

杜避炎注射劑 300 毫克 (DUPIXENT solution for injection 300mg)

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	DUPIXENT solution for injection 300mg	成分	dupilumab
建議者	賽諾菲股份有限公司		
藥品許可證持有商	賽諾菲股份有限公司		
含量規格劑型	300 mg/2ml；2 毫升預充填注射針筒裝；皮下注射劑		
主管機關許可適應症	DUPIXENT 可用於治療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成人患者。DUPIXENT 可併用或不併用局部皮質類固醇治療。		
建議健保給付之適應症內容	限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素或非醫療因素而無法接受照光治療及因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之異位性皮膚炎患者。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，如附錄一。		
建議療程	起始劑量 600 mg，接著以 300 mg 隔週注射一次，按所擬之健保給付規定，6 個月為一個療程。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告基於建議者所擬之健保給付規定，預期本品之治療地位會作為經照光治療以及其他系統性治療無效後使用。由於現行於我國具異位性皮膚炎許可適應症且收載於健保的藥品皆為局部外用劑，考量其藥理分類、劑型與臨床治療地位皆與本案藥品不同，因此，本報告認為無適當療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：對於中至重度異位性皮膚炎，本報告未尋獲 dupilumab 比較他種活性治療的相對療效與安全性證據，僅尋獲安慰劑對照之臨床療效文獻共 4 項隨機對照試驗 SOLO 1、SOLO 2、LIBERTY AD CHRONOS、LIBERTY AD CAFÉ，以及 Wang 等人於 2018 年發表的 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究（詳如內文整理）。

（一）直接比較（dupilumab 與安慰劑相比）

根據 SOLO 1、SOLO 2 和 CHRONOS 試驗針對不適用外用製劑治療或治療效果不佳病人的評估結果，以 dupilumab 單獨治療或合併外用皮質類固醇治療中至重度異位性皮膚炎 16 週，或以 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療 52 週，病人達 EASI 75 和 IGA 0 或 1 分的比例皆顯著高於安慰劑組。而 CAFÉ 試驗針對曾使用 cyclosporine 治療效果不佳或不耐受的病人，以 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療 16 週的療效也同樣顯著優於安慰劑組。

（二）間接比較

根據 Wang 等人的系統性文獻回顧暨統合分析研究，共納入 6 篇隨機對照試驗，共 2,447 名受試者的數據進行合併分析，dupilumab 隔週施打一次的次族群組分析結果顯示，dupilumab 組在 EASI 分數的改善(SMD: -0.86, 95% CI: -1.02 至-0.71)、達 IGA 0 或 1 分的病人比例(RR: 3.89, 95% CI: 3.02-5.00)、減少病灶佔 BSA 比例(SMD: -0.85, 95% CI: -0.96 至-0.74)、NRS 分數的改善(SMD: -0.76, 95% CI: -0.99 至-0.54)以及 DLQI 分數的改善(SMD: -0.76, 95% CI: -0.94 至-0.57)皆統計上顯著優於安慰劑組。

在安全性方面，整體而言，病人皆可以良好耐受 dupilumab，發生率較高的不良反應主要為注射部位反應和結膜炎。

四、醫療倫理：目前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錄病人團體、消費者與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益：

（一）加拿大 CADTH 於 107 年 7 月 9 日公告之評估報告，因 dupilumab（以下簡稱本品）相對於現有治療之有效程度仍屬未知，且尚有部分臨床證據不足，並經 CDR 調整相關參數，重新分析後，顯示本品附加於標準治療的 ICUR 值約為 579,672 加幣/QALY；除此，委員會表示，本品需將價格降低 84%，才符合成本效益，綜合上述 CADTH 不建議收載本品。

（二）澳洲 PBAC 於民國 107 年 7 月公布的評估報告表示，基於本品限縮用於 cyclosporin 治療無效、不耐受或存在禁忌症之重度異位性皮膚炎此一情境具有疑義，且成本效用分析的結果具有不確定性，因此不建議收載本品用於 cyclosporin 治療無效、

不耐受或存在禁忌症之重度異位性皮膚炎成人患者。

- (三) 英國 NICE 於民國 107 年 8 月公布的評估報告表示，本品合併局部類固醇的使用，相對於最佳支持性療法，其 ICER 值約在 27,410 英鎊/per QALY 至 28,495 英鎊/per QALY 之間，委員會認為本品合併局部類固醇對於無法使用免疫抑制劑或免疫抑制劑治療無效之中重度異位性皮膚炎病人為具有成本效益的選項。
- (四) 蘇格蘭 SMC 民國 107 年 9 月 10 日公布評估報告，建議收載本品用於治療中至重度異位性皮膚炎之成人患者，並建議採用用藥可近性方案 (Patient access schemes, PAS)，讓本品更具有成本效益。

