



"美迪文" 清創凝膠藥 (NexoBrid Powder and gel for gel)

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 | NexoBrid Powder and gel for gel | 成分 | concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain |
| 建議者 | 禾伸堂生技股份有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 禾伸堂生技股份有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 每盒含玻璃小瓶裝的 5 公克富含鳳梨酵素的蛋白水解酶濃縮物粉末及玻璃瓶裝的 50 公克凝膠；外用凝膠劑 | | |
| 主管機關許可適應症 | 去除成人深二度和三度燒燙傷的焦痂(eschar)。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 同適應症。 | | |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 建議給付之適應症內容為同時符合以下三點之燒燙傷病人： 一、燒燙傷面積達全身百分之二十以上；或顏面燒燙傷合併五官功能障礙者(此亦符合全民健康保險重大傷病之定義)。 二、深二度和三度，由高溫造成的燒燙傷(thermal burn)。 三、 ≥ 18 歲。 | | |
| 建議療程 | 一、一般劑量 1. 本藥品非每日使用，為單一療程使用，用於去除燒燙傷的焦痂，完成清創後，就不再需要用藥。建議由燒燙傷中心受過相關專業訓練的醫療專業人員使用。 2. 5 公克 NexoBrid 粉末與隨附的 50 公克凝膠混合後的凝膠混合物，可用於塗抹 250 cm ² 的燒傷面積，或成人 2.5% 總體表面積(total body surface area, TBSA) ^a ；塗抹後，NexoBrid 須保持與傷口接觸 4 個小時，之後再將傷口上溶解的焦痂和凝膠混合物清除。 二、最大劑量 | | |

^a 我國仿單僅提及 5 公克 NexoBrid 粉末與隨附的 50 公克凝膠混合後的凝膠混合物，可用於塗抹 250 cm² 的燒傷面積，未針對 TBSA 之使用面積有額外描述；另參考歐洲藥品管理局發表之資料，則有提及本案藥品 5 公克 NexoBrid 粉末與隨附的 50 公克凝膠混合後的凝膠混合物，可用於成人 TBSA 2.5%。

| | |
|-----------------|--|
| | 1. 每次使用 NexoBrid 不應施用大於 15% 以上的 TBSA。超過 15% 的 TBSA 的傷口需要分次進行清創。 |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 Bromelain ^b ，從民國 84 年 3 月 1 日起開始給付。 |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本案建議者提出之 NexoBrid(NXB) 健保給付適應症為「去除成人深二度和三度燒燙傷的焦痂」。經查詢國內外治療指引與法規單位資料並諮詢臨床醫師，與此一適應症屬同治療地位且已獲得健保給付者，為二種手術項目「皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)」及「水刀清創」；查無已給付藥品。整體而言，無與本案藥品具有相近治療地位的「藥品」，無適合的參考品，僅「手術處置」與本案藥品具有相近的治療地位。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

截至 112 年 1 月 19 日止，查無加拿大(CADTH)、澳洲(PBAC)、英國(NICE)等主要醫療科技評估組織之給付審議報告。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

NXB 為一項酵素性清創製劑(enzymatic debriding agent)，最早的實證資料發表於 93 年^c。本案藥品分別於 101 年 9 月、110 年 6 月與 2022 年底，獲得歐洲藥品管理局(EMA)、我國食品藥物管理署以及美國食品藥物管理局(USFDA)的上市許可。三地法規單位核准的上市許可適應症皆相同；惟審核的臨床試驗資料略有不同^d。用於孩童(新生兒至 18 歲)的處置，EMA 去年已同意廠商可以提交擴增適應症的申請。

^b 含 bromelain 成分藥品並取得健保給付之藥品共計 16 項，皆為口服劑型，但是它們取得的上市許可適應症與本案藥品不同。

^c Rosenberg 等人在 93 年發表，130 位於 73 年至 88 年間在以色列接受 NXB 治療的深二度或三度燒燙傷病人數據，為最初的已發表實證資料。

^d EMA 審查的實證資料(根據 101 年審查報告)可以概括分為兩類。(1)主要臨床試驗為第三期臨床試驗 MW 2004-11-02；(2)其他支持性試驗有第二期臨床試驗(MW 2002-04-01、MW 2005-10-05)、第三期臨床試驗(MW 2012-01-02)、回溯性研究(study 35-98-910)。USFDA 審查的實證資料(根據仿單)為兩項第三期臨床試驗，即 DETECT 試驗(MW 2010-03-02)與 MW 2004-11-02 試驗。我國食藥署審查的實證資料(根據仿單)，與 USFDA 所審查者相同。

值得注意之處是，食藥署核准之仿單載明，NXB「只能由燒傷中心受過專業訓練的醫療專業人員使用。.....同一傷口不建議使用第二次或更多次^e」。

針對「NXB 用於去除成人深二度和三度燒燙傷的焦痂治療」此一研究主題，我們於 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等三大電子資料庫進行快速之系統性文獻搜尋步驟，共獲得 362 筆資料。經逐筆資料標題與摘要閱讀，符合文獻篩選條件 (PICOS) 的已發表實證資料為三篇臨床試驗類文獻以及四篇系統性文獻回顧^f。

總結來說，我們可以獲得以下結果：

1. 臨床試驗類文獻

樞紐試驗(MW2004-11-02)與其長期生活品質分析(MW2012-01-02 試驗)，以及一項較近期完成的臨床試驗(MW2010-03-02；DETECT study)之重點結果如下，詳細資料請參閱正文表四~表七。

(1) 樞紐試驗 MW 2004-11-02 為一開放式作業(open-label)、多國多中心、隨機對照之第三期臨床試驗，共有 156 位年齡 4 至 55 歲病人(約 80%病人年齡 \geq 18 歲)被隨機分派至 NXB 組或標準治療組；5%為亞裔，兩組病人的基礎資料並未完全平衡^g。

A. 共同主要療效指標的分析結果顯示，與標準治療相比，NXB 可以顯著降低病人需要焦痂切除或磨皮的深二度傷口數量 (15.1% vs. 62.5%； $P<0.0001$)，以及需要自體皮膚移植的深二度傷口數量 (17.9% vs. 34.1%； $P=0.0099$)^h。

B. 安全性評估兩組表現不具顯著差異ⁱ。

C. 受傷後 2~4 年之長期追蹤，兩組病人在生活品質的各項評估結果大致相

^e USFDA 仿單載明，建議療程之上限為兩次，兩次處理的體表面積(body surface area, BSA)不得超過 20%。亦即，當燒燙傷範圍超過體表面積 15%時，應分兩次處理；第一次處理體表面積 15%的區域，第二次處理至多 5%體表面積的區域(含同一燒燙傷病灶或其他病灶)。

^f 基於部分臨床試驗數據尚未於期刊正式發表，本報告同時參考國內外法規單位之審查資料，以及臨床試驗登錄網站 (clinicaltrials.gov) 數據，以彌補可以獲得的實證資料不足之處。惟基於執行案件時間有限，在無法進行文獻品質評估的情況下，解讀相關彙整資料時宜謹慎。

^g 舉例來說，與標準治療(standard of care, SOC)組相比，NXB 組病人的病灶完全屬於深層部分皮層燒燙傷(deep partial thickness, DPT)的比例較高，兩組差異達統計顯著(65% vs. 52%； $P=0.01$)。

^h 次要療效指標分析顯示，NXB 組病人需焦痂切除或磨皮的深二度及三度傷口數量百分比顯著低於標準治療組 (24.5% vs. 70.0%； $P<0.0001$)；成功移除焦痂所需時間 (自取得受試者同意書[ICF]開始計算) 亦觀察到 NXB 相對於標準治療所需時間顯著較短 (0.8 天 vs. 6.7 天； $P<0.0001$)；然在所有傷口完全閉合所需時間 (自取得 ICF 開始計算) 則觀察到 NXB 相對標準治療所需時間顯著較長 (36.2 天 vs. 28.8 天； $P=0.0185$)。在傷口達完全清創的比例，兩組並無顯著差異 (96.3% vs. 93.5%)。NXB 組約有 6.8%病人需要第二次 NXB 治療才能完全清創。

ⁱ 兩組最為常見的不良反應事件為發燒(NXB 組 20.0%；標準治療組 19.8%)；其次為搔癢 (NXB 組 15.4%；標準治療組 18.9%)、傷口感染 (NXB 組 7.0%；標準治療組 8.6%)，以及疼痛 (NXB 組 4.0%；標準治療組 4.9%)。

近；惟根據溫哥華疤痕評量尺標(MVSS)評估身體不同部位傷口的疤痕外觀與功能，在大腿、小腿與軀幹等部位的評估結果顯示，NXB 組表現略差^j。

(2) 支持性試驗 MW2010-03-02 為一單盲(評估員設盲)、多國多中心、隨機對照、三臂之第三期臨床試驗，共有 169 位年齡 \geq 18 歲病人被隨機分派至 NXB 組、標準治療組或安慰劑組^k，約 1% 為亞裔。

A. 主要療效指標完全 (\geq 95%) 移除焦痂的比例，NXB 組為 93%、安慰劑組為 4%，兩組差異 89% (95%CI: 74 至 96%; $P<0.0001$)，達統計顯著。

B. 次要指標病人需要以手術移除焦痂的比例，NXB 組 4%、標準治療組 72%，兩組差異 -68% (95%CI: -78 至 -56%; $P<0.0001$)，達統計顯著。完全去除焦痂的時間(中位數)為 NXB 組 1.0 天、標準治療組 3.8 天，兩組差異達統計顯著($P<0.0001$)。

C. 安全性評估沒有單獨的 MW2010-03-02 試驗已發表數據可以參考^l。

2. 系統性文獻回顧類研究

本報告尋獲與本案相關之系統性文獻回顧共四篇。其中，僅一篇於 2022 年間發表的研討會摘要具統合分析結果；基於其結果尚未於期刊正式發表，且本案藥品已有與參考品直接比較之已發表隨機對照試驗文獻可以參考，故而，此處將略過其統合分析結果不表。另外三篇系統性文獻回顧廣泛搜尋到的研究中，屬於隨機對照試驗者，皆與本報告的搜尋結果一致。

四、醫療倫理：

無系統性蒐集之相關資訊可以參考。

五、成本效益：本案尚無相關資訊可供參考。

六、財務衝擊：

(一) 建議者認為本品將取代現有燒燙傷標準療法之清創手術，預估未來五年(113 年至 117 年)本品使用人數為第一年 9 人至第五年 61 人，設定每人平均燒傷面積 25%、每人使用 10 盒本品，推估本品年度藥費(即為藥費財務影響)約第一年 278 萬元至第五年 1,948 萬元，若取代清創手術及考量住院費用之節省，則總額財務影響約第一年增加 142 萬元至第五年增加 992 萬元。

(二) 本報告認為建議者之推估架構及參數引用大致合理，但在本品市占率及每人本品使

^j 此項資料源自 EMA 審查報告中(P80/126)，支持性研究 MW 2012-01-02 試驗的分析結果。基於身體不同部位評估之兩組人數在 6 人至 36 人之間，解讀此一結果時宜謹慎。

^k 安慰劑組病人接受凝膠載體(Gel Vehicle)處置。

^l 根據 USFDA 仿單，合併 MW2004-11-02 與 MW2010-03-02 兩項試驗的安全性評估數據顯示，在病人傷口閉合後至多三個月時，NXB 組病人出現不良事件比例 $>10\%$ 且此比例高於標準治療組者，有搔癢(15% vs. 13%)與發熱(12% vs. 9%)兩項。

用量之設定仍有較大之不確定性。本報告以健保資料庫中具重大傷病燒燙傷診斷且進行清創手術之 18 歲以上病人數進行推估，並針對較具不確定之參數進行敏感度分析，未來五年（113 年至 117 年）之推估結果彙整如後表。

| 項目 | | 本品使用人數 | 本品年度藥費 | 總額財務影響 |
|-----------|--------------|-------------|----------------|----------------|
| 基礎分析 | | 10 人至 73 人 | 334 萬至 2,337 萬 | 170 萬至 1,190 萬 |
| 調整本品市占率 | 高市占率 | 21 人至 147 人 | 668 萬至 4,674 萬 | 340 萬至 2,380 萬 |
| | 低市占率 | 5 人至 37 人 | 167 萬至 1,168 萬 | 85 萬至 595 萬 |
| 調整每人本品使用量 | 高推估(每人 16 盒) | 10 人至 73 人 | 534 萬至 3,739 萬 | 370 萬至 2,592 萬 |
| | 低推估(每人 8 盒) | 10 人至 73 人 | 267 萬至 1,870 萬 | 103 萬至 722 萬 |

