

肺昇朗注射液劑 30 毫克 (Fasenra solution for injection 30 mg)

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 | Fasenra solution for injection 30 mg | 成分 | Benralizumab |
| 建議者 | 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 30 毫克/注射液劑 | | |
| 主管機關許可適應症 | 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。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 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。 | | |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同現行mepolizumab (6.2.8)之給付規定，差異處如「 <u>底線</u> 」標示處： 6.2.8. Mepolizumab(如Nucala)、 <u>Benralizumab(如Fasenra)</u> ： 1. 限用於經胸腔內科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(<u>嗜酸性</u>)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，且需符合下列條件： (1) 病患同意且遵循最適切的標準療法且符合下述條件者： I. 過去12個月有4次或4次以上因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。 II. 過去6個月持續使用口服類固醇prednisolone至少每天5mg或等價當量(equivalent)。 (2) 投藥前12個月內的血中嗜伊紅性(<u>嗜酸性</u>)白血球 ≥ 300 cells/mcL。 2. 需經事前審查核准後使用。 3. <u>使用頻率</u> ： (1) Mepolizumab每4週使用不得超過1次。 (2) <u>Benralizumab第一個8週使用不得超過2次，以後每8週使用不得超過1次。</u> 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：「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。 |
| 建議療程 | 前 3 劑為每 4 週一次皮下注射 30 毫克 FASENRA，之後每 8 週一次 |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 代碼、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議 mepolizumab 為合適療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告在此摘要呈現三項主要樞紐試驗(SIROCCO、CALIMA 及 ZONDA)結果，以及 1 篇間接比較研究結果，另簡要說明主要醫療科技評估組織評估報告中對於廠商送審的間接比較資料之評議意見。

1. 主要樞紐試驗

SIROCCO(追蹤 48 週、N= 1,206)及 CALIMA (追蹤 56 週、N=1,306)皆納入 12 至 75 歲、須長期使用中或高劑量 ICS 加上 LABA 長達一年以上仍症狀控制不佳、同時需在前 12 個月內發生過≥2 次的氣喘惡化情形且需要短暫使用全身性類固醇或提高 OCS 劑量之病人。基於 benralizumab 之仿單劑量與本次建議者建議之健保給付規定，對於基礎期嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/ μ L 者，兩項試驗結果均顯示相對於安慰劑組，每 8 週給予 1 劑 benralizumab (Q8W，前 3 劑為每 4 週 1 次)能統計上顯著降低年度氣喘惡化發生率：SIROCCO 試驗(追蹤 48 週)顯示相較於安慰劑組(n=267)，benralizumab Q8W 組(n=267)可顯著降低年度氣喘惡化發生率(RR：0.49，95% CI：0.37 至 0.64，p<0.001)；CALIMA 試驗(追蹤 56 週)顯示相較於安慰劑組(n=248)，benralizumab Q8W 組(n=239)可統計上顯著降低年度氣喘惡化發生率(RR：0.72，95% CI：0.54 至 0.95，p=0.0188)。

ZONDA 試驗(追蹤 28 週、N=220)納入診斷為氣喘且須使用中或高劑量 ICS 加上 LABA 長達一年以上、血中嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells，且同時接受 OCS

(prednisolone 7.5mg 或 prednisone 40 mg/day)長達 6 個月以上之病人。結果顯示相對於安慰劑組，benralizumab Q8W 組(n=73)與安慰劑組(n=75)分別降低 75% 及 25%的 OCS 劑量，達統計上顯著差異(p<0.001)。

2. 間接比較

於電子資料庫所尋獲的 1 項研究是以配對－調整間接比較(matched-adjusted indirect comparison, MAIC)將 benralizumab 與 mepolizumab 及 reslizumab 進行比較，結果顯示在配對相關病人特徵後，benralizumab 與 mepolizumab 皆能降低氣喘惡化發生率，而治療後雖能見 FEV₁ 的些許改善，但均未達統計上顯著差異。另因樣本數低而無法與 reslizumab 進行分析。

另外，簡要說明主要醫療科技評估組織公告的評估報告中，對於廠商送審的間接比較資料之評議意見於下：

- (1) 加拿大 CADTH：無 benralizumab 與其他用於嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘之 IL-5 抑制劑相關直接比較試驗。根據建議者所提出的間接比較試驗，結果顯示 benralizumab 在療效與安全性上與 mepolizumab 相似。
- (2) 澳洲 PBAC：由於各項試驗所納入的病人基本條件具差異性，導致間接比較結果難以判讀，但基於一系列的支持性分析，結論認為 benralizumab 不劣於 mepolizumab。
- (3) 英國 NICE：benralizumab 與 mepolizumab 之相對療效結果仍具不確定性。

四、醫療倫理：雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織及蘇格蘭 SMC 之評估報告重點摘要段落，呈現病友團體、消費者團體及臨床專家觀點，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益：

1. 建議者提供一份以健保署觀點執行之國內藥物經濟學研究報告，評估 benralizumab 與其他現有治療用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人患者之經濟效益；在基礎情境分析中，benralizumab 相較於 mepolizumab 具有較佳的治療結果且醫療費用較低，具絕對優勢，而在情境分析中，benralizumab 與標準治療相比，折現後 ICER 值為 NT\$1,639,413/QALY，而與 omalizumab 相比則具有絕對優勢。
2. 建議者之相關療效參數推估係參考一篇未公開之間接比較研究，然因建議者未提供該文獻全文資料，致本報告無法對研究品質及參數推估合理性進行驗證。

六、財務衝擊：

1. 建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年 64 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 3,400 萬元至第五年約 1.21 億元，而扣除取代 mepolizumab 的藥費後，對健保整體財務影響約為第一年 510 萬元至第五年 540 萬元。

2. 建議者所提之財務影響架構清楚且說明參考資料來源，本報告在進行驗證後，認為建議者之人數推估應屬合理，但在本品藥費的推估上，因依據本品仿單建議用法用量推估本品第一年需使用 8 劑，但建議者僅以 7.5 劑計算，故本報告對此進行調整，此外，本報告另將第二年續用率納入考量。經調整後，本報告重新預估本品年度藥費約為第一年 3,600 萬元至第五年 1.25 億元，對健保財務影響為第一年 720 萬元至第五年 920 萬元。
3. 本報告考量嗜伊紅性白血球型氣喘患病人比例推估具有不確定性，因此另參考文獻將此參數由 46.7% 調降為 25% 進行敏感度分析，推估本品財務影響將降為第一年 390 萬元至第五年 480 萬元，相關敏感度分析如後表整理。

| 項目 | 調整結果 | 財務影響 |
|----------------|--------------------------------|---------------------|
| 嗜伊紅性白血球型氣喘患者比例 | 所有氣喘患者中嗜伊紅性白血球型患者佔 6.2% (高推估) | 增加 970 萬元至 1,200 萬元 |
| | 所有嚴重氣喘患者中嗜伊紅性白血球型患者佔 25% (低推估) | 增加 390 萬元至 480 萬元 |
| 市佔率 | 市佔率增加 5%，第一年 25% 至第五年 55% | 增加 900 萬元至 980 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 |
|-----------|---|---|
| 商品名 | Fasenra® | Nucala® |
| 主成分/含量 | Benralizumab 30mg | Mepolizumab 100mg |
| 劑型/包裝 | 注射液劑 | 凍晶注射劑 |
| WHO/ATC 碼 | R03DX10 | R03DX09 |
| 主管機關許可適應症 | 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。 | 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 | 限用於經胸腔內科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 18 歲以上成人病患，且需符合下列條件： (1) 病患同意且遵循最適切的標準療法且符合下述條件者： I. 過去 12 個月有 4 次或 4 次以上因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。 II. 過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 5mg 或等價當量(equivalent)。 (2) 投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mcL。 2. 需經事前審查核准後使用。 3. 每 4 週使用不得超過 1 次。 4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少， |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| | | 方可繼續使用。 備註：「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。 |
| 健保給付價 | 擬訂中 | 每劑 34,245 元 |
| 仿單建議劑量與用法 | 前 3 劑為每 4 週一次皮下注射 30 毫克 FASENRA，之後每 8 週一次 | 每 4 週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射 100 毫克 |
| 療程 | 前 3 劑為每 4 週一次皮下注射 30 毫克，之後每 8 週一次 | 每 4 週一次 |
| 每療程花費 | 擬訂中 | 34,245 元 |
| 具直接比較試驗 (head-to-head comparison) | | |
| 具間接比較 (indirect comparison) | | ✓ |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品 | | |
| 目前臨床治療指引建議的首選 | | |
| 其他考量因素，請說明： | | 相同 ATC 前 5 碼分類 相同臨床目標族群(相同給付規定) |

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 107 年 8 月公布一份醫療科技評估報告建議納入本案藥品 benralizumab 用於嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人作為附加維持治療，詳細限縮條件如內文整理。 |
| PBAC (澳洲) | 於民國 107 年 3 月公布一份醫療科技評估報告，建議給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人，詳細限縮條件如內文整理。 |
| NICE (英國) | 於民國 108 年 3 月公布一份醫療科技評估報告(TA565)，建議在 |

| | |
|--|--|
| | <p>建議者提供商業協議下(commercial arrangement)給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人，但須符合以下條件：</p> <p>(1) 病人須接受以及遵從標準治療以及；</p> <p>(2) 嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/μL 且過去 12 個月曾經有 4 或 4 次以上臨床顯著的氣喘惡化且需要全身性類固醇治療，或過去 6 個月須持續服用 OCS (prednisolone 至少每天 5mg 或等價當量)^a或，</p> <p>(3) 嗜伊紅性白血球數 ≥ 400 cells/μL 且過去 12 個月曾經有三或三次以上臨床顯著的氣喘惡化且需要全身性類固醇治療^b。</p> |
|--|--|

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。

^a 亦即病人符合 mepolizumab 的使用標準。

^b 亦即病人符合 reslizumab 的使用標準。

【肺昇朗注射液劑 30 毫克】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 108 年 07 月 24 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、疾病治療現況

氣喘是一種因慢性氣道發炎導致呼吸氣流受阻，而反覆產生如喘鳴(wheezing)、呼吸短促、胸悶及咳嗽等症狀之疾病。病人氣喘症狀之表現，氣流受阻或臨床症狀之嚴重度，皆會因人而異，而於個人則會因時而異。

根據世界衛生組織估計全世界約有 3.25 億人罹患氣喘，而 2014 年全球氣喘報告依據 2008 至 2012 年的資料推估，全球氣喘人口更高達 3.34 億人[1]。目前台灣尚未有大型研究調查氣喘相關盛行率，但根據一份本土研究，依台灣地區健保資料庫在 2000 至 2007 年的資料顯示，20 歲以下兒童與青少年被診斷為氣喘的比例約 15.7%[2]，另兩篇分別於 2005 年[3]以及 2007 年[4]所發表之針對北部以及中部青少年運用 ISAAC 問卷調查^a報告顯示，曾被醫師診斷為氣喘約 4.5% 至 7.0%，而曾罹患喘鳴的病人比例約 10.4%[3, 4]。而一份運用 2000 年至 2011 年之健保資料庫分析的本土研究估計，台灣成年人的氣喘盛行率於近年來有逐漸

^a ISAAC 問卷：為國際兒童氣喘暨過敏研究(International Study of Asthma and Allergic in Childhood, ISAAC)所研發，調查 2002-2003 年全球兒童氣喘盛行率，結果顯示，13-14 歲氣喘兒童於過去一年內發生氣喘盛行率為 13.7%，6-7 歲為 11.6%，且各國有逐年增加的趨勢[5]。

增加的趨勢，大於 18 歲的成人，氣喘盛行率由 2000 年的 7.57% 上升至 2011 年的 10.57% [6]。

許多環境因素與氣喘的發生和惡化相關，其中包括：空氣汙染、過敏原以及其他環境中的化學物質 [7]。來自交通汙染或高臭氧濃度較差的空氣品質，也與氣喘發生以及其嚴重度增加環環相扣。同樣的，室內過敏原的暴露亦與氣喘相關，在台灣，最常見的過敏原為塵蟎、蟑螂和黴菌 [8-10]。還有是與職業或是遺傳相關的氣喘。過去已有研究指出 TNF- α 、IL4、FCERB、ADAM33 和 GSTP1 與氣喘的發生相關，而在 2016 年美國胸腔學會年度會議中學者在氣喘全基因組關聯研究 (genome-wide association studies, GWAS) 提出 25 項氣喘易致病基因，例如 S1P、IL33、SMAD3 和 HLA 區域基因等 [1]。而在台灣，目前針對氣喘的研究多集中在疾病促進因子上。有六個主要與氣喘感受度有關的基因已辨識出來，包括 ADAM33、DPP10、PHF11、SETDB2、GPRA 和 SPINK5 [11]。

成人之氣喘診斷標準，可參閱 2018 年由衛生福利部、考科藍台灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會共同發表之台灣成人氣喘臨床照護指引 [1] (參閱附錄一)。主要診斷內容分為兩大部分：(1) 多變化呼吸道症狀病史以及 (2) 確定的可變化呼氣氣流受阻。根據 2019 年所發表之 GINA 指引 [12] 以及 2018 年台灣成人氣喘臨床照護指引 [1]，氣喘的治療管理是一個持續性的循環，整個診療包括診斷、評估病情、調整藥品到檢視治療反應等。

氣喘的處置主要以控制氣喘為基礎 (control-based asthma management) 處置。此外，針對重度氣喘 (severe asthma) 或難以控制 (difficult-to-treat asthma) 的病人，尚有以痰引導治療 (sputum-guided treatment)，以及以吐氣一氧化氮濃度介導處置 (fractional concentration of exhaled nitric oxide, FENO)。值得一提的是，氣喘病人的處置為一持續變動調整的過程：評估、治療、調整治療內容 (階梯式上下調整)、觀察病人反應、再評估。氣喘治療包括非藥品治療與藥品治療兩大類：

1. 非藥品治療

一些非藥品治療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。可能的建議治療有戒菸、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品、避免室內過敏原、避免室內汙染的空氣、健康飲食、降低體重等。

2. 藥品治療

氣喘藥品治療主要分為：症狀緩解藥品 (reliever)、症狀控制藥品 (controller) 以及疾病表現型相關藥品 (phenotype investigation and add-on treatment)。症狀緩解藥品主要以短效乙二型交感神經刺激劑 (SABA)，如 Berotec® 或 Ventolin®；短效

型抗膽鹼吸入劑(SAMA)，如 Atrovent®；或 SABA 合併 SAMA，如 Combivent® 或 Berodual®等。而症狀控制藥品則有長效型抗膽鹼吸入劑(LAMA)，如 tiotropium；吸入型類固醇(ICS)，如 fluticasone propionate、budesonide 及 ciclosonide 等；亦或是 ICS 合併長效型乙二型交感神經刺激劑(LABA)，如 Seretide®、Symbicort®、Relvar®、Foster®及 Flutiform®、茶鹼類藥品如 theophylline 以及白三烯素修飾劑(leukotriene modifier)。而疾病表現型相關藥品則有抗免疫球蛋白 E 製劑(anti-IgE)和抗介白素 5 單株抗體(anti-IL5)。

氣喘藥品的階梯式治療方案，依病情嚴重程度分為五個等級。2019 年與 2018 年的 GINA 指引建議差異主要著重於中度氣喘病人的治療建議。因安全性考量，認為 SABA 無法避免疾病嚴重惡化的情形，故不再建議單獨使用 SABA，而建議使用 ICS 以降低病情嚴重惡化的風險及進而控制病情[12]。氣喘的階梯式治療原則摘要[12]如下：

1. 第一階：

- (1) 建議控制藥品：避免惡化以及控制病情，有需要時使用低劑量 ICS/formoterol (ICS/LABA)。
- (2) 其他治療選項：對於具有惡化風險的病人，與 SABA 合併治療時可給予低劑量 ICS 規律治療。
- (3) 建議緩解藥品：需要時使用低劑量 ICS/formoterol。其他緩解藥品選項皆為需要時給予 SABA。