六、財務衝擊：本報告認為本品納入健保給付後，治療地位相當於系統性治療及光照治療無效之後線，屬新增的臨床地位。本報告根據建議者估算之市占率，預估本品納入健保給付後的使用人數約為第一年 210 人至第五年 590 人。關於本品年度藥費，本報告未將建議者的暫緩續用條件納入財務影響，主要基於暫緩續用的條件，經諮詢臨床專家，其認為臨床上病人病情的變動幅度大，濕疹面積與嚴重程度指標 (Eczema Area and Severity Index, EASI) 亦可能在短時間有很大的變化，本報告考量指標的不確定性，因此，僅依建議者估算療程費用及建議者對本品之建議給付價，預估本品年度藥費約為第一年 1.4 億元至第五年 3.9 億元。而本品屬新增關係，未有任何取代藥費，故本品的年度藥費即為財務影響。

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	Dupixent [®] solution for injection 杜避炎 [®] 注射劑	-
主成分/含量	dupilumab/300 mg	-
劑型/包裝	預充填式注射劑/100 支以下盒裝	-
WHO/ATC 碼	D11AH05	-
主管機關許可適應症	DUPIXENT 可用於治療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成人患者。DUPIXENT 可併用或不併用局部皮質類固醇治療。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	成人病患的建議劑量為一劑起始劑量 600 mg (300 mg 注射兩劑)，接著以 300 mg 隔週注射一次。	-
療程	按所擬之健保給付規定，6 個月為一個療程。	-
每療程花費	擬訂中	-
	具直接比較試驗 (head-to-head comparison)	-
	具間接比較 (indirect comparison)	-
	近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	-
	目前臨床治療指引建議的首選	-
	其他考量因素，請說明：	-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審

議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 107 年 7 月 9 日公告。 基於臨床效益的不明確，CADTH 不建議給付 dupilumab 用於局部製劑控制不佳，或不適合使用外用製劑之中、重度異位性皮膚炎成年病人。
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 7 月公告。 PBAC 基於 dupilumab 治療地位以及成本效果的不確定性，不建議給付 dupilumab 用於治療曾以 cyclosporine 治療效果不佳、不耐受或存在禁忌症之重度異位性皮膚炎成年病人。
NICE (英國)	於民國 107 年 8 月 1 日公告。 NICE 建議 dupilumab 可做為成人中至重度異位性皮膚炎病人的治療選項，使用的限制如後： (1) 至少須對 1 種系統性治療無效，例如 cyclosporine、methotrexate、azathioprine 或 mycophenolate mofetil；或是對這類藥品不耐受或有禁忌症。 (2) 廠商須依照商業協議(commercial arrangement)供應 dupilumab。 當 dupilumab 在第 16 週對異位性皮膚炎的治療反應不佳時，則需停藥。其中足夠的治療反應定義為： (1) 與剛治療時相比，濕疹面積與嚴重程度指數(Eczema Area and Severity Index, EASI) ^a 至少改善 50% (EASI 50)。 (2) 與剛治療時相比，皮膚學生活品質量表(Dermatology Life Quality Index, DLQI) ^b 至少改善 4 分。

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

^a EASI 的評分依照頭頸、軀幹(包含生殖部位)、上肢和下肢(包含臀部)來評估濕疹面積所佔比例，並且再依照各身體部位就紅斑、水腫/丘疹、表皮脫落、苔癬化評估嚴重程度。總分共 72 分，分數越高代表越嚴重。在使用此評估工具時應將膚色的影響納入考慮。

^b DLQI 為評估皮膚疾患對生活品質影響程度的問卷量表，共 10 題，總分為 30 分，分數越高代表影響程度越大。使用此評估工具需考慮病人的身心理狀態、學習能力以及溝通能力。

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。

【杜避炎注射劑 300 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 12 月 04 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)，又稱異位性濕疹(atopic eczema)，為一種好發於兒童的慢性皮膚發炎疾病，通常會在兒童時期改善，但仍有部分病人會持續慢性發作至成年，亦有部分病人成年才發生異位性皮膚炎(adult-onset atopic dermatitis)[1]。異位性皮膚炎的臨床表徵包括搔癢、濕疹性病變(eczematous lesion)、皮膚乾燥症(xerosis)、紅皮症(erythroderma)等，成年病人通常會於屈肌處(flexure)、手腕、腳踝、眼皮、頸部、肩膀、頭皮有苔癬化(lichenified)和表皮脫落(excoriated)樣斑塊。除此之外，異位性皮膚炎常會有繼發性皮膚感染的問題，常見的致病源包括金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、單純皰疹病毒(herpes simplex virus)、傳染性軟疣病毒(molluscum contagiosum virus)等[2]。

