

# 喜績果 100 毫克及 200 毫克膜衣錠 (Cibinqo 100mg、200mg film-coated tablets)

## 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         | Cibinqo 100mg、200mg<br>film-coated tablets  | 成分 | abrocitinib |
| 建議者          | 美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司   |    |             |
| 藥品許可證持有商     | 美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司   |    |             |
| 含量規格劑型       | 每錠含有 100 mg、200 mg abrocitinib；膜衣錠  |    |             |
| 主管機關許可適應症    | 適用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且適合接受全身性治療的成人   |    |             |
| 建議健保給付之適應症內容 | 適用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且適合接受全身性治療的成人   |    |             |
| 建議健保給付條件     | <input type="checkbox"/> 無<br><input checked="" type="checkbox"/> 有，<br>1. 限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方。<br>2. 限用於經照光治療及其他系統性（全身性）治療無效（治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷），或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性（全身性）治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者。<br><u>（1）所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少6個月，且 Eczema area severity index（EASI）<math>\geq</math>16且異位性皮膚炎皮膚紅腫體表面積需<math>\geq</math>30%且 Investigator's Global Assessment（IGA）:3~4。</u><br><u>註：Eczema area severity index（EASI）之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。</u><br><u>（2）所稱治療無效，指經完整療程後，3個月內連續兩次評估，嚴重度均符合上列第（1）點情況，且兩次評估之間相隔至少4週。</u><br><u>I. 治療必須包括足量之照光治療及包括以下三種系統性（全身性）治療之至少二種，包括 methotrexate、azathioprine、cyclosporin。</u><br><u>II. 照光治療應依學理，如光化療法（PUVA）及窄頻 UVB（nb-UVB）必須每週至少2次，療程達12週。申請時必</u> |    |             |

須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。

III. Methotrexate 合理劑量需達每週15mg、Azathioprine 為2mg/kg/d、Cyclosporin 為5mg/kg/d，足量治療至少各分別使用12週無效或是有客觀證據產生不良反應(如相隔至少4週，兩次肝功能 AST/ALT >2.5 UNL，白血球低於4000/ $\mu$ L，高血壓或腎功能異常，或是至少兩次經培養確診之皰疹性皮膚炎)或有禁忌症後，且不應同時合併使用兩種或以上傳統用藥。

IV.若臨床上發生無法耐受或特殊體質者(例如 NUDT15 或 TPMT 代謝不良基因變異型、肝腎功能不佳、或曾因服用上述藥物發生嚴重感染)，得降低前述系統性治療藥物之合理劑量(病歷中須詳述說明及紀載)。

V. 所稱「醫療因素」，係指如光過敏(經 photo patch test)、白化症(albinism)、多形性日光疹(PMLE)、或光照會使原有疾病惡化者(如紅斑性狼瘡(LE)、皮肌炎(DM)、著色性乾皮症(XP)、紫質症(PCT)及基底細胞母斑症候群(NMCCS))，或經皮膚科確診之光敏感性疾病(慢性光激性皮炎(chronic actinic dermatitis)、日光蕁麻疹(solar urticaria)、皮膚癌(skin cancer)或有皮膚癌家族史)。

3. 需經事前審查核准後使用。

(1) 初次申請時，以6個月為1個療程，經評估需續用者，每6個月需再次提出事前審查申請續用評估，且應於期滿前1個月提出，並於申請時檢附照片。

(2) 使用 abrocitinib 時，宜紀錄患者 HBsAg、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc Ab) 及 anti-HCV 資料 (若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。劑量用法之調整應參考藥物仿單，每日限用1粒，且於16週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

(3) abrocitinib 初次申請核准，於治療滿6個月後，經評估需續用者，申請續用時，需檢附照片證明初次申請治療6個月後，與初次治療前之療效達 EASI 50 方可申請使用。停藥超過3個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。

(4) 若患者曾核准使用治療乾癬之生物製劑，需等到乾癬症狀消失後，至少兩年才能提出申請。或申請前須切片確定排除乾癬診斷並經皮膚科專科醫師確立診斷。

4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單資訊，重要之排除使用狀況包括但不限於：

|                 |  |
|-----------------|--|
|                 | <p>(1) <u>懷孕或正在授乳的婦女。</u></p> <p>(2) <u>寄生蟲（蠕蟲）感染。</u></p> <p>(3) <u>活動性嚴重全身性感染</u></p> <p>5. <u>需停止治療應參照藥物仿單之禁忌情形，如果發生下列現象應停止治療：</u></p> <p>(1) <u>不良事件，包括：</u></p> <p>I. <u>惡性腫瘤。</u></p> <p>II. <u>懷孕與授乳期間</u></p> <p>III. <u>寄生蟲（蠕蟲）感染</u></p> <p>IV. <u>嚴重的間發性感染症（暫時停藥即可）</u></p> <p>(2) <u>療效不彰：患者經過6個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 EASI 改善未達50%。</u></p> <p>6. <u>暫緩續用之相關規定：</u></p> <p>(1) <u>暫緩續用時機：使用 abrocitinib 治療1年後符合 EASI &lt; 16 者。</u></p> <p>(2) <u>暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有50%復發或 EASI ≥ 16（需附上次療程治療前、後，及本次照片）。</u></p> <p>7. <u>治療期間 dupilumab 與 abrocitinib 不得併用。</u></p> <p>◎附表三十二：<u>異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數【Eczema Area and Severity Index（EASI）】</u></p> <p>◎附表三十二之 OO：<u>全民健康保險異位性皮膚炎使用 abrocitinib 申請表</u></p> |
| 建議療程            | 建議劑量為 200 毫克或 100 毫克每日一次。對大多數病人的建議起始劑量為 200 毫克每日一次，對 65 歲以上或其他有較高風險發生副作用的病人，建議起始劑量為 100 毫克每日一次。治療期間可依據耐受性及療效而減少或增加劑量。當病人接受 200 毫克之劑量並達到疾病控制後可考慮調降劑量。持續治療至出現所擬的健保給付條件中停止治療與暫緩續用之規定為止。   |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥  | <input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥<br><input type="checkbox"/> 突破創新新藥   |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品<br><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：綜合考量我國許可適應症、健保給付規定，本報告認為 dupilumab 為本案藥品適當的療效參考品，藥品比較表詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

#### （一）相對療效

本報告尋獲之 abrocitinib 臨床療效相關文獻共有 5 項臨床試驗，包含 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE、JADE DARE、JADE REGIMEN 等臨床試驗，以及 1 項延伸研究 JADE EXTEND，與 1 項統合分析、3 項網絡統合分析。有關 abrocitinib 與 dupilumab 比較之試驗結果，大致顯示 abrocitinib 200 mg 可較快速的緩解異位性皮膚炎的搔癢反應，但長期各項療效結果並無顯著差異；以下擷取部分療效指標數據供參。

| JADE-COMPARE 試驗 |                                       |                                       |                                     |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 療效指標            | Abrocitinib 100mg<br>+局部療法<br>(n=238) | Abrocitinib 200mg<br>+局部療法<br>(n=226) | Dupilumab 300mg<br>+局部療法<br>(n=242) |
| 第 2 週達 PP-NRS4  | 31.8%                                 | <b>49.1%</b>                          | <b>26.4%</b>                        |
| 第 12 週達 IGA 反應  | 36.6%                                 | 48.4%                                 | 36.5%                               |
| 第 12 週達 EASI-75 | 58.7%                                 | 70.3%                                 | 58.1%                               |
| 第 16 週達 EASI-75 | 60.3%                                 | 71.0%                                 | 65.5%                               |
| JADE-DARE 試驗    |                                       |                                       |                                     |
| 療效指標            | Abrocitinib 200mg<br>+局部療法<br>(n=362) |                                       | Dupilumab 300mg<br>+局部療法<br>(n=365) |
| 第 2 週達 PP-NRS4  | <b>48%</b>                            |                                       | <b>26%</b>                          |
| 第 4 週達 EASI-90  | <b>29%</b>                            |                                       | <b>15%</b>                          |
| 第 16 週達 EASI-90 | <b>54%</b>                            |                                       | <b>42%</b>                          |

註：粗體標示者表示組間達顯著差異。

PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale。PP-NRS4 指 PP-NRS 分數相較基期進步≥4 分。

IGA: Investigator Global Assessment。IGA 反應指 IGA 分數為 0 或 1 且相較基期進步 2 分以上。

EASI: Eczema Area and Severity Index。EASI-75/EASI-90 指 EASI 分數相較基期改善 75%/90% 以上。

#### （二）安全性

除前述研究外，本報告另有尋獲 1 項與 abrocitinib 安全性有關的合併分析；整體而言，abrocitinib 最常見的不良事件包括噁心、頭痛、青春痘、鼻咽炎及上呼吸道感染等。

#### 四、醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考，本報告自主要醫療科技評估組織評估報告

重點摘錄相關意見。於加拿大 CADTH 評估報告中病人團體強調有多種治療選擇對異位性皮膚炎的重要性，可讓個別病人選擇適合的治療；於蘇格蘭 SMC 評估報告中病人與照顧者認為 abrocitinib 為口服藥品，可以方便帶回家使用。

## 五、成本效益：

### (一) 國內藥物經濟學研究

建議者提供一份成本效用研究，採用健保署觀點，評估 abrocitinib 用於異位性皮膚炎的成本效用。基礎分析顯示 abrocitinib 200 mg 相較於 dupilumab 具有較高的 QALY 及較低的成本，為具有優勢的治療策略，而 abrocitinib 100 mg 相較於 dupilumab 則具有較低的 QALY 及較低之成本。本報告認為該研究的設計大致合宜，且經濟模型架構及參數設定多有參考我國情境並說明理由，因此整體資訊參考程度尚稱充分，唯在模型架構及部分參數推估仍有限制，例如未將給付規定中之暫緩續用條件納入考量，但因 abrocitinib 與 dupilumab 兩機轉藥品在治療起效及維持時間的差異，可能增加分析結果的不確定性。

### (二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 於民國 111 年 9 月公告評估報告，建議在符合相關條件前提下收載 abrocitinib 作為 12 歲(含)以上患有中至重度異位性皮膚炎，且對最高耐受劑量局部治療併用照光治療(可取得時)，及 methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil、azathioprine 至少一種治療無效(或不適用、或無法耐受)病人之治療；CADTH 推估與 dupilumab 相比，abrocitinib 200 mg 是具有優勢的選擇，但考量 dupilumab 因價格協商可能需要有更大幅度的降價，致 abrocitinib 的價格可能不具成本節省的效果。
2. 英國 NICE 於民國 111 年 8 月公告評估報告，建議在商業協議(commercial arrangement)下提供 abrocitinib 用於 12 歲以上、對至少一種全身性免疫抑制治療無效(或不適用)之中至重度異位性皮膚炎病人。分析模型在考量療效證據及效用值不確定性後，委員會推估 abrocitinib 之 ICER 值使其應可在英國國民健康服務體系資源下有效利用。

## 六、財務衝擊

- (一) 建議者預估本案藥品給付用於治療異位性皮膚炎後，未來五年使用人數約為第一年 1,010 人至第五年 2,370 人，年度藥費約為第一年 3.32 億元至第五年 7.78 億元，扣除取代藥費及其他醫療費用支出減少後，對健保整體財務影響約為第一年節省 2.19 億元至第五年節省 3.64 億元。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮在於病人數推估，因其引用文獻推估目標族群所設定之條件較建議給付規定寬鬆，且本案藥品市占率設定 70% 具有不確定性。本報告經相關參數校正後，預估未來五年本案藥品使用人數約為第一年 180 人至第五年 360 人，年度藥費約為第一年 0.60 億元至第五年 1.19 億元，扣除取代藥費後對健保整體財務影響約為第一年節省 0.21 億元至第五年節省 0.42 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依112年1月藥品專家諮詢會議結果，以及後續因應同藥理機轉藥品Rinvoq Extended-Release Tablets 15mg (upadacitinib)健保支付價之調整，以本品的初核價格更新財務影響，預估未來五年的本品使用人數約為第一年180人至第五年360人，本品年度藥費約為第一年0.55億元至第五年1.08億元，扣除可取代藥費後，對健保財務影響約為第一年節省0.27億元至第五年節省0.53億元。

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       | Cibinqo  | Dupilumab  |
| 主成分/含量    | abrocitinib 100 mg & 200 mg  | dupilumab 300 mg   |
| 劑型/包裝     | 膜衣錠  | 預充填式注射劑  |
| WHO/ATC 碼 | D11AH08  | D11AH05  |
| 主管機關許可適應症 | 適用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且適合接受全身性治療的成人  | <ol style="list-style-type: none"> <li>異位性皮膚炎：可用於治療 6 歲(含)以上患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。</li> <li>氣喘(略)。</li> <li>慢性鼻竇炎合併鼻瘻肉(略)。</li> </ol> |
| 健保給付條件    | 擬訂中  | 見附錄一   |
| 健保給付價     | 擬訂中  | 16,428 元   |
| 仿單建議劑量與用法 | 建議劑量為 200 毫克或 100 毫克每日一次。對大多數病人的建議起始劑量為 200 毫克每日一次，對 65 歲以上或其他有較高風險發生副作用的病人，建議起始劑量為 100 毫克每日一次。治療期間可依據耐受性及療效而減少或增加劑量。當病人接受 200 毫克之劑量並達到疾病控制後可考慮調降劑量。 | 於成人病人的建議劑量為一劑起始劑量 600 毫克(300 毫克注射兩劑)，接著以 300 毫克隔週 (every other week) 注射一次。   |
| 療程        | 持續治療至出現建議健保給付條件中停止治療與暫緩續用之規定為止。  | 持續治療至出現健保給付條件中停止治療與暫緩續用之規定為止。  |
| 每療程花費     | 擬訂中  | 初次使用 300 毫克注射兩劑共 32,856 元，後續每兩週注射一劑 16,428 元。  |
| 具直接比較試驗   |  | √  |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| (head-to-head comparison)      |   |
| 具間接比較<br>(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<br>(加拿大) | <p>於 2022 年 9 月公告，建議給付 abrocitinib 用於治療 12 歲以上難治型中度至重度異位性皮膚炎病人，包括緩解搔癢，病人須曾對其他全身性治療藥品(如類固醇或生物製劑)反應不足、不適合使用或無法耐受，惟須符合下列限制條件。</p> <p>(一) 開始使用條件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>病人必須曾接受足量(有文件記載難治型疾病)，或無法耐受(有文件記載無法耐受)，或不適合使用下列各項治療： <ol style="list-style-type: none"> <li>治療 AD 最大可耐受劑量之局部治療合併照光治療(若可使用)，以及；</li> <li>治療 AD 最大可耐受劑量之局部治療合併以下 4 項中至少 1 項全身性免疫調節劑(methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil、azathioprine)。</li> </ol> </li> <li>申請開始使用時，醫師必須提供 EASI 分數與 IGA 分數。</li> </ol> <p>(二) 續用條件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>初次申請之治療期間以 20 週為限；在初次核准後之續用申請時，醫師必須提供臨床效果有效益的證據，定義為經 20 週治療，EASI 分數相較基期改善 75%以上(EASI-75)。</li> <li>對於後續之續用申請，醫師每 6 個月必須提供相較基期維持 EASI-75 的證據。</li> </ol> <p>(三) 處方條件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>病人必須由皮膚科醫師、過敏專家醫師、臨床免疫學醫師或具中度至重度 AD 治療經驗的兒科醫師處方。</li> <li>Abrocitinib 不應與照光治療、任何免疫調節劑(包括生物製劑)或其他 JAK 抑制劑合併使用以治療中度至重度 AD。</li> </ol> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | <p>(四) 價格條件<br/>價格須調降 52%至 56%方能讓 ICER 值達到 50,000/QALY。</p> <p>(五) 採用可行性<br/>必須清楚說明 abrocotinib 採用的可行性(feasibility of adoption of abrocitinib)。</p>  |
| PBAC (澳洲) | 至 2022 年 9 月 30 日止，查無相關報告。   |
| NICE (英國) | <p>於 2022 年 8 月 3 日公告，建議 abrocitinib 作為中度至重度 AD 成年與 12 歲以上年輕病人且適合使用全身性治療者的治療選項，惟須同時符合下列條件：</p> <p>(一) 疾病對至少 1 項全身性免疫抑制劑沒有反應，或不適合使用全身性免疫抑制劑。</p> <p>(二) 廠商根據商業協議提供 abrocitinib。</p> <p>於使用第 16 週進行評估，若 AD 對 abrocitinib 反應不足則須停藥，其中，反應不足的定義為：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 與開始治療時相比，EASI 分數下降至少 50% (EASI-50)；<u>且</u></li> <li>• 與開始治療時相比，皮膚相關生活品質分數 (DLQI) 下降至少 4 分。</li> </ul> |

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。

# 【喜濱果 100 毫克及 200 毫克膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 112 年 03 月 25 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

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) 是一種慢性、搔癢、發炎性皮膚疾病，多數發生於幼年並可能持續至成年，少數發生於中年或晚年。此疾病的特性包括反覆復發、搔癢、局部濕疹，往往隨季節起伏。基因 (filaggrin mutation) 與環境 (溫度、紫外線輻射、空氣汙染、水質硬度、家居衛生) 間交互作用、皮膚屏障失能、微生物不平衡、免疫失調等傾向因素 (predisposing factors)，以及環境中皮膚發炎的誘發因素 (triggering factors)，包括壓力、出汗、羊毛衣服、皮膚過敏等，均扮演 AD 病理生理學重要角色。發炎反應從皮膚屏障破壞與表皮發炎性樹突細胞、先天性淋巴細胞活化開始，接著吸引侵入的第二型 T 輔助細胞 (Th2)，濕疹病變由 Th2 失調相關發炎造成，而異常活化的 T 細胞會釋放細胞激素至皮膚，主要為 interleukin-4、interleukin-13 與 interleukin-31，這些細胞激素會活化下游的 Janus kinase (JAK) 路徑，也會藉由活化 B 細胞與漿細胞進一步促進發炎反應、搔癢與製造與抗原相關的 IgE[1]。

AD 的臨床症狀依年齡有所不同，兒童 AD 的特徵為反覆發作的急性濕疹樣病灶、嚴重搔癢及不適，皮膚為濕疹樣紅色斑塊，且有滲出液，初期有水泡及結

痂，日久則有脫屑、龜裂及苔癬化情形，而成人 AD 則以表皮增生、慢性病灶表現為主，有些人會呈現非四肢屈側病灶的分布及非典型的型態變化，如錢幣狀、水泡狀、類蕁疹及類脂漏性皮膚炎型態。AD 的盛行率在過去數十年來不斷增加，根據全球疾病負擔 (Global Burden of Disease) 研究，AD 在兒童的盛行率為 15% 至 20%、在成人為 10%；在台灣，2010 年統計的 AD 盛行率為 1.28%[1, 2]。

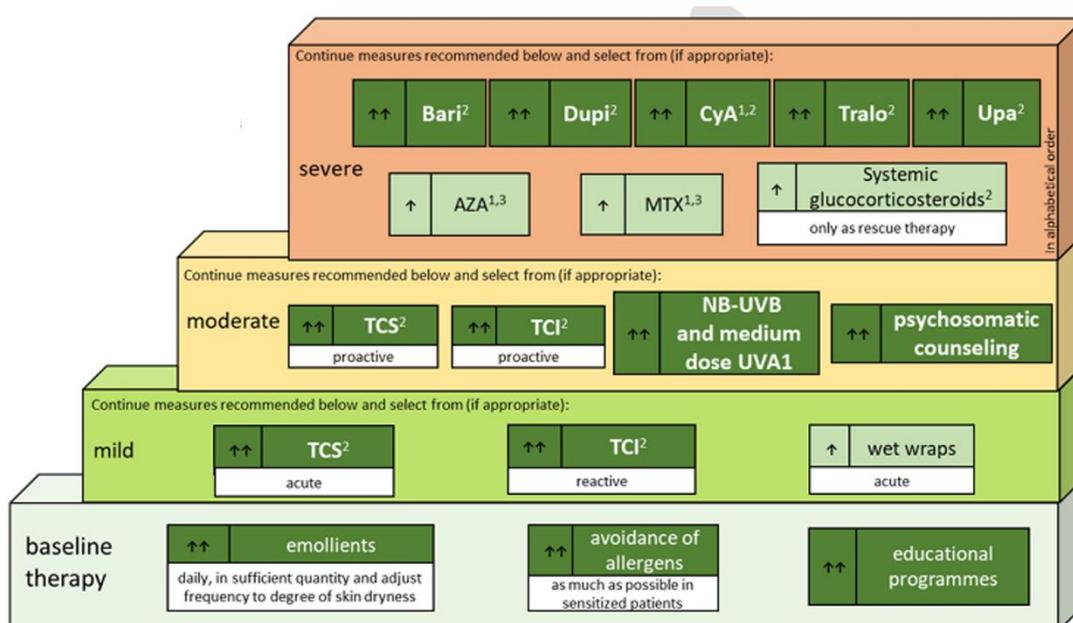
AD 的臨床診斷會依據病人出現的臨床症狀判斷，參考美國皮膚科醫學會 (American Academy of Dermatology) 的 AD 診斷條件，包括(1)必要症狀(essential features)，指診斷 AD 病人必須要有的症狀，包括濕疹與搔癢；(2)重要症狀 (important features)，指大部分病人會出現可支持 AD 診斷的症狀，如早期發生 (年紀 2 個月至 6 個月之間發生) 及異位性 (個人或家族的異位性體質病史像氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎) 與乾燥症 (xerosis)；(3)相關症狀 (associated features)，指可能可以判斷為 AD 但非常不具特異性的 AD 症狀，如非典型血管反應與毛囊周圍病變。AD 的嚴重程度對於治療相當重要，許多疾病嚴重度分數像是 SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis index)、EASI (Eczema Area and Severity Index)、POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)、IGA (Investigator Global Assessment) 與病人生活品質測分數均常被用於臨床試驗中，其中，由於 POEM 僅需詢問病人過去 7 天的 7 項症狀包括搔癢、睡眠干擾、乾燥、脫屑、皮膚滲液、流血、龜裂等之頻率，一般不需花費超過 2 分鐘，故會被用於臨床實務中[1]。

英國 NICE 依肉眼可見的濕疹嚴重性、影響生活品質與心理健康的程度，對 AD 疾病嚴重度進行界定；輕度 AD 指有乾燥粗糙區域、不頻繁的搔癢 (具或不具小區域紅腫)、輕度影對日常活動、睡眠與心理健康影響；中度 AD 指有乾燥粗糙區域、頻繁的搔癢、紅腫 (具或不具脫屑與局部皮膚增厚)、中度影響日常活動與心理健康、頻繁的干擾睡眠；重度 AD 指廣泛的乾燥粗糙區域、不停的搔癢、紅腫 (具或不具脫屑、廣泛皮膚增厚、流血、皮膚滲液、龜裂、顏色改變)、嚴重影響日常活動與心理健康、晚上失眠[3]。

在 AD 的整體照護方面，主要可分為基礎治療、局部治療與全身性治療，其中，基礎治療包括潤膚劑的使用、病患衛教、避免接觸刺激物和過敏原，局部治療包括局部皮質類固醇 (topical corticosteroids, TCS)、局部鈣調磷酸酶抑制劑 (topical calcineurin inhibitors, TCI)、照光治療 (NB-UVB or UVA1)，全身性治療包括全身性皮質類固醇、全身性免疫調節劑如 cyclosporin (CyA)、azathioprine (AZA)、(MTX)、dupilumab (Dupi)、tralokinumab (Tralo)、abrocitinib (Abro)、baricitinib (Bari)、upadacitinib (Upa)；本報告首先參考 2020 年台灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識，該共識建議如果患者出現 AD 的急性徵象和症狀，第 1 步治療是立即以抗組織胺和 TCS 控制搔癢和發炎，如果症狀加重，則可考慮使用第 2 步治療方案，包含短期使用高劑量全身性皮質類固醇、照光治療，或合理

