

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：Entylvio 108mg Solution for Injection

學名：Vedolizumab

事由：

1. 本案藥品成分 vedolizumab 現已獲健保給付「靜脈注射劑型」用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症治療；此次，台灣武田藥品工業股份有限公司(以下簡稱建議者)建議收載 vedolizumab 藥品成分之「皮下注射劑型」，同時建議將 vedolizumab 藥品成分給付的總療程，由一年擴增至兩年(110 週或 116 週)，詳如內文表 1。
2. 基於財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)已於民國 106 年針對 vedolizumab 靜脈注射劑型提出完整醫療科技評估報告一份，故而，此次評估將以補充報告格式，主要聚焦「vedolizumab 皮下注射劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療」此一研究主題的相關實證資料，兼或搜尋「vedolizumab 用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症的總療程」相關資訊，並輔以新的經濟分析結果，以供後續會議參考。
3. 本報告依民國 112 年 3 月藥品專家諮詢會議建議內容，即暫不修訂給付規定延長本案藥品用於成人潰瘍性結腸炎及克隆氏症之總療程，而 Entylvio[®]靜脈注射劑型維持原價，Entylvio[®]皮下注射劑型以初核價格，更新財務影響預估，以供後續會議研議參考。

完成時間：民國 112 年 05 月 31 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

有關 vedolizumab 皮下注射劑用於經兩劑靜脈注射劑輸注做為誘導治療且達臨床反應病人之維持治療，國際各主要醫療科技評估組織之決策多為比照 vedolizumab 靜脈注射劑型給付方式，於給付總療程上則無限制，詳如內文表 2 彙整。

- (一) 加拿大 CADTH：給付方式與 vedolizumab 靜脈注射劑型相近。
- (二) 澳洲 PBAC：以與 vedolizumab 靜脈注射劑型的最小成本分析為基礎給付，兩者的等療效劑量為 vedolizumab 每兩週皮下注射一次 108 mg 及每八週靜脈輸注一次 300 mg。
- (三) 英國 NICE：截至民國 111 年 7 月 11 日止，尚無 vedolizumab 皮下注射劑型相關評估報告。
- (四) 其他醫療科技評估組織(蘇格蘭 SMC)：因已給付 vedolizumab 靜脈注射劑型用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療，以簡化送審流程審議皮下注射劑型的給付議案。

二、相對療效及安全性

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (一) Vedolizumab 皮下注射劑型的實證資料來自兩項雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗 VISIBLE 1 及 VISIBLE 2，分別探討 vedolizumab 皮下注射劑與安慰劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症做為維持療法的相對療效及安全性，詳如內文表 6 彙整。
- (二) 其中針對潰瘍性結腸炎的 VISIBLE 1 試驗為三臂試驗，包含 vedolizumab 皮下注射劑組、vedolizumab 靜脈注射劑組及安慰劑組；此試驗雖並非設計用來檢驗 vedolizumab 兩種劑型的表現差異，但試驗結果顯示兩組受試者達臨床緩解的比例相近(詳細數據彙整於內文表 3)，除皮下注射劑組有較高之注射部位反應(10.4% vs. 1.9%)。
- (三) 在克隆氏症方面，由於缺乏 vedolizumab 皮下注射劑與靜脈注射劑的直接比較試驗資料，故另參考 PBAC 評估報告中以 VISIBLE 2 試驗與 GEMINI 2 試驗進行間接比較的結果；整體來說，雖然兩試驗間的異質性為此結果帶來不確定性，但可合理將 vedolizumab 兩種劑型的相對療效及安全性表現視為具有不劣性。

三、醫療倫理

無系統性收集之國內相關資訊可供參考；僅呈現國際主要醫療科技評估組織蒐集的病友意見於後。

- (一) 醫療照護專業人員表達，vedolizumab 皮下注射劑型除了提供病人接受處置的方便性之外，也可以節省至醫療院所靜脈輸注的費用。
- (二) 病友團體表達支持收載 vedolizumab 皮下注射劑型的意見，主要原因除了處置的方便性之外，病人也可以避免因為需要到醫院接受治療，而請假無法工作或旅遊的情況。

四、成本效益

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 均有條件收載皮下注射 vedolizumab 於成人潰瘍性結腸炎及成人克隆氏症，而給付對象略有不同，因此參考性受限，解讀上需謹慎。

(一) 成人潰瘍性結腸炎

- 1、加拿大 CADTH 建議有條件給付 vedolizumab 皮下注射劑型用於對傳統治療或 infliximab 療效反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中等至重度活動性潰瘍性結腸炎病人，給付條件包括(1)與 vedolizumab 靜脈注射劑的給付方式類似；(2) vedolizumab 皮下注射劑只能用於誘導期接受 vedolizumab 靜脈注射劑後，出現治療反應的病人；(3) vedolizumab 皮下注射劑的藥費不能比目前給付中最便宜的生物製劑貴。經濟評估部分，vedolizumab 皮下注射劑的 ICER 超過願付價格 5 萬加幣/QALY，因此評估其並不具成本效益，且 vedolizumab 皮下注射劑相較於

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 其他生物製劑的相對療效證據不足支持其價格可高於其他生物製劑。
- 2、澳洲 PBAC 建議 vedolizumab 皮下注射納入給付於中至重度潰瘍性結腸炎的維持治療。經濟評估部分，廠商以最低成本分析，評估 2 年(不包括起始治療用藥)，比較 vedolizumab 靜脈注射的病人接受注射 13 次，vedolizumab 皮下注射的病人接受注射 52 次的成本，最終，基於最低成本分析研究比較結果，PBAC 建議 vedolizumab 皮下注射納入給付。
 - 3、其他醫療科技評估組織(蘇格蘭 SMC)：SMC 建議有條件給付皮下注射 vedolizumab 治療對於傳統治療或其他 TNF alpha 抑制劑無反應或不耐受的中度至重度潰瘍性結腸炎成人病人，其中並未提及經濟評估內容。

(二) 成人克隆氏症

- 1、加拿大 CADTH 建議有條件給付 vedolizumab SC 用於中度至重度活動性克隆氏症病人，給付條件包括：與 vedolizumab 靜脈注射劑的給付方式類似；vedolizumab 皮下注射劑只能用於誘導期接受 vedolizumab 靜脈注射劑後，出現治療反應的病人；vedolizumab 皮下注射劑的總療程費用不得超過目前用於克隆氏症生物製劑中費用最低者。此報告並未提及成本效用分析，但廠商提交了成本比較，評估 vedolizumab 皮下注射劑相較於 vedolizumab 靜脈注射劑、adalimumab、infliximab 和 ustekinumab 用於中度至重度活動性克隆氏症成人病人的維持治療。由於接受 vedolizumab 皮下注射劑的病人必需先接受 vedolizumab 靜脈注射劑起始治療，因此廠商只計算維持藥費成本可能低估了導入 vedolizumab 皮下注射劑的總治療成本，因此 CADTH 將誘導治療的費用包括在總成本計算中。由於 Vedolizumab SC 相較於其他生物製劑的相對療效具不確定性，因此沒有實證支持 Vedolizumab SC 用在治療中度至重度克隆氏症的價格高於其他生物製劑是合理的。
- 2、澳洲 PBAC：基於最低成本分析研究比較結果，PBAC 建議 vedolizumab 皮下注射納入給付於重度克隆氏症的維持治療。
- 3、其他醫療科技評估組織(蘇格蘭 SMC)：SMC 建議有條件給付皮下注射 vedolizumab 治療對於傳統治療或其他 TNF alpha 抑制劑無反應或不耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人，其中並未提及經濟評估內容。

五、財務影響：

- (一) 建議者提供之財務影響分析設定健保將 Entyvio®皮下注射劑型納入給付，將取代現有健保給付之生物製劑，預估本案生效後，未來五年 Entyvio®皮下注射劑型及 Entyvio®靜脈注射劑型年度藥費合計第一年共 2.92 億元至第五年 3.42 億元，扣除被取代藥品年度藥費，以及將節省的醫療處置費用納入估算，預計對健保整體財務影響為第一年 2,280 萬元至第五年 3,415 萬元。
- (二) 本報告認為建議者之財務影響推估可能有以下幾點具有不確定性：(1) 臨床地

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

位上考量 Entyvio[®]皮下注射劑可取代現有治療藥品外，Entyvio[®]用藥時間增加伴隨藥費支出增加，因此認為 Entyvio[®]皮下注射劑型納入給付後應為取代合併新增關係。(2) 本品年度藥費及被取代藥品年度藥費，均未考慮健保給付規定中續用及停止用藥機制，可能高估每人每年平均用量。

(三) 本報告更新健保資料庫分析重新推估可能之財務影響，預估本案生效後，未來五年 Entyvio[®]皮下注射劑型及 Entyvio[®]靜脈注射劑型年度藥費合計第一年 3.32 億元至第五年 4.89 億元，扣除被取代藥品年度藥費，以及將節省的醫療處置費用納入估算，預計對健保整體財務影響為第一年 5,400 萬元至第五年 1.10 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 112 年 3 月藥品專家諮詢會議建議不延長 Entyvio 總療程至 2 年，且同意建議者所提出 Entyvio[®]皮下注射劑型健保支付價每支 12,359 元、Entyvio[®]靜脈注射劑型維持原價。本報告以民國 112 年 4 月起 Entyvio[®]靜脈注射劑型每支 53,421 元及 Entyvio[®]皮下注射劑型每支 12,359 元，假設僅取代 Entyvio[®]靜脈注射劑型更新財務影響評估，預估未來五年 Entyvio[®]皮下注射劑型年度藥費合計第一年共 0.40 億元至第五年 0.93 億元，扣除取代藥費後對健保整體財務影響為第一年節省 0.05 億元至第五年節省 0.10 億元。若可取代其他生物製劑，對健保整體財務影響為第一年節省 0.03 億元至第五年增加 0.03 億元

一、背景

本案藥品 vedolizumab (Entylvio) 為人源化單株抗體，有靜脈注射劑 (intravenous, IV) 與皮下注射劑 (subcutaneous, SC) 兩種劑型^a。目前，在我國獲得的上市許可適應症^b，主要用於治療以下兩類成年病人，且對腫瘤壞死因子 (TNF) 阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受，或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。

(一) 中度至重度活性潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC)。

(二) 中度至重度活性克隆氏症 (Crohn's disease, CD)。

現階段，衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 在設定給付條件情況下，給付 vedolizumab 靜脈注射劑。

財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱本中心) 最初在 2017 年元月間，接獲健保署委託，針對 vedolizumab 靜脈注射劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症進行醫療科技評估作業，並於 3 月初完成醫療科技評估報告一份。後經同年 6 月份之藥品專家諮詢會議，以及 8 月份之藥品共同擬訂會議審議，同意以 2B 類新藥收載。

本次台灣武田藥品工業股份有限公司 (以下簡稱建議者) 提出申請，除建議收載 vedolizumab 皮下注射劑，同時，亦建議將 vedolizumab 藥品給付的總療程，由一年擴增至兩年 (110 週或 116 週)；建議者提出之給付規定修正條文詳如表 1。

基於本中心於 2017 年間，已針對本案藥品提出完整報告一份，且 vedolizumab 之靜脈注射劑型與皮下注射劑型皆可用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症治療。故而，本次評估將以補充報告格式，主要聚焦「vedolizumab 皮下注射劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療」此一研究主題的相關實證資料，兼或搜尋「vedolizumab 用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症的總療程長度」相關資訊，並輔以更新的經濟評估分析結果，以供後續會議參考。

表 1、建議者建議之給付規定修正條文^c

建議修訂之給付條文	現行給付條文[4]
8.2.4.7 Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entylvio)、	

^a 在歐洲，歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 所核准之皮下注射劑型，有預填充注射針筒 (pre-filled syringes) 與預填充注射筆 (pre-filled pen) 兩類 [1]。我國食品藥物管理署所核准者，亦包含這兩類。美國食品藥物管理局 (U.S Food & Drug Administration, FDA) 目前僅核准靜脈注射劑型 [2]。

^b 我國核准的上市許可適應症內容，與美國食品藥物管理局 (FDA) 所核准者相同 [2]。歐洲藥品管理局 (EMA) 所核准的適應症，尚有用於結空腸袋炎 (pouchitis) 治療者 [3]。

^c 此處僅呈現與本案藥品相關之內容。有下底線部分為廠商建議修改的內容。此外，在現行給付條文部分，本報告係根據健保署最新公告之給付規定內容 (2022 年 7 月 1 日版)，非廠商送審資料中，所援引之舊版給付規定內容。

建議修訂之給付條文	現行給付條文[4]
ustekinumab (如 Stelara)用於克隆氏症治療部分	
8.2.4.7.1	
用於成人治療部分	
1.~3. 略 ^d	
4.療效評估與繼續使用	
<p>(1) 初次使用</p> <p>Vedolizumab 以 6 週(使用靜脈注射 3 劑為限)或以 2 週(使用靜脈注射 2 劑為限)，完成誘導治療後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。</p>	<p>(1) 初次使用</p> <p>Vedolizumab 以 6 週(使用 3 劑為限)，完成誘導治療後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。</p>
<p>(2) 繼續使用者</p> <p>Vedolizumab 需每 16 週(使用靜脈注射 2 劑)或每 24 週(使用靜脈注射 3 劑)，或第 6 週起，每 24 週(使用皮下注射 12 劑)或每 16 週(使用皮下注射 8 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 vedolizumab 以 16 週(使用靜脈注射 2 劑)或 24 週(使用靜脈注射 3 劑)，或以 24 週(使用皮下注射 12 劑)或以 16 週(使用皮下注射 8 劑)為限。</p>	<p>(2) 繼續使用者</p> <p>Vedolizumab 需每 16 週(使用 2 劑)或每 24 週(使用 3 劑)評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 vedolizumab 以 16 週(使用 2 劑)或 24 週(使用 3 劑)為限。</p>
<p>(3) 總療程</p> <p>Vedolizumab 靜脈注射治療 110 週，使用靜脈注射 16 劑(療效持續至 118 週)，或 vedolizumab 靜脈注射搭配皮下注射共治療 116 週，使用靜脈注射 2 劑、皮下注射 56 劑(療效持續至 118 週)。</p>	<p>(3) 總療程</p> <p>Vedolizumab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)。</p>

^d 第 1~3 點給付規定內容如下：

1. 限具有消化系專科證書者處方。
2. 須經事前審查核准後使用。
3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。
 - (1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物 (sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及/或免疫抑制劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate) 充分治療超過六個月，仍然無法控制病情(CDAI \geq 300)或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。
 - (2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI \geq 100 者。
 - (3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如(sulfasalazine, mesalamine, balsalazide)、類固醇、及免疫抑制劑(azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate)充分治療，仍於一年內因克隆氏症之併發症接受二次(含)以上之手術治療且 CDAI \geq 100 者。

建議修訂之給付條文	現行給付條文[4]
5. 使用劑量	
I. 略 II. 略 III. Vedolizumab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 300mg， <u>可持續治療至第 110 週 (總共使用靜脈輸注 16 劑，療效持續至 118 週)</u> ，作為緩解之維持。 <u>或第 0、2 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；第 6 週開始給予皮下注射維持劑量 108mg，之後每隔 2 週給予皮下注射維持劑量 108mg，可持續治療至第 116 週(總共使用靜脈注射 2 劑、皮下注射 56 劑，療效持續至 118 週)</u> ，作為緩解之維持。	I. 略 II. 略 III. Vedolizumab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予維持劑量 300mg，可持續治療至第 46 週 (總共使用 8 劑，療效持續至 54 週)，作為緩解之維持。
8.2.4.9 Golimumab (如 Simponi)、adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entylvio)、tofacitinib (如 Xeljanz)用於潰瘍性結腸炎治療部分	
8.2.4.9.1 用於成人治療部分	
1~3. 略 ^c	
4.療效評估與繼續使用	
(1) 初次申請 Vedolizumab 以 6 週(使用靜脈注射 3 劑為限)， <u>或以 2 週(使用靜脈注射 2 劑為限)</u> 。	(1) 初次申請 Vedolizumab 以 6 週(使用 3 劑)為限。
(2) 繼續使用者	(2) 繼續使用者