造成異位性皮膚炎的原因至今仍不明確，目前已知的兩大致病機轉為皮膚障壁功能缺失以及皮膚接觸抗原產生不適當的免疫反應^a[2]。免疫反應所致的皮膚發炎主要是因為第二型輔助性 T 細胞(Th2 cell)過度活化，並釋放促發炎細胞激素

^a 異位性皮膚炎是由於皮膚障壁功能缺失而導致不適當免疫反應，抑或是因不適當免疫反應導致皮膚障壁功能缺失仍存在爭議[2]。

(proinflammatory cytokine)，促進免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 產生，進而產生過敏性發炎反應[3]。

在異位性皮膚炎治療方面，以下重點摘錄我國與歐洲的治療指引或共識：

台灣皮膚科醫學會(Taiwanese Dermatological Association)[4]

根據台灣皮膚科醫學會 2015 年發表的「異位性皮膚炎治療共識」^b，共將治療分為三線：第一線治療包括潤膚劑(emollient)、外用皮質類固醇(topical corticosteroid, TCS)、抗組織胺藥品(antihistamine)和病人衛教；第二線治療包括外用鈣調磷酸酶抑制劑(topical calcineurin inhibitor, TCI)^c、短時間高劑量使用系統性類固醇(burst use of systemic corticosteroid)、照光治療(phototherapy)^d和外用或系統性抗生素；第三線治療包括系統性免疫調節劑(systemic immunomodulatory agent)^e、消毒劑(antiseptic)和替代藥品(alternative medicine)^f。

異位性皮膚炎的初始治療以使用潤膚劑並避免接觸刺激物或過敏原為主，並且對病人施行衛教，若皮膚發生急性熱紅反應(flare)，則建議以抗組織胺藥品和外用皮質類固醇來控制發炎和搔癢的症狀。當經過初始治療病情仍惡化，則建議可以短時間高劑量使用系統性類固醇或照光治療，並依需求合併使用抗生素控制感染症狀。若經上述治療仍無法有效控制病況，則使用系統性免疫調節劑、強效外用皮質類固醇、積極照光治療、替代藥品或心理治療可能會有幫助。

目前外用皮質類固醇為中、重度異位性皮膚炎的第一線治療，建議使用直至皮膚熱紅反應得到控制，其療效已在兒童和成人族群被良好確立。照光治療和系統性類固醇則是被廣泛用於治療嚴重的異位性皮膚炎，惟類固醇基於其副作用，並不適合用於疾病的長期控制。若常規治療難以控制疾病，環孢黴素(cyclosporine)為首選的免疫調節劑。

若異位性皮膚炎在任一階段的治療得到控制，則可轉換成維持療法(maintenance therapy)治療，治療選擇包括 TCI、間歇性使用^g外用皮質類固醇或窄頻紫外線 B (nb-UVB) 照光維持治療。若在維持療法期間病灶達到完全緩解，則可進一步回到初始治療。

^b 台灣皮膚科醫學會 2015 年的「異位性皮膚炎治療共識」是根據 2013 年「亞太異位性皮膚炎治療共識指引」[5]以及美國皮膚病學會(American Academy of Dermatology, AAD)於 2014 年發表的「異位性皮膚炎臨床指引」[6, 7]依照台灣治療現況進行修訂。因此本報告將不再此贅述此兩份指引。

^c 外用鈣調磷酸酶抑制劑(TCI)屬於免疫抑制劑，包括 pimecrolimus 和 tacrolimus。

^d 常用的照光治療包括窄頻(narrowband, nb)紫外線 B (UVB)和紫外線 A1 (UVA1)。

^e 用於治療異位性皮膚炎的系統性免疫調節劑皆屬於免疫抑制劑(Immunosuppressive agent)，包括 cyclosporine、azathioprine、methotrexate 和 mycophenolate。

^f 替代藥品包括傳統中草藥和益生菌。

^g 一般建議每週 1 至 2 次用於常發作的部位可防止復發，且比使用潤膚劑有效。

歐洲皮膚與性病醫學會(European Academy of Dermatology and Venereology, EADV)[8, 9]