使用抗生素控制感染，若這些療法無法有效控制病情，則可搭配第3步治療選項，如全身性免疫調節劑、強效的 TCS、替代療法或心理治療，可能會有幫助，而一旦病情得到控制，可考慮接受維持治療（TCS 或 TCI 或照光治療 NB-UVB），如果病灶完全緩解，則可持續基礎治療[4]。

本報告進一步參考歐洲皮膚科論壇於 2022 年 6 月公告的異位性皮膚炎指引（EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema），該指引建議 AD 病人接受基礎治療包括每天使用足量潤膚劑並依皮膚乾燥程度調整、避開過敏原、衛教計畫，除基礎治療，指引針對不同嚴重程度的 AD 建議使用不同治療選項，如圖一所示[5]。



圖一、成人異位性皮膚炎分階治療計畫

↑↑(深綠色)指強烈建議使用該治療選項/↑(淺綠色)指薄弱建議使用該治療選項

針對輕度 AD 病人，強烈建議急性惡化(acute)時使用局部皮質類固醇(TCS)，並根據疾病變化(reactive)使用局部鈣調磷酸酶抑制劑 (TCI)；薄弱建議於急性惡化時使用濕敷療法 (wet wraps)。

針對中度至重度 AD 病人，強烈建議的治療選項包括積極使用 TCS 或 TCI、照光治療 (NB-UVB or UVA1)、心理諮商、baricitinib、dupilumab、cyclosporin、tralokinumab、upadacitinib；薄弱建議的治療選項包括 azathioprine、methotrexate 以及救援性治療使用全身性皮質類固醇。

指引建議適合使用全身性治療的 AD 病人包括疾病嚴重度分數高的 AD 病人，例如 SCORAD 分數 50 以上，或是適當使用局部治療（如 TCS 合併照光治療）仍沒有臨床反應的 AD 病人，或是遵照適當治療仍無法參與日常活動的 AD 病人；

對於適合使用全身性治療的「嚴重」AD 病人會依據國家當局政策使用不同疾病嚴重度分數而有所不同。

指引提及 JAK 抑制劑包括 baricitinib、upadacitinib 與 abrocitinib 屬於快速起效藥品 (fast-acting)，而 Th2 阻斷劑如 dupilumab、tralokinumab 則需幾週才能完全發揮其藥效。由於本案藥品 abrocitinib 在指引共識形成後才被歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准用於成人 AD，因此，尚未被列於成人異位性皮膚炎分階治療計畫中，但可參考與其同藥理機轉 JAK 抑制劑之建議治療定位，應屬嚴重 AD 病人中強烈建議的全身性治療選項之一。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品「喜濱果 100 毫克及 200 毫克膜衣錠」之有效成分為 abrocitinib，是 JAK1 抑制劑。JAK 屬於細胞內酵素，此酵素會傳遞細胞激素或生長因子與細胞膜上的受體發生交互作用後所產生的訊號，從而影響造血作用與免疫細胞功能。JAK 會促使訊號傳導與轉錄活化因子 (STAT) 磷酸化及活化，STAT 則會調節細胞內活性，包括基因表現。抑制 JAK1 可透過阻止 STAT 磷酸化與活化，調節此訊號傳遞路徑。

本案藥品經我國主管機關許可之適應症為「適用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且適合接受全身性治療的成人」。基於建議者此次建議納入健保給付之適應症及申請之給付條件，本案藥品之治療目標病人群為「經照光治療及其他全身性治療無效，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他全身性治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者」，其中，全身性治療必須包括至少兩種下列藥品：methotrexate、azathioprine、cyclosporin；此外，依據建議者送審資料，本案藥品治療定位為單方使用於治療目標病人群。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 頁面[6]，查得本案申請藥品 abrocitinib 之 ATC 分類碼為 D11AH08，屬於其他皮膚科製劑 (D11A, other dermatological preparations) 中的皮膚炎藥品，排除皮質類固醇 (D11AH, agents for dermatitis, excluding corticosteroids)。ATC 分類碼屬於 D11AH 者共有 8 種成分，除本案藥品外，尚有 2 種成分包括 dupilumab (D11AH05) 以及 crisaborole (D11AH06) 於我國具有治療異位性皮膚炎之許可適應症。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[7]，以「異位性皮膚炎」做為適應症 (藥品) 關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」或「口

服劑型」<sup>a</sup>，共尋獲 17 筆資料（口服劑型 15 筆、注射劑型 2 筆），經逐項篩選，在排除屬異位性皮膚炎症狀緩解之抗過敏、止癢劑 cyproheptadine 後，除本案藥品外，共有 4 種藥品之許可適應症涵括「異位性皮膚炎」，包括 cyclosporin、baricitinib、upadacitinib、dupilumab。

最後，參考歐洲皮膚科論壇公告的異位性皮膚炎指引[5]，針對中度至重度異位性皮膚炎患者，強烈建議的全身性治療包括 baricitinib、dupilumab、cyclosporin、tralokinumab、upadacitinib。

綜合上述資料，考量歐洲皮膚科論壇異位性皮膚炎治療指引建議內容，並參考我國許可適應症、健保收載情況[8]及藥品給付規定[9]，彙整與本案藥品用於「經照光治療及其他全身性治療無效，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他全身性治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者」具有相近治療地位之藥品相關資訊於表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

| ATC 分類碼<br>成分名          | 我國許可適應症  | 劑型  | 單位含量              | 健保現行給付條件                                |
|-------------------------|--|-----|-------------------|---|
| L04AA37<br>baricitinib  | 1. 類風濕性關節炎(略)。<br>2. 異位性皮膚炎：治療適合接受全身性治療的中度至重度異位性皮膚炎之成人病人。  | 膜衣錠 | 2 mg、<br>4 mg     | 1. 類風濕性關節炎成人病人(略)。<br>2. 異位性皮膚炎：健保尚未收載。 |
| L04AA44<br>upadacitinib | 1. 類風濕性關節炎(略)。<br>2. 乾癬性關節炎(略)。<br>3. 僵直性脊椎炎(略)。<br>4. 異位性皮膚炎：治療患有中度至重度異位性皮膚炎，適合全身性療法的成人及 12 歲(含)以上青少年 | 錠劑  | 15 mg             | 1. 類風濕性關節炎成人病人(略)。<br>2. 異位性皮膚炎：健保尚未收載。 |
| D11AH05<br>dupilumab    | 1. 異位性皮膚炎：可用於治療 6 歲(含)以上患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的病   | 注射劑 | 200 mg、<br>300 mg | 異位性皮膚炎：健保已收載；給付條件詳見附錄一。                 |

<sup>a</sup> 此係考量本案藥品為針對異位性皮膚炎進行全身性治療的口服製劑，故本報告僅搜尋「口服劑型」與「注射劑型」等屬異位性皮膚炎全身性治療之藥品許可證。

| ATC 分類碼<br>成分名                   | 我國許可適應症  | 劑型  | 單位含量                        | 健保現行給付條件 |
|----------------------------------|--|-----|-----------------------------|----------|
|                                  | 人。可併用或不併用<br>局部皮質類固醇治<br>療。<br>2. 氣喘(略)。<br>3. 慢性鼻竇炎合併鼻<br>肉(略)。 |     |                             |          |
| D11AH08<br>abrocitinib<br>(本案藥品) | 適用於治療患有中度至<br>重度異位性皮膚炎且適<br>合接受全身性治療的成<br>人。                     | 膜衣錠 | 50 mg、<br>100 mg、<br>200 mg | 建議收載中。   |

### 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<br>(加拿大) | 於 2022 年 9 月公告。                        |
| PBAC (澳洲)            | 至 2022 年 9 月 30 日止，查無相關報告。             |
| NICE (英國)            | 於 2022 年 8 月 3 日公告。                    |
| 其他實證資料               | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2022 年 5 月 6 日公告。 |
|                      | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。          |
| 建議者提供之資料             | 2022 年 9 月收訖。                          |

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

#### (一) CADTH (加拿大)

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 在經共同藥物審查 (common drug review, CDR) 後於 2022 年 9 月公告一份與本案相關之

評估報告，相關重點整理於下[10]：

### 1. 委員會建議

建議給付 abrocitinib 用於治療 12 歲以上難治型中度至重度異位性皮膚炎病人，包括緩解搔癢，病人須曾對其他全身性治療藥品（如類固醇或生物製劑）反應不足、不適合使用或無法耐受，惟須符合表四的限制條件。

表四 加拿大 CADTH 給付 abrocitinib 之限制條件與原因

| 限制條件  | 原因   |
|---|--|
| 開始使用條件  |  |
| 1. 病人必須曾接受足量(有文件記載難治型疾病)，或無法耐受(有文件記載無法耐受)，或不適合使用下列各項治療：<br>1.1 治療 AD 最大可耐受劑量之局部治療合併照光治療(若可使用)， <u>以及</u><br>1.2 治療 AD 最大可耐受劑量之局部治療合併以下 4 項中至少 1 項全身性免疫調節劑(methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil、azathioprine)。 | 針對局部治療無效之難治型中度至重度 AD，過去多年以來的傳統治療方法包括較舊的免疫調節劑；雖然對這些藥品長期使用有安全性上的疑慮，但使用全身性免疫調節劑的臨床經驗越來越豐富且相比較新的藥品其價格相當便宜。CDEC 認為治療難治型 AD 時在企圖使用 abrocitinib 之前會先使用至少一項傳統免疫調節劑；而且，CDEC 評估 abrocitinib 的各項試驗中，AD 病人先前使用至少一項全身性治療的病人比例大多介於 40%至 50%之間。 |
| 2. 申請開始使用時，醫師必須提供 EASI 分數與 Investigator Global Assessment 分數。   | Abrocitinib 相關試驗納入 EASI 分數 $\geq$ 16 且 IGA 分數 $\geq$ 3 的病人。  |
| 續用條件  |  |
| 3. 初次申請之治療期間以 20 週為限；在初次核准後之續用申請時，醫師必須提供臨床效果有效益的證據，定義為經 20 週治療後，EASI 分數相較基期改善 75%以上 (EASI-75)。  | 臨床專家表示於臨床實務上會於開始使用 abrocitinib 16 至 20 週後評估病人對治療的反應，之後每 6 個月評估一次。<br>樞紐性試驗中的主要療效指標為 EASI-75。   |
| 4. 對於後續之續用申請，醫師每 6 個月必須提供相較基期維持 EASI-75 的證據。  |  |
| 處方條件  |  |
| 5. 病人必須由皮膚科醫師、過敏專家醫師、臨床免疫學醫師或具中度至重度 AD 治療經驗的兒科醫師處方。   | 準確診斷與追蹤難治型中度至重度 AD 相當重要，確保 abrocitinib 被處方用於最合適的病人。  |

| 限制條件   | 原因   |
|--|--|
| 6. Abrocitinib 不應與照光治療、任何免疫調節劑(包括生物製劑)或其他 JAK 抑制劑合併使用以治療中度至重度 AD。  | 沒有證據顯示 abrocitinib 與照光治療、任何免疫調節劑(包括生物製劑)或其他 JAK 抑制劑合併使用治療中度至重度 AD 有好處。   |
| 價格條件   |  |
| 7. 價格須調降。  | abrocitinib 100 mg 合併標準治療相比標準治療之 ICER 值為 156,735/QALY gained; abrocitinib 200 mg 合併標準治療相比 abrocitinib 100 mg 合併標準治療之 ICER 值為 231,013/QALY gained。<br>abrocitinib 價格須調降 52%至 56% 方能讓 ICER 值達到 50,000/QALY gained。 |
| 採用可行性  |  |
| 8. 必須清楚說明 abrocitinib 採用的可行性 (feasibility of adoption of abrocitinib)。   | 由於 CADTH 與廠商估算的財務影響不同，因此，必須清楚說明財務影響不確定性的大小，確保 abrocitinib 採用的可行性。  |
| 備註：  |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 照光治療可能無法在所有縣市均可行，地域限制導致無法接受照光治療不應成為病人接受 abrocitinib 治療的排除條件。</li> <li>2. 足量治療且反應不足(難治)的定義可採用與 abrocitinib 臨床試驗中相似的條件，如達到 EASI-75。</li> <li>3. 臨床專家指出 AD 病人使用照光治療、methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil、azathioprine 等各項「足量治療」的定義為： <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1 照光治療：一般治療期間為 12 週(一週 3 次)</li> <li>3.2 Methotrexate：每週 10 mg 至 20 mg 使用 12 週</li> <li>3.3 Cyclosporin：2.5 mg/kg/day 至 5 mg/kg/day 使用 12 週</li> <li>3.4 Mycophenolate mofetil：一天兩次 1 g 使用 12 週</li> <li>3.5 Azathioprine：1.5 mg/kg/day 至 2.5 mg/kg/day 使用 12 週。</li> </ol> </li> </ol> |  |

## 2. 建議理由

- (1) 在 4 項臨床試驗中 (包含 abrocitinib 單獨使用的試驗 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2 以及 abrocitinib 合併標準治療的試驗 JADE-COMPARE 與 JADE TEEN)，以 abrocitinib 治療 AD 相比安慰劑可減輕 AD 嚴重度與症狀。

- (2) Abrocitinib 可以滿足病人一些重要的需求，包括減輕 AD 嚴重度與症狀、改善健康相關生活品質。
- (3) Abrocitinib 相比標準治療並不認為具成本效益；經濟評估證據建議價格須調降 52%至 56%以達到 ICER 閾值。
- (4) 基於公開的牌價，abrocitinib 在未來 3 年可節省公共藥品計畫花費約 5 千萬元；根據 dupilumab 協商後價格可能會需要調降，此時 abrocitinib 也許變得無法節省花費。

### 3. 治療地位

CDEC 同意臨床專家認為使用 abrocitinib 需先使用 dupilumab 不應被列為 abrocitinib 開始使用條件。Abrocitinib 與 dupilumab 兩藥品在此適應症中的病人族群有相同治療地位。

### 4. 委員會評估資料

委員會主要療效評估的證據引用自 abrocitinib 樞紐與第三期隨機對照試驗及其延伸用以補充隨機對照試驗證據不足之處的研究，共納入 6 項雙盲、第三期隨機對照試驗包括 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE、JADE TEEN、JADE DARE 與 JADE REGIMEN，以及 1 項延伸研究 JADE EXTEND，對於上述納入研究，委員會之評述如下：

- (1) 各納入試驗的基期人口學特徵在治療組間大致上有相當好的平衡。由於試驗是以安慰劑為對照組，因此，雖然採雙盲方式進行，但可能有部份病人會藉由 AD 情況改善或惡化、是否使用救援性治療來推論其接受的治療藥品。
- (2) 資料缺失 (missing data) 較常在試驗中的安慰劑組發生，且可能會導致結果偏差而偏好活性治療，基於分析方法與插補 (imputation) 資料缺失時假設資料的缺失是隨機發生 (例如將缺失資料差補為沒有反應者)；然而，執行敏感度分析探討資料缺失的影響時，結果維持穩固。
- (3) JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE、JADE DARE 等 4 項試驗統計檢測階層 (statistical testing hierarchies) 中的所有療效指標均達顯著差異；而 JADE TEEN 的統計檢測階層停在第一個關鍵次要療效指標 (PP-NRS4 反應)，但廠商仍繼續計算其餘關鍵次要療效指標無實質意義的 p 值 (nominal P values 僅能被視為描述性質)。
- (4) 針對先前使用至少 1 種 AD 全身性治療的次族群分析，僅分析主要療效指標與關鍵次要療效指標，值得注意的是在此次族群中，治療組間基期的疾病嚴重度並不平衡；然而，整體而言，被諮詢的臨床專家表示次族群分析顯示不論先前有或沒有使用 AD 全身性治療，對 abrocitinib 治療的反應相似。
- (5) 納入試驗篩選中度至重度 AD 的診斷條件與加拿大臨床實務上相同，被諮詢

的臨床專家指出試驗納入的病人族群可合理的反映加拿大目標病人族群，並表示共同主要療效指標 (EASI 與 IGA) 是臨床相關的且會常規用於臨床評估對 abrocitinib 治療的反應。

- (6) AD 是一種慢性疾病，故 abrocitinib 會長期用於需要全身性治療的 AD 病人，然而，納入的臨床試驗僅有短期資料 (12 週與 16 週)，或有限的長期資料 (JADE EXTEND 與 JADE REGIMEN)。根據上述，完整的呈現長期研究結果可幫助描繪使用 abrocitinib 治療 AD 的長期療效與安全性。
- (7) JADE EXTEND 僅有期中分析資料，而延伸研究往往會受限於選擇性偏差，由於只有可耐受藥品與完成試驗的病人會被納入；期中分析顯示，在第 48 週時，有一大部分的病人退出 abrocitinib 100 mg 組 (22.9%) 與 abrocitinib 200 mg 組 (20.0%)。另外，值得注意的是在可推論性方面，納入 JADE EXTEND 中的病人若先前使用 dupilumab 至第 16 週未達 IGA、EASI-75 與 PP-NRS4 反應，則會被視為對 dupilumab 沒有反應，但 16 週可能無法充分顯現 dupilumab 的療效，且 dupilumab 於加拿大的給付規定是開始使用 6 個月後才評估其療效。

委員會療效評估的證據也納入 3 項間接比較，其中 2 項是由廠商提供、並未公開的間接比較 (1 項網絡統合分析[NMA]與 1 項配對調整間接比較[MAIC])，另 1 項是由臨床與經濟審查機構 (Institute for Clinical and Economic Review) 發表的間接比較。委員會對間接比較之評述如下：

- (1) 在先前使用全身性免疫抑制劑治療失敗的次族群分析中，由於次族群病人數在 1 項試驗中過少，導致以 NMA 評估單獨使用藥品 (abrocitinib 100 mg、abrocitinib 200 mg、dupilumab 200 mg 或 300 mg、安慰劑) 對 IGA 反應的療效具高度不確定性。
- (2) 廠商提供的 NMA 並未呈現 abrocitinib 相比其他治療的相對療效與安全性。最重要的是，NMA 對於 abrocitinib 相比活性對照品之長期療效無法做出結論，由於相對慢性的疾病 AD，NMA 使用之研究結果均蒐集自較短的時間。此外，NMA 中各試驗存在異質性導致結果具不確定性，且值得注意的是，由於 NMA 得出的部份結果不精確 (lack of precision)，使相對療效的穩固性降低；因此，解讀廠商提出的間接比較結果時須留意。
- (3) MAIC 結論的解讀須考量沒有共同對照組 (unanchored) 間接比較之高度不穩定特性，非常有可能具潛在偏差風險，因此，在有直接證據之前，無法定論 abrocitinib 與 cyclosporin/methotrexate 間的療效與安全性差異。

## 5. 考量要點

- (1) 所有臨床試驗均納入中度至重度 AD 病人且對局部 AD 治療反應不佳者；然而，abrocitinib 被核准的適應症則更為限縮 (用於中度至重度 AD 病人且對其他全身性治療藥品反應不佳者)。廠商根據病人先前是否使用至少 1 項全身性

免疫抑制劑治療 AD，於各試驗執行預先設定好的次族群分析共同主要療效指標（EASI-75 與 IGA）。臨床專家表示次族群分析結果顯示使用 abrocitinib 治療 AD 的療效在整體病人族群與先前有使用全身性治療病人次族群相似。

- (2) CDEC 注意到根據納入的臨床試驗，中度至重度 AD 的定義為 EASI 分數 $\geq$ 16 分或 IGA 分數 $\geq$ 3 分。
- (3) 臨床專家指出在臨床實務中，已經處方的局部治療藥品會合併 abrocitinib 繼續使用。
- (4) 有 1 項針對中度至重度 AD 成年或青少年病人且先前使用至少 1 項 AD 全身性治療，將 abrocitinib 與 dupilumab 相比的間接比較；該間接比較指出，在單獨使用時，儘管 IGA 反應的療效估計值有高度不確定性，但 EASI-75 反應以每天一次 abrocitinib 200 mg 優於 dupilumab 300 mg 每兩週一次。然而，值得注意的是此間接比較無法呈現 abrocitinib 相比 dupilumab 長期療效結果，由於相對慢性的疾病 AD，此間接比較使用之研究結果均蒐集自較短的時間。
- (5) CDEC 討論到 4 項臨床試驗的追蹤期間不足以評估 abrocitinib 長期的療效與安全性。
- (6) 所有納入經濟評估的藥品成本均按照公開的牌價運算。成本效用分析與財務影響分析均受到 dupilumab 的價格高度影響。根據 dupilumab 協商後的價格，abrocitinib 的價格需要調降更多以達願付價格 50,000/QALY gained 的閾值，且財務影響可能無法再節省花費。

## 6. 病人觀點

- (1) AD 病人正在尋求可以減輕搔癢、減少 AD 復發、降低發炎與紅疹、改善睡眠與生活品質的治療，且病人尤其是青少年，想要更有自信參與社交生活。
- (2) 受 AD 影響的病人往往試過多種治療選項以找出最適合個別病人情況的一種治療，但病人情況會隨時間改變；病人團體強調有多種治療可選的重要性，讓個別病人在各種情況均能選擇適合的治療。

## (二) PBAC（澳洲）

本報告於 2022 年 9 月 28 日止，在 PBAC 網頁鍵入關鍵字「abrocitinib」進行搜尋，並未尋獲與本案相關之評估報告。

## (三) NICE（英國）

NICE 於 2022 年 8 月 3 日公告一份「abrocitinib、trelokinumab 或 upadacitinib 用於治療中度至重度 AD」的評估報告與本案相關，摘要 abrocitinib 相關內容說明如下[11]：

### 1. 委員會建議

建議 abrocitinib 作為中度至重度 AD 成年與 12 歲以上年輕病人且適合使用全身性治療者的治療選項，惟須同時符合下列條件：

- (1) 疾病對至少 1 項全身性免疫抑制劑沒有反應，或不適合使用全身性免疫抑制劑。
- (2) 廠商根據商業協議提供 abrocitinib。

於使用第 16 週進行評估，若 AD 對 abrocitinib 反應不足則須停藥，其中，反應不足的定義為：

- (1) 與開始治療時相比，EASI 分數下降至少 50% (EASI-50，應考慮皮膚顏色可能會影響 EASI 分數而進行適當的調整)；且
- (2) 與開始治療時相比，皮膚相關生活品質分數 (Dermatology Life Quality Index, DLQI，應考慮任何生理、心理、感覺或學習障礙、溝通困難等可能會影響 DLQI 分數而進行適當的調整) 下降至少 4 分。

## 2. 建議理由

- (1) 中度至重度 AD 的標準治療包括局部治療像是潤膚劑與類固醇，若這些治療沒有效果，則會使用全身性免疫抑制劑像是 methotrexate 與 ciclosporin，而如果全身性免疫抑制劑沒有效，會使用 dupilumab 與 baricitinib。
- (2) 臨床試驗證據顯示 abrocitinib 相比安慰劑可減輕 AD 症狀。Abrocitinib 與 ciclosporin 間接比較的研究結果具高度不確定性。
- (3) 在使用全身性免疫抑制劑後有將 abrocitinib 直接或間接與 dupilumab 及 baricitinib 相比的研究，但研究結果具不確定性。
- (4) 儘管具不確定性，但成本效果估計值最有可能會落在 NICE 一般認為可接受的範圍內，因此，建議 abrocitinib 作為中度至重度 AD 病人且對至少 1 項全身性免疫抑制劑沒有反應者的治療選項。

## 3. 治療地位、參考品與順序

Abrocitinib 被核准的適應症為用於治療中度至重度 AD 成年與 12 歲以上青少年且適合全身性治療者，委員會考量此適應症範圍很廣並可作為第一線治療，但廠商將 abrocitinib 的治療地位放在經至少 1 項全身性治療之後，作為 dupilumab 與 baricitinib 的替代治療；一位臨床專家認為此治療地位是合理的。廠商進一步提出 abrocitinib 可做為全身性免疫抑制劑的替代治療，在 dupilumab 與 baricitinib 之前使用；一位臨床專家認為此治療地位較不恰當，並表示雖然僅有有限的隨機對照試驗證據顯示 methotrexate 與其他全身性免疫抑制劑的療效，但他們是具臨床療效與良好耐受性的，且有顯著較低的費用，故作為第一線全身性治療相當合適。委員會結論認為臨床實務中，全身性免疫抑制劑如 methotrexate 一般會優先使用，故廠商進一步提出 abrocitinib 做為全身性免疫抑制劑的替代治療不恰當。