2. 第二階：

- (1) 建議控制藥品：規律使用低劑量 ICS，或有需要時使用低劑量 ICS/formoterol 治療。
- (2) 其他治療選項：白三烯素受體拮抗劑(LTRA)：效力較 ICS 差。ICS/SABA 併用療法：相較於單用 ICS 可更快改善病人的氣喘症狀和 FEV₁^b，然而價格較高且兩者惡化的發生率近似。
- (3) 建議緩解藥品：需要時使用低劑量 ICS/formoterol。其他緩解藥品選項為需要時給予 SABA。

3. 第三階：

- (1) 建議控制藥品：以低劑量 ICS/LABA 作為維持治療。對於過去一年內發生過一次以上惡化的病人，以低劑量 beclomethasone dipropionate /formoterol 或 budesonide/formoterol 作為維持/緩解治療，效果優於以

^b Forced expiratory flow in one second (FEV₁) 為用力肺活量時第一秒內所吐出的容積

ICS / LABA 作為維持治療且有需要時使用 SABA 的治療策略。

- (2) 其他治療選項：中劑量 ICS 或低劑量 ICS/ LTRA
- (3) 6-11 歲兒童：建議治療為低劑量 ICS/ LABA 或中劑量 ICS。
- (4) 建議緩解藥品：需要時使用低劑量 ICS/formoterol。其他緩解藥品選項為需要時給予 SABA。

4. 第四階：

- (1) 建議控制藥品：以中劑量 ICS/LABA 作為維持治療
- (2) 其他治療選項：高劑量 ICS，加上 LAMA(tiotropium)或 LTRA。
- (3) 建議緩解藥品：需要時使用低劑量 ICS/formoterol。其他緩解藥品選項為需要時給予 SABA。

5. 第五階：

- (1) 建議控制藥品：高劑量 ICS/LABA
- (2) 建議基因檢測
- (3) 附加治療(add-on therapy):6 歲以上並有氣喘惡化病史者使用 tiotropium；6 歲以上且嚴重過敏性氣喘者使用抗 IgE 單株抗體(如 omalizumab);嚴重嗜伊紅性白血球氣喘者使用抗 IL-5 單株抗體(6 歲以上使用 mepolizumab、18 歲以上使用 reslizumab)、或 IL-5R 單株抗體如 benralizumab(12 歲以上)，或抗 IL-4 R 單株抗體如 dupilumab(12 歲以上)。
- (4) 其他選項治療：增加低劑量口服類固醇(OCS)，但需考量副作用。
- (5) 建議緩解藥品：需要時使用低劑量 ICS/formoterol。其他緩解藥品選項為需要時給予 SABA。

本案藥品 benralizumab 為第五階藥品的附加治療選項之一，主要針對嗜伊紅性白血球重度氣喘的病人，在接受過最適當的第四階藥品治療，且有良好的遵醫囑性並正確操作吸入型氣喘藥品，仍舊持續出現症狀或氣喘急性發作者之輔助使用[12]。本案藥品為 anti-IL5R，能以高親和力及專一性結合人類 IL5R 的 α 次單元(IL-5R α)，其作用機轉為直接與嗜伊紅性白血球上的 IL-5 受體結合，吸引自然殺手細胞(NK cell)誘導嗜伊紅性白血球凋亡，可在 24 小時內快速降低血液中的嗜伊紅性白血球，並在 3 個月內顯著降低氣管黏膜組織中的嗜伊紅性白血球，進而達到降低急性惡化發生率以及減少 OCS 使用量[13]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[14]進行搜尋，查獲本案藥品 benralizumab 屬 ATC 代

碼為 R03DX10，屬於 RESPIRATORY / DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES / OTHER SYSTEMIC DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES / Other systemic drugs for obstructive airway diseases 類別，同類別共 9 筆資料；其中 omalizumab (R03DX05)、reslizumab (R03DX08)以及 mepolizumab (R03DX09)與本案藥品相似，為免疫球蛋白單株抗體，治療嚴重氣喘，目前 reslizumab 尚未拿到我國藥物許可證。

其次在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[15]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：嚴重氣喘」共查獲 4 筆資料，除本案藥品外，mepolizumab 適應症與本案藥品相近，其適應症為「表現型為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之成人患者之附加維持治療」，另兩項為吸入性複方類固醇(如 Seretide accuhaler 及 Airflusal)。

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/含量 | 健保現行給付條件 |
|-------------------------|---|----------------|--|
| R03DX10 Benralizumab | FASENRA 適用於嗜伊紅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/30 mg | 本案申請藥品 |
| R03DX09 Mepolizumab | 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。 | 凍晶注射劑/100 mg | 6.2.8.Mepolizumab (如 Nucala) : (107/11/1) 1. 限用於經胸腔內科或過敏免疫專醫師診斷為嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 18 歲以上成人病人，且需符合下列條件： (1) 病人同意且遵循最適切的標準療法且符合下述條件者： I. 過去 12 個月有 4 次或 4 次以上因急性惡化而需要使用全身類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院。 II. 過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 至少每天 5mg 或等價當量(equivalent)。 |

| | | | |
|-----------------------|--|--------------------|---|
| | | | <p>(2) 投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/mcL。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用。</p> <p>3. 每 4 週使用不得超過 1 次。</p> <p>4. 使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。</p> <p>備註：「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。</p> |
| R03DX05 Omalizumab | <p>1. 過敏性氣喘附加療法：</p> <p>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)：</p> | 凍晶注射劑、注射液劑 /150 mg | <p>6.2.6 Omalizumab (如Xolair)^c：</p> <p>(97/6/1、100/6/1、103/10/1)</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」病人，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 以上或他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於800 mcg 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</p> |

^c 依建議者本次建議之健保給付範圍，此處僅摘錄 12 歲以上病人之給付規定。

| | | |
|--|--|--|
| | <p>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> | <p>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人，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> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</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/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 | 於 2018 年 8 月公布一份醫療科技評估報告建議納入本案 |

| | |
|-----------|---|
| (加拿大) | 藥品 benralizumab 用於嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人作為附加維持治療。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2018 年 3 月公布一份醫療科技評估報告，建議給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人。 |
| NICE (英國) | 於 2019 年 3 月公布一份醫療科技評估報告(TA565)，建議在建議者提供商業協議下(commercial arrangement)給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人 |
| 其他實證資料 | 蘇格蘭 SMC 於 2019 年 5 月公布一份醫療科技評估報告，建議有條件收載本案藥品 benralizumab，在建議者提供病人可近性方案下，用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人之附加治療。 |
| | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者送審資料於2019年6月17日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。 |

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [16, 17]

加拿大 CADTH 於 2018 年 8 月公布一份醫療科技評估報告[16]，建議納入 benralizumab 用於嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人作為附加維持治療，並於 2019 年 3 月更改給付細項[17]。兩者間給付條件的差異如表四整理：

表四 2018 年與 2019 年 CADTH 建議 benralizumab 之相關給付條件彙整

| 2018 | 2019 |
|--|--|
| 建議給付 benralizumab 用於成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人之附加維持治療。 | |
| 給付條件 | |
| 1. 在接受高劑量 ICS 和一個或以上的氣喘控制劑(如 LABA)仍無法控制的病人，符合下列兩項其中之一臨床條件：(1) 嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/ μ L 且過去 12 個月 | <u>啟動標準</u> 1. 病人需具氣喘診斷。 2. 病人須已接受高劑量 ICS 製劑(每日 ≥ 500 mcg fluticasone propionate 或相等劑量，合併一項或多項控制藥品，如 LABA 藥品)。 3. 病人需符合下列兩項其中之一臨床條件： (1) 嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/ μ L 且過去 |

| 2018 | 2019 |
|--|--|
| <p>曾經有兩或兩個以上臨床顯著的氣喘惡化；或 (2)嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells/μL 且長期使用 OCS</p> <p>2. 不可用於吸菸病人。</p> <p>3. 不能與其他生物製劑併用治療氣喘。</p> <p>4. 病人應在相關專科醫師監督下接受治療。</p> <p>5. 治療費用不能超過納入給付於治療嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘中最便宜的 IL-5 抑制劑的藥品費用。</p> | <p>12 個月曾經有兩或兩個以上臨床顯著的氣喘惡化；或 (2)嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells/μL 且長期使用 OCS。</p> <p><u>管理標準</u></p> <p>1. 不能與其他生物製劑併用治療氣喘。</p> <p>2. 給藥前須進行氣喘治療相關問卷調查，確認病人對於氣喘的控制情形。</p> <p>3. 病人應在相關專科醫師監督下接受治療。</p> <p><u>更新標準</u></p> <p>1. 治療效果需每 12 個月追蹤一次以確保是否需繼續給付本藥。</p> <p>2. 停止給付本藥，如果：</p> <p>(1) 問卷調查顯示 12 個月治療無明顯症狀改善；或</p> <p>(2) 問卷調查顯示治療 12 個月後的症狀改善無法維持；或</p> <p>(3) 12 個月內氣喘惡化的臨床症狀增加；或</p> <p>(4) 長期使用 OCS 的病人中，在 12 個月接受本品治療後無法降低 OCS 的劑量；或</p> <p>(5) 長期使用 OCS 的病人中，在 12 個月接受本品治療後降低 OCS 的劑量無法維持。</p> <p><u>價格條件</u></p> <p>1. 建議者需降價以確保本品符合經濟效益。</p> <p>2. 治療費用不能超過納入給付於治療嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘中 IL-5 抑制劑的藥品費用。</p> |

2019 年 CADTH 所更新之給付條件將取代 2018 年版本，故本報告將著重於摘要 2019 年之報告結果。建議納入原因主要來自兩項樞紐試驗結果：CALIMA (56 週、N=1,306) 以及 SIROCCO (48 週、N= 1,206) 試驗。結果顯示相較於安慰劑，benralizumab 對於嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘且經高劑量 ICS 加上 LABA 控制不良之病人可降低年度氣喘惡化發生率。另一項試驗 ZONDA (28 週、N=220)，納入病人為嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘且持續使用 OCS 藥品來控制症狀，接受 benralizumab 治療後，相較於安慰劑組，治療組病人能大幅降低 OCS 藥品使用劑量。

CADTH 委員指出，並無本案藥品 benralizumab 與其他用於嗜伊紅性白血球

表現型的嚴重氣喘之 IL-5 抑制劑相關直接比較試驗。根據建議者所提出的間接比較試驗，結果顯示 benralizumab 在療效與安全性上與 mepolizumab 相似；但無法對於 benralizumab 是否與 reslizumab 之相對療效與安全性提出對應比較。

對於建議者所提出之每支\$3,876.92 之價格，benralizumab 加上標準治療相較於單一標準治療之遞增成本效用比值(incremental cost-utility ratio, ICUR)為每 QALY 增加 \$1,534,803；由此可見並不符合成本效益，且並無實證顯示本案藥品相較於其他生物製劑可獲得更高的價格。

1. CDEC 委員討論重點

- (1) CDEC 針對 benralizumab 用於嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘相關結果已由 CALIMA 以及 SIROCCO 試驗呈現，兩試驗皆呈現明顯的 FEV₁ 改善。
- (2) CDEC 委員亦認為 benralizumab 中納入病人群中所測量之嗜伊紅性白血球數量定義與 reslizumab 相關試驗不同，但與 mepolizumab 相關試驗類似，因此認為本案藥品與 mepolizumab 比較為合理，與 reslizumab 比較則不合理，因為兩者對於嗜伊紅性白血球數量定義不一。
- (3) Benralizumab 所提的三項試驗中皆提到可逆性的肺功能檢查，諮詢臨床專家後，專家指出可逆性肺功能檢查的必要性來自以往的試驗經驗，但其實此項檢查用於評估氣喘藥品的效果或氣喘的控制程度並非一定恰當，一些慢性病人可能已出現不可逆的氣管阻塞狀況進而影響此項檢查的結果。
- (4) 目前在 benralizumab 的試驗中將吸菸的病人排除在外，這與其他 IL5 相關試驗病人群接近，但臨床專家表示，在氣喘的治療中並不會將吸菸的病人特別排除在外，因此未來對於臨床上用藥時的選項仍依臨床醫師經驗決定。
- (5) CDEC 委員與臨床專家討論中，目前評估氣喘的工具以 ACQ(Asthma Control Questionnaire)及 ACT(Asthma Control Test)最為實用；而這三項樞紐試驗皆以 ACQ 評估病人生活品質，而 ACT 則未納入。而加拿大胸腔學會(Canadian Thoracic Society)建議對於控制不良之嚴重氣喘的病人使用標準問卷調查，如 ACQ 及 ACT。
- (6) 本案藥品僅用於成人。

2. 病友團體意見

本案藥品於 2018 年評估時 CDEC 共接獲兩組病友團體(British Columbia Lung Groups 及 Asthma Canada)經由問卷填寫以及與臨床專家諮詢後，所提供意見彙整如下：

- (1) 嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘會影響病人日常生活、睡眠品質差、降低工作或學校學習效能。有些病人甚至認為因為其疾病而被標籤化。
- (2) 目前的藥品雖可部分可緩解相關症狀，但仍有部分病人(38%)對於藥品反應

不良，最常見的不良反應為體重增加、心跳加速、以及嘶啞。同時，病人亦反映目前治療需多次服用、反覆復診及住院及可能影響病人配合度降低，因此需要更有效的藥品來改善此部分病人的生活品質以及肺功能狀態。此外亦有病人反應目前治療費用高而導致無法普及全部病人。

- (3) 病人陳述在服用 benralizumab 後，其優點為療效明顯且降低不良反應；除了加強疾病控制外，病人亦發現由於減少病情惡化次數，進而降低住院次數。

於 2019 年再次評估時亦有兩組織(Ontario Lung Association 以及 Asthma Canada)提供其意見，相關意見彙整如下：

- (1) 病人常見的症狀為呼吸短促、倦怠、咳嗽(有痰或無痰)、喘鳴、難治癒的感染、以及體重減輕。
- (2) 病人皆認為氣喘將影響其日常生活、其工作效能、旅遊以及社交能力。
- (3) 病人普遍認為目前藥品可控制部分症狀(如倦怠、呼吸急促、咳嗽、食慾低下等)，但仍有部分病人反應不佳，因此需要更有效的藥品來改善其生活品質以及肺功能。
- (4) 其中一組織建議 CDEC 可一併將 mepolizumab、reslizumab 及 benralizumab 給付條件統一，給付條件包括放寬給付範圍、給付年齡及跨區(省)給予。

(二) PBAC (澳洲) [18, 19]

PBAC 委員於 2018 年 3 月公布一份醫療科技評估報告[18]，隨後立即公布給付條件限縮的醫療科技評估報告[19]。PBAC 建議給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人，但須符合以下條件：

- (1) 病人須經由胸腔科、臨床免疫科、過敏科或一般內科醫師診斷為嚴重氣喘，以以下臨床症狀定義：(i)給予 salbutamol (200-400mg)後 30 分鐘內出現可逆性 $FEV_1 \geq 12\%$ 的改善或絕對值增加 200mL 以上；或(ii) 呼吸道過度反應 (airway hyperresponsiveness)，定義為在直接氣管激發測試後出現 FEV_1 降低 $>20\%$ 或在間接氣管激發測試中降低 $>15\%$ ；或 (iii) PEF (peak expiratory flow) 在 14 天內之介於兩個最高 PEF 值與兩個最低 PEF 值相差大於 15% 者；以及
- (2) 病人須被診斷出氣喘超過 1 年；以及
- (3) 病人在 12 個月內需呈現 1 次或數次 $FEV_1 \leq 80\%$ ；及
- (4) 嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/ μ L；及
- (5) 病人須簽署同意書，同意如治療後不符合 PBAC 所設之臨床改善條件即不繼續給付本案藥品；及
- (6) 病人接受本案藥品前須經過合適的治療且反應不良；及
- (7) 不可與 PBAC 另一給付藥品 omalizumab 或 mepolizumab 併用。

