

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：TBSF Human Immunoglobulin for Intravenous Use

學名：human immunoglobulin

事由：

醫藥品查驗中心接受健保署委託，針對台灣小兒神經醫學會及醫療財團法人台灣血液基金會申請，擴增人類免疫球蛋白「TBSF Human Immunoglobulin for Intravenous」之給付於格林-巴利症候群 (Guillain-Barre syndrome) 治療一案，進行財務影響評估。

基於本案藥品首次申請健保給付用於格林-巴利症候群治療，本報告將重點彙整近五年之實證資料與英、加、澳等三國之給付狀況，並輔以經濟分析結果，做為相關會議討論參考之用。

完成時間：民國 106 年 7 月 5 日

### 評估結論

#### 一、療效實證

##### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) 在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 等機構網頁，鍵入關鍵字“immunoglobulin”，並未尋獲任何與本案相關之資料可以參考。
- (2) 整體來說，英、加、澳三國皆由國家建立獨立之機構與登錄系統，負責 IVIG 臨床使用相關事務，包含國家支付財源、臨床使用標準、用量管控、療效評估等問題。略為不同之處在於，加拿大係各省分別設有血液類製品管理辦公室/計畫，分別制定該省之 IVIG 使用適應症、使用方法，並蒐集相關治療結果(登錄系統)以進一步分析政策效益，而英國與澳洲則是全國統一使用標準。
- (3) 值得注意之處是，三國之免疫球蛋白給付皆由國家支出，惟基於血液捐贈者少、製作免疫球蛋白費用高、使用免疫球蛋白治療的疾病項目眾多，且總體使用量逐年成長<sup>1</sup>，為避免經費不足、IVIG 供應量不足，各國或訂定不同疾病之使用優先順序(如英國，附錄二表二)，或訂定臨床使用準則(如澳洲，附錄一)，並兼以建立登錄系統，一方面協助臨床醫師/病人更瞭解劑量的計算，一方面亦進行療效數據蒐集，以適時分析結果調整政策方向。

##### 2. 電子資料文獻搜尋結果

<sup>1</sup> 以英國為例，英國的年度免疫球蛋白的使用量以 5 至 10% 的比例增長，預估未來兩年內，英國整體的免疫球蛋白支出每年約為一億九千萬至兩億間。而所有英格蘭與北愛爾蘭的免疫球蛋白製品由衛生部轄下的 Commercial Medicines Unit 單位負責採購，蘇格蘭與威爾斯則由該地區政府負責。以加拿大為例，他們已經連續多年，位列全球 IVIG 用量最高國家之一。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在治療成人 GBS 部分，根據近五年發表之中等程度實證資料<sup>2</sup>，針對嚴重 GBS 病人，如果在初始 2 週內給予 IVIG 治療，則其病況復原速度與血漿置換表現相同。不良事件部分，IVIG 與血漿置換表現相近，惟接受 IVIG 治療受試者有較多可能完成治療。在治療孩童 GBS 部分，根據近五年發表屬於中等程度的實證資料結果顯示<sup>3</sup>，為降低病人身體復原時間，建議將 IVIG 療法做為 GBS 孩童的治療方案之一。但是，針對需使用呼吸器輔助之病人，在給予 IVIG 治療前，應先考慮使用血漿置換療法。

3. 根據美國神經學學會(American Academy of Neurology, AAN)最新的指引(2015 年版) 建議：

- (1) IVIG 用於成年格林-巴利症候群病人治療的實證等級較強(Level A)，用於孩童病人的實證等級較弱(Level U)，但是，許多臨床醫師認為，基於 IVIG 用於成年病人的治療成效，給予孩童病人 IVIG 治療是合理的處置。
- (2) IVIG 合併血漿分離術不應做為格林-巴利症候群病人的治療方式(Level B)。
- (3) 將類固醇藥物做為 IVIG 的輔助治療，實證資料仍不充分(Level U)。
- (4) 目前沒有充足的實證資料支持，可以得出最佳的 IVIG 劑量建議(Level U)。

### 二、經濟

1. 主要醫療科技評估組織(澳洲 PBAC、加拿大 CADTH、英國 NICE 以及英國蘇格蘭 SMC)皆無經濟相關評論報告。
2. 搜尋電子資料庫相關文獻以及廠商所提供之文獻，共有 4 篇相關文獻，其中兩篇為完整文獻，另外兩篇為期刊摘要。其中台灣文獻認為 IVIG 較血漿置換術具成本效益，其餘三篇則皆認為血漿置換術是較具經濟效益的治療選擇。
3. 財務影響方面：
  - (1) 本報告認為建議者所提供的財務影響有多處參數需引用錯誤，因此造成財務計算上的低估。本報告根據健保署所提供之參數資料，重新估算擴增給付後對於健保健整體財務之影響。經調整計算，預估擴增給付之後，前五年每年藥費約為約為 1 億 200 萬元，扣除原情境下血漿置換術的花費，預估未來五年對於健保財務支出影響，每年平均約增加 8,500 萬元，其中的 500 萬元為兒科部分。
  - (2) 在敏感度分析方面，若實際需要治療人數下修至五成，則新情境 IVIG 給付不限年齡之下，未來五年之財務影響約為每年增加 4,800 萬元。

<sup>2</sup> 分析數據源自於五篇研究 536 位受試者。

<sup>3</sup> 分析數據源自於 13 項試驗 316 位 GBS 孩童受試者。

## 一、背景

格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)是自體免疫系統攻擊神經系統後，出現的一些進行性症狀，包括一開始出現兩側對稱性的肢體無力、輕微感覺異常，爾後，某些病人可能出現步行困難、吞嚥或呼吸困難。如果病人自主神經失調，則可能同時會有心搏過速/慢、心律不整、高血壓、尿液滯留，甚至猝死。

格林-巴利症候群的治療方式包含免疫調節療法與支持性治療。免疫調節療法係指血漿分離術(plasmapheresis)以及靜脈注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)。支持性療法則針對病人出現的各種症狀予以控制，例如為避免呼吸衰竭給予機械性呼吸輔助，為矯正嚴重心律不整給予適當藥物等。根據美國神經學學會(American Academy of Neurology, AAN)最新的指引(2015年版[1])建議：

1. IVIG 用於成年格林-巴利症候群病人治療的實證等級較強(Level A)，用於孩童病人的實證等級較弱(Level U)，但是，許多臨床醫師認為，基於 IVIG 用於成年病人的治療成效，給予孩童病人 IVIG 治療是合理的處置。
2. IVIG 合併血漿分離術不應做為格林-巴利症候群病人的治療方式(Level B)。
3. 將類固醇藥物做為 IVIG 的輔助治療，實證資料仍不充分(Level U)。
4. 目前沒有充足的實證資料支持，可以得出最佳的 IVIG 劑量建議(Level U)。

醫藥品查驗中心接受健保署委託，針對台灣小兒神經醫學會及醫療財團法人台灣血液基金會申請，擴增<sup>1</sup>人類免疫球蛋白「TBSF Human Immunoglobulin for Intravenous」之給付於 Guillain-Barre 症候群治療一案，進行財務影響評估。

本案藥品係台灣血液基金會配合政府「國血國用」政策，於 2007 年元月份開始收集國人之血漿原料，並委託澳洲 CSL Limited 血漿代工廠製造<sup>2</sup>[2]，衛生福利部許可證字號為「衛署菌疫輸字第 841 號」，目前獲得的適應症有：

### 1. IgG 的替代治療用藥：

- (1)原發免疫不全症；
- (2)由潛在疾病或治療所引發之次發性症狀性低伽瑪球蛋白血症。

### 2. 用於改善免疫調節機能：

<sup>1</sup> 目前健保已給付免疫球蛋白的適應症，包含用於「先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染」、「免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP)」、「川崎病」、「腸病毒感染嚴重患者」、「嚴重再生不良性貧血經傳統方法治療無效且不適合作骨髓移植」、「器官移植病患併發嚴重之急性排斥反應」、「急性 graft versus host disease」、「心臟移植病人使用呼吸器，並可能併發腎功能不全者」等治療。

<sup>2</sup> 基於此一政策，目前獲得國內上市許可適應症之血液製劑除本案藥品外，尚有人血清白蛋白注射劑(20%)、高純度第八凝血因子注射劑、高純度第九凝血因子注射劑等三項[2]。

- (1)原發性血小板缺乏性紫斑症(ITP)，高危險出血的成人或小孩 ITP 患者；或者，手術前用以修正血小板數目；
- (2)異體骨髓移植；
- (3)川崎氏症；
- (4)Guillain-Barre 症候群。

基於本案藥品首次申請健保給付用於格林-巴利症候群治療，本報告重點彙整近五年之實證資料與英、加、澳等三國之給付狀況，並輔以經濟分析結果，以為相關會議討論之參考。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 二、療效評估

#### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

##### (1) CADTH/pCODR[3-5]

2017 年 5 月 17 日，在 CADTH 網頁[3]，首先鍵入關鍵字“immunoglobulin”，共獲得 86 筆資料。如果將關鍵字更改為“immunoglobulin Guillain Barre”後，則未獲得任何資料。經過逐筆閱讀 86 筆資料之標題與摘要後，並未納入任何資料進一步彙整。所排除者，包含 immunoglobulin 用於其他疾病治療的評估、治療指引、靜脈輸注幫浦成本效益分析等與本案研究主題不符之報告。

在加拿大，血液類相關製品的供給皆由獨立、非營利的組織「加拿大血液服務中心(Canadian Blood Service, CBS)[4]」負責。境內各省/地區之衛生首長皆為該組織董事會既定成員，負責政策規劃與籌措資金。聯邦政府的角色，除了提供資金協助外，主要負責監管相關法規。目前，CBS 負責的業務包含“transfusable products”、“plasma protein products”、“diagnostic services”、“stem cells”、“Cord Blood Bank”、“organ and tissue donation and transplantation”等。

雖然，CBS 統籌管理加拿大全國之血液類製品，但是，各省/地區仍舊成立各自的辦公室或計畫，用以協調各類製品之供需並控管支出<sup>3</sup>。根據 CBS 2013/2014 年的業務評估報告(Performance Reviews)<sup>4</sup>，針對血漿蛋白製品(plasma protein products)，CBS 向各省收取的費用，係根據實際用量以成本價計算，並未收取利潤[5]。各省皆制定各自之 IVIG 使用適應症、使用方法，並蒐集相關治療結果(登錄系統)以進一步分析政策。

##### (2) PBAC[6-9]

2017 年 5 月 18 日，在 PBS (The Pharmaceutical Benefits Scheme)網頁[6]，首先鍵入關鍵字“immunoglobulin”，並未獲得任何資料。

<sup>3</sup> 加拿大各省之血液類製品管理辦公室/計畫有，“B.C. Provincial Blood Coordinating Office (PBCO)”、“Alberta Blood Coordinating Program”、“Saskatchewan, Transfusion Medicine”、“Manitoba, Best Blood”、“Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN)”、“Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program”、“Newfoundland and Labrador Provincial Blood Coordinating Program”[4]。

<sup>4</sup> 目前，CBS 官網僅公告 2002 年與 2013 年度的業務評估報告。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

如果進入澳洲衛生部網頁搜尋，經鍵入關鍵字“immunoglobulin”後，共獲得 387 筆資料。當修改關鍵字為“immunoglobulin guillain barre”，則獲得 167 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未發現任何與本案主題相關之報告。

在澳洲，血液相關製劑係由衛生部轄下之國家血液管理局[7](National Blood Authority, NBS)統一管控。針對免疫球蛋白製劑的管理，除訂定臨床使用規範之外，並設立登錄系統，做為評估與研究之用。根據國家血液協定(National Blood Agreement)，列於「國家血漿和重組產品」之給付名單藥品，其費用 67%由中央政府支出，37%由各州/地區政府負擔[9]。

NBS 在 2012 年公告之「澳洲靜脈注射之臨床使用規範[8]」，以及其網頁登錄/資訊系統[10](Ig Governance)之最新資料載明，在「Established Therapeutic Role」、「Emerging Therapeutic Role」、「Exceptional Circumstances Only」、「Not Supported」等四大類免疫球蛋白使用規範中，格林-巴利症候群(GBS)係列屬「Established Therapeutic Role」使用，亦即，屬於 IVIG 已確立之治療作用範圍。最新之臨床使用標準[11]請參考附錄一。