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

| | 本案藥品 | 參考品 1 |
|-----------|---|--------|
| 商品名 | NexoBrid® | 無合適參考品 |
| 主成分/含量 | concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain / 5g | - |
| 劑型/包裝 | 外用凝膠劑/每盒內含 1 瓶 5 公克粉末玻璃小瓶裝和 1 瓶 50 公克凝膠玻璃瓶裝 | - |
| WHO/ATC 碼 | D03BA03 | - |
| 主管機關許可適應症 | 去除成人深二度和三度燒燙傷的焦痂(eschar) | - |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | - |
| 健保給付價 | 擬訂中 | - |
| 仿單建議 | • 建議由燒燙傷中心受過相關專業訓練的醫 | - |

| | | |
|---|---|---|
| 劑量與用法 | <p>療專業人員使用。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用 NexoBrid 之前，需先清除傷口部位上的藥品（如 silver sulfadiazine 或優碘）。 • 5 公克 NexoBrid 粉末與隨附的 50 公克凝膠混合後的凝膠混合物，可用於塗抹 250 cm² 的燒傷面積。NexoBrid 之施用面積不應大於 15% 以上之 TBSA。傷口塗抹上 NexoBrid 後，必須保持接觸 4 個小時的時間。 | |
| 療程 | 同一傷口不建議使用第二次或更多次。使用過一次 NexoBrid 但還殘留焦痂（死皮）的傷口，再次使用 NexoBrid 的資訊有限。 | - |
| 每療程花費 | 擬訂中 | - |
| 參考品建議理由（請打勾”✓”） | | |
| 具直接比較試驗 （head-to-head comparison） | | - |
| 具間接比較 （indirect comparison） | | - |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品 | | - |
| 目前臨床治療指引建議的首選 | | - |
| 其他考量因素，請說明： | | - |
| <p>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。</p> | | |

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|----------------------|--------------------------|
| CADTH/pCODR （加拿大） | 至民國 112 年 1 月 19 日止查無資料。 |
| PBAC（澳洲） | 至民國 112 年 1 月 19 日止查無資料。 |
| NICE（英國） | 至民國 112 年 1 月 19 日止查無資料。 |

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。

【美迪文清創凝膠藥】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 02 月 09 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

燒燙傷為皮膚或組織因熱或其它物質等引起的創傷性損傷，一般燒燙傷的發生原因主要可分為熱液燙傷、火焰燒傷、接觸性燙傷、化學灼傷，及電灼傷等[1]。

燒燙傷之嚴重度判斷，主要依據傷口的深度和面積大小：

1. 傷口深度

依據損及的組織層^a可分為以下五種：

- (1) 表淺性（superficial）損傷，主要傷及表皮層，又稱為一度燒傷^b；
- (2) 表淺部分真皮層（superficial partial-thickness）損傷，主要燒燙傷位置為表皮層和真皮層（深度約為三分之一以上），又稱為淺二度燒傷；
- (3) 深度部分真皮層（deep partial-thickness）損傷，其傷及的真皮層更深，又稱為深二度燒傷；

^a 人體皮膚由外至內依序為表皮層、真皮層、皮下組織與脂肪層，以及肌肉層。

^b 包含燒傷及燙傷，此處簡稱為燒傷，亦可稱為一度灼傷。

- (4) 全皮層 (full-thickness) 損傷，涉及真皮全層，通常亦會損及皮下組織，又稱為三度燒傷；
- (5) 延伸至更深部組織 (deeper injury)，如傷及肌肉骨骼，則稱為四度燒傷。

燒燙傷深度通常分布不均勻為混合型，原先燒燙傷的深度亦可能於一段時間後進展至更深的傷口。

2. 燒燙傷的總表面積 (total body surface area, TBSA) 計算

主要依據淺二度以上的傷口燒燙傷占總體表面積的百分比做為標示，常見的計算方式有 Wallace 九則計算法、簡易計算，或隆德布朗德圖 (Lund and Browder chart) ^c[2-4]。

在治療方面，輕度燒燙傷通常僅需局部治療即可痊癒，但中度至重度燒燙傷則需要住院接受全身性治療，包括可能需要接受植皮處置[2]^{d,e}。需住院進行燒燙傷照護的病人，其急性處置涵蓋：早期照護穩定病人情況、焦痂切除，以及皮膚移植和燒燙傷傷口自行癒合。於病人入院接受燒燙傷治療之初期，臨床醫師針對病人的燒燙傷深度和面積進行評估；並依據個別病人情況給予合適的處置，如：給予插管以維持呼吸道暢通、體液復甦、熱量補充，並且實行感染管控等。當病人情況許可，在收治入院的 24 至 72 小時則進行焦痂移除。

焦痂 (eschar) 為變厚、革質 (leather-like) 的壞死組織，去除這些壞死組織有助於減少傷口癒合的阻礙、降低傷口感染，並且產生適合接受自體皮膚移植或其它生物性敷料的處置 (wound bed)。燒燙傷後的早期清創 (debridement) 對於延長病人存活及避免感染至關重要；可能的方式有焦痂切除術^f與酵素清創 (enzymatic debridement) 等[7]^g。傷口焦痂經處理之後需盡早覆蓋傷口，如以敷料覆蓋傷口或直接進行植皮手術，使傷口後續順利癒合[8]。

^c Wallace 九則計算法：頭頸部 (9%)、兩上肢 (18%)、軀幹 (18%)、背部 (18%)、兩下肢 (36%)，陰部 (1%)；此方法較適合成人使用。簡易計算：以病人手掌 (含五指合併面積) 作為身體體表面積之 1%；此方法於成人或孩童皆適用。Lund and Browder chart 於大人小孩皆適用[2, 3]。

^d 成人輕度燒燙傷指二度燒燙傷面積 < 15%，三度燒燙傷面積 < 2%，且無吸入性燒傷，燒燙傷部位非頭頸、手、足，以及會陰部燒燙傷，並且無合併骨折或重大軟組織損傷[2]；美國燒燙傷協會 (American Burn Association) 則設定成人 TBSA ≥ 10% 則符合會診燒燙傷中心之標準[5]。

^e 以我國健保申報燒燙傷加護病床病房費而言，當成人病人屬二度燒燙傷，燒燙傷面積大於全身 20%；或三度燒燙傷，燒燙傷面積大於全身 10%，即適用燒燙傷加護病床[6]。

^f 常見的焦痂切除術式如：正切切除 (tangential excision)、水刀清創 (hydrosurgery debridement) 等。

^g 日本皮膚科學會 (Japanese Dermatological Association) 於指引提及，小面積的三度燒燙傷可採用 bromelain、silver sulfadiazine、cadexomer iodine 作為去除壞死組織的外用藥品；但推薦等級僅為 C1 (雖然缺乏良好的證據，仍被推薦做為治療選擇之一) [2]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

本案藥品成分為 concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain，其酵素混合物的主要成分為鳳梨莖的鳳梨酵素，可溶解燒燙傷傷口上的焦痂；然造成此一作用的具體酵素成分尚未確定[9]。

本案藥品經衛生福利部食品藥物管理署核可之適應症為「去除成人深二度和三度燒燙傷的焦痂(eschar)」，建議者提出申請的健保給付適應症內容與上市核可適應症相同。值得注意的是，本案藥品尚未建議用於化學灼傷及受放射性物質或其它有害物質汙染之傷口，而在電灼傷，以及傷口位置為臉部、會陰部或生殖器的區域亦較缺乏相關使用經驗[9]。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）網站[10]，以本案藥品之主要成分 bromelain 查詢，尋獲其 ATC 分類代碼為 D03BA03，屬於 D03BA 治療傷口和潰瘍製劑的蛋白水解酶類別（preparations for treatment of wounds and ulcers—proteolytic enzymes）。ATC 前五碼同屬 D03BA 者，尚有 trypsin、collagenase，以及含 collagenase 之複合物。進一步查詢上述藥品，於我國取得的許可適應症與本案藥品適應症皆不相同（表三）[11]。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證」查詢網頁[11]，以「焦痂」為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，僅尋獲本案藥品。進一步以「燒傷」、「燙傷」、「清創」為關鍵字搜尋，在排除主要作為消毒（如：chlorhexidine）、預防傷口感染之藥品（如：sulfadiazine），抑或是作為補充白蛋白之藥品（如：human albumin），亦無進一步尋獲與本案具有相近治療地位之額外品項。

搜尋國際臨床指引，有關臨床執行焦痂清除使用之藥品，日本皮膚科學會發表的《燒燙傷指引》提及，bromelain、silver sulfadiazine，以及 cadexomer iodine 可以作為去除小面積的三度燒燙傷壞死組織之外用藥品；其中，silver sulfadiazine 和 cadexomer iodine 於我國取得的許可適應症皆屬預防傷口感染，而 silver sulfadiazine 於美國燒燙傷學會（American Burn Association）指引亦主要建議用於預防感染[12]。

另一方面，我們進一步諮詢臨床醫師有關現行臨床執行焦痂清除之相關療法，

可能與本案藥品具有同等臨床地位的項目為手術處置「皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)」以及「水刀清創」[6]，較無藥品類處置與本案藥品具有相近的臨床地位。

整體而言，無與本案藥品具有相近治療地位的「藥品」，僅「手術處置」與本案藥品具有相近的治療地位。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------|----------|----------|
| D03BA03 Bromelain (本案藥品) | 去除成人深二度 和三度燒燙傷的 焦痂(eschar)。 | 外用凝膠劑 | 0.09 g/g | 健保尚未收載 |
| 無相近治療 地位參考品 ^h | - | - | - | - |

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 至 2023 年 1 月 19 日止查無資料。 |
| PBAC (澳洲) | 至 2023 年 1 月 19 日止查無資料。 |
| NICE (英國) | 至 2023 年 1 月 19 日止查無資料。 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2023 年 1 月 19 日止查無資料。 |
| | Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 廠商送審資料於 2022 年 12 月 22 日收訖。 |

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

^h 本案藥品主要取代的臨床治療處置為「皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)」以及「水刀清創」，相關申報代碼為：48014C、48015B、48016B、48017B、48029B、48030B，以及 62072B[6]。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2023 年 1 月 19 日止，以關鍵字「bromelain」、「NexoBrid」搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CADTH) 公開網頁，未查獲相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2023 年 1 月 19 日止，以關鍵字「bromelain」、「NexoBrid」搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 公開網頁，未查獲相關評估報告。

(三) NICE (英國)

截至 2023 年 1 月 19 日止，以關鍵字「bromelain」、「NexoBrid」搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁，未查獲相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2023 年 1 月 19 日止，以關鍵字「bromelain」、「NexoBrid」搜尋蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 公開網頁，未查獲相關評估報告。

2. 歐美法規單位審查資料

(1) 美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) [13]

截至 2023 年 1 月 19 日止，以關鍵字「bromelain」、「NexoBrid」搜尋美國食品藥物管理局公開網頁，僅尋獲 NexoBrid 仿單，未進一步查獲有關 NexoBrid 的審查報告。

NexoBrid 於美國上市登記的有效成分為 anacaulase-bcdb(為從鳳梨萃取蛋白水解酶的混合物簡稱)，療效分析數據主要參採臨床試驗 MW2010-03-02 和 MW2004-11-02 的結果，有關臨床試驗之相關數據，詳參本報告電子資料庫臨床試驗結果摘錄段落。

值得注意的是，於使用劑量與療程方面，美國 FDA 建議使用 NexoBrid 的療

程上限為兩次，第一次療程的使用體表面積 (body surface area) 上限為 15% (使用劑量為每 1% 體表面積使用 2g NexoBrid)，並可於 24 小時之後進行第二次的塗抹 (於相同傷口或新傷口)，兩次療程的處理總面積不得超過體表面積 20%。

(2) 歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) [14]