(8) 病人需大於 12 歲以上方可使用本案藥品。

建議者提出 mepolizumab 為主要比較品，其與 benralizumab 具有相同適應症且機轉同為 IL-5 路徑，ESC 及 PBAC 委員同意此論述。建議者亦提出 omalizumab 為次要比較品，其適應症為過敏性氣喘，可能與嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人重疊，亦為委員認同。

消費者團體認為此類治療能改善嚴重氣喘病人之生活品質。Asthma Australia 團體亦提到，由於本案藥品 benralizumab 給藥頻率較其他藥品較長，因此可望降低一些住在郊區病人的負擔。

本案藥品療效與安全性評估主要來自兩項試驗 CALIMA 以及 SIROCCO 樞紐試驗，PBAC 委員注意到在這兩試驗中皆納入嗜伊紅性白血球數大於或小於 300 cells/ μ L 之病人，發現本案藥品對於嗜伊紅性白血球數大於 300 cells/ μ L 之病人效果較佳。兩試驗設計接近，所評估的指標亦相同；但不同的是，兩試驗中所參與的國家(如 CALIMA 納入較多中南美洲病人)與試驗時間均不一樣(56 週及 48 週)；此外，雖然兩試驗皆納入接受高劑量 ICS 病人，但在 CALIMA 試驗亦納入接受中劑量 ICS 病人(每日大於 250 μ g)。CALIMA 及 SIROCCO 試驗中每 8 週給予 benralizumab 降低年度氣喘惡化發生率分別為 28% 及 51%；而每 4 週給予 benralizumab 的組別則於 CALIMA 試驗中明顯降低氣喘惡化，但於 SIROCCO 試驗則未降低年度氣喘惡化發生率。而在安全性上，benralizumab 與標準治療並未出現明顯不良事件比例上的差異。

建議者亦提供一項間接比較試驗，主要評估本案藥品 benralizumab 以及 mepolizumab 治療後病人氣喘惡化的事件發生率。在比較 benralizumab 之兩大試驗(CALIMA 以及 SIROCCO)與 mepolizumab 之 MENSA 試驗。PBAC 認為由於各項試驗所納入的病人基本條件具差異性，導致間接比較結果難以判讀，但基於一系列的支持性分析，結論認為 benralizumab 不劣於 mepolizumab。

(三) NICE (英國) [20]

NICE 於 2019 年 3 月公布一份醫療科技評估報告(TA565)[20]，建議在建議者提供商業協議下(commercial arrangement)給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制^d之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人但須符合以下條件：

- (1) 病人須接受以及遵從標準治療以及；
- (2) 嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/ μ L 且過去 12 個月曾經有四或四次以上臨床

^d 意指在給予高劑量 ICS 以及 LABA 後仍無法控制症狀之病人。

- 顯著的氣喘惡化且需要全身性類固醇治療，或過去 6 個月須持續服用 OCS (prednisolone 至少每天 5mg 或等價當量)^e或，
- (3) 嗜伊紅性白血球數 ≥ 400 cells/ μ L 且過去 12 個月曾經有三或三次以上臨床顯著的氣喘惡化且需要全身性類固醇治療^f。

Mepolizumab、reslizumab 或 benralizumab 如可擇一使用，建議以最便宜的藥品開始使用。當 mepolizumab 及 reslizumab 不被建議使用時，benralizumab 亦不被建議使用。本案藥品使用 12 個月後，如疾病控制不良即立即停藥；如疾病控制良好^g即可繼續使用且每年追蹤其療效。

對於無法控制症狀之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人而言，其疾病惡化發作常常讓人措手不及且可能危及生命，常嚴重到需住院且插管治療故引起擔憂。病人日常生活以及工作常受疾病影響而無法進行。病人專家指出，嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人對於標準治療常控制不良，常需要更多治療來控制症狀以及避免疾病惡化。而臨床專家也解釋這些控制不良之病人常須長期服用 OCS。而 mepolizumab 以及 reslizumab 藥品的出現讓許多病人生活品質大幅改善，但這些藥品皆有給付條件且並非所有病人皆可使用。而長期使用 OCS 可能導致病人出現糖尿病、青光眼、體重增加、骨質疏鬆、血壓升高以及脾氣轉變。這些也對照顧者造成極大的生活影響，因為必須常常陪伴就醫；因此對於病人而言，如何降低 OCS 的使用且同時改善及控制氣喘極為重要；如新藥品能解決這些問題，尤其是降低 OCS，將增加病人用藥的意願。Benralizumab 的另一優勢，在於此藥是皮下注射，且給藥時間增長，因此會減少病人往返醫院的次數，病人遵從用藥的意願也會大幅提升。

臨床專家同意在評估病人的 OCS 劑量、嗜伊紅性白血球數量以及氣喘惡化發生率時，mepolizumab 以及 reslizumab 為合適比較品。建議者提供 CALIMA 以及 SIROCCO 兩試驗做為參考，相較於安慰劑，兩試驗彙總結果顯示，在意圖治療族群中，benralizumab 能降低 43% 年度氣喘惡化發生率(risk ratio [RR]: 0.57, 95% confidence interval [CI]: 0.47 至 0.69; $p < 0.0001$)。而 ZONDA 試驗則顯示相較於安慰劑組的 25%，benralizumab 能降低 OCS 劑量 75%(治療差異中位數為 37.5%，95% CI: 20.8 至 50.0; $p < 0.001$)。建議者以配對—調整間接比較(matched-adjusted indirect comparison, MAIC)來比較 benralizumab 與 mepolizumab 及 reslizumab 之間的療效與安全性，而非委員建議之網絡統合分析，但委員認為 MAIC 僅能呈現與 mepolizumab 的差異，但其結果又因是否納入 MUSCA 試驗而受影響；而 benralizumab 無法與 reslizumab 進行比較，主要因試驗病人群差異太

^e 亦即病人符合 mepolizumab 的使用標準。

^f 亦即病人符合 reslizumab 的使用標準。

^g 意指臨床上明顯減少嚴重疾病惡化及使用全身性類固醇次數或；臨床上減少長期使用口服類固醇來控制氣喘症狀。

大，而建議者直接認定兩者間臨床效益相近並無直接證據證實，因此委員認為在臨床效益上，由於間接比較的實證不夠強大，因此 benralizumab 與 mepolizumab 或 reslizumab 之相對療效結果仍具不確定性。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[21]

蘇格蘭 SMC 於 2019 年 5 月公布一份醫療科技評估報告[21]，建議有條件收載本案藥品 benralizumab，在建議者提供病人可近性方案下，用於在 ICS 合併 LABA 治療下無法控制之嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘成年病人之附加治療，給付條件如下：嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells/ μ L 且過去 12 個月曾經有四或四次以上臨床顯著的氣喘惡化且需要全身性類固醇治療，或過去 6 個月須長期服用口服類固醇。

建議者提供 CALIMA、SIROCCO 以及 ZONDA 作為療效與安全性評估。相較於安慰劑，CALIMA 以及 SIROCCO 試驗 benralizumab 能顯著降低年度氣喘惡化發生率；而 ZONDA 試驗中則證明治療組可降低 79% 病人使用口服類固醇的劑量。建議者亦提供間接比較，比較本案藥品與 mepolizumab 之療效與安全性。SMC 委員認為本案藥品比較品可以 mepolizumab 為主。臨床專家認為本案藥品可視為 mepolizumab 類似治療的另一選項，尤其對於一些無法遵從密集用藥處方的病人，本案藥品可提供更長的給藥間隔時間以及皮下注射，能增加病人的用藥意願。

病人團體意見方面，由 Asthma UK 團體提出相關意見，該團體在近兩年內共接受過 2.5% 藥廠資助，其中包括本案藥品製造廠商。團體意見如下：

- (1) 嚴重氣喘可能因呼吸困難以及行動受限而導致病人需長期在家或臥床。而長期的症狀起伏更容易造成睡眠困難，進而產生憂鬱以及絕望感；行動力減少、體重增加以及對照顧者或家人的依賴感亦上升；同時，反覆住院亦可能造成被社會邊緣化以及影響個人經濟。
- (2) 嚴重氣喘需要接受更多的治療來避免惡化發生、降低住院及死亡率。而長期服用類固醇，可能造成更多的不良反應發生而讓病人更加擔憂；因此需要更有效的治療，尤其是非類固醇治療來控制症狀。
- (3) 在這些嚴重氣喘病人中，就算長期服用 OCS，其症狀仍控制不良；因此 benralizumab 可望能提供這些嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人另一項治療選項，同時由於此藥給予間隔時間較長，因此相較於 mepolizumab，使照顧者在藥品給予上相對輕鬆。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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：eosinophilic severe asthma |
| Intervention | benralizumab |
| Comparator | 不設限 |
| Outcome | 不設限 |
| Study design | Randomized controlled trials, Systematic Review, Meta-analysis |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 7 月 10 日，以「benralizumab」、「asthma」、「eosinophilic severe asthma」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

於 Pubmed 電子資料庫上，「benralizumab」、「asthma」、「eosinophilic severe asthma」等關鍵字進行搜尋共得到 70 篇文獻，再進一步從中篩選其中隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT) 7 篇、統合分析及系統性回顧文獻 4 篇。於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字及條件之相關文獻，共找到 165 篇文獻，再進一步從中篩選其中 RCT 及臨床試驗 33 篇、統合分析及系統性回顧文獻 21 篇。於 Cochrane Library 搜尋是否有針對「benralizumab」、「eosinophilic severe asthma」之 Cochrane Reviews 文獻類型，並找到 1 篇相關文獻。完整搜尋策略請參閱附錄三。

合併以上三個文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者、無法取得全文之文獻及研討會摘要性質之文獻後，共納入 6 篇臨床試驗文獻、1 篇系統性文獻回顧以及 1 篇間接比較文獻作為參考。

A. 系統性文獻回顧以及間接比較研究

a. Cochrane Review: Anti-IL5 therapies for asthma (Review)[22]

Cochrane 於 2017 年針對以 IL-5 路徑治療氣喘(anti-IL5：mepolizumab 與 reslizumab，及 anti-IL5R：benralizuamb)彙整相關 RCTs 進行分析。共納入 13 篇

文獻(N=6,000)，病人皆罹患嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘，其中 8 篇納入 12 歲以上病人。根據 GRADE 準則這些文獻皆為高品質文獻。結果顯示對於在接受標準治療後仍無法控制其疾病症狀(前一年出現 ≥ 2 次以上之惡化，或 ACQ ≥ 1.5 以上)的嗜伊紅性白血球表現型嚴重氣喘病人，這類治療對半數病人在臨床上能顯著減少氣喘惡化^h發生率。值得一提的是，那些非嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人在接受 benralizumab 治療後亦能降低氣喘惡化發生比例，但 mepolizumab 及 reslizumab 則並無法得知於這群嚴重氣喘病人的臨床反應。以 ACQ 及 AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)評估嗜伊紅性白血球表現型嚴重氣喘病人的健康相關之生活品質結果方面，顯示經此 3 項藥品治療均有改善，但未達最小臨床重要差異(minimal clinically important difference, MCID)。此外，各治療皆能顯著改善使用氣管擴張劑前之 FEV₁ 第一秒呼氣量(0.08 至 0.11 L)，且達統計上顯著差異。

在安全性上，並未出現嚴重不良事件，mepolizumab 在降低氣喘相關嚴重不良事件相較於其他藥品較佔優勢。Mepolizumab 與 reslizumab 兩者與安慰劑比較後造成因不良事件而放棄治療之病人比例接近，而 benralizumab 則出現最多因不良事件而放棄病人比例，雖然最終統計人數並未增加太多(36/1,599 benralizumab versus 9/998 安慰劑)。三種藥品皆能降低嗜伊紅性白血球數值，但 benralizumab 會將其降至幾乎消耗殆盡，而 mepolizumab 與 reslizumab 則會保留部分嗜伊紅性白血球，而這結果對於影響療效與安全性尚未完全清楚。

小結：對於罹患嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘且控制不良之病人而言，anti-IL5 或 anti-IL5R 治療可望降低一半以上之氣喘惡化發生率。雖然在安全性上大致相同比例，但 benralizumab 有較多的病人較早退出試驗比例；未來應著重於密切觀察此項結果。

b. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review [23]

此為由建議者委託 PARAXEL 公司執行之研究，以 MAIC 將本案藥品 benralizumab 與 mepolizumab 及 reslizumab 進行比較。納入的試驗以系統性文獻回顧蒐集，進行比較前，benralizumab 的病人先以加權方式得以配對其他兩藥品之病人特性，篩選之病人特性以影響治療結果特性為主。最後共納入 benralizumab 6 篇文獻、mepolizumab 5 篇文獻、以及 reslizumab 4 篇文獻進行最後分析。

在配對調整後，benralizumab 與 mepolizumab 相較於安慰劑皆能降低氣喘惡化發生率 (benralizumab 52% vs. mepolizumab 49%；RR：0.94，95% CI：0.78 至 1.13；n=1,524)；同時降低因氣喘惡化而需住院或赴急診就醫比例(benralizumab

^h 臨床上顯著的氣喘惡化定義為需要至少使用全身性類固醇 3 天。

52% vs. mepolizumab 52% ; RR : 1.00 , 95% CI : 0.57 至 1.75 ; n=1,524) 。而 32 週追蹤結果顯示，兩項藥品皆能改善吸入性支氣管擴張劑前之 FEV₁ (治療差異：0.03 L , 95% CI : -0.06 至 0.12 ; n=1,443) 。但比較本案藥品 benralizumab 與 reslizumab 之間之療效與安全性時，由於兩者所納入的病人族群差異性太高，無法得出足夠的樣本數進行比較。

小結：此 MAIC 研究顯示在配對相關病人特徵後，benralizumab 與 mepolizumab 皆能降低氣喘惡化發生率，而治療後雖能見 FEV₁ 的些許改善，但並未達統計上顯著差異。而因樣本數低而無法與 reslizumab 進行分析。

B. 臨床試驗(SIROCCO、CALIMA、ZONDA 以及 BORA 詳細結果請參閱附錄四與五)

a. 與本案藥品相關之樞紐試驗以 SIROCCO[24]、CALIMA[25]以及 ZONDA[26] 試驗為主要試驗。

SIROCCO 與 CALIMA 試驗皆在標準治療下，加上附加療法。共分為 benralizumab Q4W 以及 Q8W 兩組給予治療，而比較組則為安慰劑，追蹤時間為 SIROCCO 48 週以及 CALIMA 56 週。兩試驗皆納入 12 至 75 歲病人，須長期使用中或高劑量 ICS 加上 LABA 長達一年以上仍症狀控制不佳，同時需在前 12 個月內發生過≥2 次的氣喘惡化情形且需要短暫使用全身性類固醇或提高 OCS 劑量之病人。試驗中將所納入的病人分層為≥300cells/μL 嗜伊紅性白血球數以及 <300cells/μL 嗜伊紅性白血球數分析各項結果。各項評估結果彙整如下：