^c 第 1~3 點給付規定內容如下：

1. 限具有消化系專科證書者處方。

2. 須經事前審查核准後使用。

3. 須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：

(1) 同時符合下列條件：

I. 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡 (直腸型排除)。

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

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

(2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：

I. 內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。

II. 病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。

III. 糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。

IV. Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射(如 methylprednisolone 40-60mg/day 等)連續治療 5 天無效。

建議修訂之給付條文	現行給付條文[4]
<p>第一次續用評估採 Partial Mayo Score 評估，最長 24 週需再續用評估一次。<u>後續之續用評估，必須 Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分方可再申請繼續使用。Golimumab、adalimumab、tofacitinib 及 ustekinumab 繼續使用以 24 週 2 次為限。Infliximab 繼續使用，以 24 週(使用 3 劑)及 16 週(使用 2 劑)各 1 次為限。Vedolizumab 需每 16 週(使用靜脈注射 2 劑)或每 24 週(使用靜脈注射 3 劑)，或第 6 週起，每 24 週(使用皮下注射 12 劑)或每 16 週(使用皮下注射 8 劑)為限。</u></p>	<p>第一次續用評估採 Partial Mayo Score 評估，最長 24 週需再續用評估一次。第二次續用評估，必須 Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分方可再申請繼續使用。Golimumab、adalimumab、tofacitinib 及 ustekinumab 繼續使用以 24 週 2 次為限。Vedolizumab 與 infliximab 繼續使用，以 24 週(使用 3 劑)及 16 週(使用 2 劑)各 1 次為限。</p>
<p>5. 劑量給予方式及總療程</p>	
<p>(1)~(2) 略 (3) vedolizumab: 最初第一劑 300mg，兩週後第二劑 300mg，第六週之第三劑 300mg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 300mg，至多持續至 110 週(使用靜脈輸注 16 劑)，作為緩解之維持。<u>或第 0、2 週給予靜脈輸注 300mg 作為緩解之誘導；第 6 週開始給予皮下注射維持劑量 108mg，之後每隔 2 週給予皮下注射維持劑量 108mg，可持續治療至第 116 週(總共使用靜脈輸注 2 劑、皮下注射 56 劑)，作為緩解之維持。</u> (4)~(5) 略</p>	<p>(1)~(2) 略 (3) vedolizumab: 最初第一劑 300mg，兩週後第二劑 300mg，第六週之第三劑 300mg，作為緩解之誘導；之後每隔八週給予維持劑量 300mg，至多持續至 46 週(使用 8 劑)，作為緩解之維持。 (4)~(5) 略</p>
<p>6. <u>Vedolizumab 靜脈注射治療 110 週，使用靜脈注射 16 劑或 vedolizumab 靜脈注射搭配皮下注射共治療 116 週，使用靜脈注射 2 劑、皮下注射 56 劑後，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準(其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)再次提出申請。</u></p>	<p>6. Vedolizumab 治療 46 週(使用 8 劑)後，必須至少再間隔超過 3 個月後，若病情復發，依初次使用標準(其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月)再次提出申請。</p>

二、療效評估

1. 主要醫療科技評估組織評估報告摘要[5-10]

(1) CADTH/pCODR(加拿大)

2022年7月11日止，在CADTH官網，鍵入關鍵字“vedolizumab”，共獲得10筆資料。其中，與給付審議相關的報告有4筆資料，包含2筆[5, 6]資料探討vedolizumab用於潰瘍性結腸炎病人治療，2筆[7, 8]資料探討用於克隆氏症病人的治療。以下將重點彙整這些報告中，與本案研究主題相關的資訊。

Vedolizumab 皮下注射劑^g用於潰瘍性結腸炎治療

A. 委員會建議

給付範圍同適應症^h，且須滿足以下條件：

- (a) 給付方式與vedolizumab靜脈注射劑型相近。
- (b) Vedolizumab皮下注射劑型僅給付用於，已接受靜脈注射劑型做為誘導治療且達臨床反應(clinical response)者。
- (c) Vedolizumab皮下注射劑型的總療程費用(drug plan cost)，不得超過目前已給付用於潰瘍性結腸炎生物製劑中費用最低者。

B. 建議理由(療效部分)

- (a) 一項雙盲、隨機分派、安慰劑對照臨床試驗(VISIBLE 1 study)在試驗第52週的分析結果顯示，vedolizumab皮下注射劑組的表現較安慰劑組為佳。包含有較多受試者病情達到緩解(46.2% vs. 14.3%，95% CI 19.7% to 45.0%， $P < 0.001$)；且持續達到緩解的受試者比例亦較高(64.2% vs. 28.6%，95% CI 21.2% to 50.9%， $P < 0.001$)；受試者生活品質評估的變化也以vedolizumab皮下注射劑組的表現較佳($P < 0.001$)。

雖然，VISIBLE 1 試驗並非設計用來檢驗，vedolizumab靜脈注射劑型與皮下注射劑型的表現差異，但是，試驗結果仍顯示兩組受試者的臨床緩解表現相近(分別與安慰劑組相比)。

^g 包含預填充注射針筒及預填充注射筆兩類。

^h Vedolizumab皮下注射劑型在加拿大獲得的上市許可適應症為” For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, loss of response to, or were intolerant to either conventional therapy or infliximab, a TNF α antagonist.”

- (b) 廠商提供一項網絡統合分析。但是，基於未提供詳細的系統性文獻回顧執行方法、納入研究異質性等問題，致使分析結果並不穩建(robust)。

C. 委員會考量點(重點摘要)

- (a) 委員會在進行討論時注意到，雖然，VISIBLE 1 試驗呈現出 vedolizumab 皮下注射劑的表現(相較於安慰劑)與靜脈注射劑(相較於安慰劑)的表現相近。但是，這樣的結果並非正式的數據分析，僅為描述性(descriptive)的結果，該試驗也並非設計用來驗證皮下注射劑型的不劣性(noninferiority)假設。
- (b) 委員會討論到各項指標的次族群分析問題。然受限於分析人數不足，無法有足夠的統計檢定力(underpower)，去鑑別是否特定族群的治療效益較佳。
- (c) 委員會注意到，雖然廠商提出 vedolizumab 的藥理作用機轉，主要針對腸道淋巴細胞，但是，沒有實證資料顯示，與其他用於潰瘍性結腸炎治療藥物相比，這樣的作用機轉可以獲致較佳的療效與安全性表現。

D. 病人代表意見[9]

CADTH 蒐集到資料主要源自病友團體 Gastrointestinal Society。該學會揭露與廠商的關係，在 2017 年與 2018 年間，每年接受武田公司加幣 1 萬至 5 萬元的捐助。病人意見摘錄自兩項問卷ⁱ。

(a) 患病經驗

伴隨疾病的各類症狀，對病人身心都造成一定程度的影響^j。特別對於孩童和青少年病人，可能使其自我感(sense of self)受挫。

(b) 已給付藥品的治療經驗

雖然，已有多項藥品被給付用於潰瘍性結腸炎，但是，僅有 28% 的病人認為這些藥物是足夠的。病人大多表示，使用這些藥物想要達到疾病緩解或妥善地控制症狀，有其困難度。

Vedolizumab 皮下注射劑用於克隆氏症治療

ⁱ 一項問卷的目標族群為發炎性腸道疾病病人(inflammatory bowel disease, IBD)，共有 113 位病人的意見，其中包括潰瘍性結腸炎病人、家屬與照護者。另一項問卷目標族群則為 432 位發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)病人。

^j 某些病人表示，他們需要知道所在地附近的廁所位置，以便有需要時隨時都可以去使用。某些病人則長時間處於擔憂疾病發作的情緒之中。

A. 委員會建議

給付範圍同適應症^k，且須滿足以下條件：

- (a) 給付方式與 vedolizumab 靜脈注射劑型相近。
- (b) Vedolizumab 皮下注射劑型僅給付用於，已接受靜脈注射劑型做為誘導治療且達臨床反應(clinical response)者。
- (c) Vedolizumab 皮下注射劑型的總療程費用(drug plan cost)，不得超過目前已給付用於克隆氏症生物製劑中費用最低者。

B. 建議理由(療效部分)

- (a) 一項雙盲、隨機分派、安慰劑對照臨床試驗(VISIBLE 2 study)在試驗第 52 週的分析結果顯示，vedolizumab 皮下注射劑組有較多受試者病情達到緩解(48.0% vs. 34.3%，95%CI 3.8% to 23.7%，P=0.008)。受試者都是中重度克隆氏症病人，而且在為期 6 週的公開標籤試驗階段，皆以兩劑 300mg vedolizumab 靜脈注射達到臨床反應標準。
- (b) 廠商提供一項網絡統合分析，間接比較 vedolizumab 兩種劑型與安慰劑和其他藥品，在治療中重度活動性(active)克隆氏症^l病人的相對療效表現差異。但是，基於納入研究的異質性、分析方法的侷限性等問題，致使分析結果並不穩建 (robust)。

C. 委員會考量點(重點摘要)

- (a) 委員會討論到病人可能比較偏愛以皮下注射劑型接受治療的情況。但是，VISIBLE 2 試驗中，生活品質評估屬於探索性指標，未進行統計檢定，所以，委員會無法針對此一議題做出結論。
- (b) 克隆氏症屬於一項慢性疾病。以 vedolizumab 皮下注射劑型治療克隆氏症的長期療效和安全性實證資料仍不足。
- (c) 委員會注意到，雖然廠商提出 vedolizumab 的藥理作用機轉，主要針對腸道淋巴細胞，但是，沒有實證資料顯示，與其他用於克隆氏症治療藥物相比，這樣的作用機轉可以獲致較佳的療效與安全性表現。

D. 病人代表意見[10]

CADTH 蒐集到資料主要源自病友團體 Crohn's and Colitis Canada。該學會揭露與廠商的關係；在 2018 年，他們接受武田公司捐助，金額在加

^k Vedolizumab 皮下注射劑型在加拿大獲得的上市許可適應症為” For the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn disease.”。

^l 包括 infliximab, golimumab, adalimumab, tofacitinib 以及 ustekinumab 等藥品。

幣 1 萬至 5 萬元之間，在 2019 年，則接受超過 5 萬加幣的捐助。病人意見主要摘錄自學會發表的兩份報告、2020 年 6 月間進行的一系列問卷，以及 21 位接受 vedolizumab 治療的克隆氏症病人的訪談紀錄。

(a) 患病經驗

克隆氏症屬於慢性疾病，主要影響胃腸道，部分病人也可能出現關節、骨骼、眼睛、皮膚與肝臟的症狀；孩童患者更可能因此骨質疏鬆，無法正常發育成長。

因克隆氏症造成持續的腹瀉、腹痛、發燒等症狀，個別病人的情況不盡相同，個人的病況也可能隨時間改變。困擾病人的是，因為病況而持續需要使用廁所的不便，或者在夜間需要使用成人紙尿褲。

(b) 已給付藥品的治療經驗

雖然，已給付藥品提供一定的治療成效，但是，有部分病人因為相應的藥物不良事件^m中斷治療，或者，因為疾病進展而需要手術治療。

(2) PBAC(澳洲) [11-15]

2022 年 7 月 11 日，在 PBAC 官網，鍵入關鍵字“vedolizumab”，共獲得 4 筆資料，分別為 2014 年至 2020 年間公告的 4 份[11-14]會議審議報告。其中，2020 年會議所討論者，為皮下注射劑型之給付案。以下將重點彙整報告中，與本案研究主題相關的資訊。

A. 廠商提案目的

在澳洲，藥品給付計劃(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)已收載 vedolizumab 靜脈注射劑型，用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療，包含作為誘導治療(initial treatment)與維持治療(continuing treatment)兩部分。

廠商提案建議 PBS 收載 vedolizumab 皮下注射劑型ⁿ，做為靜脈注射之誘導治療完成後的維持療法(每兩週一次，皮下注射 vedolizumab 108 mg，[108 mg q2w])。並建議病人在接受治療後，每 12 週評估一次，如果對治療沒有反應，則不再給付。

^m 例如腎臟損傷、肝臟損傷、皮膚問題等。

ⁿ 包含預填充注射針筒及預填充注射筆兩類。

廠商建議的參考品為 vedolizumab 靜脈注射(每 8 週一次，靜脈注射 vedolizumab 300mg，[300mg q8w])^o，並宣稱，做為對靜脈注射誘導治療有反應的潰瘍性結腸炎與克隆氏症病人的維持療法，皮下注射劑型 [108mg q2w] 的相對療效與相對安全性表現，不劣於靜脈注射劑型 [300mg q8w]。

B. 消費者代表意見

PBAC 委員會注意到醫療照護專業人員以及病友代表團體提出的意見。

醫療照護專業人員表達，vedolizumab 皮下注射劑型除了提供病人接受處置的方便性之外，也可以節省至醫療院所靜脈輸注的費用。

病友團體 Crohn's and Colitis Australia 表達支持收載 vedolizumab 皮下注射劑型的意見，主要原因除了處置的方便性之外，病人也可以避免因為需要到醫院接受治療，而請假無法工作或旅遊的情況。

C. 委員會建議及理由

委員會基於以下點理由，同意收載 vedolizumab 皮下注射劑，用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療。詳細給付條件如附錄一[15]。

(a) 臨床上，潰瘍性結腸炎病人與克隆氏症病人的維持療法，有增加新的藥品選項的需求；

(b) 在臨床實證資料部分：

■ 相對療效

用於潰瘍性結腸炎處置的實證資料(VISIBLE 1 試驗)，以及用於克隆氏症處置的實證資料(以 VISIBLE 2 試驗與 GEMINI 2 試驗進行間接比較)，皆大致顯示，vedolizumab 皮下注射劑型的表現與靜脈注射劑型相近。

■ 相對安全性

實證資料顯示，vedolizumab 皮下注射劑型與靜脈注射劑型用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症處置的藥物安全性表現，整體而言沒有差異。但是，使用皮下注射劑型的病人有較低的中斷用藥比例。

^o 亦即，在完成靜脈注射之誘導治療後，持續以靜脈注射劑型每 8 週治療一次。

(c) Vedolizumab 皮下注射劑型的費用未高於靜脈注射劑型 (cost minimization)^P，使之成本效益評估在可接受範圍內。

(3) NICE (英國) [16, 17]

2022 年 7 月 11 日，在 NICE 官網，鍵入關鍵字“vedolizumab”，共獲得 12 筆資料。其中，有 2 筆[16, 17]公告於 2015 年的資料為給付審議報告 (TA342[16] & TA352[17])，分別探討 vedolizumab 用於潰瘍性結腸炎病人與克隆氏症病人的治療。

基於兩份 NICE 已公告之會議審議報告皆非討論 vedolizumab 皮下注射劑型，所以，此處將不彙整報告內容。

(4) SMC (蘇格蘭) [18-21]

2022 年 7 月 12 日，在 SMC 官網，鍵入關鍵字“vedolizumab”，共獲得 13 筆資料。其中，與給付審議相關的報告有 5 筆資料，包含 2 筆[18, 19]資料探討 vedolizumab 用於潰瘍性結腸炎病人治療，2 筆[20, 21]資料探討用於克隆氏症病人治療，1 筆資料探討用於結空腸袋炎(pouchitis)病人治療。

兩份評估審議 vedolizumab 用於潰瘍性結腸炎的報告，分別在 2015 年 5 月與 2020 年 8 月公告，兩份評估審議 vedolizumab 用於克隆氏症的報告，分別在 2015 年 7 月與 2020 年 8 月公告。其中，兩份 2020 年公告的報告，皆為評估 vedolizumab 皮下注射劑型的給付審議結果。

基於蘇格蘭國民保健署 (National Health Service, NHS) 已給付 vedolizumab 靜脈注射劑型，用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療，便以減化送審流程(abbreviated submission process)審議皮下注射劑型的給付議案。

委員會同意收載 vedolizumab 皮下注射劑型，用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療，給付範圍同適應症。但是，廠商必須執行風險分攤方案 (Patient Access Scheme) 或者降價，使得其成本效益值達到要求標準。