截至 2023 年 1 月 19 日止，以關鍵字「bromelain」、「NexoBrid」搜尋歐洲藥品管理局公開網頁，尋獲一份 NexoBrid 審查報告。

EMA 主要參考樞紐試驗 (MW2004-11-02) 的分析數據，並將第二期臨床試驗 (MW2002-04-01、MW2005-10-05、MW2001-10-03)、樞紐試驗後的長期追蹤試驗 (MW2012-01-02) 以及回溯性試驗 (35-98-910) 的分析結果作為支持性證據。有關樞紐試驗 (MW2004-11-02) 數據詳參本報告電子資料庫之臨床試驗結果摘錄，本段僅呈現有關 EMA 針對試驗設計和結果的相關討論。此外，EMA 人用藥委員會 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 亦於評估期間召開專家委員會，針對本案藥品特定議題進行諮詢和討論。上述兩項議題之討論結果彙整如下：

A. CHMP 召開諮詢專家委員會諮詢「燒燙傷和藥品使用情境」(重點摘述)

專家小組針對臨床指標 (包含焦痂的去除、避免手術切除、減少自體皮膚移植、傷口完全閉合所需時間、美容) 之重要性進行討論。臨床專家認為完全去除焦痂為任何觀察結果之先決條件，而美容和功能 (functional outcome) 方面的評估，對於燒燙傷醫師和病人而言亦為相對重要的指標。其次，臨床醫師認為減少自體皮膚移植以及傷口完全閉合所需時間為次要重要臨床指標，因與傷口併發症相關；病人代表則認為減少疤痕 (scarring) 和減少自體皮膚移植部位數量相對重要，傷口完全閉合所需時間則相對不重要。有關避免手術切除此項臨床指標，專家認為迅速給予手術並進行自體移植係最快速最有效益的處置，然僅在經驗豐富的外科醫師執行手術的情況下，能夠有效率保留未受損的組織；因此，避免手術切除僅被視為相對重要的指標而非主要指標。專家亦指出，NexoBrid 臨床試驗未將清創後的照護規範標準化，可能進一步影響傷口完全閉合所需時間。

針對「特殊族群或情境考量」方面，臨床專家認為 NexoBrid 可能對特殊功能部位 (如手或臉) 有其意義，因可保留未受損組織 (如真皮)，對該部位尤為重要。倘若該地區在緊急情況下無燒燙傷專科醫師或者大規模傷亡情況下，NexoBrid 亦可能是用來替代手術清創的方法。而對於治療超大面積的燒燙傷 (TBSA 超過 60%)，NexoBrid 的使用亦可協助自體可移植組織有限的病人；然而，須注意目前 NexoBrid 於一次療程中的使用上限面積為 TBSA 15%。此外，部分病人因特定情況 (如休克、急性呼吸衰竭) 而無法進行手術切除，此時非手術的替代方案亦有其意義。

而對於「不適用族群」之討論，臨床專家認為考慮到本案藥品具有纖維蛋白溶解和抗血栓的活性，對於具有出血性疾病（如出血性潰瘍、凝血功能障礙、敗血症等）的病人較不適用本案藥品。此外，臨床專家也認為本案藥品應避免用於化學灼傷，以及被放射物質或其它物質污染的傷口，以避免產生非預期的反應。

B. CHMP 針對臨床試驗設計和結果之相關討論摘述

關於樞紐試驗（MW2004-11-02），專家指出試驗排除具嚴重煙霧吸入、心肺疾病、具手術禁忌症，以及糖尿病控制不佳等條件的病人，可能會使試驗主要收案的病人為整體預後較好的病人。此外，雖於臨床試驗主要共同療效指標達到顯著差異，然而對於減少自體皮膚移植所帶來的效益仍具不確定性；且由於樞紐試驗採用開放式作業，研究者了解受試者分配到的治療處置，以及傷口於清創後可能特徵有所不同，導致各組於術後護理和傷口閉合治療策略可能有所差異。標準治療組的介入方式之異質性以及未標準化清創後的傷口照護流程，皆可能會影響對自體皮膚移植和傷口閉合時間等指標之解讀。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|---------------------|--|
| Population | 深二度和三度燒燙傷的焦痂病人 |
| Intervention | Bromelain（或 NexoBrid [®] ） |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | 隨機對照試驗（randomized controlled trial）、系統性文獻回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis） |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 12 月 29 日止，以「bromelain」或「NexoBrid」，以及「burn」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

於 2022 年 12 月 29 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 19 筆資料，PubMed 得到 127 筆資料，Embase 得到 216 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀後，排除重複文獻、動物實驗、個案報告、回溯性報告、非系統性文獻回顧、非討論本案藥品之研究，以及非探討本案藥品與其它治療方法之相對療效研究，最後共納入 7 篇文獻進行相對療效及安全性探討，其中 1 篇為樞紐試驗 MW2004-11-02 之相關研究結果[15]，2 篇為 MW2010-03-02 的試驗設計和執行試驗後追蹤一年的海報期刊摘要[16, 17]；其餘 4 篇為有關本案藥品的系統性文獻回顧和統合分析[18-21]。主要臨床試驗之研究設計簡要彙整如表四。

由於上述臨床試驗之部分數據未經發表，本報告進一步參考於衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台登載之 NexoBrid 仿單、臨床試驗登錄網站 (clinicaltrials.gov)，以及於歐美國法規單位 (美國食品藥物管理局、歐洲藥品管理局) 刊載之相關審查報告和登錄資訊，以補足相關數據。

於上述公開網站搜尋後，額外尋獲 MW2002-04-01、MW2005-10-05 試驗資訊，亦符合本報告之系統性文獻搜尋納入標準，屬本案藥品之相關隨機對照試驗。然考量 MW2002-04-01 和 MW2005-10-05 試驗之相關比較分析已有後續較新的研究 (MW2010-03-02) 驗證，故本報告主要摘錄 MW2004-11-02 和 MW2010-03-02 試驗，並且補充 MW2004-11-02 長期追蹤試驗 (MW2012-01-02) 之相關數據。相關臨床試驗之研究設計彙整於表四。

表四、NexoBrid 主要臨床試驗列表

| 試驗名稱 | 研究設計與目的 | 研究族群 | 介入與對照 | 主要指標 |
|-------------------------|--|---|--|--|
| MW2004-11-02 (樞紐性試驗) | <ul style="list-style-type: none"> 第三期試驗 隨機分派 開放式作業 療效與安全性研究 | <ul style="list-style-type: none"> 深度部分真皮層 (深二度) 及/或全皮層 (三度) 燒燙傷的住院病人 TBSA: 5 至 30% 年齡: 4 至 55 歲 | <ul style="list-style-type: none"> NexoBrid 標準治療 | <ul style="list-style-type: none"> 需焦痂切除或磨皮的深二度傷口比例 需接受自體皮膚移植深二度傷口比例 |
| MW2010-03-02 | <ul style="list-style-type: none"> 第三期試驗 隨機分派 單盲 療效與安全性研究 | <ul style="list-style-type: none"> 深度部分真皮層 (深二度) 及/或全皮層 (三度) 燒燙傷的住院病人 TBSA: 3 至 30% 年齡: ≥18 歲 | <ul style="list-style-type: none"> NexoBrid 凝膠載體 標準治療 | <ul style="list-style-type: none"> 完全移除焦痂的比例 (>95% 焦痂移除) |

A. 臨床試驗

(a) MW2004-11-02 試驗[9, 13-15, 22]

MW2004-11-02 (NCT00324311) 為多國多中心、隨機分派、具對照組、開放式作業的第三期臨床試驗，試驗目的為驗證本案藥品是否可減少對手術清創和自體移植的需求。試驗收案對象為年齡介於 4 歲至 55 歲，因火、燙傷或接觸引起的深二度或三度的燒燙傷，燒燙傷範圍介於 TBSA 5% 至 30% 的住院病人。試驗排除條件為具嚴重煙霧吸入、心肺疾病（如受傷前 4 週發生心肌梗塞）、糖尿病控制不佳的病人（HbA_{1c} > 9%），以及具危及病人性命之損傷或疾病等；倘若為面部和生殖器燒燙傷，亦未使用本案藥品進行治療。

受試者以 TBSA 15% 分層，並以 1:1 比例隨機分派至使用本案藥品或採用標準治療。使用本案藥品進行酵素清創的組別，使用劑量為每 1% TBSA 使用 2g NexoBrid（與 20g 凝膠混合），將本案藥品局部塗抹於燒燙傷患部達 4 小時；倘若屬於清創不完全的病人，則會再次進行 4 小時的酵素清創；燒燙傷面積大於 15% 的病人，則會接受連續兩次 4 小時清創，每次塗抹面積最高至 15% TBSA。標準治療則包含以手術進行切除清創或非手術清創；其中，手術清創流程包含切除術（excision）、磨皮術（dermabrasion）或水刀清創（hydrosurgery debridement）；非手術清創的標準流程則包含局部療法，如塗抹 silver sulfadiazine 或其它外用藥品、傷口浸泡（soaking）、刮除（scraping）等，直至焦痂脫落。

試驗共同主要療效指標為第一次清創手術中，需焦痂切除或磨皮的深二度傷口（deep partial wounds）比例，以及需接受自體皮膚移植的深二度傷口比例ⁱ。次要療效指標為：需焦痂切除或磨皮的深二度及三度傷口數量百分比、所有傷口完全閉合所需時間（自取得受試者同意書[ICF]開始起算）、成功移除焦痂所需時間（自取得 ICF 起算）^j，以及手術過程的失血（測量 hemoglobin 或 hematocrit）等。試驗亦針對長期指標進行蒐集，但非原先試驗設計之範疇^{k,l}。在統計分析方面，先檢定經焦痂切除或磨皮治療的深二度傷口比例是否達 0.05 統計顯著差異後，再行檢定接受自體皮膚移植的深二度傷口數比例是否達統計顯著差異[14]。

ⁱ 第一次手術定義：(a) 本案藥品組：使用藥品後的第一次清創手術；(b) 對照組：以手術清創的病人，以第一次清創手術為計算基準；非手術清創則於初始非手術焦痂清創之後的第一次手術清創為計算基準。

^j 根據 MW2004-04-01 試驗中，以標準治療去除清創的平均百分比為 92.7%，所以設定去除焦痂達 90% 作為成功清創之閾值。

^k 長期指標如疤痕品質和生活品質於受傷後之二至四年進行測量（於 2010 年至 2011 年期間），疤痕評估採用修改版的溫哥華疤痕量表（如下則註釋）；生活品質方面，成人採用簡表 SF-36 評估，兒童則使用燒燙傷結果問卷（Burn Outcome Questionnaire）評估。

^l 溫哥華疤痕量表修改版（Modified Vancouver Scar Scale, MVSS）：MVSS 主要依據柔軟度（pliability）、厚度（height）、血管分佈（vascularity）、色素（pigmentation），以及痛與癢（pain and itchiness），共五個指標進行評估；於 MW2004-11-02 試驗，總分共計 13 分，分數越小代表疤痕照護結果較佳。

試驗於 2006 年至 2009 年期間收納 182 人，共計 156 位病人進入隨機分派^m，其中 75 位使用本案藥品進行治療（含 163 處深度燒燙傷），81 位病人則接受了標準治療（含 170 處深度燒燙傷）。本案藥品與對照組失去追蹤的比例相近（10.9% vs. 11.1%），未遵從試驗計畫書的比例也相似（6.9% vs. 8.6%）[15]。接受試驗受試者的平均年齡為 29.9 歲，男性佔 74%；種族以白人居多（82%），亞裔約佔 5%；其它基本特質描述如表五[13-15]。此外，可觀察到兩組於傷口深度比例具有統計學差異ⁿ，使用 NexoBrid 的組別有顯著較高傷口數比例為深度部分真皮層燒燙傷（65.0% vs. 51.8%，P=0.0141）；標準治療組有顯著較高傷口數比例含全皮層燒燙傷（33.7% vs. 45.9%，P=0.0238）[14]。

