

## 利腸服注射劑 (Revestive 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	Revestive injection	成分	teduglutide
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	每小瓶 5 mg；凍晶乾燥注射劑		
主管機關許可適應症	一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態。		
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. <u>限用於一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態，應排除惡性腫瘤病人。</u> 2. <u>需符合以下條件者：</u> (1) <u>依賴靜脈營養輸注達 12 個月以上；且</u> (2) <u>在過去四週中，超過 30%的熱量/液體/電解質需求依賴靜脈輸注。</u> 3. <u>應定期追蹤評估治療效果：</u> (1) <u>每次門診時應記錄靜脈營養使用量/總消耗量的%。</u> (2) <u>用藥後每 6 個月評估一次靜脈營養輸注狀況，相較於開始用藥前(基期)應減少依賴靜脈輸注滿足熱量/液體/電解質需求達 20%以上，方可再申請 6 個月。</u> 4. <u>需經事前審查核准後使用。</u>		
建議療程	建議劑量為 0.05 mg/kg，每日一次，以皮下注射給藥		
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：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，認為本案藥品無合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二，另比較其建議給付條件如後表(以灰底標示使用量[volume]相關條件，以黑底標示使用頻率[frequency]相關條件)。

組織	族群	初始治療條件	續用治療條件
加拿大 CADTH	成人	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依賴靜脈營養至少 12 個月</li> <li>● 每週至少 3 次，且使用頻率及使用量已達穩定狀態至少 1 個月</li> </ul>	使用 teduglutide 治療 24 週內，靜脈營養使用量下降幅度未達 20%，須停用治療
	兒童	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 靜脈支持終生累積期間至少 12 個月</li> <li>● 超過 30% 熱量及/或液體/電解質需求來自靜脈支持</li> <li>● 靜脈支持的需求達穩定狀態或管灌飲食未有改善至少 3 個月</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 初始治療 6 個月後，靜脈支持使用量相較於基期須降低至少 20%</li> <li>● 後續每 6 個月重新評估治療反應</li> </ul>
澳洲 PBAC	成人 兒童	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 依賴靜脈支持至少 12 個月</li> <li>✓ 每週至少 3 次，且使用天數已達穩定狀態至少 4 週</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 初始治療 12 個月後，相較於基期，靜脈支持使用天數須每週降低至少 1 日</li> <li>● 後續每 6 個月治療期間內，相較於最近一次評估，(1)達到治療反應的病人可持續治療，定義為靜脈支持使用天數每週降低至少 1 日，或已完全停止使用靜脈支持至少連續四週，(2)產生治療失敗的病人將永久停止給付，定義為靜脈支持使用天數每週增加 1 日以上，(3)靜脈支持使用天數維持不變且大於 0 天的病</li> </ul>

			人須嘗試停止治療，但若於任何時間點發生病情惡化，可重新開始治療。
英國 NICE	成人 兒童	(暫不建議給付，評議對象為長期接受靜脈支持者， <b>每週至少3次</b> ，且使用量已達穩定狀態至少3個月)。	委員會認同廠商於經濟評估模型中提出的續用標準*，並偏好以 <b>使用頻率</b> 進行評估，而非使用量

\* 成人於第24週時，每週靜脈支持使用天數相較於基期須至少降低2日，遂後每6至12個月再次評估。兒童於第12週時，每週靜脈支持使用天數相較於基期須至少降低1日，遂後每12週再次評估<sup>a</sup>。

### 三、相對療效與安全性（人體健康）：

#### （一）成年病人族群

實證資料來自兩項雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗，包括被視為探索性質的 CL0600-004 試驗<sup>b</sup>與後續執行的 CL0600-020 試驗(STEPS)，旨在探討 teduglutide 相較於安慰劑用於患有短腸症且依賴靜脈支持(至少連續12個月，且每週至少使用靜脈支持3次)的成年病人(年齡18歲以上)之療效及安全性。

研究限制	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 受試條件排除許多可能導致短腸症的疾病，如我國成年病人常見的放射線腸炎(radiation enteritis)，可能限制試驗結果的外推性。</li> <li>● 兩項試驗的樣本數皆小(各納入80餘人)，且缺乏長期使用的比較性資料(雙盲治療期間皆為24週)。</li> </ul>																																																		
相對療效	<p>Teduglutide 相較於安慰劑，可減少病人對於靜脈支持的需求，且 teduglutide 組有受試者能夠完全脫離靜脈支持，安慰劑組則無。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>(第24週數值)</th> <th>Teduglutide 0.05 mg/kg</th> <th>安慰劑</th> <th>差值 (95% CI)</th> <th>P 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">靜脈支持使用量降低至少20%之病人比例(於第20週達到，且第24週仍維持)</td> </tr> <tr> <td>CL0600-004</td> <td>45.7%</td> <td>6.3%</td> <td>39.5 (13 至 58)</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>STEPS</td> <td>62.8%</td> <td>30.2%</td> <td>32.6 (11 至 51)</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td colspan="5">靜脈支持使用天數降低至少1天之病人比例</td> </tr> <tr> <td>CL0600-004</td> <td>31.4%</td> <td>25.0%</td> <td>6.4 (-22 至 30)</td> <td>0.749</td> </tr> <tr> <td>STEPS</td> <td>53.8%*</td> <td>23.1%</td> <td>30.7 (9 至 50)</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td colspan="5">完全脫離靜脈支持之病人比例</td> </tr> <tr> <td>CL0600-004</td> <td>5.7% (2人)</td> <td>0%</td> <td>5.7 (-14 至 19)</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>STEPS</td> <td>0%*</td> <td>0%</td> <td>0.0 (-8 至 8)</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 在持續使用 teduglutide 達30個月的病人(30人)中，有70%(21人)靜脈支持使用天數降低至少1天，且有33%(10人)完全脫離靜脈支持，惟缺乏與標準照護的比較。</p>	(第24週數值)	Teduglutide 0.05 mg/kg	安慰劑	差值 (95% CI)	P 值	靜脈支持使用量降低至少20%之病人比例(於第20週達到，且第24週仍維持)					CL0600-004	45.7%	6.3%	39.5 (13 至 58)	0.009	STEPS	62.8%	30.2%	32.6 (11 至 51)	0.002	靜脈支持使用天數降低至少1天之病人比例					CL0600-004	31.4%	25.0%	6.4 (-22 至 30)	0.749	STEPS	53.8%*	23.1%	30.7 (9 至 50)	0.005	完全脫離靜脈支持之病人比例					CL0600-004	5.7% (2人)	0%	5.7 (-14 至 19)	NA	STEPS	0%*	0%	0.0 (-8 至 8)	NA
(第24週數值)	Teduglutide 0.05 mg/kg	安慰劑	差值 (95% CI)	P 值																																															
靜脈支持使用量降低至少20%之病人比例(於第20週達到，且第24週仍維持)																																																			
CL0600-004	45.7%	6.3%	39.5 (13 至 58)	0.009																																															
STEPS	62.8%	30.2%	32.6 (11 至 51)	0.002																																															
靜脈支持使用天數降低至少1天之病人比例																																																			
CL0600-004	31.4%	25.0%	6.4 (-22 至 30)	0.749																																															
STEPS	53.8%*	23.1%	30.7 (9 至 50)	0.005																																															
完全脫離靜脈支持之病人比例																																																			
CL0600-004	5.7% (2人)	0%	5.7 (-14 至 19)	NA																																															
STEPS	0%*	0%	0.0 (-8 至 8)	NA																																															
生活品質	Teduglutide 相較於安慰劑，無統計顯著差異。																																																		

<sup>a</sup> 兒童評估期間為12週，推測是考量評議時參考的證據是為期12週的 TED-C13-003 試驗。

<sup>b</sup> 另有延伸追蹤研究(所有病人皆接受 teduglutide 治療)，包括接續於 CL0600-004 試驗的 CL0600-005 試驗，以及接續於 CL0600-020 試驗(STEPS)的 CL0600-021 試驗(STEPS-2)與 TED-C11-001 試驗(STEPS-3)。

相對安全性	Teduglutide 相較於安慰劑，有較多的治療相關胃腸道不良事件及手術造口併發症，而 teduglutide 的長期安全性仍屬未知 <sup>c</sup> 。
-------	--

## (二)兒童病人族群

實證資料來自兩項臨床試驗，包含開放式作業的非隨機分派試驗 TED-C13-003 (為期 12 週)與雙盲設計的隨機分派試驗 TED-C14-006 (為期 24 週)，旨在探討 teduglutide 用於患有短腸症且依賴靜脈支持(至少連續 12 個月，至少 30%熱量/液體/電解質需求依賴靜脈支持，且已達穩定至少 3 個月)的兒童病人(年齡 1 歲至未滿 18 歲，體重至少 10 公斤)之療效及安全性。

研究限制	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人接受 teduglutide 治療或標準照護(standard of care, SOC)並非隨機分派的結果(由病人及其照護者決定)，故組間基期特性存在差異並影響資料的解讀。</li> <li>● 兩項試驗的樣本數皆小，追蹤時間短，且僅執行描述性統計。</li> </ul>
療效	Teduglutide 相較於 SOC，有減少病人對於靜脈支持需求的趨勢。
生活品質	未測量。
安全性	Teduglutide 組相較於 SOC，有較常發生胃腸道相關不良事件的趨勢。

## 四、醫療倫理：

本案無系統性蒐集的相關資料可供參考；為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，本報告於此摘述主要醫療科技評估組織之評估報告中蒐集的病友意見供作參考。

- (一)每日靜營養使用，將耗費數個小時的時間，故通常於夜間使用，所以會干擾睡眠品質、影響隔日工作或生活作息。因靜脈營養依賴而導致的併發症包含管路感染、胃潰瘍、腎結石、膽結石、小腸菌叢過度生長、代謝性骨骼疾病等。
- (二)照顧者需要奉獻許多體力、精神及金錢等資源去照顧短腸症病人，包含伙食、清潔、衛生及往返就醫的交通等，這將造成照顧者的財務及精神壓力。

此外，本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 111 年 4 月 6 日，共蒐集到 7 筆病友意見，其中多數意見來自兒童病友及其照顧者。

- (一)短腸症導致病人容易有腸胃道、營養不均、酸中毒及嘔吐等問題，時常腹瀉造成外出活動的不便，飲食限制導致生長發育受限，也有病友提到貧血及容易出血的狀況。
- (二)目前處置方式僅能仰賴全靜脈營養輸注，每日需長達十餘小時輸注，多於晚上施打，除影響日常活動及睡眠品質外，長期使用全靜脈營養伴隨管路裝置部位搔癢、感染、血管硬化及萎縮等問題，也可能引發肝指數上升、黃疸及肝衰竭。
- (三)照顧者表示須花費大量時間及精力照顧病人，有病友提及每日須花費 1.5 小時更換

<sup>c</sup> 參考食品藥物管理署網站公告之新成分新藥核准審查報告摘要內容，本品須執行風險管理計畫，以控管對於大腸直腸息肉、腫瘤生長、腸阻塞、膽道及胰臟疾病、體液容積過量、其他口服藥品吸收過量等潛在風險。

管線及傷口照護；而裝有人工血管的兒童易受拒於托嬰中心或保母，照顧者須全職照顧，影響家庭經濟，也背負心理壓力。

- (四)病友期待新藥能增強自體營養吸收能力，恢復腸道自主，減少全靜脈營養使用量及施打時間，增進生活品質；甚至希望可完全脫離全靜脈營養，回復正常生活。
- (五)其中 1 位病友經由廠商贊助而接受本品治療，該位病友透過網路查詢取得本品相關資料並對給予正面評價，表示使用本品可改善日常活動，增加社交時間。

#### 五、成本效益：

- (一)加拿大 CADTH 於民國 105 年公告報告，推估相較於標準治療，teduglutide 用於短腸症成人病人的 ICER 介於 159 萬至 167 萬加幣/QALY gained，估算 teduglutide 須降價 80% 才能達到 10 萬加幣/QALY gained，並建議有條件給付 teduglutide 用成年病人族群。CADTH 另於民國 108 年公告報告，推估 teduglutide 用於治療短腸症兒童病人的 ICER 約 164 萬加幣/QALY gained，估算 teduglutide 須降價 71% 才能符合成本效益，故在降價的前提下建議給付用兒童病人族群。
- (二)澳洲 PBAC 於民國 106 年及 107 年公告的報告不建議收載 teduglutide，後續另於民國 108 年公告的報告推估 teduglutide 相較於標準治療的 ICER 為介於 10.5 萬至 20 萬澳幣/QALY gained，並提出在設定給付限制及風險分擔協議前提下建議收載 teduglutide。
- (三)英國 NICE 因廠商與 NHS 協商產品價值方案(value proposition)而暫停公告最終建議指引，而其先前於民國 108 年公告的最終評議文件推估 teduglutide 用於成人目標族群的 ICER 介於 8.7 萬至 11.8 萬英鎊/QALY gained，故基於廠商提出之 teduglutide 建議價格不具成本效益而不建議給付。

#### 六、財務衝擊

- (一)建議者依據重大傷病領證數、人口推估資料、臨床試驗資料、相關研究及專家意見等，推估本案藥品未來五年使用人數為第 1 年 4 人至第 5 年 27 人，而在考量治療反應率、死亡率及不良反應停藥率等因素後，推估本案藥品年度藥費約為第 1 年 2,690 萬元至第 5 年 1.92 億元，扣除取代藥費及減少其他醫療費用支出後，預估整體財務影響約為第 1 年 2,590 萬元至第 5 年 1.79 億元。
- (二)本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為目標病人數的推估，因建議者推估長期靜脈營養依賴病人比例所引用之研究設有收案排除條件，且納入之研究對象有 35% 具有癌症病史，與本案目標族群條件並不相符；另外，本報告認為納入給付後第 1 年的盛行目標族群因接受靜脈營養的時間較久，長期靜脈營養依賴比例應會較後續納入的新發目標族群高。此外，對於建議給付規定中之「前四週輸注量穩定且 30% 以上營養依賴靜脈輸注」病人比例的推估，建議者參考專家意見設定約有 6 成的病人，但本報告諮詢之臨床專家表示依賴靜脈營養輸注達 12 個月以上的病人，應全部會符合 30% 以上營養依賴靜脈輸注，故本報告認為建議者設定之比例可能低估。

- (三)本報告重新利用民國 103 年至 108 年的健保資料庫分析具營養性消瘦症診斷且連續 12 個月有使用靜脈輸注之非癌症病人數，並設定「前四週輸注量穩定且 30% 以上營養依賴靜脈輸注」病人比例為 80%，以及微幅調整部分參數後，重新推估未來五年本案藥品使用人數為第 1 年 10 人至第 5 年 28 人，年度藥費約為第 1 年 6,180 萬元至第 5 年 2.09 億元，整體財務影響約為第 1 年 6,040 萬元至第 5 年 1.98 億元。
- (四)本報告另針對部分不確定之參數進行敏感度分析，其中「前四週輸注量穩定且 30% 以上營養依賴靜脈輸注」病人比例若調降為 60%，財務影響下修為第 1 年 4,910 萬元至第 5 年 1.47 億元，若該比例調高為 100%，則財務影響上升為第 1 年 7,930 萬元至第 5 年 2.35 億元。

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
商品名	Revestive injection	無合適參考品
主成分/含量	Teduglutide ; 5 mg/vial	-
劑型/包裝	凍晶乾燥注射劑；5 毫克玻璃瓶裝粉末、預充填 0.5 毫升溶劑之玻璃注射針筒	-
WHO/ATC 碼	A16AX08	-
主管機關許可適應症	一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態。	-
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	0.05 mg/kg，每日一次皮下注射給藥	-
療程	每日治療	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-
具間接比較 （indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 於民國 105 年 7 月公告，<b>建議有條件給付</b> teduglutide 用於患有短腸症且依賴靜脈營養的成年病人。</li> <li>2. 於民國 108 年 11 月公告，<b>建議有條件給付</b> teduglutide 用於患有短腸症且依賴靜脈支持的 1 歲以上兒童病人。</li> <li>3. 對於兩個病人族群的建議給付條件略有不同，詳如內文整理。</li> </ol>
PBAC (澳洲)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 歷經民國 106 年 11 月、107 年 7 月及 108 年 3 月等三次會議審議，<b>建議有條件給付</b> teduglutide 用於患有短腸症且有慢性腸道衰竭(type III)的病人，其需依賴靜脈支持至少 12 個月，每週至少接受 3 次靜脈支持，且對於靜脈支持的需求於開始治療前至少 4 週內已達穩定(定義為每週使用的天數相同)。</li> <li>2. 有關初始 12 個月治療、第一次 6 個月續用治療、後續每 6 個月續用治療、嘗試停藥(trial treatment cessation)及嘗試停藥後重新開始治療(re-commencement after trial treatment cessation)之建議給付條件，詳如內文整理。</li> <li>3. 簽訂有特殊價格協議(special pricing arrangement)及風險分攤協議(risk sharing arrangement)，前者係提供藥價折扣，後者則設定預算上限，以消弭預估使用量的不確定性，以及未合乎續用標準的病人仍持續使用治療所帶來的財務風險。</li> </ol>
NICE (英國)	至民國 110 年 2 月 1 日止，尚查無科技評議指引(technology appraisal guidance) <sup>d</sup> 。

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。

<sup>d</sup> 英國 NICE 已於民國 108 年 7 月公告最終評議文件(final appraisal document)，評議對象為患有短腸症且有慢性腸道衰竭(type III)的病人，其需長期接受靜脈支持每週至少 3 次，且已達穩定狀態(定義為靜脈支持使用量至少三個月未改變)。

最終評議文件的結論為**不建議給付** teduglutide 用於患有短腸症之 1 歲以上兒童及成年病人。惟在公告科技評議指引(technology appraisal guidance)之前，此評議流程因應廠商要求而暫停。目前受到新型冠狀病毒(COVID-19)疫情影響，重新開始評議的時程未明。



## 【利腸服注射劑】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 111 年 04 月 11 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

腸道衰竭（intestinal failure, IF）定義為「腸道功能對於巨量元素、水及電解質的攝取能力低於維持正常生理功能需求，並且需要依靠靜脈補充所缺乏物質以維持生理所需」[1]。靜脈補充所需物質稱為靜脈支持（parenteral support, PS），其又分為靜脈營養（parenteral nutrition, PN）<sup>a</sup>及靜脈液體（intravenous fluids, IV fluids）；靜脈支持依投予路徑可分為中央靜脈導管投予<sup>b</sup>及週邊靜脈導管投予，惟後者不建議使用於需長時間依賴靜脈營養者。依據腸道衰竭狀態分類可分為三型：急性（type I）、急性狀態延長（type II）、慢性（type III）；慢性的靜脈營養需求可能是可逆或是不可逆[1, 2]。

腸道衰竭的原因可依病理生理學分為數種類型<sup>c</sup>，短腸症（short bowel

<sup>a</sup> 靜脈營養又稱營養支持（nutrition support）。

<sup>b</sup> 中央靜脈導管投與營養，稱為中央靜脈營養或全靜脈營養（total parenteral nutrition, TPN）。

<sup>c</sup> 腸道衰竭（IF）可依病理生理學分為五種，包含短腸症（short bowel syndrome, SBS）、腸瘻管（intestinal fistula）、腸道活動障礙（intestinal dysmotility）、機械性阻塞（mechanical obstruction）、廣泛性小腸黏膜疾病（extensive small bowel mucosal disease）[1]。

syndrome, SBS)<sup>d</sup>即其中一種[3]，根據美國回溯性研究統計，每年因短腸症相關問題而住院者中，其整體死亡率為 3.8%，造成死亡之原因包含敗血症、肝功能失調、嚴重營養不良及惡性腫瘤[4]。短腸症乃因疾病或外傷造成需要進行小腸大量切除<sup>e</sup>，根據國外研究，成人與兒童盛行比例約為六比一，而成人病因主要為腸繫膜缺血及克隆氏症<sup>f</sup>，兒童病因主要為小腸畸形及腸扭轉[5]，詳如附錄一。小腸向上與胃連接，向下與大腸（又稱結腸）連接，本身結構可分為十二指腸、空腸及迴腸，依據手術切除與縫合部位不同可分為終端空腸造口（end-jejunosomy, SBS-J）、空腸結腸接合（jejunocolic anastomosis, SBS-JC）、空腸迴腸接合（jejuno-ileal anastomosis, SBS-JIC)<sup>g</sup>；因為小腸被大量切除，大腸成了更重要的消化器官，可依大腸與小腸相連結狀態分為大腸完整且連續（intact colon in continuity）及大腸不連續（without colon in continuity），其乃與水分吸收、鈉離子吸收、胃腸荷爾蒙分泌及能量吸收相關[1, 6]。

若是因小腸切除且須依賴靜脈營養者，則符合健保署認定之重大傷病項目：「因腸道大量切除或失去功能引起之嚴重營養不良者，給予全靜脈營養已超過三十天，且病情已達穩定狀態，口攝飲食仍無法提供足量營養者（ICD10 代碼為 E41<sup>h</sup>）」[7]。

依據歐洲靜脈暨腸道營養學會（The European Society for Parenteral & Enteral Nutrition, ESPEN）及美國靜脈暨腸道營養學會（American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN），針對短腸症所造成的慢性腸道衰竭，治療目標為維持日常所需營養並且減少併發症，建議的處置方式包含營養支持、以手術增進腸道功能、腸道移植及以藥物控制症狀<sup>i</sup>[1, 8, 9]。對於慢性腸道衰竭者，由於需要長期依賴靜脈營養<sup>j</sup>，通常待狀態穩定後可採居家靜脈營養（home parenteral nutrition, HPN)<sup>k</sup>。靜脈營養需依照病人生理狀況進行個別化設計，包含整體熱量、液體、蛋白質、碳水化合物、脂肪及其他微量元素；整體熱量需求可以 Harris-Benedict 方程式或壓力等級進行估算（詳如附錄二）；液體所需為 30 至 40 毫升/

<sup>d</sup> 短腸症於小腸切除數日內屬於急性期，隨後逐漸產生腸道適應與生理狀態調整，轉變為慢性（type III）[1]。

<sup>e</sup> 通常定義短腸症為成人之功能性小腸長度小於 200 公分，但亦有其他專家認為應該限制為長度小於 150 公分。

<sup>f</sup> 依據本報告諮詢臨床專家意見表示，我國成人之短腸症主因多為腸繫膜缺血及放射線腸炎，亞洲人因克隆氏症導致短腸症之人口比例較少。

<sup>g</sup> 終端空腸造口（SBS-J）為小腸與大腸不相連結；空腸結腸接合（SBS-JC）為小腸與部分大腸相連結；空腸迴腸接合（SBS-JIC）為小腸與完整大腸連結[6]。

<sup>h</sup> 此重大傷病項目亦包含「失去功能引起之嚴重營養不良者」，與建議者所建議之切除小腸致依賴靜脈營養輸注族群不完全相符，且依賴靜脈營養期間亦有落差。

<sup>i</sup> 由於大量的功能性小腸被切除，造成腹瀉、脹氣或心灼熱等症狀，故會投予症狀控制藥品以緩解症狀，藥品選擇包含 H<sub>2</sub> 阻斷劑、氫離子幫浦阻斷劑、膽鹽結合劑等。

<sup>j</sup> 通常對於連續使用靜脈營養超過三個月，即可稱為靜脈營養依賴（parenteral nutrition dependent）或長期使用（long term use），但不同研究間定義略有不同。

<sup>k</sup> 由於需長期使用靜脈營養支持，故不建議使用周邊靜脈營養支持，以避免如靜脈炎等併發症。

公斤/天；蛋白質所需為 0.8 至公克/公斤/天，若特殊狀況可增加蛋白質需求；脂肪所需為整體熱量 10%至 35%；微量元素則依照每日所需為基礎進行調整[10]。

靜脈營養依照來源可分為商業配方及個別化處方。商業配方為固定容積量，醫師可依實際需求進行處方量選擇；個別化處方則為各醫院依據疾病所需巨量元素、水及電解質進行配製，其調配需以無菌操作進行。

慢性腸道衰竭的狀態可能是可逆的，且與基本狀態相關，研究顯示在接受靜脈營養兩年間，其脫離靜脈營養依賴比率約為 20%至 50% [3]。對於慢性腸道衰竭的死亡率而言，研究顯示五年內存活率，成人約為 80%，兒童約為 90% [3]。然而，長期使用靜脈營養仍有致命的併發症風險以及將嚴重影響日常生活及生活品質；可能產生的併發症可分為三大類：菌血症感染、代謝異常及靜脈相關併發症。由於靜脈營養需透過靜脈導管投予，若無適當的清潔處置，都有可能使病原體沿著管路進入血液中，造成感染症。對於代謝異常而言，可能包含高血糖、電解質異常、微量元素異常、Wernicke 氏腦病變及肝臟功能異常等問題。對於靜脈相關併發症，可能包含出血、血管損傷、氣胸以及血管栓塞等問題[11]。

