

杜避炎注射劑 (Dupixent®)

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	杜避炎注射劑	成分	Dupilumab
建議者	賽諾菲股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	1. 含量：300mg/2mL、200mg/1.14mL 2. 包裝規格量：2 毫升/1.14 毫升預充填注射針筒裝 3. 劑型：預充填式注射劑		
主管機關許可適應症	1. <u>異位性皮膚炎</u> ：可用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人病人及 6 個月以上的兒童病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。 2. <u>氣喘</u> ：可作為 6 歲（含）以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之中度至重度氣喘病人，在已接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇（ICS）及第 2 種控制藥物（如，LABA, LTRA, LAMA 或 methylxanthines）治療，或單獨接受高劑量 ICS 治療，仍有氣喘控制不佳現象時的附加維持治療（add-on maintenance therapy）。 3. <u>慢性鼻竇炎合併鼻息肉</u> ：可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉（CRSwNP）之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療（add-on maintenance therapy）。		
目前健保已給付之適應症內容	<u>異位性皮膚炎</u> ：年齡 12 歲以上、經照光治療及其他系統性（全身性）治療無效（治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷），或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性（全身性）治療之全身慢性重度之異位性皮膚炎患者。		
此次建議健保給付之適應症內容	1. <u>氣喘</u> ：建議用於 6 歲以上符合 GINA step 5 治療標準，18 歲以上過去 6 個月持續使用口服類固醇（12~17 歲為 1~3 月），且過去一年至少有 2 次氣喘急性惡化的嗜酸性白血球表現型氣喘。 2. <u>異位性皮膚炎</u> ：建議用於 6 歲以上未滿 12 歲，經外用製劑（含 topical corticosteroid 與 topical calcineurin inhibitor）治療無效之中重度異位性皮膚炎。 3. <u>慢性鼻竇炎合併鼻息肉</u> ：建議用於 18 歲以上經鼻竇手術治療無效，且具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人。		

建議健保給付條件

無有

限用嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 6 歲以上病人且需符合下列條件：

1. 須經胸腔專科或過敏免疫或兒科專科醫師診斷。
2. 投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球 ≥ 300 cells/mcL。
3. 病人已使用最適切的標準療法。
4. 18 歲以上病人過去 6 個月、12 歲以上至未滿 18 歲過去 1 至 3 個月，持續使用口服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量(equivalence)。
5. 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。
6. 需經事前審查核准後使用。
7. 使用頻率：應參照藥物仿單之用法用量。

(1) 12 歲以上病人

- A. 口服皮質類固醇依賴型的氣喘，或合併有中度至重度異位性皮膚炎，或合併有慢性鼻竇炎合併鼻息肉：起始劑量為 600 mg(300 mg 注射兩劑)，接著以 300 mg 每 2 週注射一次。
- B. 其他病人為起始劑量為 400 mg(200 mg 注射兩劑)，接著以 200 mg 每 2 週注射一次。

(2) 6 歲以上未滿 12 歲病人

- A. 體重 15 公斤以上未滿 30 公斤：300 mg 每 4 週注射一次。
- B. 體重 30 公斤以上：200 mg 每 2 週注射一次。
- C. 對於患有氣喘且合併有中度至重度異位性皮膚炎的兒童病人，應依藥物仿單額外給予起始劑量。

8. 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。
9. 不得併用其他治療氣喘之生物製劑。

備註：

1. 「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。
2. 「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。

建議療程 ^a	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>異位性皮膚炎</u>：略。 2. <u>氣喘</u>： <ol style="list-style-type: none"> (1) 成人及 12 歲（含）以上青少年氣喘病人^b <ul style="list-style-type: none"> ■ 起始負荷劑量：400 毫克 ■ 後續劑量：200 毫克每兩週皮下注射一次。 (2) 兒童（6~11 歲）氣喘病人 <ul style="list-style-type: none"> 起始劑量及後續劑量為： <ul style="list-style-type: none"> ■ 15 至 <30 公斤：100 毫克每兩週皮下注射一次，或 300 毫克每四週皮下注射一次。 ■ ≥30 公斤：200 毫克每兩週皮下注射一次。 3. <u>慢性鼻竇炎合併鼻息肉</u>：略。
-------------------	--

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、案由：本案藥品 Dupixent (dupilumab) 於 109 年獲得我國上市許可，目前健保已收載 dupilumab，用於年齡 12 歲以上之全身慢性重度異位性皮膚炎患者治療。建議者賽諾菲股份有限公司此次提出申請，建請健保署擴增給付 dupilumab 用於氣喘以及慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人處置，並擴增用於年齡 6 至 11 歲異位性皮膚炎病童治療。本報告評估範圍為氣喘。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。值得注意的是，加拿大 CADTH 建議之給付範圍，與英國 NICE 建議給付範圍，與我國建議者建議給付範圍皆略有差異，在解讀其建議時需考量差異之處。英國 NICE 建議之差異點是來自英國廠商申請之使用範圍窄於其適應症，故英國 NICE 建議給付之群體為無法使用 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 之嚴重氣喘病人；而加拿大 CADTH 對於 12 歲以上成人建議給付範圍則涵蓋依賴口服皮質類固醇之嚴重氣喘病人。在澳洲 PBAC 方面，對於 12 歲以上病人適用標準設定則是嗜酸性白血球數量，以及 IgE 表現量兩項標準擇一。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案研究主題「dupilumab 在六歲以上之嚴重氣喘病人的應用」，本報告在有

^a 建議者此次向健保署提出之擴增給付的適應症，包含用於「氣喘」、「慢性鼻竇炎合併鼻息肉」以及「異位性皮膚炎」等三項。為避免報告內容資訊繁雜，我們將以不同報告分別呈現本案的醫療科技評估結果。基於本報告的研究主題為「dupilumab 在六歲以上之嚴重氣喘病人的應用」，所以，本報告僅摘要與氣喘病人治療相關的內容。

^b 如果病人為「患有口服皮質類固醇依賴型氣喘的病人或合併有中度至重度異位性皮膚炎的病人或合併有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的成人病人」之使用量，則起始劑量為 600 毫克、後續劑量為 300 毫克每兩週皮下注射一次。

限時間內，在電子資料庫的快速實證資料搜尋結果，共納入 13 篇臨床試驗類文獻、17 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻以及 3 篇真實世界數據文獻進一步彙整。總結來說，缺乏與參考品比較之直接比較試驗。臨床試驗實證主要可依目標群體不同而可分為 12 歲以上青少年與成人，以及 6 至 11 歲之兒童。而系統性文獻回顧中雖有間接比較研究，惟各項研究納入試驗標準，與納入試驗皆有差異，可能因此而使各藥品介入在各項指標中各有優劣，而無一致結果。

(一) 12 歲以上青少年與成人

對於 12 歲以上青少年與成人，實證主要來自兩項第三期雙盲、隨機對照試驗 QUEST 與 VENTURE。兩項試驗皆納入 12 歲以上，確診為氣喘至少一年的氣喘病人。兩項試驗完成後，可加入長期延伸研究 TRAVERSE 試驗。長期追蹤結果顯示，原試驗之療效反應大致上可維持至試驗結束（48 週或 96 週^c）。

值得注意的是，兩項試驗皆與安慰劑比較，故無法提供與療效參考品如 omalizumab 或 benralizumab 之相對療效比較證據；其次，建議者建議給付規定同時要求嗜酸性白血球數量與持續使用口服皮質類固醇達一定程度，而兩項試驗之受試者納入條件與特徵皆無法同時滿足此二條件。

試驗	QUEST 試驗	VENTURE 試驗
主要納入條件	接受中至高劑量 ICS 與至多兩種控制藥物（如 LABA、LTRA、methylxanthines）、病人需曾經至少一次因為氣喘症狀惡化而使用全身性類固醇或因而急診救治或住院。	已常規使用全身性皮質類固醇且劑量穩定，且同時使用高劑量 ICS 與至多兩項氣喘控制藥物至少 3 個月。
隨機分派與分組	<p>受試者以 1:1:1:1 比例被隨機分派至下列四組，接受為期 52 週的附加維持療法。</p> <p>Dupilumab 組(D 組):</p> <ol style="list-style-type: none"> 200 mg 組：起始劑量 400 mg，之後每兩週皮下注射 200mg 一次 300 mg 組：起始劑量 600 mg，之後每兩週皮下注射 300mg 一次 <p>安慰劑組(P 組):</p> <ol style="list-style-type: none"> 200 mg 組：給藥頻次同 dupilumab 200 mg 組 300 mg 組：給藥頻次同 dupilumab 300 mg 組 	<p>受試者以 1:1 比例被隨機分派至以下兩組，接受為期 24 週的附加維持療法。</p> <p>Dupilumab 組：</p> <p>起始劑量 600 mg，之後每兩週皮下注射 300 mg 一次。</p> <p>安慰劑組：</p> <p>同上。</p>

^c 因計畫書變更，縮短原訂追蹤期間。

<p>病人特徵</p>	<p>四組受試者 ITT 族群基礎值相近。所有受試者平均年齡 47.9 歲。受試者中 62.9% 為女性、5.6% 為青少年、82.9% 為白人、亞裔占 11.7%。受試者最初罹患氣喘的平均年齡為 27.0 歲，其中，有 37.0% 的人在 18 歲之前就已罹患氣喘。51.5% 受試者在接受高劑量 ICS、47.7% 接受中等劑量 ICS（併用 1~2 種控制藥物）、0.8% 接受低劑量 ICS（違反試驗計畫書）。</p> <p>在青少年受試者中，平均年齡 14.2 歲、最初罹患氣喘的平均年齡為 5.0 歲 75.7% 接受高劑量 ICS、24.3% 接受中等劑量 ICS。</p>	<p>兩組病人基礎值相近。所有受試者平均年齡 51.3 歲、女性約佔 61%、白人約佔 94%、亞裔 1%。受試者最初罹患氣喘的平均年齡為 31.4 歲，其中，24% 的人在 18 歲之前就已罹患氣喘。過去一年氣喘嚴重急性發作平均 2.09±2.16 次，34% 受試者併有鼻息肉病史、20% 過去吸菸、血液嗜酸性白血球數量平均為 347±307 cells/mcL、平均 FeNO 為 37.6 ppb。44.0% 病人同時使用兩種藥物（如 ICS/LABA），53.6% 同時使用三種藥物（如 ICS/LABA/LAMA）控制病情。</p> <p>年齡 18 歲以下的受試者 D 組有 1 人、P 組 2 人。</p>														
<p>主要療效指標</p>	<p>1. 在試驗 52 週期間，所有受試者氣喘嚴重急性年發作率（即嚴重惡化次數/病人年）。</p> <p>ITT 群體</p> <table border="1" data-bbox="427 1249 847 1397"> <thead> <tr> <th>D 組 200 mg</th> <th>P 組(200 mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.46 (95% CI 0.39~0.53)</td> <td>0.87(95% CI 0.72~1.05)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dupilumab 200 mg 組相較於安慰劑組可降低 47.7% 發作率 (p < 0.001)。</p> <p>此外，在嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/mcL 次群體中，dupilumab 200 mg 組亦優於安慰劑組（降低 65.8% 發作率，p < 0.001）</p> <p>2. 在試驗第 12 週時，受試者使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ 值與其進入試驗前的基礎值的變化量（least square mean）。</p> <p>ITT 群體</p> <table border="1" data-bbox="427 1973 847 2020"> <thead> <tr> <th>D 組 200 mg</th> <th>P 組(200 mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	D 組 200 mg	P 組(200 mg)	0.46 (95% CI 0.39~0.53)	0.87(95% CI 0.72~1.05)	D 組 200 mg	P 組(200 mg)			<p>在維持病人的氣喘控制的情況下，24 週時與基礎期相比減少病人使用 OCS 劑量的百分比。</p> <table border="1" data-bbox="978 1234 1350 1480"> <thead> <tr> <th>Dupilumab 組</th> <th>安慰劑組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>減少 70.1 ± 4.9%</td> <td>減少 41.9 ± 4.6%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">兩組差異達統計顯著 (P<0.001)</td> </tr> </tbody> </table>	Dupilumab 組	安慰劑組	減少 70.1 ± 4.9%	減少 41.9 ± 4.6%	兩組差異達統計顯著 (P<0.001)	
D 組 200 mg	P 組(200 mg)															
0.46 (95% CI 0.39~0.53)	0.87(95% CI 0.72~1.05)															
D 組 200 mg	P 組(200 mg)															
Dupilumab 組	安慰劑組															
減少 70.1 ± 4.9%	減少 41.9 ± 4.6%															
兩組差異達統計顯著 (P<0.001)																

		0.32 L	0.18 L														
		Dupilumab 200 mg 組相較於安慰劑組差異為 0.14 L (p < 0.001)。															
安全性指標	試驗期間各組受試者發生不良事件的比例相近。			試驗期間各組受試者發生不良事件的比例相近。	<ul style="list-style-type: none"> 任何嚴重不良事件:所有 D 組病人 9.0% vs. 所有 P 組病人 6.0% 嗜酸性白血球增加 D 組 14% vs. P 組 1% 												
青少年群體	<p>107 位病人在試驗 52 週期間的主要療效指標表現：</p> <table border="1"> <tr> <td>D 組 200 mg</td> <td>P 組(200 mg)</td> </tr> <tr> <td>0.19</td> <td>0.36</td> </tr> </table> <p>Dupilumab 200 mg 組相較於安慰劑組可降低 46.4% 發作率 (p < 0.001)。</p> <p>但 D 組 300mg vs. P 組 300mg 的表現則沒有差異。</p> <p>青少年病人在試驗 12 週時的 FEV₁ 變化量 (least square mean)</p> <table border="1"> <tr> <td>D 組 200 mg</td> <td>P 組(200 mg)</td> </tr> <tr> <td>0.32 L</td> <td>0.03 L</td> </tr> <tr> <td>D 組 300 mg</td> <td>P 組(300 mg)</td> </tr> <tr> <td>0.46 L</td> <td>0.18 L</td> </tr> </table>	D 組 200 mg	P 組(200 mg)	0.19	0.36	D 組 200 mg	P 組(200 mg)	0.32 L	0.03 L	D 組 300 mg	P 組(300 mg)	0.46 L	0.18 L			本試驗僅納入 3 位青少年受試者，所以無法根據試驗結果做出任何結論。	
D 組 200 mg	P 組(200 mg)																
0.19	0.36																
D 組 200 mg	P 組(200 mg)																
0.32 L	0.03 L																
D 組 300 mg	P 組(300 mg)																
0.46 L	0.18 L																

在間接比較方面，由於各研究納入研究數量不盡相同，且介入之間各指標比較結果有差異性，故本報告無法就此提出特定研究支持生物製劑間相對療效供參考。

(二) 6 至 11 歲兒童

支持此族群之實證為一項第三期隨機對照試驗 VOYAGE。試驗主要納入經醫師確診持續性氣喘至少 1 年，已接受「中等劑量 ICS+一種控制藥物」、「高劑量 ICS」或「高劑量 ICS+一種控制藥物」治療至少三個月，且劑量已達穩定至少一個月的病童。試驗至第 52 週的年度發作率表現與青少年和成年病人的表現相近，如下表所示。兩組在安全性方面，嗜酸性白血球增多症(eosinophilia)，在 dupilumab 組的比例為 5.9%(18 人)、安慰劑組為 0.7%(1 人)；且 dupilumab 組病人有 2 位病童的情況被判斷屬於嚴重不良事件 (serious adverse event)，其中一位出現臨床症狀並住

院處置，後續也退出試驗。此試驗亦是與安慰劑進行比較，故仍未能提供與參考品直接比較之證據。

分析族群	組別與人數		(dupilumab vs. 安慰劑) 相對風險 (95% CI)
	dupilumab	安慰劑	
主要療效指標 —試驗 52 週期間，所有受試者氣喘嚴重急性年發作率			
意圖治療族群	273	135	0.46 (0.31 to 0.67)
第二型發炎氣喘表現型	236	114	0.41 (0.27 to 0.61)
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/mm ³	223	108	0.39 (0.26 to 0.58)
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/mm ³	175	84	0.35 (0.22 to 0.56)
呼氣一氧化氮 (FeNO) ≥ 20 ppb	141	62	0.38 (0.23 to 0.65)

四、醫療倫理：

針對本案研究主題倫理議題與我國病友之意見，無系統性搜尋資料可以參考。以下重點摘要加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等醫療科技評估組織，於給付審議報告中所呈現的該國病友或照護者的意見以供參考。

嚴重氣喘病人表達，氣喘相關症狀影響他們參與工作、運動、旅行、休閒活動的能力。氣喘急性發作可能沒有任何前兆並能危及生命，這樣的情況導致病人恐懼並擔心可能因此需要住院。也因為如此，使得病友與照護者都有身陷焦慮和憂鬱的經驗。此外，病童面臨的挑戰包括如何正確使用吸入器、因為病況較難與朋友維繫情感。病友表示長期使用口服皮質類固醇 (OCS) 藥品的副作用是接受治療的特別問題；對病友來說，任何可以減少使用 OCS 的治療方案都是重要的療法。

病友期待新藥可以改善他們的症狀、穩定肺功能、減緩疾病進展、延長壽命。他們特別關切新藥是否可以減少急性發作的頻率，以及是否可以延緩疾病進展的能力

五、成本效益：

(一) 加拿大 CADTH 依不同年齡層進行評估，分為 12 歲以上及 6 至 11 歲族群：

- 12 歲以上：CADTH 於 110 年 6 月公告評估報告，重新調整經濟模型之假設(如：氣喘惡化之風險、本品的存活效益等)後，評估 dupilumab 併用標準治療相較於單用標準治療的 ICER 為加幣 721,678 元/QALY gained；若要達到成本效益閾值 50,000 美元，dupilumab 需降價 93%，而 dupilumab 相較於其他生物製劑之成本效益，CADTH 則無法判定。另外，針對口服類固醇依賴之族群，dupilumab 的 ICER 為加幣 425,333 元/QALY gained，但此結果具高度不確定性。
- 6 至 11 歲：CADTH 於 112 年 2 月公告評估報告，重新調整經濟模型之假設後，評估 dupilumab 併用標準治療相較於單用標準治療的 ICER 為加幣 209,655 元/QALY gained；若要達到成本效益閾值 50,000 美元，dupilumab 需降價 98%，而 dupilumab 相較於其他生物製劑之成本效益，CADTH 則無法判定。

(二) 澳洲 PBAC 於民國 109 年 11 月公布評估報告，廠商提交最小成本分析，評估 dupilumab 用於 12 歲以上、無論是否有口服類固醇依賴性的嚴重氣喘病人，比較

策略為 benralizumab、mepolizumab 及 omalizumab 之加權組合進行比較。PBAC 認為應將 dupilumab 與最低成本的生物製劑進行比較，並表示若 dupilumab 的成本降至與最低成本之生物製劑相同，則可被視為具有成本效益，此情況下 PBAC 建議給付。

(三) 英國 NICE 依不同年齡層進行評估，分為 12 歲以上及 6 至 11 歲族群：

- 12 歲以上：NICE 於 110 年 12 月公告評估報告，評估 dupilumab 併用標準治療相較於單用標準治療的 ICER 值為英鎊 28,929 元/QALY gained，NICE 認為 dupilumab 能提供病人另一種治療選擇，且經濟模型未能完全考量到 dupilumab 可避免病人使用口服類固醇的效益，雖然 ICER 結果處於 NICE 可接受的成本效益範圍之上限值，但 NICE 建議給付。
- 6 至 11 歲：基於 NICE 已建議給付 dupilumab 於 12 歲以上病人，NICE 不再對此適應症進行評估。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者提出本品擴增給付於「6 歲以上之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘」，並依不同年齡層（18 歲以上、12 歲至 17 歲、6 至 11 歲）推估財務影響。其設定本品之臨床地位在病人族群間有所不同，部份為取代現有治療而部份為新增關係。其以健保統計年報之氣喘人數為基礎，再依相關文獻及專家意見設定符合給付條件之參數（如：使用口服類固醇之比例、使用生物製劑治療之比例）以推估病人數。
- (二) 本報告對於建議者推估之主要疑慮在於本品用於 12 至 17 歲青少年族群之臨床地位設定，雖然第 57 次藥品共同擬訂會議已通過 Nucala 可用於此適應症，但至今尚未生效，故本報告認為 Nucala 暫非本品之取代對象，另參考 6 至 11 歲兒童的臨床地位假設進行推估。另外考量健保統計年報的病人年齡層分組與本案計算之年齡分組未能完全一致，故本報告另以健保資料庫分析結果調整各年齡層之氣喘人數，其餘參數本報告經驗證後認為尚合理。
- (三) 針對嚴重氣喘，建議者與本報告之未來五年（113 年至 117 年）推估結果彙整如後表。值得注意的是，建議者提出本品擴增給付於「嗜酸性白血球表現型之嚴重氣喘、中重度異位性皮膚炎、慢性鼻竇炎合併鼻息肉」共 3 項適應症，考量應有部分病人同時存在上述疾病，故進一步將具有共病症的病人予以扣除，以避免重複計算本品藥費。另建議者本次有提出降價，故在既有給付適應症（12 歲以上中重度異位性皮膚炎）部分可有降價節省效果。關於本品用於 3 項適應症之財務影響、可扣除之共病症病人藥費及既有適應症降價節省之推估流程及整體結果，另於異位性皮膚炎及慢性鼻竇炎合併鼻息肉之評估報告中一併呈現。

項目	建議者推估	查驗中心推估
18 歲以上嚴重氣喘		
臨床地位	取代 Nucala、Fasenra	取代 Nucala、Fasenra
本品使用人數	409 人至 1,007 人	428 人至 1,049 人

本品年度藥費	1.7 億元至 4.1 億元	1.8 億元至 4.3 億元
財務影響	第一年節省 540 萬元至 第五年節省 1,200 萬元	第一年節省 400 萬元至 第五年節省 1,800 萬元
12 至 17 歲嚴重氣喘		
臨床地位	取代 Nucala	部份新增、部份取代 Xolair
本品使用人數	30 人至 71 人	43 人至 74 人
本品年度藥費	0.13 億元至 0.29 億元	1,800 萬元至 3,000 萬元
財務影響	第一年增加 24 萬元至 第五年節省 45 萬元	第一年增加 1,600 萬元至 第五年增加 2,500 萬元
6 至 11 歲嚴重氣喘		
臨床地位	部份新增、部份取代 Xolair	部份新增、部份取代 Xolair
本品使用人數	93 人至 188 人	83 人至 165 人
本品年度藥費	0.3 億元至 0.61 億元	2,700 萬元至 5,300 萬元
財務影響	第一年增加 2,500 萬元至 第五年增加 4,800 萬元	第一年增加 2,300 萬元至 第五年增加 4,300 萬元
嚴重氣喘合計		
本品使用人數	532 人至第五年 1,266 人	554 人至 1,288 人
本品年度藥費	2.2 億元至 5.0 億元	2.3 億元至 5.1 億元
財務影響	第一年增加約 2,000 萬元至 第五年增加 3,600 萬元	第一年增加 3,500 萬元至 第五年增加 5,000 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議擴增本品用於 12 歲以上氣喘，並建議調降本品支付價。本報告據此更新財務影響推估，推估 12 歲以上氣喘之本品使用人數為第一年 471 人至第五年 1,123 人，本品年度藥費為第一年 2.0 億元至第五年 4.6 億元，財務影響為第一年 1,200 萬元至第五年 700 萬元。

年齡層	18 歲以上嚴重氣喘	12-17 歲嚴重氣喘
本品使用人數	第一年 428 人至第五年 1,049 人	第一年 43 人至第五年 74 人
本品年度藥費	第一年 1.8 億元至 第五年 4.3 億元	第一年 1,800 萬元至 第五年 3,000 萬元
財務影響	第一年節省 400 萬元至 第五年節省 1,800 萬元	第一年增加 1,600 萬元至 第五年增加 2,500 萬元
財務影響合計	第一年增加 1,200 萬元至第五年增加 700 萬元	

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料*

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Dupixent®	Fasenra®	Nucala®	Xolair®
主成分/ 含量	Dupilumab/ 300mg 或 200mg	benralizumab/30 mg	mepolizumab 100 mg	omalizumab 150mg
劑型/ 包裝	注射液劑	注射液劑	注射液劑 凍晶注射劑	注射液劑 凍晶注射劑
WHO/A TC 碼	D11AH05	R03DX10	R03DX09	R03DX05
主管機 關許可 適應症	<p>1. <u>異位性皮膚炎</u>：可用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人病人及 6 個月以上的兒童病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。</p> <p>2. <u>氣喘</u>：可作為 6 歲（含）以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之中度至重度氣喘病人，在</p>	<p>FASENRA 適用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。</p> <p>使用限制： 不適用於治療其他嗜酸性白血球疾病。 不適用於緩解急性支氣</p>	<p>嚴重氣喘之維持治療：表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 6 歲以上病人之附加維持治療。註：指已使用高劑量吸入性皮質類固醇及另一種控制藥物(controller)，例如長效</p>	<p>過敏性氣喘附加療法：為附加療法用於改善已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑(β2-agonist)治療下仍有頻繁之日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化記錄之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童(6 歲及以上) 病人之氣喘控制。這些氣喘病人必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示長期對空氣中過敏原</p>

	<p>已接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇 (ICS) 及第 2 種控制藥物 (如, LABA, LTRA, LAMA 或 methylxanthines) 治療, 或單獨接受高劑量 ICS 治療, 仍有氣喘控制不佳現象時的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。</p> <p>3. <u>慢性鼻竇炎合併鼻息肉</u>: 可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。</p>	<p>管痙攣或氣喘重積狀態。</p>	<p>beta2 致效劑(longacting beta2 agonists)仍控制不良的嚴重嗜伊紅性白血球氣喘。嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的定義請參閱最新臨床指引。</p> <p>使用限制：</p> <p>NUCALA 不可使用於緩解急性支氣管痙攣或氣喘重積狀態 (status asthmaticus)。</p> <p>NUCALA 不可使用於治療急性氣喘惡化 (exacerbations)。</p>	<p>呈陽性且肺功能降低(FEV1 < 80%)。僅適用於證實為 IgE 媒介型之氣喘病人。</p>	
<p>此次建議健保給付之適應症</p>	<p><u>氣喘</u>: 可作為 6 歲 (含) 以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之中度至重度氣喘病人, 在已接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇 (ICS) 及第 2 種控制藥物 (如, LABA, LTRA, LAMA 或 methylxanthines) 治療, 或單獨接受高劑量 ICS 治療, 仍有氣喘控制不佳現象時的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。</p>	/	/	/	

<p>健保給付條件</p>	<p>擬訂中</p>	<p>6.2.8.Mepolizumab (如 Nucala) 、Benralizumab (如 Fasenra) (107/11/1、109/3/1、109/11/1)：</p> <p>1. 限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 18 歲以上成人病患，投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球≥ 300 cells/mcL，且需符合下列條件：(109/11/1)</p> <p>(1)病患已遵循最適切的標準療法且過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量(equivalence)。</p> <p>(2)過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用。</p> <p>3. 使用頻率：</p> <p>(1)Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。</p> <p>(2)Benralizumab 第一個 8 週使用不得超過 3 次(第 0、4、8 週)，以後每 8 週使用不得超過 1 次。</p>	<p>6.2.6.Omalizumab (如 Xolair)： (97/6/1、100/6/1、103/10/1、111/2/1)</p> <p>1. 限用於</p> <p>(1)12 歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。</p> <p>I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test)或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。</p> <p>II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限(103/10/1)。</p> <p>III. 已接受高劑量類固醇藥物</p>
---------------	------------	--	--

		<p>4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。</p> <p>備註：</p> <p>1. 「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。</p> <p>2. 「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。(109/11/1)</p>	<p>吸入劑(青少年大於 400 mcg beclomethasonedipropionate/day 以上或他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於 800mcg beclomethasonedipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量)及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β 2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括：日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者)(103/10/1)。</p> <p>IV. 病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示 FEV1 reversibility 超過 12%</p>	
--	--	---	--	--

				與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20% 以上(103/10/1)。
健保給付價	擬訂中	(30mg/ml) 新台幣 63,747 元	(100 mg/ml) 新台幣 32,811 元	(150 mg)新台幣 14,234 元
仿單建議劑量與用法	<p>1. <u>成人及 12 歲以上病人劑量</u>：起始劑量為 400mg (200mg 注射兩劑)、後續劑量為 200mg，每 2 週一次。患有口服皮質類固醇依賴型氣喘的病人或合併有中度至重度異位性皮膚炎的病人或合併有慢性鼻竇炎合併鼻息肉的成人病人之使用劑量，起始劑量為 600mg (300mg 注射兩劑)、後續劑量為 300mg，每 2 週一次。</p> <p>2. <u>6-11 歲病人劑量</u>：15 至 <30 公斤者，100mg、每 2 週一次或 300mg、每 4 週一次。≥30 公斤者，200mg、每 2 週一次。</p>	前 3 劑為每 4 週一次皮下注射 30 毫克 FASENRA，之後每 8 週一次皮下注射 30 毫克 FASENRA。	12 歲以上之青少年及成人的 NUCALA 建議劑量為每 4 週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射 100 毫克。	每次使用 2 瓶共 300mg，每 4 週注射一次
療程	持續使用	持續使用	持續使用	持續使用
每療程花費	擬訂中	前 3 劑每 4 週新台幣 63,747 元；之後每 4 週新台幣 31,874 元。	每 4 週新台幣 32,811 元。	每 4 週新台幣 28,468 元。

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

*表中所列之參考品並無優先順序；考量時需留意 benralizumab 適應症並未涵蓋 6 至 11 歲兒童。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	<p>於民國 110 年 6 月及 112 年 2 月公告。</p> <p>委員會在加拿大廠商降價（減少 93% 至 98% 以符合 5 萬加幣之遞增成本效果比之願付閾值）並設定給付條件情況下，始同意收載 dupilumab 做為附加維持療法，用於 6 歲以上之第二型發炎/嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇（OCS）依賴型的嚴重氣喘病人治療。給付條件重點內容摘要如下（詳細內容如附錄七）：</p> <p>1. 年齡 12 歲以上青少年及成年病人</p> <p>(1) 起始使用條件——第二型發炎/嗜酸性白血球表現型</p> <p>A. 病人已使用高劑量吸入性皮質類固醇（ICS）^d 以及一項（含）以上氣喘控制藥品（如 LABA），仍無法合宜控制症狀。</p> <p>B. 下列三項符合其中一項</p> <p>a. 過去 12 個月內病人的嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/μL，或</p> <p>b. 病人的嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/μL ($0.15 \times 10^9/L$)，且同時以口服類固醇治療；或</p> <p>c. 血清 IgE 30 IU/mL 以上，且過去或當下有異位性體質證據（12 個月內有皮膚穿刺測試或檢測特定 IgE）</p> <p>C. 在開始接受 dupilumab 治療前，必須完成一份有效的氣喘控制問卷，以評估病人當時的氣喘症狀控制情況。</p> <p>(2) 起始使用條件——口服皮質類固醇（OCS）依賴型</p> <p>A. 在過去 6 個月內穩定服用 OCS，且開始 dupilumab 治療前四週每日穩定服用 OCS 5 至 35 mg 的 prednisolone 或等效劑量皮質類固醇；</p> <p>B. 下列兩項符合其中一項</p> <p>a. 病人的嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/μL ($0.15 \times 10^9/L$)，且同時以口服類固醇治療；或</p> <p>b. 血清 IgE 30 IU/mL 以上，且過去或當下有異位性體質證據（12 個月內有皮膚穿刺測試或檢測特定 IgE）</p>

^d Fluticasone propionate 500 mcg 或等價皮質類固醇以上。

(3) 續用條件

每 12 個月重新評估治療成效一次，以決定病人是否續用 dupilumab。此時，應使用相同的氣喘控制問卷評估病人的病況，並在出現以下任一情況時停止給付：

- A. 與起始用藥之時填寫的問卷分數相比，這 12 個月的氣喘控制沒有改善。
- B. 雖然，在最初 12 個月的氣喘控制問卷分數有達標，但是，這樣的情況並沒有接續維持下去。
- C. 在接受 dupilumab 治療的 12 個月期間，氣喘急性發作 (asthma exacerbations) 的次數明顯增加。
- D. 先前穩定接受 OCS 治療的病人，在接受 dupilumab 治療 12 個月之後，其 OCS 劑量未減少。
- E. 先前穩定接受 OCS 治療的病人，在接受 dupilumab 治療最初的 12 個月之後，雖然 OCS 劑量有減少，但是這樣的情況並沒有進一步改善或接續維持下去。

(4) 其他條件

- A. 病人需要由氣喘治療專家照護。
- B. Dupilumab 不得與其他治療氣喘的生物製劑併用。

2. 年齡 6 至 11 歲病童

(1) 起始使用條件

Dupilumab 用於 6 至 11 歲患有第二型或嗜酸性白血球表現型之嚴重氣喘病童，且符合以下條件：

- A. 雖已接受最適治療，但是症狀仍無法控制。最適治療的定義為每天併用中至高劑量 ICS 與一項氣喘控制藥品 (如 LABA)，或者，單獨使用高劑量 ICS。
- B. 病人嗜酸性白血球數量 $\geq 150 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ($0.15 \times 10^9/\text{L}$)。
- C. 病人氣喘無法控制，在過去 12 個月期間，至少出現一次嚴重的氣喘急性發作。
- D. 開始接受 dupilumab 治療前，必須完成一份有效的氣喘控制問卷，以評估病人當時的氣喘症狀控制情況。

(2) 續用條件

每 12 個月重新評估治療成效一次，以決定病人是否續用 dupilumab。此時，應使用相同的氣喘控制問卷評估病人的病況，並在出現以下情況時停止給付：

- A. 與起始用藥之時填寫的問卷分數相比，這 12 個月的氣喘控制沒有改善。
- B. 雖然，在最初 12 個月的氣喘控制問卷分數有達標，但是，這樣的情況並沒有接續維持下去。

	<p>C. 在接受 dupilumab 治療的 12 個月期間，氣喘急性發作的次數明顯增加。</p> <p>(3) 其他條件</p> <p>A. 最初應由有治療氣喘經驗之兒童呼吸科專科醫師或兒童過敏症專科醫師開立處方。病童應由有治療氣喘經驗的專家照護。</p> <p>B. Dupilumab 不得與其他治療氣喘的生物製劑併用。</p>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 109 年 11 月公告。</p> <p>委員會同意收載 dupilumab，做為年齡 12 歲以上^e、口服皮質類固醇依賴型或非依賴型，且症狀無法控制的嚴重嗜酸性白血球氣喘或過敏性氣喘病人的治療用藥^f。給付規定（包含初次使用、更換治療藥品、接續使用等不同情境）之詳細內容，請參閱附錄八。重點內容摘錄如下：</p> <p>1. 初次使用</p> <p>(1) 使用對象</p> <p>初次使用的新病人，或者，先前已經接受過 PBS 給付之其他生物製劑藥品治療，在停藥後欲重啟一個新的療程。</p> <p>(2) 使用標準</p> <p>A. 病人年齡 ≥ 12 歲、經有照護嚴重氣喘經驗至少 2 年的醫師診斷為氣喘患者，或者，經呼吸科醫師/臨床免疫專家/過敏症專家/家醫科醫師診斷為嚴重氣喘；且經同一位醫師照護至少 6 個月，或者，經嚴重氣喘之多專科團隊診斷。</p> <p>B. 病人先前未曾接受過 PBS 給付之生物製劑藥品治療其嚴重氣喘病況，或者，病人先前曾經接受過 PBS 新進同意給付之生物製劑藥品治療，且已經過停藥階段。</p> <p>C. 在過去 12 個月間，病人的血中嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/μL；或者，在過去 12 個月間，病人接受口服皮質類固醇藥品治療，且血中嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/μL；或者，在過去 12 個月間，病人血清總 IgE ≥ 30 IU/mL，且過往或目前有異位性體質（atopy）的檢測數據（如皮膚點次測試 [skin prick testing]、特異性過敏</p>

^e Dupilumab 於 108 年獲得澳洲的上市許可適應症，用於「年齡 12 歲以上之第二型發炎中重度氣喘病人治療，以及做為口服類固醇依賴型氣喘病人之維持療法」。

^f 委員會認為廠商提出六項間接比較結果，並據此宣稱「dupilumab 用於目標族群的相對療效表現不劣於 benralizumab、mepolizumab 與 omalizumab 等三項比較品」的論述，具有不確定性但屬合理，「dupilumab 的相對安全性表現不劣於前述三項比較品」的宣稱則屬合理。因此，如果給付 dupilumab 一年的藥費支出為相同治療地位之生物製劑中最低者（cost-minimisation analysis），則委員會可以接受其成本效益評估的結果。

	<p>原檢測〔specific IgE〕)。</p> <p>D. 病人雖已經過正式評估其氣喘吸入劑的使用方式正確（有書面證據），但是仍無法在使用最適的氣喘治療藥品情況下，有效控制其病況。</p> <p>E. 符合「初次使用」條件者，治療期間不得超過 32 週。且開始接受本案藥品治療前 4 週內，不得併用其他 PBS 已給付之生物製劑藥品。</p> <p>(3) 處置要求 須由呼吸科醫師、臨床免疫專家、過敏症專家、家醫科醫師等，有照護過嚴重氣喘病人經驗者處置。</p> <p>2. 接續使用</p> <p>(1) 使用對象 欲繼續接受本案藥品治療者。</p> <p>(2) 使用標準</p> <p>A. 病人年齡 ≥ 12 歲。</p> <p>B. 病人須展現接受本案藥品治療目標疾病後，有適當且持續地反應。</p> <p>C. 符合「接續使用」條件者，治療期間不得超過 24 週。且開始接受本案藥品治療前 4 週內，不得併用其他 PBS 已給付之生物製劑藥品。</p> <p>(3) 處置要求 須由呼吸科醫師、臨床免疫專家、過敏症專家、家醫科醫師等，有照護過嚴重氣喘病人經驗者處置。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 110 年 12 月公告。</p> <p>委員會同意收載 dupilumab 做為附加維持療法，用於年齡 12 歲以上[§]經高劑量吸入性皮質類固醇或其他維持療法處置，仍無法適當控制症狀的第二型發炎嚴重氣喘(severe asthma with type 2 inflammation)病人的治療用藥，惟需符合以下條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 起始劑量為 400mg，之後每隔一週皮下注射 200mg。 2. 接受治療的病人需同意並遵循一項最適標準治療計畫 (optimized standard treatment plan)。 3. 病人的血液嗜酸性白血球數量需 ≥ 150 cells/μL、呼氣一氧化氮 (FeNO) 數值 ≥ 25ppb (parts per billion)，而且，過去 12 個月期間曾經歷至少四次氣喘急性發作。

[§] Dupilumab 在英國獲得的上市許可適應症為「做為附加維持療法，用於年齡 12 歲以上之青少年或成年嚴重氣喘病人，這些病人為第二型發炎的嚴重氣喘，經高劑量吸入性皮質類固醇和其他維持療法處置，仍無法適當控制症狀，特徵為血液嗜酸性白血球數量升高和/或呼氣一氧化氮升高」。

4. 這些病人不適合接受 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 治療，或者，病人的氣喘病況對於前述藥品的治療反應不佳。
5. 廠商需提供商業協議（降價）^h。

病人接受 dupilumab 治療後 12 個月，如果氣喘嚴重急性發作頻率並未降低至少 50%，則需停止 dupilumab 治療。

另一方面，經查詢英國國民健保署（National Health Service, NHS）官網我們瞭解到，根據 106 年 3 月間公告的政策《Commissioning Medicines for Children in Specialised Services》，一項藥品要符合「比照成人」給付條件用於年齡 18 歲以下病人時，須符合一項條件(criteria)並滿足四項情況(condition)ⁱ。雖然，本案藥品符合上述條件，但是，我們並不清楚用於年齡 6 至 11 歲病童的給付條件內容，建議者於送審資料中亦未針對這個問題提出說明。

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。

^h NICE 網頁無法查到此商業協議的細部資料，僅知道廠商需降價。

ⁱ 參見內文四之(五)建議者提供之資料部分。

【杜避炎注射劑】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 112 年 10 月 13 日

前言：

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

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

一、背景說明

本案藥品 Dupixent (dupilumab) 於 2020 年獲得我國上市許可，目前的適應症內容涵蓋用於異位性皮膚炎、氣喘以及慢性鼻竇炎合併鼻息肉治療等三類。健保署目前已收載 dupilumab，用於年齡 12 歲以上之全身慢性重度異位性皮膚炎患者治療。

建議者賽諾菲股份有限公司此次提出申請，建議健保署擴增給付 dupilumab 用於氣喘以及慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人處置，並擴增用於年齡 6 至 11 歲異位性皮膚炎病童治療。本報告評估範圍為氣喘。

二、疾病治療現況^j[1-6]

氣喘 (asthma) 是一種兒童與成人皆可能罹患的慢性呼吸道疾病，是由多重

^j 基於本報告的研究主題為「dupilumab 在六歲以上之嚴重氣喘病人的應用」，我們以「氣喘」、「兒童氣喘」、「asthma」、「severe asthma」為關鍵字，在 Google 網路搜尋引擎查找最新的氣喘

病因造成的多樣性疾病 (heterogeneous disease)，主要特徵是慢性呼吸道發炎。我們可以在病人身上觀察到，隨著時間變化且強度不同的臨床症狀^k，諸如喘鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽等，並有不同程度的呼氣氣流受限 (expiratory airflow limitation) 情況。導致氣喘發生的可能原因，包括環境因素 (如過敏原、空氣汙染、吸菸)、職業因素 (如因為工作接觸到過敏原或致敏劑)、遺傳與基因、肥胖等。