值得注意之處是，在「國家血漿和重組產品」之給付名單中，我們發現由 CSL 公司生產之靜脈注射免疫球蛋白製劑 Intragam P (plasma derived – domestic)價格為 3g/50ml 186.79 澳幣、12g/200ml 747.15 澳幣，較本案藥品申請價格為低<sup>5</sup>[9]。

### (3) NICE[12-16]

2017 年 5 月 17 日，在 NICE 網頁[12]，首先鍵入關鍵字“immunoglobulin”，共獲得 87 筆資料。如果將關鍵字更改為“immunoglobulin Guillain Barre”後，則未獲得任何資料。經過逐筆閱讀 87 筆資料之標題與摘要後，並未納入任何資料進一步彙整。所排除者皆為與本案研究主題不符之報告。

在英國國民保健署(National Health Service, NHS)網頁下，我們搜尋到「國家免疫球蛋白需求管理計畫(National Demand Management Programme for Immunoglobulin)」網頁[13]。根據該計畫公告之 2015 年至 2016 年度的免疫球蛋白數據庫報告[14]，數據庫內共有六萬

<sup>5</sup> 此處之價格係指 2017 年 1 月 1 日起使用之價格。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

名病人的用量數據，用以管控 NHS 在免疫球蛋白的支付，並持續蒐集相關臨床數據以進一步修訂使用建議，使得數量有限之免疫球蛋白能先提供給急重症之病人。相關給付使用流程與各疾病使用先後順序請參閱附錄二<sup>6</sup>。本案研究之主題「格林-巴利症候群」被列屬於 IVIG 使用適應症之最優先序位中。

### (4) SMC[17]

2017 年 5 月 17 日，在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁[17]，鍵入關鍵字“immunoglobulin”，共獲得五筆資料，惟其中並未包含與本案研究主題相關之報告。

## 2. 電子資料庫相關文獻搜尋

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	<u>納入條件</u> ： Guillain Barre 症候群病人。 <u>排除條件</u> ： 無
<b>Intervention</b>	immunoglobulin
<b>Comparator</b>	未設定
<b>Outcome</b>	未設定
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧與統合分析類文獻。 (2) 臨床試驗類文獻。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，

<sup>6</sup> 「各疾病使用順序」所引用之資料源自於 Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee(JPAC)[15]，其內容與「英國國家免疫球蛋白需求管理計畫」公告之「免疫球蛋白臨床使用指引[16]」相同，惟較易閱讀。值得注意之處是，目前該計畫正在重新審視免疫球蛋白之各疾病使用順序是否恰當，並要求每位病人之使用劑量與相關療效數據須確實進行登錄，以做為未來分析之用。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於 2017 年 5 月 18 日，以 (immunoglobulin) 做為主要關鍵字搜尋發表於近五年之文獻，搜尋策略請見附錄三。

### (2) 搜尋結果

#### A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“immunoglobulin”後，得到 10,537 筆資料。如果修改關鍵字為“immunoglobulin guillain barre”後，則得到 84 筆資料。其中，發表於 2012 至 2017 年者，有 24 篇文獻，包含三篇 Cochrane Review 以及 21 篇臨床試驗類研究。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩篇[18, 19]系統性文獻回顧類研究與六篇[20-25]臨床試驗類研究與本案相關被納入進一步彙整<sup>7</sup>。

總結在 Cochrane Library 的文獻搜尋步驟，共納入兩篇系統性文獻回顧類研究與六篇臨床試驗類研究。

#### B. PubMed

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“immunoglobulin”後，共得到 841,781 筆資料。當關鍵字修改為“immunoglobulin guillain barre”，並進一步設限研究對象為人類、以英文發表於近五年間之系統性文獻回顧/統合分析類文獻，以及相對療效比較研究(comparative study)，則分別獲得 16 筆和 21 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩篇[26, 27]系統性文獻回顧/統合分析類文獻與兩篇[28, 29]相對療效比較研究被納入進一步彙整。所排除者，包括與本案研究主題不符、與 Cochrane Library 搜尋結果重複[21, 24]者。

總結在 PubMed 的文獻搜尋步驟，共納入兩篇系統性文獻回顧/統合分析類研究，以及兩篇相對療效比較研究。

#### C. EMBASE

在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“immunoglobulin”後，共得到 841,781 筆資料。當關鍵字修改為“immunoglobulin guillain barre”，並進一步設限發表於近五年間之系統性文獻回顧/統合分

<sup>7</sup> 基於與本案相關之資料不多，所以，研討會摘要亦被納入以供參考。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

析類文獻，則得到 27 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未納入任何研究進一步彙整，所排除者為與本案研究主題不符、與 Cochrane Library 和 PubMed 搜尋結果重複的文獻。如果將搜尋目標轉為發表於近五年、研究對象為人類之對照試驗(controlled clinical trial)，亦獲得 27 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，僅納入一篇[30]研討會摘要進一步彙整，所排除者為與本案研究主題不符、與 Cochrane Library 和 PubMed 搜尋結果重複的文獻。

總結在 EMBASE 的文獻搜尋步驟，共納入一篇研討會摘要。

### D. 電子資料庫搜尋總結

針對人類免疫球蛋白用於「Guillain-Barre 症候群」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“immunoglobulin”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於近五年之系統性文獻回顧/統合分析或臨床試驗類文獻，共獲得 115 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並扣除無全文者，最終共納入四篇系統性文獻回顧、六篇相對療效比較研究，以及三篇摘要進一步彙整。

這 13 篇文獻中，除兩篇 Cochrane Review 與三篇摘要外，其餘九篇文獻有四篇沒有提供其作者與廠商之利益衝突關係資訊，有提供資訊之五篇文獻中，僅有一篇[26]由廠商支持完成。

各篇研究內容之重點摘要請參閱附錄表一。總結來說，我們可以獲得以下結論，惟基於系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及有限時間無法進行個別文獻品質評估等侷限，解讀結論時宜謹慎。

### 治療成人 GBS

此一部分共納入三篇發表於 2014 至 2016 年間的系統性文獻回顧、六篇發表於 2012 至 2014 年間的相對療效研究，以及一篇發表於 2016 年的研討會摘要。

自兩份已改版兩次與六次的 Cochrane Review 我們瞭解到，符合研究主題的實證資料等級不高<sup>8</sup>。屬於中等程度的實證資料結果顯示

<sup>8</sup> 屬中等以下。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<sup>9</sup>，針對疾病嚴重之病人，如果在初始兩週內給予 IVIG 治療，則病人復原速度與使用血漿置換表現相同。不良事件部分，IVIG 與血漿置換表現相近，惟接受 IVIG 治療受試者有較多可能完成治療。

納入之六篇相對療效比較研究，包含三篇前瞻性、單一中心之臨床試驗與三篇回溯性研究，病人源自四個不同國家<sup>10</sup>，病人數在 37 至 173 人之間，平均年齡多為 30 至 40 歲。總結來說，各篇研究結果方向不一，無法獲得一致性的結果<sup>11</sup>。

一篇發表於 2016 年之研討會摘要，主要呈現 40 位印度病人的血漿置換與 IVIG 治療之成本效益分析結果。作者總結研究結果認為，在印度社會，若依據 ICER 值高低為評估標準，則 IVIG 屬於不符合成本效益之 GBS 治療選項，血漿置換似乎是較佳的選擇。此一結果與上述另一篇相對療效之結果相同。

### 治療孩童 GBS

此一部分共納入兩篇發表於 2014 至 2016 年間的系統性文獻回顧、一篇發表於 2016 年的相對療效研究，以及一篇發表於 2015 年的研討會摘要。

自兩篇系統性文獻回顧我們瞭解到，符合研究主題的實證資料等級不高<sup>12</sup>。屬於中等程度的實證資料結果顯示<sup>13</sup>，為降低病人身體復原所需時間，建議將 IVIG 療法做為 GBS 孩童的治療方案之一。但是，針對需使用呼吸器輔助之病童，在給予 IVIG 治療前，應先考慮使用血漿置換療法。

一篇相對療效研究結果顯示，大劑量或小劑量<sup>14</sup>IVIG 合併類固醇療法，對於中重度急性 GBS 孩童的治療，在療效與安全性的表現相近。

一篇發表於 2015 年的研討會摘要，主要呈現 51 位伊朗的 GBS 孩

<sup>9</sup> 分析數據源自於五篇研究 536 位受試者。

<sup>10</sup> 三篇前瞻性研究中，有兩篇研究係以隨機分派方式進行。四個國家分別為中國、印度(3 篇)、摩洛哥、羅馬尼亞。

<sup>11</sup> 六篇研究中，有兩篇研究結果認為血漿置換療效較 IVIG 為佳(具統計顯著)，兩篇研究結果呈現血漿置換與 IVIG 療效相近，兩篇結果則認為 IVIG 治療可以縮短病人復原時間。

<sup>12</sup> 屬中等以下。

<sup>13</sup> 分析數據源自於 13 項試驗 316 位 GBS 孩童受試者。

<sup>14</sup> 小劑量 IVIG 組(0.2g/kg/d)或大劑量 IVIG 組(0.4g/kg/d)，兩組病人皆連續輸注五天，並同時合併類固醇治療(先給予 methylprednisolone, 20mg/kg/d，連續三天，之後改為口服 prednisone, 1.5mg/kg/d，用藥兩週後，視病情逐漸降低劑量至停用)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

童，被隨機分派接受 IVIG 或血漿置換結果。總結來說，IVIG 療法似乎較血漿置換為佳。

### 電子資料庫搜尋總結

本案之電子資料庫文獻搜尋總結，在治療成人 GBS 部分，根據中等程度的實證資料<sup>15</sup>，針對嚴重 GBS 病人，如果在初始兩週內給予 IVIG 治療，則其病況復原速度與血漿置換表現相同。不良事件部分，IVIG 與血漿置換表現相近，惟接受 IVIG 治療受試者有較多可能完成治療。在治療孩童 GBS 部分，屬於中等程度的實證資料結果顯示<sup>16</sup>，為降低病人身體復原所需時間，建議將 IVIG 療法做為 GBS 孩童的治療方案之一。但是，針對需使用呼吸器輔助之病童，在給予 IVIG 治療前，應先考慮使用血漿置換療法。

### 3. 建議者提供之資料(療效部分)

查驗中心接案之時，健保署隨公文附上之資料兩份，包含台灣小兒神經醫學會於 2016 年 9 月 29 日函送健保署之公文一份，以及台灣血液基金會提出的送審資料一份。

台灣小兒科醫學會公文的附件中，共包含「參考品」、「相對療效/安全性」、「健保財務衝擊」、「申請理由」、「給付規定」、「參考文獻」等六頁說明。台灣血液基金會的送審資料內容，包含「藥品基本資料」、「建議收載適應症相關資料」、「治療 Guillain-Barre 症候群之相關文獻資料」、「他國使用人類免疫球蛋白靜脈注射劑治療 Guillain-Barre 症候群之健康保險給付規定」等六頁說明。上述內容皆未按照目前健保署建議之健保給付申請書標準格式填寫。

經過閱讀建議者提供之資料後，有以下三點問題值得進一步討論：

- (1) 提出給付建議的兩個單位，在療效部分的資料並非以系統性文獻回顧步驟進行，我們無法確認相關陳述是否足以完整代表本案藥品之“最新”相對療效/安全性表現。
- (2) 台灣小兒科醫學會在附件第一頁第二點「相對療效與安全性」的說明中，提出「以美國神經醫學會公布之治療準則，IVIG 治療已有強烈的佐證證明有效，有足夠的證明跟血漿置換術效果相當」，「即

<sup>15</sup> 分析數據源自於五篇研究 536 位受試者。

<sup>16</sup> 分析數據源自於 13 項試驗 316 位 GBS 孩童受試者。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

使在兒童也有跟血漿置換術相同的 Level B 佐證」。

由於正文中並未將參考文獻之標號記於文後，無法確認其出處為何。然根據美國神經學學會(AAN)最新的指引(2012 年發表，2015 年再確認版[1])建議：IVIG 用於成年格林-巴利症候群病人治療的實證等級較強(Level A)，用於孩童病人的實證等級較弱(Level U)，但是，許多臨床醫師認為，基於 IVIG 用於成年病人的治療成效，給予孩童病人 IVIG 治療是合理的。