(5) 國際主要醫療科技評估組織審議結果彙整

表 2 所呈現者，為加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等組織，針對 vedolizumab 皮下注射劑型審議的相關重點資料彙整。

^P 等療效劑量為 vedolizumab [皮下注射劑型 108mg q2w] vs [靜脈注射劑型 300mg q8w]。

表 2、國際主要醫療科技評估組織相關資料彙整

		加拿大 CADTH	澳洲 PBAC	英國 NICE	
報告份數	審議評估報告 (審議時間/劑型/疾病)	2015 IV 潰瘍性結腸炎 2016 IV 克隆氏症 2020 SC 潰瘍性結腸炎 2021 SC 克隆氏症	2014 IV 潰瘍性結腸炎 2015 IV 潰瘍性結腸炎 2015 IV 克隆氏症 2020 SC 潰瘍性結腸炎與克隆氏症	2015 IV 潰瘍性結腸炎 2015 IV 克隆氏症	
克隆氏症					
給付概況	劑型/療程	IV 與 SC 皆給付，無總療程數限制	IV 與 SC 皆給付，無總療程數限制	目前僅給付 IV*。	
	SC 給付要求	給付方式與 IV 相近，給付範圍同適應症，僅給付用於對 IV 誘導治療有臨床反應的病人。而且，SC 的整個療程費用，不得高於已給付生物製劑中費用最低者。	以最小成本法給付(與 IV 相比，等療效劑量為 SC 108mg q2w vs. IV 300mg q8w)。做為維持療法，無論初次使用或繼續使用，病人皆須已接受過至少 2 次 IV 誘導治療。	查無資料 (蘇格蘭地區在廠商執行風險分攤方案或降價情況下，始同意給付 [¥] 。)	
	潰瘍性結腸炎				
	劑型/療程	IV 與 SC 皆給付，無總療程數限制	IV 與 SC 皆給付，無總療程數限制	目前僅給付 IV*。	
	SC 給付要求	與克隆氏症要求相同。	與克隆氏症要求相同。	查無資料 (蘇格蘭地區在廠商執行風險分攤方案或降價情況下，始同意給付 [¥] 。)	
實證資料	IV 劑型	GEMINI 1 study GEMINI 2 & 3 study 與 golimumab 等藥品之間接比較	同左	同左	
	SC 劑型	VISIBLE 1 study VISIBLE 2 study 與 golimumab 等藥品之間接比較	VISIBLE 1 study VISIBLE 2 study SC 與 IV 進行間接比較	查無資料	

*病人持續治療直到失去藥效、病況需要接受手術、治療已達 12 個月(這三項條件先滿足者)。治療第 12 個月時，應再次評估以確認是否需要持續治療。僅在有明確證據證明病人可以從持續治療中獲得效益的情況下(如未達緩解但有改善症狀或有復發/手術高風險)，才准予給付後續治療。如果病人在第 12 個月時，病況已達到完全緩解，則應考慮停藥，並在疾病復發後再次使用 vedolizumab 治療。如果病人病況適合持續接受治療，則應至少每 12 個月評估一次，以確認是否再繼續治療；無總療程數限制。[¥] 蘇格蘭地區給付 IV 的規定:病人如果需要持續接受治療，應該至少每 12 個月評估一次，以確認持續治療是否合適(clinical appropriate)。如果病人在第 12 個月時的病況屬於完全緩解，則應考慮停藥，並在疾病復發後再次使用 vedolizumab 治療。(未提及 SC 的個別規定)

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population [A]	納入條件：潰瘍性結腸炎成年病人 排除條件：孩童與青少年病人
Population [B]	納入條件：克隆氏症成年病人 排除條件：孩童與青少年病人
Intervention	vedolizumab 皮下注射劑
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	未設限

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 7 月 14 日至 15 日止，以(vedolizumab)與(subcutaneous)為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2022 年 7 月 14 日在 Cochrane Library 網頁，結合關鍵字 "vedolizumab" 與 "subcutaneous" 後，共獲得 63 筆資料，包含 1 筆 Cochrane Review 與 62 筆臨床試驗類文獻。

經過標題與摘要閱讀後，主要納入 3 篇文獻，包含 2 篇樞紐試驗 (VISIBLE 1 與 VISIBLE 2) 以及 1 篇樞紐試驗之日本受試者分析結果；另外，有 5 篇研討會摘要，雖然尚未經同儕審核並在期刊正式發表，但是因為研究主題與本案密切相關，所以亦納入彙整，希望

提供讀者最新之研究結果。所排除之文獻，除了與本案研究主題不符的文獻^q之外，主要排除 vedolizumab 皮下注射劑在設計初期的藥物動力學試驗。

B. PubMed

2022 年 7 月 14 日止在 PubMed 網頁，結合關鍵字“vedolizumab”與“subcutaneous”，並限定近 5 年內發表的文獻^r，共獲得 13 筆資料，包含 7 筆回顧類文獻(Review)以及 6 筆臨床試驗/隨機分派試驗類文獻(Clinical Trial/Randomized Controlled Trial)。

經過標題與摘要閱讀後，並未納入任何研究。主要排除者，包含與 Cochrane Library 搜尋結果重複者，以及 CADTH 的評估報告。

C. Embase

2022 年 7 月 15 日止在 Embase 網頁，結合關鍵字“vedolizumab”與“subcutaneous”，並限定 2019 年至 2022 年間發表的文獻，共獲得 103 筆資料。

經過標題與摘要閱讀後，納入 1 篇真實世界數據文獻。主要排除者，包含與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複者、研究主題不符者。

(3) 電子資料庫文獻搜尋總結

針對本案研究主題「vedolizumab 皮下注射劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療」，2022 年 7 月 14 日至 15 日止，在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，鍵入關鍵字“vedolizumab”與“subcutaneous”後，共獲得 179 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入 4 篇文獻，包含 3 篇[22-24]與樞紐試驗相關的文獻、1 篇[25]真實世界數據文獻。另外，有 5 篇[26-30]研討會摘要，雖然尚未經同儕審核並在期刊正式發表，但是因為研究主題與本案密切相關，所以亦納入彙整，希望提供讀者最新之研究結果。

^q 主要為 vedolizumab 靜脈注射劑與其他生物製劑比較的研究。

^r 根據主要醫療科技評估組織之給付審議報告我們瞭解到，本案研究主題「vedolizumab 皮下注射劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療」的主要臨床試驗為 VISIBLE 1 與 VISIBLE 2 兩項。這兩項試驗分別在 2018 年 8 月間與 2019 年 5 月間完成。基於執行本案報告的時間有限，內容又涉及兩項疾病，當 Cochrane Library 搜尋過程中，已獲得主要臨床試驗相關的文獻與研討會摘要的情況下，遂於後來進行之 PubMed 及 Embase 兩電子資料庫之文獻搜尋步驟，測試性增設文獻發表時間此一條件，觀察可以獲得的實證資料概況。(又因為兩項臨床試驗的完成時間為 2018 年至 2019 年間，所以，將文獻發表時間設定為近 5 年或 2019 年之後。PubMed 與 Embase 的設定年限不同，在 PubMed 處主要依據網頁設定的條件處理，在 Embase 處，則因為 2019 年至 2022 年的已發表文獻已達 103 筆，所以，未在第一遍篩選階段，進一步納入 2018 年至 2019 年發表的文獻)。經閱讀在這些條件下搜尋到的 116 筆資料後，我們發現這些資料與 Cochrane Library 的搜尋結果有明顯的重疊性，僅額外納入 1 篇真實世界數據文獻。故而，實證資料搜尋步驟於此暫停，不再進一步延長文獻發表時間擴大搜尋範圍。

以下將納入彙整之資料，分為「樞紐試驗相關文獻」以及「真實世界數據文獻」兩個部分呈現。

A. 樞紐試驗相關文獻

由納入的研究我們瞭解到，驗證 vedolizumab 皮下注射劑用於潰瘍性結腸炎治療的主要研究為 VISIBLE 1 試驗，用於驗證克隆氏症治療的主要研究為 VISIBLE 2 試驗。以下我們將重點摘要所有納入的實證資料以供參考。

Vedolizumab 皮下注射劑^s用於潰瘍性結腸炎治療[22, 23]

VISIBLE 1 試驗(NCT02611830)為一雙盲、雙虛擬(double-dummy)、隨機分派、多國多中心之第三期臨床試驗。試驗自 2015 年 12 月 18 日至 2018 年 8 月 21 日，在全球 29 個國家^t的 141 個臨床試驗中心進行。試驗目的為驗證 vedolizumab 皮下注射劑，做為中重度、活動性(active)之潰瘍性結腸炎病人維持療法的表現。

試驗主要納入年齡 18 至 80 歲、罹患中重度、活動性潰瘍性結腸炎至少 6 個月(含)以上的病人^u。病人的潰瘍性結腸炎病灶已觸及直腸，而且，對於類固醇、免疫調節劑或抗腫瘤壞死因子(anti-TNF)藥品等療法中，至少 1 種處置的反應不佳、無法耐受，或者原本治療有效後來失去效用。

在試驗第 0 週與第 2 週，受試者分別接受 1 劑公開標籤(open-label)的 vedolizumab 300mg 靜脈注射作為誘導治療。至試驗第 6 週，對試驗有反應的受試者，根據他們合併使用類固醇/免疫調節劑的情況、病況緩解情況、先前接受抗腫瘤壞死因子治療無效的情況，以 2:1:1 比例隨機分派至 vedolizumab 108mg 皮下注射劑組(每 2 週治療 1 次)、vedolizumab 300mg 靜脈注射劑組(每 8 週治療 1 次)或安慰劑組^v。

受試者為對於誘導治療有反應並繼續接受維持療法者，將在試驗第 52 週觀察所有主次要指標的表現。本試驗的主要療效指標為，試驗第 52 週時，受試者病況達到緩解的比例^w。次要指標包括受試者內視鏡顯示黏膜癒合的比例、臨床反應的持續性(試驗第 6 週至第 52 週)、臨床緩解的持續性(試驗第 6 週至第 52 週)、受試者未合併使用類固醇仍達到病況緩解的比例等。此外，

^s 包含預填充注射針筒及預填充注射筆兩類。

^t 參與試驗的國家中，在亞洲部分，有日本及韓國兩個國家參加。

^u 中重度、活動性潰瘍性結腸炎的定義為，Mayo score 評估分數在 6 至 12 分之間，而且，其中內視鏡檢查結果的分數(subscore)大於等於 2 分。

^v 給予的 vedolizumab 皮下注射劑量，是根據與靜脈注射劑型的生體可用率(bioavailability)決定的。亦即，等療效劑量為 [vedolizumab 108mg 皮下注射劑每 2 週給予 1 次] vs. [vedolizumab 300mg 靜脈注射劑每 8 週給予 1 次]。

^w 病況達到緩解的定義為，受試者的 Mayo score 評估分數小於等於 2 分，而且，所有評估項目(subscore)的個別分數都小於 1 分。

亦針對試驗藥物的安全性以及受試者生活品質進行評估^x。

本試驗的統計分析，主要針對 vedolizumab 皮下注射組與安慰劑組在主次要指標的表現進行評估。Vedolizumab 靜脈注射劑組與安慰劑組的比較，雖然提供 P 值(nominal P values)但僅做為探索性分析，並以描述性方式呈現結果。再者，主次要指標的統計分析是依階層(hierarchical approach)進行。亦即，首先分析主要療效指標的數據，如果兩組表現具統計顯著差異，則進入次要療效指標分析；在次要療效指標部分的分析，亦按照階層順序，只有前一項指標兩組差異達到統計顯著標準，才會評估下一項指標的兩組表現差異^y。

總結來說，本試驗在公開標籤之誘導治療階段，共納入 383 位受試者。其中，有 353 人(92.2%)完成此階段試驗。至試驗第 6 週，有 215 位(56.1%)受試者經評估對治療有反應。惟這些病人中，有 5 人未進入隨機分派，有 6 人對治療沒有反應但被錯誤納入隨機分派。最終共有 216 位受試者進入本試驗之維持治療階段。這些受試者被隨機分派至 vedolizumab 皮下注射劑組 106 人、安慰劑組 56 人、vedolizumab 靜脈注射劑組 54 人。在試驗第 52 週，共有 64.4% (139/216)的受試者完成治療，包含 vedolizumab 皮下注射劑組 72.6% (77 人)、安慰劑組 37.5% (21 人)、vedolizumab 靜脈注射劑組 75.9% (41 人)。

各組受試者的基礎資料(含過往的藥物史)相近。簡要來說，受試者的平均年齡約 40 歲、超過六成為男性、超過八成為白種人，罹患潰瘍性結腸炎的時(平均)約 8 年，超過六成受試者病況屬於重度，超過六成受試者曾經接受過類固醇與免疫調節劑治療^z，在試驗第 0 週合併使用類固醇者有 42%。

本試驗之主次要療效指標的數據彙整於表 3。簡要而言，216 位接受維持治療的受試者，在試驗第 52 週達到臨床緩解的比例，分別為 vedolizumab 皮下注射劑組 46.2%、vedolizumab 靜脈注射劑組 42.6%、安慰劑組 14.3%。Vedolizumab 皮下注射劑組與安慰劑組的表現差異為 32.3% (95%CI 19.7% to 45.0%， $P<0.001$)，差異達到統計顯著。次要療效指標部分，vedolizumab 皮下注射劑組在「內視鏡顯示黏膜癒合的比例」以及「臨床反應持續的比例」的表現，皆具統計顯著較安慰劑組為佳($P<0.001$)。

^x 受試者生活品質評估使用的量表有發炎性腸病問卷(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)、歐洲生活品質 EQ-5D 問卷、工作生產力及活動障礙問卷 -潰瘍性結腸炎部分(Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) 等。

^y 次要療效指標的統計檢定順序，依次為受試者內視鏡顯示黏膜癒合的比例、臨床反應的持續性、臨床緩解的持續性、受試者未合併使用類固醇仍達到病況緩解的比例等。其他探索性指標包含未使用類固醇的比例、使用類固醇的劑量、臨床緩解比例(依修訂版 Mayo score 評估)、以糞便鈣衛蛋白(fecal calprotectin)定量檢測做為發炎情況的生物標記(biomarker)、以 RHI 組織學指數(Geboes Score and Roberts Histopathology Index)評估病灶組織學緩解的情況等。

^z 受試者進入試驗前，僅接受過口服類固醇藥物治療者占 32.9%，僅接受過免疫抑制劑治療者占 3.7%。受試者進入試驗前曾接受過抗腫瘤壞死因子治療者占 38.9%。

表 3、VISIBLE 1 試驗之主次要療效指標分析結果彙整表[14, 22]

試驗第 52 週 (216 人之全分析集)	安慰劑組 (N=56)	Vedolizumab SC 組 (N=106)	Vedolizumab IV 組 (N=54)	vedolizumab SC vs. 安慰劑	Vedolizumab SC vs. vedolizumab IV	
					RR (95%CI)	RD (95%CI)
主要療效指標						
臨床緩解比例 % (95%CI)	14.3 (6.4 to 26.2)	46.2 (36.5 to 56.2)	42.6 (29.2 to 56.8)	P<0.001	1.09 (0.75 to 1.57) P=0.67	0.04 (-0.13 to 0.20) P=0.66
次要療效指標						
內視鏡顯示黏膜癒合的比例 % (95%CI)	21.4 (11.6 to 34.4)	56.6 (46.6 to 66.2)	53.7 (39.6 to 67.4)	P<0.001	1.05 (0.78 to 1.42) P=0.73	0.03 (-0.13 to 0.19) P=0.73
臨床反應持續的比例 % (95%CI)	28.6 (17.3 to 42.2)	64.2 (54.3 to 73.2)	72.2 (58.4 to 83.5)	P<0.001	0.89 (0.71 to 1.10) P=0.29	-0.08 (-0.23 to 0.07) P=0.29
臨床緩解持續的比例 % (95%CI)	5.4 (1.1 to 14.9)	15.1 (8.9 to 23.4)	16.7 (7.9 to 29.3)	P=0.076	0.91 (0.43 to 1.91) P=0.80	-0.02 (-0.14 to 0.10) P=0.80
未使用類固醇緩解的比例 % (95%CI)	8.3 (1.0 to 27.0)	28.9 (16.4 to 44.3)	28.6 (11.3 to 52.2)	P=0.067	1.01 (0.45 to 2.29) P=0.98	0.00 (-0.23 to 0.24) P=0.98

