

舒肺樂凍晶注射劑 (Nucala Powder for Solution for Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

| | | | |
|---------------|--|----|-------------|
| 藥品名稱 | Nucala Powder for Solution for Injection | 成分 | Mepolizumab |
| 建議者 | 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 | | |
| 含量規格劑型 | 每小瓶 100 毫克冷凍乾燥粉末；凍晶注射劑 | | |
| 主管機關許可適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 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。 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 [eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)] 之成人病人。 | | |
| 目前健保已給付之適應症內容 | <ol style="list-style-type: none"> 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： <ol style="list-style-type: none"> 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)。 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。 需經事前審查核准後使用。 使用頻率：Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。 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： <ol style="list-style-type: none"> 「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。 「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。 | | |
| 此次建議健保給付之 | 1. 嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒 | | |

| | |
|----------|---|
| 適應症內容 | 童與青少年病人 2. 治療 EGPA 之成人病人 |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>(一)嚴重氣喘之兒童及青少年治療部分：</u> 1. <u>限用於經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病患，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：</u> <u>(1)病患已遵循最適切的標準療法。^a</u> (2) <u>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。</u> 2. <u>需經事前審查核准後使用。</u> 3. <u>使用頻率：Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。</u> 4. <u>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。</u> <u>備註：</u> 1. <u>「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。</u> 2. <u>「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。</u> <u>(二) EGPA 部分：</u> 1. <u>用於 18 歲以上經診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 [eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)] 之成人病人，且需符合下列條件之一：</u> (1) <u>復發型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去 2 年內，曾經於使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 7.5mg 或等價當量 (equivalent) 之情況下復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。</u> (2) <u>難治型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去 6 個月經傳統誘導治療(如：cyclophosphamide、或 azathioprine、或 methotrexate、或 mycophenolate mofetil、或口服類固醇 prednisolone 每天 15mg 以上等)至少 3 個月，仍未達疾病緩解(未達緩解之定義為：口服類固醇 prednisolone 無法降至每</u> |

^a 與現行健保給付成人氣喘治療部分的差異處為兒童與青少年病人未建議訂有過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量(equivalence)。

| | | | |
|------|--|--|--|
| | <p>天 7.5mg 以下或等價當量)。</p> <p>2. <u>需經事前審查核准後使用，使用 52 週後評估符合下列任一條件可續用：</u></p> <p>(1) <u>以 mepolizumab 治療 52 週期間，曾經達成疾病緩解(緩解之定義為：無 EGPA 病徵，且口服類固醇 prednisolone 可降至每天 4 mg 以下)或</u></p> <p>(2) <u>於 52 週評估時，口服類固醇劑量相較於 mepolizumab 治療前劑量降低 50%以上或</u></p> <p>(3) <u>以 mepolizumab 治療 52 週期間，EGPA 未復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。</u></p> <p><u>備註：</u></p> <p><u>診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之定義為：曾經發生氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多，並具其他 EGPA 病徵。</u></p> | | |
| 建議療程 | | <p>12 歲以上青少年及成人</p> <p>6 歲以上至 11 歲兒童</p> <p>18 歲以上 EGPA 成人病人</p> | <p>每四週一次皮下注射 mepolizumab 100 mg</p> <p>每四週一次皮下注射 mepolizumab 40 mg</p> <p>每四週一次皮下注射 mepolizumab 300 mg</p> |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：

- (一) 本案藥品已自民國 107 年 11 月收載為健保用藥品項，今荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司提出申請，建議擴增給付本案藥品用於「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人」(現給付於 18 歲以上成年病人)及「復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成年病人」，故衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心協助進行醫療科技評估。
- (二) 在綜合考量臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、ATC 分類、相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品於兩項適應症皆無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

| | | 加拿大 CADTH | 澳洲 PBAC | 英國 NICE |
|------------|---------------|-----------|---------|---------|
| 嚴重 氣喘 | 12 歲以上青少年 | 查無資料 | 比照成人給付 | 查無資料 |
| | 6 歲以上至 11 歲兒童 | 查無資料 | 查無資料* | 查無資料 |
| EGPA 之成年病人 | | 查無資料 | 查無資料 | 查無資料 |

* 澳洲未核准 mepolizumab 作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 11 歲兒童病人；在療效方面考量到血中嗜伊紅性白血球數無法反映兒童呼吸道中的嗜伊紅性白血球數，兒童血中過多的嗜伊紅性白血球可能起因於氣喘以外的其他疾病，因此，在以成人嗜伊紅性白血球氣喘的診斷標準定義兒童嗜伊紅性白血球氣喘的單臂試驗(study 200363)中，其納入的兒童病人可能無法真實的代表兒童嗜伊紅性白血球氣喘。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

(一) 嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

1. 12 歲以上至 17 歲青少年

證據資料來自兩項納入 12 歲以上嗜伊紅性白血球嚴重氣喘青少年與成人病人之第 III 期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗 MENSA 及 MUSCA 事後進行的次族群分析，結果顯示 34 位 12 歲以上至 17 歲青少年病人族群與 18 歲以上成年病人族群使用 mepolizumab 相比安慰劑在減少每年臨床顯著的氣喘急性發作次數相似 (rate ratio [95% CI] 0.60 [0.17 to 2.10] vs. 0.46 [0.38 to 0.56])，安全性資料在青少年病人族群與整體病人亦為相似。

2. 6 歲以上至 11 歲兒童

證據資料來自成人試驗外推結果，以及一項以藥動/藥效學及長期安全性為主要指標的開放式作業、小型單臂試驗(study 200363)，療效結果為其探索性指標，研究結果顯示 6 至 11 歲兒童病人族群使用 mepolizumab 在 ACQ-5 改善達最小臨床重要差異的病人比例，與成年及青少年病人試驗所見相似。

(二) 復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成年病人

證據資料來自一項第 III 期、隨機分派(1:1)、雙盲、安慰劑對照試驗 MIRRA，旨在評估 mepolizumab 相比安慰劑用於復發或難治型 EGPA 成年病人作為附加治療之相對療效及安全性，受試族群皆已穩定接受口服類固醇(prednisolone 或等價當量每天 ≥ 7.5 mg)合併或不合併免疫抑制劑治療，並排除有生命/器官威脅者。

| | |
|------|---|
| 病人特性 | 共納入 136 人，兩組病人基期特性無顯著差異，ANCA 陽性比例為 9~10%，基期平均嗜伊紅性白血球數為 172~177 cells/mcL。 |
| 相對療效 | <ul style="list-style-type: none"> 於 52 週治療期間內，mepolizumab 組相比安慰劑組附加於標準治療，可顯著增加病人疾病達緩解的時間且有顯著較多病人在第 36 週與第 48 週均達到疾病緩解，也可顯著減少疾病復發及口服類固醇的使用劑量；詳如內文表十整理。 值得注意的是，仍有近半數 mepolizumab 組病人無法達到試驗計劃書定義的疾病緩解(47% vs 安慰劑組 81%)，且於停止試驗藥品後的追蹤 |

。有關試驗對於或「EGPA 診斷」、「復發型」與「難治型」定義，以及療效指標「疾病緩解」與「復發」的定義，詳如內文表九整理。

| | <p>期間(即第 53 至第 60 週), mepolizumab 組及安慰劑組分別有 31%及 26%出現 EGPA 復發。</p> <ul style="list-style-type: none"> 在次族群分析方面, 針對疾病達緩解至少 24 週的病人比例, 以病人基期平均嗜伊紅性白血球數進行探索性分析的結果如後表, 而受限於 ANCA 陽性病人佔比低, 未針對此特性進行分析。 <table border="1" data-bbox="422 459 1396 705"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mepolizumab</th> <th>安慰劑</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">基期平均嗜伊紅性白血球數</td> </tr> <tr> <td>≥150 cells/mcL (42%)</td> <td>33%</td> <td>0%</td> <td>26.10 (7.02 to 97.02)</td> </tr> <tr> <td><150 cells/mcL (58%)</td> <td>21%</td> <td>7%</td> <td>0.95 (0.28 to 3.24)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 此試驗於事後針對「臨床效益」指標 (其定義近似建議者所提續用條件)^d進行分析, 結果顯示 mepolizumab 組及安慰劑組分別有 78%及 32%病人達到臨床效益。 | | Mepolizumab | 安慰劑 | OR (95% CI) | 基期平均嗜伊紅性白血球數 | | | | ≥150 cells/mcL (42%) | 33% | 0% | 26.10 (7.02 to 97.02) | <150 cells/mcL (58%) | 21% | 7% | 0.95 (0.28 to 3.24) |
|----------------------|--|-----|--------------------------|-----|-------------|--------------|--|--|--|----------------------|-----|----|--------------------------|----------------------|-----|----|---------------------|
| | Mepolizumab | 安慰劑 | OR (95% CI) | | | | | | | | | | | | | | |
| 基期平均嗜伊紅性白血球數 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥150 cells/mcL (42%) | 33% | 0% | 26.10 (7.02 to 97.02) | | | | | | | | | | | | | | |
| <150 cells/mcL (58%) | 21% | 7% | 0.95 (0.28 to 3.24) | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>相對 安全性</p> | <p>兩組發生不良事件的比例相似(97% vs. 94%), 與治療相關不良事件發生率則以 mepolizumab 組較高(51% vs. 35%); mepolizumab 組最常通報的不良事件包括頭痛、鼻咽炎、關節痛及上呼吸道感染。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述歐洲藥品管理局及澳洲藥物管理局審查報告中對於「未被滿足的醫療需求」之論述供參考。

(一) 嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：嚴重氣喘在兒童病人相比成人病人較少發生，然而，一旦發生往往較成人病人更為嚴重，常導致病人頻繁的需要急診與住院治療。針對嚴重氣喘的 12 歲以上青少年病人，GINA 治療指引的治療建議與成人病人相同。而針對嚴重氣喘的兒童病人，尤其表現型屬於嗜伊紅性白血球且反覆急性發作者，現有的治療選項相當有限，GINA 治療指引說明部分嚴重氣喘的兒童病人可能可受益於低劑量口服類固醇，惟須留意長期使用的全身性副作用。

(二) 18 歲以上 EGPA 成年病人：治療 EGPA 需要減少活動的發炎、抑制免疫反應、控制與疾病或治療藥品相關的併發症，並以類固醇作為治療主幹，現有治療選項會遇到的難題包括長期使用類固醇的副作用、部分病人會需要使用較強效的免疫抑制劑而出現與免疫抑制劑相關的副作用、對於控制不佳的復發或難治型 EGPA 會導致器官永久損傷。

五、成本效益：醫療科技評估組織經濟評估報告如下：

^d 此處「臨床效益」定義為符合下列任一條件：(1)於試驗 52 週期間的任一時間達到疾病緩解 [BVAS=0 合併口服類固醇劑量每天≤4 mg]、(2)口服類固醇劑量於第 48 週至第 52 週時相較基期減少 50%、(3)於試驗 52 週期間沒有 EGPA 復發。

(一) 嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：澳洲 PBAC 基於 mepolizumab 與 omalizumab 比較為最低成本的基礎下，建議收載 mepolizumab 用於 12 歲以上病人的維持治療；蘇格蘭 SMC 基於用藥可近性方案下，建議收載 mepolizumab 用於 6 歲以上兒童及青少年病人的維持治療。

(二) EGPA 成人病人：查無資料。

六、財務衝擊：

(一) 嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

1. 建議者預估 2022 年至 2026 年本品使用人數約為每年 116 人，本品年度藥費約為每年 4,920 萬元；考量取代部份 omalizumab 藥費後，對健保的財務影響約為每年 3,510 萬元。
2. 本報告認為建議者在符合本品建議給付條件之參數部分有重複限縮的疑慮，本報告根據健保資料庫分析 6 歲至 17 歲之氣喘族群，並參考建議者文獻之相關參數進行校正推估符合給付條件之病人數。
3. 本報告預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 157 人至第 5 年 163 人，本品年度藥費約為第 1 年 6,610 萬元至第 5 年 6,890 萬元；考量取代部份 omalizumab 藥費並調整 omalizumab 使用劑量後，預估對健保的財務影響約為第 1 年 5,060 萬元至第 5 年 5,270 萬元。

(二) EGPA 成人病人

1. 建議者預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 20 人至第 5 年 43 人，年度藥費約為第 1 年 2,630 萬元至第 5 年 5,600 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。
2. 本報告對於建議者以 GPA 進行 EGPA 病人數的推估邏輯有疑慮，且建議者並未特別說明適用年齡的考量。本報告根據健保資料庫分析 18 歲以上具有 EGPA 診斷，且有使用口服類固醇者作為推估基礎，並參考建議者相關參數進行符合給付條件之病人數推估。
3. 本報告預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 66 人至第 5 年 100 人，本品年度藥費約為第 1 年 8,550 萬元至第 5 年 1 億 2,900 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

| | 本案藥品 | 參考品 |
|--------------|---|--------|
| 商品名 | Nucala | 無合適參考品 |
| 主成分/含量 | mepolizumab/每小瓶 100 mg | — |
| 劑型/包裝 | 凍晶注射劑/小瓶裝 | — |
| WHO/ATC 碼 | R03DX09 | — |
| 主管機關許可適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 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。 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 [eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)]之成人病人。 | — |
| 此次建議健保給付之適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人。 治療 EGPA 之成人病人。 | |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | — |
| 健保給付價 | 每瓶 33,247 元 | — |
| 仿單建議劑量與用法 | <ol style="list-style-type: none"> 12 歲以上之青少年及成人嚴重氣喘：每四週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射 mepolizumab 100 mg。 6 歲至 11 歲之兒童嚴重氣喘：每四週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射 mepolizumab 40 mg。 EGPA 成人病人：每四週一次皮下注射 mepolizumab 300 mg，以每次 100 mg 之注射量分 3 次注射於上臂、大腿或腹部。 | — |
| 療程 | 每四週一次 ^o | — |

^o 目前 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人及 EGPA 成人病人最合適的時長仍未知，一般使用至疾病惡化/復發或出現嚴重感染或發生無法耐受的毒性或無法達到預期療效如疾病緩解或減少類固醇和/或免疫抑制劑使用為止。

| | | |
|--------------------------------------|---|---|
| 每療程 花費 | 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘：每四週使用 1 瓶，共 33,247 元。 2. EGPA：每四週使用 3 瓶，共 99,741 元。 | — |
| 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： | | — |

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

(一) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

| 來源 | 最新給付建議 |
|-------------|--|
| CADTH (加拿大) | 至民國 110 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| PBAC (澳洲) | 於民國 105 年 7 月公告，建議給付 mepolizumab 作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 12 歲以上病人 (意即，青少年與成人給付條件相同)；給付規定詳如附錄二。 |
| NICE (英國) | 至民國 110 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |

(二) 18 歲以上 EGPA 成人病人

| 來源 | 最新給付建議 |
|-------------|-----------------------------|
| CADTH (加拿大) | 至民國 110 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| PBAC (澳洲) | 至民國 110 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| NICE (英國) | 至民國 110 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |

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。

【舒肺樂凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 110 年 08 月 05 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，並於健保局網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

一、背景說明

本案申請藥品「舒肺樂凍晶注射劑(Nucala® Powder for Solution for Injection)」之有效成分為 mepolizumab，本品已於 2018 年 11 月收載為全民健康保險（以下簡稱健保）用藥品項，現行健保給付 mepolizumab 用於嗜伊紅性（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，訂有開始使用與使用 32 週後續用條件，並需經事前審查核准後使用。

本品於 2020 年 1 月取得我國衛生福利部核准變更許可適應症為「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 6 歲以上病人之附加維持治療」，同時新增許可適應症「治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎[eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(EGPA)]之成人病人」；今荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）提出申請，建議擴增 mepolizumab 給付用於「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人」以及「治療 EGPA 之成人病人」。健保署於 2021 年 6 月函請查驗中心協助就建議者建議擴增給付範圍辦理醫療科技評估作業，以供健保署研議後續事宜。

二、疾病治療現況

本案藥品申請擴增健保給付的適應症範圍主要有兩項，包括（一）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 歲以上至 17 歲病人之附加維持治療及（二）嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA）之成人病人，因此，本報告將依此兩適應症分別進行摘要整理及評估。

（一）表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重且控制不良氣喘之兒童與青少年病人

針對嚴重且控制不良之氣喘，根據氣喘全球倡議組織（Global Initiative for Asthma, GINA）於 2021 年 4 月 26 日更新之「氣喘治療與預防全球指引」[1]，其與嚴重氣喘（severe asthma）同義，指即使具良好吸入劑操作技巧並遵醫囑的使用合適且達最大劑量之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）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。

在成人與青少年嚴重且控制不良氣喘病人的治療方面，依照 GINA 氣喘治療指引[1]，若屬於第二型發炎（type 2 inflammation）氣喘^b，建議有嗜伊紅性白血球增多、過敏相關生物指標上升或需要使用口服類固醇作為維持治療的病人考慮使用生物製劑作為附加維持治療（add-on treatment）；合適的生物製劑治療選項包括 anti-IgE 製劑（如 omalizumab）、anti-IL5 製劑（如 mepolizumab、reslizumab）/anti-IL5R 製劑（如 benralizumab）、anti-IL4R 製劑（如 dupilumab），其中，anti-IgE 製劑可用於嚴重過敏性氣喘、anti-IL5/anti-IL5R 製劑可用於嚴重嗜伊紅性氣喘、anti-IL4R 製劑可用於嚴重嗜伊紅性氣喘與嚴重第二型氣喘；選擇依據病人氣喘表現型（過敏性氣喘、嗜伊紅性氣喘、第二型發炎氣喘）、健保給付條件、共病症、療效預測因子、給藥頻率與途徑及病人偏好等；建議生物製劑附加維持治療使用至少 4 個月再評估療效反應，若病人反應良好可繼續使用原生物製劑，若病人反應不佳，可將附加維持治療轉換至不同機轉生物製劑或改用低劑量口服類固醇。GINA 氣喘治療指引認為本案藥品 mepolizumab 所屬之 anti-IL5 製劑適用病人為前一年氣喘急性發作超過特定次數（如 ≥ 2 次）且嗜伊紅性白血球超過特定值（如 ≥ 300 cells/mcL）之嚴重嗜伊紅性氣喘，特定的次數與數值由各地健保給付條件決定；強烈的 anti-IL5 製劑療效預測因子包括嗜伊紅性白血球數目越高、

^a GINA 氣喘治療指引中的控制不佳指包含或同時包含 1. 症狀控制不佳（症狀頻繁出現或頻繁使用緩解型藥物[reliever]、活動受限於氣喘、因氣喘夜醒）2. 頻繁的氣喘急性發作（一年 ≥ 2 次）而需要口服類固醇治療或嚴重的氣喘急性發作（一年 ≥ 1 次）而需要住院。

^b 嚴重氣喘有很大一部分的病人屬於第二型發炎氣喘，特徵是對於過敏原產生後天性免疫反應（adaptive immune）導致細胞激素介白素（interleukin, IL）-4、IL-5、IL-13 釋放，伴隨嗜伊紅性白血球增加、呼氣一氧化氮濃度（fraction of exhaled nitric oxide, FeNO）增加。

前一年氣喘急性發作次數越多，其他療效預測因子包括氣喘為成人時期發作、有鼻瘻肉、有在使用口服類固醇作為維持治療、肺功能低下。

在 6 至 11 歲兒童嚴重且控制不良氣喘病人的治療方面，參考 GINA 氣喘治療指引[1]，若已使用中劑量 ICS 合併 LABA 仍控制不佳，建議使用更高劑量的 ICS 合併 LABA 或增加使用 anti-IgE 製劑（如 omalizumab 用於過敏性氣喘）、anti-IL5 製劑（如 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球氣喘）或低劑量口服類固醇（ ≤ 7.5 mg/day prednisone 或等價當量）作為附加維持治療，其中，GINA 氣喘治療指引指出 mepolizumab 用於 6 至 11 歲兒童嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病人的療效資料僅有限的來自於一項非常小型、開放式作業、未有對照組的試驗。

本報告進一步參考由歐洲呼吸學會與美國胸腔學會於 2020 年 1 月共同發表之嚴重氣喘治療指引[2]，其以系統性文獻回顧與統合分析的方式評估嚴重氣喘的成人與孩童（ >5 歲）是否適合使用 anti-IL5/anti-IL5R 單株抗體；結論認為 anti-IL5/anti-IL5R 單株抗體（包括 mepolizumab、reslizumab 與 benralizumab）可減少嚴重嗜伊紅性氣喘病人之氣喘急性發作與因氣喘急性發作而需之急診及住院、mepolizumab 與 benralizumab 可有效降低類固醇依賴的嚴重氣喘病人維持治療使用口服類固醇之劑量、anti-IL5/anti-IL5R 單株抗體與安慰劑有相似的不良事件發生頻率；然而，值得注意的是，anti-IL5/anti-IL5R 單株抗體對於氣喘控制（以 asthma control questionnaire^c評估）、生活品質（以 asthma quality of life^d或 St George's respiratory questionnaire^e評估）、肺功能 FEV₁ 的改善效果有限，均未達最小臨床重要差異。根據上述，指引建議 anti-IL5/anti-IL5R 單株抗體用於嚴重且控制不良嗜伊紅性氣喘之成年病人，對於兒童與青少年病人，指引則因目前使用 anti-IL5/anti-IL5R 製劑治療的病人數非常有限而無法給予建議。

（二）嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之成人病人

EGPA（舊稱 Churg-Strauss 症候群）是一種相當少見的免疫相關疾病，血液及組織中過多的嗜伊紅性白血球會影響全身器官，病人可能出現氣喘、心衰竭、腎絲球腎炎、周邊神經病變、小血管徑血管炎（small vessels vasculitis, SVV）等病徵。EGPA 的病理生理學涉及基因敏感性與環境中危險因子間複雜的交互作用，致病機轉可能與輔助性 T 細胞（T helper cells, Th）之 Th2 主導的過度發炎反應有關，Th2 會釋放細胞激素 IL-3、IL-4、IL-5；其中，IL-5 可使嗜伊紅性白血球成熟、活化、存活，當嗜伊紅性白血球受到內皮與上皮細胞刺激聚集於組織後，將釋出顆粒性蛋白對組織造成直接傷害[3, 4]。