廠商提供 abrocitinib 單獨使用與合併局部治療使用的證據。臨床專家表示臨床實務中 abrocitinib 大多都會合併局部治療。委員會認為單獨使用 abrocitinib 的臨床試驗是用來達到主管機關要求的療效指標 (regulatory endpoint)，並不能反映臨床實際治療現況，因此，同意主要採用合併治療的相關證據來做決策。

由於 AD 是終生的疾病，臨床上病人在使用某治療反應不佳時會轉換使用別的藥品 (如原本使用 dupilumab 轉換至使用 baricitinib) 或重新嘗試使用全身性免疫治療；新的治療選項也將會與已存在的治療進入依序使用的藥品選項中。基於目前沒有臨床資料呈現依序使用各治療選項的療效，且每位病人使用各治療選項的順序也不相同，因此，委員會認為分析治療順序的成本效果具不確定性。

#### 4. 委員會評估資料

委員會評估 abrocitinib 的療效證據來自 6 項臨床試驗，其中 2 項 (JADE-DARE 與 JADE-COMPARE) 將 abrocitinib 合併背景局部類固醇治療相比 dupilumab 用於成人 AD 的試驗尤為重要。

根據納入的臨床試驗，abrocitinib 相比安慰劑可於第 12 或第 16 週改善 EASI 分數與 DLQI 分數；委員會認為 abrocitinib 相比安慰劑更具臨床療效。

在 abrocitinib 的臨床試驗中使用的療效指標為 EASI-75，臨床專家認為 EASI 分數適量測對治療的反應但理想的療效指標會是症狀絕對減少至輕微或沒有。委員會理解單靠 EASI-75 評估治療反應不足以量測到生活品質改善與臨床有意義的改善，因此，委員會認為使用共同療效指標「EASI-50 加上 DLQI 分數改善至少 4 分」應被用於定義對治療的反應。

在以網絡統合分析將 abrocitinib 與 baricitinib、dupilumab 相比的間接比較中，由於臨床試驗設計有很大的異質性，導致估計值的信賴區間非常寬，其中，異質性來源包括使用事後次族群定義適合使用全身性治療的病人，會破壞隨機分派優勢，以及方法學上的異質性，包含進入試驗開始使用治療前的沖洗期 (washout period) 不同、試驗中合併使用的局部類固醇種類與強度以及其他基礎治療並不相同、試驗中採用或允許的救援性治療具異質性等。

在安全性方面，試驗中的不良事件數不多，上呼吸道感染是 abrocitinib 試驗中最常出現的不良事件。初步研究顯示 JAK 抑制劑可能與增加心血管疾病與癌症風險有關，但臨床專家認為以有限的資料為此關聯作定論仍太早；委員會認為增加癌症風險對 AD 病人特別重要，因為 AD 本身已有增加一些皮膚癌的風險，委員會同意蒐集更多 JAK 抑制劑相關的安全性資料是有價值的。

#### (四) 其他實證資料

## 1. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2022 年 6 月公告一份與本案相關之評估報告，摘要說明如下[12]：

#### A. 委員會建議

建議給付 abrocitinib 用於中度至重度 AD 成年與 12 歲以上年輕病人且適合使用全身性治療者，惟須符合以下條件：經至少 1 項全身性免疫抑制劑治療無效或失去治療反應或是對全身性免疫抑制劑具禁忌症或無法耐受。

#### B. 建議理由

- (a) 4 項第三期臨床試驗顯示針對中度至重度 AD 病人，abrocitinib 單獨使用或合併局部治療相比安慰劑可改善 AD 的癢兆與症狀。
- (b) 此建議只有在經核准的蘇格蘭國民健康服務 (NHS Scotland) 病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 達到成本效果，或藥價等同或低於目前定價的前提下方能生效。

#### C. 治療地位

針對使用理想的局部治療仍無法有效控制症狀的 AD 病人，治療選項包括照光治療，其次是全身性治療如 azathioprine、methotrexate、mycophenolate mofetil 與 ciclosporin。在蘇格蘭，有許多目標性全身性治療 (targeted systemic treatment) 被核准用於中度至重度 AD 病人且適合使用全身性治療者；NHS Scotland 給付 dupilumab 用於對全身性免疫抑制劑如 ciclosporin 反應不佳或不適合使用的病人，為 abrocitinib 主要的參考品。Tralokinumab 與 baricitinib 近期也被給付用於類似族群，但礙於審查時程，abrocitinib 送審時此兩藥品並未被視為參考品。

#### D. 委員會評估資料

委員會評估 abrocitinib 的相對療效證據主要來自 4 項隨機分派、多中心、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗：COMPARE (包含有活性對照組)、TEEN、MONO-1 與 MONO-2，其中，COMPARE 與 TEEN 的病人有同時接受局部治療，而所有試驗均禁止使用救援性藥品。

在 4 項試驗中，abrocitinib 在改善 AD 癢兆與症狀方面均優於安慰劑。而在 COMPARE 試驗中，將 abrocitinib 相比 dupilumab 的研究結果僅有 1 項是被認為具統計穩固性的 (第二週 PP-NRS 分數進步  $\geq 4$  分)，其他與 dupilumab 相比的結果因有無法控制的偽陽性風險故解讀時須留意。

以上述 4 項 abrocitinib 相關試驗、7 項 dupilumab 相關試驗與 5 項 baricitinib 相關試驗組成的網絡統合分析結果顯示，針對成人 AD，abrocitinib 與 dupilumab 在 EASI、PP-NRS 反應、IGA 改善等大部分療效結果均沒有證據顯示有差異。

長期延伸試驗 EXTEND 顯示 abrocitinib 的治療效果可維持至第 48 週，但長期資料仍相當有限，且對於慢性、終生的 AD 疾病，長期療效是重要考量。

納入之證據於方法學上有些限制應留意。首先，abrocitinib 的長期療效資料大多蒐集自單盲的方法（病人維持盲性但研究人員非盲性）；第二，試驗並非設計用以比較 abrocitinib 不同劑量間（100 mg vs. 200 mg）之療效差異，且試驗並未校正劑量的影響，導致使用 abrocitinib 調升劑量的療效具不確定性；第三，50 mg 的 abrocitinib 在仿單中被建議做為腎功能不全病人的起始劑量，但此劑量並未在臨床試驗中被評估；最後，針對建議給付病人族群（經至少 1 項全身性免疫抑制劑治療）之次族群分析會因事後分析的特性與樣本數小而受限。

納入的試驗有些可推論性的問題應留意，試驗納入先前接受過全身性治療的病人數有限，而先前接受過目標性治療的病人數更少，舉例來說，MONO-1 試驗大約有一半（48%）的病人先前接受過全身性治療，而僅有 7.8% 病人先前接受過 dupilumab 治療，而臨床實務中，病人應有較高的機會曾接受目標性治療。

## E. 病人與照顧者參與

- a. 病友團體表示與嚴重 AD 共存非常具挑戰性，AD 影響一個人生活的所有面向，包括睡眠、參與活動、上學工作、甚至是交朋友；對心理健康的影響也很顯著且通常難以有心理皮膚學（psychodermatology）的支持。AD 病人的照顧者一般會受心理相關症狀所苦，包括悲傷、沮喪、焦慮、不安與害怕無法幫助 AD 病人。
- b. 由於 AD 無法治癒，病人需反覆嘗試與接受各種不同治療來找到可以幫助他們的藥品，因此，有額外不同的治療選項對病人來說是有益的。
- c. 此藥品有潛力讓病人及其照顧者緩和時常令人虛弱的狀況（debilitating condition）並改善生活品質；而 abrocitinib 作為一個口服藥品，它可以方便的帶回家使用，使病人相對於注射藥品可能更偏好使用口服藥品。

## 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   | 中度至重度之異位性皮膚炎成人病人    |
| Intervention | abrocitinib         |
| Comparator   | 不設限                 |
| Outcome      | 相對療效、健康相關生活品質及相對安全性 |
| Study design | 系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 9 月 30 日，以「abrocitinib」與「atopic dermatitis」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，透過上述關鍵字，於 Cochrane Library 並未尋獲任何一筆 Cochrane Review；於 PubMed 與 Embase 分別尋獲 31 筆與 20 筆資料，經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 13 篇研究，主要納入的研究為 5 項 abrocitinib 的臨床試驗包括 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE、JADE DARE、JADE REGIMEN 與 1 項延伸研究 JADE EXTEND，其他納入的研究還有 1 項將各 abrocitinib 與安慰劑相比的試驗進行之統合分析，3 項包含 abrocitinib 在內用於 AD 病人的網絡統合分析，以及 2 項與 abrocitinib 有關的病人自述結果/生活品質研究和 1 項與 abrocitinib 安全性有關的合併分析。以下將依序重點摘要納入之研究，並先將臨床試驗中會使用到用以評估異位性皮膚炎疾病活性之工具及其定義整理如表五。

表五 異位性皮膚炎之疾病活性評估工具及其定義

| 疾病活性評估工具                                      | 定義   |
|---|--|
| Investigator Global Assessment (IGA)          | 由研究人員評估 AD 病人皮膚濕疹的狀態，從 0 分至 4 分，分別為完全清除、幾乎清除、輕微、中度、重度。 |
| Eczema Area and Severity Index (EASI)         | 對濕疹徵象的嚴重程度和影響範圍進行分級，分數由 0 分至 72 分，分數越高越嚴重。             |
| Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) | 由病人自述前 24 小時搔癢的嚴重程度，分數由 0 分至 10 分，分數越高越                |

|  |  |
|--|--|
|  | 嚴重(10分表示 worst itch imaginable)。                                   |
| SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)                             | 評估病人濕疹面積、嚴重度、搔癢及睡眠影響的工具，分數由 0 分至 103 分，分數越高越嚴重。                    |
| Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) | 包含 11 項用以評估異位性皮膚炎日常症狀的問卷，分數由 0 分至 10 分，分數越高越嚴重。                    |
| Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)                         | 病人濕疹自我評估量表，評估最近一週內影響病人生活重要層面的症狀和徵象之頻率，如搔癢、睡眠影響、皮膚滲液、流血、破裂、脫屑、皮膚乾燥。 |
| Dermatology Life Quality Index (DLQI)                          | 評估病人生活品質，可得知皮膚疾病對病人日常生活、人際關係、治療的影響，分數由 0 分至 30 分，分數越高表示生活品質越差。     |

## A. JADE-MONO-1 與 JADE-MONO-2 試驗[13, 14]

### a. 試驗設計

表六 JADE-MONO-1 與 JADE-MONO-2 試驗設計

|                     |  |
|---------------------|--|
| 試驗 (發表年份)           | JADE-MONO-1、JADE-MONO-2 (2020)   |
| 試驗編號                | NCT03349060 (MONO-1)、NCT03575871 (MONO--2)   |
| 試驗目的                | 針對中度至重度 AD 成人與青少年病人，探討單獨使用 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 相比安慰劑的療效與安全性  |
| 試驗設計                | 第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、安慰劑對照   |
| 試驗地點                | MONO-1：88 個試驗中心；8 個國家 (未包含亞洲地區)<br>MONO-2：115 個試驗中心；13 個國家(亞洲地區包含中國、日本、韓國，未包含台灣)   |
| 病人族群<br>(主要納入與排除條件) | <u>主要納入條件</u> ：年齡 12 歲以上、體重 40 公斤以上被診斷有異位性皮膚炎超過 1 年的成人與青少年病人(根據 Hanifin and Rajka 診斷標準*)，且 AD 嚴重度屬於中度至重度，定義為基期 IGA 分數 $\geq$ 3、EASI 分數 $\geq$ 16、體表面積受影響範圍 $\geq$ 10% 且 PP-NRS 分數 $\geq$ 4。病人近 6 個月內經局部類固醇或局部鈣調磷酸酶抑制劑治療至少 4 週對其反應不足或不適合接受局 |

|   |   |
|---|---|
| 試驗 (發表年份)   | JADE-MONO-1、JADE-MONO-2 (2020)  |
|   | 部治療或需要全身性治療以控制疾病。<br><u>主要排除條件</u> ：現在或過去有血小板低下、凝血障礙或血小板功能異常；病人先前使用全身性 JAK 抑制劑、試驗開始前 4 週使用全身性類固醇、試驗開始前 6 週使用 dupilumab；試驗期間，針對 AD 的局部治療(類固醇、鈣調磷酸酶抑制劑、抗生素乳膏、局部抗組織胺)及救援性治療是禁止使用的。   |
| 納入病人數   | MONO-1：387 人；MONO-2：391 人   |
| 隨機分派  | 病人以 2：2：1 的比例隨機分派至 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組或安慰劑組；並依其疾病嚴重度(IGA 分數 3 或 4)與年齡(<18 歲或≥18 歲)分層  |
| abrocitinib 200 mg 組<br>(n=154 in MONO-1;<br>n=155 in MONO-2)               | 口服 abrocitinib 200 mg 一天一次，共 12 週   |
| abrocitinib 100 mg 組<br>(n=156 in MONO-1;<br>n=158 in MONO-2)               | 口服 abrocitinib 100 mg 一天一次，共 12 週   |
| 對照組<br>(n=77 in MONO-1;<br>n=78 in MONO-2)                                  | 口服安慰劑一天一次，共 12 週  |
| 主要療效指標  | 共同主要療效指標為於第 12 週時達到 IGA 反應(IGA 分數為 0 或 1 且相比基期進步 2 分以上) 的病人比例，以及達到 EASI 分數相比基期至少進步 75% (EASI-75)的病人比例   |
| 多重控制關鍵次要療效<br>指 標<br>(multiplicity-controlled<br>key secondary<br>endpoint) | <ul style="list-style-type: none"> <li>第 2、4、12 週達 PP-NRS 反應(PP-NRS 分數相比基期改善≥4 分)的病人比例</li> <li>第 12 週 PSAAD 相比基期最小平方平均的改變</li> </ul>   |
| 其他療效指標  | <ul style="list-style-type: none"> <li>第 2、4、8 週達 IGA 反應的病人比例</li> <li>第 2、4、8 週達 EASI-75 的病人比例</li> <li>第 2、4、8、12 週達 EASI-50 的病人比例</li> <li>第 2、4、8、12 週達 EASI-90 的病人比例</li> <li>第 8 週達 PP-NRS 反應的病人比例</li> <li>從基期至 PP-NRS 反應的時間</li> <li>SCOARD 分數進步 75% 以上的病人比例</li> <li>第 12 週 POEM 相比基期的分數改變</li> <li>第 12 週 DLQI 相比基期的分數改變</li> <li>第 12 週 CDLQI 相比基期的分數改變</li> </ul> |

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| 試驗 (發表年份)  | JADE-MONO-1、JADE-MONO-2 (2020) |
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; JAK, Janus kinase; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; CDLQI, children's DLQI。 |                                |
| *將 AD 症狀分為主要特徵與次要特徵，符合 3 個以上主要特徵(如皮膚搔癢、典型的皮疹型態和分布、慢性復發性皮膚炎、個人或家族異位性體質病史)加上 3 個以上次要特徵(如皮膚乾燥、毛孔角化、血清 IgE 升高、發病年齡早、乳頭濕疹、唇炎、復發性結膜炎等)即可診斷為 AD。  |                                |

### b. 受試者基期資料

JADE-MONO-1 試驗共有 387 名受試者進行隨機分派，其中 156 名受試者分派至 abrocitinib 100 mg 組、154 名受試者分派至 abrocitinib 200 mg 組、77 名受試者分派至安慰劑組。納入受試者整體病人的平均年齡為 32.5 歲，大多為男性(57%)，亞洲族群占 15%，且有較多病人的疾病嚴重度屬於中度(59% vs. 41% 重度)。大多數病人先前曾接受治療 AD 之藥品，其中，48% (187/387) 曾接受全身性藥品合併或不合併局部藥品。整體而言，abrocitinib 組與安慰劑組間的人口學資料及基期資料良好平衡。詳細的受試者基期資料如表七整理。

表七 JADE-MONO-1 受試者基期資料

| JADE-MONO-1                  | 安慰劑組<br>(n=77) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=156) | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=154) |
|------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 年齡(歲),平均                     | 31.5           | 32.6                            | 33.0                            |
| 男性, n (%)                    | 49 (64)        | 90 (58)                         | 81 (53)                         |
| 種族, n(%)                     |                |                                 |                                 |
| 白種人                          | 62 (81)        | 113 (72)                        | 104 (68)                        |
| 亞洲人                          | 6 (8)          | 26 (17)                         | 26 (17)                         |
| 罹病時長, 平均年                    | 22.5           | 24.9                            | 22.7                            |
| 先前治療 AD 之藥品, n (%)           |                |                                 |                                 |
| 使用任何藥品                       | 77 (100)       | 155(99)                         | 154 (100)                       |
| 單獨使用局部藥品*                    | 34 (44)        | 69 (44)                         | 82 (53)                         |
| 全身性藥品合併或不合併局部藥品 <sup>†</sup> | 41 (53)        | 78 (50)                         | 68 (44)                         |
| dupilumab                    | 8 (10)         | 13 (8)                          | 9 (6)                           |
| IGA 分數, n (%)                |                |                                 |                                 |
| 3 (中度)                       | 46 (60)        | 92 (59)                         | 91 (59)                         |
| 4 (重度)                       | 31 (40)        | 64 (41)                         | 63 (41)                         |
| EASI 分數, 平均                  | 28.7           | 31.3                            | 30.6                            |
| 受影響體表面積, %                   | 47.4           | 50.8                            | 49.9                            |
| PP-NRS 分數, 平均                | 7.0            | 6.9                             | 7.1                             |
| SCORAD 分數, 平均                | 64.5           | 67.1                            | 64.3                            |

| JADE-MONO-1   | 安慰劑組<br>(n=77) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=156) | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=154) |
|---|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SCOARD, SCORing Atopic Dermatitis。 |                |                                 |                                 |
| *局部藥品包括類固醇與鈣調磷酸酶抑制劑。  |                |                                 |                                 |
| †全身性藥品包括 mycophenolate mofetil, methotrexate, azathioprine, corticosteroids, ciclosporin, dupilumab。  |                |                                 |                                 |

JADE-MONO-2 試驗共有 391 名受試者進行隨機分派，其中 158 名受試者分派至 abrocitinib 100 mg 組、155 名受試者分派至 abrocitinib 200 mg 組、78 名受試者分派至安慰劑組。納入受試者整體病人的平均年齡為 35.1 歲，男性較多（58.6%），亞洲族群占 33%，且有較多病人的疾病嚴重度屬於中度（67.8% vs. 32.2% 重度）。大多數病人先前曾接受治療 AD 之藥品，其中，41.4%（162/391）曾接受全身性藥品合併或不合併局部藥品。整體而言，abrocitinib 組與安慰劑組間的人口學資料及基期資料良好平衡。詳細的受試者基期資料如表八整理。

表八 JADE-MONO-2 受試者基期資料

| JADE-MONO-2   | 安慰劑組<br>(n=78) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=158) | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=155) |
|---|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 年齡(歲), 平均   | 33.4           | 37.4                            | 33.5                            |
| 男性, n (%)   | 47 (60.3)      | 94 (59.5)                       | 88 (56.8)                       |
| 種族, n(%)  |                |                                 |                                 |
| 白種人   | 40 (51.3)      | 101 (63.9)                      | 91 (58.7)                       |
| 亞洲人   | 29 (37.2)      | 46 (29.1)                       | 54 (34.8)                       |
| 罹病時長, 平均年   | 21.7           | 21.1                            | 20.5                            |
| 先前治療 AD 之藥品, n (%)  |                |                                 |                                 |
| 使用任何藥品  | 78 (100)       | 157 (99.4)                      | 153 (98.7)                      |
| 單獨使用局部藥品*   | 46 (59.0)      | 87 (55.1)                       | 93 (60.0)                       |
| 全身性藥品合併或不合併局部藥品†  | 32 (41.0)      | 70 (44.3)                       | 60 (38.7)                       |
| dupilumab   | 2 (2.6)        | 7 (4.4)                         | 5 (3.2)                         |
| IGA 分數, n (%)   |                |                                 |                                 |
| 3 (中度)  | 52 (66.7)      | 107 (67.7)                      | 106 (68.4)                      |
| 4 (重度)  | 26 (33.3)      | 51 (32.3)                       | 49 (31.6)                       |
| EASI 分數, 平均   | 28.0           | 28.4                            | 29.0                            |
| 受影響體表面積, %  | 48.2           | 48.7                            | 47.7                            |
| PP-NRS 分數, 平均   | 6.7            | 7.1                             | 7.0                             |
| SCORAD 分數, 平均   | 64.3           | 63.8                            | 64.1                            |
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SCOARD, SCORing Atopic Dermatitis。 |                |                                 |                                 |
| *局部藥品包括類固醇、鈣調磷酸酶抑制劑、crisaborole。  |                |                                 |                                 |
| †全身性藥品包括 mycophenolate mofetil, methotrexate, azathioprine, corticosteroids, ciclosporin, dupilumab。  |                |                                 |                                 |

### c. 相對療效結果

在 JADE-MONO-1 試驗中，主要療效指標結果顯示，第 12 週達 IGA 反應的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 44%、24%、8%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 15.8% ( $p=0.0037$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 36.0% ( $p<0.0001$ )。第 12 週達 EASI-75 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 63%、40%、12%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 27.9% ( $p<0.0001$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 51.0% ( $p<0.0001$ )。

在 JADE-MONO-1 試驗中，關鍵次要療效指標結果顯示於第 2 週、第 4 週、第 12 週達 PP-NRS 反應的病人比例均以 abrocitinib 組相比安慰劑組顯著較高(至 PP-NRS 反應時間中位數於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 14 天、84 天、92 天)；另一關鍵次要療效指標第 12 週 PSAAD 相比基期最小平方平均的改變，abrocitinib 100 mg 組相比安慰劑組之組間差異為 -1.1 (-2.2 vs. -1.1,  $p=0.0010$ )，而 abrocitinib 200 mg 組相比安慰劑組之組間差異為 -2.1 (-3.2 vs. -1.1,  $p<0.0001$ )。

在 JADE-MONO-2 試驗中，主要療效指標結果顯示，第 12 週達 IGA 反應的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 38.1%、28.4%、9.1%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 19.3% ( $p<0.001$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 28.7% ( $p<0.001$ )。第 12 週達 EASI-75 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 61.0%、44.5%、10.4%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 33.9% ( $p<0.001$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 50.5% ( $p<0.001$ )。

在 JADE-MONO-2 試驗中，關鍵次要療效指標結果顯示於第 2 週、第 4 週、第 12 週達 PP-NRS 反應的病人比例均以 abrocitinib 組相比安慰劑組顯著較高(至 PP-NRS 反應時間中位數於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 29 天、58 天、112 天)；另一關鍵次要療效指標第 12 週 PSAAD 相比基期最小平方平均的改變，abrocitinib 100 mg 組相比安慰劑組之組間差異為 -1.7 (-2.4 vs. -0.8,  $p<0.0010$ )，而 abrocitinib 200 mg 組相比安慰劑組之組間差異為 -2.2 (-3.0 vs. -0.8,  $p<0.0001$ )。

JADE-MONO-1 與 JADE-MONO-2 之主要療效指標與特定其他療效指標之結果可參看表十四。本報告參考自美國食品藥物管理局 (U.S. FDA) 審查 abrocitinib 之多重面向回顧報告 (multi-discipline review) [15]彙整相關試驗有關先前有使用全身性治療病人次族群之結果於表十五與表十六，當中亦有呈現 JADE-MONO-1 與 JADE-MONO-2 之主要療效指標於「先前有使用全身性治療病人」次族群之結果以及主要療效指標於「先前使用全身性治療病人失敗或無法耐受」次族群之結果。而檢視與本案藥品此次申請治療地位相近之族群，可以觀察