目前對於不可逆的腸道衰竭者，治療方式有終生依賴靜脈營養或腸道移植 (intestinal transplantation)，然而腸道移植存有致命的風險，因其可能產生嚴重併發症；值得注意的是，對於癌症末期使用靜脈營養之效果仍具不確定性[3]。近期的研究顯示，生長激素具促進手術後的腸道適應 (intestinal adaptation)<sup>1</sup>潛力，生長激素的種類包含表皮生長因子、角質細胞生長因子、類胰島素生長因子、胃泌素、胃泌素釋放肽以及第二型類昇糖素肽 (glucagon-like peptide-2, GLP-2) 類似物等，而目前僅有一個 GLP-2 類似物的藥品通過美國食品藥物管理局 (United States Food and Drug Administration, FDA) 與歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 許可用於臨床以促進腸道適應，即 teduglutide [1, 3, 12]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Revestive injection (利腸服注射劑)，其主成分為 teduglutide，此為凍晶乾燥注射劑，稀釋後由皮下注射投予。每個藥劑瓶內含 5 毫克主成分凍晶粉末，需以搭配的 0.5 毫升無菌水注射進行還原配製，配置後最多僅能從藥品中抽取 0.38 毫升溶液 (即 3.8 毫克主成分)，溶液於配製後需立即使用。使用本案藥品前六個月內，成人需執行結腸鏡檢查，並且切除息肉；小兒病人需執行糞便潛血檢查，若有出現不明原因的糞便潛血，則進一步執行結腸鏡檢查/乙狀結腸鏡檢查。成人及 1 歲以上兒童之建議使用劑量為 0.05 毫克/公斤體重，每日一次皮

<sup>1</sup> 腸道適應 (intestinal adaptation) 為大量腸道切除後的正常生理代償機制，通常於術後的兩年間逐步發生，其會改變腸道的結構與功能，以促進剩餘腸道對於營養物質及液體的吸收。

下注射給藥，建議輪換皮下注射部位，可注射部位包含大腿、手臂及腹部的四個象限[13]。

Teduglutide，屬於基因工程新成分藥品，由三十三個胺基酸所組成第二型類昇糖素胜肽（GLP-2）類似物，其可增加腸道及門脈血流、增加腸黏膜內容毛高度及腺窩深度，因此可增加腸道吸收能力；另有抑制胃酸、增加胰島素類似物生長因子、增加一氧化氮等活性[13]。

本案藥品於 2020 年 11 月 16 日取得我國上市許可，經主管機關核准之適應症為「一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態」<sup>m</sup>，且受主管機關要求須執行風險管理計畫<sup>n</sup>；此次建議者建議納入健保給付之適應症內容詳如後表。

<b>建議者提出之建議健保給付適應症內容</b>
一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態，應排除惡性腫瘤病人。
<b>使用條件</b>
1. 需符合以下條件者： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 依賴靜脈營養輸注達 12 個月以上；且</li> <li>(2) 在過去四週中，超過 30% 的熱量/液體/電解質需求依賴靜脈輸注。</li> </ol> 2. 應定期追蹤評估治療效果： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 每次門診時應記錄靜脈營養使用量/總消耗量的%。</li> <li>(2) 用藥後每 6 個月評估一次靜脈營養輸注狀況，相較於開始用藥前(基期)應減少依賴靜脈輸注滿足熱量/液體/電解質需求達 20% 以上，方可再申請 6 個月。</li> </ol> 3. 需經事前審查核准後使用。

#### (一) WHO ATC 分類碼[14]

Teduglutide 的 ATC 分類碼為「A16AX08」，藥品治療分類為 A 腸道營養與代謝/A16 其他腸道營養與代謝相關藥品/A16A 其他腸道營養與代謝相關藥品/A16AX 多樣 (various) 腸道營養與代謝相關藥品。以 ATC 分類碼之前五碼

<sup>m</sup> 依據藥品仿單，Revestive 之禁忌症包含活動性惡性腫瘤，以及最近五年內有胃腸道惡性腫瘤病史（包含肝膽系統和胰臟）等。

<sup>n</sup> 參考食品藥物管理署網站公告之新成分新藥核准審查報告摘要內容，本品須執行風險管理計畫，以控管對於大腸直腸息肉、腫瘤生長、腸阻塞、膽道及胰臟疾病、體液容積過量、其他口服藥品吸收過量等潛在風險（參考資料連結：<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2712>）。

「A16AX」進行查詢，除本案藥品外，尚有 18 個品項<sup>o</sup>。根據歐洲靜脈暨腸道營養學會 (ESPEN) 及美國靜脈暨腸道營養學會 (ASPEN)，前述 18 個品項皆未建議用於短腸症或腸道衰竭之治療。

## (二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[15]

於 2021 年 1 月 26 日，查詢衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，限制註銷狀態為「未註銷」、適應症為「短腸症」或「腸道衰竭」進行查詢，僅查獲 1 筆資料，即為本案藥品。

## (三) 中央健康保險署藥品給付規定[16]

於 2021 年 1 月 26 日，查詢「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」之藥品給付規定，以「短腸症」或「腸道衰竭」為關鍵字進行搜尋，查無相關資料。

綜合考量國際治療指引、許可適應症及健保給付情形後，針對本案藥品之目標給付族群，本報告認為目前於我國尚無與 teduglutide 具相近臨床地位之藥品。

## 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 (加拿大)	成人：於 2016 年 7 月公告。 兒童：於 2019 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	成人及兒童：於 2017 年 11 月、2018 年 7 月及 2019 年 3 月公告。
NICE (英國)	成人及兒童：於 2019 年 7 月公告最終評議文件，惟目前評議流程暫停中。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： ● 成人於 2020 年 2 月公告。

<sup>o</sup> ATC 分類碼之前五碼為 A16AX，除本案藥品外，尚包含 thioctic acid、anethole trithione、sodium phenylbutyrate、nitisinone、zinc acetate、miglustat、sapropterin、glycerol phenylbutyrate、eliglustat、sodium benzoate、trientine、uridine triacetate、migalastat、telotristat、givosiran、triheptanoin、lumasiran、sodium benzoate and sodium phenylacetate。

	● 兒童於 2018 年 4 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 1 月 20 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)

### 1. 成人之短腸症且依賴靜脈營養支持[17]

CADTH 於 2016 年 7 月 27 日發佈之評估報告，加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載「teduglutide 用於治療短腸症」，惟須符合以下條件及狀況：

條件
<p>使用時機，需符合臨床試驗之納入條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥18 歲。</li> <li>● 由於大量腸切除導致短腸症（例如損傷、腸扭轉、血管疾病、癌症、克隆氏症）。</li> <li>● 腸切除導致依賴靜脈營養（PN）至少 12 個月。</li> <li>● 由於持續性的營養不良（ongoing malnutrition）導致熱量、液體或電解質依賴靜脈營養，且每週至少 3 次。</li> <li>● 靜脈營養的使用頻率（frequency）及使用量（volume）已達穩定狀態，且至少維持 1 個月。</li> </ul> <p>停用時機：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用 teduglutide 後的 24 週內，靜脈營養使用量（volume）下降幅度未達 20% 者。</li> </ul>
狀況
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大幅度的降價。</li> <li>● 治療需由具短腸症診療經驗的臨床專家執行。</li> </ul>

#### (1) 建議原因（療效部分）

依據兩項隨機對照、雙盲的臨床試驗（CL0600-004 及 CL0600-020）結果顯示，相較於安慰劑組，teduglutide 組（每日使用 0.05 毫克/公斤），有較好的反應

評分等級 (graded response score, GRS)<sup>P</sup>；依據 CL0600-020 試驗結果顯示 teduglutide 組相較於安慰劑可顯著降低較多的靜脈營養使用量 (volume)，且 teduglutide 的使用可減少靜脈營養的每週使用頻率 (frequency)。

## (2) 研究缺口 (research gap)

加拿大藥物專家委員會 (CDEC) 認為使用 teduglutide 於短腸症治療，仍有以下的研究缺口：

- Teduglutide 的臨床結果存在極大的不確定性，原因包括兩項試驗的樣本數較小，CL0600-004 試驗屬於探索性質，以及兩項試驗有不一致的結果。
- 藥品治療的長期治療結果未在對照性試驗 (comparative trial) 獲得確立。

## (3) 病友團體意見 (patient input information)

- 所摘意見為胃腸道協會 (Gastrointestinal Society) 病友團體提供。
- 每位短腸症病人所引發的症狀及併發症，彼此間大有不同，症狀包含維他命或礦物質的缺乏、高頻率的腹瀉、嚴重的疲憊、抽筋、脫水及體重減輕等；併發症包含胃潰瘍、腎結石、膽結石、小腸菌叢過度生長、代謝性骨骼疾病。由於飲食的受限，病人失去許多重要的社交機會，導致病人逐漸被孤立。
- 照顧者需要奉獻許多體力、精神及金錢等資源去照顧短腸症病人，包含伙食、清潔、衛生及往返就醫的交通等，這將造成照顧者的財務及精神壓力。
- 依據病友團體的報告指出，使用 teduglutide 後，短腸症病人更有體力且顯著提升生活品質。病人能夠接受更多經口進食、減少靜脈營養的依賴，並且減少腹瀉、增加腸胃蠕動。

## (4) 臨床證據

依系統性文獻回顧方式，收納兩項雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗，分別為 CL0600-004 及 CL0600-020 (STEPS)，審查結果如下：

### A. 試驗限制

- 將放射線腸炎 (radiation enteritis)、硬皮症 (scleroderma) 以及乳糜瀉 (celiac disease) 病人排除，故對於試驗結果的外推性有所限制。
- 相對較小的試驗樣本數。
- 較短的雙盲治療期間。

<sup>P</sup> 反應評分等級可綜合考量反應的強度 (intensity) 與維持時間 (duration)

- CL0600-004 試驗存在統計分析上的重大偏差 (major deviation)<sup>9</sup>。

## B. 相對療效

- 納入試驗皆無死亡個案。
- 以反應評分等級 (GRS) 作為療效指標，兩項試驗皆顯示 teduglutide 組較安慰劑組有較好的評分；於 CL0600-004 試驗中，有 2 位受試者成功脫離靜脈營養。
- 於 CL0600-004 試驗中，因在每日使用 0.1 毫克/公斤組與安慰劑組之反應評分等級並無統計上顯著差異 (此為統計檢定階層的第一層分析)，故每日使用 0.05 毫克/公斤組相較於安慰劑組之反應評分等級未進行統計檢定，該試驗仍應被視為探索性試驗 (exploratory)。
- 於 CL0600-004 試驗中，顯示無論 teduglutide 每日使用 0.05 或 0.1 毫克/公斤，相較安慰劑組，皆未能統計學上顯著降低每週靜脈營養使用量。
- 於 CL0600-020 試驗中，顯示每日使用 0.05 毫克/公斤之 teduglutide，相較安慰劑組，可達統計學上顯著降低每週靜脈營養使用量。
- 以第 24 週之健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 與基礎值差異作為測量指標時，兩項試驗中的 teduglutide 組與安慰劑相比，皆無顯著差異。
- 於 CL0600-004 試驗中，顯示每日使用 0.05 毫克/公斤之 teduglutide 組，相較於安慰劑組，有較高的住院率 (17% vs. 6%)，但有較低比例接受門診醫療照護 (31% vs. 50%)；這樣的差異並未進行統計檢定。

## C. 相對安全性

- 對於不良事件、嚴重不良事件、由於嚴重不良事件而停止試驗而言，兩項試驗中的 teduglutide 組與安慰劑組，發生率皆相當。
- 試驗中 teduglutide 組常發生的不良事件均發生於胃腸道系統，包含腹痛、噁心、胃腸道造口併發症 (gastrointestinal stoma complication) 及腹脹等。
- 兩項試驗中，teduglutide 組及安慰劑組，皆無發現實驗室生化檢測或血液檢測相關重要安全性問題。

<sup>9</sup> 非依照試驗中預先定義統計分析計畫 (prespecified statistical analysis plan)，詳見電子資料庫章節中之 NCT00172185 (CL0600-004) 試驗摘要。



## 2. 兒童之短腸症且依賴靜脈營養支持[18]

CADTH 於 2019 年 11 月 19 日發佈之評估報告，加拿大藥物專家委員會 (CDEC) 建議收載「teduglutide 用於治療患有短腸症且依賴靜脈支持 (PS) 的 1 歲 (含) 以上兒童之病人」，惟須符合以下條件及狀況：

條件
<p>初始使用條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡介於 1 至 17 歲。</li> <li>● 靜脈支持 (PS) 的需求達穩定狀態或管灌飲食 (enteral feeding) 已無改善至少 3 個月。</li> <li>● 超過 30% 的熱量及/或液體/電解質需求來自靜脈支持。</li> <li>● 至少 12 個月的終生累積使用靜脈支持。</li> </ul> <p>續用條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 需於每次就診時，記載靜脈支持處方量及整體使用佔比。</li> <li>● 於初始治療 6 個月後，評估治療反應。</li> <li>● 正向治療反應定義為「相較於基礎值，至少降低 20% 的靜脈支持使用量 (volume)」。</li> <li>● 往後再次使用條件為每 6 個月重新評估治療反應。</li> </ul> <p>停用條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 依臨床醫師對於病人的臨床反應及耐受程度決定是否停用。</li> </ul>
狀況
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 降價。</li> <li>● 藥品使用與治療評估需由專科醫師依據多專科小腸照護計畫執行 (specialized multi-disciplinary intestinal rehabilitation program)。</li> </ul>

### (1) 建議原因 (療效部分)

主要依據兩項第三期臨床試驗 (TED-C14-006 及 TED-C13-003) 對於一歲以上短腸症兒童的療效與安全性評估結果。兩項試驗皆為比較 teduglutide 0.05 毫克/公斤與標準照護 (standard of care, SOC)，惟 TED-C14-006 試驗追蹤 24 週，而 TED-C13-003 試驗追蹤 12 週，研究結果顯示，teduglutide 0.05 毫克/公斤相較於標準照護，有統計上較多的受試者具有治療反應<sup>†</sup>，且對於靜脈支持使用量

<sup>†</sup> 定義為停止用藥時 (end of treatment)，靜脈支持 (PS) 使用量較基礎值下降 20% (含) 以上。

(volume) 及靜脈支持使用時間 (infusion time) 亦有較多的減少趨勢。

## (2) 討論重點

- 委員會注意到短腸症的兒童族群存在著未滿足的醫療需求 (unmet need)，也瞭解到該疾病狀態對於病人及家庭之生活品質存在重大影響。目前並沒有其他藥品可以刺激腸道細胞增生與成長，這樣的效果能夠幫助減少靜脈營養的需求及增加經口進食或管灌飲食。
- 由於臨床試驗的樣本數過小及缺乏長期的對照性試驗，導致 teduglutide 的臨床效果具有很大的不確定性，建議針對兒童族群進行額外試驗以確認療效與安全性。
- 委員會同意臨床專家的意見，認為臨床試驗中的納入條件與排除條件所篩選的病人族群，與加拿大本土短腸症兒童族群相符合。
- 委員會同意臨床專家的意見，認同靜脈支持使用量下降量  $\geq 20\%$  具有臨床實質意義。

## (3) 病友團體意見 (patient input information)

- 所摘意見為胃腸道協會 (Gastrointestinal Society) 病友團體提供。
- 短腸症病人由於沒有辦法由腸道攝取足夠的營養及液體，所以可能造成死亡。對於短腸症病人來說，生理、心理及社會福祉將受到嚴重的影響。
- 目前對於短腸症的治療包含飲食調控、靜脈支持、管灌飲食及手術，然而這些方式都會有不同的不良事件風險。
- 對於兒童病人，治療介入可幫助病童以下兩個方面：
  - 對於早發性的短腸症病童，即早介入治療可幫助腸道正常的發展功能。
  - 若能減少靜脈支持或管灌飲食的依賴，這對於兒童的生理與社交成長是有價值的。

## (4) 臨床證據

### A. 相對療效

依據 TED-C14-006 及 TED-C13-003 試驗，相較於標準照護組 (standard of care)，使用 teduglutide 組之有反應人數比例及靜脈使用量減少量有較多的趨勢，雖然無進行統計檢定，但臨床專家認同這樣的差異是具有臨床意義的。相關資訊整理如以下：

	Teduglutide			標準照護
	0.0125 mg/kg	0.025 mg/kg	0.05 mg/kg	
TED-C14-006 (N=59, 追蹤 24 週)				

有治療反應比例(%)	無納入試驗	54.2	69.2	11.1
PS 使用量減少量(%)	無納入試驗	-36.2	-41.6	-10.2
TED-C13-003 (N=42, 追蹤 12 週)				
有治療反應比例(%)	12.5	71.4	53.3	0

PS: 靜脈支持 (parenteral support)。

## B. 相對安全性

兩項試驗之受試者幾乎都發生過治療中出現的不良事件，但大多為輕度或中度。兩項試驗中，皆無受試者因不良事件而退出試驗或是任何原因死亡。兩項試驗中，亦無發現任何胃腸道息肉、膽道相關併發症、組織增生或小腸阻塞，但在病人血中發現 teduglutide 的抗體，TED-C14-006 試驗中 59 位受試者有 8 位，TED-C13-003 試驗中 42 位受試者有 1 位。

## (二) PBAC (澳洲)

於 PBAC 公開網頁中，共查獲 3 份關於 Revestive® (teduglutide 5 mg subcutaneous injection) 之評估報告，廠商於歷次申請給付之族群條件有所不同，差異說明詳如附錄三。PBAC 於 2017 年 11 月及 2018 年 7 月發布的報告皆拒絕給付申請[19,20]，最終於 2019 年 3 月獲得有條件的建議給付，並簽訂有特殊價格協議 (special pricing arrangement) 及風險分攤協議 (risk sharing arrangement) [21]。以下重點摘錄 2019 年 3 月所發布的評估報告：

### 1. 建議給付條件

給付適應症	第 III 型短腸症合併腸道衰竭 (SBS-IF)
治療條件	限胃腸專科醫師 (gastroenterologist)
臨床條件	<p>初次治療 (initial 12 months of treatment)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 因重大外科手術導致短腸症合併腸道衰竭</li> <li>- 依賴靜脈支持 (PS) 至少 12 個月</li> <li>- 過去 4 週內，穩定接受每週至少 3 次的靜脈支持</li> <li>- 5 年內無胃腸道 (gastrointestinal) 之惡性腫瘤</li> <li>- 初次治療以 12 個月為限</li> </ul> <p>註 1: 穩定接受靜脈支持定義為「於過去連續 4 週內，因熱量、液體或電解質不足，需使用靜脈支持 (包含靜脈營養 (PN) ± 靜脈液體 [IV fluids])，且每週使用的天數皆相同」</p>

	<p>註 2：終生只有一次可以初次治療申請</p> <p><b>第一次續用治療 (first continuing treatment)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 先前已接受此藥品初次治療給付於此疾病狀態</li> <li>- 相較於基礎值，病人每週至少降低 1 日使用靜脈支持</li> <li>- 第一次續用治療以 6 個月為限</li> </ul> <p>註 1：基礎值測量為初次治療前 4 週之測量值</p> <p>註 2：靜脈支持使用天數之計算，為先前治療期間內使用靜脈支持的平均天數，並包含任何補充熱量、液體或電解質之靜脈營養及/或靜脈液體之需求</p> <p><b>後續續用治療 (subsequent continuing treatment)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 先前已接受此藥品第一次續用治療給付於此疾病狀態</li> <li>- 病人需於前次治療期間達到治療反應</li> <li>- 病人須未曾經歷治療失敗</li> </ul> <p>註 1：治療反應定義為「相較於最近一次評估，病人每週至少降低 1 日使用靜脈支持（靜脈營養及/或靜脈液體），或已完全停止使用靜脈支持至少連續四週」</p> <p>註 2：治療失敗定義為「每週增加 1 日以上使用靜脈支持（靜脈營養及/或靜脈液體）以滿足熱量、液體或電解質的需求」</p> <p>註 3：病人若曾產生反應失敗，則需永久停止該品項治療給付</p> <p><b>嘗試停止治療 (trial treatment cessation)，以及嘗試停藥後重新開始治療 (re-commencement after trial treatment cessation)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 於前次治療期間內靜脈支持使用天數維持穩定的病人，須嘗試停止治療</li> <li>- 已完全脫離靜脈支持的病人應免除嘗試停止治療<sup>5</sup></li> <li>- 於嘗試停止治療期間的任何時間點（即便是數年後），若病人歷經病情惡化（deterioration），可重新開始治療，惟病人須未曾經歷治療失敗</li> </ul>
--	--

<sup>5</sup> PBAC 認為病情持續改善的病人亦毋須嘗試停止治療（意即，相較於最近一次評估，靜脈支持使用天數有所下降的病人）；而在 teduglutide 治療期間，對於靜脈支持的需求仍有增加的病人應永久停用 teduglutide 治療（意即，靜脈支持使用天數增加  $\geq 1$  天的病人）。

	<p>註 1：靜脈支持使用天數維持穩定的定義為「病人未達到治療反應且未歷經治療失敗，即相較於最近一次評估，每週使用靜脈支持（靜脈營養及/或靜脈液體）以滿足熱量、液體或電解質需求的天數相同且使用天數大於 0 天」</p> <p>註 2：病情惡化定義為「相較於停止治療前，靜脈支持使用天數增加<math>\geq 1</math> 天，或有其他臨床參數（如腎功能、尿鈉數值或體重改變）顯示病情惡化」</p>
--	---

## 2. 建議原因（療效部分）

對於短腸症合併腸道衰竭（SBS-IF）族群，目前唯一的標準治療為靜脈支持（PS），而相較於靜脈支持單一療法，teduglutide 能提供顯著的療效改善，可以降低該族群對於靜脈支持依賴產生的病人負擔（patient burden），包含生活品質、社交與工作影響等，故認為 teduglutide 對該族群有高度需求。

委員會認為應該將 teduglutide 的使用限制於最可能達到具有臨床意義的效益之病人，如先前已有 12 個月的靜脈依賴，且申請使用 teduglutide 前 4 週需穩定使用靜脈支持每週 3 次（含）以上，並且認為用藥後的改善效果，應該以每週減少靜脈支持天數作為評估，而非針對靜脈支持使用量進行評估。此外，委員會認為並不應該限制使用年齡，因為對於兒童的試驗結果顯示亦具有良好耐受性。

綜合以上，委員會認為限制使用條件以及進行風險分攤計畫（risk share arrangements, RSA）<sup>t</sup>，相較於目前的標準治療，teduglutide 為具有成本效果（cost-effective）之選項。

## 3. 消費者代表意見（consumer comments）

- 所摘意見取自一位個人、六位健康照護專家、一個組織機構。
- 消費者表示使用 teduglutide 可以有改善生活品質的多種好處，如以下：
  - 對於病人、照顧者及病人家庭的生活品質得以改善
  - 使病人能夠參與更多的社交活動
  - 降低靜脈支持使用所產生的併發症發生風險
  - 改善睡眠品質
  - 增加每日活動體力
  - 改善經口進食的耐受性
  - 尿量增加

<sup>t</sup> 委員會認為風險分攤計畫（RSA）的執行，將會限制 teduglutide 於前幾年的整體資源耗用，此舉也能消弭預估使用量及經濟模型對於停藥比例預估的不確定性。

#### 4. 臨床證據

此次給付申請主要基於一項直接比較、隨機分派臨床試驗 (STEPS) 及其延伸研究 (STEPS-2、STEPS-3)。支持證據包含一項隨機分派試驗 (CL0600-004) 及其延伸研究 (CL0600-005)。

##### A. 相對療效

- 於對照性試驗 (STEPS 及 CL0600-004) 中，研究結果顯示 teduglutide 組相較於安慰劑組，有較好的靜脈支持使用量下降 20% 之反應者率以及靜脈支持使用頻率下降之反應者率，並且於 teduglutide 組中發現有受試者完全脫離靜脈支持。重點資訊整理如下：

試驗名稱	Teduglutide 0.05 mg/kg/day	安慰劑組	差異 [95%信賴區間]	P 值
<b>PS 使用量下降 20% 之反應者率 (%)</b>				
STEPS	62.8	30.2	32.6 [11 至 51]	0.002
CL0600-004	45.7	6.3	39.5 [13 至 58]	0.009
<b>PS 使用頻率下降每週至少 1 天之反應者率 (%)</b>				
STEPS	53.8	23.1	30.7 [9 至 50]	0.005
CL0600-004	31.4	25.0	6.4 [-22 至 30]	0.749
<b>完全脫離 PS 比率 (%)</b>				
STEPS	0	0	0 [-8 至 8]	NA
CL0600-004	5.7	0	5.7 [-14 至 19]	NA

PS: 靜脈支持 (parenteral support)。

- 在 CL0600-004 試驗中，對於靜脈支持使用頻率下降之反應者率為測量指標時，兩組別無顯著差異；安慰劑組達到每週靜脈支持使用天數下降 1 天的病人比例相對較高，此顯示有其他因子可能影響靜脈支持使用的減少。
- 對於隨機分派試驗之延長研究 (STEPS-2、STEPS-3、CL0600-005)，由於無對照組，故認為長期效果具有不確定性。
- 在 STEPS 試驗中，對於短腸症專屬生活品質量表測量工具 (SBS-QoL) 為測量指標時，兩組別之量表總分或個別項目得分，皆無顯著差異。委員會認