^c ACQ 包括 ACQ-5、ACQ-6、ACQ-7，分數均介於 0 至 6 分，分數越低表示氣喘控制越好，最小臨床重要差異(minimal clinically important difference, MCID)為 0.5 分。

^d AQLQ 分數介於 1 至 7 分，分數越高表示生活品質越好，最小臨床重要差異(MCID)為 0.5 分。

^e SGRQ 分數介於 0 至 100 分，分數越高表示生活品質越差，最小臨床重要差異(MCID)為 4 分。

由於 EGPA 在診斷上具不確定性（有多種診斷標準），導致其流行病學資料不明確，一般而言，EGPA 的發病年齡介於 40 至 60 歲間，確診的平均年齡約為 48、49 歲。據歐美統計，EGPA 的盛行率為每百萬人中有 10 至 18 人、估計的發生率則為每年每百萬人中有 0.5 至 6.8 位成年個案[4]，而日本的研究顯示其盛行率為每百萬人中有 17.8 人[5]；另外值得注意的是，EGPA 約佔血管炎主要形式（包括肉芽腫多發性血管炎[granulomatosis with polyangiitis, GPA]、顯微多發性血管炎[microscopic polyangiitis, MPA]、EGPA）中的 10% [6]。

EGPA 可依血中是否能測得抗嗜中性白血球抗體(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)分為 2 類，屬 ANCA 陽性的病人約佔 30 至 40%，臨床表徵以血管炎相關症狀為主，屬 ANCA 陰性病人之臨床表徵則以嗜伊紅性白血球增多相關症狀為主^f[3]。EGPA 的病程一般可依序分為三個階段：過敏期（allergic phase）、嗜伊紅性白血球期（eosinophilic phase）、血管炎期（vasculitic phase）；值得注意的是三個階段有時會有重疊，且有些病人缺乏嗜伊紅性期及血管炎期。過敏期屬於前驅階段，會出現氣喘、過敏性鼻炎、鼻竇炎等症狀；嗜伊紅性白血球期有嗜伊紅性白血球影響組織，出現肺浸潤、腸胃道侵犯、因心肌病變造成之心衰竭症狀；血管炎期的病人會出現周邊神經病變、可觸性紫斑、少免疫性（pauci-immune）腎絲球腎炎[4]。

EGPA 的診斷沒有特定病徵可供檢測，因此，診斷主要依據臨床條件，包括血中嗜伊紅性白血球、氣喘、器官系統受影響等，並建議對受影響的組織進行切片以確定有無血管炎和/或嗜伊紅性白血球浸潤和/或肉芽腫發炎；通常也會檢測 ANCA 屬於陽性或陰性；將現行主流的兩種 EGPA 診斷標準整理如表三[7]。

表三 EGPA 診斷標準^g

| 美國類風濕病學會標準* (American College of Rheumatology criteria) | Lanham 標準 [†] (Lanham criteria) |
|--|---|
| 氣喘（曾有喘鳴症狀或呼氣時發現有擴散的高音調喘息聲） | 氣喘 |
| 白血球分類計數檢測顯示嗜伊紅性白血球佔>10% | 嗜伊紅性白血球>1500 cells/mcL |
| 單一神經病變(包括多數性單一神經病變)或多發性神經病變 | 全身性血管炎影響包括兩個以上肺部外器官 |

^f 不論 ANCA 陽性或陰性，幾乎所有 EGPA 病人均有氣喘的症狀，ANCA 陽性 EGPA 病人較 EGPA 陰性病人有顯著較多的腎絲球腎炎、紫斑症、周邊神經病變及顯著較少的心肌病變。

^g 由於並不是每位被懷疑是 EGPA 的病人均有明確證據顯示於肺部、鼻竇以外出現血管炎，因此有研究認為除符合氣喘與嗜伊紅性白血球之診斷條件外，僅須再有一項以上下列條件即可診斷為 EGPA：1. 確定有肉芽腫 2. 確定出現血管炎替代指標如血尿併有蛋白尿、切片顯示動脈壁上有嗜伊紅性白血球浸潤 3. 單一神經病變或多數性單一神經病變 4. ANCA 陽性且有全身性病徵如心肌炎、周邊神經病變。

| 美國類風濕病學會標準* (American College of Rheumatology criteria) | Lanham 標準† (Lanham criteria) |
|--|---------------------------------|
| 放射線偵測到肺部有移動性或暫時性的混濁變化 | / |
| 鼻竇異常 | |
| 包含血管的切片顯示於血管外區域有嗜伊紅性白血球聚集 | |

* 6 項標準中須符合至少 4 項且須切片證實有血管炎

† 須同時符合 3 項標準

EGPA 的疾病活動度監測主要以伯明罕血管炎活動度分數 (Birmingham vasculitis activity score, BVAS) 或是以五因子分數 (five-factor score, FFS) 等兩種系統進行評估：第三版 BVAS 羅列了 56 項全身性血管炎病徵，並將其分類至 9 種器官系統 (一般、皮膚、黏膜/眼睛、耳鼻喉、胸腔、心血管、腸胃道、腎臟、神經系統)，若評估前 4 週有某項病徵且醫師決定對該項病徵以免疫抑制藥品治療者會賦予分數，總分由 0 至 63 分，0 分表示疾病無活動度且無治療需求；2011 年改版的 FFS 之 5 項因子包括年齡 >65 歲、心衰竭、腎衰竭 (血清肌酸酐濃度的穩定峰值為 1.7)、腸胃道受影響、沒有耳鼻喉病徵 (有耳鼻喉病徵與較佳的預後相關)，總分由 0 至 2 分，具 1 項因子得 1 分，超過 2 項者以 2 分計 [8, 9]。

EGPA 的治療骨幹為全身性類固醇，對於疾病嚴重度較高、難治型或調降全身性類固醇劑量會導致病情再度惡化的病人，可合併免疫抑制劑；治療目的為達到疾病緩解，指使用少於等於 7.5 mg/day prednisone 或等價當量可控制 EGPA 全身性症狀；EGPA 治療可分為三個階段，包括誘導緩解治療 (remission induction)、緩解維持治療 (remission maintenance) 以及復發^h治療 (treatment of relapse)，對於誘導緩解失敗的難治型 EGPAⁱ病人也有相對應的治療 [10, 11]；本報告參考歐洲共識工作小組 (European consensus taskforce) 於 2015 年發表之「EGPA 評估與治療建議」[10]與歐洲抗風濕病聯盟 (European league against rheumatism, EULAR) 協同歐洲腎臟-透析與移植學會 (European renal association-European dialysis and transplant association, ERA-EDTA) 於 2016 年發表之「ANCA 相關血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 治療建議」[11]，將 EGPA 不同治療階段建議整理如表四。

^h 歐洲共識工作小組對 EGPA 復發定義為出現新的、復發的或惡化的 EGPA 臨床表徵 (排除氣喘和/或耳鼻喉症狀) 而需將原治療 (類固醇合併或不合併免疫抑制劑) 調升劑量或改變藥品或加入額外治療者。

ⁱ EULAR 對難治型 ANCA 相關血管炎的定義指符合下列條件之一者：1. 經 4 週誘導緩解治療後疾病活動度未改變或增加 2. 缺乏反應，指經 6 週誘導緩解治療後疾病活動度分數 BVAS 減少小於 50% 3. 慢性、持續的疾病，指經 12 週治療後疾病活動度仍為 1 分以上者。

表四 歐洲共識工作小組與 EULAR/ERA-EDTA 對 EGPA、AAV 各治療階段建議

| | | 歐洲共識工作小組 「EGPA 評估與治療建議」 (2015 年) | EULAR/ERA-EDTA 「AAV 治療建議」 (2016 年) |
|--------|---------------|---|--|
| 誘導緩解治療 | 有生命和/或器官威脅之疾病 | Methylprednisolone (7.5 to 15 mg/kg/day) 合併一個免疫抑制劑(如 cyclophosphamide) | 高劑量 prednisolone 合併口服 cyclophosphamide 或 rituximab (偏好用 rituximab , 因 cyclophosphamide 有累積劑量毒性) |
| | 無生命和/或器官威脅之疾病 | 單獨使用類固醇；對於經 3 至 4 個月治療後 prednisone 劑量無法調降至 < 7.5 mg/day 者可考慮加上免疫抑制劑 | 類固醇合併 methotrexate 或 mycophenolate mofetil |
| 緩解維持治療 | | 單獨使用類固醇或合併 methotrexate 或 azathioprine 以減少復發風險；避免使用 cyclophosphamide 由於其長期使用會有毒性 | 低劑量類固醇合併 azathioprine、leflunomide 或 methotrexate；針對 EGPA 偏好選用的免疫抑制劑為 azathioprine |
| 復發治療 | | 增加類固醇劑量並加入或不加入其他免疫抑制藥品 | 與誘導緩解治療相同 |
| 難治型治療 | | 類固醇合併 rituximab；或是在原有類固醇合併或沒有合併免疫抑制劑中加入 IVIG (第 2 線) 或 interferon-alpha (第 2 線或第 3 線) | 類固醇合併 cyclophosphamide 或 rituximab (誘導緩解治療使用 rituximab 者轉為使用 cyclophosphamide, rituximab 者轉用 cyclophosphamide) |
| 其他治療選項 | | ANCA 陽性且病情急遽惡化的病人可考慮進行血漿置換 | |

本報告也參考美國風濕病醫學會/血管炎基金會 (American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation) 於 2021 年 7 月 8 日發表的「ANCA 相關血管炎治療指引」[12]，將指引針對 AAV 中 EGPA 各不同治療階段之聲明與建議整理如表五。

表五 美國風濕病醫學會/血管炎基金會對 EGPA 各治療階段之聲明與建議

| | | |
|--------|---------------|--|
| 誘導緩解治療 | 有生命和/或器官威脅之疾病 | 以靜脈注射類固醇或高劑量口服類固醇作為初始治療，可視情況合併 cyclophosphamide 或 rituximab (優於合併 mepolizumab)。 |
| | 無生命和/或器官威脅 | 以類固醇合併 mepolizumab (優於合併 methotrexate、azathioprine 或 mycophenolate mofetil) 作為初始治療是首選； |

| | | |
|---|--------|---|
| 療 | 之疾病 | 其他治療選項包括類固醇合併 methotrexate、 azathioprine 或 mycophenolate mofetil (優於單獨使用類固醇及類固醇合併 cyclophosphamide 或 rituximab)。 |
| | 緩解維持治療 | 類固醇合併 methotrexate、 azathioprine 或 mycophenolate mofetil (優於合併 rituximab 或 mepolizumab)或單獨使用類固醇。 |
| | 復發治療 | <ul style="list-style-type: none"> 對先前屬有生命和/或器官威脅之疾病復發，建議以類固醇合併 rituximab 作為復發時之再次誘導緩解治療。 對先前屬沒有生命和/或器官威脅之疾病，若原本以類固醇合併 methotrexate、 azathioprine 或 mycophenolate mofetil 治療，建議加上 mepolizumab；若原本以類固醇單獨治療，建議加上 mepolizumab (優於加上 methotrexate、 azathioprine 或 mycophenolate mofetil)。 |

由於本案藥品用於 EGPA 屬於較新的治療，本報告進一步參考已發表的 EGPA 治療相關回顧性文獻對 mepolizumab 之評述。Raffray 等人於 2018 年 5 月發表的回顧性文獻[13]認為針對復發或難治型 EGPA 病人，將每四週皮下注射一次 mepolizumab 300 mg 或安慰劑加入類固醇合併或不合併免疫抑制劑治療中，mepolizumab 組有更多比例病人達到緩解與順利調降類固醇劑量。然而，值得注意的是，第一，mepolizumab 組仍有約 50%病人無法達到緩解，因此，如何找出對加入 mepolizumab 治療有反應的病人相當重要，如屬 ANCA 陽性病人是否較 ANCA 陰性病人有更佳的反應；第二，mepolizumab 300 mg 劑量是用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘劑量的 3 倍，因未有評估 mepolizumab 用於 EGPA 合適劑量的研究，故不確定 EGPA 病人使用 mepolizumab 300 mg 是否較 mepolizumab 100 mg 適合。另外，其他 anti-IL5/anti-IL5R 製劑如 reslizumab 與 benralizumab 用於 EGPA 治療的臨床試驗正在進行中。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品舒肺樂凍晶注射劑 (Nucala® Powder for Solution for Injection) 之有效成分為 mepolizumab，是一種 IL-5 拮抗劑，IL-5 乃是負責嗜伊紅性白血球之生長分化、補充、活化及存活的主要細胞激素，mepolizumab 會與 IL-5 結合，遏阻其與表現於嗜伊紅性白血球細胞表面之 IL-5 受體結合，從而抑制 IL-5 的生物活性；發炎反應在氣喘及 EGPA 的發病機制中是一個相當重要的部份，有多種細胞類型（如肥大細胞、嗜伊紅性白血球、嗜中性白血球、巨噬細胞）與媒介物（如組織胺、白三烯素、細胞激素）會涉及發炎反應，mepolizumab 可抑制細胞激素 IL-5 的傳訊作用，從而降低嗜伊紅性白血球的生成作用與存活能力。

本案藥品經我國主管機關許可之適應症包括「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」與「治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎[eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)]之成人病人」。基於建議者此次申請擴增全民健康保險 (以下簡稱健保) 給付之適應症及給付條件，本案藥品之治標目標病人群為：

- (一) 「嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人」，另須符合投藥前 12 個月內血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mcL、已遵循最適切的標準療法、過去 12 個月內有 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 1 次需急診或住院治療等條件；
- (二) 「診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人」，其中，診斷 EGPA 的定義為曾經發生氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多，並具其他 EGPA 病徵，而復發型 EGPA 指過去 2 年內曾經於使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 7.5 mg 或等價當量之情況下復發 (如增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)，難治型 EGPA 則指過去 6 個月經傳統誘導治療 (如 cyclophosphamide 或 azathioprine 或 methotrexate 或 mycophenolate mofetil 或口服類固醇 prednisolone 每天 15 mg 以上等) 至少 3 個月仍未達疾病緩解 (未達緩解定義為口服類固醇 prednisolone 無法降至每天 7.5 mg 以下或等價當量)。

依據建議者送審資料，本案藥品治療定位為單一藥品作為附加治療合併原有治療 (嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人原有治療為 ICS 併用 LABA、復發型或難治型 EGPA 病人原有治療為口服類固醇併用或不併用免疫抑制劑) 使用於治療目標病人群。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[14]，查得本案申請藥品 mepolizumab 之 ATC 分類碼為 R03DX09，為治療阻塞性氣道疾病之其他全身性藥物 (R03DX, other systemic drugs for obstructive airway diseases)。ATC 分類碼屬於 R03DX 者共有 9 種成分，除本案藥品外，目前僅有 1 種成分 benralizumab (R03DX10) 取得我國藥品許可適應症核准用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘成人病人，然而，未有任一成分取得我國藥品許可適應症核准用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘兒童及青少年病人，也未有任一成分取得我國藥品許可適應症核准用於復發型或難治型 EGPA 成人病人。

其次，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[15]，針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘以「嗜伊紅性白血球」、「嗜酸性白血球」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，共尋獲 23 筆資料 (嗜伊紅性白血球 19 筆、嗜酸性白血球 4 筆)，經逐項篩選，除本案藥品外，共有 2 種成分之許可適應症涵括「嗜伊紅性 (嗜酸

性)白血球嚴重氣喘」,包括 benralizumab 與 dupilumab;然而,進一步探究其許可適應症,benralizumab 為「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」、dupilumab 為「可作為 12 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重度氣喘病人的附加維持治療」,因此,僅有 dupilumab 之許可範圍與本案藥品之治療目標病人群有部分重疊(嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上至 17 歲青少年病人);針對復發型或難治型 EGPA 以「血管炎」作為適應症關鍵字進行搜尋,並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」,共尋獲 6 筆資料,經逐項篩選,除本案藥品外,沒有其他成分之許可適應症涵括「嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎(EGPA)」。

而參考臨床治療指引,針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人,GINA 氣喘治療指引[1]建議 6 歲以上至 11 歲之兒童病人使用 mepolizumab 作為附加維持治療,12 歲以上至 17 歲之青少年病人建議使用 mepolizumab 或 benralizumab 或 dupilumab 作為附加維持治療,另外,若嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人同時併有血中 IgE 濃度上升之過敏性氣喘,建議除 mepolizumab 外,也可使用 omalizumab 作為附加維持治療;針對復發型或難治型 EGPA 之成人病人,綜合考量歐洲共識工作小組、EULAR/ERA-EDTA 對 EGPA、AAV 之治療建議[10, 11]、美國風濕病醫學會/血管炎基金會對 AAV 中 EGPA 之治療建議[12]及已發表之 EGPA 治療回顧性文獻[13],對於原本單獨使用口服類固醇的病人,建議增加類固醇劑量或加入免疫抑制劑或加入 mepolizumab,而對於原本合併使用口服類固醇與免疫抑制劑的病人,建議增加類固醇劑量或加入 mepolizumab。

綜合上述資料,在嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人方面,考量 GINA 氣喘治療指引與我國許可適應症,並參考健保收載情況[16]及藥品給付規定[17],彙整與本案藥品具相近治療地位可作為附加治療用於「嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人」的藥品相關資訊呈現如表六;在復發型或難治型 EGPA 之成人病人方面,綜合考量歐洲共識工作小組、EULAR/ERA-EDTA 對 EGPA、AAV 之治療建議、美國風濕病醫學會/血管炎基金會對 AAV 中 EGPA 之治療建議及已發表之 EGPA 治療回顧性文獻與我國許可適應症,並參考健保收載情況[16]及藥品給付規定[17],彙整與本案藥品具相近治療地位可作為附加治療用於「診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人」之藥品相關資訊呈現如表七。

表六 與本案藥品用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘具有相近治療地位之藥品

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|-------------------------|----------------------|--------|----------|------------------|
| R03DX10 benralizumab | 適用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病 | 預充填式注射 | 30 mg/mL | 限用於經胸腔專科或過敏免疫醫師診 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|----------------------------------|--|---------|----------------------------|--|
| | 人，做為附加維持治療。 | 劑、自動注射劑 | | 斷為嗜伊紅性(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(詳見附錄一)。 |
| D11AH05 dupilumab | 1. 異位性皮膚炎： (略)。 2. 氣喘：可作為 12 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重度氣喘病人的附加維持治療(add-on maintenance therapy)。 | 預充填式注射劑 | 300 mg/2 mL、200 mg/1.14 mL | 限用於異位皮膚炎。 |
| R03DX09 mepolizumab (本案藥品) | 1. 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。 2. 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎： (略)。 | 凍晶注射劑 | 100 mg/mL | 1. 氣喘：限用於經胸腔專科或過敏免疫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之 18 歲以上成人病患(詳見附錄一)。 2. EGPA：(略)。 |

表七 與本案藥品用於復發或難治型 EGPA 具有相近治療地位之藥品

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|-------------------------|--|-----|--------------|----------------|
| L04AX03 methotrexate | 固體腫瘤、白血病、牛皮癬。 | 錠劑 | 2.5 mg、10 mg | 健保已收載，未另訂給付規定。 |
| L04AX01 azathioprine | 腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血 | 膜衣錠 | 50 mg | 健保已收載，未另訂給付規定。 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|-------------------------------------|--|------------|---|---|
| | 病。 | | | |
| L04AA06 mycophenolate mofetil | 1. 與 cyclosporin 和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥。 2. 與皮質類固醇合併使用，適用於在患有 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 第 III、第 IV 或第 V 類狼瘡性腎炎(lupus nephritis) 的成人病人中作為前導及維持治療。 | 膜衣錠 | 250 mg 、 500 mg | 健保已收載，未另訂給付規定。 |
| L01AA01 cyclophosphamide | 防治癌症。 淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發。 | 糖衣錠 注射劑 | 50 mg 200 mg 、 500 mg 、 1000 mg /vial | 健保已收載，未另訂給付規定。 |
| L01XC02 rituximab | 1. 非何杰金氏淋巴瘤(略)。 2. 類風濕性關節炎(略)。 3. 慢性淋巴球性白血病(略)。 4. 成人和兒童病人之肉芽腫性血管炎與顯微多發性血管炎(略)。 5. 尋常性天疱瘡(略)。 | 注射劑 | 100 mg 、 500 mg /vial | 於免疫相關疾病部分，限用於類風濕性關節炎、尋常性天疱瘡、肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。 |
| R03DX09 | 1. 嚴重氣喘之維持治 | 凍晶注 | 100 mg/mL | 1. 氣喘:(略)。 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|-----------------------|--|----|------|----------------|
| mepolizumab (本案藥品) | 療：(略)。 2. 嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 [eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)] 之成人病人。 | 射劑 | | 2. EGPA:建議收載中。 |

四、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 2. EGPA 成人病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| PBAC (澳洲) | 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：於 2016 年 7 月公告與本案部分相關之報告。 2. EGPA 成人病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| NICE (英國) | 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 2. EGPA 成人病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| 其他實證資料 | <ul style="list-style-type: none"> ● 歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)審查報告(European public assessment report, EPAR)：於 2018 年 10 月 22 日公告嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人相關報告。 ● 澳洲藥物管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA) |

| | |
|----------|--|
| | <p>審查報告 (Australian Public Assessment Report, AusPAR)：於 2020 年 3 月 5 日公告嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 11 歲兒童病人相關報告、於 2019 年 11 月 21 日公告復發或難治型 EGPA 成人病人相關報告。</p> <p>● SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2019 年 4 月 8 日公告嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人相關報告。</p> |
| | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 於 2021 年 6 月 2 日收訖。 |