表五、SIROCCO 與 CALIMA 試驗評估結果(以本次 benralizumab 所申請之給藥模式[Q8W]與安慰劑分析)

| | SIROCCO (48 週) | | CALIMA (56 週) | |
|--|---------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Benralizumab | 安慰劑 | Benralizumab | 安慰劑 |
| ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 | | | | |
| 年度氣喘惡化發生率 | | | | |
| | N=267 | N=267 | N=239 | N=248 |
| Rate estimate (95% CI) | 0.65 (0.53 至 0.80) | 1.33 (1.12 至 1.58) | 0.66 (0.54 至 0.82) | 0.93 (0.77 至 1.12) |
| RR vs 安慰劑 (95% CI ; p 值) | 0.49 (0.37 至 0.64 ; p<0.001) | | 0.72 (0.54 至 0.95 ; p=0.0188) | |
| 試驗結束時 pre-bronchodilator FEV ₁ 數值變化 | | | | |
| | N=264 | N=261 | N=238 | N=244 |
| LS mean change | 0.398 | 0.239 | 0.330 | 0.215 |

| | SIROCCO (48 週) | | CALIMA (56 週) | |
|---------------------------------------|---|-----------------------|---|-----------------------|
| | Benralizumab | 安慰劑 | Benralizumab | 安慰劑 |
| ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 | | | | |
| LS mean difference vs 安慰劑 | 0.159 (95% CI : 0.068 至 0.249 ; p=0.0006) | | 0.116 (95% CI : 0.028–0.204 ; p=0.0102) | |
| 試驗結束時 total asthma symptom score 數值變化 | | | | |
| | N=263 | N=267 | N=237 | N=247 |
| LS mean | -1.30 | -1.04 | -1.40 | -1.16 |
| Difference (95% CI ; p 值) | -0.25 (-0.45 至 -0.06 ; p=0.012) | | -0.23 (-0.43 至 -0.04 ; p=0.0186) | |
| <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 | | | | |
| 年度氣喘惡化發生率 | | | | |
| | N= 131 | N=140 | N=125 | N=122 |
| Rate estimate (95% CI) | 1.00 (0.78 至 1.28) | 1.21 (0.96 至 1.52) | 0.73 (0.55 至 0.95) | 1.21 (0.96 至 1.52) |
| RR vs 安慰劑 (95% CI ; p 值) | 0.83 (0.59 至 1.16 ; p=0.2685) | | 0.60 (0.42 至 0.86 ; p= 0.0048) | |
| 試驗結束時 pre-bronchodilator FEV1 數值變化 | | | | |
| | N=129 | N=138 | N=121 | N=116 |
| LS mean change | 0.248 | 0.145 | 0.140 | 0.156 |
| LS mean difference vs 安慰劑 | 0.102 (95% CI : 0.003 至 0.208 ; p=0.568) | | - 0.015 (95% CI : -0.127 至 0.096 ; p= 0.7863) | |
| 試驗結束時 total asthma symptom score 數值變化 | | | | |
| | N=127 | N=139 | N=124 | N=122 |
| LS mean | -1.06 | -0.77 | -0.95 | -0.95 |
| Difference (95% CI ; p 值) | -0.29 (-0.57 至 -0.01 ; p= 0.0431) | | -0.01 (-0.28 至 0.29 ; p=0.9663) | |

本案藥品在試驗中皆顯示良好耐受性，根據 EMA 的整合分析(pooled analysis) 分析兩試驗(benralizumab Q8W[N=822]對照安慰劑[N=847])之安全性結果顯示，病人通報不良事件比例為 74%對照 78%、通報嚴重不良事件比例為 12% 對照 14%以及因不良事件而退出試驗比例為 2.2%對照 0.9%。兩試驗中最常通報不良事件為鼻咽炎(16%)、氣喘(14%)、上呼吸道感染(8.7%)以及支氣管炎(8.3%)[27]。

ZONDA 試驗[26]同樣比較 benralizumab Q4W 以及 Q8W 對照安慰劑在 28 週

追蹤各組降低口服類固醇劑量的比例，結果顯示兩組 benralizumab 皆能降低 75% 的口服類固醇劑量相較於安慰劑組的 25% ($p < 0.001$)。而在安全性上，共 166 位病人 (75%) 通報不良事件，常見的不良事件為鼻咽炎 (17%)、氣喘惡化 (13%) 以及支氣管炎 (10%)。共 28 位病人 (13%) 通報過至少一次嚴重不良事件，其中以氣喘惡化 (共 7 位病人通報) 比例最高。共 3 人因不良事件退出試驗 (Q8W 組：2 位 [1 位因肺炎，1 位因心臟衰竭]；安慰劑組：1 位因心膜炎)。共 2 位病人死亡 (皆為 Q8W 組)，1 位因急性心肌衰竭，另 1 位則因肺炎死亡。在生活品質評估上，三項試驗 (SIROCCO、CALIMA 以及 ZONDA 試驗皆以 ACQ-6 以及 AQLQ+12 問卷評估氣喘病人生活品質改善，相較於安慰劑組，治療組皆呈現微幅改善，未達統計上顯著差異。

- b. BORA 試驗 [28] 為近期發表之延長試驗，此試驗將 SIROCCO 及 CALIMA 試驗結束後的病人匯集給予 benralizumab Q4W 或 Q8W 追蹤 56 週的結果 ($N=1,576$)。

之前在前述試驗中接受安慰劑則重新隨機分派接受 benralizumab Q4W 或 Q8W。因此會將其分為四組：Q4W/Q4W 組 ($N=518$)、安慰劑/Q4W 組 ($N=265$)、Q8W/Q8W 組 ($N=512$)、安慰劑/Q8W 組 ($N=281$)。試驗本身主要評估此兩種給藥方式之安全性與耐受性。結果顯示常見的不良事件為病毒性上呼吸道感染 (14 至 16%)、氣喘惡化 (7-10%)。而最常見的嚴重不良事件為氣喘惡化 (3 至 4%)、肺炎 (<1% 至 1%)、細菌性肺炎 (0 至 1%)。任何因不良事件或嚴重不良事件而退出試驗之病人比例與先前兩試驗 (SIROCCO 與 CALIMA) 中比例相似 (2% 於 SIROCCO 與 CALIMA 相較於 BORA 的 2 至 3%)。而通報任何一件不良事件病人比例亦與兩試驗相同，治療組於 SIROCCO 與 CALIMA 病人通報不良事件比例為 71 至 75%，相較於 BORA 試驗中治療組病人通報比例 (65 至 71%)。同時亦無持續消耗嗜伊紅性白血球的現象。小結：此為第二年之延長試驗，安全性上並未出現新事證，同時亦未持續消耗嗜伊紅性白血球數值的情形。

- c. 韓國與日本前後發表與 SIROCCO 以及 CALIMA 之該國次族群分析結果。

Park 等人 [29] 於 2019 年發表韓國納入 SIROCCO 試驗病人之次族群分析。共 122 位韓國病人納入試驗，其中 86 位病人測出嗜伊紅性白血球數值 ≥ 300 cells/ μ L。結果顯示，相較於安慰劑組 (rate estimate: 2.67; $n=28$)，benralizumab Q4W 組可降低年度氣喘惡化發生率至 70% (rate estimate: 0.79, RR: 0.30 [95% CI: 0.13 至 0.65], $p=0.003$; $n=28$)；以及 Q8W 組可降低 85% (rate estimate: 0.40, RR: 0.15 [95% CI: 0.06 至 0.36]; $p < 0.001$; $n=30$)。而 pre-bronchodilator FEV₁ 的改變，相對於安慰劑組 ($n=27$)，Q4W 組增加 0.270L (95% CI: 0.039 至 0.500, $p=0.023$; $n=28$) 及 Q8W 組增加 0.362L (95% CI: 0.143 至 0.582, $p=0.002$; $n=30$)。另一指標如 total asthma symptom score，相較於安慰劑組 ($n=28$)，Q4W 組下降 0.27 (95%

CI: -0.83 至 0.30, $p=0.356$; $n=27$) 以及 Q8W 組下降 0.10 (95% CI: -0.44 至 0.65, $p=0.708$; $n=30$)。與治療相關之不良事件通報比例於安慰劑組為 2%、benralizumab Q4W 組及 Q8W 組分別為 8% 及 5%。小結：對於罹患無法控制之嗜伊紅性白血球表現型嚴重氣喘之韓國病人，本案藥品可降低年度氣喘惡化發生率以及提升肺功能；同時此藥品具良好耐受性，可提供病人另一治療選項。

Ohta 等人[30]於 2018 年發表日本納入 CALIMA 試驗病人之次族群分析。共納入 83 為日本病人，其中 46 位病人測出嗜伊紅性白血球數值 ≥ 300 cells/ μ L。相較於安慰劑組($n=16$)，benralizumab Q4W 組($n=15$)可降低年度氣喘惡化發生率至 66% (RR: 0.34, 95% CI: 0.11 至 0.99) 以及 Q8W 組($n=15$)可降低 83% (RR: 0.17, 95% CI: 0.05 至 0.60)。改善肺功能 pre-bronchodilator FEV₁ 方面，相對於安慰劑組，Q4W 組增加 0.334 L (95% CI: 0.020 至 0.647)，Q8W 組增加 0.198 L (95% CI: -0.118 至 0.514)。另外於 total asthma symptom score 方面，相對於安慰劑組，Q4W 組下降 0.17 (95% CI: -0.82 至 0.48)，Q8W 組下降 0.24 (95% CI: -0.87 至 0.40)。而安全性通報比率與 CALIMA 相似。小結：對於罹患無法控制之嗜伊紅性白血球表現型嚴重氣喘之日本病人，本案藥品可降低年度氣喘惡化發生率以及提升肺功能；同時此藥品具良好耐受性，可提供病人另一治療選項。

(五) 建議者提供之資料

建議者所提之相關試驗已於上述章節陳述，故不在此贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次所申請藥品 benralizumab (Fasenra[®]) 為 anti-IL5R，基於建議者所提出之建議健保給付適應症，本案藥品與現行已給付之 mepolizumab (Nucala[®]) 臨床地位雷同，用於嗜伊紅性白血球表現型且控制不良之嚴重氣喘病人之附加治療。本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 代碼、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議 mepolizumab 為合適療效參考品。另外，已通過給付之 omalizumab (Xolair[®])，雖然其適應症為過敏性氣喘，考量到許多過敏性病人皆合併嗜伊紅性白血球數目升高的可能性，故此藥亦可視為潛在療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

各國主要醫療科技評估組織皆建議給付本案藥品，但各國皆自訂其給付細項

(詳細限縮條件如內文整理)，與我國目前申請此類藥品給付條件相近：

1. 加拿大 CADTH 於 2018 年 8 月公布一份醫療科技評估報告建議納入本案藥品 benralizumab 用於嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人作為附加維持治療。
2. 澳洲 PBAC 於 2018 年 3 月公布一份醫療科技評估報告，建議給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制之嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘成年病人。
3. 英國 NICE 於 2019 年 3 月公布一份醫療科技評估報告(TA565)，建議在建議者提供商業協議下(commercial arrangement)給付本案藥品 benralizumab 用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人。
4. 蘇格蘭 SMC 於 2019 年 5 月公布一份醫療科技評估報告，建議有條件收載本案藥品 benralizumab，在建議者提供病人可近性方案下，用於無法控制之成人嗜伊紅性白血球表現型的嚴重氣喘病人之附加治療。

(三) 相對療效與安全性

與本案藥品相關之樞紐試驗以 SIROCCO、CALIMA 及 ZONDA 試驗為主要試驗。SIROCCO 與 CALIMA 試驗皆在標準治療下，加上附加療法。共分為 benralizumab Q4W 及 Q8W 兩組給予治療，而比較組則為安慰劑，追蹤時間為 SIROCCO 48 週以及 CALIMA 56 週。兩試驗皆納入 12 至 75 歲病人，須長期使用中或高劑量 ICS 加上 LABA 長達一年以上仍症狀控制不佳，同時需在前 12 個月內發生過≥2 次的氣喘惡化情形且需要短暫使用全身性類固醇或提高 OCS 劑量之病人。基於 benralizumab 之仿單劑量與本次建議者建議之健保給付規定，對於基礎期嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 cells/ μ L 之病人，SIROCCO 與 CALIMA 之結果均顯示相對於安慰劑組，Q8W 組能顯著降低年度氣喘惡化發生率。

本案藥品具良好耐受性。常見不良事件為上呼吸道感染、氣喘惡化、支氣管炎等。因不良事件而退出試驗比例約 2% 左右。ZONDA 試驗則評估 28 週本案藥品降低 OCS 劑量使用的效果。結果顯示，benralizumab 能顯著降低嚴重氣喘且控制不良之病人的 OCS 使用劑量(約 75%，相較於安慰劑組的 25%)，降低因長期服用類固醇所引起之不良反應。

(四) 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織及蘇格蘭 SMC 之評估報告重點摘要段落，呈現病友團體、消費者團體及臨床專家觀點，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者針對本品 benralizumab 提出國內藥物經濟學研究，探討本品合併標準治療，用於治療嗜伊紅性白血球型氣喘成人患者之成本效益。建議者以馬可夫模型進行分析，每一循環為 4 週，模型分為三階段，分別為無惡化期 (day-to-day symptoms)、惡化期 (exacerbation) 及死亡；並採用健保署觀點，分析時間為終生；基礎分析中所採用的比較品為 mepolizumab 合併標準治療；另以情境分析進行本品與標準治療及 omalizumab 合併標準治療之成本效益分析。相對療效來自配對校正間接比較 (matching-adjusted indirect comparison)，治療成本來自健保資料庫及文獻，效用值則來自本品與 mepolizumab 之臨床試驗及文獻。願付價格閾值設定為 1 至 3 個 GDP。

分析結果以惡化次數、生命年及遞增成本效果比值呈現，在基礎分析中，與 mepolizumab 合併標準治療相比，使用本品每避免一個惡化事件發生可節省 132 萬元，每獲得一個生命年可節省 400 萬元，每獲得 1 個 QALY 可節省約 330 萬元，顯示本品優於 (dominant) 比較品 mepolizumab。另針對相關參數進行敏感度分析，結果皆顯示使用本品 benralizumab 優於比較品 mepolizumab 或符合成本效益。

2. 查驗中心評論

建議者所提出的國內藥物經濟學研究中，療效參數多來自本品與 mepolizumab 之配對校正間接比較研究 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC)，然而建議者引用的文獻非公開資料，因此本報告無法驗證參數引用之正確性。此外，建議者所引用之參數多來自國外文獻，雖以本品臨床試驗針對不同族群所進行之次族群分析，說明本品無種族特異性，但仍有部分參數未說明引用國外文獻之合理性。

另在模型架構部分，建議者僅說明參數假設依據，未清楚說明模型建構理由；此外，建議者僅說明模型分析時間為終生，卻未說明實際分析時間，本報告無法確認建議者之分析時間是否足以反映患者終生存活之情形；不過建議者研究主題及研究設計大致符合建議者申請主張，仍可提供部分資訊幫助了解我國嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘患者接受本品治療之成本效益。

(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) | CADTH 於 2018 年 8 月公布相關報告，並於 2019 年 3 月修改建議給付條件。 |
| PBAC (澳洲) | PBAC 於 2019 年 3 月公布相關報告。 |
| NICE (英國) | NICE 於 2019 年 3 月公布相關報告。 |
| 其他醫療科技評估組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估於 2019 年 5 月公布相關報告。 |
| 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) [16, 17]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 CADTH 於 2019 年 3 月公布一份報告，同意收載 Fasenra 為嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘成人患者的附加治療 (add-on maintenance treatment)。CADTH 建議之給付條件詳見本報告之療效評估內容。

於經濟評估的部分，建議者提供一份成本效用分析，利用馬可夫模型探討本品合併 SOC (高劑量吸入型類固醇合併 LABA⁶及口服類固醇) 治療嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘成人患者之效益；模型分析時間為 50 年 (視為終生)，分析觀點為付費者觀點。建議者總共進行四組基礎分析，分別為 (1) 本品合併 SOC 與 mepolizumab 合併 SOC 的比較，(2) 本品合併 SOC 與 omalizumab 合併 SOC 的比較，(3) 本品合併 SOC 與僅使用 SOC 的比較，以及 (4) 長期口服類固醇患者中，本品合併 SOC 與僅使用 SOC 的比較。健康狀態共分為四種，分別為以生物製劑合併 SOC 控制的無惡化期、以 SOC 控制的無惡化期、惡化期及死亡。療效及安全性的參數來自本品的臨床試驗及間接比較研究，效用參數則來自臨床試驗。分析結果顯示 (1) 本品合併 SOC 與 mepolizumab 合併 SOC 相比，ICUR 值為 201,172 加幣/QALY；(2) 本品合併 SOC 與 omalizumab 合併 SOC 相比，ICUR 值為 19,865 加幣/QALY；(3) 本品合併 SOC 與僅使用 SOC 相比，ICUR 值為 40,241 加幣/QALY；(4) 長期口服類固醇患者中，本品合併 SOC 與僅使用 SOC 相比，