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

藥物安全性評估部分，有超過七成的受試者經歷過不良事件。其中，最常見者依次為，胃腸道不適(潰瘍性結腸炎病況加重)、鼻咽炎與頭痛^{aa}。嚴重不良事件發生比例為 10.6% (23 人)，但是因此退出試驗的比例為 1.9% (4 人)。

較為關注之嚴重不良事件，如注射部位過敏反應(hypersensitivity)、惡性腫瘤、肝臟損傷等，皆未被觀察到；也沒有受試者發展出進行性多灶性白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)或死亡的報導。整體而言，vedolizumab 兩組在藥物安全性評估的表現相近，除皮下注射劑組有較高之注射部位反應(10.4% vs. 1.9%)。

針對日本次族群受試者的分析，共有 49 人進入試驗接受誘導治療。其中，22 人(45%)^{bb}對誘導治療有反應，被隨機分派至三組繼續接受維持療法。至試驗第 52 週，40% (4/10)vedolizumab 皮下注射劑組的受試者、20% (2/10)安慰劑組的受試者達到臨床緩解；兩組差異 20% (95%CI -27.9 to 61.8%)。大致而言，日本受試者的表現與全體受試者表現相近。

另一方面，根據 5 份在 2019 年至 2020 年間發表的研討會海報摘要，我們瞭解到以下 4 點資訊：

(a) 生活品質與工作生產力評估[26, 27]

Vermeire 等人在 2019 年美國胃腸病學協會(American Gastroenterological Association, AGA)的研討會摘要，呈現發炎性腸病問卷(IBDQ)的評估結果，vedolizumab 兩組受試者自基期(baseline)至試驗第 52 週的生活品質評估(包括腸道症狀)的表現，皆具統計顯著較安慰劑組為佳(P<0.001)；而試驗第 6 週至第 52 週的評估結果則顯示，這些生活品質的改善持續整個維持療法階段，如下頁圖 1 所示。而歐洲生活品質 EQ-5D 問卷與工作生產力及活動障礙問卷(WPAI-UC)的評估結果，則與發炎性腸病問卷的評估結果方向一致。

(b) 預測因子[28]

針對 VISIBLE 1 試驗中，在誘導治療階段，接受 2 劑 vedolizumab 靜脈

^{aa} 各組細部數據如下:

	安慰劑組	vedolizumab SC 組	vedolizumab IV 組
潰瘍性結腸炎病況加重	32.1%	14.2%	11.1%
鼻咽炎	19.6%	10.4%	18.5%
頭痛	10.7%	8.5%	0

^{bb} 包含安慰劑組 10 人、vedolizumab 皮下注射劑組 10 人、vedolizumab 靜脈注射劑組 2 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

注射後，於試驗第 6 週經評估未達臨床反應的受試者，給予第 3 劑 vedolizumab 靜脈注射，並在試驗第 14 週進行評估，嘗試找出可以預測 2 劑或 3 劑治療成效的可能因子。

Sandborn 等人在 2020 年美國胃腸病學協會(AGA)的研討會摘要，呈現事後分析結果顯示，在納入 383 位受試者中，143 位於試驗第 6 週未達臨床反應標準而給予第 3 劑 vedolizumab 靜脈注射。這些受試者至試驗第 14 週時，有 79.7%達到臨床反應標準。可是，分析結果無法在受試者的基礎資料中，找出具臨床意義的特質做為可能的預測因子。

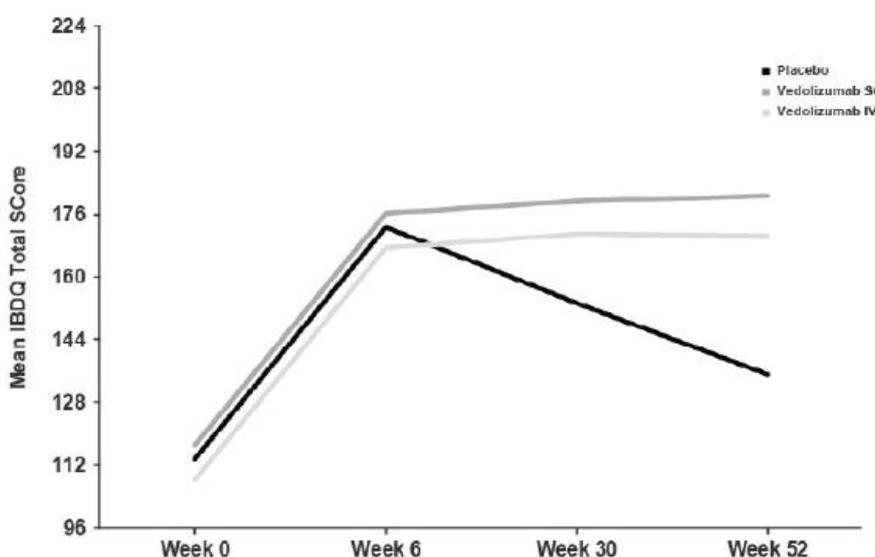


圖 1、IBQD 問卷總分(試驗第 0 週至第 52 週的變化)[27]

(c) 治療中斷後再次接受治療[29]

NCT02620046 試驗[31]為一多國多中心、公開標籤、非隨機分派、平行分組之臨床試驗。試驗目的為確認，vedolizumab 皮下注射劑用於潰瘍結腸炎和克隆氏症治療的長期不良事件表現，以及病人接受治療後病況緩解的情況。此試驗自 2016 年 4 月間開始，受試者源自先前曾參與 VISIBLE 1 試驗或 VISIBLE 2 試驗^{dd}的病人，預計在 2023 年 5 月間完成。此試驗共納入 746 位受試者。

Sandborn 等人在 2020 年美國胃腸病學協會(AGA)的研討會摘要，呈現

^{dd} 此試驗納入之受試者包含: (1)先前完整完成 52 週之 VISIBLE 1 試驗或 VISIBLE 2 試驗者; 或(2)在先前的試驗第 6 週時未達到臨床反應標準,但是接受第 3 劑 vedolizumab 靜脈注射後,在試驗第 14 週達到臨床反應標準者; (3)在先前的試驗因為疾病進展或需要使用救援藥品而提早終止試驗者。第(1)與(2)類受試者,每 2 週接受 vedolizumab 皮下注射 1 次,第(3)類受試者,則給予每週 1 次的 vedolizumab 皮下注射; 如果每 2 週接受治療 1 次的病人,出現治療失敗(病況惡化或需要救援藥物)的情況,則可以給予每週 1 次的治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

VISIBLE 1 延伸試驗的結果。

VISIBLE 1 試驗安慰劑組的受試者，在完整完成 52 週的試驗並且未再接受 vedolizumab 治療 46 週之後，可以進入延伸試驗(open-label extension, VISIBLE OLE)，每 2 週接受 vedolizumab 皮下注射 1 次。另外，VISIBLE 1 試驗安慰劑組受試者，如果因為疾病進展或需要使用救援藥物(rescue medication)而提早中斷試驗^{ee}，也可以再次加入延伸試驗。

延伸試驗的評估指標包括臨床緩解率與臨床反應率。

VISIBLE 1 試驗安慰劑組共有 56 位受試者，其中，20 位(36%)完整完成試驗。中斷試驗的受試者中，60%為男性、平均年齡 40 歲，罹患潰瘍性結腸炎時間為 7.5 年，65%病況屬重度。

試驗第 24 週的初步分析結果如

表 4 所示。總結來說，針對完整完成 VISIBLE 1 試驗的受試者(分析人數:19 人)，他們的臨床緩解率由試驗第 0 週的 52.6%，持續上升至第 24 週；臨床反應率也有類似的趨勢。如果聚焦在 VISIBLE 1 試驗中，提早中斷的 32 位受試者，他們的臨床緩解率在第 0 週為 9.4%至第 24 週為 54.2%；然而這個比例並未呈現持續上升的趨勢。在藥物安全性評估部分，雖然分析人數有限，但是，並未有新的不良事件發生需要注意。

表 4、VISIBLE OLE 試驗結果

試驗週	完整完成 VISIBLE 1 試驗者 Q2W SC vedolizumab (n=20)			提早中斷 VISIBLE 1 試驗者 QW SC vedolizumab (n=32)		
	分析人數 (人)	臨床緩解 n%(95%CI)	臨床反應 n%(95%CI)	分析人數 (人)	臨床緩解 n%(95%CI)	臨床反應 n%(95%CI)
第 0 週	19	10(52.6) [28.9, 75.6]	15(78.9) [54.4, 93.9]	32	3(9.4) [2.0, 25.0]	0
第 1 週	--	--	--	32	2(6.3) [0.8, 20.8]	10(31.3) [16.1, 50.0]
第 2 週	19	11(57.9) [33.5, 79.7]	14(73.7) [48.8, 90.9]	--	--	--
第 4 週	17	12(70.6)	13(76.5)	32	13(40.6)	20(62.5)

^{ee} 這些病人未接受 vedolizumab 治療的時間在 1 週至 45 週之間。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗週	完整完成 VISIBLE 1 試驗者 Q2W SC vedolizumab (n=20)			提早中斷 VISIBLE 1 試驗者 QW SC vedolizumab (n=32)		
	分析人數 (人)	臨床緩解 n%(95%CI)	臨床反應 n%(95%CI)	分析人數 (人)	臨床緩解 n%(95%CI)	臨床反應 n%(95%CI)
		[44.0, 89.7]	[50.1,93.2]		[23.7,59.4]	[43.7,78.9]
第 8 週	13	9(69.2) [38.6,90.9]	11(84.6) [54.6,98.1]	31	16(51.6) [33.1,69.8]	22(71.0) [52.0,85.8]
第 16 週	8	6(75.0) [34.9,96.8]	7(87.5) [47.3,99.7]	28	19(67.9) [47.6,84.1]	21(75.0) [55.1,89.3]
第 24 週	7	6(85.7) [42.1,99.6]	6(85.7) [42.1,99.6]	24	13(54.2) [32.8,74.4]	16(66.7) [44.7,84.4]

(d) 劑量調升[30]

在 VISIBLE 1 試驗中，有部分受試者在試驗第 6 週時未達臨床反應標準，但是經過第 3 劑 vedolizumab 靜脈注射後，在試驗第 14 週時達到臨床反應標準，後來再次加入延伸試驗(VISIBLE OLE, NCT02620046)，接受每 2 週一次的 vedolizumab 皮下注射治療。

VISIBLE 1 試驗與 VISIBLE OLE 試驗中有兩群受試者接受劑量調升處置，分別為(1)在 VISIBLE 1 試驗時治療無效者，以及(2)VISIBLE OLE 試驗時疾病進展者；他們的治療皆會由每 2 週皮下注射 1 次改為每週皮下注射 1 次^{ff}。

劑量調整的療效評估在 VISIBLE OLE 試驗時進行，評估指標包括臨床緩解率與臨床反應率。

Sandborn 等人在 2020 年美國胃腸病學協會(AGA)的研討會摘要，呈現部分接受調升劑量受試者的分析結果。

這項期中分析涵蓋 54 位受試者^{gg}，其中，52%為男性、平均年齡 39 歲，罹患潰瘍性結腸炎(平均)時間 7.4 年，76%的病況屬於重度，43%先前接受抗腫瘤壞死因子(anti-TNF)藥品治療失敗。

在調升試驗藥物劑量的受試者中，有 27.1% (13/48 人)在調升後 16 週時，達到臨床緩解標準。這個比例隨著試驗進行逐漸下降，至試驗第 48 週時，仍

^{ff} 須留意我國 vedolizumab 皮下注射劑型之核准用法為每 2 週注射一次。

^{gg} 這項期中分析僅包含兩類受試者，即(1)仍在試驗繼續接受治療而且有回診者，以及(2)在回診時間之前已經退出試驗者。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

有 10.8% (4/37 人) 的受試者仍維持臨床緩解。臨床反應的分析亦獲得相同趨勢的結果，如表 5 所示。

表 5、VISIBLE 1 試驗與 VISIBLE OLE 試驗 – 劑量調升受試者的分析結果

回診週	OLE Q2W/WQ (n=33)			VISIBLE 1 治療失敗 (n=21)			所有接受劑量調升者 (n=54)		
	人數	臨床緩解 n(%)	臨床反應 n(%)	人數	臨床緩解 n(%)	臨床反應 n(%)	人數	臨床緩解 n(%)	臨床反應 n(%)
第 0 週	32	5(15.6)	13(40.6)	21	0	0	53	5(9.4)	13(24.5)
第 8 週	29	4(13.8)	14(48.3)	21	7(33.3)	10(47.6)	50	11(22.0)	24(48.0)
第 16 週	27	6(22.2)	11(40.7)	21	7(33.3)	10(47.6)	48	13(27.1)	21(43.8)
第 24 週	26	6(23.1)	12(46.2)	18	5(27.8)	7(38.9)	44	11(25.0)	19(43.2)
第 32 週	25	6(24.0)	8(32.0)	18	3(16.7)	4(22.2)	43	9(20.9)	12(27.9)
第 48 週	21	2(9.5)	4(19.0)	16	2(12.5)	2(12.5)	37	4(10.8)	6(16.2)

Vedolizumab 皮下注射劑用於克隆氏症治療[24]

VISIBLE 2 試驗(NCT02611817)為一雙盲、隨機分派、多國多中心、安慰劑對照之第三期臨床試驗，主要目的在驗證 vedolizumab 皮下注射劑用於中重度、活動性克隆氏症病人維持治療的表現。本試驗於 2015 年 12 月至 2019 年 5 月間，在全球 30 個國家^{hh}169 個臨床試驗中心進行。

試驗主要收納年齡 18 至 80 歲、已確診 ≥ 3 個月的中重度、活動性克隆氏症病人。這些病人先前對於類固醇、免疫調節劑和/或抗腫瘤壞死因子等藥品的治療沒有適切的反應或無法耐受。

進入試驗的受試者，在第 0 週與第 2 週公開標籤階段，每週接受 vedolizumab 300mg 靜脈注射 1 次。至試驗第 6 週，經評估如果對治療有反應，則以 2:1 比例隨機分派至 vedolizumab 皮下注射劑組(每 2 週注射 1 次)或安慰劑組，持續至試驗第 52 週。

至試驗第 52 週，主要療效評估指標為臨床緩解率ⁱⁱ。依階層進行(rank-order)的次要療效指標分別為臨床反應率^{jj}(enhanced clinical response)、未使用類固醇的臨床緩解率^{kk}、未曾接受過抗腫瘤壞死因子藥品的受試者的臨床緩解率等。此外，亦針對藥物安全性與生活品質進行評估^{ll}。

^{hh} 參與試驗的國家中，在亞洲部分，有日本、韓國及台灣等三個國家參與。

ⁱⁱ 定義為第 52 週時 CDAI 分數 ≤ 150。

^{jj} 定義為試驗第 0 週至第 52 週，受試者 CDAI (CD Activity Index) 分數減少 ≥ 100 分的比例。

^{kk} 定義為受試者在進入試驗時，接受口服類固醇治療，至試驗第 52 週時，達臨床緩解且未接受類固醇治療。

^{ll} 療效評估的分析，涵蓋所有被隨機分派且至少接受過 1 次試驗藥物的受試者(full analysis set)；藥物安全性評估則包括

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本試驗在誘導治療階段，共納入 644 位受試者。其中，有 412 位(64%)在試驗第 6 週達到臨床反應標準。但是，有 20 位受試者，後來確認有達到反應標準但沒有進入隨機分派、有 18 位受試者沒有達到反應標準但接受隨機分派，所以，最終本試驗共有 410 位受試者被隨機分派至兩組(vedolizumab 皮下注射劑組 275 人、安慰劑組 135 人)。其中，vedolizumab 皮下注射劑組有 107 人、安慰劑組 61 人提早中斷試驗^{mm}。