雖然我們瞭解到，世界各先進國家皆由政府支付並建立登錄系統管制整體 IVIG 使用，且在 GBS 治療中，孩童病人亦屬給付範圍，但是，此一族群之實證資料是否足夠、實證等級是否充分，我國 GBS 孩童患者的使用劑量與結果與外國是否相近等議題，如果小兒科醫學會能提供更新更廣泛的實證資料或說明<sup>17</sup>，將使其論述更為穩健。

- (3) 台灣血液基金會的送審資料中，與本案藥品療效相關之內容，包含第六點「建議收載適應症相關文獻資料」、第七點「治療 Guillain-Barre 症候群之相關文獻資料(參考品相關文獻資料)」，以及第八點「他國使用人類免疫球蛋白靜脈注射劑治療 Guillain-Barre 症候群之健康保險給付規定」。

療效部分內容，有以下兩點值得探究之處：

- A. 建議者主要以美國神經學會(AAN，無發表日期)、歐洲神經科學協會聯盟(EFNS，2008 年發表)、英國國民健保署(NHS，2008 年版)、澳洲國家血液主管機關(NBA，2012 年版)等機構提出的臨床指引建議，作為使用本案藥品的支持性證據。

這些內容似乎並非皆為最新之資訊，且非經由系統性文獻搜尋步驟所納入之(相對)療效/安全性結果。我們無法據此判定，這些資料是否完整呈現本案藥品之(相對)療效/安全性。

- B. 建議者提出之九國<sup>18</sup>給付 IVIG 狀況彙整表(第 2/6 頁)，有以下問題值得進一步提供資料以驗證。

<sup>17</sup> 如果目前國際之臨床實證資料不足，或者無法反映國內臨床實況，醫學會可以學會之高度，提出國內主要醫院小兒科收治 GBS 病人中，接受 IVIG/血漿置換治療的比例與成效等相關數據，其效力或將更具參考價值。

<sup>18</sup> 九國涵蓋美國、加拿大、澳洲、日本、瑞士、比利時、法國、德國、英國。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (a) 根據送審資料陳述，這九國中，美國與日本並未將 GBS 做為 IVIG 之上市核准適應症之一，屬藥品仿單標示外使用 (off-labeling use)。

建議者提供的佐證資料，分別為美國 Local Coverage Determination (LCD) 2014 年的資料，以及一篇以日文發表於 2004 年的文獻摘要，主題為「日本使用靜脈注射免疫球蛋白治療格林-巴利症候群-納入健康保險給付(health insurance coverage)後的轉變」。

- I. 針對美國 LCD 的資料，基於建議者所提供之參考文獻索引“Local Coverage Determination of Medicare, US”並非該份資料之網頁連結，且資料日期為 2014 年 7 月並非最新之資料，故而，我們逕至 CMS.gov (Centers for Medicare & Medicaid Services) 網頁，在“Welcome to the Medicare Coverage Database”頁面中[31]，根據建議者提供之資料<sup>19</sup>進行搜尋，惟並未搜尋到任何屬於全國性或地區性之 IVIG 用於 GBS 治療的給付資料。
  - II. 針對日本學者於 2004 年以日文發表的文獻，建議者援引英文摘要中，作者所言“In December 2000, health insurance in Japan was instituted for the use of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for the acute phase of Guillain-Barre syndrome (GBS) that required aid to walk or worse.”，做為日本已全面給付 IVIG 用於 GBS 治療的佐證。基於此點，我們分別在 PubMed 與 EMBASE 等資料庫進行文獻搜尋，惟並未進一步搜尋到其他文獻可以進一步佐證。再者，我們在日本醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)網頁，進行相關資料搜尋，亦未尋獲相關給付資訊。
- (b) 根據送審資料陳述，美國與日本並未將 GBS 做為 IVIG 之上市核准適應症之一，屬藥品仿單標示外使用(off-labeling use)，但其仍屬「健康保險給付範圍」。基於這些國家除了政府支付之國家保險體制之外，亦有強大之私人醫療保險為民眾使用以補足國家保險支付之不足，故而，如果能進一步提供具出處之“最新”資料佐證 IVIG 在美日兩國皆屬政府支付之政策，將使得論述更為穩健。

<sup>19</sup> 試著分別鍵入關鍵字“IVIG”、“immunoglobulin”、“GBS”、“Guillain Barre syndrome”、“CPT/HCPCS Codes J1459”等。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 4. 療效評估結論

#### (1) 主要醫療科技評估組織之給付建議

在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 等機構網頁，鍵入關鍵字“immunoglobulin”，並未尋獲任何與本案相關之資料可以參考。

為避免資訊不全面，我們另外以網頁搜尋方式，確認三國之 IVIG 給付是否確無資料。

根據搜尋結果我們瞭解到，整體來說，英、加、澳三國皆由國家建立獨立之機構與登錄系統，負責 IVIG 臨床使用相關事務，包含國家支付財源、臨床使用標準、用量管控、療效評估等問題。略為不同之處在於，加拿大係各省分別設有血液類製品管理辦公室/計畫，分別制定該省之 IVIG 使用適應症、使用方法，並蒐集相關治療結果(登錄系統)以進一步分析政策效益，而英國與澳洲則是全國統一使用標準。

值得注意之處是，三國之免疫球蛋白給付皆由國家支出，惟基於血液捐贈者少、製作免疫球蛋白費用高、使用免疫球蛋白治療的疾病項目眾多，且總體使用量逐年成長<sup>20</sup>，為避免經費不足、IVIG 供應量不足，各國或訂定不同疾病之使用優先順序(如英國，附錄二表二)，或訂定臨床使用準則(如澳洲，附錄一)，並兼以建立登錄系統，一方面協助臨床醫師/病人更瞭解劑量的計算，一方面亦進行療效數據蒐集，以適時分析結果調整政策方向。

此外，在資料搜尋過程中，我們發現澳洲的「國家血漿和重組產品」給付名單中，由本案藥品製造商 CSL 公司生產之靜脈注射免疫球蛋白製劑 Intragam P (plasma derived – domestic)，價格為 3g/50ml 186.79 澳幣、12g/200ml 747.15 澳幣，較本案藥品申請價格為低<sup>21</sup>[9]。

#### (2) 電子資料文獻搜尋結果

<sup>20</sup> 以英國為例，英國的年度免疫球蛋白的使用量以 5~10%的比例增長，預估未來兩年內，英國整體的免疫球蛋白支出每年約為一億九千萬至兩億間。而所有英格蘭與北愛爾蘭的免疫球蛋白製品由衛生部轄下的 Commercial Medicines Unit 單位負責採購，蘇格蘭與威爾斯則由該地區政府負責。以加拿大為例，他們已經連續多年，位列全球 IVIG 用量最高國家之一。

<sup>21</sup> 此處之價格係指 2017 年 1 月 1 日起使用之價格。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

針對人類免疫球蛋白用於「Guillain-Barre 症候群」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“immunoglobulin”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於近五年之系統性文獻回顧/統合分析或臨床試驗類文獻，共獲得 115 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並扣除無全文者，最終共納入四篇系統性文獻回顧、六篇相對療效比較研究，以及三篇摘要進一步彙整。

這 13 篇文獻中，除兩篇 Cochrane Review 與三篇摘要外，其餘九篇文獻中，有四篇文獻沒有提供其作者與廠商之利益衝突關係資訊，有提供資訊之五篇文獻中，僅有一篇[26]由廠商支持完成。

各篇研究之重點摘要請參閱附錄表一。總結來說，我們可以獲得以下結論，惟基於系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及有限時間無法進行個別文獻品質評估等侷限，解讀結論時宜謹慎。

總結來說，在治療成人 GBS 部分，根據近五年發表之中等程度實證資料<sup>22</sup>，針對嚴重 GBS 病人，如果在初始兩週內給予 IVIG 治療，則其病況復原速度與血漿置換表現相同。不良事件部分，IVIG 與血漿置換表現相近，惟接受 IVIG 治療受試者有較多可能完成治療。在治療孩童 GBS 部分，根據近五年發表屬於中等程度的實證資料結果顯示<sup>23</sup>，為降低病人身體復原時間，建議將 IVIG 療法做為 GBS 孩童的治療方案之一。但是，針對需使用呼吸器輔助之病人，在給予 IVIG 治療前，應先考慮使用血漿置換療法。

---

<sup>22</sup> 分析數據源自於五篇研究 536 位受試者。

<sup>23</sup> 分析數據源自於 13 項試驗 316 位 GBS 孩童受試者。

### 三、經濟評估

#### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

##### (1) PBAC (澳洲)

於 2017 年 5 月 18 日搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網頁，並未查獲針對 intravenous immunoglobulin (IVIG) 用於 Guillain-Barré syndrome 的相關經濟評估報告。

##### (2) NICE (英國)

於 2017 年 5 月 18 日搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，並未查獲針對 intravenous immunoglobulin (IVIG) 用於 Guillain-Barré syndrome 的相關經濟評估報告。

##### (3) CADTH/pCODR (加拿大)

於 2017 年 5 月 18 日搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH) 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 公開網頁，並未查獲針對 intravenous immunoglobulin (IVIG) 用於 Guillain-Barré syndrome 的相關經濟評估報告。

##### (4) SMC (蘇格蘭)

於 2017 年 5 月 18 日搜尋蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，並未查獲針對 intravenous immunoglobulin (IVIG) 用於 Guillain-Barré syndrome 的相關經濟評估報告。

#### 2. 電子資料庫相關文獻

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



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

<b>Population</b>	納入條件：Guillain-Barré syndrome 排除條件：
<b>Intervention</b>	intravenous immunoglobulin or IVIG
<b>Comparator</b>	無限制
<b>Outcome</b>	無限制
<b>Study design</b>	((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 5 月 18 日，以 intravenous immunoglobulin、Guillain-Barré syndrome 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

依據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋後，分別於 PubMed 尋獲 4 篇，Embase 尋獲 27 篇文獻。經標題以及文獻摘要閱讀篩選之後，共有四篇研究，皆為比較免疫球蛋白注射劑 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 與血漿置換 (plasma exchange, PE) 用於治療 Guillain-Barré syndrome (GBS) 的花費，其中兩篇為完整文獻，另外兩篇為學會海報摘要；建議者所提供的文獻含於此次搜尋結果 [32]。以下將此四篇研究內容結果摘要說明：

Winters 等人[33]比較 IVIG 與血漿置換術兩者使用在 Guillain-Barré Syndrome 病人身上的成本效益分析。根據 American Academy of Neurology 指示[34]，IVIG 與血漿置換兩者的治療相當，而其它文獻顯示兩種處置方式，其後續引發相關副作用的風險並無顯著差異[18]。然而，因 IVIG 供不應求，價格較於前幾年大為提升，因此欲比較兩種處置方式的成本效益。此研究採用最低成本分析分析 (Cost-minimization analysis, CMA)，其相關假設為：(1) 比較五次的血漿置換以及五次 IVIG 輸注 (2) 假設病患的平均體重為 70kg，且血漿置換組中置換液的比例為 80：20 (也就是 40 ml/kg，相當於使用 5% Human serum albumin 共 14,000 ml 以完成五次血漿置換的療程) (3) 假設每位用血漿置換治療的病患都會需要置換中央靜脈導管 (4) 假設因 IVIG 或者是血漿置換所導致的嚴重副作用發生的機率非常低且相近，並不會影響分析結果 (5) 假設兩組對治療有反應的時間相近，因此住院的天數會相等。直接花費的參數來源源自於 Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) 以及 Clinical Practice Expense Panel

(CPEP)，相關花費計算包含：實行血漿置換術相關設備折舊費用及操作費用，IVIG 和 5% human serum albumin 的價錢，藥物輸注相關器材與人力成本，置換中央導管之手術費等。結果顯示，在直接花費 (direct cost) 方面，五次的 IVIG (2g/kg) 輸注費用為 10,325.05 美元，而相較之下五次血漿置換為 4,638.16 美元。此篇文獻只考慮藥物與器材之間直接花費，未考慮併發症和藥品副作用等相關花費。文獻提到，理論上兩種處置方式會有不同的併發症，但因併發症相對輕，處置上所需的花費也應不會差異太大；此外，若要考慮副作用所產生的花費，需要發生率和費用等相關資料，然而當前缺乏此類參數，在考量以上因素，只計算兩者的直接花費。此研究認為，IVIG 所需花的費用為血漿置換的兩倍之多，在兩者的效果以及副作用差不多的情形下，血漿置換是治療 GBS 較便宜的選項。