⁶ Long-acting beta-agonists, 長效乙二型交感神經刺激劑

ICUR 值為 42,223 加幣/QALY。

CDEC 針對建議者的分析提出以下限制：

- 模型中假設長期使用口服類固醇患者的比例為 21%，可能高於加拿大實際情形。此外，建議者假設接受口服類固醇緊急治療患者，療效與長期服用類固醇患者一致。
- 建議者認為本品的益處來自降低患者因症狀惡化而急診或住院的情形，然而在臨床試驗中並未分析使用本品可降低的住院或急診，因此建議者的模型可能高估本品的益處。
- 經濟評估模型中對於治療反應的定義與 CDR 不一致，也無法確定所有接受本品治療未達反應患者是否會停藥。
- 無惡化期患者的效用會因患者接受不同治療而不同，而接受生物製劑治療的無惡化期患者，其效用值可能有高估之情形。
- 本品與其他治療氣喘之生物製劑的相對療效及相對安全性來自間接比較，因此有不確定性。

CDR 的重新分析中進行了下列修改：所有嚴重氣喘患者中約有 5% 為長期使用口服類固醇的患者，另假設不同治療方式的無惡化存活期患者，baseline 效用值相同；且不同比較品組別中，患者死亡率皆相同。CDR 的基礎分析中，本品合併 SOC 與僅使用 SOC 相比，ICUR 值為 1,534,803 加幣/QALY。若本品降價 95% 則本品 ICUR 值可降至 50,000 加幣/QALY。若僅考慮長期使用口服類固醇患者，本品合併 SOC 與僅使用 SOC 相比，ICUR 值為 62,209 加幣/QALY。若本品降價 15% 則 ICUR 值可降至 50,000 加幣/QALY。假設本品療效與 mepolizumab 或 omalizumab 相等，本品的藥費成本高於此兩項藥品；若本品成本需低於 mepolizumab 或 omalizumab，則須分別降價 4% 及 7%。

2. PBAC (澳洲) [18, 19]

澳洲藥品給付諮詢委員會 PBAC 於 2019 年提交相關報告，同意收載 benralizumab 於治療難治性嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘患者。PBAC 建議之給付條件詳見本報告之療效評估段落。

於經濟評估的部分，廠商提交一份最小成本分析，廠商分析中本品用量為每八週一次，比較品 mepolizumab 則為每四週一次，此為維持治療劑量，未考慮初始劑量，與實際情形不同，因此 ESC (Economics Sub Committee, 經濟評估次委員會) 及 PBAC 認為計算藥品等效劑量時仍應考慮起始劑量及維持劑量。廠商分析中認為施打本品或比較品，皆須由專科醫師、家庭醫師或護理師進行，而本品因施打頻率較低，因此管理成本較低，然而 ESC 認為使用本品對管理成本的降低有高估之情形。

最小成本分析之結果未公開，但委員會認為分析結果可能不合理，因分析中

並未計算本品的起始用量，可能會低估藥費成本，且本品對降低管理成本的影響也有高估之情形。而後續廠商的回應調整了本品的管理成本，並進行敏感度分析評估管理成本對結果的影響，也同時計算本品起始劑量及維持劑量對結果的影響。

廠商另估計本品的財務影響，未來使用本品的患者每年低於 10,000 名，本品的淨成本約為 1,000 萬至 2,000 萬澳幣，未來六年總計淨成本約 4,000 萬至 6,000 萬澳幣。然而此估計中可能部分疑慮，舉例如下：

- 此估計中假設 80% 盛行用藥患者會持續用藥，另加入每年新用藥患者，以估計每年度用藥患者。然而此估計中進行了不必要的步驟，例如同時計算了氣喘惡化比例及使用口服類固醇治療比例計算患者人數，會有重複計算的情形。
- 財務影響中低估了難治型 (refractory) 氣喘的比例，並假設難控制型氣喘患者中僅有 30% 有良好的用藥配合度及正確使用吸入器的技術。

PBAC 指出廠商提案中建議本品用於 18 歲以上患者，而 TGA 建議本品可放寬至用於 12 歲以上患者。PBAC 認為廠商以 MAIC 研究證明本品療效與比較品無顯著差異，有引導結果之可能性，然而未來應不會進行本品與 mepolizumab 之直接比較研究。因此，根據最小成本分析之結果，以及提供更多種類治療氣喘之生物製劑，PBAC 同意收載本品，PBAC 並建議本品的給付規定應與 mepolizumab 相同。

3. NICE (英國) [20]

英國國家健康暨照護卓越研究院 NICE 於 2019 年 3 月公布一份報告，同意收載 benralizumab，而 NICE 建議之給付條件詳見本報告之療效評估內容。

在經濟評估的部分，建議者以四階段馬可夫模型評估本品與比較品的效益，比較品包含 mepolizumab、reslizumab 或標準治療；模型納入的患者為嗜伊紅性白血球計數 ≥ 300 cells/ μ L 且曾有 3 次以上惡化事件或曾接受口服類固醇維持治療的患者。本品使用 52 週後需進行評估，有反應的患者可續用，反應不佳的患者則需停用並改為標準治療；委員會認為此假設與臨床情形及 reslizumab 診療指引一致，故此假設適當。模型中療效參數來自本品的臨床試驗及 MAIC 研究，NICE 委員會認為 MAIC 對本品與比較品的相對療效具有不確定性，然而廠商提交的模型嘗試將口服類固醇的長期併發症納入分析，不過此方法可能會因長期服用類固醇的副作用導致低估其對氣喘症狀緩解之療效。但綜合考量下，委員會認為廠商的模型架構適合進行決策。

分析結果顯示若 mepolizumab 或 reslizumab 皆為治療選項之一，使用本品符合成本效益；若僅有標準治療可供選擇，則使用本品不符合成本效益。委員會指出本品為目前唯一以預充填注射劑提供的氣喘治療生物製劑，且每 8 週注射一次為較方便的治療選項，未來本品也可能由患者在家中自行注射。本品與比較品

mepolizumab 及 reslizumab 相比療效未有明顯改善，然而本品使用上較為便利，可能降低嚴重氣喘患者的生活負擔，因此委員會認為本品的使用對嚴重氣喘患者有益。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [22]

蘇格蘭藥物委員會 SMC 於 2019 年 5 月公布相關報告，同意收載 benralizumab，作為已接受高劑量吸入型類固醇合併 LABA 治療後仍控制不佳的嗜伊紅性白血球型氣喘成人患者的附加治療 (add-on maintenance) 藥物。

廠商以最小成本分析進行本品與 mepolizumab 之比較，分析時間為 5 年；最小成本分析中療效參數來自本品與比較品的配對校正間接比較研究 MAIC，在 MAIC 中本品與比較品對惡化率及肺功能的改善，以及對口服類固醇減量的效益皆無顯著差異。成本計算則包含了藥費成本、管理成本及監視成本。廠商假設本品管理成本較低，監視成則與比較品無差異。此分析中未計算副作用成本。廠商以公告價格 (list prices) 計算，本品未來五年的遞增成本約為 7,900 英鎊。SMC 委員會廠商所提交的分析中有以下限制：

- 廠商以 MAIC 說明本品與比較品的療效無顯著差異，但整體而言本品在改善惡化率或改善肺功能的療效優於 mepolizumab。
- 以薪資估計管理成本可能存在不確定性，不過廠商估計的管理成本與 SMC 先前在氣喘相關藥物評估報告所估計的結果相近。

廠商提交一份病人用藥可近性方案，並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 NHS。PAS 折扣後的結果未公開。廠商另提出財務影響分析，廠商估計未來五年約有 5,500 名至 5,900 名患者使用本品，並依據仿單建議用量估計藥費，但因商業協議的原因，實際財務影響金額未公開。

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：無 |
| Intervention | benralizumab |
| Comparator | mepolizumab、omalizumab、 standard of care、placebo |
| Outcome | cost |
| Study design | cost effective analysis, cost benefit analysis cost utility analysis, cost minimization analysis |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 7 月 1 日，以 eosinophilic asthma、benralizumab 及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

經標題及摘要閱讀後，並未搜尋到符合條件之文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據ERS/ATS嚴重氣喘診療指引[31]，嚴重氣喘約佔所有氣喘患者5%-10%。全球氣喘創議組織（Global Initiative for Asthma, GINA）指引[32]以荷蘭18歲以上氣喘患者所做的統計，約有42%氣喘患者接受第四階或第五階治療，17%為難治性患者（定義為症狀控制不佳），3.7%為嚴重氣喘患者（定義為氣喘控制不佳且有良好的順從性及吸藥技巧）。根據全民健康保險醫療統計，2017年台灣約有88萬名氣喘患者，其中18歲以上患者約為57萬名，總計醫療支出約28億點。台灣成人氣喘臨床及照護指引指出，台灣地區成人氣喘盛行率呈現逐年上升之趨勢，18歲以上氣喘盛行率由2000年的7.57%上升至2011年的10.57%，指引中另指出嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘約佔所有嚴重氣喘患者的25%；而根據台灣某一醫學中心進行的研究[33]，嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘約佔所有氣喘患者6.2%。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品benralizumab之WHO ATC/DDD Index編碼為R03DX10，同屬R03DX「Other systematic drugs for obstructive airway diseases」之藥品共8種，已納入我國健保給付的藥品共3種，包含fenspiride（R03DX03）、omalizumab（R03DX05）及mepolizumab（R03DX09）；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，fenspiride的適應症為「鼻咽炎、喉炎、支氣管炎」，非氣喘治療藥物。另參考台灣氣喘診療指引[1]及健保給付規定，omalizumab與mepolizumab皆屬於第五階治療，其中omalizumab用於重度持續型氣喘患者，但適應症與本品不同，而mepolizumab與本品建議給付規定相同，同樣用於治療嗜伊紅性白血球型嚴重氣喘且控制不良的成人患者。綜上所述，本報告認為本品適合的核價參考品為mepolizumab。

(三) 財務影響

建議者估計本品納入健保給付後未來五年，本品財務影響約為增加健保支出500萬元至540萬元，建議者採用的假設及理由如下：

1. 臨床地位：

本品臨床治療目標與現行已納入健保給付之嚴重氣喘治療用藥mepolizumab（Nucala[®]）相同，因此本品納入健保給付後，臨床地位為取代關係。

2. 目標族群推估：

本品適用對象為18歲以上嗜伊紅性白血球型氣喘患者。建議者參考全民健康保險醫療統計年報，以2013年至2017年18歲以上門住診合計氣喘患者人數，推估未來五年氣喘患者數。另參考文獻，嚴重型氣喘佔所有氣喘患者

約 5% 至 10%，並以高推估 10% 進行估計；其中嚴重氣喘患者中約 46.7% 為嗜伊紅性白血球型氣喘患者，3.6% 患者症狀經治療後仍控制不佳，70% 患者符合過去 12 個月嗜伊紅性白血球計數 ≥ 300 cells/ μ L 之條件條件。另建議者諮詢專家意見，接受生物製劑治療的氣喘患者比例逐年升高，約為第一年 45% 至第五年 70%；綜上所述，未來五年符合本品使用條件之人數約為第一年 320 人至第五年 520 人。

3. 使用人數推估：

建議者估計未來五年本品市佔率約為第一年 20% 至第五年 50%，使用人數約為第一年 64 人至第五年 260 人。

4. 年度藥費計算：

根據本品仿單建議用量，本品前 3 劑為每 4 週一次皮下注射，後續劑量為每八週一次，故假設第一年使用本品患者每年約需 7.5 劑，後續用藥每年約需 6.5 劑，建議者另假設每年新發用藥患者皆會延續至下一年度用藥，並根據建議給付價格，估計本品年度藥費約為第一年 3,400 萬元至第五年約 1.2 億元。

5. 財務影響：

建議者估計本品納入健保給付後，將取代 mepolizumab 部分市場，財務影響約為第一年增加健保支出 510 萬元至第五年增加 540 萬元。

建議者所提之財務影響架構清楚且清楚說明資料來源，然而建議者部分參數具有不確定性，因此查驗中心進行以下調整：

1. 臨床地位：

本品建議給付規定與現行健保給付藥品 mepolizumab 相同，皆用於治療嗜伊紅性白血球型氣喘且控制不佳的成人患者，因此本品臨床地位為取代關係。

2. 目標族群推估：

- 本報告認為建議者之推估方法應屬合理，但本報告重新以較新之 2013 年至 2018 年全民健康保險統計門住診人數統計推估未來五年氣喘患者約有 61 萬至 64 萬人，並參考建議者依據文獻指出之嚴重氣喘患者約佔所有氣喘患者 5%-10% [31]。建議者另依據文獻，假設控制不佳的重度氣喘患者比例約 3.6% [35]。本報告參考台灣成人氣喘臨床照護指引 [1]，過敏性氣喘患者約佔嚴重氣喘患者 40% 至 50%，並以 2013 年至 2018 年健保資料庫中 omalizumab⁷ 用藥人數反推嚴重氣喘患者，與建議者推估人數相近，因此本報告同意建議者之參數，假設嚴重氣喘患者佔所有氣喘患者 10%，其中有 3.6% 患者為控制不佳患者。
- 建議者依據文獻計算嚴重氣喘患者中約 46.7% 為嗜伊紅性白血球型氣

⁷ Omalizumab (Xolair[®]) 適應症為過敏性氣喘附加療法。健保給付規定溶於 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。

喘患者[34]，但本報告參考國內臨床指引及研究文獻，認為嗜伊紅性白血球型氣喘患者比例推估具有較大的不確定性，因此將另外以敏感度分析進行試算。

- 本品建議給付條件為投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/ μ L，建議者依據文獻，以 mepolizumab 臨床試驗 MENSA 中受試者資料，推估符合條件之病人比例約 70%[36]；參考本品臨床試驗 SIROCCO、CALIMA 及 ZONDA，受試者 baseline 血中嗜伊紅性白血球 ≥ 300 cells/ μ L 之病人比例約為 56%至 85%，因此本報告建議者 70%之推估在可接受範圍內。
- 建議者經諮詢專家，估計氣喘患者接受生物製劑比例約為 45%至 70%，然而建議者未清楚說明參數假設依據；本報告參考一篇加拿大研究[37]，128 名 12 歲以上且符合 ERS/ATS 指引中嚴重氣喘定義的患者，共有 53% 患者符合本品 benralizumab 的使用條件，此數據雖為橫斷性資料，但與建議者之估計相近，因此本報告認為建議者之假設應屬合理。

綜上所述，未來五年可能使用本品的嗜伊紅性白血球型嚴重氣喘患者，約為第一年 320 人至第五年 520 人。

3. 使用人數推估：

本報告參考建議者之假設，本品與 mepolizumab 分配嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘患者用藥市場，本品市佔率約為第一年 20%至第五年 50%，本品使用人數約為第一年 64 人至第五年 260 人。

4. 年度藥費計算：

根據本品仿單建議用量，本品前三劑為每四週一次皮下注射，後續劑量為每八週一次，故患者第一年用藥量應為 8 支，續用患者則為每年平均 6.5 支；另參考本品臨床試驗 SIROCCO[25]，假設每年約有 10% 患者不會續用本品，則估計未來五年本品使用量約為第一年 510 支至第五年 1,800 支，年度藥費約為第一年 3,600 萬元至第五年 1.2 億元。

5. 財務影響：

依本報告所估算之人數及藥費，本品納入健保給付後未來五年，財務影響約為第一年增加健保支出 720 萬元至第五年增加 920 萬元。

6. 敏感度分析：

(1) 嗜伊紅性白血球型氣喘患者比例：

根據台灣成人氣喘臨床照護指引[1]，嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘患者約占嚴重氣喘患者族群的 25%，以此參數進行低推估，本品財務影響約為第一年增加健保支出 390 萬元至第五年增加 480 萬元。根據台灣某一醫學中心進行的研究[33]，嗜伊紅性白血球型氣喘患者⁸約佔所有氣喘患