兩組受試者的基礎資料大致相近^{mm}。兩組皆有大概三分之一的受試者，在進入試驗之時正在接受類固醇治療。

在第 52 週時，試驗結果顯示 vedolizumab 皮下注射劑組有 48.0%受試者、安慰劑組有 34.3%受試者達到臨床緩解標準(Δ 13.7%，95% CI 3.8 to 23.7%， $=0.008$)。首個分析的次要療效指標「臨床反應率」，兩組表現未達統計顯著差異(vedolizumab 皮下注射劑組 52.0% vs. 安慰劑組 44.8%， $P=0.167$)，所以後續的次要療效指標皆未再進行兩組表現差異的分析^{oo}。

藥物安全性評估部分^{pp}，兩組表現相近。沒有受試者死亡的通報。

B. 真實世界數據文獻[25]

Bergqvist 等人於 2022 年在期刊發表的研究，呈現一項單一中心之前瞻(prospective)、觀察性研究。針對潰瘍性結腸炎與克隆氏症病人在接受維持療法階段，由 vedolizumab 靜脈注射劑型轉為皮下注射劑型後，分析治療成效、藥物安全性、藥物動力學、病人經驗、費用等面向的變化。

此研究在瑞典 Skane 大學附設醫院進行。主要納入 2020 年 12 月至 2021 年 6 月間，經確診為潰瘍性結腸炎、克隆氏症或未分類之發炎性腸道疾病^{qq}(inflammatory bowel disease unclassified)病人，在醫院接受 vedolizumab 靜脈注射做為維持治療者^{rr}。所有受試者在進入試驗後，將轉為每 2 週皮下注

所有接受過至少 1 劑試驗藥物的受試者(safety analysis set)。

^{mm} 兩組受試者主要中斷試驗的原因皆為治療無效。

ⁿⁿ 除(1)在進入試驗時，vedolizumab 組有較多受試者病灶僅出現在迴腸(24.0% vs. 15.7%); (2)超過一半受試者先前都曾接受過抗腫瘤壞死因子藥品治療(vedolizumab 組 61.1% vs. 安慰劑組 53.0%)。

^{oo}未使用類固醇的臨床緩解率: vedolizumab 組 45.3% vs. 安慰劑組 18.2%; 未曾接受過抗腫瘤壞死因子藥品的受試者的臨床緩解率: vedolizumab 組 48.6% vs. 安慰劑組 42.9%。

^{pp} 至試驗第 52 週，受試者經歷不良事件在 vedolizumab 組有 73.5%、安慰劑組有 76.1%; 其中，與試驗藥物相關的比例，vedolizumab 組 19.3%、安慰劑組 14.9%; 因不良事件中斷試驗的比例，vedolizumab 組 4.0%、安慰劑組 8.2%。重度不良事件(serious adverse events, SAE)的發生比例，vedolizumab 組 8.4%、安慰劑組 10.4%; SAE 與試驗藥物相關的比例，兩組皆為 1.5%; 因 SAE 中斷試驗的比例，vedolizumab 組 1.8%、安慰劑組 3.7%。受試者嚴重感染的比例，vedolizumab 組 1.5%、安慰劑組 4.5%。

^{qq} 發炎性腸道疾病通常可以區分為潰瘍性結腸炎與克隆氏症兩類。但是，約有 5%的病人在患病初期難以區分，遂以未分類之發炎性腸道疾病歸類[32]。

^{rr} 這些病人先前皆已接受過 ≥ 3 劑 vedolizumab 靜脈注射治療。主要排除無法自行使用皮下注射劑者、無法填寫知情同意書者、無法按照研究要求完成試驗者。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

射 1 次的處置，無論先前接受靜脈注射的劑量與治療間隔時間長短。試驗期間允許病人同時接受傳統治療藥物之處置。醫師得視病人病況，將劑量由每 2 週皮下注射 1 次增加至每週注射 1 次^{ss}。追蹤時間 6 個月^{tt}。

主要評估指標為，轉為皮下注射後 6 個月，病人的糞便鈣衛蛋白(fecal calprotectin)濃度。次要評估指標為，追蹤 6 個月之後，(1)病況緩解比例的變化、疾病活動度指標的變化；(2)血漿 C-反應蛋白(C-Reactive Protein, CRP)的變化；(3)不良事件評估；(4)生活品質評估；(5)持續接受治療(drug persistence)比例等多項。

此研究最終共分析 89 位病人，包含 41 位潰瘍性結腸炎病人與 48 位克隆氏症病人。病人在接受皮下注射劑之前，已經接受靜脈注射治療的時間(中位數)為 26.1 個月(IQR 9.5 to 52.9)；男女比例相近(48%及 52%)。有 10.1%的病人(6 位潰瘍性結腸炎病人、3 位克隆氏症病人)接受每週皮下注射 1 次。

簡要而言，主要療效指標的評估結果，僅克隆氏症病人的糞便鈣衛蛋白濃度顯著降低；次要療效指標部分，受試者的病況緩解、疾病活動度、血漿 C 反應蛋白、生活品質的情況皆沒有變化。追蹤 6 個月與 12 個月時，持續用藥的比例分別為潰瘍性結腸炎病人 95.5% (85/89)、克隆氏症病人 88.5% (69/78)。不良事件的發生頻率在轉換劑型前後的情況相近；有 1.2%病人經歷短暫的局部注射處嚴重不良反應。病人滿意度普遍來說是高的(96.4%)。更換劑型後，病人維持療法的年度費用降低 15%。

3. 建議者提供之資料

廠商本次提案的目的主要涉及兩項議題，即「建議健保收載 vedolizumab 108mg 皮下注射劑型，用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症病人治療」，以及「建議將目前 vedolizumab 藥品給付的總療程，由一年擴增至兩年」。

針對上述兩項議題，廠商在送審資料中，提供與療效評估相關的實證資料，包含 vedolizumab 皮下注射劑的樞紐試驗文獻(VISIBLE 1 & VISIBLE 2)、vedolizumab 靜脈注射劑的樞紐試驗文獻(GEMINI 1 & GEMINI 2)、GEMINI 1 試驗台灣受試者的次族群分析結果(研討會摘要)、比較 vedolizumab 與抗腫瘤壞死因子藥品對於潰瘍性結腸炎病人和克隆氏症病人治療的真實世界數據(EVOLVE study)、追蹤英國病人由 vedolizumab 靜脈注射轉為皮下注射治療 12 週後的研究(TRAVELESS study)等多篇文獻。

^{ss} 須留意我國 vedolizumab 皮下注射劑型之核准用法為每 2 週注射一次。

^{tt} 有一次族群追蹤至 12 個月。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

整體而言，送審資料內容說明清楚，惟建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，或者，對於所提供文獻的納入/篩選標準給予任何說明。我們無法清楚瞭解，上述文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料，用以支持相關論述。

舉例來說，針對 vedolizumab 藥品給付的總療程由一年擴增為兩年的建議，廠商提供的實證資料主要源自 EVOLVE 試驗，這是一項由廠商支持完成、追蹤兩年之病歷回溯研究。這項研究集合美國、加拿大與希臘等國家，未曾使用過生物製劑(抗腫瘤壞死因子藥品)的潰瘍性結腸炎與克隆氏症病人數據，比較 vedolizumab 與抗腫瘤壞死因子藥品的療效表現差異。目前，vedolizumab 皮下注射劑與靜脈注射劑之四項雙盲、隨機分派第三期臨床試驗^{uu}，試驗時間皆為 52 週；而皮下注射劑的兩項試驗之公開標籤、非隨機分派延伸試驗(VISIBLE OLE)，目前尚未有正式分析結果發表。

基於本案研究議題主要為「vedolizumab 108mg 皮下注射劑型，用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症病人治療」，在有限的案件執行時間內，我們無法針對「vedolizumab 藥品給付的總療程由一年擴增至兩年」這項議題，單獨進行快速之系統性實證料搜尋步驟。但是，在查找相關資料的過程中，我們瞭解到以下數項資訊。

(1) 臨床指引^{vv}

- A. 數份[33-36]臨床指引並未具體建議各項生物製劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症處置的時間長短。
- B. 歐洲克隆氏症與結腸炎組織(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)在 2018 年發表一份回顧性研究[37]，目的是為提供臨床醫師，關於發炎性腸道疾病病人治療達到緩解後，各類藥品長期處置的優缺點、最適治療時間長短、如何調整劑量、停藥後再次接受治療、合併不同類型藥物處置等議題的實證資料。

作者依據病人接受不同種類的藥物^{ww}，分不同段落個別討論停藥的風險與效益(risk/benefit ratio)。惟針對 vedolizumab 與 ustekinumab 等藥品，較為合宜的停藥與再次使用方式，仍亟需臨床實證資料以供臨床決策之用。

^{uu} 這些樞紐試驗的試驗對象皆包含，對類固醇、免疫調節劑或抗腫瘤壞死因子藥品等療法中，至少 1 種處置的反應不佳、無法耐受，或者原本治療有效後來失去效用者。

^{vv} 廠商於送審資料中，基於「類風溼關節炎與乾癬現行藥品給付規範，生物製劑總療程為兩年」。建議健保署將 vedolizumab 的總療程放寬至兩年。

^{ww} 包含 5-amino-salicylates(5ASA)、免疫調節劑(immunomodulators)、生物製劑(如抗腫瘤壞死因子藥物)等種類藥品。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- C. 英國胃腸病學會(British Society of Gastroenterology)在 2019 發表的成人發炎性腸道疾病治療共識[38]中，雖然對於免疫調節劑與抗腫瘤壞死因子藥品的停藥問題，提出若干建議。但是，對於病人停用較新穎生物製劑後的建議，仍在等待實證資料中。

(2) 真實世界數據^{xx}

- A. Eriksson 等人[39]在 2017 年發表的研究，主要呈現一項瑞典的登錄系統資料(Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease, SWIBREG)。他們蒐集 45 間醫院超過 6,200 位接受生物製劑治療發炎性腸道疾病病人的真實世界數據，意欲了解 vedolizumab 的長期治療成效。

這項研究的分析總人數為 265 人^{yy}，包括潰瘍性結腸炎 92 人、克隆氏症 147 人。在追蹤時間(中位數)為 17 個月(IQR 14 to 20 月)時，有 42%的病人中斷 vedolizumab 治療^{zz}。中斷治療的原因有缺乏或喪失治療反應(66%)、無法耐受(23%)、其他原因(11%)。病人持續接受治療一年(1-year continuation rate)的比例，在潰瘍性結腸炎為 65%、在克隆氏症為 61%。

- B. 基於對接受 vedolizumab 治療達到病況緩解的病人，停止治療的相關資料仍付之闕如，Martin 等人[40]在 2020 年發表的研究，回溯性分析法國 21 間三級臨床醫院，95 位發炎性腸道疾病病人，於 2017 年 1 月至 2019 年 4 月間，至少接受 6 個月以上之 vedolizumab 治療，並且在病況達到至少 3 個月以上無需使用類固醇之穩定緩解情況下，中斷 vedolizumab 治療^{aaa}；作者希望藉由分析這些病人的數據，以瞭解停止使用 vedolizumab 後，病人疾病復發的風險，以及病人病況復發後再次接受 vedolizumab 治療的處置效益。

分析包括 37 位潰瘍性結腸炎病人與 58 位克隆氏症病人，25%為男性，年齡(中位數)為 32.5 歲(IQR 27.3 to 42.4)。在分析基期(baseline)，分別有 73%與 58%病人腸道黏膜屬於癒合狀態^{bbb}；接受

^{xx} 廠商在送審資料中，提出一項台灣病人接受 vedolizumab 靜脈注射處置的真實世界資料(研討會摘要)，並認為「因現行健保給付規範的限制在一年治療時間後，病人須停止治療，此時約 60%的病人將產生疾病的復發需再次治療」。根據摘要內容，該研究共納入 274 位病人(潰瘍性結腸炎 147 人)。納入之病人中，70.7%潰瘍性結腸炎病人與 50.4%克隆氏症病人未曾接受過生物製劑處置。病人在停止 vedolizumab 治療後，疾病復發的平均時間，潰瘍性結腸炎病人為 5.8 個月、克隆氏症病人為 5.5 個月。

^{yy} 指接受 vedolizumab 治療的病人。

^{zz} 這些病人的治療史，曾經接受過至少 1 項抗腫瘤壞死因子藥物的比例為 86.2%，接受過超過 2 項的比例為 50%。

^{aaa} 如果病人在停止 vedolizumab 之後，又開始接受其他新的藥物治療，則將排除於分析。病人停止用藥的原因，可以是病人自己的意願、懷孕、藥物安全性問題、保險給付問題等。

^{bbb} 這些病人的治療史，有 87%曾接受過免疫調節劑、91%曾接受過抗腫瘤壞死因子藥物(60%≥2 項)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

vedolizumab 治療的時間(中位數)為 14.5 個月(IQR 8.2 to 21.5)；有 72%病人為每 8 週靜脈注射 1 次、28%每 4 週靜脈注射 1 次。

在追蹤時間(中位數)11.2 個月(IQR 5.8 to 17.2)之時，有 64%病人出現病況復發。停用 vedolizumab 後，疾病復發的時間(中位數)為 13.2 個月(IQR 10.8 to 15.6)。

- C. Kuo 等人[41]於 2021 年發表一項回溯性研究，呈現台灣成功大學附設醫院在 2017 年 10 月至 2021 年 5 月間，37 位接受 vedolizumab 治療(每 8 週靜脈注射 1 次)的中重度潰瘍性結腸炎病人數據。這些病人的平均年齡 46.5 歲、男女比例 1:1，81.8%未曾接受過任何生物製劑治療。其中 19 位病人完成 1 年的治療，之後，因為沒有健保給付所以停藥。

在停止 vedolizumab 治療後，有 58.9%(11/19)的病人病況復發；停用 6 個月時的復發比例為 42.1%(8/19)，停用 12 個月時的復發比例為 52.6%(10/19)。停用 vedolizumab 後，疾病復發的平均時間為 5.8 個月。

(3) 其他可能的治療方案

- A. 由多篇文獻我們瞭解到，潰瘍性結腸炎與克隆氏症的疾病特性並不相同，造成病人患病的可能原因各異。病人接受治療後的反應也迥然不同；以克隆氏症為例，某些病人在沒有調升治療劑量的情況下，即可達到持續緩解的狀態，但是，有些病人即使調升劑量、使用複方組合藥品(包含免疫抑制劑或生物製劑)，治療反應仍舊不佳。

針對這樣的情況，運用診斷醫材篩選出具有復發高風險的克隆氏症病人，以“top-down”的模式[42](反轉傳統“step-up”模式)，先給予生物製劑治療，之後才給予免疫抑制劑、類固醇等藥品。期待藉此能夠讓這些病人有比較高的比例達到黏膜癒合的結果，希望有機會改善疾病進程[43]。

- B. 雖然，生物製劑藥品顯著改善發炎性腸道疾病的處置效益，但是，能夠長期維持臨床緩解的病人仍是少數。多篇[44-46]統合分析與回顧類研究，探討合併兩項生物製劑的治療方案，包括[vedolizumab 合併抗腫瘤壞死因子藥品]、[vedolizumab 合併 ustekinumab]等。這些研究的結果促使我們更全面地思考，在病人的整個治療流程(treatment pathway)中，各種治療方案(不同種類藥品單用或合併使

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用、“step-up”、“top-down”，使用期限長短)的角色，以及相關藥物不良事件與對健保預算的影響。

上述幾點資訊為我們對「vedolizumab 藥品給付的總療程由一年擴增為兩年」此項議題，初步探索後獲得的資訊。整體看來，這項議題不僅牽涉署方資源配置妥適性的問題，如何提供不同疾病、不同病況病人最適處置方案，避免腸道損傷至不可逆轉之境，使得整體治療成效最大化、長期用藥造成的不良事件最小化，似乎都需要廠商提供更多實證資料與說明，使提案之立論基礎更為穩健。