為這樣的結果乃受限於試驗樣本數太小的關係，同時也注意到了在 STEPS 試驗的部分次族群中，其分析結果顯示生活品質改善的益處。

## B. 相對安全性

- 於對照性試驗（STEPS 及 CL0600-004）中，研究結果顯示 teduglutide 組相較於安慰劑組，有較高的治療相關不良事件發生，主要包含腹脹、腹痛、噁心、嘔吐以及手術造口併發症；但對於 24 週後藥品暴露，缺乏對照性的安全性資料。
- 經濟評估次委員會（economics sub committee, ESC）注意到了 STEPS 試驗中 teduglutide 組所增加的治療相關不良事件，同時也注意到了 CL0600-004 試驗中有受試者能夠完全脫離靜脈支持；而這些能夠完全脫離靜脈支持者，能夠避免長期的靜脈支持輸注相關併發症。
- 委員會考量不劣性的安全性宣稱理由並不夠充分，認為 teduglutide 合併標準治療的安全性資料應該劣於（inferior）單用標準治療。

## 5. 其他討論

- PBAC 設定嚴格的給付條件，並限制由胃腸專科醫師處方此藥品，以期減少 teduglutide 在其建議給付族群之外的使用，諸如：
  - 因其他原因導致的腸道衰竭，如腸瘻管（intestinal fistula）、腸蠕動失調（intestinal dysmotility）、機械性腸阻塞、廣泛性小腸黏膜疾病（extensive small bowel mucosal disease）
  - 第二型腸道衰竭（急性狀態延長）
  - 尚未接受滿 12 個月靜脈支持使用
  - 每週靜脈支持使用次數少於 3 次者。

## (三) NICE（英國）

於 2021 年 2 月 1 日查詢英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）之公開網頁，對於 teduglutide 用於短腸症之指引，顯示仍在發展中（in development）[GID-TA10048]。依據 NICE 網頁資料，評議委員會於 2019 年 7 月 26 日完成最終評議文件（final appraisal document）；惟廠商為與 NHS England 討論產品之價值主張（value proposition），故於 2019 年 8 月 6 日要求暫停評議流程，而 NICE 接受廠商要求，故尚未發布科技評議指引（technology appraisal guidance）。於 2020 年 4 月 9 日更新的資訊顯示考量新型冠狀病毒（COVID-19）疫情影響，且該評議並非屬治療上危急（therapeutically critical），故目前暫時停止評議且無法提供重新開始評議的時程安排[22]。

雖然 NICE 尚未發表科技評議指引，但本報告仍重點摘錄最終評議文件之內容[23]於後，做為參考。

## 1. 給付建議

此項評議針對患有短腸症且有慢性腸道衰竭 (type III) 的病人，其需長期接受靜脈支持每週至少 3 次，且已達穩定狀態 (定義為靜脈支持使用量至少三個月未改變)。

最終評議文件的結論為不建議給付 teduglutide 用於 1 歲 (含) 以上之短腸症病人。惟須留意的是，在英國 NICE 公告科技評議指引 (technology appraisal guidance) 前，給付建議仍可能改變。

## 2. 建議原因

依據臨床試驗結果，對於成人族群而言，使用 teduglutide 能夠減少靜脈支持的使用，甚至有些受試者能夠完全脫離靜脈支持，且依據有限的臨床證據認為對於兒童族群亦有相似的臨床效果。然而，依據建議者所提交的資料進行分析，結果顯示成本效果高於 NICE 所認為英國國民健康服務 (national health service, NHS) 可接受的範圍。

## 3. 病友經驗

- 病人及臨床專家表示短腸症病人使用靜脈支持是耗費許多時間的，通常來說，每日可能需高達 14 小時，所以通常會於晚間使用靜脈支持。
- 由於晚間使用靜脈支持，所以會干擾睡眠品質、惡化社交生活，並且難以於白天時難以進行工作。
- 病人使用靜脈支持通常會有焦慮及憂鬱的現象。
- 委員會認同長期的靜脈支持與每週高頻率使用，會對於病人及照顧者帶來多層面的生活衝擊。

## 4. 討論重點 (療效部分)

### (1) 成人臨床證據

- 納入兩項隨機分派之第三期臨床試驗 (CL0600-004 及 STEPS)，並且納入分別的延長追蹤研究 (CL0600-005、STEPS-2 及 STEPS-3)。
- 依據臨床試驗設計，兩項試驗對於試驗主持人容許之靜脈支持使用量調整量有所不同，CL0600-004 試驗屬較為保守 (僅允許降低 10%)，而 STEPS 試驗則為求最大化臨床效果而較為積極 (可允許降低 30%)。
- 臨床專家提及英國的短腸症病人中，較少屬於大腸連續 (colon in continuity)，



然而臨床試驗約有六成病人屬於此類；但整體而言試驗族群應可反應未來可能使用 teduglutide 的英國病人族群。委員會最終認定試驗族群應可外推至英國的族群。

- 兩項臨床試驗中，曾進行健康相關生活品質測量（EQ-5D、SF-36 及針對短腸症的生活品質量表），但試驗組與對照組間皆無呈現統計學上差異；委員會指出兩項試驗皆不具統計效力檢定這些生活品質指標結果的差異。參考病人及臨床專家意見，委員會結論認為使用靜脈支持會對生活品質帶來負向的影響。
- 兩項臨床試驗中，相較於安慰劑組，teduglutide 組有較多的胃腸道不適及嚴重不良事件，委員會也注意到歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）對於 teduglutide 的風險管理計畫，需要確認的可能風險包含癌細胞增生、胃腸道阻塞及胰臟炎。委員會也注意到了一項 10 年期的觀察性研究正在進行（NCT01990040）<sup>u</sup>，該研究目的為確認使用 teduglutide 的病人，其大腸直腸癌之發生率。因此，委員會最終認為 teduglutide 的長期使用安全性仍屬未知。

## (2) 兒童臨床證據

- 納入一項為期 12 週之開放式作業（open-label）、非隨機分派之臨床試驗 NCT01952080（TED-C13-003）。試驗乃收納 1 歲至 17 歲之受試者。
- 臨床試驗將受試者分為四個組別，然而組別間的其年齡、性別及靜脈支持依賴期間之基礎特性分布有所不同，委員會也認為這些基礎特性的不平衡會造成試驗結果的干擾。申請給付廠商解釋由於受試者可以自由選擇進入標準照護組或 teduglutide 組，故造成標準照護組的收案困難；但臨床專家認為試驗族群可反應英國病人族群特性，且依據成人臨床試驗中穩健的資料（robust data），認為對於兒童族群應亦具臨床療效。委員會最終認為成人之相對療效結果，可以外推至兒童。

## (3) 停用標準

- 委員會認同廠商於經濟評估模型中提出 teduglutide 的停用標準，即，若未達下列標準，需停止使用 teduglutide 治療：
  - 成人：於第 24 週時，與基礎值相比，靜脈支持使用天數每週至少減少 2 日；遂後每 6 至 12 個月再次評估。
  - 兒童：於第 12 週時，與基礎值相比，靜脈支持使用天數每週至少減少 1 日；遂後每 12 週再次評估。
- 委員會認為相較於評估靜脈支持使用量，以靜脈支持使用頻率（frequency）

<sup>u</sup> 該研究預計 2031 年 5 月結束。

進行評估較為恰當，臨床專家亦認同這樣的停止標準。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

##### A. 兒童之短腸症[24]

SMC 於 2018 年 4 月 9 日發佈之評估報告 (SMC 1139/16)，建議有條件給付 teduglutide 用於蘇格蘭國民健康服務 (NHS Scotland)，給付範圍為「治療一歲(含)以上之短腸症病人，其需處於手術後腸道適應 (intestinal adaption) 穩定狀態」，其限制條件為限 1 至 17 歲之兒童使用。惟此建議僅限於符合成本效果 (cost-effectiveness) 之蘇格蘭國民保健署之病人可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 協議。重點摘要如下：

##### a 藥品資訊

- 當地可獲得的規格包含一般規格 5 mg/vial 及兒童規格 1.25 mg/vial (針對體重 < 20 公斤者)。
- 考量並無兒童族群使用 teduglutide 超過 12 週之資料，故建議使用 teduglutide 治療後的 12 週需再次評估。
- Teduglutide 獲得歐洲藥品管理局 (EMA) 認定為短腸症治療之孤兒藥，並且符合 SMC 定義之孤兒藥。

##### b 重點討論

- 納入兩項針對成人之隨機分派、安慰劑對照、第三期臨床試驗 (CL0600-004 與 STPES) 及其延長追蹤研究。此外，亦納入一項針對兒童之開放式作業 (open-label)、非隨機分派之臨床試驗 NCT01952080 (TED-C13-003)。
- 雖然針對兒童之臨床試驗有所限制，如開放式作業及非隨機分派，但歐洲藥品管理局 (EMA) 認為成人的臨床試驗結果外推至兒童族群是可以接受的。

##### c 病人與臨床專家意見 (patient and clinician engagement)

- 所摘意見取自病人團體代表及臨床專家。
- 短腸症且腸道衰竭者需長期依賴靜脈支持，這將影響病人、其家人以及照顧者的生活品質。
- 夜間進行靜脈支持輸注將影響睡眠，睡眠影響將導致病人原本的生活及工作受到影響。

- 目前並無其他許可的藥品可用於短腸症，故 teduglutide 能夠滿足這類病人族群的醫療需求。
- 對於靜脈支持的使用頻率減少，能夠增加病人、其家人以及照顧者的生活品質，並且增加病人的信心及尊嚴。
- 靜脈支持的依賴降低，能夠減少導管相關併發症，並且減少病人、其家人以及照顧者的擔憂與壓力。
- 少部分的病人可能因使用 teduglutide 而完全停止使用靜脈支持。

## B. 成人之短腸症[25]

SMC 於 2020 年 2 月 10 日發佈之評估報告(SMC 2225)，建議給付 teduglutide 用於蘇格蘭國民保健署 (NHS Scotland)，給付範圍為「治療一歲 (含) 以上之短腸症病人，其需處於手術後腸道適應 (intestinal adaption) 穩定狀態」。惟此建議僅限於符合成本效果 (cost-effectiveness) 之蘇格蘭國民保健署之病人可近性方案 (PAS) 協議。重點摘要如下：

### a 藥品資訊

- 標準劑量為每日 0.05 毫克/公斤，然而可能因病人狀況而向下調整使用劑量。
- 依據臨床試驗結果，應於 teduglutide 治療後 6 或 12 個月再次評估治療效果。
- Teduglutide 符合 SMC 定義之孤兒藥。

### b 重點討論

- 納入兩項隨機分派之對照性第三期臨床試驗 (CL0600-004 與 STPES) 及其延長追蹤研究。
- CL0600-004 試驗中，高劑量組 (0.1 毫克/公斤) 之測量指標與安慰劑組無顯著差異，原因可能為靜脈支持使用量之基礎值較高，以及試驗設計中較不積極的靜脈支持脫離計畫。
- CL0600-004 試驗之次族群資料分析中，結果顯示無大腸連續者及有造口者，有較好的治療反應率。
- STPES 試驗中，無法確定存在的某些變項是否干擾研究結果，以致試驗有所限制，其中包含無法區分靜脈支持 (PS) 中的靜脈營養 (PN) 及靜脈液體/電解質輸注、未記載每日口服電解液 (oral dehydration solutions)、無法確認併用藥品是否干擾研究結果、對於 teduglutide 應使用於飯前或飯後並無明確建議。
- 短腸症專屬生活品質測量結果顯示 teduglutide 組與安慰劑組並無統計上顯著差異，但這可能是族群間存有異質性 (heterogeneous)、測量工具敏感度不足或檢定力不足。試驗族群的異質性包含靜脈支持使用量 (範圍自 124 至 5000 毫升/日) 及剩餘小腸長度 (範圍自 5 至 343 公分)。

c 病人與臨床專家意見 (patient and clinician engagement)

- 與所發佈之兒童短腸症評估報告 (SMC 1139/16) 相同，不再贅述。

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	短腸症
Intervention	Teduglutide
Comparator	未設限
Outcome	臨床療效及/或安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 1 月 28 日，以 (teduglutide) 及 (short bowel syndrome 或 intestinal failure) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

針對於 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台的搜尋結果，經逐筆標題與摘要閱讀，在排除重複、動物試驗、第一/二期臨床試驗、評論性文章 (review article)、和主題無關、僅以研討會摘要形式發表之文獻後，最終共納入 12 筆資料，包含 6 筆原著論文 (5 筆源自成人臨床試驗[CL0600-004 及 STEPS 與其延長追蹤研究]，1 筆源自兒童族群臨床試驗[TED-C14-006])，另納入 4 筆針對 STEPS 試驗之事後分析，以及 2 筆針對成人臨床試驗之合併分析(pool analysis)。

A. 成人之隨機分派臨床試驗

(a) CL0600-004 試驗及延長研究

CL0600-004 試驗共納入 83 位受試者，進行 24 週的治療介入；CL0600-005

試驗為 CL0600-004 之延長研究，共納入 52 位受試者，進行 28 週的治療介入。

## I. CL0600-004 (NCT00081458) [26]

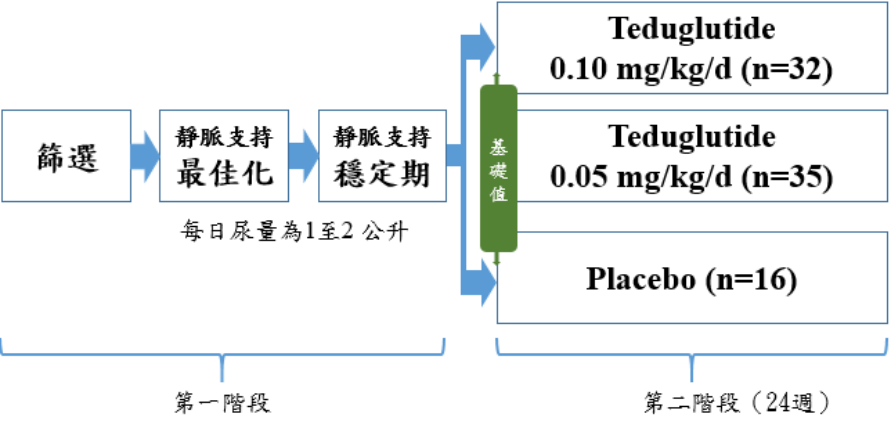
試驗相關資訊由 Jeppesen 等人於 2011 年發表至 *Gut*。此為多國<sup>v</sup>、多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行組別、兩階段之第三期臨床試驗，旨在針對短腸症且腸道衰竭者 (SBS-IF)，每日投予 teduglutide 0.05 毫克/公斤或 0.1 毫克/公斤，且連續使用 24 週之臨床療效及安全性評估。重點摘錄如後。

### i. 試驗設計

項目	說明
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥18 歲</li> <li>● 因大量小腸切除，導致短腸症且腸道衰竭者 (SBS-IF)</li> <li>● 靜脈支持 (PS)<sup>w</sup> 依賴至少連續 12 個月，且該期間內每週至少使用靜脈支持 3 次</li> </ul>
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 身體質量指數 (body mass index, BMI) &lt;18 或 &gt;27 公斤/公尺平方</li> <li>● 活動性克隆氏症 (active Crohn's disease)</li> <li>● 放射線腸炎 (radiation enteritis)、硬皮症 (scleroderma)、乳糜瀉 (celiac disease)、頑固性或熱帶口炎性腹瀉 (refractory or tropical sprue) 及糖尿病</li> <li>● 納入試驗前十二週使用過 GLP-2 類似物或生長激素</li> <li>● 納入試驗前一個月內曾因任何原因住院</li> <li>● 納入試驗前三十天曾使用過類固醇、methotrexate、cyclosporine、tacrolimus、sirolimus、octreotide、glutamine (靜脈注射) 或其他臨床試驗用藥</li> <li>● 下列藥品的使用需於納入試驗前已穩定至少四週，並於試驗期間內仍維持穩定：抗蠕動或抗腹瀉劑 (loperamide 或 codeine 等)、H2 受體拮抗劑、氫離子幫浦阻斷劑、膽酸分化劑 (bile sequestering agents)、glutamine (口服)、利尿劑或口服電解水 (oral rehydration solutions)</li> </ul>
分組	<p>試驗分為兩個階段，第一階段包含篩選、靜脈支持最佳化、靜脈支持穩定期，第二階段為隨機分派給藥階段，維持 24 週。如下圖：</p>

<sup>v</sup> 參與試驗之國家皆為歐美國家，無亞洲國家參與該臨床試驗。

<sup>w</sup> 靜脈支持 (PS) 包含液體、電解質或營養。

項目	說明
	 <p>第一階段</p> <p>第二階段 (24週)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 靜脈支持最佳化：若有需要，可進行最多八週的靜脈支持最佳化，依生理狀況調整營養支持用量，此最佳化目標為能夠穩定達到每日尿量 1 至 2 公升。</li> <li>■ 靜脈支持穩定期：所有受試者皆被要求進入四或八週<sup>x</sup>的靜脈支持穩定期，此時不再進行靜脈支持用量調整。</li> <li>■ 隨機分派階段：依電腦系統產生隨機序號，以靜脈支持組成及每週使用頻率作為分層依據，以 2：2：1 比例分派至高劑量 teduglutide 組（每日使用 0.10 毫克/公斤）、低劑量 teduglutide 組（每日使用 0.05 毫克/公斤）及安慰劑組。進入隨機分派階段者，可進行靜脈支持使用量的調整，以每次減少使用量不超過基礎值的 10% 為基準。進入隨機分派之初的特性稱為基礎值。</li> </ul>
測量指標	<p>主要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以反應評分等級（GRS）進行測量 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 反應評分等級可綜合考量反應的強度（intensity）與維持時間（duration）</li> <li>- 反應評分等級乃依「第 16 週至 20 週」與「第 20 週至 24 週」之靜脈支持使用量改變結果進行評分</li> <li>- 反應評分等級之得分參考值如下：</li> </ul> </li> </ul>

<sup>x</sup> 第一次進入營養支持穩定期乃觀察四週，若成功達成目標可進入隨機分派階段；若未達到目標則屬失敗，則回到營養支持最佳化，達成最佳化後再次進入四週穩定期，若再次失敗，則該受試者必須停止試驗。

項目		說明			
		第20週至第24週靜脈支持使用量之改變量 (相較於基礎值)			
		降低 <20%	降低 20至39%	降低 40至99%	降低 100%
第16週至第20週靜脈 支持使用量之改變量 (相較於基礎值)	降低 <20%	0	1	2	3
	降低 20至39%	0	2	3	4
	降低 >40%	0	3	4	5
<p>次要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 反應者率 (responder rate) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 反應者定義為第 20 週與第 24 週之該週內靜脈支持使用量相較於基礎值至少降低 20%</li> </ul> </li> <li>● 靜脈支持之絕對改變量之比例</li> <li>● 停止使用靜脈支持之人數</li> <li>● 停止使用靜脈支持之時間</li> </ul> <p>探索性指標</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 口服液體及尿量改變量</li> <li>● 骨質密度</li> <li>● 血漿中瓜氨酸 (citrulline)<sup>y</sup>相較於基礎值之改變量</li> <li>● 腸道型態</li> <li>● 健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL)</li> </ul>					

## ii. 進入隨機分派階段之受試者基本特性

以 2 : 2 : 1 比例分派至高劑量 teduglutide 組 (每日使用 0.10 毫克/公斤)、低劑量 teduglutide 組 (每日使用 0.05 毫克/公斤) 及安慰劑組。各組別間基本特性分布大致相仿, 惟高劑量 teduglutide 組之靜脈支持使用量及靜脈支持提供熱量有較高的趨勢。

	安慰劑 (n=16)	Teduglutide 0.10 mg/kg/day (n=32)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (n=35)
平均年齡 (歲)	49.4	50.3	47.1
身體質量指數 (kg/m <sup>2</sup> )	22.0	21.7	21.2
小腸切除原因 (%)			

<sup>y</sup> 瓜氨酸 (citrulline) 為小腸上皮細胞 (enterocyte) 所分泌的氨基酸, 可做為腸道細胞的生物標誌。

	安慰劑 (n=16)	Teduglutide 0.10 mg/kg/day (n=32)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (n=35)
克隆氏症	44	41	29
血管性疾病	19	25	40
腸損傷	6	6	9
腸扭轉	13	13	14
其他	19	16	9
小腸切除手術術式 (人)			
迴腸造口術 (ileostomy)	1	7	2
空腸造口術 (jejunostomy)	4	4	6
大腸連續比例* (%)	69	59	74
已接受 PS 時間 (年)			
平均	7.9	7.3	6.6
範圍	1 至 23	1 至 24	1 至 24
PS 使用量 (毫升/日)			
平均	1531	1816	1374
範圍	742 至 3850	470 至 4643	333 至 2500
PS 提供熱量 (大卡/日)			
平均	3385	5296	3992
範圍	0 至 9984	0 至 13749	0 至 11514
PS 耗用等級(%)			
第一級 (僅液體輸注)	25	9	23
第二級 (PN 使用 3 至 5 次/週)	50	56	54
第三級 (PN 使用 6 至 7 次/週)	25	34	23
PS 使用量分層 (%)			
每週 0 至 7 公升	38	28	40
每週 7 至 14 公升	38	41	31
每週 14 至 21 公升	19	19	26
每週 >21 公升	6	13	0
併用藥品 (%)			
止瀉藥品	50	59	63
抗胃酸藥品	44	53	54

PS：靜脈支持 (parenteral support)。Kg：公斤 (kilogram)。M：公尺 (meter)。

\* 大腸連續比例(colon in continuity)。

### iii. 療效數據

83 位受試者接受隨機分派且接受試驗藥品介入，共追蹤 24 週。對於主要療



效指標而言，高劑量 teduglutide 組（每日使用 0.10 毫克/公斤）與安慰劑組之間的反應評分等級（GRS），未達到統計學上顯著差異（ $p=0.16$ ）<sup>z</sup>；但在事後分析（post-hoc analysis）中，顯示低劑量 teduglutide 組（每日使用 0.05 毫克/公斤）較安慰劑組有統計學上顯著較好的反應評分等級（ $p=0.007$ ）。整理如下：

	反應評分等級（GRS）參數					
	0	1	2	3	4	5
安慰劑組（n=16）	94%	0%	6%	0%	0%	0%
Teduglutide 0.10 mg/kg/day（n=35）	75%	6%	13%	0%	6%	0%
Teduglutide 0.05 mg/kg/day（n=32）	54%	17%	17%	0%	6%	6%

GRS：反應評分等級（graded response score）。

對於次要療效指標而言，高劑量 teduglutide 組（每日使用 0.10 毫克/公斤）與安慰劑組之間的反應者率（responder rate），仍未達統計上顯著差異（ $p=0.17$ ），而低劑量 teduglutide 組（每日使用 0.05 毫克/公斤）與安慰劑組之間的反應者率達統計上顯著差異（ $p=0.005$ ）。高劑量 teduglutide 組之靜脈支持使用量，相較於該組別的基础值，達統計上顯著的減少（減少  $353\pm 475$  毫升/日， $p<0.05$ ），但這樣的下降量與安慰劑組相比，未達統計上顯著差異（ $p=0.08$ ）。對於脫離靜脈支持指標而言，高劑量 teduglutide 組有 1 位受試者，低劑量 teduglutide 組有 2 位受試者，安慰劑組則未有受試者脫離靜脈支持。對於健康相關生活品質（HRQoL）之測量，並未偵測到使用 teduglutide 後有重要改變<sup>aa</sup>。整理如下：

	安慰劑組 (n=16)	Teduglutide 0.1 mg/kg/day (n=32)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (n=35)
反應者率	6%	25%	46%
脫離靜脈支持	0 人	1 人	2 人

#### iv. 安全性數據

安全性數據依隨機分派後至少接受過一次介入治療者進行分析，共納入 83 位受試者進行安全性數據分析，其中有 79 位受試者（佔 95%）發生過不良事件（adverse event, AE），試驗中皆無受試者死亡。對於實驗室及血液學檢測，高劑量與低劑量 teduglutide 組相較於安慰劑組皆無顯著差異；對於腸道組織的切片而

<sup>z</sup> 依照預先定義統計分析計畫（prespecified statistical analysis plan），高劑量 teduglutide 組（每日使用 0.10 毫克/公斤）應較安慰劑組達統計學上顯著較好的反應評分等級（GRS），才可向下（step-down）將低劑量 teduglutide 組（每日使用 0.05 毫克/公斤）與安慰劑組進行統計檢定。由於高劑量 teduglutide 組與安慰劑組之統計檢定尚未達顯著差異，但試驗為求進一步了解 teduglutide 的作用，故將低劑量組與安慰劑組進行事後檢定（hoc analysis）。