試驗的主要共同療效指標分析結果顯示^o，NexoBrid 相對於標準治療於需焦痂切除或磨皮的深二度傷口數量百分比顯著較低（15.1% vs. 62.5%），需自體皮膚移植的深二度傷口數量百分比亦顯著低於標準治療（17.9% vs. 34.1%）^p。次要療效指標分析顯示，NexoBrid 需焦痂切除或磨皮的深二度及三度傷口數量百分比顯著低於對照組（24.5% vs. 70.0%）；成功移除焦痂所需時間（自取得 ICF 計算）亦觀察到顯著 NexoBrid 相對於標準治療所需時間顯著較短（0.8 天 vs. 6.7 天）；然在所有傷口完全閉合所需時間（自取得 ICF 計算）則觀察到 NexoBrid 相對標準治療所需時間顯著較長（36.2 天 vs. 28.8 天）；在傷口達完全清創的比例，則兩組並無顯著差異（96.3% vs. 93.5%）。以 NexoBrid 治療的傷口中，約 6.8% 需要第二個 4 小時的 NexoBrid 治療才能完全清創。其它試驗結果數據詳如表六。

表五、MW2004-11-02 試驗接受隨機分派受試者之基本特質[14, 15]

| | NexoBrid | 標準治療 | P 值 |
|---------------------------|--------------|-------------|--------|
| 接受隨機分派受試者(人) ^s | 75 | 81 | |
| 平均年齡(歲) | 31.6 | 29.3 | 0.2301 |
| 男性比例(%) | 72.0% | 75.3% | 0.2375 |
| 傷口數 | 163 | 170 | |
| 受試者平均 TBSA (%) | 11.3 ± 4.9%* | 11.0 ± 5.4% | 0.4649 |
| 每傷口平均 TBSA (%) | 5.1 ± 3.5% | 5.2 ± 3.4% | 0.7934 |

^m 各試驗中心的首位收案病人為本案藥品的示範者（共計 26 位），示範者的相關試驗數據僅納入安全性分析，未納入療效分析。

ⁿ 本段數據主要摘自 EMA 登錄之資訊[14]。然本報告亦另外參考本案藥品樞紐試驗之已發表文獻[15]，發現該文獻將病人傷口分為全皮層傷口、混合型傷口、深度部分真皮層傷口，以及表淺型傷口；NexoBrid 相對於標準治療於傷口特性的比例分別為：全皮層傷口（4.3% vs. 10.6%）、混合型傷口（29.4% vs. 35.3%）、深度部分真皮層傷口（65% vs. 51.8%），以及表淺型傷口（1.2% vs. 2.4%）。經本報告比對後，樞紐試驗數據與 EMA 登錄之資訊一致。

^o 本報告參考本案藥品樞紐試驗發表之文獻以及 EMA 登錄之資訊，發現部分登載的療效指標略有分歧；本報告另參考我國衛生福利部食品藥物管理署公告之本案藥品仿單，與 EMA 較為一致，故以我國仿單登載之數據做為描述主軸。

^p 針對混合傷口（混合二度和三度）的事後分析顯示，NexoBrid 的需自體皮膚移植傷口數量百分比高於對照組（70.8% vs. 63.3%），及面積百分比分析亦高於對照組（55.5% vs. 45.8%）[9, 14]。

| | NexoBrid | 標準治療 | P 值 |
|--------------------------------------|----------|-------|--------|
| 深度部分真皮層燒燙傷口數 比例(%) | 65.0% | 51.8% | 0.0141 |
| 傷口含全皮層燒燙傷之傷口 數比例 [Ⓢ] (%) | 33.7% | 45.9% | 0.0238 |

*N=74；[Ⓢ]使用 NexoBrid 之受試者共計 101 人，其中有 26 位屬示範病人，未接受隨機分派，亦未納入療效分析；[Ⓢ]包含全皮層燒燙傷傷口和混合深度燒燙傷傷口（mixed depth burns）；其中混合深度傷口於 NexoBrid 和標準治療的比例分別為 29.4%和 35.3%。

表六、MW2004-11-02 試驗結果[14, 15]

| | NexoBrid (75 人, n=傷口數) | 標準治療 (81 人, n=傷口數) | P 值 |
|---|---------------------------|-------------------------|---------|
| 需焦痂切除或磨皮的深二度傷口 數量百分比(%) [Ⓢ] | 15.1% (n=106) | 62.5% (n=88) | <0.0001 |
| 需焦痂切除或磨皮的深二度傷口 數面積百分比(%) | 5.5 ± 14.6% (n=106) | 52.0 ± 44.5% (n=88) | <0.0001 |
| 需自體皮膚移植的深二度傷口數 量百分比(%) | 17.9% (n=106) | 34.1% (n=88) | 0.0099 |
| 需自體皮膚移植的深二度傷口面 積百分比(%) | 8.4 ± 21.3% (n=106) | 21.5 ± 34.8% (n=88) | 0.0054 |
| 需焦痂切除或磨皮的深二度及三 度傷口數量百分比(%) | 24.5% (n=163) | 70.0% (n=170) | <0.0001 |
| 需焦痂切除或磨皮的深二度及三 度傷口數面積百分比(%) | 13.1 ± 26.9% (n=163) | 56.7 ± 43.3% (n=170) | <0.0001 |
| 至所有傷口完全閉合所需時間（自 取得 ICF 計算）(天)(病人數) | 36.2 ± 18.5 (70 人) | 28.8 ± 15.6 (78 人) | 0.0185 |
| 至成功移除焦痂所需時間（自取得 ICF 計算）(天)(病人數) | 0.8 ± 0.8 (67 人) | 6.7 ± 5.8 (73 人) | <0.0001 |
| 受傷日至成功移除焦痂所需時間 (天)(病人數) | 2.2 ± 1.4 (67 人) | 8.7 ± 5.7 (73 人) | <0.0001 |
| 傷口達完全清創的比例(%) | 96.3% (n=163) | 93.5% (n=170) | 0.9301 |
| 失血—血紅素變化(mmol/L)(病人數) | -0.52 ± 0.96 (61 人) | -1.04 ± 1.03 (55 人) | 0.0061 |
| 失血—血容比變化(mmol/L)(病人數) | -3 ± 6% (61 人) | -5 ± 5% (55 人) | 0.0374 |

(b) MW2010-03-02 試驗[9, 13, 17]

MW2010-03-02 (NCT02148705, DETECT study) 為一項多國多中心、隨機

[Ⓢ] 深二度傷口需焦痂切除或磨皮人數比例，NexoBrid 與標準治療分別為 22%和 77%[13]。

分派、單盲（評估員設盲）、三臂設計的第三期臨床試驗[9, 13, 17]，試驗目的為驗證本案藥品相對於凝膠載體（安慰劑），以及標準治療有較佳的去除焦痂效果；受試者以 3：3：1 隨機分派至使用本案藥品（每 1% TBSA 使用 2g）、標準治療（含手術與非手術清創），以及凝膠載體。試驗收案對象為年齡 ≥ 18 歲，因火、燙傷或接觸引起的深二度或三度燒燙傷，燒燙傷範圍介於 3% 至 30% TBSA 的病人。試驗排除條件為電灼傷或化學灼傷病人、具嚴重煙霧吸入、心肌梗塞病史（受傷前 6 個月內發生）、糖尿病控制不佳的病人（HbA_{1c} > 11%）、長期使用類固醇，以及具危及病人性命之損傷或疾病等。試驗主要療效指標為本案藥品相對於凝膠載體於完全移除焦痂的比例（移除焦痂達 95% 以上）；次要指標為本案藥品相對於標準治療於完全移除焦痂時間、需手術焦痂切除的發生率，以及清創造成的失血量之比較。

試驗收納 175 位病人進行隨機分派，共有 169 位病人接受治療，平均年齡為 41 歲，70% 的受試者為男性，種族以白人為居多（81%），亞裔僅占 1%，目標傷口的平均面積為 6% TBSA。統計分析結果顯示，在主要療效指標方面，本案藥品完全移除焦痂（≥ 95%）的比例為 93.3%，凝膠載體為 4%，統計達顯著差異。於需手術焦痂切除的發生率，本案藥品亦觀察到顯著較低的發生率，移除焦痂所需時間亦相對較短，詳細試驗結果數據如表七。

表七、MW2010-03-02 試驗結果[9, 13]

| | NexoBrid (75 人) | 標準治療 (75 人) | 凝膠載體 (25 人) | 組間差異* (95%CI) | P 值 |
|--------------------|--------------------|----------------|----------------|------------------------|---------|
| 完全移除焦痂 比例(%) | 93.3% | - | 4% | 89% (74% to 96%) | <0.0001 |
| 需手術焦痂切 除的發生率(%) | 4.0% | 72.0% | - | -68% (-78% to -56%) | <0.0001 |
| 完全移除焦痂 所需時間(天) | 1.0 | 3.8 | - | - | <0.0001 |
| 失血量(ml) | 14.2 ± 512.4 | 814.5 ± 1020.3 | - | - | <0.0001 |

* NexoBrid 相對於標準治療，或 NexoBrid 相對於凝膠載體。

(c) 安全性分析（MW2004-11-02、MW2010-03-02）[13, 15]

於 MW2004-11-02 試驗[15]，使用 NexoBrid 治療與標準治療於不良事件的發生率並無統計上顯著差異。兩組最為常見的不良反應事件為發燒，NexoBrid 組和標準治療組的比例分別為 20.0% 和 19.8%；其次為搔癢（NexoBrid 組為 15.4%；標準治療組為 18.9%）、傷口感染（NexoBrid 組 7.0%；標準治療組 8.6%），以及疼痛（NexoBrid 組 4.0%；標準治療組 4.9%）。

相對於上述源自 EMA 和已發表文獻數據，我們另行參考美國 FDA 仿單彙整 MW2004-11-02 和 MW2010-03-02 於安全性分析的結果[13]。數據顯示自基期至傷口閉合後的三個月內，NexoBrid 和標準治療的主要常見的不良反應事件為分別為搔癢(15% vs. 13%)，其次為發熱(12% vs. 9%)、傷口併發症^r(9% vs. 6%)，以及貧血(6% vs. 5%)。整體而言，兩組發生的比例相近。

(d) 長期追蹤試驗 (MW2012-01-02、MW2010-03-02) [14-16, 23]

在後續長期追蹤方面，MW2004-11-02 受試者於傷口閉合後第 2 至 4 年持續追蹤 (亦稱為 MW2012-01-02 試驗，NCT01350700)。共計 89 位 (72 位成人和 17 位兒童) 於 MW2004-11-02 收案的病人納入 MW2012-01-02 試驗進行長期追蹤 (NexoBrid 54 位 vs. 標準治療 35 位)，評估共計 191 處傷口 (NexoBrid 113 處 vs. 標準治療 78 處)，主要評估指標為以溫哥華疤痕量表修改版評估疤痕照顧品質 (MVSS) 以及使用 SF-36 量表評估生活品質[15, 23]。

MW2004-11-02 試驗分析結果顯示，NexoBrid 相對於標準治療於 MVSS 測量結果相近 (3.12 vs. 3.38, P=0.88)^s，然而觀察到採用非手術介入的標準治療組相對本案藥品有略為較好的 MVSS 結果，而在手術介入的標準治療組相對本案藥品的 MVSS 則略為較差；此外，手部傷口亦可觀察到有較好的 MVSS 結果趨勢 (3.14 vs. 4.05)。而在生活品質指標方面，以 SF-36 問卷進行評估，於生理狀態評估觀察到兩組分數相近 (51.1 vs. 51.3)，心理狀態評估結果亦為相近 (52.3 vs. 49.1) [14, 15]。

另一項試驗 MW2010-03-02 亦針對受試者疤痕照顧品質以及生活品質進行蒐集。根據一篇海報期刊摘要的分析結果顯示，於研究第 12 個月追蹤，觀察到本案藥品的 MVSS 低於標準治療或凝膠載體 (3.70 ± 2.10、5.08 ± 3.11、5.63 ± 2.99)，顯示有較佳的疤痕照顧結果；經回歸分析校正過後，本案藥品相對於標準治療組亦較佳 (以 MVSS 評估，兩組差異為 1.36)。生活品質的測量亦於各組觀察到相近的結果[16]。

B. 系統性文獻回顧及統合分析[18-21]

於電子資料庫搜尋過程共尋獲 4 篇系統性文獻回顧及統合分析研究。

(a) Imsirovic 等人針對 Nexobrid 與標準治療用於成年人燒燙傷病人傷口癒合，進行系統性文獻回顧和統合分析。然該研究為海報期刊摘要，所提供之相對療效資訊有限[21]。