4. 療效評估結論

(1) 相對療效與相對安全性評估

針對本案研究主題「vedolizumab 皮下注射劑用於潰瘍性結腸炎與克隆氏症治療」，實證資料主要源自 VISIBLE 1 試驗與 VISIBLE 2 試驗。這兩項試驗的重點內容如表 6 所示。

表 6、VISIBLE 1 試驗與 VISIBLE 2 試驗重點內容彙整表

	VISIBLE 1 試驗	VISIBLE 2 試驗
試驗設計	雙盲、隨機分派、多國多中心、安慰劑對照第三期臨床試驗。	雙盲、隨機分派、多國多中心、安慰劑對照之第三期臨床試驗
試驗目的	驗證 vedolizumab 皮下注射劑做為中重度、活動性之潰瘍性結腸炎病人維持療法的表現。	驗證 vedolizumab 皮下注射劑做為中重度、活動性之克隆氏症病人維持療法的表現。
試驗對象	年齡 18 至 80 歲、罹患中重度、活動性潰瘍性結腸炎至少 6 個月(含)以上的病人。對於類固醇、免疫調節劑或抗腫瘤壞死因子藥品等療法中，至少 1 種處置的反應不佳、無法耐受，或者原本治療有效後來失去效用。	年齡 18 至 80 歲、已確診≥3 個月的中重度、活動性克隆氏症病人。這些病人先前對於類固醇、免疫調節劑和/或抗腫瘤壞死因子等藥品的治療沒有適切的反應或無法耐受。
試驗藥物	在試驗第 0 週與第 2 週，每週接受 1 劑 vedolizumab 300mg 靜脈注射作為誘導治療。至試驗第 6 週，經評估對試驗有反應的受試者，以 2:1:1 比例隨機分派至 vedolizumab 108mg 皮下注射劑組(Q2W)、vedolizumab 300mg 靜脈注射劑組(Q8W)或安慰劑組，持續治療至試驗第	在試驗第 0 週與第 2 週，每週接受 1 劑 vedolizumab 300mg 靜脈注射做為誘導治療。至試驗第 6 週，經評估對試驗有反應的受試者，以 2:1 比例隨機分派至 vedolizumab 108mg 皮下注射劑組(Q2W)或安慰劑組，持續治療至試驗第 52 週。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

		VISIBLE 1 試驗	VISIBLE 2 試驗
		52 週。	
試驗 結果	主要療效指標	216 位接受維持治療的受試者，在試驗第 52 週達到臨床緩解的比例，分別為 vedolizumab 皮下注射劑組 46.2%、vedolizumab 靜脈注射劑組 42.6%、安慰劑組 14.3%。Vedolizumab 皮下注射劑組與安慰劑組的表現差異為 32.3% (95% CI 19.7% to 45.0%，P<0.001)，差異達到統計顯著。	410 位接受維持治療的受試者，在試驗第 52 週時，vedolizumab 皮下注射劑組有 48.0% 受試者、安慰劑組有 34.3% 受試者達到臨床緩解標準(Δ 13.7%，95% CI 3.8 to 23.7%，P=0.008)，差異達到統計顯著。
	藥物安全性評估	整體而言，vedolizumab 兩組的表現相近，除皮下注射劑組有較高之注射部位反應(10.4% vs. 1.9%)。	整體而言，vedolizumab 組與安慰劑組的表現相近。至試驗第 52 週，受試者經歷 SAE 的比例，vedolizumab 組 8.4%、安慰劑組 10.4%；SAE 與試驗藥物相關的比例，兩組皆為 1.5%；因 SAE 中斷試驗的比例，分別為 1.8% vs. 3.7%。
	日本族群分析	至試驗第 52 週，40% (4/10) vedolizumab 皮下注射劑組的受試者、20% (2/10) 安慰劑組的受試者達到臨床緩解；兩組差異 20% (95%CI -27.9 to 61.8%)。大致而言，日本受試者的表現與全體受試者表現相近。	---

(2) 主要醫療科技評估組織之給付建議

請參閱內文表 2。

(3) 醫療倫理

無系統性收集之國內相關資訊可供參考；僅呈現加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 等醫療科技評估組織蒐集的病友意見於後。

總結來說，病人或醫療照護專業人員表示：

A. 病友團體

- (a) 病人表達支持收載 vedolizumab 皮下注射劑型的意見，主要原因除了處置的方便性之外，病人也可以避免因為需要到醫院接受治療，而請假無法工作或旅遊的情況。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (b) 針對已給付藥品的治療經驗，潰瘍性結腸炎病人表示，用這些藥物想要達到疾病緩解或妥善地控制症狀，有其困難度；克隆氏症病人則表示，雖然已給付藥品提供一定的治療成效，但是，仍有部分病人因為藥物不良事件中斷治療，或者，因為疾病進展需要接受手術治療。

B. 醫療照護專業人員

醫療照護專業人員表示，vedolizumab 皮下注射劑型除了提供病人接受處置的方便性之外，也可以節省至醫療院所靜脈輸注的費用。

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). 主要醫療科技評估組織報告

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。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	潰瘍性結腸炎相關評估報告，於 2020 年 5 月公告。 克隆氏症相關評估報告，於 2021 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	潰瘍性結腸炎及克隆氏症於 2020 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2022 年 7 月 22 日止，未查獲相關評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2020 年 7 月公告兩 份評估報告 (潰瘍性結腸炎及克隆氏症)。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

(1). Vedolizumab 皮下注射劑型用於潰瘍結腸炎

加拿大 CADTH 藥物專家委員會 (the CADTH Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2020 年 5 月完成的潰瘍結腸炎科技評估報告[6]，建議有條件給付 vedolizumab 皮下注射劑型用於對傳統治療或 infliximab 療效反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中等至重度活動性潰瘍結腸炎病人。

給付條件包括：

- 與 vedolizumab 靜脈注射劑的給付方式類似。
- Vedolizumab 皮下注射劑只能用於誘導期接受 vedolizumab 靜脈注射劑後，出現治療反應的病人。
- Vedolizumab 皮下注射劑的藥費不能比目前給付中最便宜的生物製劑貴。

經濟評估相關內容，摘要如後：

Vedolizumab 皮下注射劑型為含 108 mg/0.68 L 的單次劑量預先充填的針筒或筆，建議在至少使用過兩次 vedolizumab 300 mg 靜脈注射後，開始每 2 週皮下注射使用一支 vedolizumab 108 mg，申請價格為預充填針筒或筆每支 822.5 加幣，預估首年年度藥費包括起始治療使用 2 次 vedolizumab 靜脈注射劑型的藥費為 25,501 加幣，次年年度藥費為每年 21,385 加幣。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

廠商提交一個成本效用分析用以評估 vedolizumab 皮下注射劑型用於治療於對傳統治療或 infliximab 療效反應不佳、失去治療反應或無法耐受的中度至重度活動性潰瘍結腸炎病人，採用加拿大公共健康照顧觀點，評估時間設定為病人終生，納入未使用過及曾經使用 TNF- α 拮抗劑的活動性潰瘍性結腸炎病人，使用一種生物製劑(adalimumab、infliximab 生物相似藥、golimumab、vedolizumab 靜脈注射劑、vedolizumab 皮下注射劑)或傳統治療，經濟評估模型在誘導期建構決策樹模型，其後建構馬可夫模型用於病人模擬長期成本效益。

對於誘導期治療無反應的病人將轉換使用傳統治療(例如再次進行誘導治療)或是進行手術，對於生物製劑的誘導治療有反應的病人，則是進入馬可夫模型相對應的健康狀態(例如緩解期或是治療有反應期)，期間病人可能維持在緩解期或是治療有反應期，或失去緩解或治療反應而轉移到活動性潰瘍性結腸炎的健康狀態，在活動性潰瘍性結腸炎的病人可能進行手術治療，其後進入術後緩解期或是術後併發症期的健康狀態，術後緩解期的病人亦可能轉移至術後併發症期，模型假設任何健康狀態的病人皆可能進入死亡期。

基於缺乏相關直接比較 vedolizumab 皮下注射劑型與其他生物製劑的臨床試驗數據，廠商執行一項間接比較(NMA)，用以評估 vedolizumab 皮下注射劑的相對療效。模型假設不同健康狀態具各自的效用值與成本參數，建議者在模型中假設大部分對照組的劑量調升。

CADTH 指出廠商的成本效用分析具有以下研究限制：

- 相對療效的參考來源為廠商提供的間接比較，但未提供完整的文獻回顧過程使證據力有限，且不同試驗具有異質性。
- 由於相對療效的信賴區間較寬使機率性(probabilistic)的ICER不穩定。
- 在廠商的基礎方案分析排除ustekinumab及tofacitinib。
- 模型高估接受手術及手術後併發症的機率、醫療利用及費用。
- 醫療資源利用並未真實反映加拿大的臨床照顧情境。
- 模型假設劑量提升的部分具不確定性，因與藥品仿單內容不同。

CADTH 重新執行成本效用分析，分別評估未使用及曾經使用 TNF- α 拮抗劑兩組病人的成本效益結果，並進一步處理廠商模型的研究限制，包括納入相關的比較藥品，調整手術及術後併發症的機率、費用和資源利用，並且移除劑量提升的假設。有鑑於廠商評估結果並不穩定，CADTH 呈現確定性(deterministic)的評估結果。CADTH 的基礎案例分析，在未接受過 TNF- α 拮抗劑的病人中，相較於 tofacitinib，vedolizumab 皮下注射劑型的療效較差且費用較高，tofacitinib 呈現絕對優勢；未接受過 TNF- α 拮抗劑的病人中，相較於 tofacitinib，vedolizumab

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

皮下注射劑型的病人每增加一個經健康生活品質校正生命年(Quality-adjusted life year, QALY)需多花費 1,152,959 加幣。

CADTH 採用廠商的間接比較數據(NMA)，並無法消除廠商 NMA 在方法學上的問題，因此，應謹慎解釋 CADTH 的分析結果。

依廠商建議價，vedolizumab 皮下注射劑的 ICER 超過願付價格 (willingness-to-pay) 5 萬加幣/QALY gained，因此評估 vedolizumab 皮下注射劑納入給付並不具成本效益；vedolizumab 皮下注射劑的首年年度藥費為 25,501 加幣(包括誘導期使用的 vedolizumab 靜脈注射劑費用)，次年起年度藥費為 21,385 加幣，然而，最便宜的 infliximab 生物相似藥的首年年度藥費僅 15,776 加幣，次年起為 13,804 加幣，vedolizumab 皮下注射劑相較於其他生物製劑的相對療效證據不足支持 vedolizumab 皮下注射劑的價格可高於其他生物製劑。

(2). Vedolizumab皮下注射劑型用於中度至重度活動性克隆氏症

加拿大 CADTH 藥物專家委員會(CDEC)於 2021 年 1 月公布克隆氏症相關評估報告[8]，建議有條件給付 vedolizumab SC 用於中度至重度活動性克隆氏症病人。

CADTH 同意給付的條件包括：

- 與vedolizumab靜脈注射劑的給付方式類似
- Vedolizumab皮下注射劑只能用於誘導期接受vedolizumab靜脈注射劑後，出現治療反應的病人
- Vedolizumab皮下注射劑的總療程費用不得超過目前用於克隆氏症生物製劑中費用最低者

此報告並未提及成本效用分析，但廠商提交了成本比較，評估 vedolizumab 皮下注射劑相較於 vedolizumab 靜脈注射劑、adalimumab、infliximab 和 ustekinumab 用於中度至重度活動性克隆氏症成人病人的維持治療，成本比較評估內容，摘要如下：

Vedolizumab 皮下注射劑的每位病人每年的維持期藥費成本高於 adalimumab 和 infliximab 生物相似藥 (Renflexis)，低於 ustekinumab。由於接受 vedolizumab 皮下注射劑的病人必需先接受 vedolizumab 靜脈注射劑起始治療，因此廠商只計算維持藥費成本可能低估了導入 vedolizumab 皮下注射劑的總治療成本，因此 CADTH 將誘導治療的費用包括在總成本計算中，則 vedolizumab 皮下注射劑第一年治療成本相較於 ustekinumab 節省 10,425 加幣，相較於 infliximab 生物相似

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

藥 (Renflexis) 增加 10,544 加幣。

CADTH 在 2016 年審查了 vedolizumab 靜脈注射劑並建議收載的條件是使用 vedolizumab 靜脈注射劑的治療成本不應超過其他生物製劑的最低成本。vedolizumab 靜脈注射劑的價格需要降低 40%，才能與 infliximab 生物相似藥 (Renflexis) 的價格相當。因此，vedolizumab 皮下注射劑需要類似的降價才不會為 vedolizumab 靜脈注射劑增加額外的成本。

Vedolizumab 皮下注射劑的首年年度藥費 26,320 加幣，次年起年度藥費為 21,458 加幣，而 infliximab 生物相似藥的首年年度藥費僅 15,776 加幣，次年起為 12,862 加幣，Vedolizumab SC 相較於其他生物製劑的相對療效具不確定性，因此沒有實證支持 Vedolizumab SC 用在治療中度至重度克隆氏症的價格高於其他生物製劑是合理的。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 在 2020 年 11 月會議的公開摘要文件 (Public Summary Document) [14]，建議給付 vedolizumab 皮下注射劑型用於中至重度潰瘍性結腸炎的維持治療及重度克隆氏症的維持治療。

廠商向 PBAC 提交一份最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，模型設定誘導期使用 vedolizumab 靜脈注射後、接著 vedolizumab 皮下注射用於維持治療為介入策略，接著 vedolizumab 靜脈注射用於維持治療為比較策略，而最低成本分析基於 vedolizumab 皮下注射相較於 vedolizumab 靜脈注射兩組間療效的不劣性宣稱 (non-inferiority claim) 而進行相關研究。

基於 VISIBLE 1、VISIBLE 2 和 GEMINI 三項臨床試驗，廠商評估等效有效劑量 (equi-effective dose)：每兩週 vedolizumab 皮下注射 108 mg 可對等每八週 vedolizumab 靜脈注射 300 mg。PBAC 考慮到臨床試驗的維持劑量都是選擇每兩週皮下注射 vedolizumab 108 mg 或每八週靜脈注射 vedolizumab 300 mg，因此認為相關假設是合理的。

廠商遞交的最低成本分析研究，2 年評估時間之中 (不包括起始治療用藥)，靜脈注射的病人接受注射 13 次，皮下注射的病人接受注射 52 次；PBAC 認為這是合理的並同意廠商基於最低成本分析法在起始誘導治療之後開始估算藥費。

有關醫療處置費用，原先廠商假設 vedolizumab 靜脈注射超過 30 分鐘，評

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估兩年內靜脈注射費用共 1,313 澳幣，執行最低成本分析研究的結果為兩組整體費用相同。其後，廠商調整相關假設為靜脈輸注不超過 30 分鐘，評估兩年內靜脈輸注費用共 1,027 澳幣，則最低成本分析研究結果為皮下注射組的整體費用較高。次委員會會議前的廠商回應(Pre-Sub-Committee Response, PSCR)認為假設靜脈注射時間未超過 30 分鐘較為合宜。

此外，對於廠商未估算皮下注射的醫療處置費用，假設全部使用皮下注射的病人皆可自行注射、無需協助，在 PBAC 評估中，最低成本分析研究中應假設約 10%病人需要協助皮下注射。

最終，基於最低成本分析研究比較結果，PBAC 建議 vedolizumab 皮下注射納入給付。

3. NICE (英國)

至 2022 年 7 月 22 日止，未查獲相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (the Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2020 年 7 月公開兩份報告[19, 21]，建議有條件給付皮下注射 vedolizumab 治療對於傳統治療或其他 TNF alpha 抑制劑無反應或不耐受的中度至重度潰瘍性結腸炎成人病人及對於傳統治療或其他 TNF alpha 抑制劑無反應或不耐受的中度至重度活動性克隆氏症成人病人，其中並未提及經濟評估內容。上述建議在廠商提供核准的病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 增進給付皮下注射 vedolizumab 的成本效益。