<sup>aa</sup> 未提供健康相關生活品質（HRQoL）數值資料。

言，高劑量與低劑量 teduglutide 組亦皆無發現組織增生異常現象。治療相關的不良事件、嚴重不良事件 (serious adverse event, SAE) 及因不良事件而退出試驗者等相關資訊整理如下：

	安慰劑組 (n=16)	Teduglutide 0.10 mg/kg/day (n=31)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (n=35)
不良事件 (%)	94	97	94
嚴重不良事件 (%)	31	34	37
因任何等級的不良事件 退出試驗 (%)	6	6	17
死亡 (%)	0	0	0
不良事件類型 (件數)			
胃腸道系統			
腹脹	0	0	1
便秘	0	0	2
胃腸道出血	0	0	1*
噁心	0	0	1
胰臟炎	0	1	0
小腸阻塞	0	1*	0
嘔吐	0	0	1
心衰竭	0	0	1
導管相關敗血症	1*	1*	0
昏迷	0	0	1*
味覺障礙 (dysgeusia)	0	0	1*
嗜睡 (hypersomnia)	0	0	1*

\* 屬於嚴重不良事件 (serious adverse event, SAE)；其中低劑量 teduglutide 組中的昏迷、味覺障礙及嗜睡，均為同一人。

## II. CL0600-005 (NCT00172185) [27]

試驗相關資訊由 O'Keefe 等人於 2013 年發表至 *Clinical Gastroenterology and Hepatology*。此為 CL0600-004 (NCT00172185) 之延長研究，主要納入族群為完成前述 24 週臨床試驗之 teduglutide 組 (高劑量組及低劑量組)，其維持原組別使用劑量，延長觀察 28 週 (共計試驗藥品暴露 52 週)，評估其臨床療效與安全性。重點摘錄如下：

## i. 研究設計

項目	說明
主要納入條件	➤ 完成 CL0600-004(NCT00172185) 試驗之 teduglutide 組族群。
分組	<p>研究未納入先前使用安慰劑組別的受試者，僅納入先前使用 teduglutide 組且完成試驗者，維持先前試驗給予的劑量，如下圖：</p>
測量指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 靜脈營養使用量</li> <li>● 血漿中瓜氨酸 (citrulline) 濃度</li> <li>● 安全性資料</li> </ul>

## ii. 受試者基本特性

納入本研究之受試者源自完成 CL0600-004 (NCT00172185) 試驗者，且各組別中所使用的 teduglutide 劑量與原試驗相同。本研究中，teduglutide 0.1 毫克/公斤組收納 27 位受試者，teduglutide 0.05 毫克/公斤組收納 25 位受試者。兩組別中基本特性皆大致相似。

## iii. 療效數據

於第 28 週時，以靜脈營養使用量下降量為測量指標，持續使用 teduglutide 的兩組皆有較基礎值下降的趨勢；以反應者比例 (responder rate) 為測量指標時，兩組別於此研究階段，其反應者比例皆較先前隨機分派階段有所提升，且於此試驗中兩組別皆有半數以上受試者屬於有反應。相關資料整理如下：

	Teduglutide 0.05 mg/kg	Teduglutide 0.10 mg/kg
<b>反應者比例 (responder)</b>		
隨機分派階段 (24 週)	46% (n=35)	25% (n=32)
該研究階段 (28 週)	68% (n=25)	52% (n=27)

靜脈營養使用量		
較基礎值之下降量	4.9 公升/週	3.3 公升/週
下降比例	52%	26%

於先前隨機分派試驗中，屬於有反應者，此階段研究仍屬有反應者達八成，但亦有原來為達反應遂後轉變為無反應者。有 4 位受試者完全脫離靜脈營養，3 位為 0.05 毫克/公斤組，1 位為 0.1 毫克/公斤組。相關資料整理如下：

	隨機試驗之 反應結果*	延長研究之反應人數佔比 (%)	
		反應	無反應
Teduglutide 0.05 mg/kg	反應	85.7	14.3
	無反應	83.3	16.7
Teduglutide 0.10 mg/kg	反應	80.0	20.0
	無反應	46.2	53.8

\* 反應定義為一週內的靜脈支持使用量相較於基礎值降低至少 20%。

#### iv. 安全性數據

安全性數據依至少接受過一次介入治療者進行分析，共納入 52 位受試者進行安全性數據分析，其中有 50 位受試者（佔 96%）發生過不良事件（AE），有 7 位受試者（佔 13%）因不良事件而退出研究，其中 4 位受試者判定為與治療藥品相關<sup>bb</sup>。27 位受試者（佔 52%）通報為嚴重不良事件（SAE）<sup>cc</sup>，其中 5 位受試者判定為與治療藥品相關。經由大腸鏡檢，兩組別皆無相關癌症發生。研究中皆無受試者死亡。

<sup>bb</sup> 被判定為與研究藥品相關之 4 例不良事件，其受試者導致短腸症原因皆為克隆氏症，不良試驗反應為中度等級的胃腸道不適。此 4 位受試者中，1 位因停用藥品而狀況改善，另 3 位並未因停用藥品而狀況改善。

<sup>cc</sup> 27 位受試者被判定為嚴重不良反應者中，有 2 位受試者因此退出研究，但此 2 位受試者皆被判定為與 teduglutide 無關。

## (b) STEPS 試驗

STEPS 試驗共納入 86 位受試者，進行 24 週的治療介入；STEPS-2 試驗為 STEPS 之延長研究，共納入 88 位受試者（包含 STEPS 試驗中，未進入治療介入者），進行 2 年的治療介入；STEPS-3 試驗為 STEPS-2 之延長研究，共納入 14 位受試者，進行 1 年的治療介入。

## I. STEPS (CL0600-020、NCT00798967) [28]

試驗相關資訊由 Jeppesen 等人於 2012 年發表至 *Gastroenterology*。此為多國<sup>dd</sup>、多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行組別、兩階段之第三期臨床試驗，旨在針對短腸症且腸道衰竭者（SBS-IF），每日投予 teduglutide 0.05 毫克/公斤且連續使用 24 週之臨床療效及安全性評估。重點摘錄如下：

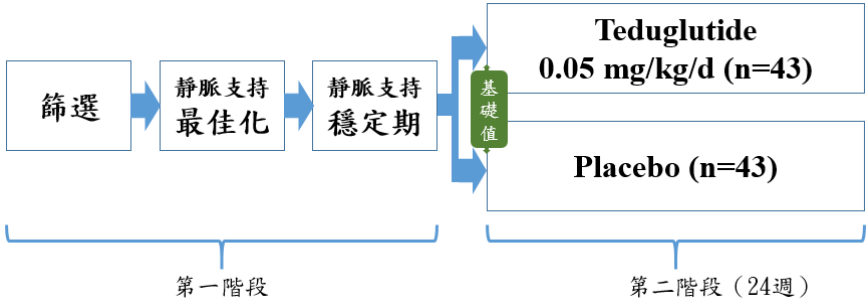
## i. 試驗設計

項目	說明
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥18 歲</li> <li>● 因大量小腸切除<sup>ee</sup>，導致短腸症且腸道衰竭者（SBS-IF）</li> <li>● 靜脈支持（PS）<sup>ff</sup>依賴至少連續 12 個月，且該期間內每週至少使用靜脈支持 3 次</li> <li>● 若為克隆氏症受試者，需於試驗前至少十二週達到臨床緩解</li> </ul>
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 身體質量指數（BMI）&lt;15 公斤/公尺平方</li> <li>● 納入試驗前五年內罹患癌症</li> <li>● 持續的放射線腸炎</li> <li>● 診斷為發炎性腸道疾病（inflammatory bowel disease, IBD），且為初始接受免疫抑制治療，或三個月內曾改變免疫抑制治療模式，或六個月內曾使用生物製劑</li> <li>● 納入試驗前六個月使用過 GLP-2 類似物或生長激素</li> <li>● 納入試驗前十二個月有大於四次的因短腸症相關問題住院，或納入試驗前三十天曾因短腸症相關問題住院</li> </ul>
分組	試驗分為兩個階段，第一階段包含篩選、靜脈支持最佳化、靜脈支持穩定期，第二階段為隨機分派給藥階段，維持 24 週。如下圖：

<sup>dd</sup> 參與試驗之國家皆為歐美國家，無亞洲國家參與該臨床試驗。

<sup>ee</sup> 小腸切除原因包含癌症、克隆氏症、血管性疾病、腸扭轉（volvulus）等。

<sup>ff</sup> 靜脈支持（PS）包含靜脈營養（PN）及/或靜脈液體（IV fluids）。

項目	說明
	 <p data-bbox="448 622 1316 1377"> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 靜脈支持最佳化：若有需要，可進行最多八週的靜脈支持最佳化，依生理狀況調整營養支持用量，此最佳化目標為能夠穩定達到每日尿量 1 至 2 公升。</li> <li>● 靜脈支持穩定期：所有受試者皆被要求進入四或八週<sup>88</sup>的靜脈支持穩定期，此時不再進行靜脈支持用量調整；此階段目標為靜脈支持使用量必須與所處方量相同，並且每日經口進食及尿量不能超過該期間初始值的 25% 偏差，以確保受試者所使用的靜脈支持與生理狀態乃呈穩定狀態。</li> <li>● 隨機分派階段：依電腦系統產生隨機序號，以靜脈支持使用量 (<math>\leq 6</math> 公升/週，或 <math>&gt; 6</math> 公升/週) 作為分層依據，以 1:1 比例分派至試驗組 (teduglutide) 及安慰劑組 (placebo)；試驗組依據受試者體重給藥，每日給予 teduglutide 0.05 毫克/公斤，皮下注射給藥。進入隨機分派階段者，可進行靜脈支持使用量的調整，每次減少的使用量以大於基礎值的 10% 但不超過 30% 為基準。進入隨機分派之初的特性稱為基礎值。</li> </ul> </p>
測量指標	<p data-bbox="448 1429 662 1462">主要療效指標：</p> <ul data-bbox="448 1473 1316 1608" style="list-style-type: none"> <li>● 反應者率 (responder rate)</li> <li>● 反應者定義為第 20 週與第 24 週之該週內靜脈支持使用量相較於基礎值降低至少 20%</li> </ul> <p data-bbox="448 1657 662 1691">次要療效指標：</p> <ul data-bbox="448 1702 893 1832" style="list-style-type: none"> <li>● 靜脈支持絕對改變量之比例</li> <li>● 停止使用靜脈支持之人數</li> <li>● 停止使用靜脈支持之時間</li> </ul>

<sup>88</sup> 第一次進入營養支持穩定期乃觀察四週，若成功達成目標可進入隨機分派階段；若未達到目標則屬失敗，則回到營養支持最佳化，達成最佳化後再次進入四週穩定期，若再次失敗，則該受試者必須停止試驗。

項目	說明
	探索性指標 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 每次訪視之反應</li> <li>● 減少使用靜脈支持之天數</li> <li>● 血漿中瓜氨酸 (citrulline) 與基礎值之改變量</li> <li>● 液體複合效果 (fluid composite effect, FCE)<sup>hh</sup>之改變量</li> </ul>

## ii. 進入隨機分派階段之受試者基本特性

以 1:1 比例分派至試驗組 (teduglutide) 及對照組 (placebo); 分層依據為靜脈支持使用量 ( $\leq 6$  公升/週, 或  $> 6$  公升/週)。兩組間基本特性分布大致相仿, 惟對於小腸切除手術之術式而言, 安慰劑組較多收納迴腸造口術受試者, teduglutide 組收納較多空腸造口術受試者, 但統計上尚無顯著差異。整體而言, 受試者年齡約為 50 歲、身體質量指數屬正常範圍、每日靜脈支持使用量中位數約為 1700 毫升、每週接受靜脈支持次數中位數為 7 次、每週靜脈支持使用量大於六公升者佔主要部分、每週接受靜脈支持次數為七次者佔主要部分。

	安慰劑組 (n=43)	Teduglutide 組 (n=43)
平均年齡 (歲)	49.7	50.9
身體質量指數 (kg/m <sup>2</sup> )	22.3	22.5
小腸切除原因 (%)		
血管性疾病	37	30
克隆氏症	19	23
腸扭轉	14	7
腸損傷	9	9
癌症	5	2
其他	16	28
小腸切除手術之術式 (%)		
空腸造口術 (jejunostomy)	29	52
迴腸造口術 (ileostomy)	53	29
結腸造口術 (colostomy)	6	19
其他*	12	0
大腸連續比例 <sup>†</sup> (%)	54	61
所剩小腸長度 (公分)		
平均	68.7	84.4
中位數	48	70

<sup>hh</sup> 液體複合效果 (FCE) 乃尿量增加量、靜脈支持減少量及經口液體攝取減少量之總和。

	安慰劑組 (n=43)	Teduglutide 組 (n=43)
範圍	5 至 343	15 至 250
已接受 PS 時間 (年)		
平均	5.9	6.8
中位數	3.9	3.6
範圍	1 至 25.8	1 至 24.7
PS 使用量 (毫升/日)		
平均	1929	1844
中位數	1771	1714
範圍	514 至 5000	124 至 4714
PS 使用頻率 (次/週)		
平均	5.9	5.6
中位數	7	7
範圍	3 至 7	3 至 7
PS 使用分層		
每週用量 ≤ 6 公升	7 人(16%)	8 人(19%)
頻率, 每週 3/4/5/6/7 次 (人數)	4/1/0/1/1	7/0/1/0/0
每週用量 > 6 公升	36 人(84%)	35 人(81%)
頻率, 每週 3/4/5/6/7 次 (人數)	2/2/2/6/24	3/4/2/4/22
併用藥品 (%)		
止瀉藥品	37	51
抗胃酸藥品	51	58

PS：靜脈支持 (parenteral support)。Kg：公斤 (kilogram)。M：公尺 (meter)。

\* 其他術式包含十二指腸造口術(duodenostomy)或空腸造瘻口合併迴腸造口術。

† 大腸連續比例(colon in continuity)。

### iii. 療效數據

86 位受試者隨機分派，總共追蹤 24 週。於主要測量指標中，teduglutide 組之反應者率為 63%，安慰劑組為 30%，達統計學上顯著差異 (P=0.002)；於其他測量指標中，相較於安慰劑組，亦顯示 teduglutide 組有較大的靜脈支持使用量下降幅度 (32% vs 21%，p=0.030)，並且 teduglutide 組有較多的靜脈支持使用次數減少人數比 (54% vs 23%，p=0.005)。於第二十四週時，兩組別皆無受試者完全脫離靜脈支持。相關資訊整理如下：



	安慰劑組 (n=43)	Teduglutide 組 (n=43)	P 值檢定
<b>主要測量指標</b>			
反應者率* (%)	30	63	0.002
<b>次要測量指標</b>			
第 24 週之 PS 使用下降量 <sup>†</sup> (公升/週)	2.3 ± 2.7	4.4 ± 3.8	<0.001
第 24 週之 PS 使用量下降幅度 <sup>†</sup> (%)	21 ± 25	32 ± 19	0.030
<b>探索性指標</b>			
第 24 週之反應率 (%)	46	77	0.01
第 24 週之減少 PS 使用次數人數比 (%)	23	54	0.005

PS：靜脈支持 (parenteral support)。

\* 反應者定義為第 20 週與第 24 週之該週內靜脈支持使用量相較於基礎值降低至少 20%。

<sup>†</sup> 靜脈支持使用初始量，安慰劑組為 13.2 ± 7.4 公升/週，teduglutide 組為 12.9 ± 7.8 公升/週。

#### iv. 安全性數據

以隨機分派後，至少接受過一次介入治療者作為安全性數據統計族群，共以 85 位受試者作為安全性族群統計<sup>ii</sup>。於二十四週的追蹤，兩組別間之治療中出現的不良事件、嚴重不良事件、因不良事件而停止試驗之發生率皆相似，且兩組別於試驗追蹤期間，皆無受試者死亡。於 teduglutide 組之 15 位受試者發生嚴重不良事件中 (SAE)，有 2 位受試者被判定為與 teduglutide 相關，所發生的嚴重不良事件分別為急性膽囊炎 (acute cholecystitis) 及小腸狹窄 (small intestinal stenosis)，但之後皆得到症狀緩解。對於實驗室檢測，teduglutide 組有 6 位受試者於試驗介入治療後，血液中產生 teduglutide 抗體 (teduglutide-specific antibody)，這樣的抗體並沒有證據顯示影響靜脈支持的使用量，或是造成其他臨床顯著的效果；相較而言，安慰劑組則沒人產生這樣的抗體。相關資訊整理如下：

	安慰劑組 (n=43)	Teduglutide 組 (n=42)
不良事件 (%)	79	83
嚴重不良事件 (%)	28	36
因任何等級的不良事件退出試驗 <sup>†</sup> (%)	7	5
死亡 (%)	0	0

<sup>ii</sup> 試驗原本納入 86 位受試者進行隨機分派，但 teduglutide 組有 1 位受試者發生分派錯誤，尚無投藥，故安全性數據統計族群僅納 85 位受試者資料進行統計。整體試驗中，完成試驗者共有 78 位受試者，兩組別皆為 39 位。

	安慰劑組 (n=43)	Teduglutide 組 (n=42)
不良事件類型* (%)		
腹痛	23	31
噁心	19	29
腸道造口併發症	7	24
腹脹	2	21
中央導管相關感染	16	17
週邊水腫	5	17

TEAE：治療中出現的不良事件（treatment-emergent adverse event）。

\* 呈現 teduglutide 治療相關不良事件之前五名項目；因第五名有兩類不良事件之發生率相同，故並列。

† 兩組別之因治療中出現的不良事件而停止試驗者，均非嚴重不良事件而停止試驗。

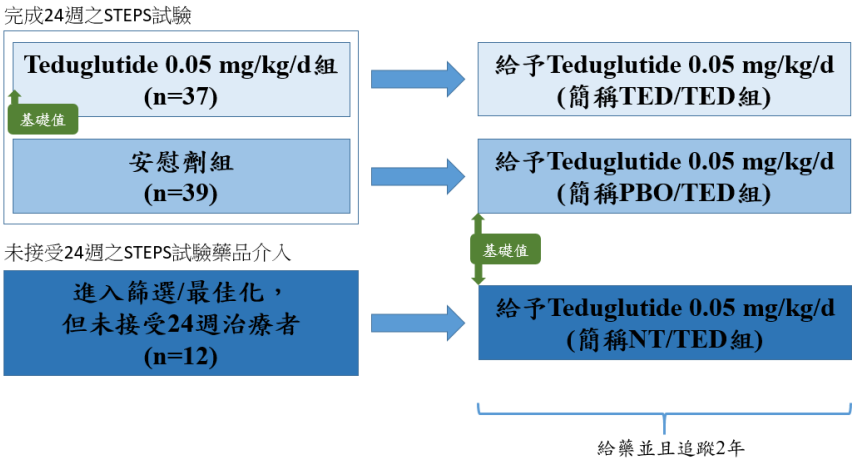
## II. STEPS-2 (CL0600-021、NCT00930644) [29]

試驗相關資訊由 Schwartz 等人於 2016 年發表至 *Clinical and Translational Gastroenterology*。此為 STEPS 之延長研究，除了原本試驗的受試者符合納入條件外，尚納入其他受試者，並且以開放式（open label）設計，將全部受試者給予每日 teduglutide 0.05 毫克/公斤且連續使用 24 個月；該試驗旨在評估長期使用 teduglutide 之臨床療效與安全性。重點摘錄如下：

### i. 研究設計

完成 STEPS 試驗者共有 78 人，納入該次研究者有 76 人（原 teduglutide 組有 37 人，原安慰劑組有 39 人），另對於 STEPS 試驗中進入篩選及最佳化，但尚未進入隨機分派的 12 人，亦納入該次試驗。

項目	說明
受試者族群	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 完成 STEPS 試驗者共有 78 位受試者，納入本次研究者有 76 位（原 teduglutide 組有 37 位，原安慰劑組有 39 位）</li> <li>● 另對於 STEPS 試驗中進入篩選及最佳化，但尚未進入隨機分派的 12 位，亦納入本次研究</li> <li>● 綜合以上，共有 88 位受試者納入本次研究</li> </ul>
分組	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 依據受試者來源，將研究組別分為三個組別：TED/TED 組、PBO/TED 組、NT/TED 組。</li> <li>● 進入本次研究時，均為開放式（open label）設計，並且將全部受試者給予每日 teduglutide 0.05 毫克/公斤皮下注射，且連續使用 24 個月。</li> </ul>

項目	說明
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 各組別所納入參考的基礎值不同，分別如下： <ul style="list-style-type: none"> <li>- TED/TED 組為 STEPS 試驗於隨機分派之初</li> <li>- PBO/TED 組及 NT/TED 組為進入此次研究之初</li> </ul> </li> </ul> <p>整理如下圖：</p> 
測量指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 靜脈支持使用量之改變量</li> <li>● 達到反應之人數占比</li> <li>● 反應持續時間</li> <li>● 每週使用靜脈支持次數之改變量</li> <li>● 完全脫離靜脈支持之人數</li> </ul>

## ii. 受試者基本特性

研究共納入 88 位受試者，源自完成 24 週隨機對照試驗（STEPS）者有 76 位，由 STEPS 中未經隨機分派而直接納入本次研究者有 12 位，各組別間之基本特性分布大致相似。

## iii. 療效數據

研究共納入 88 位受試者進行 24 個月的藥品介入，完成研究者有 65 位。在療效測量指標中，結果顯示較長時間使用 teduglutide 者（TED/TED 組）有最佳的靜脈支持下降幅度及反應率。相關資訊整理如下：

	TED/TED 組 (n=37)	PBO/TED 組 (n=39)	NT/TED 組 (n=12)
PS 基礎值 (公升/週)	12.3	11.4	14.2
平均 PS 需求下降量 (公升/週)	6.8	2.9	3.3
PS 下降幅度 (%)	59	25	19

	TED/TED 組 (n=37)	PBO/TED 組 (n=39)	NT/TED 組 (n=12)
反應率* (%)	89	46	50

PS：靜脈支持 (parenteral support)。\* 反應率指靜脈支持使用量相較於基礎值降低至少 20%。

對於靜脈支持依賴程度，整體試驗中共有 38 位受試者每週減少一次以上的靜脈支持使用，更有 13 位受試者完全脫離靜脈支持依賴 (10 位為 TED/TED 組，2 位為 PBO/TED 組，1 位為 NT/TED 組)。對於完全脫離靜脈支持者的彼此間基本特性差異頗大，如靜脈支持使用量之基礎值範圍自 3.5 至 13.4 公升/週，有 9 位為大腸連續 (colon in continuity)，有五人為接受腸造口手術 (stoma)。相關資訊整理如下：

	TED/TED 組 (n=30)	PBO/TED 組 (n=29)	NT/TED 組 (n=6)
每週減少 1 日 (人)	3	7	1
每週減少 2 日 (人)	0	2	0
每週減少 3 至 6 日 (人)	8	3	1
完全脫離 (人)	10	2	1

在 TED/TED 組中，原先於隨機對照試驗中 (STEPS) 屬於有反應者有 22 位，進入本研究後，有 21 位屬仍有反應者 (佔 95%)。此外，同樣在 TED/TED 組中，有 8 位受試者為先前隨機對照試驗中 (STEPS) 不具反應者，但上述受試者在本研究中，有 7 位受試者產生反應，故被認為慢速反應者 (slow responder)。

#### iv. 安全性數據

於追蹤兩年間，統計族群為至少接受過一次介入治療者作為安全性數據統計族群，共以 88 位受試者作為安全性族群統計，其中有 84 位受試者 (佔整體 95%) 曾有治療中出現的不良事件 (AE)，但實際上僅 46 位受試者 (佔整體 52%) 被認為與試驗藥品相關。另有 56 位受試者 (佔整體 64%) 發生治療中出現的嚴重不良事件 (SAE)<sup>jj</sup>，其中有 9 位受試者被認定與 teduglutide 治療相關。試驗期間共有 3 人死亡，三個組別中各有 1 位受試者，其中僅 1 人的死亡原因被視為與試驗治療相關<sup>kk</sup>。整體安全性數據族群統計之相關資訊整理如下：

<sup>jj</sup> 56 位治療中出現的嚴重不良事件，有 24 人為 TED/TED 組，另外 32 人為 NT/TED 組及 PBO/TED 組。

<sup>kk</sup> 被判定死亡原因與試驗用藥相關者為 NT/TED 組。三位死亡的受試者相關說明如下：TED/TED 組死亡者為 70 歲男性，死亡原因為導管相關敗血症 (catheter-related sepsis) 及泌尿道感染。NT/TED 組死亡者為 48 歲男性，因納入試驗前即有何杰金氏症 (Hodgkin's disease) 並且接受化學治療與放射線治療，於使用 teduglutide 後的十一個月被發現肝臟細胞