氣喘盛行率在不同國家與地區間存在著差異^l。在我國，相關研究大多使用問卷調查或全民健康保險資料庫數據進行分析。因為不同研究使用的研究方法、氣喘診斷標準、研究調查的區域不盡相同，所以，有不同的盛行率數據。至今，我們還沒有大規模的氣喘盛行率調查報告。黃等人於 2010 年在期刊發表的文獻，分析 2000 年至 2007 年間的健保資料庫數據，發現年齡 20 歲以下的孩童與青少年被診斷為氣喘的比例為 15.7%。成人氣喘盛行率的資料比青少年的資料少。馬等人於 2015 年在期刊發表的文獻，分析 2000 年至 2011 年間的健保資料庫數據，發現年齡大於 18 歲成年人的氣喘盛行率，由 2000 年的 7.6% 上升到 2011 年的 11.5% [4]。

氣喘的診斷是基於病人的呼吸道症狀與呼吸氣流受阻的情況去判斷^m。與其他急性或慢性疾病進行鑑別診斷很重要，因為這些病人都可能表現相近的呼吸道症狀。如果病人首次出現氣喘，醫師會詳實記錄支持氣喘診斷的證據，因為，病人的氣喘臨床症狀可能會自行緩解，或者經過治療有所改善。亦即，當開始給予病人氣喘控制治療後，通常較難確認氣喘的診斷。而臨床上，評估氣喘病人治療情況的項目有，氣喘控制程度ⁿ (症狀控制程度與未來發生不良預後的風險^o)、

治療指引。我們主要查找到由全球氣喘創議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA) 發表的氣喘指引 (2023 年版[1])、歐洲過敏及臨床免疫學會 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) 發表針對生物製劑用於嚴重氣喘治療的指引 (2021 年版[2])，以及加拿大胸腔學會 (Canadian Thoracic Society) [3] 等組織發表的指引。在我國，較新版的指引有台灣胸腔暨重症加護醫學會發表的「台灣成人氣喘臨床照護指引 (2022 年版[4])」與「台灣兒童嚴重氣喘診療指引 (投影片，未註明發表時間[5])」，以及台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會發表的「台灣兒童嚴重氣喘診療指引 (2019 年版[6])」。在本章節，主要援引我國發表的指引以及 GINA 指引，並摘要相關內容。惟基於本案所討論之適應症涵蓋孩童、青少年與成人等不同年齡層的病人，在治療部分，將根據指引建議，分為「6 歲至 11 歲兒童」以及「12 歲以上青少年與成人」兩個區塊呈現。

^k 這些症狀與表現強度的變化通常經由某些因子觸發造成，例如運動、過敏原、氣候變化、呼吸道病毒感染等。

^l 在拉丁美洲、澳洲、歐洲、北美及南非，近年喘鳴的盛行率可以超過 20%。而在印度、亞太地區、東歐、北歐及東地中海地區則低至小於 5% [4]。

^m 兒童氣喘的臨床症狀多變且非特異性，病理特徵往往無法常規被評估。6 至 11 歲兒童的氣喘評估與檢測方式與成人相同，但標準數值不一樣。

ⁿ 「氣喘控制程度」指氣喘症狀可以在病人身上觀察到的「被控制程度」，或是在接受治療後，症狀減輕、消除的程度。決定氣喘控制程度的因素在於，病人基因背景、潛在致病過程、病人正在接受的治療、環境以及心理社會因子之間的交互作用。氣喘控制程度有兩個面向：「症狀控制」以及「未來發生不良預後之危險因子」 [4]。

^o 評估氣喘病人未來發生不良預後風險的方法，如進行肺功能檢查以瞭解病人的 FEV₁ (forced expiratory volume in one second) 數值變化。檢測的時間點為：初診斷時、開始治療的 3-6 個月

治療相關問題（如吸入器使用技巧與順從性）、可能加重症狀或使病人生活品質惡化的共病（如鼻炎、鼻竇炎）等[4]。

氣喘是以呼吸道發炎為表現的慢性疾病，病人因呼吸道不穩定，常會有咳嗽、胸悶、呼吸困難等症狀，而且會由於上呼吸道感染、過敏原、污染物刺激等因素，造成氣喘急性發作（asthma exacerbations）。雖然，目前有許多藥物及非藥物的治療方法可以改善症狀並避免急性發作，但還沒有有效的方法可以治癒氣喘。因此，治療目標主要為「症狀控制」以及「急性發作風險降低」，亦即，短期內改善症狀，長期減少或避免急性發作。值得注意的是，氣喘病人的個體化治療，應建立在醫療團隊與病人的共識之上[4]。

氣喘屬於慢性疾病，治療方法包含藥物與非藥物兩大類，整個治療管理策略是一個持續性的循環，如圖 1 所示。



圖 1、以控制為導向的氣喘管理循環[4]

在藥物治療部分，係依據病人的氣喘控制階段分別給予相應的處置建議，階梯式的治療原則如附錄一（12 歲以上青少年與成年病人）與附錄二（6 歲至 11 歲病童）所示。簡要來說，病人開始接受治療之後，應持續進行病情評估、治療藥物調整、監測治療反應等步驟，並視病況變化調整治療方案。針對病況較為嚴重的 12 歲以上青少年與成年病人，在接受中/高劑量的吸入型類固醇-長效乙二型交感神經刺激劑（inhaled corticosteroid-long acting β 2 agonists, ICS-LABA）或持續使用口服類固醇（oral corticosteroid, OCS）後，如果症狀依然出現和/或惡化，在優化治療 3 至 6 個月後仍無法控制症狀，則會給予「嚴重氣喘」的診斷^P。此

後（以找出病人個人最好的治療狀況），之後，應定期進行以持續評估風險[4]。

^P 氣喘「嚴重度」是以控制症狀以及急性發作所需的治療強度回溯評估得知。當病人因為氣喘症狀進行治療後，不論治療藥物的起始劑量為何，氣喘嚴重度評估是以病人已使用控制型藥物達到病況穩定後數個月（3 至 6 個月），來判定病人氣喘的嚴重度。舉例來說，「中重度氣喘病人」的定義分別為：(1)「中度氣喘」指經由第三階或第四階治療後（治療藥物包含低劑量吸入型類固醇 ICS/長效乙二型交感神經刺激劑 LABA），可以良好控制氣喘症狀的病人；(2)「嚴重氣喘」指需要中高劑量 ICS/LABA 才能夠避免氣喘症狀不受控制，或者，雖然已經接受前述治療，但是病人的氣喘症狀仍然不受控制。值得注意的是，病況不受控制的病人難以治療的原因，包括治療不足或治療不當、持續存在的服藥遵醫囑性以及共病（如慢性鼻竇炎或肥胖）等問題[4]。此外，關於「嚴重氣喘」的定義，因為病理生物學及臨床特徵研究無法歸納出特異性、一致性的疾病概念，所以目前還沒有統一的共識。大部分專家學者認為嚴重氣喘係指一群高異質性，並具有不同臨床表現的病人，並以生物標記搭配臨床特徵將之分為「Th2 細胞分泌第二型細胞素高（T2 high）」與「Th2 細胞分泌第二型細胞素低（Th2 low）」兩大類，如附錄三所示。

時，應給予進一步檢查（包括評估是否有第二型呼吸道炎症[type 2 airway inflammation]）。

當檢查結果顯示病人屬於 Th2 細胞分泌第二型細胞素（cytokines）升高者，雖然病人已接受相應的治療(如第四階或第五階的藥物)而症狀仍無法妥善控制時，臨床指引的第一步處置建議還是「先優化非生物製劑治療」。值得注意之處是，GINA 指引與我國指引皆在提出使用「第二型發炎的生物製劑(type 2 targeted biologic therapy)添加治療」之前，針對「無法負擔或無法取得第二型發炎的生物製劑」的情況，提出「考慮使用其他附加療法^q、使用更高劑量 ICS、添加低劑量 OCS 等」建議，如附錄四所示。

當考慮添加第二型發炎的生物製劑時，臨床指引建議應評估以下七項要點：「病人是否滿足健保給付標準、生物製劑治療效果的預測因子、第二型發炎的合併症（如異位性皮膚炎、鼻瘻肉）、藥品成本、給藥頻率、給藥途徑、病人偏好」。此類藥物的初始治療建議為 4 個月，如果治療反應不明確，可以延長治療至 6 到 12 個月，並每 3 至 6 個月評估一次。如果病人對於某項第二型發炎生物製劑治療沒有反應，可以依據病人病況考慮轉換到另一種第二型發炎生物製劑。當病人對此類藥品治療的反應不好或無反應時，應停止生物製劑的治療，並重新回顧基本評估^r、重新評估治療方案、停止無效的添加治療、持續使用 ICS 等處置，如附錄五所示。值得注意之處是，如果病人的實驗室檢查結果顯示嗜酸性白血球計數高、IgE 量也高，亦即，因為過敏性氣喘與嗜酸性白血球氣喘皆導因於 T2 炎症，所以某些病人可能同時具有這兩種表型，於此之時，第二型發炎生物製劑的選擇，臨床指引目前尚未有明確建議。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況[7-9]

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心[7](WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面，查詢到本案申請藥品 dupilumab 之 ATC 碼為 D11AH05，屬其他皮膚製劑類(D11A Other Dermatological Preparations)中非屬類固醇之皮膚炎藥品(D11AH Agents for Dermatitis, excluding corticosteroids)。此一分類層級共有九項成分，惟其中並無與本案藥品同為氣喘治療用藥。

此外，對於兒童嚴重氣喘的定義，目前也普遍缺乏共識[6]。值得注意之處是，「台灣成人氣喘臨床照護指引（2022 年版）」基於「GINA 的氣喘治療階層會隨時改變，因此自 2021 年起，本指引不再使用 GINA 的氣喘治療階層作為嚴重氣喘的定義」，而改使用 ERS/ATS 及 GEMA 指引的定義。詳細內容請參閱該指引第 143 頁。

^q 如長效型抗膽鹼吸入劑（long-acting muscarinic antagonist, LAMA）、白三烯受體拮抗劑（leukotriene receptor antagonist, LTRA）、低劑量 azithromycin。

^r 如疾病的鑑別診斷、確認吸藥技巧、服藥遵醫囑性、合併症、藥物副作用、情感支持等。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」[8]頁面，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：嗜酸性白血球」，僅獲得五筆資料，除本案藥品外，尚有 benralizumab 一項成分。若將適應症修改為「嚴重氣喘」，則獲得六筆資料，包含 mepolizumab、tezepelumab 與一項 ICS+LABA(fluticasone propionate+salmeterol)藥品。如果修改適應症的關鍵字為「附加維持」，則可以獲得八筆資料，除本案藥品與上述成分外，沒有其他新成分。如果進一步調整適應症的關鍵字為「附加療法」，則獲得一筆資料，即 omalizumab 成分。

茲彙整上述搜尋結果於表三，我們瞭解到，針對「已接受[中高劑量吸入性類固醇+氣喘控制藥物(如 LABA、LAMA 等)]，或者，已接受[高劑量吸入性類固醇]治療，但是症狀控制不佳的中重度氣喘病人」，需要接受額外的附加維持療法(add-on maintenance therapy)時，可以選擇的藥品有 benralizumab、dupilumab、mepolizumab、omalizumab 與 tezepelumab^s。其中，健保已給付且用於本案相近治療地位者，有 benralizumab、mepolizumab 與 omalizumab 等三項成分；本案藥品與 tezepelumab 用於氣喘治療，目前尚未獲健保收載。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品^t[7-9]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
D11AH05 dupilumab	可作為 6 歲（含）以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之中度至重度氣喘病人，在已接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)及第 2 種控制藥物(如，LABA, LTRA, LAMA 或 methylxanthines)治療，或單獨接受高劑量 ICS 治療，仍有氣喘控制不佳現象時的附加維持治療（add-on maintenance therapy）。	預充 填充式 注射 劑	本案藥品，建議收載中。
R03DX05 omalizumab	過敏性氣喘附加療法：為附加療法用於改善已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑（ β_2 -agonist）治療下仍有頻繁之日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化記錄之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童（6 歲及以上）病	凍晶 注射 劑	1. 12 歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，須符合給付條件。 2. 6 歲以上未滿 13 歲兒童經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」

^s 按照各項藥品之英文字母先後順序排列。

^t 基於這些藥品之給付規定內容篇幅較長，本表格「健保現行給付條件」欄位僅重點摘要給付對象，細部之給付條件請參閱附錄六。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	人之氣喘控制。這些氣喘病人必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示長期對空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低 (FEV1 < 80%)。僅適用於證實為 IgE 媒介型之氣喘病人。		病患，須符合給付條件。
R03DX09 mepolizumab	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。	預充 填式 注射 劑、 凍晶 注射 劑	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之 18 歲以上成人病患，投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球 \geq 300 cells/mcL，且需符合給付條件。
R03DX10 benralizumab	適用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。	注射 液劑	同上。
R03DX11 tezepelumab	12 歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。使用限制：不適用於緩解急性支氣管痙攣或重積性氣喘 (status asthmaticus)。	注射 液劑	健保未收載。

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 6 月及 2023 年 2 月公告
PBAC (澳洲)	於 2020 年 11 月公告
NICE (英國)	於 2021 年 12 月公告
其他實證資料	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	本中心於 2023 年 4 月底，接獲送審資料一份

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [10, 11]

2023年6月16日止，在CADTH網頁，鍵入關鍵字“dupilumab”後，共獲得12筆資料。經過逐筆資料標題閱讀，共有兩筆資料與本案相關，分別是2021年6月[10]與2023年2月[11]間發表的給付審議評估報告。這兩份報告的研究主題皆為「dupilumab做為附加維持療法，用於第二型/嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之嚴重氣喘病人治療」，差異之處在於，前者的研究對象為年齡12歲以上的病人，而後者的研究對象為年齡6至11歲的病童。這兩份報告的重點內容將以表格方式摘錄於表四，詳細給付內容請參閱附錄七。

總結來說，委員會在加拿大廠商（Sanofi Genzyme）降價並設定給付條件情況下，始同意收載dupilumab做為附加維持療法，用於6歲以上之第二型/嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型的嚴重氣喘病人治療。評估的實證資料為皆為安慰劑對照之隨機對照實驗。在缺乏同治療地位之活性對照臨床試驗（head-to-head trial）情況下，廠商另外進行三項間接比較分析^u。惟基於納入試驗異質性高、納入試驗數少等問題，無法獲得穩健的相對效益結果可以為會議討論時所引用。此外，委員會也注意到，dupilumab是目前唯一可以同時用於嚴重氣喘及其共病異位性皮膚炎/慢性鼻竇炎合併鼻息肉治療的生物製劑，可能可帶來病人處置上的便利。

^u 其中，在探討12歲以上病人群的研究，依照病人屬於「第二型或嗜酸性白血球表現型氣喘」或「口服皮質類固醇依賴性氣喘」病人，各進行一項間接比較分析。

表四、加拿大 CADTH 委員會之 dupilumab 的給付審議報告重點資料彙整表[10, 11]

	2021 年 6 月公告的給付審議報告	2023 年 2 月公告的給付審議報告
審議之 dupilumab 的上市許可適應症	Dupilumab 做為附加維持療法，用於年齡 12 歲以上、屬於第二型 (type 2) /嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之嚴重氣喘病人治療。	Dupilumab 做為附加維持療法，用於年齡 6 至 11 歲、屬於第二型 (type 2) /嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之嚴重氣喘病人治療。
委員會建議內容	在加拿大廠商同意降價並設定給付條件情況下始同意給付。主要給付用於經[高劑量吸入性類固醇 (ICS) 及一或多種控制藥物]，但是仍無法有效控制症狀的病人；而且，病人須有第二型或嗜酸性白血球表現型氣喘或者口服皮質類固醇依賴型氣喘的證據。詳細給付條件請參閱附錄七。	在加拿大廠商同意降價並設定給付條件情況下始同意給付。另外，需由有治療孩童病人經驗的呼吸科或過敏科醫師處方，且不得與其他生物製劑併用。給付範圍同上市許可適應症，詳細給付規定如附錄七。
委員會建議理由	根據三項臨床試驗數據顯示，與安慰劑相比，在標準療法 (standard of care) 之上添加 dupilumab，可以降低病人氣喘急性發作的頻率。同時，其中一項試驗結果顯示，使用 dupilumab 可以降低口服類固醇依賴型病人的用藥需求。然而，根據廠商提出的售價，dupilumab 未達到成本效益評估的閾值 (與標準療法相比)，所以，廠商需要降價。	一項臨床試驗結果顯示，針對 6 至 11 歲已接受「中高劑量 ICS 及至少一種控制藥物」，或者已接受「高劑量 ICS」，但仍無法控制氣喘症狀的病童，與安慰劑相比，在現有療法之上添加 dupilumab，可以降低病人氣喘急性發作頻率並改善肺功能。dupilumab 也符合病友及照護者的期待。依據廠商牌價進行的財務預算評估未達成本效益，所以，廠商需要降價。
委員評估審議的實證資料	<ol style="list-style-type: none"> 1. 加拿大廠商送審資料 (包含藥物經濟學評估) 2. 針對本案研究主題進行一項系統性文獻回顧，共獲得三項雙盲隨機對照臨床試驗文獻 (QUEST & VENTURE trial, study DRI2544)。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 加拿大廠商送審資料 (包含藥物經濟學評估) 2. 針對本案研究主題進行一項系統性文獻回顧，共獲得一項雙盲隨機對照臨床試驗文獻 (VOYAGE trial)。 3. 病人代表團體提出的意見。

	2021年6月公告的給付審議報告	2023年2月公告的給付審議報告
	<p>3. 病人代表團體提出的意見。</p> <p>4. 臨床醫學會意見。</p>	<p>4. 臨床醫學會意見。</p>
病友代表意見	<p>病友代表意見源自兩個病友團體 British Columbia Lung Association and Lung Groups 以及 Lung Health Foundation。資訊係由一項問卷獲得，同時輔以長期接觸病友的員工意見。總結來說，可以獲得以下資訊：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 嚴重氣喘病友表達，氣喘相關症狀影響他們參與工作、運動、旅行、休閒活動的能力。也因為如此，使得病友與照護者都有身陷焦慮和憂鬱的經驗。 2. 病友期待新藥可以改善他們的症狀、穩定肺功能、減緩疾病進展、延長壽命。他們特別關切新藥是否可以減少急性發作的頻率，以及是否可以延緩疾病進展的能力。 3. 病友表達長期使用口服皮質類固醇（OCS）藥品的副作用是接受治療的特別問題點。因為，他們知道即使短時間使用 OCS，也可能導致諸如睡眠障礙、增加感染風險、血栓栓塞（thromboembolism）等症狀。因此，對病友來說，任何可以減少使用 OCS 的治療方案都是重要的療法。 	<p>病友代表意見源自兩個病友團體在 2021 年 1 月至 2022 年 6 月間的問卷調查。其中，Asthma Canada 蒐集到橫跨全加拿大超過 100 位病人（92%）與照護者（8%）的問卷回覆資料；Lung Health Foundation（LHF）則蒐集到 27 位居住在安大略省的病人與 2 位照護者的問卷回覆資料。</p> <p>總結來說，可以獲得以下資訊：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Asthma Canada 蒐集到的資料顯示，1/4 的問卷受訪者目前雖然使用藥物，仍處於症狀控制不佳的情況。60% 的人擔心出現急性發作、47% 的人關切是否有可能會住院、47% 的人關切病情可能會影響上課或上班的出勤情況。病人與照護者提到了因為交通與費用問題，會影響他們接受氣喘專科醫師治療的可行性。另外，病童面臨的挑戰包括如何正確使用吸入器、因為病況較難與朋友維繫情感、影響白天課程與無法專心上課、睡眠干擾。 2. LHF 蒐集到的資訊顯示，病人與照護者對於嚴重氣喘病童治療新藥有許多期待，包括改善肺功能、減少急性發作頻率、降低對 OCS 的依賴，並希望據此能夠提升病童的每日生活品質，比如可以參加更多活動、減少就診次數、減緩對於急性發作的焦慮與恐慌。

	2021 年 6 月公告的給付審議報告	2023 年 2 月公告的給付審議報告
		<p>此外，病人雖然期待新藥可以有較少的藥物副作用，但是，為了更好的控制氣喘症狀，他們願意耐受一定幅度的副作用；以及病人認為較少給藥次數與簡單易用也是會納入優先考量的特點。</p>

(二) PBAC (澳洲) [12]

2023年6月16日止，在PBAC網頁，鍵入關鍵字“dupilumab”，共獲得八筆資料。經過逐筆資料標題與內文閱讀後，有一份[12]2020年11月間舉行的給付會議審議報告其主題與本案研究主題相符。以下將重點摘要相關內容以供參考。

1. 委員會建議

委員會同意收載 dupilumab，做為 12 歲以上、口服皮質類固醇依賴型或非依賴型，且症狀無法控制的嚴重嗜酸性白血球氣喘或過敏性氣喘病人的治療用藥。詳細給付規定請參閱附錄八，重點內容摘要於本報告頁首之「摘要說明」表二段落。

2. 背景資料

Dupilumab 於 2019 年獲得澳洲的上市許可適應症，用於年齡 12 歲以上之第二型發炎^v中重度氣喘病人治療，以及做為口服類固醇依賴型氣喘病人之維持療法^w。

澳洲廠商申請的給付範圍僅限於無法控制症狀之重度氣喘病人，較上市許可適應症範圍為窄。澳洲廠商提出的比較品為 benralizumab、mepolizumab 與 omalizumab；PBAC 認同此三成分為適當比較品。

3. 病人代表意見

經由網路平台，PBAC 委員會共獲得 15 筆資料，包含七位民眾、三位臨床專家以及五家機構的意見。總結來說，他們大致描述接受 dupilumab 治療的效益，例如，可以降低氣喘急性發作的頻率與住院率並改善他們的生活品質。

4. 委員會評估審議資料

澳洲廠商於送審資料中共提出 11 項臨床試驗相關資料，包含 dupilumab (3 項)、benralizumab (3 項)、mepolizumab (3 項)、omalizumab (2 項) 臨床試驗^x數據。基於已發表實證資料沒有與 dupilumab 直接比較的研究，廠商

^v 第二型發炎氣喘指病人的嗜酸性白血球數量上升或者呼氣一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide concentration, FeNO) 數值上升。針對 12 歲以上、中至重度第二型發炎氣喘，以及口服類固醇依賴型氣喘，分別有不同建議用法用量。

^w 澳洲仿單中許可用法依適應症而有不同。對於中至嚴重氣喘且伴有第二型發炎者，起始劑量為 400 mg，後續每二週給予 200 mg；對於口服皮質類固醇依賴型氣喘，起始劑量為 600 mg，後續每兩週給予 300 mg。

^x 其中，dupilumab 的三項臨床試驗分別為 QUEST 試驗、VENTURE 試驗以及 DRI2544 試驗。

遂提出六項間接比較^y結果，試圖呈現 dupilumab 與已給付之生物製劑的相對療效和相對安全性表現差異。

5. 委員會建議理由

針對廠商進行多項間接比較用以支持其臨床宣稱「dupilumab 用於治療年齡 12 歲（含）以上、無法控制的第二型氣喘病人的療效與安全性表現，不劣於比較品 omalizumab、mepolizumab 和 benralizumab」，委員會認為大致有以下三項問題：

- (1) Dupilumab 的兩項臨床試驗（QUEST 與 DRI2544）收納的病人，有將近一半在進入試驗之時，僅接受中等劑量的吸入性皮質類固醇（ICS），這樣的情況可能導致兩個問題：
 - A. 病人如果還沒有使用到最大劑量的吸入性藥品時，安慰劑並不是一個適合的比較品。
 - B. 三項對照藥品的臨床試驗所收納的病人，皆為在最佳化治療下（包含口服類固醇，除無法耐受或有禁忌症病人之外）「無法控制症狀」的嚴重氣喘病人，相對而言，dupilumab 兩項試驗納入的病人病況尚未如此嚴重。
- (2) 雖然，在進行間接比較之前，已經運用統計方法盡量配對不同試驗之間的病人群，使之異質性縮小，但是，三項對照藥品的病人群其病況仍舊較 dupilumab 病人群嚴重，而有不符間接比較遞移性（transitivity）假設疑慮。委員會認為這樣的情況會造成分析結果何種影響仍不得而知，但是有高度可能性使分析結果對 dupilumab 較為有利。
- (3) 針對口服皮質類固醇依賴型病人與非依賴型病人的分析結果皆不穩健。舉例來說，
 - A. OCS 依賴型

此一部分的實證資料較少。Dupilumab 與 benralizumab 的間接比較結果，並未顯示 dupilumab 的表現不劣於對照品（年度發作率比值 95% 信賴區間上限大於 1.28）；而 dupilumab 與 mepolizumab 的間接比較落在不劣性閾值的邊界（borderline），基於兩項試驗的病人群有異質性，這項分析結果有不確定性。dupilumab 與 omalizumab 的比較則因

^y 首先，將第二型發炎氣喘病人初步分為「口服皮質類固醇依賴型」與「非依賴型」兩大類，之後，再依據病人的氣喘表現型分為「嗜酸性白血球性」或「過敏性」氣喘；並根據不同對照品的臨床試驗列出六種不同的比較模式。

omalizumab 使用之研究資料為試驗次族群，本身統計檢定力即有所不足，有明顯遞移性問題類似情況，使得解讀分析結果更具有不確定性。

B. 非 OCS 依賴型

Dupilumab 與 omalizumab 的間接比較結果，並未顯示 dupilumab 的表現不劣於 omalizumab；而 dupilumab 與 benralizumab 及 mepolizumab 的間接比較，雖然 dupilumab 的表現不劣於對照藥品，但是，dupilumab 試驗收納的病人病況較輕。因此，整體分析結果並不穩健。

總結所有實證資料的分析結果，委員會認為廠商宣稱「dupilumab 用於目標族群的相對療效表現不劣於三項比較品」的論述，具有不確定性但屬合理，「dupilumab 的相對安全性表現不劣於三項比較品」的宣稱則屬合理。據此，如果給付 dupilumab 一年的藥費支出為相同治療地位之生物製劑中最低者（cost-minimisation analysis），則委員會可以接受其成本效益評估的結果。

(三) NICE（英國）[13]

2023 年 6 月 16 日止，在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“dupilumab”，共獲得 14 筆資料。經過逐筆資料標題閱讀後，有一份[13]2021 年 12 月間公告的給付會議審議報告[TA751]的主題與本案研究主題相符。以下將重點摘要相關內容以供參考。

1. 委員會建議

委員會建議給付 dupilumab 做為附加維持療法，用於年齡 12 歲以上經高劑量吸入性皮質類固醇或其他維持療法處置，仍無法適當控制症狀的第二型發炎嚴重氣喘（severe asthma with type 2 inflammation）病人的治療選擇，惟需符合以下條件：

- (1) 起始劑量為 400 mg，之後每隔一週皮下注射 200 mg。
- (2) 接受治療的病人需同意並遵循一項最適標準治療計畫（optimized standard treatment plan）。
- (3) 病人的血液嗜酸性白血球數量需 ≥ 150 cells/ μ L、呼氣一氧化氮（FeNO）數值 ≥ 25 ppb（parts per billion），而且，過去 12 個月間曾經歷至少四次氣喘急性發作（exacerbations）。
- (4) 這些病人不適合接受 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 治療，

或者，病人的氣喘病況對於前述藥品的治療反應不佳。

(5) 廠商需提供商業協議^z。

接受 dupilumab 治療後 12 個月，如果病人的氣喘嚴重急性發作頻率並未降低至少 50%，則需停止 dupilumab 治療。

2. 背景資料

Dupilumab 獲得的上市許可適應症為「做為附加維持療法，用於年齡 12 歲以上之青少年或成年嚴重氣喘病人；這些病人為第二型發炎的嚴重氣喘，其特徵為血液嗜酸性白血球數量升高和/或呼氣一氧化氮升高，且經高劑量吸入性皮質類固醇和其他維持療法處置，仍無法適當控制症狀」。報告說明第二型發炎之定義是參照 GINA 指引。

英國廠商提出的給付範圍較上市許可適應症為窄，即「用於（1）不適合接受 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 的病人；或者，用於（2）對於前述生物製劑療法反應不佳的氣喘病人」。NICE 委員會認為此群病人代表著有最高醫療迫切需求（highest unmet need）的病人，以及只適合接受標準療法的病人，因此，dupilumab 對他們來說會是一項具有價值的藥品。亦即，如果未收載 dupilumab，這群病人便需要常規使用口服皮質類固醇。因此，在此群病人中，適當的比較對象即為標準療法。

3. 病友代表意見

病友代表於會議中表示，氣喘急性發作可能沒有任何前兆並能危及生命，這樣的情況導致病人恐懼並擔心可能因此需要住院。他們進一步說明，因為氣喘相關症狀使得病友通常無法工作或者無法擁有一個家庭，更可能需要協助才得以進行日常活動。而屬於第二型發炎嚴重氣喘的病人，則樂見新的治療藥品被給付，因為可以減少他們使用皮質類固醇的機會。

4. 委員會評估審議資料

委員會評估的實證資料包括英國廠商提出的送審資料、NICE 實證資料審查小組（Evidence Review Group, ERG）對於送審資料的評議報告、相關利益關係人的意見等。

5. 委員會建議理由

嚴重氣喘病人通常需要接受吸入性皮質類固醇與 LABA 等其他藥品以控制

^z NICE 網頁無法查到細部資訊，但是知道廠商需降價。

症狀。有時候也可能需要使用口服皮質類固醇以預防氣喘急性發作。但是，此類藥品除了可能導致長期的副作用之外，對於難以控制症狀的第二型發炎嚴重氣喘病人的療效可能不佳。

Dupilumab 的臨床試驗結果顯示，與添加安慰劑相比，在第二型發炎嚴重氣喘病人的標準療法額外增加 dupilumab 治療，可以降低病人氣喘嚴重急性發作的頻率以及使用口服皮質類固醇的頻率。

而在英國廠商提出的給付範圍中，病人需使用現行標準治療 OCS，使 dupilumab 在此群病人中是一項具有價值的治療。

成本效益評估結果顯示，標準療法併用 dupilumab 的成本效益值落在 NHS 通常可接受範圍的最上限。但是，考量到這群病人有醫療迫切需求，而且，NHS 的成本效益值估算結果也可能未盡完善，所以，委員會最終同意收載 dupilumab，用於未合宜控制、非常嚴重的第二型發炎氣喘病人治療。

6. 委員會對臨床試驗與其他證據的考量

針對限縮的病人群體，英國廠商提供 QUEST 試驗，針對未使用生物製劑治療且血中嗜酸性白血球 ≥ 150 cells/ μ L、FeNO ≥ 25 ppb、過去 12 個月內至少經歷 4 次發作者之事後次族群分析。分析結果雖顯示 dupilumab 相較於安慰劑可減少嚴重惡化次數，但由於人數不足，委員會認為臨床療效部分解讀時仍有限制。

對於先前接受過 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 治療的病人，英國廠商提供之觀察性研究證據，顯示 dupilumab 在曾接受過上述生物製劑與未接受過的病人中，dupilumab 仍可改善氣喘控制情形與減少惡化。據此，委員會結論認為 dupilumab 用於治療曾接受過 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 治療的病人時，有可能是有效的；但仍無法確定有多少比例病人會有效果。

另一方面，針對申請給付的範圍，QUEST 試驗中只有 2 位病人年齡在 12 至 17 歲。因此，委員會最終確認此群病人的資料有其限制。

(四) 其他實證資料

1. 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	<p><u>納入條件</u>：</p> <p>已接受中或高劑量吸入性皮質類固醇 (ICS) 與第二種控制藥物 (如 LABA, LTRA, LAMA 或 methylanthines) 治療，或者，單獨接受高劑量 ICS 治療的病人，服藥後，氣喘控制不佳需使用附加維持療法者。</p> <p><u>排除條件</u>：</p> <p>上述病人群中，年齡在六歲以下的病童。</p>
Intervention	dupilumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	<p>隨機對照臨床試驗類文獻</p> <p>系統性文獻回顧/統合分析類文獻</p>

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 6 月 20 至 21 日止，以「(dupilumab) 與 (asthma)」做為主要關鍵字與策略進行搜尋，搜尋策略請見附錄九。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2023 年 6 月 20 日止，在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“dupilumab”與“asthma”後，共獲得 79 筆資料。其中，包含 3 篇 Cochrane Review 以及 76 筆臨床試驗資料。

B. PubMed

2023 年 6 月 21 日在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“dupilumab”與“asthma”後，

共獲得 636 筆資料。其中，包含 49 筆資料為系統性文獻回顧與統合分析類文獻，以及 41 筆資料為隨機對照臨床試驗文獻。

C. EMBASE

2023 年 6 月 21 日止，在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“dupilumab”與“asthma”，並限定文獻類型為系統性文獻回顧或統合分析類，共獲得 137 筆資料；如果限定文獻類型為隨機對照臨床試驗，則獲得 143 筆資料。如果進一步限制研究對象為人類、已發表全文者，則分別獲得 41 筆與 47 筆資料。

(3) 電子資料庫文獻搜尋總結

針對本案研究主題「dupilumab 在六歲以上之嚴重氣喘病人的應用」，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等電子資料庫，進行相對療效評估的實證資料搜尋步驟，並根據預先設定的文獻篩選條件，揀擇與本案相關的文獻。最終共納入 13 篇[14-26]臨床試驗類文獻、17 篇[27-43]系統性文獻回顧/統合分析類文獻進一步彙整。此外，在文獻篩選過程中，我們亦查找到 3 篇[44-46]文獻與本案的真實世界數據分析相關，為使本報告盡量呈現目前可以獲得的實證資料，故而，亦將之列入彙整清單之中。文獻篩選過程所排除者，主要為研究主題非 dupilumab 或非屬相對效益評估之研究。

基於本案實證資料豐富，但是，我們執行案件的時間極為有限，因此，綜整與呈現這些資料的方法，茲說明如下：

臨床試驗類文獻

這個部分我們搜尋到的實證資料涵蓋單臂試驗（single-arm study）以及隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）。在 RCT 類型的文獻中，又可依據研究對象分為「年齡 6 至 11 歲」與「年齡 12 歲以上」兩個區塊。其中，研究對象「年齡 12 歲以上」的文獻，又包含第二期臨床試驗與第三期臨床試驗。上述研究皆由 Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals 支持完成。

為避免資訊繁瑣，資料綜整的方向將聚焦在第三期臨床試驗文獻的研究結果。第二期臨床試驗的重點資訊將以註解方式呈現。

系統性文獻回顧類/統合分析類文獻

截至我們的系統性快速文獻搜尋日為止，本案研究主題的實證資料尚無直接比較研究（head-to-head trial）發表，但是近兩年已發表的系統性文獻回顧類文獻眾多。在沒有足夠的時間進行文獻品質評估的情況下，為避免資料繁瑣不易解讀，我們將嘗試揀擇數篇文獻搜尋時間最長、使用的電子資料庫數量

最多、對照品最廣、納入與本案相關文獻最多者，並重點說明這些文獻的研究結果。所有納入文獻的基礎資料將另以表格呈現，以期概略瞭解這些研究之間的差異。

雖然，在有限的執行案件期間，我們廣泛搜尋與本案研究主題相關的實證資料，並摘要重點以供參考。然基於無法進行各篇文獻品質評估可能導致的偏差，解讀以下彙整資料時宜謹慎。

A. 臨床實驗類文獻

i. 年齡 12 歲以上病人

本案藥品 dupilumab 用於中重度持續性氣喘病人的實證資料，第 2A 期臨床試驗[14]數據早在 2013 年即於醫學期刊發表。研究結果初步顯示，與安慰劑相比，dupilumab 可有效改善血中嗜酸性白血球升高之中重度持續性氣喘病人的急性發作頻率、改善肺功能、降低 T2 炎症相關生物標記數值^{aa}。立基於正向的研究結果，隨後，第 2B 期劑量探索臨床試驗數據也在 2013 年中開始進行，並分別在 2016 年[15]及 2019 年[16]間發表成果^{bb}。研究結果顯示，針對無法控制症狀的持續性氣喘病人，dupilumab 可以改善病人肺功能、降低急性發作比例，讓病人具有臨床意義的生活品質改善，而安全性評估各組表現大致相近，沒有特別需要注意之處。

立基於第 2A 期與 2B 期臨床試驗結果，QUEST[17]與 VENTURE[22]兩項第三期臨床試驗於焉展開，試驗重點資訊摘要於附錄十。綜整歐洲藥品管

^{aa} 第 2A 期臨床試驗的試驗登錄號碼為 NCT01312961(ACT11457)，試驗時間自 2011 年 3 月至 2012 年 10 月。本試驗為一雙盲、隨機分派、安慰劑對照、平行分組之臨床試驗，共有 104 位病人被隨機分派至 dupilumab 組或安慰劑組。病人年齡在 18 至 65 歲之間，具有中重度持續性氣喘(氣喘診斷至少一年)，血中嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/mcL 或痰中嗜酸性白血球比例 $\geq 3\%$ ，病人已接受中至高劑量吸入性類固醇(ICS)以及兩種 LABA 仍無法有效控制症狀、兩年內曾有一次氣喘發作而需要短期高劑量全身性皮質類固醇治療，或住院、急診。試驗為期 12 週或至急性發作之時。在試驗第 4 週，病人開始停用 LABA 藥物，在試驗第 6 至 9 週，停用 ICS。主要療效指標為急性發作頻率。試驗結果顯示，dupilumab 組與安慰劑組病人之氣喘急性發作比例分別為 6%與 44%(odds ratio 0.08；95%CI 0.02 to 0.28； $P < 0.001$)[14]。

^{bb} 第 2B 期臨床試驗的登錄號碼為 NCT01854047 (DRI12544)，試驗時間自 2013 年 6 月至 2014 年 6 月。本試驗為一雙盲、隨機分派、安慰劑對照、平行分組之臨床試驗，來自全球 16 個國家的 769 位病人，以 1:1:1:1 比例被隨機分派至 dupilumab 組(共 611 人)或安慰劑組。病人平均年齡 48.6 歲(標準差為 13.0)、確診氣喘至少一年，已接受中至高劑量 ICS 與一種 LABA(穩定劑量至少一個月)仍無法有效控制病情，前一年曾接受過短時間高劑量口服或注射皮質類固醇(burst therapy)或為了氣喘惡化而曾住院、急診、緊急醫療處置；無血(痰)中嗜酸性白血球數值要求。試驗為期 24 週，dupilumab 治療共分四組，即病人可以接受 200mg 或 300mg、每兩週或每四週注射一次。主要療效指標為試驗開始至第 12 週，血中嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/mcL 病人的第一秒用力呼氣量(FEV₁)變化情況。意圖治療族群(intention-to-treat, ITT)的分析結果顯示，與安慰劑組相比，每隔兩週接受一次 dupilumab 注射的病人有較高的 FEV₁ 數值增加(達統計顯著差異)[15]。

理局 (European Medicines Agency, EMA) 審查報告[47, 48]、美國食品藥物管理局 (U.S. Food & Drug Administration, FDA) 審查報告[49]以及在電子資料庫搜尋到的實證資料，我們瞭解到以下兩點資訊：

- Dupilumab 用於年齡 12 歲以上氣喘病人治療的上市許可審核，在歐洲，EMA 評估的樞紐試驗(pivotal studies)包含第 2B 期劑量探索試驗 (DRI12544)以及 QUEST 與 VENTURE 兩項第三期臨床試驗，另輔以第 2A 期試驗以及第三期臨床試驗的延伸試驗(TRAVERSE study)數據，做為支持性研究。在美國，USFDA 則主要以三項樞紐試驗為審查依據。
- QUEST 與 VENTURE 兩項第三期臨床試驗與其延伸試驗的重點內容，摘要於附錄十。這些試驗的主要分析結果如表五所示。

總結第 2b 期試驗、QUEST 第三期臨床試驗、VENTURE 第三期臨床試驗與 TRAVERSE 延伸試驗的研究結果，於以下三點：

- 非 OCS 依賴型病人：根據第 2b 期試驗與 QUEST 試驗數據我們大致瞭解，在試驗 52 週期間，與安慰劑相比，dupilumab 用於年齡 12 歲以上、無法控制病況的嚴重氣喘病人治療，可以顯著降低其氣喘嚴重急性年發作率並改善肺功能，其中，又以嗜酸性白血球表現型病人的表現更佳。QUEST 試驗的藥物安全性評估顯示，兩組表現大致相近，惟試驗期間 dupilumab 組病人有較高比例(4.1%[52 人] vs. 0.6%[4 人])出現嗜酸性白血球增多症(eosinophilia)。
- OCS 依賴型病人：根據 VENTURE 試驗數據我們大致瞭解，接受 dupilumab 治療後，嚴重氣喘病人可以在減少使用 OCS 的情況下，仍舊降低其氣喘嚴重急性年發作率並改善肺功能。藥物安全性評估顯示，兩組表現大致相近，惟試驗期間 dupilumab 組病人有較高比例(14% vs. 1%)出現嗜酸性白血球增多症。
- TRAVERSE 延伸試驗納入上述三項試驗的病人，並皆給予 dupilumab 300mg 治療最長至 96 週(後計劃書調整為 48 週)。研究結果針對成人部分，這些病人在母試驗的療效與安全性各項指標的表現大致皆維持至延伸試驗結束。惟試驗期間有 6.4%(187 人)出現與試驗藥物相關之不良事件——嗜酸性白血球增多症，包含 2 例嗜酸性肉芽腫併多發性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)，病人因而退出試驗。TRAVERSE 試驗作者(Wechsler et al., 2021)於文獻中說明，青少年族群的數據將另外發表結果，我們的快速系統性文獻搜尋過程並未尋獲相關資料。