(二). 財務影響評估

建議者提供之財務影響分析設定健保將 Entyvio®皮下注射劑型納入給付，將取代現有健保給付之生物製劑，預估本案生效後，未來五年 Entyvio®皮下注射劑型及 Entyvio®靜脈注射劑型年度藥費合計第一年共 2.92 億元至第五年 3.42 億元，扣除被取代藥品年度藥費，以及將節省的醫療處置費用納入估算，預計對健保整體財務影響為第一年 2,280 萬元至第五年 3,415 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

建議者採用的主要假設與理由分列，如後：

1. 臨床使用地位：建議者估計皮下注射劑型可取代現有治療藥品，屬取代關係。
2. 目標族群推估：建議者參考過去查驗中心完成相關藥品的 HTA 報告，預估未來五年接受生物製劑的潰瘍性結腸炎病人數第一年 600 人至第五年約 700 人，接受生物製劑的克隆氏症病人數第一年約 500 人至第五年約 1,200 人。
3. 本品使用人數推估：在健保同意 Entylvio®(包括皮下注射劑及靜脈注射劑)給付時間延長一年的情境，建議者評估新增使用 Entylvio®至第二年的病人族群，這些病人部分在目前給付情境可能在停止用藥後復發再次用藥，部分在停藥後病情穩定不需再次用藥，故建議者預估本案生效後的第一年至第三年 Entylvio®占率成長，第四年起 Entylvio®占率則與目前給付情境相近，預計新增給付的 Entylvio®皮下注射劑影響，使得已給付的 Entylvio®靜脈注射劑使用人數逐年降低，Entylvio®用藥人數評估結果，如後表：

	建議者預估 Entylvio®用藥人數	
	潰瘍性結腸炎	克隆氏症
靜脈注射	第一年 290 人至第五年 270 人	第一年 100 人至第五年 140 人
皮下注射	第一年 220 人至第五年 270 人	第一年 120 人至第五年 170 人

4. 本品年度藥費：依本次建議支付價及給付規定，建議者評估每位 Entylvio®用藥病人每年接受「靜脈注射 8 劑」或「靜脈注射 2 劑加上皮下注射 24 劑」，建議者評估未來五年本品年度藥費，詳如後表：

	建議者預估 Entylvio®年度藥費(元)		
	靜脈注射劑	皮下注射劑	總藥費
潰瘍性結腸炎	1.15 億至 1.08 億	0.88 億至 1.09 億	2.03 億至 2.17 億
克隆氏症	0.42 億至 0.56 億	0.47 億至 0.69 億	0.89 億至 1.24 億
合計			2.92 億至 3.42 億

5. 被取代藥費：建議者評估新增給付的 Entylvio®皮下注射劑主要取代 Entylvio®靜脈注射劑，用在治療克隆氏症及潰瘍性結腸炎另可取代 Humira®，預計本案生效第一年 Humira®市占率降低約 6%，至第五年 Humira®市占率降低約 1%；用於治療克隆氏症，建議者評估尚可取代 Stelara®，同樣假設市占率第一年降低 6%至第五年降低 1%，綜上，建議者評估未來五年取代藥品的年度藥費為第一年 2.67 億元至第五年 3.07 億元。
6. 其他醫療費用：建議者認為給付時間延長的病人將可減少一次大腸鏡檢查或小腸鏡檢查，未來五年節省醫療費用第一年約 50 萬至第五年約 70 萬。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

7. 財務影響：建議者扣除取代藥費及其他醫療費用後，評估本案生效的財務影響為第一年 2,280 萬元至第五年 3,415 萬元。

本報告認為建議者引用過去醫療科技評估報告之內容，本報告更新健保資料庫分析重新推估可能之財務影響，過程說明如下：

1. 臨床使用地位：本報告評估 Entvyio[®]皮下注射劑可取代現有治療藥品，屬取代關係，然而，Entvyio[®]用藥時間增加伴隨藥費支出增加，對健保的財務影響而言，屬新增關係，綜上，本報告評為取代合併新增關係。
2. 目標族群：考量近年給付多項生物製劑用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症，本報告分析近年健保申報資料，重新推估未來五年潰瘍性結腸炎使用生物製劑病人數第一年 1,110 人至第五年 1,600 人，克隆氏症病人使用生物製劑人數第一年 1,130 人至第五年 2,100 人。
3. 本品使用人數推估：分析健保數據，本報告發現建議者假設本案生效後的 Entvyio[®]市占率高於現行健保資料中 Entvyio[®]市占率，考慮到本案生效後，Entvyio[®]單獨延長健保使用時間的優勢，因此建議者評估較高的市占率，應屬合理，沿用建議者本案生效的市占率比例，最終預估本品用藥人數如後：

	本報告預估 Entvyio [®] 用藥人數	
	潰瘍性結腸炎	克隆氏症
靜脈注射	第一年 420 人至第五年 500 人	第一年 170 人至第五年 210 人
皮下注射	第一年 320 人至第五年 520 人	第一年 190 人至第五年 250 人

4. 本品年度藥費：建議者採健保規定用量上限換算 Entvyio[®]年度藥費，本報告考慮給付規定限制誘導期對治療有反應的病人才能接受維持期治療，且本次提出建議給付使用兩年後亦需要停止用藥，因此評估建議者高估每人每年平均用量，本報告參考 VISIBLE 1 試驗誘導期有治療反應率約 60%，現行給付狀態停藥病人復發比例 60%[41]，以建議支付價推估本案生效後 Entvyio[®]年度藥費為第一年 3.32 億元至第五年 4.89 億元，詳如後表。

	本報告預估 Entvyio [®] 年度藥費(元)		
	靜脈注射劑	皮下注射劑	總藥費
潰瘍性結腸炎	1.42 億至 1.86 億	0.89 億至 1.46 億	2.31 億至 3.32 億
克隆氏症	0.47 億至 0.86 億	0.53 億至 0.72 億	1.00 億至 1.57 億
合計			3.32 億至 4.89 億

5. 被取代藥費：建議者並未將今年開始給付治療潰瘍性結腸炎的生物製劑納入估算，且本報告分析健保資料庫發現建議者低估克隆氏症使用 infliximab 比

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

例及克隆氏症病人使用 Entylvio[®]比例呈現降低趨勢，因此認為建議者高估未生效的情境中 Entylvio[®]市占率。另外，建議者計算個別取代藥品使用量時，假設每位病人都能用完健保給付規定療程上限的藥品數量，並未考量健保給付規定誘導期須有效方能續用及滿一年停用的限制，高估每人每年平均使用量。因此，本報告採取代藥品近年實際年申報量，並將新給付藥品納入估算考量，預估未來五年潰瘍性結腸炎被取代藥品的年度藥費為第一年 1.84 億元至第五年 2.54 億元，克隆氏症的取代藥品藥費為第一年約 9,400 萬元至第五年 1.25 億元，合計被取代藥品藥費為第一年 2.77 億元至第五年 3.80 億元。

6. 其他醫療費用：對於建議者假設放寬給付時間上限可使 Entylvio 用藥病人減少一次大腸鏡檢查或小腸鏡檢查，本報告理解病情穩定的病人有機會延長檢查時間間隔，但考量相關假設不確定性較高且節省的檢查費用對整體財務分析結果的影響甚少，故不納入估算。
7. 財務影響：扣除取代藥費，本報告預估本案生效後，未來五年的財務影響為第一年 5,400 萬元至第五年 1.10 億元。然而，Stelara[®]另有財務分擔方案，故財務影響分析結果尚有低估之虞。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 3 月藥品專家諮詢會議建議不延長 Entylvio 總療程至 2 年，且同意建議者所提出 Entylvio[®] SC 劑型健保支付價每支 12,359 元、Entylvio[®] IV 劑型維持原價。

本報告依上述會議決議，假設新增給付的 Entylvio[®] SC 劑型取代 Entylvio[®] IV 劑型，以 2023 年 4 月起 Entylvio[®] IV 劑型每支 53,421 元、Entylvio SC[®]劑型健保支付價每支 12,359 元更新財務影響評估，如後表：

	Entylvio [®] SC 年度藥費(元)	財務影響(元)
潰瘍性結腸炎	第一年 0.32 億 至第五年 0.66 億	第一年節省 0.05 億 至第五年節省 0.08 億
克隆氏症	第一年 0.07 億 至第五年 0.27 億	第一年節省 59 萬 至第五年節省 217 萬
合計	第一年 0.40 億 至第五年 0.93 億	第一年節省 0.05 億 至第五年節省 0.10 億

敏感度分析，假設 Entylvio[®] SC 劑型取代其他成分藥品，按 2023 年 5 月健保支付價，再經諮詢醫師評估 Entylvio SC 劑型主要取代 Entylvio IV 劑型，僅少部分取代其他生物製劑，校正健保資料庫分析生物藥品使用比例後，再依健保資料庫分析病人使用量估算取代藥品年度藥費，預估未來五年財務影響為第一年節省 0.03 億元至第五年為增加 0.03 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Product Information - Entvyio. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf. Published 2022. Accessed July 13, 2022.
2. Labels for Biologic License Application - Entvyio (vedolizumab). U.S. Food & Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125476Orig1s046lbl.pdf. Published 2022. Accessed July 11, 2022.
3. Product Information - Entvyio. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf. Published 2022. Accessed July 11, 2022.
4. 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. Published 2022. Accessed July 11, 2022.
5. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Vedolizumab (Entvyio). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/vedolizumab>. Published 2015. Accessed July 11, 2022.
6. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Vedolizumab (Entvyio). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <https://www.cadth.ca/vedolizumab-1>. Published 2020. Accessed July 11, 2022.
7. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Vedolizumab (Entvyio). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/vedolizumab-0>. Published 2016. Accessed July 11, 2022.
8. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Vedolizumab (Entvyio). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/vedolizumab-2>. Published 2021. Accessed July 11, 2022.
9. Patient Input - Vedolizumab (Entvyio) for Ulcerative colitis. CADTH Common Drug Review. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SR0635_Entvyio_PI%20Submission.pdf. Published 2019. Accessed July 12, 2022.
10. Patient Input - Vedolizumab (Entvyio) for Crohn's disease. CADTH Common Drug Review. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/SR0647_Entvyio_PI%20Submission.pdf. Published 2020. Accessed July 12, 2022.
11. Public Summary Document - Vedolizumab (Entvyio) for Ulcerative colitis -

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- July 2014 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/vedolizumab-psd-07-2014>. Published 2014. Accessed July 11, 2022.
12. Public Summary Document - Vedolizumab (Entyvio) for Ulcerative colitis - March 2015 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/vedolizumab-entyvio-psd-03-2015>. Published 2015. Accessed July 11, 2022.
 13. Public Summary Document - Vedolizumab (Entyvio) for Crohn's disease - March 2015 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/vedolizumab-entyvio-2-psd-03-2015>. Published 2015. Accessed July 11, 2022.
 14. Public Summary Document - Vedolizumab (Entyvio) - November 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/vedolizumab-injection-108-mg-in-0-68-ml-pre-filled-syringe>. Published 2020. Accessed July 11, 2022.
 15. General Schedule - vedolizumab The Pharmaceutical Benefits Scheme.
<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10384M-10390W-10398G-10415E>. Accessed July 13, 2022.
 16. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis (TA342). National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta342>. Published 2015. Accessed July 11, 2022.
 17. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy (TA352). National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta352>. Published 2015. Accessed July 11, 2022.
 18. Medicines advice - vedolizumab (Entyvio) for ulcerative colitis. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vedolizumab-entyvio-fullsubmission-104515/>. Published 2015. Accessed July 13, 2022.
 19. Medicines advice - vedolizumab (Entyvio) for ulcerative colitis. Scottish

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vedolizumab-entyvio-abb-smc2276/>. Published 2020. Accessed July 13, 2022.
20. Medicines advice - vedolizumab (Entyvio) for Crohn's disease. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vedolizumab-entyvio-fullsubmission-106415/>. Published 2015. Accessed July 13, 2022.
21. Medicines advice - Vedolizumab (Entyvio) for Crohn's disease. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vedolizumab-entyvio-abb-smc2277/>. Published 2020. Accessed July 13, 2022.
22. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158(3): 562-572.e512.
23. Kobayashi T, Ito H, Ashida T, et al. Efficacy and safety of a new vedolizumab subcutaneous formulation in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Intestinal research* 2021; 19(4): 448-460.
24. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *Journal of Crohn's & colitis* 2022; 16(1): 27-38.
25. Bergqvist V, Holmgren J, Klintman D, Marsal J. Real-world data on switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2022; 55(11): 1389-1401.
26. Vermeire S, Krznarić Ž, Kobayashi T, et al. P374 Effects of subcutaneous vedolizumab on health-related quality of life and work productivity in patients with ulcerative colitis: results from the Phase 3 VISIBLE 1 trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 13(Supplement_1): S292-S292.
27. Vermeire S, Krznaric Z, Kobayashi T, et al. Sa1878 – Effects of Subcutaneous Vedolizumab on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Patients with Ulcerative Colitis: Results from the Phase 3 Visible 1 Trial. *Gastroenterology* 2019; 156(6, Supplement 1): S-438-S-439.
28. Sandborn WJ, Loftus EV, Baert FJ, et al. Sa1878 Post Hoc examination of visible 1 data for baseline predictors of response to 2 or 3 IV doses of vedolizumab for adults with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158(6, Supplement 1): S-462.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

29. Sandborn WJ, Danese S, Jansson JP, et al. Sa1879 Efficacy and safety of vedolizumab reinitiation following treatment interruption: post hoc analysis of the visible trial data. *Gastroenterology* 2020; 158(6, Supplement 1): S-462-S-463.
30. Sandborn WJ, Wolf DC, D'Haens GR, et al. Sa1880 Dose escalation of subcutaneous vedolizumab in patients with ulcerative colitis: a post hoc analysis of the visible trial data. *Gastroenterology* 2020; 158(6, Supplement 1): S-463.
31. NCT02620046 - A Study of Long-term Effects of Vedolizumab Subcutaneous in Adults With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620046?term=NCT02620046&draw=2&rank=1>. Published 2022. Accessed July 18, 2022.
32. 陳信佑, 李嘉龍. 糞便鈣衛蛋白之臨床應用. *內科學誌* 2015; 26: 156-161.
33. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022; 16(1): 2-17.
34. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 16(2): 179-189.
35. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *The American journal of gastroenterology* 2019; 114(3): 384-413.
36. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 14(1): 4-22.
37. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12(1): 17-31.
38. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68(Suppl 3): s1-s106.
39. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2017; 52(6-7): 722-729.
40. Martin A, Nachury M, Peyrin-Biroulet L, et al. Maintenance of Remission Among Patients With Inflammatory Bowel Disease After Vedolizumab

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- Discontinuation: A Multicentre Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020; 14(7): 896-903.
41. Kuo C-J, Le P-H, Tai W-C, et al. The effectiveness and safety of vedolizumab induction for moderate to severe ulcerative colitis for Asia patient: A real practice observational study. *Journal of the Formosan Medical Association* 2021.
 42. Yu CY, Hommes DW. Step-Up vs. Top-Down Approach in Crohn's Disease. In: Baumgart DC, ed. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach*. Cham: Springer International Publishing; 2017:481-489.
 43. Diagnostcs Assessment Programme - PredictSURE IBD and IBDX to guide personalised treatment of Crohn's disease. National Institute for Health and Care Excelence. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg45/documents/overview>. Published 2020. Accessed July 20, 2022.
 44. Ribaldone DG, Pellicano R, Venero M, et al. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2019; 54(4): 407-413.
 45. Yzet C, Diouf M, Singh S, et al. No Benefit of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy of Biologics That Are Not Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2021; 19(4): 668-679.e668.
 46. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, et al. Systematic Review With Meta-analysis: Safety and Effectiveness of Combining Biologics and Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease. *Crohn's & colitis 360* 2022; 4(1): otac002.