^r 傷口併發症包含皮膚移植失敗、移植體消失 (graft loss)、移植體併發症 (graft complication)，以及傷口惡化 (wound decomposition)。

^s MVSS 分數範圍為 0 至 13。

(b) Loo 等人針對 Nexobrid 進行系統性文獻回顧，總共納入 7 項研究進行討論(包含比較性研究與非比較性研究) [19]；Salehi 等人以系統性文獻回顧探討各類酵素清創藥品(如: collagenase、bromelain、papain)之清創效果[20]；Edmondson 等人則主要探討手術切除(knife)、水刀(hydrosurgery)，以及酵素(enzymatic)之清創效果。

這三篇系統性文獻回顧結論皆認為，bromelain 可減少後續以手術進行焦痂切除和自體皮膚移植；由於三篇系統性文獻回顧皆未進一步執行統合分析，未提供額外數據，故於此不再贅述。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2022 年 12 月 22 日收到建議者提出的送審資料，內容包含：新藥給付建議書、藥品許可證、藥品仿單、參考國藥價資料、新藥及療效參考品之療效評估文獻、經濟評估文獻，以及財務影響分析等資料。

針對本案藥品及參考品之相對療效評估文獻，建議者於送審資料中，除說明進行系統性文獻回顧之搜尋策略和搜尋結果外，並檢附 23 篇文獻[7, 15, 17, 22-42]；其中，8 篇為具對照組的分析研究，包含 4 篇為隨機分派臨床試驗和後續追蹤分析[15, 17, 22, 23]，1 篇為樞紐試驗的次族群分析[27]，2 篇為前瞻性非隨機分派的臨床試驗[24, 25]，1 篇為回溯性分析[28]。其餘 15 篇則分別為：11 篇為僅納入使用本案藥品的受試者進行分析的單臂研究[26, 30-37, 40, 41]，2 篇研究對象為兒童的臨床試驗[38, 39]，1 篇治療指引[7]，1 篇為費用分析[42]。

有關建議者檢附的隨機分派臨床試驗和後續追蹤分析，本報告已撰寫於前，此處便不再重複摘述。而納入的單臂試驗文獻，基於缺乏對照組無法提供我們所關心的相對療效分析結果，因此本報告未進行摘述。至於建議者額外提供研究對象為兒童之臨床試驗，由於本案藥品目前之上市許可適應症尚未涵蓋此一族群，因此本報告不額外進行摘述。

如果我們聚焦在建議者檢附具對照組的研究，2 篇前瞻性非隨機分派的臨床試驗，皆為單一中心研究，其中 1 篇為針對手部燒燙傷病人的研究[24]，另 1 篇為針對臉部燒燙傷病人的研究[25]；研究結果皆呈現與本案藥品樞紐試驗方向一致的結果，並且觀察到傷口閉合時間縮短。另外 1 篇樞紐試驗的次族群分析(針對手部燒燙傷病人)[27]以及 1 篇單一中心的回溯性分析[28]，其分析結果亦皆與主要試驗的結果方向一致。

整體而言，建議者提供之送審資料說明清楚，除清楚描述文獻搜尋過程、清楚表列各項試驗之試驗設計與收案資訊之外，亦提供詳細的臨床試驗數據以為參

考（這些數據尚未於期刊正式發表屬廠商機密，故未摘錄於本報告中），如若能注意部分細節，將使送審資料更為完善，說明如下：

- 本報告針對本案之研究主題經快速系統性文獻搜尋步驟，共納入 3 篇臨床文獻及 4 篇系統性文獻回顧和統合分析。與建議者提供的實證資料相比，本報告額外收錄 4 篇系統性回顧文獻和統合分析，以及 1 篇有關 DETECT 試驗長期追蹤的海報摘要。

本報告認為建議者在準備「突破創新新藥之療效顯著性」章節時，除表列出所有納入之實證資料外，可聚焦於具有對照組之實證研究。因為證明一項藥品是否可以「突破創新新藥收載」的最重點，即為該藥品與參考品對於「建議給付目標族群」之「相對療效」表現情況。而送審資料第 23 頁表 11.1.3.1 的呈現方式，比較容易造成讀者混淆，較難在第一時間凸顯建議者意欲表達的重點。如果在表 11.1.3.1 中，先初步給予「主要臨床試驗」、「其他支持性研究」之分類標題；之後，在「其他支持性研究」部分，進一步細分「初始研究」、「單一中心研究」、「回溯性研究」等分類標題，相信讀者可以在更短的時間內，明瞭所有實證資料的範圍。

此外，進行系統性文獻回顧的重點之一，即對於納入文獻進行品質評估。對於建議者而言，這個步驟可以強化建議者向署方提出之健保給付論述基礎，使之更為穩健。本次送審建議者雖然已經清楚說明文獻搜尋過程，並清楚彙整各篇研究的內容，倘若能夠針對文獻品質有進一步的描述，將使送審資料臻至完善。

- 建議者於部分表格之內容有所誤植。舉例來說，建議者於引用文獻 8，其英文標題和實際引用之網址，經查詢分別為不同之臨床試驗[17, 29]。此外，建議者於各項文獻試驗設計表格中，部分文獻的研究設計經本報告進一步檢視非屬於隨機分派類型（如文獻 2 和文獻 3[24, 25]）。

四、療效評估結論

（一）療效參考品

本案藥品經衛生福利部食品藥物管理署核可之適應症為「去除成人深二度和三度燒燙傷的焦痂(eschar)」，建議者建議的健保給付適應症與上市核可適應症相同。

本報告經查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心、衛生福利部食品藥物管理署、國際臨床指引，未尋獲與本案具有相近治療地位之「藥品」。進一步諮詢

臨床醫師有關現行臨床執行焦痂清除之相關過程，與本案藥品可能具有同等臨床地位的項目為手術申報項目「皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)」以及「水刀清創」。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2023 年 1 月 19 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 等醫療科技評估組織的公開網頁，以「bromelain」、「NexoBrid」為關鍵字進行檢索，未查詢到與本案相關之完整評估報告。

(三) 相對療效與安全性

經電子資料庫搜尋，本報告主要納入兩項第三期隨機對照試驗 (MW2004-11-02、MW2010-03-02)，以及一項 MW2004-11-02 的長期追蹤試驗 (MW2012-01-02) 數據，作為探討本案相對療效與安全性資訊之依據，重點彙整如後：

於相對療效方面，於 MW2004-11-02 試驗觀察到本案藥品相對於標準治療，於需焦痂切除或磨皮的深二度傷口數量百分比顯著較低 (15.1% vs. 62.5%)，需自體皮膚移植的深二度傷口數量百分比亦顯著低於標準治療 (17.9% vs. 34.1%)；於 MW2010-03-02 試驗亦觀察到本案藥品相較於標準治療，有顯著較低的需手術焦痂切除發生率 (4% vs. 72%)。而在成功移除焦痂所需時間，MW2004-11-02 試驗觀察到本案藥品相對於標準治療所需時間顯著較短 (0.8 天 vs. 6.7 天)[†]，MW2010-03-02 試驗亦觀察到本案藥品於完全移除焦痂所需時間較短 (1.0 天 vs. 3.8 天)。然而，在所有傷口完全閉合所需時間 (自取得 ICF 計算)，則觀察到本案藥品相對標準治療所需時間顯著較長 (36.2 天 vs. 28.8 天)。而在長期指標方面，則觀察到 NexoBrid 相對於標準治療於 MVSS 測量結果相近 (3.12 vs. 3.38, p=0.88)；兩組的生活品質指標觀察結果亦相近。

於安全性方面，參考美國 FDA 仿單彙整 MW2004-11-02 和 MW2010-03-02 於安全性分析的結果，NexoBrid 相對於標準治療於主要常見的不良反應事件之發生率為：搔癢 (15% vs. 13%)、發燒 (12% vs. 9%)、傷口併發症 (9% vs. 6%)，以及貧血 (6% vs. 5%)。整體而言，兩組發生的不良事件比例相近。

(四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

[†] 自取得 ICF 開始計算。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|---|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 至 2023 年 1 月 31 日止，查無相關資料。 |
| PBAC (澳洲) | 至 2023 年 1 月 31 日止，查無相關資料。 |
| NICE (英國) | 至 2023 年 1 月 31 日止，查無相關資料。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織，至 2023 年 1 月 31 日止，查無相關資料。 |
| 電子資料庫 | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 3 篇。 |

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)

至2023年1月31日止，於CADTH網頁並未查詢到相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至2023年1月31日止，於CADTH網頁並未查詢到相關評估報告。

3. NICE (英國)

至2023年1月31日止，於NICE網頁並未查詢到相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至2023年1月31日止，於SMC網頁並未查詢到相關評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|--------------|---|
| Population | Debridement |
| Intervention | NexoBrid or bromelain |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost analysis |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 12 月 30 日止，以 “Debridement”、“NexoBrid”、“Bromelain”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查詢到 1 篇與本品相關之文獻，內容摘錄如下。

該篇為義大利Bari大學醫院燒傷中心的成本分析研究[42]，比較NexoBrid(以下簡稱NXB)與標準療法 (standard of care, SOC) 用於中深度熱灼傷 (intermediate-deep thermal burn) 的治療成本。研究採用回溯與連續 (retrospectively and consecutively) 的方法，共收納20位燒傷總表面積 (total body

surface area, TBSA) 在14%至22%的病人，使用NXB或SOC個案各10位。成本分析是根據義大利健康當局的診斷關聯群 (diagnosis related groups, DRGs) 進行加權平均，並估算每項成本的95%信賴區間 (95% confidence intervals, 95% CI)。納入的成本包括加護病房(intensive care unit, ICU)、一般病房(subintensive care unit, SICU)、焦痂切除術(escharectomy)、自體移植 (autograft)、及輸血等費用，成本結果摘要如後表。

| 成本項目 | SOC (歐元) | NXB (歐元) | NXB節省金額 (歐元) |
|-----------|-----------------|-----------------|----------------|
| ICU | 102,025元 | 83,475元 | 18,550元 |
| SICU | 136,800元 | 118,275元 | 18,525元 |
| 焦痂切除術 | 21,775元 | 0元 | 21,775元 |
| 自體移植 | 124,140元 | 74,484元 | 49,656元 |
| 輸血 | 3,744元 | 1,040元 | 2,704元 |
| NXB費用 | 0元 | 57,910元 | -57,910元 |
| 整體 | 388,484元 | 335,184元 | 53,300元 |

研究結論認為NXB較SOC有顯著成本節省的效果，但由於是基於義大利的照護成本以及研究人數較少，相關效益需要未來其他國家大型的世代研究來證實。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 3 篇成本研究資料，其中 1 篇成本研究內容同上述本報告之電子資料庫文獻搜尋結果，於此不再贅述；另 2 篇成本研究，建議者文獻內容摘要如後。

(1) 美國經濟外溢研究[43]

該篇研究發表於災難醫學和公共衛生準備 (Disaster Medicine and Public Health Preparedness) 期刊，背景為美國生物醫學高級研究與發展管理局 (Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA) 授予 NexoBrid 廠商一個 2,400 萬美元的 5 年合約，並尋求美國食品及藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的核准，以備輻射燒傷傷害時使用。因此，該研究以美國聯邦政府的角度考量投資燒傷清創產品，評估在突發核裝置事件中民眾日常燒傷護理的潛在經濟外溢效果 (economic spillover effects)。

研究納入 4 個預測潛在經濟效益的元素，包括市場規模、臨床效益及成本效益、產品成本、市場採用率 (adoption rates) 等，資料來源為美國燒傷協會 2015 年國家燒傷資料庫年報及已獲得歐洲認證之清創產品的臨床研究。研究結果顯示若美國核准該項清創產品並導入燒傷照護市場，幾年後經濟外溢效果就會超過起初投資的 2,400 萬美元。研究結論認為此種經濟外溢分析方法提供醫療決策在有

限資源的優先排序，可做為評估投資選項的方法學考量。

(2) 德國成本模擬研究[44]