表五、QUEST 試驗、VENTURE 試驗與 TRAVERSE 延伸試驗的主要評估結果

*[17, 22-24]

QUEST 試驗
主要療效指標
<p>1. 在試驗 52 週期間，病人的氣喘嚴重急性年發作率(annualized rate of severe asthma exacerbations)</p> <p>(1) ITT 族群(1,902 人)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 相較 200mg P 藥，使用 200mg D 藥可以降低病人氣喘嚴重急性年發作率 47.7%(P<0.001)。 ■ 相較 300mg P 藥，使用 300mg D 藥可以降低病人氣喘嚴重急性年發作率 46.0%(P<0.001)。 <p>(2) 嗜酸性白血球\geq300 cells/mcL 族群(831 人)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 相較 200mg P 藥，使用 200mg D 藥可以降低病人氣喘嚴重急性年發作率 65.8%(P<0.001)。 ■ 相較 300mg P 藥，使用 300mg D 藥可以降低病人氣喘嚴重急性年發作率 67.4%(P<0.001)。 <p>(3) 年齡 12~18 歲的青少年病人(107 人)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 相較 200mg P 藥，使用 200mg D 藥可以降低青少年病人的氣喘嚴重急性年發作率 46.4%。 ■ D 組 300mg 與 P 組 300mg 的表現則沒有差異。 <p>2. 自試驗初始至第 12 週時，病人的 FEV₁ 值變化量(平均值)</p> <p>(1) ITT 族群</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ D 組 200mg 0.32 升 vs. P 組 200mg 0.18 升 (兩組差異 0.14 升；P<0.001) ■ D 組 300mg 0.34 升 vs. P 組 300mg 0.21 升 (兩組差異 0.13 升；P<0.001) <p>(2) 年齡 12~18 歲的青少年病人</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ D 組 200mg 0.40 升 vs. P 組 200mg 0.03 升 ■ D 組 300mg 0.46 升 vs. P 組 300mg 0.18 升
藥物安全性指標
<p>試驗期間各組受試者發生不良事件的比例相近：</p> <p>任何不良事件：所有 D 組病人 81.0% vs. 所有 P 組病人 83.1%</p> <p>任何嚴重不良事件：所有 D 組病人 8.2% vs. 所有 P 組病人 8.4%</p> <p>任何不良事件導致受試者死亡：所有 D 組病人 0.4% vs. 所有 P 組病人 0.5%；這些案例的致死原因經查核皆與試驗藥物無關。</p>
VENTURE 試驗
主要療效指標
<p>在試驗 24 週期間，D 組病人減少使用 70.1\pm4.9%的 OCS，P 組病人減少使用 41.9\pm4.6%的 OCS，兩組差異達統計顯著(P<0.001)。</p>
藥物安全性指標
<p>試驗期間各組受試者發生不良事件的比例相近：</p> <p>任何不良事件：所有 D 組病人 62.0% vs. 所有 P 組病人 64.0%</p> <p>任何嚴重不良事件：所有 D 組病人 9.0% vs. 所有 P 組病人 6.0%</p> <p>任何不良事件導致受試者死亡：所有 D 組病人 0 vs. 所有 P 組病人 0。</p>
TRAVERSE 延伸試驗
療效評估指標(為次要評估指標)
<p>在試驗 96 週期間(後來計劃書調整將試驗時間改為 48 週)，病人氣喘急性年發作次數(annualised exacerbation rate)的變化：</p> <p>1. 非 OCS 依賴型病人</p>

先前參與第 2b 期試驗的病人(532 人)與 QUEST 試驗的病人(1,530 人)，進入本延伸試驗接受 D 藥治療後，可以觀察到病人進一步降低氣喘急性年發作次數並一直維持至延伸試驗結束。

2. OCS 依賴型病人

先前參與 VENTURE 試驗的病人(187 人)，進入本延伸試驗接受 D 藥治療後，可以觀察到病人進一步降低氣喘急性年發作次數並一直維持至延伸試驗結束。

3. 青少年病人(89 人)的數據尚未尋獲已發表文獻資料。

藥物安全性指標(為主要評估指標)

在試驗期間，受試者出現治療引發的不良事件(TEAE)的情況：

1. 非 OCS 依賴型病人

延伸試驗期間，源自第 2b 期試驗與 QUEST 試驗的受試者，其 TEAE 表現大致與母試驗階段表現相近。

指標	第 2b 期+QUEST 試驗		TRAVERSE - 第 2b 期試驗		TRAVERSE - QUEST 試驗	
	P 藥	D 藥	P-D 藥	D-D 藥	P-D 藥	D-D 藥
	792 人	1,567 人	111 人	421 人	517 人	1013 人
任何 TEAE	81.4%	80.6%	79.3%	87.6%	80.1%	77.9%
嚴重 TEAE	7.8%	8.1%	12.6%	10.0%	9.3%	10.5%
TEAE 致死	0.4%	0.3%	0	0.7%	0	0.1%
TEAE 致退出試驗	4.3%	4.7%	2.7%	4.5%	2.3%	3.1%

2. OCS 依賴型病人

延伸試驗期間，源自 VENTURE 試驗的受試者，其 TEAE 表現大致與源自 QUEST 試驗的受試者表現相近。

3. 青少年病人的數據尚未尋獲已發表文獻資料

*ITT(intention-to-treat):意圖治療族群；P 藥(placebo):安慰劑；D 藥(dupilumab):本案藥品；OCS:口服皮質類固醇；

ii. 年齡 6 至 11 歲病童

VOYAGE 試驗(NCT02948959/EFC14153)為一多國多中心^{cc}、雙盲、隨機分派、安慰劑對照、為期 52 週之第三期臨床試驗。試驗目的係評估 dupilumab 用於年齡 6 至 11 歲(含)之中重度氣喘病童的療效與安全性表現。

本試驗主要納入經醫師確診持續性氣喘至少 1 年，已接受「中等劑量 ICS+一種控制藥物」、「高劑量 ICS」或「高劑量 ICS+一種控制藥物」治療至少三個月，且劑量已達穩定至少一個月的病童。在使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ ≤ 95% 預期值（或 FEV₁/forced vital capacity[用力肺活量]比值 < 0.85），病人需曾經至少一次因為氣喘急性發作而使用全身性類固醇或因而急診救治或住院。此外，另有限制基礎期嗜酸性白血球數量 < 150 cells/mm³ 比例不

^{cc} 無亞洲國家參與。惟試驗中包含 4 位亞裔病童，皆被分在 dupilumab 組。

超過總人數的 20%。主要排除條件包含體重 < 16 公斤與基礎期嗜酸性白血球數量 > 1500 cells/mm³。

本試驗自 2017 年 4 月間開始至 2020 年 8 月底結束，共有 408 位病童以 2:1 比例被隨機分派至 D 藥組 (dupilumab) 與 P 藥組 (安慰劑)。試驗期間接受 dupilumab 治療者每兩週皮下注射一次，體重 ≤ 30 公斤病童給予 dupilumab 100 mg、體重 > 30 公斤給予 dupilumab 200 mg；所有病童皆同時併用進入試驗前正在接受的處方。

主要療效評估指標為試驗 52 週期間，所有受試者氣喘急性發作年發作率 (annualized rate)^{dd}。最主要的次要療效評估指標為試驗第 12 週時，受試者使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ 值與其進入試驗前的基礎值的變化。這兩項療效指標除了評估意圖治療族群 (ITT) 的表現之外，也預先規劃分析「第二型發炎氣喘表現型 (type 2 inflammatory phenotype)」、「進入試驗時血中嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/mm³」、「進入試驗時血中嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/mm³」以及「FeNO ≥ 20 ppb」等不同族群受試者的表現。藥物安全性評估則涵蓋所有接受一劑或部分劑量 (part of one dose) 試驗藥物之族群。主要療效指標統計方式為使用負二項迴歸模型 (negative binomial regression model) 分析，並控制年齡、基礎期體重 (30 公斤以上與未滿 30 公斤)、地理區域、基礎期嗜酸性白血球數量 (300 以上與未滿 300 cell/mm³)、基礎期 FeNO (≥ 20 與 < 20 ppb)、基礎期 ICS 劑量 (中或高劑量)、試驗前一年內急性發作次數。

此試驗設計是以依序檢定 (hierarchical order) 方式進行多重檢定之校正^{ee}。各群體病人數如表六。

表六、VOYAGE 試驗分析之不同族群的病人數[26]

病人群(人數/%)	P 藥組	D 藥組	全部病人
接受隨機分派人數	135(100.0%)	273(100.0%)	408(100.0%)
療效指標評估			
意圖治療族群	135(100.0%)	273(100.0%)	408(100.0%)
第二型發炎氣喘表現型	114(84.4%)	236(86.4%)	350(85.8%)

^{dd} 定義為發生下列事件之一：使用全身性皮質類固醇 3 天以上、因氣喘而住院或急診且須要使用全身性皮質類固醇；兩項事件以發生日期計算時，間隔 28 天以上時視為不同事件。

^{ee} 指標檢定順序在美國與歐盟是一致的，但群體之順序有所不同。在前九個檢定中，前三個為年度惡化率、中三個為 12 週時使用支氣管擴張劑前之 FEV₁ 與基礎期相比之變化量、後三個為 24 週時氣喘控制問卷-7 (Asthma Control Questionnaire 7 Interviewer-Administered, ACQ-7-IA) 與基礎期相比變化量。美國前 9 指標之群體依每三個一組，每組內依序為嗜酸性白血球 300 cell/mm³ 以上、150 cell/mm³ 以上、第二型炎症氣喘；歐盟每組之順序則為第二型炎症氣喘、嗜酸性白血球 150 cell/mm³ 以上、300 cell/mm³ 以上。

病人群(人數/%)	P 藥組	D 藥組	全部病人
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/mm ³	108(80.0%)	223(81.7%)	331(81.1%)
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/mm ³	84(62.2%)	175(64.1%)	259(63.5%)
FeNO ≥ 20 ppb	62(45.9%)	141(51.6%)	203(49.8%)
藥物安全性指標評估			
藥物安全性評估族群	134	271	405

主次要療效評估指標的分析結果如表七，藥物安全性指標的分析結果如表五。簡言之，年齡 6 至 11 歲無法以標準治療藥品控制中重度氣喘病況的病童，在給予 dupilumab 附加療法後，可以顯著降低其氣喘嚴重急性年發作率並改善肺功能；此外，在試驗預先規畫的各群體中，dupilumab 組在各指標亦皆統計上顯著優於安慰劑組。在藥物安全性部分，dupilumab 組與安慰劑組的表現大致相近，最常見的不良事件為鼻咽炎與上呼吸道感染。不良事件中，嗜酸性白血球增多症^{ff}(eosinophilia)，在 dupilumab 組的比例為 5.9%(18 人)、安慰劑組為 0.7%(1 人)。Dupilumab 組病人具有此項實驗室檢測結果但未出現臨床症狀者有 16 人，有 2 位病童的情況被判斷屬於嚴重不良事件(SAE)，其中一位^{gg}出現臨床症狀並住院處置，後續也退出試驗。

表七、VOYAGE 試驗主次要療效指標與藥物安全性指標評估結果彙整表[26]

分析族群	組別與人數		(D 藥 vs. P 藥)
	D 藥	P 藥	相對風險(95%CI)
主要療效指標 - 試驗 52 週期間，所有受試者氣喘嚴重急性年發作率			
意圖治療族群	273	135	0.46(0.31 to 0.67)
第二型發炎氣喘表現型	236	114	0.41(0.27 to 0.61)
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/mm ³	223	108	0.39(0.26 to 0.58)
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/mm ³	175	84	0.35(0.22 to 0.56)
FeNO ≥ 20 ppb	141	62	0.38(0.23 to 0.65)
次要療效指標 - 試驗第 12 週時，受試者使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ 值與基礎值的變化			
分析族群	D 藥	P 藥	(D 藥 vs. P 藥) 最小平方平均值差異(95%CI)
意圖治療族群	264	131	4.68(1.87 to 7.49)
第二型發炎氣喘表現型	229	110	5.21(2.14 to 8.27)
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 150 cells/mm ³	216	104	4.98(1.83 to 8.13)
血中嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/mm ³	168	80	5.32(1.76 to 8.88)
FeNO ≥ 20 ppb	141	62	6.74(2.54 to 10.93)
CI, confidence interval。			

^{ff} 定義為周邊血嗜酸性白血球數量 ≥ 3000 cells/mm³。

^{gg} 此位病童進入試驗前 1 個月，出現氣喘急性發作，當時需要接受 9 天的 OCS 治療。

表八、VOYAGE 試驗之藥物安全性指標評估結果彙整表[26]

評估指標(人數/%)	D 藥組 (271 人)	P 藥組 (134 人)
任何不良事件	225(83.0)	107(79.9)
不良事件導致退出試驗	5(1.8)	2(1.5)
嚴重不良事件	13(4.8)	6(4.5)
最常見不良事件		
鼻咽炎	50(18.5)	29(21.6)
上呼吸道感染	35(12.9)	18(13.4)

整體而言，VOYAGE 試驗結果顯示，dupilumab 做為附加維持療法，用於 6 至 11 歲無法有效控制病況之中重度氣喘和第二型發炎氣喘表現型病童，在試驗 52 週期間，可以有效降低病童的氣喘急性發作並改善肺功能，藥物安全性表現在可接受範圍內，大致而言與 dupilumab 用於青少年和成年病人的表現相近。

B. 系統性文獻回顧類文獻

本次快速系統性文獻搜尋步驟，共獲得 17 篇發表於 2018 年至 2023 年間的系統性文獻回顧/統合分析類文獻，與本案研究主題相關。其中，有 6 篇文獻的研究主題與「評估 dupilumab 的療效與安全性表現」有關，有 11 篇文獻的研究主題與「比較不同生物製劑用於嚴重氣喘/第二型發炎氣喘病人的表現差異」有關。這些文獻的基礎資料彙整於附錄十五。這些研究中，有 3 篇為廠商支持完成^{hh}。

在逐筆文獻閱讀後，僅揀擇出 2 篇「評估 dupilumab 的療效與安全性表現」的文獻，其研究方法說明較為完整、納入之 dupilumab 試驗較多、非廠商支持完成的文獻，並彙整其研究結果於下。

(a) 研究主題與「評估 dupilumab 的療效與安全性表現」有關者

- Zaazouee 等人[31]於 2022 年發表的研究，共納入 13 篇研究(包含 7 篇 RCT 與 6 篇事後分析)。研究結果顯示，針對 6 歲以上、患有中重度氣喘或慢性鼻竇炎與鼻息肉的病人，給予 dupilumab 處置後，無論在第 12 週或第 24 週時，皆可以改善病人的 FEV1 值、FeNO 值、IgE 值、氣喘控制問卷(ACQ)分數等指標，且與安慰劑相比，差異皆達統計顯著。但是，與安慰劑組相比，dupilumab 組病人的血中嗜酸性白血球數量較高，兩組差異亦達統計顯著。其他不良事件表現，則兩組表現相近。

^{hh} 其中，有 2 篇為 AstraZeneca 藥廠支持完成、1 篇為 Sanofi 藥廠支持完成。

- Lin 等人[32]於 2023 年發表的研究，共納入 23 篇 RCT 9,153 人(涵蓋 dupilumab 用於不同適應症)。研究結果顯示，與安慰劑相比，接受 dupilumab 治療的病人有較高的風險出現結膜炎(conjunctivitis)(risk ratio[RR] 1.89；95%CI 1.34~2.67)。惟這樣的情況主要發生在異位性皮膚炎的病人ⁱⁱ，其他適應症的病人則沒有這樣的情況^{jj}。

(b)研究主題與「比較不同生物製劑用於嚴重氣喘/第二型發炎氣喘病人的表現差異」有關者

此一部分並未揀擇出任何研究結果做為不同生物製劑的間接比較依據。主要原因是，不同時間點進行的研究，研究對象/疾病/藥品^{kk}、納入的研究數量皆不盡相同^{ll}，分析結果雖然都顯示生物製劑用於嚴重氣喘病人治療的效益較安慰劑為佳，但是，不同生物製劑彼此之間在不同指標的表現優劣，可能因為納入研究不同而有所變化。

雖然，原本希望這個段落的實證資料或可彌補本案缺乏同治療地位藥品間的直接比較(head-to-head)研究結果的缺憾。但是，基於執行本案的時間有限，我們無法進行文獻品質評估進一步篩選文獻，更遑論自行完成一項符合本案研究主題的系統性文獻回顧與統合分析。又目前臨床指引對於本案目標族群在使用生物製劑時的選擇，亦未依據實證資料的分析結果而給予使用優先順序的建議。據此，僅以「生物製劑用於嚴重氣喘病人治療的效益較安慰劑為佳，但是，不同生物製劑彼此之間在不同指標的表現優劣，可能因為納入研究的不同而有所變化」，做為本案快速系統性文獻回顧的相對效益評估的粗略結果。

C. 真實世界數據相關研究

本次快速系統性文獻搜尋步驟，共獲得 3 篇[44-46]發表於 2020 年至 2022 年間、皆非廠商支持完成的真實世界數據文獻，與本案研究主題相關，重點內容摘錄於附錄十六。這 3 篇文獻中，有一篇[46]針對用於嚴重氣喘治療的生物製劑，進行系統性文獻回顧與統合分析，嘗試比較各藥品間的真實世界數據。基於該研究進行文獻搜尋當時，與 dupilumab 相關的真實世界數據文獻僅只一篇[44]，無法進行統合分析，所以此處予以排除。

ⁱⁱ RR 2.43；95%CI 1.84 to 3.12。

^{jj} RR 0.71；95%CI 0.43 to 1.13。

^{kk} 舉例來說，即使評估相同指標，某些研究可能將嚴重氣喘病人分為嗜酸性白血球數量大於等於或小於 300 cells/mm³ 觀察，但是，某些研究則將之視為次族群分析；某些研究僅探討 2~3 種生物製劑，但是，某些研究納入所有可以用於嚴重氣喘治療的生物製劑。

^{ll} 針對本案藥品的相關臨床試驗，某些研究納入第 2b 期試驗以及 QUEST、VENTURE 等兩項第 3 期臨床試驗進行分析，但是，某些研究可能將第 2a 期試驗納入，而某些試驗未納入 VENTURE。

兩篇發表於 2020 年[44]與 2021 年[45]間的回溯性研究，分別呈現法國全國 13 間呼吸科醫院以及奧地利維也納一間醫院呼吸科病人，接受 dupilumab 治療嚴重氣喘的真實世界數據。基於第二項研究納入的病人數少、研究方法不完整，以下僅重點說明法國研究的結果。

Dupilumab 於 2019 年 3 月間在歐洲上市。法國衛生最高委員會(National Authority for Health)於 2017 年 9 月至 2018 年 1 月間，暫時允許遇到治療困境^{mmm}的嚴重氣喘法國病人(無論是否為第二型發炎氣喘)，可以接受 dupilumab 治療。值得注意之處是，dupilumab 臨床試驗執行之時，許多法國病人因為長期吸菸史與長期使用 OCS 而被排除於試驗之外，但本研究則無任何此類病人納入限制。所有病人接受每兩週皮下注射 dupilumab 一次，起始劑量為 600 mg，之後每次給予 300 mg。

在研究 12 個月期間，有接受至少一次治療與一次訪視者為 64 人，有 51 人完整完成整個研究。病人確診時的年齡(中位數)為 21 歲(IQR 10 to 40)，進入本研究時的年齡(中位數)為 51 歲(IQR 44 to 61)、女性占 53%，病人同時患有異位性皮膚炎者占 16.2%、鼻息肉者占 30.0%。在開始接受 dupilumab 治療前一年，嚴重氣喘急性發作的次數(中位數)為 4 次，且其中有 48%(18/58 人)至少住院一次、18%(28 人)需要 ICU 治療。多數病人先前在接受 GINA 第五階藥物治療，包括 84%接受 omalizumab、17%接受 mepolizumab、12%接受免疫抑制劑；接受 omalizumab 與 mepolizumab 治療的病人中，分別有 86%與 80%因治療失敗停藥。25%病人曾加入臨床試驗。

研究結果大致顯示，原先屬於類固醇依賴型的嚴重氣喘病人，在接受 dupilumab 12 個月治療後，可以顯著改善氣喘控制情況與肺功能，同時降低 OCS 用量和氣喘嚴重急性發作次數。研究期間有 25%病人被觀察到出現嗜酸性白血球增多症(≥ 1500 cells/mm³)此一不良事件，其中 14%病人的症狀持續 6 個月，但是，這個情況並未影響治療成效也未導致病人退出研究。惟本研究作者根據研究結果建議，接受 dupilumab 治療的病人應常規監測血中嗜酸性白血球數量，並針對持續出現嗜酸性白血球增多症的病人，每年另外監控其心臟功能。

D. 實證資料彙整總結

針對本案研究主題「dupilumab 在六歲以上之嚴重氣喘病人的應用」，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等電子資料庫的快速實證資料搜尋步驟，共納入 13 篇臨床試驗類文獻、17 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻

^{mmm} 亦即，已接受的治療方案無法控制病情，和/或無法耐受類固醇藥品的副作用的病人。

以及 3 篇真實世界數據文獻進一步彙整。

總結來說，我們獲得以下兩點資訊：

(a) 研究對象為年齡 12 歲以上青少年與成年病人的三項樞紐試驗以及研究對象為年齡 6 至 11 歲病童的一項樞紐試驗，皆為安慰劑對照臨床試驗，目前尚無不同生物製劑的直接比較研究可以參考。系統性文獻回顧/統合分析類文獻，基於不同時間點進行的間接比較，各篇文獻的研究對象/疾病/藥品、納入的研究數量不盡相同，分析結果雖然都顯示生物製劑用於嚴重氣喘病人治療的效益較安慰劑為佳，但是，不同生物製劑彼此之間在不同指標的表現優劣，可能因為納入研究不同而有所變化，且囿限於間接比較可能出現的偏差，在無法進行文獻品質評估的情況下，提出任何一篇研究結果做為會議審議參考皆非穩健的依據，僅以「生物製劑用於嚴重氣喘病人治療的效益較安慰劑為佳」做為本次快速系統性文獻回顧步驟的粗略結論。

(b) 臨床試驗與真實世界數據綜整如表九。

表九、臨床試驗與真實世界數據彙整表

研究對象	樞紐試驗結果	延伸試驗結果	真實世界數據
療效評估			
12 歲以上病人	三項樞紐試驗結果大致顯示，dupilumab 做為附加維持療法，可以降低嚴重氣喘病人的急性發作頻率。 VENTURE 試驗結果則顯示，使用 dupilumab 可以降低口服類固醇依賴型病人的 OCS 用藥需求。	TRAVERSE 延伸試驗則大致顯示，成年病人於母試驗改善的病況持續維持至延伸試驗結束(最長至 148 週)。 未尋獲青少年病人數據相關文獻。	根據一項法國全國的回溯性研究，64 位遇到治療困境*的嚴重氣喘病人，在接受 dupilumab 治療 12 個月後，可以顯著改善氣喘嚴重急性發作次數並降低 OCS 用量。與樞紐試驗結果方向一致。
6 至 11 歲病童	在試驗 52 週期間，可以有效降低病童的氣喘急性發作並改善肺功能。	無	
藥物安全性評估			
12 歲以上病人	一般不良事件與嚴重不良事件的表現，dupilumab 組與安慰劑組表現相近。惟嗜酸性白血球增多症(TEAE) dupilumab 組發生率較高(4.1% vs. 0.6%)。	成年病人的表現大致與母試驗階段相近。延伸試驗期間，血中嗜酸性白血球數量 >3 Giga/L 但未出現症狀的病人比例，1.4% 病人源自 2b 與 QUEST 試驗、6.4% 源自 VENTURE 試驗。	25% 病人被觀察到出現嗜酸性白血球增多症(≥ 1500 cells/mm ³)此一不良事件，其中 14% 病人的症狀持續 6 個月，但是，這個情況並未影響治療成效也未導致病人退出研究。惟本研究作者

研究對象	樞紐試驗結果	延伸試驗結果	真實世界數據
		未尋獲青少年病人數據相關文獻。	根據研究結果建議，接受 dupilumab 治療的病人應常規監測血中嗜酸性白血球數量，並針對持續出現嗜酸性白血球增多症的病人，每年另外監控其心臟功能。
6 至 11 歲病童	藥物安全性表現在可接受範圍內，惟嗜酸性白血球增多症 dupilumab 組發生率較高(5.9% vs. 0.7%)。大致而言，與 dupilumab 用於青少年和成年病人的表現相近。	無	

*「治療困境」的定義為，嚴重氣喘病人已接受治療但無法控制病情，和/或無法耐受類固醇藥品的副作用。

(五) 建議者提供之資料

建議者賽諾菲股份有限公司本次提案，係建議健保署擴增給付多項 Dupixent (dupilumab)適應症，本報告所評估者為其中「用於 6 歲以上嗜酸性白血球表現型之嚴重氣喘病人治療」部分。

針對本報告的研究主題，在相對療效評估部分，送審資料中與之相關的內容，包括「摘要說明」、「臨床文獻」、「三國 HTA」等章節。整體而言，送審資料的內容說明大致清楚，但是，廠商並未進行系統性文獻搜尋步驟，亦未對於所提供之實證資料的納入與篩選標準給予任何說明。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的實證資料用以支持廠商論述。以下 3 點舉例，或許值得進一步討論：

1. 在「摘要說明」章節之「建議擴增適應症疾病介紹及重要臨床療效文獻說明」段落，建議者於第 5 頁第 4 點呈現與本案研究主題相關之間接比較結果、於第 5 點呈現真實世界數據的分析結果。

首先，在間接比較部分，係援引建議者支持完成的一項研究[40]，並宣稱在「降低氣喘惡化效果」此一指標，dupilumab 的表現「顯著比 anti-IL5 生物製劑(如 Nucala、Fasenra)好，和 Xolair 相比也有較佳的趨勢」。這樣的論述是否有更細緻陳述的必要？舉例來說，我們進行的快速系統性文獻搜尋步驟，共查找到另外 2 篇[41, 42]與本案相關的系統性文獻回顧研究，在其研究結果我們可以看到，dupilumab 用於嗜酸性白血球數量 ≥ 300 cells/mm³ 病人群與 < 300 cells/mm³ 病人群的表現，在不同指標相對於其他生物製劑的表現，並非「皆顯著優於」對照藥品。

其次，建議者提出 1 篇 2020 年的研討會摘要做為真實世界資料，試圖說明第二型發炎反應(type 2 inflammation)的發病機制可能會有多种疾病共存的現象。這份資料內容並不完整，雖然，作者在 2017 年 1 月至 2020 年 2 月間，訪查歐美地區 6 個國家 761 醫師與相關病人的病歷資料，但是，醫師評估病人病況的定義未明，獲得的結果外推至我國臨床現況是否合宜，值得討論。

2. 在「臨床文獻」章節，共提出 8 份實證資料，用以支持 dupilumab 用於氣喘病人治療。其中，包括 QUEST、VENTRUE、TRAVERSE 與 VOYAGE 等 4 項臨床試驗資料、一項間接比較研究、一項真實世界數據資料，以及兩份臨床指引。

首先，在臨床試驗資料部分，TRAVERSE 試驗作者(Wechsler et al., 2021)於文獻中說明，青少年族群的數據將另外發表結果，我們的快速系統性文獻搜尋過程並未尋獲相關資料。建議者未於送審資料中說明這個情況^m，甚為可惜。

其次，在真實世界數據部分，建議者援引一份於 2022 年發表、由廠商支持完成的「研討會摘要」。而我們在快速文獻搜尋過程中有查找到兩份「已發表文獻」，呈現法國與奧地利的真實世界數據分析結果。基於建議者未於送審資料中闡述其文獻搜尋與篩選標準，我們無法知曉獨取研討會摘要結果的理由，故而，建議者於送審資料中陳述的真實世界數據，是否能夠做為臨床試驗的補充資料用以支持廠商論述，值得進一步討論。

3. 在「主要醫療科技評估組織」章節，針對 dupilumab 用於氣喘治療部分，共提出 5 份資料，包含加拿大 CADTH 2 份資料、澳洲 PBAC 1 份資料、英國 NICE 2 份資料。

其中，在英國部分，除援引 TA751 之醫療科技評估報告之外，針對 dupilumab 用於 6 至 11 歲病童此一族群，建議者陳述「依照 NHS England 2017 年 5 月公布之『Commissioning Medicines for Children in Specialised Services』，針對 18 歲以下的病人，只要符合本政策規範及 NICE Technology Appraisal 的建議給付條件，NHS England 會給付相關的藥品治療，廠商不需再次針對小兒族群提出建議案」。

根據上述政策規範要求^{oo}(第 12 頁)，一項藥品要符合比照成人給付的條件，

^m 例如，青少年數據仍在分析中。

^{oo} 建議者未於送審資料中提供相關資料。我們自行搜尋此項政策規範的網頁連結如下。
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/commissioning-medicines-children-specialised-services.pdf>

包含須符合一項條件(criteria)以及完全滿足四項情況(condition)，分別是：

(1) Criteria

- The medicine has a license for use in children and both the indication for use and the age of the child fall within those specified in the adult license ; or
- The medicine is listed in the BNF(British National Formulary) for children with a recommended dosage schedule relative to the age of the child ; or
- The child is post pubescent.

(2) Conditions

- The patient meets all the NICE TA/NHS England clinical commissioning policy criteria for the proposed medicine/indication.
- The patient does not meet any exclusion criteria for the medicine/indication in question.
- The use of the drug has been discussed at a multidisciplinary team (MDT) meeting which must include at least two consultants in the subspecialty with active and credible expertise in the relevant field of whom at least one must be a consultant paediatrician. The MDT should include a paediatric pharmacist and other professional groups appropriate to the disease area.
- The patient has been registered via the NHS England prior approval web based system.

建議者於送審資料中說明，「依本政策 p12 所述的原則，因 Dupixent 已於英國取得小兒氣喘適應症，故 6~11 歲兒童可依照 TA751 的給付規範使用 Dupixent 治療」。此處可能需要進一步釐清的是，因符合「Commissioning Medicines for Children in Specialised Services」規範，NHS 將依照 TA751 的給付規範，給付 6 至 11 歲病童使用 dupilumab 治療，其給付條件是否完全比照成人建議（例如劑量、實驗室條件、停用標準）。

五、療效評估結論

1. 參考品

本案建議者提出之給付目標族群為「6 歲以上之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人」，基於 dupilumab 係做為「附加維持治療」之臨床地位，在綜合考量 ATC 碼、國內外最新治療指引建議、健保給付規定，以及目前可以獲得的實證資料，我們認為本案可能的參考品有 benralizumab、mepolizumab 及

omalizumab^{PP}。惟 dupilumab 與前述比較品的相對療效實證資料，只有間接比較分析結果，尚無直接比較試驗(head-to-head trial)結果可以參考。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 大致皆在廠商降價並設定給付規定情況下，建議給付 dupilumab 用於嚴重氣喘病人治療。給付規定相關內容請參閱本報告表二之「總結摘要」段落。

3. 電子資料庫文獻搜尋總結

針對本案研究主題「dupilumab 在六歲以上之嚴重氣喘病人的應用」，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等電子資料庫的快速實證資料搜尋步驟，共納入 13 篇臨床試驗類文獻、17 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻以及 3 篇真實世界數據文獻進一步彙整。總結來說，我們獲得以下兩點資訊：

- (1) 研究對象為年齡 12 歲以上青少年與成年病人的三項樞紐試驗以及研究對象為年齡 6 至 11 歲病童的一項樞紐試驗，皆為安慰劑對照臨床試驗，目前尚無不同生物製劑的直接比較研究可以參考。

系統性文獻回顧/統合分析類文獻，基於不同時間點進行的間接比較，各篇文獻的研究對象/疾病/藥品、納入的研究數量不盡相同，分析結果雖然都顯示生物製劑用於嚴重氣喘病人治療的效益較安慰劑為佳，但是，不同生物製劑彼此之間在不同指標的表現優劣，可能因為納入研究不同而有所變化，且囿限於間接比較可能出現的偏差，在無法進行文獻品質評估的情況下，提出任何一篇研究結果做為會議審議參考皆非穩健的依據，僅以「生物製劑用於嚴重氣喘病人治療的效益較安慰劑為佳」做為本次快速系統性文獻回顧步驟的粗略結論。

- (2) 臨床試驗與真實世界數據綜整如內文表 6。

總結來說，dupilumab 做為附加維持療法，可以降低嚴重氣喘成年病人的急性發作頻率，或者，降低口服類固醇依賴型病人的 OCS 用藥需求，最長至試驗第 148 週。Dupilumab 組與安慰劑組在一般不良事件與嚴重不良事件的表現相近。惟嗜酸性白血球增多症(TEAE) dupilumab 組發生率較高。

12 至 18 歲青少年病人的數據(107 人)主要源自 QUEST 試驗，試驗至 52

^{PP} 按照字母前後順序排列，非重要性排列。

週的表現與成年病人相近，但是，未尋獲延伸試驗數據(87人)相關文獻。

6至11歲病童的數據主要源自 VOYAGE 試驗，試驗至第52週的表現與青少年和成年病人的表現相近，無延伸試驗數據。

4. 醫療倫理

針對本案研究主題倫理議題與我國病友之意見，在極為有限的執行案件期間，無系統性搜尋資料可以參考。為彌補可能的不足，以下重點摘要加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等醫療科技評估組織，於給付審議報告中所呈現的該國病友或照護者的意見以供參考。

- (1) 嚴重氣喘病人表達，氣喘相關症狀影響他們參與工作、運動、旅行、休閒活動的能力。氣喘急性發作可能沒有任何前兆並能危及生命，這樣的情況導致病人恐懼並擔心可能因此需要住院。也因為如此，使得病友與照護者都有身陷焦慮和憂鬱的經驗。某些病人與照護者也提到了因為交通與費用問題，會影響他們接受氣喘專科醫師治療的可行性。此外，病童面臨的挑戰包括如何正確使用吸入器、因為病況較難與朋友維繫情感。
- (2) 病友期待新藥可以改善他們的症狀、穩定肺功能、減緩疾病進展、延長壽命。他們特別關切新藥是否可以減少急性發作的頻率，以及是否可以延緩疾病進展的能力。
- (3) 病友表達長期使用口服皮質類固醇 (OCS) 藥品的副作用是接受治療的特別問題點，因為，他們知道即使短時間使用 OCS，也可能導致諸如睡眠障礙、增加感染風險、血栓栓塞 (thromboembolism) 等症狀。因此，對病友來說，任何可以減少使用 OCS 的治療方案都是重要的療法。

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)	12 歲以上氣喘：於 2021 年 6 月公告。 6 至 11 歲氣喘：於 2023 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 11 月公告。
NICE (英國)	12 歲以上氣喘：於 2021 年 12 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織於 2021 年 3 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供相關資料。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 針對 dupilumab 用於氣喘，係依不同年齡層進行評估，分為 12 歲以上族群以及 6 至 11 歲族群，以下分別說明：

■ 12 歲以上嚴重氣喘

CADTH 於 2021 年 6 月公告評估報告[10]，有條件同意給付 dupilumab 作為附加維持治療(add-on maintenance therapy)，用於 12 歲以上屬第二型發炎反應

(type 2) 或嗜酸性白血球 (eosinophilic, EOS) 表現型的嚴重氣喘，或口服類固醇 (oral corticosteroid, OCS) 依賴型氣喘。給付條件如後：

- (1) 病人已使用高劑量吸入性皮質類固醇 (ICS) (fluticasone propionate \geq 500 mcg 或等量)，以及一項 (含) 以上氣喘控制藥品 (如 LABA)，仍無法合宜控制症狀。
- (2) 符合 EOS \geq 150 cells/ μ L 或 OCS 依賴氣喘。
- (3) 在開始 dupilumab 治療之前，應接受經確效的氣喘控制問卷評估病人氣喘症狀控制情形。
- (4) dupilumab 需降價。

經濟評估內容摘述如後：廠商提交一份成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，目標族群為第二型或嗜酸性表現型或口服類固醇依賴之氣喘病人，比較策略為 dupilumab 併用標準治療 (以下簡稱 DUPL, SOC) 與單用標準治療，以馬可夫模型分別為五次階段模型 (5-substate model) 及四次階段模型 (4-substate model) 進行分析。五次階段模型之主要健康狀態，係依據氣喘控制情形 (以 ACQ-5 score 定義) 及惡化情形 (分為中度或嚴重)。四次階段模型之主要健康狀態，依據氣喘惡化情形 (分為無、中等、嚴重)，未以氣喘控制情形進行細分。模型中有關健康狀態轉移之參數，主要來自 QUEST 試驗 (第二型或嗜酸性氣喘) 及 VENTURE 試驗 (口服類固醇依賴型氣喘)。情境敏感度分析是以網絡統合分析法 (network meta-analysis) 對於 dupilumab 及其他生物製劑進行比較。評估期間為 52 年 (起始治療年齡為 48 歲) 視為終生，循環週期為 4 週，年折現率為 1.5%。

CADTH 對於廠商經濟模型列出幾點限制如後：

- (1) 模型缺乏表面效度：
 - 在五次階段模型中，氣喘控制情形是以閾值 1.5 分二分法判定為已控制或未受控制，在此情況下即使是 ACQ 分數僅有極小改善 (自 1.49 到 1.50) 的病人也會被視為氣喘已獲得控制，並可獲得已控制氣喘狀態之效用值，CADTH 認為此五次階段模型缺乏表面效度。
 - 廠商模型預測的惡化頻率與臨床試驗證據不一致。
- (2) 缺乏 dupilumab 與其他生物製劑之直接比較實證，故其用於嚴重氣喘相對療效具不確定性。
- (3) 氣喘為需要終身管理的疾病，而臨床試驗僅為期 1 年，故有關本品治療效果持續時間的證據仍有限。
- (4) 廠商在模型中假設氣喘急性惡化會提高死亡率，此假設使 dupilumab 看起來具有顯著的存活效益，然此部分並未在臨床試驗中得到證實。
- (5) 模型結構未能反映氣喘治療的臨床實際情形，廠商假設接受治療第 52 週會針對治療反應進行評估，將治療反應定義為急性惡化風險改善，並

假設無反應者將停止使用 dupilumab。然而實際臨床作法係根據加拿大氣喘治療共識及 GINA 指引，在更早的時間點（如接受治療 4 至 6 週後）進行評估；專家亦指出治療反應通常不會以急性惡化風險來進行評估，因急性惡化並不常見，且會受其他氣喘控制以外的因素影響。

- (6) 廠商模型採用的建模方式，過於複雜及缺乏透明度，使 CADTH 難以充分驗證模型及其結果。
- (7) Dupilumab 用於青少年的成本效益尚不明確，因其分析所需之效益及效用值，是基於主要收案對象為成人病人的臨床試驗。
- (8) 對於 dupilumab 300mg 劑型之成本效益尚不明確，因廠商提供之分析參數來源為 QUEST 試驗的 200mg 組。

CADTH 重新進行分析並調整前述限制（如：調整嚴重氣喘惡化的相對風險與 QUEST 試驗一致、假設本品對死亡不具有效益、取消第 52 週的反應評估），但仍有以下無法解決的限制，包含缺乏藥品間直接比較證據、長期臨床效益之不確定性、缺乏 300mg 劑型及青少年病人之資料。而由於建模方式不佳及缺乏透明度，CADTH 無法完全驗證廠商所提供之模型。CADTH 重新分析結果顯示，相較於單用標準治療，dupilumab 的 ICER 值為加幣 721,678 元/QALY gained；若要達到低於願付閾值 50,000 美元，則需降價 93%。CADTH 仍無法判定 dupilumab 相對於其他生物製劑之成本效益。另外，對於口服類固醇依賴之族群，dupilumab 的 ICER 值為加幣 425,333 元/QALY gained，然而此結果具有高度不確定性。

■ 6 至 11 歲嚴重氣喘

CADTH 於 2023 年 2 月公告評估報告[11]，有條件同意給付 dupilumab 作為附加維持治療(add-on maintenance therapy)，用於 6 至 11 歲屬第二型發炎反應或嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘，或口服類固醇依賴型氣喘。給付條件如後：

- (1) 病人已使用高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)(fluticasone propionate \geq 500 mcg 或等量)，以及一項（含）以上氣喘控制藥品（如 LABA），仍無法合宜控制症狀。
- (2) 符合 EOS \geq 150 cells/ μ L。
- (3) 在過去的一年中至少發生 1 次急性嚴重惡化。
- (4) 在開始 dupilumab 治療之前，應接受經確效的氣喘控制問卷評估病人氣喘症狀控制情形。
- (5) 需經兒童呼吸或過敏相關科別醫師診斷甫予以給付，病人需經具有治療兒童氣喘相關經驗之醫師進行治療。
- (6) dupilumab 需降價。
- (7) dupilumab 不應與其他生物製劑同時使用。