註：1. SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

2. PBAC 於 2016 年 7 月公告的報告為評估 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上病人，非完全符合本案藥品 mepolizumab 欲擴增給付之 6 歲以上至 17 歲病人。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

2021 年 7 月 12 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字「mepolizumab」進行搜尋，並未尋獲與本案相關之評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2016 年 7 月公告一份與本案部分相關 (PBAC 建議 mepolizumab 作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 12 歲以上病人) 之評估報告[18]，由於查驗中心已於民國 107 年 4 月 17 日完成之「Nucala 醫療科技評估報告補充資料」中整理該份報告內容，故在此不贅述，僅說明嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 12 歲以上至 17 歲青少年病人與 18 歲以上成人病人在澳洲使用 mepolizumab 均已獲健保給付且有相同給付條件，包括開始使用 mepolizumab 前病人須先遵醫囑的使用最高劑量 ICS 合併 LABA 至少 12 個月且同時使用口服類固醇 (每日持續使用至少 6 週或前 12 個月累積口服類固醇劑量至少 500 mg prednisolone 或等價當量)，並將澳洲現行健保給付 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 12 歲以上病人的條件簡要整理如附錄二。

(三) NICE (英國)

2021 年 7 月 12 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字「mepolizumab」進行搜尋，並未

尋獲與本案相關之評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他法規單位審查報告

(1) EMA 針對 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人之審查報告[19]

A. 審查結論

Mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人之整體利益大於風險，核准 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上兒童、青少年與成人病人。

B. 療效考量要點

(a) 在藥效學方面，嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人使用 mepolizumab 可顯著且持續的降低血中嗜伊紅性白血球數量，與在成人中觀察到的現象一致。

(b) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上至 17 歲青少年使用 mepolizumab 的臨床療效是由成人外推，並單獨或合併利用研究 MEA115588 [20]與研究 200862 [21]^j的主要療效指標氣喘急性發作率 (exacerbation rate) 來探討，如表八；即使合併兩項研究，青少年病人數仍只有不多的 34 人 (佔成人與青少年總體病人的 3%)，導致 95%信賴區間相當寬，且相比安慰劑，mepolizumab 於青少年族群可減少氣喘急性發作率 40%、於成人族群則可減少 54%。

表八 依不同年齡層分析 mepolizumab 組與安慰劑組病人之氣喘急性發作率

| | 青少年 (12 至 17 歲) | | 成人 (18 歲以上) | |
|------------------------------|-----------------|-------------|---------------|-------------|
| | 安慰劑 | mepolizumab | 安慰劑 | mepolizumab |
| 研究 200862 (MUSCA 試驗) | | | | |
| 人數 | 3 | 6 | 274 | 268 |
| 氣喘發作次數/年 | 0.87 | 0.31 | 1.22 | 0.51 |
| 與安慰劑相比 | | | | |
| Rate ratio (mepolizumab/安慰劑) | 0.35 | | 0.42 | |
| 95% CI | (0.22 至 6.81) | | (0.31 至 0.56) | |
| 研究 MEA115588 (MENSA 試驗) | | | | |

^j 研究 200862 即 MUSCA 試驗、研究 MEA115588 即 MENSA 試驗。

| | 青少年 (12 至 17 歲) | | 成人 (18 歲以上) | |
|--|-----------------|-------------|---------------|-------------|
| | 安慰劑 | mepolizumab | 安慰劑 | mepolizumab |
| 人數 | 9 | 16 | 182 | 369 |
| 氣喘發作次數/年 | 0.95 | 0.64 | 1.80 | 0.90 |
| 與安慰劑相比 | | | | |
| Rate ratio (mepolizumab/安慰劑) | 0.67 | | 0.50 | |
| 95% CI | (0.17 至 2.68) | | (0.39 至 0.64) | |
| 合併研究 200862 與研究 MEA115588 (MUSCA 試驗及 MENSA 試驗) | | | | |
| 人數 | 12 | 22 | 456 | 637 |
| 氣喘發作次數/年 | 0.94 | 0.56 | 1.52 | 0.71 |
| 與安慰劑相比 | | | | |
| Rate ratio (mepolizumab/ 安慰劑) | 0.60 | | 0.46 | |
| 95% CI | (0.17 至 2.10) | | (0.38 至 0.56) | |

(c) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 11 歲兒童使用 mepolizumab 的臨床療效僅來自一項開放式作業、沒有對照組、為期 12 週的藥動/藥效學研究 200363 (A 部分)，26 位體重小於 40 公斤的病人接受 mepolizumab 40 mg、10 位體重 40 公斤以上的病人接受 mepolizumab 100 mg，在與臨床療效較為相關的次要指標部分，mepolizumab 40 mg 組在整個 12 週的治療期間氣喘控制有改善，然而 mepolizumab 100 mg 組在氣喘控制方面則無明顯變化，在探索性療效指標部分，將 mepolizumab 40 mg 組於第 12 週時的氣喘急性發作率與青少年/成人研究中安慰劑組於第 12 週時的氣喘急性發作率相比，6 歲以上至 11 歲兒童使用 mepolizumab 40 mg 組的氣喘急性發作率較低；值得注意的是，兒童使用 mepolizumab 的安全性需待相較 12 週更長期的研究 (研究 200363 之 B 部分為期 52 週 mepolizumab 治療) 加以證實。

(2) TGA 針對 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 11 歲兒童病人之審查報告[22]

A. 審查結論

基於品質、安全性與療效的審查，TGA 拒絕核准 mepolizumab 作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 11 歲兒童病人的適應症。

B. 考量要點

(a) 廠商使用外推模型與一項在兒童執行之小型、開放式作業、非隨機對照試驗

以支持 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 11 歲兒童病人的療效，TGA 代表 (Delegate) 由於不認同該外推模型，拒絕此項申請。

- (b) 根據 EMA 出版的外推療效至兒童思考文章 (reflection paper)，建議先從已發表的文獻或其他來源蒐集兒童與成人在藥物標的治療疾病、藥理機轉及臨床治療反應方面之資料，藉由上述資料可評估兒童與成人在疾病、藥物藥理機轉及藥物療效方面之相似性；然而，TGA 代表不同意嗜伊紅性氣喘兒童病人與成人病人有相同診斷標準之假設，且已發表的文獻指出血中嗜伊紅性白血球數無法反映兒童呼吸道中的嗜伊紅性白血球數，兒童血中過多的嗜伊紅性白血球可能起因於氣喘以外的其他疾病。另外，在疾病生理學部分有研究指出兒童嚴重氣喘相比成人嚴重氣喘較容易有嗜伊紅性白血球、IgE 上升情形、較少氣道阻塞，因此，廠商假設兒童嚴重氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多與成人嚴重氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多是相同疾病並不成立[23, 24]。
- (c) 儘管兒童與成人氣喘的臨床試驗有相似的療效指標，但相對重要性與預期的改善大不相同；舉例來說，嚴重氣喘成人病人相較兒童於基期時有較低的第一秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second, FEV1)，導致使用藥物後較容易顯示有改善，還有，兒童常有病毒性感冒或過敏使其氣喘急性發作、成人則因共病症如慢性阻塞性肺病、職業暴露或心衰竭使其氣喘急性發作，因此，用以客觀評估氣喘症狀的量表在評分時於兒童和成人有所不同。
- (d) 對於廠商提交的研究 200363 (包括 A 部分與 B 部分)，TGA 代表同意該研究可證實 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘兒童病人的藥動與藥效，但不適合用以評估療效；TGA 代表最顧慮的地方是研究 200363 是一項單臂、開放式作業的試驗，導致研究結果顯示的療效改變無法確定是否來自藥品抑或是來自研究效果 (study effect)，另一個在意的地方是由於該研究以成人嗜伊紅性白血球氣喘的診斷標準定義兒童嗜伊紅性白血球氣喘，因此，納入的兒童病人可能無法真實的代表兒童嗜伊紅性白血球氣喘^k。
- (e) 在安全性部分，廠商以 mepolizumab 用於成人與兒童的臨床試驗中有相似的安全性結果做為論述；但 TGA 代表認為，第一，mepolizumab 用於兒童的合適治療時長尚未被確立，第二，由於氣喘是慢性、反覆發作的疾病，考量長期使用藥品的情況下，從兒童時期開始使用 mepolizumab 與從成人時期才開始使用在終生暴露劑量上有非常大的不同，最後，其他必須於兒童評估的安

^k 由於兒童血中嗜伊紅性白血球數與呼吸道中嗜伊紅性白血球數的相關性很差，導致診斷兒童嗜伊紅性白血球氣喘有偽陽性(因過敏導致嗜伊紅性白血球增加而非氣喘導致)與偽陰性(因使用口服或吸入類固醇導致嗜伊紅性白血球降低)可能。

全性如藥物對免疫系統發展的影響、是否影響生育能力等未有相關佐證資料。

(3) TGA 針對 mepolizumab 用於復發或難治型 EGPA 成人病人之審查報告[25]

A. 審查結論

基於品質、安全性與療效的審查，TGA 核准 mepolizumab 作為附加治療用於復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人。

B. 考量要點

- (a) 在使用劑量方面，廠商提出 mepolizumab 用於 EGPA 病人的劑量（300 mg）較用於氣喘病人的劑量（100 mg）高之邏輯源自認為 EGPA 病人的嗜伊紅性白血球通常較高，所以需要使用較高劑量，雖然高劑量 mepolizumab 在使用於 EGPA 病人的臨床試驗中顯示有效且安全，但 TGA 代表對於使用高劑量 mepolizumab 仍有以下顧慮：在基期時，EGPA 病人的嗜伊紅性白血球數量並未較氣喘病人高、藥效學模型並未顯示較高劑量暴露可較多的降低嗜伊紅性白血球數量、劑量與療效指標結果間的關係並不明確；基於上述，TGA 代表建議廠商探討 mepolizumab 用於 EGPA 病人的其他劑量策略。
- (b) 在治療地位方面，由於臨床試驗納入的是確診為 EGPA 且正在使用口服類固醇的病人，因此，臨床試驗顯示 mepolizumab 可減少口服類固醇劑量，另外，儘管 mepolizumab 也有讓病人免於使用其他免疫抑制劑的可能，但臨床試驗未包含此項療效指標；值得注意的是，mepolizumab 在沒有使用口服類固醇的病人以及正在使用 cyclophosphamide 的病人中未有療效資料，也沒有用於危及生命或危及器官 EGPA 病人的療效資料。
- (c) 在療效方面，mepolizumab 用於復發或難治型 EGPA 的療效主要來自單一樞紐性試驗 MIRRA，試驗結果顯示 mepolizumab 相比安慰劑在 52 週的治療期間可統計顯著、臨床顯著的改善疾病活動度 BVAS（有較長疾病緩解¹時間且在第 36 週與第 48 週有較多病人達到緩解）；然而，值得注意的是 mepolizumab 組在第 36 週與第 48 週同時達緩解的病人僅 32%，儘管如此，與安慰劑組 3% 相比是相當顯著的改善。
- (d) 在安全性方面，mepolizumab 300 mg 每 4 週皮下注射一次在為期 52 週的樞紐性試驗中顯示與標準治療有相似的安全性資料，但更長期的安全性資料仍相當有限。

¹ 定義為 BVAS=0 且口服類固醇 prednisolone 或 prednisone 劑量 ≤ 4 mg/day

2. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2019 年 4 月 8 日公告一份與本案相關 (mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上兒童與青少年病人) 之評估報告 (SMC2139) [26], 惟該份評估報告未有詳細的評估內容可供參考, 僅有對 mepolizumab 的健保給付建議。SMC 建議有條件的收載 mepolizumab 作為附加治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上兒童與青少年病人^m, 須符合開始治療時血中嗜伊紅性白血球 ≥ 150 cells/mcL 且前一年有 4 次以上氣喘急性發作或正接受口服類固醇維持治療之條件, 上述建議是考量病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 可以改善 mepolizumab 的成本效果, 且須持續符合蘇格蘭健保局 (NHS Scotland) 核准的 PAS 或提供更低的牌價 (list price) 方能生效。

3. 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：

針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人, 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 | 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人 |
| Intervention | mepolizumab |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 氣喘急性發作率、氣喘控制量表、健康相關生活品質 |
| Study design | 系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗* |
| * 若於預先設訂之 PICOS 未尋獲相關文獻時, 則放寬研究設計至其他臨床對照研究(包含觀察性對照研究) | |

針對復發或難治型 EGPA 成人病人, 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)、

^m SMC 先前已建議有條件的收載 mepolizumab 作為附加治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之成人病人, 對於成年病人及 6 歲以上兒童與青少年病人的給付建議相同。

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 | 復發或難治型 EGPA 成人病人 |
| Intervention | mepolizumab |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 達緩解的時長、達緩解的病人比例、可否降低口服類固醇使用劑量或免於使用其他免疫抑制劑 |
| Study design | 系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗* |
| * 若於預先設訂之 PICOS 未尋獲相關文獻時，則放寬研究設計至其他臨床對照研究(包含觀察性對照研究) | |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 7 月 14 日，以「eosinophilic asthma」、「eosinophilic granulomatosis with polyangiitis」、「mepolizumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人，於 Cochrane Library 尋獲 1 筆可能相關的 cochrane review，雖然該篇回顧性研究旨在探討 anti-IL5/anti-IL5R 製劑相比安慰劑用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之成人與兒童病人之療效與安全性，但由於納入的研究中絕大部分都是成年病人，僅有相當少的 12 歲以上至 17 歲青少年病人，更沒有小於 12 歲以下的兒童病人，故無法提出足夠證據支持 anti-IL5/anti-IL5R 製劑包括 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 用於 18 歲以下兒童與青少年病人的療效與安全性，因此未納入本報告中；於 PubMed 與 Embase 分別尋獲 24 筆與 44 筆資料，經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 3 篇研究，其中 1 篇為整理 mepolizumab 作為附加治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘 12 歲以上病人之第二/三期臨床試驗中，共 34 位 12 歲以上至 17 歲青少年病人使用 mepolizumab 的療效並將其與 18 歲以上成人病人做比較；本報告額外納入 2 篇同為一項開放式作業、沒有對照組、主要探討 mepolizumab 作為附加治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘 6 歲以上至 11 歲兒童病人之藥動/藥效學與長期安全性之非隨機對照臨床試驗 (研究 200363)。

本報告搜尋電子資料庫，針對復發或難治型 EGPA 成人病人，於 Cochrane Library 尋獲並納入 1 筆旨在探討抗細胞激素標靶治療 (anti-cytokine targeted therapies) 用於 ANCA 相關血管炎的 cochrane review；於 PubMed 與 Embase 分別尋獲 96 筆與 174 筆資料，經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 3 篇研究，其中 1 篇為評估 mepolizumab 用於復發或

難治型 EGPA 病人之隨機對照試驗 (MIRRA 試驗)，1 篇為 MIRRA 試驗事後分析 mepolizumab 臨床效益的研究，本報告額外納入 1 篇真實世界、以自己本身作為對照組前後比較的研究評估低劑量 mepolizumab (每四週皮下注射一次 100 mg) 用於 EGPA 病人的療效。

以下將依各適應症，重點摘要納入之研究，並將 MIRRA 試驗設計摘要整理如表九、研究結果整理如表十。

A. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

(a) Efficacy of add-on mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma[27]

I. 目的

在 mepolizumab 第二/第三期臨床試驗中，針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上病人，mepolizumab 相比安慰劑可減少氣喘急性發作率與口服類固醇使用，並改善生活品質；此研究呈現試驗中 12 歲以上至 17 歲青少年病人的資料。

II. 病人族群與特性

4 項 mepolizumab 的臨床試驗 MENSA/MUSCA/DREAM/SIRIUS [20, 21, 28, 29] 共納入 34 位 12 歲以上至 17 歲的青少年嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人，其中以 MENSA 試驗納入 25 人最多，佔該試驗總體病人 4.3% (25/576)，其次是 MUSCA 試驗的 9 人，佔該試驗總體病人 1.6% (9/551)；MENSA 試驗中青少年病人與成人病人在基期有相似的氣喘急性發作率、氣喘控制量表分數、嗜伊紅性白血球數，但有較短的氣喘持續時間 (平均 9.6 年 vs 20.4 年)、較高比例病人具對特定過敏原之氣喘 (72% vs 46%) 與因氣喘急性發作的住院 (32% vs 18%)、較少比例病人有使用口服類固醇維持治療 (16% vs 25%)。

III. 療效指標結果

事後次族群統合分析兩項有納入青少年嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人的臨床試驗 MENSA 與 MUSCA 顯示青少年病人族群使用 mepolizumab 與成人病人族群使用 mepolizumab 在減少每年臨床顯著的氣喘急性發作次數相似，青少年病人族群使用 mepolizumab 相比安慰劑可降低 40% 每年臨床顯著的氣喘急性發作次數 (rate ratio=0.60, 95% CI 0.17 至 2.10)、成人病人族群使用 mepolizumab 相比安慰劑可降低 54% 每年臨床顯著的氣喘急性發作次數 (rate ratio=0.46, 95% CI 0.38 至 0.56)；然而，MENSA 試驗與 MUSCA 試驗並未針對青少年族群病人探討使用 mepolizumab 相比安慰劑在療效指標結果是否具統計學顯著差異。

IV. 安全性結果

安全性資料在青少年病人族群與整體病人相似，包括青少年病人與總體病人不良事件與嚴重不良事件的發生率相似，且不論接受 mepolizumab 或安慰劑治療，青少年病人均未因不良事件退出試驗。青少年病人族群最常發生的不良事件為頭痛、鼻咽炎與上腹疼痛。

V. 結論

根據 mepolizumab 第三期臨床試驗 MENSA 與 MUSCA 提供的證據資料顯示，mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘 12 歲以上至 17 歲青少年病人與總體 12 歲以上病人有相似的臨床效果與安全性。

(b) Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype [30] & Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma [31] (研究 200363)

I. 目的

針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘 6 歲以上至 11 歲之兒童病人，評估其使用 mepolizumab 的藥動學、藥效學、長期安全性(主要指標)與療效(探索性指標)；研究分為 A 部分與 B 部分，A 部分主要評估使用 mepolizumab 每 4 週一次共使用 12 週並持續追蹤 8 週之藥動學與藥效學，B 部分主要評估病人在完成 A 部分後再次開始使用 mepolizumab 每 4 週一次共 52 週(研究期間介於 20 週至 72 週)之長期安全性。

II. 病人族群與特性

此項開放式作業、未有對照組的臨床試驗分為 A 部分與 B 部分，A 部分共納入 36 位嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人ⁿ (25 位男性)，其中，26 位體重 < 40 kg 的病人接受 mepolizumab 40 mg、10 位體重 ≥ 40 kg 的病人接受 mepolizumab 100 mg；32 位完成 A 部分的病人中有 30 位 (30 位男性) 進入 B 部分研究，其中有 16 位病人使用 mepolizumab 40 mg、10 位病人使用 mepolizumab 100 mg、4 位病人先使用 mepolizumab 40 mg 在體重達 40 kg 後轉而使用 mepolizumab 100 mg。

ⁿ 納入條件包括

- (1) 前 12 個月內血中嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/mcL 或進入研究當下血中嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells/mcL
- (2) 前 12 個月內發生 2 次以上氣喘急性發作而需使用全身性類固醇治療(對於原本正接受口服類固醇維持治療的孩童，氣喘急性發作時須增加兩倍以上之類固醇劑量)
- (3) 前 12 個月內須接受規律的中或高劑量 ICS 合併或不合併口服類固醇維持治療
- (4) 正接受 1 項以上氣喘控制藥品如 LABA 或 LTRA 或 theophylline 至少 3 個月或曾連續使用氣喘控制藥品至少 3 個月而有治療失敗記錄。

A 部分 36 位病人平均年齡 8.6 歲，前 12 個月內氣喘急性發作而需使用全身性類固醇的次數中位數為 3 次、前 12 個月內有 44% 病人曾因氣喘急性發作而需住院，22% 病人在基期正接受口服類固醇治療。另外，有 83% 位病人在納入試驗前 12 個月內嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/mcL，進入研究時嗜伊紅性白血球數的幾何平均值為 370 cells/mcL。

B 部分 30 位病人平均年齡也是 8.6 歲，有 90% 病人接受完整 52 週（13 劑）治療、平均治療天數為 355 天。

III. 藥動/藥效學結果

Mepolizumab 40 mg 與 100 mg 使用於兒童的劑量暴露均在成人劑量暴露目標值的 2 倍以內，分別為 1.32 倍與 1.97 倍，且在用藥後第 12 週可分別降低嗜伊紅性白血球數 89% 及 83%。

IV. 長期安全性結果

在 B 部分 52 週治療期間，有 90%（27 人）病人發生不良事件且其中有 27%（8 人）病人發生的不良事件被認為與 mepolizumab 有關，多數不良事件的嚴重度屬於中度（moderate）；最常發生的不良事件包括支氣管炎、頭痛與氣喘急性發作，另外，整個治療過程也沒有出現抗藥物抗體（anti-drug antibody, ADA）。

V. 療效結果

病人在使用 mepolizumab 後氣喘控制相較基期有所改善，氣喘控制量表分數 ACQ-7、ACQ-5 與 C-ACT^o（childhood asthma control test）在基期的平均分數分別為 1.79、1.87、17.6 分，在治療後第 56 週（A 部分 20 週加上 B 部分 36 週）改善最為顯著，ACQ-7、ACQ-5 與 C-ACT 平均分數分別為 0.79、0.79 與 22.0 分；在第 72 週時，ACQ-7 與 ACQ-5 改善至少 0.5 分達最小臨床重要差異的病人比例分別為 55% 與 59%，與成人與青少年病人試驗中 ACQ-5 改善達最小臨床重要差異的病人比例介於 42% 至 59% 相似。