另一篇為台灣研究[32]，此篇回溯性分析納入 1999 年至 2004 年間 24 位台北榮總的 GBS 病患，病患性別為 5 位女性及 19 位男性，年齡介於 7 至 79 歲之間。治療方式為 10 位病患使用血漿置換 (40-50 mL/kg，使用 4 至 8 次)，7 位使用 IVIG (0.4 gm/kg 使用五天)，7 位為控制組；年齡方面，使用血漿置換的組別平均年齡為 61 歲，使用 IVIG 和控制組則分別為 45、49.1 歲。相關花費的計算包含醫療人員費用、住院費用、抗生素和 IVIG 等其它藥費，以及相關檢查像是電生理學檢查、放射檢查的費用，並且納入在住院期間感染的治療花費及呼吸器的使用費用。結果顯示，在 PE 的組別，其平均住院天數比較長，但並無統計上顯著的差異。此外，雖然藥費方面 IVIG 的花費比較高，血漿置換組的總花費則相對較高。在併發症方面，血漿置換組有併發症個案稍多，而有併發症的人，不管是使用 IVIG 或是血漿置換組其平均花費皆較無併發症的人高，但統計上並無顯著差異；在有併發症情形下，血漿置換組的 3 人平均花費為 1,000,448 元 (標準差為 529,931 元)，IVIG 組則為 552,798 元；而無併發症的情形下，血漿置換組平均花費為 310,318 元 (標準差為 133,800 元)，IVIG 組平均花費為 328,827 元 (標準差為 139,384 元)。此外使用到呼吸輔助器的病患，相較於未使用的病患平均花費也顯著較高，有呼吸輔助器的組別平均花費為 814,037 元 (標準差為 413,512 元)；未使用的人平均花費為 205,482 元 (標準差為 135,062 元)。總花費與住院天數的長短有強烈的關係，與年齡和疾病高峰 (time-to-plateau) 較無關係。分析顯示，每增加一天的住院，總花費會增加台幣 10,507 元。根據上述此研究結論，使用 IVIG 治療 GBS 病患，因產生併發症以及使用呼吸輔助的病人較少，且住院天數較短，因此有較低的花費，使 IVIG 成為較具經濟效益的選項。

餘下兩篇為於學會發表之海報摘要。一篇巴西研究[35]為 2003 至 2008 年的橫斷式研究，使用最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，計算直接醫療花費成本 (direct medical costs)，含藥品 albumin 與 IVIG 費用，醫療人員處置費用以及住院費用。此篇研究結果顯示，每位使用血漿置換治療的病患，治療花費為 6,058.85 美元 (標準差：1,701.78)，而使用 IVIG 治療病患花費為 18,344.57

美元（標準差：12,259.56）。臨床相關治療結果採用 GBS disability grade scale 量表測量，不論 IVIG 組或 PE 組，中位數皆為 3。其它臨床結果，例如待在醫院的天數、待在 ICU 的天數以及需要使用呼吸器的天數，在兩組間並無顯著差異。因此研究認為，相較於免疫球蛋白注射劑，血漿置換是較具經濟效益的選項。

另一篇印度研究[36]使用的研究方法則為前瞻性的隨機性試驗，並採用社會觀點分析。研究納入 40 位 GBS disability score grade 測量為 4 或 5 之病患，且在 4 週內呈現肢體軟癱的 GBS 病患。病患在 7 到 14 天內使用 3 至 6 次血漿置換治療，每次的療程約 1 至 1.5 倍的血漿體積，並且使用 4% Human serum albumin 置換，IVIG 則是連續五天給予 400 mg/kg/day，研究追蹤 12 星期。此研究最終有 24 人採用 IVIG，16 人採用血漿置換。IVIG 組平均待在醫院的時間為 15.33 ± 13.89 天，而血漿置換組則為 17.88 ± 10.13 天。兩組在 GBS Disability scores 上並無顯著差異，只有在症狀明顯改善的時間上，於 IVIG 組只需要 2 週，相較於血漿置換組則需要 4 週。在 IVIG 組的自費費用為 3,373 美元，而在血漿置換組則為 1,601 美元。IVIG 組相較於血漿置換組的遞增成本效果比值（ICER 值），為每下降一分的 GBS Disability scores，需花費 4,027 美元；而在印度 GDP 為每人 1,057 美金，在 ICER 值約為 3.8 倍的 GDP 之下，IVIG 不算具有成本效益的選項。因此研究認為在印度的情境下，血漿置換是較具經濟效益的選項。

綜合以上文獻，考量藥品花費以及相關醫療資源支出，文獻大多認為 IVIG 是較不具經濟效益的選擇，然而台灣所發表的文獻與其它文獻呈現不同結果。台灣文獻相較其它文獻不同的地方，為納入住院感染併發症的相關費用。而其它文獻如 Winters 等人，則假設兩組的住院天數相等，且發生副作用的比例低也不會影響結果；另巴西的文獻則是算入住院方面的費用，但是兩種治療方法最後並無造成住院天數上顯著的差異，因納入計算的項目些微不同，可能因此帶來結果上的差異。此外須注意到的是，台灣所做的經濟分析文獻中，使用兩種治療的人平均年齡有所差距。如評論所言[37]，雖然三組的年齡未達統計上的顯著差異，但實際上組別間年齡可能有極大差距，而在臨床上是有意義的。例如，可能因為血漿置換組的平均年齡稍高，相關併發症比例較高、住院天數較長等而導致非藥物方面的直接花費成本提高。在併發症費用處理方面，文獻提到兩組併發症的發生率相等，但是血漿置換的組別花費較高，但理論上同樣的併發症，其治療費用並不會因為選擇血漿置換或者是 IVIG 而有差異。因此雖然是台灣情境的文獻，在數據方面必須保守引用。

### 3. 財務影響

於中央健康保險署健保用藥品項網路查詢服務之公開網頁查詢 immunoglobulin 現有品項，目前同成分不同商品名之品項有 6 種（若不同規格量分開計算則合計 16 種），其中「貝靈」瑞利勁人體免疫球蛋白靜脈注射液 10%」

與此次建議者所送交建議品項「國血製劑益康」人類免疫球蛋白靜脈注射劑」目前皆核准用於治療 Guillain-Barre syndrome (GBS)。但其中“國血製劑益康”規格量 200 ml 品項，其成分含量換算後較為便宜（50 ml 品項約為 1.8 元/mg，200 ml 品項約為 1.62 元/mg）。其餘 4 種品項則目前未核可用於 GBS 此適應症。

本案由醫療財團法人台灣血液基金會與台灣小兒神經醫學會共同提出建議，建議者估算的主要假設與理由分列如下：

建議者：醫療財團法人台灣血液基金會

- (1) 臨床地位：建議者認為本品（Human Immunoglobulin）擴增建議給付之後，將取代原先使用血漿置換的部分病人。
- (2) 病人數之估算：建議者所引用之文獻[38, 39]指出台灣 GBS 發生率為每年 10 萬人中約有 1.3 人，因此每年台灣約有 419 位 GBS 病患。並依據一篇使用健保資料庫分析之文獻[39]所提之每年齡層發生率，推估各年齡層可能之住院人數。
- (3) 病人取代率：建議者依據一篇日本文獻摘要[40]，假設擴增健保給付之後，以 IVIG 治療 GBS 的比例為 94.5%。
- (4) 藥品（IVIG）藥費估算：IVIG 藥費以每天 0.4g/kg，持續使用五天，並以現行健保給付價格做計算。再依據各年齡層可能住院之人數以及相對應之體重，計算各分組年齡之使用藥費，預估新年度每年藥費約為 9,300 萬元。
- (5) 血漿置換相關治療費用估算：血漿置換之處置醫療費用以每兩天進行一次，血漿置換量為 50ml/kg，連續五次做計算。血漿置換所需之相關藥費費用，建議者直接引用一篇台灣文獻數據[32]，依比例換算替代原處置所帶來之藥品治療費用節省。預估使用 IVIG 取代血漿置換後，藥品費用節省約為每年 5,300 萬元。
- (6) 其它醫療費用改變：建議者直接引用一篇台灣文獻[32]，依據文獻中數據直接相減，計算使用 IVIG 治療 GBS 所衍生的住院費用節省，以及被取代的非藥品治療之費用節省。預估使用 IVIG 取代血漿置換後，住院費用節省約為每年 6,300 萬元，非藥品費用節省為 3,700 萬元。
- (7) 財務影響：依據上述各假設及計算步驟，建議者推估在不限制給付年齡之下擴增健保給付後，未來五年 IVIG 用於治療 GBS 病患藥費每年約為 9,300 萬元，扣除被取代藥品之費用、非藥品費用、住院費用，預估對於健保未來五年的財務影響約為每年節省 6,000 萬元。

建議者：台灣小兒神經醫學會

- (1) 臨床地位：建議者單就兒科 GBS 病人評估，預估本品擴增建議給付之後，將取代原先使用血漿置換的部分病人。

- (2) 病人數之估算：建議者以兒童盛行率約為每 10 萬人每年約 0.4-1.7 人，推估台灣每年約有 90 位病童。
- (3) 藥品 (IVIG) 藥費估算：IVIG 藥費以 2g/kg 為一個療程劑量，使用二或五天，並以現行健保給付價格做計算。推估每人藥價為 64,800 元。
- (4) 血漿置換相關治療費用估算：建議者估計健保給付於血漿置換術為每案 12,375 元。
- (5) 其它醫療費用改變：建議者假設使用 IVIG 病患只需住急性一般病床 5 天，而血漿置換術病患則需住在加護病床 14 天。並依不同的病房種類，計算兩治療方式間病房費、護理費以及住院診察費的差異。
- (6) 財務影響：建議者估計使用 IVIG 的 GBS 病患，體重以 18 公斤計算的情況下，在每人共節省 5.8 萬點值的情形之下，預估擴增給付於小兒 GBS 後，對於健保的財務影響約為每年節省 522 萬點。

根據建議者所提供之資料，本中心有以下幾點評論：

- (1) 根據財團法人台灣血液基金會所檢附之資料，多處參數如預估住院人次、平均體重、被取代的非藥品治療之費用節省等，未標明引用來源以及換算依據；此外計算表格中未明確標示計算公式，導致驗證上之困難。
- (2) 財團法人台灣血液基金會引用一篇台灣藥物經濟文獻作為估算節省參考依據，但此篇文獻年代稍早，其住院相關費用以及非藥品治療費用可能會因為時間推移而有所變動。其二，此文獻為單一醫院之相關花費所得之結論，結果可能難以外推至台灣整體情形。最後如文獻回顧中一篇評論所言，血漿置換以及 IVIG 兩組之平均年齡有所差異，可能因年齡組成不同而帶來費用上之差異，而非完全源於血漿置換及 IVIG 兩組自身差異。綜合以上，在計算血漿置換相關治療費用以及其它醫療費用方面，不宜將文獻中所附之數據直接相減帶入計算。
- (3) 台灣小兒神經醫學會使用的部分參數，例如血漿置換的療程所需的花費、天數等引用不明。此外，使用何種治療方式與病房種類並無絕對關係，IVIG 的病人未必不會住進加護病房治療，因此在財務估算上可能低估 IVIG 的相關花費。

本報告修正建議者模板，並部分引用臨床專家所提供之建議參數，計算健保擴增給付 IVIG 使用於 GBS 後之財務影響。因小兒神經醫學會與醫療財團法人台灣血液所提供擴增給付對象不同，本報告除討論擴增給付至全年齡層之預算影響之外，另外呈現給付於小兒 GBS 的影響情形。相關主要假設與理由分列於下：

- (1) 臨床地位：擴增給付後，IVIG 將取代部分原先使用血漿置換的病人。
- (2) 病人數之估算：本報告委請健保署提供台灣每年 GBS 病患人數，使用住院醫

