 2014 年 12 月 11 日至 2016 年 6 月 10 日間進行，共有 556 位受試者被隨機分派至兩組。意圖治療族群(ITT)有 551 人(mepolizumab 組 274 人)、藥物安全性分析群體(safety population)亦有 551 人(mepolizumab 組 273 人)。兩組受試者的基礎資料相近，只有安慰劑組女性比例較高(未達統計顯著差異)。療效試驗結果顯示，與安慰劑組相比，在試驗第 24 週時，受試者之呼吸情況與進入試驗時的差異(SGRQ 數值)，mepolizumab 組的表現具統計顯著較安慰劑組為佳：試驗第 24 週與基礎值差異(最小平方估計法(least squares mean[SE]) mepolizumab 組 vs 安慰劑組 -15.6(1.0) vs. -7.9(1.0)；兩組差異-7.7(95%CI -10.5~-4.9；P<0.0001)安全性試驗期間沒有受試者死亡。70% mepolizumab 組受試者與 74% 安慰劑組受試者都經歷至少一次不良事件，最常見者為頭痛(mepolizumab 組 16%(45 人)vs. 安慰劑組 21%(59 人))，以及鼻咽炎(mepolizumab 組 11%(31 人)vs. 安慰劑組 17%(46 人))。5% mepolizumab 組受試者以及 8% 安慰劑組受試者曾經歷嚴重不良事件(SAE)，最常見者為氣喘(mepolizumab 組 1%(3 人)vs. 安慰劑組 3%(9 人))。	Mepolizumab 可以顯著改善嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人之健康相關生活品質評估結果，且與安慰劑有相近之安全性表現。
(2) Lugogo 等人 July 2016 (廠商支持完成) [12]	Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase 3b study	COSMOS 試驗為一為期 52 週、公開標籤、多國多中心之第三期臨床試驗，在全球 19 個國家 139 個臨床試驗中心進行(亞洲國家包括日本與韓國)。試驗主要納入年齡 12 歲(含)以上、先前完成 MENSA 或 SIRIUS 試驗的受試者。主要排除對藥物高度敏感可能退出試驗者、曾出現與試驗藥物相關嚴重不良事件者。進入試驗之後，無論先前接受何種治療，皆每四週給予 100mg mepolizumab 皮下注射治療一次，至試驗第 48 週。試驗期間受試者先前接受的標準療法仍持續給予。在 52 週試驗期間，共有 14 次訪視，並在最後一劑注射後，持續追蹤 12 週。主要療效指標為長期安全性表現，次要療效指標則為臨床氣喘控制情況的評估，包含每年急性發作的比例、ACQ 氣喘控制問卷、FEV1 變化等。	共納入 651 位受試者，其中，64% 先前接受 mepolizumab 治療(PMG 組)，36% 先前接受安慰劑治療(PPG 組，previous placebo group)，81% MENSA 試驗與 19% SIRIUS 試驗受試者進入 COSMOS 試驗。10% 受試者退出試驗，最常見的原因是缺乏療效(3%，19 人)。兩組受試者基礎資料相近，且反應先前接受不同治療的結果。89% 與 52% 受試者持續接受至少 12 個月或 18 個月的 mepolizumab 治療，累積暴露於 mepolizumab 的時間(中位數)為 17.6 個月(範圍 1-22 個月)。亞裔族群共 99 人(15%)。平均罹患氣喘時間為 20.2 年(SD 13.9)。受試者血液中嗜伊紅白血球數量(中位數)為 80cells/ μ L(範圍 10-1900)。安全性 86% 受試者皆經歷不良事件，其中，19%(123 人)與試驗藥物相關。14% 受試者於治療期間出現 SAE，最常見者為氣喘病況變嚴重或急性發作(6%)，<1%(2 人)被視為與試驗藥物相關。前述狀況 PMG 組與 PPG 組表現相近。沒有致死性 SAE 呈報。48% 受試者於治療期間出現氣喘急性發作，其中，9% 受試者需要住院或急	研究結果顯示，mepolizumab 對於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人的持續療效以及良好的安全性表

			<p>診治療。試驗第 16 週至 52 週，受試者出現至少一次氣喘急性發作的機率逐步攀升如下表所示，此結果亦與先前樞紐試驗情況方向一致。</p> <table border="1" data-bbox="1189 300 1832 443"> <thead> <tr> <th colspan="4">氣喘急性發作的機率，% (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>時間點</th> <th>PPG(N=237)</th> <th>PMG(N=414)</th> <th>所有受試者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>試驗第 16 週</td> <td>26.9(21.7,33.0)</td> <td>22.6(18.8,27.0)</td> <td>24.2(21.0,27.7)</td> </tr> <tr> <td>試驗第 32 週</td> <td>41.6(35.6,48.3)</td> <td>38.4(33.9,43.4)</td> <td>39.6(35.9,43.6)</td> </tr> <tr> <td>試驗第 52 週</td> <td>50.5(44.3,57.1)</td> <td>48.2(43.4,53.3)</td> <td>49.1(45.2,53.