廠商提交一份成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，運用馬可夫模型進行分析。目標族群定義為 6 至 11 歲第二型或嗜酸性未受控制^{ll}的嚴重氣喘，納入基期 EOS ≥ 150 cells/ μ L 或 FeNO^{mmm} ≥ 20 ppb 或過敏性氣喘之病人，介入策略為 dupilumab^{mm}併用標準治療(background therapy, BT)^{oo}，比較策略為單用標準治療。參數來源為 VOYAGE 試驗及 EXCURSION 試驗，評估期間為終生。

CADTH 對於廠商經濟模型列出幾點限制如後：

- (1) 於五次階段模型中氣喘控制情形之分類缺乏表面效度。
- (2) 廠商模型預測的住院人數與臨床試驗證據不一致，在五次階段模型及四次階段模型中均高估了試驗期間的住院人數。而基於 VOYAGE 試驗，沒有證據證明使用 dupilumab 可降低住院情形。
- (3) 廠商假設氣喘急性惡化會提高死亡率，此假設使 dupilumab 看起來有顯著的存活效益，然此部分並未在臨床試驗中得到證實。
- (4) 模型中治療反應的時間及定義，未能反映氣喘治療的臨床實際情形。
- (5) 中度和嚴重惡化的資源耗用成本被高估，故使用 dupilumab 可節省之成本亦被高估，以致成本效益將可能偏向 dupilumab。
- (6) 廠商模型採用的建模方式，過於複雜及缺乏透明度，CADTH 在模型設定中亦發現了錯誤。
- (7) 由於缺乏 dupilumab 與其他生物製劑之直接比較實證，而廠商提供的間接比較結果亦有不確定性，故 dupilumab 相對於其他生物製劑之臨床療效比較具有高度不確定性。目前雖然有其他生物製劑被核准用於 6 至 11 歲之族群，但仍尚未通過公共藥品計畫之給付。

CADTH 進行重新分析並調整以下：dupilumab 在兒童族群之住院效益被移除，而成人族群則使用 QUEST 試驗的住院資料；移除對於嚴重惡化之死亡風險以及第 52 週治療反應之評估；資源利用之成本依據中等及嚴重惡化進行調整。移除住院之效益後使得 dupilumab 的遞增 QALYs 降低了；而資源利用成本之調整，亦使 dupilumab 的遞增成本及總治療成本降低。而 CADTH 無法解決缺乏其他生物製劑的直接比較結果及長期臨床效益之不確定性。CADTH 重新分析結果顯示，相較於單用標準治療，DUPI, BT 較為昂貴及有效，dupilumab 的 ICER 值為加幣 209,655 元/QALY gained。若要達到低於願付價格閾值 50,000 美元，則需

^{ll} 未受控制氣喘定義為過去 12 個月內至少發生一次嚴重惡化氣喘之情形。

^{mmm} FeNO：fractional exhaled nitric oxide，呼氣一氧化氮濃度。

^{mm} dupilumab 使用劑量：對於體重介於 30 至 60 公斤之病人，本品使用劑量為 200mg 每 2 週一次或 300mg 每 4 週一次；體重 60 公斤（含）以上之病人，則為 200mg 每 2 週一次。

^{oo} 標準治療包含吸入性類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS)、長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β 2 agonists, LABA)、ICS/LABA、白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist, LTRA)、長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)、茶鹼 (theophylline)、短效乙二型交感神經刺激劑 (Short-acting β 2 agonists, SABA)。

降價 98%。而本品相對於其他生物製劑之成本效益，CADTH 仍無法判定。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2020 年 11 月公告相關評估報告[12]，建議收載 dupilumab 用於治療為未受控制之嚴重嗜酸性氣喘或過敏性氣喘，無論是否為口服類固醇 (OCS) 依賴。此建議是基於以一年做為評估期間、比較 dupilumab 與最低成本的氣喘生物製劑之最小成本分析 (cost minimization analysis, CMA) 結果，而其成本效益是可接受的。報告之經濟內容摘要如下：

廠商提交一份最小成本分析，介入措施為 dupilumab，比較組則是 benralizumab、mepolizumab 及 omalizumab 之加權組合，此分析係基於廠商宣稱 dupilumab 在效益及安全性方面不劣於 benralizumab、mepolizumab 及 omalizumab。廠商以各藥品之關鍵試驗使用之固定劑量作為等效劑量 (equi-effective dose)，關於各藥品等效劑量之設定如表十所示。PBAC 對廠商的評估提出以下意見：

- (1) PBAC 指出比較品選擇 benralizumab、mepolizumab 及 omalizumab 是合適的，然而應比較最小成本的氣喘治療生物製劑，而非比較藥品之加權組合。
- (2) 評估期間超過 3 年，較臨床試驗的治療時間長，dupilumab 試驗為 24 至 52 週、比較試驗則是 24 至 56 週。在過去的評估報告中，PBAC 曾指出 1 年的時間範圍較合理。
- (3) 在分析中有納入醫療資源成本之給付項目，包含施打 dupilumab、benralizumab 及 mepolizumab 之注射成本 (MBS 82215)，以及施打 omalizumab 之執業護理師給藥 (MBS 82200)、注射後過敏反應監測 (MBS 82210) 及過敏反應治療 (PBS 8689T) 等相關治療項目。PBAC 委員會指出，皮下注射可能由執業護理師執行，而不適用 MBS 項目代碼，以 MBS 項目代碼可能會高估其成本。此外，經適當皮下注射訓練後，若醫師認為合適，病人或護理人員可自行注射。PBAC 認為執業護理師給藥、注射後過敏反應監測及過敏反應治療，在施打 omalizumab 前三劑納入計算是合適的；另外，關於皮下注射的訓練成本應納入計算，以便在前三劑後進行自行注射。
- (4) 廠商財務估算是基於 dupilumab 的擬議市價以及 benralizumab、mepolizumab 及 omalizumab 的成本；而分析結果顯示 dupilumab 治療成本比 omalizumab 更昂貴，因此，PBAC 指出需重新以有效價格進行最小成本分析。在次委員會會議前的廠商回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR)，目前所有治療氣喘之生物製劑均降至 omalizumab 之最低成本，故 dupilumab 之價格將不高於或低於任何指定藥品。
- (5) 在敏感度分析中，若以較短的時間範圍進行分析 dupilumab 的價格將會略高於基礎情境；在所有病人以自行注射方式接受 omalizumab 治療的情境下，

其注射器的價格將比基礎情境低。

在財務影響推估部分，廠商假設氣喘生物製劑市場將不會因 dupilumab 納入給付而產生影響，因為其給付條件設定相似於先前給付之生物製劑。然而，根據 PBS 10% 樣本數據顯示，因 benralizumab 納入給付，使得氣喘生物製劑的市場出現成長，故額外的治療選擇將會誘發新的病人需求。此情況也可能在 dupilumab 納入給付後發生，特別是目前僅有一種藥品可供使用的過敏性氣喘族群，而且使用 dupilumab 不需要在注射後監測過敏反應。而 PSCR 認為，dupilumab 納入給付時，benralizumab 已給付 2 年，並預期屆時所有適合 IL-5 治療之病人均已接受治療。廠商評估在 dupilumab 納入給付前 6 年可節省澳幣 1 千萬元以內之成本，能達到財務節省是因為廠商在財務分析中設定的 omalizumab 劑量 (545.5mg) 高於最小成本分析中依據 INNOVATE 試驗所設定的 398mg，此將導致 dupilumab 會取代較多的 omalizumab 藥費。ESC 認為 dupilumab 給付後若導致氣喘生物製劑市場增加，則將無法實現節省成本的情況。PBAC 認為財務評估需重新計算。

表十、藥品等效劑量來源及設定

藥品	參數來源	
dupillumab	QUEST、DRI12544 及 VENTURE 試驗	
benralizumab	SIROCCO、CALIMA 及 ZONDA 試驗	
mepolizumab	MUSCA、MENSA 及 SIRIUS 試驗	
omalizumab	INNOVATE 試驗	
目標族群	介入措施	比較品
12 歲以上 type 2 未受控制之嚴重氣喘病人		
無 OCS 依賴		
(1a) 嗜酸性嚴重氣喘	dupiluamb 起始劑量為 400mg，而後每隔一週注射一次、每次 200mg	每 4 週一次，皮下注射 mepolizumab 100mg， 前 3 劑每 4 週一次，而後每 8 週一次，皮下注射 benralizumab 30mg
(1b) 過敏性嚴重氣喘		每 4 週一次，皮下注射 Omalizumab 398mg；或每 2 週一次 199mg (取決於病人體重或 IgE 數值)
有 OCS 依賴		
(2a) 嗜酸性嚴重氣喘	dupiluamb 起始劑量為 600mg，而後每隔一週注射一次、每次 300mg	皮下注射 mepolizumab 100mg(每 4 週一次)， 皮下注射 benralizumab 30mg(前 3 劑每 4 週一次，而後每 8 週一次)
(2b) 過敏性嚴重氣喘		每 4 週一次，皮下注射 Omalizumab 398mg；或每 2 週一次 199mg

		(取決於病人體重或 IgE 數值)
--	--	-------------------

3. NICE (英國)

■ 12 歲以上嚴重氣喘

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 12 月公告一份評估報告 (TA751) [13], 建議 dupilumab 作為附加維持治療 (add-on maintenance therapy), 用於 12 歲以上第二型發炎反應且使用高劑量吸入性皮質類固醇併用維持治療仍未受控制之嚴重氣喘病人, 且需符合以下條件:

- (1) 起始劑量為 400mg, 而後每隔一週注射一次、每次 200mg。
- (2) 病人需同意且遵循標準治療計畫。
- (3) 病人在過去一年中, 需符合 $\text{EOS} \geq 150 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 或 $\text{FeNO} \geq 25 \text{ ppb}$, 且至少出現 4 次以上惡化之情形。
- (4) 病人不適合接受 mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 治療, 或使用上述生物製劑後反應不佳。
- (5) 廠商應依商業協議^{PP}提供 dupilumab。
- (6) 停用條件: 若開始接受治療之 12 個月後, 嚴重氣喘惡化率未達降低 50%, 應停止使用本品。

NICE 認為合併 DUPI, SOC 之成本效益估計值處於 NICE 可接受範圍之相對高點。考量到對於 type 2 嚴重氣喘病人來說仍有未被滿足的需求, 而 dupilumab 可作為使用 OCS 之前的另一種治療選擇, 此外, 該成本效益評估未能完全考量到 dupilumab 可避免病人使用 OCS 的效益, 因此, NICE 建議 dupilumab (200mg) 用於治療未受控制之 type 2 嚴重氣喘。

廠商提交一份成本效益分析, 以四階段馬可夫模型分析 type 2 嚴重氣喘病人, 介入措施為使用合併 DUPI, SOC, 比較品為單用標準治療。模型依據健康狀態分為 4 個階段: 未受控制氣喘、已控制氣喘、中度惡化及嚴重惡化, 模型中納入氣喘相關死亡及其他原因之死亡狀態。治療反應定義為年度惡化率減少 50% 以上, 於接受治療後第 52 週進行評估。若有治療反應則繼續使用 dupilumab, 若否則轉至單用標準治療。臨床及療效參數源自於 QUEST 試驗。

委員會認為該模型結構適合用來協助決策, 但提出其他意見如後:

- (1) 廠商所提目標族群的證據是有限的, 因其源自於小樣本的臨床試驗, 該試驗

^{PP} 此商業協議提供 dupilumab 之價格折扣方案。

- 中青少年次族群只有 2 人、不符合其他生物製劑資格次族群只有 14 人。
- (2) 因 QUEST 試驗觀察到的惡化率低於實際情境，故廠商原先在模型中針對惡化率給予一個乘數(multiplier)，但 ERG (Evidence Review Group) 建議應依照 QUEST 試驗之惡化率而不需納入乘數，故廠商依其建議更新了基礎情境，委員會對此認為合理。
 - (3) 真實世界證據 (real-world evidence, RWE) 是合適的資料來源，可以為嚴重惡化的治療提供資訊。臨床專家指出，實際上在醫院接受治療的嚴重惡化人數可能比 QUEST 試驗更多，因為試驗對象因接受試驗之觀察，更有動力堅持適當治療，可能會有較佳的治療效果。故委員會認為以真實世界研究之嚴重惡化情形，用於模型中的基礎情境是合適的。
 - (4) 委員會認為廠商原始模型中 SOC 組 10 年以上死亡率 (20%) 偏高，是由於前述之惡化乘數與治療惡化情形之間的相互作用所導致，委員會認為廠商未能提供合理的 ICER 結果，故要求其進一步分析。廠商更新模型並刪除惡化乘數後，SOC 組死亡率降為 16.7%。若調整 55 至 64 歲住院病人的死亡率估計值，所推估的 ICER 值為英鎊 28,929 元/QALY gained；若引用 NICE 對於 mepolizumab 之科技評議指引作為惡化情形之設定，則 ICER 值為英鎊 27,257 元/QALY gained。委員會評論廠商後續對於死亡率的估計是合適的，但仍具不確定性。

最後，廠商依據保密的價格折扣及更多的證據，更新成本效益分析結果，推估 dupilumab 相較於單用標準治療之 ICER 值為英鎊 28,156 元/QALY gained。另執行情境敏感度分析包含：調整 dupilumab 之一年治療反應率；調整 dupilumab 相較於單用標準治療的嚴重惡化相對風險；對於嗜酸性嚴重氣喘之惡化設定，引用 mepolizumab 之 NICE 科技評議指引；對於 55 至 64 歲住院病人以較低的死亡率估計值。然而，各情境對於成本效益結果的影響不大。

委員會指出基礎分析的模型應進行死亡率校正，此情況下的 ICER 值為英鎊 28,929 元/QALY gained，此估計值處於 NICE 可接受的成本效益範圍之相對高點。然而，對於 type 2 嚴重氣喘病人，dupilumab 可作為另一種治療選擇；且模型未能考慮到長期服用 OCS 之相關成本及副作用；而同時患有鼻息肉 (nasal polyp) 及異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 之病人亦能從 dupilumab 得到額外之效益。綜上，委員會認為 dupilumab 對於 type 2 嚴重氣喘病人而言有其重要效益，雖 ICER 值英鎊 28,929 元/QALY gained 為可接受的成本效益範圍之上限值，但 NICE 建議給付。

■ 6 至 11 歲嚴重氣喘

針對 6 到 11 歲未受控制之中度至嚴重氣喘之兒童病人部分，基於 TA751 報告已建議給付於 12 歲以上病人，NICE 不再對此適應症進行評估；但在符合 NHS

科技評議建議或 NHS England and Improvement 政策之給付條件下，NHS 可給付 dupilumab 用於 18 歲以下之病人。

4. 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 2021 年 3 月 5 日公告一份評估報告(SMC2317)[51]，建議有條件給付 dupilumab 作為附加維持治療，用於 12 歲以上 type 2、且服用高劑量 ICS 及其他控制藥物後仍未受控制之嚴重氣喘病人。限制條件為病人需符合：①EOS \geq 150cells/ μ L 或 FeNO \geq 25ppb、②過去一年中出現 4 次以上惡化情形、③曾接受過其他生物製劑如 anti-IgE 或 anti-IL-5 之治療。此建議係基於 dupilumab 之第三期試驗，在接受中至高劑量 ICS 合併 1 至 2 種控制藥物仍未受控制之氣喘病人中，相較於安慰劑，dupilumab 可降低氣喘惡化率及大幅改善其肺功能。此建議僅適用於 dupilumab 在病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 下能符合成本效益，或 PAS 價格/牌價為同等或更低價的情況下。

廠商提交一份成本效用分析，對象為過去一年中曾出現 4 次以上惡化情形、且曾接受過其他生物製劑如 anti-IgE 或 anti-IL-5 之治療之氣喘病人。在未接受維持性口服類固醇 (maintenance oral corticosteroid, mOCS) 治療之病人中，比較使用 DUPI, SOC 及單用標準治療 (中至高劑量 ICS 加 LABA) 之成效，而在情境分析中針對接受 mOCS 治療之病人，比較 dupilumab 及 mepolizumab 與 benralizumab。以三階段馬可夫模型，呈現 DUPI, SOC、單用標準治療及非氣喘相關死亡率，依據各治療階段分為 5 個嚴重度相關之次階段：已控制氣喘、未受控制氣喘、中度惡化、嚴重惡化及氣喘相關死亡，病人將於各週期間在各嚴重度次階段進行轉移，循環週期為 4 週、評估期間為終生 (100 年)。轉移機率係基於 QUEST 試驗中之次族群：接受高劑量 ICS 治療、EOS \geq 150、FeNO \geq 25 且一年中有 \geq 2 次嚴重惡化情形之病人；並運用二項式迴歸模型 (binomial regression model) 校正目標族群 (一年中有 \geq 4 次惡化情形) 之惡化風險。健康效用值是源自於 QUEST 試驗收集之 EQ-5D-5L 資料。PAS 下廠商的基礎與情境分析結果如表十一及表十二。

表十一、PAS 下之基礎分析與情境分析結果

	情境	基礎分析設定	情境設定	ICER 值
廠商首次提交之分析結果				
1.	基礎分析			£22,967
2.	嚴重惡化-住院相關成本	每次嚴重惡化之成本，資料來源為 BTS	NHS 參考定價 (DZ15M – DZ15R)	£24,560

		Diffcult Ashma Registry		
3.	惡化相關治療之設定	惡化相關治療之設定(如門診、不良事件、住院)源於 BTS Diffcult Ashma Registry	惡化相關治療之設定源於 NICE 評議指引(TA431)	£26,417
4.			惡化相關治療之設定源於 dupilumab 臨床試驗(QUEST)	£31,825
5.	試驗後之嚴重惡化	以乘數進行校正	依據觀察性研究資料進行外推	£29,563
6.	評估期間	100 年	20 年	£26,186
7.			10 年	£35,837
8.			5 年	£49,152
經 SMC 要求後追加之情境分析				
9.	年齡	平均年齡為 48 歲(基於 QUEST 次族群)	平均年齡為 42.1 歲(基於 Scottish data)	£26,092
10.	氣喘相關死亡率	死亡率源自 NICE 評議指引(TA431)ERG 之設定	所有治療設定之死亡率源自文獻(Roberts et. al. 2013)	£30,562
11.	不論是否使用 mOCS 治療之族群	在分析時排除接受 mOCS 治療之病人	依文獻(Heaney et al 2010)中之人數比例(接受 mOCS 治療之比例為 41.7%)進行加權	£30,586
12.	情境組合	如基礎分析	組合情境 4、9、10、11	£57,974

表十二、與其他生物製劑比較

	比較品	ICER
接受 mOCS 治療之病人(依據 dupilumab 之 PAS)		
1.	單用標準治療	£40,907
未接受 mOCS 治療之病人(依據各藥品之市價)		
2.	Mepolizumab	dupilumab 效果較差且成本較高，mepolizumab 具有成本效益優勢

3.	Benralizumab	£66,234
4.	Omalizumab	£296,996

SMC 委員會認為廠商模型的主要限制包括：

- (1) SMC 委員會專家表示接受 mOCS 治療病人之氣喘嚴重度較高，及可能具有潛在的生命危險，故廠商接受建議將目標族群納入接受 mOCS 治療病人。然而，根據分析結果此族群使用 dupilumab 較不具成本效益。
- (2) 廠商將 dupilumab 的臨床地位假設病人在接受過 anti-IgE 或 anti-IL5 後，此情況下病人將不適用於其他生物製劑治療。然而，根據臨床專家建議，在某些情境下可考慮使用第二種生物製劑，因此，與其他生物製劑進行比較是適當的，其分析結果顯示 dupilumab 相較於其他生物製劑並不具成本效益。
- (3) 氣喘相關死亡率數據具有不確定性。雖然嚴重惡化可能會增加死亡風險，但死亡風險可能被高估了，因為其可能受到不同醫療機構的死亡率及跨醫療機構比例設定的影響，此部分的設定使 dupilumab 所獲得的 QALY 被高估，因而低估了 ICER 值。
- (4) 廠商在試驗期（52 週）後，以一乘數增加兩組的惡化率。然而，此可能與疾病嚴重度校正的部分有重複計算，且該乘數是否同時適用兩種治療方式亦有所疑慮。若排除此影響因素，則會導致 ICER 值顯著增加。
- (5) 情境分析中的年齡、惡化相關治療、氣喘相關死亡率等設定，可能更為合理，且每一項因素將造成 ICER 增加。而當將這些不確定性因素結合後，ICER 值將會大幅上升。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：asthma 排除條件：未設限
Intervention	(dupixent) OR (dupilumab)
Comparator	未設限

Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 6 月 21 日止，以「asthma」、「dupilumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 進行搜尋，經去除重複，並逐筆標題與摘要篩選過後，找尋到 5 篇文獻與本報告所探討之主題相關。Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council 於 2022 年發表之統合分析，比較五種生物製劑（包含 omalizumab、mepolizumab、reslizumab、benralizumab 及 dupilumab）附加於標準治療及僅用標準治療之成本效益，結論為此五種藥品之年度藥費及 ICER 值皆相似，年度藥費約為美金 3 萬元之間，ICER 值之估計範圍自美金 32.5 萬元至 39.1 萬元/QALY gained。其他文獻則於不同地區進行成本效益分析或成本效用分析，於日本研究對象為 12 歲（含）以上 OCS 依賴之未受控制嚴重氣喘病人，以 dupilumab 附加於背景治療，較 benralizumab 具有經濟上的優勢、較 mepolizumab 具成本效益。西班牙則是以未受控制之嚴重氣喘病人為對象，相較於 mepolizumab 及 dupilumab，benralizumab 為較優勢之治療選擇。在哥倫比亞不論其年齡層之嗜酸性表現型嚴重氣喘病人，使用 dupilumab 皆是不具成本效益的，以下就各文獻內容進行摘述：

- The Effectiveness and Value of Biologic Therapies for the Treatment of Uncontrolled Asthma- A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council.[52]

Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council 於 2022 年發表比較五種生物製劑（包含 omalizumab、mepolizumab、reslizumab、benralizumab 及 dupilumab）附加於標準治療及僅用標準治療的臨床實證。主要療效指標為氣喘惡化情形之減少及生活品質的改善。目前尚無此五種生物製劑直接比較之隨機或觀察性試驗，故以統合分析(meta-analysis)各藥品進行統整估計(summary estimates)，以及依 dupilumab 樞紐性試驗進行推估。實證顯示，五種藥品均將年惡化率降低約 50%，且其信賴區間大致重疊；以氣喘控制問卷(Asthma Control Questionnaire, ACQ)及氣喘生活品質問卷(Asthma Quality of Life Questionnaire,

AQLQ)評估生活品質改善情形，亦皆呈現具有統計上顯著改善之結果。另，此五種藥品對於嗜酸性白血球數值較高之病人均更為有效。

該研究以馬可夫模型評估五種藥品與 SOC 之成本效益，模型中包含有三個主要的健康狀態：氣喘非惡化狀態（即日常氣喘症狀）、氣喘惡化狀態（包含 OCS 不良事件、氣喘相關急診、氣喘相關住院）及死亡（包含氣喘相關死亡率及其他原因死亡率），參數來源為各藥品隨機試驗之統合分析。對於非惡化之健康狀態，由於生物製劑可改善日常症狀，故假設使用生物製劑相較於 SOC 具有較高之效用。為了消除可能影響之干擾因子，研究對於基期之人口特徵進行平均，以相同特徵之模型族群進行推估，包含年齡、性別、體種、長期服用 OCS 比例、SOC 之年惡化率。此五種藥品之年度藥費及 ICER 值皆相似，年度藥費約為美金 3 萬元之間，ICER 值之估計範圍自美金 32.5 萬元至 39.1 萬元/QALY gained（詳見表十三）。研究限制包含缺乏停藥率及生物製劑治療之長期療效證據，故需要在模型中進行假設；接受生物製劑之病人於非惡化健康狀態下的生活品質存有很大的不確定性；在試驗中或其他現有實證中，並未觀察到與治療相關的死亡率差異，因此對於死亡率的影響，只能基於氣喘相關住院及急診次數降低之設定。

表十三、Tice 等人（2022）研究統合分析各生物製劑之成本效益分析

生物製劑	年度藥費（美金）	ICER 值(/QALY gained)
Omalizumab	28,900	325,000
Mepolizumab	29,500	344,000
Reslizumab	28,900	391,000
Benralizumab	27,800	371,000
Dupilumab	31,000	351,000

- Cost-effectiveness analysis of dupilumab among patients with oral corticosteroid-dependent uncontrolled severe asthma in Japan.[53]

Yuji 等人於 2022 年以日本健康照護付費者觀點發表，運用馬可夫模型進行成本效益分析。對象為 12 歲（含）以上 OCS 依賴之未受控制嚴重氣喘病人，比較以 dupilumab 及其他生物製劑作為附加於背景治療(background therapy)之治療方式。參數來源為 dupilumab 之臨床試驗 VENTURE 及 QUEST 試驗、文獻、日本官方資源及專家意見，折現率設定為 2%。依據研究結果顯示，相較於 benralizumab 及 mepolizumab，使用 dupilumab 可降低嚴重惡化情形及提升生命年及生活品質校正生命年。考量願付價格(willingness-to-pay, WTP)閾值為日幣 500 萬元/QALY gained，dupilumab 相較於 benralizumab 為較佳之治療策略（以較低成本，提升較多 QALYs）；dupilumab 相較於 mepolizumab 亦具成本效益，其 ICER 值為日幣 101 萬元/QALY gained（美金 9,190 元/QALY gained）；dupilumab

相較於 omalizumab 則不具成本效益，ICER 值為日幣 1,080 萬元/QALY gained (美金 98,203 元/QALY gained)。研究結論為，在日本以 dupilumab 附加於背景治療，較 benralizumab 具有經濟上的優勢、較 mepolizumab 具成本效益。

- Cost-effectiveness of benralizumab versus mepolizumab and dupilumab in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma in Spain.[54]

Mareque 等人於 2022 年以西班牙健康體系觀點發表，運用馬可夫模型進行成本效益分析。對象為未受控制之嚴重氣喘病人，比較 dupilumab 與 benralizumab 及 mepolizumab 之成本效益。研究對象中有 31% 的病人有接受 OCS、69% 的病人僅接受生物製劑治療。療效資料（包含減少惡化情形及 OCS 依賴）係基於配對校正後之間接比較、以 EQ-5D 評估各健康狀態之效用值。研究結果顯示，benralizumab (52.21 QALYs) 比 mepolizumab (51.39 QALYs) 及 dupilumab (51.30 QALYs) 較有效。有關惡化情形，benralizumab 較佳 (2.87 次惡化)、mepolizumab 為 4.70 次惡化、dupilumab 為 5.11 次惡化。在 5 年評估期間每位病人花費總成本，benralizumab 為最低 (歐元 56,093.77 元)、mepolizumab 為 59,280.45 元、dupilumab 為 62,991.76 元，故相較於 mepolizumab 及 dupilumab，benralizumab 為具成本效益優勢（以較低的成本，提升較多 QALYs）之治療選擇。

- Cost-utility analysis of dupilumab add on therapy versus standard therapy in adolescents and adults for severe asthma in Colombia.[55]

Buendía 等人於 2021 年發表一篇以馬可夫模型進行成本效用分析之文章，研究對象為位於哥倫比亞嗜酸性表現型嚴重氣喘之青少年及成年病人，比較接受 DUPI, SOC 與單用 SOC (ICS+LABA) 治療之成本效用，評估期間為終生。分析結果顯示，dupilumab 年度藥費較高 (dupilumab 為美金 5,719 元、SOC 為 1,214 元)、QALY 較高 (dupilumab 為 4.06、SOC 為 3.97)，ICER 值為美金 50,160 元/QALY gained，考量哥倫比亞之願付價格為美金 19,000 元/QALY gained，故嗜酸性嚴重氣喘之青少年及成年病人使用 dupilumab 是不具成本效益的。

- Dupilumab in children with moderate-to-severe asthma: A cost utility analysis.[56]

Buendía 等人於 2022 年發表一篇以馬可夫模型進行成本效用分析之文章，研究對象為嗜酸性表現型嚴重氣喘之兒童病人（年齡為 6-11 歲），比較接受 DUPI, SOC 與單用 SOC (ICS+LABA) 治療之成本效用。參數來源為 NCT02948959 試驗，循環週期為 2 週，評估期間為 5 年。研究結果顯示，比較接受 DUPI, SOC 與單用 SOC 之治療方式，其 QALY 分別為 0.85 及 0.84，每位病人折現週期藥費分別為美金 379 元及 19 元，ICER 值為美金 24,660 元/QALY gained，考量哥倫比亞之願付價格為美金 19,000 元/QALY gained，故嗜酸性嚴重氣喘之兒童病人接

受 dupilumab 治療是不具成本效益的。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

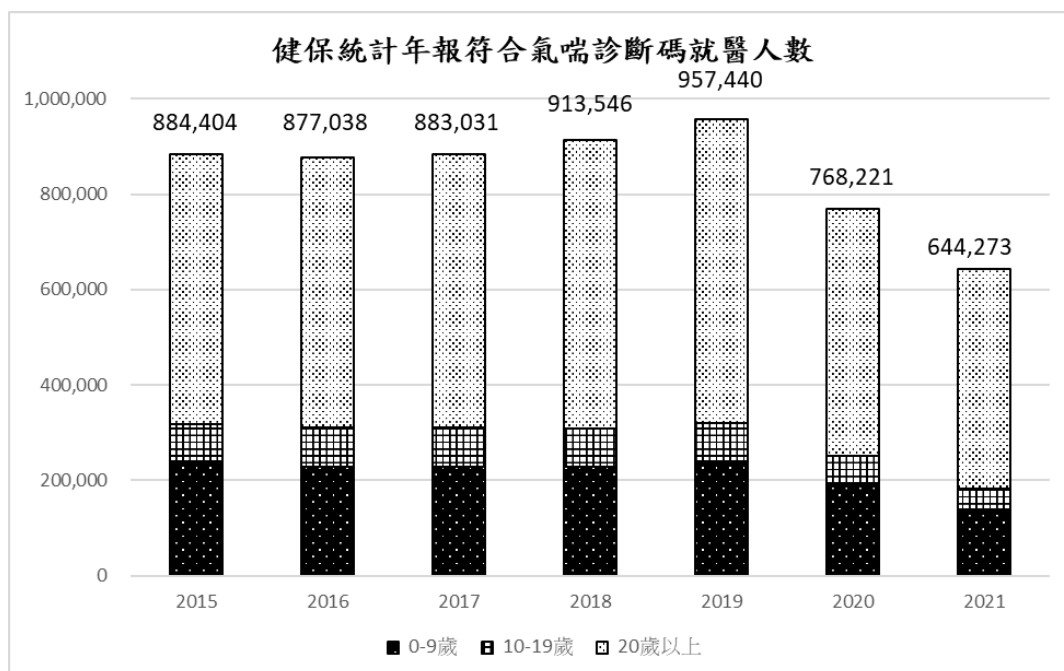
建議者未提供與本案相關之成本效益研究資料。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2015 至 2021 年全民健保統計年報[50]，符合氣喘診斷碼 (J45) 之門、住診 (包含急診) 就醫人數總計分別為 884,404 人至 644,273 人，依不同年齡層分組就醫人數 0 歲至 9 歲為 239,352 人至 137,730 人、10 歲至 19 歲為 78,179 人至 45,248 人、20 歲以上為 566,873 人至 461,295 人，如後圖。2020 及 2021 年因 COVID-19 疫情影響，就醫人數降低甚多；而醫療費用則為 270 萬點至 331 萬點。

另外，嚴重氣喘之盛行率，根據 2022 年台灣成人氣喘臨床照護指引[4]指出，依據各地異質性及定義之不同，盛行率估計亦呈現差異，在美國嚴重氣喘約占氣喘病人 5% 至 10%；在西班牙嚴重氣喘無法控制(severe uncontrolled asthma, SUA) 的族群約占 3.9%，其疾病負擔根據嚴重氣喘定義而有不同。



(二)財務影響

1. 建議者推估

建議者將嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人依據不同年齡層（成人 18 歲以上、青少年 12 歲至 17 歲、兒童 6 歲至 11 歲）進行財務影響分析，推估未來五年（2024 年至 2028 年）嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人中 dupilumab 使用人數第一年約 532 人至第五年 1,266 人，本品年度藥費第一年約 2.2 億元至第五年 5.0 億元，對健保藥費財務影響第一年約 2,000 萬元至第五年 3,600 萬元。建議者採用之主要邏輯與參數說明如後：

(1) 18 歲以上成年之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人

(1-1) 臨床地位

符合擴增給付條件中，在 18 歲以上病人可用之健保給付藥品有 mepolizumab(Nucala[®])與 benralizumab(Fasenra[®])，故建議者在此族群中設定本品將可取代 Nucala[®]與 Fasenra[®]。

(1-2) 目標族群

建議者根據 2015 至 2019 年全民健康保險醫療統計年報[50]，18 歲以上氣喘就醫人數，以線性回歸方式推估未來五年（2024 至 2028 年）18 歲以上氣喘病人為第一年約 73 萬人至第五年 80 萬人。由於 2020 至 2021 年間受 COVID-19 疫情影響氣喘就醫人數明顯降低，建議者表示不宜採用此期間之資料以避免低估。後續參考文獻研究及所假設之參數進行各種條件之設定，推估符合擴增給付條件之人數第一年約 1,168 人至第五年 1,679 人，並因後續計算藥費時需要估算新病人人數，亦回推 2023 年目標族群人數約為 1,036 人。建議者依據建議之給付條件，進行目標人數推估流程及參數設定說明如後：

A、 曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人數

依據建議者建議之給付條件，病人需曾接受 ①GINA step 5 治療；②投藥前 12 個月內血中嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/mcL，並且將 ③過去 12 個月內有 ≥ 2 次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氣喘惡化而需急診或住院治療視為嚴重氣喘。建議者引用國內電子病歷研究[8]，氣喘病人中符合上述條件的比例為 0.76%。

B、 過去 6 個月持續使用口服類固醇之比例

建議者參考四篇相關文獻[58-61]，在嚴重氣喘病人或 type 2 族群中使用

mOCS 的比例予以平均後，設定為 32.5%。

C、使用生物製劑治療之比例

建議者參考 Fasentra[®] 醫療科技評估報告[62]及 2 篇登錄研究[60, 61]，符合擴增給付條件者使用生物製劑的比例約為 70%，故設定使用生物製劑的比例第一年為 65%至第五年為 85%。

(1-3) 本品使用人數

建議者表示本品作用機轉與取代品 anti-IL5 生物製劑不同，依據臨床試驗結果本品在「口服類固醇依賴氣喘」族群是首個被證實可改善肺功能之生物製劑，另因本品自 2019 年 12 月起已納入健保給付 3 年，主要醫院均已進藥使用，故假設其市佔率將自第一年 35%逐年成長至第五年 60%，推估本品使用人數約第一年為 409 人至第五年 1,007 人。

(1-4) 本品年度藥費

根據本品之仿單資訊及建議調降之價格（詳如表十四），計算 12 歲以上病人新病人每人年度藥費為 424,000 元、舊病人為 408,000 元，依上述本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.7 億元至第五年 4.1 億元。

(1-5) 被取代的年度藥費

建議者設定取代品 Nucala[®]及 Fasentra[®]之市佔率，係依據共擬會議資料呈現 2019 至 2021 年申報藥費之比例分別為 80%及 20%進行推估。在原情境下，建議者假設 Fasentra[®]於 2018 年納入給付後市佔率逐步上升，分別將市佔率設定為 Nucala[®]第一年 70%至第五年 55%、Fasentra[®]為 30%至 45%。而新情境下，建議者設定取代品使用比例為扣除本品市佔率後，再依上述原情境使用比例分配 Nucala[®]及 Fasentra[®]之市佔率(Nucala[®] 為 46%至 22%、Fasentra[®]為 20%至 18%)。

後續以各藥品之仿單資訊及健保支付價格，計算其每人年度藥費（詳如表十四）。依據原情境及新情境之各藥品使用人數，推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 1.8 億元至第五年 4.2 億元。

(1-6) 財務影響

建議者推估本品通過擴增給付條件用於 18 歲以上氣喘病人後，未來五年財務影響第一年節省約 536 萬元至第五年節省約 1,200 萬元。

表十四、建議者推估各藥品年度藥品費用

藥品	健保支付價	適用族群	給藥劑量	每年注射次數	每人每年藥費
Dupixent [®]	建議調降之支付價	12歲以上新病人	起始劑量 400 或 600mg，	27	約 424,000 元
		12歲以上舊病人	後續每兩週一次 200 或 300mg	26	約 408,000 元
		6-11歲 15-29公斤	每四週一次 300mg	13	約 204,000 元
		6-11歲 ≥30公斤	每二週一次 200mg	26	約 408,000 元
Nucala [®]	31,978 元 ^{註1}	所有病人	每四週一次 100mg	13	415,714 元
Fasenra [®]	63,747 元	新病人	起始劑量為第 0、4、8 週注射 30mg，後續每八週注射 30mg	8	509,976 元
		舊病人	每八週注射 30mg	6.5	414,356 元
Xolair [®]	14,234 元	使用劑量與病人體重相關		18 ^{註2}	256,212 元

註：1. Nucala[®]健保支付價格，建議者係依據 111 年 8 月共擬會議討論案 7[63]建議價格，並以此推算年度藥費。

2. 引用 Nucala[®]醫療科技評估報告[64]6-17 歲氣喘病人每人平均每年使用 18 瓶。

(2) 12 歲至 17 歲青少年之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人

(2-1) 臨床地位

符合擴增給付條件在 12 歲至 17 歲青少年病人中，建議者依據第 57 次藥品部分共同擬訂會議討論案第 7 案[63]之決議 Nucala[®]案「價格低於十國最低價，始同意擴增給付範圍」，預期 Nucala[®]於此族群可生效納入給付，故設定本品擴增給付後可取代 Nucala[®]。

(2-2) 目標族群

建議者根據 2015 至 2019 年全民健康保險醫療統計年報[50]，以平均成長率方式推估 2024 至 2028 年 6 歲至 17 歲氣喘就醫人數。另依據 Nucala[®]醫療科技評估報告[64]中 12 歲至 17 歲之比例為 27%，推估未來五年（2024 至 2028 年）12 歲至 17 歲氣喘病人為第一年約 5.4 萬人至第五年 5.8 萬人。後續參考文獻研究及所假設之參數進行各種條件之設定，推估符合擴增給付條件之人數第一年約 85 人至第五年 119 人。建議者依據建議之給付條件，進行目標人數推估流程及參數設定說明如後：

A、 曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人數

建議者依據建議給付條件，引用文獻資料[59]，12 歲至 17 歲氣喘病人中符合曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人的比例為 0.24%。

B、 過去 1-3 個月持續使用口服類固醇之比例

建議者表示對於口服類固醇之給付條件設定為「接受 1-3 個月的口服類固醇治療」，然相較於成人須接受 6 個月治療的限制較少，並參考 Nucala[®]醫療科技評估報告針對「接受 1-3 個月的口服類固醇治療」設定方式，因而未設定接受口服類固醇治療之比例。

C、 使用生物製劑治療之比例

建議者沿用成人族群於生物製劑使用比例之概念，設定為 65% 至 85%。

(2-3) 本品使用人數

建議者沿用成人族群將本品市佔率設為 35% 至 60%，推估本品使用人數約第一年為 30 人至第五年 71 人。

(2-4) 本品年度藥費

根據本品之仿單資訊及建議價格（詳如表十四），計算 12 歲以上病人新病人每人年度藥費約為 424,000 元、舊病人為 408,000 元，依上述本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1,300 萬元至第五年 2,900 萬元。

(2-5) 被取代的年度藥費

原情境下，建議者假設符合擴增給付條件之健保給付藥品僅有 Nucala[®]，故其使用比例為 100%；而新情境下，除了使用本品外其餘病人皆將使用 Nucala[®]，故設定 Nucala[®]市佔率為 65% 至 40%。後續以依據仿單資訊及健保支付價格，計算其每人年度藥費（詳如表十四），依據原情境及新情境之各藥品使用人數，推

估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 1,200 萬元至第五年 3,000 萬元。

(2-6) 財務影響

建議者推估本品通過擴增給付條件用於 12 歲至 17 歲氣喘病人後，未來五年財務影響第一年增加約 24 萬元至第五年節省約 45 萬元。

(3) 6 歲至 11 歲兒童之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人

(3-1) 臨床地位

符合擴增給付條件在 6 歲至 11 歲兒童病人中，目前尚未有生物製劑納入健保給付，故建議者將本族群中為具有過敏性氣喘特性之病人，取代品設定為 Xolair[®]，其餘非具過敏性氣喘特性之病人設定為新增關係。

(3-2) 目標族群

建議者根據青少年族群中推估之 2024 至 2028 年 6 歲至 17 歲氣喘就醫人數，依據 Nucala[®] 醫療科技評估報告[64]中 6 歲至 11 歲之比例為 73%，推估未來五年（2024 至 2028 年）6 歲至 11 歲氣喘病人為第一年約 14.6 萬人至第五年 15.8 萬人。後續參考文獻研究及所假設之參數進行各種條件之設定，推估符合擴增給付條件之人數第一年約 146 人至第五年 221 人。建議者依據建議之給付條件，進行目標人數推估流程及參數設定說明如後：

A、 曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人數

依據建議者建議之給付條件，引用文獻資料[59]，6 歲至 11 歲氣喘病人中符合曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人的比例為 0.2%。

