



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

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	舒肺樂 Nucala Powder for Solution for Injection	成分	Mepolizumab
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1) 單位含量：100 毫克 (2) 包裝規格量：每小瓶含有 100 毫克 mepolizumab (3) 劑型：凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之成人患者之附加維持治療。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 1. 18歲以上成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之病患(severe refractory eosinophilic asthma)，需符合下列條件。 1.1 過去一年間需要接受高劑量類固醇藥物吸入劑(大於 880mcg fluticasone propionate/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，符合下述條件至少一項者： 1.1.1 ACQ>1.5 或 ACT<20(或其他證據證實病患無法達到GINA 所定義的良好控制)。 1.1.2 過去 1 年間有 2 次以上因急性惡化而需要使用超過 3 天的系統性類固醇。 1.1.3 過去 1 年間有 1 次以上的住院或進加護病房或使用呼吸器。 1.1.4 使用適當的支氣管擴張劑後 FEV1 仍小於 80% 預測值。 1.2 必須檢附「一般血液檢驗結果」，受試者必須符合篩檢時(投藥前 6 週內)的血中嗜伊紅性白血球高於或等於 150cells/mcL，或投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球		

	<p>高於或等於 300cells/mcL 的條件。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用。</p> <p>3. 每月使用不得超過 1 次。</p> <p>4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若無惡化情形，方可繼續使用。</p> <p>備註：「惡化」的定義為必須使用口服/全身性皮質類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。</p>
建議療程	每四週一次皮下注射 100 毫克的 mepolizumab。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據之後認為無合適之療效參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

（一）直接比較：（比較品為安慰劑）

由主要的三項樞紐試驗(DREAM、MENSA、SIRIUS 試驗) 結果指出，在主要療效指標降低受試者氣喘顯著急性發作頻率方面，統合分析結果與 MENSA 試驗(100mg SC)結果方向一致，亦即，與安慰劑相比，mepolizumab 具統計顯著降低病人氣喘急性發作比例。

（二）間接比較：（比較品為 omalizumab）

由廠商支持完成的一項間接比較分析，想要評估在標準治療之外，mepolizumab(100mg SC)與 omalizumab(劑量依據病人公斤體重之 IgE 水平而定)對於嚴重氣喘病人的療效表現。

作者進行一項系統性文獻回顧，納入受試者為年齡 12 歲以上、接受高劑量類

固醇吸入劑與一項以上之氣喘控制藥品，且有急性發作病史的嚴重氣喘病人的隨機分派試驗，並從兩個面向分析，即(1)適合兩種藥品治療的病人，(2)僅適合其中一項藥品治療的病人。在結果部分，適合兩種藥品治療的病人數為 561 人，僅適合一種藥品治療的病人數為 1652 人。兩項分析結果皆顯示，與安慰劑相比，mepolizumab 或 omalizumab 治療皆得以降低病人的氣喘急性發作頻率；而與 omalizumab 相比，mepolizumab 的表現較佳，數據如後所示：(1)適合兩種藥品治療的病人：Rate ratio: 0.66；95% CrI: 0.37 to 1.19；(2)僅適合其中一項藥品治療的病人：Rate ratio: 0.63；95% CrI: 0.45 to 0.89。

四、 醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、 成本效益：建議者並未針對本次給付提出國內之藥物經濟學研究。

加拿大藥物專家委員會以廠商提交的價格進行估計，比較成人嚴重嗜伊紅性白血球氣喘患者接受mepolizumab加上標準照護（standard of care, SOC）或是單獨接受標準照護，得到 ICER值為521,000加幣/QALY。因此在此提交價格時，本品被認為並不符合成本效益，CADTH納入給付的條件之一為須大幅降價。

六、 財務衝擊：

建議者考量市場佔有率後，預估 2017 年至 2021 年，未來五年新藥之使用人數約為 170 至 840 人。本品臨床使用地位為新增關係，新藥年度藥費即為對健保財務影響，未來五年約增加每年 8 千 2 百萬至 4 億元的健保支出。綜合而言，本報告認為建議者的財務影響分析之概念清楚，臨床定位的定義亦合宜，但在人數及使用量上有些部分需要修正。

本報告修改過後重新進行分析，若本品以核可之適應症為給付條件，2017 年至 2021 年之未來五年，使用人數為 171 至 792 人，年度總使用量 2,177 至 10,057 瓶。因本品臨床使用地位為新增關係，因此本品年度藥費即為對健保財務影響，未來五年會增加每年 8 千 9 百萬至 4 億 1 千萬元的健保財務支出。

本報告以嚴重氣喘患者占總體氣喘患者比率 7.5% 進行上述財務影響估算，若該比率以最大值 10%、最小值 5%、以及嚴重氣喘患者經高強度治療後仍控制不良率為 6.3% 進行敏感度分析，年度總藥費即財務影響分別約為 1 億 2 千萬至 5 億 4 千萬元、5 千 9 百萬至 2 億 7 千萬元、以及 1 億 6 千萬至 7 億 2 千萬元。

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
商品名	Nucala [®]
主成分/含量	Mepolizumab/100 毫克
劑型/包裝	凍晶注射劑/ 100 毫克玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝
WHO/ATC 碼	L04AC06
主管機關許可適應症	表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之成人患者之附加維持治療。
健保給付條件	擬訂中
健保給付價	擬訂中
仿單建議劑量與用法	於上臂、大腿或腹部皮下注射 100 毫克
療程	每 4 週一次
每療程花費	擬訂中

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 105 年 6 月 16 日公告。 在廠商持續降價以及病人需由治療氣喘之專科醫師處置情況下，給付 mepolizumab 用於滿足下列條件之病人： 嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘成年病患，經高劑量類固醇吸入劑 (ICS) 與一或多項額外的氣喘控制型藥物(例如長效乙二型作用劑[β 2-agonist])治療仍控制不良者。而且，投藥前，血中嗜伊紅性白血球大於等於 150cells/mcL，或者，投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球大於等於 300cells/mcL。
PBAC (澳洲)	至民國 105 年 8 月 5 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 105 年 8 月 5 日止，NICE 委員會已完成兩次給付審議會 議，惟正式報告尚未公告。 根據目前已公告之審議報告初稿，委員會不建議給付 mepolizumab。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【舒肺樂凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 105 年 08 月 23 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 1 福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

一、疾病治療現況^a[1, 2]

氣喘(asthma)是一種多樣性疾病(heterogeneous disease)，由多重病因造成，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，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。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。

基於氣喘的人口學、臨床和/或病理生理學特性，有五種氣喘表現型(asthma phenotypes)如下頁所示。針對病情較屬於嚴重氣喘(severe asthma)程度的病人，目前存在一些根據氣喘表現型所給予的治療建議(phenotype-guided treatments)。

^a 根據本案申請藥品針對的目標族群「表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者」，我們以「氣喘」、「asthma」、「severe asthma」做為關鍵字，在網路搜尋引擎尋找最新的氣喘治療指引。我們共搜尋到由全球氣喘創議組織(Global Initiative for Asthma, GINA)發表的氣喘指引(2016 年修訂版)[1]、歐洲呼吸學會(European Respiratory Society, ERS)/美國胸腔學會(American Thoracic Society, ATS)共同發表針對嚴重氣喘的指引(2014 年版)[2]，以及英國胸腔學會、加拿大胸腔學會等組織發表的指引。在我國，較新版的指引為台灣胸腔暨重症加護醫學會發表的「台灣氣喘指引(2014 年修訂版)」。除此之外，尚有台灣諮詢協會根據 2009 年版 GINA 指引編修的「台灣氣喘診療指引(2011 年版)」、台灣氣喘衛教學會發表的「氣喘診療指引(2007 年版)」、國民健康署公告的「氣喘診療指引(2004 年版)」，以及各大醫院發表的相關治療建議。基於台灣胸腔暨重症加護醫學會發表的「台灣氣喘指引(2014 年修訂版)」無法在網上自由獲得，此處，將以 GINA 與 ERS/ATS 的兩份指引為主要依據對象，簡要介紹氣喘相關資訊。

但是，直至今日，尚未有實證資料顯示，特定的病理特徵與特定臨床表現或治療反應有強烈的關聯性。

1. 過敏性氣喘(allergic asthma)

是最容易辨識的氣喘表現型，常始於幼童時期，並與家族過敏疾病相關，病人的痰液檢驗結果常顯示嗜伊紅性氣道感染(eosinophilic airway inflammation)。此類病人對於吸入型皮質類固醇藥物(inhaled corticosteroid, ICS)治療的反應良好。

2. 非過敏性氣喘(non-allergic asthma)

某些成人患者的氣喘與過敏無關，他們的痰液檢查結果可能出現嗜中性白血球、嗜伊紅性白血球，或者少量的發炎細胞。此類病人對於吸入性皮質類固醇藥物的治療反應較差。

3. 遲發性氣喘(late-onset asthma)

某些成人特別是女性，首次出現氣喘症狀是在成年期間。雖然這些病人的病因傾向為非過敏性因素，但是常需要高劑量的皮質類固醇治療，否則，相對易於出現皮質類固醇控制不良的情況。

4. 合併固定性氣道受限的氣喘(asthma with fixed airflow limitation)

某些長期患有氣喘的病人，被認為因為呼吸道重塑(airway wall remodeling)而發展出氣道受限的症狀。

5. 肥胖合併氣喘(asthma with obesity)

某些肥胖的病人同時患有氣喘，他們通常會有較突出的呼吸道症狀，較少出現嗜伊紅呼吸道感染的情况。

氣喘的診斷主要基於兩個面向，即確認呼吸道症狀以及呼氣氣流受阻情況。

1. 評估呼吸道症狀

- (1) 一般而言，會出現一種以上的呼吸道症狀。
- (2) 症狀隨時間變化，嚴重程度也隨之變異。
- (3) 症狀常在夜間或起床時惡化。
- (4) 症狀經常由運動、大笑、過敏原、冷空氣等因素誘發。
- (5) 症狀經常因為病毒感染出現或惡化。

2. 確認呼氣氣流受阻

可經由支氣管擴張劑(BD)可逆性檢測、尖峰呼氣流速測量(peak expiratory flow, PEF)、支氣管激發測試(bronchial challenge test)、運動激發測試等測量結果，確認病人呼氣氣流受阻情況。

氣喘的處置以控制氣喘為基礎的處置(control-based asthma management)為主。另外，針對重度氣喘(severe asthma)或難於控制(difficult-to-treat asthma)的病人，尚有以痰液結果介導的處置(sputum-guided treatment)，以及以吐氣一氧化氮濃度(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FENO)介導的處置。

整體來說，確診過後，氣喘病人的處置為一持續變動調整的過程，即評估→給予治療→調整治療內容(階梯式上下調整病人使用的藥物與劑量)→觀察病人反應→評估。其中，對於每位病人的氣喘評估，應涵蓋氣喘控制^b、治療相關議題^c、其他共病處置等內容。氣喘的治療包含非藥物治療與藥物治療兩大類：

1. 非藥物治療

除藥物治療外，一些非藥物治療的建議，亦對病人的症狀控制或降低未來氣喘急性發作風險有所助益。可能的項目有戒菸、規律運動、避免職業相關的致敏物(sensitizers)、避免可能造成氣喘症狀惡化的藥物、避免室內過敏原、避免室內汙染的空氣^d、健康飲食、降低體重等。

2. 藥物治療

長期氣喘治療的藥物分為三類：

- (1) 常規使用的控制型藥物(controller medications)
- (2) 氣喘急性發作、惡化或預防運動導致支氣管收縮的緩解型藥物(reliever[rescue]medications)，
- (3) 重度氣喘病人使用輔助治療(add-on therapy)，亦即，當病人已接受最適之高劑量控制型藥物治療後，仍持續出現症狀和/或急性發作情況時，可以考慮給與此類輔助治療。