到次族群分析結果顯示，在「先前有使用全身性治療的病人次族群」中，JADE-MONO-1 試驗 abrocitinib 100 mg 組的治療效果（IGA 0/1 與 EASI-75）相比全體病人較低，但 abrocitinib 200 mg 組則與全體病人相似，而在 JADE-MONO-2 試驗 abrocitinib 100 mg 組、abrocitinib 200 mg 組的治療效果均與全體病人相似；在「先前使用全身性治療病人失敗或無法耐受」次族群，兩試驗中 abrocitinib 100 mg 組或 abrocitinib 200 mg 組之治療效果均與全體病人相似。

#### d. 相對安全性結果

在 JADE-MONO-1 試驗中，abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別有 6%、6%、9% 因不良事件停用治療；最常造成停用治療的不良事件在 abrocitinib 200 mg 組為腸胃道相關症狀、在 abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組為異位性皮膚炎；各項常發生之治療相關不良事件整理於表九。

表九 JADE-MONO-1 不良事件摘要

| 事件            | 安慰劑組<br>(n=77) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=156) | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=154) |
|---------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
|               | 發生人數, n(%)     |                                 |                                 |
| 任何不良事件        | 44 (57)        | 108 (69)                        | 120 (78)                        |
| 嚴重不良事件        | 3 (4)          | 5 (3)                           | 5 (3)                           |
| 最常發生之治療相關不良事件 |                |                                 |                                 |
| 噁心            | 2 (3)          | 14 (9)                          | 31 (20)                         |
| 鼻咽炎           | 8 (10)         | 23 (15)                         | 18 (12)                         |
| 頭痛            | 2 (3)          | 12 (8)                          | 15 (10)                         |
| 上呼吸道感染        | 5 (7)          | 11 (7)                          | 11 (7)                          |
| 異位性皮膚炎        | 13 (17)        | 22 (14)                         | 8 (5)                           |

在 JADE-MONO-2 試驗中，abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別有 65.8%、62.7%、53.8% 病人出現任何原因引起的治療相關不良事件，各項常發生之治療相關不良事件整理於表十。

表十 JADE-MONO-2 不良事件摘要

| 事件            | 安慰劑組<br>(n=78) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=158) | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=155) |
|---------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
|               | 發生人數, n(%)     |                                 |                                 |
| 任何不良事件        | 42 (53.8)      | 99 (62.7)                       | 102 (65.8)                      |
| 嚴重不良事件        | 1 (1.3)        | 5 (3.2)                         | 2 (1.3)                         |
| 最常發生之治療相關不良事件 |                |                                 |                                 |
| 噁心            | 2 (2.6)        | 12 (7.6)                        | 22 (14.2)                       |
| 鼻咽炎           | 5 (6.4)        | 20 (12.7)                       | 12 (7.7)                        |

| 事件     | 安慰劑組<br>(n=78) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=158) | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=155) |
|--------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
|        | 發生人數, n(%)     |                                 |                                 |
| 頭痛     | 2 (2.6)        | 9 (5.7)                         | 12 (7.7)                        |
| 上呼吸道感染 | 3 (3.8)        | 14 (8.9)                        | 5 (3.2)                         |
| 異位性皮膚炎 | 12 (15.4)      | 9 (5.7)                         | 6 (3.9)                         |

e. 結論

針對中度至重度 AD 成人與青少年病人，單獨使用 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 每天一次是有效且可良好耐受的。

**B. JADE-COMPARE 試驗[16]**

a. 試驗設計

表十一 JADE-COMPARE 試驗設計

|                              |  |
|------------------------------|--|
| 試驗 (發表年份)                    | JADE-COMPARE (2021)  |
| 試驗編號                         | NCT03720470  |
| 試驗目的                         | 針對中度至重度 AD 成人病人且正接受背景局部治療者*，探討加上 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 相比加上安慰劑的療效與安全性  |
| 試驗設計                         | 第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、安慰劑對照   |
| 試驗地點                         | 216 個試驗中心；18 個國家(包含台灣)   |
| 病人族群<br>(主要納入與排除條件)          | <u>主要納入條件</u> ：年齡 18 歲以上被診斷有異位性皮膚炎超過 1 年的成人病人，且 AD 嚴重度屬於中度至重度，定義為基期 IGA 分數 $\geq$ 3、EASI 分數 $\geq$ 16、體表面積受影響範圍 $\geq$ 10%且 PP-NRS 分數 $\geq$ 4。病人近 6 個月內經局部類固醇或局部鈣調磷酸酶抑制劑治療至少 4 週對其反應不足或不適合接受局部治療或需要全身性治療以控制疾病。<br><u>主要排除條件</u> ：現在或過去有血小板低下、凝血障礙或血小板功能異常；病人先前使用全身性 JAK 抑制劑、病人先前使用 dupilumab。 |
| 納入病人數                        | 838 人  |
| 隨機分派                         | 病人以 2：2：2：1 的比例隨機分派至 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組、dupilumab 300 mg 組或安慰劑組   |
| abrocitinib 200 mg 組 (n=226) | 口服 abrocitinib 200 mg 一天一次(加上皮下注射安慰劑每兩週一次)，共 16 週  |
| abrocitinib 100 mg           | 口服 abrocitinib 100 mg 一天一次(加上皮下注射安慰劑每兩週一   |

|   |  |
|---|--|
| 試驗 (發表年份)   | JADE-COMPARE (2021)  |
| 組 (n=238)   | 次), 共 16 週   |
| dupilumab 300 mg 組 (n=242)  | 皮下注射 dupilumab 300 mg 每兩週一次(起始劑量 600 mg, 加上口服安慰劑每天一次), 共 16 週  |
| 對照組 (n=131)   | 口服安慰劑一天一次加上皮下注射安慰劑每兩週一次, 共 16 週  |
| 主要療效指標  | 於第 12 週時達到 IGA 反應(IGA 分數為 0 或 1 且相比基期進步 2 分以上)的病人比例, 以及 EASI 分數相比基期至少進步 75% (EASI-75)的病人比例   |
| 關鍵次要療效指標  | <ul style="list-style-type: none"> <li>第 2 週 PP-NRS 分數相比基期進步<math>\geq</math>4 分</li> <li>第 16 週 IGA 反應</li> <li>第 16 週 EASI-75 反應</li> </ul>  |
| 其他療效指標  | <ul style="list-style-type: none"> <li>EASI-50、EASI-90、EASI-100 的病人比例</li> <li>從基期至 PP-NRS 反應的時間</li> <li>POEM、PSAAD、DLQI 相比基期的分數改變</li> <li>SCOARD 分數進步 50%以上、75%以上的病人比例</li> </ul> |
| 縮寫: AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; JAK, Janus kinase; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; SCOARD, SCORing Atopic Dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index。 |  |
| *背景局部治療包括中等與低等強度的局部類固醇、局部鈣調磷酸酶抑制(如 tacrolimus、pimecrolimus) 以及局部 PDE-4 抑制劑(如 crisaborole)。  |  |

#### b. 受試者基期資料

JADE-COMPARE 試驗共有 838 名受試者進行隨機分派, 其中 226 名受試者分派至 abrocitinib 200 mg 組、238 名受試者分派至 abrocitinib 100 mg 組、243 名受試者分派 dupilumab 組 (1 名病人並未接受任何治療故未納入後續分析)、131 名受試者分派至安慰劑組。大多數病人先前曾接受治療 AD 之藥品, 且各組曾接受全身性藥品的病人比例約介於 35%至 45%間。整體而言, 各組間的人口學資料及基期資料良好平衡。詳細的受試者基期資料如表十二整理。

表十二 JADE-COMPARE 受試者基期資料

| JADE-COMPARE | abrocitinib 200 mg 組 (n=226) | abrocitinib 100 mg 組 (n=238) | dupilumab 300 mg 組 (n=242) | 安慰劑組 (n=131) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------|
| 年齡(歲), 平均    | 38.8                         | 37.3                         | 37.1                       | 37.4         |
| 男性, n (%)    | 104 (46.0)                   | 120 (50.4)                   | 108 (44.6)                 | 77 (58.8)    |

| JADE-COMPARE  | abrocitinib 200 mg 組 (n=226) | abrocitinib 100 mg 組 (n=238) | dupilumab 300 mg 組 (n=242) | 安慰劑組 (n=131) |
|---|------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------|
| 種族, n(%)  |                              |                              |                            |              |
| 白種人   | 161 (71.2)                   | 182 (76.5)                   | 176 (72.7)                 | 87 (66.4)    |
| 亞洲人   | 53 (23.5)                    | 48 (20.2)                    | 46 (19.0)                  | 31 (23.7)    |
| 罹病時長, 平均年   | 23.4                         | 22.7                         | 22.8                       | 21.4         |
| 先前治療 AD 之藥品, n (%)  |                              |                              |                            |              |
| 使用任何藥品  | 225 (99.6)                   | 238 (100)                    | 241 (99.6)                 | 131 (100)    |
| 單獨使用局部藥品  | 122 (54.0)                   | 139 (58.4)                   | 129 (53.3)                 | 83 (63.4)    |
| 全身性藥品   | 103 (45.6)                   | 99 (41.6)                    | 112 (46.3)                 | 48 (36.6)    |
| 非生物製劑   | 96 (42.5)                    | 96 (40.3)                    | 108 (44.6)                 | 43 (32.8)    |
| IGA 分數, n (%)   |                              |                              |                            |              |
| 3 (中度)  | 138 (61.1)                   | 153 (64.3)                   | 162 (66.9)                 | 88 (67.2)    |
| 4 (重度)  | 88 (38.9)                    | 85 (35.7)                    | 80 (33.1)                  | 43 (32.8)    |
| EASI 分數, 平均   | 32.1                         | 30.3                         | 30.4                       | 31.0         |
| 受影響體表面積, %  | 50.8                         | 48.1                         | 46.5                       | 48.9         |
| PP-NRS 分數, 平均   | 7.6                          | 7.1                          | 7.3                        | 7.1          |
| SCORAD 分數, 平均   | 69.3                         | 66.8                         | 67.9                       | 67.9         |
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis。 |                              |                              |                            |              |

### c. 相對療效結果

第一個主要療效指標結果顯示，第 12 週達 IGA 反應的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組為 48.4%、於 abrocitinib 100 mg 組為 36.6%、於 dupilumab 組為 36.5%、於安慰劑組為 14%；第二個主要療效指標結果顯示，第 12 週達 EASI-75 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組為 70.3%、於 abrocitinib 100 mg 組為 58.7%、於 dupilumab 組為 58.1%、於安慰劑組為 27.1%。針對第 12 週達 IGA 反應的病人比例，abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差距 (weighted difference) 為 34.8% ( $p < 0.001$ )、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差距為 23.1% ( $p < 0.001$ )。針對第 12 週達 EASI-75 的病人比例，abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差距為 43.2% ( $p < 0.001$ )、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差距為 31.9% ( $p < 0.001$ )。

關鍵次要療效指標結果顯示，第 2 週 PP-NRS 分數相比基期進步  $\geq 4$  分 (PP-NRS4) 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組為 49.1%、於 abrocitinib 100 mg 組為 31.8%、於 dupilumab 組為 26.4%、於安慰劑組為 13.8%；abrocitinib 200 mg 與 abrocitinib 100 mg 組相比安慰劑組間差異均達顯著，且 abrocitinib 200 mg 組相比 dupilumab 組間差異也達顯著。第 16 週達 IGA 反應的病人比例於 abrocitinib

200 mg 組為 47.5%、於 abrocitinib 100 mg 組為 34.8%、於 dupilumab 組為 38.8%、於安慰劑組為 12.9%；abrocitinib 200 mg 與 abrocitinib 100 mg 組相比安慰劑組間差異均達顯著。第 16 週達 EASI-75 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組為 71.0%、於 abrocitinib 100 mg 組為 60.3%、於 dupilumab 組為 65.5%、於安慰劑組為 30.6%；abrocitinib 200 mg 與 abrocitinib 100 mg 組相比安慰劑組間差異均達顯著。值得注意的是 dupilumab 組與其他組別間的比較除了第 2 週搔癢反應 (PP-NRS4) 外，其餘比較並未控制多重性，可能具有偏差，故不呈現於本報告中。

JADE-COMPARE 之主要療效指標與特定其他療效指標之結果可參看表十四。而本報告參考自美國 FDA 審查 abrocitinib 之多重面向回顧報告[15]彙整之表十五與表十六，當中亦有分別呈現 JADE-COMPARE 之主要療效指標於「先前有使用全身性治療病人」次族群之結果以及主要療效指標於「先前使用全身性治療病人失敗或無法耐受」次族群之結果。而檢視與本案藥品此次申請治療地位相近之族群，可以觀察到次族群分析結果與整體病人分析結果趨勢相近。

#### d. 相對安全性結果

試驗期間並未發生死亡、主要心血管不良事件或血栓事件。6 項最常發生之治療相關不良事件包括噁心、結膜炎、鼻咽炎、頭痛、上呼吸道感染與青春痘，將不良事件整理如表十二。

表十三 JADE-COMPARE 不良事件摘要

| 事件                      | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=226) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=238) | dupilumab 300 mg 組<br>(n=242) | 安慰劑組<br>(n=131) |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------|
|                         | 發生人數, n(%)                      |                                 |                               |                 |
| 任何不良事件                  | 140 (61.9)                      | 121 (50.8)                      | 121 (50.0)                    | 70 (53.4)       |
| 嚴重不良事件                  | 2 (0.9)                         | 6 (2.5)                         | 2 (0.8)                       | 5 (3.8)         |
| 不良事件致退出<br>試驗           | 10 (4.4)                        | 6 (2.5)                         | 8 (3.3)                       | 5 (3.8)         |
| 最常發生之治療相關不良事件 (發生≥5%病人) |                                 |                                 |                               |                 |
| 噁心                      | 25 (11.1)                       | 10 (4.2)                        | 7 (2.9)                       | 2 (1.5)         |
| 結膜炎                     | 3 (1.3)                         | 2 (0.8)                         | 15 (6.2)                      | 3 (2.3)         |
| 鼻咽炎                     | 15(6.6)                         | 22 (9.2)                        | 23 (9.5)                      | 9 (6.9)         |
| 頭痛                      | 15 (6.6)                        | 10 (4.2)                        | 13 (5.4)                      | 6 (4.6)         |
| 上呼吸道感染                  | 9 (4.0)                         | 12 (5.0)                        | 9 (3.7)                       | 6 (4.6)         |
| 青春痘                     | 15 (6.6)                        | 7 (2.9)                         | 3 (1.2)                       | 0               |

#### e. 結論

針對正在使用背景局部治療的中度至重度 AD 病人，使用 abrocitinib 200 mg

或 abrocitinib 100 mg 每天一次相比安慰劑於第 12 週與第 16 週能顯著緩解異位性皮膚炎的症狀。而 abrocitinib 200 mg (非 abrocitinib 100 mg) 相比 dupilumab 於第 2 週緩解搔癢的能力更佳。在第 16 週時, abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 相比 dupilumab 之各項關鍵次要療效指標結果均相似。

表十四 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE 之主要療效指標與特定其他療效指標之結果

|  | JADE-MONO-1               |                           |               | JADE-MONO-2               |                            |               | JADE-COMPARE                 |                              |                   |                   |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
|  | ABRO 100<br>mg<br>(n=156) | ABRO 200<br>mg<br>(n=153) | PBO<br>(n=76) | ABRO 100<br>mg<br>(n=155) | ABRO 200<br>mg<br>(n=155)* | PBO<br>(n=77) | ABRO 100<br>mg+TT<br>(n=238) | ABRO 200<br>mg+TT<br>(n=226) | DUP+TT<br>(n=242) | PBO+TT<br>(n=131) |
| 第 12 週達 IGA 反應   |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| %  | 24% <sup>a</sup>          | 44% <sup>a</sup>          | 8%            | 28.4% <sup>a</sup>        | 38.1% <sup>a</sup>         | 9.1%          | 36.6% <sup>a</sup>           | 48.4% <sup>a</sup>           | 36.5%             | 14.0%             |
| 第 12 週達 EASI-75  |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| %  | 40% <sup>a</sup>          | 63% <sup>a</sup>          | 12%           | 44.5% <sup>a</sup>        | 61.0% <sup>a</sup>         | 10.4%         | 58.7% <sup>a</sup>           | 70.3% <sup>a</sup>           | 58.1%             | 27.1%             |
| 第 12 週達 EASI-50  |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| %  | 58%                       | 76%                       | 22%           | 68.4%                     | 79.9%                      | 19.5%         | 75.3%                        | 86.3%                        | 80.9%             | 52.7%             |
| 第 12 週達 EASI-90  |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| %  | 19%                       | 39%                       | 5%            | 23.9%                     | 37.7%                      | 3.9%          | 36.6%                        | 46.1%                        | 34.9%             | 10.1%             |
| 第 12 週達 PP-NRS 反應  |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| n  | 147                       | 147                       | 74            | 156                       | 153                        | 76            | 221                          | 217                          | 224               | 121               |
| %  | 38% <sup>a</sup>          | 57% <sup>a</sup>          | 15%           | 45.2 <sup>a</sup>         | 55.3% <sup>a</sup>         | 11.5%         | 47.5% <sup>a</sup>           | 63.1% <sup>a</sup>           | 54.5%             | 28.9%             |
| 第 12 週 PSAAD 相比基期最小平方平均的改變 (least squares mean change from baseline)   |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| n  | 137                       | 138                       | 77            | 156                       | 155                        | 77            | -                            | -                            | -                 | -                 |
| 分數改變   | -2.2 <sup>a</sup>         | -3.2 <sup>a</sup>         | -1.1          | -2.4 <sup>a</sup>         | -3.0 <sup>a</sup>          | -0.8          | -2.7                         | -3.6                         | -3.2              | -1.6              |
| 縮寫：ABRO, abrocitinib; DUP, dupilumab; PBO, placebo; TT, medicated topical therapy; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis。 |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| 備註：IGA 反應指 IGA 分數為 0 或 1 且相比基期進步 2 分以上；PP-NRS 反應指 PP-NRS 分數相比基期進步 ≥4 分。  |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| *n=154 for EASI-75 at week 12.   |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |
| <sup>a</sup> 經校正後 abrocitinib 相比安慰劑之 p<0.05。   |                           |                           |               |                           |                            |               |                              |                              |                   |                   |

表十五 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE 之主要療效指標於先前有使用全身性治療病人次族群之結果

|  | JADE-MONO-1              |                          |               | JADE-MONO-2              |                          |               | JADE-COMPARE                |                              |                   |                  |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|------------------|
|  | ABRO 100<br>mg<br>(n=82) | ABRO 200<br>mg<br>(n=70) | PBO<br>(n=41) | ABRO 100<br>mg<br>(n=70) | ABRO 200<br>mg<br>(n=60) | PBO<br>(n=32) | ABRO 100<br>mg+TT<br>(n=99) | ABRO 200<br>mg+TT<br>(n=103) | DUP+TT<br>(n=112) | PBO+TT<br>(n=48) |
| 第 12 週達 IGA 反應   |                          |                          |               |                          |                          |               |                             |                              |                   |                  |
| %  | 15%                      | 41%                      | 5%            | 26%                      | 33%                      | 6%            | 37%                         | 52%                          | 37%               | 10%              |
| 第 12 週達 EASI-75  |                          |                          |               |                          |                          |               |                             |                              |                   |                  |
| %  | 30%                      | 61%                      | 12%           | 36%                      | 60%                      | 6%            | 61%                         | 73%                          | 61%               | 12%              |
| 縮寫：ABRO, abrocitinib; DUP, dupilumab; PBO, placebo; TT, medicated topical therapy; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis。 |                          |                          |               |                          |                          |               |                             |                              |                   |                  |

表十六 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE 之主要療效指標於先前使用全身性治療病人失敗或無法耐受次族群之結果

|  | JADE-MONO-1              |                          |               | JADE-MONO-2              |                           |               | JADE-COMPARE                |                             |                  |                  |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|------------------|
|  | ABRO 100<br>mg<br>(n=54) | ABRO 200<br>mg<br>(n=49) | PBO<br>(n=26) | ABRO 100<br>mg<br>(n=36) | ABRO 200<br>mg<br>(n=17)* | PBO<br>(n=43) | ABRO 100<br>mg+TT<br>(n=63) | ABRO 200<br>mg+TT<br>(n=60) | DUP+TT<br>(n=72) | PBO+TT<br>(n=28) |
| 第 12 週達 IGA 反應   |                          |                          |               |                          |                           |               |                             |                             |                  |                  |
| %  | 15%                      | 37%                      | 4%            | 26%                      | 39%                       | 6%            | 32%                         | 52%                         | 37%              | 7%               |
| 第 12 週達 EASI-75  |                          |                          |               |                          |                           |               |                             |                             |                  |                  |
| %  | 33%                      | 59%                      | 12%           | 37%                      | 64%                       | 6%            | 58%                         | 69%                         | 61%              | 14%              |
| 縮寫：ABRO, abrocitinib; DUP, dupilumab; PBO, placebo; TT, medicated topical therapy; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD, Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis。 |                          |                          |               |                          |                           |               |                             |                             |                  |                  |

## C. JADE-DARE 試驗[17]

### a. 試驗設計 (如表十七)

表十七 JADE-DARE 試驗設計

|   |  |
|---|--|
| 試驗 (發表年份)   | JADE-DARE (2022)   |
| 試驗編號  | NCT04345367  |
| 試驗目的  | 針對中度至重度 AD 成人病人且正接受背景局部治療者，探討加上口服 abrocitinib 200 mg 相比加上皮下注射 dupilumab 300 mg 的療效與安全性   |
| 試驗設計  | 第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、活性對照  |
| 試驗地點  | 151 個試驗中心；15 個國家(包含台灣)   |
| 病人族群<br>(主要納入與排除條件)   | <u>主要納入條件</u> ：年齡 18 歲以上被診斷有異位性皮膚炎超過 6 個月的成人病人，且 AD 嚴重度屬於中度至重度，定義為基期 IGA 分數 $\geq 3$ 、EASI 分數 $\geq 16$ 、體表面積受影響範圍 $\geq 10\%$ 且 PP-NRS 分數 $\geq 4$ 。病人於過去 1 年內曾需全身性治療用以控制 AD，或近 6 個月內經針對 AD 的局部治療至少 4 週對其反應不足。<br><u>主要排除條件</u> ：病人先前使用全身性 JAK 抑制劑、病人先前使用 IL-4 或 IL-13 抑制劑包括 dupilumab。 |
| 納入病人數   | 727 人  |
| 隨機分派  | 病人以 1:1 的比例隨機分派至 abrocitinib 200 mg 組或 dupilumab 300 mg 組；並依其疾病嚴重度(IGA 分數 3 或 4)分層   |
| abrocitinib 200 mg 組 (n=362)  | 口服 abrocitinib 200 mg 一天一次(加上皮下注射安慰劑每兩週一次)，共 26 週  |
| dupilumab 300 mg 組 (n=365)  | 皮下注射 dupilumab 300 mg 每兩週一次(起始劑量 600 mg，加上口服安慰劑每天一次)，共 26 週  |
| 主要療效指標  | <ul style="list-style-type: none"> <li>第 2 週達到 PP-NRS 反應(PP-NRS 分數相比基期進步<math>\geq 4</math> 分)</li> <li>第 4 週達 EASI-90 的病人比例</li> </ul>  |
| 關鍵次要療效指標  | <ul style="list-style-type: none"> <li>第 16 週達 EASI-90 的病人比例</li> </ul>  |
| 其他療效指標  | <ul style="list-style-type: none"> <li>不需使用局部治療的天數</li> <li>POEM、DLQI 相比基期的分數改變</li> </ul>   |
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; JAK, Janus kinase; IL, interleukin; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index。 |  |