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>療效 針對 ACQ-5 與 FEV₁ 的分析，結果顯示 PMG 組與 PPG 的改善情況皆持續至試驗 52 週，惟此一現象在試驗結束治療後即開始轉差。 針對每年之急急性發作比例的事後分析結果顯示，PMG 組與 PPG 組的年發作比例皆下降，數據如下： 試驗第 0-32 週(MENSA)：安慰劑組 1.94 次 vs. mepolizumab 組 0.91 次 試驗第 32-52 週(COSMOS)：PPG 組 1.08 次 vs. PMG 組 0.92 次 試驗第 52-84 週(COSMOS)：PPG 組 1.04 次 vs. PMG 組 0.92 次 針對降低受試者口服類固醇劑量(OCS)中位數的分析，結果顯示 SIRIUS 試驗降低劑量之情況持續整個 COSMOS 試驗期間。而且，28% PPG 組與 32% PMG 組受試者，在試驗第 48-52 週時，已不再接受 OCS 治療(COSMOS 試驗初期，分別有 10%與 20%受試者未接受 OCS 治療)。 SIRIUS 試驗時 mepolizumab 組受試者 OCS 劑量：10.0mg/d→2.5mg/d 安慰劑組受試者 OCS 劑量：12.3mg/d→10.0mg/d COSMOS 試驗第 52 週時，受試者 OCS 劑量進一步降低至 5.0mg/d</p>	氣喘急性發作的機率，% (95%CI)				時間點	PPG(N=237)	PMG(N=414)	所有受試者	試驗第 16 週	26.9(21.7,33.0)	22.6(18.8,27.0)	24.2(21.0,27.7)	試驗第 32 週	41.6(35.6,48.3)	38.4(33.9,43.4)	39.6(35.9,43.6)	試驗第 52 週	50.5(44.3,57.1)	48.2(43.4,53.3)	49.1(45.2,53.1)	現。
氣喘急性發作的機率，% (95%CI)																								
時間點	PPG(N=237)	PMG(N=414)	所有受試者																					
試驗第 16 週	26.9(21.7,33.0)	22.6(18.8,27.0)	24.2(21.0,27.7)																					
試驗第 32 週	41.6(35.6,48.3)	38.4(33.9,43.4)	39.6(35.9,43.6)																					
試驗第 52 週	50.5(44.3,57.1)	48.2(43.4,53.3)	49.1(45.2,53.1)																					
(3) Shimoda 等人 Nov. 2016 (廠商支持完成) [9]	Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma	本研究為 MENSA 試驗之事後分析，主要探究日本嗜伊紅性白血球氣喘病人接受 mepolizumab 療法的表現。	<p>MENSA 試驗中 576 位 mITT 族群受試者中，有 50 位(9%)平均年齡 55 歲(範圍 14-82 歲)的受試者來自日本的 18 個臨床試驗中心。這些受試者中，有 17 位接受 mepolizumab IV、17 位 mepolizumab SC、16 位接受安慰劑治療。88% 受試者完整完成試驗。日本受試者的基本資料與主要試驗受試者不同之處，有較低之每日 OCS 劑量、較高之血液中嗜伊紅白血球數量、支氣管擴張檢查 FEV₁ reversibility 降低、進入試驗前一年之急急性氣喘發作平均值較高(4.6 次[SD 3.6] vs. 3.6 次[SD2.6])。</p> <p>每年臨床顯著之氣喘急性發作比例降低： 日本受試者，與安慰劑相比， mepolizumab IV 組降低 90% (rate ratio 0.10 [95%CI 0.02-0.57；P=0.010]) mepolizumab SC 組降低 62% (rate ratio 0.38 [95%CI 0.12-1.18；P=0.094]) MENSA 試驗受試者，與安慰劑相比， mepolizumab IV 組降低 47% (rate ratio 0.53 [95%CI 0.40-0.72；P≤0.001]) mepolizumab SC 組降低 53% (rate ratio 0.47 [95%CI 0.35-0.64；P≤0.001]) 日本受試者急性發作需要急診和/或住院治療的次數較低，與主要試驗結果方向一致：</p>	研究結果顯示，mepolizumab 對於日本嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人的治療成效以及良好的藥物耐受表現。整體而言，表現與主要試驗方向一致。																				