該篇研究採用平均結果模型（average outcome model）及病人定義模型（defined patient model），進行 NexoBrid 與 SOC 的成本模擬與成本效益探討。資料來源為基於德國醫院（德國診斷關聯群系統, G-DRG）核價系統之第三期臨床試驗及治療成本結果，將 NexoBrid 與 SOC 的整體成本比較以決定是否具潛在的成本節省。研究結果顯示，在 TBSA 1%至 15%的病人治療上，NexoBrid 具成本節省效果，且 TBSA 越小節省越多，關鍵因子為待在燒傷中心的天數；在 TBSA 5%至 15%的病人治療上，關鍵因子為住院天數與待在 ICU 的天數。針對 TBSA 5%病人，如果 NexoBrid 完全取代 SOC，則每病人的總成本可降低 30%；針對 TBSA 15%病人，則 NexoBrid 與 SOC 的成本相近。

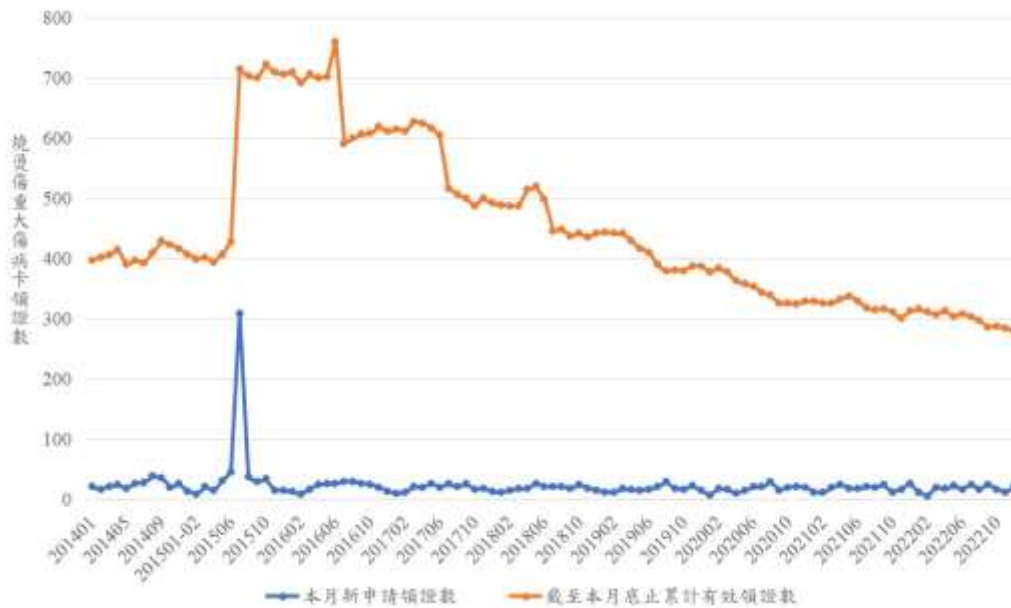
研究結論認為在低或中度燒傷面積的治療，NexoBrid 的成本可以低於 SOC（切除加上自體移植），即使在 TBSA 15%的嚴重個案，也不會超過 SOC 處置的成本。此外，若為了降低手術時間或考量手術室容量，NexoBrid 也可做為醫療決策的參考。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部中央健康保險署的重大傷病證明有效領證統計表（以下簡稱重大傷病卡）顯示[45]，國內因「燒燙傷面積達全身百分之二十以上；或顏面燒燙傷合併五官功能障礙者」，每年新增領證數約200人至300人間，除2015年6月因發生八仙塵爆燒燙傷意外事故，新增領證數達500人以上。此外，燒燙傷之重大傷病卡的有效期限為一年^a[46]，可發現有效領證數於2016年7月之後逐年下降，近年來每月新增領證數平均約20人左右；歷年每月領證數如後圖。

^a首次申請：檢附燒傷體表面積之圖示或紀錄（需註明燙傷度數）或照片。換卡時：最近一個月醫師治療評估資料，包括須繼續治療之計畫。若為顏面燒燙傷，本項申請應另檢附外眼部或詳細角、結膜之相片及視力證明。



醫療費用部分，根據2021年全民健康保險醫療統計年報顯示[47]，因燒傷和腐蝕（ICD-10-CM：T20-T32）的門、住診（包括急診）合計就醫人數約184,231人，整體醫療費用約10億點；醫療支出占傷害、中毒與其它外因造成的特定影響（ICD-10-CM：S00-T88）點數約2.6%。若進一步以重大傷病卡醫療費用點數來看，2021年因「燒燙傷面積達全身百分之二十以上；或顏面燒燙傷合併五官功能障礙者」的重大傷病醫療費用約2億點[48]。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

經查 bromelain（以下簡稱本品）在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼為 D03BA03，屬「D03 PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS」的「Proteolytic enzymes」類[10]；同屬此分類的藥品成分共有 4 項，於我國取得上市核可且尚未註銷之成分共有 2 項，包括 trypsin 及本品，從 trypsin 中並未尋獲與本品核准之相同適應症品項。

另外查詢衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材及化粧品許可證」網頁[11]，目前於我國未註銷之適應症品項中，許可適應症用於「清創」、「清劑」「eschar」之藥品共有 2 種成分，包括 policresulen 及本品；除本品外，

policresulen 納入健保品項計 4 項（如附錄三），但 policresulen 主要適應症與藥理機轉與本品並不相同。

綜上所述，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別之核價參考品選取原則，本報告認為本品目前無合適的核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者建議 concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain (NexoBrid、以下簡稱本品) 用於符合條件之燒燙傷病人的焦痂清創，認為本品將取代目前健保現有燒燙傷標準療法 (standard of care, SOC) 之清創手術，預估未來五年 (2024 年至 2028 年) 本品使用人數約第一年 9 人至第五年 61 人，本品年度藥費約第一年 278 萬元至第五年 1,948 萬元，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響；考量取代現有 SOC，對健保總額財務影響約第一年 142 萬元至第五年 992 萬元。建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

(1) 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容，建議者認為本品將取代目前健保已給付之燒燙傷 SOC 之清創手術，臨床地位為取代關係。

(2) 目標族群

建議者根據國內全民健康保險統計中重大傷病之燒燙傷住院人數做為推估基礎，並參考兒童燙傷基金會統計資料作進行各種條件設定，包括高溫造成的燒燙傷比例、成年人比例等。建議者預估未來五年目標族群為每年 175 人。建議者推估流程及參數設定說明如後：

- A. 根據 2018 年至 2020 年全民健康保險統計中 [49]，重大傷病之燒燙傷住院之平均人數作為目標族群，並假設未來五年每年人數相同。
- B. 建議者認為本品只適用於高溫造成的燒燙傷^b及成人病人，故參考 1995 年至 2015 年國內兒童燙傷基金會統計資料 [50]，設定因高溫造成的燒燙傷比例約占 90%、成年人比例約占 70%。

(3) 本品使用人數

^b NexoBrid 仿單指出不建議用於：穿透性的燒傷傷口、化學燒傷傷口、受放射性物質和其他有害物質污染的傷口、傷口嚴重感染者（此類病人應進行手術清創）。

建議者根據認為本品為全新的清創方式，外科醫師及各醫院燒燙傷中心需時間學習與建立SOP，設定本品市占率約5%至35%，推估未來五年本品使用人數為第一年9人至第五年61人。

(4) 本品年度藥費

建議者根據重大傷病燒燙傷住院病人之平均申報點數及國內燒燙傷文獻，推估病人平均燒傷總表面積（total body surface area, TBSA）為25%，以此推算本品每人使用量為10盒，再依本品使用人數及建議支付價，推估未來五年本品年度藥費約第一年278萬元至第五年1,948萬元。建議者推估流程及參數設定說明如後：

- A. 根據2018年至2020年全民健康保險統計中[49]，重大傷病之燒燙傷住院病人每人平均申報點數，以3年平均設定每人整體醫療費用約83萬元。
- B. 參考國內八仙塵爆燒燙傷病人之成本分析研究[51]，以1美金=31元新台幣推算每治療1%TBSA的成本約3.3萬元。
- C. 將上述每人整體醫療費用（約83萬元）除以每治療1% TBSA的成本（約3.3萬元），推估國內燒燙傷病人的平均TBSA約25%。
- D. 建議者根據仿單用法用量及國外文獻，本品為5 g含鳳梨酵素的蛋白水解酶濃縮物粉末與50 g凝膠混合後的凝膠混合物，可用於250cm²的燒傷面積，或相當於成人2.5%總體表面積，故推算治療TBSA 25%需使用本品10盒。

(5) 被取代非藥品年度費用

囿於國內燒燙傷治療文獻中並無清創手術之成本占比，建議者參考義大利之成本分析研究[42]，估算清創手術在SOC的成本占比約5.6%。接續，將清創手術成本占比乘以每人整體醫療費用（約83萬元），推算每人清創手術費用約4.7萬元。最後，根據清創手術在原情境與新情境的使用人數，推估未來五年被取代的非藥品年度費用節省約第一年41萬元至第五年285萬元。

(6) 其他醫療費用

於其他醫療費用部分，建議者根據國內研究設定16項可能的醫療成本項目及其占比[51]，並配合每人整體醫療費用（約83萬元）估算每項成本費用；接續，參考國內外研究推估使用本品可能節省的其他醫療成本[42, 52]，包括病房費、手術費、輸血費及住院診察費。建議者其他醫療費用設定與說明如後表：

| 項目 (%) | SOC | 本品 | 說明 |
|-----------------|--------------|--------------|---|
| 病房費 (30.4%) | 約25.2萬元 | 約19.2萬元 | 1. 設定加護病房與一般病房在病房費的占比約89%及11%。 2. 使用本品與SOC相較之天數變化，在加護病房與一般病房分別約75%及86%。 3. 綜上，本品成本為SOC的76%。 |
| 治療費 (21.8%) | 約 13.4 萬元 | 約13.4萬元 | 與SOC相同 (皆扣除每人清創手術費用約4.7萬元)。 |
| 藥品費 (11.4%) | 約9.5萬元 | 約9.5萬元 | 與SOC相同。 |
| 手術費 (9.6%) | 約8萬元 | 約6萬元 | 1. 設定植皮手術、筋膜切開術及截肢在手術費的占比約62%、35%及3%。 2. 使用本品與SOC相較之費用變化，於植皮手術約60%。 3. 綜上，本品成本為SOC的75%。 |
| 傷口敷料費 (7.8%) | 約6.4萬元 | 約6.4萬元 | 與SOC相同。 |
| 輸血費 (4.9%) | 約4.1萬元 | 約1.5萬元 | 本品的輸血費為SOC的38%。 |
| 檢查費 (4.0%) | 約3.4萬元 | 約3.4萬元 | 與SOC相同。 |
| 麻醉費 (3.9%) | 約3.2萬元 | 約3.2萬元 | 與SOC相同。 |
| 復健費 (2.5%) | 約2.1萬元 | 約2.1萬元 | 與SOC相同。 |
| 住院診察費 (2.5%) | 約2.0萬元 | 約1.6萬元 | 1. 設定加護病房與一般病房在住院診察費的占比約75%及25%。 2. 使用本品與SOC相較之天數變化，在加護病房與一般病房分別約75%及86%。 3. 綜上，本品成本為SOC的78%。 |
| 營養費 (0.4%) | 約3千2百元 | 約3千2百元 | 與SOC相同。 |
| 放射線診療費(0.4%) | 約3千元 | 約3千元 | 與SOC相同。 |
| 調劑費 (0.3%) | 約2千6百元 | 約2千6百元 | 與SOC相同。 |
| 注射費 (0.2%) | 約1千3百元 | 約1千3百元 | 與SOC相同。 |
| 精神治療費 (0.03%) | 約2百元 | 約2百元 | 與SOC相同。 |
| 血液透析費(0.003%) | 約30元 | 約30元 | 與SOC相同。 |
| 其他醫療費用加總 | 約78萬元 | 約67萬元 | |

在原情境下，建議者將每人整體醫療費用 (約83萬元) 扣除每人清創手術費用 (約4.7萬元) 後，推估SOC之每人其他醫療費用約78萬元。最後，根據SOC使

用人數推估未來五年原情境下其他醫療費用每年約1.37億元。

在新情境下，建議者認為使用本品可節省病房費、治療費、手術費、輸血費及住院診察費等，推估本品每人其他醫療費用約63萬元，SOC其他醫療費用同上述。最後，根據本品與SOC使用人數推估未來五年新情境下其他醫療費用每年約第一年1.36億元至第五年1.31億元。