EADV 於 2018 年發表的「成人及小孩異位性皮膚炎治療共識指引」中，將異位性皮膚炎的治療依照嚴重程度進行分層，其中嚴重程度依 SCORAD 量表(Scoring of Atopic Dermatitis)^h共分為基礎值(baseline)、輕度(SCORAD < 25)、中度(SCORAD 25-50)和重度(SCORAD > 50)。各分層相對應的治療選擇請參考表三。在治療的考量上，視情況可能需要合併其他治療選擇，若有重複感染(superinfection)問題，則須合併使用消毒劑或抗生素。

表三 成人異位性皮膚炎治療建議[8, 9]

嚴重程度	治療建議
基礎值： 基礎治療	病人衛教、潤膚劑、沐浴油(bath oil)、避免接觸過敏原(若有經過過敏原檢測診斷)。
輕度： SCORAD < 25 或暫時性濕疹	以 class II 外用皮質類固醇 ⁱ 作為反應式治療(reactive therapy)或依照其他局部輔助因素(local cofactor)使用 TCI、含銀消毒劑、鍍銀紡織品(silver coated textile)。
中度： SCORAD 25-50 或復發性濕疹	以局部 tacrolimus 製劑或 class II、III 外用皮質類固醇、濕敷療法(wet wrap therapy)、紫外線照光治療(UVB 311 nm、中等劑量 UVA1)、身心諮詢、氣候療法(climate therapy)。
重度： SCORAD > 50 或持續性溼疹	住院、系統性免疫抑制劑：cyclosporine A、短時間使用口服皮質類固醇、dupilumab、methotrexate、azathioprine、mycophenolate mofetil、PUVA ^j 、alitretinoin。

根據 EADV 指引中的建議，在局部治療效果不佳以及不適合以其他系統性療法治療的條件下，則 dupilumab 可做為改善中、重度異位性皮膚炎的疾病修飾藥品(disease-modifying drug)。另外 dupilumab 需合併每日潤膚劑的使用並且視需求可合併使用局部抗發炎製劑^k。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

^h SCORAD 量表為一項評估異位性皮膚炎嚴重程度的工具，評分項目分為濕疹面積(A)、病灶嚴重程度(B)、搔癢及睡眠影響(C)。總分共 103 分，若分數 < 25 為輕度；25~50 為中度；> 50 為重度[10]。

ⁱ 此處所使用的外用類固醇分類非常用的美國 7 級分類，而是歐洲的 4 級分類，class I 的藥效最強、class IV 的藥效最弱。

^j 光化療法(Psoralen and ultraviolet A, PUVA)為一種結合感光藥物 psoralen 與 UVA 的照光療法。

^k 由於此部分的證據等級與推薦強度無法與指引所提供的表格對應，因此僅摘錄其建議內容。

本案藥品杜避炎注射劑(Dupixent)為一人類單株抗體皮下注射劑，可藉由抑制發炎反應而達到控制異位性皮膚炎的效果。衛生福利部食品藥物管理屬核發適應症為「用於治療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成人患者」且「可併用或不併用局部皮質類固醇治療」。而建議者提出之建議給付適應症為「限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素或非醫療因素而無法接受照光治療及因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之異位性皮膚炎患者」。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)網站中，查詢到本案申請藥品 dupilumab 的 ATC 碼 (Anatomical Therapeutic Chemical Code)為 D11AH05，屬於 D11A 其他治療皮膚病藥物(other dermatological preparations)中的 D11AH 過敏性皮膚炎治療藥，不包括皮質類固醇(agents for dermatitis, excluding corticosteroids)。此一分類階層共有 5 種成分，其中我國上市許可適應症包含異位性皮膚炎的藥品包括 tacrolimus 和 pimecrolimus[11]。

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」網頁中，以「異位性皮膚炎」為關鍵字於適應症欄位進行檢索，註銷狀態設定為未註銷，查詢到的藥品成分包括 neomycin / fluocinolone、cyproheptadine、diphenylpyraline / neomycin / betamethasone、hydrocortisone / crotamiton、fluocinolone、diphenylpyraline / neomycin / nylicidin / betamethasone、betamethasone、fluocinonide、iodochlorhydroxyquin / fluocinolone、neomycin / betamethasone、neomycin / nystatin / triamcinolone / gramicidin、neomycin / triamcinolone、betamethasone / salicylic acid、gentamicin / betamethasone、chlorpheniramine / riboflavin / pyridoxine / biotin / niacinamide / pantothenate / glycyrrhizinic acid、doxepin、fradiomycin / fluocinolone、tacrolimus、hydrocortisone、pimecrolimus、fluticasone、diphenhydramine / prednisolone / camphor / methyl salicylate 以及本案藥品 dupilumab。其中核准適應症用於中度至重度異位性皮膚炎的藥品有 dupilumab 和 tacrolimus 外用軟膏劑。而我國異位性皮膚炎治療共識中的第三線系統性免疫調節劑 cyclosporine、azathioprine、methotrexate 和 mycophenolate，則無核准用於異位性皮膚炎之適應症[12]¹。