B、 使用口服類固醇之比例

建議者對於 6 歲至 11 歲族群，未設限使用口服類固醇相關之給付條件，故未予以設定。

C、 使用生物製劑治療之比例

建議者參考專家建議「兒童使用針劑生物製劑治療嚴重氣喘的比例可能比成人稍低」，故調整為第一年 50% 至第五年 70%。

(3-3) 本品使用人數

建議者考量部分氣喘病人可能同時具有嗜酸性白血球表現型及過敏性表現

型，適用「同時符合本品與 Xolair[®]給付規範」，故將 6 歲至 11 歲者，分為兩個族群分別為「同時符合本品與 Xolair[®]給付規範」及「僅符合本品給付規範」。

建議者引用文獻[65]中同時符合 Nucala[®]與 Xolair[®]給付條件之比例為 37%，由於本品給付條件比照 Nucala[®]，故採用此數據。在「同時符合本品與 Xolair[®]給付規範」族群中，本品之市佔率建議者沿用成人族群之市佔率設定為 35%至 60%。另外，「僅符合本品給付規範」比例為 63%，其本品市佔率設定為 80%至 100%。故推估本品使用人數約第一年為 93 人至第五年 188 人。

(3-4) 本品年度藥費

根據本品之仿單資訊及建議價格（詳如表十四），由於 6 至 11 歲病人使用本品劑量與病人體重相關。建議者依據衛福部公布之「2017-2020 年身高、體重、身體質量指數」，假設 6 至 11 歲兒童體重符合常態分布，設定體重在 30 公斤以上者比例為 58%，以此比例計算加權平均值每人年度藥費約為 322,000 元。依上述本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 3,000 萬元至第五年 6,100 萬元。

(3-5) 被取代的年度藥費

建議者設定本品用於「同時符合本品與 Xolair 給付規範」之族群（佔 37%）將會取代 Xolair，故假設在原情境下此族群全部皆使用 Xolair，而新情境下 Xolair 使用比例為 65%至 40%。後續以依據仿單資訊及健保支付價格，計算其每人年度藥費（詳如表十四），依據原情境及新情境之各藥品使用人數，推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 500 萬元至第五年 1,300 萬元。

(3-6) 財務影響

建議者推估本品通過擴增給付條件用於 6 歲至 11 歲氣喘病人後，未來五年財務影響第一年增加約 2,500 萬元至第五年 4,800 萬元。

2. 本報告之評論與校正

建議者本次同時申請本品擴增給付範圍用於氣喘、異位性皮膚炎及慢性鼻竇炎合併鼻息肉，3 項適應症。根據本品相關臨床試驗[17, 22, 25]及真實世界資料[65]顯示中，有部分比例嗜酸性白血球表現型之嚴重氣喘病人，同時會患有中重度異位性皮膚炎或慢性鼻竇炎合併鼻息肉，將可能重複計算其財務影響。故依據文獻[65]，中重度氣喘病人中約有 2.96%同時有中重度異位性皮膚炎、約有 1.21%同時有嚴重慢性鼻竇炎合併鼻息肉且於五年內接受手術，依此比例應可扣除共病症病人藥費。另外，建議者本次有提出降價，在既有給付適應症（12 歲以上中

重度異位性皮膚炎)部分有降價節省之效果。因此,關於本品用於3項適應症之財務影響、可扣除之共病症病人藥費及既有適應症降價節省之推估流程及整體結果,另於異位性皮膚炎及慢性鼻竇炎合併鼻息肉之評估報告中一併呈現。

建議者財務影響分析架構與使用參數大致合理,本報告主要就臨床地位、各年齡層氣喘病人推估及藥品年度藥費進行調整。臨床地位部分,建議者於18歲以上族群取代品設定為 Nucala 與 Fasentra; 12歲至17歲族群設定為 Nucala; 6歲至11歲族群中具有過敏性氣喘特性之病人,取代品設定為 Xolair,其餘非具過敏性氣喘特性之病人則設定為新增關係。然而,12歲至17歲族群符合擴增給付條件對象,目前尚無適用之生物製劑,故本報告參考建議者於兒童族群之設定,將此族群中具有過敏性氣喘特性之病人,取代品設定為 Xolair,其餘非具過敏性氣喘特性之病人設定為新增關係。

而各年齡層氣喘病人推估部分,建議者係根據全民健康保險醫療統計年報[50],推估各年齡層(成人18歲以上、青少年12歲至17歲、兒童6歲至11歲)之氣喘病人人數,惟健保統計年報各年齡層之分組,與本次擴增給付條件年齡分組不一致,建議者以一定比例進行推估有其不確定性。故本報告改以2015年至2019年健保資料庫分析各年齡層之氣喘病人數。

在取代品藥費及使用量設定部分,針對 Nucala 之健保給付價格,建議者為依據111年8月共擬會議討論案7[63]建議價格計算,然此建議價格尚未生效,故本報告以現行健保支付價進行推估。關於 Xolair 使用劑量之設定,建議者引用 Nucala 醫療科技評估報告[58]6-17歲氣喘病人使用情形,與所對應之評估族群年齡層(6-11歲)不完全一致,故本報告依據2016年至2021年健保資料庫各年齡層病人平均每人使用瓶數進行年度藥費推估。

在其他醫療費用影響部分,擴增本品給付嗜酸性白血球表現型氣喘病人,因為有 $\text{EOS} \geq 300\text{cells}/\mu\text{L}$ 之給付條件,可能會增加嗜酸性白血球計數之檢驗費用。然考量到成人族群取代品亦含 $\text{EOS} \geq 300\text{cells}/\mu\text{L}$ 的給付條件,對於檢驗比例之影響不大,而青少年及兒童族群,在使用人數及給付點數(30點/次)的條件下,對於財務衝擊之影響亦應不大,故本報告暫不將檢驗費用之影響納入估計。

以下分年齡層進行說明:

(1) 18歲以上成年之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人

(1-1) 臨床地位

本報告檢視健保給付規定,在18歲以上「嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人」中,可使用的生物製劑為 Nucala 及 Fasentra,雖本案目標族群病人應有部份

同時符合 Xolair 給付條件而可使用 Xolair，但考量本品之機轉及健保給付條件與 Nucala 及 Fasenra 更為接近，故本報告認為建議者將取代品設定為 Nucala 及 Fasenra 為合理。

(1-2) 目標族群

建議者根據全民健康保險醫療統計年報[50]，推估各年齡層（成人 18 歲以上、青少年 12 歲至 17 歲、兒童 6 歲至 11 歲）之氣喘病人人數，惟健保統計年報各年齡層之分組，與本次擴增給付條件年齡分組不一致，建議者以一定比例進行推估，具有其不確定性。故本報告改以健保資料庫分析各年齡層之氣喘病人數，並同意建議者之作法，不納入受 COVID-19 疫情影響期間（2020 年至 2022 年）之氣喘就醫人數之資料，將 2015 年至 2019 年分析結果以線性回歸方式推估 2023 至 2028 年 18 歲以上氣喘病人約為 76 萬人至第五年 83 萬人。

本報告經檢視建議者提供之文獻後，認為建議者對於符合給付條件病人比例及本品市佔率之假設尚在合理範圍內。因此，本報告引用建議者假設：成年氣喘病人中符合「曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘」之比例為 0.76%、「過去 6 個月持續使用口服類固醇之比例」為 32.5%、以及「使用生物製劑治療比例」為 65% 至 85%，推估未來五年（2024 至 2028 年）符合擴增給付條件之人數第一年約 1,223 人至第五年 1,749 人；另因應後續計算藥費時新病人人數估算需要，回推 2023 年人數約為 1,102 人。

(1-3) 本品使用人數

本報告認為建議者依據使用機轉、臨床試驗結果及市場現況，設定之市佔率 35% 至 60% 應在可接受範圍內，因此參考建議者設定，預估本品使用人數約第一年為 428 人至第五年 1,049 人。

(1-4) 本品年度藥費

建議者依據本品之仿單資訊及建議價格（詳如表十四），計算 12 歲以上病人每人年度藥費應屬合理，本報告依上述本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.8 億元至第五年 4.3 億元。

(1-5) 被取代的年度藥費

原情境下，建議者設定之取代品使用比例係以健保申報藥費比例進行分析，與以人數為單位之計算方式略有出入，本報告改以健保資料庫分析 2020 至 2022 年取代品使用人數，分析其使用比例分別 Nucala 為 92%-77% 及 Fasenra 為 8%-12%，Fasenra 之市佔率略低於建議者推估之市佔率。本報告以線性回歸推估

此二藥品之使用人數，設定未來五年使用比例分別 Nucala 為 74% 至 70% 及 Fasenra 為 26% 至 30%。新情境下，此兩藥品之使用比例則為扣除本品市佔率後按上述原情境使用比例進行分配。

建議者依據各藥品之仿單資訊及健保支付價（詳如表十四）推估各藥品年度藥費之方式，本報告認為大致合理。然 Nucala 於 2022 年 8 月共擬會議建議之價格尚未生效，故本報告仍以現行健保支付價 32,811 元進行計算，每人年度藥費約為 43 萬元。本報告推估各藥品年度藥品費用詳如表十五。本報告推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 1.9 億元至第五年 4.5 億元。

(1-6) 財務影響

本報告推估本品通過擴增給付條件用於 18 歲以上氣喘病人後，財務影響第一年節省約 400 萬元至第五年節省約 1,800 萬元。

表十五、本報告推估各藥品年度藥品費用

藥品	健保支付價	適用族群	給藥劑量	每年注射次數	每人每年藥費
Dupixent	建議調降之支付價	12 歲以上新病人	起始劑量 400/600mg，	27	約 424,000 元
		12 歲以上舊病人	後續每兩週一次 200/300mg	26	約 408,000 元
		6-11 歲 15-29 公斤	每四週一次 300mg	13	約 204,000 元
		6-11 歲 ≥30 公斤	每二週一次 200mg	26	約 408,000 元
Nucala	32,811 元 ^{註 1}	所有病人	每四週一次 100mg	13	426,543 元
Fasenra	63,747 元	新病人	起始劑量為第 0、4、8 週注射 30mg，後續每八週注射 30mg	8	509,976 元
		舊病人	每八週注射 30mg	6.5	414,356 元
Xolair ^{註 2}	14,234 元	18 歲以上	使用劑量與病人體重相關	24	341,616 元
		12-17 歲		20	284,680 元
		6-11 歲		16	227,744 元

註：1.本報告考量111年8月共擬會議討論案7[63]建議價格尚未生效，故依Nucala現行支付價計算。

2.依據2016年至2021年健保資料庫中Xolair各年齡層病人平均每人使用瓶數。

(2) 12歲至17歲青少年之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人

(2-1) 臨床地位

符合擴增給付條件在12歲至17歲青少年病人中，建議者依據第57次藥品部分共同擬訂會議之決議，設定取代品為Nucala，然此決議尚未生效，目前尚無生物製劑適用。故本報告參考建議者於兒童族群之設定，將12歲至17歲青少年之族群中為具有過敏性氣喘特性之病人，取代品設定為Xolair，其餘非具過敏性氣喘特性之病人設定為新增關係。

(2-2) 目標族群

本報告以2015年至2019年健保資料庫分析各年齡層之氣喘病人數，以五年平移方式推估2023至2028年12歲至17歲之青少年氣喘病人約為4.3萬人至第五年4.3萬人。本報告經檢視建議者提供之文獻後，認為建議者對於符合給付條件病人比例及本品市佔率之假設尚在合理範圍內。因此，本報告引用建議者假設：青少年氣喘病人中符合「曾以GINA step 5治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘」之比例為0.24%、以及「使用生物製劑治療比例」為65%至85%，推估未來五年（2024至2028年）符合擴增給付條件之人數第一年約67人至第五年88人。

(2-3) 本品使用人數

本報告於青少年族群中具有過敏性氣喘特性之病人，取代品設定為Xolair，其餘非具過敏性氣喘特性之病人設定為新增關係。故分為兩個族群分別為「同時符合本品與Xolair給付規範」及「僅符合本品給付規範」。

本報告引用建議者對於6至11歲病人中所設定之「同時符合本品與Xolair給付規範」比例（37%），以及其針對兩個族群之本品市佔率（「同時符合本品與Xolair給付規範」者為35%至60%、「僅符合本品給付規範」者為80%至100%），推估本品使用人數約第一年為43人至第五年74人。

(2-4) 本品年度藥費

本報告依據仿單資訊及健保支付價格推估年度藥費（詳如表十五）；而其中Xolair使用劑量與病人體重相關，故本報告依據2016年至2021年健保資料庫中Xolair 12歲至17歲病人平均每人使用瓶數為20瓶，計算每人年度藥費約為28

萬元；依據上述本品使用人數，推估本品年度藥費為第一年 1,800 萬元至第五年 3,000 萬元。

(3-5) 被取代的年度藥費

本報告假設本品用於「同時符合本品與 Xolair 給付規範」之族群（佔 37%）會取代 Xolair。並依據 2016 年至 2021 年健保資料庫，Xolair 12 至 17 歲病人平均每人使用瓶數為 20 瓶，估計其每人年度藥費約為 28.4 萬元（詳如表十五）；以上述資料推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 300 萬元至第五年 500 萬元。

(2-6) 財務影響

本報告推估本品通過擴增給付條件用於 12 歲至 17 歲青少年氣喘病人後，財務影響第一年增加約 1,600 萬元至第五年增加約 2,500 萬元。

(3) 6 歲至 11 歲兒童之嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人

(3-1) 臨床地位

建議者在符合擴增給付條件在 6 歲至 11 歲兒童病人中，將具有過敏性氣喘特性之病人，取代品設定為 Xolair，其餘非具過敏性氣喘特性之病人設定為新增關係，本報告對此認為應屬合理。

(3-2) 目標族群

本報告以 2015 年至 2019 年健保資料庫分析各年齡層之氣喘病人數，以線性回歸方式推估 2023 至 2028 年 6 歲至 11 歲之兒童氣喘病人約為 13.1 萬人至第五年 13.9 萬人。本報告經檢視建議者提供之文獻後，認為建議者對於符合給付條件病人比例及本品市佔率之假設尚在合理範圍內。因此，本報告引用建議者假設：兒童氣喘病人中符合「曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘」之比例為 0.20%、以及「使用生物製劑治療比例」為 50% 至 70%，推估未來五年（2024 至 2028 年）符合擴增給付條件之人數第一年約 131 人至第五年 194 人。

(3-3) 本品使用人數

建議者將 6 歲至 11 歲者，分為兩個族群分別為「同時符合本品與 Xolair 給付規範」及「僅符合本品給付規範」，針對「同時符合本品與 Xolair 給付規範」之比例（37%）及兩個族群中本品市佔率（「同時符合本品與 Xolair 給付規範」者為 35% 至 60%、「僅符合本品給付規範」者為 80% 至 100%）之設定，本報告認為尚可接受，故引用建議者之設定推估本品使用人數約第一年為 83 人至第五

年 165 人。

(3-4) 本品年度藥費

建議者根據本品之仿單資訊及建議價格，以及參考福部公布之「2017-2020 年身高、體重、身體質量指數」，設定體重在 30 公斤以上者之比例，計算 6 至 11 歲本品每人年度藥費約 322,000 元，本報告認為合理，故依上述本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2,700 萬元至第五年 5,300 萬元。

(3-5) 被取代的年度藥費

建議者在原情境及新情境對於被取代品使用比例之設定，應屬合理。然 Xolair 使用劑量係依病人體重而定，建議者引用 Nucala 醫療科技評估報告 [64]6-17 歲氣喘病人使用情形，與本評估族群之年齡層（6-11 歲）不完全一致，故本報告依據 2016 年至 2021 年健保資料庫，Xolair 6 至 11 歲病人平均每人使用瓶數為 16 瓶，估計其每人年度藥費約為 22.8 萬元。依據 Xolair 使用比例及本報告推估 Xolair 每人年度藥費（詳如表十五），推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 400 萬元至第五年 1,000 萬元。

(3-6) 財務影響

本報告本品推估通過擴增給付條件用於 6 歲至 11 歲兒童病人後，財務影響第一年增加約 2,300 萬元至第五年增加約 4,300 萬元(如表十六)。

表十六、建議者與本報告推估財務影響比較

建議者推估			
年齡層	18 歲以上	12-17 歲	6-11 歲
目標族群	第一年 1,168 人至第五年 1,679 人	第一年 85 人至第五年 119 人	第一年 146 人至第五年 221 人
本品使用人數	第一年 409 人至第五年 1,007 人	第一年 30 人至第五年 71 人	第一年 93 人至第五年 188 人
本品年度藥費	第一年 1.7 億元至第五年 4.1 億元	第一年 1,300 萬元至第五年 2,900 萬元	第一年 3,000 萬元至第五年 6,100 萬元
被取代的年度藥費	第一年 1.8 億元至第五年 4.2 億元	第一年 1,200 萬元至第五年 3,000 萬元	第一年 500 萬元至第五年 1,300 萬元
BIA	第一年節省 536 萬元至 第五年節省 1,200 萬元	第一年增加 24 萬元至 第五年節省 45 萬元	第一年增加 2,500 萬元至 第五年增加 4,800 萬元
整體 BIA	第一年增加 2,000 萬元至第五年 3,600 萬元		
本報告推估			
年齡層	18 歲以上	12-17 歲	6-11 歲
目標族群人數	第一年 1,223 人至第五年 1,749 人	第一年 67 人至第五年 88 人	第一年 131 人至第五年 194 人
本品使用人數	第一年 428 人至第五年 1,049 人	第一年 43 人至第五年 74 人	第一年 83 人至第五年 165 人
本品年度藥費	第一年 1.8 億元至第五年 4.3 億元	第一年 1,800 萬元至第五年 3,000 萬元	第一年 2,700 萬元至第五年 5,300 萬元
被取代的年度藥費	第一年 1.9 億元至第五年 4.5 億元	第一年 300 萬元至第五年 500 萬元	第一年 400 萬元至第五年 1,000 萬元
BIA	第一年節省 400 萬元至 第五年節省 1,800 萬元	第一年增加 1,600 萬元至 第五年增加 2,500 萬元	第一年增加 2,300 萬元至 第五年增加 4,300 萬元
整體 BIA	第一年增加 3,500 萬元至第五年 5,000 萬元		

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 依不同年齡層分別發布相關評估報告（12 歲以上族群於 2021 年 6 月公告、6 至 11 歲之族群於 2023 年 2 月公告），有條件同意給付 dupilumab 作為附加維持治療，用於 6 歲以上屬 type 2 或嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘，或 OCS 依賴型氣喘。CADTH 重新分析後，12 歲以上族群中，dupilumab 相較於單用標準治療的 ICER 值為加幣 721,678 元/QALY gained；其中口服類固醇依賴之族群，dupilumab 的 ICER 值為加幣 425,333 元/QALY gained。6 至 11 歲族群中，dupilumab 的 ICER 值為加幣 209,655 元/QALY gained。
2. 澳洲 PBAC 於 2020 年 11 月公告相關評估報告，基於最小成本分析結果，建議收載 dupilumab 用於治療為未受控制之嚴重嗜酸性氣喘或過敏性氣喘，無論是否為口服類固醇依賴。
3. 英國 NICE 於 2021 年 12 月公告一份科技評議指引，在限定之條件下，建議使用 dupilumab 作為附加維持治療，用於 12 歲以上 type 2 且使用高劑量 ICS 併用維持治療仍未受控制之嚴重氣喘病人。委員會評估 dupilumab 的 ICER 值為英鎊 28,929 元/QALY gained，而基於可提供多一種治療選擇，以及對於同時患有鼻息肉、異位性皮膚炎之效益，在 ICER 處於可接受的成本效益範圍之上限值之下，NICE 仍建議給付。而對於 6 到 11 歲未受控制之中度至嚴重氣喘之兒童病人，基於 NICE 已建議給付於 12 歲以上病人，故不再進行評估。
4. 在其他國際 HTA 組織部分，蘇格蘭 SMC 於 2021 年 3 月 5 日公告一份評估報告，建議有條件給付 dupilumab 作為附加維持治療，用於 12 歲以上 type 2、且服用高劑量 ICS 及其他控制藥物後仍未受控制之嚴重氣喘病人。廠商評估在 PAS 下，dupilumab 相較於單用標準治療的 ICER 值為英鎊 22,967 元/QALY gained。

(二) 財務影響

1. 建議者將嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人依據不同年齡層（成人 18 歲以上、青少年 12 歲至 17 歲、兒童 6 歲至 11 歲）進行財務影響分析，依據健保統計年報、文獻研究、臨床試驗及專家意見等設定各種條件進行推估，包含氣喘病人中曾以 GINA step 5 治療的嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘比例、過去曾持續使用口服類固醇之比例、使用生物製劑治療之比例等。推估未來五年（2024 年至 2028 年）嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人中 dupilumab 使用人數第一年年約 532 人至第五年 1,266 人，本品年度藥費第一

年約 2.2 億元至第五年 5.0 億元，對健保藥費財務影響第一年增加約 2,000 萬元至第五年 3,600 萬元。

- 本報告參考建議者財務影響分析架構與使用參數，針對臨床地位、各年齡層氣喘病人推估及藥品年度藥費進行調整後，推估未來五年（2024 年至 2028 年）嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人中 dupilumab 使用人數第一年約 554 人至第五年 1,288 人，本品年度藥費第一年約 2.3 億元至第五年 5.1 億元，對健保藥費財務影響第一年增加約 3,500 萬元至第五年 5,000 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議擴增本品用於 12 歲以上嗜酸性白血球表現型嚴重氣喘病人，並建議調降本品支付價。本報告據此更新財務影響推估，推估 12 歲以上氣喘之本品使用人數為第一年 471 人至第五年 1,123 人，本品年度藥費為第一年 2.0 億元至第五年 4.6 億元，財務影響為第一年 1,200 萬元至第五年 700 萬元。

年齡層	18 歲以上	12-17 歲
目標族群人數	第一年 1,223 人 至第五年 1,749 人	第一年 67 人 至第五年 88 人
本品使用人數	第一年 428 人 至第五年 1,049 人	第一年 43 人 至第五年 74 人
本品年度藥費	第一年 1.8 億元 至第五年 4.3 億元	第一年 1,800 萬元 至第五年 3,000 萬元
被取代的年度藥費	第一年 1.9 億元 至第五年 4.5 億元	第一年 300 萬元 至第五年 500 萬元
財務影響	第一年節省 400 萬元至 第五年節省 1,800 萬元	第一年增加 1,600 萬元至 第五年增加 2,500 萬元
財務影響合計	第一年增加 1,200 萬元至第五年 700 萬元	

參考資料

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma.
chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>.
Published 2023. Accessed May 15, 2023.
2. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021; 76(1): 14-44.
3. Yang CL, Hicks EA, Mitchell P, et al. Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2021; 5(6): 348-361.
4. 台灣成人氣喘臨床照護指引. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. <https://www.tspccm.org.tw/media/12960>. Published 2022. Accessed May 12, 2023.
5. 兒童氣喘診療指引 - 診斷、治療與急性處置. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. <https://asthma-copd.tw/med-asthma/content/3.%E5%85%92%E7%AB%A5%E6%B0%A3%E5%96%98%E8%A8%BA%E7%99%82%E6%8C%87%E5%BC%95.pdf>. Accessed June 12, 2023.
6. 台灣兒童嚴重氣喘診療指引. 台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病學會. <http://www.air.org.tw/photo/%e5%8f%b0%e7%81%a3%e5%85%92%e7%ab%a5%e5%9a%b4%e9%87%8d%e6%b0%a3%e5%96%98%e8%a8%ba%e7%99%82%e6%8c%87%e5%bc%95FN.pdf>. Published 2019. Accessed June 12, 2023.
7. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed June 16, 2023.
8. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed June 16, 2023.
9. 藥品給付規定通則. 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 2023. Accessed June 16, 2023.
10. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - dupilumab. Canada's Drug and Health Technology Agency. <https://www.cadth.ca/dupilumab-1>. Published 2021. Accessed May 17, 2023.
11. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - dupilumab. Canada's Drug and Health Technology Agency. <https://www.cadth.ca/dupilumab-3>.

- Published 2023. Accessed May 17, 2023.
12. Public Summary Document - Dupilumab (Dupixent) - November 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/dupilumab-asthma-psd-nov-2020.pdf>. Published 2020. Accessed June 15, 2023.
 13. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation [TA751]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751>. Published 2021. Accessed May 17, 2023.
 14. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(26): 2455-2466.
 15. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388(10039): 31-44.
 16. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122(1): 41-49.e42.
 17. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2486-2496.
 18. Tohda Y, Nakamura Y, Fujisawa T, et al. Dupilumab efficacy and safety in Japanese patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergol Int* 2020; 69(4): 578-587.
 19. Corren J, Katelaris CH, Castro M, et al. Effect of exacerbation history on clinical response to dupilumab in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2021; 58(4).
 20. Bourdin A, Virchow JC, Papi A, et al. Dupilumab efficacy in subgroups of type 2 asthma with high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Respir Med* 2022; 202: 106938.
 21. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 516-526.
 22. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26):

- 2475-2485.
23. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(1): 11-25.
 24. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Dupilumab Reduces Oral Corticosteroid Use in Patients With Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: An Analysis of the Phase 3, Open-Label Extension TRAVERSE Trial. *Chest* 2022; 162(1): 46-55.
 25. Berger P, Menzies-Gow A, Peters AT, et al. Long-term efficacy of dupilumab in asthma with or without chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(2): 215-224.
 26. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021; 385(24): 2230-2240.
 27. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2019; 56(10): 1110-1119.
 28. Bassani C, Rossi L, Siveris K, Sferelli RL, Saraiva L, Tanno LK. Use of dupilumab on the treatment of moderate-to-severe asthma: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2019; 65(9): 1223-1228.
 29. Xiong X-f, Zhu M, Wu H-x, Fan L-l, Cheng D-y. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respiratory Research* 2019; 20(1): 108.
 30. Chen X, Liu M, Wu S, et al. Treatment-emergent adverse events in dupilumab-treated patients with allergic diseases: A meta-analysis. *Allergy* 2021; 76(2): 593-596.
 31. Zaazouee MS, Alwarraqi AG, Mohammed YA, et al. Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 992731.
 32. Lin TY, Wang CY, Wang FY, Kang EY, Hwang YS. Association between Dupilumab and Conjunctivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutics* 2023; 15(4).
 33. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung* 2018; 196(5): 517-530.
 34. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20(1): 179.

35. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. *Clin Exp Allergy* 2020; 50(4): 442-452.
36. Ando K, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21(3).
37. Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung* 2020; 198(1): 95-103.
38. Gallagher A, Edwards M, Nair P, et al. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; (10).
39. Lee J, Song JU, Kim YH. The Clinical Efficacy of Type 2 Inflammation-Specific Agents Targeting Interleukins in Reducing Exacerbations in Severe Asthma: A Meta-Analysis. *Yonsei Med J* 2022; 63(6): 511-519.
40. Bateman ED, Khan AH, Xu Y, et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respir Med* 2022; 191: 105991.
41. Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150(5): 1097-1105.e1012.
42. Pitre T, Jassal T, Angjeli A, et al. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(5): 595-606.
43. Korn S, Cook B, Simpson LJ, Llanos JP, Ambrose CS. Efficacy of Biologics in Severe, Uncontrolled Asthma Stratified by Blood Eosinophil Count: A Systematic Review. *Adv Ther* 2023; 40(7): 2944-2964.
44. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clinical & Experimental Allergy* 2020; 50(7): 789-798.
45. Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W. Dupilumab rapidly improves asthma control in predominantly anti-IL5/IL5R pretreated Austrian real-life severe asthmatics. *Immun Inflamm Dis* 2021; 9(3): 624-627.
46. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and

- therapy versus standard therapy in adolescents and adults for severe asthma in Colombia. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2022; 22(4): 575-580.
56. Buendía JA, Patiño DG. Dupilumab in children with moderate-to-severe asthma: A cost utility analysis. *Pediatric pulmonology* 2022; 57(10): 2313-2319.
 57. Shantakumar S, Ho YF, Tuan LW, Lin TM, Hershko AY, Chen YH. Epidemiological, clinical and economic burden of severe eosinophilic asthma in Taiwan: Results from a large tertiary care hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020.
 58. Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int* 2020; 69(1): 53-60.
 59. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax* 2018; 73(2): 116-124.
 60. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax* 2021; 76(3): 220-227.
 61. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest* 2020; 157(4): 790-804.
 62. 財團法人醫藥品查驗中心. 肺昇朗注射液劑 30 毫克(Fasenra solution for injection 30 mg)醫療科技評估報告. Published 2019. Accessed.
 63. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 57 次會議紀錄. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=7B07DA45A43526E3&topn=5F8C9FEAE863B46. Published 2022. Accessed July 7, 2023.
 64. 財團法人醫藥品查驗中心. 舒肺樂凍晶注射劑(Nucala Powder for Solution for Injection) 醫療科技評估報告. https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2022/244_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC7%E6%A1%88_nucala.pdf. Published 2021. Accessed.
 65. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2018; 55(2): 152-160. Khan, A., et al. (2020). "Type 2 inflammation-related comorbidities among patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, and

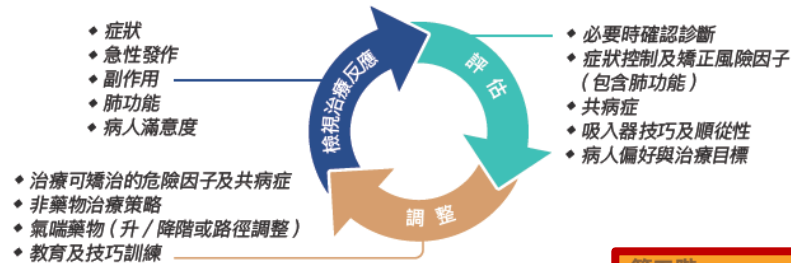
atopic dermatitis." *European Respiratory Journal* 56(suppl 64): 232.

附錄

附錄 一、12 歲以上青少年與成年氣喘病人維持階段的階梯式治療原則[4]

成人及 12 歲以上青少年

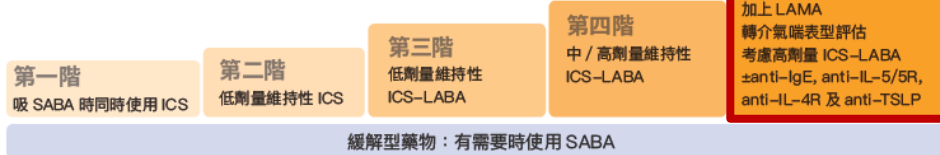
個別化的氣喘管理：
依患者個人化的需求做評估、調整、
檢視治療反應



**維持藥物與
偏好緩解型藥物 (路徑一)**
選擇使用 ICS-Formoterol 作為緩解型藥物，相較於用 SABA 作為緩解型藥物可降低急性發作機會



**維持藥物與
替代緩解型藥物 (路徑二)**
選擇使用 SABA 當作緩解型藥物，選擇之前須確認病患對每日使用維持藥物有良好的順從性



其他維持藥物的選擇 (路徑一或路徑二)

第一階	第二階	第三階	第四階	第五階
吸 SABA 時同時使用 ICS	低劑量維持性 ICS	低劑量維持性 ICS-LABA	中 / 高劑量維持性 ICS-LABA	加上 LAMA 轉介氣喘表型評估 考慮高劑量 ICS-LABA ±anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R 及 anti-TSLP
吸 SABA 時同時使用低劑量 ICS，或每日使用 LTRA，或加上 HDM 舌下免疫療法 (SLIT)	中劑量 ICS，或加上 LTRA，或加上 HDM 舌下免疫療法 (SLIT)	加上 LAMA，或 LTRA，或轉換成高劑量 ICS	加上 Azithromycin (在成人) 或 LTRA；加上低劑量 OCS 但需考慮副作用	

HDM：屋塵蟎 (house dust mite)；ICS：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid)；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β2 agonists)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；LTRA：白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑 (short-acting β2 agonists)；SLIT：舌下減敏療法 (sublingual immunotherapy)；LAMA：長效型抗膽鹼吸入劑 (long-acting muscarinic antagonist)；IgE：免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E)；IL-5/5R：介白素-5 / 介白素-5 受體 (interleukin-5 / -5 receptor)；IL-4/4R：介白素-4 / 介白素-4 受體 (interleukin-4 / -4 receptor)；TSLP：胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)

附錄 二、6歲至11歲氣喘兒童的階梯式治療原則[5]

- 治療可矯治的危險因子及共病症
- 非藥物治療策略
- 教育及技巧訓練
- 氣喘藥物



- 症狀
- 急性惡化
- 副作用
- 肺功能
- 兒童/家長/監護人滿意度

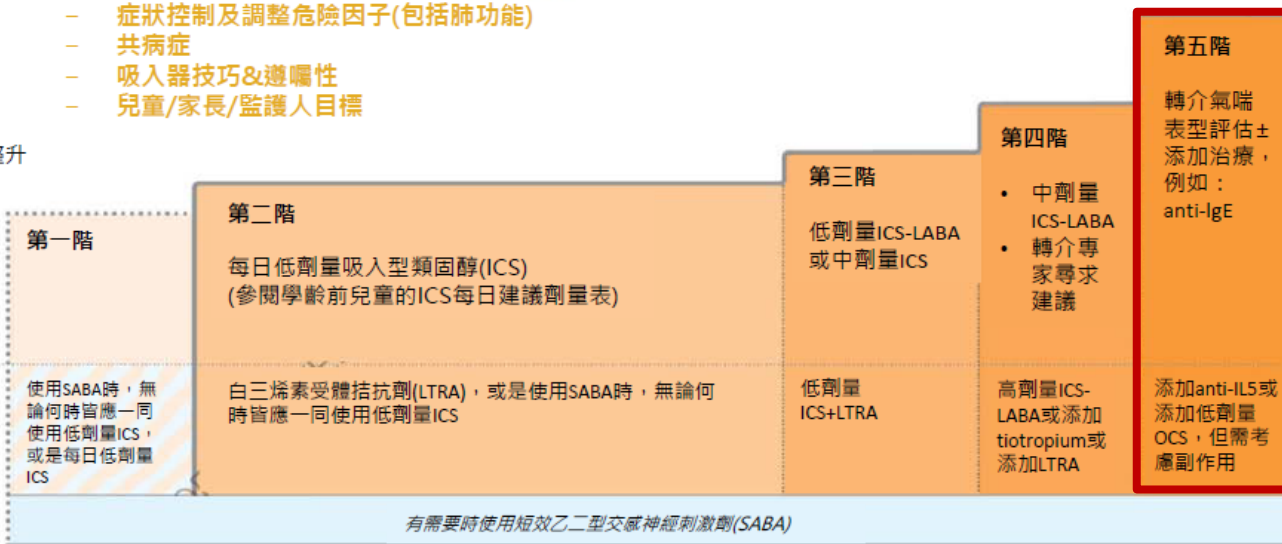
- 必要時確認診斷
- 症狀控制及調整危險因子(包括肺功能)
- 共病症
- 吸入器技巧&遵囑性
- 兒童/家長/監護人目標

氣喘藥物治療選項：
依據兒童個別需求調整升
階或降階治療

首選控制型藥物

其他
控制型藥物選擇

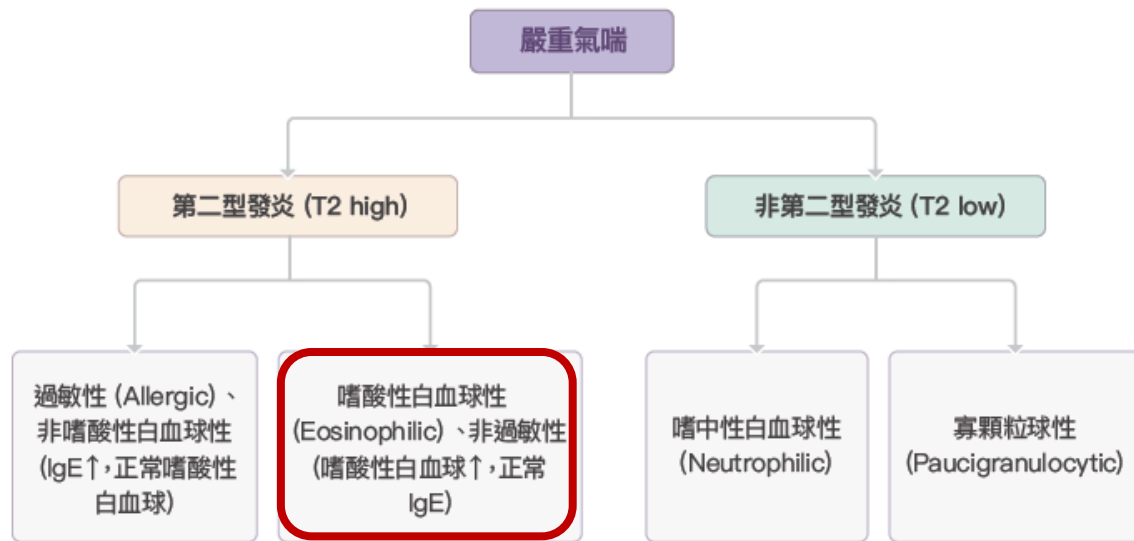
緩解型藥物



ICS：吸入性類固醇；LTRA：白三烯素受體拮抗劑；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑

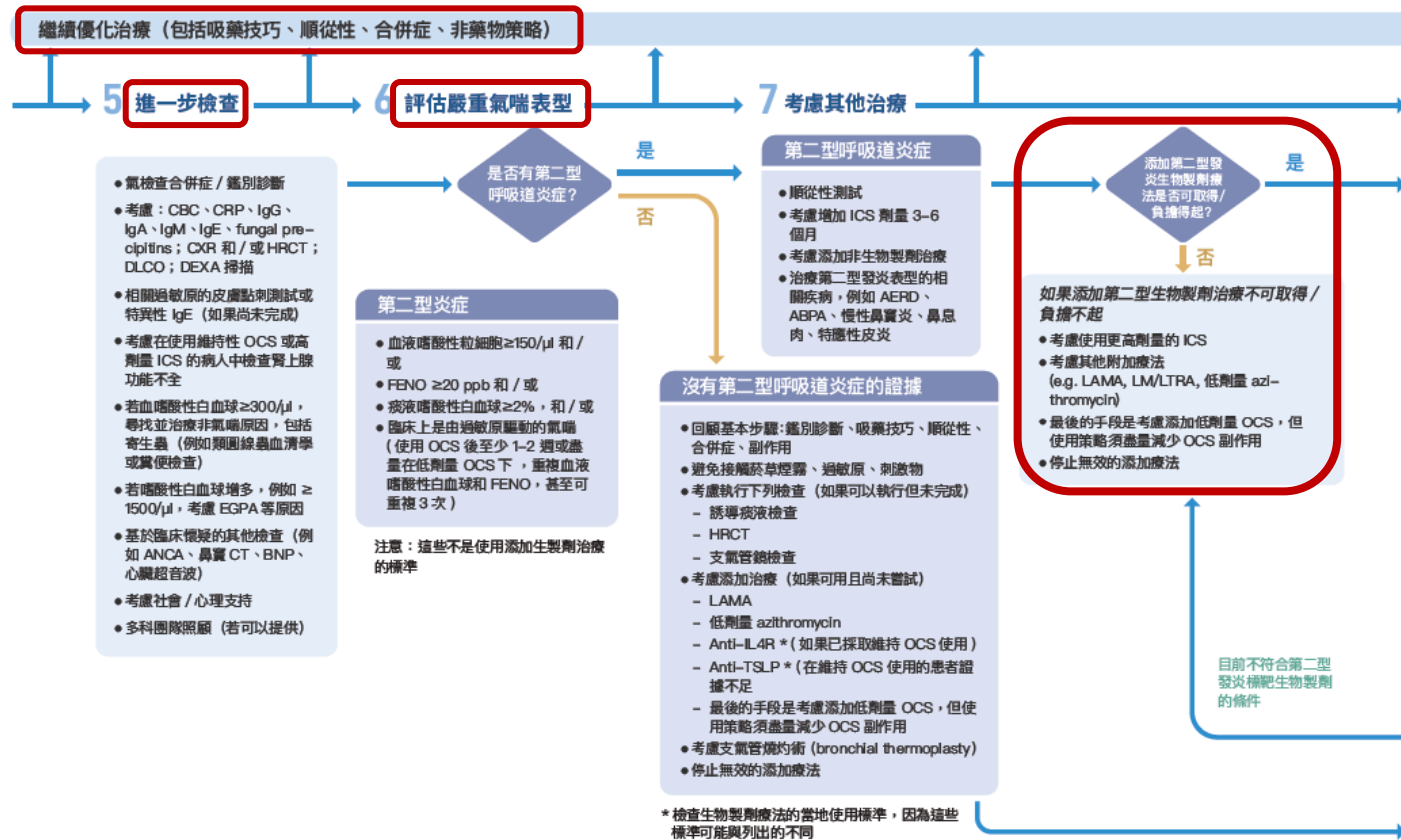
Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

附錄 三、嚴重氣喘的臨床分子機轉型[4]



IgE : 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E)