			<p>mepolizumab IV：0次；mepolizumab SC：3次；安慰劑組：9次 與安慰劑組相比， mepolizumab IV 組降低 73% (rate ratio 0.27 [95%CI 0.06-1.29]；P=0.102) mepolizumab SC 組降低 65%(rate ratio 0.35 [95%CI 0.07-1.894]；P=0.213) 日本受試者之生活品質評估結果，與主要試驗結果方向一致： 日本受試者 SGRQ 分數之基礎值較主要試驗受試者為低，亦即，氣喘病況對日本病人生活品質的影響較小。 試驗第 32 週時，與安慰劑組相比，mepolizumab IV 組與 SC 組之日本受試者的 SGRQ 分數降低程度較大(9.5 分(P=0.083)；7.9 分(P=0.171))，雖然與安慰劑組差異未達統計顯著，但是，其分數已達最小臨床重要差異(minimal clinically important difference, MCID)標準。 安全性分析 Menpolizumab IV 組與 SC 組之日本受試者於治療期間的不良事件發生率較安慰劑組為低(76% vs. 71% vs. 94%)。最常見者為氣喘病況加重或氣喘急性發作，亦以試驗組表現較佳(29% [N=5] vs. 12%[N=2] vs. 56%[N=9])</p>																																																															
<p>(4) Magnan 等人 April 2016 (廠商支持完成) [13]</p>	<p>Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment</p>	<p>本研究為 MENSA 與 SIRIUS 試驗之事後分析，探討先前曾經接受過 omalizumab 治療受試者，再接受 mepolizumab 治療的療效表現。(未納入 DREAM 試驗的原因，是該試驗進行之初，並未要求受試者提供先前是否使用 omalizumab 的資料) 本研究納入之受試者，係進入試驗前曾接受過 omalizumab 未大於等於 130 天，而且病人不被允續在進入試驗時才開始 omalizumab 治療。 事後分析將以意圖治療族群(ITT)為研究範圍。</p>	<p>兩項試驗中共有 711 位受試者數據被納入分析，其中，576 位源自 MENSA 試驗，135 位源自 SIRIUS 試驗。受試者平均年齡約 50 歲(範圍 12-82 歲)。在 MENSA 試驗中，有 13%(75 位)受試者進入試驗前接受過 omalizumab 治療，治療時間(中位數)為 12 個月。這些受試者中，67 位未繼續接受治療，其中，75%的原因是治療無效。與先前未曾接受過 omalizumab 的受試者相比，接受過 omalizumab 治療的受試者罹患氣喘的時間較久、持續使用口服類固醇的劑量較大、FEV1 較低、ACQ-5 與 SGRQ 值較低、IgE 與 eosinophil 數值較高、進入試驗前一年有較高比例需要急診或住院治療，亦即，這群病人的病況較重。 在 SIRIUS 試驗中，33%(45 位)受試者先前曾經接受過 omalizumab 治療，治療時間(中位數)為 8 個月。這些受試者中，37 位(82%)未繼續接受治療的原因是治療無效。先前曾經接受過 omalizumab 治療的受試者，其口服類固醇劑量、IgE、eosinophil 數值皆高。 療效(OMA:omalizumab；PBO:placebo；MEP:mepolizumab；RR:rate ratio)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">每年急性發作比例</th> <th colspan="4">MENSA</th> <th colspan="4">SIRIUS</th> </tr> <tr> <th colspan="2">用過 OMA</th> <th colspan="2">沒用過 OMA</th> <th colspan="2">用過 OMA</th> <th colspan="2">沒用過 OMA</th> </tr> <tr> <th>PBO</th> <th>MEP</th> <th>PBO</th> <th>MEP</th> <th>PBO</th> <th>MEP</th> <th>PBO</th> <th>MEP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n=21</td> <td>n=54</td> <td>n=170</td> <td>n=331</td> <td>n=22</td> <td>n=23</td> <td>n=44</td> <td>n=46</td> </tr> <tr> <td>2.33</td> <td>1.00</td> <td>1.62</td> <td>0.86</td> <td>2.48</td> <td>1.65</td> <td>1.79</td> <td>1.28</td> </tr> <tr> <td>RR</td> <td