根據衛生福利部中央健康保險署給付規定，已收載用於中、重度異位性皮膚炎的藥品包括 tacrolimus 和 pimecrolimus，兩者皆為局部外用劑型限用於 2 歲以上孩童、青少年及成人患部面積 > 30% 之第二線使用[13]。

綜合上述資料，與本案申請藥品同樣可用於中、重度異位性皮膚炎或為系統性之免疫抑制藥品包括 tacrolimus、pimecrolimus、cyclosporine、azathioprine、

¹ 可用於異位性皮膚炎的藥品尚包括口服皮質類固醇，但未有相關核准適應症。

methotrexate 和 mycophenolate，上述藥品之 ATC 分類代碼、許可適應症及健保給付相關規定等資訊如表四。其中於我國具異位性皮膚炎許可適應症且收載於健保者，包括 tacrolimus 和 pimecrolimus 局部外用劑。但基於本案申請藥品之治療地位為用於經照光治療及其他系統性治療無效做為後線使用，且其藥理分類、劑型皆與上述藥品不同，故本報告認為無相近治療地位之療效參考品。

四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[11-14]

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 ^m
D11AH01 Tacrolimus	第二線使用於 2 歲以上孩童、青少年及成人因為潛在危險而不宜使用其他傳統治療、或對其他傳統治療反應不充分、或無法耐受其他傳統治療的中度至重度異位性皮膚炎患者，作為短期及間歇性長期治療。	軟 膏 劑	0.03% 0.1%	<p>限二歲以上孩童、青少年及成人因為潛在危險而不宜使用其他傳統治療、或對其他傳統治療反應不充分、或無法耐受其他傳統治療且患部面積> 30%之中、重度異位性皮膚炎之下列病患第二線使用：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人患部面積 30% ~ 50%，每星期不超過 30 gm；患部面積> 50%，每星期不超過 60 gm。 2. 面積計算：成人依照 rule of nines（詳備註），由部位乘予大約比例之總和。 3. 使用一個月後，症狀若無改善，應改用其他藥物治療。 4. 以三個月為一個療程，作間歇性長期治療者，若需繼續治療，每月限使用 30 公克。 5. 與 pimecrolimus 併用時： <ol style="list-style-type: none"> (1) 成人：患部面積 30% ~ 50%，每星期兩者合併用量不超過 30 gm；患部面積> 50%，兩者每星期合併用量不超過 60 gm。 (2) 若因病情需要兩者合併使用量需超過限制者，應於病歷詳細記錄理由。 <p>備註：Rule of nines 計算法：頭頸</p>

^m 因本案申請藥品的目標族群為成人，因此健保給付規定僅摘錄與成人相關的規定條文。

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 ^m
				9%，兩上肢 18%，軀幹 18%，背 18%，兩下肢 36%，陰部 1%。
D11AH02 Pimecrolimus	第二線使用於 2 歲以上孩童、青少年及成人異位性皮膚炎之短期及長期間斷治療。	乳膏劑	1%	<p>限二歲以上孩童、青少年及成人且患部面積>30%之中、重度異位性皮膚炎之下列病患第二線使用：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人患部面積 30%~50%，每星期不超過 30 gm；患部面積>50%，每星期不超過 60 gm。 2. 面積計算：成人依照 rule of nines，由部位乘予大約比例之總和。 3. 使用一個月後，症狀若無改善，應改用其他藥物治療。 4. 以三個月為一個療程，作間歇性長期治療者，若需繼續治療，每月限使用 30 公克。 5. 不可合併紫外線治療。 6. 與 tacrolimus 併用時： <ol style="list-style-type: none"> (1) 成人：患部面積 30%~50%，每星期兩者合併用量不超過 30 gm；患部面積>50%，兩者每星期合併用量不超過 60 gm。 (2) 若因病情需要兩者合併使用量需超過限制者，應於病歷詳細記錄理由。
D11AH05 Dupilumab	可用於治療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成人患者。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。	預充填式注射劑	300 mg	本案申請藥品。
L04AD01 Cyclosporine	預防器官移植及骨髓移植後之移植排斥、	注射	5%	目前針對 cyclosporine 的給付適應症限「器官移植排斥」、「嚴重乾