不良事件	佔比 (%)
<b>不良事件*</b>	
腹痛	30
導管相關敗血症 (catheter sepsis)	25
體重減輕 (episodes of weight decrease)	22
無力 (asthenic conditions)	20
發熱 (febrile disorders)	18
<b>嚴重不良事件</b>	
感染症	39
-中央導管相關感染	9
-導管相關菌血症	5
-導管相關敗血症	5
胃腸道失調	10
-克隆氏症	9
一般性失調	9
損傷、中毒、或手術相關併發症	9
-胃腸道手術併發症	6
血管相關失調	7
-鎖骨下靜脈栓塞	2
血中膽紅素增加	2

\* 呈現 teduglutide 治療相關不良事件之前五名項目

### III. STEPS-3 (TED-C11-001、NCT01560403) [30]

研究相關資訊由 Seidner 等人於 2018 年發表至 *Nutrition in Clinical Practice*。此為 STEPS-2 之延長研究，主要針對完成 STEPS-2 研究者，無論其有無脫離靜脈支持，並且持續以開方式 (open label) 設計，將全部受試者給予每日 teduglutide 0.05 毫克/公斤且連續使用 1 年；該試驗旨在評估長期使用 teduglutide 之臨床療效與安全性。重點摘錄如下：

有轉移性腺瘤細胞，於是停止使用試驗藥品並且進行肝臟病灶切片，於肝臟的組織切片報告顯示癌細胞源自胃腸道 (無法判定確切位置)，但受試者於停止試驗用藥後的十三天死亡；儘管轉移性癌細胞被認為與先前的化學治療與放射線治療可能相關，但考量切片結果等因素，該受試者的死亡仍被視為與 teduglutide 使用相關。PBO/TED 組死亡者為 64 歲男性，本身有重度抽菸史，於使用 teduglutide 後三個月被診斷出非小細胞肺癌，並且停止試驗用藥，但仍於五個月後死亡，該死亡被認定與試驗藥物無相關。

## i. 試驗設計

項目	說明
受試者族群	完成 STEPS-2 研究者共有 78 人，共有 14 人納入本次研究
分組	<p>➤ 依據受試者來源，將研究組別分為兩個組別：TED-TED 組及 NT/PBO-TED 組。</p> <p>➤ 進入本次研究時，均為開放式 (open label) 設計，並且將全部受試者給予每日 teduglutide 0.05 毫克/公斤皮下注射，且連續使用 12 個月。</p> <p>➤ 各組別所納入參考的基礎值不同，分別如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TED-TED 組為 STEPS 試驗於隨機分派之初</li> <li>- NT/PBO-TED 組為 STEPS-2 研究之初</li> </ul> <p>整理如下圖：</p> <pre> graph LR     subgraph STEPS_24 [STEPS 24週]         TED_43[TED組 n=43]         PBO_43[PBO組 n=43]     end     subgraph STEPS_2_24 [STEPS-2 Teduglutide ≤ 24個月]         TED_TED_37[TED/TED組 n=37]         PBO_TED_39[PBO/TED組 n=39]         NT_TED_12[NT/TED組 n=12]     end     subgraph STEPS_3_12 [STEPS-3 Teduglutide ≤ 12個月]         TED_TED_5[TED-TED組 n=5]         NT_PBO_TED_9[NT/PBO-TED組 n=9]     end     TED_43 --&gt; TED_TED_37     PBO_43 --&gt; PBO_TED_39     PBO_TED_39 --&gt; TED_TED_5     PBO_TED_39 --&gt; NT_PBO_TED_9     NT_TED_12 --&gt; NT_PBO_TED_9   </pre>
測量指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 靜脈支持使用量之改變量</li> <li>● 每週使用靜脈支持次數之改變量</li> <li>● 達到完全脫離靜脈支持之人數</li> <li>● 安全性資料</li> </ul>

## ii. 受試者基本特性

完成 STEPS-2 研究者有 78 位受試者，共有 14 位受試者納入本次研究<sup>ii</sup>，其中 TED-TED 組有 5 位，NT/PBO-TED 組有 9 位。於本次研究中，整體試驗族群之 teduglutide 平均暴露時間為 38.9 週，其中 TED-TED 組為 34.3 週，NT/PBO-TED 組為 41.5 週。兩組別間之基本特性分布大致相似。

<sup>ii</sup> 有 1 位受試者於本研究中接受八個月的 teduglutide 後失去追蹤。

### iii. 療效數據

研究共納入 14 位受試者進行一年的藥品介入，完成試驗者有 13 位。在療效測量指標中，相較於 NT/PBO-TED 組，TED-TED 組有較佳的靜脈支持下降幅度及較多的靜脈支持使用頻率減少天數。相關資訊整理如下：

	TED-TED 組 (n=5)	NT/PBO-TED 組 (n=9)
靜脈支持使用量之平均基礎值 (公升/週)	13.4	10.5
靜脈支持使用量之平均下降量 (公升/週)	9.8	3.9
所減少靜脈支持用量之平均幅度 (%)	49.7	47.8
靜脈支持使用頻率之平均每周減少天數 (日)	3.0	2.1

於所納入研究之受試者中，針對減少靜脈支持使用天數而言，每週減少 1 日 (含) 以上者有 8 位，每週減少 3 日 (含) 以上者有 6 位，完全脫離靜脈支持依賴者有 4 位，其中有 2 位是於 STEPS-2 就已完全脫離靜脈支持依賴。

### iv. 安全性數據

整體研究族群中，於試驗期間皆無受試者死亡；亦無對於胰臟相關或胃腸道相關事件發生。該研究期間，所有受試者均發生過不良事件 (AE)，但皆為輕度或中度等級；有 5 位受試者曾經發生過嚴重不良事件 (SAE)，但試驗主持人皆評估與介入藥品無關。有 3 位受試者產生 teduglutide 抗體，且皆為 NT/PBO-TED 組；有 1 位受試者曾產生 teduglutide 中和抗體 (neutralizing antibodies)，但此中和抗體於後需追蹤時又呈現陰性。

## IV. 療效反應原因探究 (依大腸保留程度分組) [31]

研究相關資訊由 Jeppesen 等人於 2018 年發表至 *Gastroenterology*。該研究將 STEPS 試驗進行事後分析 (post hoc analysis)，目的為針對療效反應較大之受試者進行原因分析。重點摘錄如下：

- 將試驗族群區分為三個次族群，每個組別包含接受 teduglutide 或安慰劑介入：第一組 (大腸無保留<sup>mmm</sup>)、第二組 (大腸保留 $\geq 50\%$ )、第三組 (大腸保留 $< 50\%$ )。
- 對於靜脈支持使用量的下降量而言，相較於第一組之安慰劑介入及第二組之 teduglutide 介入，第一組中接受 teduglutide 介入者，有較多的使用量下降幅度。重點整理如下：

<sup>mmm</sup> 意即空腸造瘻口 (jejunostomy) 及迴腸造口 (ileostomy)。

	第一組 (n=33)		第二組 (n=38)		第三組 (n=14)	
	TED	PBO	TED	PBO	TED	PBO
PS 改變幅度	-40.3	-18.8	-23.3	-23.8	-40.3	-18.7
PS 每週減少						
≥1 天	42.9	15.4	55.6	30.0	71.4	16.7
≥2 天	28.6	7.7	11.1	10.0	28.6	0
≥3 天	7.1	7.7	5.6	5.0	28.6	0

TED：teduglutide。PBO：placebo。PS：靜脈支持（parenteral support）。

#### V. 早期療效反應原因探究[32]

研究相關資訊由 Chen 等人於 2018 年發表至 *Therapeutics and Clinical Risk Management*。該研究將 STEPS 試驗進行事後分析（post hoc analysis），目的為探索可能造成療效反應不同的影響因子。

- Teduglutide 組設定六個可能的影響因子並且依此進行分析，分別為：年齡、導致短腸症原因、靜脈支持使用量、靜脈支持依賴時間、是否存在迴盲瓣（ileocecal valve）及大腸保留比例。
- 研究結果顯示年紀較大、腸扭轉為短腸症原因、靜脈支持每週大於 6 公升及較長時間的靜脈支持依賴，與臨床反應<sup>nm</sup>有正向相關。
- 設定反應機率（probability of response）前 60% 為高反應次族群（higher-response subpopulation），反之為低反應次族群（lower-response subpopulation）。將兩次族群進行基本特性分析，結果發現於低反應族群有統計學上顯著較多的血管疾病導致短腸症、大腸保留連續、存在迴盲瓣、靜脈支持每週 ≤ 6 公升。整理如下（僅節錄達統計學上顯著差異者）：

	高反應次族群 (n=51)	低反應次族群 (n=35)
因克隆氏症導致短腸症 (%)	31.4	5.7
因血管疾病導致短腸症 (%)	19.6	54.3
大腸保留連續 (%)	35.3	88.6
平均大腸保留比例 (%)	18.5	65.0
存在迴盲瓣 (%)	3.9	31.4
存在造口 (%)	64.7	14.3
靜脈支持使用量之基礎值 (%)		
每週 ≤ 6 公升	2	40.0
每週 > 6 公升	98	60.0

<sup>nm</sup> 反應定義為第 20 週與第 24 週之該週靜脈支持使用量較基礎值減少 ≥ 20%。



## VI. 療效相關生活品質[33]

研究相關資訊由 Jeppesen 等人於 2013 年發表至 *Clinical Nutrition*。該研究將 STEPS 試驗進行事後分析 (post hoc analysis)，目的為受試者之生活品質影響程度確認。

- 以驗證過的短腸症之生活品質評分量表 (validated Short Bowel Syndrome-Quality of Life scale [SBS-QoL scale])<sup>00</sup> 進行測量。
- 納入族群為 STEPS 試驗中的受試者，以隨機分派時生活品質得分作為基礎值，並以第 24 週時的得分作為改變值，研究將基礎值與改變值之差進行統計檢定。
- 靜脈支持使用量之下降量，與生活品質改善程度，呈現正相關。
- 與基礎值相比，teduglutide 組之整體生活品質得分顯著改善 (p=0.0038)，且於分量表一及分量表二亦達顯著改善差異 (p=0.0109、0.0225)。但這樣的統計上差異，並未達到所定義的臨床意義差距。
- 與基礎值相比，於生活品質評分表的 17 個項目中，teduglutide 組有 9 個項目達顯著得分改善，分別為腹瀉/造口狀態、胃腸道症狀、睡眠、休閒活動、日常活動、骨骼/肌肉症狀、社交生活、生理健康及疲勞/虛弱狀態。
- 與安慰劑組相比，teduglutide 組之整體生活品質得分、分量表一及分量表二，皆未達統計上顯著差異 (p=0.2286、0.3124、0.2620)。

## VII. 療效相關生活品質 (依受試者狀態進行次族群分析) [34]

研究相關資訊由 Chen 等人於 2020 年發表至 *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*。該研究將 STEPS 試驗進行事後分析 (post hoc analysis)，目的為探索不同受試者狀態對於生活品質測量結果之差異。

- 以驗證過的短腸症之生活品質評分量表 (SBS-QoL scale) 進行測量，並且依造成短腸症原因、隨機分派時的基礎值及短腸症狀態等因子進行校正。以隨機分派時校正後生活品質得分作為基礎值，並以第 24 週時的得分作為改變值，研究將基礎值與改變值之差進行統計檢定。
- 與安慰劑相比，teduglutide 組的校正後生活品質得分改變量並未達統計學上

<sup>00</sup> 短腸症之生活品質評分量表 (SBS-QoL) 乃以視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) 蒐集病人報告 (patient report)，共有 17 個項目，每個項目為 0 至 10 分，滿分為 170 分，分數越高代表生活品質越差。評量項目包含一般福祉 (general well-being)、日常活動、可工作能力 (working life/ability to work)、休閒活動、社交生活、體力狀態 (energy level)、生理健康、行動與自主照護能力、情緒生活、睡眠、疲勞/虛弱狀態、疼痛、用餐 (diet)、進食習慣 (eating and drinking habits)、胃腸道症狀、腹瀉/造口狀態、骨骼/肌肉症狀、其他不適症狀。又可分為兩個分量表 (subscale)，前 11 項為分量表一，後 6 項為分量表二。依據研究定義，得分相差 18.4 分才具臨床差異意義。

顯著差異（-8.6，95%信賴區間為-19.8 至 2.6）。

- 將受試者族群依不同條件進行分層，結果顯示於靜脈支持使用量每週 $\geq 14$ 公升及因發炎性腸道疾病（inflammatory bowel disease）造成短腸症，teduglutide 組具有統計上顯著較佳的生活品質改善。整理如下：

	改變量	信賴區間
	-8.6	-19.8 至 2.6
<b>靜脈支持使用量之基礎值</b>		
每週 $< 9$ 公升	-9.6	-26.1 至 6.8
每週 9 至 $< 14$ 公升	-10.9	-24.6 至 2.7
每週 $\geq 14$ 公升	-27.3	-50.8 至 -3.7
<b>短腸症之病因</b>		
發炎性腸道疾病	-29.6	-46.3 至 12.9
血管性疾病	-9.7	-23.0 至 3.7
其他	-0.1	-11.6 至 11.5
<b>大腸保留程度</b>		
無大腸保留	-10.7	-29.0 至 7.6
大腸保留 $> 50\%$	-12.7	-27.3 至 1.8
大腸保留 0 至 50%	39.5	24.6 至 54.4

註：改變量為負值，表示 teduglutide 之生活品質獲得改善。

### (c) 合併分析（pool analysis）

#### I. 靜脈營養完全獨立原因探究[35]

研究相關資訊由 Iyer 等人於 2017 年發表至 *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*。該研究共納入五筆文獻，包含兩筆隨機對照試驗（CL0600-004 及 STEPS）及三筆延長研究（CL0600-005、STEPS-2 及 STEPS-3），將文獻提及使用 teduglutide 0.05 毫克/公斤組之完全脫離靜脈支持的受試者數據進行合併分析。

- 於五筆文獻中，接受 teduglutide 0.05 毫克/公斤治療者有 134 位受試者，其中有 16 位受試者（佔 12%）完全脫離靜脈支持。
- 完全脫離靜脈營養者之間的基本特性差異非常大，如以下：

	中位數	範圍
年紀 (歲)	55	34 至 69
使用 teduglutide 時間 (週)	89	12 至 130
PS 依賴時間 (年)	5	2 至 18
PS 基礎值 (公升/週)	5.1	3.5 至 13.4
PS 每週使用頻率 (日)	4	3 至 6
小腸所剩長度 (公分)	52.5	26 至 250
使用 teduglutide 時間 (週)	89	12 至 130
自基礎值之改變量 (%)		
血漿中瓜氨酸 (citrulline)	28.3	-34 至 198
血清中白蛋白	2.3	-8 至 27
血清中肌酸酐	-6.4	-25 至 50

PS：靜脈支持 (parenteral support)。

- 脫離靜脈支持之受試者中，有 75% 為接受 teduglutide 大於 (含) 一年的介入治療。
- 脫離靜脈支持之受試者中，有 75% 屬於部分大腸連續 (partial colon-incontinuity)。
  - 將「大腸是否連續」與「是否脫離靜脈支持」進行卡方檢定，並無統計上顯著差異 (p 值為 0.3)。
- 脫離靜脈支持之 16 位受試者中，有 3 位檢測出 teduglutide 特定抗體 (teduglutide-specific antibodies)；皆無檢測出中和性抗體 (neutralizing antibodies)。

## II. 安全性數據合併分析[36]

研究相關資訊由 Pape 等人於 2020 年發表至 *Therapeutic Advances in Gastroenterology*。該研究共納入四筆文獻，包含兩筆隨機對照試驗 (CL0600-004 及 STEPS) 及兩筆延長研究 (CL0600-005 及 STEPS-2)，將所有受試者之安全性數據進行合併分析。

- 研究共納入 173 位受試者資料，整體安全性數據追蹤 222 人-年。
- 多數受試者皆發生過至少一次的不良事件，但多數屬於輕度或中度等級。
- 將所納入受試者依介入藥品使用狀態分為三個組別，安全性數據整理如下：

	依隨機分派試驗/延長研究之介入藥品使用狀態		
	僅使用過 teduglutide (n=109)	曾經使用過 teduglutide (n=173)	僅使用過安慰 劑 (n=59)
不良事件 (%)	90.8	96.5	83.1
重度 (%)	28.4	48.0	27.1
嚴重不良事件 (%)	35.8	58.4	28.8
重度 (%)	14.7	32.4	13.6
因不良事件而退出 (%)	9.2	19.7	6.8
死亡 (%)	0	1.7	0

- 對於整體不良事件而言，相較於安慰劑組，teduglutide 組有較高的胃腸道造口併發症、腹脹腹痛之發生率，整理如下：

	依隨機分派試驗/延長研究之介入藥品使用狀態		
	僅使用過 teduglutide (n=109)	曾經使用過 teduglutide (n=173)	僅使用過安慰 劑 (n=59)
胃腸道造口併發症 (%)	37.8	45.6	13.6
腹脹 (%)	16.5	18.5	1.7
腹痛 (%)	38.5	41.6	27.1

- 對於曾經使用過 teduglutide 來說，大多數的胃腸道不良事件，發生於初始治療後的 12 或 24 週；而泌尿道感染、體重減輕、導管相關感染等併發症，則發生於初始治療 24 週之後有較多的發生風險。

## B. 兒童之隨機分派臨床試驗

### I. TED-C14-006 (NCT02682381) [37]

試驗相關資訊由 Kocoshis 等人於 2020 年發表至 *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*。此為多國、多中心、活性介入組隨機分派、雙盲，安慰劑組非盲性之第三期臨床試驗，旨在針對兒童短腸症且腸道衰竭者 (SBS-IF)，每日投予 teduglutide 0.05 毫克/公斤或 0.025 毫克/公斤，且連續使用 24 週之臨床療效及安全性評估。重點摘錄如下：

#### i. 試驗設計

項目	說明
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡為 1 至 17 歲</li> <li>● 因短腸症 (SBS) 而需使用靜脈支持 (PS) 且至少 30% 的熱量、液體或電解質需依賴靜脈支持</li> <li>● 靜脈支持<sup>PP</sup>依賴至少連續 12 個月</li> <li>● 靜脈支持需穩定使用<math>\geq 3</math> 個月 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 無顯著調整靜脈支持使用量或經口進食使用量</li> </ul> </li> </ul>
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 體重小於 10 公斤或低於年齡的標準體重範圍第 5 個百分位</li> <li>● 六個月內曾有胃腸道阻塞</li> <li>● 三個月內曾有任何胃腸道手術</li> <li>● 曾罹患癌症或淋巴增生性疾病</li> <li>● 六個月內曾因克隆氏症使用生物製劑治療</li> <li>● 因發炎性腸道疾病使用免疫抑制劑治療</li> <li>● 假性腸阻塞 (pseudoobstruction) 或腸蠕動異常 (dysmotility syndrome)</li> <li>● 三個月內曾使用過 GLP-1、GLP-2 或生長荷爾蒙類藥物</li> <li>● 三個月內曾<math>\geq 3</math> 次因短腸症或靜脈營養相關問題而住院</li> </ul>
分組	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 試驗分為兩階段，分別為篩選階段及研究階段。</li> <li>● 受試者接受最少兩週的篩選階段，符合條件者可進入研究階段，此階段的治療選擇可依受試者家庭自行選擇進入 teduglutide 組或標準照護組 (standard of care, SOC)，進行為期 24 週的介入觀察。</li> <li>● 選擇進入 teduglutide 組者，再採 1:1 比例以隨機分派且雙盲的方式，分派至每日 0.025 毫克/公斤或每日 0.05 毫克/公斤的 teduglutdie；進入標準照護組者，則採開放式 (open-label) 設計進行。</li> <li>● 進入研究段者，可進行靜脈支持使用量的調整，若可減少靜脈支持使用量，則每次最少減少基礎值的 10% 為基準。</li> <li>● 進入研究階段之初的特性稱為基礎值。如下圖：</li> </ul>

<sup>PP</sup> 靜脈支持 (PS) 包含靜脈營養 (PN) 及/或靜脈液體 (IV fluids)。

項目	說明
測量指標	<p>主要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 24 週時，相較於基礎值，靜脈支持使用量下降<math>\geq 20\%</math>比例</li> </ul> <p>次要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 靜脈支持使用量之改變量</li> <li>● 經口進食使用量之改變量</li> <li>● 靜脈支持中熱量需求之改變量</li> <li>● 靜脈支持每週使用次數</li> <li>● 靜脈支持每天使用時間</li> </ul>

## ii. 受試者基本特性

對於符合篩選條件者，受試者家庭可自由選擇進入 teduglutide 組或標準照護組，其中 teduglutide 組採 1:1 比例分派至不同劑量。受試者仍接受腸道營養介入 (enteral nutrition) 者，teduglutide 0.025 毫克/公斤組為 75%，teduglutide 0.05 毫克/公斤組為 96%，標準照護組為 100%。三個組別各有一位亞裔病人，其他基本特性重點摘要如下：

	Teduglutide 0.025 mg/kg (n=24)	Teduglutide 0.05 mg/kg (n=26)	標準照護 (n=9)
平均年齡 (歲)	7	6	6
主要造成短腸症原因 (%)			
壞死性小腸結腸炎 (Necrotizing enterocolitis)	21	12	22
中腸扭轉 (Midgut volvulus)	42	23	33
腸閉鎖 (Intestinal atresia)	8	4	0

	Teduglutide 0.025 mg/kg (n=24)	Teduglutide 0.05 mg/kg (n=26)	標準照護 (n=9)
裂腹畸形 (Gastroschisis)	25	54	22
赫普隆氏症/先天性巨結腸症 (Hirschsprung disease)	4	4	22
其他	0	4	0
小腸切除手術之術式 (%)			
空腸造口術 (jejunostomy)	60	80	67
迴腸造口術 (ileostomy)	0	20	33
結腸造口術 (colostomy)	40	0	0
平均剩餘小腸長度 (公分)	38	47	45
大腸保留連續之比例 (colon in continuity) (%)	100	88	100

### iii. 療效數據

主要療效指標為「相較於基礎值，靜脈支持使用量下降 $\geq 20\%$ 比例」，研究結果顯示 teduglutide 組無論 0.025 毫克/公斤或是 0.5 毫克/公斤組，皆較標準照護組有統計上顯著較好的靜脈支持使用量下降比例，而 teduglutide 組不同劑量間則無統計顯著差異。整理如下：

	Teduglutide 0.025 mg/kg (n=24)	Teduglutide 0.05 mg/kg (n=26)	標準照護 (n=9)
相較於基礎值，靜脈支持使用量下降 $\geq 20\%$ 比例	54%	69%	11%
teduglutide 0.025 mg/kg 與標準照護組 反應率差為 43%，95%信賴區間為 6%至 63%， $p=0.05$			
teduglutide 0.05 mg/kg 與標準照護組 反應率差為 58%，95%信賴區間為 21%至 75%， $p=0.01$			
teduglutide 0.025 mg/kg 與 teduglutide 0.05 mg/kg 反應率差為 15.1%，95%信賴區間為-11.2%至 38.9%， $p=0.21$			
反應率定義為第 24 週時，相較於基礎值，靜脈支持使用量下降 $\geq 20\%$ 比例			

Teduglutide 組無論何種劑量，對於靜脈支持使用量、每週使用次數及每日使用時間，於第 24 週的追蹤測量，上述測量指標皆有減少的趨勢。整理如下：

	Teduglutide 0.025 mg/kg (n=24)	Teduglutide 0.05 mg/kg (n=26)	標準照護 (n=9)
PS 使用量±標準差 (毫升/公斤/日)			
基礎值	56.8 ± 25.24	60.1 ± 29.19	79.6 ± 31.12
改變量	-16.2 ± 10.52	-23.3 ± 17.50	-6.0 ± 4.55
平均改變量 (%)	-36	-42	-10
PS 每週使次數±標準差 (日)			
基礎值	6.5 ± 1.10	6.6 ± 0.79	6.6 ± 1.33
改變量	-0.9 ± 1.78	-1.3 ± 2.24	0
PS 每日使用時間±標準差 (小時)			
基礎值	11.7 ± 3.03	11.2 ± 2.99	12.6 ± 5.50
改變量	-2.5 ± 2.73	-3.0 ± 3.84	-0.2 ± 0.69

PS：靜脈支持 (parenteral support)。

#### iv. 安全性數據

於 24 週的研究追蹤，三個組別均無人死亡或退出試驗。幾乎所有受試者均歷經至少一次的不良事件 (AE)，但這些不良事件主要為輕度或中度。有兩例不良事件由試驗主持人判定為 teduglutide 相關<sup>99</sup>，皆發生於 teduglutide 0.025 毫克/公斤組中，由於這兩例皆為非預期性住院，故判定為嚴重等級。經由大腸鏡檢確認，三組別中皆無受試者產生腸息肉或組織增生狀況。相關資訊整理如下：