綜上，建議者預估使用本品未來五年在其他醫療費用的改變約第一年節省96萬元至第五年節省671萬元。

(7) 財務影響

根據上述推估，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響，約第一年278萬元至第五年1,948萬元；考量被取代非藥品清創手術之年度費用節省以及其他醫療費用節省的部分，建議者預估未來五年對健保總額財務影響約第一年142萬元至第五年992萬元。

(8) 敏感度分析

建議者認為目標人數、每人整體醫療費用、本品市占率及目標人數成長趨勢具不確定性，因此進行敏感度分析，相關設定與未來五年對健保總額財務影響如下表：

| 項目 | 說明 | 總額財務影響 低推估 | 總額財務影響 高推估 |
|--------------|---|-----------------------|-------------------------|
| 目標人數 | 以95%信賴區間設定下限139人、上限211人 | 第一年113萬元至 第五年788萬元 | 第一年171萬元至 第五年1,196萬元 |
| 每人整體 醫療費用 | 以95%信賴區間設定下限約69萬元、上限約97萬元 | 第一年119萬元至 第五年833萬元 | 第一年164萬元至 第五年1,150萬元 |
| 本品市占 率 | 設定本品市占率減半 (2.5%至17.5%)或增加 一倍(10%至70%) | 第一年71萬元至 第五年496萬元 | 第一年283萬元至 第五年1,983萬元 |
| 目標人數 成長趨勢 | 設定成長率減少15.5%或 增加15.5% | 第一年142萬元至 第五年504萬元 | 第一年142萬元至 第五年1,768萬元 |

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者的臨床地位設定與推估邏輯大致合理，惟以重大傷病之燒燙傷住院人數推估，可能包括其他非清創手術醫療需求的病人；另外，建議者成人比例參數資料較為久遠，且被取代非藥品清創手術費用、其他醫療費用為根據

不同文獻參數交互推估而來，在目標族群與財務影響上具有不確定性。本報告主要以健保資料庫進行目標族群與財務影響推估及驗證，針對建議者財務影響結果評論如下：

(1) 臨床地位

本報告認為建議者臨床地位設定合理，本品將取代目前健保已給付之燒燙傷SOC之清創手術，臨床地位為取代關係。

(2) 目標族群

本報告主要根據2017年至2021年健保資料庫，分析具重大傷病燒燙傷診斷之18歲以上，並參考建議者提供之有使用相關清創手術醫療服務項目的病人作為推估基礎（如下表）；另外，本報告認為水刀清創（代碼62072B、支付點數10,861點）^c也可能作為被取代非藥品清創手術，考量該項目的醫令申報量較少，且諮詢臨床醫師認為非主要的臨床使用術式，故暫不納入考量。另外，根據近年來重大傷病中燒燙傷領證人數的趨勢，本報告認為建議者以平均值設定每年人數暫屬合理，後續再進行敏感度分析。最後，參考建議者高溫造成的燒燙傷比例約占90%，以期間平均人數預估未來五年目標族群為每年210人。

| 代碼 | 名稱 | 支付點數 |
|--------|---|-------|
| 48014C | 皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)一體表面積小於十一BSA(相當半肢面積) | 2417 |
| 48015B | 皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)一體表面積十一至三十五BSA(相當一肢面積) | 4431 |
| 48016B | 皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)一體表面積三十六至五十BSA(相當二肢面積) | 6663 |
| 48017B | 皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)一體表面積五十一至七十BSA(軀幹四肢者) | 10071 |
| 48029B | 皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)一體表面積七十一至九十BSA(軀幹四肢者) | 13275 |
| 48030B | 皮面創傷處理(火、燙、電、凍、藥品燒灼傷及燒膿瘍之處理及換藥)一體表面積大於九十BSA(軀幹四肢者) | 17854 |

(3) 本品使用人數

^c 水刀清創適應症：二度燙傷(含)以上及總燙傷面積20%(含)以上，接受自體皮膚移植手術當次得申報水刀清創。2. 支付規範：(1)同一醫院同一病患同一傷害，限申報一次。(2)須事前審查。(3)不得同時申報支付標準診療項目：48015B、48016B、48017B、48029B及48030B。(4)一般材料費及單一使用拋棄式之微創噴射灌洗器，得另加計309%。

本報告評估建議者針對本品市占率之推估說明後，認為其設定較低的本品市占率尚在可接受範圍內，且建議者有進行市占率減半或增倍的敏感度分析，故先參考建議者之市占率設定，後續再進行敏感度分析。本報告推估未來五年本品使用人數為第一年10人至第五年73人。

(4) 本品年度藥費

考量燒燙傷屬意外事故，發生情境與病人狀況皆不同，難以估算本品實際使用情形，本報告以健保資料進行驗證，分析18歲以上重大燒燙傷之清創手術醫療服務項目的使用人數，以各項目處理面積的中間值及使用人數進行平均估算，推估18歲以上重大燒燙傷病人平均處理面積約27%至29%之間（平均27.9%、標準差0.8%）。相關推估結果與建議者相近，故參考建議者平均TBSA為25%的設定，以本品每人使用量為10盒估算藥費。依本品使用人數及建議支付價，本報告推估未來五年本品年度藥費約第一年334萬元至第五年2,337萬元。

然而，參考國內2015年八仙塵暴意外文獻，個案燒燙傷之平均TBSA為40%以上；另外，本品之我國仿單僅指出單盒可用於體表面積250 cm²，並未標示單盒可用於TBSA 2.5%，若以國人平均BSA為1.6 m²來考量平均燒燙傷面積25%，則可能需要較多盒數，故本報告後續針對每人使用量進行敏感度分析。

(5) 被取代非藥品年度費用

本報告認為建議者以國外文獻設定清創手術在SOC的成本占比來估算清創手術費用，可能較難直接反應國內現況，本報告同樣以健保資料進行驗證，分析18歲以上重大燒燙傷之清創手術醫療服務項目的使用金額，以各項目之每人平均花費及項目占比進行加權平均，推算每人清創手術費用約3.9萬元至5.1萬元之間（平均約4.4萬元、標準差0.5萬元）。建議者設定在分析結果平均值相近，故在此先參考建議者估算之每人清創費用約4.7萬元。最後，根據原情境與新情境的使用人數，推估未來五年被取代的非藥品年度費用節省約第一年49萬元至第五年342萬元。

(6) 其他醫療費用

本報告認為建議者以國內研究及全民健康保險之重大燒燙傷病人住院醫療點數進行推估應屬合理，惟參考國外研究設定本品可能節省的其他醫療成本部分具有不確定性。囿於目前相關資料不足，本報告在此先參考建議者估算，後續再進行敏感度分析。最後，根據原情境與新情境的使用人數，預估使用本品未來五年在其他醫療費用的改變約第一年節省115萬元至第五年節省805萬元。

(7) 財務影響

根據上述推估，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響，約第一年334萬元至第五年2,337萬元；考量被取代非藥品清創手術之年度費用節省以及其他醫療費用節省的部分，本報告預估未來五年對健保總額財務影響約第一年170萬元至第五年1,190萬元。

(8) 敏感度分析

本報告認為本品市占率、本品使用量具不確定性，並參考建議者每人整體醫療費用及目標人數成長趨勢部分進行敏感度分析，相關設定與未來五年對健保總額財務影響如後表：

| 項目 | 說明 | 總額財務影響 低推估 | 總額財務影響 高推估 |
|----------|--|---------------------------|-----------------------------|
| 本品市占率 | 設定本品市占率減半（2.5%至17.5%）或增加一倍（10%至70%） | 第一年85萬元至 第五年595萬元 | 第一年340萬元至 第五年2,380萬元 |
| 每人本品使用量 | 若平均TBSA為20%，則需使用本品8盒；另考量突發狀況及本品仿單，需使用本品16盒的情境* | 第一年103萬元至 第五年722萬元 | 第一年370萬元至 第五年2,592萬元 |
| 每人整體醫療費用 | 以95%信賴區間設定下限約69萬元、上限約97萬元 | 第一年135萬元至 第五年943萬元 | 第一年205萬元至 第五年1,437萬元 |
| 目標人數成長趨勢 | 設定成長率減少 15.5% 或增加 15.5% | 第一年 170 萬元至 第五年 607 萬元 | 第一年 170 萬元至 第五年 2,117 萬元 |

*參考國內 2015 年八仙塵暴意外文獻，個案燒燙傷之平均 TBSA 為 40%以上；另根據我國仿單指出單盒可用於體表面積 250 cm²，並未標示單盒可用於 TBSA 2.5%，若以國人平均 BSA 為 1.6 m² 來考量平均燒燙傷面積 25%，則最多可能需使用 16 盒。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

至 2023 年 1 月 31 日止，並未於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 網頁查詢到相關經濟評估報告。

(二) 財務影響

1. 建議者認為本品將取代目前健保已給付之燒燙傷標準治療之清創手術，根據國內全民健康保險統計中重大傷病之燒燙傷住院人數、兒童燙傷基金會統計資料等進行目標族群推估，包括高溫造成的燒燙傷比例、成年人比例等，並參考國內外文獻進行被取代非藥品費用及其他醫療費用估算。建議者預估未來五年本品使用人數為第一年9人至第五年61人，本品年度藥費約第一年278萬元至第五年1,948萬元，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響；若考量被取代非藥品清創手術之費用節省以及其他醫療費用節省，對健保總額財務影響約第一年142萬元至第五年992萬元。
2. 本報告認為建議者的臨床地位設定應屬合理，惟以重大傷病之燒燙傷住院人數推估，可能包括其他非清創手術醫療需求的病人；另外，採用的成人比例參數資料較為久遠，且被取代非藥品清創手術費用、其他醫療費用為根據不同文獻參數交互推估而來，在目標族群與財務影響上具有不確定性。本報告主要根據 2017 年至 2021 年健保資料庫，分析具重大傷病燒燙傷診斷之 18 歲以上且使用相關清創手術醫療服務項目的病人作為推估基礎。
3. 本報告預估未來五年本品使用人數為第一年 10 人至第五年 73 人，本品年度藥費約第一年 334 萬元至第五年 2,337 萬元，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響；若考量被取代非藥品清創手術之費用節省以及其他醫療費用節省，對健保總額財務影響約第一年 170 萬元至第五年 1,190 萬元。
4. 本報告考量本品市占率、本品使用量具不確定性，並參考建議者每人整體醫療費用及目標人數成長趨勢部分進行敏感度分析，預估第一年對健保藥費的財務影響可能約 85 萬元至 370 萬元間，第五年可能約 595 萬元至 2,592 萬元間。

參考資料

1. 趙圓平. 燒燙傷的評估、處理及預防. *台北市醫師公會會刊* 2020; 64(9): 33.
2. Yoshino Y, Ohtsuka M, Kawaguchi M, et al. The wound/burn guidelines - 6: Guidelines for the management of burns. *The Journal of dermatology* 2016; 43(9): 989-1010.
3. Yastı A, Şenel E, Saydam M, Özok G, Çoruh A, Yorgancı K. Guideline and treatment algorithm for burn injuries. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES* 2015; 21(2): 79-89.
4. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nature reviews Disease primers* 2020; 6(1): 11.
5. Bettencourt AP, Romanowski KS, Joe V, et al. Updating the Burn Center Referral Criteria: Results From the 2018 eDelphi Consensus Study. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2020; 41(5): 1052-1062.
6. 醫療服務給付項目及支付標準查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/query/query2.aspx?n=26A2326C926C947C&sms=36A0BB334ECB4011&topn=5FE8C9FEAE863B46>. Accessed January 3, 2023.
7. Hirche C, Kreken Almeland S, Dheansa B, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: European consensus guidelines update. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2020; 46(4): 782-796.
8. Treatment of deep burns. Uptodate. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-deep-burns?search=deep%20burn&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2022. Accessed January 3, 2023.
9. 藥品仿單查詢平台-"美迪文"清創凝膠藥. 衛生福利部食品藥物管理署. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028069%E8%99%9F. Accessed January 3, 2023.
10. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed January 3, 2023.
11. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx>. Accessed January 3, 2023.
12. Cancio LC, Barillo DJ, Kearns RD, et al. Guidelines for Burn Care Under Austere Conditions: Surgical and Nonsurgical Wound Management. *Journal*

- of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2017; 38(4): 203-214.
13. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: NEXOBRID. U.S. Food and Drug Administration.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Accessed January 3, 2023.
 14. NexoBrid (concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain). European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexobrid>. Accessed January 3, 2023.
 15. Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovski A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2014; 40(3): 466-474.
 16. Hickerson WL, Goverman J, Blome-Eberwein SA, et al. One year follow up results of the detect enzymatic debridement multicenter RCT. *Journal of burn care & research* 2021; 42(SUPPL 1): S1-S2.
 17. Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NexoBrid in Subjects With Thermal Burns. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02148705> 2014.
 18. Edmondson SJ, Ali Jumabhoy I, Murray A. Time to start putting down the knife: A systematic review of burns excision tools of randomised and non-randomised trials. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2018; 44(7): 1721-1737.
 19. Loo YL, Goh BKL, Jeffery S. An Overview of the Use of Bromelain-Based Enzymatic Debridement (Nexobrid®) in Deep Partial and Full Thickness Burns: Appraising the Evidence. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2018; 39(6): 932-938.
 20. Salehi SH, Momeni M, Vahdani M, Moradi M. Clinical Value of Debriding Enzymes as an Adjunct to Standard Early Surgical Excision in Human Burns: A Systematic Review. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2020; 41(6): 1224-1230.
 21. Imsirovic A, Butler C, Drake P. Does Nexobrid improve healing outcomes in treatment in adults with partial thickness burn compared to standard of care? A meta-analysis. *British Journal of Surgery* 2022; 109: v76.
 22. Enzymatic debridement in burns patients (Children & Adults): a comparison to standard of care (protocol MW 2004-11-02)
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003662-41-SK>. Accessed January 16, 2023.