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 ^m
	預防移植反宿主疾病。	劑		癬引起之全身性紅皮症」、「自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病」、「標準療法無效或不適用之嚴重乾癬」、「標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎」、「以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群」。 ⁿ
	同上，並增加「活動性有失明危險之中部或後部非感染性葡萄膜炎、使用傳統療法無法控制者、BEHCT 病一再發炎、且已侵犯視網膜者、替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬；標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎；以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群(活體檢視(Biopsy)主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症)，經細胞穩定(Cytostatic)治療無效且腎功能指數在正常值 50% 以上之病人。」	軟膠囊劑	100 mg	
	同上，並增加「後天型嚴重再生不良性貧血。」	液劑	100 mg/mL	
L04AX01 Azathioprine	腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急、慢性白血病。	膜衣錠	50 mg	為健保收載項目，無另行規範健保給付規定。
L04AX03 Methotrexate	白血病、絨毛性腫瘍（絨毛上皮腫、破壞奇胎、胞狀奇胎）之	錠劑	2.5 mg	為健保收載項目，無另行規範健保給付規定。

ⁿ 因 cyclosporin 所核准之適應症及健保給付規定皆未涵蓋異位性皮膚炎，且需要事先申請，因此臨床使用時通常病人需自費。

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 ^m
	緩解。			
	絨毛膜腫瘤、白血病、淋巴肉腫、水囊狀胎塊。			
	固體腫瘤、白血病、牛皮癬。		2.5 mg 10 mg	
	妊娠性絨毛上皮癌、破壞性絨毛上皮腺腫、水囊狀胎塊、急性、亞急性、淋巴球性及腦膜性白血病、淋巴肉腫。	注射劑	10、100 mg/mL	
	抗惡性腫瘤。		25 mg/mL	
	白血病、絨毛性腫瘤、自覺症狀及他覺症狀之緩解、抗腫瘤化學治療劑、胸(乳)癌、妊娠絨毛腺瘤水囊狀胎塊。		100 mg/mL	

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)	於 2018 年 7 月 9 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2018 年 8 月 1 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料	於 2018 年 10 月 24 日接獲廠商完整資料光碟一份。
----------	---------------------------------

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [15]

2018 年 11 月 20 日於 CADTH 網頁中，以「dupilumab」為關鍵字進行檢索，搜尋到一筆 2018 年 7 月 9 日公告的共同藥物審查(Common Drug Review, CDR) 審議結果。該份報告之療效相關內容重點摘錄如下。

1. 委員會建議內容

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)不建議給付 dupilumab 用於局部製劑控制不佳，或不適合使用外用製劑(topical prescription) 之中、重度異位性皮膚炎成年病人。

2. 委員會建議理由

目前無 dupilumab 與其他常用於異位性皮膚炎之藥品的比較試驗，因此 dupilumab 相較於現有治療的臨床效益仍不明確。除此之外，現階段的臨床實證尚無法將 dupilumab 的臨床試驗結果外推至實際的臨床使用情境，且缺乏長期的安全性數據以及不適合使用外用製劑族群的療效及安全性數據。

3. 療效及安全性

目前的療效及安全性臨床實證主要來自 4 項第三期臨床試驗，分別為 SOLO 1 試驗、SOLO 2 試驗、LIBERTY AD CAFÉ 試驗和 LIBERTY AD CHRONOS 試驗^o。根據試驗結果，dupilumab 在異位性皮膚炎嚴重程度、症狀以及生活品質的改善人數比例皆優於安慰劑組，在安全性方面，dupilumab 相較於安慰劑發生率較高的不良反應主要為結膜炎(conjunctivitis)。

委員會認為異位性皮膚炎為慢性、反覆發作且影響終身的疾病，然目前大部分的臨床試驗(SOLO 1、SOLO 2、LIBERTY AD CAFÉ 試驗)觀察時間僅 16 週，最長僅達 52 週(LIBERTY AD CHRONOS 試驗)，因此在缺乏長期安全性數據的情況下，難以評估長期使用 dupilumab 的風險與效益。

在 SOLO 1、SOLO 2 和 LIBERTY AD CHRONOS 試驗中，排除於試驗前 1 週有使用 TCI 和 TCS 的受試者；LIBERTY AD CAFÉ 試驗則排除試驗前 1 週有