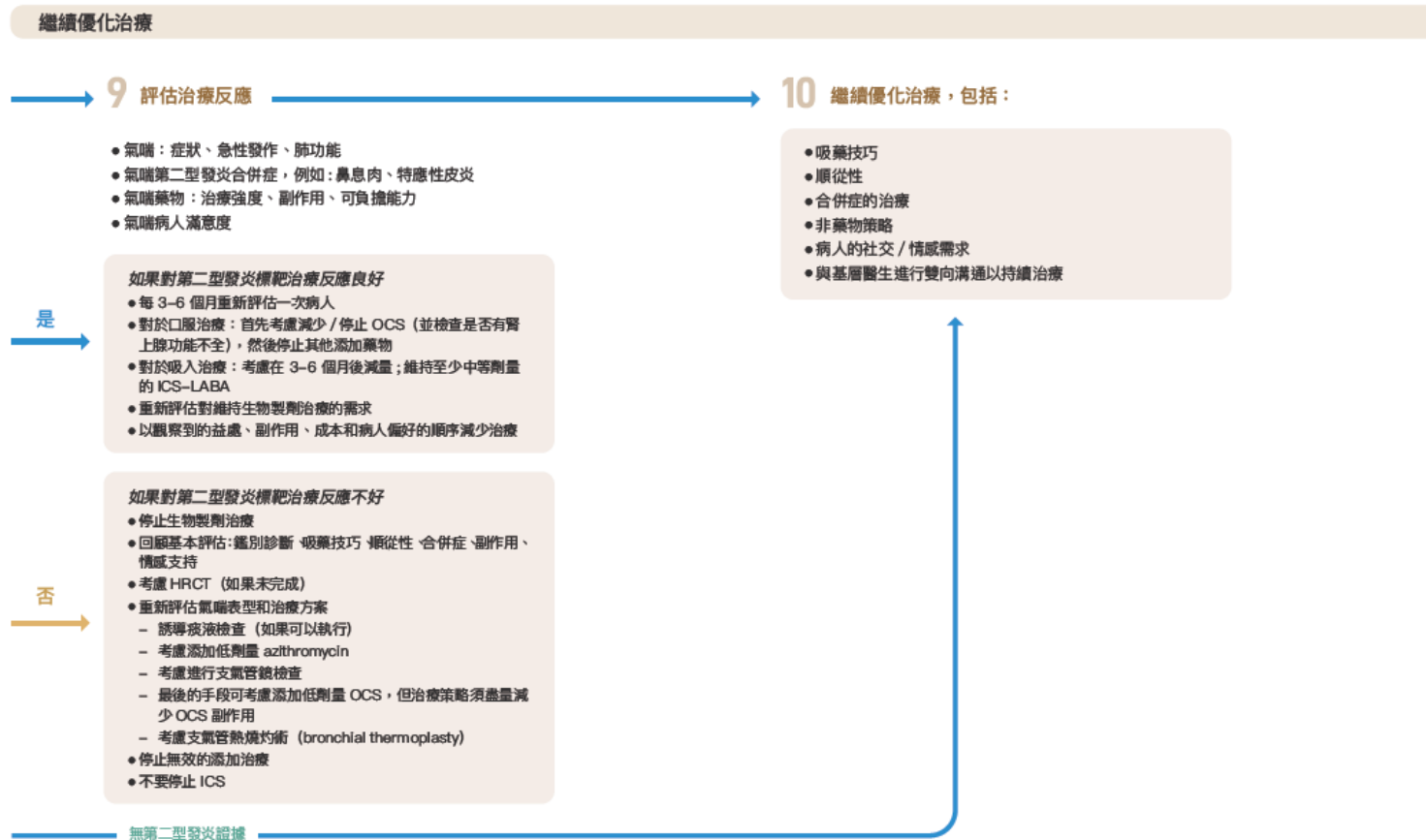
附錄 四、評估和治療嚴重氣喘表型[4]



【圖6-5】嚴重氣喘治療方針之流程 (續)

CBC: 全血球計數 (complete blood count); CRP: C-反應蛋白 (C-reactive protein); Ig: 免疫球蛋白 (Immunoglobulin); CXR: 胸部 X 光 (chest X-rays); HRCT: 高解析電腦斷層 (high resolution computed tomography); DLco: 一氧化碳擴散能力 (diffusion capacity of carbon monoxide); DEXA: 骨質密度掃描 (dual energy X-ray absorptiometry); ICS: 吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroid); FENO: 呼氣一氧化氮濃度 (fractional exhaled nitric oxide); OCS: 口服類固醇 (oral corticosteroid); AERD: 阿斯匹靈加重性呼吸道疾病 (Aspirin-exacerbated respiratory disease); ABPA: 過敏性支氣管肺囊菌病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis); LTRA: 白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist)

附錄 五、監測嚴重氣喘的治療情況[4]



【圖6-5】嚴重氣喘治療方針之流程 (續)

ICS：吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroid)；LABA：長效乙二型交感神經刺激劑 (Long-acting β 2 agonists)；OCS：口服類固醇 (oral corticosteroid)；HRCT：高解析電腦斷層 (high resolution computed tomography)

附錄 六、健保藥品給付規定通則[9]

第六節 呼吸道藥物

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

1. 限用於

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

- I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test) 或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。
- II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限 (103/10/1)。
- III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑 (青少年大於 400 mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於 800mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β 2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者 (包括：日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者) (103/10/1)。
- IV. 病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示 FEV1 reversibility 超過 12% 與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20% 以上 (103/10/1)。

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

- I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test) 或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。
- II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限。

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

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

2. 需經事前審查核准後使用。
3. 每月使用不得超過 2 次。
4. 應於病歷上詳細記載上個月發作次數、頻率及肺功能(如 PEFr 值或 FEV1 值)之變化。
5. 使用 16 週後需進行評估，與未使用前比較，症狀確實改善，方可繼續使用。

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

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

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

- (1) 病患已遵循最適切的標準療法且過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量(equivalence)。
- (2) 過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。

2. 需經事前審查核准後使用。

3. 使用頻率：

- (1) Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。

- (2) Benralizumab 第一個 8 週使用不得超過 3 次(第 0、4、8 週)，以後每 8 週使用不得超過 1 次。
4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。

備註：

1. 「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。
2. 「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。(109/11/1)

附錄 七、加拿大 CADTH 建議的給付規定與理由[10, 11]

1. 年齡 12 歲以上青少年與成年病人[10]

Reimbursement condition	Reason
Initiation	
1. Patient is inadequately controlled with high-dose inhaled corticosteroids, defined as ≥ 500 mcg of fluticasone propionate or equivalent daily, and 1 or more additional asthma controller(s) (e.g., LABAs).	VENTURE enrolled patients on high-dose inhaled corticosteroids. QUEST and Study DRI12544 enrolled patients on moderate- to high-dose inhaled corticosteroids; however, clinical guidelines suggest maximizing inhaled corticosteroids before stepping up to biologic therapy.
2. Patient must have an eosinophil count ≥ 150 cells/ μ L (0.15×10^9 /L) or have OCS-dependent asthma.	Type 2 eosinophil phenotypes are generally defined by eosinophil cell counts ≥ 150 cells/ μ L. The QUEST and VENTURE trials demonstrated efficacy of dupilumab over placebo in reduced annualized rate of severe asthma exacerbations in the subgroup analyses of patients with elevated baseline eosinophil counts. VENTURE provided support for the reduction in annualized rate of severe asthma exacerbations with dupilumab in OCS-dependent asthma.
3. A baseline assessment of asthma symptom control using a validated asthma control questionnaire must be completed prior to initiation of dupilumab treatment.	Needed to objectively assess response to therapy (see Renewal conditions).
Renewal	
1. The effects of treatment should be assessed every 12 months to determine whether reimbursement should continue.	Allow sufficient time for patients and clinicians to assess response.
2. Reimbursement of treatment should be assessed using the same asthma control questionnaire used at baseline and should be discontinued if any of the following occur: <ul style="list-style-type: none"> The 12-month asthma control questionnaire score has not improved from baseline, when baseline represents the initiation of treatment The asthma control questionnaire score achieved after the first 12 months of therapy has not been maintained subsequently The number of clinically significant asthma exacerbations has increased within the previous 12 months In patients on maintenance treatment with OCS, there has been no decrease in the OCS dose in the first 12 months of treatment In patients on maintenance treatment with OCS, the reduction in the dose of OCS achieved after the first 12 months of treatment is not maintained or improved subsequently 	Achieving and maintaining asthma control and reducing the frequency of severe asthma exacerbations were identified by patients as important outcomes and recommended by the clinical experts as clinically relevant and feasible to assess. Dupilumab reduced the annualized exacerbation rate compared with placebo in 3 clinical trials. Listing multiple measures provides flexibility in assessing response to treatment. Reducing the need for OCS to control asthma was determined to be a clinically important outcome for patients and clinicians. In VENTURE, dupilumab decreased OCS doses by 28%, or 7.6 mg per day, from baseline in patients with OCS-dependent asthma.
Prescribing	
1. Patients should be managed by a physician with expertise in treating asthma.	Specialized training is required to manage severe or refractory asthma, select the appropriate treatments, and conduct testing to assess response to therapy.

Reimbursement condition	Reason
2. Dupilumab should not be used in combination with other biologics used to treat asthma.	There is currently no evidence supporting using more than 1 biologic at the same time to improve outcomes in patients with asthma.
Pricing	
A reduction in price	The lack of direct comparative evidence and limitations with the sponsor provided ITC prevented estimating the cost-effectiveness of dupilumab compared with other biologics. Based on the CADTH base-case reanalysis comparing dupilumab to SOC alone, a 93% price reduction would be needed for the ICER to be less than a \$50,000 per QALY WTP threshold.

ICER = incremental cost-effectiveness ratio; ITC = indirect treatment comparison; LABA = long-acting beta agonist; OCS = oral corticosteroid; QALY = quality-adjusted life-year; WTP = willingness to pay.

2. 年齡 6 至 11 歲病人[11]

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
Initiation		
<p>1. Dupilumab treatment should only be initiated in patients aged 6 to younger than 12 years with severe asthma with a type 2 or eosinophilic phenotype who meet all of the following criteria:</p> <p>1.1. Symptoms not controlled despite optimal treatment, defined as daily use of medium- to high-dose ICS plus 1 controller medication (e.g., LABA) or high-dose ICS alone.</p> <p>1.2. Eosinophil count ≥ 150 cells/μL ($0.15 \times 10^9/\text{L}$).</p> <p>1.3. Uncontrolled asthma with at least one severe exacerbation in the past 12 months.</p>	<p>The VOYAGE trial enrolled patients on medium-dose ICS with a controller medication, high-dose ICS with a controller medication, or high-dose ICS alone. Clinical experts reported that limiting chronic ICS use in children aged 6 to younger than 12 years is important.</p> <p>Type 2 eosinophil phenotypes are generally defined by eosinophil cell counts ≥ 150 cells/μL. The VOYAGE trial demonstrated the efficacy of dupilumab over placebo in reduced annualized rate of severe asthma exacerbations in the type 2 inflammatory population (baseline blood eosinophil count ≥ 150 cells/μL or baseline FeNO ≥ 20 ppb) and the population of patients with eosinophil cell counts ≥ 300 cells/μL.</p> <p>Patients enrolled in the VOYAGE trial had at least one severe exacerbation within the past year, defined as having been treated with a systemic corticosteroid, hospitalized, or having visited an emergency department for worsening asthma.</p>	<p>Clinical experts indicated that when managing children with severe asthma who are not well controlled on a medium-dose ICS plus another controller, they would step up to a high-dose ICS with a LABA, then consider adding a biologic. Clinical experts indicated that it would be uncommon for patients who were not controlled on high-dose ICSs alone to have a biologic added on without first adding a controller medication to their maintenance treatment.</p> <p>In children aged 6 to younger than 12 years old, a high-dose ICS is defined as greater than 400 mcg fluticasone propionate or equivalent daily.</p> <p>A severe asthma exacerbation is defined as worsening of asthma resulting in hospitalization, an emergency care visit, or treatment with systemic corticosteroids.</p>
<p>2. A baseline assessment of asthma symptom control using a validated asthma control questionnaire must be completed before initiation of dupilumab treatment.</p>	<p>A baseline assessment of asthma symptom control is needed to objectively assess response to therapy (refer to Renewal Conditions).</p>	<p>A validated asthma control questionnaire includes the ACQ or the ACT.</p>
Renewal		
<p>3. The effects of dupilumab should be assessed every 12 months to determine whether reimbursement should continue.</p>	<p>To allow sufficient time for patients and clinicians to assess response.</p>	—
<p>4. Reimbursement of dupilumab should be assessed using the same asthma control questionnaire used at</p>	<p>Asthma symptom control and reducing the frequency of severe asthma exacerbations were identified</p>	<p>Scores demonstrating a benefit of treatment for renewal of reimbursement are either of the following: a decrease</p>

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
<p>baseline and should be discontinued if any of the following occur:</p> <p>4.1. The 12-month asthma control questionnaire score has not improved from baseline, when baseline represents the initiation of treatment.</p> <p>4.2. The asthma control questionnaire score achieved after the first 12 months of therapy has not been maintained subsequently.</p> <p>4.3. The number of clinically significant asthma exacerbations has increased within the previous 12 months.</p>	<p>as important outcomes by patients, caregivers, and the clinical experts. Dupilumab reduced the annualized exacerbation rate compared with placebo in the VOYAGE trial.</p>	<p>of 0.5 points or more on the ACQ, or an increase of 3 or more points on the ACT.</p> <p>A severe asthma exacerbation is defined as worsening of asthma resulting in hospitalization, an emergency care visit, or treatment with systemic corticosteroids.</p>
Prescribing		
<p>5. The initial prescription of dupilumab should be by a pediatric respirologist or allergist with expertise in treating asthma. Patients should be managed by a physician with expertise in treating asthma in pediatric patients.</p>	<p>Specialized training is required to manage severe asthma in pediatric patients, select the appropriate treatments, and conduct testing to assess response to therapy.</p>	—
<p>6. Dupilumab should not be used in combination with other biologics used to treat asthma.</p>	<p>There is currently no evidence supporting using more than 1 biologic at the same time to improve outcomes in patients with asthma.</p>	—

附錄 八、澳洲 PBAC 建議給付 dupilumab 的給付規定[12]

1. 初次接受治療

給付對象：

- (1) 新病人；
- (2) 曾接受過 PBS 給付之生物製劑治療後停藥，現在要開始一個新的治療週期

給付規定：

Concept ID	Category / Program: Section 100 – Highly Specialised Drugs Program – public and private
	Prescriber type: <input checked="" type="checkbox"/> Medical Practitioners
	Restriction: <input checked="" type="checkbox"/> Authority Required - In Writing
	Severity: Uncontrolled severe
	Condition: eosinophilic or allergic asthma
	PBS Indication: Uncontrolled severe eosinophilic or allergic asthma
	Treatment phase: Initial treatment 1 – (New patient; or Recommencement of treatment in a new treatment cycle following a break in PBS subsidised biological medicine therapy)
	Treatment criteria: Must be treated by a respiratory physician, clinical immunologist, allergist or general physician experienced in the management of patients with severe asthma.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must be under the care of the same physician for at least 6 months; or
	Patient must have been diagnosed by a multidisciplinary severe asthma clinic team.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must not have received PBS-subsidised treatment with a biological medicine for severe asthma; or

	Patient must have had a break in treatment from the most recently approved PBS-subsidised biological medicine for severe asthma.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must have a diagnosis of asthma confirmed and documented by a respiratory physician, clinical immunologist, allergist or general physician experienced in the management of patients with severe asthma, defined by the following standard clinical features: (i) forced expiratory volume (FEV1) reversibility greater than or equal to 12% and greater than or equal to 200 mL at baseline within 30 minutes after administration of salbutamol (200 to 400 micrograms), or (ii) airway hyperresponsiveness defined as a greater than 20% decline in FEV1 during a direct bronchial provocation test or greater than 15% decline during an indirect bronchial provocation test, or (iii) peak expiratory flow (PEF) variability of greater than 15% between the two highest and two lowest peak expiratory flow rates during 14 days; or
	Patient must have a diagnosis of asthma from at least two physicians experienced in the management of patients with severe asthma.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must have a duration of asthma of at least 1 year.

	AND
	Clinical criteria:
	Patient must have blood eosinophil count greater than or equal to 300 cells per microlitre in the last 12 months, or
	Patient must have blood eosinophil count greater than or equal to 150 cells per microlitre while receiving treatment with oral corticosteroids in the last 12 months, or
	Patient must have total serum human immunoglobulin E greater than or equal to 30 IU/mL with past or current evidence of atopy, documented by skin prick testing or an in vitro measure of specific IgE in the last 12 months.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must have failed to achieve adequate control with optimised asthma therapy, despite formal assessment of and adherence to correct inhaler technique, which has been documented.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must not receive more than 32 weeks of treatment under this restriction.
	AND
	Clinical criteria:
	The treatment must not be used in combination with and within 4 weeks of another PBS-subsidised biological medicine prescribed for severe asthma.
	Population criteria:
	Patients must be aged 12 years or older.

	<p>Prescribing instructions</p> <p>The following initiation criteria indicate failure to achieve adequate control and must be demonstrated in all patients at the time of the application:</p> <p>(a) an Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score of at least 2.0, as assessed in the previous month, AND</p> <p>(b) while receiving optimised asthma therapy in the past 12 months, experienced at least 1 admission to hospital for a severe asthma exacerbation, OR 1 severe asthma exacerbation, requiring documented use of systemic corticosteroids (oral corticosteroids initiated or increased for at least 3 days, or parenteral corticosteroids) prescribed/supervised by a physician.</p> <p>The Asthma Control Questionnaire (5 item version) assessment of the patient's response to this initial course of treatment, and the assessment of oral corticosteroid dose, should be made at around 28 weeks after the first PBS-subsidised dose of this drug under this restriction so that there is adequate time for a response to be demonstrated and for the application for the first continuing therapy to be processed.</p> <p>This assessment, which will be used to determine eligibility for the first continuing treatment, should be submitted within 4 weeks of the date of assessment, and no later than 2 weeks prior to the patient completing their current treatment course, to avoid an interruption to supply.</p> <p>If a patient fails to demonstrate a response to treatment with this drug they will not be eligible to receive further PBS-subsidised treatment with this drug for this condition within the same treatment cycle.</p> <p>A treatment break in PBS-subsidised biological medicine therapy of at least 12 months must be observed in a patient who has either failed to achieve or sustain a response to treatment with 4 biological medicines within the same treatment cycle.</p> <p>The length of the break in therapy is measured from the date the most recent treatment with a PBS-subsidised biological medicine was administered until the date of the first application for commencement of treatment with a biological medicine under the new treatment cycle.</p> <p>There is no limit to the number of treatment cycles that a patient may undertake in their lifetime.</p> <p>A multidisciplinary severe asthma clinic team comprises of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A respiratory physician; and • A pharmacist, nurse or asthma educator. <p>At the time of the authority application, medical practitioners should request up to 8 repeats to provide for an initial course of dupilumab sufficient for up to 32 weeks of therapy, at a dose of 400 mg as an initial dose, followed by 200 mg every 2 weeks thereafter.</p> <p>The authority application must be made in writing and must include:</p> <p>(a) a completed authority prescription form; and</p> <p>(b) a completed Severe eosinophilic or allergic asthma Initial PBS Authority Application - Supporting Information Form, which includes the following:</p> <p>(i) details of prior optimised asthma drug therapy (date of commencement and duration of therapy); and</p>
--	--

	<p>(ii) details of severe exacerbation/s experienced in the past 12 months while receiving optimised asthma therapy (date and treatment); and</p> <p>(iii) the eosinophil count and date; or</p> <p>(iv) the IgE result; and</p> <p>(v) Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score.</p>
	<p>Prescribing instructions: Optimised asthma therapy includes:</p> <p>(i) Adherence to maximal inhaled therapy, including high dose inhaled corticosteroid (ICS) plus long-acting beta-2 agonist (LABA) therapy for at least 12 months, unless contraindicated or not tolerated;</p> <p>AND</p> <p>(ii) treatment with oral corticosteroids, either daily oral corticosteroids for at least 6 weeks, OR a cumulative dose of oral corticosteroids of at least 500 mg prednisolone equivalent in the previous 12 months, unless contraindicated or not tolerated.</p> <p>If the requirement for treatment with optimised asthma therapy cannot be met because of contraindications according to the relevant TGA-approved Product Information and/or intolerances of a severity necessitating permanent treatment withdrawal, details of the contraindication and/or intolerance must be provided in the Authority application.</p>
	<p>Administrative Advice: The Services Australia website (www.servicesaustralia.gov.au) has details of the accepted toxicities, including severity, which will be accepted for the purposes of exempting a patient from the requirement of treatment with optimised asthma therapy.</p>
	<p>Administrative Advice: Formal assessment and correction of inhaler technique should be performed in accordance with the National Asthma Council (NAC) Information Paper for Health Professionals on Inhaler Technique (available at www.servicesaustralia.gov.au or www.nationalasthma.org.au); the assessment and adherence to correct technique should be documented in the patient's medical records. Patients can obtain support with inhaler technique through their local Asthma Foundation (1800 645 130).</p>

2. 初次接受治療 – 更換治療藥品

Concept ID	Category / Program: Section 100 – Highly Specialised Drugs Program – public and private
	Prescriber type: <input checked="" type="checkbox"/> Medical Practitioners
	Restriction: <input checked="" type="checkbox"/> Authority Required - In Writing
	Severity: Uncontrolled severe
	Condition: eosinophilic or allergic asthma
	PBS Indication: Uncontrolled severe eosinophilic or allergic asthma
	Treatment phase: Initial treatment – Initial 2 (Change of treatment)
	Treatment criteria: Must be treated by a respiratory physician, clinical immunologist, allergist or general physician experienced in the management of patients with severe asthma.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must be under the care of the same physician for at least 6 months; or
	Patient must have been diagnosed by a multidisciplinary severe asthma clinic team.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must have received prior PBS-subsidised treatment with a biological medicine for severe asthma in this treatment cycle.
	AND
	Clinical criteria:

	Patient must not have failed, or ceased to respond to, PBS-subsidised treatment with this drug for severe asthma during the current treatment cycle.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must have had a blood eosinophil count greater than or equal to 300 cells per microlitre measured no more than 12 months immediately prior to commencing PBS-subsidised biological medicine treatment for severe asthma; or
	Patient must have had a blood eosinophil count greater than or equal to 150 cells per microlitre while receiving treatment with oral corticosteroids and that is no older than 12 months immediately prior to commencing PBS-subsidised biological medicine treatment for severe asthma; or
	OR
	Patient must have had a total serum human immunoglobulin E greater than or equal to 30 IU/mL with a past or current evidence of atopy, documented by skin prick testing or an in vitro measure of specific IgE no more than 12 months prior to initiating PBS-subsidised treatment with a biological medicine for severe asthma.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must not receive more than 32 weeks of treatment under this restriction.
	AND
	Clinical criteria:
	The treatment must not be used in combination with and within 4 weeks of another PBS-subsidised biological medicine prescribed for severe asthma.
	Population criteria:
	Patients must be aged 12 years or older.

	<p>The authority application must be made in writing and must include:</p> <p>(a) a completed authority prescription form; and</p> <p>(b) a completed Uncontrolled severe eosinophilic or allergic asthma Initial PBS Authority Application - Supporting Information Form, which includes the following:</p> <p>(i) Asthma Control Questionnaire (ACQ-5 item version) score (where a new baseline is being submitted or where the patient has responded to prior treatment); and</p> <p>(ii) the details of prior biological medicine treatment including the details of date and duration of treatment; and</p> <p>(iii) eosinophil count and date; and</p> <p>(iv) the dose of the maintenance oral corticosteroid (where the response criteria or baseline is based on corticosteroid dose); or</p> <p>(v) the IgE results; and</p> <p>(vi) the reason for switching therapy (e.g. failure of prior therapy, partial response to prior therapy, adverse event to prior therapy).</p> <p>An application for a patient who has received PBS-subsidised biological medicine treatment for severe asthma who wishes to change therapy to this biological medicine, must be accompanied by the results of an ACQ-5 assessment of the patient's most recent course of PBS-subsidised biological medicine treatment. The assessment must have been made not more than 4 weeks after the last dose of biological medicine. Where a response assessment was not undertaken, the patient will be deemed to have failed to respond to treatment with that previous biological medicine. An ACQ-5 assessment of the patient may be made at the time of application for treatment (to establish a new baseline score), but should be made again around 28 weeks after the first PBS-subsidised dose of this biological medicine under this restriction so that there is adequate time for a response to be demonstrated and for the application for the first continuing therapy to be processed.</p> <p>This assessment at around 28 weeks, which will be used to determine eligibility for the first continuing treatment, should be submitted within 4 weeks of the date of assessment, and no later than 2 weeks prior to the patient completing their current treatment course, to avoid an interruption to supply. Where a response assessment is not undertaken and submitted, the patient will be deemed to have failed to respond to treatment with this biological medicine.</p> <p>At the time of the authority application, medical practitioners should request up to 8 repeats to provide for an initial course of dupilumab sufficient for up to 32 weeks of therapy, at a dose of 400 mg as an initial dose, followed by 200 mg every 2 weeks thereafter.</p> <p>A multidisciplinary severe asthma clinic team comprises of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A respiratory physician; and • A pharmacist, nurse or asthma educator.
--	--

3. 續用治療

Concept ID	Category / Program: Section 100 – Highly Specialised Drugs Program – public and private
	Prescriber type: <input checked="" type="checkbox"/> Medical Practitioners
	Restriction: <input checked="" type="checkbox"/> Authority Required - In Writing
	Severity: Uncontrolled severe
	Condition: eosinophilic or allergic asthma
	PBS Indication: Uncontrolled severe eosinophilic or allergic asthma
	Treatment phase: Continuing treatment
	Treatment criteria: Must be treated by a respiratory physician, clinical immunologist, allergist or general physician experienced in the management of patients with severe asthma.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must have demonstrated or sustained an adequate response to PBS-subsidised treatment with this drug for this condition.
	AND
	Clinical criteria:
	The treatment must not be used in combination with and within 4 weeks of another PBS-subsidised biological medicine prescribed for severe asthma.
	AND
	Clinical criteria:
	Patient must not receive more than 24 weeks of treatment under this restriction.
	Population criteria: Patients must be aged 12 years or older
	Prescribing instructions: An adequate response to this biological medicine is defined as: (a) a reduction in the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score of at least 0.5 from baseline, OR (b) maintenance oral corticosteroid dose reduced by at least 25% from baseline, and no deterioration in ACQ-5 score from baseline or an increase in ACQ-5 score from baseline less than or equal to 0.5.

附錄 九、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800~2023	20230620	#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	14,981
		#2 dupilumab	943
		#3 #1 and #2	79
PubMed 1950~2023	20230621	Search: (dupilumab) AND (asthma) Filters: Full text Sort by: Most Recent (("dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab"[All Fields]) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "asthmas"[All Fields] OR "asthma s"[All Fields])) AND (fft[Filter])	636
		Search: (dupilumab) AND (asthma) Filters: Full text, Meta-Analysis, Systematic Review Sort by: Most Recent (("dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab"[All Fields]) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "asthmas"[All Fields] OR "asthma s"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	49
		Search: (dupilumab) AND (asthma) Filters: Full text, Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent (("dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab"[All Fields]) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "asthmas"[All Fields] OR "asthma s"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	41
EMBASE 1950~2023	20230621	#1 'asthma'/exp AND dupilumab AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	137
		#2 'asthma'/exp AND dupilumab AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp) AND [article]/lim AND [humans]/lim	41
		#3 'asthma'/exp AND 'dupilumab' AND [randomized controlled trial]/lim	143
		#4 'asthma'/exp AND 'dupilumab' AND [randomized controlled trial]/lim AND [article]/lim AND [humans]/lim	47

附錄 十、第三期臨床試驗 QUEST 試驗、VENTURE 試驗及其延伸試驗之重點內容彙整表[17-25]

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
納入彙整之文獻數	5 篇	1 篇	3 篇
主要文獻作者與發表時間	Castro et al., 2018	Rabe et al., 2018	Wechsler et al., 2022
試驗背景資料			
試驗目的	確認第 2B 期試驗的結果。	立基於第 2A 與 2B 期試驗結果，評估 dupilumab 用於口服皮質類固醇依賴型之嚴重氣喘病人的效益，即是否可減少口服皮質類固醇之劑量。	Dupilumab 用於氣喘病人治療的樞紐試驗——一項第 2B 期與兩項第三期臨床試驗(QUEST & VENTURE)，已顯示 dupilumab 處置病人至多一年時的效益，但仍缺乏長期的追蹤結果。此長期追蹤研究目標為評估 dupilumab 用於治療中度至嚴重氣喘病人之長期安全性與治療效果。
試驗設計	本試驗為一多國多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照、平行分組(四組)、為期一年之第三期臨床試驗。	本試驗為一多國多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照、為期 24 週之第三期臨床試驗。	本試驗為一多國多中心、單臂(single-arm)、開放式作業(open-label)的延伸試驗。最初試驗設計的試驗時間至 96 週，後來進行計畫書變更，試驗時間改為 48 週。
參與國家	22 個國家，亞洲地區包含日本、韓國與台灣	17 個國家，無亞洲國家參與	27 個國家，亞洲地區包含日本、韓國與台灣
受試者主要納入條件	年齡 12 歲(含)以上、經醫師確診為持續性氣喘至少一年，接受中至高劑量 ICS 與至多兩種控制藥物(如 LABA、LTRA、methylxanthines)已至少三個月且劑量穩定至少一個月(使用三種控制藥物	年齡 12 歲(含)以上、經醫師確診為氣喘至少一年，進入試驗前 6 個月時，已常規使用全身性皮質類固醇且劑量穩定；在第一次訪視與隨機分派時，受試者每天須接受 5~35mg prednisone 或	納入年齡 12~84 歲、患有中至重度氣喘或 OCS 依賴型嚴重氣喘的病人，先前已完成第 2B 期試驗、QUEST 試驗、VENTURE 試驗或一項 translational phase 2A study 試驗

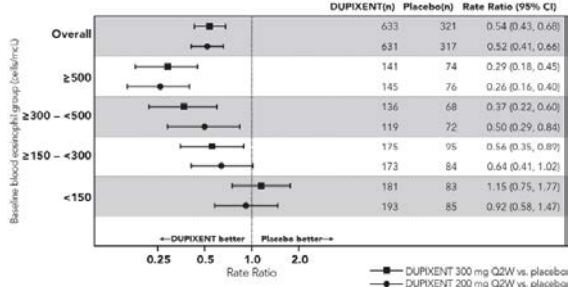
指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
	亦可進入試驗), 成年病人在使用支氣管擴張劑前的 FEV ₁ ≤ 80% 預期值、青少年病人 FEV ₁ ≤ 90% 預期值, 病人需曾經至少一次因為氣喘症狀惡化而使用全身性類固醇或因而急診救治或住院。	prednisolone 或等劑量之其他藥品, 且在進入試驗後, 必須更換為 prednisone 或 prednisolone。在試驗篩選前 4 週, 他們也同時使用高劑量 ICS 與至多兩項氣喘控制藥物至少 3 個月。成年病人在使用支氣管擴張劑之前的 FEV ₁ ≤ 80% 預期值、青少年病人 FEV ₁ ≤ 90% 預期值。	(NCT02573233, 無文獻發表)。
受試者主要排除條件	體重小於 30 公斤, COPD 或其他肺部疾病可能影響肺功能檢測者, 進入試驗前四週內曾急性發作者 (而需住院、急診、使用全身性類固醇), 目前仍在吸菸或在進入試驗前六個月才戒菸者, 過去吸菸史 > 10 包年(pack-years)。	同左。此外, 每週有任一天需使用定量噴霧劑作為救援治療, 並使用 12 噴以上紀錄者。	慢性肺部疾病可能影響肺功能檢測者, 懷孕或哺乳中, 寄生蟲感染活動期, 對 dupilumab 治療過敏者, 血中嗜酸性白血球數量 ≥ 1500 mm ³ 。
試驗藥物	<p>受試者以 2:2:1:1 比例被隨機分派至以下四組, 接受為期 52 週的附加維持療法:</p> <p>Dupilumab 組(D 組):</p> <ol style="list-style-type: none"> 200 mg 組: 起始劑量 400 mg, 之後每兩週皮下注射 200mg 一次 300 mg 組: 起始劑量 600 mg, 之後每兩週皮下注射 300mg 一次 <p>安慰劑組(P 組):</p> <ol style="list-style-type: none"> 200 mg 組: 同 dupilumab 200 mg 組 300 mg 組: 同 dupilumab 300 mg 組 <p>除試驗藥物之外, 亦准許受試者以相同劑量使用</p>	<p>受試者以 1:1 比例被隨機分派至以下兩組, 接受為期 24 週的附加維持療法:</p> <p>Dupilumab 組(D 組):</p> <p>起始劑量 600 mg, 之後每兩週皮下注射 300 mg 一次。</p> <p>安慰劑組(P 組):</p> <p>同上。</p> <p>本試驗涵蓋三個階段, 分別是一個為期 3 至 8 週</p>	<p>進入試驗之時, 受試者被鼓勵繼續使用先前使用的藥物, 包含中或高劑量 ICS 以及至多三項控制藥物。先前參與 VENTURE 試驗的受試者, 其使用 OCS 的劑量可以調整。</p> <p>進入本試驗的每位病人, 皆每兩週皮下注射一次 dupilumab 300 mg, 並每兩週評估一次至試驗結束。在試驗結束後 12 週(第 108 週), 會有最後一次的追蹤評估。</p>

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
	正在接受的控制藥品(限 ICS、LABA、LAMA、白三烯拮抗劑、methylxanthines 等五類)。因為氣喘急性症狀控制，允許病人使用 albuterol/salbutamol 或 levalbuterol/levosalbutamol 定量吸入劑。	的篩選與 OCS 劑量調整階段，用以篩選與調整 OCS 劑量至最適劑量。隨後有一個 24 週治療階段，包含 4 週誘導期、16 週的 OCS 調降期，以及最後一個為期 4 週的維持期。最終為 12 週之治療後階段，是為了未進入長期追蹤試驗受試者的持續監測期。試驗在 4 週維持期間時，不能再調整 OCS 劑量。	
主要療效指標	1. 在試驗 52 週期間，所有受試者氣喘嚴重急性年發作率(即嚴重惡化次數/病人年)。 2. 在試驗第 12 週時，受試者使用支氣管擴張劑前的 FEV ₁ 值與其進入試驗前的基礎值的變化量。	在維持病人的氣喘控制的情況下，24 週時與基礎期相比減少病人使用 OCS 劑量的百分比。	在試驗期間，受試者出現治療引發的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 的數量與百分比。
次要療效指標	<u>主要</u> 之次要療效指標： 在試驗第 12 週時，受試者使用支氣管擴張劑前的 FEV ₁ 值與其進入試驗前的 FEV ₁ 基礎值的變化百分比。 <u>其他</u> 次要療效指標： 共有 17 項。	<u>主要</u> 之次要療效指標： 1. 在試驗第 24 週時，與基礎值相比，病人減少使用 OCS 劑量 ≥ 50% 的比例。 2. 試驗第 24 週時，每天使用 OCS 的劑量小於 5mg 的病人比例。	Dupilumab 用於治療受試者的 1. 氣喘急性發作年發作率 (annualized exacerbation rate, AER) 的情況(需要全身性類固醇治療 ≥ 3 天、住院或急診處置)，觀察 96 週 (或 48 週)。 2. 使用支氣管擴張劑前的 FEV ₁ 值變化，觀察 96 週。 3. 氣喘控制問卷 ACQ-5，觀察 48 週。 4. 抗藥性抗體的發生情況。
安全性評估指標	一般與嚴重不良事件	一般與嚴重不良事件	---

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
統計檢定	<p>主要指標是以負二項迴歸模型分析，以年發作率作為依變項，控制變項則包含年齡、地理位置、基礎期嗜酸性白血球分層、基礎期 ICS 劑量、前一年度嚴重急性發作次數。</p> <p>主要指標重複檢定控制方式是以階層檢定方式進行，主要指標依序為：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年度急性發作率，300 mg Q2W 組 vs. 安慰劑組； 2. 12 週時 FEV₁ 與基礎期相比改變量，300 mg Q2W 組 vs. 安慰劑組； 3. 年度急性發作率，200 mg Q2W 組 vs. 安慰劑組； 4. 12 週時 FEV₁ 與基礎期相比改變量，200 mg Q2W 組 vs. 安慰劑組。 <p>若上述主要指標皆達統計上顯著差異時，再繼續檢定計劃書訂定之後續次要指標，直到未達統計上顯著為止。</p>	<p>主要指標是以 ANCOVA 進行分析，依變項為 OCS 劑量改變百分比，控制變項包含校正後基礎期 OCS 劑量、地理區域、基礎期嗜酸性白血球≥ 150 cells/mm³。</p> <p>次要指標重複檢定控制方式是以階層方式依序檢定；當主要指標達到統計上顯著差異時，再依序檢定下列指標：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在氣喘控制穩定情形下，相較於基礎期，於 24 週時 OCS 劑量減少達到 50% 以上比例； 2. 在氣喘控制穩定情形下，於 24 週時，病人使用 OCS 劑量< 5 mg/day 的比例； 3. 在氣喘控制穩定情形下，於 24 週時，受試者使用 OCS 劑量達到最大可能降幅的比例； 4. 在氣喘控制穩定情形下，於 24 週時，受試者不需使用 OCS 的比例。 	
試驗結果			
試驗期間	2015 年 5 月至 2016 年 9 月	2015 年 12 月至 2017 年 9 月	2014 年 8 月至 2019 年 10 月
分析人數	共有 1,902 位受試者接受隨機分派(ITT 族群)，其中，1,897 人接受治療、1,434 人完整完成 52 週治	共有 210 位受試者接受隨機分派(D 組 103 人)。其中，203 人完成 24 週試驗(D 組 101 人)，189	先前 4 項試驗接受隨機分派的 2,923 位受試者中，2,302 位接受篩選，2,284 位(78%)進入本試

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
	<p>療，有 235 人在試驗結束後仍持續治療、228 人中斷治療。完整完成 52 週試驗者之中，91.8%(1,317 人)接續進入開放式作業之延伸試驗(873 人源自 dupilumab 組)。本試驗共隨機分派 107 位青少年受試者，其中，72 人完整完成試驗，22 人持續接受治療中，13 人中斷試驗。</p>	<p>人(93%)進入延伸試驗。D 組有 2 位受試者、P 組有 1 位受試者中斷試驗或有缺失數據</p>	<p>驗(但其中 2 人未接受試驗治療)。其中，1,530 人源自 QUEST 試驗、187 人源自 VENTURE 試驗、532 人源自 2b 試驗。受試者年齡(中位數)50 歲、62% 為女性。整體而言，96%(2,182 人)受試者完成 48 週的試驗，54%(1,240 人)完成 96 週試驗。本試驗年齡 18 歲以下受試者，其中 87 人源自 QUEST 試驗，且非 OCS 依賴型氣喘病人；另有 2 人源自 VENTURE 試驗，屬於 OCS 依賴型病人。</p>
病人基礎值資訊	<p>四組受試者的病人(ITT 族群)基礎值相近。所有受試者平均年齡 47.9 歲(範圍 12~84 歲)[青少年受試者的平均年齡 14.2 歲(範圍 12~17 歲)]。受試者中 62.9% 為女性、5.6% 為青少年、82.9% 為白人、亞裔占 11.7%。受試者最初罹患氣喘的平均年齡為 27.0 歲，其中，有 37.0% 的人在 18 歲之前就已罹患氣喘[在青少年受試者中，最初罹患氣喘的平均年齡為 5.0 歲]。51.5% 受試者在接受高劑量 ICS、47.7% 接受中等劑量 ICS(併用 1~2 種控制藥物)、0.8% 接受低劑量 ICS(違反試驗計畫書)[在青少年受試者中，75.7% 接受高劑量 ICS、24.3% 接受中等劑量 ICS]。82.3% 受試者同時罹患異位性皮膚</p>	<p>兩組病人基礎值相近。所有受試者平均年齡 51.3(範圍 15~77 歲)、女性約佔 61%、白人約佔 94%、亞裔 1%。受試者最初罹患氣喘的平均年齡為 31.4 歲，其中，24% 的人在 18 歲之前就已罹患氣喘。過去一年氣喘嚴重急性發作的平均次數 2.09±2.16(需要住院或急救平均次數為 1.02 次)，34% 受試者併有鼻息肉病史、20% 過去吸菸、血液嗜酸性白血球數量平均為 347 ± 307 cells/mcL(42.4% ≥ 300 cells/mcL)、平均 FeNO 為 37.6 ppb。年齡 18 歲以下的受試者 D 組有 1 人、P 組 2 人。基礎期在使用支氣管擴張劑之前的平均 FEV₁ 為</p>	<p>針對非 OCS 依賴型病人，源自 2b 試驗與 QUEST 試驗的受試者基礎值相近，如附錄十三圖示。與前者相較，源自 VENTURE 試驗的 OCS 依賴型病人，大致來說，年齡較長、FEV₁ 值較低、IgE 值較高，且大都(91%)接受高劑量 ICS (非 OCS 依賴型病人中，僅 51~57% 接受高劑量 ICS)。</p>