23. Long term follow up of scars for patients that participated in study MW2004-11-02, as well assessment of quality of life. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001889-17-GB>. Accessed January 16, 2023.
24. Schulz A, Shoham Y, Rosenberg L, et al. Enzymatic Versus Traditional Surgical Debridement of Severely Burned Hands: A Comparison of Selectivity, Efficacy, Healing Time, and Three-Month Scar Quality. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2017; 38(4): e745-e755.
25. Schulz A, Fuchs PC, Rothermundt I, et al. Enzymatic debridement of deeply burned faces: Healing and early scarring based on tissue preservation compared to traditional surgical debridement. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2017; 43(6): 1233-1243.
26. Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, Gurfinkel R, Silberstein E, Sagi A, Rosenberg L. Efficacy of enzymatic debridement of deeply burned hands. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2012; 38(1): 108-112.
27. Krieger Y, Rubin G, Schulz A, et al. Bromelain-based enzymatic debridement and minimal invasive modality (mim) care of deeply burned hands. *Annals of burns and fire disasters* 2017; 30(3): 198-204.
28. Bernagozzi F, Orlandi C, Purpura V, Morselli PG, Melandri D. The Enzymatic Debridement for the Treatment of Burns of Indeterminate Depth. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2020; 41(5): 1084-1091.
29. Euctr ES. A multicenter, multinational, randomized, controlled, open label study, performed in children with thermal burns, to evaluate the efficacy and safety of NexoBrid as compared to standard of care (SOC) treatment. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003066-24-ES> 2014.
30. Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, et al. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement: a preliminary report. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2004; 30(8): 843-850.
31. Schulz A, Perbix W, Shoham Y, et al. Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned hands-Management and pit falls of initial treatments and our development of a post debridement wound treatment algorithm. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2017; 43(2): 326-336.

32. Cordts T, Horter J, Vogelpohl J, Kremer T, Kneser U, Hernekamp JF. Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities - early single center experiences. *BMC dermatology* 2016; 16(1): 8.
33. Mataro I, Lanza A, Di Franco S, et al. Releasing burn-induced compartment syndrome by enzymatic escharotomy-debridement: A case study. *Journal of Burn Care and Research* 2020; 41(5): 1097-1103.
34. Fischer S, Haug V, Diehm Y, et al. Feasibility and safety of enzymatic debridement for the prevention of operative escharotomy in circumferential deep burns of the distal upper extremity. *Surgery* 2019; 165(6): 1100-1105.
35. Harats M, Haik J, Cleary M, Vashurin I, Aviv U, Kornhaber R. A Retrospective Review of an Off-label Bromelain-based Selective Enzymatic Debridement (Nexobrid®) in the Treatment of Deep, Partial, and Full Thickness Burns and Hard to Heal Wounds. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2020; 22(2): 83-88.
36. Cherubino M, Valdatta L, Baroni T, et al. Selective Enzymatic Debridement For The Management Of Acute Upper Limb Burns. *Annals of burns and fire disasters* 2021; 34(4): 328-333.
37. Rivas-Nicolls D, Aguilera-Sáez J, Gallardo-Calero I, et al. Does Enzymatic Debridement Allow Us To Perform Conservative Treatment On Clinically Deep Hand Burns? A Retrospective Review. *Annals of burns and fire disasters* 2020; 33(3): 239-244.
38. Shoham Y, Krieger Y, Rubin G, et al. Rapid enzymatic burn debridement: A review of the paediatric clinical trial experience. *International wound journal* 2020; 17(5): 1337-1345.
39. Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NexoBrid in Children With Thermal Burns Compared the Standard of Care. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278718> 2014.
40. Bowers C, Randawa A, Sloan B, Anwar U, Phipps A, Muthayya P. Enzymatic debridement in critically injured burn patients - Our experience in the intensive care setting and during burn resuscitation. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2022; 48(4): 846-859.
41. Hofmaenner DA, Steiger P, Schuepbach RA, et al. Safety of enzymatic debridement in extensive burns larger than 15% total body surface area. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2021; 47(4): 796-804.
42. Giudice G, Filoni A, Maggio G, Bonamonte D, Vestita M. Cost Analysis of a Novel Enzymatic Debriding Agent for Management of Burn Wounds. *BioMed research international* 2017; 2017: 9567498.

43. Farahati F, Nystrom S, Howell DR, Jaffe R. Economic Spillovers From Public Investments in Medical Countermeasures: A Case Study of a Burn Debridement Product. *Disaster medicine and public health preparedness* 2017; 11(6): 711-719.
44. Kern M, Depka N, Schackert C, Henkel W, Hirche C. Enzymatic burn wound debridement with NexoBrid®: Cost simulations and investigations on cost efficiency. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2017; 23.
45. 衛生福利部中央健康保險署. 衛生福利部中央健康保險署業務執行報告. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=6A330BB09FB0EA45&topn=23C660CAACAA159D. Published 2022. Accessed Dec 30, 2022.
46. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險重大傷病項目. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=28193BF5D75C9B18&topn=5FE8C9FEAE863B46.pdf. Published 2022. Accessed Dec 30, 2022.
47. 衛生福利部統計處. 110 年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Published 2022. Accessed Dec 30, 2022.
48. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險醫療給付費用總額協商參考指標要覽 -111 年版. <https://dep.mohw.gov.tw/NHIC/lp-1665-116.html>. Published 2022. Accessed Dec 30, 2022.
49. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險統計. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=82B811CDE03526FB&topn=23C660CAACAA159D. Published 2021. Accessed Jan 17, 2022.
50. 財團法人中華民國兒童燙傷基金會. 燙傷狀況分布統計(截至 2015). https://www.cbf.org.tw/ugC_Pro04.asp. Published 2015. Accessed Jan 17, 2022.
51. Mathews AL, Cheng MH, Muller JM, Lin MC, Chang KW, Chung KC. Cost Analysis of 48 Burn Patients in a Mass Casualty Explosion Treated at Chang Gung Memorial Hospital. *Injury* 2017; 48(1): 80-86.
52. Chang C-W, Huang H-F, Liu T-J, et al. Treatment Cost Analysis of the Cornstarch Explosion Incident-Experience of National Taiwan University Burn Center. *Department of Surgery, National Taiwan University Hospital* 2017; 26(17): 99-108.

附錄

附錄一 療效文獻搜尋策略

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 |
|---|--|---------|
| PubMed (搜尋日期：2022 年 12 月 29 日) | | |
| #1 | (NexoBrid) OR (bromelain) | 2,335 |
| #2 | Debridement | 17,576 |
| #3 | burn | 132,263 |
| #4 | #2 OR #3 | 148,240 |
| #5 | #1 AND #4 | 127 |
| EMBASE (搜尋日期：2022 年 12 月 29 日) | | |
| #1 | 'nexobrid'/exp OR nexobrid OR 'bromelain'/exp OR bromelain | 3,246 |
| #2 | 'debridement' | 64,280 |
| #3 | 'burn' | 117,803 |
| #4 | #2 OR #3 | 178,023 |
| #5 | #1 AND #4 | 216 |
| Cochrane Library (搜尋日期：2022 年 12 月 29 日) | | |
| #1 | (NexoBrid) OR (bromelain) | 189 |
| #2 | MeSH descriptor: [Debridement] explode all trees | 671 |
| #3 | burn | 5,123 |
| #4 | #2 OR #3 | 5,750 |
| #5 | #1 AND #4 | 19 |

附錄二 經濟文獻搜尋策略

| 資料庫 | # | 關鍵字 (查詢日期: 2023/9/1) | 篇數 |
|------------------|---|--|---------|
| PubMed | 1 | "debride"[All Fields] OR "debrided"[All Fields] OR "debridement"[MeSH Terms] OR "debridement"[All Fields] OR "debridements"[All Fields] OR "debrides"[All Fields] OR "debriding"[All Fields] OR "debridment"[All Fields] OR "debridments"[All Fields] | 40,149 |
| | 2 | "NexoBrid"[All Fields] OR "bromelaine"[All Fields] OR "bromelains"[MeSH Terms] OR "bromelains"[All Fields] OR "bromelain"[All Fields] | 2,336 |
| | 3 | Search: "cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost analysis" "cost-consequence analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-effectiveness analysis"[All Fields] OR "cost-utility analysis"[All Fields] OR "cost analysis"[All Fields] | 150,621 |
| | 4 | #1 and #2 and #3 | 1 |
| EMBASE | 1 | debridement OR debriding | 64,632 |
| | 2 | nexobrid OR bromelain | 3,250 |
| | 3 | 'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost analysis' | 267,565 |
| | 4 | #1 and #2 and #3 | 4 |
| Cochrane Library | 1 | (debridement or debriding):ti,ab,kw | 3,918 |
| | 2 | (NexoBrid or bromelain):ti,ab,kw | 225 |
| | 3 | ("cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost analysis"):ti,ab,kw | 23,015 |
| | 4 | #1 and #2 and #3 | 0 |

附錄三 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢

| 序號 | 許可證字號 | 中文品名 | 英文品名 | 適應症 |
|-----------|---------------------|-----------------|--|---|
| 1 | 衛署藥製字 第 046744 號 | "黃氏" 妥 治安濃縮液 | TOGIAM CONCENTRATE LIQUID "H.S." | 子宮頸糜爛、子宮頸炎、陰 道炎、白帶、外陰搔癢、灼 傷組織的 清創 、洗滌傷口。 |
| 2 | 衛署藥製字 第 048148 號 | 克潰淨外用 液 | Polilen Ext Solution | 子宮頸糜爛、子宮頸炎、陰 道炎、白帶、外陰搔癢、灼 傷組織的 清創 、洗滌傷口。 |
| 3 | 衛署藥製字 第 044827 號 | "應元" 柔 淨液 | ZOLCHIN LIQUID "Y.Y" | 子宮頸糜爛、子宮頸炎、陰 道炎、白帶、外陰搔癢、灼 傷組織的 清創 、洗滌傷口。 |
| 4 | 衛署藥製字 第 044435 號 | "派頓"保舒 樂外用液 | POSULEN EXT SOLUTION "PATRON" | 子宮頸糜爛、子宮頸炎、陰 道炎、白帶、外陰搔癢、灼 傷組織的 清劑 、洗滌傷口。 |
| 5 (本品) | 衛部藥輸字 第 028069 號 | "美迪文"清 創凝膠藥 | NexoBrid Powder and gel for gel | 去除成人深二度和三度燒燙 傷的焦痂(eschar)。 |