⁸ 此處嗜酸性白血球型患者定義為：18 歲以上，過去一年曾有 2 次以上惡化事件且接受 GINA 診療指引第四階或第五階用藥，過去一年嗜酸性白血球計數 ≥ 300 cells/ μ L 或 baseline 時 ≥ 150

者 6.2%；該研究以單一醫學中心患者進行分析，可能有高估之情形，但因嚴重氣喘患者於醫學中心就診的比例可能也較高，因此仍參考該研究結果進行高推估；若所有氣喘患者中 6.2% 為嗜伊紅性白血球型氣喘患者，則本品財務影響約為第一年增加健保支出 970 萬元至第五年增加 1,200 萬元。

(2) 市佔率：

由於本品施打頻率為每八週一次，在本品 NICE 及 SMC 醫療科技評估報告[20, 22]中皆提及本品用藥頻率低於比較品 mepolizumab⁹，提高用藥間隔可降低患者往返醫院次數，使用本品的方便性較高，可提高患者的用藥意願；因此本報告假設本品市佔率增加 5%，提高至第一年 25% 至第五年 55%，則本品財務影響約為第一年增加健保支出 900 萬元至第五年增加 980 萬元。

cells/ μ L。

⁹ Nucala[®] 使用頻率為每四週施打一次。

七、經濟評估結論

1. 建議者提交一份本土藥物經濟學研究報告，此份報告所引用之文獻為未公開文獻，因此無法驗證參數之正確性，且參數來源多為國外文獻，雖以臨床試驗之次族群分析說明本品無種族特異性，但仍有部分參數未說明本土情境之適用性。整體而言此份報告資訊參考程度有限，不過研究主題及研究設計符合建議者主張，仍可作為本品用於嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘患者治療成本效益之參考。
2. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆同意收載本品用於嚴重嗜伊紅性白血球型氣喘患者之治療，其中加拿大、英國及蘇格蘭皆給付於 18 歲以上成人患者，澳洲同意給付於 12 歲以上之患者。
3. 本報告調整建議者之財務影響分析後，估計本品納入健保給付後未來五年，財務影響約為第一年增加健保支出 720 萬元至第五年增加 920 萬元。另針對部分參數進行敏感度分析，結果如後表。

| 項目 | 調整結果 | 財務影響 |
|----------------|--------------------------------|---------------------|
| 嗜伊紅性白血球型氣喘患者比例 | 所有氣喘患者中嗜伊紅性白血球型患者佔 6.2% (高推估) | 增加 970 萬元至 1,200 萬元 |
| | 所有嚴重氣喘患者中嗜伊紅性白血球型患者佔 25% (低推估) | 增加 390 萬元至 480 萬元 |
| 市佔率 | 市佔率增加 5%，第一年 25%至第五年 55% | 增加 900 萬元至 980 萬元 |

參考資料

1. 衛生福利部、考科藍台灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會. 台灣成人氣喘臨床照護指引. 衛生福利部、考科藍台灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護醫學會. Published 2018. Accessed June. 20, 2019.
2. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta dermato-venereologica* 2010; 90(6): 589-594.
3. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005; 95(6): 579-585.
4. Chiang LC, Chen YH, Hsueh KC, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 10- to 15-year-old schoolchildren in central Taiwan. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2007; 25(1): 1-5.
5. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62(9): 758.
6. Ma YC, Lin CC, Yang SY, Chen HJ, Li TC, Lin JG. Time Trend Analysis of the Prevalence and Incidence of Diagnosed Asthma and Traditional Chinese Medicine Use among Adults in Taiwan from 2000 to 2011: A Population-Based Study. *PloS one* 2015; 10(10): e0140318.
7. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011; 41(8): 1059-1071.
8. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2012; 22(6): 393-401; quiz follow 401.
9. Lin CK, Hung MS, Fang CP, et al. Survey of asthmatic patients' sensitization to house dust mites in southwestern Taiwan. *Chang Gung medical journal* 2006; 29(6): 568-575.
10. Chiang CH, Wu KM, Wu CP, Yan HC, Perng WC. Evaluation of risk factors for asthma in Taipei City. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2005; 68(5): 204-209.
11. Huang JL. Asthma severity and genetics in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2005; 38(3):

- 158-163.
12. Asthma GIF. Global Initiative For Asthma: pocket guide for asthma management and prevention. Global Initiative For Asthma. Published 2019. Accessed June. 24, 2019.
 13. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013; 132(5): 1086-1096.e1085.
 14. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Published 2019. Accessed June 28, 2019.
 15. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. Published 2019. Accessed June 28, 2019.
 16. CADTH. BENRALIZUMAB (FASENRA). CADTH. Published 2018. Accessed June 28, 2019.
 17. CADTH. BENRALIZUMAB (FASENRA). CADTH. Published 2019. Accessed June 28, 2019.
 18. PBAC. BENRALIZUMAB PBAC. Published 2018. Accessed June 28, 2019.
 19. PBAC. BENRALIZUMAB 30 mg in 1 mL solution for injection prefilled syringe Fasenra® , AstraZeneca. PBAC. Published 2018. Accessed July 01, 2019.
 20. NICE. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma (TA565). NICE. Published 2019. Accessed June 28, 2019.
 21. SMC. benralizumab (Fasenra) (SMC2155). SMC. Published 2019. Accessed July 1, 2019.
 22. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti- IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; (9).
 23. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *The European respiratory journal* 2018; 52(5).
 24. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2016; 388(10056): 2115-2127.
 25. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2016;

- 388(10056): 2128-2141.
26. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2017; 376(25): 2448-2458.
 27. (EMA) EMA. European Public Assessment Report Benralizumab (Fasenra). European Medicines Agency (EMA). Published 2017. Accessed July 15, 2019.
 28. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2019; 7(1): 46-59.
 29. Park HS, Lee SH, Lee SY, et al. Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergy, asthma & immunology research* 2019; 11(4): 508-518.
 30. Ohta K, Adachi M, Tohda Y, et al. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2018; 67(2): 266-272.
 31. Chung, K.F., et al., *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. European respiratory journal, 2014. **43**(2): p. 343-373.
 32. *GINA 2019 Guideline for Severe Asthma*.
 33. Shantakumar, S., et al., *A retrospective observational study to characterize severe eosinophilic asthma in Taiwan*. European Respiratory Journal, 2018. **52**(suppl 62): p. PA3917.
 34. Ntontsi, P., et al., *Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: Comparison with different sputum phenotypes*. Allergy, 2017. **72**(11): p. 1761-1767.
 35. Montero-Pérez, O., M.B. Contreras-Rey, and E. Sánchez-Gómez, *Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice*. Drugs in context, 2019. **8**: p. 212584-212584.
 36. *NICE Single Technology Appraisal: Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma_Committee Papers*.
 37. Jeimy, S., et al., *Eligibility of monoclonal antibody-based therapy for patients with severe asthma: a Canadian cross-sectional perspective*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2018. **14**(1): p. 68.

附錄一、2018 台灣成人氣喘臨床照顧指引

| | |
|---|---|
| 氣喘是一種異質性疾病，通常以慢性氣道炎症為特徵。臨床表徵包含呼吸症狀病史(哮喘、呼吸困難、胸悶、咳嗽)以及可變化的呼氣氣流受阻。症狀和氣流受阻程度會隨時間而變化。 | |
| 診斷特徵 | 氣喘診斷標準 |
| 1. 多變化呼吸道症狀的病史 | |
| 喘鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽 描述可以在不同文化和年齡之間有異。 | <ul style="list-style-type: none"> •一般多種呼吸系統症狀（在成人中，由於氣喘引起的單獨性咳嗽很少） •症狀會隨時間發生變化 •晚上或醒來時症狀往往更加劇 •症狀通常由運動、大笑、過敏原、冷氣引起 •病毒感染常會引發症狀、或讓症狀惡化 |
| 2. 確定的可變化呼氣氣流受阻 | |
| 記錄肺功能的過度變異*（下面的一個或多個測試）並記錄氣流受阻* | 變化越大，變化越多，愈能確認診斷為氣喘。FEV ₁ 低時，診斷過程至少一次，確認 FEV ₁ /FVC 減少（成年人通常> 0.75-0.80） |
| 陽性支氣管擴張劑（BD）可逆性試驗*（如果在試驗前禁用 BD 藥物，則更可能為陽性：禁用 SABA≥4 小時，禁用 LABA≥15 小時） | 吸入 200-400 mcg albuterol 或相當的支氣管擴張劑 10-15 分鐘後 FEV ₁ 增加 > 12% 且 > 200 mL，從（如果增加 > 15% 且 > 400 mL，愈能確認）。 |
| 2 週內 PEF 過度變化* | 平均每日晝夜 PEF 變異性 > 10%** |
| 4 週抗發炎治療後肺功能顯著增加 | 治療 4 週後基準 FEV ₁ 增加 > 12% 且 > 200 mL 或 PEF↑ > 20%（呼吸道感染之外） |
| 陽性運動激發試驗* | 基準 FEV ₁ 降低 > 10% 且 > 200 mL |
| 陽性的支氣管激發試驗（通常僅在成年人中進行） | 使用標準劑量的 methacholine or histamine 使基準 FEV ₁ 降低 ≥ 20%，或用標準化過度換 |

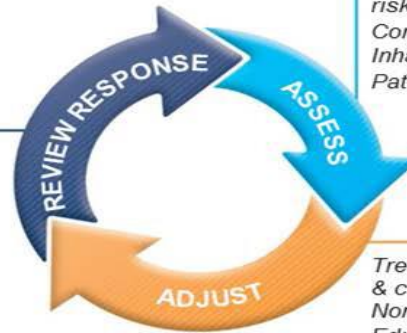
| | |
|---|---|
| | 氣，高滲鹽水或 mannitol 試驗使基準 FEV ₁ 降低≥15% |
| 不同次肺功能檢查 FEV ₁ 差異變化大* (不太可靠) | 不同次 FEV ₁ 變化> 12%且 > 200 mL(呼吸道感染除外) |
| <p>BD：支氣管擴張劑（短效 SABA 或快速 LABA）；FEV₁：用力呼氣一秒容積；</p> <p>LABA：長效乙二型交感神經刺激劑；PEF：尖峰呼氣流速（三讀最高）；SABA：短效乙二型交感神經刺激劑。</p> <p>*這些測試可以在症狀或清晨重複。</p> <p>**每日晝夜 PEF 變異性由每日兩次 PEF 計算：(日最高減日最低 /最高和最低日平均值) 且平均超過一周。</p> <p>†對於 PEF，每次使用相同的儀器，因為 PEF 可能在不同儀器之間變化高達 20%。嚴重惡化或病毒感染期間，BD 的可逆性可能會喪失。</p> | |

附錄二、2019 GINA guidelines 氣喘階梯式治療

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER
to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

STEP 1
As-needed low dose ICS-formoterol*

Low dose ICS taken whenever SABA is taken†

STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol*

Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken†

STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA#

STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA#

STEP 5

High dose ICS-LABA
Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

As-needed low dose ICS-formoterol*

As-needed low dose ICS-formoterol‡

As-needed short-acting β₂-agonist (SABA)

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted

附錄三、療效文獻搜尋策略

| | 查詢日期 | | 搜尋條件 | 篇數 |
|------------------|------------|----|--|-----|
| Pubmed | 2019/07/10 | #1 | "benralizumab"[Supplementary Concept] OR "benralizumab"[All Fields] | 172 |
| | | #2 | ("benralizumab"[Supplementary Concept] OR "benralizumab"[All Fields]) AND (severe[All Fields] AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields])) | 103 |
| | | #3 | ("benralizumab"[Supplementary Concept] OR "benralizumab"[All Fields]) AND (eosinophilic[All Fields] AND severe[All Fields] AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields])) | 70 |
| | | #4 | #3 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) | 4 |
| | | #5 | #3 AND Randomized Controlled Trial[ptyp] | 7 |
| | | #6 | selected | 3 |
| Embase | 2019/07/10 | #1 | 'benralizumab'/exp OR benralizumab | 632 |
| | | #2 | ('benralizumab'/exp OR benralizumab) AND ('eosinophilic severe asthma' OR (eosinophilic AND severe AND ('asthma'/exp OR asthma))) | 165 |
| | | #3 | #2 AND 'randomized controlled trial'/de | 33 |
| | | #4 | #2 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) | 21 |
| | | #5 | selected | 4 |
| Cochrane Library | 2019/07/10 | #1 | Benralizumab AND severe asthma | 1 |
| | | #2 | #1 AND Review | 1 |
| | | #3 | selected | 1 |

附錄四、臨床試驗之設計與病人資訊比較

| 作者 年代 | 試驗設計 | 收納病人分組治療與人數 | | | 病人條件 | |
|--|--|-------------|--|---------|---|--|
| | | 收納病人總數 | 試驗組治療 | 實際治療/收納 | 納入 | 排除 |
| Bleecker 2016 (SIROCCO) [24] | 雙盲、隨機分派、 平行設計第三期樞 紐試驗 (追蹤 48 週) | 1205 | 安慰劑 | 407 | 12-75 歲病人，≥40Kg、被醫師診斷氣喘且 須使用中或高劑量吸入性類固醇加上長效 乙二型作用劑(LABA)長達一年以上，病人 同時需在前 12 個月內發生過≥2 次的氣喘 惡化情形且需要短暫使用全身性內固醇或 提高口服類固醇劑量。FEV ₁ <80% (12 至 17 歲需<90%) | 其他心肺疾病、甚 至罹患其他器官 相關疾病且不適 合接受此類治療 者 |
| | | | Benralizumab 30 mg Q4W (以下簡稱 B Q4W 組) | 400 | | |
| | | | Benralizumab 30 mg Q8W (以下簡稱 B Q8W 組) | 398 | | |
| FitzGerald 2016 (CALIMA) [25] | 雙盲、隨機分派、 平行設計第三期樞 紐試驗 (追蹤 56 週) | 1306 | 安慰劑 | 440 | 12-75 歲病人，≥40Kg、被醫師診斷氣喘且 須使用中或高劑量吸入性類固醇加上長效 乙二型作用劑(LABA)長達一年以上，病人 同時需在前 12 個月內發生過≥2 次的氣喘 惡化情形且需要短暫使用全身性內固醇或 提高口服類固醇劑量。FEV ₁ <80% (12 至 17 歲需<90%) | 其他心肺疾病、甚 至罹患其他器官 相關疾病且不適 合接受此類治療 者 |
| | | | Benralizumab 30 mg Q4W (以下簡稱 B Q4W 組) | 425 | | |
| | | | Benralizumab 30 mg Q8W (以下簡稱 B Q8W 組) | 441 | | |
| Busse 2019 (BORA) [28] | 雙盲、隨機分派、 平行設計第三期延 長樞紐試驗 (第二年追蹤結果) | 1576 | Benralizumab 30 mg Q4W/ Benralizumab 30 mg Q4W (以下簡稱 Q4W/Q4W 組) | 518/783 | 病人為 SIROCCO 以及 CALIMA 試驗完成 之病人，先前在治療組所使用的藥物劑量 與間隔時間族群將持續同樣療法；而之前 在安慰劑組織病人則重隨機分派使用 benralizumab Q4W 或 Q8W；由於 Q8W 必 需前 3 次治療以每 4 週給予藥物，因此另 一組將給予安慰劑以達到雙盲設計。病人 特性與上述試驗相同，亞洲人佔 18-19%。 | 其他心肺疾病、甚 至罹患其他器官 相關疾病且不適 合接受此類治療 者 |
| | | | 安慰劑/ Benralizumab 30 mg Q4W (以下簡稱 安慰劑/Q4W 組) | 265/783 | | |
| | | | Benralizumab 30 mg Q8W/ Benralizumab 30 mg Q8W (以下簡稱 Q8W/Q8W 組) | 512/793 | | |
| | | | 安慰劑/ Benralizumab 30 mg Q8W (以下簡 稱 安慰劑/ Q8W 組) | 281/793 | | |
| Nair | 隨機分派、第三期 | 220 | 安慰劑 | 75 | 醫師診斷氣喘且須使用中或高劑量吸入性類固 | |

| 作者 年代 | 試驗設計 | 收納病人分組治療與人數 | | | 病人條件 | |
|-------------------------|------------------|-------------|--|-------------|---|----|
| | | 收納病人 總數 | 試驗組治療 | 實際治療 /收納 | 納入 | 排除 |
| 2017 (ZONDA) [26] | 樞紐試驗(追蹤 28 週) | | 對照組治療 | 實際治療 /收納 | 醇加上長效乙二型作用劑(LABA)長達一年以上，血中嗜伊紅性白血球數 ≥ 150 cells，且同時接受口服類固醇(prednisolone 7.5mg 或 prednisone 40 mg/day)長達 6 個月以上。 | |
| | | | Benralizumab 30 mg Q4W (以下簡稱 B Q4W 組) | 72 | | |
| | | | Benralizumab 30 mg Q8W (以下簡稱 B Q8W 組) | 73 | | |