^o 此 4 項試驗的療效及安全性結果請參考本報告(四)(2) 電子資料庫搜尋結果。

使用 TCI 的受試者；而另外 LIBERTY AD CHRONOS 同時排除對外用製劑不耐受(intolerance)或過敏(hypersensitivity)的受試者。然而，臨床上預期會使用 dupilumab 的病人皆會頻繁且規律的使用 TCS 或 TCI，因此這樣的排除條件將限制其療效及安全性結果外推至此病人族群。除此之外，SOLO 1 和 SOLO 2 試驗中分別僅有 2.2%和 1.7%的病人對 TCS 不耐受，因此對於不適合使用外用製劑的病人族群，其療效及安全性實證仍缺乏。

4. 病人觀點

加拿大濕疹醫學會(Eczema Society of Canada, ESC)透過網路調查以及一對一訪談蒐集並提供異位性皮膚炎病人的觀點，以下重點摘錄其內容。

異位性皮膚炎對於病人的日常生活有著極大的影響，慢性皮膚搔癢、疼痛、皮膚反覆發炎使得生活品質大幅下降，尤其是持續整天的皮膚搔癢更會在夜間加劇病且影響睡眠。將近 87%的病人因失眠、焦慮、憂鬱、社交孤立(social isolation)、自尊心不足以及自殺念頭而對其每日生活品質有著負面的影響。而當病人疾病控制不佳時，也會使照護者感到無助與挫折，並且也會導致他們失眠、焦慮與憂鬱。

統整病人接受異位性皮膚炎治療所面臨的問題，其中有 52%的病人投予治療後對著衣感到困難；49%的病人感到不適；44%的病人難以有時間進行藥物治療；38%的病人難以堅持外用製劑治療計畫；38%病人的工作及日常生活受外用製劑治療干擾；32%的病人在施予治療時感到疼痛；而另外，將近 63%的病人嘗試核准適應症外(off-label)的系統性治療^P但無效。

病人期望能找到打破皮膚反覆發炎循環的治療選擇並且能夠控制皮膚搔癢的症狀，以進一步提升他們的生活品質。

(二)PBAC (澳洲) [16]

2018 年 11 月 20 日於 PBAC 網頁中，以「dupilumab」為關鍵字進行檢索，搜尋到一筆 2018 年 7 月公告的相關評估報告。該份報告之療效相關內容重點摘錄如下。

1. 申請之給付條件^Q

^P 系統性治療包括全身性吸收的藥品治療以及照光治療。

^Q 建議者所申請之給付範圍共分為(1) Initial 1：新病人或暫緩治療至少 5 年後重新治療；(2) Initial 2：暫緩治療少於 5 年後重新治療或改變治療；(3) Initial 1 或 initial 2；(4) Initial 3：不溯及既往之特定病人族群(grandfather patient)；(5) 持續治療等 5 種治療階段(treatment phase)。由於委員

Dupilumab 的給付需經過事前審查(authority required)，適用對象為以 cyclosporine 治療效果不佳；或無法耐受 cyclosporine；或對 cyclosporine 存在禁忌症之成人重度異位性皮膚炎病人。其中，重度異位性皮膚炎的定義為研究者總體評估(Investigator's Global Assessment, IGA)分數 4 分^r。

2. 疾病治療族群

Dupilumab 目前將治療地位設定為用於 cyclosporine 之後的最後一線治療，但經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)認為這樣的臨床應用比其核准適應症以及多數臨床試驗的條件還窄，因此 dupilumab 是否作為最後一線治療仍待商榷。

3. 參考品

基於現今尚未有安全有效的長期治療藥品，因此建議者建議以安慰劑(代表標準治療)作為參考品，而標準治療也包括單獨使用外用皮質類固醇或再另外增加合併 TCI 以治療皮膚發炎的症狀。而基於上述 ESC 的意見，若將 dupilumab 的治療地位提前，則亦會影響參考品的選擇。

4. 相對療效及安全性^s

臨床試驗已充分證明 dupilumab 的療效優於(superior)安慰劑，但相對安全性方面的支持證據則仍不足。臨床數據顯示使用 dupilumab 相較於安慰劑而言有較高的比例發生結膜炎(conjunctivitis)和注射部位反應(injection site reaction)。PBAC 指出，考慮異位性皮膚炎屬於慢性疾患，dupilumab 仍缺乏長期的療效和安全性數據可供參考，且安慰劑也無法反應標準治療的實際臨床應用情境。

5. 消費者意見

消費者的意見參與包括病人、醫療從業人員以及疾病相關協會組織。根據他們的綜合意見，認為 dupilumab 能顯著改善生活及工作品質、睡眠和心理健康，且能緩解重度異位性皮膚炎病人的持續搔癢、流血和皮膚壓痛感，除此之外，安全性方面似乎較其他治療異位性皮膚炎的藥品好。