### b. 受試者基期資料

JADE-DARE 試驗共有 727 名受試者進行隨機分派，其中 362 名受試者分派

至 abrocitinib 200 mg 組、365 名受試者分派至 dupilumab 300 mg 組。以整體病人來說，60%病人的疾病嚴重度屬於中度、EASI 平均分數為 28.1 分、PP-NRS 平均分數為 7.4 分，幾乎所有病人均有使用針對 AD 的背景局部治療。整體而言，abrocitinib 組與 dupilumab 組間的人口學資料及基期資料相當平衡。詳細的受試者基期資料如表十八整理。

表十八 JADE-DARE 受試者基期資料

| JADE-DARE     | abrocitinib 組<br>(n=362) | dupilumab 組<br>(n=365) |
|---------------|--------------------------|------------------------|
| 年齡(歲),平均      | 36.6                     | 35.5                   |
| 男性, n (%)     | 193 (53)                 | 204 (56)               |
| 種族, n(%)      |                          |                        |
| 白種人           | 269 (74)                 | 248 (68)               |
| 亞洲人           | 62 (17)                  | 83 (23)                |
| IGA 分數, n (%) |                          |                        |
| 3 (中度)        | 216 (60)                 | 220 (60)               |
| 4 (重度)        | 146 (40)                 | 145 (40)               |
| EASI 分數, 平均   | 28.1                     | 28.1                   |
| 受影響體表面積, %    | 42.5                     | 42.6                   |
| PP-NRS 分數, 平均 | 7.4                      | 7.4                    |

### c. 相對療效結果

主要療效指標結果顯示，在第 2 週達 PP-NRS4 的病人比例，abrocitinib 組較 dupilumab 組高 (48% vs. 26%，組間差異 22.6%， $p<0.0001$ )；第 4 週達 EASI-90 的病人比例，abrocitinib 組較 dupilumab 組高 (29% vs. 15%，組間差異 14.1%， $p<0.0001$ )。

其他療效指標結果顯示，第 16 週達 EASI-90 的病人比例，abrocitinib 組較 dupilumab 組高 (54% vs. 42%，組間差異 12.5%， $p=0.0008$ )；另外，DLQI 分數從數值上來看以 abrocitinib 組最小平方平均變化下降較 dupilumab 組多，且初期組間差異較大隨著時間組間差異漸小，POEM 分數的趨勢與 DLQI 分數相同。將 JADE-DARE 療效各項指標結果整理如表十九。

表十九 JADE-DARE 療效指標結果

| JADE-DARE            | abrocitinib 組    | dupilumab 組 |
|----------------------|------------------|-------------|
| 第 2 週達 PP-NRS 反應     |                  |             |
| 分析人數                 | 357              | 364         |
| 病人比例 (%)             | 48% <sup>a</sup> | 26%         |
| 第 4 週達 EASI-90 的病人比例 |                  |             |

| JADE-DARE   | abrocitinib 組      | dupilumab 組 |
|---|--------------------|-------------|
| 分析人數  | 354                | 364         |
| 病人比例 (%)  | 29% <sup>a</sup>   | 15%         |
| 第 16 週達 PP-NRS 反應   |                    |             |
| 分析人數  | 357                | 363         |
| 病人比例 (%)  | 67%                | 64%         |
| 第 16 週達 EASI-90 的病人比例   |                    |             |
| 分析人數  | 357                | 360         |
| 病人比例 (%)  | 54% <sup>a</sup>   | 42%         |
| 第 16 週 DLQI 分數  |                    |             |
| 分析人數  | 361                | 363         |
| 最小平方平均變化  | -10.8              | -10.0       |
| 組間差異  | -0.8 (-1.4 至 -0.2) |             |
| 第 16 週 POEM 分數  |                    |             |
| 分析人數  | 362                | 365         |
| 最小平方平均變化  | -14.2              | -12.8       |
| 組間差異  | -1.4 (-2.2 至 -0.5) |             |
| 縮寫：PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; EASI, Eczema Area and Severity Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure。 |                    |             |
| <sup>a</sup> p<0.05   |                    |             |

#### d. 相對安全性結果

噁心與頭痛是 abrocitinib 組最常發生的不良事件，發生頻率均高於 dupilumab 組，青春痘或毛囊炎的發生頻率也以 abrocitinib 組較高，而 dupilumab 組有較高的結膜炎發生頻率，不良事件結果整理於表二十。

表二十 JADE-DARE 不良事件摘要

| 事件                      | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=362) | dupilumab 組<br>(n=365) |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                         | 發生人數, n(%)                      |                        |
| 與治療相關不良事件               | 268 (74)                        | 239 (65)               |
| 嚴重不良事件                  | 6 (2)                           | 6 (2)                  |
| 不良事件致退出試驗               | 12 (3)                          | 9 (2)                  |
| 最常發生之治療相關不良事件 (發生≥5%病人) |                                 |                        |
| 噁心                      | 70 (19)                         | 8 (2)                  |
| 頭痛                      | 47 (13)                         | 24 (7)                 |
| 青春痘或毛囊炎                 | 48 (13)                         | 11 (3)                 |
| 結膜炎                     | 10 (3)                          | 39 (11)                |

#### e. 結論

針對正在使用背景局部治療的中度至重度 AD 病人，使用 abrocitinib 200 mg 相比 dupilumab 可較快速（early reductions）的緩解搔癢及異位性皮膚炎病癥。而病人對兩治療均可良好耐受 26 週。

#### D. JADE-REGIMEN 試驗[18]

##### a. 試驗設計 (如表二十一)

表二十一 JADE-REGIMEN 試驗設計

|                     |   |
|---------------------|---|
| 試驗 (發表年份)           | JADE-REGIMEN (2021)   |
| 試驗編號                | NCT03627767   |
| 試驗目的                | 針對先前單獨使用 12 週 abrocitinib 200 mg 有反應的中度至重度 AD 成人與青少年病人，探討持續使用、減量使用或停用的病人反應，以及當疾病復發時，再次使用(reintroduction)之病人反應   |
| 試驗設計                | 第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、安慰劑對照<br>試驗分為三個階段，第一階段是為期 12 週、開放式作業的誘導期，用以判斷病人是否對單獨使用 abrocitinib 200 mg 有反應；第二階段納入對 abrocitinib 200 mg 有反應的病人(定義為 IGA 分數 0 或 1 且相比基期進步 2 分以上以及達到 EASI-75)，進行為期 40 週的維持期試驗，病人以 1:1:1 的比例被隨機分派至 abrocitinib 200 mg、abrocitinib 100 mg 或安慰劑組(根據年齡 18 歲以上或小於 18 歲分層)；第三階段，指當病人於維持期試驗疾病復發(失去反應)而需救援性治療時，定義為 EASI 分數相比基期減少 $\geq 50\%$ 且 IGA 分數 $\geq 2$ ，使用開放式作業、為期 12 週的 abrocitinib 200 mg 合併局部治療之救援性治療 |
| 試驗地點                | 235 個試驗中心；15 個國家(包含台灣)  |
| 病人族群<br>(主要納入與排除條件) | <u>主要納入條件</u> ：年齡 12 歲以上、體重 40 公斤以上被診斷有異位性皮膚炎的成人與青少病人(根據 Hanifin and Rajka 診斷標準)，且 AD 嚴重度屬於中度至重度，定義為基期 IGA 分數 $\geq 3$ 、EASI 分數 $\geq 16$ 、體表面積受影響範圍 $\geq 10\%$ 且 PP-NRS 分數 $\geq 4$ 。病人近 6 個月內經針對 AD 的局部治療至少 4 週對其反應不足或先前需要使用全身性治療以控制疾病。<br><u>主要排除條件</u> ：病人有精神疾患；病人現在或過去有血小板低下、凝血障礙或血小板功能異常。  |
| 納入病人數               | 第一階段有治療反應進入第二階段之隨機分派人數為 798 人，abrocitinib 200 mg、abrocitinib 100 mg 與安慰劑組分別有 266 人、265 人、267 人  |

|  |   |
|--|---|
| 試驗 (發表年份)  | JADE-REGIMEN (2021)   |
|  | 第二階段 abrocitinib 200 mg、abrocitinib 100 mg 與安慰劑組分別有 43 人、104 人、204 人共 351 人需救援性治療進入第三階段   |
| 主要療效指標   | 於維持期試驗失去治療反應而需救援性治療的病人比例  |
| 關鍵次要療效指標   | 於維持期試驗失去 IGA 分數為 0 或 1 反應   |
| 其他療效指標   | <ul style="list-style-type: none"> <li>達 IGA 分數為 0 或 1 的病人比例</li> <li>EASI-75</li> <li>PP-NRS 分數相比基期進步<math>\geq</math>4 分</li> </ul> |
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale。 |   |

### b. 受試者基期資料

JADE-REGIMEN 試驗在第一階段開放式作業、為期 12 週 abrocitinib 200 mg 誘導治療時，共納入 1233 名受試者，接著有 798 名受試者達至療反應進入第二階段維持治療，於第二階段維持治療期間，共有 351 名病人需使用救援性治療而進入第三階段；維持期試驗與救援性治療階段之受試者基期資料如表二十二。

表二十二 JADE-REGIMEN 受試者基期資料

| JADE-REGIMEN       | 維持期試驗           |                                    |                                    | 救援性治療<br>(n=351) |
|--------------------|-----------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|
|                    | 安慰劑組<br>(n=267) | abrocitinib<br>100 mg 組<br>(n=265) | abrocitinib<br>200 mg 組<br>(n=266) |                  |
| 年齡(歲), 中位數         | 29.0            | 29.0                               | 28.0                               | 30.0             |
| 男性, n (%)          | 141 (52.8)      | 148 (55.8)                         | 150 (56.4)                         | 198 (56.4)       |
| 種族, n(%)           |                 |                                    |                                    |                  |
| 白種人                | 209 (78.3)      | 208 (78.5)                         | 204 (76.6)                         | 268 (76.4)       |
| 亞洲人                | 38 (14.2)       | 41 (15.5)                          | 45 (46.9)                          | 61 (17.4)        |
| 罹病時長, 平均年          | 17.6            | 18.4                               | 19.5                               | 19.3             |
| 先前治療 AD 之藥品, n (%) |                 |                                    |                                    |                  |
| 使用任何藥品             | 267 (100)       | 264 (99.6)                         | 266 (100)                          | 350 (99.7)       |
| 單獨使用局部藥品*          | 102 (38.2)      | 118 (44.5)                         | 102 (38.3)                         | 125 (35.6)       |
| 全身性藥品              | 165 (61.8)      | 146 (55.1)                         | 164 (61.7)                         | 225 (65.1)       |
| 非生物製劑              | 152 (56.9)      | 130 (49.1)                         | 149 (56.0)                         | 201 (57.3)       |
| dupilumab          | 9 (3.4)         | 12 (4.5)                           | 11 (4.1)                           | 19 (5.4)         |
| IGA 分數, n (%)      |                 |                                    |                                    |                  |
| 3 (中度)             | 177 (66.3)      | 161 (60.8)                         | 170 (63.9)                         | 223 (63.5)       |
| 4 (重度)             | 90 (33.7)       | 104 (39.2)                         | 96 (36.1)                          | 128 (36.5)       |
| EASI 分數, 中位數       | 26.9            | 27.7                               | 27.2                               | 27.7             |
| 受影響體表面積, %         | 43.0            | 46.0                               | 46.0                               | 46.2             |
| PP-NRS 分數, 中位數     | 7.0             | 7.0                                | 7.5                                | 7.0              |

| JADE-REGIMEN  | 維持期試驗           |                                    |                                    | 救援性治療<br>(n=351) |
|---|-----------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|
|   | 安慰劑組<br>(n=267) | abrocitinib<br>100 mg 組<br>(n=265) | abrocitinib<br>200 mg 組<br>(n=266) |                  |
| SCORAD 分數, 中位數  | 64.9            | 67.8                               | 66.4                               | 66.3             |
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SCOARD, SCORing Atopic Dermatitis。 |                 |                                    |                                    |                  |
| *局部藥品包括類固醇、鈣調磷酸酶抑制劑、crisaborole。  |                 |                                    |                                    |                  |
| †全身性藥品包括 mycophenolate mofetil, methotrexate, azathioprine, corticosteroids, ciclosporin, dupilumab。  |                 |                                    |                                    |                  |

### c. 相對療效結果

主要療效指標結果顯示，於維持期試驗第 12 週失去治療反應而需救援性治療(EASI 分數相比基期減少 $\geq 50\%$ 且 IGA 分數 $\geq 2$ )的病人比例在 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組、安慰劑組分別為 16.5% (44/266)、39.6% (105/265)、77.5% (207/267)；於維持試驗結束 40 週時，失去治療反應而需救援性治療的病人比例在 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組、安慰劑組分別為 18.9%、42.6%、80.9%；對於發生失去治療反應而需救援性治療的風險，abrocitinib 200 mg 相比安慰劑組顯著較低 (hazard ratio, 0.1; 95% CI 0.70 to 0.136)、abrocitinib 100 mg 相比安慰劑組顯著較低 (hazard ratio, 0.27; 95% CI 0.211 to 0.341)、abrocitinib 200 mg 相比 abrocitinib 100 m 組顯著較低 (hazard ratio, 0.36; 95% CI 0.255 to 0.516)。

abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組、安慰劑組分別有 43 人、104 人、204 人進入第三階段的救援性治療，在使用救援性治療 (abrocitinib 200 mg 合併局部治療)第 12 週時，三組達 EASI-75 的病人比例分別為 55.0%、74.5%、91.8%；達 IGA 分數 0 或 1 的病人比例分別為 36.6%、58.8%、81.6%；PP-NRS 分數相比基期進步 $\geq 4$  分的病人比例分別為 30.0%、35.3%、73.2%。

### d. 相對安全性結果

於維持試驗階段使用 abrocitinib 100 mg 的病人相比持續使用 abrocitinib 200 mg 的病人有較少病人發生與治療相關的不良事件、嚴重感染、帶狀皰疹感染，也有較少比例的病人因不良事件退出試驗 (1.9% vs. 6.0%)。

### e. 結論

此研究支持持續單獨使用 abrocitinib 200 mg 可以最有效的維持疾病控制；然而，對於大部分中度至重度 AD 病人，誘導-維持治療先使用 abrocitinib 200 mg 再使用 abrocitinib 100 mg 是可行的方案，基於在為期 40 週的維持期，大多數使用 abrocitinib 100 mg 的病人其疾病未復發 (flare)，而當疾病復發時，不論原

本使用 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg，使用 abrocitinib 200 mg 合併局部治療作為救援性治療是可接受的方法。值得注意的是，在病人使用 abrocitinib 有反應後中斷治療是較不好的方式，由於有較高的復發機率。

E. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab ( **JADE EXTEND** ) [19]

a. 研究目的

JADE EXTEND 為一項旨在探討 abrocitinib 200 mg 與 abrocitinib 300 mg 用於中度至重度 AD 病人長期療效及安全性之研究；JADE EXTEND 仍在進行中，該研究納入 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2 及 JADE-COMPARE 等試驗中，完整完成 abrocitinib 或安慰劑或 dupilumab 治療的病人。

本報告納入之此篇與 JADE EXTEND 相關的研究是相對初期、探討先前使用 dupilumab 之 AD 病人，轉換至使用 abrocitinib 的療效與安全性；因此，此篇研究僅納入來自 JADE-COMPARE 中使用 dupilumab 的病人，在進入 JADE EXTEND 時，隨機分派至使用 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg。

b. 受試者基期資料

共有 203 名在 JADE-COMPARE 中完整完成 dupilumab 治療的受試者進入 JADE EXTEND，其中，73 名病人被分派至 abrocitinib 200 mg、130 名病人被分派至 abrocitinib 100 mg，兩組分別有 70 位與 122 位病人完成 12 週的治療。研究將病人以先前對 dupilumab 是否有 IGA 反應 (IGA 分數為 0 或 1 且相比基期進步  $\geq 2$  分) 進行區分，再評估其基期特性如表二十三所示。

表二十三 JADE EXTEND 受試者基期資料

| JADE EXTEND   | Abrocitinib 100 mg (n=130) |                         | Abrocitinib 200 mg (n=73) |                         |
|---------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
|               | 先前對 dupilumab 有 IGA 反應     | 先前對 dupilumab 沒有 IGA 反應 | 先前對 dupilumab 有 IGA 反應    | 先前對 dupilumab 沒有 IGA 反應 |
| 年齡(歲),平均      | 37.5                       | 39.6                    | 39.3                      | 35.9                    |
| 女性, n (%)     | 28 (53.9)                  | 38 (50.7)               | 20 (66.7)                 | 15 (38.5)               |
| 種族, n(%)      |                            |                         |                           |                         |
| 白種人           | 40 (76.9)                  | 57 (76)                 | 22 (73.3)                 | 28 (71.8)               |
| 亞洲人           | 10 (19.2)                  | 13 (17.3)               | 6 (20.0)                  | 10 (25.6)               |
| 罹病時長,平均年      | 24.7                       | 24.1                    | 25.7                      | 22.7                    |
| IGA 分數, n (%) |                            |                         |                           |                         |
| 3 (中度)        | 40 (76.9)                  | 46 (61.3)               | 24 (80)                   | 22 (56.4)               |
| 4 (重度)        | 12 (23.1)                  | 29 (38.7)               | 6 (20)                    | 17 (43.6)               |
| EASI 分數, 平均   | 27.4                       | 30.6                    | 29.8                      | 31.8                    |

| JADE EXTEND  | Abrocitinib 100 mg (n=130) |                         | Abrocitinib 200 mg (n=73) |                         |
|--|----------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
|  | 先前對 dupilumab 有 IGA 反應     | 先前對 dupilumab 沒有 IGA 反應 | 先前對 dupilumab 有 IGA 反應    | 先前對 dupilumab 沒有 IGA 反應 |
| 受影響體表面積, %   | 44.7                       | 45.3                    | 47.2                      | 48.3                    |
| PP-NRS 分數, 平均  | 6.8                        | 7.7                     | 7.0                       | 7.3                     |
| 縮寫：AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale。 |                            |                         |                           |                         |

### c. 療效指標結果

#### 先前對 dupilumab 有反應的病人

針對先前對 dupilumab 有 IGA 反應的病人 (83 人), 在第 12 週時, abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 83.3%、76.9% 病人達到 IGA 分數為 0 或 1 且相比基期進步  $\geq 2$  分; 先前對對 dupilumab 有 PP-NRS4 反應的病人 (115 人), 在第 12 週時, abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 89.7%、81.6% 病人達到 PP-NRS4 反應 (PP-NRS 分數相比基期進步  $\geq 4$  分); 針對先前使用 dupilumab 時達 EASI-75 但未達 EASI-90 的病人 (54 人), 在第 12 週時, abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 64.7%、54.1% 病人達到 EASI-90。

#### 先前對 dupilumab 沒有反應的病人

針對先前對 dupilumab 沒有 IGA 反應的病人 (107 人), 在第 12 週時, abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 47.2%、35.2% 病人達到 IGA 分數為 0 或 1 且相比基期進步  $\geq 2$  分; 先前對對 dupilumab 沒有 PP-NRS4 反應的病人 (67 人), 在第 12 週時, abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 77.3%、37.8% 病人達到 PP-NRS4 反應 (PP-NRS 分數相比基期進步  $\geq 4$  分); 針對先前對 dupilumab 不具任何療效相關反應 (IGA 0/1、EASI-75、PP-NRS4) 的病人 (29 人), 在第 12 週時, abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 45.5%、16.7% 病人同時達到 IGA 0/1、EASI-75、PP-NRS4 反應。

### d. 相對安全性結果

使用 abrocitinib 最常發生的不良事件為鼻咽炎、噁心、青春痘與頭痛, 而結膜炎的發生頻率相比使用 dupilumab 較低。

### e. 結論

Abrocitinib 於 JADE EXTEND 的療效與安全性資料支持 abrocitinib 用於治療中度至重度 AD 病人的角色, 且不論病人先前對 dupilumab 的治療反應為何。

## F. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on **Patient-Reported Symptoms and Quality of Life** in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes[20]

### a. 目的

評估 abrocitinib 單獨使用於中度至重度 AD 成人及青少年病人，對病人自述癢兆/症狀與健康相關生活品質的影響。

### b. 結果

合併分析 abrocitinib 的臨床試驗包括一項第 2b 期評估 4 種 abrocitinib 劑量的隨機對照試驗(NCT02780167)以及 JADE-MONO-1 與 JADE-MONO-2 試驗；共納入 942 位病人進行分析。

PSAAD 分數進步 $\geq 1$ 分（具臨床意義的 PSAAD 總分改變）的病人比例從第 2 週至第 12 週均以 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 相比安慰劑較高（第 12 週之病人比例分別為 75.2%、65.1%、33.5%）；POEM 相比基期最小平方平均改變從第 2 週至第 12 週均以 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 相比安慰劑下降較多（第 12 週之下降分數分別為-11.4、-8.2、-3.4）；在經 12 週 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 治療，病人 DLQI 相比安慰劑更為朝向對生活品質沒有影響或影響很小的方向前進。

### c. 結論

單獨使用 abrocitinib 於中度至重度 AD 成人及青少年病人可改善病人自述癢兆/症狀與健康相關生活品質，提供除了醫師評估（clinician reported）abrocitinib 療效相關的證據。

## G. **Patient-reported outcomes** from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis[21]

### a. 目的

分析 JADE-COMPARE 試驗中，正接受背景局部治療之中度至重度 AD 病人合併使用 abrocitinib 對病人自述結果的影響。

### b. 結果

在第 16 週，POEM 達分數 $< 3$ 分的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組分別為 21.3%與 11.7%，於 dupilumab 組為 12.4%，於安慰劑組為 4.8%（abrocitinib 200 mg 與 100 mg 相比安慰劑之 p 值分別為 $< 0.0001$ 與 0.04）；DLQI

相比基期進步 $\geq 4$ 分的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組分別為 85.0%與 74.4%，於 dupilumab 組為 83.4%，於安慰劑組為 59.7% (abrocitinib 200 mg 與 100 mg 相比安慰劑之 p 值分別為 $<0.0001$ 與 0.005)。

### c. 結論

針對正接受背景局部治療之中度至重度 AD 病人，加上 abrocitinib 相比加上安慰劑可顯著改善病人自述結果，而就數值上來看，abrocitinib 200 mg 相比 dupilumab 有較好的效果。

## H. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program[22]

### a. 目的

結合 5 項短期試驗(abrocitinib 2b 期試驗、JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE COMPARE、JADE REGIMEN) 與 1 項長期追蹤研究 (JADE EXTEND)，評估 abrocitinib 200 mg 與 abrocitinib 100 mg 長期安全性。

### b. 結果

共納入 1540 位有以安慰劑為對照組的病人，包括 abrocitinib 200 mg 組 590 人、abrocitinib 100 mg 組 608 人與安慰劑組 342 人，abrocitinib 最常發生的治療相關不良事件包括噁心、鼻咽炎、頭痛、上呼吸道感染與青春痘，如表二十四所示。在實驗室數值方面，血小板數量有劑量依賴的下降(dose-dependent decrease，指 abrocitinib 劑量越高血小板數量下降越多)，而於追蹤第 4 週達到血小板數量最低點，血小板數量接著會爬升，至第 12 週時達到平原期，惟平原期血小板數量仍較基期稍低。嚴重感染在 abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組的發生率分別為 1.28/100 人年與 3.80/100 人年 (安慰劑組為 2.31/人年)、帶狀皰疹在 abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組的發生率分別為 5.16/100 人年與 1.90/100 人年 (安慰劑組為 0.00/人年) (表二十四)。