colspan="2">0.43</td> <td colspan="2">0.53</td> <td colspan="2">0.67</td> <td colspan="2">0.71</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td colspan="2">(0.21, 0.89)</td> <td colspan="2">(0.41, 0.70)</td> <td colspan="2">(0.36, 1.23)</td> <td colspan="2">(0.45, 1.14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[SIRIUS 試驗] 與基礎值相比，試驗第 20-24 週時，受試者降低 OCS 使用的比例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>OCS 降低</th> <th>使用過 OMA</th> <th>未使用過 OMA</th> </tr> </thead> </table>	每年急性發作比例	MENSA				SIRIUS				用過 OMA		沒用過 OMA		用過 OMA		沒用過 OMA		PBO	MEP	PBO	MEP	PBO	MEP	PBO	MEP	n=21	n=54	n=170	n=331	n=22	n=23	n=44	n=46	2.33	1.00	1.62	0.86	2.48	1.65	1.79	1.28	RR	0.43		0.53		0.67		0.71		95%CI	(0.21, 0.89)		(0.41, 0.70)		(0.36, 1.23)		(0.45, 1.14)		OCS 降低	使用過 OMA	未使用過 OMA	<p>本事後分析結果顯示，無論先前是否接受過 omalizumab 治療，mepolizumab 皆顯示其治療嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人的成效。</p>
每年急性發作比例	MENSA				SIRIUS																																																													
	用過 OMA		沒用過 OMA		用過 OMA		沒用過 OMA																																																											
	PBO	MEP	PBO	MEP	PBO	MEP	PBO	MEP																																																										
n=21	n=54	n=170	n=331	n=22	n=23	n=44	n=46																																																											
2.33	1.00	1.62	0.86	2.48	1.65	1.79	1.28																																																											
RR	0.43		0.53		0.67		0.71																																																											
95%CI	(0.21, 0.89)		(0.41, 0.70)		(0.36, 1.23)		(0.45, 1.14)																																																											
OCS 降低	使用過 OMA	未使用過 OMA																																																																

			n (%)	PBO	MEP	PBO	MEP	
			n=22	n=23	n=44	n=46		
			90 - 100%	0	3 (13%)	7 (16%)	13 (28%)	
			75 - <90%	3 (14%)	3 (13%)	2 (5%)	9 (20%)	
			50 - <75%	2 (9%)	4 (17%)	8 (18%)	5 (11%)	
			>0 - <50%	3 (14%)	2 (9%)	4 (9%)	5 (11%)	
			劑量未變、 氣喘控制不佳 或提早退出 試驗	14 (64%)	11 (48%)	23 (52%)	14 (30%)	
			安全性與其他分析 氣喘控制與生活品質(ACQ-5 & SGRQ)等評估結果顯示，mepolizumab 的表現較安慰劑為佳的結果，不受先前是否使用過 omalizumab 影響。不良事件的評估亦如此。					
系統性文獻回顧/統合分析類文獻								