氣喘藥物的階梯式治療方案，依病情嚴重程度分為五個等級。本案藥品 mepolizumab 係作為第五階藥物的選項之一，主要針對嗜伊紅性白血球重度氣喘的病人，在接受過最適的第四階藥物治療，且有良好的遵醫囑性並正確操作吸入型氣喘藥物，仍舊持續出現症狀或氣喘急性發作者之輔助使用(實證等級 B)。同位階之其他治療方案尚有，在基礎治療上增加使用 tiotropium(add-on tiotropium，

^b 氣喘控制囊括兩個面向，即「症狀控制」與「未來出現不良結果的風險評估」。所謂「症狀控制」包括評估病人白天/夜晚症狀的變化、急性症狀使用緩解藥物的情況、日常生活活動力的情形等。「未來的不良結果」包含氣喘急性發作(exacerbation)、固定性氣道受限、藥物副作用等。

^c 治療相關議題特別針對吸入性藥物的操作技巧和遵醫囑性等問題。

^d 此項內容是建議氣喘病人家中應使用不會造成空氣汙染的烹飪用具，並盡可能將汙染的空氣排出至室外。

實證等級 B)、增加使用 omalizumab(實證等級 A)、增加低劑量口服皮質類固醇($\leq 7.5\text{mg/day}$ prednisone equivalent, 實證等級 D)、支氣管熱整型術(bronchial thermoplasty, 實證等級 B)、根據痰液細胞學檢查結果來選擇治療(sputum-guided treatment, 實證等級 A)等。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[3, 4]

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心[3](WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面，查詢到本案申請藥品 mepolizumab 之 ATC 碼為 L04AC06，屬免疫抑制劑類(L04A immunosuppressants)之介白素抑制劑(L04AC interleukin inhibitors)。此一分類層級共有 12 項成分，經查證，共有 mepolizumab、basiliximab、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、secukinumab、siltuximab 等七個品項已獲得我國上市許可。惟其中並無與本案藥品同為氣喘之治療藥品。

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」[4]頁面，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘」，僅獲得一筆資料，即本案申請藥品。若將適應症修改為「嚴重氣喘」，則獲得三筆資料，除本案藥品外，尚有 salmeterol xinafoate, fluticasone propionate^c 成分之兩項藥品。如果進一步修改適應症為「氣喘附加療法」，則可以獲得一筆資料，即 omalizumab。

基於本案藥品的目標治療族群為「嚴重氣喘且控制不良之成人患者」且作為「附加維持治療」，經彙整上述搜尋結果，僅 omalizumab 與本案藥品具有較接近的治療地位。值得注意之處是，此兩項藥物之作用機轉與適應症並不相同^f，但似乎有少部分病人仍同時符合 mepolizumab 與 omalizumab 治療的適用條件。故而，雖然目前臨床實證資料仍不充足，此處仍表列 omalizumab 相關資訊以供參考。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件 ^g
L04AC06 mepolizumab	表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory)	注射劑	本案申請藥品

^c Seretide(salmeterol xinafoate, fluticasone propionate)在我國的上市許可適應症，為「成人及 12 歲以上青少年之嚴重氣喘及中至重度(FEV1<60%)慢性阻塞性肺部疾病之維持性治療」[4]。

^f 此兩項藥品之相同之處為，皆作為輔助之附加維持治療用藥。

^g 僅列出與本案藥品適應症相近之內容。

	eosinophilic asthma)之成人患者之附加維持治療。		
R03DX05 omalizumab	<p>1.過敏性氣喘附加療法：喜瑞樂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(Beta 2-agonist)治療下仍有頻繁的日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化紀錄之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童(6歲及以上)的氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低(FEV1<80%)。喜瑞樂僅適用於證實為IgE媒介型之氣喘病人。</p> <p>2.慢性自發性蕁麻疹附加療法(CSU)：喜瑞樂適用於治療對H1抗組織胺製劑治療反應不佳之慢性自發性蕁麻疹成人及青少年(12歲及以上)患者作為附加治療。</p>	注射劑	<p>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。</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。</p> <p>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 以上或其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(β2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括：日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者)。</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% 與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20%以上。</p>

三、療效評估報告(含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane 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)	2016年6月公告。
PBAC (澳洲)	至2015年8月5日尚未公告。
NICE (英國)	至2015年8月5日尚未公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(USFDA) 審查資料。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2016年7月12日收到廠商完整送審資料一份。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [5]

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”後，共獲得兩筆資料。其中，與本案相關者，為 2016 年 6 月 16 日公告，加拿大腫瘤藥物共同評估組織專家審查委員會之審議結果。以下將重點摘要該份報告以供參考。

1. 委員會建議內容

在廠商持續降價以及病人需由治療氣喘之專科醫師處置情況下，給付 mepolizumab 用於滿足下列條件之病人：

嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘成年病患，經高劑量類固醇吸入劑(ICS)與一或多項額外的氣喘控制型藥物(例如長效乙二型作用劑[β 2-agonist])治療仍控制不良者。而且，投藥前，血中嗜伊紅性白血球大於等於 150cells/mcL，或者，投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球大於等於 300cells/mcL。

2. 委員會建議理由(療效部分)

兩項分別納入 576 人(MENSA 試驗)與 135 人(SIRIUS 試驗)之雙盲、隨機分派、安慰劑對照第三期臨床試驗結果顯示：

- (1) 針對正在接受高劑量類固醇吸入劑，以及一或多項額外的氣喘控制型藥物治療的病人，在試驗第 32 週，與安慰劑相比，mepolizumab 顯著降低病人臨床急性發作頻率。

- (2) 針對正在接受高劑量類固醇吸入劑、一或多項額外的氣喘控制型藥物，以及口服皮質類固醇每天 5~35 毫克治療的病人，在試驗第 24 週，與安慰劑相比，mepolizumab 有較大的可能性降低病人每日的口服皮質類固醇劑量。

註：廠商提交一份間接比較分析，係針對同時適用 mepolizumab 與 omalizumab 的嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘病患，評估其相對療效與安全性表現。委員會認為該項分析有嚴重的侷限性，且結果具高度不確定性。所以，無法自該分析攫取穩健的結論，以呈現此兩項藥品之相對療效/安全性和成本效益比較結果。

3. 委員會的參考資料

委員會參考的資料包含 CDR 完成的一份系統性文獻回顧ⁱ、對於廠商經濟模型和預算衝擊分析的評估報告、氣喘病人代表團體的意見等。

其中，病人代表團體的資料係原自於 Ontario Lung Association(OLA)與 Aathma Society of Canada(ASC)/National Asthma Patient Alliance(NAPA) 兩個團體。這兩個病人代表團體的病人意見，皆由該團體之網路意見徵詢或個人面談彙集而成。主要內容包括以下三點：

- (1) 氣喘症狀造成病人日常生活(學校或工作)的負面影響。
- (2) 目前的治療藥物雖然能部分緩解症狀，但是基於副作用和療效不佳等因素考量，病人的遵醫囑性差。
- (3) 目前用於治療其他表現型之嚴重氣喘藥物(例如 omalizumab)，在治療大多數嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人時療效不佳。嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人對於不存在其他治療選項的情形覺得沮喪。

(二)PBAC (澳洲) [6]

在澳洲衛生福利部網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”後，共得到兩筆資料。惟其中並無醫療科評估報告或給付審議資料可以參考。

(三)NICE (英國) [7]

在 NICE 網頁鍵入關鍵字“mepolizumab”，共搜尋到三筆資料。其中，僅

ⁱ CDR 完成的系統性文獻回顧共納入兩項雙盲、隨機分派、安慰劑對照第三期臨床試驗，即 MENSA 試驗與 SIRIUS 試驗。為避免資訊重複，此兩項試驗之相關內容，請參閱本報告第(四)節。

一筆資料與本案相關，即針對 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球嚴重氣喘治療的評估進度說明。

2016 年 6 月底前，委員會已完成兩次給付評估會議，至 8 月 5 日止，尚未公告最終決策。惟根據 6 月份公告，針對審議結果諮詢各方意見的報告(Appraisal consultation document)[7]內容顯示，委員會不建議給付 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良患者之附加維持治療。

根據這份報告，廠商於送審資料中，在療效部分主要以 DREAM, MENSA 與 SIRIUS 三項隨機分派試驗呈現 mepolizumab 的療效，並以三項早期臨床試驗 (SB-240563/006, CRT110184 & SB-240563/046)和兩項觀察性試驗(COLUMBA & COSMOS^j)結果作為支持性證據。

委員會綜合所有可以獲得的實證資料以及病人代表與臨床專家意見，在療效部分提出 11 點結論。其中，影響決策較大的三項結論如下：

1. 委員會同意 mepolizumab 與安慰劑相比，能夠有效降低病人氣喘急性發作的頻率。
2. 對於廠商進行的間接比較分析(mepolizumab vs. omalizumab)，委員會認為具有高度不確定性，不適合作為決策使用。
3. 英國境內適用 mepolizumab 的目標族群設定為，血中嗜伊紅性白血球大於或等於 300cells/mcL/年，且需包含至少以下一項條件：
 - (1) 前一年出現四次或以上之氣喘急性發作；
 - (2) 持續使用口服皮質類固醇。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [8]

在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“fulvestrant”後，共獲得一筆[8]資料，即 2016 年 6 月 13 日公告之本案藥品給付評估會議決議，結論如下：

基於與安慰劑相比，mepolizumab 可以減少表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘成年病人的氣喘急性發作(asthma exacerbations)發生率，並且降低口服皮質類固醇的維持劑量，同時，考量實施用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)

^j COLUMBA 試驗是 DREAM 試驗結束後接續追蹤 3.5 年的公開標籤試驗。COSMOS 試驗則是 MENSA 與 SIRIUS 試驗結束後接續追蹤 1 年的公開標籤試驗。

後，可以改善 mepolizumab 的成本效益值，據此，蘇格蘭藥物委員會同意有條件給付 mepolizumab。而此項給付建議，僅在廠商願意持續進行風險分攤方案，或者，提供相等或更低藥價(listing price)之情況下始得成立。

適應症：mepolizumab 做為表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者之附加維持治療^k。

給付規定：在治療之初，病人的血中嗜伊紅性白血球至少 150cells/mcL ($0.15 \times 10^9/L$)，而且，過去一年間至少有四次氣喘急性發作或正在接受口服皮質類固醇治療者。

2. 歐洲藥物管理局[9](EMA)與美國食品藥物管理局[10](USFDA)審查資料

在歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)與美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”後，各搜尋到審查報告一份。經全文閱讀後我們瞭解到，歐美地區核准的 mepolizumab 上市許可適應症內容不盡相同，而我國食品藥物管理署(TFDA)核准的適應症內容則與 EMA 核准者相同，詳細內容如表四所示。以下將彙整 EMA 與 USFDA 的審查資料，以及 ClinicalTrial.gov[11]搜尋到的相關臨床試驗資訊以供參考。

表四、EMA、USFDA、TFDA 核准 Nucala(mepolizumab)用於嚴重氣喘治療的適應症

機構	適應症
EMA	Nucala is indicated as an add-on treatment for severe <u>refractory</u> eosinophilic asthma in adult patients .
USFDA	NUCALA is an interleukin-5 antagonist monoclonal antibody (IgG1 kappa) indicated for add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older , and with an eosinophilic phenotype. Limitations of Use: <ul style="list-style-type: none"> • Not for treatment of other eosinophilic conditions. • Not for relief of acute bronchospasm or status asthmaticus.
TFDA	表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之成人患者之附加維持治療。

Mepolizumab 最早的臨床試驗(study 06)始於 1999 年，收納 362 位中度氣喘病患為期 12 週的試驗，但試驗結果並未顯現其改善病人肺功能的療效。這項試驗失敗後的 10 年間，沒有任何大型的臨床試驗再度執行。直到 2009 年，兩項小型(61 位受試者的 52 週試驗、20 位受試者的 16 週試驗)的探索試驗結果發表，

^k 原文為“Mepolizumab as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adult patients.”