### c. 結論

以 abrocitinib 治療中度至重度 AD 病人時，選擇適當的劑量用於適當的病人具可處理的耐受性與長期安全性資料。

表二十四 合併分析安全性資料

| 事件            | 安慰劑組<br>(n=342) | abrocitinib 100 mg 組<br>(n=608) | abrocitinib 200 mg 組<br>(n=590) |
|---------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|
|               | 發生人數, n(%)      |                                 |                                 |
| 任何不良事件        | 188 (55.0)      | 371(61.0)                       | 403 (68.3)                      |
| 嚴重不良事件        | 11 (3.2)        | 19 (3.1)                        | 11 (1.9)                        |
| 最常發生之治療相關不良事件 |                 |                                 |                                 |
| 噁心            | 7 (2.0)         | 37 (6.1)                        | 86 (14.6)                       |
| 鼻咽炎           | 27 (7.9)        | 75 (12.3)                       | 75 (8.6)                        |
| 頭痛            | 12 (3.5)        | 36 (5.9)                        | 46 (7.8)                        |
| 上呼吸道感染        | 19 (5.6)        | 40 (6.6)                        | 30 (5.1)                        |
| 青春痘           | 0               | 10 (1.6)                        | 28 (4.7)                        |

### I. Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a **meta-analysis** of randomized clinical trials[23]

#### a. 目的

針對中度至重度 AD 病人，評估 abrocitinib 的療效與安全性

#### b. 結果

研究共納入 4 篇試驗(abrocitinib 2b 期試驗、JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE COMPARE)，4 篇試驗的偏差風險 (risk of bias) 於各面向 (domain) 均被評為低度 (low risk)。

統合分析比較中 abrocitinib 組有 1175 人 (包含 abrocitinib 200 mg 與 abrocitinib 100 mg)、安慰劑組有 334 人。針對第 12 週達 IGA 反應的病人比例，統合分析結果顯示 abrocitinib 組相比安慰劑組顯著較高 (relative risk=3.52, 95% CI 2.78 至 4.46)；針對第 12 週達 EASI-75 的病人比例，統合分析結果顯示 abrocitinib 組相比安慰劑組顯著較高 (relative risk=3.35, 95% CI 2.54 至 4.41)；安全性部份 (排除 abrocitinib 2b 期試驗) 統合分析結果顯示 abrocitinib 有相對安慰劑顯著較高的治療相關不良事件發生風險 (relative risk=1.17, 95% CI 1.06 至 1.29)。

#### c. 結論

統合分析結果顯示中度至重度 AD 病人使用 abrocitinib 具顯著療效與可耐受的安全性資料，然而，仍缺乏長期追蹤的試驗。

### J. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and **Network Meta-analysis**[24]

### a. 目的

採用滾動式系統性文獻回顧 (living systematic review) 與網絡統合分析方法比較各項 AD 全身性治療於臨床試驗中的療效與安全性。

### b. 結果

截至 2019 年 10 月，共納入 60 項臨床試驗共計 16579 名病人。針對第 12 週至第 16 週 EASI 分數的改變，以 dupilumab 作為對照組來看，abrocitinib 200 mg 與 upadacitinib 30 mg 略優於 dupilumab (平均差異[95%CI]分別為 2.2[0.2 至 4.0]、2.7[0.6 至 4.7])，而 abrocitinib 100 mg、baricitinib 4 mg、baricitinib 2 mg 與 tralokinumab 300 mg 則略差於 dupilumab，apadacitinib 15 mg 與 dupilumab 相似；然而，各項比較的確定性都屬高度不確定。針對其他療效指標如 POEM、DLQI、PP-NRS 的分數，各項全身性治療間相比結果的趨勢也都與上述 EASI 相比結果相近。(abrocitinib 200 mg = upadacitinib 30 mg > dupilumab = upadacitinib 15 mg > abrocitinib 100 mg = baricitinib 4 mg = baricitinib 2 mg = tralokinumab 300 mg)

### c. 結論

此項研究顯示 abrocitinib 200 mg 與 upadacitinib 30 mg 每天一次相比 dupilumab 稍優，upadacitinib 15 mg 相比 dupilumab 相似，abrocitinib 100 mg、baricitinib 4 mg、baricitinib 2 mg 與 tralokinumab 300 mg 相比 dupilumab 則稍差。

## K. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis[25]

### a. 目的

比較各項目標性全身性治療 (targeted systemic treatment) 不合併局部類固醇和/或局部鈣調磷酸酶抑制用於中度至重度 AD 的療效。

### b. 結果

共納入 11 項臨床試驗包含 6254 名病人進行分析。在第 12 週至第 16 週評估各項療效指標包括 EASI-75、EASI-90、IGA 0/1、PP-NRS4，累積排行曲線下面積(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)之排序均為 upadacitinib 30 mg > abrocitinib 200 mg > upadacitinib 15 mg > dupilumab 300 mg > abrocitinib 100 mg > baricitinib 4 mg > baricitinib 2 mg > tralokinumab 300 mg。

### c. 結論

Upadacitinib 30 mg、upadacitinib 15 mg 與 abrocitinib 200 mg 治療 AD 於第 12 週至第 16 週期間評估時可能最具療效。

#### L. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and **network meta-analysis**[26]

##### a. 目的

以網絡統合分析的方式間接比較各項全身性治療用於中度至重度 AD 病人的療效與安全性。

##### b. 結果

共納入 19 項臨床試驗（8 項第二期、11 項第三期），其中，11 項為單獨使用全身性治療包括 abrocitinib、baricitinib、dupilumab、nemolizumab、upadacitinib，另外 8 項為全身性治療包括 abrocitinib、baricitinib、dupilumab、lebrikizumab、nemolizumab、tralokinumab 合併局部治療的試驗。

針對第 12 週至第 16 週達 EASI-50 的病人比例，就單獨使用全身性治療的試驗來看，就數值而言，upadacitinib 30 mg 效果最佳（83.6%），abrocitinib 200 mg 次之（74.6%），接著是 upadacitinib 15 mg（70.5%）、dupilumab 300 mg（63.4%）、abrocitinib 100 mg（56.7%）；EASI-75 與 EASI-90 有相似的趨勢。而於 IGA 反應、PP-NRS4、POEM 等療效指標亦有相似趨勢。針對第 12 週至第 16 週達 EASI-50 的病人比例，就合併使用局部治療與全身性治療的試驗來看，就數值而言，abrocitinib 200 mg 最佳（87%），接著是 dupilumab 300 mg（82%）、abrocitinib 100 mg（80%）、nemolizumab 30 mg（78%）、lebrikizumab 125 mg（76%）。

以安全性來看，不論任何單獨使用全身性治療或局部治療合併全身性治療（除 dupilumab 或 abrocitinib 合併局部治療）等活性治療，相比安慰劑均有較高的機率發生治療相關不良事件，但活性治療間治療相關不良事件的發生機率並無不同。

##### c. 結論

Abrocitinib、dupilumab 與 upadacitinib 是用於中度至重度 AD 病人全身性治療中療效較佳的選擇，且治療相關不良事件與其他品項沒有顯著差異。

### (五) 建議者提供之資料

本案為美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司之 Cibinqo®(abrocitinib) 喜績果 100 毫克與 200 毫克膜衣錠之申請案。建議健保給付之適應症為 abrocitinib

單一療法或合併局部治療用於「患有中度至重度異位性皮膚炎且適合接受全身性治療的成人」，建議的給付規定與現行 dupilumab 相近，中重度異位性皮膚炎成人病人先需經照光治療及 methotrexate、azathioprine、cyclosporin 等三種中兩種全身性治療無效或因醫療因素而無法適用前述治療才可使用。

在送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者，為附件「建議收載藥品相關文獻資料」中針對本案藥品此次申請健保之療效證據，內容為納入文獻之中文摘要與英文全文，然而，由於建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，且未對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，故本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

建議者納入的文獻包括 JADE-COMPARE、JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、1 項 Silverberg 等人發表的網絡統合分析[26]、1 項使用 abrocitinib 的生活品質分析[20]，上述試驗與研究均已整理於本報告前揭內文，故在此不贅述。

#### 四、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

本案申請藥品 Cibinqo<sup>®</sup> (abrocitinib) 喜績果 100 毫克與 200 毫克膜衣錠目前於我國主管機關取得的許可適應症為「適用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且適合接受全身性治療的成人」；此次建議者建議健保給付 abrocitinib 用於其目前核准的適應症，並建議訂有與現行 dupilumab 相近的給付規範(詳附錄一)。

根據上述，本案藥品之治療目標病人群為「經照光治療及其他全身性治療 (methotrexate、azathioprine、cyclosporin) 無效，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他全身性治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者」。

目前在我國經核准可用於中度至重度異位性皮膚炎病人的藥品，除本案藥品 abrocitinib 外，還有 dupilumab、baricitinib 與 upadacitinib 等 3 項藥品之許可適應症包括用於適合接受全身性治療的中度至重度異位性皮膚炎病人；然而，截至本報告撰寫為止，前述 3 項藥品目前僅 dupilumab 獲健保給付用於中度至重度異位性皮膚炎病人。

綜合考量我國許可適應症、健保給付規定，本報告認為 dupilumab 為本案藥品適當的療效參考品；不過，應將目前已於我國取得許可適應症惟尚未獲健保給付用於中重度異位性皮膚炎的 baricitinib 與 upadacitinib 視為潛在的療效參考品。

##### (二) 主要醫療科技評估組之之給付建議

加拿大 CADTH、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 均建議在限定的條件下給付 abrocitinib 用於治療 12 歲以上中度至重度異位性皮膚炎病人；其中，對於前線治療的限定條件，加拿大限定使用 abrocitinib 前病人需經治療 AD 最大可耐受劑量之局部治療合併照光治療以及至少 1 項全身性免疫抑制劑治療無效或無法耐受，而英國與蘇格蘭則限定使用 abrocitinib 前病人需經至少 1 項全身性免疫抑制劑治療無效或失去治療反應或是對全身性免疫抑制劑具禁忌症或無法耐受。本報告依序彙整加拿大 CADTH、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 對 abrocitinib 的給付建議。

## 1. 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於 2022 年 9 月公告的評估報告，建議在限定的條件下給付 abrocitinib 用於治療 12 歲以上難治型中度至重度異位性皮膚炎病人，病人須曾對其他全身性治療藥品反應不足、不適合使用或無法耐受，限制條件如下：

### (1) 開始使用條件

- A. 病人必須曾接受足量（有文件記載難治型疾病），或無法耐受（有文件記載無法耐受），或不適合使用下列各項治療：
  - a. 治療 AD 最大可耐受劑量之局部治療合併照光治療（若可使用），以及
  - b. 治療 AD 最大可耐受劑量之局部治療合併以下 4 項中至少 1 項全身性免疫調節劑（methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil、azathioprine）。
- B. 申請開始使用時，醫師必須提供 EASI 分數與 IGA 分數。

### (2) 續用條件

- A. 初次申請之治療期間以 20 週為限；在初次核准後之續用申請時，醫師必須提供臨床效果有效益的證據，定義為經 20 週治療，EASI 分數相較基期改善 75% 以上（EASI-75）。
- B. 對於後續之續用申請，醫師每 6 個月必須提供相較基期維持 EASI-75 的證據。

### (3) 處方條件

- A. 病人必須由皮膚科醫師、過敏專家醫師、臨床免疫學醫師或具中度至重度 AD 治療經驗的兒科醫師處方。
- B. Abrocitinib 不應與照光治療、任何免疫調節劑（包括生物製劑）或其他 JAK 抑制劑合併使用以治療中度至重度 AD。

### (4) 價格條件

價格須調降 52% 至 56% 方能讓 ICER 值達到 50,000/QALY gained。

### (5) 採用可行性

必須清楚說明 abrocitinib 採用的可行性。

## 2. 英國 NICE

建議 abrocitinib 作為中度至重度 AD 成年與 12 歲以上年輕病人且適合使用全身性治療者的治療選項，惟須同時符合下列條件：

- (1) 疾病對至少 1 項全身性免疫抑制劑沒有反應，或不適合使用全身性免疫抑制劑。
- (2) 廠商根據商業協議提供 abrocitinib。

於使用第 16 週進行評估，若 AD 對 abrocitinib 反應不足則須停藥，其中，反應不足的定義為：

- (1) 與開始治療時相比，EASI 分數下降至少 50% (EASI-50)；且
- (2) 與開始治療時相比，皮膚相關生活品質分數 (DLQI) 下降至少 4 分。

## 3. 蘇格蘭 SMC

建議給付 abrocitinib 用於中度至重度 AD 成年與 12 歲以上年輕病人且適合使用圍深性治療者，惟須符合以下條件：經至少 1 項全身性免疫抑制劑治療無效或失去治療反應或是對全身性免疫抑制劑具禁忌症或無法耐受。

### (三) 相對療效與安全性

整體而言，從納入的各項 abrocitinib 臨床試驗來看，針對中度至重度 AD 病人，單獨使用 abrocitinib 不論 200 mg 或 100 mg 相比安慰劑，可改善 AD 相關的癢兆與症狀；合併使用局部治療加上 abrocitinib 不論 200 mg 或 100 mg，相比安慰劑亦可改善 AD 相關的癢兆與症狀；而將 abrocitinib 200 mg 與 dupilumab 進行直接比較，abrocitinib 200 mg 可較快速的緩解 AD 的搔癢反應，但較為長期的療效結果如第 16 週 AD 搔癢反應緩解並無顯著差異；值得注意的是，納入的各項 abrocitinib 試驗中僅約 40% 病人先前有接受全身性治療，較為符合本案藥品此次建議給付之治療目標病人群，然而，各項試驗均未針對此次族群進行次族群分析，但本報告參考美國 FDA 多重面向回顧報告 (multi-discipline review)，認為 abrocitinib 用於先前有接受全身性治療的次族群之相對療效趨勢與用於整體病人族群應相似。從間接比較網絡統合分析的研究結果來看，abrocitinib 相比 dupilumab，針對 AD 相關癢兆與症狀的療效指標如 EASI，數值上顯示 abrocitinib 200 mg 的療效優於 dupilumab，而 abrocitinib 100 mg 的療效則與 dupilumab 相近。在解讀上述療效結果時，須留意的是各項 abrocitinib 試驗與間接比較之療效分析時間點大多落在第 12 週，追蹤時間相當短，因此，仍須有較長期的研究如 JADE

EXTEND 完整研究發表，才能較為清楚瞭解中度至重度 AD 病人使用 abrocitinib 的長期療效，另外，各項 abrocitinib 試驗中的健康相關生活品質療效指標（如 POEM、DLQI）屬與其他療效指標，僅為探索性分析，應保守解讀此類療效結果。在安全性部份，abrocitinib 最常見的不良事件包括噁心、頭痛、青春痘、鼻咽炎、上呼吸道感染。以下重點節錄納入的 abrocitinib 相關臨床試驗。

## 1. JADE MONO-1 與 JADE-MONO-2 試驗

JADE-MONO-1 與 JADE-MONO-2 試驗均為第三期、隨機分派、雙盲、多國多中心、安慰劑對照，並針對中度至重度 AD 成人與青少年病人，探討單獨使用 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 相比安慰劑的療效與安全性之試驗。

在 JADE-MONO-1 試驗中，(共同)主要療效指標結果顯示，第 12 週達 IGA 反應的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 44%、24%、8%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 15.8% ( $p=0.0037$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 36.0% ( $p<0.0001$ )。第 12 週達 EASI-75 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 63%、40%、12%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 27.9% ( $p<0.0001$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 51.0% ( $p<0.0001$ )。

在 JADE-MONO-2 試驗中，(共同)主要療效指標結果顯示，第 12 週達 IGA 反應的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 38.1%、28.4%、9.1%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 19.3% ( $p<0.001$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 28.7% ( $p<0.001$ )。第 12 週達 EASI-75 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組分別為 61.0%、44.5%、10.4%；abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差異為 33.9% ( $p<0.001$ )、abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差異為 50.5% ( $p<0.001$ )。

## 2. JADE-COMPARE 試驗

JADE-COMPARE 為第三期、隨機分派、雙盲、多國多中心（包含台灣）、安慰劑對照（但有納入病人使用 dupilumab 做為比較參考），並針對中度至重度 AD 成人病人且正接受背景局部治療者，探討加上 abrocitinib 200 mg 或 abrocitinib 100 mg 相比加上安慰劑的療效與安全性之試驗。

第一個主要療效指標結果顯示，第 12 週達 IGA 反應的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組為 48.4%、於 abrocitinib 100 mg 組為 36.6%、於 dupilumab 組為 36.5%、於安慰劑組為 14%；第二個主要療效指標結果顯示，第 12 週達 EASI-75 的病人比例於 abrocitinib 200 mg 組為 70.3%、於 abrocitinib 100 mg 組為 58.7%、於 dupilumab 組為 58.1%、於安慰劑組為 27.1%。針對第 12 週達 IGA 反應的病人比

例，abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差距 (weighted difference) 為 34.8% ( $p < 0.001$ )、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差距為 23.1% ( $p < 0.001$ )。針對第 12 週達 EASI-75 的病人比例，abrocitinib 200 mg 組與安慰劑組間差距為 43.2% ( $p < 0.001$ )、abrocitinib 100 mg 組與安慰劑組間差距為 31.9% ( $p < 0.001$ )。

### 3. JADE-DARE

JADE-DARE 為第三期、隨機分派、雙盲、多國多中心 (包含台灣)、活性對照，並針對中度至重度 AD 成人病人且正接受背景局部治療者，探討加上口服 abrocitinib 200 mg 相比加上皮下注射 dupilumab 300 mg 療效與安全性的試驗。

主要療效指標結果顯示，在第 2 週達 PP-NRS4 (PP-NRS 分數相比基期進步  $\geq 4$  分) 的病人比例，abrocitinib 組較 dupilumab 組高 (48% vs. 26%，組間差異 22.6%， $p < 0.0001$ )；第 4 週達 EASI-90 的病人比例，abrocitinib 組較 dupilumab 組高 (29% vs. 15%，組間差異 14.1%， $p < 0.0001$ )。其他療效指標結果顯示第 16 週達 PP-NRS4 的病人比例，abrocitinib 組與 dupilumab 分別為 67% 與 64%。

### 4. JADE-REGIMEN

JADE-REGIMEN 為第三期、隨機分派、雙盲、多國多中心、安慰劑對照，並針對先前單獨使用 12 週 abrocitinib 200 mg 有反應的中度至重度 AD 成人與青少年病人，探討持續使用 (abrocitinib 200 mg)、減量使用 (abrocitinib 100 mg) 或停用病人反應的試驗。

主要療效指標結果顯示，於維持期試驗第 12 週失去治療反應而需救援性治療 (EASI 分數相比基期減少  $\geq 50\%$  且 IGA 分數  $\geq 2$ ) 的病人比例在 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組、安慰劑組分別為 16.5% (44/266)、39.6% (105/265)、77.5% (207/267)；於維持試驗結束 40 週時，失去治療反應而需救援性治療的病人比例在 abrocitinib 200 mg 組、abrocitinib 100 mg 組、安慰劑組分別為 18.9%、42.6%、80.9%；對於發生失去治療反應而需救援性治療的風險，abrocitinib 200 mg 相比安慰劑組統計上顯著較低 (hazard ratio, 0.1; 95% CI 0.070 to 0.136)、abrocitinib 100 mg 相比安慰劑組統計上顯著較低 (hazard ratio, 0.27; 95% CI 0.211 to 0.341)、abrocitinib 200 mg 相比 abrocitinib 100 mg 組顯著較低 (hazard ratio, 0.36; 95% CI 0.255 to 0.516)。

此研究支持持續單獨使用 abrocitinib 200 mg 可以最有效的維持疾病控制；然而，對於大部分中度至重度 AD 病人，誘導-維持治療先使用 abrocitinib 200 mg 再使用 abrocitinib 100 mg 是可行的方案，基於在為期 40 週的維持期，大多數使用 abrocitinib 100 mg 的病人其疾病未復發 (flare)。

## 5. JADE-EXTEND

JADE EXTEND 為一項旨在探討 abrocitinib 200 mg 與 abrocitinib 300 mg 用於中度至重度 AD 病人長期療效及安全性之研究；JADE EXTEND 仍在進行中，該研究納入 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2 及 JADE-COMPARE 等試驗中，完整完成 abrocitinib 或安慰劑或 dupilumab 治療的病人。本報告納入之此篇與 JADE EXTEND 相關的研究是相對初期、探討先前使用 dupilumab 之 AD 病人（來自 JADE-COMPARE 試驗），轉換至使用 abrocitinib 的療效與安全性。

針對先前對 dupilumab 有 IGA 反應的病人，在第 12 週時，abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 83.3%、76.9%病人達到 IGA 反應；針對先前對 dupilumab 沒有 IGA 反應的病人，在第 12 週時，abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組分別有 47.2%、35.2%病人達到 IGA 反應。Abrocitinib 於 JADE EXTEND 的療效與安全性資料支持 abrocitinib 用於治療中度至重度 AD 病人的角色，且不論病人先前對 dupilumab 的治療反應為何。

## 6. 合併的安全性分析結果

合併分析 abrocitinib 之 2b 期試驗及第三期試驗包括 JADE-MONO-1、JADE-MONO-2、JADE-COMPARE、JADE-REGIMEN 與長期追蹤研究 JADE EXTEND 的研究顯示，abrocitinib 最常發生的治療相關不良事件包括噁心、鼻咽炎、頭痛、上呼吸道感染與青春痘。嚴重感染在 abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組的發生率分別為 1.28/100 人年與 3.80/100 人年（安慰劑組為 2.31/人年）、帶狀皰疹在 abrocitinib 200 mg 組與 abrocitinib 100 mg 組的發生率分別為 5.16/100 人年與 1.90/100 人年（安慰劑組為 0.00/人年）。整體而言，以 abrocitinib 治療中度至重度 AD 病人時，選擇適當的劑量用於適當的病人具可處理的耐受性與長期安全性資料。

### (四) 醫療倫理

本案雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大 CADTH 評估報告中的病人觀點，其認為異位性皮膚炎病人正在尋求可以減輕搔癢、減少疾病復發、降低發炎與紅疹、改善睡眠與生活品質的治療，受異位性皮膚炎影響的病人往往試過多種治療選項以找出最適合個別病人情況的一種治療，但病人情況會隨時間改變，因此，病友團體強調有多種治療可選的重要性，讓個別病人在各種情況均能選擇適合的治療；也呈現蘇格蘭 SMC 評估報告中病人與照顧者參與的觀點，其認為 abrocitinib 作為一個口服藥品，它可以方便的帶回家使用，使病人相對於注射藥品可能更偏好使用口服藥品；以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者針對本品用於異位性皮膚炎提供一份國內藥物經濟學研究，相關內容及結果摘要如後。

#### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提交一份成本效用分析(cost-utility analysis, CUA)，目標族群為18歲以上、EASI  $\geq$  16、IGA 3至4分、接受過全身性免疫抑制治療之異位性皮膚炎病人；介入策略為abrocitinib 100 mg、abrocitinib 200 mg，比較策略為dupilumab。研究採用健保署觀點，模型分為兩部分，第一部分採用決策樹評估第16、48週治療結果，並依該治療結果進入第二部分之馬可夫模型，模型結構包括三個健康狀態：維持治療、後續治療、死亡，分析期間為終生，循環週期為6個月，成本及健康結果以3%折現。療效參數來自數項臨床試驗(JADE COMPARE、JADE EXTEND、LIBERTY AD CHRONOS)，指標採用EASI 50；效用值來自dupilumab第三期臨床試驗整合分析(LIBERTY AD SOLO 1、SOLO 2)之健康相關生活品質數據。成本參數包括藥費成本、後續治療費用、其他醫療成本(如不良事件處理費用、異位性皮膚炎就診費用、檢測費用)。研究以遞增成本效用比值(Incremental cost-utility ratio, ICUR)呈現分析結果，基礎分析顯示與dupilumab相比，abrocitinib 200 mg為具有優勢之治療(QALY較高且成本較低)，而abrocitinib 100 mg則具有較低QALY及較低之成本。敏感度分析顯示abrocitinib相對於dupilumab之ICUR值估計結果與基礎分析趨勢相同。