(5) Cockle 等人 Dec. 2016 (廠商支持完成) [7]	Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: an indirect treatment comparison	本研究在 2014 年 8 月進行，2015 年 7 月再度更新一次。主要目的想要以系統性文獻回顧方式蒐集 mepolizumab(MEN)和 omalizumab(OMA)用於嚴重氣喘治療的相關臨床試驗(RCT)，並以間接比較方式分析兩種藥品的相對療效/安全性表現。被納入之試驗皆給予品質評估。 P ：年齡≥12 歲、患有重度氣喘的病人。 overlap population : MEN 與 OMA 皆可以使用 trial population : 僅可以使用 MEN 或 OMA 註：在 overlap population 族群中，omalizumab 相關試驗的個別病人數據無法獲得，所以，此處便假定兩項藥品不同試驗受試者的納入條件相近。 I ：MEN 100mg SC 以及 omalizumab C ：標準療法+安慰劑 O ：主要療效指標包括臨床顯著急性發作率、急性發作需要住院的比例，次要療效指標則涵蓋 HRQoL、SGRQ、Aes、SAEs 等。	共納入 7 篇文獻與 mepolizumab 相關(分屬 3 項 RCT)、29 篇文獻與 omalizumab 相關(分屬 19 項 RCT)。被納入的 22 項臨床試驗中，共有 4 項研究可以進行大部分的間接比較，包含 mepolizumab 的 MENSA 試驗以及 omalizumab 的 INNOVATE、EXTRA、Chan et al 試驗。MENSA 與 INNOVATE 試驗數據可以提供 overlap population 和 trial population 數據，EXTRA 試驗則可以提供 trial population 數據。 療效 [急性發作] (1) 針對 overall population，兩項藥品的表現沒有差異(rate ratios 0.66；95%CrI 0.37-1.19)。 (2) 針對 trial population，mepolizumab 表現較佳(rate ratio 0.63；95% CrI 0.45-0.89)。 [肺功能] 兩項藥品的表現沒有差異。 安全性 整體而言，兩項藥品在 overall population 以及 trial population 兩個族群分析表現沒有差異(包含 AEs 與 SAEs 等指標)。但是，與 omalizumab 組受試者相比，mepolizumab 組受試者有較低可能性因為不良事件退出試驗。在致命性不良試驗評估部分，兩組表現沒有差異。	基於有限資料以及納入試驗間的異質性，本研究存在一些侷限。分析結果顯示，在重度氣喘病人的治療上，mepolizumab 的療效表現與 omalizumab 相當，安全性部分表現則沒有差異。				
(6) Cabon 等人	Comparison of anti-interleukin-5 therapies	本文獻為一網絡統合分析研究，以系統性文獻回顧方式搜尋 mepolizumab、reslizumab、benralizumab 等藥品相關臨床試驗，用以比較這些藥品在使用不同劑量情況下，與安慰劑相比，在治療嚴重氣喘病人的相對療效及安全	共納入 8 篇文獻，內容述及 10 項隨機分派臨床試驗(皆為雙盲、安慰劑對照試驗)，涵蓋 3421 位受試者。這些受試者 60% 為女性、平均年齡 47.3 歲、平均 BMI 值為 28.0kg/m ² 。 療效	研究結果顯示，IL-5 拮抗劑可以改善嚴重氣喘病人的治				

<p>Oct. 2016 (作者揭露其與廠商之利益衝突關係) [10]</p>	<p>in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials</p>	<p>性表現差異。 作者在 PUBMED、MEDLINE、MEDLINE - IN - PROCESS、EMBASE、CENTRAL 等電子資料庫，搜尋 1990-2015 年 9 月間以英文發表的文獻。 主要療效指標包括年急性發作率、FEV1 變化、ACQ-5 等。如果被納入個試驗間異質性明顯，則以隨機效應模型進行統合分析。</p>	<p>[年急性發作率] 與安慰劑相比，三項藥品可以具統計顯著降低 40% 的年急性發作率 rate ratio 0.60 (95%CI 0.50-0.71)；P<0.01 (I²=0.61，以隨機效應模型計算)。 [FEV1 與基礎值相比] 與安慰劑相比，使用三項藥品受試者的 FEV1 值，較進入試驗時多 0.09 升 (95%CI 0.05-0.12)；P<0.01。 [ACQ-5 評估] 與進入試驗時相比，分數降低 0.31 分(-0.31[95%CI -0.41, -0.21]；P<0.01)。 [針對嗜伊紅性白血球氣喘病人的分析(>300mm³/L)] 共納入 5 篇文獻。 年急性發作率 rate ratio 0.57 (95%CI 0.47-0.69)；P<0.01；I²=0.54。 FEV1 增加 0.10 升 (95%CI 0.06-0.14)；P<0.01。I²=0 ACQ-5 分數降低 0.33 分 (-0.33[95%CI -0.45, -0.21]；P<0.01；I²=0.21)。 安全性 三項藥品之安全性表現相近(AEs & SAEs)。</p>	<p>療情況，特別是嗜伊紅性白血球氣喘病人。 Mepolizumab、reslizumab、benralizumab 等三項藥品的表現相近。</p>														