顯示 mepolizumab 對於嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘此一次族群，可能可以降低病人氣喘急性發作頻率。

基於前述試驗結果，廠商首先進行一項為期 52 週的氣喘急性發作與劑量探索試驗(MEA112997, DREAM 試驗)，主要納入具有嗜伊紅性呼吸道發炎的嚴重氣喘病人。之後，根據 DREAM 試驗的正向結果進一步執行兩項試驗，亦即，再次驗證 mepolizumab 降低氣喘急性發作的 MENSA 試驗(MEA115588)，與探究 mepolizumab 降低病人使用類固醇劑量的 SIRIUS 試驗(MEA115575)。除此之外，與長期安全性相關的試驗共有兩項(MEA115661 & MEA115666)，MEA115666 目前仍在進行中。上述各項試驗之重點內容如表五~六所示。

DREAM 試驗與 MENSA 試驗皆為評估受試者氣喘急性發作改善情況的試驗，目標族群為進入試驗前 12 個月，需接受高劑量類固醇吸入劑治療，且表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘病人。DREAM 試驗對於病人嗜伊紅性白血球表現型的分析標準包含一或多項，如表六所示。後來，基於其他研究結果顯示，依據周邊血之嗜伊紅性白血球濃度¹，以及病人前一年氣喘急性發作次數為標準，最能預測出 mepolizumab 的主要療效獲益族群。據此，MENSA 試驗與 SIRIUS 試驗的病人納入標準皆以此為基準。

SIRIUS 試驗為一觀察受試者在接受 mepolizumab 之輔助治療後，其口服皮質類固醇劑量降低情況的試驗。主要目標族群為，進入試驗前六個月，常規接受高劑量類固醇吸入劑以及全身性皮質類固醇^m治療的嚴重氣喘病人。試驗早期(3~10 週)，受試者口服皮質類固醇劑量會被調整到，能夠維持氣喘控制的最低劑量。之後，口服皮質類固醇的劑量調整，會按照試驗設計的規劃進行。

基於 DREAM 試驗與 MENSA 試驗的試驗設計相近，此處遂以 EMA 報告中之統合分析數據，呈現 mepolizumab 的療效表現。分析以意圖治療族群(intent-to-treat population)為標的，並由三個面向分別進行(如下所示)。分析之受試者人數為 1192 人，其中，包括 26 位青少年以及 105 位(9%)老年人。分析數據重點摘要於表七~九。

- | | |
|------------------------|---------|
| (1) 75mg IV | vs. 安慰劑 |
| (2) 75mg IV + 100mg SC | vs. 安慰劑 |
| (3) mepolizumab 所有劑量合併 | vs. 安慰劑 |

總結來說，在降低受試者氣喘顯著急性發作頻率此一指標，統合分析結果與 MENSA 試驗(100mg SC)結果方向一致，亦即，與安慰劑相比，mepolizumab 具統計顯著降低病人氣喘急性發作比例。

¹ Peripheral blood eosinophil threshold: ≥ 300 cells/ μ L in the prior year or ≥ 150 cells/ μ L at baseline。

^m 全身性皮質類固醇劑量為 5~35 mg prednisone，或與此相當之其他皮質類固醇藥品。

統合分析	M75mg IV	降低 48% , p<0.001 ;
	M75mg IV + 100mg SC	降低 49% , p<0.001 ;
MENSA 試驗	M100mg SC	降低 53% , p<0.001 。

此外，在降低受試者因氣喘急性發作需要急診或住院比例此一指標，亦與上述分析有相近的結果。

統合分析	M75mg IV	降低 42% , p=0.037 ;
	M75mg IV + 100mg SC	降低 47% , p=0.007 ;
MENSA 試驗	M100mg SC	降低 61% , p=0.015 。

另一方面，針對年齡、性別、種族、地域等次族群進行的分析，大致來說，皆表現出 mepolizumab 在各項次族群降低受試者氣喘急性發作效益的傾向。惟某些次族群因人數較少，造成信賴區間的分析結果範圍較大，特別是青少年與非裔這兩個族群ⁿ。值得注意之處是，針對受試者血中嗜伊紅性白血球濃度所進行的分析結果顯示，受試者基礎值 $\geq 500\text{cells}/\mu\text{L}$ 者的治療成效最佳，而基礎值 $< 300\text{cells}/\mu\text{L}$ 者，其療效不顯著或僅具有些許療效，詳細數據如表十所示。在 EMA 與 USFDA 報告中皆有討論這種運用血中嗜伊紅性白血球濃度^o，以篩選治療目標族群的方法。就兩份報告所言^p，對於分析方法中設定的標準仍存在不確定性，需等待進一步研究確認，臨床是否以此標準即可篩選出此類表現型的病人。

藥物安全性的分析數據，主要源自於三項樞紐試驗(DREAM, MENSA & SIRIUS)以及兩項長期安全性試驗(MEA115661 & MEA115666)。除 MEA115666 試驗仍在進行中，其餘試驗的意圖治療族群共納入 2022 位受試者(661 位接受安慰劑)，其中，1229 位為嗜伊紅性白血球嚴重氣喘受試者(1018 位接受 mepolizumab SC)。這 1018 位受試者中，14% 接受治療時間達 12 個月，86% 的治療時間在 12~24 個月之間。

一般不良事件($\geq 3\%$)的發生率，mepolizumab 組與安慰劑組表現相近(79% vs. 82%)。最常見的不良事件為頭痛與鼻咽炎。這些不良事件的嚴重程度屬輕至中度，通常在數天內即可痊癒。整體而言，所有受試者呈報的一般不良事件數，隨著時間推移逐步降低，但類型相近。而嚴重不良事件的分析結果，則顯示 mepolizumab 100mg SC 組與 75mg IV 組的嚴重不良事件發生率較安慰劑組為低。源自 MEA115661 的長期不良事件追蹤結果，與上述合併分析的結果方向一致，也沒有新增特別需要注意的不良事件。

ⁿ 統合分析中，共有 12~17 歲之青少年 26 人，非裔 40 人(~3%)。

^o 包含治療初始血中嗜伊紅性白血球大於等於 $150\text{cells}/\mu\text{L}$ ，或者，投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球大於等於 $300\text{cells}/\mu\text{L}$ 。

^p 詳見 EMA 報告[9] 76/101 頁，以及 USFDA 報告[10] 48~49/99 頁。

表五、Mepolizumab 相關試驗之基礎資料彙整表

試驗	試驗設計	試驗時間	受試族群	受試人數	治療藥品	主要療效指標	試驗中心
療效與安全性之樞紐試驗							
MEA112997 (DREAM)	多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組之劑量探索試驗，並確認 mepo 在控制氣喘急性發作之療效。	52 週	嚴重氣喘並有呼吸道嗜伊紅性感染現象	153 152 156 155	每 4 週注射一次 Mepo 75mg IV Mepo 250mg IV Mepo 750mg IV 安慰劑 IV	病人每年氣喘急性發作頻率	13 國 81 個臨床試驗中心(亞洲僅包括韓國病人)
MEA115588 (MENSA)	多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、安慰劑對照、平行分組之療效/安全性試驗。	32 週	同上	194 191 191	每 4 週注射一次 Mepo 100mg SC Mepo 75mg IV 安慰劑	同上	16 國 119 個臨床試驗中心(亞洲包括韓國與日本病人)
MEA115575 (SIRIUS)	多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組試驗。	24 週	同上	69 66	每 4 週注射一次 Mepo 100mg SC 安慰劑	維持氣喘控之下，降低類固醇劑量的情況	10 國 38 個臨床試驗中心(無亞洲國家參與)
長期安全性試驗							
MEA115661	公開標籤之延伸試驗	52 週	MENSA 與 SIRIUS 試驗受試者，該試驗結束後即進入本試驗。	651	每 4 週注射一次 Mepo 100mg SC	安全性評估	19 國 139 個臨床試驗中心(亞洲僅包括韓國病人)
MEA115666	同上	約 3.5 年	DREAM 試驗受試者。與該試驗有 12 個月的間隔。	347	同上	同上	13 國 65 個臨床試驗中心(亞洲包括韓國與日本病人)

表六、DREAM 試驗、MENZA 試驗、SIRIUS 試驗受試者納入條件

	DREAM 試驗	MENZA 試驗	SIRIUS 試驗
基礎氣喘治療藥物	高劑量類固醇吸入劑 +氣喘控治療法 ±口服皮質類固醇藥物		高劑量類固醇吸入劑 +氣喘控治療法 +口服皮質類固醇藥物
氣喘急性發作病史	≥兩次急性發作/每年		未要求此項條件
嗜伊紅性呼吸道 感染病人之納入標準	<ul style="list-style-type: none"> ■ 血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300cells/mcL，或 ■ 痰液內血中嗜伊紅性白血球 ≥ 3%，或 ■ FENO* ≥ 50ppb，或 ■ 降低 ≤ 25% 的 ICS/OCS 劑量後，無法控制氣喘症狀。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 評估時，血中嗜伊紅性白血球 ≥ 150cells/mcL，或 ■ 投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300cells/mcL 	同左

*FENO:Fractional exhaled Nitric Oxide(呼氣一氧化氮濃度)

表七、DREAM 試驗與 MENZA 試驗之基礎資料

	安慰劑	M 100mg SC	M75mg IV	M75mg IV /100mg SC	M 所有劑量	總合
受試人數	N=346	N=194	N=344	N=538	N=846	N=1192
性別，n(%)						
女性	204 (59)	-	209 (61)	325 (60)	511 (60)	715 (60)
男性	142 (41)		135 (39)	213 (40)	335 (40)	477 (40)
年齡(歲)						
平均值(標準差)	47.9(13.08)	-	50.1(12.70)	50.5(13.39)	49.9(12.70)	49.3(12.83)
最小，最大	12, 76		13, 82	12, 82	12, 82	12, 82
年齡層， n(%)						
12~17 歲	9(3)	-	9(3)	16(3)	17(2)	26(2)
18~64 歲	306(88)		302(88)	459(85)	755(89)	1061(89)
≥65 歲	31(9)		33(10)	63(12)	74(9)	105(9)
65~74 歲	28(8)		29(8)	51(9)	62(7)	90(8)
75~84 歲	3(<1)		4(1)	12(2)	12(1)	15(1)

表八、受試者臨床顯著氣喘急性發作評估結果(個別試驗與統合分析結果)

臨床顯著 氣喘急性發作 比例	安慰劑 N=346	M100mg SC N=194	M75mg IV N=344	M75mg IV / M100mg SC N=538	M 所有劑量 N=846
DREAM 試驗					
n	155	-	153	-	461
急性發作比例/年	2.40		1.24		1.28
與安慰劑比較					
Rate ratio(M/安慰劑)	-	-	0.52	-	0.53
95% CI			(0.39, 0.69)		(0.43, 0.67)
P value			<0.001		<0.001
MENSA 試驗					
n	191	194	191	385	385
急性發作比例/年	1.74	0.83	0.93	0.88	0.88
與安慰劑比較					
Rate ratio(M/安慰劑)	-	0.47	0.53	0.50	0.50
95% CI		(0.35, 0.64)	(0.40, 0.72)	(0.39, 0.65)	(0.39, 0.65)
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
DREAM 試驗 + MENSA 試驗					
n	346	-	344	538	846
急性發作比例/年	1.91		1.00	0.98	1.01
與安慰劑比較					
Rate ratio(M/安慰劑)	-	-	0.52	0.51	0.53
95% CI			(0.42, 0.64)	(0.42, 0.62)	(0.44, 0.62)
P value			<0.001	<0.001	<0.001