#### 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出之國內藥物經濟學研究，研究設計大致合宜且模型架構及參數設定多有參考我國情境並說明理由。然而研究中對於abrocitinib第16、48週的療效結果均引用其內部資料，並設定使用abrocitinib 200 mg者中，第16週達治療反應且第48週仍維持療效之病人比例高於dupilumab，在病人進入馬可夫模型的健康狀態是依據第一年的治療結果且評估期間為終生之設定下，接受治療一年達治療反應之病人比例預期對結果有相當大的影響，又考量建議者未提供內部資料之相關分析數據，查驗中心亦未獲得本品較為長期之療效證據進行驗證等相關資料，使得建議者所提交的經濟評估結果具有不確定性。

另外，模型中未考慮療效達一定標準須暫緩續用之給付規定，雖然研究表示以評估期間1年進行敏感度分析，但仍無法處理該規定導致病人在停藥後疾病復

發並再用藥之過程。又 JADE REGIMEN 臨床試驗顯示對 abrocitinib 200 mg 有治療反應者，改使用安慰劑後，第 12 週復發的比例達 77.5%(至第 40 週累積復發比例為 80.9%)，而在重新使用 12 週 abrocitinib 200 mg 及局部類固醇治療後，91.8%病人達 EASI 75[18]，即使該試驗情境與本案情境不完全相同(如療效指標、疾病復發定義等)，仍顯示部分接受本品治療者會因暫緩續用而在臨床上經歷疾病之緩解及復發；雖然 dupilumab 預期會有相似情形，但考量兩者之機轉使治療起效及維持時間不同，進而導致此規定對兩種藥品的影響可能不同，增加經濟評估結果之不確定性。

## (二) 其他經濟評估報告

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

| 來源                   | 報告日期                                     |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR<br>(加拿大) | 2022 年 9 月。                              |
| PBAC (澳洲)            | 至 2022 年 10 月 7 日止查無資料。                  |
| NICE (英國)            | 2022 年 8 月 3 日。                          |
| 其他醫療科技評估<br>組織       | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2022 年 5 月 6 日。       |
| 電子資料庫                | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料             | 建議者提供一項成本效用研究。                           |

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

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

### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

CADTH 於 2022 年 9 月公告評估報告[10]，加拿大藥物專家委員會(CADTH Canadian Drug Expert Review Committee, CDEC)建議符合相關條件下<sup>a</sup>，收載 abrocitinib 用於 12 歲(含)以上患有中至重度異位性皮膚炎，且對最高耐受劑量局部治療併用照光治療(可取得時)，以及對 methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil、azathioprine 至少一種治療無效(或不適用、無法耐受)之病人。

<sup>a</sup> 參考表四。

廠商提交一項成本效用分析，目標族群為局部治療反應不佳之 12 歲(含)以上中至重度異位性皮膚炎病人，且未接受過免疫抑制治療。介入策略為 abrocitinib 100 mg + SoC<sup>b</sup>、abrocitinib 200 mg + SoC，比較策略為 SoC、dupilumab + SoC、cyclosporin + SoC、methotrexate + SoC。研究採用加拿大公共經費健康照護付費者(Canadian publicly funded health care payer)觀點，使用決策樹/馬可夫模型，分析期間為終生。Abrocitinib 治療數據來自 JADE COMPARE、JADE EXTEND、JADE MONO-1、JADE MONO-2、JADE DARE、JADE TEEN；abrocitinib 相對於 dupilumab 之療效來自網絡統合分析，相對於 cyclosporin、methotrexate 之治療結果則來自一項 unanchored MAIC (matching adjusted indirect comparison)。

CADTH 認為廠商的經濟分析有數項限制，首先，該分析未能反映 abrocitinib 於臨床上的使用，例如基礎分析的目標族群為「適用全身性免疫抑制治療者」，不符合 abrocitinib 預期的治療地位「對免疫抑制治療無效或不適用者」；以及 CADTH 諮詢之臨床專家表示多數病人之起始治療使用 abrocitinib 200 mg，並基於治療效果及不良事件降低劑量至 abrocitinib 100 mg。第二，模型中未考量治療配合度，其預期會對成本及健康結果造成影響，臨床專家認為基於給藥方式，與 dupilumab 相比，abrocitinib 的治療配合度較低。第三，有些免疫抑制治療、retinoids、照光治療等比較策略未納入考量。第四，dupilumab 治療效果需要較長時間顯現，以第 16 週評估治療效果可能高估 abrocitinib 相對於 dupilumab 之療效。第五，健康狀態效用值具有不確定性且缺乏表面效度。第六，abrocitinib 的長期療效未知，其停止治療及療效衰退(waning)是基於假設且無試驗數據支持。第七，模型並未包含專家認為重要的所有不良事件，且效用值的測量方式可能無法獲得因不良事件改變的健康情形。最後，廠商的模型建構不佳導致 CADTH 無法完整確效(validate)其模型及結果。

CADTH 校正相關參數並重新分析，包括 abrocitinib 用於全身性免疫抑制治療反應不佳或不適用者、排除 methotrexate 及 cyclosporin 作為比較品、健康狀態的效用值相同(不論接受何種治療)、假設所有治療的治療反應所產生之效用從第 8 週開始，並假設治療效果在整個評估期間會衰退。然而有些限制無法處理，例如有些比較策略缺乏相對療效數據、治療配合度及不良事件之影響、缺乏 52 週以上的療效數據等。由於相對於比較策略的療效數據在 16 週後具有高度不確定性，因此成本效益結果估計具有高度不確定性。CADTH 指出經濟分析結果高度受到 dupilumab 價格影響，CADTH 重新分析後，情境分析顯示與 dupilumab 相比，abrocitinib 200 mg 是具有優勢的選擇。然而，根據與 dupilumab 的價格協商，dupilumab 可能需要有更大幅度的降價，因此 abrocitinib 的價格可能不會具有成本節省效果。

<sup>b</sup> 標準治療(standard of care, SoC): 包含局部類固醇、局部鈣調磷酸酶抑制劑(calcineurin Inhibitors)、磷酸雙酯酶 4 型抑制劑(phosphodiesterase type 4 inhibitors)、口服抗組織胺。

## 2. PBAC (澳洲)

至 2022 年 10 月 7 日止，查無相關資料。

## 3. NICE (英國)

NICE於2022年8月公告一份包含abrocitinib、tralokinumab、upadacitinib用於治療中至重度異位性皮膚炎之評估報告[11] (以下僅摘錄abrocitinib相關內容)，建議在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品下，abrocitinib用於12歲以上、對至少一種全身性免疫抑制治療無效(或不適用)之中至重度異位性皮膚炎病人。若第16週顯示治療反應不佳<sup>c</sup>，則須停止使用。

經濟模型是由專家建議小組(expert advisory groups, EAGs)建構，模型架構相關資料來自系統性文獻回顧、廠商送件資料、之前有關此疾病的評估報告。經濟模型是為期 52 週的決策樹模型，接著進入長期的馬可夫模型並模擬終生，病人一開始進入基礎健康狀態並分派治療，並於第 16 週基於治療反應(參考網絡統合分析結果)分派健康狀態，對治療無反應者停止治療並進入最佳支持療法(best supportive care, BSC)健康狀態，對治療持續有反應者則在具反應之健康狀態(responder health state)；病人根據一開始的治療反應及停止治療情形(至第 52 週)進入馬可夫模型不同的健康狀態，並基於之前評估報告(TA534)同意之每年停止治療率及療效衰退的假設進入 BSC。委員會指出此模型架構是臨床實務的簡化，實務上會繼續嘗試其他後續治療，然而考量到此為慢性、反覆之終生疾病，簡化是合理的。

另外，委員會對於 EAG 的模型假設提供一些評論。首先，abrocitinib 有 2 種劑量選擇，委員會認為在臨床實務上，治療的決定是基於藥品的整體療效，而非個別劑量的療效證據，故認為模型將 2 種劑量分別進行評估，並無法代表臨床實務上預期使用之方式，並認為在沒有其他證據下，EAG 採用廠商提供的劑量使用分布執行之情境分析是合適的。其次，相較於採用治療特定效用值，以治療反應設定效用值更為適當。第三，委員會認為 EAG 設定的 BSC 健康狀態具有高度不確定性，尤其此健康狀態在評估終生的模型中佔大部分時間；第四，在缺乏疾病自然史或使用後續治療的相關證據下，委員會認為 BSC 的療效衰退假設具有高度不確定性。委員會以使用至少一種全身性免疫抑制治療無效者為目標族群，並採用其偏好的假設，包括劑量設定方式及效用值來自單一基礎值及治療反應；並指出各治療的相對療效來自網絡統合分析、後續治療及 BSC 的療效在終生評估期間均有相當大的不確定性。將這些不確定性納入考量，相對於現有治療，abrocitinib 之 ICER 值結果表示應可在英國國民健康服務體系(National Health Service, NHS)資源下有效利用。

<sup>c</sup> 達 EASI 50 及 DLQI 降低至少 4 分。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2022 年 6 月發表評估報告[12]，建議僅在蘇格蘭 NHS 用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)下提供的成本效益結果或是 PAS/支付價相同或更低的條件下，有條件收載 abrocitinib 用於 12 歲以上青少年及成人之中至重度異位性皮膚炎，且對至少一種全身性免疫抑制治療無效(或有禁忌症或無法耐受)。

廠商提交一份最小成本分析(cost-minimization analysis, CMA)，評估介入策略為 abrocitinib，比較策略為 dupilumab，分析期間為 20 年，對象包括青少年及成人。兩者療效相當的假設是來自網絡統合分析，廠商指出基於直接比較證據及網絡統合分析結果，abrocitinib 在具有治療反應的病人比例應至少與 dupilumab 相似。藥費、注射費及監測費用納入分析，並未納入治療配合度不佳或後續治療成本。考量商業機密及競爭法議題，所有治療均採用支付價執行基礎分析，結果顯示 abrocitinib 預期的治療成本低於 dupilumab。針對經濟評估之相關限制，評估期間為期 20 年下，雖然長期數據有限導致療效及停止治療比率的假設具有不確定性，但使用較短的評估期間，以及採用替代數據估計治療反應及停止治療比率的情境分析顯示對結果影響有限。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Population</b>   | atopic dermatitis  |
| <b>Intervention</b> | abrocitinib  |
| <b>Comparator</b>   | 未設限  |
| <b>Outcome</b>      | 未設限  |
| <b>Study design</b> | cost consequence analysis OR cost benefit analysis<br>OR cost effectiveness analysis OR cost utility<br>analysis OR cost studies |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 9 月 12 日止，以相關的關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

至 2022 年 9 月 12 日止，未獲得適當之成本效益評估文獻。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

2015 年全民健康保險醫療統計[27]顯示異位性皮膚炎及相關症狀 (ICD-9-CM：691)之門住診就醫人數約 56.5 萬人，其中 20 歲以上成人就醫人數約 26.7 萬人，20 歲以下之兒童及青少年約 29.9 萬人就醫。醫療費用支出方面，2015 年門、住診(包括急診)合計醫療費用統計顯示異位性皮膚炎及相關症狀者的醫療支出點數約為 3.36 億點，其中 20 歲以上成人的支出點數約為 1.76 億點。

### (二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2022[6]編碼為「D11AH08」，屬「D11A：OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS」的「D11AH：Agents for dermatitis, excluding corticosteroids」類。同屬此分類的成分為 tacrolimus、pimecrolimus、cromoglicic acid、alitretinoin、dupilumab、crisaborole、tralokinumab。於我國取得異位性皮膚炎適應症且為全身性治療、並納入健保給付之成分為 dupilumab。

本報告另於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[7]，設定「異位性皮膚炎、未註銷」為適應症關鍵字進行查詢，為異位性皮膚炎且為全身性治療的成分有 cyclosporin、baricitinib、upadacitinib、dupilumab，就本案建議之適應症範圍，僅有 dupilumab 納入健保給付。

參考健保署公告之藥品給付規定的第 13 節皮膚科製劑[9]，與本品具有相似

給付規定之成分為 dupilumab。臨床實證方面，本品與 dupilumab 有活性對照藥品直接比較的隨機對照試驗 JADE COMPARE[16]、JADE DARE[17]。

考量 dupilumab 之藥品健保給付規定與本品之建議給付條件相近，且與本品具有直接比較試驗，本報告建議以 dupilumab 作為核價參考品。

### (三) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，若本品給付於異位性皮膚炎，預估未來五年(2023年至2027年)使用人數約為第一年1,010人至第五年2,370人，本品年度藥費約為第一年3.32億元至第五年7.78億元，扣除可取代藥費及其他醫療費用節省後，對健保整體之財務影響約為第一年節省2.19億元至第五年節省3.64億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

#### 1. 臨床使用地位

建議者參考現行異位性皮膚炎之健保給付規範 13.17 dupilumab 之成人治療相關內容，指出本品預期將取代 dupilumab。

#### 2. 目標族群推估

建議者參考本土研究之異位性皮膚炎及嚴重度定義[28]，分析2016年至2019年健保資料庫並計算複合成長率，推估未來五年(2023年至2027年)18歲以上重度異位性皮膚炎人數。由於本品限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方，建議者設定符合條件之比例為99%；接著，建議者參考查驗中心於2019年8月完成之 Dupixent 醫療科技評估報告，設定重度異位性皮膚炎第一線全身性治療無效比例為48%，並參考其他國家經驗及我國健保給付規定，假設 dupilumab 市占率為第一年10%至第五年20%(其餘市場為口服類固醇)，推估未來五年目標族群人數約為第一年1,440人至第五年3,380人。

#### 3. 使用人數推估

建議者設定第一年至第五年的本品取代率均為70%，推估未來五年本品使用人數約為第一年1,010人至第五年2,370人。

#### 4. 原情境年度藥費推估

建議者於原情境設定僅有 dupilumab 作為治療，考慮起始劑量估計每人每年使用28支。健保支付價部分，建議者指出 Dupixent<sup>®</sup>於2022年8月起支付價由每支19,738降至每支16,428，按月份比例加權計算2022年支付價為18,359元，

估計第一年(2023 年)每人每年藥費約為 51 萬元；第二年至第五年則採用現行支付價估計每人每年藥費約為 46 萬元，以此推估原情境年度藥費約為第一年 7.42 億元至第五年 15.57 億元。

#### 5. 新情境年度藥費推估

建議者於新情境除了將本品、dupilumab 納入評估，另指出 baricitinib 於 2021 年於我國取得異位性皮膚炎適應症，並假設其於 2022 年健保給付而納入分析；新情境中建議者設定本品、dupilumab、baricitinib 市占率分別為 70%、18%、12%，推估新情境年度藥費約為第一年 5.27 億元至第五年 12.03 億元，說明如下。

- (1) 本品：建議者依建議劑量與建議支付價，估計每人每年藥費約為 33 萬元，推估本品年度藥費約為第一年 3.32 億元至第五年 7.78 億元。
- (2) Dupilumab：如同原情境年度藥費之推估邏輯，預估 dupilumab 年度藥費約為第一年 1.34 億元至第五年 2.80 億元。
- (3) Baricitinib：建議者依建議劑量與健保支付價，估計每人每年藥費約為 35 萬元，推估 baricitinib 年度藥費約為第一年 0.61 億元至第五年 1.44 億元。

#### 6. 其他醫療費用節省

建議者指出 dupilumab 皮下注射可能因特殊需要，假設 5%病人自行攜回 4 週藥量，其餘病人每 2 週至門診就醫一次，與本品作為口服製劑相比，估計使用 dupilumab 者全年約增加門診次數 12 次，並按醫院門診診察費(診療項目代碼：00156A，286 點)預估未來五年可節省之年度醫療費用約為第一年 0.04 億元至第五年 0.10 億元。

#### 7. 財務影響

根據上述推估之新情境年度藥費，扣除原情境年度藥費及其他醫療費用節省，建議者預估未來五年對健保整體之財務影響約為第一年節省 2.19 億元至第五年節省 3.64 億元。

#### 8. 敏感度分析

建議者針對原情境之藥品設定、符合皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方之病人比例、dupilumab 每年使用支數、EASI  $\geq$  16 等參數共執行 4 個敏感度分析 (如表二十五)。

表二十五 建議者之財務影響評估綜整：基礎分析及敏感度分析

| 情境 | 參數設定            | 財務影響        |
|----|-----------------|-------------|
| 基礎 | • 原情境：dupilumab | 節省 2.19 億元至 |

|         |  |                           |
|---------|--|---------------------------|
| 分析      | <ul style="list-style-type: none"> <li>限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方：99%</li> <li>Dupilumab 每人每年使用 28 支</li> </ul>  | 節省 3.64 億元                |
| 敏感度分析 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>原情境：dupilumab、baricitinib (市占率分別為 60%、40%)</li> <li>限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方：99%</li> <li>Dupilumab 每人每年使用 28 支</li> </ul>  | 節省 1.25 億元至<br>節省 2.17 億元 |
| 敏感度分析 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>原情境：dupilumab、baricitinib (市占率分別為 60%、40%)</li> <li>限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方：98%</li> <li>Dupilumab 每人每年使用 28 支</li> </ul>  | 節省 1.24 億元至<br>節省 2.15 億元 |
| 敏感度分析 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>原情境：dupilumab、baricitinib (市占率分別為 60%、40%)</li> <li>限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方：99%</li> <li>Dupilumab 每人每年使用 26 支(不考慮起始劑量)</li> </ul>                                   | 節省 1.03 億元至<br>節省 1.70 億元 |
| 敏感度分析 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>原情境：dupilumab、baricitinib (市占率分別為 60%、40%)</li> <li>限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方：99%</li> <li>Dupilumab 每人每年使用 28 支</li> <li>起始條件放寬至 EASI <math>\geq</math> 16</li> </ul> | 節省 1.44 億元至<br>節省 2.49 億元 |

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但提供之分析模板過於繁複，且在目標族群、市占率、取代藥費估計，以及新情境將尚未給付於本案適應症之 baricitinib 納入評估，使財務影響評估具有不確定性，本報告對於建議者所做之財務影響分析評論如下：

#### 1. 臨床使用地位

參考健保給付規定，本報告認為本品預期取代 dupilumab 應屬合理。

#### 2. 目標族群推估

建議者參考本土研究之操作型定義分析健保資料推估 18 歲以上重度異位性皮膚炎人數，再按本中心 Dupixent 醫療科技評估報告設定第一線全身性治療無效比例為 48%。本報告經查發現該研究之重度異位性皮膚炎定義為「接受全身性免疫抑制治療<sup>d</sup>或口服皮質類固醇至少 3 次處方，或超強效(super-potent)局部皮質類固醇(如 clobetasol)併用至少三次照光治療處方」[28]，而本中心 Dupixent 醫療科技評估報告則是假設經 methotrexate 及 azathioprine 治療後約 48%病人治療無

<sup>d</sup> Cyclosporine、azathioprine、methotrexate、mycophenolate mofetil。

效[29]；在本土研究之病人定義較寬下，直接引用相關數據可能高估目標族群人數。本報告考量 2022 年 8 月 dupilumab 使用條件由  $EASI \geq 20$  放寬至  $EASI \geq 16$ ，故參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議(以下稱藥物擬訂會議)藥品部分第 55 次會議資料[30]中「含 dupilumab 成分藥品(如 Dupixent)給付規定修訂案」之成人數據<sup>e</sup>，預估未來五年目標族群人數約為第一年 530 人至第五年 720 人。

### 3. 使用人數推估

針對建議者設定未來五年本品取代 dupilumab 之比率均為 70%，本報告諮詢之臨床專家表示選擇本品與 dupilumab 的主要考量為療效、起效時間、維持時間與安全性，又兩者機轉不同導致在這些數據各有優劣；而病人若原使用 dupilumab 且達  $EASI \leq 16$  而暫緩續用後疾病復發，考量使用本品前須做肺結核、B 肝、C 肝等相關檢查，預期大部分病人會選擇使用原有效且習慣之 dupilumab。本報告另考量本品療程費用低於 dupilumab，本品市占率設定愈高則財務影響節省程度愈大，故參考藥物擬訂會議藥品部分第 55 次會議資料[30]中「含 baricitinib 成分藥品(如 Olumiant)給付規定修訂案」，設定本品取代 dupilumab 之比率為第一年 35%至第五年 50%進行相對保守之估計，推估未來五年本品使用人數約為第一年 180 人至第五年 360 人。

### 4. 原情境年度藥費推估

建議者估計 dupilumab 每人每年 28 支，本報告按仿單認為僅於第一劑時多一針，年度使用支數應為 27 支<sup>f</sup>。另外，建議者計算 2022 年 dupilumab 加權支付價作為之第一年(2023 年)之支付價並不適當，且會高估第一年之取代藥費，本報告以現行支付價計算，推估未來五年原情境年度藥費約為第一年 2.33 億元至第五年 3.21 億元。

### 5. 新情境年度藥費推估

建議者於新情境將本品、dupilumab、baricitinib 一同納入評估，然而本報告認為 baricitinib 尚未健保給付於本案適應症下，將其納入僅增加財務影響評估之不確定性，故新情境中，本報告僅將本品及 dupilumab 進行評估，推估新情境年度藥費約為第一年 2.12 億元至第五年 2.79 億元，說明如下。

<sup>e</sup> 該會議資料引用查驗中心於 2022 年 3 月完成之「修訂 Dupilumab 成分藥品用於成人及青少年之異位性皮膚炎給付範圍」醫療科技評估報告，其根據 dupilumab 健保申報人數及校正市占率估計 2023 年至 2027 年 dupilumab 使用人數，並以「當年度」使用人數扣除「前一年」使用人數作為「當年度」新用藥病人。接著，針對  $EASI \geq 20$  放寬至  $EASI \geq 16$  使用條件，該評估報告參考專家意見將每年新用藥人數\*1.75 倍推估 2023 年至 2027 年 dupilumab 新用藥人數約為 530 人至 720 人。

<sup>f</sup>  $(52/2)+1=27$ 。

- (1) 本品：參考建議者之設定，本報告推估本品年度藥費約為第一年 0.60 億元至第五年 1.19 億元。
- (2) Dupilumab：本報告設定每人每年使用 27 支，並按現行支付價推估 dupilumab 年度藥費約為第一年 1.51 億元至第五年 1.60 億元。

#### 6. 其他醫療費用節省

本報告考量 dupilumab 可在接受皮下注射的訓練後自行注射，故相對於皮下注射，口服製劑是否可減少門診就次數進而節省醫療費用具有不確定性，且經評估預期對整體財務影響結果有限，故未納入分析。

#### 7. 財務影響

根據上述推估之新情境年度藥費，扣除原情境年度藥費後，本報告預估未來五年之財務影響約為第一年節省 0.21 億元至第五年節省 0.42 億元。

#### 8. 敏感度分析

本報告參考建議者設定之市占率進行敏感度分析，本品取代 dupilumab 之比率為 70% 之情境下，預估未來五年之財務影響約為第一年節省 0.42 億元至第五年節省 0.58 億元。

## 七、經濟評估結論

### (一) 國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估本品用於異位性皮膚炎的成本效用。基礎分析顯示 abrocitinib 200 mg 相較於 dupilumab 是具有優勢的治療 (QALY 較高且成本較低)，而 abrocitinib 100 mg 相較於 dupilumab 則具有較低之 QALY 及較低之成本。本報告認為該研究的設計大致合宜，且經濟模型架構及參數設定多有參考我國情境並說明理由，整體資訊參考程度尚稱充分。

然而部分架構及參數設定仍有限制，例如研究引用建議者內部資料設定本品於第 16、48 週的療效，並設定使用 abrocitinib 200 mg 者中，第 16 週達治療反應且第 48 週仍維持療效之病人比例高於 dupilumab，在病人進入馬可夫模型的健康狀態是依據第一年的治療結果且評估期間為終生之設定下，接受治療一年達治療反應之病人比例預期對結果有相當大的影響。另外，模型中未考慮療效達一定標準須暫緩續用之給付規定，考量部分接受本品及 dupilumab 治療者會因暫緩續用而在臨床上經歷疾病之緩解及復發，且兩者之機轉導致治療起效及維持時間之差異，可能導致此規定對兩種藥品的影響不同，增加經濟評估結果之不確定性。