	Teduglutide 0.025 mg/kg (n=24)	Teduglutide 0.05 mg/kg (n=26)	標準照護 (n=9)
不良事件等級			
輕度	17	27	44
中度	63	35	56
重度	21	35	0
最常見不良事件*			
發熱	33	42	44
咳嗽	8	39	33
嘔吐	42	31	56
上呼吸道感染	29	31	44
整體胃腸道不良事件	79	77	56

\* 依 teduglutide 0.05 毫克/公斤之發生率前三名者，因該組別之第三名不良事件有兩類發生率相同，故併列。

<sup>99</sup> 兩例與 teduglutide 相關之不良事件，一例為糞瘤 (fecaloma)，但之後確認為硬便 (hard stool) 所致；一例為無動力性腸塞 (adynamic ileus)，但無小腸阻塞確認程序。



## (五) 建議者提供之資料

建議者提供 6 筆隨機對照之臨床試驗資料，包含成人 5 筆 (CL0600-004、CL0600-005、STEPS、STEPS-2 及 STEPS-3) 及兒童 1 筆 (TED-C14-006)，其皆已於電子資料庫相關文獻章節敘述。此外，建議者亦提供 1 筆非隨機分派、開放式作業 (open-label) 之臨床試驗資料 (NCT01952080, TED-C13-003) [38]，該試驗由於非隨機分派而未納入前述章節，且其他研究限制包含受樣本數較小導致檢定力不足而無法進行統計檢定、因非隨機分派導致組別間的受試者基本特性不平衡、開放性研究設計以及追蹤時間過短等因素，但考量主要醫療科技評估組織報告內亦提及該臨床試驗，故進行重點摘要如後：

項目	說明
試驗設計	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 追蹤 12 週、開放式、非隨機分派之臨床試驗。</li> <li>● 以標準照護 (SOC) 為對照。</li> <li>● 無進行統計檢定。</li> </ul>
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡為 1 至 17 歲</li> <li>● 因短腸症而需靜脈支持 (PS)</li> <li>● 靜脈支持使用需<math>\geq 12</math> 個月 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 靜脈支持包含靜脈營養 (PN) 及/或靜脈液體輸注 (IV fluids)</li> </ul> </li> <li>● 至少 30% 的熱量、液體或電解質需依賴靜脈支持</li> <li>● 靜脈支持需穩定使用<math>\geq 3</math> 個月 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 無顯著調整靜脈支持使用量或經口進食使用量</li> </ul> </li> </ul>
受試者分派	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 納入受試者共 42 位受試者。</li> <li>● 每日使用 teduglutide 組分為三組，0.05 毫克/公斤組有 15 位受試者、0.025 毫克/公斤組有 14 位受試者、0.0125 毫克/公斤組有 8 位受試者；標準照護組有 5 位受試者。</li> </ul>

試驗結果	僅擷取使用 teduglutide 0.05 毫克/公斤組與標準照護組數據，以第 12 週與基礎值資料相比，teduglutide 組有較安慰劑組高的靜脈支持使用量下降幅度；至於安全性數據方面，teduglutide 組與安慰劑組有相似的數據結果。重點摘要如下：		
		teduglutide 0.05 mg/kg (n=15)	標準照護 (n=5)
	<b>療效</b>		
	PS 使用量下降幅度(%)	25%	0%
	PS 之熱量需求下降幅度(%)	52%	1%
	完全脫離 PS(人數)	3 人	0 人
	<b>安全性* (%)</b>		
	胃腸道造口併發症	100	25
	嘔吐	47	32
	發熱	47	24
	上呼吸道感染	27	27
	咳嗽	27	19
腹痛	27	16	
疲憊	27	14	
PS：靜脈支持 (parenteral support)。			
* 以 teduglutide 0.05 mg/kg 之不良事件前五名呈現，因第四名有四類不良事件發生率相同，故並列。			

#### 四、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

本案藥品 Revestive injection 5 mg (利腸服 5 毫克注射劑)，其主要成分為 teduglutide，為凍晶乾燥注射劑用於皮下注射，本次建議者所建議納入健保給付之適應症內容為「一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態，應排除惡性腫瘤病人」。

綜合考量 ATC 分類碼、國際治療指引建議、我國許可適應症、健保給付規定及臨床試驗後，本報告認為針對本案藥品之目標給付族群，目前於我國無適當療效參考品。

##### (二) 主要醫療科技評估組織之建議給付

###### 1. 加拿大 CADTH

依據加拿大 CADTH 所發佈的評估報告內容，在降價的前提下，建議給付 teduglutide 使用於短腸症且依賴靜脈營養之成人與兒童（2016 年 7 月；2019 年 11 月），惟成人與兒童限制略有不同，重點摘述如下：

	成人 (≥18 歲)	兒童 (1 至 17 歲)
使用條件	由於大量腸切除導致短腸症 靜脈營養的使用頻率及使用量已達穩定狀態，且至少維持 1 個月 依賴靜脈營養至少 12 個月 依賴靜脈營養（熱量、液體或電解質）至少每週 3 次	持續至少 3 個月的穩定使用靜脈支持或證實管灌飲食已無法改善疾病狀態 終生累積靜脈支持至少 12 個月 至少 30%之熱量及/或液體/電解質由靜脈支持提供
停用條件	於 24 週內之靜脈營養下降幅度未達 20%	每 6 個月評估一次治療反應，其靜脈支持下降幅度未達 20%

## 2. 澳洲 PBAC

由於建議者所建議之給付族群有待考量，澳洲 PBAC 於 2017 年 11 月及 2018 年 7 月發布的報告皆拒絕給付 teduglutide。最終於 2019 年 3 月有條件的建議給付（無限制給付年齡），重點摘述如下：

初次治療條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 初次治療以 12 個月為限</li> <li>● 5 年內無胃腸道（gastrointestinal）之惡性腫瘤</li> <li>● 因重大外科手術導致短腸症合併腸道衰竭</li> <li>● 依賴靜脈支持至少 12 個月</li> <li>● 過去連續 4 週內，穩定接受每週至少 3 次的靜脈支持 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 因熱量、液體或電解質不足，需使用靜脈支持（包含靜脈營養 ± 靜脈液體），且每週使用的天數皆相同</li> </ul> </li> </ul>
第一次續用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第一次續用治療以 6 個月為限</li> <li>● 相較於基礎值，病人每週至少降低 1 日使用靜脈支持 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 平均每週使用靜脈支持天數計算，靜脈支持包含任何補充熱量、液體或電解質之靜脈營養及/或靜脈液體之需求</li> </ul> </li> </ul>
後續續用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 每次可申請至多 6 個月</li> <li>● 於前次續用期間，需達到治療反應（每週使用頻率至少降低 1 日，或已完全停止使用靜脈支持至少連續四週）</li> <li>● 於前次治療期間，靜脈支持使用天數維持穩定的病人，須</li> </ul>

---

### 嘗試停止治療

- 靜脈支持使用天數維持穩定的定義為「病人未達到治療反應且未歷經治療失敗，即相較於最近一次評估，每週使用靜脈支持（靜脈營養及/或靜脈液體）以滿足熱量、液體或電解質需求的天數相同且使用天數大於 0 天」
  - 已完全脫離靜脈支持的病人應免除嘗試停止治療
  - 於嘗試停止治療期間的任何時間點（即便是數年後），若病人歷經病情惡化(deterioration)，可重新開始治療，惟病人須未曾經歷治療失敗
  - 於前次治療期間，若歷經治療失敗，則不可續用
    - 若治療失敗定義為「每週至少增加 1 日使用靜脈支持（靜脈營養及/或靜脈液體）以滿足熱量、液體或電解質的需求」
    - 若曾產生反應失敗，則需永久停止該品項治療給付
- 

### 3. 英國 NICE

英國 NICE 尚未發佈科技評議指引，且考量新型冠狀病毒疫情影響，目前評議流程暫停中，但依據 2019 年 7 月公告之最終評議文件，重點摘述如下：

- 考量成本效果高於 NHS 可接受範圍，故目前決議為不建議使用 teduglutide 於 1 歲（含）以上之短腸症病人。
- 雖然不建議收載 teduglutide，但委員會認為以靜脈支持使用頻率 (frequency) 進行評估較為恰當，臨床專家亦認同這樣的停止標準。未達下列標準則須停用治療：
  - 依據「與基礎值之靜脈支持使用頻率」之差異作為評估
  - 成人：第 24 週之靜脈支持使用頻率，每週至少降低 2 日；遂後每 6 至 12 個月再次評估。
  - 兒童：第 12 週之靜脈支持使用頻率，每週至少降低 1 日；遂後每 12 週再次評估。

#### (三) 相對療效與安全性

##### 1. 成人

對於成人族群，本報告納入兩項隨機分派、安慰劑對照之第三期臨床試驗 (CL0600-004 及 STEPS)，試驗皆追蹤 24 週。以反應者率 (responder rate) 做為

測量指標，定義為第二十週與第二十四週之靜脈支持使用量相較於基礎值降低至少 20%。整體而言，相較於安慰劑組，使用 teduglutide 0.05 毫克/公斤組，有統計學上顯著較多的反應者率，但對於使用靜脈支持之頻率是否下降，則於試驗間有不一致的結果；於安全性資料方面，teduglutide 與安慰劑組相比，其不良事件、嚴重不良事件或因不良事件而退出皆有相似的發生率，且兩組別皆無受試者死亡，但 teduglutide 組有較多的胃腸道相關不良事件發生率。

## 2. 兒童

對於兒童族群，本報告納入兩項臨床試驗(TED-C14-006 及 TED-C13-003)，分別追蹤 24 週與 12 週。以靜脈支持使用量下降 $\geq 20\%$ 比例做為測量指標時，相較於安慰劑組，teduglutide 0.05 毫克/公斤有較多病人達到此項指標及較多的使用量改變幅度，且其中一項試驗顯示每週使用靜脈支持的頻率亦有下降的趨勢；於安全性資料方面，兩項試驗皆無受試者死亡，但 teduglutide 組有之胃腸道相關不良事件有較多的趨勢。

### (四) 醫療倫理

參考主要醫療科技評估組織所發佈的報告中，對於病友團體或臨床醫師對於疾病治療之意見，重點摘要如後：

- 每日靜營養使用，將耗費數個小時的時間，故通常於夜間使用，所以會干擾睡眠品質、影響隔日工作或生活作息。
- 因靜脈營養依賴而導致的併發症包含管路感染、胃潰瘍、腎結石、膽結石、小腸菌叢過度生長、代謝性骨骼疾病等。
- 照顧者需要奉獻許多體力、精神及金錢等資源去照顧短腸症病人，包含伙食、清潔、衛生及往返就醫的交通等等，這將造成照顧者的財務及精神壓力。
- 使用 teduglutide 可以有改善生活品質的多種好處，如以下：
  - 對於病人、照顧者及病人家庭的生活品質得以改善
  - 使病人能夠參與更多的社交活動
  - 降低靜脈支持使用所產生的併發症發生風險
  - 改善睡眠品質
  - 增加每日活動體力
  - 能夠接受更多經口進食
  - 尿量增加

此外，本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 2022 年 4 月 6 日，共蒐集到 7 筆病友意見，其中多數意見來自兒童病友及其照顧者。

- 短腸症導致病人容易有腸胃道、營養不均、酸中毒及嘔吐等問題，時常腹瀉造成外出活動的不便，飲食限制導致生長發育受限，也有病友提到貧血及容易出血的狀況。
- 目前處置方式僅能仰賴全靜脈營養輸注，每日需長達十餘小時輸注，多於晚上施打，除影響日常活動及睡眠品質外，長期使用全靜脈營養伴隨管路裝置部位搔癢、感染、血管硬化及萎縮等問題，也可能引發肝指數上升、黃疸及肝衰竭。
- 照顧者表示須花費大量時間及精力照顧病人，有病友提及每日須花費 1.5 小時更換管線及傷口照護；而裝有人工血管的兒童易受拒於托嬰中心或保母，照顧者須全職照顧，影響家庭經濟，也背負心理壓力。
- 病友期待新藥能增強自體營養吸收能力，恢復腸道自主，減少全靜脈營養使用量及施打時間，增進生活品質；甚至希望可完全脫離全靜脈營養，回復正常生活。
- 其中 1 位病友經由廠商贊助而接受本品治療，該位病友透過網路查詢取得本品相關資料並對給予正面評價，表示使用本品可改善日常活動，增加社交時間。

## 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 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)	成人：於 2016 年 7 月公告。 兒童：於 2019 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 11 月公告。 於 2018 年 7 月公告。 於 2019 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 7 月公告最終評議文件，後因廠商與 NHS 協商產品價值方案而要求 NICE 暫停後續評議作業及公告最終建議指引。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 成人：於 2020 年 2 月公告。 兒童：於 2018 年 4 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 2 篇成本效益研究。

註：pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

##### (1) 成人[17]

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2016 年 7 月公告在降低藥價之下，建議有條件收載 teduglutide 用於治療短腸症 (Short

Bowel Syndrome, SBS) 成人病人。本報告摘錄 CDEC 評估報告中相關經濟評估內容如下：

廠商提出一份成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，目標族群為依賴靜脈支持(以下簡稱 PS)之短腸症成人病人，介入策略為 teduglutide，用法用量為每日 0.05 毫克/公斤，比較策略為標準治療 (standard of care, SOC)，所接受治療包含足夠的靜脈營養(以下簡稱 PN)或 PS 以及症狀治療。採用加拿大公共衛生系統 (Canadian publicly-funded health care system) 觀點進行評估，並設定評估期間為 40 年，成本及效果的年折現率為 5%。

在馬可夫模型 (Markov model) 設定上，健康狀態依據病人每週依賴 PS 之平均天數(分別為 0 天至 7 天)及死亡共 9 個狀態，並以 28 天為一個週期，模型假設病人可轉換至其它任一 PS 健康狀態或是維持相同健康狀態。另外，除 PS 需求 0 天之外，PS 相關健康狀態皆可發展為腸衰竭相關肝臟疾病 (intestinal failure-related liver disease, IFALD)。teduglutide 及 SOC 之療效、IFALD 機率和比較策略不良事件數據係依據臨床試驗結果進行設定，健康狀態效用值取自廠商於加拿大進行的網路問卷調查結果，IFALD 及不良事件效用值則參考一份英國研究。廠商分析結果顯示，teduglutide 相較於 SOC 之遞增效用比值 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 為 1,600,145 加幣/QALY gained。

共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 認為廠商之分析有以下限制：

- A. 分析模型並未納入停用條件<sup>a</sup>，此停用條件用於臨床試驗中且經 CDR 臨床專家認定為適當，CDR 認為未設定停用條件將造成成本效益結果有利於 teduglutide。
- B. 健康狀態效用值使用廠商贊助且未公開研究的結果，使得此參數存在不確定性。
- C. IFALD 效用值是參考一篇英國慢性肝臟疾病研究，並非 PS 相關肝臟疾病，故外推具有不確定性。

CDEC 修正停用條件及健康狀態效用值，但重新分析後的 ICUR 值改變並不明顯，預估 ICUR 介於 1,588,364 加幣/QALY gained 至 1,666,666 加幣/QALY gained 之間。而根據廠商分析模型，teduglutide 需降價 80% 才能達到約 100,000 加幣/QALY gained。

## (2) 兒童[18]

CDEC 另於 2019 年 11 月公告在降低藥價之下，建議有條件收載 teduglutide

<sup>a</sup>經過 24 週治療，PS 使用未減少 20% 以上



用於治療依賴 PS 之 1 歲以上兒童 SBS 病人。本報告摘錄 CDEC 評估報告中相關經濟評估內容如下：

廠商提交一份 CUA，目標族群為依賴 PS 之短腸症兒童病人，兒童年齡為 1 歲至 17 歲者，介入策略為 teduglutide 合併最佳支持治療 (best supportive care, BSC)，其中 teduglutide 用法用量為每日 0.05 毫克/公斤，廠商申請價格為每劑 904 加幣，預估 100 公斤以內的病人每人每年費用約為 329,960 加幣，比較策略為 BSC，所接受治療包含 PS 及緩解症狀的口服藥品，如：抗腸蠕動藥品、抑酸劑及抗生素。以加拿大公共衛生系統觀點進行評估，評估期間為終生<sup>b</sup>，並假設成本及效果之年折現率為 1.5%。

廠商採用馬可夫狀態轉移 (Markov state transition) 模型進行模擬，模型依據 PN 需求強度分為 PS0 狀態、低 PS 狀態、中 PS 狀態、高 PS 狀態等 4 種健康狀態及死亡，並以 28 天為一個週期，模型假設存活之病人可於任一 PS 健康狀態間轉換或維持相同健康狀態，願付值 (Willingness-to-pay, WTP) 為 50,000 加幣/QALY gained。模型的病人分布、轉移率、teduglutide 和 BSC 之療效及嚴重不良事件數據依據臨床試驗結果進行設定，健康狀態效用值來自虛擬情境研究 (vignette study)，照顧者的效用值來自廠商委託的德菲研究 (Delphi panel study) 及照顧者問卷調查。廠商分析結果顯示，teduglutide 相較於 BSC 之 ICUR 值為 713,887 加幣/QALY gained。

CADTH 認為廠商所提交之分析有幾點限制：

- A. 相對療效是基於臨床試驗結果，但在 teduglutide 治療和 SOC 兩組之間並非隨機分派，且尚不清楚該臨床試驗之 SOC 是否能反映臨床治療現況或是分析模型的 BSC。
- B. 模型架構並未反映出所有治療和症狀相關的影響，例如健康狀態分組不適當，廠商未考慮腸內營養的潛在成本及對效用值影響，死亡率推估具有高度不確定性。
- C. 對照顧者之影響不應納入公共付費者觀點。
- D. 假設病人達到腸道自主後即不接受治療，不符合臨床治療現況，此假設可能造成低估 teduglutide 之成本。
- E. 分析模型僅納入臨床試驗中需要複雜治療的不良事件，而不是具有臨床意義的不良事件。

CADTH 調整相關假設，如移除照顧者效用、假設病人達到 PS 獨立後仍持續接受治療及納入具有臨床意義的嚴重不良事件，重新分析後 teduglutide 合併 BSC 相較於單獨使用 BSC 之 ICUR 值為 1,638,499 加幣/QALY gained，teduglutide 需

---

<sup>b</sup>94 年

降價 71%，ICUR 值才能低於 WTP。

## 2. PBAC (澳洲) [21]

PBAC 曾於 2017 年 11 月及 2018 年 7 月公告，因治療臨床地位和效果不明確，以及極高且具不確定性的 ICER 值，不建議收載 teduglutide。後於 2019 年 3 月公告，建議收載 teduglutide 用於治療與第三型腸道衰竭相關的短腸症(SBS-IF)病人。以下就該份報告之經濟評估內容進行摘錄：

廠商提出一份成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 研究，目標族群為第三型 SBS-IF 病人，介入策略為 teduglutide 合併 SOC，用法用量為每日一次皮下注射，每次用量為 0.05 毫克/公斤，比較策略為 SOC，包含透過 PS、飲食干預、口服脫水補充液、抗腸蠕動藥品及抑酸劑，以優化剩餘腸道功能的最佳支持治療，設定評估期間為 20 年。

在蒙地卡羅模擬 (Monte Carlo microsimulation) 的模型設定上，在 teduglutide 治療組涵蓋 33 個健康狀態，模型依據治療狀態及每週接受 PS 天數分為 32 種健康狀態及死亡，治療狀態包含治療、假期 (Holiday)、再次治療或是標準治療，每週接受 PS 天數則分為 0 天至 7 天；在 SOC 組則區分為 8 個健康狀態，依據每週接受 PS 天數區分為每週 0 天接受 PS 狀態至每週 7 天接受 PS 狀態。設有續用條件及停用條件，若 teduglutide 治療組病人在接受治療 12 個月後，每週 PS 使用天數沒有減少 1 天以上，將轉為接受 SOC；之後每 6 個月評估一次，若 teduglutide 治療組病人 PS 每週使用天數維持穩定或增加，將終止治療；teduglutide 治療組病人也可能因為不良事件或病人偏好，中斷 teduglutide 治療轉為接受 SOC。健康狀態轉移率根據臨床試驗和其延伸試驗設定，成本根據有效價格計算，效用值取自一篇採用時間交換法 (time trade-off) 的英國研究。廠商分析結果顯示，teduglutide 合併 SOC，相較於單獨使用 SOC 之遞增效用比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 介於 75,000 澳幣/QALY gained 至 105,000 澳幣/QALY gained 之間，預估納入給付前 6 年的花費介於 3,000 萬澳幣至 6,000 萬澳幣之間。

經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 對廠商分析提出以下幾點疑慮：(1) 模型的續用條件和停止治療條件為主觀標準，對停用標準的估計無法反映臨床現況，而 PBAC 認為廠商回應意見 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 對於時間及治療反應所增加的定義可消除此疑慮；(2) 停止治療的轉移率可能無法應用至臨床試驗族群或健保藥品給付族群，該試驗介入時間較模型短，納入較高劑量 teduglutide 組，且治療反應是根據 PS 至少減量 20% 計算；(3) 因不良反應或是病人選擇而中斷治療的機率是依據延伸試驗，可能無法反應澳洲的臨床現況；(4) 缺少充分的證據可將治療中斷的機率外推 20 年，因為疾病的慢性自然病史及缺少替代治療，ESC 認為高治療中斷率可能不合理。

ESC 重新分析的 ICER 值介於 105,000 澳幣/QALY gained 至 200,000 澳幣/QALY gained 之間。PBAC 基於此類病人具有極高的臨床需求，teduglutide 可減少病人負擔，若考量對照顧者的影響可大幅降低 ICER 值；且相比於 SOC，teduglutide 在給付限制和廠商提出風險分擔協議（risk-sharing arrangements）之下具成本效益，所以建議收載 teduglutide。

### 3. NICE（英國）[23]

NICE 於 2019 年 7 月公告一份最終評議文件，後因廠商與 NHS 協商產品價值方案(value proposition)而要求 NICE 暫停後續評議作業及公告最終建議指引。而 2019 年 7 月公告的最終評議文件指出雖然 teduglutide 具有臨床效益，但基於目前廠商所提供之價格不具成本效益，所以不建議給付 teduglutide 用於治療 1 歲以上且處於手術後穩定期的短腸症病人。本報告就該份文件中經濟評估內容進行摘錄：

廠商提出 CEA 研究，目標族群為第三型慢性 SBS-IF 病人，依賴 PS 定義為每週至少 3 次，介入策略為 teduglutide 合併 SOC，用量為每日一次 0.05 毫克/公斤，廠商申請價格為 5 毫克每劑 521.98 英鎊及 1.25 毫克每劑 260.99 英鎊，比較策略為 SOC，包含 PS、抗腸蠕動藥品及抑酸劑、液體限制及飲食優化，成人模型設定評估期間為 40 年和兒童模型設定評估期間為終生<sup>c</sup>，成本及效果之年折現率分別為 3.5%及 1.5%。

廠商採用馬可夫世代（Markov cohort）模型進行模擬，分為兩個模型進行分析：在成人部分，模型依據 PS 使用天數分為 PS0 狀態至 PS7 狀態等 8 個健康狀態，起始年齡設定為 50 歲；在兒童部分，模型根據 PS 程度分為無 PS 狀態、低 PS 狀態、中 PS 狀態及高 PS 狀態等 4 個健康狀態，起始年齡設定為 4 歲，兩個模型皆以 28 天為一個週期。模型假設治療結束後，接受 teduglutide 治療組的病人會在其接受治療 30 個月後的健康狀態停留至評估期間結束；SOC 組的病人在後續評估期間內會回復至開始治療前的健康狀態，並假設成人病人經過 24 週治療未達到 PS 使用每週減少 2 天以上或是兒童病人經過 12 週治療未達到 PS 使用天數每週減少 1 天以上，將停止接受 teduglutide 治療。

成人病人前 6 個月的轉移率依據兩個臨床試驗（CL0600-004 和 STEPS）結果合併而來，第 6 個月至第 30 個月的轉移率依據延伸試驗結果，兒童病人前 12 週的轉移率依據臨床試驗（TED-C13-003）；存活率依據觀察性研究結果，使用 Kaplan–Meier 法進行外推，並假設未接受 PS 的病人死亡率與一般族群相同；效用值參數取自虛擬情境研究，且因缺少兒童的效用值數據，假設成人與兒童效用值相同；模型同時納入照顧者效用值，廠商假設每位成人病人需要 0.8 位照顧者

<sup>c</sup>96 年

及每位兒童病人需要 1.5 位照顧者。廠商分析結果顯示，將保密折扣 (confidential discount) 納入考量後，使用 teduglutide 治療之成人病人，相比於 SOC 之 ICER 值介於 19,405 英鎊/QALY gained 至 20,357 英鎊/QALY gained 之間；使用 teduglutide 治療之兒童病人，ICER 值介於 19,036 英鎊/QALY gained 至 19,040 英鎊/QALY gained 之間。