B 部分兒童病人於治療期間每年氣喘急性發作平均次數為 1.09 次（mepolizumab 40 mg 組 0.76 次、mepolizumab 100 mg 組 1.20 次）少於進入 A 部分開始使用 mepolizumab 治療前 12 個月內之 3.5 次（減少 69%），且與成人、青少年病人試驗中每年氣喘急性發作平均次數 0.51 次至 1.44 次相似；另外有 93%（28/30）兒童病人減少氣喘急性發作次數至少 25%、有 80%（24/30）兒童病人減少氣喘急性發作次數至少 50%、60%（18/30）兒童病人減少氣喘急性發作次

^o 兒童氣喘控制測驗，共有 7 個項目總分 27 分，分數越高表示氣喘控制越好，分數 < 20 表示氣喘控制不佳。

數至少 75%。

VI. 結論

此項研究提供嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 11 歲兒童病人使用 mepolizumab 的藥動/藥效學、長期安全性與療效資料，可支持兒童病人使用 mepolizumab 之效益大於風險，且與成人、青少年病人試驗中觀察到的資料相似。

B. 復發或難治型 EGPA 成人病人

(a) Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis [32]

I. 目的

以系統性文獻回顧暨統合分析結合證據評比系統 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE) 評估 ANCA 相關血管炎病人使用抗細胞激素標靶治療的療效與安全性。

II. 納入文獻特性

此研究共納入於 2019 年 8 月前發表的 4 篇文獻，抗細胞激素標靶治療包括 mepolizumab、belimumab、etanercept、rituximab、infliximab，針對的病人族群多為肉芽腫多發性血管炎 (GPA)，其中針對 EGPA 病人僅有一篇 mepolizumab 相比安慰劑的文獻，即 MIRRA 試驗，故在以 GRADE 評估 mepolizumab 對 EGPA 病人各療效與安全性指標的影響時僅有有限的一筆資料。

MIRRA 試驗納入的病人為對初始治療沒有反應或經初始治療後再度復發的 EGPA 病人 (共 136 人)，使用的 mepolizumab 劑量為 300 mg。

III. 各療效與安全性指標結果

在死亡方面，於 52 週追蹤期間 mepolizumab 組有 1.5% 病人 (1/68 人) 死亡、安慰劑組則有 0% 病人 (0/68 人) 死亡 (OR=7.39, 95% CI 0.15 至 372.38)，低度確定性證據^P (low-certainty evidence) 建議 mepolizumab 對於死亡有非常小至沒有影響。

在達至少 24 週緩解 (第三版 BVAS=0) 方面，於 52 週追蹤期間 mepolizumab 組有 27.9% 病人達至少 24 週緩解，安慰劑組則為 2.9% (RR=9.5, 95% CI 2.30 至 39.21)，低度確定性證據建議 mepolizumab 大幅增加病人達至少 24 週緩解的可能性。

^P 在不精確 (imprecision) 部分因信賴區間太寬與事件數發生太少，導致被降兩階從 high 至 low。

在前 24 週達緩解（第三版 BVAS=0）且持續至第 52 週方面，在 52 週追蹤期間 mepolizumab 組有 19.1%病人在前 24 週達緩解且持續至第 52 週，安慰劑組則為 1.5%（RR=13.00, 95% CI 1.75 至 96.33），低度確定性證據建議 mepolizumab 大幅增加病人在 24 週達緩解且持續至第 52 週的可能性。

在疾病復發方面，於 52 週追蹤期間 mepolizumab 組有 56%病人疾病復發，安慰劑組則為 82.4%（RR=0.68, 95% CI 0.53 至 0.86），中度確定性證據⁹建議 mepolizumab 可能可減少疾病復發。

在疾病惡化（disease flares）方面，未有相關指標量測 mepolizumab 對防止疾病惡化的影響。

在任何不良事件方面，於 52 週追蹤期間 mepolizumab 組有 96.9%病人發生不良事件，安慰劑組則為 94.1%（RR=1.03, 95% CI 0.98 至 1.11），低度確定性證據建議 mepolizumab 不會增加不良事件。

在嚴重不良事件方面，於 52 週追蹤期間 mepolizumab 組有 17.7%病人發生不良事件，安慰劑組則為 26.5%（RR=0.67, 95% CI 0.35 至 1.28），低度確定性證據建議 mepolizumab 對於嚴重不良事件有非常小至沒有影響。

在因不良事件退出試驗方面，於 52 週追蹤期間 mepolizumab 組有 2.9%病人因不良事件退出試驗，安慰劑組則為 1.5%（RR=2.00, 95%CI 0.19 至 21.54），低度確定性證據建議 mepolizumab 不會增加因不良事件退出試驗。

IV. 結論

對於復發或難治型 EGPA 病人，mepolizumab 相比安慰劑有中度確定性證據建議 mepolizumab 可減少疾病復發，且有低度確定性證據建議 mepolizumab 可增加病人達至少 24 週緩解的可能性。另外，mepolizumab 與安慰劑有相似的嚴重不良事件發生率與死亡率，但因發生事件數太少導致無法做出可靠的結論。

(b) Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[33] (MIRRA 試驗)

I. 目的

針對復發或難治型 EGPA 病人，評估在 52 週期間使用 mepolizumab 相比安慰劑作為附加治療之相對療效與安全性。

⁹ 在不精確(imprecision)部分因事件數發生低於 GRADE 標準，導致被降一階從 high 至 moderate。

II. 病人族群與特性

共納入 136 位經診斷為復發或難治型 EGPA、正使用穩定劑量口服類固醇 (prednisolone 或 prednisone 每天 ≥ 7.5 mg 至 ≤ 50.0 mg) 合併或不合併免疫抑制劑 (不包括 cyclophosphamide) 且非屬危急生命或器官的病人進行隨機分派, 其中, EGPA 的定義為過去或現在有氣喘併有嗜伊紅性白血球佔整體白血球 10% 以上或數量 1000 cells/mcL 以上、有 2 項以上典型 EGPA 病徵 (如組織病理學顯示血管周圍有嗜伊紅性白血球侵犯、可觸性紫斑、心肌病變、腎絲球腎炎等); mepolizumab 組與安慰劑組各有 68 人。

Mepolizumab 組與安慰劑組病人的平均年齡均為 48 歲, 兩組 ANCA 陽性的病人比例分別為 10% 與 9%, 兩組於基期時的平均嗜伊紅性白血球數分別為 177 與 172 cells/mcL, 兩組 BVAS >0 的病人比例分別為 54% 與 71%, 顯示安慰劑組有較多病人之 EGPA 疾病活動度較高, 兩組復發型 EGPA 的病人比例分別為 75% 與 72% (兩組於過去 2 年復發次數均以 2 次以上者佔多數)、難治型 EGPA 的病人比例分別為 50%、59%, 從診斷有 EGPA 至開始使用 mepolizumab 的平均時間兩組分別為 5.2 年與 5.9 年, 兩組於基期時合併免疫抑制劑治療的病人比例分別為 60% 及 46% 且最常合併使用的免疫抑制劑均為 azathioprine 與 methotrexate。

III. 主要療效指標結果

在 52 週治療期間, mepolizumab 組相比安慰劑組有顯著較長的疾病達緩解 (定義為第三版 BVAS=0 且使用的類固醇 prednisolone 或 prednisone 劑量每天 ≤ 4 mg) 累加時間: 在疾病達緩解至少 24 週的病人比例方面, mepolizumab 組為 28%、安慰劑組則為 3% (odds ratio=5.91, 95% CI 2.68 至 13.03), 且在第 36 週與第 48 週疾病均達緩解的病人比例在 mepolizumab 組也顯著較安慰劑組高 (32% vs 3%, odds ratio=16.74, 95% CI 3.61 至 77.56); 然而, 值得注意的是, 在 52 週治療期間, mepolizumab 組與安慰劑組分別有 47% 與 81% 病人未達疾病緩解。

IV. 次要療效指標結果

在 52 週治療期間, mepolizumab 組相比安慰劑組有較高比例的病人在治療前 24 週達疾病緩解且持續達緩解至第 52 週 (19% vs 1%, odds ratio=19.65, 95% CI 2.30 至 167.93)。

在 52 週治療期間, mepolizumab 組相比安慰劑有顯著較長的至第一次復發時間 (56% vs 82% 病人在 52 週治療期間發生復發, hazard ratio=0.32, 95% CI 0.21 至 0.50) 且 mepolizumab 可較安慰劑降低 50% 年復發率 (年復發率 1.14 vs 2.27, rate ratio=0.50, 95% CI 0.36 至 0.70); 其中, 復發的定義包括因活動的血管炎 (BVAS >0)、或活動的氣喘症狀合併氣喘控制量表 (ACQ-6) 分數惡化、或活動

的鼻/鼻竇疾病合併出現至少一項鼻竇症狀惡化而導致需要下列其中一項處置：增加類固醇劑量至每天 ≥ 4 mg prednisolone（或等價當量）或需要開始使用免疫抑制劑/增加免疫抑制劑劑量或需要住院。Mepolizumab 組與安慰劑組分別有 43% 與 65% 病人發生血管炎相關復發、分別有 37% 與 60% 病人發生氣喘相關復發、分別有 35% 與 51% 病人發生鼻竇相關復發。另外，在 52 週治療期間，mepolizumab 組相比安慰劑有顯著較長的至第一次嚴重復發時間（22% vs 35% 病人在 52 週治療期間發生嚴重復發，hazard ratio=0.51, 95% CI 0.26 至 0.98）且 mepolizumab 相較安慰劑有降低每年嚴重復發率的趨勢（年嚴重復發率 0.12 vs 0.21, rate ratio=0.56, 95% CI 0.28 至 1.14），其中，嚴重復發的定義為發生危及器官或生命的事件或 BVAS ≥ 6 或因氣喘/鼻竇相關復發而需住院。

在治療期間的第 48 至第 52 週，mepolizumab 組相比安慰劑組有顯著較低的平均 prednisolone 或 prednisone 使用劑量(odds ratio=0.20, 95% CI 0.09 至 0.41)，且 mepolizumab 組共有 30 位病人（44%）可調降類固醇 prednisolone/prednisone 劑量至每天 ≤ 4 mg，而安慰劑組僅有 5 人（7%）、mepolizumab 組共有 12 位病人（18%）可完全停用口服類固醇，而安慰劑組僅有 2 人（3%）。另外，於整個 52 週治療期間，mepolizumab 組每日口服類固醇 prednisolone/prednisone 平均劑量為 9.2 mg，安慰劑組則為 13.5 mg。

V. 主要療效指標之探索性次族群分析結果

針對於基期時嗜伊紅性白血球數 < 150 cells/mcL 的病人（57 人），在 52 週治療期間 mepolizumab 組與安慰劑組疾病達緩解至少 24 週的病人比例分別為 21% 與 7%（odds ratio=0.95, 95% CI 0.28 至 3.24）；然而，對於基期時嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells/mcL 的病人（79 人），在 52 週治療期間 mepolizumab 組與安慰劑組疾病達緩解至少 24 週的病人比例分別為 33% 與 0%（odds ratio=26.10, 95% CI 7.02 至 97.02）。

對於其他各次族群，包括地區（北美 vs 其他各國）、年齡（ < 50 歲 vs ≥ 50 歲）、性別（男 vs 女）、基期是否合併免疫抑制劑（有 vs 無）、診斷有 EGPA 至開始使用 mepolizumab 的平均時間（ ≤ 4 年 vs > 4 年）、血管破壞指數^r（vascular damage index, VDI, < 5 分 vs ≥ 5 分），mepolizumab 組相比安慰劑組，在 52 週治療期間均有顯著較高比例的病人疾病達緩解至少 24 週。

VI. 安全性結果

儘管 mepolizumab 與安慰劑在發生不良事件的病人比例方面未有差異（97%

^r 11 個 domain 包括骨骼肌肉、耳鼻喉、腎臟等評估器官受血管炎影響的程度，分數自 0 至 64 分，分數越高表示受影響越嚴重。

vs 94%)，但在試驗期間嚴重不良事件卻以安慰劑組較多 (18% vs 26%)，部分嚴重不良事件可能與 EGPA 疾病活動度相關，故會被認為是 EGPA 復發。整體而言，常被通報的不良事件依序為頭痛、鼻咽炎、關節痛及上呼吸道感染；氣喘急性發作或惡化是最常見的嚴重不良事件 (mepolizumab 組與安慰劑組分別有 3% 與 6%)。另外，mepolizumab 組病人在整個試驗期間的任一時間點均沒有人出現 mepolizumab 中和抗體 (mepolizumab-neutralizing antibodies)。

VII. 結論

針對復發或難治型 EGPA 病人，在原有口服類固醇合併或不合併免疫抑制劑的治療中加入 mepolizumab 相比加入安慰劑，可顯著增加病人疾病達緩解的時間與疾病達緩解的病人比例，也可減少口服類固醇的使用劑量；然而，仍有近一半使用 mepolizumab 的病人無法達到計劃書定義的疾病緩解。

(c) Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [34]

I. 目的

在 MIRRA 試驗中，針對復發或難治型 EGPA 病人，mepolizumab 與安慰劑分別可讓 53% 與 19% 病人達到計劃書定義的疾病緩解；此研究以事後分析 (post hoc) MIRRA 試驗的方式探討復發或難治型 EGPA 病人使用 mepolizumab 的臨床效益，其中，臨床效益會從疾病緩解、減少口服類固醇劑量、EGPA 復發進行全面的定義。

II. 結果

臨床效益定義為於試驗 52 週期間的任一時間達到疾病緩解、或口服類固醇劑量於第 48 週至第 52 週時相較基期減少 50%、或於試驗 52 週期間沒有 EGPA 復發；其中，臨床效益區分為臨床效益 1 與臨床效益 2，臨床效益 1 中的達到疾病緩解指 BVAS=0 合併口服類固醇劑量每天 ≤ 4 mg (即 MIRRA 試驗中達疾病緩解的定義)，臨床效益 2 中的達到疾病緩解指 BVAS=0 合併口服類固醇劑量每天 ≤ 7.5 mg (此為 EULAR 建議血管炎臨床研究應使用的定義)，而兩者 EGPA 復發的定義與 MIRRA 試驗中的 EGPA 復發定義相同。

Mepolizumab 組與安慰劑組分別有 78% 與 32% 病人具臨床效益 1 ($p < 0.001$)，也分別有 87% 與 53% 病人具臨床效益 2 ($p < 0.001$)。Mepolizumab 相比安慰劑在下列次族群中均有顯著較多病人具臨床效益 1：基期嗜伊紅性白血球數 < 150 mL 的病人次族群 (72% vs 43%, $p = 0.033$)、體重 > 85 kg 的病人次族群 (68% vs 23%, $p = 0.005$)；但於基期口服類固醇劑量每天 > 20 mg 的病人次族群，mepolizumab 雖

然相比安慰劑有較多病人具臨床效益¹，但不具統計顯著差異（60% vs 36%, p=0.395）。

III. 結論

以疾病緩解、減少口服類固醇劑量、EGPA 復發全面定義臨床效益，可顯示 MIRRA 試驗中復發或難治型 EGPA 病人在使用 mepolizumab 後有 78%至 87%病人能獲得臨床效益。

(d) Low-dose mepolizumab effectiveness in patients suffering from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [35]

I. 目的

針對 EGPA 病人，探討於真實世界使用低劑量 mepolizumab（每四週一次 mepolizumab 100 mg）可否控制氣喘症狀、可否減少使用口服類固醇和/或免疫抑制劑、可否維持臨床緩解與避免疾病復發。

II. 病人族群與特性

研究納入 18 位診斷為 EGPA 且併有難治型氣喘、BVAS=0 的病人，其中，EGPA 的定義為過去與現在有氣喘併有嗜伊紅性白血球佔整體白血球 10%以上或數量 1000 cells/mcL 以上、有 2 項以上典型 EGPA 病徵（如組織病理學顯示血管周圍有嗜伊紅性白血球侵犯、可觸性紫斑、心肌病變、腎絲球腎炎等），且所有病人均正接受高劑量 ICS 合併 LABA 以及穩定劑量口服類固醇治療（prednisone 平均劑量每天 8.1 mg、範圍從每天 5 mg 至每天 20 mg），部分病人還有使用免疫抑制劑包括 cyclosporin A、methotrexate、infliximab、cyclophosphamide、azathioprine、rituximab、omalizumab、mycophenolate mofetil。

納入的 18 位病人中有 6 位男性，平均年齡 57 歲，確診 EGPA 的平均時長為 15.7 年、ANCA 陽性病人比例 22.2%、基期平均嗜伊紅性白血球數為 790 cells/mcL、ACQ-5 平均 2.3 分、ACT^s平均 15.1 分、基期前一年平均氣喘急性發作次數為 5.2 次。18 位病人使用 mepolizumab 為期 1 年。

III. 結果

在氣喘控制方面，所有病人的氣喘急性發作頻率均減少，66%病人（12 人）在 mepolizumab 治療期間沒有發生氣喘急性發作，mepolizumab 顯著減少每年氣

¹ 氣喘控制測驗，共有 5 個項目總分 25 分，分數越高表示氣喘控制越好，分數<20 表示氣喘控制不佳。

喘急性發作次數 87.6%，使用 mepolizumab 前與使用後的每年平均氣喘急性發作次數分別為 5.2 次與 0.6 次 ($p<0.001$)；另外，在開始使用 mepolizumab 幾週後，ACQ-5 分數與 ACT 分數均較基期顯著改善且於整個治療期間均維持改善。

在減少使用口服類固醇和/或免疫抑制劑方面，在 mepolizumab 治療後第 12 個月，77% 病人 (14 人) 減少口服類固醇劑量 (prednisone 平均劑量每天 3.8 mg 相比基期平均 8.1 mg 顯著減少至少 50%, $p<0.001$)，且有 3 位病人停止使用口服類固醇治療；另外，在 5 位於基期使用 cyclosporin A 的病人，有 1 位減少每日 cyclosporin A 使用劑量，有 4 位病人停止使用 cyclosporin A。

在維持臨床緩解與避免疾病復發方面，於基期時有 12 人 (66%) 屬臨床緩解 (根據 EULAR 定義的 BVAS=0 合併口服類固醇劑量每天 ≤ 7.5 mg)，而在經 12 個月 mepolizumab 治療後，有 17 人 (94.4%) 達到臨床緩解；另外，沒有病人於 mepolizumab 治療期間發生疾病復發^t。

IV. 結論

EGPA 併有難治型氣喘病人使用低劑量 mepolizumab 對氣喘急性發作率、氣喘控制、減少使用口服類固醇和免疫抑制劑等方面有好處。

^t 復發定義為因活動的血管炎 (BVAS>0)、或活動的氣喘症狀或氣喘控制量表 (ACQ-5) 分數惡化而導致需要增加類固醇劑量或需要開始使用免疫抑制劑/增加免疫抑制劑劑量或需要住院。

表九 MIRRA 試驗設計摘要

| | |
|-----------|---|
| 試驗 (發表年份) | MIRRA (2018) |
| 試驗編號 | NCT02020889 |
| 研究設計 | 第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、安慰劑對照 |
| 試驗地點 | 31 個試驗中心；9 個國家 (亞洲地區包含日本，未包含台灣) |
| 主要納入條件 | <p>納入診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人，且正接受口服類固醇合併或不合併免疫抑制劑治療</p> <ol style="list-style-type: none"> 「EGPA 診斷」定義：基於過去或現在有氣喘併有嗜伊紅性白血球佔整體白血球 10% 以上或數量 1000 cells/mcL 以上、有 2 項以上下列典型 EGPA 病徵而被診斷有 EGPA 至少 6 個月→(1)切片顯示組織病理學具嗜伊紅性血管炎證據或血管周圍有嗜伊紅性白血球侵犯或有嗜伊紅性白血球增多的肉芽腫性發炎 (2)單一或多發性神經病變 (3)非固定性肺浸潤 (4)鼻竇異常 (5)心肌病變 (6)腎絲球腎炎 (7)肺泡出血 (8)可觸性紫斑 (9) ANCA 陽性 「復發型 EGPA」定義：過去 2 年內，須曾經於使用口服類固醇 prednisolone 每天≥ 7.5 mg(或等價當量)之情況下復發(指需要增加口服類固醇劑量、開始使用靜脈注射類固醇、開始/增加免疫抑制劑或住院)，且復發須發生於進入試驗前至少 12 週 「難治型 EGPA」定義：過去 6 個月內以標準療法進行誘導緩解治療至少 3 個月後，疾病仍未達緩解(指 BVAS=0 且口服類固醇劑量每天≤ 7.5 mg prednisolone 或等價當量)，且進入試驗前 4 週須使用口服類固醇每天≥ 15 mg prednisolone (或等價當量)；另外，標準療法若使用口服 cyclophosphamide 須在進入試驗前 2 週停用、靜脈注射 cyclophosphamide 則須在進入試驗前 3 週停用，標準療法若使用 azathioprine、methotrexate 或 mycophenolate mofetil 須在進入試驗前以穩定劑量使用至少 4 週，標準療法若單獨使用口服類固醇則須至少使用 3 個月；或過去 6 個月內於接受口服類固醇每天≥ 7.5 mg prednisolone (或等價當量)時，調降口服類固醇劑量卻出現 EGPA 症狀復發 「正接受口服類固醇治療」定義：進入試驗前病人須正以穩定劑量的口服類固醇每天≥ 7.5 mg prednisolone (或等價當量)治療至少 4 週 「合併或不合併免疫抑制劑治療」定義：若正接受免疫抑制劑(除 cyclophosphamide 外)治療，病人須於進入試驗前以穩定劑量治療至少 4 週且於試驗期間也以穩定劑量持續治療 |

| | |
|---|---|
| 試驗 (發表年份) | MIRRA (2018) |
| 主要排除條件 | 排除診斷為 GPA 或 MPA 的病人以及有生命和/或器官威脅之 EGPA 病人 |
| 納入病人數 | 136 人 (92%為白種人) |
| 試驗治療組 (n=68, 平均 49 歲) | 在原有的口服類固醇合併或不合併免疫抑制劑治療中，加入每 4 週皮下注射 mepolizumab 300 mg 一次，進行為期 52 週的治療，以及額外 8 週的追蹤；另外，於第 4 週開始可調整口服類固醇劑量 |
| 對照組 (n=68, 平均 48 歲) | 在原有的口服類固醇合併或不合併免疫抑制劑治療中，加入每 4 週皮下注射安慰劑一次，進行為期 52 週的治療，以及額外 8 週的追蹤；另外，於第 4 週開始可調整口服類固醇劑量 |
| 主要療效指標 | <ol style="list-style-type: none"> 在 52 週治療期間疾病達緩解*的累加週數 (以疾病達緩解 0 週、疾病達緩解>0 至<12 週、疾病達緩解≥12 週至<24 週、疾病達緩解≥24 週至<36 週以及疾病達緩解≥36 週病人比例呈現) 在 52 週治療期間，於第 36 週與第 48 週均達疾病緩解的病人比例 |
| 次要療效指標 | <ol style="list-style-type: none"> 前 24 週疾病達緩解且持續維持緩解至第 52 週的病人比例 至第一次 EGPA 復發†的時間 在第 48 週至第 52 時，平均 prednisolone 或 prednisone 每天劑量為 0 mg、>0 至 4.0 mg、>4.0 至 7.5 mg、>7.5 mg 的病人比例 年度復發率(即每年復發次數) |
| <p>* 「疾病緩解」定義為第三版 BVAS=0 且使用的類固醇 prednisolone 或 prednisone 劑量每天≤4 mg。</p> <p>† 「EGPA 復發」的定義包括因活動的血管炎(BVAS>0)、或活動的氣喘症狀合併氣喘控制量表 (ACQ-6)分數惡化、或活動的鼻/鼻竇疾病合併出現至少一項鼻竇症狀惡化而導致需要下列其中一項處置：增加類固醇劑量至每天≥4 mg prednisolone (或等價當量)或需要開始使用免疫抑制劑/增加免疫抑制劑劑量或需要住院；可將復發類型進一步分類為血管炎相關復發、氣喘相關復發、鼻竇相關復發或同時合併上述 2 種以上類別復發等。</p> | |