<p>(7) Yancey 等人 Oct 2016 (廠商支持完成) [11]</p>	<p>Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma</p>	<p>本文獻為一統合分析，於 2015 年 5 月以系統性文獻回顧方式在 PubMed 與 ClinicalTrial.gov 等處搜尋 mepolizumab 與安慰劑比較之隨機分派試驗研究。主要目的為分析 mepolizumab 與安慰劑，在降低嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人之急診治療和/或住院比例的差異。</p>	<p>共納入 DREAM、MENZA、SIRIUS、Haldar et al(2009)等四篇研究，包含 1388 位受試者。受試者平均年齡約 50 歲、罹患氣喘時間(平均)17-24 年、血中嗜伊紅性白血球數量在 230-350cells/μL 間、進入試驗前一年出現重度氣喘發作次數(平均)在 2.9-5.5 次間。試驗藥物有 mepolizumab 靜脈輸注(75mg、250mg 或 750mg)、mepolizumab 皮下注射(100mg)、安慰劑。36%受試者在進入試驗前，持續接受口服類固醇治療。 [受試者經歷大於一次急性發作需要住院和/或急診治療的比例]</p> <table border="1" data-bbox="1182 879 1877 1013"> <thead> <tr> <th rowspan="2">合併分析</th> <th colspan="2">安慰劑</th> <th colspan="2">MEP (75mg IV & 100mg SC)</th> </tr> <tr> <th>住院</th> <th>住院/急診</th> <th>住院</th> <th>住院/急診</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N, %</td> <td>N=42 9.5%</td> <td>N=58 14.1%</td> <td>N=26 4.8%</td> <td>N=43 8.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>[mepolizumab 75mg IV & 100mg SC vs. 安慰劑] relative risk 0.57 (95%CI 0.39-0.84)；P=0.004。 與安慰劑相比，接受 mepolizumab 75mg IV 或 100mg SC 可以降低 43%住院/急診治療比例。</p>	合併分析	安慰劑		MEP (75mg IV & 100mg SC)		住院	住院/急診	住院	住院/急診	N, %	N=42 9.5%	N=58 14.1%	N=26 4.8%	N=43 8.0%	<p>與安慰劑相比，mepolizumab 大約可以降低 50% 嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人住院和/或急診治療的比例。</p>
合併分析	安慰劑		MEP (75mg IV & 100mg SC)															
	住院	住院/急診	住院	住院/急診														
N, %	N=42 9.5%	N=58 14.1%	N=26 4.8%	N=43 8.0%														

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄表三、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫 (查詢日期)		篇數	篩選後 篇數	
Pubmed (2018.2.2)	#1	mepolizumab	341	3
	#2	((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis)))	234,713	
	#1 AND #2		5	
EMBASE (2018.2.2)	#1	mepolizumab	1,553	5
	#2	'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis'	203,305	
	#1 AND #2		24	
Cochrane Library (2018.2.2)	Search Title, Abstract, Keywords: mepolizumab, limited to Economic Evaluations		1	1
CRD (2018.2.2)	mepolizumab		0	0
INAHTA (2018.2.2)	mepolizumab		0	0