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)																																	
	炎、過敏性鼻炎、嗜伊紅性食道炎、食物過敏、蕁麻疹，或者，IgE ≥ 100IU/mL[青少年受試者 96.3%]。	52.2%預期值。每天(最適)使用 OCS 劑量(中位數)10.0mg。44.0%病人同時使用兩種藥物(如 ICS/LABA)，53.6%同時使用三種藥物(如 ICS/LABA/LAMA)控制病情。																																		
主要療效指標結果	<p>1. 在試驗 52 週內，各組經校正(adjusted)後的氣喘嚴重急性年發作率：</p> <p>(1) ITT 族群</p> <p>D 組 200mg 0.46(95%CI 0.39~0.53) vs. P 組 200mg 0.87(95% CI 0.72~1.05) 相較 P 藥，使用 D 藥降低病人氣喘嚴重急性年發作率 47.7% (P<0.001)。</p> <p>D 組 300mg 0.52(95% CI 0.45~0.61) vs. P 組 300mg 0.97(95% CI 0.81~1.16) 相較 P 藥，使用 D 藥降低病人氣喘嚴重急性年發作率 46.0% (P<0.001)。</p> <p>(2) 嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/mcL 受試者 (預先規劃之分析)</p> <p>D 組 200mg 0.37(95%CI 0.29~0.48) vs. P 組 200mg 1.08(95%CI 0.85~1.38) 相較 P 藥，使用 D 藥降低病人氣喘嚴重急性年發作率 65.8% (P<0.001)。</p> <p>D 組 300mg 0.40(95%CI 0.32~0.51) vs. P 組 300mg 1.24(95%CI 0.97~1.57) 相較 P 藥，使用 D 藥降低病人氣喘嚴重急性年發</p>	<p>在試驗 24 週期間，D 組病人減少使用 70.1±4.9% 的 OCS，P 組病人減少使用 41.9±4.6% OCS，兩組差異達統計顯著(P<0.001)。</p> <p>觀察到的 OCS 劑量減少比例中位數： D 組：-100% (四分位距-100, -62.5) P 組：-50% (四分位距-100, 0)</p>	<p>在試驗期間，受試者出現治療引發的不良事件 (TEAE)，詳如附錄 十三。值得注意之處是，本試驗並非設計用來比較源自不同原始試驗的不同病人群的表現，所以，以下將分別呈現研究結果。青少年族群的分析結果亦將另外發表研究呈現，惟本案文獻搜尋過程尚未查獲相關資料。</p> <p>1. 非 OCS 依賴型病人</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">指標</th> <th colspan="2">源自第 2b 期 試驗病人</th> <th colspan="2">源自 QUEST 試驗病人</th> </tr> <tr> <th>P-D 藥</th> <th>D-D 藥</th> <th>P-D 藥</th> <th>D-D 藥</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>111 人</td> <td>421 人</td> <td>517 人</td> <td>1013 人</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>TEAE</td> <td>79.3%</td> <td>87.6%</td> <td>80.1%</td> <td>77.9%</td> </tr> <tr> <td>嚴重 TEAE</td> <td>12.6%</td> <td>10.0%</td> <td>9.3%</td> <td>10.5%</td> </tr> <tr> <td>TEAE 致死</td> <td>0</td> <td>0.7%</td> <td>0</td> <td>0.1%</td> </tr> <tr> <td>TEAE 致退出</td> <td>2.7%</td> <td>4.5%</td> <td>2.3%</td> <td>3.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>此處數據源自先前參與第 2b 期試驗與 QUEST</p>	指標	源自第 2b 期 試驗病人		源自 QUEST 試驗病人		P-D 藥	D-D 藥	P-D 藥	D-D 藥	111 人	421 人	517 人	1013 人	TEAE	79.3%	87.6%	80.1%	77.9%	嚴重 TEAE	12.6%	10.0%	9.3%	10.5%	TEAE 致死	0	0.7%	0	0.1%	TEAE 致退出	2.7%	4.5%	2.3%	3.1%
指標	源自第 2b 期 試驗病人		源自 QUEST 試驗病人																																	
	P-D 藥	D-D 藥	P-D 藥		D-D 藥																															
	111 人	421 人	517 人	1013 人																																
TEAE	79.3%	87.6%	80.1%	77.9%																																
嚴重 TEAE	12.6%	10.0%	9.3%	10.5%																																
TEAE 致死	0	0.7%	0	0.1%																																
TEAE 致退出	2.7%	4.5%	2.3%	3.1%																																

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)																																																																
	<p>作率 67.4% (P<0.001)。</p>  <table border="1" data-bbox="353 343 925 630"> <thead> <tr> <th>Baseline blood eosinophil group (cells/μl)</th> <th>DUPIXENT(n)</th> <th>Placebo(n)</th> <th>Rate Ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>633</td> <td>321</td> <td>0.54 (0.43, 0.68)</td> </tr> <tr> <td>≥ 500</td> <td>631</td> <td>317</td> <td>0.52 (0.41, 0.66)</td> </tr> <tr> <td>≥ 300 - <500</td> <td>141</td> <td>74</td> <td>0.29 (0.18, 0.45)</td> </tr> <tr> <td>≥ 150 - <300</td> <td>145</td> <td>76</td> <td>0.26 (0.16, 0.40)</td> </tr> <tr> <td><150</td> <td>136</td> <td>68</td> <td>0.37 (0.22, 0.60)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>119</td> <td>72</td> <td>0.50 (0.29, 0.84)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>175</td> <td>95</td> <td>0.56 (0.35, 0.89)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>173</td> <td>84</td> <td>0.64 (0.41, 1.02)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>181</td> <td>83</td> <td>1.15 (0.75, 1.77)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>193</td> <td>85</td> <td>0.92 (0.58, 1.47)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 自試驗初始至第 12 週時，ITT 族群的 FEV₁ 變化量</p> <p>D 組 200mg 0.32 升 vs. P 組 200mg 0.18 升 (兩組差異 0.14 升；P<0.001)</p> <p>D 組 300mg 0.34 升 vs. P 組 300mg 0.21 升 (兩組差異 0.13 升；P<0.001)</p>	Baseline blood eosinophil group (cells/ μ l)	DUPIXENT(n)	Placebo(n)	Rate Ratio (95% CI)	Overall	633	321	0.54 (0.43, 0.68)	≥ 500	631	317	0.52 (0.41, 0.66)	≥ 300 - <500	141	74	0.29 (0.18, 0.45)	≥ 150 - <300	145	76	0.26 (0.16, 0.40)	<150	136	68	0.37 (0.22, 0.60)		119	72	0.50 (0.29, 0.84)		175	95	0.56 (0.35, 0.89)		173	84	0.64 (0.41, 1.02)		181	83	1.15 (0.75, 1.77)		193	85	0.92 (0.58, 1.47)		<p>試驗的病人。整體而言，最常見的 TEAE 有鼻咽炎、支氣管炎、注射部位紅斑等。最常見的嚴重 TEAE 為氣喘嚴重急性發作(0.5~3.6%)以及肺炎(0.7~2.7%)。因為 TEAE 死亡的受試者，皆在 D 藥組，3 位源自 2b 試驗(死因為轉移性肺癌、胃癌以及顱腦損傷)、1 位源自 QUEST 試驗(死因為呼吸衰竭)。</p> <p>2. OCS 依賴型病人</p> <p>(1) VENTURE 試驗</p> <table border="1" data-bbox="1534 742 2083 1085"> <thead> <tr> <th rowspan="2">指標</th> <th colspan="2">源自 VENTURE 試驗病人</th> </tr> <tr> <th>P-D 藥</th> <th>D-D 藥</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>97 人</td> <td>90 人</td> </tr> <tr> <td>TEAE</td> <td>76.3%</td> <td>77.8%</td> </tr> <tr> <td>嚴重 TEAE</td> <td>12.4%</td> <td>11.1%</td> </tr> <tr> <td>TEAE 致死</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>TEAE 致退出</td> <td>4.1%</td> <td>5.6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>最常見的 TEAE 有鼻咽炎、支氣管炎等。共有 12 位(6.4%)病人呈報嗜酸性白血球升高，包含兩例嗜酸性肉芽腫併多發性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)並導致病人退出試驗。這兩例 EGPA，一例在[P-D 藥]組、</p>	指標	源自 VENTURE 試驗病人		P-D 藥	D-D 藥		97 人	90 人	TEAE	76.3%	77.8%	嚴重 TEAE	12.4%	11.1%	TEAE 致死	0	0	TEAE 致退出	4.1%	5.6%
Baseline blood eosinophil group (cells/ μ l)	DUPIXENT(n)	Placebo(n)	Rate Ratio (95% CI)																																																																
Overall	633	321	0.54 (0.43, 0.68)																																																																
≥ 500	631	317	0.52 (0.41, 0.66)																																																																
≥ 300 - <500	141	74	0.29 (0.18, 0.45)																																																																
≥ 150 - <300	145	76	0.26 (0.16, 0.40)																																																																
<150	136	68	0.37 (0.22, 0.60)																																																																
	119	72	0.50 (0.29, 0.84)																																																																
	175	95	0.56 (0.35, 0.89)																																																																
	173	84	0.64 (0.41, 1.02)																																																																
	181	83	1.15 (0.75, 1.77)																																																																
	193	85	0.92 (0.58, 1.47)																																																																
指標	源自 VENTURE 試驗病人																																																																		
	P-D 藥	D-D 藥																																																																	
	97 人	90 人																																																																	
TEAE	76.3%	77.8%																																																																	
嚴重 TEAE	12.4%	11.1%																																																																	
TEAE 致死	0	0																																																																	
TEAE 致退出	4.1%	5.6%																																																																	

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)																																																						
			一例在[D-D 藥]組。																																																						
次要療效指標結果	<p><u>主要之次要療效指標:</u></p> <p>在試驗第 12 週時, ITT 族群的 FEV₁ 與基礎值的變化(最小平方平均值(Least Square mean change), 分析結果(如下)與主要療效指標方向一致。而且, 最早在試驗第 2 週時即發現組間差異, 並可維持超過 12 週。</p> <p>D 組 200 mg 21.3% vs. P 組 200 mg 12.1% LS mean 差異 9.2%; P<0.0001。</p> <p>D 組 300 mg 23.1% vs. P 組 300 mg 13.7% LS mean 差異 9.4%; P<0.0001。</p>	<p><u>主要之次要療效指標:</u></p> <p>1. 在試驗第 24 週時, 與基礎值相比, 病人減少使用 OCS 劑量 ≥50% 的比例, D 組有 80%、P 組 50%, 兩組差異達統計顯著(P<0.001)。</p> <p>2. 在試驗第 24 週時, 每天使用 OCS 的劑量小於 5 mg 的病人比例, D 組有 69%、P 組 33%, 兩組差異達統計顯著(P<0.001)。雖然, 根據受試者血中嗜酸性白血球數量進行次族群分析, 會使得分析的 OCS 劑量降低強度有所變化, 但是, 各次族群皆是 D 組表現較佳。</p> <p>3. 在試驗第 24 週時, D 組有 52% 的病人不需要使用 OCS(vs. P 組 29%)。以下為未校正分析結果。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>OCS 減少%</th> <th>D 組 (n=103)</th> <th>P 組 (n=107)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100%</td> <td>52.4%</td> <td>29.0%</td> </tr> <tr> <td>≥90%</td> <td>55.3%</td> <td>30.8%</td> </tr> <tr> <td>≥75%</td> <td>68.9%</td> <td>39.3%</td> </tr> <tr> <td>≥50%</td> <td>79.6%</td> <td>53.3%</td> </tr> <tr> <td>0%</td> <td>86.4%</td> <td>68.2%</td> </tr> <tr> <td>未增減劑量, 或退出試驗</td> <td>13.6%</td> <td>31.8%</td> </tr> </tbody> </table>	OCS 減少%	D 組 (n=103)	P 組 (n=107)	100%	52.4%	29.0%	≥90%	55.3%	30.8%	≥75%	68.9%	39.3%	≥50%	79.6%	53.3%	0%	86.4%	68.2%	未增減劑量, 或退出試驗	13.6%	31.8%	<p>青少年病人群的數據將另行發表研究, 惟本案文獻搜尋過程尚未尋獲相關文獻。</p> <p>1. 非 OCS 依賴型病人</p> <p>(1) <u>AER 次數</u></p> <p>由下表可知, 接受 dupilumab 治療後, 病人降低氣喘急性年發作次數的情況, 在先前的母試驗中即已觀察到, 在延伸試驗進一步降低並維持至延伸試驗結束。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">平均值 (次)</th> <th colspan="2">源自第 2b 期 試驗病人</th> <th colspan="2">源自 QUEST 試驗病人</th> </tr> <tr> <th>P-D 藥</th> <th>D-D 藥</th> <th>P-D 藥</th> <th>D-D 藥</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>111 人</td> <td>421 人</td> <td>517 人</td> <td>1013 人</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>母試驗 初始</td> <td>2.37</td> <td>2.27</td> <td>2.22</td> <td>2.09</td> </tr> <tr> <td>本試驗 0~48 週</td> <td>0.319</td> <td>0.333</td> <td>0.385</td> <td>0.357</td> </tr> <tr> <td>本試驗 48~96 週</td> <td>0.310</td> <td>0.327</td> <td>0.278</td> <td>0.277</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) <u>使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ 值變化</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">平均值 (升)</th> <th colspan="2">源自第 2b 期 試驗病人</th> <th colspan="2">源自 QUEST 試驗病人</th> </tr> </thead> </table>	平均值 (次)	源自第 2b 期 試驗病人		源自 QUEST 試驗病人		P-D 藥	D-D 藥	P-D 藥	D-D 藥	111 人	421 人	517 人	1013 人	母試驗 初始	2.37	2.27	2.22	2.09	本試驗 0~48 週	0.319	0.333	0.385	0.357	本試驗 48~96 週	0.310	0.327	0.278	0.277	平均值 (升)	源自第 2b 期 試驗病人		源自 QUEST 試驗病人	
OCS 減少%	D 組 (n=103)	P 組 (n=107)																																																							
100%	52.4%	29.0%																																																							
≥90%	55.3%	30.8%																																																							
≥75%	68.9%	39.3%																																																							
≥50%	79.6%	53.3%																																																							
0%	86.4%	68.2%																																																							
未增減劑量, 或退出試驗	13.6%	31.8%																																																							
平均值 (次)	源自第 2b 期 試驗病人		源自 QUEST 試驗病人																																																						
	P-D 藥	D-D 藥	P-D 藥	D-D 藥																																																					
	111 人	421 人	517 人	1013 人																																																					
母試驗 初始	2.37	2.27	2.22	2.09																																																					
本試驗 0~48 週	0.319	0.333	0.385	0.357																																																					
本試驗 48~96 週	0.310	0.327	0.278	0.277																																																					
平均值 (升)	源自第 2b 期 試驗病人		源自 QUEST 試驗病人																																																						

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)				
				P-D 藥 111 人	D-D 藥 421 人	P-D 藥 517 人	D-D 藥 1013 人
			母試驗	1.80	1.82	1.77	1.79
			本試驗 第 2 週 (與母試驗相比)	+0.26	---	+0.30	---
			本試驗 第 96 週 (與母試驗相比)	+0.22	+0.27	+0.33	+0.31
			由上表可知，早在延伸試驗第 2 週階段，病人使用支氣管擴張劑前的 FEV1 值即已改善，並持續至整個試驗完成。				
			(3) <u>生活品質評估(ACQ-5)</u>				
			平均值 (分)/%	源自第 2b 期 試驗病人		源自 QUEST 試驗病人	
				P-D 藥 111 人	D-D 藥 421 人	P-D 藥 517 人	D-D 藥 1013 人
			母試驗	2.63	2.74	2.73	2.76
			本試驗 第 0 週時 有數據 且較母 試驗改 善 ≥ 0.5 的比例	71%	68%	77%	84%

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)																		
			上述改善情況至本試驗第48週時的進一步變化	79% (105人)	82% (400人)	86% (488人)	87% (957人)														
<p>由上表可知，在本試驗第0週時，已可看出受試者自母試驗起始的健康相關生活品質改善(≥0.5分代表具有臨床意義的最小變化值)，且改善情況持續至延伸試驗第48週。</p> <p>(4) <u>抗藥性抗體(ADA)狀態</u>對於整體 TEAE(發生率或類型)或療效參數的影響，未達臨床顯著影響。</p> <p>2. <u>OCS 依賴型病人</u></p> <p>TRAVERSE 試驗中共有 187 位 OCS 依賴型受試者源自 VENTURE 試驗。</p> <p>(1) <u>使用 OCS 劑量的變化</u></p>																					
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1527 1093 1718 1190" rowspan="2">指標</th> <th colspan="2" data-bbox="1718 1093 2087 1137">(VENTURE)/TRAVERSE 試驗</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1718 1137 1901 1190">P 藥 P-D 藥</th> <th data-bbox="1901 1137 2087 1190">D 藥/D-D 藥</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1527 1190 1718 1241">本試驗初始</td> <td data-bbox="1718 1190 1901 1241">97 人</td> <td data-bbox="1901 1190 2087 1241">90 人</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1527 1241 1718 1292">試驗第 48 週</td> <td data-bbox="1718 1241 1901 1292">90 人</td> <td data-bbox="1901 1241 2087 1292">82 人</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1527 1292 1718 1334">試驗第 96 週</td> <td data-bbox="1718 1292 1901 1334">34 人</td> <td data-bbox="1901 1292 2087 1334">31 人</td> </tr> </tbody> </table>					指標	(VENTURE)/TRAVERSE 試驗		P 藥 P-D 藥	D 藥/D-D 藥	本試驗初始	97 人	90 人	試驗第 48 週	90 人	82 人	試驗第 96 週	34 人	31 人
指標	(VENTURE)/TRAVERSE 試驗																				
	P 藥 P-D 藥	D 藥/D-D 藥																			
本試驗初始	97 人	90 人																			
試驗第 48 週	90 人	82 人																			
試驗第 96 週	34 人	31 人																			

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)	
			OCS 劑量變化 (平均值 ; mg/day)	
			母試驗基礎值	11.6 11.0
			本試驗第 0 週	6.4 3.1
			本試驗第 48 週	4.9 2.2
			本試驗第 96 週	3.0 1.2
			OCS 劑量減少 \geq 50% 比例 (%) [與基礎值相比]	
			指標	P 藥 / P-D 藥 D 藥 / D-D 藥
			母試驗結束時	53.6 (52/97 人) 82.2 (74/90 人)
			本試驗第 48 週	94.9 (37/39 人) 95.9 (47/49 人)
			本試驗第 96 週	100.0 (16/16 人) 100.0 (18/18 人)
			OCS 使用劑量 \leq 5mg 比例 (%)	
			母試驗結束時	64.9 (63/97 人) 85.6 (77/90 人)
			本試驗第 48 週	96.0 (48/50 人) 98.0 (50/51 人)
			本試驗第 96 週	100.0 (20/20 人) 94.7 (18/19 人)
			完全不須使用 OCS 的比例 (%)	

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)										
			母試驗結束時	29.9 (29/97 人)	53.3 (48/90 人)								
			本試驗第 48 週	100.0 (21/21 人)	93.9 (31/33 人)								
			本試驗第 96 週	100.0 (9/9 人)	100.0 (14/14 人)								
			<p>由上表可知，嚴重氣喘病人在接受 dupilumab 後，可以減少 OCS 使用。這樣的情況在 VENTURE 母試驗中被觀察到，並持續至 TRAVERSE 試驗。</p> <p>(2) <u>AER 次數</u></p> <p>由下表可知，VENTURE 試驗中接受 D 藥治療的受試者，其年氣喘急性發作次數降低的情況，在進入延伸試驗後依然持續；先前接受安慰劑治療的病人，在延伸試驗接受 D 藥治療後，氣喘急性年發作次數也開始下降。延伸試驗期間，病人沒有出現氣喘急性發作的比例，第 0~48 週 P-D 藥組 81.4%、D-D 藥組 75.6%，第 48~96 週 P-D 藥組 92.1%、D-D 藥組 89.6%</p> <table border="1" data-bbox="1532 1225 2089 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="1532 1225 1720 1278" rowspan="2">AER 次數</th> <th colspan="2" data-bbox="1720 1225 2089 1273">VENTURE/TRAVERSE 試驗</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1720 1273 1901 1329">P 藥/P-D 藥</th> <th data-bbox="1901 1273 2089 1329">D 藥/D-D 藥</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1532 1278 1720 1329"></td> <td data-bbox="1720 1278 1901 1329"></td> <td data-bbox="1901 1278 2089 1329"></td> </tr> </tbody> </table>			AER 次數	VENTURE/TRAVERSE 試驗		P 藥/P-D 藥	D 藥/D-D 藥			
AER 次數	VENTURE/TRAVERSE 試驗												
	P 藥/P-D 藥	D 藥/D-D 藥											

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)																			
				97 人	90 人																	
			進入母試驗前	2.18	1.90																	
			母試驗期間	1.55	0.67																	
			本試驗 第 0~48 週	0.32	0.44																	
			本試驗 第 48~96 週	0.25 (76 人)	0.25 (67 人)																	
			<p>(3) 使用支氣管擴張劑前的 FEV1 值變化</p> <p>由下表可知，受試者 FEV1 狀況進一步改善並延續到 TRAVERSE 延伸試驗結束。</p>																			
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1529 774 1718 917" rowspan="2">FEV1 (升) 平均值±標準差</th> <th colspan="2" data-bbox="1718 774 2092 815">VENTURE/TRAVERSE 試驗</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1718 815 1901 868">P 藥/ P-D 藥</th> <th data-bbox="1901 815 2092 868">D 藥/ D-D 藥</th> </tr> <tr> <td data-bbox="1529 868 1718 917"></td> <td data-bbox="1718 868 1901 917">97 人</td> <td data-bbox="1901 868 2092 917">90 人</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1529 917 1718 970">進入母試驗時</td> <td data-bbox="1718 917 1901 970">1.62±0.62</td> <td data-bbox="1901 917 2092 970">1.53±0.50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1529 970 1718 1062">本試驗第 2 週 較進入母試驗時</td> <td data-bbox="1718 970 1901 1062">0.25±0.49</td> <td data-bbox="1901 970 2092 1062">---</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1529 1062 1718 1155">本試驗第 96 週 時較進入母試驗</td> <td data-bbox="1718 1062 1901 1155">0.36±0.66</td> <td data-bbox="1901 1062 2092 1155">0.25±0.46</td> </tr> </tbody> </table>			FEV1 (升) 平均值±標準差	VENTURE/TRAVERSE 試驗		P 藥/ P-D 藥	D 藥/ D-D 藥		97 人	90 人	進入母試驗時	1.62±0.62	1.53±0.50	本試驗第 2 週 較進入母試驗時	0.25±0.49	---	本試驗第 96 週 時較進入母試驗	0.36±0.66	0.25±0.46
FEV1 (升) 平均值±標準差	VENTURE/TRAVERSE 試驗																					
	P 藥/ P-D 藥	D 藥/ D-D 藥																				
	97 人	90 人																				
進入母試驗時	1.62±0.62	1.53±0.50																				
本試驗第 2 週 較進入母試驗時	0.25±0.49	---																				
本試驗第 96 週 時較進入母試驗	0.36±0.66	0.25±0.46																				
			<p>(4) 生活品質評估(ACQ-5)</p> <p>由下表可知，進入 TRAVERSE 延伸試驗初始，受試者的生活品質即已改善，且這個改善狀況持</p>																			

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)																					
			續至延伸試驗第 48 週時。 <table border="1" data-bbox="1532 352 2083 794"> <thead> <tr> <th data-bbox="1532 352 1718 400">ACQ (分)</th> <th colspan="2" data-bbox="1718 352 2083 400">VENTURE/TRAVERSE 試驗</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1532 400 1718 448">平均值±標準差</th> <th data-bbox="1718 400 1899 448">P 藥/ P-D 藥</th> <th data-bbox="1899 400 2083 448">D 藥/ D-D 藥</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1532 448 1718 504"></td> <td data-bbox="1718 448 1899 504">97 人</td> <td data-bbox="1899 448 2083 504">90 人</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1532 504 1718 552">進入母試驗時</td> <td data-bbox="1718 504 1899 552">2.60±1.11</td> <td data-bbox="1899 504 2083 552">2.43±1.14</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1532 552 1718 647">進入本試驗時 較進入母試驗時</td> <td data-bbox="1718 552 1899 647">-0.56±1.21</td> <td data-bbox="1899 552 2083 647">-0.96±1.14</td> </tr> <tr> <th data-bbox="1532 647 1718 695">ACQ (分)</th> <th data-bbox="1718 647 1899 695">P 藥/ P-D 藥</th> <th data-bbox="1899 647 2083 695">D 藥/ D-D 藥</th> </tr> <tr> <td data-bbox="1532 695 1718 794">本試驗第 48 週 時較進入母試驗時</td> <td data-bbox="1718 695 1899 794">-1.21±1.00</td> <td data-bbox="1899 695 2083 794">-1.06±1.25</td> </tr> </tbody> </table>	ACQ (分)	VENTURE/TRAVERSE 試驗		平均值±標準差	P 藥/ P-D 藥	D 藥/ D-D 藥		97 人	90 人	進入母試驗時	2.60±1.11	2.43±1.14	進入本試驗時 較進入母試驗時	-0.56±1.21	-0.96±1.14	ACQ (分)	P 藥/ P-D 藥	D 藥/ D-D 藥	本試驗第 48 週 時較進入母試驗時	-1.21±1.00	-1.06±1.25
ACQ (分)	VENTURE/TRAVERSE 試驗																							
平均值±標準差	P 藥/ P-D 藥	D 藥/ D-D 藥																						
	97 人	90 人																						
進入母試驗時	2.60±1.11	2.43±1.14																						
進入本試驗時 較進入母試驗時	-0.56±1.21	-0.96±1.14																						
ACQ (分)	P 藥/ P-D 藥	D 藥/ D-D 藥																						
本試驗第 48 週 時較進入母試驗時	-1.21±1.00	-1.06±1.25																						
安全性指標結果	試驗期間各組受試者發生不良事件的比例相近： <u>任何不良事件：</u> 所有 D 組病人 81.0% vs. 所有 P 組病人 83.1% <u>任何嚴重不良事件：</u> 所有 D 組病人 8.2% vs. 所有 P 組病人 8.4% <u>任何不良事件導致受試者死亡：</u> 所有 D 組病人 0.4% vs. 所有 P 組病人 0.5%；這些案例的致死原因，經試驗人員判定皆與試驗藥物無關。 <u>不良事件發生率 ≥ 10% 者：</u> 上呼吸道病毒感染 D 組 18.2% vs. P 組 19.6% 上呼吸道感染 D 組 11.6% vs. P 組 13.6%	試驗期間各組受試者發生不良事件的比例相近： <u>任何不良事件：</u> 所有 D 組病人 62.0% vs. 所有 P 組病人 64.0% <u>任何嚴重不良事件：</u> 所有 D 組病人 9.0% vs. 所有 P 組病人 6.0% <u>任何不良事件導致受試者死亡：</u> 所有 D 組病人 0 vs. 所有 P 組病人 0。 <u>不良事件發生率 ≥ 10% 者：</u> 上呼吸道病毒感染 D 組 9% vs. P 組 18% 嗜酸性白血球增加 D 組 14% vs. P 組 1%	---																					

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
	支氣管炎 D 組 11.4% vs. P 組 14.0%		
次族群－青少年病人結果	107 位病人在試驗 52 週期間的主要療效指標表現，D 組 <u>200 mg</u> 0.19 vs. P 組 200 mg 0.36，相較於 P 藥 200mg，使用 D 藥 200mg 可以降低青少年病人氣喘嚴重急性年發作率 46.4%。D 組 300mg vs. P 組 300mg 的表現則沒有差異。另外，青少年病人在試驗 12 週時的 FEV ₁ 變化量，也以 D 組表現(LS mean)較 P 組為佳： D 組 200mg 0.40 升 vs. P 組 200mg 0.03 升 D 組 300mg 0.46 升 vs. P 組 300mg 0.18 升	因為本試驗僅納入 3 位青少年受試者，所以無法根據試驗結果做出任何結論。	本研究作者說明，青少年病人群的數據將另行發表研究，惟本案文獻搜尋過程尚未尋獲相關文獻。
事後分析			
日本次族群	本試驗共有 114 位(6%)日本受試者參與，其中 D 組 78 人(200mg 37 人)、P 組 36 人(200mg 19 人)。整體而言，日本受試者的表現與整體受試者相近。試驗結果如下： 主要療效指標表現，相較於 P 藥 200 mg，使用 D 藥 200 mg 可降低病人的氣喘嚴重急性年發作率 44%(P=0.33)；使用 D 組 300 mg 則可以降低 75% 氣喘嚴重急性年發作率(P=0.03)。另外，病人在試驗 12 週時的 FEV ₁ 變化量，以 D 組(兩個劑量合併)表現較 P 組為佳，LS mean 差異 0.18 升(95% CI 0.04~0.32)，P=0.02。而且，FEV ₁ 改善始於第	---	---

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
	2 週並持續至試驗結束。		
第二型發炎反應病人且已使用高劑量 ICS 之族群	<p>在 QUEST 試驗中，共有 785 位病人(D 組 504 人)屬於已使用高劑量 ICS 之第二型發炎反應病人(使用中劑量者有 720 人)，平均年齡約 49 歲、64% 為女性、同時患有異位性皮膚炎/過敏性鼻炎/嗜伊紅性食道炎等 atopic medical condition 的比例為 83%，過去一年中氣喘嚴重急性發作的平均次數皆大於 2 次，各組病人之血中嗜酸性白血球數量(中位數)在 300 至 370 cells/mcL 之間、血液 IgE 總量(total IgE)中位數在 181.5 至 245.0(IU/mL)之間。</p> <p>與安慰劑比較的分析結果顯示，dupilumab 改善嚴重急性發作次數、FEV₁ 的效益在不同病況嚴重程度之不同次族群中展現，詳如附錄 十一之圖示。惟本研究有幾項研究限制，例如這些次族群的定義並非在試驗前訂出、部分次族群人數偏少等，解讀本研究結果時宜謹慎。</p>	---	---
第二型發炎反應病人 依 type 2 biomarkers 以及過去一年因嚴重氣喘	<p>各次族群病人的基礎資料以及分析結果詳如附錄 十二之圖示。總結來說，與安慰劑比較，dupilumab 改善急性發作次數、FEV₁ 的治療效益在各次族群中皆展現。其中，也可以觀察到，隨著病人先前</p>	---	---

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)															
急性發作次數進行次族群分析	急性發作次數越高，降低惡化發作次數的幅度越高。惟本研究亦有幾項研究限制，例如部分次族群人數偏少等，解讀本研究結果時宜謹慎。																	
依據病人是否屬於過敏性氣喘進行此族群分析	<p>本研究根據美國醫師判斷病人是否符合接受omalizumab 治療的條件收納病人。亦即，病人需血清 IgE\geq30IU/mL 以及\geq1 種常年性空氣過敏原特异性 IgE (perennial aeroallergen-specific IgE) \geq0.35kU/L。QUEST 試驗中 57% (1,083 人)病人符合上述標準被納入分析。與不符合上述標準的病人相比，這些病人較為年輕(44.5 歲 vs. 52.5 歲)、氣喘發病較早(21.6 歲 vs. 34.2 歲)、過去一年氣喘嚴重急性發作平均次數較低(1.94 vs. 2.30)、使用支氣管擴張劑前的 FEV₁ 值較高(1.85L vs. 1.67L)，13.2% 同時患有異位性皮膚炎、76.7% 同時患有過敏性鼻炎。分析病人之氣喘嚴重急性發作次數的變化結果如下表，另外，無論病人的血中嗜酸性白血球\geq150 或 300 cells/mcL 或 FeNO\geq25 ppb 的病人也有類似結果。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>D 藥 200mg</th> <th>P 藥</th> <th>D 藥 300mg</th> <th>P 藥</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏性 氣喘病 人</td> <td>D 藥降低 36.9%發作 (95%CI 13.4~54.0%) P=0.004</td> <td></td> <td>D 藥降低 45.5%發作 (95%CI 26.0~59.9%) P<0.001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>非過敏</td> <td>D 藥降低 60.0%發作</td> <td></td> <td>D 藥降低 44.6%發作</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		D 藥 200mg	P 藥	D 藥 300mg	P 藥	過敏性 氣喘病 人	D 藥降低 36.9%發作 (95%CI 13.4~54.0%) P=0.004		D 藥降低 45.5%發作 (95%CI 26.0~59.9%) P<0.001		非過敏	D 藥降低 60.0%發作		D 藥降低 44.6%發作		---	---
	D 藥 200mg	P 藥	D 藥 300mg	P 藥														
過敏性 氣喘病 人	D 藥降低 36.9%發作 (95%CI 13.4~54.0%) P=0.004		D 藥降低 45.5%發作 (95%CI 26.0~59.9%) P<0.001															
非過敏	D 藥降低 60.0%發作		D 藥降低 44.6%發作															

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)		VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
	性氣喘 病人	(95%CI 42.7~72.1%) P<0.001		
延伸試驗中，同時患有慢性鼻竇炎與鼻息肉的受試者表現	---		---	<p>一項事後分析分別呈現延伸試驗中，源自 QUEST 試驗(1,530 人)與 VENTURE 試驗(187 人)的受試者，自報同時患有慢性鼻竇炎與鼻息肉 (CRS-NP) 者的表現，與未同時患有 CRS-NP 者的表現差異。惟受試者的 CRS-NP 嚴重程度相關資料未進行評估或蒐集。受試者的詳細基礎資料與主要評估指標的分析結果，請參閱附錄 十四。</p> <p>簡要而言，源自 QUEST 試驗的受試者中，同時患有 CRS-NP 的病人有 317 人(20.7%)，而 VENTURE 試驗中，同時患有 CRS-NP 的病人則有 61 人(32.6%)。QUEST 試驗中，與非 CRS-NP 病人相比，CRS-NP 病人年齡較長、前一年經歷次數較多的嚴重急性發作、血中嗜酸性白血球 /FeNO 數值較高。VENTURE 試驗中，與非 CRS-NP 病人相比，CRS-NP 病人的最適 OCS 劑量較高、FEV1 值較高，D-D 藥組病人的血中嗜酸性白血球數量較其他三組為高。</p> <p>雖然本試驗並非設計用來直接比較不同組別的表現，但是，由分析結果大致可以看出，無論病人是否同時具有 CRS-NP，D 藥皆可以減少病人</p>

指標	QUEST trial NCT02414854 (EFC13579)	VENTURE trial NCT02528214 (EFC13691)	TRAVERSE trial NCT02134028 (LTS12551)
			OCS 使用量、改善肺功能、生活品質；而藥物安全性的結果，不同試驗不同組別之間的表現相近。

附錄 十一、QUEST 試驗事後分析 - 第二型發炎反應病人且已使用高劑量 ICS 之族群[20]

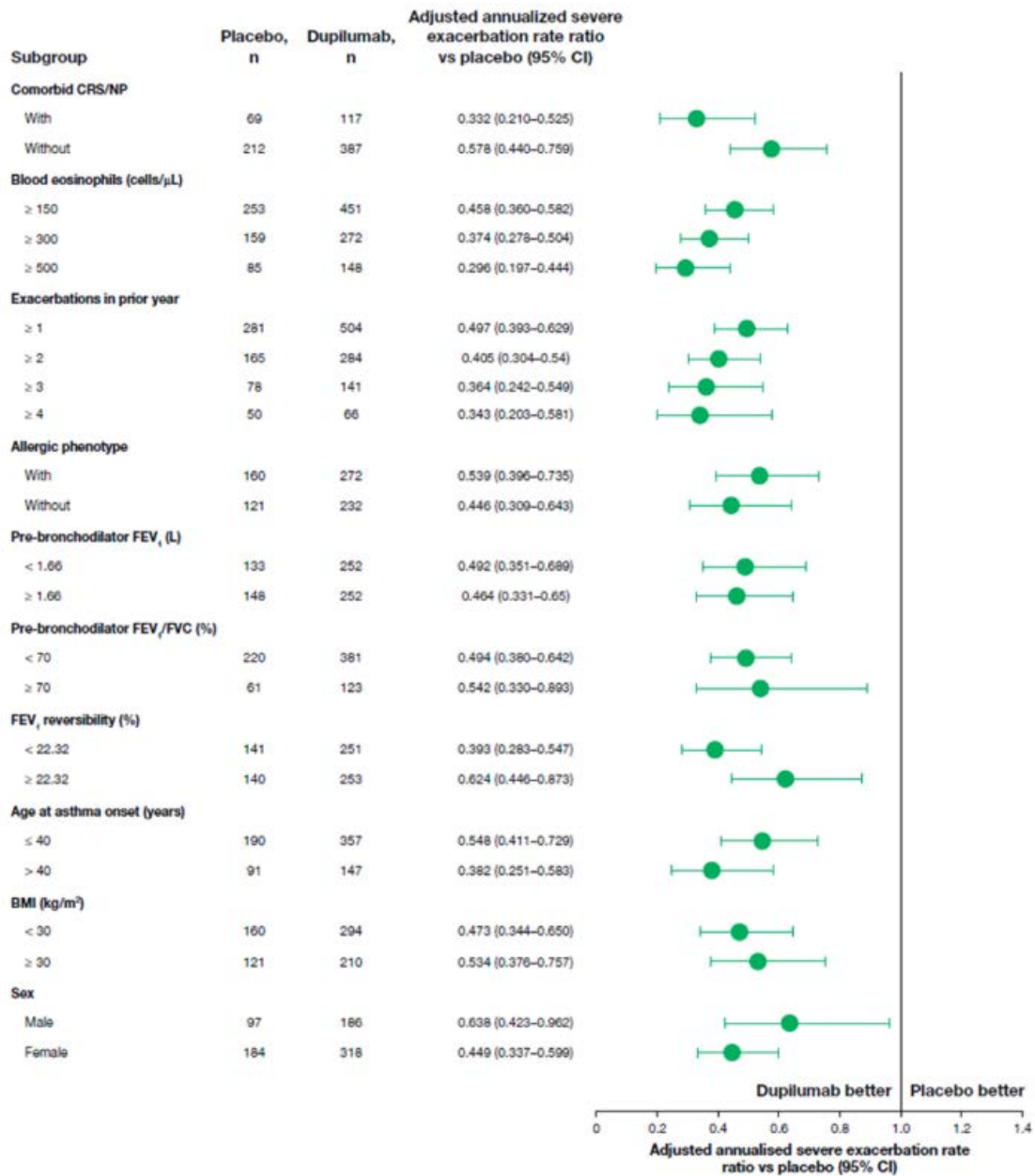


Fig. 1. Forest plot of annualized rate of severe exacerbations. Divided by subgroup for patients treated with dupilumab combined doses vs matching placebo. All patients had type 2 asthma and were treated with high-dose ICS at baseline. BMI: -body mass index; CRS/NP: chronic rhinosinusitis and/or nasal polyposis; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s.

附錄 十二、QUEST 試驗之事後分析 - 第二型發炎反應病人依 type 2 biomarkers 以及過去一年因氣喘嚴重急性發作次數進行次族群分析[19]

病人的基礎資料

	Eosinophils ≥ 150 cells- μL^{-1}		Eosinophils ≥ 300 cells- μL^{-1}		$F_{\text{ENO}} \geq 25$ ppb	
	Combined placebo	Combined dupilumab	Combined placebo	Combined dupilumab	Combined placebo	Combined dupilumab
≥ 1 exacerbations in the past year						
Subjects n	469	889	290	541	334	609
Age years	47.8 \pm 15.0	47.4 \pm 15.4	47.5 \pm 15.3	47.0 \pm 15.2	47.2 \pm 15.8	47.2 \pm 15.3
Female	63.3	60.1	60.7	61.2	59.6	59.3
Severe asthma exacerbations experienced in the past year n	2.24 \pm 1.87	2.09 \pm 2.47	2.34 \pm 1.99	2.19 \pm 2.03	2.27 \pm 1.94	2.11 \pm 2.02
High-dose ICS use	53.9	50.7	54.8	50.3	50.0	49.9
Medium-dose ICS use	45.2	48.1	44.5	48.6	49.4	49.3
Pre-BD FEV ₁ L	1.76 \pm 0.59	1.80 \pm 0.61	1.76 \pm 0.61	1.78 \pm 0.62	1.79 \pm 0.61	1.80 \pm 0.62
Post-BD FEV ₁ L	2.16 \pm 0.71	2.19 \pm 0.72	2.17 \pm 0.71	2.17 \pm 0.72	2.21 \pm 0.73	2.20 \pm 0.75
ACQ-5 score	2.79 \pm 0.77	2.78 \pm 0.80	2.82 \pm 0.73	2.79 \pm 0.82	2.71 \pm 0.76	2.74 \pm 0.80
Baseline blood eosinophils cells- μL^{-1}	487.93 \pm 391.22	462.31 \pm 371.85	654.86 \pm 416.61	623.66 \pm 399.43	485.38 \pm 442.92	457.11 \pm 427.30
Baseline F_{ENO} ppb	39.28 \pm 32.79	38.73 \pm 35.01	45.85 \pm 36.48	45.46 \pm 39.37	55.27 \pm 36.73	54.74 \pm 36.19
≥ 2 exacerbations in the past year						
Subjects n	260	425	159	286	183	303
Age years	47.7 \pm 14.4	47.7 \pm 14.7	47.8 \pm 14.6	48.0 \pm 14.5	47.0 \pm 15.5	47.2 \pm 14.6
Female	64.6	61.9	62.3	63.6	59.0	61.4
Severe asthma exacerbations experienced in the past year n	3.23 \pm 2.02	3.28 \pm 3.17	3.45 \pm 2.12	3.26 \pm 2.32	3.32 \pm 2.11	3.24 \pm 2.38
High-dose ICS use	59.6	60.2	61.0	58.4	51.9	58.1
Medium-dose ICS use	39.2	39.3	38.4	41.3	47.0	41.6
Pre-BD FEV ₁ L	1.73 \pm 0.54	1.76 \pm 0.61	1.71 \pm 0.55	1.71 \pm 0.60	1.78 \pm 0.57	1.76 \pm 0.64
Post-BD FEV ₁ L	2.13 \pm 0.65	2.13 \pm 0.72	2.10 \pm 0.66	2.08 \pm 0.70	2.19 \pm 0.69	2.14 \pm 0.74
ACQ-5 score	2.88 \pm 0.79	2.84 \pm 0.86	2.87 \pm 0.75	2.84 \pm 0.86	2.76 \pm 0.80	2.79 \pm 0.81
Baseline blood eosinophils cells- μL^{-1}	520.15 \pm 446.84	525.25 \pm 451.58	712.26 \pm 480.34	676.89 \pm 481.57	544.12 \pm 509.07	522.28 \pm 514.99
Baseline F_{ENO} ppb	42.09 \pm 36.44	41.42 \pm 38.47	49.35 \pm 41.01	47.25 \pm 42.30	58.74 \pm 43.19	57.29 \pm 40.23
≥ 3 exacerbations in the past year						
Subjects n	119	200	83	140	87	141
Age years	47.4 \pm 13.6	49.0 \pm 14.6	47.2 \pm 13.6	49.0 \pm 14.3	47.0 \pm 14.2	47.7 \pm 14.7
Female	65.5	65.5	62.7	65.7	60.9	64.5
Severe asthma exacerbations experienced in the past year n	4.69 \pm 2.23	4.72 \pm 4.18	4.78 \pm 2.21	4.56 \pm 2.76	4.77 \pm 2.32	4.67 \pm 2.90
High-dose ICS use	60.5	63.5	63.9	62.9	55.2	62.4
Medium-dose ICS use	38.7	36.0	34.9	37.1	43.7	37.6
Pre-BD FEV ₁ L	1.69 \pm 0.50	1.67 \pm 0.61	1.68 \pm 0.48	1.63 \pm 0.62	1.73 \pm 0.50	1.67 \pm 0.62
Post-BD FEV ₁ L	2.05 \pm 0.56	2.04 \pm 0.75	2.04 \pm 0.55	2.00 \pm 0.75	2.11 \pm 0.58	2.03 \pm 0.72
ACQ-5 score	2.99 \pm 0.88	2.96 \pm 0.94	2.93 \pm 0.86	2.93 \pm 0.96	2.84 \pm 0.89	2.96 \pm 0.90
Baseline blood eosinophils cells- μL^{-1}	608.74 \pm 499.18	562.35 \pm 547.84	779.88 \pm 509.71	713.36 \pm 593.56	610.69 \pm 554.79	579.29 \pm 632.32
Baseline F_{ENO} ppb	40.09 \pm 28.04	44.34 \pm 42.95	44.75 \pm 28.67	50.15 \pm 47.19	52.82 \pm 27.01	60.55 \pm 45.33

Data are presented as mean \pm SD or %, unless otherwise stated. F_{ENO} : exhaled nitric oxide fraction; ICS: inhaled corticosteroid; BD: bronchodilator; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; ACQ-5: five-item Asthma Control Questionnaire.