表九、受試者氣喘急性發作需要住院/急診的評估

急性發作需住院 或急診處置	安慰劑 N=346	M100mg SC N=194	M75mg IV N=344	M75mg IV/ 100mg SC N=538	M 所有劑量 N=846
DREAM 試驗 + MENSA 試驗					
n	346	-	344	538	846
急性發作比例/年	0.26		0.15	0.14	0.16
與安慰劑比較					
Rate ratio(M/安慰劑)	-	-	0.58	0.53	0.60
95% CI			(0.35, 0.97)	(0.33, 0.84)	(0.40, 0.89)
P value			0.037	0.007	0.012

表十、受試者臨床氣喘顯著急性發作之分析-依據血中嗜伊紅性白血球濃度分析

	安慰劑 N=346	M75mg IV/100mg SC N=538	M 所有劑量 N=846
DREAM 試驗 + MENSA 試驗			
<150 cells/ μ L			
n	66	123	199
急性發作比例/年	1.73	1.16	1.28
與安慰劑比較			
Rate ratio(M/安慰劑)	-	0.67	0.74
95% CI		(0.46, 0.98)	(0.52, 1.04)
150 ~ 300 cells/ μ L			
n	86	139	224
急性發作比例/年	1.41	1.01	0.95
與安慰劑比較			
Rate ratio(M/安慰劑)	-	0.72	0.67
95% CI		(0.47, 1.10)	(0.45, 1.01)
300 ~ 500 cells/ μ L			
n	76	109	180
急性發作比例/年	1.64	1.02	1.06
與安慰劑比較			
Rate ratio(M/安慰劑)	-	0.62	0.64
95% CI		(0.41, 0.93)	(0.45, 0.92)
\geq 500 cells/ μ L			
n	116	162	238
急性發作比例/年	2.49	0.67	0.75
與安慰劑比較			
Rate ratio(M/安慰劑)	-	0.27	0.30
95% CI		(0.19, 0.37)	(0.23, 0.40)

在 SIRIUS 試驗，探討 mepolizumab 之輔助治療是否可以降低受試者口服皮質類固醇劑量的研究，結果顯示，與安慰劑組相比，mepolizumab 組受試者可以顯著降低皮質類固醇的劑量，詳細結果如表十一所示。

表十一、SIRIUS 試驗受試者口服皮質類固醇劑量降低比例

	安慰劑組(N=66)	Mepolizumab 組(N=69)
依據基礎值到試驗第 20~24 週的口服皮質類固醇降低劑量分類		
90% ~ 100%	7 (11%)	16 (23%)
75% ~ <90%	5 (8%)	12 (17%)

	安慰劑組(N=66)	Mepolizumab 組(N=69)
50% ~ 75%	10 (15%)	9 (13%)
>0% ~ <50%	7 (11%)	7 (10%)
劑量位降低，無法控制病情，退出試驗	37 (56%)	25 (36%)
Odds ratio (95% CI), p value		2.39 (1.25, 4.56), 0.008

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：嚴重氣喘病人 排除條件：其他嚴重程度之氣喘病人
Intervention	Mepolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧與統合分析類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 8 月 9 日，以 (mepolizumab) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字 “mepolizumab” 後，共得到 90 筆資料。其中，包含兩篇 Cochrane Review、一篇其他回顧類文獻 (Other Reviews)、84 篇試驗類 (trials) 文獻以及三篇科技評估報告。針對初步納入之 Cochrane Review、其他回顧類文獻以及科技評估報告，經過逐筆

標題與摘要閱讀後，共有兩篇[12, 13]文獻被納入進一步彙整。排除之研究包括主題不符、早期預警系統報告(NIHR HSC)，以及一篇以德文發表之醫療科技評估報告(IQWiG)。

總結在 Cochrane Library 的文獻搜尋，共納入兩篇研究。

B. PubMed

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”，共得到 234 筆資料。若進一步限縮搜尋範圍至系統性文獻回顧或統合分析類研究，則獲得 14 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩篇研究與本案相關，惟其與 Cochrane Library 搜尋結果重複，故而，此處予以略過。

總結在 PubMed 的文獻搜尋，並未納入任何研究。

C. Embase

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”，共得到 1,150 筆資料。如果進一步設定搜尋範圍至研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，則搜尋到 35 筆資料。經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有四篇文獻之研究主題與本案相符。其中，兩篇文獻與 Cochrane Library 和 PubMed 搜尋結果重複，此處予以排除；另外兩篇為研討會摘要，其中一篇係針對 mepolizumab 受試者住院率的統合分析，與本報告第四節之內容重複，所以此處予以略過；另一篇研討會摘要之研究主題為 mepolizumab 與 omalizumab 的相對療效比較，具參考價值，所以，納入進一步彙整。

總結在 Embase 的文獻搜尋，共納入一篇研討會摘要。

D. 電子資料庫搜尋總結

針對 mepolizumab 用於「表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者之附加維持治療」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“mepolizumab”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 55 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入兩篇發表於 2013 年及 2015 年的文獻，和一篇發表於 2016 年的研討會摘要進一步彙整。這三篇研究除研討會摘要由廠商支持完成外，其餘兩篇皆未與廠商有利益衝突關係。

兩篇系統性文獻回顧/統合分析研究之重點內容請參閱附錄表二。總結

來說，我們可以獲得以下結論，惟基於統合分析可能產生的各種偏差，解讀時宜謹慎。

(a) 統合分析(mepolizumab vs. 安慰劑)

包含一篇 Cochrane Review 在內的兩篇文獻，納入與 mepolizumab 相關的隨機分派試驗(包含不同年齡、氣喘嚴重程度、表現型)，想要分析與安慰劑相比，mepolizumab 在降低病人氣喘急性發作、生活品質等指標的表現。

這兩篇文獻皆在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE 等大型電子資料庫進行系統性文獻搜尋。兩篇文獻皆未將語言與文獻發表年代作為篩選標準。

兩篇文獻分別納入八篇與七篇研究，分析總人數為 1707 人與 1131 人。針對生活品質此一指標的分析，分別納入四篇與三篇研究。納入各項試驗使用的生活品質評估標準不盡相同，包含 AQLQ、SGRQ 等問卷。總結來說，兩篇研究的結果方向大致相同，即 mepolizumab 組受試者生活品質表現較佳。但是，基於 Cochrane Review 結論處所言，「針對 mepolizumab 用於氣喘治療的成效，作者無法由這篇系統性文獻回顧得到穩健的結論。基於 IV 用法尚未獲得上市許可、SC 用法僅有一篇研究針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人，所以，能讓作者有信心的穩健結論十分有限」，解讀上述總結時應謹慎。

(b) 間接比較(mepolizumab vs. omlizumab) – 研討會摘要

雖然，mepolizumab 與 omalizumab 係針對不同表現型的嚴重氣喘病人，但是，部分病人同時適用此二種治療。

由廠商支持完成的一項間接比較分析，想要評估在標準治療之外，mepolizumab(100mg SC)與 omalizumab(劑量依據病人公斤體重之 IgE 水平而定)對於嚴重氣喘病人的療效表現。

作者進行一項系統性文獻回顧，納入受試者為年齡 12 歲以上、接受高劑量類固醇吸入劑與一項以上之氣喘控制藥物，且有急性發作病史的嚴重氣喘病人的隨機分派試驗，並從兩個面向分析，即(1)適合兩種藥物治療的病人，(2)僅適合其中一項藥物治療的病人。

適合兩種藥物治療的病人數為 561 人，僅適合一種藥物治療的病人

數為 1652 人。兩項分析結果皆顯示，與安慰劑相比，mepolizumab 或 omalizumab 治療皆得以降低病人的氣喘急性發作頻率。而與 omalizumab 相比時，mepolizumab 的表現較佳，數據如下所示。

第(1)個面向的分析：Rate ratio: 0.66；95% CrI: 0.37, 1.19。

第(2)個面向的分析：Rate ratio: 0.63；95% CrI: 0.45, 0.89。

(五)建議者提供之資料

廠商自評 Nucala (mepolizumab) 為突破創新新藥，並於送審資料第 11 節執行系統性文獻回顧步驟。整體而言，送審資料內容說明大致清楚。在系統性文獻回顧部分，依據 AMSTAR 標準進行品質評估，若能加強納入文獻之利益衝突描述與品質評估等項目，則將臻至完善。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

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

(1) 直接比較：(比較品為安慰劑)

三項樞紐試驗(DREAM、MENSA、SIRIUS 試驗)

(2) 間接比較：(比較品為 omalizumab)

- a. 由廠商支持完成，於 2016 年 2 月發表的一篇間接比較分析(研討會摘要)。
- b. 加拿大 CADTH、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 的給付審議會議報告。(內容皆提及由廠商完成的間接比較分析之部分數據)

2. 相對療效與相對安全性

與本案相關之樞紐試驗共有三項。DREAM 試驗(MEA112997)為一

為期 52 週的氣喘急性發作與劑量探索試驗、MENZA 試驗(MEA115588) 為一為期 32 週驗證 mepolizumab 降低氣喘急性發作的試驗、SIRIUS 試驗(MEA115575)為一為期 24 週探究 mepolizumab 降低病人使用類固醇劑量的試驗。除此之外，與長期安全性相關的試驗共有兩項(MEA115661 & MEA115666)，MEA115666 目前仍在進行中。上述各項試驗之重點內容如表五~六所示。

基於 DREAM 試驗與 MENSA 試驗的試驗設計相近，此處遂以 EMA 報告中之統合分析數據，呈現 mepolizumab 的療效表現。分析以意圖治療族群(intent-to-treat population)為標的，並由三個面向分別進行(如下所示)。分析之受試者人數為 1192 人，其中，包括 26 位青少年以及 105 位(9%)老年人。分析數據之重點摘要於表七~九。

- (1) 75mg IV vs. 安慰劑
- (2) 75mg IV + 100mg SC vs. 安慰劑
- (3) mepolizumab 所有劑量合併 vs. 安慰劑

總結來說，在主要療效指標降低受試者氣喘顯著急性發作頻率方面，統合分析結果與 MENSA 試驗(100mg SC)結果方向一致，亦即，與安慰劑相比，mepolizumab 具統計顯著降低病人氣喘急性發作比例。

統合分析	M75mg IV	降低 48%，p<0.001；
	M75mg IV + 100mg SC	降低 49%，p<0.001；
MENZA 試驗	M100mg SC	降低 53%，p<0.001。

此外，在降低受試者因氣喘急性發作需要急診或住院比例此一指標，亦與上述分析有相近的結果。

統合分析	M75mg IV	降低 42%，p=0.037；
	M75mg IV + 100mg SC	降低 47%，p=0.007；
MENZA 試驗	M100mg SC	降低 61%，p=0.015。