委員會對廠商分析提出之疑慮包含：(1) 僅將兩個試驗的數據合併，並沒有進行統合分析；(2) 兒童的相對療效使用非隨機分派試驗結果；(3) PS 的相關假設外推至長期的合理性；(4) 僅在成人接受治療 24 週後或兒童接受治療 12 週後，評估對於治療有無反應；(5) 存活率具有高度不確定，且假設病人死亡率與一般族群相同。委員會校正後，使用 teduglutide 治療之成人病人 ICER 值介於 87,233 英鎊/QALY gained 至 117,939 英鎊/QALY gained 之間。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

##### A. 兒童[24]

SMC 於 2018 年 4 月公告一份醫療科技評估報告，考量 teduglutide 可帶來現有治療方式所缺乏的治療效益，且屬極端孤兒藥 (ultra-orphan medicine)，可接受較高的財務不確定性，因此建議有條件收載 teduglutide 用於治療 1 歲至 17 歲患有 SBS 且處於腸道術後穩定期的兒童病人。本報告摘錄相關經濟評估內容如下：

廠商提出一份 CUA 研究，目標族群為 1 歲至 17 歲兒童 SBS 病人，介入策略為分別 teduglutide 合併 SOC，用法為每日一次皮下注射，用量為 0.05 毫克/公斤，根據廠商申請價格計算每年費用，體重介於 20 公斤至 100 公斤的成人及兒童每年藥費為 190,000 英鎊，體重小於 20 公斤的兒童每年藥費為 94,997 英鎊。比較策略為 SOC，SOC 包含 PS、抗腸蠕動藥品及抑酸劑、液體限制及飲食優化。評估期間為 96 年。

在馬可夫模型設定上，依據 PS 需求強度分為無 PS 需求狀態至高 PS 需求狀態等 4 個健康狀態，以及 1 個隧道狀態 (tunnel-state) 為腸道移植。模型假設病人在接受治療 12 週後，PS 使用量沒有減少 20% 以上，會停止接受 teduglutide 治療並接受 SOC，並回復至高 PS 需求狀態；兒童病人若沒有中斷治療，在成年後將持續接受 teduglutide 治療。治療 3 個月後，假定對 teduglutide 治療有反應的病人會停留在相同健康狀態至死亡，接受 SOC 的病人將回復至基礎值的健康狀態。IFALD 及 CKD 的發生率和死亡率來自德菲研究，健康狀態轉移率依據已發表研究，不良事件及療效相關數據取自臨床試驗，效用值取自廠商對一般族群所進行

的生活品質研究，成本包含藥品取得和監測成本、PS 需求相關成本、相關併發症所產生之治療成本及不良事件相關成本。

廠商另提出病人用藥可近性方案 (Patient access scheme, PAS)，此 PAS 經由蘇格蘭病人用藥可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估為可接受。在考量 PAS 的情況下，廠商估算接受 teduglutide 治療相較於 SOC 的 ICER 值為 49,744 英鎊/QALY gained，若調整相關假設，則 ICER 介於 32,792 英鎊/QALY gained 至 195,846 英鎊/QALY gained 之間，分別為效果的折現率設定為 1.5% 及在分析模型中排除腸道移植。

SMC 對於廠商分析提出以下限制：(A) 相比於外推時間，臨床試驗及延伸試驗的追蹤時間相對短，外推具不確定性；(B) 因試驗期間短，可能有其他潛在健康狀態未被納入模型，且假設長期的 PS 需求相同，未考慮病人營養需求可能隨時間而改變；(C) PS 需求之假設在 teduglutide 治療組與 SOC 組具有不一致性，接受 teduglutide 治療的病人在後續評估期間內會維持其接受治療後的健康狀態，但 SOC 的病人會回復至基礎值的健康狀態；(D) 效用值主要來自成人試驗，將此數值轉換至兒童病人可能不合適，以及效用值數據是取自針對一般族群的研究，可能造成偏誤。

## B. 成人[25]

SMC 另於 2020 年 2 月公告，考量 teduglutide 可帶來現有治療方式所缺乏的治療效益，且屬極端孤兒藥，因此建議收載 teduglutide 用於治療 1 歲以上且處於腸道術後穩定期的 SBS 病人。本報告摘錄相關經濟評估內容如下：

廠商提出一份 CUA 研究，目標族群為 SBS 成人病人，介入策略為分別 teduglutide 合併 SOC，用法為每日一次皮下注射，用量為 0.05 毫克/公斤，根據廠商申請價格計算每年費用，體重 70 公斤的成人每年藥費最高為 190,000 英鎊。比較策略為 SOC，SOC 包含 PS、抗腸蠕動藥品及抑酸劑、液體限制及飲食優化。評估期間為 40 年。

馬可夫模型設定包含 17 個互斥健康狀態、2 個非互斥健康狀態及 1 個隧道狀態，互斥健康狀態依據治療狀態及每週接受 PS 天數分為 16 個健康狀態及死亡，治療狀態分為治療中及非治療中，每週 PS 需求天數區分為無 PS 需求狀態至每週 7 天 PS 狀態，非互斥健康狀態則包含 SBS 和長期給予 PS 有關的潛在併發症，即與肝臟相關的 IF 狀態及慢性腎臟疾病狀態，隧道狀態則為腸道移植。模型假設病人在接受 teduglutide 治療 6 個月後沒有達到每週 PS 使用天數減少 2 天以上，將會轉為接受 SOC 並維持在相同的健康狀態；治療 30 個月後，假定對 teduglutide 治療有反應的病人會停留在相同健康狀態至死亡，接受 SOC 的病人將回復至基礎值的健康狀態。IFALD 及 CKD 的發生率和死亡率來自德菲研究，健康狀態轉

移率依據已發表研究，不良事件及療效相關數據取自臨床試驗及延伸試驗，效用值取自廠商對一般族群所進行的生活品質研究，成本包含藥品取得和監測成本、PS 需求相關成本、相關併發症所產生之治療成本、腸道移植成本及不良事件相關成本。

廠商同時提出 PAS 且經由 PASAG 評估為可接受。廠商分析結果顯示，接受 teduglutide 治療相比於 SOC 之 ICER 值為 28,195 英鎊/QALY gained，若調整相關假設，則 ICER 會介於 19,590 英鎊/QALY gained 至 353,097 英鎊/QALY gained 之間，分別為納入照顧者效用值及調整療效參數、病人效用值和治療中斷後維持在最後的健康狀態之情境分析。

SMC 對於廠商分析提出以下限制：(A) 基本假設在治療中斷後，SOC 所有病人的 PS 需求回復至基礎值的同時，接受 teduglutide 治療的所有病人對 PS 需求維持相同，而替代假設則為維持在最後觀察到的健康狀態，此替代假設導致 ICER 值提高且臨床上可能不合理；(B) 不同研究的效用值皆存在限制，如廠商所使用的虛擬情境研究可能低估 ICER 值，臨床試驗使用之參數則可能高估 ICER 值；(C) 此種模型建構方式的表面效度尚不清楚，模型假設大多數接受 teduglutide 治療的病人皆會轉移至無 PS 的健康狀態，但在隨機分派試驗中僅觀察到少數病人中止 PS，大多數中止 PS 的病患是在開放試驗中觀察到，難以確定在未接受 teduglutide 治療的病人是否也有相同現象；(D) 廠商模型中存活的評估方法過於簡單且統計所使用的 Weibull 模型似乎不是最合適的。

## 5. 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)、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：

<b>Population</b>	short bowel syndrome
<b>Intervention</b>	Revestive、teduglutide
<b>Comparator</b>	未限定
<b>Outcome</b>	未限定
<b>Study design</b>	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis,

	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies
--	---

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 1 月 21 日，以 “short bowel syndrome”、“teduglutide”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

## (2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed 及 Embase 搜尋到相關文獻，經閱讀標題及摘要後，納入 2 篇文獻，相關經濟評估文獻之內容摘要如下：

### A. Raghu, Binion, Smith 於 2020 年的研究[39]

研究者採用 CEA，研究對象為罹患短腸症的成人病人，介入策略為 teduglutide，每週藥費約為 7,800 美元，以美國第三方支付者觀點評估，研究期間為終生，成本及效果的年折現率為 3%。

以涵蓋 9 個健康狀態的馬可夫模型進行分析，模型的健康狀態依據每週 PN 需求天數分為 PN 需求每週 1 天至 PN 需求每週 7 天、腸道自主狀態及死亡，假設起始年齡為 40 歲且起始 PN 需求天數為每週 7 天，並以 1 週為一個週期。病人在每個週期可能減少 1 天的 PN 需求、維持相同 PN 需求天數或是死亡；不考慮不良事件及其他併發症帶來的影響；模型設定不論 PN 需求天數，死亡率皆相同，WTP 為 100,000 美元/QALY gained。轉移率是根據已發表研究，PN 脫離機率根據臨床試驗推算，死亡率取自一篇針對 SBS 的研究並校正年齡，效用值取自一篇接受 HPN 的成人研究並校正年齡，成本包含藥品、醫師看診、檢驗、居家護理及 HPN 費用。

研究結果顯示，相比於未接受 teduglutide 治療的 SBS 病人，接受 teduglutide 治療的病人之 ICER 值為 949,910 美元/QALY gained，而 teduglutide 需降價 66% 才能符合成本效益。

### B. Raghu, Rudolph, Smith 於 2021 年的研究[40]

研究者採用 CEA，研究對象為罹患 SBS 的兒童病人，介入策略共有 3 種，分別為未接受 teduglutide 治療且未接受移植、接受 teduglutide 治療且接受移植及接受 teduglutide 治療但未接受移植，接受 teduglutide 治療每週費用約為 7,800 美元，移植費用約為 104,990 美元，比較策略為未接受 teduglutide 治療但接受移植。以醫療保健提供者 (healthcare) 觀點評估，研究期間為 5 年，成本及效果之年折現

率為 3%。

以涵蓋 5 個健康狀態的馬可夫模型進行分析，模型的健康狀態包括 PN、腸道自主、腸道移植、腸道移植後及死亡，假定起始年齡為 5 歲，並以 1 個月為一個週期。假設病人在每個週期可能維持在相同狀態、達到腸道自主、死亡或是接受移植；僅有接受 teduglutide 的病人才有可能達到腸道自主，達到腸道自主後不會重新使用 PN，且在達到腸道自主 3 個月後移除中央靜脈導管，同時假設死亡率回復至該年齡基礎值；接受腸道移植後即不需要接受 teduglutide 治療。WTP 為 100,000 美元/QALY gained。轉移率根據兒童腸衰竭協會的世代研究結果設定，達腸道自主的機率以開放式試驗數據為基礎再進行調整，效用值取自成人研究並校正年齡，成本包含藥品、醫師看診、檢驗、腸道移植、移植後及 HPN 費用。

研究結果顯示，相比於參考組，接受 teduglutide 治療但未接受移植的病人之 ICER 值為 1,094,249 美元/QALY gained；接受 teduglutide 治療且接受移植的病人之 ICER 值為 124,353 美元/QALY gained。在接受移植及未接受移植的情況下，teduglutide 需降價 16% 及 75% 才能符合成本效益。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 2 篇成本效益研究，已納入本報告透過電子資料庫所搜尋的文章中，故不再重複描述。



## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2021 年 1 月重大傷病各疾病別有效領證統計表[41]，因腸道大量切除或失去功能引起之嚴重營養不良(ICD10:E41)而領有重大傷病卡人數共 57 人；而根據衛生福利部統計處公告 108 年全民健康保險統計[42]，因腸道大量切除或失去功能，或其他慢性疾病引起嚴重營養不良者，給予全靜脈營養已超過三十天，口攝飲食仍無法提供足量營養 (ICD10：E41 及 E43) 之病人平均每年每人健保申報 760,941 點。

### (二) 核價參考品之建議

建議者申請將 teduglutide 成分藥品 Revestive<sup>®</sup> (以下簡稱本品) 以第一類新藥進行收載，若經審議認定屬第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品非屬第一類新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準所提之核價參考品建議，說明如下：

本品成分 teduglutide 在 WHO ATC/DDD Index 2021[14]編碼為「A16AX08」，屬「A16AX：Various alimentary tract and metabolism products」類藥品，此分類下除本品外尚有其他 18 種藥品，經搜尋健保用藥品項查詢系統[43]後，其中有 7 種成分有納入健保給付，但其適應症皆與本品不同。

另查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[15]，於 2021 年 1 月 21 日設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症 (藥品)：短腸症」進行搜尋，並無尋獲本品外之其他相同適應症藥品，因此本報告認為無合適核價參考品。

### (三) 財務影響

建議者預估未來 5 年 (2022 年至 2026 年) 本品用於「限兒科、經手術切除小腸致依賴靜脈營養輸注的成年病人，應排除惡性腫瘤病人」之使用人數為第 1 年 4 人至第 5 年 27 人，年度藥費約為第 1 年 2,700 萬元至第 5 年 1.92 億元。扣除可取代的藥費及其他醫療費用後，總額財務影響約為第 1 年 2,590 萬元至第 5 年 1.85 億元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

## 1. 臨床地位

建議者預期本品將用於 1 歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養且符合建議者建議健保給付條件之成人及兒童病人，目前此類病人的治療大多為靜脈營養輸注，尚無其他積極治療方法，故臨床地位屬新增地位。

## 2. 目標族群推估

### (1) 盛行個案

建議者根據國家發展委員會 2018 年公布之中推估人口數[44]，計算一歲以上人口數為 2022 年 2,353 萬人，再依健保署 2020 年 11 月重大傷病各疾病別統計表[45]中「第 14 類重大傷病（因腸道大量切除或失去功能，或其他慢性疾病引起嚴重營養不良者，給予全靜脈營養超已超過三十天，口攝飲食仍無法提供足量營養；ICD10：E41 及 E43）」之「因腸道大量切除或失去功能引起嚴重營養不良（ICD10：E41）」比例 71.25%，及健保署 2014 年至 2019 年重大傷病各疾病別統計表之第 14 類重大傷病有效領證人數，計算各年度「因腸道大量切除或失去功能引起嚴重營養不良」有效領證人數，再以各年度「因腸道大量切除或失去功能引起嚴重營養不良」有效領證人數與該年內政部戶政司之人口統計人數[46]計算年度盛行率，最後以 6 年平均盛行率與國發會推估之 1 歲以上人口數，推算未來納入給付第 1 年之盛行個案為 53 人。

### (2) 新發個案

建議者根據國家發展委員會 2018 年公布之中推估人口數[44]，推估一歲以上人口數為 2023 年 2,352 萬人至 2026 年 2,349 萬人，再依健保署 2020 年 11 月重大傷病各疾病別統計表[45]，「因腸道大量切除或失去功能引起嚴重營養不良」領證人數占第 14 類重大傷病領證人數比例為 71.25%，及健保署 2019 年 12 月至 2020 年 11 月重大傷病證明各月份第 14 類重大傷病新申請領證人數[47]，計算各月份「因腸道大量切除或失去功能引起嚴重營養不良」新申請領證人數，各月份「因腸道大量切除或失去功能引起嚴重營養不良」新申請領證人數加總後，與 2020 年 11 月內政部戶政司之人口統計人數[46]計算發生率，最後以此發生率與各年度國發會推估之 1 歲以上人口數，推算未來納入給付第 2 年至第 5 年之新發個案為每年 38 人。

建議者根據其所建議之健保給付條件，引用國外研究[48]結果，假設短腸症病人發展為長期依賴靜脈營養輸注的比例為 47%，推估人數為第 1 年 25 人至第 5 年 18 人；引用臨床試驗[28]結果，在病人當中有 4% 同時患有惡性腫瘤，推估

每年約有 1 人因有胃腸道惡性腫瘤而不符合本品目標族群；最後，依據臨床專家意見認為符合建議給付條件當中「前四週輸注量穩定，且 30% 以上營養依賴靜脈輸注」病人的比例為 60%，推估未來 5 年新增符合建議給付條件之人數為第 1 年 14 人至第 5 年 10 人。

### 3. 本品使用人數推估

建議者以潛在總病人數乘該年市場滲透率為該年新增治療人數。納入給付第 1 年之新增符合建議給付條件人數，即為潛在總病人數；而納入給付第 2 年至第 5 年之新增治療人數，以該年新增符合建議給付條件人數，加上前 1 年符合條件卻未接受治療且未死亡人數，為潛在總病人數。建議者參考國外研究[49]結果，短腸症病人 1 年存活率為 88%，因此將死亡率設定為 12%。根據上述推估，未來 5 年每年新增治療人數為 4 人至 14 人。

該年新增治療人數，加上前 1 年治療滿 1 年且隔年可繼續治療人數，為該年本品使用人數。前 1 年治療滿 1 年人數，扣除因死亡及不良反應而未繼續治療人數，即為隔年可繼續治療人數，死亡率參考國外研究[49]為 12%，不良反應率參考臨床試驗[28]結果，短腸症成人病人因不良反應而停藥比例為 4.76%。推估未來 5 年每年使用本品人數為第 1 年 4 人至第 5 年 27 人。

### 4. 本品年度藥費

建議者參考本品仿單[13]建議劑量為 0.05 毫克/公斤，以及衛生福利部統計處之 1 歲以上國人平均體重[50]為 51.84 公斤，計算每次給藥劑量為 2.59 毫克，因本品僅限單次使用，雖然每劑為 5 毫克，但每人每次用量仍以 1 劑計算，依照建議給付價計算本品使用 6 個月的藥費約 385 萬元/人及使用 1 年的藥費約 770 萬元/人。

依照建議給付條件，本品用藥後每 6 個月需評估靜脈營養輸注狀況，若減少依賴靜脈營養輸注達 20% 以上才可續用，建議者依據臨床試驗[28]結果，以短腸症成人病人對本品的治療反應率 63% 進行估算，即便短腸症兒童病人的臨床試驗[37]結果，對本品治療反應率（69%）優於成人，但兒童人數僅占短腸症人數約 10%，故以成人對本品治療反應率為計。以新增治療人數乘治療反應率，估計治療滿 1 年人數為每年 3 人至 9 人，未達續用條件僅治療 6 個月人數為每年 1 人至 5 人。另外，併同考量死亡及副作用停藥因素後，推估隔年可繼續治療人數為第 1 年 3 人至第 4 年 17 人，加總後治療滿 1 年人數為第 1 年 3 人至第 5 年 23 人。依據上述推估，本品年度藥費約為第 1 年 2,690 萬元至第 5 年 1.92 億元。

### 5. 被取代藥費

建議者預期本品可取代部分靜脈營養費用，以可減少靜脈營養輸注的天數乘每日靜脈營養費用，作為取代藥費。根據國外研究[51]，對於本品治療有反應者平均每週可減少 1.5 天的靜脈營養輸注，每日靜脈營養費用因為個別病人營養成分需求不同，難以列出健保藥品項目，故依據臨床專家意見，列出不同體重短腸症病人所對應之每日平均靜脈營養費用，再依照 1 歲以上國人平均體重 51.84 公斤推估每人每日平均靜脈營養費用為 4,200 元。以各年治療滿 1 年人數進行計算，可被本品取代的靜脈營養費用約為第 1 年 100 萬元至第 5 年 750 萬元。

## 6. 其他醫療費用

建議者預期本品除減少靜脈營養費用，同時可減少其所產生的藥事服務費，根據醫療服務給付項目及支付標準[52]，全靜脈營養注射劑處方之藥事服務費每人每天為 365 元，以各年治療滿 1 年人數推估可節省藥事服務費約為第 1 年 10 萬元至第 5 年 70 萬元。

另外，臨床試驗顯示在治療一段時間後有部分病人可以脫離靜脈營養輸注，因此建議者認為本品可節省其他醫療費用。參考全民健康保險統計[42]，短腸症每人每年健保申報約 760,941 元，建議者假設此為脫離靜脈營養輸注的醫療費用節省，並依據全民健保統計之重大傷病醫療費用支出，估計短腸症兒童人數占短腸症病人數約 10%，臨床試驗[29, 37]結果顯示 12% 的兒童在接受本品治療 6 個月後有可完全脫離靜脈輸注，據此估算可節省的醫療費用約為第 1 年 1 萬元至第 5 年 60 萬元；而有 33% 的成人在接受本品治療 30 個月後可完全脫離靜脈輸注，可節省醫療費用約為第 3 年 30 萬元至第 5 年 460 萬元，綜合以上，推估可節省其他醫療費用約為第 1 年 10 萬元至第 5 年 580 萬元。

## 7. 財務影響

本品年度藥費扣除取代藥費，對健保的財務影響約為第 1 年 2,600 萬元至第 5 年 1.85 億元；若考慮節省之其他醫療費用，對整體財務影響約為第 1 年 2,590 萬元至第 5 年 1.79 億元。

## 8. 敏感度分析

建議者認為由於短腸症病人符合健保給付條件「前四週輸注量穩定，且 30% 以上營養依賴靜脈輸注」之比例具不確定性，故調整此比例進行敏感度分析：

- (1) 符合該健保給付條件之病人比例上升至 70%：使用本品人數為第 1 年 5 人至第 5 年 32 人，本品年度藥費約為第 1 年 3,080 萬元至第 5 年 2.31 億元；若考慮取代藥費及其他醫療費用節省，預估對整體財務影響約為第 1 年 2,970 萬元至第 5 年 2.15 億元。

- (2) 符合該健保給付條件之病人比例下降至 50%：使用本品人數為第 1 年 4 人至第 5 年 24 人，本品年度藥費約為第 1 年 2,690 萬元至第 5 年 1.73 億元；若考慮取代藥費及其他醫療費用節省，預估對整體財務影響約為第 1 年 2,590 萬元至第 5 年 1.61 億元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

## 1. 臨床地位

建議者預期本品將用於一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養且符合建議健保給付條件之病人，為新增地位。經搜尋健保用藥品項查詢系統[43]，目前臨床上健保並無給付同地位藥品，故建議者之假設應屬合理。

## 2. 目標族群推估

建議者根據國家發展委員會公布之中推估人口數，以及健保署重大傷病統計有效領證人數之平均盛行率及發生率，推估未來納入給付第 1 年之盛行人數及第 2 年至第 5 年之新發人數。而針對建議者所採用的重大傷病第 14 類有效領證人數，因其申請條件之一為「給予全靜脈營養超已超過三十天」，且 2015 年至 2019 年領證人數呈現平穩趨勢，沒有逐年人數累積的趨勢，因此本報告認為領證人數應多數為短期使用靜脈營養，長期靜脈營養依賴的比例應不高。

然而，針對建議者推估長期靜脈營養依賴比例所引用的國外研究[48]，本報告經檢視後，發現該研究收案排除條件之一為使用居家靜脈營養在 3 個月內即中斷者，且其納入的研究對象有 35% 具癌症病史，因此，本報告認為該研究結果並不適合做為本案之推估參考依據。另外，本報告認為目前重大傷病領證病人開始使用靜脈營養輸注的時間可能具有差異，不同開始治療年度的病人的長期靜脈營養依賴比例具有差異，本報告認為評估期間第一年的盛行個案族群長期靜脈營養依賴比例應會較高，但後續之新發個案的依賴比例可能較低。

此外，建議者在「併有腸胃道惡性腫瘤」此參數所引用比例為「腸道大量切除原因為惡性腫瘤」之比例，本報告認為此參數與建議給付條件「應排除惡性腫瘤病人」具有落差，腸損傷導致腸道切除的短腸症病人也可能發展出其他部位惡性腫瘤，顯示建議者對於排除人數可能低估。

綜合上述原因，建議者所推估之族群並未完全符合本品目標族群，因此本報告以健保資料庫分析結果進行校正，2014 年至 2019 年「診斷為營養性消瘦症（ICD9：261 或 ICD10：E41）且該年所有月份皆有使用靜脈輸注」病人一年約有 40 人至 50 人，新發人數為 6 人至 10 人，再排除診斷為「營養性消瘦症且該

年所有月份皆有使用靜脈輸注，同時併有惡性腫瘤」病人，每年約有 1 人至 5 人。本報告以 2015 年至 2019 年「診斷為營養性消瘦症且該年所有月份皆有使用靜脈輸注，且無惡性腫瘤」平均人數 42 人作為財務影響評估期間第 1 年之盛行人數，以 2016 年至 2018 年平均新發人數 6 人作為財務影響評估期間第 2 年至第 5 年之新發人數。

依據仿單之適應症及建議給付條件，病人需接受手術切除腸道後才能使用本品，然而建議者並未考慮此參數。根據短腸症定義，大多數病人皆是因為疾病或外傷造成小腸大量切除，僅少數為先天性短腸症病人，因此假定病人曾接受手術比例為 100%。

建議者參考專家意見設定「前四週輸注量穩定且 30% 以上營養依賴靜脈輸注」比例為 60%，然而，本報告所諮詢之臨床專家表示若僅有 10% 或 20% 的營養需要依賴靜脈輸注，醫師大多會鼓勵病人經口進食，較不會使用靜脈營養輸注，推估符合靜脈營養輸注達 12 個月以上病人應 100% 可達成此條件。因此，本報告認為建議者可能低估此參數，但考量此本參數之推估具有一定的不確定性，因此本報告暫以中間值 80% 進行後續推估，且後續另進行敏感度分析。