表十 MIRRA 試驗結果整理

| | MIRRA 試驗 | |
|---|--|------------|
| | Mepolizumab (n=68) | 安慰劑 (n=68) |
| 主要療效指標結果 | | |
| 疾病達緩解的累加週數 | OR (95% CI)= 5.91 (2.68 至 13.03), p<0.001 | |
| 0 週, n (%) | 32 (47) | 55 (81) |
| >0 至<12 週, n (%) | 8 (12) | 8 (12) |
| 12 至<24 週, n (%) | 9 (13) | 3 (4) |
| 24 至<36 週, n (%) | 10 (15) | 0 |
| ≥36 週, n (%) | 9 (13) | 2 (3) |
| 第 36 與第 48 週均達疾病緩解, n (%) | 22 (32) | 2 (3) |
| | OR (95% CI)= 16.74 (3.61 至 77.56), p<0.001 | |
| 次要療效指標結果 | | |
| 前 24 週疾病達緩解且持續維持緩解至第 52 週, n (%) | 13 (19) | 1 (1) |
| | OR (95% CI)= 19.65 (2.30 至 167.93), p=0.007 | |
| 至第一次 EGPA 復發的時間 | HR (95% CI)= 0.32 (0.21 至 0.50), p<0.001 | |
| 具一次以上復發, n (%) | 38 (56) | 56 (82) |
| 至第一次 EGPA 嚴重復發 ^{**} 的時間 | HR (95% CI)= 0.51 (0.26 至 0.98), p=0.04 | |
| 具一次以上嚴重復發, n (%) | 15 (22) | 24 (35) |
| 年度復發率, 每年次數 | 1.14 | 2.27 |
| | RR (95% CI)= 0.50 (0.36 至 0.70), p<0.001 | |
| 年度嚴重復發率, 每年次數 | 0.12 | 0.21 |
| | RR (95% CI)= 0.56 (0.28 至 1.14), p=0.11 | |
| 第 48 週至第 52 週時, prednisolone 或 prednisone 之平均每天劑量 | OR (95% CI)= 0.20 (0.09 至 0.41), p<0.001 | |
| 0 mg, n (%) | 12 (18) | 2 (3) |
| >0 至 4.0 mg, n (%) | 18 (26) | 3 (4) |
| >4.0 至 7.5 mg, n (%) | 10 (15) | 18 (26) |
| >7.5 mg, n (%) | 28 (41) | 45 (66) |

| | MIRRA 試驗 | |
|--|---|------------|
| | Mepolizumab (n=68) | 安慰劑 (n=68) |
| 第 48 週至第 52 週時， prednisolone 或 prednisone 平均劑量相比基期減少的 百分比 | OR (95% CI)= 4.32 (2.28 至 8.19), p<0.001 | |
| 沒有減少, n (%) | 14 (21) | 33 (49) |
| 減少<25%, n (%) | 8 (12) | 9 (13) |
| 減少 25 至<50%, n (%) | 8 (12) | 11 (16) |
| 減少 50 至<75%, n (%) | 16 (24) | 11 (16) |
| 減少 75 至<100%, n (%) | 10 (15) | 3 (4) |
| 減少 100%, n (%) | 12 (18) | 1 (1) |
| 安全性結果, n (%) | | |
| 不良事件 | 66 (97) | 64 (94) |
| 與試驗藥品相關 | 35 (51) | 24 (35) |
| 導致停用試驗藥品或退 出試驗 | 2 (3) | 1 (1) |
| 死亡 | 1 (1) [†] | 0 |
| 全身性過敏反應 | 4 (6) | 1 (1) |
| 局部過敏反應 | 10 (15) | 9 (13) |
| 於停止試驗藥品後的追蹤 期間(即第 53 至第 60 週) EGPA 復發 [‡] , n (%) | 21 (31) | 18 (26) |
| <p>* 嚴重復發的定義為發生危及器官或生命的事件或 BVAS≥6 或氣喘/鼻竇相關復發而需住院。</p> <p>† 心搏停止經醫師判定與藥品無關。</p> <p>‡ 若停藥後出現 EGPA 復發表示可能有反彈效應(rebound effect)。</p> <p>縮寫：OR, odds ratio; HR, hazard ratio; RR, rate ratio。</p> | | |

(五) 建議者提供之資料

本案為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司之 Nucala[®] (mepolizumab) 舒肺樂凍晶注射劑申請案，建議健保擴增其給付範圍，以 mepolizumab 40 mg (6 至 11 歲兒童) 或 100 mg (12 歲以上青少年) 每四週皮下注射一次用於「嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人」，以及以 mepolizumab 300 mg 每四週皮下注射一次用於「診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人」；並建議訂有開始使用條件且須經事前審查核准後使用，亦訂有在使用 mepolizumab 32 週 (嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人) 或 52 週 (EGPA 病人) 後續用之條件。

在送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者，主要為附件六「參考文獻資料」，內容為本案申請藥品相關療效文獻之英文全文，惟建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，我們無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得用以支持建議者論述的實證資料。

建議者納入的文獻包括本案藥品用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 12 歲以上青少年及成人病人之試驗 MENSA 與試驗 MUSCA、用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 11 歲兒童病人之研究 200363 以及用於診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人之試驗 MIRRA 及其事後臨床效益分析；上述試驗與研究均已整理於報告內文^u，故在此不贅述。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 Nucala[®] (mepolizumab) 舒肺樂凍晶注射劑目前於我國主管機關取得的許可適應症內容包括「嗜伊紅性白血球嚴重氣喘」與「嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎」，內容分別為「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 6 歲以上病人之附加維持治療」、「治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎 [eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)] 之成人病人」；此次建議者之訴求為擴增健保給付用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人以及 EGPA 成人病人，並建議訂有給付規範：在嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之兒童與青少年治療部分，限制投藥

^u 針對 MENSA 試驗與 MUSCA 試驗，本報告已整理試驗當中針對 12 歲以上至 17 歲青少年病人族群使用本案藥品 mepolizumab 相比安慰劑的次族群分析結果於報告內文中。

前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mcL、病患已遵循最適切的標準療法、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；在 EGPA 成人病人部分，限制為復發型 EGPA（指過去 2 年內，曾經於使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 7.5 mg [或等價當量]之情況下復發）或難治型 EGPA（指過去 6 個月經傳統誘導治療至少 3 個月仍未達疾病緩解）。根據上述，本案藥品之治療目標病人群為「嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人」以及「診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人」。

目前在我國經核准可作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘的藥品，除本案藥品 mepolizumab 外，僅有 benralizumab 與 dupilumab，然而，進一步探究該兩項藥品的許可適應症，分別僅被核准用於成人病人與 12 歲以上病人，且根據現行健保給付規定，benralizumab 獲健保給付用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘的成人病人、dupilumab 則未獲健保給付用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘；另外，目前在我國除本案藥品 mepolizumab 外，沒有其他任何藥品經主管機關核准可用於治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎(EGPA)。

針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之兒童與青少年病人，本報告進一步參考GINA 氣喘治療指引，對於 6 歲以上至 11 歲之兒童建議使用 mepolizumab 作為附加維持治療，12 歲以上至 17 歲之青少年建議使用 mepolizumab 或 benralizumab 或 dupilumab 作為附加維持治療，另外，若嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人同時併有血中 IgE 濃度上升之過敏性氣喘，建議除 mepolizumab 外，也可使用 omalizumab 作為附加維持治療。

針對復發型或難治型 EGPA 之成人病人，本報告進一步參考歐洲共識工作小組、EULAR/ERA-EDTA 對 EGPA、AAV 之治療建議、美國風濕病醫學會/血管炎基金會對 AAV 中 EGPA 之治療建議及已發表之 EGPA 治療回顧性文獻，對於原本單獨使用口服類固醇的病人，建議增加類固醇劑量或加入免疫抑制劑或加入 mepolizumab，而對於原本合併使用口服類固醇與免疫抑制劑的病人，建議增加類固醇劑量或加入 mepolizumab。

綜合考量我國許可適應症、健保給付規定、國際臨床指引，針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人，本報告認為本案藥品現於我國無合適療效參考品，不過，應將目前已於我國取得許可適應症但尚未獲健保給付用於 12 歲以上嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人的 dupilumab，及未來可能於我國獲擴增適應症許可用於 12 歲以上嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人的 benralizumab 視為潛在的療效參考品；針對診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人，本報告認為本案藥品現於我國無適當療效參考品，不過，現行臨床上可能會 off-label 用於 EGPA 治療的藥品如 methotrexate、azathioprine、

mycophenolate mofetil、cyclophosphamide、rituximab 可視為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2021 年 7 月 12 日在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「mepolizumab」進行搜尋，僅於澳洲 PBAC 尋獲一份與本案藥品 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘 12 歲以上病人相關之醫療科技評估報告，PBAC 建議給付 mepolizumab 作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上病人，而該份報告內容已整理於查驗中心在 2018 年 4 月 17 日完成之「Nucala 醫療科技評估報告補充資料」中，故在此不贅述，僅說明嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上至 17 歲青少年病人與 18 歲以上成人病人在澳洲使用 mepolizumab 已獲健保給付且有相同給付條件，包括開始使用 mepolizumab 前病人須先遵醫囑的使用最高劑量 ICS 合併 LABA 至少 12 個月且同時使用口服類固醇(每日持續使用至少 6 週或前 12 個月累積口服類固醇劑量至少 500 mg prednisolone 或等價當量)；澳洲現行健保給付 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上病人的條件可參考附錄二。

本報告進一步參考其他醫療科技組織蘇格蘭 SMC 對本案藥品 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上兒童與青少年病人的給付建議：蘇格蘭 SMC 建議有條件的收載 mepolizumab 作為附加治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上兒童與青少年病人^v，須符合開始治療時血中嗜伊紅性白血球 ≥ 150 cells/mcL 且前一年有 4 次以上氣喘急性發作或正接受口服類固醇維持治療之條件，上述建議是考量病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 可以改善 mepolizumab 的成本效果，且須持續符合蘇格蘭健保局 (NHS Scotland) 核准的 PAS 或提供更低的牌價 (list price) 方能生效。

除醫療科技評估組織外，本報告也參考其他法規單位包括 EMA 與 TGA 對本案藥品 mepolizumab 之審查報告：EMA 核准 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人、TGA 拒絕核准 mepolizumab 作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 11 歲兒童病人、TGA 核准 mepolizumab 作為附加治療用於復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人。

(三) 相對療效與安全性

整體而言，針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒

^v SMC 先前已建議有條件的收載 mepolizumab 作為附加治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之成人病人，對於成年病人及 6 歲以上兒童與青少年病人的給付建議相同。

童及青少年病人，12 歲以上至 17 歲青少年病人使用 mepolizumab 作為附加維持治療的相對療效證據主要來自兩項納入 12 歲以上嗜伊紅性白血球嚴重氣喘青少年與成人病人之第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 MENSAs 及 MUSCAs 中的次族群分析結果，統合分析兩項試驗的次族群分析結果顯示，青少年病人族群使用 mepolizumab 與成人病人族群使用 mepolizumab 在減少每年臨床顯著的氣喘急性發作次數相似，然而，第一，即使合併兩項試驗，青少年病人仍僅有相當少的 34 人，第二，MENSAs 試驗與 MUSCAs 試驗並未針對青少年族群病人探討使用 mepolizumab 相比安慰劑在療效指標結果是否具統計學顯著差異。6 歲以上至 11 歲兒童病人使用 mepolizumab 作為附加維持治療的相對療效主要來自成人病人使用 mepolizumab 相比安慰劑的療效進行外推，以及一項 mepolizumab 用於 6 歲以上至 11 歲兒童病人之開放式作業、未有對照組、主要指標為評估 mepolizumab 於此族群藥動/藥效學與長期安全性結果的研究 200363；值得注意的是，已發表文獻指出血中嗜伊紅性白血球數無法反映兒童呼吸道中的嗜伊紅性白血球數，因兒童血中過多的嗜伊紅性白血球可能起因於氣喘以外的其他疾病，然而，研究 200363 以成人嗜伊紅性白血球氣喘的診斷標準定義兒童嗜伊紅性白血球氣喘，導致該研究納入的兒童病人可能無法真實的代表兒童嗜伊紅性白血球氣喘。

而針對診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人，mepolizumab 作為附加治療相比安慰劑用於正接受口服類固醇合併或不合併免疫抑制劑的病人，可顯著增加病人疾病達緩解的時間與疾病達緩解的病人比例，也可減少口服類固醇的使用劑量，然而，仍有近一半使用 mepolizumab 的病人無法達到試驗計劃書定義的疾病緩解（第三版 BVAS=0 且使用的類固醇 prednisolone 或 prednisone 劑量每天 \leq 4 mg），因此，如何找出對 mepolizumab 治療有反應的 EGPA 病人相當重要；且值得注意的是，mepolizumab 在沒有使用口服類固醇的 EGPA 病人以及正在使用 cyclophosphamide 的 EGPA 病人中未有療效資料，也沒有用於危及生命或危及器官 EGPA 病人的療效資料。另外，基於 mepolizumab 用於 EGPA 的劑量較用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘高（300 mg vs 100 mg），一項小型（18 人）、真實世界、以自己本身為對照組前後比較的研究顯示，EGPA 併有難治型氣喘的病人使用低劑量 mepolizumab（100 mg 每四週皮下注射一次）對氣喘急性發作率、氣喘控制、減少使用口服類固醇和免疫抑制劑等方面有好處。

在安全性部分，對於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 11 歲兒童病人使用 mepolizumab 40 mg 或 100 mg 每四週皮下注射一次、嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上至 17 歲青少年病人使用 mepolizumab 100 mg 每四週皮下注射一次、復發或難治型 EGPA 成人病人使用 mepolizumab 300 mg 每四週皮下注射一次，mepolizumab 常見的不良事件包括頭痛、鼻咽炎、支氣管炎與上呼吸道感染。

1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

(1) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上至 17 歲青少年病人

針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 12 歲以上至 17 歲青少年病人，使用 mepolizumab 作為附加維持治療的相對療效證據主要來自兩項納入 12 歲以上嗜伊紅性白血球嚴重氣喘青少年與成人病人之第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 MENSA 及 MUSCA 中的次族群分析結果，統合分析兩項試驗的次族群分析結果顯示，青少年病人族群使用 mepolizumab 與成人病人族群使用 mepolizumab 在減少每年臨床顯著的氣喘急性發作次數相似，青少年病人族群使用 mepolizumab 相比安慰劑可降低 40% 每年臨床顯著的氣喘急性發作次數 (0.56 vs 0.94, rate ratio=0.60, 95%CI 0.17 至 2.10)、成人病人族群使用 mepolizumab 相比安慰劑可降低 54% 每年臨床顯著的氣喘急性發作次數 (0.71 vs 1.52, rate ratio=0.46, 95%CI 0.38 至 0.56)。

安全性資料在青少年病人族群與整體病人 (包括青少年與成人) 相似，且於青少年病人族群最常發生的不良事件為頭痛、鼻咽炎與上腹疼痛。

(2) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 11 歲兒童病人

針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 11 歲兒童病人，使用 mepolizumab 作為附加維持治療的相對療效主要參考一項 mepolizumab 用於 6 歲以上至 11 歲兒童病人之開放式作業、未有對照組、主要指標為評估 mepolizumab 於此族群藥動/藥效學與長期安全性結果的研究 200363。

研究 200363 納入 36 位前 12 個月內血中嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/mcL 或進入研究當下血中嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells/mcL、前 12 個月內發生 2 次以上氣喘急性發作而需使用全身性類固醇治療、前 12 個月內須接受規律的中或高劑量 ICS 合併或不合併口服類固醇維持治療、並正接受 1 項以上氣喘控制藥品如 LABA 或 LTRA 或 theophylline 至少 3 個月或曾連續使用氣喘控制藥品至少 3 個月而有治療失敗記錄的嗜伊紅性白血球嚴重氣喘兒童病人，接著以 mepolizumab 40 mg 或 100 mg 每四週皮下注射一次作為附加維持治療，探索性療效指標結果顯示，氣喘控制相較基期有所改善，在第 72 週時，ACQ-7 與 ACQ-5 改善至少 0.5 分達最小臨床重要差異有病人比例分別為 55% 與 59%，與成人及青少年病人試驗中 ACQ-5 改善達最小臨床重要差異的病人比例介於 42% 至 59% 相似。

兒童病人於治療期間每年氣喘急性發作平均次數為 1.09 次 (mepolizumab 40 mg 組 0.76 次、mepolizumab 100 mg 組 1.20 次) 少於開始使用 mepolizumab 治療前 12 個月內之 3.5 次 (減少 69%)，且與成人、青少年病人試驗中每年氣喘急性發作平均次數 0.51 次至 1.44 次相似；另外有 93% (28/30) 兒童病人減少氣喘急

性發作次數至少 25%、有 80%(24/30)兒童病人減少氣喘急性發作次數至少 50%、60% (18/30) 兒童病人減少氣喘急性發作次數至少 75%。

兒童病人於 mepolizumab 治療期間最常發生的不良事件包括支氣管炎、頭痛與氣喘急性發作。

2. 診斷為 EGPA 且屬復發或難治型 EGPA 之 18 歲以上成人病人

Mepolizumab 用於復發或難治型成人病人的療效與安全性相關證據來自一項第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 MIRRA。MIRRA 試驗納入 136 位經診斷為復發或難治型 EGPA、正使用穩定劑量口服類固醇 (prednisolone 或 prednisone 每天 ≥ 7.5 mg 至 ≤ 50.0 mg) 合併或不合併免疫抑制劑 (不包括 cyclophosphamide) 且非屬危急生命或器官的病人進行隨機分派, 其中, EGPA 的定義為過去或現在有氣喘併有嗜伊紅性白血球佔整體白血球 10%以上或數量 1000 cells/mcL 以上、有 2 項以上典型 EGPA 病徵 (如組織病理學顯示血管周圍有嗜伊紅性白血球侵犯、可觸性紫斑、心肌病變、腎絲球腎炎等), 復發型 EGPA 的定義為過去 2 年內, 須曾經於使用口服類固醇 prednisolone 每天 ≥ 7.5 mg(或等價當量)之情況下復發, 且復發須發生於進入試驗前至少 12 週, 難治型 EGPA 的定義為過去 6 個月內以標準療法進行誘導緩解治療至少 3 個月後, 疾病仍未達緩解且進入試驗前 4 週須使用口服類固醇每天 ≥ 15 mg prednisolone (或等價當量)或過去 6 個月內於接受口服類固醇每天 ≥ 7.5 mg prednisolone (或等價當量)時, 調降口服類固醇劑量卻出現 EGPA 症狀復發; mepolizumab 組與安慰劑組各有 68 人。

MIRRA 試驗的主要療效指標結果顯示, 在 52 週治療期間, mepolizumab 組相比安慰劑組有顯著較長的疾病達緩解(定義為第三版 BVAS=0 且使用的類固醇 prednisolone 或 prednisone 劑量每天 ≤ 4 mg) 累加時間: 在疾病達緩解至少 24 週的病人比例方面, mepolizumab 組為 28%、安慰劑組則為 3% (odds ratio=5.91, 95%CI 2.68 至 13.03), 且在第 36 週與第 48 週疾病均達緩解的病人比例在 mepolizumab 組也顯著較安慰劑組高 (32% vs. 3%, odds ratio=16.74, 95%CI 3.61 至 77.56); 然而, 值得注意的是, 在 52 週治療期間, mepolizumab 組與安慰劑組分別有 47%與 81%病人未達疾病緩解。