另一方面，針對年齡、性別、種族、地域等次族群進行的分析，大致來說，皆表現出 mepolizumab 在各項次族群降低受試者氣喘急性發作效益的傾向。值得注意之處是，針對受試者血中嗜伊紅性白血球濃度所進行的分析結果顯示，受試者基礎值 ≥ 500 cells/ μ L 者的治療成效最佳，而基礎值 < 300 cells/ μ L 者，其療效不顯著或僅具有些許療效，詳細數據如表十所示。在 EMA 與 USFDA 報告中皆有討論這種運用血中嗜伊紅性白血球濃度，以篩選治療目標族群的方法。就兩份報告所言，對於分析方法中設定的標準仍存在不確定性，需等待進一步研究確認，臨床是否

以此標準即可篩選出此類表現型的病人。

藥物安全性的分析數據，主要源自於三項樞紐試驗(DREAM, MENSA & SIRIUS)以及一項長期安全性試驗(MEA115661)。這些試驗的意圖治療族群共涵蓋 2022 位受試者(661 位接受安慰劑)，其中，1229 位為嗜伊紅性白血球嚴重氣喘受試者(1018 位接受 mepolizumab SC)。這 1018 位受試者中，14%接受治療時間達 12 個月，86%的治療時間在 12~24 個月之間。

一般不良事件($\geq 3\%$)的發生率，mepolizumab 組與安慰劑組表現相近(79% vs. 82%)。最常見的不良事件為頭痛與鼻咽炎。這些不良事件的嚴重程度屬輕至中度。嚴重不良事件的分析結果，則顯示 mepolizumab 100mg SC 組與 75mg IV 組的嚴重不良事件發生率較安慰劑組為低。源自 MEA115661 的長期不良事件追蹤結果，與上述合併分析的結果方向一致，也沒有新增特別需要注意的不良事件。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH/pCODR

在廠商持續降價以及病人需由治療氣喘之專科醫師處置情況下，給付 mepolizumab 用於滿足下列條件之病人：

嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘成年病患，經高劑量類固醇吸入劑(ICS)與一或多項額外的氣喘控制型藥物(例如長效乙二型作用劑[$\beta 2$ -agonist])治療仍控制不良者。而且，投藥前，血中嗜伊紅性白血球大於等於 150cells/mcL，或者，投藥前 12 個月，血中嗜伊紅性白血球大於等於 300cells/mcL。

(2) 澳洲 PBAC

在澳洲衛生福利部網頁，鍵入關鍵字“mepolizumab”後，共得到兩筆資料。惟其中並無醫療科評估報告或給付審議資料可以參考。

(3) 英國 NICE

在 2016 年 6 月底前，委員會已完成兩次給付評估會議，至 8 月 5 日止，尚未公告最終決策。惟根據 6 月份公告，針對審議結果諮詢各方意見的報告(Appraisal consultation document)顯示，委員會不建議給付 mepolizumab 用於嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良患者之附加維持治療。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

針對 mepolizumab 用於「表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良之成人患者之附加維持治療」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“mepolizumab”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 55 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入兩篇發表於 2013 年及 2015 年的文獻，和一篇發表於 2016 年的研討會摘要進一步彙整。這三篇研究除研討會摘要由廠商支持完成外，其餘兩篇皆未與廠商有利益衝突關係。

兩篇系統性文獻回顧/統合分析研究的重點內容請參閱附錄表二。總結來說，我們可以獲得以下結論，惟基於統合分析可能產生的各種偏差，解讀時宜謹慎。

(a) 統合分析(mepolizumab vs. 安慰劑)

包含一篇 Cochrane Review 在內的兩篇文獻納入與 mepolizumab 相關的隨機分派試驗(包含不同年齡、氣喘嚴重程度、表現型)，想要分析與安慰劑相比，mepolizumab 在降低病人氣喘急性發作、生活品質等指標的表現。

這兩篇文獻皆在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE 等大型電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟。兩篇文獻皆未將語言與文獻發表年代作為篩選標準。

兩篇文獻分別納入八篇與七篇研究，分析總人數為 1707 人與 1131 人。針對生活品質此一指標的分析，分別納入四篇與三篇研究。納入試驗使用的生活品質評估標準不盡相同，包含 AQLQ、SGRQ 等問卷。總結來說，兩篇研究的結果方向大致相同，即 mepolizumab 組受試者生活品質表現較佳。但是，基於 Cochrane Review 結論所言，「針對 mepolizumab 用於氣喘治療的成效，作者無法由這篇系統性文獻回顧得到穩健的結論。基於 IV 用法尚未獲得上市許可、SC 用法僅有一篇研究針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人，所以，能讓作者有信心的穩健結論十分有限」，解讀上述總結時應謹慎。

(b) 間接比較(mepolizumab vs. omlizumab) – 研討會摘要

雖然，mepolizumab 與 omalizumab 係針對不同表現型的嚴重氣喘病人，但是，部分病人同時適用此二種治療。

由廠商支持完成的一項間接比較分析，想要評估在標準治療之外，mepolizumab(100mg SC)與 omalizumab(劑量依據病人公斤體重之 IgE 水平而定)對於嚴重氣喘病人的療效表現。

作者進行一項系統性文獻回顧，納入受試者為年齡 12 歲以上、接受高劑量類固醇吸入劑與一項以上之氣喘控制藥物，且有急性發作病史的嚴重氣喘病人的隨機分派試驗，並從兩個面向分析，即(1)適合兩種藥物治療的病人，(2)僅適合其中一項藥物治療的病人。

適合兩種藥物治療的病人數為 561 人，僅適合一種藥物治療的病人數為 1652 人。兩項分析結果皆顯示，與安慰劑相比，mepolizumab 或 omalizumab 治療皆得以降低病人的氣喘急性發作頻率。而與 omalizumab 相比，mepolizumab 的表現較佳，數據如下所示。

第(1)個面向的分析：Rate ratio: 0.66；95% CrI: 0.37, 1.19。

第(2)個面向的分析：Rate ratio: 0.63；95% CrI: 0.45, 0.89。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 6 月 16 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 8 月 5 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 8 月 5 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告，於 2016 年 5 月 6 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未針對本次給付建議摘述相關經濟效益評估文獻。

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) [5]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2016 年 8 月 5 日公布 mepolizumab 的報告，建議 mepolizumab 給付用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘 (severe eosinophilic asthma) 且符合相關臨床標準的成人患者的輔助 (add-on) 維持治療，但收載的條件是在價格上必須大幅地降低。加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 對於本品相關的建議及經濟學評估的評論如下：

建議

加拿大藥品及醫療科技評估機構的加拿大藥物專家委員會建議 mepolizumab 給付用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘成人患者的輔助維持治療，病患要使用過高劑量的吸入性類固醇（inhaled corticosteroids, ICS）及一個或以上的其他額外氣喘控制用藥（例如：長效乙型擬交感神經作用劑[long-acting beta-agonist, LABA]）而無法適當控制，且在開始 mepolizumab 治療前的血中嗜伊紅性白血球計數 ≥ 150 顆/mcL，或在過去 12 個月 ≥ 300 顆/mcL。且必須達到以下的臨床標準任一項，以及符合兩個條件：

臨床標準：

- (1) 在過去 12 個月病人經歷兩次或以上有臨床意義的氣喘惡化，並且於肺功能測試（例如：肺量計[spirometry]）顯示可逆性（至少 12% 和 200 mL）。
- (2) 接受每天口服類固醇治療（oral corticosteroids, OCS）。

條件：

- (1) 病患必須經由對治療氣喘的專門內科醫師處置。
- (2) 價格必須大幅度地降低。

建議的理由：

- (1) 由兩個第三期的雙盲、控制組為隨機分派的安慰劑組的臨床試驗所提出的證據支持了 mepolizumab 的療效與安全性。在 MENSA (N = 576) 試驗中，第 32 週時，對於正在使用高劑量吸入性類固醇的病人，使用 mepolizumab 與安慰劑相比，與臨床意義上氣喘惡化達到統計學上有意義的降低率相關。在 SIRUS 試驗中 (N = 135)，第 24 週時，對於正在使用高劑量吸入性類固醇和一個或以上的其他額外氣喘控制用藥，並且使用口服類固醇 5 mg/天到 35 mg/天的劑量的病人，使用 mepolizumab 與安慰劑相比，更大降低口服類固醇使用劑量的可能性與之相關。
- (2) 加拿大藥物專家委員會以廠商提交的價格進行估計，比較成人嚴重嗜伊紅性白血球氣喘患者接受 mepolizumab 加上標準照護（standard of care, SOC）或是單獨接受標準照護，得到遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為每個經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life-year, QALY）521,000 加幣。因此在此提交價格時，mepolizumab 被認為並不符合成本效益。

注意：

- (1) 當在比較 mepolizumab 加上標準照護或是單獨接受標準照護時，加拿大藥物專家委員會註明價格需要降低 89% 才能使遞增成本效果比值達到每個 QALY 50,000 加幣，或是降低 80% 以達到遞增成本效果比值為每個 QALY 100,000 加幣。
- (2) 廠商提交一份間接治療比較 (indirect treatment comparison, ITC) 的研究評估 mepolizumab 和 omalizumab 用於可以使用此兩種治療的嚴重嗜伊紅性白血球氣喘患者的差異。加拿大藥品及醫療科技評估機構的加拿大藥物專家委員會確認這篇間接治療比較研究中有一些嚴重的限制，並且注意到此結果與高度地不確定性相關聯。因此儘管有嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的治療使用 mepolizumab 比上 omalizumab 的效果、安全性和成本效益的結果，目前還是無法得出確切的結論。

成本與成本效果

廠商提交了一個成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 進行成人嚴重嗜伊紅性白血球氣喘患者使用 mepolizumab 加上標準照護、單獨接受標準照護，以及 omalizumab 加上標準照護的比較。此分析是以加拿大公眾支付方的角度進行分析。標準照護是定義為使用高劑量的吸入性類固醇加上一種額外的控制藥物 (例如：長效乙型擬交感神經作用劑、白三烯受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonists) 或 theophylline)，可加上或不用加入口服類固醇的維持治療。廠商的模型是使用 DREAM、MENSA 和 SIRIUS 試驗的臨床數據提供 mepolizumab 加上標準照護與單獨接受標準照護的比較，並且給予模型的世代使用的基礎特性則是由 MENSA 試驗取得。間接治療比較的結果是用來提供 mepolizumab 加上標準照護與 omalizumab 加上標準照護的比較使用。此分析的評估期間為終身，病患在使用 mepolizumab 或 omalizumab 的治療組別中，皆假設接受這些治療的最大值為 10 年，且所有病患都有接受標準照護。

根據廠商的基本情況分析 (base-case analysis) 顯示，mepolizumab 加上標準照護與單獨接受標準照護的遞增成本效果比值分別為每增加一個經健康生活品質校正生命年 143,778 加幣及 22,540 加幣。在比較 omalizumab 加上標準照護和 mepolizumab 加上標準照護時顯示與較低的成本及較好的效益相關聯。

加拿大藥物專家委員會確認廠商提交的藥物經濟學資料中存在一些限制，包括：

- 放入模型中的年齡會對於成本效果分析的結果造成相當大的變化。當放入比廠商基本情況分析更大或更小的年齡到模型時，遞增成本效果比值會增加。使用可以反映加拿大預期接受 mepolizumab 的年齡層分布會許

會更加合適。

- 本模型可以預測使用 mepolizumab 治療 10 年在死亡率上的效益，並且還有使用 mepolizumab 比上標準照護，再停止治療過後至死亡的遞增效益，這些額外的生命年累計應該會幾乎被包含這十年的期間內。然而因為沒有試驗的數據佐證 mepolizumab 比上標準照護在死亡率上的效益，因此這些結果的效度並不明確。
- 此模型的結果受效用值 (utility value) 的影響敏感。此模型採用的健康狀態效用值是由一個映射算法 (mapping algorithm) 取得，而不是從任何一個 mepolizumab 試驗中直接測量而收集而得。直接測量效用值應該會是更好的方式。
- 基於加拿大藥品及醫療科技評估機構的加拿大藥物專家委員會的可取得的使用量資料，廠商可能高估了分析中使用的 omalizumab 平均劑量的假設。
- Mepolizumab 比上 omalizumab 的成本效用分析因為廠商提交的間接治療比較資料的欠缺，使得效度不明確。