附錄五、研究結果療效之比較資訊

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|---------------------------------------|---|--|---|--|
| Bleecker 2016 (SIROCCO) [24] | <p>48週之年度氣喘惡化發生率 1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數</p> <p>RR: 安慰劑: 1.33 (95%CI 1.12- 1.58)、benralizumab 30mg Q4W 0.73 (0.60-0.89)、benralizumab 30 mg Q8W 0.65 (0.53-0.80)。治療組相較於安慰劑之絕對差值 (Absolute difference estimate) 為-0.60 (-0.87 至-0.33)以及 -0.68 (-0.95 至-0.42); RR vs. 安慰劑 (95%CI, p value) B Q4W 組 0.55 (0.42-0.71; <0.0001)、B Q8W 組 0.49 (0.37-0.64; <0.0001)。</p> <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數</p> <p>RR:安慰劑: 1.21 (95%CI 0.96- 1.52)、benralizumab 30mg Q4W 0.85 (0.65-1.11)、benralizumab 30 mg Q8W 1.00 (0.78-1.28)。治療組相較於安慰劑之絕對差值 (Absolute difference estimate) 為-0.36 (-0.71 至-0.00)以及</p> | <p>1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數</p> <p>Prebronchodilator FEV₁ (L) LS mean change (病人數) 安慰劑 0.239 (233)、B Q4W 組 0.345 (236)、B Q8W 組 0.398 (235)。LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) B Q4W 組 0.106 (0.06-0.196; 0.0215)、B Q8W 組 0.0159 (0.068 -0.249; 0.0006)。</p> <p>氣喘症狀分數 LS mean change (病人數)安慰劑組 - 1.04 (180)、B Q4W 組-1.12 (197)、B Q8W 組-1.30 (178)。LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) B Q4W 組 - 0.08 (-0.27 至 0.12; 0.4420)、B Q8W 組 - 0.25 (-0.45 至 - 0.06; 0.0118)。</p> <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數</p> <p>Prebronchodilator FEV₁ (L) LS mean change (病人數) 安慰劑 0.145 (125)、B Q4W 組 0.120 (105)、B Q8W 組 0.248 (119)。LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) B Q4W 組 - 0.025 (-0.134 至 0.083; 0.6438)、B Q8W 組 0.102 (0.003 至 0.208; 0.568)。</p> <p>氣喘症狀分數 LS mean change (病人數)安慰劑組 - 1.04 (180)、B Q4W 組-1.12 (197)、B Q8W 組-1.30</p> | <p>治療組與安慰劑組各通報相似比例的不良事件，安慰劑組 76% (311/407)、BQ4W 組 73% (293/403)以及 BQ8W 組 71% (281/394)。各組因不良事件而退出試驗比例為安慰劑組<1% (N=3)、BQ4W 組 2% (N=9)以及 BQ8W 組 2% (N=8)。而各組通報嚴重不良事件比例為安慰劑組 14% (N=55)、BQ4W 組 12% (N=47)以及 BQ8W 組 13% (N=52)。各組死亡比例與人數為安慰劑組 1% (N=2)、BQ4W 組 <1% (N=2)以及 BQ8W 組<1% (N=1)。常見的嚴重不良事件為氣喘惡化:安慰劑組 19% (N=78)、BQ4W 組 15% (N=60)以及 BQ8W 組 11% (N=45)。鼻咽炎: 安慰劑組 12% (N=47)、BQ4W 組 12% (N=47)以及 BQ8W 組 12% (N=46)。上呼吸道感染: 安慰劑組 9% (N=36)、BQ4W 組 11% (N=44)以及 BQ8W 組 8% (N=32)。頭痛:</p> | <p>病人生活品質評估</p> <p>1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數</p> <p>ACQ-6 score LS mean change :安慰劑組 - 1.17 (186) BQ4W 組 - 1.32 (198)、BQ8W 組 - 1.46 (191)。LS mean difference vs 安慰劑(95% CI; p value) BQ4W 組 - 0.15 (-0.34 至 0.04; 0.1107)、BQ8W 組 - 0.29 (-0.48 至 - 0.10;0.0028)。</p> <p>AQLQ(S)+12 score LS mean change :安慰劑組 1.26 (180) BQ4W 組 - 1.44 (192)、BQ8W 組 - 1.56 (187)。LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) BQ4W 組 0.18(-0.02 至 0.37; 0.0811)、BQ8W 組 0.30 (0.10 至 0.50; 0.0036)。</p> <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數</p> <p>ACQ-6 score LS mean change :安慰劑組 - 0.89 (97) BQ4W 組 - 0.89 (89)、BQ8W 組 - 1.11 (94)。LS mean difference vs 安慰劑(95% CI; p value) BQ4W 組 0.00 (-0.27 至 - 0.27; 0.9903)、BQ8W 組 - 0.22 (-0.48 至 - 0.05; 0.1066)。</p> |

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|--|--|--|---|--|
| | -0.21 (-0.58 至 0.16) ; RR vs. 安慰劑 (95%CI, p value) B Q4W 組 0.70 (0.50-1.00; 0.0471)、B Q8W 組 0.83 (0.59-1.16; 0.2685)。 | (178) 。LS mean difference vs 安慰劑(95% CI; p value) B Q4W 組 - 0.08 (-0.27 至 0.12; 0.4420)、B Q8W 組 - 0.25 (-0.45 至 - 0.06; 0.0118)。 | 安慰劑組 5% (N=21)、BQ4W 組 7% (N=30)以及 BQ8W 組 9% (N=37)。 氣管炎 : 安慰劑組 7% (N=30)、BQ4W 組 6% (N=24)以及 BQ8W 組 5% (N=19)。 鼻竇炎 : 安慰劑組 7% (N=28)、BQ4W 組 4% (N=17)以及 BQ8W 組 6% (N=22)。 咽喉炎 : 安慰劑組 3% (N=14)、BQ4W 組 4% (N=17)以及 BQ8W 組 6% (N=23)等。 | |
| FitzGerald 2016 (CALIMA) [25] | 56 週之年度氣喘惡化發生率 1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 RR: 安慰劑:0.93 (95%CI 0.77-1.12)、benralizumab 30mg Q4W 0.60 (0.48-0.74)、benralizumab 30 mg Q8W 0.66 (0.54-0.82)。治療組相較於安慰劑之絕對差值 (Absolute difference estimate) 為-0.33(-0.54 至-0.12)以及 -0.68 (-0.48 至-0.04) ; RR vs. 安慰劑 (95%CI, p value) B Q4W 組 0.64(0.49-0.85; 0.0018)、B Q8W 組 0.72 (0.54-0.95; 0.0188)。 | 1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 Prebronchodilator FEV₁ (L) LS mean change (病人數) 安慰劑 0.215 (221)、B Q4W 組 0.340 (216)、B Q8W 組 0.330 (211)。 LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) B Q4W 組 0.125 (0.037-0.213; 0.0054)、B Q8W 組 0.116 (0.028 -0.204; 0.0102)。 氣喘症狀分數 LS mean change (病人數)安慰劑組 - 1.16 (187)、B Q4W 組-1.28 (184)、B Q8W 組-0.95 (89)。 LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) B Q4W 組-0.12 (-0.32 至 0.07; 0.2241)、B Q8W 組 - 0.23 (-0.43 至 - 0.04; 0.0186)。 | 治療組與安慰劑組各通報相似比例的不良事件, 安慰劑組 78% (342/440)、BQ4W 組 74% (322/438)以及 BQ8W 組 75% (320/428)。各組因不良事件而退出試驗比例為安慰劑組<1% (N=4)、BQ4W 組 2% (N=8)以及 BQ8W 組 2% (N=10)。而各組通報嚴重不良事件比例為安慰劑組 14% (N=60)、BQ4W 組 10% (N=45)以及 BQ8W 組 9% (N=40)。各組死亡比例與人數為安慰劑組 0、BQ4W 組 <1% (N=2)以及 BQ8W 組 <1% (N=2)。 | 病人生活品質評估 1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 ACQ-6 score LS mean change :安慰劑組 - 1.19 (197) BQ4W 組 - 1.38 (192)、BQ8W 組 - 1.44 (185)。 LS mean difference vs 安慰劑(95% CI; p value) BQ4W 組 - 0.19 (-0.38 至 -0.01; 0.0425)、BQ8W 組 - 0.25(-0.44 至 -0.07; 0.0082)。 AQLQ(S)+12 score LS mean change :安慰劑組 1.31 (191) BQ4W 組 1.47 (186)、BQ8W 組 1.56 (180)。 LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) BQ4W 組 0.16(-0.04 至 0.37; 0.01194)、BQ8W 組 0.24 (0.04 |

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|------------------------|--|--|--|--|
| | <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 RR: 安慰劑:01.21 (95%CI 0.96-1.52)、benralizumab 30mg Q4W 0.78 (0.59-1.02)、benralizumab 30 mg Q8W 0.73 (0.55-0.95)。治療組相較於安慰劑之絕對差值 (Absolute difference estimate) 為-0.43(-0.78 至-0.08)以及-0.48 (-0.82 至-0.14)；RR vs. 安慰劑 (95%CI, p value) B Q4W 組 0.64(0.45-0.92; 0.0150)、B Q8W 組 0.60 (0.42-0.86; 0.0048)。</p> | <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 Prebronchodilator FEV₁ (L) LS mean change (病人數) 安慰劑 0.156 (99)、B Q4W 組 0.219 (101)、B Q8W 組 0.140 (98)。LS mean difference vs 安慰劑 (95% CI; p value) B Q4W 組 0.064 (-0.049 至 0.176; 0.2676)、B Q8W 組 -0.015 (-0.127 至 0.096; 0.7863)。</p> <p>氣喘症狀分數 LS mean change (病人數)安慰劑組 - 0.95 (89)、B Q4W 組-1.11 (88)、B Q8W 組 - 0.95 (85)。LS mean difference vs 安慰劑(95% CI; p value) B Q4W 組 - 0.16 (-0.44 至 0.13; 0.2868)、B Q8W 組 0.01 (-0.28 至 0.29; 0.9663)。</p> | <p>常見的嚴重不良事件為鼻咽炎: 安慰劑組 21% (N=92)、BQ4W 組 21% (N=90)以及 BQ8W 組 18% (N=479)。氣喘惡化:安慰劑組 15% (N=68)、BQ4W 組 14% (N=61)以及 BQ8W 組 11% (N=47)。氣管炎: 安慰劑組 12% (N=52)、BQ4W 組 9% (N=40)以及 BQ8W 組 10% (N=44)。上呼吸道 感染: 安慰劑組 9% (N=41)、BQ4W 組 7% (N=29)以及 BQ8W 組 8% (N=36)。頭痛: 安慰劑組 7% (N=32)、BQ4W 組 8% (N=33)以及 BQ8W 組 8% (N=34)。鼻竇炎: 安慰劑組 8% (N=37)、BQ4W 組 5% (N=21)以及 BQ8W 組 5% (N=20)等。</p> | <p>至 0.45; 0.0194)。</p> <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 ACQ-6 score LS mean change :安慰劑組 - 0.89 (92)、BQ4W 組 - 1.14 (88)、BQ8W 組 - 1.00 (83)。LS mean difference vs 安慰劑(95% CI; p value) BQ4W 組-0.24 (-0.51 至 0.03; 0.0776)、BQ8W 組 - 0.10 (-0.37 至 0.16; 0.4488)。</p> |
| Busse 2019 (BORA) [28] | <p>中位數治療時間為: Q4W/Q4W 組 338.5 天 (SD79.1)、Q8W/Q8W 組 350.5 天(SD 66.1)、安慰劑/Q4W 組 340.8 天(SD 78.4)以及安慰劑/Q8W 組 345.1 天 (SD 73.6)。</p> | <p>1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 Baseline 病人數: Q4W/Q4W 組 347 人、安慰劑/Q4W 組 172 人; Q4W 組總數 519 人。 Q8W/Q8W 組 339 人、安慰劑/Q8W 組 188 人; Q8W 組總數 527 人。</p> <p>Prebronchodilator FEV₁ (L) Q4W/Q4W 組 2.012 (0.680)、安慰劑/Q4W 組</p> | <p>主要指標為不同療程之安全性與耐受性(data cutoff 對成人為 56 週, 而對青少年 [12-17 歲]為 108 週); 同時成人於 68 週回診追蹤提供耐受相關狀況。 共 31 位病人(2%)因不良事件退出試驗。共通報 170 件</p> | <p>1. ≥300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 Baseline 病人數: Q4W/Q4W 組 346 人、安慰劑/Q4W 組 172 人; Q4W 組總數 518 人。 Q8W/Q8W 組 336 人、安慰劑/Q8W 組 188 人; Q8W 組總數 524 人。</p> <p>ACQ-6 score Q4W/Q4W 組 1.34 (1.14)、安慰劑/Q4W</p> |

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|-------|---------------------|--|---|---|
| | | <p>1.990 (0.811) ; Q4W 組總值 2.005 (0.725) 。 Q8W/Q8W 組 2.066 (0.746)、安慰劑/Q8W 組 1.988 (0.770) ; Q8W 組總值 2.038 (0.755) 。</p> <p>追蹤 48 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 308 人、安慰劑/Q4W 組 150 人 ; Q4W 組總數 458 人。 Q8W/Q8W 組 310 人、安慰劑/Q8W 組 169 人 ; Q8W 組總 數 479 人。</p> <p>Prebronchodilator FEV1 (L) Q4W/Q4W 組 1.992 (0.706)、安慰劑/Q4W 組 2.142 (0.791) ; Q4W 組總值 2.041 (0.738) 。 Q8W/Q8W 組 2.111 (0.765)、安慰劑/Q8W 組 2.117 (0.808) ; Q8W 組總值 2.113 (0.780) 。 Mean change from baseline (L) Q4W/Q4W 組 -0.011 (0.323; -0.047 to 0.025)、安慰劑/Q4W 組 0.129 (0.449; 0.057 to 0.200) ; Q4W 組總差 異 0.035 (0.374; 0.001 to 0.069) 。Q8W/Q8W 組 0.053 (0.345; 0.015 to 0.092)、安慰劑/Q8W 組 0.125 (0.402; 0.065 to 0.186) ; Q8W 組總差異 0.079 (0.367; 0.046 to 0.112) 。</p> <p>追蹤 56 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 297 人、安慰劑/Q4W 組 142 人 ; Q4W 組總數 439 人。 Q8W/Q8W 組 291 人、安慰劑/Q8W 組 151 人 ; Q8W 組總 數 442 人。</p> <p>Prebronchodilator FEV1 (L) Q4W/Q4W 組 1.963 (0.670)、安慰劑/Q4W 組 2.050 (0.785) ; Q4W 組總值 1.991 (0.710) 。 Q8W/Q8W 組 2.055 (0.777)、安慰劑/Q8W 組</p> | <p>嚴重不良事件，常見事件為 氣喘惡化(N=54)、肺炎 (N=5)、細菌性肺炎(N=5)。 嚴重不良事件於 benralizumab Q4W 組共通 報 11 人(1%)，benralizumab Q8W 組共 17 人(2%)。而被 研究員認為與治療相關的 嚴重不良事件通報共 4 人 (Q4W 組)以及 5 人(Q8W 組)。</p> | <p>組 1.49 (1.18); Q4W 組總值 1.39 (1.16) 。 Q8W/Q8W 組 1.28 (1.05)、安慰劑/Q8W 組 1.55 (1.19); Q8W 組總值 1.38(1.11) 。</p> <p>追蹤 48 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 320 人、安慰劑 /Q4W 組 158 人 ; Q4W 組總數 478 人。 Q8W/Q8W 組 316 人、安慰劑/Q8W 組 173 人 ; Q8W 組總數 489 人。</p> <p>ACQ-6 score Q4W/Q4W 組 1.32 (1.06)、安慰劑/Q4W 組 1.26 (1.07); Q4W 組總值 1.30 (1.06) 。 Q8W/Q8W 組 1.25 (1.06)、安慰劑/Q8W 組 1.30 (1.02) ; Q8W 組總值 1.27 (1.05) 。 Mean change from baseline Q4W/Q4W 組 0.01 (0.89; -0.09 to 0.10)、安慰劑/Q4W 組 -0.27 (0.94; -0.42 to -0.13) ; Q4W 組總差異 0 -0.09 (0.92; -0.17 to 0.00) 。Q8W/Q8W 組 0.00 (0.81; -0.09 to 0.09)、安慰劑/Q8W 組 -0.23 (1.07; -0.39 to -0.07) ; Q8W 組總 差異 -0.08 (0.92; -0.16 to 0.00) 。</p> <p>追蹤 56 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 299 人、安慰劑 /Q4W 組 146 人 ; Q4W 組總數 445 人。 Q8W/Q8W 組 297 人、安慰劑/Q8W 組 153 人 ; Q8W 組總數 450 人。</p> <p>ACQ-6 score Q4W/Q4W 組 1.30 (1.03)、安慰劑/Q4W 組 1.36 (1.14); Q4W 組總值 1.32 (1.07) 。</p> |