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、澳洲藥品福利計劃(PBS)的給付條件(針對用於潰瘍性結腸炎及克隆氏症治療的生物製劑)[15]

TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS

The following information applies to the prescribing under the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) of adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib and vedolizumab for adult patients with ulcerative colitis. Patients are eligible for PBS-subsidised treatment with either adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib or vedolizumab at any one time.

From 1 July 2021, under the PBS, all adult patients will be able to commence a treatment cycle where they may trial PBS-subsidised biological medicine¹ without having to experience a disease flare when swapping to one of the alternate agents. Under these arrangements, within a single treatment cycle, a patient may continue to receive long-term treatment with a PBS subsidised biological medicine while they continue to show a response to therapy.

A patient who received PBS-subsidised biological medicine treatment prior to 1 July 2021 is considered to start their first cycle as of 1 July 2021. Within the same treatment cycle, a patient cannot trial and fail², or cease to respond to, the same PBS-subsidised biological medicine more than once. Once a patient has either failed or ceased to respond to treatment 3 times, they are deemed to have completed a treatment cycle and they must have, at a minimum, a 5-year break in PBS-subsidised therapy before they are eligible to commence the next cycle. The 5-year break is measured from the date of the last approval for PBS-subsidised biological medicine treatment in the most recent cycle to the date of the first application for initial treatment with a PBS-subsidised biological medicine under the new treatment cycle.

A patient who has failed fewer than 3 trials of a biological medicine in a treatment

¹ Where the term 'biological medicine' appears in the following notes and restrictions, it refers to the tumour necrosis factor (TNF) alfa antagonists (adalimumab, golimumab, infliximab), the alpha-4 beta-7 integrin inhibitor (vedolizumab) and the Janus kinase (JAK) inhibitor (tofacitinib).

² Serious adverse reaction of a severity resulting in the necessity for permanent withdrawal of treatment, including serious infusion or injection related reactions, Steven's Johnson Syndrome, development of a demyelinating lesion, progressive multifocal leukoencephalopathy and malignancy related to treatment with the biological medicine, is not considered as a treatment failure.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

cycle and who has a break in therapy of less than 5 years may commence a further course of treatment within the same treatment cycle under the Initial 2 treatment restriction.

A patient who has failed fewer than 3 trials of a biological medicine in a treatment cycle and who has a break in therapy of more than 5 years, may commence a new treatment cycle under the Initial 3 treatment restrictions.

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

1. Initial treatment.

Applications for initial treatment should be made where:

- (1) an adult patient has not received prior PBS-subsidised biological medicine treatment and wishes to commence such therapy (Initial 1 - New patient); or
- (2) an adult patient has received prior PBS-subsidised biological medicine therapy (initial or continuing) and wishes to trial an alternate medicine (Initial 2 - Change or Recommencement of treatment after a break in biological medicine therapy of less than 5 years) [further details are under 'Swapping therapy' below]; or
- (3) an adult patient wishes to recommence treatment with a specific biological medicine following a break in PBS-subsidised therapy of less than 5 years with the same agent (Initial 2 - Change or Recommencement of treatment after a break in biological medicine therapy of less than 5 years); or
- (4) an adult patient wishes to recommence treatment with a biological medicine following a break in PBS-subsidised therapy of more than 5 years (Initial 3 - recommencement of treatment after a break in biological medicine of more than 5 years).

Treatment authorisations under Initial 1, Initial 2 and Initial 3 will be limited to provide for a maximum of 16 weeks of therapy for adalimumab and tofacitinib, 14 weeks of therapy for golimumab, infliximab and vedolizumab.

A patient must be assessed for response to a course of initial PBS-subsidised treatment following a minimum of 12 weeks of treatment for adalimumab or infliximab subcutaneous form or vedolizumab subcutaneous form, a minimum of 8

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

weeks for tofacitinib, and up to 12 weeks after the first dose (6 weeks following the third dose) for golimumab, infliximab intravenous form or vedolizumab intravenous form.

Infliximab subcutaneous form only:

Initial treatment to subcutaneous form of infliximab should be permitted after administration of at least 2 initial intravenous infusions of infliximab. A maximum quantity and number of repeats to provide for weeks 6, 8, 10, 12, 14 and 16 will be authorised.

Vedolizumab subcutaneous form only:

initial treatment to subcutaneous form of vedolizumab should be permitted after administration of at least 2 of the 3 initial intravenous infusions of vedolizumab. Where two initial doses of vedolizumab (at weeks 0 and 2) is administered via intravenous infusion, initial treatment with subcutaneous form will commence at week 6. A maximum quantity and number of repeats to provide for weeks 6, 8, 10, 12, 14 and 16 will be authorised. Where three initial doses of vedolizumab (at weeks 0, 2 and 6) is administered via intravenous infusion, initial treatment with subcutaneous form will commence at week 14 (8 weeks after the third dose). A maximum quantity to provide for weeks 14 and 16 will be authorised.

2. Continuing treatment.

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

It is recommended that a patient is reviewed for response following a minimum of 12 weeks of therapy and no later than 4 weeks from the completion of the most recent course of treatment.

Adalimumab and infliximab only:

For the first continuing treatment course of PBS-subsidised biological medicine treatment, it is recommended that a patient is reviewed for response following a

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

minimum of 12 weeks of therapy and no later than 4 weeks from the completion of the most recent course of treatment under the Initial 1, Initial 2 or Initial 3 treatment restrictions.

For the second and subsequent continuing courses of PBS-subsidised biological medicine treatment, it is recommended that an assessment of a patient's response is conducted following a minimum of 12 weeks of therapy and no later than 4 weeks from the completion of the most recent course of treatment.

Infliximab patients:

A patient may swap between the intravenous and subcutaneous forms of infliximab at any time under the continuing treatment restrictions provided the patient has demonstrated adequate response to treatment with infliximab.

Vedolizumab patients:

A patient may swap between the intravenous and subcutaneous forms of vedolizumab at any time under the continuing treatment restrictions provided the patient has demonstrated adequate response to treatment with vedolizumab.

3. Swapping therapy.

Once initial treatment with the first PBS-subsidised biological medicine treatment is approved, a patient may swap to an alternate biological medicine treatment within the same treatment cycle without having to requalify with respect to the indices of disease severity (i.e. Mayo clinic score or partial Mayo clinic score), or the prior corticosteroid therapy and immunosuppressive therapy.

A patient may trial an alternate biological medicine treatment at any time, regardless of whether they are receiving therapy (initial or continuing) at the time of the application. However, they cannot swap to a particular biological medicine if they have failed to respond to prior treatment with that drug once within the same treatment cycle.

To ensure a patient receives the maximum treatment opportunities allowed under these arrangements, it is important that they are assessed for response to every course of treatment.

A patient who is not able to complete a minimum of 12 weeks of an initial treatment

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

course (except tofacitinib) will be deemed to have failed treatment with that agent, unless they have experienced a serious adverse reaction of a severity necessitating permanent treatment withdrawal.

4. Recommencement of treatment after a 5-year break in PBS-subsidised therapy.

A patient who wishes to trial a second or subsequent treatment cycle following a break in PBS-subsidised biological medicine therapy of at least 5 years, must requalify under Initial 3 treatment restriction and meet the relevant criteria with respect to the scores of disease severity.

TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH SEVERE CROHN DISEASE

The following information applies to the prescribing under the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) of the biological medicines for adult patients with severe Crohn disease. Where the term 'biological medicine' appears in the following notes and restrictions, it refers to the tumour necrosis factor (TNF) alfa-antagonists (adalimumab and infliximab), the alpha-4 beta-7 integrin inhibitor (vedolizumab) and the human IgG1kappa monoclonal antibody (ustekinumab).

Patients are eligible for PBS-subsidised treatment with only 1 of the above PBS-subsidised biological medicines at any one time.

From 1 September 2017, under the PBS, all patients will be able to commence a treatment cycle where they may trial PBS-subsidised a biological medicine without having to experience a disease flare when swapping to the alternate agent. Under these arrangements, within a single treatment cycle, a patient may continue to receive long-term treatment with a biological medicine while they continue to show a response to therapy.

Within the same treatment cycle, a patient cannot trial and fail, or cease to respond to, the same PBS-subsidised biological medicine more than once.

Once a patient has either failed or ceased to respond to treatment for this condition 3 times, they are deemed to have completed a treatment cycle and they must have, at a minimum, a 5-year break in PBS-subsidised biological medicine therapy for this condition before they are eligible to commence the next cycle. The 5-year break is measured from the date of the last approval for PBS-subsidised biological medicine treatment in the most recent cycle to the date of the first application for initial

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

treatment with a biological medicine under the new treatment cycle.

A patient who has failed fewer than 3 trials of biological medicine therapy in a treatment cycle and who has a break in therapy of less than 5 years, may commence a further course of treatment within the same treatment cycle.

A patient who has failed fewer than 3 trials of biological medicine therapy in a treatment cycle and who has a break in therapy of more than 5 years, may commence a new treatment cycle.

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

1. How to prescribe PBS-subsidised adalimumab, infliximab, vedolizumab or ustekinumab therapy after 1 September 2017.

(1) Initial treatment.

Applications for initial treatment should be made where:

- A. a patient has received no prior PBS-subsidised biological medicine treatment in this treatment cycle and wishes to commence such therapy Initial 1 (new patient); or
- B. a patient has received prior PBS-subsidised (initial or continuing) biological medicine and wishes to trial an alternate agent - Initial 2 (change or recommencement of treatment after a break in therapy of less than 5 years) [further details are under 'Swapping therapy' below]; or
- C. a patient wishes to recommence treatment with a specific biological medicine following a break in PBS-subsidised therapy with that agent - Initial 2 (change or recommencement of treatment after a break in therapy of less than 5 years); or
- D. a patient wishes to recommence treatment with a biological medicine following a break in PBS-subsidised therapy of more than 5 years - Initial 3 (recommencement of treatment after a break in biological medicine of more than 5 years).

From 1 September 2017, a patient must be assessed for response to any course of initial PBS-subsidised treatment following a minimum of 12 weeks of therapy and no

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

later than 4 weeks from the date that course was ceased for adalimumab or infliximab subcutaneous form or ustekinumab or vedolizumab subcutaneous form, and up to 12 weeks after the first dose (6 weeks following the third dose) for infliximab intravenous form or vedolizumab intravenous form.

Where a response assessment is not conducted within these timeframes, the patient will be deemed to have failed to respond to treatment with that biological medicine unless the patient has experienced a serious adverse reaction of a severity resulting in the necessity for permanent withdrawal of treatment.

Infliximab subcutaneous form only:

Initial treatment to subcutaneous form of infliximab should be permitted after administration of at least 2 initial intravenous infusions of infliximab. A maximum quantity and number of repeats to provide for weeks 6, 8, 10, 12, 14 and 16 will be authorised.

Ustekinumab only:

Two completed authority prescriptions should be submitted with every initial application for this drug. One prescription should be written under S100 (Highly Specialised Drugs) for a weight-based loading dose, containing a quantity of up to 4 vials of 130 mg and no repeats. The second prescription should be written under S85 (General) for the subsequent first dose, containing a quantity of 2 vials of 45 mg and no repeats.

Vedolizumab subcutaneous form only:

Initial treatment to subcutaneous form of vedolizumab should be permitted after administration of at least 2 of the 3 initial intravenous infusions of vedolizumab. Where two initial doses of vedolizumab (at weeks 0 and 2) is administered via intravenous infusion, initial treatment with subcutaneous form will commence at week 6. A maximum quantity and number of repeats to provide for weeks 6, 8, 10, 12, 14 and 16 will be authorised. Where three initial doses of vedolizumab (at weeks 0, 2 and 6) is administered via intravenous infusion, initial treatment with subcutaneous form will commence at week 14 (8 weeks after the third dose). A maximum quantity to provide for weeks 14 and 16 will be authorised.

(2) Continuing treatment.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

It is recommended that a patient be reviewed in the 4 weeks prior to completing their current course of treatment to ensure uninterrupted supply of treatment.

A patient must be assessed for response to a course of continuing therapy, and the assessment must be conducted within 4 weeks of the last dose. Where a response assessment is not conducted within the required timeframe, the patient will be deemed to have failed to respond to treatment with that biological medicine, unless the patient has experienced a serious adverse reaction of a severity resulting in the necessity for permanent withdrawal of treatment.

Infliximab patients:

A patient may swap between the intravenous and subcutaneous forms of infliximab at any time under the continuing treatment restrictions provided the patient has demonstrated adequate response to treatment with infliximab.

Vedolizumab patients:

A patient may swap between intravenous and subcutaneous forms of vedolizumab at any time under the continuing treatment restrictions provided the patient has demonstrated adequate response to treatment with vedolizumab.

Adalimumab and infliximab intravenous form only:

Following the completion of an initial treatment course with a specific biological medicine, a patient remains eligible to receive up to 24 weeks per course of continuing treatment under the First continuing treatment and Subsequent continuing treatment restrictions with that drug providing they continue to sustain the response.

It is recommended that a patient is reviewed for response following a minimum of 12 weeks of therapy and no later than 4 weeks from the completion of the most recent course of treatment.

2. Swapping therapy.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Once initial treatment with the first PBS-subsidised biological medicine therapy is approved, a patient may swap if eligible to the alternate biological medicine within the same treatment cycle without having to requalify with respect to the indices of disease severity (i.e. Crohn Disease Activity Index (CDAI) Score, confirmation of Crohn disease), or the prior conventional therapies of corticosteroid therapy and immunosuppressive therapy.

A patient may trial an alternate biological medicine at any time, regardless of whether they are receiving therapy (initial or continuing) with a biological medicine at the time of the application. However, they cannot swap to a particular biological medicine if they have failed to respond to prior treatment with that drug once within the same treatment cycle.

To ensure a patient receives the maximum treatment opportunities allowed under these arrangements, it is important that they are assessed for response to every course of treatment, within the timeframes specified in the relevant restriction.

A patient who is not able to complete an initial treatment course for a biological medicine will be deemed to have failed treatment with that

biological medicine unless the patient has experienced a serious adverse reaction of a severity resulting in the necessity for permanent withdrawal of treatment.

3. Baseline measurements to determine response.

A response to treatment is to be determined by comparison of current disease activity measurements relative to the baseline measurements of the CDAI or evidence of intestinal inflammation submitted with the first authority application for a biological medicine.

However, prescribers may provide new baseline measurements any time that an initial treatment authority application is submitted within a treatment cycle and the eligibility for continuing treatment must be assessed according to these revised baseline measurements.

To ensure consistency in determining response, the same indices of disease severity used to establish baseline must be used to assess response to all subsequent treatments.

4. Recommencement of treatment after a 5-year break in PBS-subsidised therapy.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

A patient who wishes to recommence treatment following a break in PBS-subsidised biological medicine therapy of at least 5 years, must requalify for initial treatment with respect to the indices of disease severity under the Initial 3 restriction. A re-trial of systemic therapy is not required.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2022	20220714	#1 vedolizumab	485
		#2 subcutaneous	34,520
		#3 #1 and #2	63
PubMed 1950-2022	20220714	Search: ((vedolizumab) OR (entyvio)) AND (subcutaneous) Filters: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years	13
		((("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[All Fields] OR ("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[All Fields] OR "entyvio"[All Fields])) AND ("subcutaneous"[All Fields] OR "subcutaneously"[All Fields] OR "subcutaneous"[All Fields])) AND ((y_5[Filter] AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	
		Search: (vedolizumab) AND (subcutaneous) Filters: Full text, Review, Systematic Review, in the last 5 years	7
		((("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[All Fields]) AND ("subcutaneous"[All Fields] OR "subcutaneously"[All Fields] OR "subcutaneous"[All Fields])) AND ((y_5[Filter] AND (review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	
		Search: (vedolizumab) AND (subcutaneous) Filters: Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 5 years	6
		((("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[All Fields]) AND ("subcutaneous"[All Fields] OR "subcutaneously"[All Fields] OR "subcutaneous"[All Fields])) AND ((y_5[Filter] AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	
Embase 1950-2022	20220715	#1 ('vedolizumab/exp OR 'vedolizumab') AND subcutaneous AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)	103