加拿大藥物專家委員會的基本情況分析包括了直接測量的效用值、將評估期間降低為 10 年、omalizumab 和 mepolizumab 有相等功效 (efficacy) 的假設，以及申報資料中 omalizumab 的使用量。mepolizumab 加上標準照護和單獨接受標準照護相比的遞增成本效果比值結果為每經健康生活品質校正生命年 521,000 加幣。當比較 omalizumab 與 mepolizumab 時，加拿大藥物專家委員會重新分析而得出 mepolizumab 的花費較 omalizumab 少的建議。Mepolizumab 加上標準照護的價降分別為 80% 與 89% 時，比上單獨接受標準照護的支付意願 (willingness-to-pay) 的閾值在每經健康生活品質校正生命年分別為 100,000 加幣與 50,000 加幣。當 omalizumab 的施用到達一定的瓶數時，用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘這次族群且這兩種治療都可以選用的病人，使用 mepolizumab 的會比 omalizumab 來的便宜 (基於公開提供的價格)。然而此兩種藥品在功效和安全性上還是存在著相當的不確定性。

2. PBAC (澳洲)

截至 2016 年 8 月 5 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 針對 mepolizumab 用於「嚴重嗜伊紅性白血球氣喘」之醫療科技評估報告。

3. NICE (英國)

截至 2016 年 8 月 5 日止，英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 針對 mepolizumab 用於「嚴重嗜伊紅性白

血球氣喘」之醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭) [8]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2016 年 5 月 6 日公布第 1148/16 號建議報告，建議 mepolizumab 給付用於嚴重嗜伊紅性白血球氣喘的成人患者的輔助維持治療，病患須在開始治療前，嗜伊紅性白血球至少 150 顆/mcL，且在前一年發生至少四次氣喘惡化的情形，或是接受口服類固醇的維持治療。此外委員會的建議有考慮到用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 會改善 mepolizumab 成本效果的結果，因此建議蘇格蘭的國民健康服務 (National Health Service, NHS) 收載時要採取用藥可近性方案，或是採用與之相同或更低的價格。蘇格蘭藥物委員會對於本品相關的建議及經濟學評估的評論如下：

比較性健康經濟學證據摘要

廠商提交了一份成本效用分析，比較 mepolizumab 加上標準照護與單獨接受標準照護，治療族群為 18 歲以上的嚴重復發性嗜伊紅性白血球氣喘，在治療開始前的嗜伊紅性白血球計數每毫升 ≥ 150 顆細胞 ($0.15 \times 10^9/L$)，並且在前一年有四次以上的惡化情形，或使用口服類固醇維持治療。接受標準治療的患者假設都有同時接受高劑量吸入性類固醇以及額外的維持治療，例如長效乙二型作用劑 (long acting β_2 agonists)、白三烯受體拮抗劑或 theophylline。除此之外還提供了 mepolizumab 與 omalizumab 比較的最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)。在這個分析中的患者被認為是一個重疊的族群，同時呈現過敏性及嗜伊紅性白血球氣喘這兩種表現型。要特別注意到蘇格蘭藥物委員會臨床專家指出標準照護可能為合適的比較品，但 omalizumab 可能對於某些患者也為一個相關的比較品。

一份終生的 Markov 模型被廠商提交，次模型的 mepolizumab 臂是由 3 個健康狀態組成：「日復一日的症狀；正在治療中的患者」、「日復一日的症狀；對治療有反應並且繼續治療的患者」和「日復一日的症狀；對治療沒有反應的患者」。病患在進入模型後即為開始接受 mepolizumab 的治療，在 12 個月後，根據是否繼續治療的規範決定後續走向，因此病患不是維持治療，就是移動到接受標準照護。模型採用病患持續接受 mepolizumab 治療的規範為經歷的年惡化率沒有改變，或是相對於基準值的惡化率改善。這些病患在模型中會被歸類到對治療有反應者。在每一個健康狀態中，病患都有可能經歷到不同嚴重程度的惡化，例如惡化而需要短期使用口服類固醇、惡化而需要送急診室，和惡化而需要住院。在標準臂的模型是由一個對治療沒有反應的健康狀態所組成（「日復一日的症狀；對

治療沒有反應的患者」)。

用於經濟分析的臨床試驗數據都是由 MENSAs 試驗中基於目標次族群所進行的事後分析 (post-hoc analysis) 所取得的資料。臨床上有意義的惡化率是從 mepolizumab 的兩個治療臂，也就是 75 mg 靜脈注射途徑或 100 mg 皮下注射途徑的匯總數據中預估而得。Mepolizumab 與年惡化率相關聯，第一年為 1.206，而第一年以後為 0.645，比上標準治療為 2.650。這些結果都有達到統計學上的顯著意義。惡化率分別被應用於 mepolizumab 臂治療的第一年以及之後，以用於說明第 12 個月時繼續治療的評估 (按照 mepolizumab 的產品特性摘要)。當持續治療的規範被應用於模型時，92.3% 的病患符合可以繼續使用 mepolizumab 治療的規範，而這病患會被歸類為對治療有反應者。病患在第一年後持續治療則會被假設每個治療週期皆經歷相同的惡化率降低直到第十年。在第十年之後，病患會被假設在剩下的觀察期間停止治療，而回到接受標準照護。一份網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 被提交以支持 mepolizumab 與 omalizumab 的比較性效益，是用於支撐最低成本分析的相關假設。

藥品取得的成本，以及監測和施打藥品的費用都包含在分析中。病患無論是接受標準照護和 mepolizumab 都被假設每年門診就醫會有諮詢兩位專家的情形。與 mepolizumab 相關的藥品施打費用是基於每年 13 次的施打且假設每次施打 mepolizumab 後需要 1 個小時的監測時間。此假設的發生會持續到第十六週並包括第十六週。因為安全性相似的緣故，不良反應事件並沒有放入分析中，但是停藥有包含進模型之中，是以每年 10% 的人數減少代入到第二年到第十年。

效用值的來源是 MENSAs 研究中的健康相關生活品質 (health related quality of life, HRQoL)。健康相關生活品質是以 SGRQ 的方式獲得，這些數據進一步使用已發表的算法對應到 EQ-5D。「日復一日的症狀；正在治療中的患者」、「日復一日的症狀；對治療沒有反應的患者」及「日復一日的症狀；對治療有反應並且繼續治療的患者」的健康狀態效用值分別為 0.777、0.708 和 0.795。另一個已發表研究的數據是被用於估計與因為惡化而需要接受口服類固醇治療和住院相關的效用值降低，並且假設送急診室的效用值減低是相等於因惡化而需要口服類固醇治療。生活品質因惡化而降低的應用假設須使用 4 週。

廠商提交一份病人用藥可近性方案並且經由病人用藥可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估後，可以接受實行於蘇格蘭的國民健康服務。在病人用藥可近性方案下，對於 mepolizumab 的牌價提供了一個簡單的折扣。

在病人用藥可近性方案下，廠商估計基本情況 (base case) 時，mepolizumab 比上標準照護的遞增成本效果比值為每經健康生活品質校正生命年 19,526 英

鎊。遞增成本的主要來源為 mepolizumab 相關的額外藥品費用，因為此治療為輔助治療，而經健康生活品質校正生命年增加的來源主要是從 mepolizumab 治療相關的死亡率減少而得，其結果為高治療反應率極低惡化率。

對於 omalizumab 的次要比較，廠商估計 mepolizumab 當採用病人用藥可近性方案時，會比較具成本效益。病人用藥可近性方案是因為 omalizumab 而存在的，並以相對應於 omalizumab 的價格被算入分析中。

廠商提供了單因子（one-way）與情境（scenario）敏感度分析。結果對於所選擇的死亡率文獻來源（其中應用於經歷惡化而只有住院的病患）、降低的起始年齡（30 歲）和減少觀察期間到 10 年最為敏感。基於這些情境，並在病人用藥可近性方案之下，mepolizumab 遞增成本效果比值得結果與標準照護相比，分別為 39,396 英鎊、35,055 英鎊及 30,252 英鎊。為了處理更進一步的不確定性，廠商提供了若干額外的敏感度分析，這些不確定性都圍繞在與 mepolizumab 相關的治療反應率與惡化率。當治療反應率減少 15% 時（為 78.5%），病人用藥可近性方案下的 mepolizumab 使用的遞增成本效果比值得結果為 19,665 英鎊。在惡化率的關係中，廠商假設在 mepolizumab 停藥後的惡化率增加（0.645 到 0.880）。這會導致遞增成本效果比值增加到 21,004 英鎊。

以下的限制有被注意到：

- 在基本情況分析中使用的與氣喘相關的死亡率資料處於一些不確定性之下。廠商將經年齡校正的氣喘相關死亡率放入兩個治療臂下的所有的惡化類型中。當病患經歷需要接受短期口服類固醇的惡化時，年死亡率為 0.0006（年齡為 17~44 歲）和 0.0038（年齡>45 歲）。當病患經歷了需要送急診室的惡化時，死亡率為 0.0028（年齡為 17~44 歲）和 0.0179（年齡>45 歲）。須注意到這些機率是從 National Report for Asthma Related Deaths (NRAD, 2014) 中取得，而與因氣喘惡化而需要住院相關的死亡率是從已發表的文獻中獲得（年齡為 17~44 歲是 0.0038 與年齡>45 歲是 0.0248）。對於這兩個來源都有一些疑慮。前面一份研究的資料並不是從嚴重氣喘的病患取得，因此並不能反映出適當的族群，而後面一份研究的年代稍嫌久遠（2007 年）。為了要檢測這些在模型中使用的死亡率的不確定性，廠商提供一個敏感度分析，是將 NRAD 的資料結合其他蘇格蘭對於因惡化導致住院相關的死亡率的研究。此作法會增加遞增成本效果比值至 31,000 英鎊，且被委員會認為可以提供作為對死亡率的保守估計。
- 蘇格蘭藥物委員會的專家指出標準照護可能會是一個合適的比較品，但 omalizumab 對於一些病患來說，也被認為是一個相對應的比較品。廠商提供了比較 mepolizumab 與 omalizumab 的分析，並且結果指出 mepolizumab 為一個具成本效益的治療選擇。然而，如上述提到，支撐此分析的網絡統合

分析中有一些限制存在，因此對於相似功效的假設存在著不確定性。

儘管有上述這些摘要出來的弱點，本藥品經濟學的狀況還是有被呈現出來。

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：Eosinophilic asthma 排除條件：未設限
Intervention	Mepolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness Analysis; Cost-utility Analysis; Cost-benefit Analysis; Cost-minimization Analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 8 月 5 日，以「mepolizumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

排除與本報告設定之 PICOS 不一致之文獻，最終未尋獲與本案相關的經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者提供之成本效益評估資料並不適用於此新藥。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據國際歐洲呼吸醫學會/美國胸腔醫學會的指引 (international European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) guidelines) 的估計，嚴重氣喘患者比率約佔氣喘患者之 5~10%[2]，而嚴重氣喘患者中，經高強度的治療而依舊控制不良的患者約占 3.6%[14]。依據衛生福利部統計處公布之全民健康保險醫療統計年報公布之資料，2014 年所有氣喘患者人數 (ICD-9-CM 疾病碼為 493) 為 881,246 人，18 歲以上之氣喘患者人數為 566,074 人，總計醫療費用約為 26 億點[15]。