在安全性部分, mepolizumab 與安慰劑在發生不良事件的病人比例方面未有差異 (97% vs. 94%), 但在試驗期間嚴重不良事件卻以安慰劑組較多 (18% vs. 26%), 而 mepolizumab 最常被通報的不良事件包括頭痛、鼻咽炎、關節痛及上呼吸道感染, 另外, mepolizumab 組病人在整個試驗期間的任一時間點均沒有人出現 mepolizumab 中和抗體。

本報告額外納入一項小型、真實世界、以自己本身為對照組前後比較、探討低劑量 mepolizumab (每四週一次 mepolizumab 100 mg) 可否控制氣喘症狀、可

否減少使用口服類固醇、可否維持臨床緩解的研究，研究共納入 18 位診斷為 EGPA 且併有難治型氣喘、BVAS=0 的病人，且所有病人均正接受高劑量 ICS 合併 LABA 以及穩定劑量口服類固醇治療，部分病人還有使用免疫抑制劑。

該項真實世界研究結果顯示在氣喘控制方面，使用低劑量 mepolizumab 前與使用後的每年平均氣喘急性發作次數分別為 5.2 次與 0.6 次 ($p < 0.001$)；在減少使用口服類固醇方面，於低劑量 mepolizumab 治療後第 12 個月，prednisone 平均劑量每天 3.8 mg 相比基期平均 8.1 mg 顯著減少至少 50% ($p < 0.001$)；在維持臨床緩解與避免疾病復發方面，於基期時有 12 人 (66%) 屬臨床緩解，而在經 12 個月低劑量 mepolizumab 治療後，有 17 人 (94.4%) 達到臨床緩解。

(四) 醫療倫理

本案雖無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述歐洲藥品管理局針對 mepolizumab 作為附加維持治療用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人之審查報告中「現有治療與未被滿足的醫療需求」[19]以及澳洲藥物管理局針對 mepolizumab 作為附加治療用於復發或難治型 EGPA 成人病人之審查報告中「現有治療與未被滿足的醫療需求」[25]供作參考。

嚴重氣喘在兒童病人相比成人病人較少發生，然而，一旦發生往往較成人病人更為嚴重，常導致病人頻繁的需要急診與住院治療。針對嚴重氣喘的 12 歲以上至 17 歲青少年病人，GINA 治療指引對其與 18 歲以上成人病人有相同的治療建議。而針對嚴重氣喘的兒童病人，尤其表現型屬於嗜伊紅性白血球且反覆急性發作者，現有的治療選項相當有限，GINA 治療指引說明部分嚴重氣喘的兒童病人可能可受益於低劑量口服類固醇，惟須留意長期使用的全身性副作用，據統計約有 10%至 20%嚴重氣喘的兒童病人使用口服類固醇作為維持治療，值得注意的是兒童病人使用口服類固醇除與成人有許多相同的副作用外，還得留意可能影響孩童成長；因此，嚴重氣喘兒童病人對於可控制其氣喘的新藥品有未被滿足的醫療需求。

治療 EGPA 需要減少活動的發炎、抑制免疫反應、控制與疾病或治療藥品相關的併發症，並以類固醇作為治療主幹，現有治療選項會遇到的難題包括長期使用類固醇的副作用、部分病人會需要使用較強效的免疫抑制劑而出現與免疫抑制劑相關的副作用、對於控制不佳的復發或難治型 EGPA 會導致器官永久損傷；故 EGPA 成人病人對於可誘導疾病緩解、維持疾病緩解與防止 EGPA 復發並同時能減少類固醇與其他免疫抑制劑使用的治療藥品有未被滿足的醫療需求。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 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) | 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 2. EGPA 成人病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| PBAC (澳洲) | 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：於 2016 年 7 月公告部分相關報告。 2. EGPA 成人病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| NICE (英國) | 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 2. EGPA 成人病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| 其他醫療科技評估組織 | SMC (蘇格蘭) 1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：於 2019 年 4 月公告相關報告。 2. EGPA 成人病人：至 2021 年 7 月 12 日止，查無相關報告。 |
| 電子資料庫 | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 無。 |

1. CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2021 年 7 月 21 日，未尋獲相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲) [18]

PBAC 於 2016 年 7 月公告一份醫療科技評估報告，基於 mepolizumab 與 omalizumab 比較為最低成本基礎下，建議在澳洲高度專業化藥品計畫 (Highly Specialised Drugs Program) 中收載 mepolizumab，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 歲以上病人之附加維持治療。查驗中心已於先前 Nucala 醫療科技評估報告中整理相關經濟評估內容，於此不再贅述。

3. NICE (英國)

截至 2021 年 7 月 21 日，未尋獲相關醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [26]

SMC 於 2019 年 4 月公告一份相關之報告 (SMC2139)，針對 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之 6 歲以上兒童及青少年病人的輔助維持治療；SMC 基於用藥可近性方案之考量下，決議收載 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球 ≥ 150 cell/mcL，且前 1 年發生 4 次以上氣喘惡化，或持續使用口服類固醇治療之病人。查驗中心已於先前 Nucala 醫療科技評估報告中整理相關經濟評估內容，於此不再贅述。

5. 電子資料庫相關文獻

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)、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 | eosinophilic granulomatosis with polyangiitis、 eosinophilic asthma |
| Intervention | Nucala、mepolizumab |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | Cost-consequence analysis、cost-benefit analysis、 cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost studies |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021

年 7 月 12 日以 Nucala、mepolizumab 等做為關鍵字進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，查無與本次給付範圍相關之成本效益文獻，搜尋策略請見附錄四。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

依據衛生福利部統計處公布之全民健康保險醫療統計資料[37]，2019 年所有氣喘患者人數 (ICD-10-CM：J45) 為 957,440 人，合計醫療費用約 33.2 億點，其中 5 歲至 19 歲之氣喘患者人數為 219,751 人，合計醫療費用約 4.6 億點；5 歲至 19 歲氣喘病人占有所有氣喘病人約 23%。

2. EGPA 成人病人

由於 EGPA 具有多種診斷標準，各研究間盛行率差異極大，根據一篇歐洲的研究，EGPA 盛行率約為每百萬人 10.7 人[36]；另一篇日本的研究則顯示 EGPA 盛行率為每百萬人 17.8 人[5]。

(二) 財務影響

1. 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

建議者預估未來 5 年 (2022 年至 2026 年) 本品使用人數約為每年 116 人，本品年度藥費約為每年 4,920 萬元，扣除被取代藥費後，對健保的財務影響約為每年 3,510 萬元。建議者採用之主要假設與理由如下：

(1) 符合給付條件之病人數

建議者根據全民健康保險醫療統計年報[37]，以近年來相關年齡層之氣喘平均人數，推估 6 歲至 17 歲氣喘未來五年之病人數，約為每年 17.4 萬人。接續，建議者參考國外文獻[31, 42-44]設定相關參數，包括 A. 氣喘病人中屬於嚴重氣喘者約占 5%；B. 嚴重氣喘病人治療後仍控制不佳比例約占 3.6%；C. 嚴重嗜伊紅性氣喘病人之中，嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cell/ μ L 病人約占 83%；D. 嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cell/ μ L、12 個月內發生氣喘惡化 2 次以上病人約占 69%等，推估符合本次建議給付條件之病人數約為每年 179 人。

(2) 本品使用人數

建議者根據本品在嚴重氣喘成人病人之占有率推估，設定本品於 6 歲至 17 歲病人之市占率約為 65%，預估每年使用本品治療人數約為 116 人。

(3) 本品年度藥費

建議者依據臨床試驗 (MENSA) 結果[20]以及仿單建議的療程劑量[41]，假設使用本品 32 週後惡化情形有減少、可繼續使用本品者約占 94%，估計此群病人每人每年使用 13 劑；而 32 週後惡化情形未減少、停止使用本品者約占 6%，估計此群病人每人每年使用 8 劑。最後，建議者根據本品使用人數及健保支付價[16]，計算本品年度藥費約為每年 4,920 萬。

(4) 被取代之年度藥費

建議者參考臨床試驗 (IDEAL) 結果[45]，約有 37%病人同時符合本品與 omalizumab 的給付條件，因此設定本品擴增給付後可取代部分 omalizumab 的使用，並依據該比例估計在本品使用人數中約有 43 人已使用 omalizumab。建議者參考先前 Nucala 醫療科技評估報告之健保資料庫分析結果，設定 omalizumab 每人每年使用約 22 瓶，並以其健保支付價[16]估算被取代之年度藥費，約為每年 1,410 萬元。

(5) 財務影響

建議者以本品年度藥費扣除取代部分 omalizumab 藥費後，推估未來 5 年對健保的財務影響約為每年 3,510 萬元。

(6) 敏感度分析

建議者以市占率進行高低推估的敏感度分析，結果分述如下：

- A. 市占率 70%: 本品使用人數為每年 125 人，本品年度藥費約為每年 5,300 萬，對健保財務影響約為每年 3,780 萬元。
- B. 市占率 60%: 本品使用人數為每年 108 人，本品年度藥費約為每年 4,540 萬，對健保財務影響約為每年 3,240 萬元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床地位

建議者未特別說明本品之臨床地位，本報告基於目前嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲至 17 歲兒童及青少年病人中，國內並沒有健保給付之藥品，並參考臨床試驗及專家意見，本品與 omalizumab 的適用族群有部分重疊的情形，故本報

告認為本品的臨床地位包括新增關係及取代關係（取代部分 omalizumab 的市場）。

(2) 符合給付條件之病人數

本報告認為建議者之假設及引用數據大致合理，然在符合本品建議給付條件之參數部分有重複限縮的疑慮。本報告檢視相關文獻後發現，建議者「嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cell/ μL 、12 個月內發生氣喘惡化 2 次以上病人」之比例，實為臨床試驗中之氣喘病人嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cell/ μL 的比例，而「12 個月內發生氣喘惡化 2 次以上病人」為臨床試驗研究對象之納入條件；因此，本報告認為建議者重複限縮嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cell/ μL 的族群，可能導致病人數的低估。

本報告主要根據 2016 年至 2019 年健保資料庫，分析 6 歲至 17 歲因氣喘就診人數，並以平均成長率預估未來 5 年 6 歲至 17 歲氣喘人數約為第 1 年 16.9 萬人至第 5 年 17.6 萬人。接續，本報告參考建議者文獻設定嚴重氣喘比例與治療後仍控制不佳比例，並根據健保資料庫分析結果，6 歲至 11 歲及 12 歲至 17 歲氣喘病人數占比約為 73% 及 27%，分別以文獻中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cell/ μL 比例（6 歲至 11 歲約 83%、12 歲至 17 歲約 69%）計算病人數。據此，本報告推估符合建議給付條件之病人數為第 1 年 240 人至第 5 年 250 人。

(3) 本品使用人數

本報告認為建議者市占率設定應屬合理，故依照建議者設定之市占率進行估算，估計每年使用本品治療人數約為第 1 年 157 人至第 5 年 163 人。

(4) 本品年度藥費

參考仿單建議用法[41]，12 歲以上青少年及成人建議劑量為每 4 週 100mg，6 歲至 11 歲兒童之建議劑量雖為每 4 週 40mg，但本品含量為單劑小瓶 100mg，且僅供單一病人使用，本報告認為建議者假設所有病人每 4 週皆使用 1 劑應為合理。本報告參考建議者臨床試驗之續用與停用比例，預估本品年度藥費約為第 1 年 6,610 萬元至第 5 年 6,890 萬元。

(5) 被取代之年度藥費

考量部分病人同時符合本品與 omalizumab 的給付條件，本品若納入健保給付後，可取代部分 omalizumab 的市場，本報告認為建議者的被取代藥費考量合理。考量 omalizumab 的使用劑量與體重相關，因此在兒童及青少年使用量與成人應具有差異，建議者以成人病人使用量估算被取代藥費有高估之疑慮。本報告根據 2016 年至 2020 年健保資料庫，分析 6 歲至 17 歲氣喘病人使用 omalizumab

之年平均使用量約為 18 劑，並參考建議者的比例估算被取代之年度藥費，約為第 1 年 1,550 萬元至第 5 年 1,620 萬元。

(6) 財務影響

以本品藥費扣除被取代藥費，本報告推估對健保的財務影響約為第 1 年 5,060 萬元至第 5 年 5,270 萬元。

(7) 敏感度分析

建議者在「嚴重氣喘病人治療後仍控制不佳比例」所引用數據為整體氣喘病人中被定義為嚴重難治型氣喘人數之比例，若依據該篇研究結果顯示，接受高強度治療病人中約有 15% 病人被定義為嚴重難治型氣喘，本報告認為嚴重氣喘病人治療後仍控制不佳比例應高於整體氣喘病人治療後仍控制不佳比例，考量此參數具有不確定性，本報告暫假設該比例為 15% 進行敏感度分析。本報告推估每年使用本品治療人數約為第 1 年 650 人至第 5 年 680 人，本品年度藥費約為第 1 年 2.75 億元至第 5 年 2.87 億元，對健保財務影響約為第 1 年 2.11 億元至第 5 年 2.20 億元。

2. EGPA 成人病人

建議者預估未來 5 年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第 1 年 20 人至第 5 年 43 人，年度藥費約為第 1 年 2,630 萬元至第 5 年 5,600 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。建議者採用之主要假設與理由如下：

(1) 符合給付條件之病人數

建議者根據國內重大傷病有效領證統計表（2020 年 10 月）之韋格納氏肉芽腫（Wegener's Granulomatosis, GPA）病人數為基準[38]，並假設病人數年成長率為 5% 估算 GPA 人數。接續，建議者根據李世瑜等人之研究[39]，以國內 EGPA 相對於 GPA 診斷人數比例為 25%，及日本研究 EGPA 相對於 GPA 診斷人數比例為 44%，假設相對比例為第 1 年 25% 至第 5 年 44%（每年成長率為 15%）推估未來 5 年 EGPA 診斷人數。最後，建議者參考 Gokhale 等人的美國保險資料庫研究[40]，在每天至少使用 1 次口服類固醇的 EGPA 病人之中，約有 74.2% 病人使用劑量達每天 7.5mg，以及根據臨床試驗（MIRRA）之病人復發比例為 73.5%[33]，據此預估符合建議健保給付條件之病人數約為第 1 年 20 人至第 5 年 43 人。

(2) 本品使用人數

建議者假設所有經高劑量口服類固醇治療後而復發之病人皆會接受生物製劑治療，考量本品為目前國內唯一經衛生主管機關核准，具成人 EGPA 適應症治

療之生物製劑，因此假設本品市佔率為 100%，推估本品使用人數約第 1 年 20 人至第 5 年 43 人。

(3) 本品年度藥費

建議者根據仿單，以每 4 週注射 3 劑、1 年使用 39 劑進行藥費計算，並假設使用本品病人皆可持續使用。建議者根據健保給付價格推估本品年度藥費，預估約為第 1 年 2,630 萬元至第 5 年 5,600 萬元。

(4) 財務影響

建議者認為本品年度藥費等同財務影響，故本次修訂給付規定後對健保的財務影響約為第 1 年 2,630 萬元至第 5 年 5,600 萬元。

(5) 敏感度分析

建議者針對 EGPA 相對 GPA 診斷人數比例進行高低推估之敏感度分析，結果分述如下：

- A. EGPA 相對 GPA 診斷人數比例每年成長率為 20%，約為第 1 年 25%至第 5 年 52%：本品使用人數為第 1 年 20 人至第 5 年 51 人，本品年度藥費約為第 1 年 2,630 萬元至第 5 年 6,640 萬元，本品年度藥費等同健保財務影響。
- B. EGPA 相對 GPA 診斷人數比例每年成長率為 10%，約為第 1 年 25%至第 5 年 37%：本品使用人數為第 1 年 20 人至第 5 年 36 人，本品年度藥費約為第 1 年 2,630 萬元至第 5 年 4,690 萬元，本品年度藥費等同健保財務影響。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床地位

建議者未特別說明本品之臨床地位，由於目前國內並沒有 EGPA 適應症之健保給付藥品，故本報告認為本品的臨床地位為新增關係。

(2) 符合給付條件之病人數

本報告經諮詢臨床醫師表示，GPA 及 EGPA 屬於不同的疾病類型，建議者以 GPA 推估 EGPA 之方式可能無法準確預估病人數；另外，建議者假設病人數成長率為每年 5%，係依照 2019 年至 2020 年重大傷病統計中，需終身治療之全身性自體免疫症候群成長率計算，本報告認為該數據僅觀察 1 年並且涵蓋多種疾病，不適合用於本次適應症之推估。此外，本品目前核准適應症僅適用於 EGPA 成人病人[41]，建議者並未特別說明適用年齡的考量。

本報告依據 2016 年至 2020 年健保資料庫，分析 18 歲以上具有 EGPA 診斷碼 (ICD-10-CM：M30.1) 之族群，以平均成長率約 10% 預估 2022 年至 2026 年病人數，並根據健保資料庫分析結果，具有 EGPA 診斷病人且有使用口服類固醇比例約為 66%，做為未來 5 年 EGPA 病人數推估。

在考量復發型或難治型 EGPA 給付條件方面，本報告分析具 EGPA 診斷碼且有使用 prednisolone 之病人中，約有 69% 病人使用 prednisolone 平均每日劑量達 7.5mg、約有 83% 病人過去兩年間曾經使用 prednisolone 每日劑量達 7.5mg；因此，本報告認為建議者參考美國研究結果[40]設定之 74.2% 尚屬合理，暫依建議者設定之比例進行後續估計。

接續，考量臨床試驗中復發型 (relapsing) 病人比例為 72% 至 75%，難治型 (refractory) 病人比例為 50% 至 59%[33]，本報告認為建議者復發病人比例僅計算復發型病人可能低估符合給付條件病人數；由於無法得知復發型病人及難治型病人的重疊情形，本報告暫依建議者假設進行估算，後續再進行敏感度分析。綜合上述推估邏輯，本報告預估未來 5 年符合給付條件之病人數約為第 1 年 66 人至第 5 年 100 人。

(3) 本品使用人數

經西藥、醫療器材、含藥化妝許可證[12]及健保用藥品項[16]查詢，國內並無其他藥品有此適應症，因此本報告認為建議者對於使用本品人數比例假設合理，本報告預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 66 人至第 5 年 100 人。

(4) 本品年度藥費

報告認為建議者根據本品仿單[41]之療程劑量計算方式合理，本報告以 1 年使用 39 劑進行藥費計算，推估本品年度藥費約為第 1 年 8,550 萬元至第 5 年 1 億 2,900 萬元。

(5) 財務影響

本品治療定位為附加治療，故本品使用年度藥費即為財務影響，預估對健保財務影響約為第 1 年 8,550 萬元至第 5 年 1 億 2,900 萬元。

(6) 敏感度分析

建議者在建議給付規定當中列出復發型及難治型病人皆可有條件使用本品，但在計算時並未考量難治型病人，考量不清楚兩者重疊之比例，本報告暫以使用類固醇劑量達 7.5mg 之病人作為符合給付條件之病人，敏感度分析結果顯示未來 5 年本品使用人數為第 1 年 90 人至第 5 年 135 人，財務影響約為第 1 年 1 億 1,630

萬元至第 5 年 1 億 7,560 萬元。

建議者與本報告之財務影響分析結果統整如下：

| 項目 | 建議者推估 | |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | 6 歲至 17 歲氣喘病人 | EGPA 成人病人 |
| 本品使用人數 | 116 人至 116 人 | 20 人至 43 人 |
| 本品年度藥費 | 4,920 萬元至 4,920 萬元 | 2,630 萬元至 5,600 萬元 |
| 被取代的藥費 | 1,410 萬元至 1,410 萬元 | - |
| 財務影響 | 3,510 萬元至 3,510 萬元 | 2,600 萬元至 5,600 萬元 |
| 建議者財務影響合計 | 6,140 萬元至 9,110 萬元 | |
| 項目 | HTA 重新調整 | |
| | 6 歲至 17 歲氣喘病人 | EGPA 成人病人 |
| 本品使用人數 | 157 人至 163 人 | 66 人至 100 人 |
| 本品年度藥費 | 6,610 萬元至 6,890 萬元 | 8,550 萬元至 1 億 2,900 萬元 |
| 被取代的藥費 | 1,550 萬元至 1,620 萬元 | - |
| 財務影響 | 5,060 萬元至 5,270 萬元 | 8,550 萬元至 1 億 2,900 萬元 |
| HTA 財務影響合計 | 1 億 3,610 萬元至 1 億 8,180 萬元 | |

八、經濟評估結論

(一) 國際主要醫療科技評估組織報告

- 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：澳洲 PBAC 基於 mepolizumab 與 omalizumab 比較為最低成本基礎下，建議收載 mepolizumab 用於 12 歲以上病人的維持治療。
- EGPA 成人病人：查無相關之醫療科技評估報告。

(二) 財務影響分析

- 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

依據建議者所提供之財務影響分析，若本品擴增給付用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲至 17 歲兒童及青少年病人，預估未來 5 年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為每年 116 人，本品年度藥費約為每年 4,920 萬元，對健保財務影響約為每年 3,510 萬元。

本報告以健保資料庫分析 6 歲至 17 歲氣喘病人數，及參考相關文獻校正符合給付規定之病人數；另外，依據健保資料庫兒童及青少年氣喘病人 omalizumab

用藥情形，調整其每人每年使用劑量後重新預估被取代之年度藥費。本報告預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 157 人至第 5 年 163 人，本品年度藥費約為第 1 年 6,610 萬元至第 5 年 6,890 萬元，對健保的財務影響約為第 1 年 5,060 萬元至第 5 年 5,270 萬元。

2. EGPA 成人病人

依據建議者所提供之財務影響分析，若本品擴增給付用於 EGPA 成人病人，預估未來 5 年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第 1 年 20 人至第 5 年 43 人，本品年度藥費約為第 1 年 2,630 萬元至第 5 年 5,600 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

本報告以健保資料庫分析 2016 年至 2020 年具有 EGPA 診斷且有使用口服類固醇之病人，同時考量該群病人平均成長率校正未來 5 年 EGPA 病人數。本報告預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 60 人至第 5 年 100 人，本品年度藥費約為第 1 年 8,550 萬元至第 5 年 1 億 2,900 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

與本案相關的醫療科技評估報告

本案藥品 mepolizumab 此次申請擴增健保給付的適應症包括嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人，而支持 mepolizumab 用於 12 歲以上至 17 歲青少年病人嚴重氣喘的相對療效證據主要來自第三期臨床試驗 MENSA 與 MUSCA 中主要療效指標的次族群分析結果^a：

- 關於 MENSA 試驗相關資訊，可參考查驗中心於民國 105 年 8 月 23 日完成的 Nucala 醫療科技評估報告：
https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2018%E5%B9%B4/109_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%8814_Nucala.pdf
- 關於 MUSCA 試驗相關資訊，可參考查驗中心於民國 107 年 4 月 17 日完成的 Nucala 醫療科技評估報告補充資料：
https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2018%E5%B9%B4/110_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%8814_Nucala%E8%A3%9C%E5%85%85.pdf。

^a 由於 MENSA 試驗與 MUSCA 試驗納入的病人包括 12 歲以上的嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人，故大部分病人均為 18 歲以上之成人。

參考資料

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update). Global Initiative for Asthma. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Published Jun 8th, 2021. Accessed Jul 12, 2021.
2. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European respiratory society/American thoracic society guideline. *European respiratory journal* 2020; 55(1).
3. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology* 2020; 59(Supplement_3): iii84-iii94.
4. Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical pathology conference and review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018; 6(5): 1496-1504.
5. Sada K-E, Amano K, Uehara R, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Modern rheumatology* 2014; 24(4): 640-644.
6. Talmadge E King Jr. Epidemiology, pathogenesis, and pathology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-pathology-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss>. Published May 13th, 2020. Accessed Jul 12, 2021.
7. Talmadge E King Jr. Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss>. Published Jun 23, 2020. Accessed Jul 12, 2021.
8. Talmadge E King Jr. Treatment and prognosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss>. Published Jun 23, 2020. Accessed Jul 12, 2021.
9. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(12): 1827-1832.
10. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015; 26(7): 545-553.