- 療費用清單明細檔，擷取 2014 至 2016 年間診斷代碼符合之病人 (ICD-9-CM code：357.0 以及 ICD10 code：G61.0)，平均每年住院人數約為 530 位，其中 18 歲以下診斷為 GBS 病人約 7%，每年約為 40 人，成人則每年約為 490 人。
- (3) 接受治療人數與取代情形：在治療人數以及擴增 IVIG 給付之後取代情形，不同科臨床專家對於接受治療比例的看法上有些微差異。
- A. 就小兒情況而言，不論輕重症 GBS 病患皆會採取治療。小兒 GBS 病患因體重較低、血管較小容易與機器管路不合，因此較建議使用 IVIG 治療，預估若擴增給付規定之後，小兒病人皆會使用 IVIG 作為替代治療。根據上述，假設擴增給付後，小兒病患全使用 IVIG 治療 GBS。
- B. 成人方面，在未制定限縮的給付條件情形之下，因 IVIG 使用上的方便性，不若血漿置換術須至設備較齊全的區域醫院或醫學中心施行；若 IVIG 擴增給付使用於 GBS 病患後，除 IVIG 相對於血漿置換使用比例較原情境可能提高之外，也可能導致輕症 GBS 提早接受治療，因此造成 IVIG 使用量大幅上升。依據專家臨床經驗，估計約只有兩成比例的病人不需要使用血漿置換術或 IVIG。在擴增給付後使用 IVIG 與血漿置換的比例上，因上述方便性因素，若參考建議者所檢附的文獻，假設需要治療的 GBS 病患之中，約有九成五病患會使用 IVIG 治療 GBS，其餘 GBS 病患採用血漿置換術治療。
- (4) 藥品 (IVIG) 藥費估算：藥費主要考量分成下列幾點陳述。
- A. IVIG 藥費以每天 0.4g/kg，持續用五天，並以現行健保給付價格做計算。
- B. 因 GBS 男女比約為 1.5：1，且男女以及孩童平均體重有些微差異，因此分為成年男性、成年女性、孩童三個部分計算。根據統計數據的平均體重計算<sup>1</sup>，平均成年男性每天約需 9 瓶，成年女性每天約需 8 瓶，未滿 10 歲孩童每天約需 3 瓶，10-18 歲青少年則每天約需 7 瓶。
- C. IVIG 藥價方面，依據藥品耗量資料顯示，目前以 50ml 品項之使用量較多，且考量醫院因管理因素，未必會將所有規格量收載為醫院藥品品項，因此以規格量 50ml 之藥費估算 (1.8 元/mg)。
- D. 少數病情嚴重病人，可能會使用不只一個療程的 IVIG，經諮詢專家臨床經驗，假設約有一成的病人會需要兩個療程的 IVIG。
- (5) 血漿置換相關治療費用估算：血漿置換的相關費用以健保資料庫中，診斷為急性感染性多發神經炎 (ICD-9-CM code：357.0 以及 ICD10 code：G61.0) 以及同時合併有血漿置換的處置代碼 (order code：58008C、58016C) 的病人，使用血漿置換術之相關花費作為估算依據。擷取病人於住院期間血漿置換的血漿費用、血漿置換術，以及血漿置換器材費用<sup>2</sup>，平均每人每次住院施行血

<sup>1</sup> 成人體重依據「2005-2008 台灣營養健康狀況變遷調查」的體重數據；成年男性平均體重約為 67.5 kg，成年女性為 56 kg。孩童除上述營養變遷調查數據之外，還有「教育部體育署體適能網站」中的「體適能常模」百分比 50 區間的體重計算；0-9 歲孩童平均體重以 20 kg 計算，10-18 歲孩童以 50 kg 計算。

<sup>2</sup> 血漿置換術花費主要分成血漿、血漿置換術，以及血漿置換器材花費。其代碼分別為：血漿 (93010C)、血漿置換術及管路置入處置相關代碼 (58008C、58016C、69006C) 以及血漿置換器材代碼 (器材包含過濾、分離、管路三個部分，擷取代碼 HEF03\*、CCC030980EHA、CKDD\*，並排除長期透析相關的器材)。

漿置換術的費用約為 9.8 萬元。在原情境之下，成人使用血漿置換治療的 GBS 病人占總人數約三分之一；而 0-18 歲孩童使用血漿置換治療比例較小，小於 10 歲病人於過去十年只有兩例血漿置換，10-18 歲青少年則每年約有 4 位使用血漿置換。

- (6) 其它醫療費用改變：目前血漿置換術與 IVIG 兩者在 GBS 病人住院天數方面差異以及呼吸輔助器使用上的差異，結論不一[32, 35, 36]。經諮詢專家於臨床觀察情形，認為兩種治療方式在達病情緩解所需天數以及住院天數並無明顯差異，對於住院天數影響較多為疾病本身以及相關併發症。本報告也注意到兒科神經醫學會提到兩種處置方式在病房費用的差異，但如前所述使用病房種類應不會受處置所影響。綜合以上，假設兩者治療並無造成明顯住院天數、病房種類以及呼吸設備使用上的差異，估計兩組在其它醫療費用支出改變上並無差異。
- (7) 財務影響：依據上述考量計算新舊情境下血漿置換術以及 IVIG 花費。查驗中心估計擴增給付之後，新情境 IVIG 給付不限年齡之下，年度費用約為 1 億 200 萬元，扣除原情境只有血漿置換術的花費約為每年 1,700 萬元，預估未來五年對於健保財務支出影響，每年平均約增加 8,500 萬元。若單就兒科而言，因為發生率較低，使用人數較少，且體重較低，所以整體而言預算影響較小。預計擴增給付以後，IVIG 藥費第一年至第五年約為每年 530 萬元，而過去使用血漿置換術的孩童並不多，可扣除的取代部分約為每年 40 萬元，因此於小兒部分，對於健保財務影響第一年至第五年約為每年增加 500 萬。
- (8) 敏感度分析：原情境中假設成人 GBS 中有八成的人需要治療，只有兩成不須進一步使用血漿置換或者 IVIG 治療。然因過去觀察健保資料庫使用血漿置換的比例只有三分之一，且若限縮給付條件，實際需要治療的人數可能更低，此部分具有不確定性。假設下修需要治療的人數約為五成，則新情境 IVIG 給付不限年齡之下，未來五年之財務影響約為每年增加 4,800 萬元。

#### 4. 經濟評估結論

- (1) 搜尋主要醫療科技評估組織之給付建議，澳洲 PBAC、加拿大 CADTH、英國 NICE 以及英國蘇格蘭 SMC 皆無經濟相關評論報告。
- (2) 搜尋電子資料庫相關文獻以及廠商所提供之文獻，共有 4 篇相關文獻，其中兩篇為完整文獻，另外兩篇為期刊摘要。其中台灣文獻認為 IVIG 較血漿置換術具成本效益，其餘三篇則皆認為血漿置換術是較具經濟效益的治療選擇。
- (3) 在財務影響方面，本報告認為建議者所提供的財務影響有多處參數需引用錯誤，因此造成財務計算上的低估。本報告根據健保署所提供之參數資料，重新估算擴增給付後對於健保整體財務之影響。

A. 經調整計算，預估擴增給付之後，前五年每年藥費約為約為 1 億 200 萬元，扣除原情境下血漿置換術的花費，預估未來五年對於健保財務支出影響，

每年平均約增加 8,500 萬元，其中的 500 萬元為兒科部分。

- B. 在敏感度分析方面，若實際需要治療人數下修至五成，則新情境 IVIG 給付不限年齡之下，未來五年之財務影響約為每年增加 4,800 萬元。

## 參考資料

1. Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neuromuscular Disorders. American Academy of Neurology. <https://www.aan.com/Guidelines/Home/ByTopic?topicId=19>. Published 2015. Accessed May 23rd, 2017.
2. 國血製劑益康. 台灣血液基金會. <http://www.blood.org.tw/Internet/medicine/docDetail.aspx?uid=6561&pid=6557&docid=23617>. Accessed May 31th, 2017.
3. Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed May 17th, 2017.
4. Canadian Blood Service (CBS). <https://blood.ca/en>. Accessed May 26th, 2017.
5. Canadian Blood Services - Performance Review. Ernst & Young LLP Advisory Services. <https://blood.ca/sites/default/files/2013Review-TOC.pdf>. Published 2013. Accessed June 1st, 2017.
6. Public Summary Document. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings>. Accessed May 18th, 2017.
7. National Blood Authority. <https://www.blood.gov.au/>. Accessed May 25th, 2017.
8. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. National Blood Authority. [https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA\\_IVIgCriteria\\_SecondEdition\\_Internals-WEB\\_updated\\_ref.pdf](https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf). Published 2012. Accessed May 25th, 2017.
9. What Blood Products are Supplied - National Product List. National Blood Authority Australia. <https://www.blood.gov.au/national-product-list#note-1>. Published 2017. Accessed May 25th, 2017.
10. Ig Governance - Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. National Blood Authority Australia. <https://www.criteria.blood.gov.au/>. Accessed May 25th 2017.
11. Conditions for which IVIg has an established therapeutic role - Guillain-Barre



- syndrome (GBS). Ig Governance.  
<https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2416>. Published 2017. Accessed June 10th, 2017.
12. Technology Appraisal Guidance National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed May 17th, 2017.
  13. National Demand Management Programme for Immunoglobulin. National Health Service UK. <http://www.igd.nhs.uk/>. Accessed May 22nd, 2017.
  14. Immunoglobulin Database Report 2015/2016. England National Demand Management Programme for Immunoglobulin.  
<http://www.igd.nhs.uk/wp-content/uploads/ImmunoglobulinDatabaseReport201516.pdf>. Published 2016. Accessed May 23rd, 2017.
  15. Indications for intravenous immunoglobulin (IVIg). Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC).  
<http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/8-effective-transfusion-in-medical-patients/8-8-indications-for-intravenous-immunoglobulin-ivig>. Accessed May 22nd, 2017.
  16. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. National Demand Management Programme for Immunoglobulin. <http://www.igd.nhs.uk/clinical-info/>. Published 2011. Accessed May 25th, 2017.
  17. Scottish Medicines Consortium Advice. Scottish Medicines Consortium.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Accessed May 17th 2017.
  18. Richard AC Hughes , Anthony V Swan, Pieter A van Doorn. Intravenous immunoglobulin for Guillain -Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Review* 2014; (9).
  19. Jane Pritchard , Richard AC Hughes , Robert DM Hadden, Ruth Brassington. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain -Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Review* 2016; (11).
  20. Ma X-Y, Li Z, Wang X-J, Ye J-J, Ma Y-P, Li Y. Clinical efficacy of different doses of gamma globulin combined with glucocorticoid in treatment of moderate/severe acute Guillain-Barre syndrome in children: a comparative analysis. *Chinese journal of contemporary pediatrics* 2016; 18(12): 1286-1290.
  21. Ye Y, Li SL, Li YJ. Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for Guillian-Barre syndrome. *Transfus Med* 2015; 25(2): 79-84.
  22. E B. Comparison of intravenous immunoglobulin (IVIg) with plasmapheresis

- for treatment of pediatric Guillain-Barre syndrome. *Journal of the neurological sciences* 2015; Conference: 22nd World Congress of Neurology, WCN 2015 Santiago Chile.: e194.
23. Chaudhuri JR, Alladi S, Rukmini Mridula K, et al. Clinical outcome of guillain-barre syndrome with various treatment methods and cost effectiveness: A study from tertiary care center in south india: Yashoda GBS registry. *Neurology Asia* 2014; 19(3): 263-270.
  24. Boubaker Charra, Abdelhamid Hachimi, Abdellatif Benslama, Said Motaouakkil. Intravenous immunoglobulin vs plasma exchange in treatment of mechanically ventilated adults with Guillain-Barré syndrome. *Pan Afr Med J* 2014; 18(35).
  25. Martin R-E, Dobrescu A, Buraga I. Clinical response to intravenous immunoglobulin in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Farmacia* 2013; 61(5): 957-965.
  26. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(2): 136-144.
  27. Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA, Rodriguez Q JH. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016; 18(1): 1-11.
  28. Kishore CK, Vijayabhaskar J, Vishnu Vardhan R, et al. Management of Guillain-Barré syndrome with plasmapheresis or immunoglobulin: our experience from a tertiary care institute in South India. *Ren Fail* 2014; 36(5): 732-736.
  29. Netto AB, Kulkarni GB, Taly AB, Rao GU, Periyavan S, Rao S. A comparison of immunomodulation therapies in mechanically ventilated patients with Guillain Barré syndrome. *J Clin Neurosci* 2012; 19(12): 1664-1667.
  30. Maheshwari A., Sharma R.R., Hans R., et al. Cost effectiveness in treating guillain barre syndrome patients with intravenous immunoglobulin as compared to therapeutic plasma exchange: A prospective randomized controlled trial. *Vox Sanguinis* 2016; 111(Supplement 1): 27.
  31. Welcome to the Medicare Coverage Database. CMS.gov - Centers for Medicare & Medicaid Services.  
<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/>. Accessed June 2nd, 2017.
  32. Tsai CP, Wang KC, Liu CY, Sheng WY, Lee TC. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barre syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the*