(二)核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。

首先，本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 L04AC06，屬「L04A: Immunosuppressants」的「L04AC: Interleukin inhibitors」類[3]。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[4]，同屬 L04AC 共有 3 筆記錄，包括 canakinumab (L04AC08，未註銷藥證共 1 筆)、tocilizumab (L04AC07，未註銷藥證共 1 筆) 與 ustekinumab (L04AC05，未註銷藥證共 1 筆)，其中 canakinumab 的適應症為「cryopyrin 相關週期性症候群」，tocilizumab 的適應症為「類風濕性關節炎、全身性幼年型原發性關節炎，及多關節性幼年型原發性關節炎」，而 ustekinumab 的適應症為「乾癬及乾癬性關節炎」；三成分的適應症皆與本案評估藥品 mepolizumab 的適應症不同。

Mepolizumab 是衛生福利部唯一核定之適應症為「表現型為嗜伊紅性白血的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之成人患者之附加維持治療」之藥品。目前健保給付治療嚴重氣喘之藥品為 omalizumab，其適應症為「過敏性氣喘附加療法：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治療下仍有頻繁的日間症狀或夜間覺醒且具有多次嚴重氣喘惡化紀錄之嚴重持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童 (6 歲及以上) 的氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期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」，與本品之適應

症、作用機轉及目標族群的表性型皆不同，因此本報告認為目前並無適當之核價參考品可供參考。

(三)財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響評估，建議者認為 mepolizumab(Nucala[®]) 為突破創新藥，臨床使用地位為新增關係。

建議者提出申請 mepolizumab (Nucala[®]) 給付條件建議如下：

1. 18 歲以上成人經胸腔科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性白血的嚴重氣喘且控制不良之患者，需符合下列條件。
 - 1.1 過去一年間需要接受高劑量類固醇藥物吸入劑（大於 880 mcg fluticasone propionate/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、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，符合下述條件至少一項者：
 - 1.1.1 ACQ>1.5 或 ACT<20（或其他證據證實病患無法達到 GINA 所定義的良好控制）。
 - 1.1.2 過去 1 年間有 2 次以上因急性惡化而需要使用超過 3 天的系統性類固醇。
 - 1.1.3 過去 1 年間有 1 次以上的住院或進加護病房或使用呼吸器。
 - 1.1.4 使用適當的支氣管擴張劑後 FEV1 仍小於 80% 預測值。
 - 1.2 必須檢附「一般血液檢驗結果」，病患必須符合篩檢時（投藥前 6 週內）的血中嗜伊紅性白血球高於或等於 150 cells/mcL，或投藥前 12 個月的血中嗜伊紅性白血球高於或等於 300 cells/mcL 的條件。
2. 需經事前審核准後使用。
3. 每月使用不得超過 1 次。
4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若無惡化情形，方可繼續使用。

備註：「惡化」的定義為必須使用口服/全身性皮質類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。

考量到新藥上市後之市場佔有率後，建議者預估 2017 年至 2021 年，未來五年新藥之使用人數約為 170 至 840 人。本品臨床使用地位為新增關係，新藥年度藥費即為對健保財務影響，未來五年約增加每年 8 千 2 百萬至 4 億元的健保支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

- (1) 病人數推估：建議者依據衛生福利部統計處公布之人口統計資訊，由臺灣各個疾病之年齡層分類得到 2009 年至 2014 年 18 歲以上之氣喘患者人數（ICD-9-CM 疾病碼為 493），並以線性迴歸法推估，假設 2017 年作為新藥健保給付第一年，2017 年至 2021 年之給付後未來五年的 18 歲以上氣喘患者約為 61 萬至 67 萬人。
- (2) 目標族群推估：建議者依據國際歐洲呼吸醫學會/美國胸腔醫學會的指引（international European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) guidelines）的估計，嚴重氣喘患者比率約佔氣喘患者之 5~10%[2]，建議者採取 5% 進行計算。建議者說明他們訪問 11 位醫學中心胸腔科醫師的專家意見，認為嚴重氣喘患者在治療後仍控制不佳的比率粗估為 5%。此外病患在篩檢時（投藥前六週）的血中嗜伊紅性白血球高於或等於 150 cells/mcL，或投藥前 12 個月內的嗜伊紅性白血球高於或等於 300 cells/mcL 作為嗜伊紅性白血球氣喘判定標準。建議者依據 MENSA 試驗的內部資料，得到此群病患比例為 74%。將 18 歲以上之氣喘患者用以上三個參數進行計算，得到未來五年符合新藥治療規定目標族群人數為 1,133 至 1,236 人。
- (3) 使用人數推估：建議者推估本品上市後未來五年的市場佔有率為 15% 到 68%，因此估計新藥若納入健保給付，2017 年至 2021 之未來五年接受本品治療之病患人數為 170 至 840 人。
- (4) 本品年度藥費：本品每四周注射一次，每次用量為一瓶。給付規定中提到「使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若無惡化情形，方可繼續使用」，建議者依據 MENSA 試驗中所顯示，在治療 32 週後，約有 94% 的患者進入隨後的開放性臨床試驗，所以約有 6% 的患者未進入後續的治療。建議者估計未來五年約有 10 至 50 位患者僅治療 32 週而未繼續治療，此群病患之年注射數量為 8 瓶；而未來五年約有 160 至 790 位患者在 32 後週後持續治療，此群病患之年注射數量為 12 瓶。因此建議者推估未來五年總注射瓶數為 2,000 至 9,880 瓶，並以建議者所提出之建議給付價格計算，年度總藥費預估約為 8 千 2 百萬至 4 億元。
- (5) 其他相關醫療費用：

建議者認為由於新藥可以顯著改善嚴重嗜伊紅性白血球氣喘病患之急性惡化，在新藥病患其他相關醫療費用部分，建議者估算因惡化而需急診和住院的相關費用。而需服用系統性類固醇之急性氣喘惡化但未導致急診和住院的病患，因相關用藥複雜，未尋獲合適的文獻佐證，故建議者未在此呈現相關費用。

- 新藥患者：建議者依據公司內部對於 MENSA 試驗之分析，認為使用本品的患者臨床急性氣喘率為 0.887，其中因臨床氣喘而需使用急診和住

院的患者率分別為 9% 和 8%。因此，急性氣喘惡化而需急診及住院的發生率分別為 0.079 和 0.07。在考慮到急性氣喘而需急診的單位成本，及 18 歲以上成人因臨床急性氣喘惡化而需住院的單位成本後，未來五年新藥病患氣喘惡化急診和住院費用加總每年約為 29 萬至 147 萬元。

- 僅使用常規治療患者：建議者依據公司內部對於 MENSA 試驗之分析，認為使用本品的患者臨床急性氣喘率為 1.744，其中因臨床氣喘而需使用急診和住院的患者率分別為 9% 和 8%。因此，急性氣喘惡化而需急診及住院的發生率分別為 0.16 和 0.14。在考慮到急性氣喘而需急診的單位成本，及 18 歲以上成人因臨床急性氣喘惡化而需住院的單位成本後，未來五年使用常規治療患者氣喘惡化急診和住院費用加總每年約為 59 萬至 295 萬元。

- (6) 財務影響：依上述得出之各項費用，可以得知新藥之財務影響即為新藥之年度藥費加上新藥的其他相關治療費用，在扣掉常規治療的其他相關治療費用。因此建議者預估，若新藥納入健保給付後，2017 年至 2021 年之未來五年，會增加健保每年約 8 千 2 百萬至 4 億元的支出。

本報告認為建議者的財務影響分析之概念清楚，但在人數及使用量上有些部分需要修正。因此本報告對於建議者所作之財務影響分析有以下幾點評論：

- (1) 臨床使用地位：本品是目前唯一核定之適應症為「表現型為嗜伊紅性白血的嚴重氣喘且控制不良之成人患者之附加維持治療」之藥品，與目前健保給付給付治療嚴重氣喘之藥品 omalizumab 的適應症及作用機轉皆不同，雖然可能有一小群重疊於兩適應症的患者，但目前缺乏相關之研究證據而有不確定性，加拿大藥物專家委員會與蘇格蘭藥物委員會亦認為標準照護會是更為合適的比較品，因此本報告認為本品對於次目標族群為新增關係屬合理。
- (2) 病人數推估：建議者依據衛生福利部統計處公布之全民健康保險醫療統計年報公布之資料[15]，得到 2009 年至 2014 年氣喘患者人數（ICD-9-CM 疾病碼為 493），並在 15~19 歲的年齡層依比例計算，得到 18 歲以上氣喘患者之人數，本報告確認無誤。惟 2011 年至 2014 年之病患數，與 2010 年以前之病患數之趨勢差異較大，因此若使用 2009 年至 2014 年之人數採用線性迴歸法推估未來氣喘患者人數，此成長的幅度會太大。但本報告認為氣喘之病患數的成長應較為穩定，並不會有如此大之成長，因此改以 2011 年至 2014 年之人數進行線性迴歸，估計 2017 年至 2021 年 18 歲以上氣喘患者人數約為 57 萬至 58 萬人。
- (3) 目標族群推估：建議者依據國際歐洲呼吸醫學會/美國胸腔醫學會的指引的估計，嚴重氣喘患者比例約佔氣喘患者之 5~10%[2]，目前許多研究也以此依據做為參考，但建議者以此範圍之最低值 5% 進行計算且並未提出理由，因此本報告認為或許在未有更明確的證據時，以此範圍之中間值 7.5% 進行

計算可能更為合理，但後續的敏感度分析會進一步將最大值 10% 及最小值 5% 分別進行估算。建議者依專家意見，認為嚴重氣喘患者在治療後仍控制不佳的比率為 5%，本報告搜尋文獻後，找到 Hekking 等人[14]的研究，對於的「嚴重氣喘 (severe asthma)」的定義即是國際歐洲呼吸醫學會/美國胸腔醫學會的指引中的定義，亦即符合建議者提出之建議給付條件中 1.1 之內容，結果指出嚴重氣喘患者接受治療後，仍控制不良而復發的比例為 3.6%。病患經血液檢驗後，血中嗜伊紅性白血球符合給付條件之患者比例為 74%，建議者係依據 MENSA 試驗的內部資料，但建議者並未提交相關資料，本報告無法進一步進行驗證，但依舊以此比例進行估算。因此 2017 年至 2021 年之未來五年，符合本品建議給付規範的病患數為 1,143 至 1,165 人。