主要療效指標分析結果 - 在試驗 52 週內，各組經校正的氣喘嚴重急性年發作率

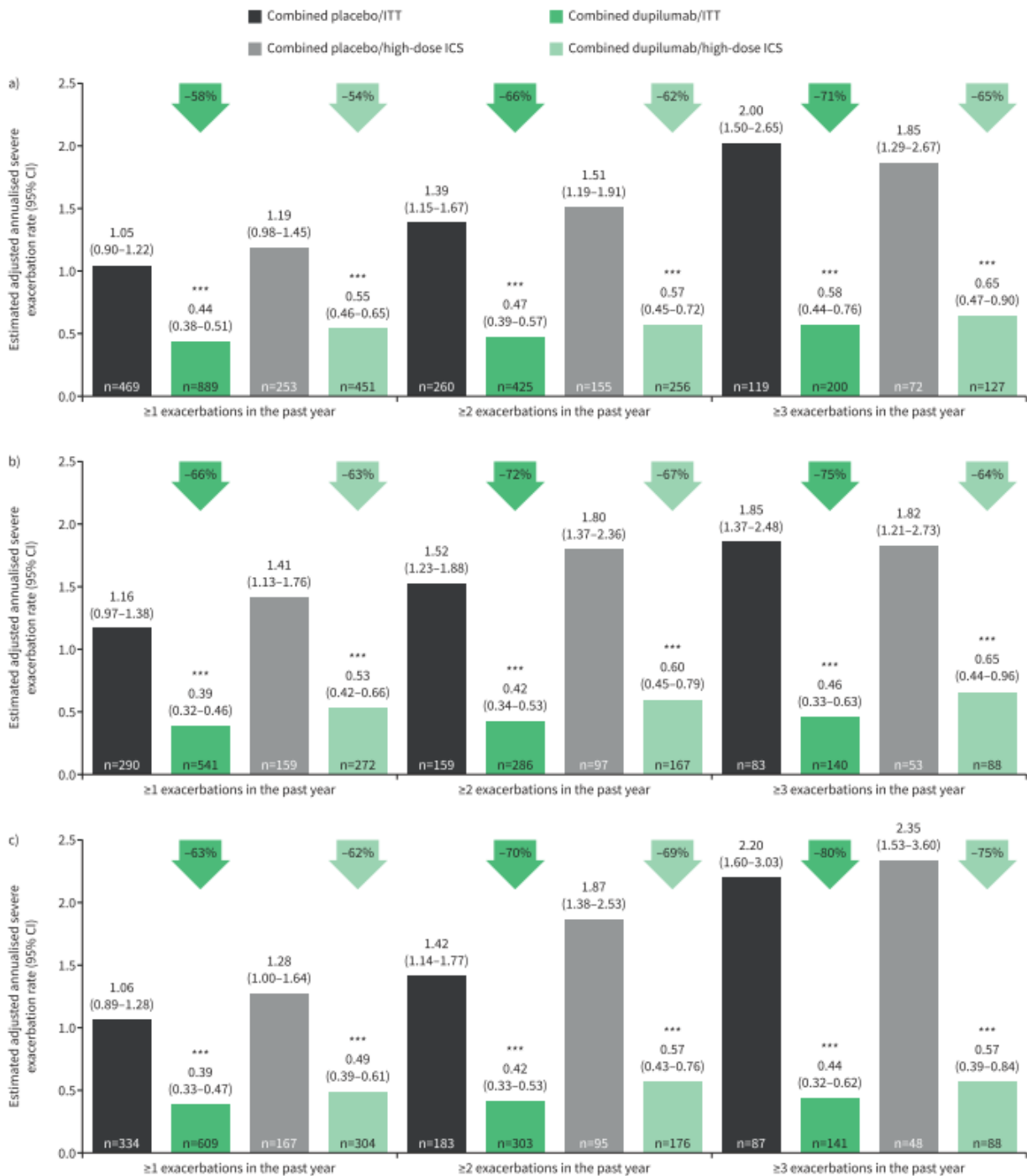


FIGURE 1 Reduction of annualised rate (95% CI) of severe exacerbations during the 52-week intervention period in subgroups of LIBERTY ASTHMA QUEST patients categorised by a) baseline blood eosinophils $\geq 150 \text{ cells-}\mu\text{L}^{-1}$, b) baseline blood eosinophils $\geq 300 \text{ cells-}\mu\text{L}^{-1}$ and c) baseline exhaled nitric oxide fraction $\geq 25 \text{ ppb}$ (intention-to-treat (ITT) or high-dose inhaled corticosteroid (ICS)). ***: $p < 0.001$ versus placebo.

附錄 十三、TRAVERSE 延伸試驗之受試者基礎資料與主要療效評估指標(TEAE)的分析結果[23]

	Patients from P2b		Patients from QUEST		Patients from VENTURE	
	Placebo-dupilumab (n=111)	Dupilumab-dupilumab (n=421)	Placebo-dupilumab (n=517)	Dupilumab-dupilumab (n=1013)	Placebo-dupilumab (n=97)	Dupilumab-dupilumab (n=90)
Age, years						
<18	49.1 (12.3)	49.8 (12.5)	48.2 (15.1)	47.9 (15.2)	51.3 (12.4)	51.7 (12.9)
18-64	0	0	32 (6.2%)	55 (5.4%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)
≥65	101 (91.0%)	374 (88.8%)	422 (81.6%)	826 (81.5%)	81 (83.5%)	80 (88.9%)
Sex						
Female	10 (9.0%)	47 (11.2%)	63 (12.2%)	132 (13.0%)	15 (15.5%)	9 (10.0%)
Male	69 (62.2%)	259 (61.5%)	335 (64.8%)	618 (61.0%)	57 (58.8%)	53 (58.9%)
Ongoing atopic or allergic condition	42 (37.8%)	162 (38.5%)	182 (35.2%)	395 (39.0%)	40 (41.2%)	37 (41.1%)
Former smoker	88/110 (80.0%)	333/420 (79.3%)	426 (82.4%)	839 (82.8%)	71 (73.2%)	65 (72.2%)
Number of severe asthma exacerbations in the year before the parent study	28 (25.2%)	93 (22.1%)	98 (19.0%)	195 (19.2%)	15 (15.5%)	19 (21.1%)
Pre-bronchodilator FEV ₁ , L	2.37 (2.49)	2.27 (2.22)	2.22 (1.87)	2.09 (2.00)	2.18 (2.31)	1.90 (1.95)
Pre-bronchodilator FEV ₁ , % predicted	1.80 (0.53)	1.82 (0.54)	1.77 (0.58)	1.79 (0.62)	1.62 (0.62)	1.53 (0.50)
FEV ₁ reversibility, %	59.78 (10.75)	60.71 (11.00)	58.39 (13.25)	58.48 (13.51)	52.47 (15.46)	51.76 (15.37)
ACQ-5 score, scale 0-6	28.51 (14.31)	26.75 (16.80)	25.79 (18.16)	26.35 (22.95)	17.96 (23.47)	21.79 (24.34)
AQLQ global score, scale 1-7	2.63 (0.77)	2.74 (0.80)	2.73 (0.74)	2.76 (0.79)	2.60 (1.11)	2.43 (1.14)
High-dose inhaled corticosteroids	4.27 (1.12)	3.98 (1.10)	4.25 (1.01)	4.29 (1.08)	4.34 (1.13)	4.36 (1.14)
Blood eosinophils, Giga/L	55/109 (50.5%)	225/411 (54.7%)	292 (56.5%)	545 (53.8%)	88 (90.7%)	81/89 (91.0%)
Total IgE, IU/mL	0.33 (0.29)	0.37 (0.52)	0.39 (0.39)	0.35 (0.35)	0.32 (0.29)	0.38 (0.33)
FeNO, parts per billion	423.6 (700.1)	441.2 (767.3)	407.1 (672.3)	453.9 (796.3)	450.6 (920.8)	452.4 (689.7)
	37.63 (33.54)	40.16 (35.94)	36.78 (34.70)	34.70 (32.38)	38.98 (33.09)	35.20 (29.48)

Data are mean (SD) or n (%). The patients from P2b and QUEST were non-OCS dependent and the patients from VENTURE were OCS-dependent. An atopic medical history or ongoing atopic disease was considered to be present if the patient had or has any of the following diseases: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis or allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, food allergy, or hives. Asthma exacerbation before the study was defined as any treatment with one systemic (oral or parenteral) steroid burst or more for worsening asthma, or hospital admission or an emergency or urgent medical care visit for worsening asthma. Owing to substantial differences in study design and sample size, EXPEDITION data are presented in the appendix (p 14). P2b=phase 2b DRI. OCS=oral corticosteroid. FeNO=fractional exhaled nitric oxide. ACQ-5=five-item asthma control questionnaire. AQLQ=asthma quality of life questionnaire.

Table 1: Baseline characteristics

	Patients from P2b		Patients from QUEST		Patients from VENTURE	
	Placebo-dupilumab (n=111)	Dupilumab-dupilumab (n=421)	Placebo-dupilumab (n=517)	Dupilumab-dupilumab (n=1013)	Placebo-dupilumab (n=97)	Dupilumab-dupilumab (n=90)
Patients with any treatment-emergent adverse event	88 (79.3%)	369 (87.6%)	414 (80.1%)	789 (77.9%)	74 (76.3%)	70 (77.8%)
Per patient-year (per 100 patient-years)*	88/72.5 (121.4)	369/228.7 (161.4)	414/293.6 (141.0)	789/613.6 (128.6)	74/57.0 (129.8)	70/53.8 (130.0)
Patients with any treatment-emergent serious adverse event	14 (12.6%)	42 (10.0%)	48 (9.3%)	106 (10.5%)	12 (12.4%)	10 (11.1%)
Per patient-year (per 100 patient-years)*	14/207.0 (6.8)	42/794.2 (5.3)	48/747.9 (6.4)	106/1457.6 (7.3)	12/125.3 (9.6)	10/119.4 (8.4)
Patients with any treatment-emergent adverse event leading to death†	0	3 (0.7%)	0	1 (0.1%)	0	0
Per patient-year (per 100 patient-years)*	0/222.3	3/827.6 (0.4)	0/780.5	1/1543.4 (<0.1)	0/137.6	0/124.8
Patients with any treatment-emergent adverse event leading to permanent treatment discontinuation	3 (2.7%)	19 (4.5%)	12 (2.3%)	31 (3.1%)	4 (4.1%)	5 (5.6%)
Per patient-year (per 100 patient-years)*	3/221.5 (1.4)	19/822.4 (2.3)	12/777.1 (1.5)	31/1534.4 (2.0)	4/136.4 (2.9)	5/123.5 (4.0)
Treatment-emergent adverse events occurring in ≥10% in any treatment group by preferred term‡						
Nasopharyngitis	27 (24.3%)	109 (25.9%)	99 (19.1%)	191 (18.9%)	17 (17.5%)	16 (17.8%)
Bronchitis	15 (13.5%)	80 (19.0%)	63 (12.2%)	118 (11.6%)	9 (9.3%)	14 (15.6%)
Upper respiratory tract infection	18 (16.2%)	60 (14.3%)	65 (12.6%)	130 (12.8%)	8 (8.2%)	6 (6.7%)
Influenza	5 (4.5%)	45 (10.7%)	30 (5.8%)	69 (6.8%)	9 (9.3%)	7 (7.8%)
Pharyngitis	16 (14.4%)	37 (8.8%)	26 (5.0%)	59 (5.8%)	1 (1.0%)	4 (4.4%)
Headache	13 (11.7%)	47 (11.2%)	47 (9.1%)	74 (7.3%)	4 (4.1%)	5 (5.6%)
Injection-site erythema	26 (23.4%)	55 (13.1%)	35 (6.8%)	50 (4.9%)	5 (5.2%)	2 (2.2%)
Injection-site pruritus	12 (10.8%)	16 (3.8%)	15 (2.9%)	7 (0.7%)	2 (2.1%)	0

Data are n (%) of patients with one or more treatment-emergent adverse event (MedDRA preferred term). The patients from P2b and QUEST were non-OCS-dependent and the patients from VENTURE were OCS-dependent. All safety results were summarised with descriptive statistics using data from the overall exposed population, defined as patients who received one or more doses or part of a dose of dupilumab in the open-label extension. For patients with an event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for patients without an event, patient-years correspond to the length of study observation period. Owing to substantial differences in study design and sample size, EXPEDITION data are presented in the appendix (p 33). MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. OCS=oral corticosteroid. P2b=phase 2b DRI. *Data are number of patients with any event per patient-year (number of patients with one or more event per 100 patient-years). †Causes of death were metastatic lung cancer, gastric adenocarcinoma, craniocerebral injury, and respiratory failure. ‡Adverse events in this category were reported according to the preferred terms in MedDRA version 22.0.

Table 2: Overview of treatment-emergent adverse events in the overall exposed populations of non-OCS-dependent and OCS-dependent patients from P2b, QUEST, and VENTURE during the open-label extension

附錄 十四、TRAVERSE 延伸試驗 - 分析是否同時患有 CRS-NP 的表現差異[25]

病人進入延伸試驗之時的基礎資料

Baseline Characteristics and Biomarkers at PSBL in Patients With and Without CRS-NP Enrolled in TRAVERSE From QUEST and VENTURE

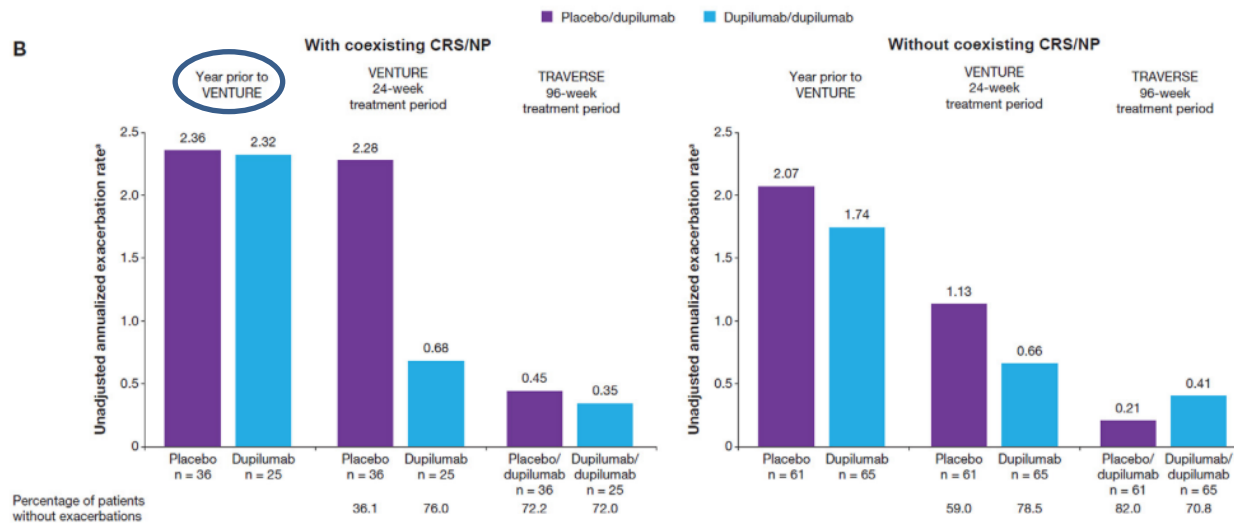
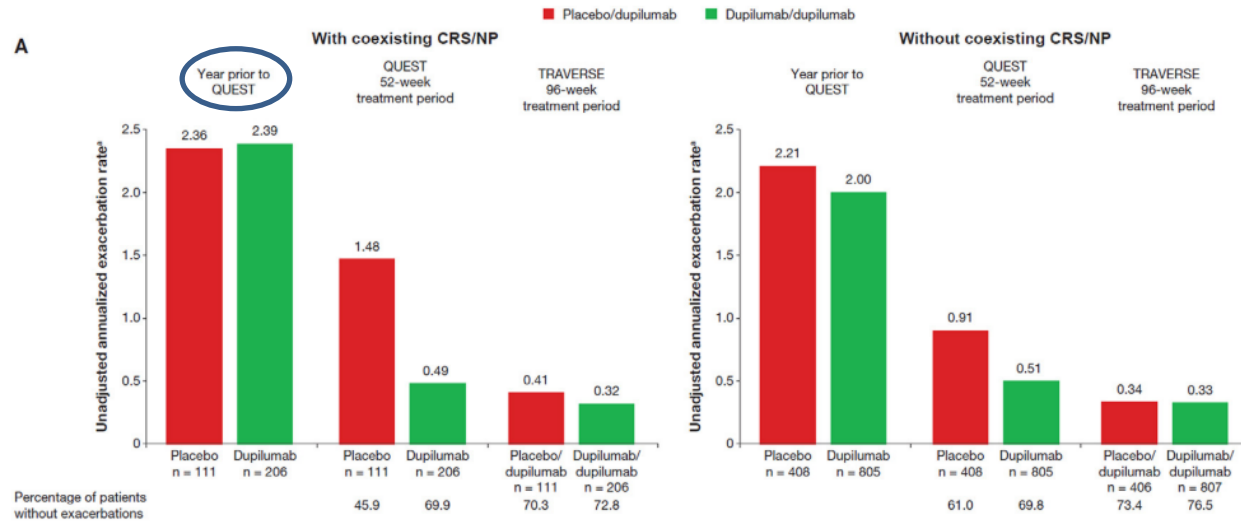
Patients	Enrolled from QUEST				Enrolled from VENTURE			
	With coexisting CRS-NP		Without coexisting CRS-NP		With coexisting CRS-NP		Without coexisting CRS-NP	
	PBO/DPL n = 111	DPL/DPL n = 206	PBO/DPL n = 408	DPL/DPL n = 805	PBO/DPL n = 36	DPL/DPL n = 25	PBO/DPL n = 61	DPL/DPL n = 65
Age, mean (SD), y	51.7 (11.4)	52.2 (11.7)	47.2 (15.8)	46.8 (15.8)	50.8 (13.7)	49.9 (12.6)	51.6 (11.6)	52.3 (13.1)
Female, n (%)	75 (67.6)	122 (59.2)	260 (63.7)	496 (61.6)	22 (61.1)	18 (72.0)	35 (57.4)	35 (53.8)
Race, n (%)								
White	97 (87.4)	176 (85.4)	350 (85.8)	666 (82.7)	34 (94.4)	24 (96.0)	57 (93.4)	62 (95.4)
Black/of African descent	1 (0.9)	4 (1.9)	16 (3.9)	39 (4.8)	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)
Asian	13 (11.7)	26 (12.6)	38 (9.3)	90 (11.2)	0	0	1 (1.6)	0
Other	0	0	4 (1.0)	9 (1.1)	1 (2.8)	0	1 (1.6)	1 (1.5)
Body mass index, mean (SD), kg/m ²	29.58 (5.74)	28.53 (5.61)	29.24 (6.70)	28.97 (6.74)	30.79 (5.88)	29.39 (6.73)	29.34 (5.95)	28.73 (5.61)
Age at asthma onset, mean (SD), y	32.5 (19.4)	31.8 (17.6)	25.9 (18.2)	25.6 (19.3)	28.9 (16.1)	29.7 (19.4)	32.7 (16.8)	30.6 (18.4)
Number of severe exacerbations experienced in the year before parent study, mean (SD)	2.36 (2.00)	2.39 (2.59)	2.21 (1.89)	2.00 (1.79)	2.36 (2.47)	2.32 (2.23)	2.07 (2.22)	1.74 (1.83)
Previous smoker, n (%)	25 (22.5)	41 (19.9)	74 (18.1)	153 (19.0)	3 (8.3)	4 (16.0)	12 (19.7)	15 (23.1)
High ICS dose, n (%) ^a	66 (59.5)	107 (51.9)	217 (53.2)	406 (50.4)	—	—	—	—
Medium ICS dose, n (%)	45 (40.5)	99 (48.1)	190 (46.6)	395 (49.1)	—	—	—	—
Low ICS dose, n (%)	0	0	1 (0.2)	4 (0.5)	—	—	—	—
Optimized daily OCS dose, ^b mean (SD), mg/d	—	—	—	—	12.57 (5.59)	11.30 (5.96)	11.02 (6.16)	10.85 (6.30)
Prebronchodilator FEV ₁ , mean (SD), L	1.73 (0.56)	1.78 (0.54)	1.78 (0.59)	1.79 (0.64)	1.77 (0.58)	1.63 (0.50)	1.54 (0.64)	1.49 (0.50)
ACQ-5, mean (SD), score 0-6	2.77 (0.71)	2.85 (0.81)	2.72 (0.75)	2.74 (0.78)	2.41 (1.20)	2.31 (1.15)	2.71 (1.04)	2.48 (1.14)
AQLQ, mean (SD), score 1-7	4.24 (1.03)	4.28 (1.02)	4.24 (1.01)	4.29 (1.09)	4.43 (1.23)	4.46 (1.38)	4.29 (1.08)	4.32 (1.05)
Biomarkers, mean (SD)								
Blood eosinophils, Giga/L	0.55 (0.48)	0.46 (0.36)	0.34 (0.36)	0.32 (0.35)	0.31 (0.32)	0.46 (0.31)	0.33 (0.27)	0.34 (0.33)
Total IgE, IU/mL	367.48 (564.67)	365.85 (603.61)	417.62 (697.67)	476.74 (838.11)	506.17 (908.41)	307.56 (526.12)	417.28 (934.20)	508.14 (739.21)
FeNO, ppb	45.35 (32.23)	42.62 (33.39)	34.36 (34.95)	32.70 (31.86)	39.74 (25.39)	36.60 (27.08)	38.53 (37.05)	34.65 (30.57)

Abbreviations: ACQ-5, 5-Item Asthma Control Questionnaire; AQLQ, Asthma Control Questionnaire; CRS-NP, chronic rhinosinusitis and nasal polyp; DPL, dupilumab; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroid; IU, international unit; OCS, oral corticosteroid; PBO, placebo; ppb, parts per billion; PSBL, parent study baseline.

^aHigh-dose ICS requirement was an enrollment criterion for VENTURE.

^bPrednisone or prednisolone or equivalent (5-35 mg/d at PSBL).

主要評估指標 - 氣喘嚴重急性年發作次數



. Annualized rate of severe asthma exacerbations in the TRAVEL in patients enrolled from (A) QUEST and (B) VENTURE. CRS-NP, chronic rhinosinusitis and nasal polyp.

附錄 十五、與本案研究主題相關的 17 篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻的基礎資料彙整表[27-43]

作者、發表年代	研究主題	研究方法與利益衝突關係*	研究對象與比較藥品	納入研究數量
研究主題與「評估 dupilumab 的療效與安全性表現」有關的文獻				
Zayed et al., 2018 [27]	Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a SR & MA of RCTs	作者根據 PRISMA 方法學, 在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 搜尋 2018 年 5 月 24 日前發表的 RCT, 沒有語言限制。納入文獻將進行品質評估。	Dupilumab 與安慰劑用於已使用 ICS+LABA 或 OCS, 仍無法控制氣喘症狀的病人	4 篇 RCT(包括第 2A、2B 期試驗以及 QUEST、VENTURE 試驗)
Bassani et al., 2019 [28]	Use of dupilumab on the treatment of moderate-to-severe asthma: a SR	作者在 PubMed 與多份期刊搜尋 2010 年至 2018 年間, 以英文、西班牙文或葡萄牙語發表, 具有對照組的研究。	接受 dupilumab 治療的中重度氣喘病人。	5 篇研究(同上+QUEST 試驗計畫書)
Xiong et al., 2019 [29]	Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a MA of RCTs	作者在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE 以及 Chinese Biological Medicine 搜尋 2018 年 6 月 30 日前發表、研究對象為人類的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	年齡 12 歲(含)以上經確診為無法控制氣喘的青少年或成年病人。	5 篇 RCT(同 Zayed 納入文獻+Weinstein 2b 試驗)
Chen et al., 2021 [30]	TEAE in dupilumab-treated patients with allergic disease: a MA	作者在 Cochrane Library、PubMed 及 EMBASE 搜尋 2020 年 6 月前發表的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	接受 dupilumab 治療且患有過敏性疾病的病人。	17 篇 RCT(包含用於不同適應症的第 2/3 期臨床試驗)
Zaazouee et al., 2022 [31]	<i>Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: a SR & MA</i>	作者根據 PRISMA 方法學, 在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 搜尋 2022 年 1 月前以英文發表、研究對象為人類的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	中重度氣喘病人(包含慢性鼻竇炎與鼻息肉病人)	13 篇研究(包含 7 篇 RCT 與 6 篇事後分析)
Lin et al., 2023 [32]	<i>Association between dupilumab and conjunctivitis: a SR & MA of RCTs</i>	作者根據 PRISMA 方法學, 在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 搜尋 2023 年 1 月前發表具有對照組的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	可以使用 dupilumab 治療的疾病病人	23 篇 RCT(包含 14 篇異位性皮膚炎、4 篇氣喘、3 篇 CRSwNP、2 篇嗜酸性食道炎治療)

作者、發表年代	研究主題	研究方法與利益衝突關係*	研究對象與比較藥品	納入研究數量
研究主題與「比較不同生物製劑用於嚴重氣喘/第二型發炎氣喘病人的表現差異」有關的文獻				
Iftikhar et al., 2018 [33]	Comparative efficacy of anti-IL4, IL5 and IL13 drugs for treatment of eosinophilic asthma: a network MA	作者在 PubMed 搜尋 2017 年 12 月前以英文發表的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	因為氣喘病況接受 benralizumab, dupilumab, lebrikizumab, mepolizumab, reslizumab 與 tralokinumab 治療的病人。	25 篇 RCT(包含 2 篇與 dupilumab 有關(第 2a 與 2b 期試驗))
Edris et al., 2019 [34]	Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a SR & network MA	作者根據 PRISMA 方法學，在 PubMed 搜尋在 2005~2018 年間、研究對象為人類、以英文發表的第 2 或 3 期臨床試驗文獻。人數少於 50 人、事後分析、開放式作業的試驗皆排除。納入文獻將進行品質評估。	接受單株抗體藥品治療的第二型發炎氣喘病人。	30 篇研究(其中與 dupilumab 相關者有 4 篇，即第 2a、2b 期試驗與 QUEST 試驗)
Bourdin et al., 2019 [35]	Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: SR of biologics	作者根據間接比較方法學，進行一項配對校正間接比較(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)研究。本研究由 AZ 公司支持完成。	無法控制病況之嚴重氣喘病人，接受 benralizumab、dupilumab 或 mepolizumab 治療。	3 篇 RCT(其中與 dupilumab 相關者為 VENTURE 試驗)
Ando et al., 2020 [36]	Comparative efficacy and safety of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma: a SR	未載明方法學，僅瞭解作者欲進行一項網絡統合分析(network MA)，以彌補缺乏直接比較研究結果的不足。作者主要在 PubMed 與 EMBASE 進行系統性文獻搜尋步驟。	氣喘病人接受 dupilumab 或 benralizumab 治療者。	3 篇 RCT(其中與 dupilumab 相關者為 QUEST 試驗)
Ramonell et al., 2020 [37]	Effect of anti-IL5, anti-IL5R, anti-IL13 therapy on asthma exacerbation,: a network MA	作者根據 PRISMA 方法學，在 PubMed 搜尋 2019 年 7 月前、以英文發表的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	年齡 12 歲以上、使用中至高劑量 ICS 之嗜酸性白血球氣喘病人，接受 benralizumab,	9 篇 RCT(其中 4 篇與 dupilumab 相關，即第 2a、2b 期試驗、QUEST

作者、發表年代	研究主題	研究方法與利益衝突關係*	研究對象與比較藥品	納入研究數量
			dupilumab, mepolizumab 或 reslizumab 治療者。	試驗與 VENTURE 試驗)
Gallagher et al., 2021 [38]	Anti-interleukin 13 & anti-interleukin 4 agents vs. placebo, anti-interleukin 5 or anti-immunoglobulin E agents, for people with asthma	本研究為一篇 Cochrane Review。作者根據 Cochrane Review 方法學，在 CENTRAL、PubMed 與 EMBASE 搜尋 2020 年 10 月前發表的 RCT。	氣喘病人(包含年齡 16 歲以下病童以及 16 歲以上之少年和成人)，接受 anti-IL4、anti-IL13 或 anti-IgE 藥品治療者。	41 篇 RCT，其中 29 篇進行統合分析(包含 4 篇與 dupilumab 有關，即第 2a、2b 期試驗、QUEST 與 VENTURE 試驗)。
Lee et al., 2022 [39]	The clinical efficacy of type 2 inflammation-specific agents targeting interleukins in reducing exacerbations in severe asthma: a MA	作者根據 PRISMA 方法學，在 CENTRAL、PubMed 與 EMBASE 搜尋 2021 年 8 月 29 日前、以英文發表的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	嚴重氣喘病人接受 benralizumab、dupilumab、lebrikizumab、mepolizumab 或 reslizumab 治療者。	17 篇 RCT(包含 3 篇與 dupilumab 有關，即第 2b 期試驗、QUEST 與 VENTURE 試驗)。
Bateman et al., 2022 [40]	Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab vs. other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma	作者根據 Cochrane Review、PRISMA 與 NICE 指引方法學，在 CENTRAL、PubMed 與 EMBASE 搜尋 1980 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 25 日前、以英文發表的 RCT，以及 2015~2019 年間主要醫學會研討會摘要。納入文獻將進行品質評估。本研究由 Sanofi 藥廠支持完成。	年齡 12 歲以上、需要以中至高劑量 ICS+LABA+生物製劑的附加療法處置之持續性/無法控制的中重度氣喘病人。	14 篇 RCT(包含 2 篇與 dupilumab 有關，即第 2b 期試驗與 QUEST 試驗)。
Akenroye et al., 2022 [41]	Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a	作者根據 PRISMA 方法學，在 CENTRAL、PubMed 與 EMBASE 搜尋 2000 年 1 月 1 日至 2021 年 2 月 17 日前、以英文發表的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	年齡 12 歲以上之重度氣喘病人，接受 benralizumab、dupilumab 或 mepolizumab 治	8 篇 RCT(包含 2 篇與 dupilumab 有關，即第 2b 期試驗與 QUEST

作者、發表年代	研究主題	研究方法與利益衝突關係*	研究對象與比較藥品	納入研究數量
	Bayesian network MA		療。	試驗)。
Pitre et al., 2022 [42]	A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: a SR & network MA	作者根據 PRISMA 方法學，在 CENTRAL、PubMed 與 EMBASE 搜尋 2022 年 5 月 31 日前發表的 RCT。納入文獻將進行品質評估。	使用生物製劑的中度/中至重度/重度氣喘成年病人。如果試驗基礎值表現相近，也會納入輕度/輕至中度氣喘病人的試驗。	64 篇 RCT(包含 4 篇與 dupilumab 有關，即第 2a、2b 期試驗、QUEST 與 VENTURE 試驗)。
Korn et al., 2023 [43]	Efficacy of biologics in severe, uncontrolled asthma stratified by blood eosinophil count: a SR	作者根據 PRISMA 方法學，在 PubMed 搜尋 2021 年 5 月 27 日前發表的 RCT。納入文獻將進行品質評估。本研究由 AZ 藥廠支持完成。	接受生物製劑治療的重度/無法控制的氣喘病人。	20 篇 RCT(包含 2 篇與 dupilumab 有關，即第 2b 期試驗與 QUEST 試驗)。

*每篇研究之利益衝突關係，僅說明由廠商支持完成者。亦即，該研究如果沒有資金贊助來源，或者，資金贊助來源為政府或學校，將不予以說明。

附錄 十六、Dupilumab 用於氣喘治療之真實世界數據研究資料彙整表[44-46]

作者、文獻發表年代、國家	研究設計	納入病人群	藥物劑量與用法	評估指標與研究結果
回溯性研究				
Dupin et al., 2020 法國 [44]	Dupilumab 於 2019 年 3 月間在歐洲上市。法國衛生最高委員會 (National Authority for Health) 於 2017 年 9 月至 2018 年 1 月間，暫時允許遇到治療困境*的嚴重氣喘病人(無論是否為第二型發炎氣喘)，可以接受 dupilumab 治療。本研究共納入法國全國 13 間呼吸科醫院的病人數據並進行回溯性分析，以做為 RCT 的補充資料。	進入本研究計畫之前，需先確認嚴重病人的病況已無其他藥品可以使用(包括參與臨床試驗)。並未訂定參與病人的嗜酸性白血球數量或 FeNO 值，但是，如果他們具有嗜酸性白血球增多症 >1500 cells/mm ³ ，則無法參與研究。值得注意之處是，法國病人因為長期吸菸史與長期使用 OCS 而被排除於 dupilumab 臨床試驗之外，但本研究則無任何此類病人納入限制。	所有病人接受每兩週皮下注射 dupilumab 一次，起始劑量為 600mg，之後每次給予 300mg。	<p>在研究期間，共有 86 位病人提出申請，但是，僅有 69 位病人進入篩選階段。有接受至少一次治療與一次訪視者為 64 人，有 51 人完整完成整個研究。</p> <p>病人確診時的年齡(中位數)為 21 歲(IQR 10~40)，進入本研究時的年齡(中位數)為 51 歲(IQR 44~61)、女性占 53%，病人同時患有異位性皮膚炎者占 16.2%、鼻息肉者占 30.0%。在開始接受 dupilumab 治療前一年，氣喘惡化發作的次數(中位數)為 4 次，且其中有 48%(18/58 人)至少住院一次、18%(28 人)需要 ICU 治療。</p> <p>多數病人先前在接受 GINA 第五階藥物治療，包括 84%接受 omalizumab、17%接受 mepolizumab、12%接受免疫抑制劑；接受 omalizumab、mepolizumab 這兩項藥物治療的病人中，分別有 86%與 80%因治療失敗停藥。25%病人曾加入臨床試驗。</p> <p>在研究第 12 個月時，觀察到以下結果：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>氣喘控制測試(ACT)</u>: 分數(中位數)由基礎值 14 分 (IQR 7~16)，改善為 22 分(IQR 17~24)，$P<0.001$。 2. <u>FEV1</u>: 由 58%(IQR 47~75)改善為 68%(IQR 58~88)，$P=0.001$。 3. <u>氣喘急性年發作率</u>: 由(中位數)4 次(IQR 2~7)改善為 1 次(IQR 0~2)，$P<0.001$。 4. <u>每天 OCS(prednisone)用量</u>: 由 20(IQR 10~30) mg / day，改善為 5(IQR 0~7)mg/day，$P<0.001$。 5. <u>不良事件</u>: 研究期間有 25%病人被觀察到出現嗜酸

作者、文獻發表年代、國家	研究設計	納入病人群	藥物劑量與用法	評估指標與研究結果
				<p>性白血球增多症≥ 1500 cells/mm³，其中有 14% 病人的症狀持續 6 個月，但是，這個情況並未影響治療成效。惟本研究作者根據研究結果建議，接受 dupilumab 治療的病人應常規監測血中嗜酸性白血球數量，並針對持續出現嗜酸性白血球增多症的病人，每年另外監控其心臟功能。</p>
<p>Renner et al., 2021 奧地利 [45]</p>	<p>截至研究進行之時，僅有一篇法國的真實世界數據資料呈現臨床使用 dupilumab 治療氣喘的概況。作者遂進行全球第二份、奧地利第一份 dupilumab 用於嚴重氣喘治療的真實世界數據研究。</p>	<p>奧地利維也納的 Hietzing Hospital 醫院呼吸科，接受照護的嚴重氣喘病人中，至少有使用過一次 dupilumab 的病人數據，皆會被納入。</p>	<p>未說明</p>	<p>(本研究並未具體說明研究起始與結束時間) 共有 13 位病人接受 dupilumab 治療，平均年齡 47±12 歲(確診時的平均年齡 51±19 歲)，三成為女性，三成病人有吸菸史，超過六成病人同時患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉，過去的氣喘急性年發作次數(中位數)為 2 次(IQR 2~4)，23% 常規服用 OCS。超過五成病人曾使用過 benralizumab、超過四成病人曾使用過 omalizumab、reslizumab，超過兩成病人曾使用過 mepolizumab。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>氣喘控制測試(ACT)</u>: 病人接受 dupilumab 兩週後，氣喘控制測試(ACT)分數進步 0.57 分，具臨床意義且差異達統計顯著(P=0.014)，這個改善的情況持續至試驗第 4 週。 2. <u>FEV1</u>: 本研究呈現病人接受治療後第 2、4 週及第 3、6 個月的分析結果。其中，僅在第 4 週與第 3 個月的分析數據與基礎值差異達統計顯著，但改善情況僅略具臨床意義。 3. <u>年度氣喘惡化發作率</u>: 由(中位數)2 次(IQR 2~4)改善為 0 次(IQR 0~1)，P=0.01。 4. <u>每天 OCS 用量</u>: 所有病人進入研究前，皆常規使用 OCS。進入研究後 3 個月，皆在減少使用$\geq 50\%$ OCS 劑量情況下，改善其嚴重氣喘控制狀況。 5. <u>不良事件</u>: 研究期間並未觀察到嚴重不良事件。沒

作者、文獻發表年代、國家	研究設計	納入病人群	藥物劑量與用法	評估指標與研究結果
				有不良事件與嗜酸性白血球增多症相關，也沒有不良事件導致病人退出研究。
系統性文獻回顧				
Charles et al., 2022 [46]	研究計劃書遵照 GRADE 方法學。研究目的是想要瞭解年齡 6 歲以上之嚴重氣喘病人，接受已上市之生物製劑的治療情況。評估的藥品包括 benralizumab、dupilumab、mepolizumab 與 reslizumab 等。Omalizumab 被排除在外，因為它已經上市超過十年，非屬本研究意欲探究的臨床醫師使用經驗較少之新藥。 作者在 PubMed、EMBASE 等電子資料庫，搜尋 2020 年 8 月 31 日前以英文發表的真實世界數據研究。	年齡 6 歲以上之嚴重氣喘病人	未設限	略

*「治療困境」的定義為，嚴重氣喘病人已接受治療但無法控制病情，和/或無法耐受類固醇藥品的副作用。

附錄 十七、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後 篇數
PubMed	2023.6.21	#1 asthma #2 (dupixent) OR (dupilumab) #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	32	4
EMBASE	2023.6.21	#1 asthma #2 (dupixent) OR (dupilumab) #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	88	4
Cochrane Library	2023.6.21	#1 asthma #2 (dupixent) OR (dupilumab) #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	1	0
INAHTA	2023.6.21	#1 asthma #2 (dupixent) OR (dupilumab) #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0
CRD	2023.6.21	#1 asthma #2 (dupixent) OR (dupilumab) #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0