## (二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH: CDEC 建議符合相關條件下, 收載 abrocitinib 作為 12 歲(含) 以上患有中至重度異位性皮膚炎, 且對最高耐受劑量局部治療併用照光治療 (可取得時), 及 methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil、azathioprine 至少一種治療無效(或不適用、或無法耐受)病人之治療。CADTH 指出經濟分析結果高度受到 dupilumab 價格影響, CADTH 重新分析後, 情境分析顯示與 dupilumab 相比, abrocitinib 200 mg 是具有優勢的選擇。
2. 英國 NICE: 建議在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品下, abrocitinib 用於 12 歲以上、對至少一種全身性免疫抑制治療無效(或不適用) 之中至重度異位性皮膚炎病人。若第 16 週顯示治療反應不佳, 則須停止使用。經濟評估顯示以使用至少一種全身性免疫抑制治療無效者為目標族群, 並採用委員會偏好的假設以及將部分參數的不確定性納入考量, 相對於現有治療, abrocitinib 之 ICER 值表示應可在 NHS 資源下有效利用。

## (三) 核價參考品

考量 dupilumab 之藥品健保給付規定與本品之建議給付條件相近, 並且與本品具有直接比較試驗, 本報告建議以 dupilumab 作為核價參考品。

## (四) 財務影響

1. 依建議者提供之財務影響分析, 本品給付於異位性皮膚炎後, 預估未來五年 (2023 年至 2027 年) 本品使用人數約為第一年 1,010 人至第五年 2,370 人, 本品年度藥費約為第一年 3.32 億元至第五年 7.78 億元, 扣除可取代藥費及其他醫療費用節省後, 對健保整體之財務影響約為第一年節省 2.19 億元至第五年節省 3.64 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚, 但提供之分析模板過於繁複, 且在目標族群、市占率、取代藥費估計, 以及新情境納入之評估藥品等設定, 使財務影響評估具有不確定性, 且有高估財務影響節省程度之虞。
  - (1) 目標族群推估: 建議者參考本土研究之操作型定義, 分析健保資料推估 18 歲以上重度異位性皮膚炎人數並進行後續推估, 但相對於本案目標族群, 本土研究定義之病人較為寬鬆, 進而高估目標族群人數, 在本品療程費用低於 dupilumab 下, 目標族群人數愈多則財務影響節省程度愈大。本報告考量 2022 年 8 月 dupilumab 之健保使用條件由  $EASI \geq 20$  放寬至  $EASI \geq 16$ , 故參考藥物擬訂會議藥品部分第 55 次會議資料中「含 dupilumab 成分藥品(如 Dupixent) 給付規定修訂案」之成年病人相關數據進行推估。

- (2) 市占率：建議者設定未來五年本品取代 dupilumab 之比率均為 70%，本報告考量專家表示本品與 dupilumab 的機轉不同使其療效、安全性數據各有優劣，以及本品療程費用低於 dupilumab 下，市占率愈高則財務影響節省程度愈大，故參考藥物擬訂會議藥品部分第 55 次會議資料中「含 baricitinib 成分藥品(如 Olumiant)給付規定修訂案」，設定本品取代 dupilumab 之比率為第一年 35% 至第五年 50% 進行相對保守之估計。
  - (3) 取代藥費估計：建議者設定 dupilumab 每人每年使用 28 支，以及將 2022 年 dupilumab 加權支付價作為第一年(2023 年)之支付價進行藥費估計，均有高估取代藥費之虞。
  - (4) 新情境納入之評估藥品：建議者於新情境將 baricitinib 一同納入評估，然而 baricitinib 尚未健保給付於本案適應症，將其納入分析僅增加財務影響評估之不確定性。
3. 本報告經參考醫療科技評估報告、健保資料庫分析及臨床專家意見，校正相關參數重新估計後，預估未來五年使用人數約為第一年 180 人至第五年 360 人，本品年度藥費約為第一年 0.60 億元至第五年 1.19 億元，扣除可取代之藥費後，對健保整體之財務影響約為第一年節省 0.21 億元至第五年節省 0.42 億元。
  4. 本報告之基礎分析設定本品取代 dupilumab 之比率為第一年 35% 至第五年 50%；若以建議者之市占率進行敏感度分析，本品取代 dupilumab 之比率為 70% 之情境下，未來五年之財務影響約為第一年節省 0.42 億元至第五年節省 0.58 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依 2023 年 1 月藥品專家諮詢會議結果，以及後續因應同藥理機轉藥品 Rinvoq Extended-Release Tablets 15mg (upadacitinib) 健保支付價之調整，以本品的初核價格更新財務影響，預估未來五年的本品使用人數約為第一年 180 人至第五年 360 人，本品年度藥費約為第一年 0.55 億元至第五年 1.08 億元，扣除可取代藥費後，對健保財務影響約為第一年節省 0.27 億元至第五年節省 0.53 億元。

## 參考資料

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(12): 1136-1143.
2. Cho YT, Hsieh WT, Chan TC, Tang CH, Chu CY. Prevalence of baseline comorbidities in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *JAAD international* 2020; 1(1): 50-58.
3. Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema>. Published August 2022. Accessed Sep 30th, 2022.
4. 2020 年臺灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識手冊. 臺灣皮膚科醫學會. <http://www.derma.org.tw/CKEdit/upload/files/adconsensusbooklet.pdf>. Published March 2020. Accessed Sep 30th, 2022.
5. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2022; 36(9): 1409-1431.
6. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed Sep 30th, 2022.
7. 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 Sep 30th, 2022.
8. 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 Sep 30th, 2022.
9. 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 Sep 30th, 2022.
10. Abrocitinib (Cibinqo) - CADTH Reimbursement Recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0686REC-Cibinqo\\_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0686REC-Cibinqo_Final.pdf). Published September 2022. Accessed Sep 30th, 2022.
11. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [TA814]. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/abrocitinib-tralokinumab-or-upadacitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82613310355141>. Published Aug 3rd, 2022. Accessed Sep 30th, 2022.
12. abrocitinib 50mg, 100mg, and 200mg film tablets (Cibinqo®). Scottish

- Medicines Consortium (SMC).  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6931/abrocitinib-cibinqo-final-may-2022-for-website.pdf>. Published May 6th, 2022. Accessed Sep 30th, 2022.
13. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2020; 396(10246): 255-266.
  14. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* 2020; 156(8): 863-873.
  15. Multi-Discipline Review of abrocitinib. U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/213871Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213871Orig1s000MultidisciplineR.pdf). Published October 2018. Accessed Sep 30th, 2022.
  16. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1101-1112.
  17. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2022; 400(10348): 273-282.
  18. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2022; 86(1): 104-112.
  19. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2022; 87(2): 351-358.
  20. Silverberg JI, Thyssen JP, Simpson EL, et al. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes. *American journal of clinical dermatology* 2021; 22(4): 541-554.
  21. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2022; 36(3): 434-443.
  22. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated Safety Analysis of

- Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *American journal of clinical dermatology* 2021; 22(5): 693-707.
23. Meher BR, Mohanty RR, Padhy BM. Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of dermatological treatment* 2022; 33(4): 2335-2343.
  24. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA dermatology* 2022; 158(5): 523-532.
  25. Silverberg JI, Hong HCH, Thyssen JP, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatology and Therapy* 2022; 12(5): 1181-1196.
  26. Silverberg J, Thyssen J, Fahrback K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2021; 35(9): 1797-1810.
  27. 衛生福利部統計處. 104 年度全民健康保險醫療統計年報(統計表). <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed September 29, 2022.
  28. Cho Y-T, Hsieh W-T, Chan TC, Tang C-H, Chu C-Y. Prevalence of baseline comorbidities in patients with atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *JAAD international* 2020; 1(1): 50-58.
  29. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 杜避炎注射劑 300 毫克 (DUPIXENT solution for injection 300mg) 醫療科技評估報告. [https://www3.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2019%E5%B9%B4/135\\_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%885\\_Dupixent.pdf](https://www3.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2019%E5%B9%B4/135_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%885_Dupixent.pdf). Published 2018. Accessed October 4, 2022.
  30. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 55 次會議紀錄. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=7B07DA45A43526E3&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=7B07DA45A43526E3&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2022. Accessed October 3, 2022.

## 附錄

### 附錄一 Dupilumab 用於異位性皮膚炎之健保給付規定

#### 1. 處方科別如下：

- (1) 18 歲以上患者：限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方。
- (2) 12 歲以上至未滿 18 歲患者：限皮膚科專科醫師，或具兒童過敏免疫風濕專長之兒科專科醫師處方。

#### 2. 限用於經照光治療及其他系統性(全身性)治療無效(治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性(全身性)治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者。

- (1) 所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少 6 個月，且 Eczema area severity index (EASI)  $\geq 16$  且異位性皮膚炎皮膚紅腫體表面積需  $\geq 30\%$  且 Investigator's Global Assessment (IGA):3~4。

註：Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。

- (2) 所稱治療無效，指經完整療程後，3 個月內連續兩次評估，嚴重度均符合上列第(1)點情況，且兩次評估之間相隔至少 4 週。

I. 治療必須包括足量之照光治療及包括以下三種系統性(全身性)治療之至少二種，包括 methotrexate、azathioprine、cyclosporin。

II. 照光治療應依學理，如光化療法(PUVA)及窄頻 UVB(nb-UVB)必須每週至少 2 次，療程達 12 週。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。

III. 前開免疫抑制劑之劑量：

i. 18 歲以上患者：Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg、azathioprine 為 2mg/kg/d、cyclosporin 為 5mg/kg/d，足量治療至少各分別使用 12 週無效或是有客觀證據產生不良反應(如相隔至少 4 週，兩次肝功能 AST/ALT  $>2.5$  UNL，白血球低於 4000/ $\mu$ L，高血壓或腎功能異常，或是至少兩次經培養確診之皰疹性皮膚炎)或有禁忌症後，且不應同時合併使用兩種或以上傳統用藥。

ii. 12 歲以上至未滿 18 歲患者：Methotrexate 合理劑量需達每週 10mg、azathioprine 為 1.0mg/kg/d、cyclosporin 為 2.5mg/kg/d，足量治療至少各分別使用 12 週治療無效或是有客觀證據產生不良反應(如肝功能 AST/ALT  $>2.5$  UNL，白血球低於 4000/ $\mu$ L，高血壓或腎功能異常，或是經培養確診之皰疹性皮膚炎)或有禁忌症後，且不應同時合併使用兩種或以上傳統用藥。

iii. 若臨床上發生無法耐受或特殊體質者(例如 NUDT15 或 TPMT 代謝不良基因變異型、肝腎功能不佳、或曾因服用上述藥物發生嚴重感染)，得降低前述系統性治療藥物之合理劑量(病歷中須詳述說明及紀載)。

- (3) 所稱醫療因素，係指如光過敏(經 photo patch test)、白化症(Albinism)及多

形性日光疹(PMLE)，或光照會使原有疾病惡化者(如紅斑性狼瘡(LE)、皮肌炎(DM)、著色性乾皮症(XP)、紫質症(PCT)及基底細胞母斑症候群(NBCCS)，或經皮膚科醫師確診之光敏感性疾病〔慢性光激性皮炎(chronic actinic dermatitis)、日光性蕁麻疹(solar urticaria)〕、皮膚癌(skin cancer)或有皮膚癌家族史。

3. 需經事前審查核准後使用。

- (1) 初次申請時，以 6 個月為 1 個療程。經評估需續用者，每 6 個月需再次提出事前審查申請續用評估，且應於期滿前 1 個月提出，並於申請時檢附照片。
- (2) 初次申請經核准，於治療滿 6 個月後，經評估需續用者，申請續用時，需檢附照片證明初次申請治療 6 個月後，與初次治療前之療效達 EASI 50 方可申請使用。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。
- (3) 使用劑量：
  - I. 體重 $\geq$ 60kg 之病人：Dupilumab 起始劑量 600mg (300mg 注射兩劑)，之後每隔 1 週注射 300mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。
  - II. 體重 $<$ 60kg 之病人：Dupilumab 起始劑量 400mg (200mg 注射兩劑)，之後每隔 1 週注射 200mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。
- (4) 若患者曾核准使用治療乾癬之生物製劑，需等到乾癬症狀消失後，至少兩年才能提出申請。或申請前須切片確定排除乾癬診斷並經皮膚科專科醫師確立診斷。

4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單資訊，重要之排除使用狀況包括：

- (1) 懷孕或正在授乳的婦女。
- (2) 寄生蟲(蠕蟲)感染。

5. 需停止治療應參照藥物仿單之禁忌情形，如果發生下列現象應停止治療：

- (1) 不良事件，包括：
  - I. 惡性腫瘤。
  - II. 懷孕與授乳期間。
  - III. 寄生蟲(蠕蟲)感染。
- (2) 療效不彰：患者經過 6 個月治療(初次療程)後未達療效者，療效定義指 EASI 改善未達 50%。

6. 暫緩續用之相關規定：

- (1) 暫緩續用時機：使用生物製劑治療 1 年後符合 EASI $\leq$ 16 者。
- (2) 暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50%復發或 EASI $\geq$ 16 (需附上次療程治療前、後，及本次照片)。

◎附表三十二：異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數【Eczema Area and Severity Index (EASI)】

◎附表三十二之一：全民健康保險異位性皮膚炎使用生物製劑申請表

附表三十二：異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數【Eczema Area and Severity Index (EASI)】

異位性皮膚炎面積 (Area)：合併總面積佔體表%\_\_\_\_\_

|      |    |      |        |        |        |        |         |
|------|----|------|--------|--------|--------|--------|---------|
| 涵蓋程度 | 0% | 1-9% | 10-29% | 30-49% | 50-69% | 70-89% | 90-100% |
| 面積分數 | 0  | 1    | 2      | 3      | 4      | 5      | 6       |

部位：頭部(h)、軀幹(t)、上肢(u)、下肢(l)

異位性皮膚炎嚴重度 (Severity)：

|     |           |            |                |              |
|-----|-----------|------------|----------------|--------------|
| 嚴重度 | None<br>無 | Mild<br>輕度 | Moderate<br>中度 | Severe<br>重度 |
| 分數  | 0         | 1          | 2              | 3            |

異位性皮膚炎面積暨嚴重程度指數(EASI)評分表：

| 身體部位               | Redness/<br>Erythema<br>發紅<br>(0-3) | Edema/<br>Papulation<br>浮腫/丘疹<br>(0-3) | Scratching/<br>Excoriation<br>抓痕<br>(0-3) | Lichenification<br>苔癬化<br>(0-3) | Region score<br>面積分數<br>(0-6) | Multiplier<br>乘數 | 身體部<br>位分數 |
|--------------------|-------------------------------------|--|---|---------------------------------|-------------------------------|------------------|------------|
| Head/neck<br>頭/頸   | ( + )                               | ( + )                                  | ( + )                                     | ( )                             | ×                             | × 0.1            |            |
| Trunk<br>軀幹        | ( + )                               | ( + )                                  | ( + )                                     | ( )                             | ×                             | × 0.3            |            |
| Upper limbs<br>上肢  | ( + )                               | ( + )                                  | ( + )                                     | ( )                             | ×                             | × 0.2            |            |
| Lower limbs<br>下肢  | ( + )                               | ( + )                                  | ( + )                                     | ( )                             | ×                             | × 0.4            |            |
| EASI 總分由四項身體部位分數加總 |                                     |  |   |                                 |                               |                  |            |
|                    |                                     |  |   |                                 |                               |                  | (0-72)     |

$EASI = 0.1 (\text{Red} + \text{Edema} + \text{Scratch} + \text{Lichenification}) \times (\text{頭部}\%) + 0.2 (\text{Red} + \text{Edema} + \text{Scratch} + \text{Lichenification}) \times (\text{上肢}\%) + 0.3 (\text{Red} + \text{Edema} + \text{Scratch} + \text{Lichenification}) \times (\text{軀幹}\%) + 0.4 (\text{Red} + \text{Edema} + \text{Scratch} + \text{Lichenification}) \times (\text{下肢}\%)$

附註：Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。

附表三十二之一：全民健康保險異位性皮膚炎使用生物製劑申請表

|      |  |      |  |      |         |
|------|--|------|--|------|---------|
| 醫院代號 |  | 醫院名稱 |  | 申請日期 |         |
| 病人姓名 |  | 性別   |  | 出生日期 |         |
| 身分證號 |  | 病歷號碼 |  | 使用期間 | 自 年 月 日 |
| 藥品代碼 |  | 用法用量 |  |      | 至 年 月 日 |

符合照光治療及其他系統性(全身性)治療無效(治療需 6 個月完整療程)，或因醫療因素而無法接受其他系統性(全身性)治療之全身慢性、重度異位性皮膚炎：(定義請參照給付規定)

符合 Eczema area severity index (EASI)  $\geq 16$  且異位性皮膚炎皮膚紅腫體表面積需  $\geq 30\%$ ，且「Investigator's Global Assessment (IGA):3~4」之全身慢性異位性皮膚炎。(檢附至少 6 個月病歷影本與相關照片，得合併他院就診病歷)

1.  符合照光治療無效 (檢附詳細 3 個月照光劑量記錄)。

2.  符合其他系統性(全身性)治療無效 (目前未達 EASI 申請標準者，需同時附治療前後資料)。

至少 2 種其他系統性(全身性)用藥之使用時間、劑量及停用或減量理由(患者目前體重: \_\_\_ kg)

|                              | 使用劑量        | 使用時間                          | 停用或減量理由 |
|------------------------------|-------------|-------------------------------|---------|
| Azathioprine<br>(體重: ___ kg) | ___ mg/day  | ___年___月___日至<br>___年___月___日 |         |
| Methotrexate                 | ___ mg/week | ___年___月___日至<br>___年___月___日 |         |
| Cyclosporin<br>(體重: ___ kg)  | ___ mg/day  | ___年___月___日至<br>___年___月___日 |         |

患者不曾核准使用治療乾癬之生物製劑，或曾有乾癬但症狀消失已達至少兩年，或申請前已切片排除乾癬診斷，並經皮膚科專科醫師確立目前為異位性皮膚炎診斷。

因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性(全身性)治療。請詳述原因：

3.  符合全身慢性重度之異位性皮膚炎 (檢附至少 6 個月病歷影本，治療已滿 3 個月，未滿 6 個月，得合併它院就診病歷)。

4.  異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數 [ Eczema Area Severity Index ]  $\geq 16$ 。

第一次 EASI =  $0.1 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_ +$

$0.2 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_ +$

$0.3 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_ +$

$0.4 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_$

= \_\_\_

第二次 EASI =  $0.1 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_ +$

$0.2 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_ +$

$0.3 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_ +$

$0.4 * ( \_ + \_ + \_ + \_ ) * \_$

= \_\_\_\_\_

註：Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。

5.  異位性皮膚炎皮膚紅腫體表面積需 $\geq 30\%$

6.  Investigator's Global Assessment (IGA): 3~4。

暫緩續用後疾病再復發之重新申請：(需附上次療程治療前、後，及本次照片)

符合至少有 EASI $\geq 50\%$ 復發或 EASI $\geq 16$ 。

符合繼續使用之療效評估：

#### 初次療程

於初次療程之第 16 週先行評估時，至少有 EASI 50 療效，方可使用。

#### 重複療程

1.  再次申請時，符合下列條件之一：

i.  與初次治療前之療效達 EASI 50；

ii.  暫緩續用後至少有 50%復發或 EASI $\geq 16$  (需附上次療程治療前、後及本次照片)。

2.  上次治療至今病歷影本(至多附 6 個月)，以及申請日期之臨床照片。

上次申請之生物製劑 dupilumab 使用時間及使用劑量：

| 使用生物製劑 | 使用劑量       | 使用時間                          | EASI 治療前後數值 |
|--------|------------|-------------------------------|-------------|
|        | ___mg/___週 | ___年___月___日至<br>___年___月___日 |             |
|        | ___mg/___週 | ___年___月___日至<br>___年___月___日 |             |
|        | ___mg/___週 | ___年___月___日至<br>___年___月___日 |             |

#### 符合「需排除或停止使用之情形」

|  |                    |
|--|--------------------|
| <input type="checkbox"/> 是<br><input type="checkbox"/> 否 | 病患是否罹患惡性腫瘤或為癌前狀態。  |
| <input type="checkbox"/> 是<br><input type="checkbox"/> 否 | 婦女是否正在懷孕或授乳。       |
| <input type="checkbox"/> 是<br><input type="checkbox"/> 否 | 病患是否罹患寄生蟲 (蠕蟲) 感染。 |

#### 符合「需暫緩續用之情形」

|  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 是<br><input type="checkbox"/> 否 | 1. 使用生物製劑治療滿 1 年後，符合 EASI $< 16$<br>2. 使用生物製劑治療和初次治療前相比 EASI 改善未達 50% |
|--|---|

申請醫師 (簽名蓋章)：\_\_\_\_\_

醫事機構章戳：

專科醫師證書：\_\_專字第\_\_\_\_\_號

## 附錄二 療效評估文獻回顧搜尋策略

## 1. Cochrane Library

|        | 搜尋時間      | 搜尋策略                                   | 期刊篇數 |
|--------|-----------|--|------|
| #1     | 2022/9/30 | "abrocitinib" (Title Abstract Keyword) | 90   |
| 納入篇數：0 |           |  |      |

## 2. PubMed

|         | 搜尋時間      | 搜尋策略   | 期刊篇數   |
|---------|-----------|--|--------|
| #1      | 2022/9/30 | abrocitinib [tiab]   | 105    |
| #2      | 2022/9/30 | "atopic dermatitis" [tiab]   | 25,429 |
| #3      | 2022/9/30 | #1 AND #2  | 96     |
|         | 2022/9/30 | #1 AND #2 AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab]) | 31     |
| 納入篇數：12 |           |  |        |

## 3. Embase

|                                  | 搜尋時間      | 搜尋策略   | 期刊篇數   |
|----------------------------------|-----------|--|--------|
| #1                               | 2022/9/30 | abrocitinib:ab,ti  | 190    |
| #2                               | 2022/9/30 | 'atopic dermatitis'/exp  | 53,421 |
| #3                               | 2022/9/30 | #1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim                   | 91     |
| #4                               | 2022/9/30 | #1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [article]/lim | 20     |
| 納入篇數：12 (其中 11 篇與 PubMed 搜尋結果重複) |           |  |        |

## 附錄三 經濟評估文獻回顧搜尋策略

| 資料庫              | 查詢日期       | #                | 關鍵字  | 篇數      |
|------------------|------------|------------------|--|---------|
| PubMed           | 2022.09.12 | 1                | atopic dermatitis  | 32,980  |
|                  |            | 2                | abrocitinib  | 104     |
|                  |            | 3                | cost consequence analysis OR cost benefit analysis OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost studies | 511,484 |
|                  |            | #1 AND #2 AND #3 |  |         |
| EMBASE           | 2022.09.12 | 1                | atopic dermatitis  | 61,217  |
|                  |            | 2                | abrocitinib  | 325     |
|                  |            | 3                | cost consequence analysis OR cost benefit analysis OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost studies | 402,500 |
|                  |            | #1 AND #2 AND #3 |  |         |
| Cochrane Library | 2022.09.12 | 1                | atopic dermatitis  | 5,523   |
|                  |            | 2                | abrocitinib  | 90      |
|                  |            | 3                | cost consequence analysis OR cost benefit analysis OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost studies | 41,720  |
|                  |            | #1 AND #2 AND #3 |  |         |
| CRD              | 2022.09.12 | 1                | abrocitinib  | 0       |
| INAHTA           | 2022.09.12 | 1                | abrocitinib  | 0       |