- (4) 使用人數推估：因本品在臨床上為後線治療使用，且此目標族群之患者目前並無其他同適應症之藥品可以選擇，本報告諮詢臨床專家，專家認為當本品納入給付後，當患者符合給付條件時，確實會選擇使用本品進行治療，因此在市佔率的部分，第一年或許會有市場滲透率需要考量而較低之情形，但在後面幾年或許會比建議者所提出的還要高。但本報告並無相關數據能給予佐證，而只能對此部分進行評論，故本報告還是依建議者提出之市佔率估算，得到 2017 年至 2021 年之未來五年接受本品治療之病患人數為 171 至 792 人。
- (5) 本品年度藥費：建議者依照建議給付規定的 32 週評估將使用族群分開評估，並參考 MENSA 試驗中之數據進行分別使用量之估算，本報告認為此概念合理，並也驗證其數據來源無誤[16]。惟在年注射量之部分，若患者在 32 週的評估後繼續接受治療，則這些病患依據「每四周注射一次，每次用量為一瓶」的使用方式，年使用量應為 13 瓶。本報告修正後得出，並以建議者提出之建議給付價格計算，2017 年至 2021 年之未來五年之使用量為 2,177 至 10,057 瓶，年度藥費約為 8 千 9 百萬至 4 億 1 千萬元。
- (6) 其他相關醫療費用：建議者雖然考慮到患者可能因為惡化而需要就醫之費用，但在使用新藥病患的部分卻是以所有使用本品之人數進行估算，而並未考慮先前提到第 32 周評估後而未繼續接受本品治療之患者，其可能需要就醫之發生率，應該以接受常規治療患者的發生率進行估算。且建議者係依據公司內部對於 MENSA 試驗之分析，得到的發生率進行估算，並未提供相關資料，此外，因臨床氣喘而需要急診或是住院的單位成本也並未提供文獻來源，因此在此部分之估算充滿許多不確定性。並且原建議者之計算之其他相關醫療費用之差異對整體財務影響就已經非常小，若採用本報告建議進行修正，則此其他相關醫療費用對於整體財務影響則更是可以忽略之程度。
- (7) 財務影響：因為本品之臨床地位為新增關係，可以得知新藥之財務影響即為新藥之年度藥費，本報告進行修正後重新估算，若本品納入健保給付後，2017 年至 2021 年之未來五年，會增加健保每年約 8 千 9 百萬至 4 億 1 千萬元的支出。
- (8) 敏感度分析：依據國際歐洲呼吸醫學會/美國胸腔醫學會的指引的估計，嚴

重氣喘患者比例約佔氣喘患者之 5~10%[2]，在主要的財務影響分析中，本報告採取此範圍的中間值 7.5% 進行估算，因此在敏感度分析中，將分別採取最大值 10% 及最小值 5%。除了嚴重氣喘患者比例的不確定性之外，嚴重氣喘患者經高強度治療後，仍控制不良的比例，在 Hekking 等人[14]的研究中，有進行將納入條件放寬的敏感度分析（將納入的病患依順性條件由 80% 降低到 70%），則控制不良患者的比例從原本的 3.6% 提升到 6.3%。本報告採取單因子敏感度分析，亦即除了欲變動之參數外，其餘架構及參數皆與主要分析相同。

- 嚴重氣喘患者率為 10%：未來五年之目標族群人數為 229 至 1,056 人，每年總使用量為 2,903 至 13,410 瓶，年度總藥費亦即財務影響約為 1 億 2 千萬至 5 億 4 千萬元。
- 嚴重氣喘患者率為 5%：未來五年之目標族群人數為 114 至 528 人，每年總使用量為 1,451 至 6,705 瓶，年度總藥費亦即財務影響約為 5 千 9 百萬至 2 億 7 千萬元。
- 嚴重氣喘患者經高強度治療後仍控制不良率為 6.3%：未來五年之目標族群人數為 300 至 1,386 人，每年總使用量為 3,810 至 17,600 瓶，年度總藥費亦即財務影響約為 1 億 6 千萬至 7 億 2 千萬元。

七、經濟評估結論

建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析，加拿大藥品及醫療科技評估機構以及蘇格蘭藥物委員會都建議收載 mepolizumab 有條件地用於嚴重嗜伊紅性氣喘之患者，但都提出是要在價格有降低的條件下才建議給付。

關於核價參考品，本報告綜合考量 ATC 分類、適應症、作用機轉，以及目前現有之相關研究證據等因素，認為本案藥品無合適的核價參考品。

綜合而言，本報告認為建議者的財務影響分析之概念清楚，臨床定位的定義亦合宜，但在人數及使用量上有些部分需要修正。本報告將有疑慮之部分修改過後重新進行分析，得知若將本品以核可之適應症為「表現型為嗜伊紅性白血的嚴重氣喘且控制不良之成人患者之附加維持治療」並已建議給付之條件納入健保給付，2017 年至 2021 年之未來五年，接受本品治療之病患人數為 171 至 792 人，年度總使用量 2,177 至 10,057 瓶。因本品臨床使用地位為新增關係，因此本品年度藥費即為對健保財務影響，未來五年會增加每年 8 千 9 百萬至 4 億 1 千萬元的健保財務支出。

參考資料

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma.
<http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Published 2016. Accessed July 25th., 2016.
2. Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014; 43: 343-373.
3. ATC / DDD Index 2016. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2016. Accessed Aug. 04th, 2016.
4. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Aug. 04th., 2016.
5. Common Drug Review - Mepolizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf. Published 2015. Accessed July 20th., 2016.
6. Public Summary Document - Mepolizumab. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/>. Accessed July 20th., 2016.
7. Appraisal consultation document - Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document-2>. Published 2016. Accessed Aug. 05th, 2016.
8. SMC Advice - Mepolizumab. Scottish Medicines Consortium.
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_mepolizumab_oesinophilic_asthma_FINAL_May_2016_Amended_08.06.16_10.06.16_for_website.pdf. Published 2016. Accessed July 20th., 2016.
9. European Medicines Agency Assessment Report - Nucala (mepolizumab). European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf. Published 2015. Accessed July 20th., 2016.
10. Center for Drug Evaluation and Research Medical Review(s) - mepolizumab. U.S. Food and Drug Administration.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125526Orig1s000MedR.pdf. Published 2015. Accessed Aug. 08th, 2016.

11. ClinicalTrials.gov - Search for Studies. U.S. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Accessed Aug. 08th, 2016.
12. Colin Powell , Stephen J Milan , Kerry Dwan, Lynne Bax, Nicola Walters. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (7).
13. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLOS ONE* 2013; 8(3).
14. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015; 135(4): 896-902.
15. 衛生福利部統計處. 全民健康保險醫療統計年報. http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1604. Accessed July 13, 2016.
16. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014; 371(13): 1198-1207.

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2016	20160809	#1 mepolizumab	90
PubMed 1950-2016	20160809	"mepolizumab"[Supplementary Concept] OR "mepolizumab"[All Fields] ("mepolizumab"[Supplementary Concept] OR "mepolizumab"[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	234 14
Embase 1950-2016	20160809	#1 'mepolizumab'/exp OR mepolizumab #2 'mepolizumab'/exp OR mepolizumab AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim	1,150 35

附錄表二、電子資料庫搜尋結果彙整表(依照文獻發表年代順序排列)

作者 / 年代 / 利益衝突	研究主題	搜尋工具	PICOs	研究結果	結論
Powell 等人 Cochrane Review Issue 7, 2015 英國 NIHR 支持	Mepolizumab versus placebo from asthma.	CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、AMED、PsycINFO、respiratory journals、ClinicalTrials.gov、WHO trials portal、bibliographies of all primary studies and review articles、manufacturers' websites	Population: Adults and children with a diagnosis of asthma with people have eosinophilic asthma as a subgroup. Intervention: mepolizumab Comparison: placebo Outcomes: HRQoL、asthma exacerbation、serious adverse events Study design: RCT	共納入八篇試驗 1707 位受試者。其中，有兩篇試驗納入年齡 12 歲以上之青少年患者；七篇試驗受試者接受 Mepo IV 治療，一篇試驗包含 Mepo 組；各試驗間納入之受試者異質性大(病情嚴重度、氣喘臨床表現[輕、中、重度皆有，亦有嗜伊紅性白血球嚴重氣喘反覆急性發作的病人])。 <u>健康相關生活品質評估</u> 共納入四篇研究。 (1) 兩篇(682 人)使用 AQLA 問卷。結果顯示兩組未具統計顯著差異(mean difference[MD] 0.21, 95%CI-0.01~0.44)，惟傾向 Mepo 組表現較佳。 (2) 一篇(576 人)使用 SGRQ 問卷。結果顯示兩組表現具統計顯著差異(MD 6.40, 95%CI 3.15~9.65)，以 Mepo 表現較佳。 (3) 一篇未提供數據。惟結果顯示兩組表現未具統計顯著差異。 <u>氣喘急性發作頻率</u> (1) 兩篇(690 人)納入嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人的試驗結果顯示，Mepo 可以具統計顯著降低受試者氣喘急性發作頻率(Risk Ratio 0.52, 95% CI 0.43~0.64)。 (2) 一份納入四篇試驗(468 人)的統合分析，僅設定為急性發作一次或以上之病人，運用 random-effect model 分析，結果顯示兩組表現未達統計顯著(Risk Ratio 0.67, 95% CI 0.34~1.31, I ² =59%)。	針對 mepolizumab 用於氣喘治療的成效，作者無法由這篇系統性文獻回顧得到穩健的結論。基於 IV 用法尚未獲得上市許可、SC 用法僅有一篇研究針對嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人，所以，能讓作者有信心的結論十分有限。惟基於可以獲得的有限實證資料，mepolizumab 可以改善嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人的健康相關生活品質，並且降低病人氣喘急性發作的頻率。
Liu 人 March 2013 作者皆無利益衝突關係	Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.	PubMed、Embase、Web of Science、CENTRAL、Scopus	Population: Asthma patients Intervention: mepolizumab Comparison: placebo Outcomes: Changes from baseline of blood / sputum eosinophil counts、FEV1、PEF、JACQ、AQLQ Study design: RCT	共納入七篇試驗 1131 位受試者。這些試驗皆為雙盲之安慰劑對照試驗，其中，五項為多中心試驗，個別試驗受試者人數 19~621 人。兩篇試驗受試者為輕度過敏性氣喘病人，兩篇受試者為輕~中度氣喘病人，三篇為嗜伊紅性白血球氣喘病人。各項試驗受試者的平均年齡為 28~57 歲。接受 Mepo 氣喘治療的時間範圍從一天到 52 週，追蹤時間 16 週到 52 週不等。Mepo 皆以 IV 給予。基於 Mepo 750mg IV 為所有試驗中最常見到的治療組，所以，本研究所有的療效指標皆以 Mepo 750mg 的結果進行分析。各項試驗的品質差異顯著，包括四篇被評估為高品質試驗、三篇被評為低品質試驗。 <u>受試者嗜伊紅性白血球數</u> 與安慰劑相比，Mepo 具統計顯著降低受試者血液和痰液中之嗜伊紅白血球數量。 (1) 血液中：MD -0.29x10 ⁹ /L, 95%CI -0.44~-0.14 x10 ⁹ /L, P=0.0001 (2) 痰液中：MD -6.05%, 95%CI -9.34~-2.77%, P=0.0003 <u>氣喘急性發作頻率</u> 與安慰劑相比，Mepo 具統計顯著降低受試者氣喘急性發作的頻率。 OR 0.30, 95%CI 0.13~0.67, P=0.004 <u>生活品質評估(AQLQ & JACQ)</u> Mepo 組之嗜伊紅性白血球氣喘受試者經 AQLQ 評估，生活品質具統計顯著改善(MD 0.26, 95%CI 0.03~0.49, P=0.03)。但是，受試者經 JACQ 評估的結果，兩組表現未達統計顯著差異。	Mepolizumab 可以改善嗜伊紅性白血球嚴重氣喘病人的生活品質，並且降低病人氣喘急性發作的風險。但是，並未觀察到病人肺功能有顯著改善的情況。

附錄表三 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2016	20160805	"mepolizumab" Limited to "economic evaluation"	0
PubMed 1950-2016	20160805	("mepolizumab"[Supplementary Concept] OR "mepolizumab"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	5
Embase 1950-2016	20160805	'mepolizumab'/exp OR mepolizumab AND ('cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' AND ('analysis'/exp OR analysis) OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' AND ('analysis'/exp OR analysis) OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' AND ('analysis'/exp OR analysis) OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization') AND ('analysis'/exp OR analysis) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	3