- Neurosurgical Society of Australasia* 2007; 14(7): 625-629.
33. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C, Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *BMC health services research* 2011; 11: 101.
  34. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61(6): 736-740.
  35. Britto APM, Maciel PP, Ferreira MAP, Moreira LB. Cost-effectiveness analysis of intravenous immunoglobulin and plasma exchange therapies for the treatment of guillain-barré syndrome in a universitybased hospital in the south of Brazil. *Value in Health* 2009; 12(7): A525.
  36. Maheshwari A, Sharma RR, Hans R, et al. Cost effectiveness in treating guillain barre syndrome patients with intravenous immunoglobulin as compared to therapeutic plasma exchange: A prospective randomized controlled trial. *Vox Sanguinis* 2016; 111: 27.
  37. Buenz EJ. Comment on "Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barre syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin". *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2009; 16(8): 1110; author reply 1111.
  38. Mei-Hui Chang W-IC, Shin-Tarng Deng Management of Guillain-Barré Syndrome. Available from: <http://www.taiwan-pharma.org.tw/magazine/102/026-032.pdf>. *THE JOURNAL OF TAIWAN PHARMACY* 2010; 26(1): 26-32.
  39. Huang WC, Lu CL, Chen SC. A 15-Year Nationwide Epidemiological Analysis of Guillain-Barre Syndrome in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2015; 44(4): 249-254.
  40. Nishimoto Y, Yuki N. [Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome in Japan: changes in treatment after its inclusion in health insurance coverage]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 2004; 44(9): 633-635.

## 附錄

### 附錄一、澳洲靜脈注射免疫球蛋白臨床使用標準[11]

Guillain–Barré syndrome (GBS) Conditions for which IVIg has an established therapeutic role.	
Specific Conditions	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guillain–Barré syndrome</li> </ul>
Indication for IVIg Use	<ul style="list-style-type: none"> <li>GBS and its variants with significant disability and progression.</li> </ul>
Level of Evidence	Clear evidence of benefit (Category 1)
Description and Diagnostic Criteria	<p>GBS is the commonest cause of acute flaccid paralysis in the West. The syndrome typically presents with rapidly progressive, relatively symmetrical ascending limb weakness consistent with a polyradiculoneuropathy and often with associated cranial nerve involvement. Motor signs and symptoms usually predominate over sensory signs and symptoms. Loss of tendon reflexes occurs in most cases. Major complications include respiratory failure and autonomic dysfunction.</p> <p>The disease is monophasic, reaching its nadir usually within two weeks, although arbitrary definition accepts a limit of four weeks. A plateau phase of variable duration follows the nadir before gradual recovery. Although recovery is generally good or complete in the majority of patients, persistent disability has been reported to occur in about 20% and death in 4 to 15% of patients.</p> <p>Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been shown to have the same efficacy as plasma exchange. The choice is based on availability, practicality, convenience, cost, and ease or safety of administration (Asia–Pacific IVIg Advisory Group).</p> <p><b>Investigations</b> There is no biological marker for GBS. It is diagnosed by clinical recognition of rapidly evolving paralysis with areflexia. Investigations include the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cerebrospinal fluid (CSF) protein elevation, although the level may be normal in the first two weeks of illness. The CSF white cell count may rise transiently, but a sustained pleocytosis suggests an alternative diagnosis or association with an underlying illness (e.g. human immunodeficiency virus, HIV).</li> <li>Electrophysiological studies may show changes after the first or second week of the illness, including conduction block, conduction slowing or abnormalities in F waves.</li> </ul>
Justification for Evidence Category	<p>One systematic review of nine randomised controlled trials (RCTs) of moderate quality found IVIg hastened recovery in adults with GBS to the same degree as plasma exchange (Biotext 2004).</p> <p>One low-quality RCT with a small sample size (n = 21), in which the randomisation of patients to the IVIg treatment group was skewed, was identified. Children who received IVIg treatment showed earlier signs of improvement, and disability scores were lower at four weeks than the placebo group (Frommer and Madronio 2006).</p>

### Qualifying Criteria for IVIg Therapy

- Significant disability objectively measured by GBS Disability Grade.
- OR
- Bulbar or autonomic features of GBS variant with significant disability

AND

- Disease progression.

### Review Criteria for Assessing the Effectiveness of IVIg Use

Review is not mandated for this indication however the following criteria may be useful in assessing the effectiveness of therapy.

Clinical effectiveness of Ig therapy may be demonstrated by:

- Improvement in disability at four weeks after Ig treatment as assessed by the GBS Disability Grade.
  - 0 – healthy state
  - 1 – minor symptoms and capable of running
  - 2 – able to walk 10 metres or more without assistance but unable to run
  - 3 – able to walk 10 metres across an open space with help
  - 4 – bedridden or chairbound
  - 5 – requiring assisted ventilation for at least part of the day
  - 6 – dead

### Dose

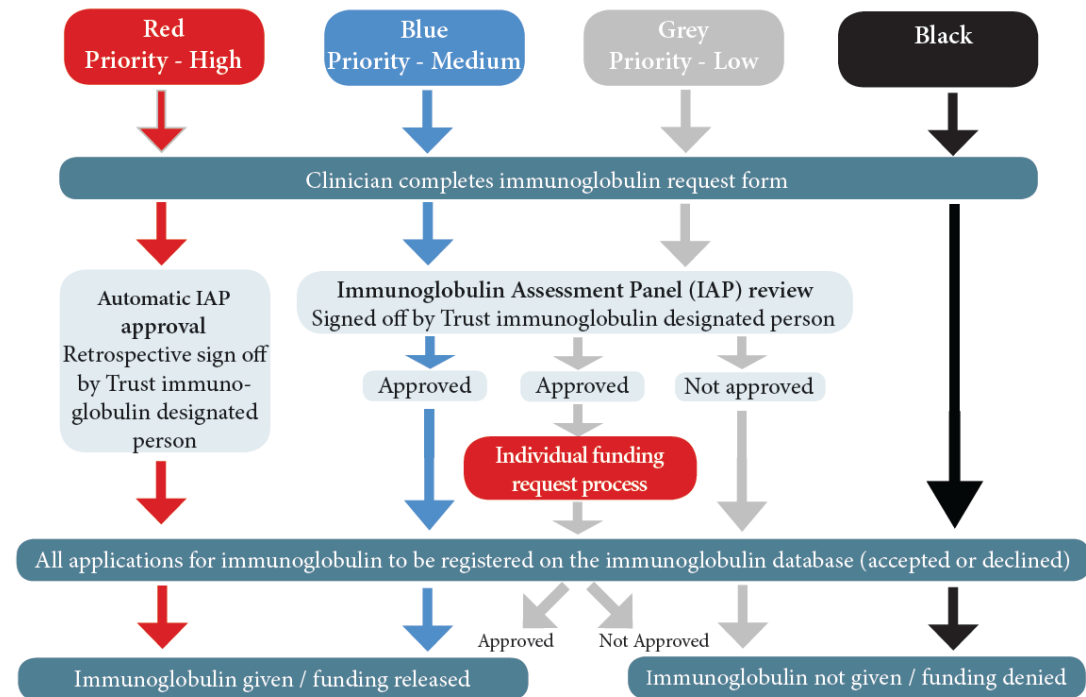
- Dose - 2 g/kg in 2 to 5 divided doses.

Approximately 10% of patients relapse, which may require a second treatment with IVIg. A second dose must only be on the advice of and after assessment by a Neurologist.

**Refer to the current product information sheet for further information.**

## 附錄二、英國國家免疫球蛋白資料庫報告[13, 15]

### 1. 免疫球蛋白使用與給付審核流程[13]



### 2. 靜脈注射免疫球蛋白適應症[15]

<b>High-priority ('red') indications for intravenous immunoglobulin – an adequate evidence base and potentially life-saving[15]</b>	
Primary and secondary antibody deficiency states	Primary immunodeficiencies Thymoma with immunodeficiency HSC transplant in primary immunodeficiencies Specific antibody deficiency
Haematology	Alloimmune thrombocytopenia (feto-maternal/neonatal) Haemolytic disease of the newborn Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – acute and persistent
Neurology	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (acute) <b><u>Guillain–Barré syndrome</u></b> Paraprotein-associated demyelinating neuropathy
Others	Kawasaki disease Toxic epidermal necrolysis
<b>'Blue' indications for intravenous immunoglobulin – a reasonable evidence base but other treatment options are available[15]</b>	

Primary and secondary antibody deficiency states	Secondary antibody deficiency (any cause)
Haematology	Acquired red cell aplasia Autoimmune haemolytic anaemia Clotting factor inhibitors Haemophagocytic syndrome Post-transfusion purpura
Neurology	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (chronic) Inflammatory myelopathies Myasthenia gravis Multifocal motor neuropathy Rasmussen syndrome Stiff person syndrome
Others	Autoimmune congenital heart block Autoimmune uveitis Immunobullous diseases Necrotising staphylococcal sepsis Severe or recurrent Clostridium difficile colitis Staphylococcal or streptococcal toxic shock syndrome Antibody-mediated rejection after solid organ transplantation

## 附錄三、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2017	201705	#1 immunoglobulin	10537
		#2 immunoglobulin guillain barre	84
PubMed 1950-2017	201705	"immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]	851781
		("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]) AND (guillain[All Fields] AND barre[All Fields])	2491
		("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]) AND (guillain[All Fields] AND barre[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2012/05/20"[PDat] : "2017/05/18"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	16
Embase 1950-2017	201705	#1 immunoglobulin	619812
		#2 guillain barre	15225
		#3 'immunoglobulin'/exp OR immunoglobulin AND guillain AND barre AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2012-2017]/py	27



## 附錄四、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫 (查詢日期)		篇數	篩選後 篇數	
Pubmed (2017.5.18)	#1	("Guillain-Barre Syndrome/ drug therapy" [Mesh] OR "Guillain-Barre Syndrome/ economics"[Mesh] OR "Guillain-Barre Syndrome/ therapy"[Mesh] )	1226	2
	#2	("Human immunoglobulin") OR immunoglobulin [Title/Abstract]	115512	
	#3	((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis))) OR economic evaluation	241715	
	#1 AND #2 AND #3		4	
EMBASE (2017.5.18)	#1	'guillain barre syndrome'/exp OR 'guillain barre syndrome'	14953	4
	#2	'human immunoglobulin'/exp OR 'human immunoglobulin' OR 'immunoglobulin':ab,ti	137633	
	#3	'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'	259159	
	#1 AND #2 AND #3		27	
Cochrane Library (2017.5.18)	Search Title, Abstract, Keywords: (immunoglobulin) AND guillain barre syndrome, limited to Economic Evaluations		1	1
CRD (2017.5.18)	Guillain–Barré syndrome OR immunoglobulin		0	0
INAHTA (2017.5.18)	Guillain–Barré syndrome OR immunoglobulin		0	0

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

附錄表一、電子資料庫搜尋結果彙整表(依照文獻發表年代順序排列)