11. Yates M, Watts RA, Bajema I, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75(9): 1583-1594.
12. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021.
13. Raffray L, Guillevin L. Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review. *Drugs* 2018; 78(8): 809-821.
14. ATC/DDD Index 2021. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed Jul 12, 2021.
15. 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 Jul 12, 2021.
16. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed Jul 12, 2021.
17. 藥品給付規定. 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 Jul 12, 2021.
18. Mepolizumab: 100 mg/10 mL vial, powder for injection, 1, Nucala®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/file/s/mepolizumab-psd-july-2016.pdf>. Published Jul 2016. Accessed Jul 12, 2021.
19. Nucala assessment report (Procedure No. EMEA/H/C/003860/II/0013/G). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Accessed Jul 12, 2021.
20. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(13): 1198-1207.
21. 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; 5(5): 390-400.
22. Australian Public Assessment Report for Mepolizumab. Australian Government Department of Health, Therapeutic Goods Administration (TGA). <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-mepolizumab-200218.pdf>. Published Mar 5th, 2020. Accessed Jul 12th, 2021.

23. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2012; 12(2): 193.
24. Phipatanakul W, Mauger DT, Sorkness RL, et al. Effects of Age and Disease Severity on Systemic Corticosteroid Responses in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(11): 1439-1448.
25. Australian Public Assessment Report for Mepolizumab. Australian Government Department of Health, Therapeutic Goods Administration (TGA). <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-mepolizumab-191024.pdf>. Published Nov 21, 2019. Accessed Jul 12, 2021.
26. mepolizumab 100mg powder for solution for injection (Nucala®). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4319/mepolizumab-nucala-abbreviated-final-march-2019-for-website.pdf>. Published Apr 8th, 2019. Accessed Jul 12, 2021.
27. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Bradford ES. Efficacy of add-on mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2019; 15(1): 1-5.
28. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012; 380(9842): 651-659.
29. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England journal of medicine* 2014; 371(13): 1189-1197.
30. Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 144(5): 1336-1342. e1337.
31. Gupta A, Pouliquen I, Austin D, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatric pulmonology* 2019; 54(12): 1957-1967.
32. Bala MM, Malecka-Massalska TJ, Koperny M, Zajac JF, Jarczewski JD, Szczeklik W. Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; (9).
33. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(20): 1921-1932.
34. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with

- polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143(6): 2170-2177.
35. Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, et al. Low-dose mepolizumab effectiveness in patients suffering from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2020; 12(5): 885.
 36. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture–recapture estimate. *Arthritis Care & Research* 2004; 51(1): 92-99.
 37. 108 年全民健康保險統計。衛生福利部統計處。
<https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-4993-113-2-20.html>. Accessed Jul 12, 2021.
 38. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(109 年 10 月)。衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=CD A985A80C0DE710. Accessed Jul 12, 2021.
 39. 李世瑜, 王宏斌, 陳宗賢, 洪培豪, 洪冠予. 抗嗜中性白血球相關之血管炎. *內科學誌* 2020; 31(2): 91-105.
 40. Gokhale M, Bell C, Doyle S, Fairburn-Beech J, Steinfeld J, Van Dyke M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) Prevalence and Oral Corticosteroid (OCS) Use Among Asthma Patients in a US Commercial Claims Database. In: C37 OPTIMIZING ASTHMA CARE ACROSS DIVERSE PATIENTS: American Thoracic Society; 2018:A4846-A4846.
 41. 藥品仿單 - 舒肺樂凍晶注射劑。衛生福利部食品藥物管理署。
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001015>.
Accessed Jul 12, 2021.
 42. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2014; 2(5): 489-500.
 43. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135(4): 896-902.
 44. Magnan A, Bourdin A, Prazma C, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016; 71(9): 1335-1344.
 45. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study. *Journal of Asthma* 2018; 55(2): 152-160.

附錄

附錄一 Mepolizumab 與 benralizumab 現行健保給付規定

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：
 - (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。

附錄二 澳洲現行健保給付 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 12 歲以上病人的條件

起始治療

處方條件：

- 須由胸腔科、免疫科、過敏或一般內科且有嚴重氣喘治療經驗的醫師開立

臨床條件（同時符合下列條件）：

- 病人須未在使用生物製劑或有一段時間未使用生物製劑治療嚴重氣喘
- 符合氣喘診斷標準或被至少兩位具嚴重氣喘治療經驗的醫師診斷為氣喘
- 有氣喘至少 1 年以上
- 過去 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mcL 或過去 12 個月內儘管接受口服類固醇治療，血中嗜伊紅性白血球仍 ≥ 150 cells/mcL
- 病人須經「最適切的氣喘療法」仍「無法達到足夠控制」，且對於最適切的氣喘療法須被記錄有正式的評估及遵醫囑、具正確吸入劑使用技巧的使用
- 使用 mepolizumab 不能超過 32 週

病人條件：

- 12 歲以上

※「最適切的氣喘療法」指同時符合：

1. 遵醫囑的使用吸入劑達最大劑量，包括高劑量 ICS 合併 LABA 至少 12 個月
2. 以口服類固醇治療，不論是每日持續使用至少 6 週或前 12 個月累積口服類固醇劑量至少 500 mg prednisolone 或等價當量

※「無法達到足夠控制」指同時符合：

1. 前 1 個月評估 ACQ-5 分數至少 2.0 分以上
2. 儘管過去 12 個月使用最適切的氣喘療法，仍因嚴重氣喘急性發作住院至少 1 次或需使用全身性類固醇至少 1 次

續用治療

處方條件：

- 須由胸腔科、免疫科、過敏或一般內科且有嚴重氣喘治療經驗的醫師開立

臨床條件（同時符合下列條件）：

- 病人須呈現或持續呈現對此藥有「足夠反應」
- 不能與其他生物製劑併用也不能在前 4 週有使用其他生物製劑
- 使用 mepolizumab 不能超過 24 週

病人條件：

- 12 歲以上

※對此藥有「足夠反應」的定義指

1. 與基期相比 ACQ-5 分數降低至少 0.5 分；或
2. 與基期相比維持治療的口服類固醇劑量減少至少 25%，且同時 ACQ-5 分數與基期相比沒有惡化或增加少於等於 0.5 分

附錄三 相對療效文獻搜尋策略

(一) 針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人：

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 |
|---|---|-----------|
| PubMed (搜尋日期：2021 年 7 月 14 日) | | |
| #1 | "Pulmonary Eosinophilia"[Mesh] | 3,094 |
| #2 | "asthma"[Title/Abstract] AND "eosinophilic"[Title/Abstract] | 5,367 |
| #3 | #1 OR #2 | 8,021 |
| #4 | "children"[Title/Abstract] OR "adolescents"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract] OR "adolescent"[Title/Abstract] | 1,517,941 |
| #5 | "mepolizumab"[Title/Abstract] OR "nucala"[Title/Abstract] | 818 |
| #6 | #3 AND #4 AND #5 | 24 |
| | 納入篇數 | 3 |
| EMBASE (搜尋日期：2021 年 7 月 14 日) | | |
| #1 | 'eosinophilic asthma'/exp | 330 |
| #2 | asthma:ab,ti AND eosinophilic:ab,ti | 9,390 |
| #3 | #1 OR #2 | 9,461 |
| #4 | children:ab,ti OR child:ab,ti OR adolescents:ab,ti OR adolescent:ab,ti | 1,937,042 |
| #5 | mepolizumab:ab,ti OR nucala:ab,ti | 1,535 |
| #6 | #3 AND #4 AND #5 | 44 |
| | 納入篇數 | 3* |
| Cochrane Library (搜尋日期：2021 年 7 月 14 日) | | |
| #1 | " mepolizumab " (Title Abstract Keyword) | 326 |
| | 納入篇數 | 0 |
| * 3 篇均與 PubMed 搜尋結果重複 | | |

(二) 針對復發或難治型 EGPA 成人病人：

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 |
|---|---|-----------|
| PubMed (搜尋日期：2021 年 7 月 14 日) | | |
| #1 | "Churg-Strauss Syndrome"[MeSH Terms] | 2,219 |
| #2 | "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[Title/Abstract] OR "EGPA"[Title/Abstract] | 977 |
| #3 | #1 OR #2 | 2,809 |
| #4 | "mepolizumab"[Title/Abstract] OR "nucala"[Title/Abstract] | 818 |
| #5 | #3 AND #4 | 96 |
| | 納入篇數 | 2 |
| EMBASE (搜尋日期：2021 年 7 月 14 日) | | |
| #1 | 'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis'/exp | 233 |
| #2 | 'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR egpa:ab,ti | 1,928 |
| #3 | #1 OR #2 | 1,993 |
| #4 | mepolizumab:ab,ti OR nucala:ab,ti | 1,535 |
| #5 | #3 AND #4 | 174 |
| | 納入篇數 | 3* |
| Cochrane Library (搜尋日期：2021 年 7 月 14 日) | | |
| #1 | " mepolizumab " (Title Abstract Keyword) | 326 |
| | 納入篇數 | 1 |
| * 其中 2 篇與 PubMed 搜尋結果重複 | | |

附錄四 經濟文獻搜尋紀錄

(一) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之6歲以上至17歲兒童及青少年病人

| 資料庫 | 查詢日期 | # | 關鍵字 | 篇數 | 篩選後篇數 |
|---------------------|---------------|---|--|---------|-------|
| PubMed | 2021/7/1 2 | 1 | "eosinophilic asthma" | 771 | 0 |
| | | 2 | "Nucala" or "mepolizumab" | 907 | |
| | | 3 | "Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies" | 90,816 | |
| | | 4 | #1 and #2 and #3 | 7 | |
| Cochrane Library | 2021/7/1 2 | 1 | "eosinophilic asthma" | 371 | 0 |
| | | 2 | "Nucala" or "mepolizumab" | 338 | |
| | | 3 | "Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies" | 19,662 | |
| | | 4 | #1 and #2 and #3 | 8 | |
| Embase | 2021/7/1 2 | 1 | "eosinophilic asthma" | 1,742 | 0 |
| | | 2 | "Nucala" or "mepolizumab" | 3,297 | |
| | | 3 | "Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies" | 243,456 | |
| | | 4 | #1 and #2 and #3 | 24 | |

(二) EGPA 成人病人

| 資料庫 | 查詢日期 | # | 關鍵字 | 篇數 | 篩選後篇數 |
|------------------|-----------|---|--|---------|-------|
| PubMed | 2021/7/12 | 1 | "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis" | 880 | 0 |
| | | 2 | "Nucala" or "mepolizumab" | 907 | |
| | | 3 | "Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies" | 90,816 | |
| | | 4 | #1 and #2 and #3 | 0 | |
| Cochrane Library | 2021/7/12 | 1 | "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis" | 71 | 0 |
| | | 2 | "Nucala" or "mepolizumab" | 338 | |
| | | 3 | "Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies" | 19,662 | |
| | | 4 | #1 and #2 and #3 | 0 | |
| Embase | 2021/7/12 | 1 | "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis" | 1,712 | 0 |
| | | 2 | "Nucala" or "mepolizumab" | 3,297 | |
| | | 3 | "Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies" | 243,456 | |
| | | 4 | #1 and #2 and #3 | 1 | |

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：Nucala

學名：Mepolizumab

事由：

1. 有關荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）修訂含 mepolizumab 成分藥品 Nucala[®]（以下簡稱本品）擴增給付用於「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲至 17 歲病人」及「治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之成人病人」一案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於民國 110 年 8 月完成一份醫療科技評估報告。
2. 建議者本次重新提出 2 項擴增適應症之財務評估資料，爰此，衛生福利部中央健康保險署委請查驗中心協助更新財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 110 年 12 月 03 日

評估結論

一、嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

1. 建議者財務影響推估邏輯參考查驗中心前份醫療科技評估報告，故相關推估結果與查驗中心相同；本報告預估未來五年本品使用人數約為第 1 年 157 人至第 5 年 163 人，本品年度藥費約為第 1 年 6,610 萬元至第 5 年 6,890 萬元；考量取代部份 omalizumab 藥費並調整 omalizumab 使用劑量後，預估對健保的財務影響約為第 1 年 5,060 萬元至第 5 年 5,270 萬元。
2. 基於「嚴重氣喘病人治療後仍控制不佳比例」具有不確定性，本報告調整該比例為 15% 進行敏感度分析，預估使用本品人數可能提升至第 1 年 650 人至第 5 年 680 人，本品年度藥費約為第 1 年 2.75 億元至第 5 年 2.87 億元，敏感度分析下對健保財務影響約為第 1 年 2.11 億元至第 5 年 2.20 億元。

二、EGPA 成人病人

1. 建議者預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 64 人至第 5 年 68 人，年度藥費約為第 1 年 8,340 萬元至第 5 年 1 億 180 萬元，基於本品為新增之臨床地位，年度藥費等同對健保的財務影響。
2. 針對建議者新提出之 EGPA 與嚴重氣喘重疊之病人比例及符合續用條件比例，本報告認為具有不確定性；本報告採取保守估計不另做限縮，預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 66 人至第 5 年 100 人，本品年度藥費約為第 1 年 8,550 萬元至第 5 年 1 億 2,900 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

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

針對荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議 mepolizumab 成分藥品 Nucala[®]（以下簡稱本品），擴增健保給付用於「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人」以及「治療 EGPA 之成人病人」建議案，經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2021 年 8 月提供一份醫療科技評估報告，該案經同年 9 月三方面對面溝通諮詢會議討論，結論為建議者依據查驗中心完成之醫療科技評估報告內容，以健保資料庫分析之人數為基礎，重新計算財務評估。

本案為建議者依據三方面對面溝通諮詢會議結論，於 2021 年 10 月重新提出相關財務評估資料，建議修訂之給付規定如附錄一。爰此，健保署再次委請查驗中心更新醫療科技評估報告，以利後續研議參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

建議者本次提出之財務影響分析，除本品年度藥費之算法略有差異外，其他計算邏輯皆參考查驗中心已完成之相關醫療科技評估報告，相關內容於此不再贅述。建議者推估未來 5 年（2022 年至 2026 年）結果摘要如後：

1. 符合給付條件之病人數

建議者依據查驗中心已完成之相關醫療科技評估報告內容，以健保資料庫及國外研究結果，預估每年符合本品給付條件之人數約為第 1 年 241 人至第 5 年 251 人。

2. 本品使用人數

建議者設定本品於 6 歲至 17 歲病人之市占率為 65%，預估每年使用本品治療人數約為第 1 年 157 人至第 5 年 163 人。

3. 本品年度藥費

建議者依據臨床試驗（MENSA）結果[1]以及仿單建議之療程劑量[2]，假設使用本品 32 週後惡化情形有減少、可繼續使用本品者約占 94%，估計此群病人每人每年使用量為 13 劑；而 32 週後惡化情形未減少、停止使用本品者約占 6%，估計此群病人每人每年使用量為 8 劑，並以健保支付價[3]計算每人每年加權平均藥費約為 42.2 萬。最後，建議者根據本品使用人數，計算本品年度藥費約為第 1 年 6,610 萬元至第 5 年 6,890 萬元。

4. 被取代之年度藥費

考量本品擴增給付後可取代部分 omalizumab 的部分，建議者參考臨床試驗（IDEAL）結果[4]，估計在本品使用人數中約有 58 人至 60 人已使用 omalizumab，另依據查驗中心已完成之相關醫療科技評估報告內容，6 歲至 17 歲氣喘病人使用 omalizumab 之年平均使用量及其健保支付價[3]，估算被取代之年度藥費約為第 1 年 1,550 萬元至第 5 年 1,620 萬元。

5. 財務影響

建議者以本品年度藥費扣除取代部分 omalizumab 藥費後，推估未來 5 年對健保的財務影響約為第 1 年 5,060 萬元至第 5 年 5,270 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

建議者本次財務影響推估邏輯參考查驗中心已完成之相關醫療科技評估報告內容，故相關推估結果與前份醫療科技評估報告相同。另外，建議者本次於本品年度藥費算法採每人每年加權平均藥費，對計算結果並無影響，故本報告維持原論述，僅摘要前份報告推估結果。

1. 本報告認為本品的臨床地位包括新增關係及取代關係（取代部分 omalizumab 的市場），根據健保自料庫分析及參考國外研究結果，推估未來 5 年符合建議給付條件之病人數約為第 1 年 241 人至第 5 年 251 人，每年使用本品治療人數約為第 1 年 157 人至第 5 年 163 人，本品年度藥費約為第 1 年 6,610 萬元至第 5 年 6,890 萬元，對健保的財務影響約為第 1 年 5,060 萬元至第 5 年 5,270 萬元。
2. 基於「嚴重氣喘病人治療後仍控制不佳比例」具有不確定性，本報告調整該比例為 15% 進行敏感度分析，推估每年使用本品治療人數約為第 1 年 650 人至第 5 年 680 人，本品年度藥費約為第 1 年 2.75 億元至第 5 年 2.87 億元，敏感度分析下對健保財務影響約為第 1 年 2.11 億元至第 5 年 2.20 億元。

(二) EGPA 成人病人

建議者本次提出之財務影響分析，除參考國外文獻提出「EGPA 與嚴重氣喘重疊之病人比例」及「符合續用條件比例」外，其他計算邏輯皆參考查驗中心前份醫療科技評估報告，相關內容於此不再贅述。建議者推估未來 5 年（2022 年至 2026 年）結果摘要如下：

1. 符合給付條件之病人數

建議者依據查驗中心前份醫療科技評估報告內容，以健保資料庫及國外研究結果，預估未來 5 年符合給付條件之病人數約為第 1 年 66 人至第 5 年 97 人。

2. 本品使用人數

考量本品為目前國內唯一具成人 EGPA 適應症治療之生物製劑，建議者假設本品市占率為 100%。接續，建議者認為可能有部分病人同時符合本品用於氣喘之給付條件而接受治療，參考 Gokhale 等人之美國保險資料庫研究結果[5]，EGPA 病患在接受本品治療前曾因一次以上的氣喘急性惡化而需至急診接受治療之比例為 2.89%，建議者以此作為 EGPA 病人已接受本品治療之比例。最後，建議者參考臨床試驗（MIRRA）結果[6]，EGPA 病患以 mepolizumab 治療

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

52 週後，約有 78% 病患可達續用條件，據此估算隔年可續用本品人數。扣除已接受本品治療並考量隔年續用率後，建議者預估本品使用人數為約第 1 年 64 人至第 5 年 78 人。

3. 本品年度藥費

建議者根據仿單用法用量[2]，假設病人每年使用 39 劑進行藥費計算，並以健保給付價格[3]推估本品年度藥費，預估約為第 1 年 8,340 萬元至第 5 年 1 億 180 萬元。

4. 財務影響

建議者認為本品年度藥費等同財務影響，故本次修訂給付規定後對健保的財務影響約為第 1 年 8,340 萬元至第 5 年 1 億 180 萬元。

5. 敏感度分析

建議者參考一篇以 ICD 診斷碼資料庫建立演算法之國外研究[7]，顯示如果同時考量 EGPA 之 ICD 診斷碼以及主診斷醫師科別，EGPA 診斷之陽性預測值（Positive predictive value）約 86%，建議者設定此數值進行敏感度分析，預估符合本品給付條件之人數約為第 1 年 57 人至第 5 年 83 人，本品使用人數為第 1 年 55 人至第 5 年 67 人，本品年度藥費等同對健保財務影響，估計約為第 1 年 7,150 萬元至第 5 年 8,720 萬元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