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|-------|---------------------|--|--------------|--|
| | | <p>2.005 (0.780) ; Q8W 組總值 2.038 (0.777) 。 Mean change from baseline (L) Q4W/Q4W 組 -0.006 (0.295; -0.039 to 0.028)、安慰劑/Q4W 組 0.131 (0.422; 0.061 to 0.200) ; Q4W 組總差異 0.038 (0.346; 0.006 to 0.071) 。 Q8W/Q8W 組 0.019 (0.317; -0.018 to 0.055)、安慰劑/Q8W 組 0.081 (0.419; 0.014 to 0.148) ; Q8W 組總差異 0.040 (0.356; 0.007 to 0.073)</p> <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 Baseline 病人數: Q4W/Q4W 組 171 人、安慰劑/Q4W 組 93 人 ; Q4W 組總數 264 人。 Q8W/Q8W 組 173 人、安慰劑/Q8W 組 93 人 ; Q8W 組總數 266 人。</p> <p>Prebronchodilator FEV1 (L) Q4W/Q4W 組 1.835 (0.721)、安慰劑/Q4W 組 1.709 (0.733) ; Q4W 組總值 1.790 (0.726) 。 Q8W/Q8W 組 1.916 (0.758)、安慰劑/Q8W 組 2.034 (0.905) ; Q8W 組總值 1.957 (0.813) 。</p> <p>追蹤 48 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 150 人、安慰劑/Q4W 組 83 人 ; Q4W 組總數 233 人。 Q8W/Q8W 組 162 人、安慰劑/Q8W 組 80 人 ; Q8W 組總數 242 人。</p> <p>Prebronchodilator FEV1 (L) Q4W/Q4W 組 1.853 (0.691)、安慰劑/Q4W 組 1.771 (0.786) ; Q4W 組總值 1.824 (0.725) 。 Q8W/Q8W 組 1.936 (0.763)、安慰劑/Q8W 組</p> | | <p>Q8W/Q8W 組 1.20 (1.04)、安慰劑/Q8W 組 1.30 (1.02) ; Q8W 組總值 1.23 (1.03) 。 Mean change from baseline Q4W/Q4W 組-0.04 (0.83; -0.14 to 0.05)、安慰劑/Q4W 組-0.20 (1.04;-0.37 to -0.03) ; Q4W 組總差異 -0.09 (0.91;-0.18 to -0.01) 。 Q8W/Q8W 組 -0.06 (0.82;-0.15 to 0.03)、安慰劑 /Q8W 組-0.25 (1.06;-0.41 to -0.08) ; Q8W 組總差異-0.12 (0.91;-0.21 to -0.04)</p> <p>2. <300 cells/μL 嗜伊紅性白血球數 Baseline 病人數: Q4W/Q4W 組 171 人、安慰劑 /Q4W 組 92 人 ; Q4W 組總數 263 人。 Q8W/Q8W 組 173 人、安慰劑/Q8W 組 92 人 ; Q8W 組總數 265 人。</p> <p>ACQ-6 score Q4W/Q4W 組 1.77 (1.10)、安慰劑/Q4W 組 1.94 (1.17); Q4W 組總值 1.83 (1.13) 。 Q8W/Q8W 組 1.64 (1.09)、安慰劑/Q8W 組 1.75 (1.31); Q8W 組總值 1.68(1.17) 。</p> <p>追蹤 48 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 157 人、安慰劑 /Q4W 組 83 人 ; Q4W 組總數 240 人。 Q8W/Q8W 組 164 人、安慰劑/Q8W 組 85 人 ; Q8W 組總數 249 人。</p> <p>ACQ-6 score Q4W/Q4W 組 1.58 (1.16)、安慰劑/Q4W</p> |

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|-------|---------------------|---|--------------|---|
| | | <p>2.159 (0.959) ; Q8W 組總值 2.010 (0.837) 。 Mean change from baseline (L) Q4W/Q4W 組 0.016 (0.332; -0.037 to 0.069) 、安慰劑/Q4W 組 0.017 (0.514; -0.094 to 0.127) ; Q4W 組總差異 0.016 (0.405; -0.036 to 0.068) 。 Q8W/Q8W 組 0.001 (0.304; -0.046 to 0.048) 、安慰劑/Q8W 組 0.073 (0.407; -0.016 to 0.162) ; Q8W 組總差異 0.025 (0.342; -0.018 to 0.068)</p> <p>追蹤 56 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 147 人、安慰劑/Q4W 組 79 人 ; Q4W 組總數 226 人。 Q8W/Q8W 組 149 人、安慰劑/Q8W 組 69 人 ; Q8W 組總數 218 人。</p> <p>Prebronchodilator FEV1 (L) Q4W/Q4W 組 1.786 (0.692) 、安慰劑/Q4W 組 1.687 (0.710) ; Q4W 組總值 1.751 (0.698) 。 Q8W/Q8W 組 1.812 (0.695) 、安慰劑/Q8W 組 1.855 (0.831) ; Q8W 組總值 1.826 (0.739) 。 Mean change from baseline (L) Q4W/Q4W 組 -0.021 (0.376; -0.081 to 0.040) 、安慰劑/Q4W 組 -0.011 (0.280; -0.073 to 0.051) ; Q4W 組總差異 -0.017 (0.345; -0.062 to 0.028) 。 Q8W/Q8W 組 -0.015 (0.293; -0.062 to 0.032) 、安慰劑/Q8W 組 0.030 (0.350; -0.053 to 0.112) ; Q8W 組總差異 -0.001 (0.312; -0.042 to 0.040) 。</p> | | <p>組 1.90 (1.13) ; Q4W 組總值 1.69 (1.16) 。 Q8W/Q8W 組 1.58 (1.11) 、安慰劑/Q8W 組 1.56 (1.07) ; Q8W 組總值 1.57 (1.09) 。 Mean change from baseline Q4W/Q4W 組 -0.19 (0.91; -0.33 to -0.05) 、安慰劑 /Q4W 組 -0.04 (0.87; -0.23 to 0.14) ; Q4W 組總差異 -0.14 (0.90; -0.25 to -0.03) 。 Q8W/Q8W 組 -0.07 (0.79; -0.19 to 0.05) 、安慰劑/Q8W 組 -0.29 (0.98; -0.50 to -0.08) ; Q8W 組總差異 -0.14 (0.86; -0.25 to -0.04)</p> <p>追蹤 56 週結果 病人數: Q4W/Q4W 組 149 人、安慰劑 /Q4W 組 79 人 ; Q4W 組總數 228 人。 Q8W/Q8W 組 150 人、安慰劑/Q8W 組 67 人 ; Q8W 組總數 217 人。</p> <p>ACQ-6 score Q4W/Q4W 組 1.59 (1.08) 、安慰劑/Q4W 組 1.81 (1.07) ; Q4W 組總值 1.67 (1.08) 。 Q8W/Q8W 組 1.60 (1.09) 、安慰劑/Q8W 組 1.84 (1.15) ; Q8W 組總值 1.68 (1.11) 。 Mean change from baseline Q4W/Q4W 組 -0.16 (0.90; -0.31 to -0.02) 、安慰劑 /Q4W 組 -0.12 (0.80; -0.29 to 0.06) ; Q4W 組總差異 -0.15 (0.86; -0.26 to -0.03) 。 Q8W/Q8W 組 -0.10 (0.83; -0.23 to 0.04) 、安慰劑/Q8W 組 -0.09 (1.06; -0.35 to 0.16) ; Q8W 組總差異 -0.10 (0.90; -0.22 to 0.02) 。</p> |

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|---------------------------------|--|---|---|---|
| Nair 2017 (ZONDA) [26] | <p>中位數口服類固醇劑量 (mg/day) <u>安慰劑組</u>: 10.0 (7.5 to 40.0)(baseline); 10.0 (0.0 to 40.0) (最後回診) <u>B Q4W 組</u>: 10.0 (7.5 to 40.0) (baseline); 5.0 (0.0 to 45.0) (最後回診) <u>B Q8W 組</u>: 10.0 (7.5 to 40.0) (baseline); 5.0 (0.0 to 30.0) (最後回診)</p> <p>中位數降低口服類固醇比例 <u>安慰劑組</u>: 25% (range (-150 to 100)) <u>B Q4W 組</u>: 75% (-100 to 100) <u>B Q8W 組</u>: 75% (-50 to 100)</p> <p>口服類固醇平均減少比例分析結果 <u>B Q4W 組</u>: OR (95% CI) 4.09 (2.22 to 7.57); p<0.001 <u>B Q8W 組</u>: OR (95% CI) 4.12 (2.22 to 7.63); p<0.001</p> <p>口服類固醇不同比例降低人數與比例 N(%) <u>安慰劑組</u>: ≥90%= 9 (12); ≥75%=15 (20); ≥50%=28 (37); >0%= 40 (53); 升高劑量或計量無調整= 35 (47) <u>B Q4W 組</u>: ≥90%= 24 (33);</p> | <p>試驗結束口服類固醇最後使用劑量與基礎值相差比例人數與佔比 <u>安慰劑組</u>: 降低 100%= 8/42 (19%); 降低≥ 50%= 28 (37%); 降低≥25%= 38 (51%); 最後口服類固醇劑量≤5mg/day=25 (33) 上述各比例之 OR(95%CI) – ; p value – <u>B Q4W 組</u>: 降低 100%= 22/39 (56%); OR (95%CI) 5.23 (1.92 to 14.21); p<0.001 降低≥ 50%= 48 (67%); OR (95%CI) 3.59 (1.79 to 7.22); p<0.001 降低≥25%= 54 (75%); OR (95%CI) 2.89 (1.45 to 5.79); p=0.002 最後口服類固醇劑量≤5mg/day= 44 (61%); OR (95%CI) 3.16 (1.60 to 6.23); p<0.001 <u>B Q8W 組</u>: 降低 100%= 22/42 (52%); OR (95%CI) 4.19 (1.58 to 11.12); p=0.002 降低≥ 50%= 48 (66%); OR (95%CI) 3.03 (1.57 to 5.86); p<0.001 降低≥25%= 57 (78%); OR (95%CI) 3.25 (1.62 to 6.52); p<0.001 最後口服類固醇劑量≤5mg/day= 43 (59%); OR (95%CI) 2.74 (1.41 to 5.31); p=0.002</p> <p>年度氣喘惡化比例 <u>B Q4W 組</u>: 相較於安慰劑組降低 55% (marginal rate, 0.83 vs. 1.83; rate ratio, 0.45; 95% CI, 0.27 to 0.76; P = 0.003)。 <u>B Q8W 組</u>: 相較於安慰劑組降低 70% (marginal rate, 0.54 vs. 1.83; rate ratio, 0.30; 95% CI, 0.17 to 0.53; P<0.001)。</p> | <p>共 166 位病人(75%)通報不良事件，常見的不良事件為鼻咽炎(17%)、氣喘惡化(13%)以及支氣管炎(10%)。共 28 位病人(13%)通報過至少一次嚴重不良事件，最常見的以氣喘惡化為主(共 7 位病人通報)。共 3 人因不良事件退出試驗(2 位在 B Q8W 組: 1 位因肺炎，另一位因心臟衰竭。而剩下 1 位在安慰劑組因心膜炎而退出試驗)。共 2 位病人死亡，皆處於 B Q8W 組，1 位因急性心肌梗塞，另 1 位則因肺炎死亡。</p> | <p><u>B Q4W 組</u>相較於安慰劑組之 ACQ score : least-squares mean difference, -0.24 points; 95% CI, -0.55 to 0.08; P = 0.14。 <u>AQLQ(S)+12 score</u> least-squares mean difference, 0.23; 95%CI, -0.08 to 0.53; P = 0.15; 未達統計上差異。 <u>B Q8W 組</u>相較於安慰劑組之 ACQ score : 0.55 points (95% CI, 0.23 to 0.86);p=0.001; <u>AQLQ(S)+12 score</u> 0.45 points (95% CI, 0.14 to 0.76); p=0.004。</p> |

| 作者 年代 | 主要療效與數值 (95% CI) | 次要療效與數值 (95% CI) | 不良事件及 發生率 | 其他 |
|-------|--|--|--------------|----|
| | <p>≥75% = 38 (53) ; ≥50% = 48 (67) ; >0% = 55 (76) ; 升高劑量或計量無調整 = 17 (24)</p> <p><u>B Q8W 組</u>: ≥90% = 27 (37) ; ≥75% = 37 (51) ; ≥50% = 48 (66) ; >0% = 58 (79) ; 升高劑量或計量無調整 = 15 (21)</p> | <p>兩組治療相較於安慰劑組皆達到較低的 OR (B Q4W 組 vs. 安慰劑 OR = 0.32; 95% CI, 0.16 to 0.65; P = 0.001 ; B Q8W 組 vs. 安慰劑 OR = 0.28; 95% CI, 0.14 to 0.56; P < 0.001) , 且延長疾病穩定至惡化時間。</p> <p>Prebronchodilator FEV1 (L) 在第 20 週追蹤時治療組皆優於安慰劑組。</p> | | |

附錄六、經濟文獻搜尋策略

| 資料庫 | 搜尋日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|----------|------------|--|---------|
| Embase | 2019/07/01 | #1 eosinophilic asthma [br] | 1,061 |
| | | #2 benralizumab[exp] | 616 |
| | | #3 cost AND cost analysis[exp] | 337,056 |
| | | #4 #1 AND #2 AND #3 | 5 |
| Pubmed | 2019/07/01 | #1 “eosinophilic asthma” [All Fields] | 484 |
| | | #2 benralizumab[All Fields] | 175 |
| | | #3 cost AND “cost analysis” [All Fields] | 52,328 |
| | | #4 #1 AND #2 AND #3 | 0 |
| Cochrane | 2019/07/01 | #1 “eosinophilic asthma” | 261 |
| | | #2 benralizumab | 133 |
| | | #3 cost analysis | 33,711 |
| | | #4 #1 AND #2 AND #3 | 1 |