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
系統性文獻回顧				
成年 GBS				
Pritchard 等人 Nov. 2016 [19]	Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. (Cochrane Review)	2016 年元月份, 在 CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、ClinicalTrial.gov、WHO International Clinical Trials Registry Platform 等資料庫搜尋 RCT 或 quasi-randomised controlled trials。 <b>P:</b> 各種嚴重程度之孩童與成人 GBS。 <b>I:</b> 除類固醇外之其他可能之藥物治療, 包含單方或合併使用; IVIG; 血漿置換。 <b>C:</b> 安慰劑、無處置或其他治療。 <b>O:</b> 主要指標為隨機分派四週後, 受試者之身體障礙評估分數改善情況。	本研究首次進行是在 2011 年, 之後, 在 2013 年曾經進行一次更新, 這次(2016 年)是第二次更新。 首次系統性文獻回顧的結果, 共納入四篇臨床試驗, 2013 年與 2016 年的重新搜尋, 則未發現任何符合搜尋條件之新研究。 首次納入之四篇研究分別探討不同的處置, 實證等級非常低。 第一篇 RCT 納入 19 位受試者, 比較 interferon $\beta$ 1a 與安慰劑, 第二篇納入 10 位受試者, 比較神經生長因子與安慰劑, 第三篇納入 37 位受試者, 比較 cerebrospinal fluid filtration 與血漿置換, 第四篇納入 43 位受試者, 比較中藥雷公藤多苷(tripterygium polyglycoside) 與類固醇治療。 這四項試驗因樣本數少, 其結果不足以作出任何結論。四項試驗之結果中, 唯一一項試驗顯示兩組差異者, 為接受中藥治療八週後之受試者, 有 1.5 倍較接受類固醇治療之受試者容易改善其身體障礙病況。	本研究首次進行是在 2011 年, 之後, 在 2013 年曾經進行一次更新, 這次是第二次更新。首次研究共納入四篇臨床試驗, 2013 年與 2016 年的重新搜尋, 並未發現任何符合搜尋條件之新研究。 納入之四篇研究分別探討不同的處置, 實證等級非常低。 四項試驗中, 僅一項試驗顯示兩組有差異, 為接受中藥治療八週後之受試者, 較接受類固醇治療之受試者容易改善其身體障礙病況。 作者無法基於尋到的少數幾篇觀察性研究做出任何結論。
Ortiz-Salas 等人 Sep. 2016 [27]	Human immunoglobulin versus plasmapheresis in GBS and Myasthenia Gravis: A	在 MEDLINE、EMBASE、Ovid、Cochrane Neuromuscular Disease Group trials、HINARI 等資料庫搜尋受試人數大於 10	自 552 篇文獻中篩選出 24 篇, 總受試人數 4657 人。這 14 篇文獻中, 14 篇討論 GBS、10 篇討論重症肌無力(myasthenia gravis)。分析結果顯示, 在這兩種疾病的治療上, 無法顯示血漿置換與 IVIG	雖然分析結果並未顯示血漿置換與 IVIG 在 GBS 與重症肌無力治療的療效與安全性有所差異。但是,

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
	meta-analysis	人之 RCT 或 analytical observational studies。以 random-effect model 進行統合分析。	在療效與安全性的表現孰優孰劣。其中，有兩項指標(住院天數長短以及呼吸器支持的使用時間)的分析結果，雖然在兩項疾病治療上，分別表現出血漿置換與 IVIG 的表現差異，但是，差異皆未達到統計顯著。	基於納入之各項研究的品質與異質性，解讀結論時宜謹慎。
Hughes 等人 Sep. 2014 [18]	Intravenous immunoglobulin for GBS (Cochrane Review)	在 MEDLINE、EMBASE、CENTRAL 等資料庫搜尋 RCT 或 quasi-randomised controlled trials。 <b>P:</b> 各種嚴重程度之孩童與成人 GBS。 <b>I:</b> IVIG。 <b>C:</b> 血漿置換(PE)、安慰劑、無處置或其他免疫調節治療。 <b>Q:</b> 主要指標為隨機分派四週後，受試者之身體障礙評估分數改善情況。	本研究首次進行是在 2001 年，之後，在 2003、2005、2007、2010、2012 年分別進行更新，這次是第六次更新。共有 12 項試驗符合納入條件。 <b>成人:</b> <u>療效</u> <b>IVIG vs. PE</b> 共有 5 篇研究 536 位受試者的數據被納入分析，在主要療效指標的表現，IVIG 與 PE 組的表現未具統計顯著差異，mean difference: IVIG 組較 PE 組改善多 0.02 分(95% CI 0.25, -0.20)，其他指標的分析結果亦未具統計顯著差異。 <b>PE follow by IVIG vs. PE alone</b> 共有一篇研究 249 位受試者被納入分析，主要療效的結果顯示，合併治療組的分數改善較單一治療多(mean difference: 0.2, 95%CI -0.04, 0.63)，雖然沒有臨床表現的顯著差異，但是無法排除其可能的額外明顯療效。 <u>安全性</u> 兩組不良事件發生率未有顯著差異，但是 IVIG 組受試者有較多可	作者總結研究結果： <u>在成人部分：</u> 根據中等程度實證資料，針對疾病嚴重程度較重之病人，如果在初始兩週內給予 IVIG 治療，則其病況復原速度，與 PE 表現相同。不良事件表現 IVIG 與 PE 表現相近，惟接受 IVIG 治療受試者有較多可能完成治療。 根據中等程度實證資料，PE 治療後給予 IVIG 治療，並未顯示顯著地額外效益。 <u>在孩童部分：</u> 根據低等級實證資料，與支持性療法相比，IVIG 可能可以加快復原速度。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
			<p>能性完成治療。</p> <p><b>孩童：</b></p> <p><u>療效</u></p> <p>共有 3 項試驗 75 為孩童受試者被納入分析，結果顯示，與支持性療法相比，IVIG 療法明顯加快病童的復原時間。主要療效指標的分析，僅有一項試驗呈現結果。該試驗共評估 21 位輕度病況孩童，結果顯示，與支持性療法相比，IVIG 療法明顯改善受試者之身體障礙評估分數(mean difference: 1.42, 95%CI 2.57, 0.27)。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>共有一項試驗 51 位孩童受試者被納入分析，無論標準治療劑量以兩天或五天給予，皆未有顯著差異之表現。</p>	
<b>孩童 GBS</b>				
Gadian 等人 Nov. 2016 [26]	Systematic review of immunoglobulin use in paediatric ne	<p>在 MEDLINE 資料庫，搜尋 2015 年 9 月前發表之研究，排除單一案例之病例報告，以及非以英文發表之文獻。</p> <p>研究對象為接受 IVIG 治療，罹患神經性發炎、神經發育疾患或神經退行性疾患之孩童病人。</p>	<p>共有 13 項試驗之研究對象為 GBS 孩童(316 位)，包含兩項隨機分派試驗、兩項世代研究、九項病例系列研究(case series)。這些研究中，最常見的主要療效指標為病況改善所需時間以及身體障礙評估分數改善情況；相關的比較品包含支持性療法、血漿置換等。</p> <p>(1) IVIG 療法對於成人 GBS 治療與血漿置換療效表現相當，且病人耐受性較好，但是這樣的情況尚未在孩童病人群中建立。</p> <p>(2) IVIG 也被用來治療其他類型的 GBS 如 Miller Fisher syndrome，但是成功案例數少，這有可能是因為病人數極少造成實證資料有侷限性，未來有可能有其他療法替代。</p>	<p>作者總結研究結果，為降低病人身體復原時間，建議將 IVIG 療法做為 GBS 孩童的治療方案之一(實證等級 B)。但是，針對需使用呼吸器輔助之病人，在給予 IVIG 治療前，應先考慮使用血漿置換療法(實證等級 B)。</p>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
			<p>(3) IVIG 有可能降低病人身體功能復原的時間(實證等級 2b, n=150), 但是並不會改善病人之身體障礙評估分數(實證等級 2b, n=76)。</p> <p>(4) IVIG 劑量分為兩天給予或五天給予, 並不會改變指標的分析結果, 但是, 有可能會增加次發之暫時性神經學症狀惡化 (secondary transient deterioration, 實證等級 2b)。</p> <p>(5) 雖然, IVIG 可以降低呼吸器輔助之留置時間(level 2b, n=33), 但是, 血漿置換可以降低呼吸器輔助留置時間的表現更佳(實證等級 2b, n=41)。</p>	
相對療效比較研究				
成人 GBS				
Y. Ye 等人 Nov. 2014 [21]	Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for GBS	本研究為一前瞻性、單一中心之隨機分派臨床試驗, 收納 2006 年 1 月份至 2012 年 12 月份, 因 GBS 入院治療之病人(中國西安)。這些病人年齡須大於 16 歲, 且在入院前 14 天有神經性症狀出現。本研究排除非典型 GBS 病人、有其他嚴重共病, 即無法接受 IVIG 或血漿置換(PE)之病人。  治療在隨機分派(1:1)後八小時內進行, 治療完成後將追蹤 2 週。主要觀察病人	共有 82 位病人被篩選, 最終有 64 位病人進入試驗(IVIG 組 32 人, PE 組 32 人)。兩組分別有六成為男性、平均年齡 32 歲(SD8.0), 症狀出現至就診之平均時間約 7 天。  在接受治療後, 無論是針對神經功能的評估抑或是其他臨床表現, 皆以 PE 組表現較佳。治療兩週後, 治療有效的比例分別為 96%(PE 組)與 79%(IVIG 組)。這兩種療法皆得以顯著降低病人血液免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、C3、C4 含量, 但以 PE 組表現具統計顯著較佳。兩組治療皆可以降低病人血液纖維蛋白原(fibrinogen)與單核球比例(monocyte percentage), 但以 PE 組表現具統計顯著較佳。(詳細數據請參閱文獻之表 4)	血漿置換與 IVIG 皆為 GBS 之有效治療選項, 但是, 在改善症狀與及早復原等指標, 血漿置換的表現較 IVIG 更佳(具統計顯著差異)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
		神經功能在治療前後的變化狀況。		
Chaudhuri 等人 Sep. 2014 [23]	Clinical outcome of GBS with various treatment methods and cost effectiveness: A study from tertiary care center in South India: Yashoda GBS Registry	本研究為一前瞻性、單一中心之隨機分派臨床試驗，收納 2008 年 5 月份至 2012 年 9 月份，因 GBS 入院之病人(南印度)。依據問診和電生理檢查結果，進一步分類疾病亞型(AIDP、AMAN、AMSAN)。病人以 1:1 比例被隨機分派至 IVIG 或血漿置換(PE)組。IVIG 以每天 0.4g/kg 連續注射五天方式給予。  療效部分主要評估病人運動異常改善狀況。成本計算方式，包含住院費用(包括 ICU 和呼吸器等費用)和雜費(如導尿管/中央靜脈導管置放、輸液幫浦、藥費等)。	共納入 37 位病人，62.1%為男性，平均年齡為 42.3±14.1 歲，屬 AIDP 亞型比例最高(56.7%)，AMAN 之比例最低(18.9%)。這些病人中，19 位(51.3%)接受 IVIG 治療，18 位(48.6%)接受 PE。  病人出院時雖然兩組病人病況改善程度相近，但是，PE 組病人的住院時間較長(IVIG: 15.1±2.2 天 vs. PE: 20.5±2.9 天，p=0.001)。  運動異常改善評估：(用 Hughes grade scale 評估，0 分為健康狀態)治療後 30 天—PE 組 0 分的病人比例為 23.8%，IVIG 組為 21%。  治療後 180 天—PE 組 0 分的病人比例為 66.6%，IVIG 組為 76.4%。  整體而言，兩組病人在出院時的表現沒有差異，之後追蹤至 30 天、60 天、180 天、一年的結果也沒有差異。  費用評估部分，PE 組的花費具統計顯著較低(USD2584.5 vs. USD4385.3，p=0.01)。	對於經濟發展中國家而言，血漿置換可能是一項較好的 GBS 處置方案。
Charra 等人 May 2014 [24]	Intravenous immunoglobulin vs plasma exchange in treatment of mechanically ventilated adults with GBS	本研究為一前瞻性、單一中心、非隨機分派臨床試驗，收納 2006 年 1 月份至 2010 年 12 月份，需呼吸器輔助治療之 GBS 病人(摩洛哥)。  依據病人之經濟能力和對於治療是否有禁忌症，將之分派 IVIG 組或血漿置換組(PE)。IVIG 以每天 0.4g/kg 連續注射五天方式給予。PE 則在 10-14 天內給予 4 次。	共納入 41 位病人(IVIG 組 21 人，PE 組 20 人)，平均年齡 37.4±9.2 歲，症狀初始至最嚴重的時間(平均)8.3±4.2 天。病人以 ICU 方式入院，主要因為呼吸功能受損(respiratory impairment)。80.5%(33 人)屬 GBS 之 AIDP 亞型，19.5%屬 AMAN 亞型。  分析結果顯示，所有病人的平均住院天數為 45.3±9.2 天(範圍 30-118 天)。ICU 的使用時間以 IVIG 組具統計顯著較短(38.2±7.6 vs. 52.4±5.3，p=0.03)。IVIG 組患者也較早脫離呼吸器的輔助治療(18.7 天 vs. 38.5 天，p=0.01)。IVIG 組病人也較早展現運動恢復狀態(10.4	作者總結試驗結果，認為與血漿置換相比，IVIG 治療能夠具統計顯著降低病人使用呼吸器輔助治療的時間，並且有較早之運動狀態回復表現。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論												
			天 vs 18.7 天, p=0.04)。兩組病人皆無因治療出現之顯著併發症。													
Krishna Kishore 等人 March 2014 [28]	Management of GBS with plasmapheresis or immunoglobulin: our experience from a tertiary care institute in South India	本研究為一回溯性研究(南印度), 主要分析 2009-2012 年間, 因 GBS 以 ICU 方式入院治療者。患者經醫師說明後, 依個人偏好選擇接受 IVIG 或血漿置換(PE)治療。前者以 0.4kg/kg/天模式治療五天, 後者則在 7-14 天內給予五次 PE。病人身體的運動功能在入院時、治療完成時、治療結束四週後分別進行評估。評估結果共分七個級別, 0 分代表完全健康, 6 分代表死亡。	共納入 90 位 GBS 病人, 其中, IVIG 組有 29 人、PE 組有 61 人。兩組平均年齡分別為 31 歲與 36 歲, 男/女比例為 63:37。 分析結果如下表所示, 無論評估時間點在治療完成時, 抑或是治療結束四週後, 兩組病人比現相近, 但以 PE 組表現略佳。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>運動功能評估</th> <th>IVIG(mean±SE)</th> <th>PE(mean±SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>入院時</td> <td>4.00±0.131</td> <td>4.02±0.068</td> </tr> <tr> <td>治療完成時</td> <td>3.31±0.150</td> <td>3.00±0.096</td> </tr> <tr> <td>治療結束四週後</td> <td>2.28±0.267</td> <td>1.33±0.161</td> </tr> </tbody> </table>	運動功能評估	IVIG(mean±SE)	PE(mean±SE)	入院時	4.00±0.131	4.02±0.068	治療完成時	3.31±0.150	3.00±0.096	治療結束四週後	2.28±0.267	1.33±0.161	作者總結分析結果, 認為無論評估時間點在治療完成時, 抑或是治療結束四週後, IVIG 組與血漿置換組病人表現相近, 但以血漿置換組表現略佳。
運動功能評估	IVIG(mean±SE)	PE(mean±SE)														
入院時	4.00±0.131	4.02±0.068														
治療完成時	3.31±0.150	3.00±0.096														
治療結束四週後	2.28±0.267	1.33±0.161														
Buraga 等人 2013 [25]	Clinical response to intravenous immunoglobulin in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	本研究為一回溯性研究(羅馬尼亞), 主要分析 2010 年 1 月至 2011 年 7 月間, 因 GBS 入院治療的 69 位病人資料。病人皆接受 IVIG 治療, 差異在於治療的時間點。	共納入 69 位病人數據, 以男性居多(42 位男性, 27 位女性), 病人症狀出現至入院的時間為四週內。作者將病人分為兩組, A 組(40 人)為在症狀出現 14 天內即接受 IVIG 治療, B 組(29 人)為在症狀出現 15-25 天始接受治療。並無病人接受呼吸器輔助治療。 所有病人對於治療皆有反應, 但是, 病人回復行走能力(無須協助)則以 A 組病人表現較佳(無數據, 參見原文獻圖 1)。治療後 6 個月時, 亦以 A 組病人有較高比例肌肉力量完全回復(80% vs. 41%)。與 IVIG 輸注相關的不良事件, 兩組表現相近。	作者總結分析結果, 認為在症狀初始之首兩週內給予 IVIG 治療, 可以縮短病人復原所需時間。												
Netto 等人 2012	A comparison of immunomodulation therapies in	本研究為一回溯性研究(印度), 主要分析 1997 年至 2007 年十年間, 因 GBS 需呼	共有 191 位病人的數據進行篩選, 最終有 173 位病人被納入分析, 包含 118 位男性, 病人的平均年齡為 33.5±21.3 歲(範圍 1~84 歲)。	作者總結分析結果, 認為針對 GBS 需呼吸器輔助的病人, 單獨接受												