建議者本次財務影響推估邏輯參考查驗中心已完成之相關醫療科技評估報告，故本報告維持原論述，僅摘要前份報告推估結果，並針對建議者本次新提出之「EGPA 與嚴重氣喘重疊之病人比例」及「符合續用條件比例」進行評論。

1. 推估結果摘要

本報告認為本品的臨床地位屬於新增關係，根據健保自料庫分析及參考國外研究結果，預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 66 人至第 5 年 100 人，本品年度藥費約為第 1 年 8,550 萬元至第 5 年 1 億 2,900 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

本報告另外進行敏感度分析，以使用類固醇劑量達 7.5mg 之病人作為符合

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

給付條件者，預估未來 5 年本品使用人數為第 1 年 90 人至第 5 年 135 人，敏感度分析下對健保財務影響約為第 1 年 1 億 1,630 萬元至第 5 年 1 億 7,560 萬元。

2. 「EGPA 與嚴重氣喘重疊之病人比例」參數

建議者以 EGPA 病人曾發生氣喘惡化導致需至急診治療 1 次以上之比例作為 EGPA 與嚴重氣喘病人重疊之比例，但根據本品在嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 18 歲以上成人病人之給付條件[8]，除因為氣喘惡化而需急診或住院治療，尚有其他條件，如：「前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球需 ≥ 300 cells/mcL」、「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」等，而該篇文獻研究對象之納入條件並沒有相關限制，故本報告認為建議者據此參數設定 EGPA 病人已使用本品比例並不適當。然根據健保資料庫分析結果及諮詢專家意見，臨床上可能有 EGPA 病人符合用於氣喘之給付條件而使用本品，考量此參數具有不確定性，本報告採取保守估計並維持原論述。

3. 「符合續用條件比例」參數

由於本品建議修定給付規定之續用條件，以及臨床試驗事後分析之臨床效益指標¹兩者定義相近，本報告認為建議者考量續用率應屬合理，然建議者引用之文獻並無長期追蹤數據，長期續用率具有不確定性。本報告認為在相關給付條件及市占率的推估下，所推估之符合本品使用人數已包含續用人數部分，本報告採取保守估計並維持原論述。建議者與本報告之財務影響分析結果統整如下：

| 項目 | 建議者推估 | |
|-----------|----------------------------|----------------------|
| | 6 歲至 17 歲氣喘病人 | EGPA 成人病人 |
| 本品使用人數 | 157 人至 163 人 | 64 人至 78 人 |
| 本品年度藥費 | 6,610 萬元至 6,890 萬元 | 8,340 萬元至 1 億 180 萬元 |
| 被取代的藥費 | 1,550 萬元至 1,620 萬元 | - |
| 財務影響 | 5,060 萬元至 5,270 萬元 | 8,340 萬元至 1 億 180 萬元 |
| 建議者財務影響合計 | 1 億 3,400 萬元至 1 億 5,450 萬元 | |

| 項目 | HTA 重新調整 | |
|--------|--------------------|------------------------|
| | 6 歲至 17 歲氣喘病人 | EGPA 成人病人 |
| 本品使用人數 | 157 人至 163 人 | 66 人至 100 人 |
| 本品年度藥費 | 6,610 萬元至 6,890 萬元 | 8,550 萬元至 1 億 2,900 萬元 |

¹ (1)於試驗 52 週期間的任一時間達到疾病緩解 [BVAS=0 合併口服類固醇劑量每天 ≤ 4 mg] 或

(2)口服類固醇劑量於第 48 週至第 52 週時相較基期減少 50% 或

(3)於試驗 52 週期間沒有 EGPA 復發

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

| | | |
|------------|----------------------------|------------------------|
| 被取代的藥費 | 1,550 萬元至 1,620 萬元 | - |
| 財務影響 | 5,060 萬元至 5,270 萬元 | 8,550 萬元至 1 億 2,900 萬元 |
| HTA 財務影響合計 | 1 億 3,610 萬元至 1 億 8,180 萬元 | |

四、經濟評估結論

(一) 嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人

建議者本次提出之財務影響分析與查驗中心已完成之醫療科技評估報告結果相同，若本品擴增給付用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲至 17 歲兒童及青少年病人，預估未來 5 年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第 1 年 157 人至第 5 年 163 人，本品年度藥費約為第 1 年 6,610 萬元至第 5 年 6,890 萬元，對健保財務影響約為第 1 年 5,060 萬元至第 5 年 5,270 萬元。

(二) EGPA 成人病人

依據建議者本次提出之財務影響分析，若本品擴增給付用於 EGPA 成人病人，預估未來 5 年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第 1 年 64 人至第 5 年 78 人，本品年度藥費約為第 1 年 8,340 萬元至第 5 年 1 億 180 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

本報告維持前份報告之論述，預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 66 人至第 5 年 100 人，本品年度藥費約為第 1 年 8,550 萬元至第 5 年 1 億 2,900 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(13): 1198-1207.
2. 藥品仿單-舒肺樂凍晶注射劑. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001015>.
Accessed Nov 12th, 2021.
3. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed Nov 12th, 2021.
4. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study. *Journal of Asthma* 2018; 55(2): 152-160.
5. Gokhale M, Bell CF, Doyle S, Fairburn-Beech J, Steinfeld J, Van Dyke MK. Prevalence of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and associated health care utilization among patients with concomitant asthma in US commercial claims database. *Journal of Clinical Rheumatology* 2021; 27(3): 107.
6. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143(6): 2170-2177.
7. Sreih AG, Annapureddy N, Springer J, et al. Development and Validation of Case-Finding Algorithms for the Identification of Patients with ANCA-Associated Vasculitis in Large Healthcare Administrative Databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25(12): 1368.
8. 藥品給付規定. 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 Nov 12th, 2021.

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

附錄一 本次建議修訂之給付規定

(一) 嚴重氣喘之兒童及青少年治療部分：

1. 限用於經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病患,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：
 - (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：Mepolizumab 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。

(二) EGPA 部分：

1. 用於 18 歲以上經診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎[eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(EGPA)]之成人病人, 且需符合下列條件之一：
 - (1) 復發型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去 2 年內, 曾經於使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 7.5mg 或等價當量(equivalent)之情況下復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。
 - (2) 難治型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去 6 個月經傳統誘導治療(如：cyclophosphamide、或 azathioprine、或 methotrexate、或 mycophenolate mofetil、或口服類固醇 prednisolone 每天 15mg 以上等)至少 3 個月, 仍未達疾病緩解(未達緩解之定義為：口服類固醇 prednisolone 無法降至每

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

天 7.5mg 以下或等價當量)。

2. 需經事前審查核准後使用，使用 52 週後評估符合下列任一條件可續用：
 - (1) 以 mepolizumab 治療 52 週期間，曾經達成疾病緩解(緩解之定義為：無 EGPA 病徵，且口服類固醇 prednisolone 可降至每天 4 mg 以下)或
 - (2) 於 52 週評估時，口服類固醇劑量相較於 mepolizumab 治療前劑量降低 50%以上或
 - (3) 以 mepolizumab 治療 52 週期間，EGPA 未復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。

備註：

診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之定義為：曾經發生氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多，並具其他 EGPA 病徵。

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：Nucala

學名：Mepolizumab

事由：

1. 有關荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議修訂含 mepolizumab 成分藥品 Nucala[®]（以下簡稱本品）擴增給付用於「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲至 17 歲病人」及「治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之成人病人」一案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於民國 110 年 8 月及 12 月完成一份醫療科技評估報告和醫療科技評估報告補充資料。
2. 建議者本次依據 111 年 1 月藥品專家諮詢會議結論，重新針對嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎（EGPA）提出給付規定及財務評估資料，爰此，衛生福利部中央健康保險署委請查驗中心協助更新財務影響評估。
3. 本報告主要依據 111 年 6 月份健保署藥品專家諮詢會議建議擴增之「6 歲以上至 17 歲嚴重氣喘」給付規定及價格調整，更新財務影響推估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 111 年 07 月 28 日

評估結論

1. 建議者本次評估內容主要增加組織切片檢查具有 EGPA 病徵的條件，及根據藥品專家諮詢會議之建議價格進行調整。建議者預估未來 5 年本品使用人數約為第一年 26 人至第五年 32 人，本品年度藥費約為第一年 3,305 萬元至第五年 4,033 萬元，基於本品為新增之臨床地位，年度藥費等同對健保的財務影響。
2. 本報告參考相關文獻後調整切片檢驗具有 EGPA 病徵之病人比例，及校正未來五年財務影響之評估年度。本報告預估未來 5 年本品使用人數約為第一年 45 人至第五年 67 人，本品年度藥費約為第一年 5,570 萬元至第五年 8,410 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。
3. 本報告另外針對復發型或難治型病人占比及切片檢驗具有 EGPA 病徵之病人比例等參數進行敏感度分析，結果顯示第一年財務影響約在 3,650 萬元至 7,580 萬元之間、第五年財務影響約在 5,510 萬元至 1.14 億元之間。

健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本報告依據 111 年 6 月份健保署藥品專家諮詢會議建議擴增之給付規定及價格調整，預估本品擴增於「6 歲以上至 17 歲嚴重氣喘」的使用人數約為第一年 157 人至第五年 163 人，本品年度藥費約為第一年 6,400 萬元至第五年 6,600 萬元；考量本品價格調降後對於「成人氣喘」有藥費節省的部分，預估對健保的整體財務影響約為第一年 4,000 萬元至第五年 4,400 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

針對荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議 mepolizumab 成分藥品 Nucala[®]（以下簡稱本品），擴增健保給付用於「嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之 6 歲以上至 17 歲兒童與青少年病人」以及「治療嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA）之成人病人」一案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於 2021 年 8 月及 12 月提供一份醫療科技評估報告和一份醫療科技評估報告補充資料；經 2022 年 1 月藥品專家諮詢會議討論，針對 EGPA 部分之會議結論為「財務影響較大且具有不確定性，暫不予擴增給付範圍，待建議者提出較具成本效益之財務方案再議」。

本案為建議者依據藥品專家諮詢會議結論，於 2022 年 3 月重新提出 EGPA 給付規定及財務影響評估資料，建議修訂之給付規定如表一。爰此，健保署再次委請查驗中心協助更新醫療科技評估報告，以利後續研議參考。

表一、建議者建議給付規定之修訂前後對照表

| 本次建議修訂給付規定 | 前次建議給付規定 |
|---|---|
| <p>1. 用於18歲以上經診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎[eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(EGPA)]之成人病人，且需符合下列條件之一：</p> <p>(1) 復發型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去2年內，曾經於使用口服類固醇 prednisolone 至少每天7.5mg 或等價當量(equivalent)之情況下復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。</p> <p>(2) 難治型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去6個月經傳統誘導治療(如：cyclophosphamide、或 azathioprine、或 methotrexate、或 mycophenolate mofetil、或口服類固醇 prednisolone 每天15mg 以上等)至少3個月，仍未達疾病緩解(未達緩解之定義為：口服類固</p> | <p>1. 用於18歲以上經診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎[eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(EGPA)]之成人病人，且需符合下列條件之一：</p> <p>(1) 復發型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去2年內，曾經於使用口服類固醇 prednisolone 至少每天7.5mg 或等價當量(equivalent)之情況下復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。</p> <p>(2) 難治型嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎：過去6個月經傳統誘導治療(如：cyclophosphamide、或 azathioprine、或 methotrexate、或 mycophenolate mofetil、或口服類固醇 prednisolone 每天15mg 以上等)至少3個月，仍未達疾病緩解(未達緩解之定義為：口服類固</p> |

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

| | |
|--|---|
| <p>醇 prednisolone 無法降至每天7.5mg 以下或等價當量)。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用，使用52週後評估符合下列任一條件可續用：</p> <p>(1) 以 mepolizumab 治療52週期間，曾經達成疾病緩解(緩解之定義為：無 EGPA 病徵，且口服類固醇 prednisolone 可降至每天4 mg 以下)或</p> <p>(2) 於52週評估時，口服類固醇劑量相較於 mepolizumab 治療前劑量降低50%以上或</p> <p>(3) 以 mepolizumab 治療52週期間，EGPA 未復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。</p> <p>備註： 診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之定義為：曾經發生氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多，<u>且診斷報告須附上組織切片檢查報告，確認出現 EGPA 病徵。</u></p> | <p>醇 prednisolone 無法降至每天7.5mg 以下或等價當量)。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用，使用52週後評估符合下列任一條件可續用：</p> <p>(1) 以 mepolizumab 治療52週期間，曾經達成疾病緩解(緩解之定義為：無 EGPA 病徵，且口服類固醇 prednisolone 可降至每天4 mg 以下)或</p> <p>(2) 於52週評估時，口服類固醇劑量相較於 mepolizumab 治療前劑量降低50%以上或</p> <p>(3) 以 mepolizumab 治療52週期間，EGPA 未復發(如：增加口服類固醇劑量、或開始/增加免疫抑制劑治療、或住院等)。</p> <p>備註： 診斷為嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之定義為：曾經發生氣喘伴隨嗜伊紅性白血球增多，<u>並具其他 EGPA 病徵。</u></p> |
|--|---|

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

建議者本次提出之財務影響分析，除參考臨床試驗提出「組織切片檢查比例」之外，其他計算邏輯皆與前次提出內容相同，故相關內容於此不再贅述。建議者推估未來五年（2022 年至 2026 年）結果摘要如下：

1. 符合給付條件之病人數

建議者依據先前查驗中心醫療科技評估報告內容，以健保資料庫及國外研究結果預估 EGPA 病人數。另外，根據本次新建議給付規定，病人需檢附組織切片檢查報告確認具有 EGPA 病徵，因此參考 MIRRA 臨床試驗病人接受組織切片比例 41.2% 作為符合新建議給付規定病人比例[1]，預估未來五年符合給付條件病人數為第一年 27 人至第五年 40 人。

2. 本品使用人數

考量本品為目前國內唯一具成人 EGPA 適應症治療之生物製劑，建議者假設本品市占率為 100%。接續，建議者認為可能有部分病人同時符合本品用於氣喘之給付條件而接受治療，參考 Gokhale 等人之研究結果[2]，設定 2.89% 作為 EGPA 病人已接受本品治療之比例。最後，建議者參考 MIRRA 臨床試驗結果[3]，假設 78% 病人接受本品治療一年後符合續用條件，據此估算隔年可續用本品人數。扣除已接受本品治療及未達隔年續用條件之病人，建議者預估本品使用人數為第一年 26 人至第五年 32 人。

3. 本品年度藥費

建議者根據仿單用法用量[4]，假設病人每年使用 39 劑，並根據藥品專家諮詢會議之建議支付價推估本品年度藥費，預估約為第一年 3,305 萬元至第五年 4,033 萬元。

4. 財務影響

建議者認為本品年度藥費等同財務影響，故本次修訂給付規定後對健保的財務影響約為第一年 3,305 萬元至第五年 4,033 萬元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位

由於目前國內並無 EGPA 適應症之健保給付藥品[5]，故本報告認為本品的

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

臨床地位為新增關係。

2. 符合給付條件之病人數

本報告依據健保資料庫具有 EGPA 診斷病人之相關分析結果，並參考臨床試驗和國外研究結果推估 EGPA 病人數。其中，在復發型或難治型病人比例，由於無法得知復發型及難治型病人的重疊情形，本報告暫依建議者之假設（73.5%）進行估算，後續另進行敏感度分析。

根據本次新建議給付規定，建議者將診斷為 EGPA 之定義新增「診斷報告需附上組織切片檢查報告，確認出現 EGPA 病徵」條件，而建議者提出之「組織切片檢查比例」係為參考 MIRRA 臨床試驗病人特性，以「切片顯示組織病理學具嗜伊紅性血管炎證據、或血管周圍有嗜伊紅性白血球侵犯、或有嗜伊紅性白血球增多的肉芽腫性發炎」之病人占比進行假設。本報告經查詢相關研究結果顯示，經切片檢驗具有 EGPA 病徵之病人比例介於 46.7%至 84.0%之間[6-9]，而建議者假設之比例（41.2%）低於各研究結果，故本報告認為建議者可能低估本品使用人數，但考量此參數具有不確定性，本報告調整為各研究之平均值（約為 63.0%）作為基礎分析之參數，後續進行敏感度分析。

最後，考量健保給付時程，本報告將推估年份調整為 2023 年至 2027 年，預估未來五年符合給付條件人數為第一年 46 人至第五年 69 人。

3. 本品使用人數

在市占率部分，經查詢國內並無其他藥品有此適應症，因此本報告認為建議者假設市占率為 100%應合理；在已接受本品治療比例，根據 2018 年至 2020 年健保資料庫分析結果，確實有具 EGPA 診斷之病人曾使用本品，並考量氣喘之相關給付規定曾於 2020 年進行修訂，造成未來使用相關藥品病人數具有不確定性，故本報告暫依建議者設定之比例進行預估；而在續用率部分，本報告於前份醫療科技評估報告已進行相關說明，故不再贅述。本報告預估未來本品使用人數約為第一年 45 人至第五年 67 人。

4. 本品年度藥費

建議者根據仿單之療程劑量計算方式合理，本報告同建議者以每年使用 39 劑進行計算，推估本品年度藥費約為第一年 5,570 萬元至第五年 8,410 萬元。

5. 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

由於臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為財務影響，預估對健保的財務影響約為第一年 5,570 萬元至第五年 8,410 萬元。

6. 敏感度分析

本報告另以「復發型或難治型病人占比」及「切片檢驗具有 EGPA 病徵之病人比例」等具有不確定之參數進行敏感度分析，各項參數結果整理於後表。

| 分析情境 | 本品使用人數 | 財務影響 |
|----------------------------|------------|--------------------|
| 基礎分析 | 45 人至 67 人 | 5,570 萬元至 8,410 萬元 |
| 敏感度分析 | | |
| 復發型或難治型病人占比為 100% | 61 人至 92 人 | 7,580 萬元至 1.14 億元 |
| 切片檢驗具有 EGPA 病徵之病人比例為 41.2% | 29 人至 44 人 | 3,650 萬元至 5,510 萬元 |
| 切片檢驗具有 EGPA 病徵之病人比例為 84.0% | 60 人至 90 人 | 7,430 萬元至 1.12 億元 |

四、經濟評估結論

依據建議者本次提出之財務影響分析，若本品擴增給付用於 EGPA 成人病人，預估未來五年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第一年 26 人至第五年 32 人，本品年度藥費約為第一年 3,305 萬元至第五年 4,033 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。

本報告主要調整切片檢驗具有 EGPA 病徵之比例，以及更新財務影響之評估期間，預估未來五年（2023 年至 2027 年）本品使用人數約為第一年 45 人至第五年 67 人，本品年度藥費約為第一年 5,570 萬元至第五年 8,410 萬元，年度藥費等同對健保的財務影響。本報告另針對具有不確定性之參數進行敏感度分析，其中若將復發型或難治型病人比例由 73.5% 調升為 100%，本品使用人數約為第一年 61 人至第五年 92 人，本品年度藥費約為第一年 7,580 萬元至第五年 1.14 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 1 月及 6 月藥品專家諮詢會議討論，針對「嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人」部分，會議結論為建議擴增給付範圍並建議調降本品價格；而在「嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎之成人病人」部分，在臨床上雖有醫療需求，惟預估財務影響較大且有其不確定性，且建議者並未提出具成本效益之財務方案，故暫不予納入健保給付範圍。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告依據會議結論，重新推估擴增用於 6 歲以上至 17 歲嚴重氣喘病人，及考量本品降價後對於已給付用於成人嚴重氣喘所帶來之藥費節省，結果如後：

- (1) 6 歲以上至 17 歲嚴重氣喘：本報告調整健保支付價後，預估未來五年本品使用人數約為第一年 157 人至第五年 163 人，本品年度藥費約為第一年 6,400 萬元至第五年 6,600 萬元，取代品之年度藥費約為第一年 1,500 萬元至第五年 1,600 萬元。
- (2) 成人嚴重氣喘：根據健保資料庫分析結果，以接受 benralizumab 及 mepolizumab 之治療人數及市占率，推估未來五年成人使用本品之病人數約為第一年 790 人至第五年 560 人，並以臨床試驗結果設定使用量，推估本品降價後可節省之年度藥費約為第一年節省 800 萬元至第五年節省 600 萬元。

綜合上述，本報告預估未來五年本品擴增給付於「嗜伊紅性白血球嚴重氣喘之 6 歲以上至 17 歲兒童及青少年病人」後，對健保的整體財務影響約為第一年 4,000 萬元至第五年 4,400 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(20): 1921-1932.
2. Gokhale M, Bell CF, Doyle S, Fairburn-Beech J, Steinfeld J, Van Dyke MK. Prevalence of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and associated health care utilization among patients with concomitant asthma in US commercial claims database. *Journal of Clinical Rheumatology* 2021; 27(3): 107.
3. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143(6): 2170-2177.
4. 藥品仿單 - 舒肺樂凍晶注射劑. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001015>. Accessed Jul 12th, 2021.
5. 藥品給付規定. 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 Jul 12th, 2021.
6. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome. *Annals of internal medicine* 2005; 143(9): 632-638.
7. Kim YK, Lee KS, Chung MP, et al. Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *European radiology* 2007; 17(12): 3157-3165.
8. Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, et al. Otologic and rhinologic manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Audiology and Neurotology* 2016; 21(1): 45-53.
9. Low CM, Keogh KA, Saba ES, et al. Chronic rhinosinusitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical presentation and antineutrophil cytoplasmic antibodies. In: *International Forum of Allergy & Rhinology*; 2020: Wiley Online Library; 2020. p. 217-222.