依據前述病人數校正結果，本報告推估未來 5 年新增符合建議給付條件之病人數為第 1 年 34 人及第 2 年至第 5 年每年 5 人。

### 3. 本品使用人數推估

建議者以潛在總病人數乘該年市場滲透率為該年新增治療人數，其中前 1 年符合條件卻未接受治療且未死亡的人數，本報告參考其他國外研究[48]結果，短腸症病人 1 年存活率為 94%，而建議者所參考的國外研究，其研究對象為腸衰竭病人，其中僅 62.5% 病人腸衰竭原因為短腸症，較不符合本品目標族群，因此本報告修正 1 年死亡率為 6%。

治療滿 1 年後因不良反應而停止使用本品的比例推估，參考延伸試驗[29]結果，再接受 2 年的治療後因不良反應而停止治療比例為 18.2%，與建議者所引用之臨床試驗結果，在使用本品 6 個月後因不良反應而停止治療比例為 4.76% 相比較，建議者假設應屬合理。

而根據潛在總病人數校正結果，推估未來 5 年每年使用本品治療人數為第 1 年 10 人至第 5 年 28 人。

### 4. 本品年度藥費

依據仿單本品建議劑量為 0.05 毫克/公斤，且每劑配製溶液最多含有 3.8 毫

克劑量，可供 76 公斤（含）以下病人使用，參考衛生福利部統計處之 1 歲以上各年齡層國人平均體重[50]，以及 2013 年至 2016 年國民營養健康狀況變遷調查[53]之國人平均體重，並無任何年齡層之國人平均體重大於 76 公斤，因此建議者假設以每人每次用量為 1 劑應為合理。依照建議給付價並修正每年天數（建議者 1 年僅以 364 天計算）後，估算每人使用本品 6 個月藥費約為 390 萬元及每人使用本品滿 1 年藥費約為 770 萬元。

建議者依照臨床試驗之治療反應率 63% 估算符合續用條件人數，本報告參考其他國外研究[26, 28]發現，本品治療反應率落在 46% 至 77% 之間，建議者假設之數值落在此區間內應屬合理，但考量此參數差異較大，針對此參數另進行敏感度分析。本報告另發現，建議者在隔年繼續接受治療人數並未再次考慮治療反應率，依據國外追蹤性研究[29]結果，在接受本品治療 6 個月後對於治療有反應的短腸症病人，繼續接受本品治療 2 年後對本品治療反應率 96%，考量反應率差異不大，建議者假設反應率為 100% 應為合理推估。

以新增治療人數乘治療反應率，估計治療滿 1 年人數每年介於 3 人至 13 人之間，未達續用條件僅治療 6 個月人數每年介於 2 人至 7 人之間。而隔年可繼續治療人數為第 1 年 6 人至第 4 年 23 人，加總後治療滿 1 年人數為第 1 年 6 人至第 5 年 26 人。依據上述推估，本品年度藥費約為第 1 年 6,180 萬元至第 5 年 2.09 億元。

## 5. 被取代藥費

建議者依據國外研究，假設對於本品治療有反應的病人平均每人每週可減少 1.5 天的靜脈輸注，本報告參考兒童臨床試驗[37]結果，在接受本品治療半年後，0.05 毫克/公斤組平均每週 PS 需求減少  $1.3 \pm 2.24$  天，在 SOC 組平均每週 PS 需求減少 0 天，因此本報告認為建議者假設尚屬合理。另外，依照臨床專家意見，因每劑藥品配置後若有剩餘會丟棄，在健保藥費使用上，病人並不會因為體重不同或是使用量不同而有不同的靜脈營養費用，因此本報告認為建議者依照不同體重短腸症病人對應每日平均靜脈營養費用之估算方式有誤。本報告分析健保資料庫，依 2014 年至 2019 年平均每人靜脈營養輸注天數及費用計算每日費用，取 5 年間最大值約為 2,500 元作為平均每人靜脈營養費用，並以各年治療滿 1 年人數及靜脈輸注每週減少 1.5 天計算，推估可被本品取代的靜脈營養費用約為第 1 年 120 萬至第 5 年 510 萬元。

## 6. 其他醫療費用

建議者預期可減少靜脈營養輸注所產生的藥事服務費，經本報告修正人數後，估計可節省藥事服務費約為第 1 年 20 萬至第 5 年 70 萬元。

建議者另考量脫離靜脈營養輸注後可節省相關醫療費用，本報告參考其他國外研究[26, 48]結果，短腸症成人接受本品治療 6 個月之脫離率為 5.7% 及接受本品治療 2 年之脫離率為 26.5%，推估建議者所採用的接受本品治療 30 個月之脫離率為 33% 應屬合理，因此依建議者假設進行推估。建議者依據全民健保統計之重大傷病醫療費用支出所推估之兒童占率為 0 歲至 19 歲病人占率，與建議給付條件及臨床試驗目標族群 1 歲至 17 歲具有些微差異，可能會導致高估兒童病人的比例，但因為缺乏相關資料，本報告認為此占率應屬合理預估。

但本報告認為建議者使用短腸症病人每年健保申報費用可能會高估可節省醫療費用，因為該費用可能包含與短腸症不相關的醫療費用，本報告依照健保資料庫推估可節省之靜脈營養費用及藥事服務費，以 2014 年至 2019 年間平均每人每週靜脈營養輸注天數之最大值，分別為成人每週約 6 天及兒童每週約 5 天，扣除在前述已節省之 1.5 天靜脈營養輸注後，以每週 4.5 天及 3.5 天作為每週靜脈營養輸注天數，而每日可節省費用為前述所推估之靜脈輸注每日藥費 2,500 元及藥事服務費 365 元，估計可節省醫療費用在成人部分約為第 3 年 60 萬元至第 5 年 420 萬元，以及在兒童部分約為第 1 年 2 萬元至第 5 年 20 萬元。綜合以上，推估每年可節省醫療費用約為第 1 年 20 萬至第 5 年 510 萬元。

## 7. 財務影響

本品年度藥費扣除取代藥費，對健保的財務影響約為第 1 年 6,060 萬元至第 5 年 2.03 億元；若考慮節省之其他醫療費用，對整體財務影響約為第 1 年 6,040 萬元至第 5 年 1.98 億元。

## 8. 敏感度分析

(1) 由於符合建議給付條件的病人比例具有不確定性，根據建議者設定之 60% 及本報告諮詢臨床醫師意見之 100%，分別進行高低推估：

- A. 符合建議給付條件比例為 60%：預估未來 5 年使用本品人數為第 1 年 8 人至第 5 年 21 人，本品年度藥費約為第 1 年 5,020 萬元至第 5 年 1.54 億元，對整體財務影響約為第 1 年 4,910 萬元至第 5 年 1.47 億元。
- B. 符合建議給付條件比例為 100%：預估未來 5 年使用本品人數為第 1 年 13 人至第 5 年 33 人，本品年度藥費約為第 1 年 8,110 萬元至第 5 年 2.47 億元，對整體財務影響約為第 1 年 7,930 萬元至第 5 年 2.35 億元。

(2) 因不同臨床試驗結果之本品治療反應率有落差，因此針對此參數進行敏感度分析，分別以治療反應率 46% 及 77% 進行高低推估：

- A. 治療反應率為 46%：預估未來 5 年使用本品人數為第 1 年 10 人至第 5 年 21



人，本品年度藥費約為第 1 年 5,790 萬元至第 5 年 1.51 億元，對整體財務影響約為第 1 年 5,680 萬元至第 5 年 1.43 億元。

- B. 治療反應率為 77%：預估未來 5 年使用本品人數為第 1 年 10 人至第 5 年 33 人，本品年度藥費約為第 1 年 6,950 萬元至第 5 年 2.51 億元，對整體財務影響約為第 1 年 6,770 萬元至第 5 年 2.39 億元。

## 七、經濟評估結論

### 1. 主要國際醫療科技評估組織報告

#### (1) 加拿大 CADTH

在廠商提出之 CUA，目標族群為依賴 PS 之 SBS 成人病人，teduglutide 治療相比於 SOC 之 ICUR 值為 1,600,145 加幣/QALY gained。CDEC 修正停用條件及健康狀態效用值，預估 ICUR 介於 1,588,364 加幣/QALY gained 至 1,666,666 加幣/QALY gained 之間，根據廠商分析模型，teduglutide 需降價 80% 才能達到約 100,000 加幣/QALY gained；在目標族群為依賴 PS 之 SBS 兒童病人之 CUA，teduglutide 相較於 BSC 之 ICUR 值為 713,887 加幣/QALY gained。CADTH 調整相關假設，如移除照顧者效用、假設病人達到 PS 獨立後仍持續接受治療及納入具有臨床意義的嚴重不良事件，teduglutide 合併 BSC 相較於 BSC 之 ICUR 值為 1,638,499 加幣/QALY gained，teduglutide 需降價 71%，ICUR 值才能低於 WTP。

CDEC 在降低藥價之下，建議有條件收載 teduglutide 用於治療依賴 PS 之 1 歲以上 SBS 病人。

#### (2) 澳洲 PBAC

在廠商提供之 CEA，目標族群為第三型 SBS 合併 IF 病人，teduglutide 合併 SOC，相較於 SOC 之 ICER 介於 75,000 澳幣/QALY gained 至 105,000 澳幣/QALY gained 之間，ESC 重新分析的 ICER 值介於 105,000 澳幣/QALY gained 至 200,000 澳幣/QALY gained 之間。

PBAC 基於此類病人具有極高的臨床需求，teduglutide 可減少病人負擔，若考量對照顧者的影響可大幅降低 ICER 值；且相比於 SOC，teduglutide 在給付限制和廠商提出風險分擔協議之下具成本效益，所以建議收載 teduglutide 用於治療與第三型 IF 相關的 SBS 病人。

#### (3) 英國 NICE

廠商提出之 CEA，目標族群為第三型慢性 IF 且長期依賴 PS 之 SBS 病人，使用 teduglutide 治療之成人病人，相比於 SOC 之 ICER 值介於 19,405 英鎊/QALY gained 至 20,357 英鎊/QALY gained 之間；使用 teduglutide 治療之兒童病人，ICER 值介於 19,036 英鎊/QALY gained 至 19,040 英鎊/QALY gained 之間。委員會校相關參數後，使用 teduglutide 治療之成人病人 ICER 值介於 87,233 英鎊/QALY gained 至 117,939 英鎊/QALY gained 之間。

NICE 認為雖然 teduglutide 具有臨床效益，但基於目前廠商所提供之價格不具成本效益，所以不建議給付 teduglutide 用於治療 1 歲以上且處於手術後穩定期的 SBS 病人。

#### (4) 蘇格蘭 SMC

在廠商提出之 CUA，目標族群為 1 歲至 17 歲兒童 SBS 病人，接受 teduglutide 治療相較於 SOC 的 ICER 值為 49,744 英鎊/QALY gained；在目標族群為 SBS 成人病人之 CUA，接受 teduglutide 治療相比於 SOC 之 ICER 值為 28,195 英鎊/QALY gained。

SMC 考量 teduglutide 可帶來現有治療方式所缺乏的治療效益，且屬極端孤兒藥（ultra-orphan medicine），可接受較高的財務不確定性，因此建議有條件收載 teduglutide 用於治療 1 歲至 17 歲患有 SBS 且處於腸道術後穩定期的兒童病人。

## 2. 財務影響

建議者預估若本品用於治療「一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養且符合建議者建議健保給付條件之病人」，未來 5 年本品使用人數為第 1 年 4 人至第 5 年 27 人，本品年度藥費約為第 1 年 2,690 萬元至第 5 年 1.92 億元，扣除被取代藥品及其他醫療費用的支出減少後，對健保整體財務影響約為第 1 年 2,590 萬元至第 5 年 1.81 億元。

本報告認為建議者在部分參數引用上並不準確，使得建議者推估結果具有不確定性。本報告修正目標族群人數及死亡率，推估未來 5 年使用本品人數為第 1 年 10 人至第 5 年 28 人，本品年度藥費約為第 1 年 6,180 萬元至第 5 年 2.09 億元，並依據重新推估之取代藥費及其他醫療費用的節省，預估本品納入給付後，對整體財務影響約為第 1 年 6,040 萬元至第 5 年 1.98 億元。

## 參考資料

1. Pironi L, Corcos O, Forbes A, et al. Intestinal failure in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2018; 37(6 Pt A): 1798-1809.
2. Nutrition support in critically ill patients: Parenteral nutrition. uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-parenteral-nutrition>. Accessed 31, Jan, 2021.
3. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2015; 34(2): 171-180.
4. Siddiqui MT, Al-Yaman W, Singh A, Kirby DF. Short-Bowel Syndrome: Epidemiology, Hospitalization Trends, In-Hospital Mortality, and Healthcare Utilization. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2020. Nov 24. doi: 10.1002/jpen.2051. Epub ahead of print.
5. Pironi L, Hébuterne X, Van Gossum A, et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101(7): 1633-1643.
6. Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006; 130(2 Suppl 1): S43-51.
7. 重大傷病專區 . 衛生福利部中央健康保險署 . [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=3AE7F036072F88AF&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=3AE7F036072F88AF&topn=5FE8C9FEAE863B46). Accessed 27, Jan, 2021.
8. Guidelines for use of home total parenteral nutrition. A.S.P.E.N. Board of Directors. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 1987; 11(4): 342-344.
9. Wales PW, Allen N, Worthington P, George D, Compher C, Teitelbaum D. A.S.P.E.N. clinical guidelines: support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2014; 38(5): 538-557.
10. Total parenteral nutrition: Drug information. uptodate. [https://www.uptodate.com/contents/total-parenteral-nutrition-drug-information?topicRef=128127&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/total-parenteral-nutrition-drug-information?topicRef=128127&source=see_link). Accessed 26, Jan, 2021.
11. Nutrition support in critically ill patients: Parenteral nutrition. <https://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-parenteral-nutrition>. Accessed 26, Jan, 2021.
12. Pape UF, Maasberg S, Pascher A. Pharmacological strategies to enhance

- adaptation in intestinal failure. *Current opinion in organ transplantation* 2016; 21(2): 147-152.
13. 藥品仿單 - Revestive PI\_US201905TW01\_CH\_-110-01-12.pdf 衛生福利部食品藥物管理署 . <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=60001145>. Accessed 26, Jan, 2021.
  14. ATC/DDD Index 2021. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <https://www.whocc.no/>. Accessed 26, Jan, 2021.
  15. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed 26, Jan, 2021.
  16. 藥品給付規定 . 衛生福利部中央健康保險署 . [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Accessed 26, Jan, 2021.
  17. teduglutide (SBS) - Recommendation and Reasons. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://cadth.ca/teduglutide>. Published 2015. Accessed 1, Feb, 2021.
  18. teduglutide (SBS, pediatrics) - Recommendation and Reasons. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://cadth.ca/teduglutide-0>. Published 2019. Accessed 1, Feb, 2021.
  19. Teduglutide: Powder for injection 5 mg with solvent; Revestive®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/teduglutide-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed 1, Feb, 2021.
  20. Teduglutide; Powder for injection 5 mg with diluent; Revestive®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/teduglutide-psd-july-2018.pdf>. Published 2018. Accessed 1, Feb, 2021.
  21. Teduglutide: Powder for injection 5 mg with diluent; Revestive®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/teduglutide-psd-march-2019.pdf>. Published 2019. Accessed 1, Feb, 2021.
  22. Short bowel syndrome - teduglutide [ID885]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10048>. Accessed 1, Feb, 2021.
  23. Short bowel syndrome - teduglutide [ID885]- Final appraisal document. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

- <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10048/documents/final-appraisal-determination-document>. Published 2019. Accessed 1, Feb, 2021.
24. teduglutide (Revestive®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3273/teduglutide-revestive-final-jan-2018-revised-060318-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed 1, Feb, 2021.
  25. teduglutide (Revestive®) is accepted for use within NHSScotland. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5054/teduglutide-revestive-resub-final-jan-2020-for-website.pdf>. Published 2020. Accessed 1, Feb, 2021.
  26. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011; 60(7): 902-914.
  27. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11(7): 815-823.e811-813.
  28. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012; 143(6): 1473-1481.
  29. Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clinical and translational gastroenterology* 2016; 7(2): e142.
  30. Seidner DL, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2018; 33(4): 520-527.
  31. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 874-885.
  32. Chen KS, Xie J, Tang W, Zhao J, Jeppesen PB, Signorovitch JE. Identifying a subpopulation with higher likelihoods of early response to treatment in a heterogeneous rare disease: a post hoc study of response to teduglutide for

- short bowel syndrome. *Therapeutics and clinical risk management* 2018; 14: 1267-1277.
33. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide--analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2013; 32(5): 713-721.
  34. Chen K, Mu F, Xie J, et al. Impact of Teduglutide on Quality of Life Among Patients With Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2020; 44(1): 119-128.
  35. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, et al. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2017; 41(6): 946-951.
  36. Pape UF, Iyer KR, Jeppesen PB, et al. Teduglutide for the treatment of adults with intestinal failure associated with short bowel syndrome: pooled safety data from four clinical trials. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2020; 13: 1756284820905766.
  37. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2020; 44(4): 621-631.
  38. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, et al. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. *The Journal of pediatrics* 2017; 181: 102-111.e105.
  39. Raghu VK, Binion DG, Smith KJ. Cost-effectiveness of teduglutide in adult patients with short bowel syndrome: Markov modeling using traditional cost-effectiveness criteria. *The American journal of clinical nutrition* 2020; 111(1): 141-148.
  40. Raghu VK, Rudolph JA, Smith KJ. Cost-effectiveness of teduglutide in pediatric patients with short bowel syndrome: Markov modeling using traditional cost-effectiveness criteria. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2021; 113(1): 172-178.
  41. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(109年12月). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=CDA985A80C0DE710](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=CDA985A80C0DE710). Accessed January 21st, 2021.
  42. 108年全民健康保險統計. 衛生福利部統計處.

- <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-4993-113-2-20.html>. Accessed January 21st, 2021.
43. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed January 21st, 2021.
  44. 人口推估查詢系統. 國家發展委員會. [https://www.ndc.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=84223C65B6F94D72](https://www.ndc.gov.tw/Content_List.aspx?n=84223C65B6F94D72). Accessed January 21st, 2021.
  45. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(109年11月). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=CDA985A80C0DE710](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=CDA985A80C0DE710). Accessed January 21st, 2021.
  46. 人口統計資料. 內政部戶政司. <https://www.ris.gov.tw/app/portal/346>. Accessed January 21st, 2021.
  47. 全民健康保險重大傷病證明實際有效領證統計表(109年11月). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D). Accessed January 21st, 2021.
  48. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clinical nutrition* 2013; 32(3): 368-374.
  49. Joly F, Baxter J, Staun M, et al. Five-year survival and causes of death in patients on home parenteral nutrition for severe chronic and benign intestinal failure. *Clinical nutrition* 2018; 37(4): 1415-1422.
  50. 身高、體重、身體質量指數. 衛生福利部統計處. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-1720-113-5-20.html>. Accessed January 21st, 2021.
  51. Joly F, Seguy D, Nuzzo A, et al. Six-month outcomes of teduglutide treatment in adult patients with short bowel syndrome with chronic intestinal failure: A real-world French observational cohort study. *Clinical Nutrition* 2020; 39(9): 2856-2862.
  52. 醫療服務給付項目及支付標準網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/query/query2.aspx?n=6A7346FAE90CAF3F&sms=36A0BB334ECB4011&topn=5FE8C9FEAE863B46>. Accessed January 21st, 2021.
  53. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2013-2016年. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=11145>. Accessed January 21st, 2021.



## 附錄一 短腸症病因分佈

	成人	兒童
腸繫膜缺血 (mesenteric ischemia)	35.8%	-
克隆氏症 (Crohn's disease)	29.0%	-
放射線腸炎 (radiation enteritis)	9.7%	-
外科相關併發症 (surgical complication)	7.8%	-
家族性瘻肉症 (familial polyposis)	4.1%	-
腸扭轉 (volvulus)	2.3%	25.3%
小腸畸形 (intestinal malformation)	-	48.3%
壞死性小腸結腸炎 (necrotizing enterocolitis)	-	14.9%
其他	13.6%	11.5%

註：此乃依據 Pironi (美國) 等人針對靜脈營養支持依賴之短腸症 (SBS) 病人進行致病原因分布調查結果[5]。依據臨床專家表示，我國成人之短腸症主因多為腸繫膜缺血及放射線腸炎，亞洲人因克隆氏症導致短腸症之人口比例較少。

## 附錄二 整體熱量計算方式[10]

常用整體熱量之計算方式有兩種，一種為計算身體消耗的總熱量 (total energy expenditure, TEE)，一種為依據適應症的壓力等級 (stress level) 判定，整理如下：

### 1. 公式計算

可依據 Harris-Benedict 方程式計算基礎熱量消耗 (basal energy expenditure, BEE)，計算方式如下：

➤ 女性： $655.1 + [(9.56 \times \text{體重}) + (1.85 \times \text{身高}) - (4.68 \times \text{年紀})]$

➤ 男性： $66.47 + [(13.75 \times \text{體重}) + (5 \times \text{身高}) - (6.76 \times \text{年紀})]$

註：體重單位為公斤，身高單位為公分，年紀單位為歲。

利用上述獲得 BEE 數值可以算身體消耗的總熱量 (TEE)，計算方式如下：

➤  $TEE = BEE + [BEE \times (\text{活動因子} - 1)] + [BEE \times (\text{壓力因子} - 1)]$

註 1：活動因子：久坐/臥床者=1.2；正常活動功能者=1.3。

註 2：壓力因子：慢性腎臟衰竭者=1.1 至 1.2；敗血症、創傷、壓力或手術者=1.3；體重過輕者=1.5；急性腎臟衰竭者=1.5 至 2；嚴重燒傷者=2。

### 2. 適應症壓力等級判定

正常或輕度壓力等級：20 至 25 大卡/公斤/日

中度壓力等級：25 至 30 大卡/公斤/日

重度壓力等級：30 至 35 大卡/公斤/日

### 附錄三 澳洲 PBAC 之申請給付族群與審議過程

依據澳洲 PBAC 公開網頁中資料，針對 Revestive® (teduglutide 5 mg subcutaneous injection) 申請給付之族群及結果，進行歷史資料彙整如下：

時間	2017 年 11 月
族群	慢性 (type III) 短腸症合併腸道衰竭 (SBS-IF) 者，其至少連續 4 週穩定使用靜脈支持。
結果	<b>拒絕</b>
時間	2018 年 7 月
族群	因重大手術導致慢性 (type III) 短腸症合併腸道衰竭 (SBS-IF) 者，依賴靜脈支持至少 12 個月，其至少連續 4 週穩定使用靜脈支持 (包含使用量與使用頻率皆達穩定狀態)。
結果	<b>拒絕</b>
時間	2019 年 3 月
族群	因重大手術導致慢性 (type III) 短腸症合併腸道衰竭 (SBS-IF) 者，依賴靜脈支持至少 12 個月，其至少連續 4 週、每週 3 次穩定使用靜脈支持以補充熱量、液體或電解質。
結果	<b>有條件給付</b> ，詳見主要醫療科技評估組織中 PBAC 評估章節

## 附錄四 療效評估文獻搜尋紀錄 ( 搜尋日期：2021 年 1 月 28 日 )

項次	關鍵字/布林邏輯	篇數
PubMed ( All Fields )		
1	(teduglutide) OR (Gly(2)-GLP-2) OR ((Gly2)GLP-2) OR ("teduglutide" [Supplementary Concept]) 1# AND	223
2	(short bowel syndrome) OR (SBS) OR (intestinal failure) OR ("Short Bowel Syndrome"[Mesh]) 2# AND	161
3	(systematic review) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (meta-analysis) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) 2# AND	5
4	(randomized) OR (randomised) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	40
5	3# OR 4#	44
Embase ( Quick Search )		
1	teduglutide 1# AND	570
2	(short bowel syndrome) OR (SBS) OR (intestinal failure) 2# AND	453
3	(systematic review) OR (meta-analysis) 2# AND	18
4	(randomized) OR (randomised)	101
5	3# OR 4#	112
Cochrane ( Title Abstract Keyword in Cochrane Review/Trials )		
1	teduglutide 1# AND	93
2	(short bowel syndrome) OR (SBS) OR (intestinal failure) 2# AND	79
3	(systematic review) OR (meta-analysis) 2# AND	4
4	(randomized) OR (randomised)	52
5	3# OR 4#	54

## 附錄五 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2021/1/21	1	short bowel syndrome	5332	1
		2	"Revestive" or "teduglutide"	200	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies"	88816	
		4	#1 and #2 and #3	2	
Cochrane Library	2021/1/21	1	short bowel syndrome	932	0
		2	"Revestive" or "teduglutide"	97	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies"	19017	
		4	#1 and #2 and #3	0	
Embase	2021/1/21	1	short bowel syndrome	10035	2
		2	"Revestive" or "teduglutide"	562	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies"	238546	
		4	#1 and #2 and #3	13	