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論																				
[29]	mechanically ventilated patients with GBS	吸器輔助治療並以 ICU 方式入院治療的病人。醫師基於病人年齡、病況以及經濟能力，給予 IVIG、SVP (small volume PE) 或 LVP (large volume PE) 等療法。評估指標包含死亡率、使用呼吸器時間、住院時間、運動功能改善狀況等。	進行分析時，主要針對三個次族群，亦即，僅接受 IVIG 治療(n=31)、僅接受 SVP 治療(n=30)、僅接受 LVP 治療(n=45)者。(其餘尚有 SVP+IVIG, SVP+LVP, LVP+IVIG, 類固醇+SVP, 類固醇+LVP, 類固醇+IVIG)。三個次族群共有 106 位病人，在使用呼吸器時間(p=0.61)、總住院天數(p=0.44)、出院時運動能力評估(p=0.31)等指標，皆未有具統計顯著差異的表現。	IVIG、SVP 或 LVP 治療，這些病人的表現並無顯著差異。																				
<b>孩童 GBS</b>																								
Ma 等人 Dec. 2016 [20]	Clinical efficacy of different doses of gamma globulin combined with glucocorticoid in treatment of moderate/severe acute GBS in children: a comparative analysis	本研究為一前瞻性之隨機分派臨床試驗(中國青海)，主要納入年齡 14 歲以下、病程在兩週內之急性 GBS 病人。病人被隨機分派至小劑量 IVIG 組(0.2g/kg/d)或大劑量 IVIG 組(0.4g/kg/d)。兩組 IVIG 皆連續輸注五天，並同時合併類固醇治療(先給予 methylprednisolone, 20mg/kg/d, 連續三天，之後改為口服 prednisone, 1.5mg/kg/d, 用藥兩週後，視病情逐漸降低劑量至停用)。 評估指標包含治療反應率(分“有效”:肌力恢復正常,運動功能正常;“部分有效”:肌力開始恢復且未惡化)、需呼吸器的比例、治療反應比例、不良事件比例。	在 2013 年 1 月至 2016 年 3 月間，共納入 100 位中/重度 GBS 孩童。其中，小劑量組有 48 人(男 29 人，女 19 人，年齡 2-12 歲)，大劑量組 52 人(男 28 人，女 24 人，年齡 3-13 歲)。兩組病人基礎值不具統計顯著差異。 在接受治療五天後，兩組病人的血漿炎症因子(TNG- $\alpha$ 、IL-6、CRP)皆明顯降低，且兩組表現不具統計顯著差異。其他指標(如呼吸肌麻痺、肌力提升一個等級所需時間、感覺障礙恢復時間、住院天數)的分析，兩組表現皆不具統計顯著差異。兩組病人的治療反應率和不良事件發生率亦相近，且皆不具統計顯著差異。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>組別/成效</th> <th>有效</th> <th>部分有效</th> <th>無效</th> <th>總體有效率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小劑量組</td> <td>27(56%)</td> <td>16(33%)</td> <td>5(10%)</td> <td>43(90%)</td> </tr> <tr> <td>大劑量組</td> <td>31(60%)</td> <td>17(33%)</td> <td>4(7%)</td> <td>48(92%)</td> </tr> <tr> <td>P 值</td> <td>-</td> <td>0.679</td> <td>-</td> <td>0.734</td> </tr> </tbody> </table>	組別/成效	有效	部分有效	無效	總體有效率	小劑量組	27(56%)	16(33%)	5(10%)	43(90%)	大劑量組	31(60%)	17(33%)	4(7%)	48(92%)	P 值	-	0.679	-	0.734	大劑量或小劑量 IVIG 合併類固醇療法，對於中重度急性 GBS 孩童的治療，在療效與安全性的表現相近。
組別/成效	有效	部分有效	無效	總體有效率																				
小劑量組	27(56%)	16(33%)	5(10%)	43(90%)																				
大劑量組	31(60%)	17(33%)	4(7%)	48(92%)																				
P 值	-	0.679	-	0.734																				



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
(研討會)摘要				
成人 GBS				
Maheshwari 等人 2016 [30]	Cost effectiveness in treating GBS patients with intravenous immunoglobulin as compared to therapeutic plasma exchange: A prospective randomized controlled trial	本研究為一前瞻性、單一中心之隨機分派臨床試驗(印度),主要納入需臥床或呼吸器輔助(殘障分數 4 或 5 分)之 GBS 病人。病人被隨機分派至 IVIG 組或血漿置換組(PE),並追蹤至 12 週。PE 在 7-14 天內給予 3-6 次,IVIG 在連續五天內每天給予 0.4g/kg。成本效益估算將以社會觀點(social perspective)進行。	本研究 2012 年 7 月至 2013 年 12 月間執行,納入分析的 40 位病人中,IVIG 組有 24 人、PE 組有 16 人。 <u>療效評估</u> :兩組病人平均住院時間分別為 15.33±13.89 天(IVIG 組)以及 17.88±10.13 天(PE 組)。其他分析指標,包括肢體殘障分數評估、神經病變評估量表(Overall Neuropathy Limitations Scale)、肌力評估(MRC Sum Scale)等,兩組病人在試驗期間的表現不具統計顯著差異(p>0.05)。兩組病人表現唯一具有統計顯著差異的指標,是 IVIG 組病人較快復原(2 週 vs. 4 週, p<0.05)。 <u>經濟評估</u> :政府健康照護系統支付急診住院費用為每位病人 304 美金、治療費 44 美金,病人自費 IVIG 3373 美金,PE 1601 美金。ICER 值為 4027 美金(IVIG vs. PE),約為 3.8 倍 GDP,超出 WHO 建議之 3 倍 GDP。	作者總結研究結果認為,在印度社會,若依據 ICER 值高低為評估標準,則 IVIG 屬於不符合成本效益之 GBS 治療選項,血漿置換似乎是較佳的選擇。
孩童 GBS				
Bidabadi 等人 2015 [22]	Comparison of intravenous immunoglobuline (ivig) with plasmapheresis for treatment of pediatric GBS	51 位被診斷為 GBS 之孩童(伊朗),被隨機分派接受 IVIG 治療或血漿置換治療(PE)。PE 250cc/kg 血漿被置換,IVIG 在連續五天內每天給予 0.4g/kg。	被納入分析之 51 位病人,IVIG 組孩童的平均年齡為 67.97±39.78 個月,PE 組孩童的平均年齡為 79.28±43.99 個月,64.7%(33 人)為男性。分析結果顯示,PE 組病人有較多的不良事件比例(低血鉀或貧血的比率皆為 33.33%; IVIG 組有的無菌性腦膜炎、發熱、嘔吐比例皆為 6.06%) 研究期間,有 15 位孩童需要呼吸器治療,平均使用時間分別為	作者總結研究結果認為,治療 GBS 孩童,IVIG 療法似乎較血漿置換為佳。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
			<p>11.67±2.89 天(IVIG 組)與 24.75±20.77 天(PE 組)，不具統計顯著差異。在住院時間以及恢復步行時間，兩組病童表現皆具統計顯著差異。</p> <p>住院時間：9.52±7.00 天(IVIG 組) vs. 47.00±45.07 天(PE 組)，<math>p&lt;0.001</math>。</p> <p>恢復步行時間：58.45±45.07 天(IVIG 組) vs. 140.33±50.91 天(PE 組)，<math>p&lt;0.001</math>。</p>	