另外有一些意見指出，目前有一部份病人接受 cyclosporine 以外的免疫抑制藥品組合作為慢性治療，例如 azathioprine、methotrexate 和 mycophenolate

會最終不建議給付 dupilumab 且對相關給付內容有諸多修改建議，因此本報告不再此贅述其詳細的給付條件。

^r IGA 分數共分為 0-4 分，0 分代表完全無病灶；1 分為幾乎無病灶；2 分為輕度；3 分為中度；4 分為重度。

^s 相關試驗之療效及安全性結果請參考本報告(四)(2) 電子資料庫搜尋結果。

mofetil，因此建議能將 dupilumab 的使用條件擴增為使用任何系統性免疫抑制劑後治療成效不佳、不耐受或有禁忌症者，且不要限制於首次惡化者。除此之外，也有一部份的意見希望 dupilumab 能惠及兒童族群。

6. PBAC 建議

委員會基於 dupilumab 治療地位以及成本效果(cost-effectiveness)的不確定性，不建議給付 dupilumab 治療重度異位性皮膚炎。

在治療地位方面，PBAC 指出，dupilumab 所申請之治療族群比其核准之適應症範圍還窄。根據臨床指引建議，dupilumab 可用於治療中、重度異位性皮膚炎，且不限於曾經以 cyclosporine 治療成效不佳、不耐受或有禁忌症之病人，且就目前大多數的臨床試驗而論，並未要求受試者須為不適合使用 cyclosporine 或 cyclosporine 治療無效。另一方面，醫師亦會因為 cyclosporine 的毒性而不願意使用此藥。因此 PBAC 認為須再進一步尋求專家意見，以確認不論先前是否曾使用 cyclosporine 的情況下，是否適合使用 dupilumab 於治療中、重度異位性皮膚炎。

(三)NICE (英國) [17]

2018 年 11 月 20 日於 NICE 網頁中，以「dupilumab」為關鍵字進行檢索，搜尋到一筆 2018 年 8 月 1 日公告的醫療科技評估報告。該份報告之療效相關內容重點摘錄如下。

1. 建議

NICE 建議 dupilumab 可做為成人中至重度異位性皮膚炎病人的治療選項，使用的限制如下：

- (1)至少須對 1 種系統性治療無效，例如 cyclosporine、methotrexate、azathioprine 或 mycophenolate mofetil；或是對這類藥品不耐受或有禁忌症。
- (2)廠商須依照商業協議(commercial arrangement)供應 dupilumab。

當 dupilumab 在第 16 週對異位性皮膚炎的治療反應不佳時，則需停藥。其中足夠的治療反應定義為：

- (1)與剛治療時相比，濕疹面積與嚴重程度指數(Eczema Area and Severity Index, EASI)^t至少改善 50% (EASI 50)。

^t EASI 的評分依照頭頸、軀幹(包含生殖部位)、上肢和下肢(包含臀部)來評估濕疹面積所佔比例，並且再依照各身體部位就紅斑、水腫/丘疹、表皮脫落、苔癬化評估嚴重程度。總分共 72 分，分數越高代表越嚴重。在使用此評估工具時應將膚色的影響納入考慮。

(2)與剛治療時相比，皮膚學生活品質量表(Dermatology Life Quality Index, DLQI)^u至少改善 4 分。

2. 建議理由

目前 cyclosporine、methotrexate、azathioprine、mycophenolate mofetil 等系統性治療無效後的唯一選擇為最佳支持性治療(best supportive care)，如今 dupilumab (或可合併外用皮質類固醇)可作為一個新的治療選擇，且臨床實證已證明其療效。

3. 治療地位

建議者申請將 dupilumab 用於免疫抑制劑治療後的第五線治療，作為最佳支持性治療的替代選擇。根據臨床專家的意見，在實際臨床應用上，病人在接受 dupilumab 治療之前會使用至少 1 種系統性治療。

4. 參考品

建議者將最佳支持性治療作為 dupilumab 的參考品，並在經濟模型中將其定義為弱效或中效外用皮質類固醇、作為援救治療(rescue therapy)的強效外用或口服皮質類固醇、TCI、照光治療或心理治療。

5. 相對療效

根據臨床專家意見，dupilumab 最有可能同時合併外用皮質類固醇治療，因此委員會將臨床實證的評估集中於合併外用皮質類固醇的 LIBERTY AD CAFÉ 和 LIBERTY AD CHRONOS 試驗^v。依照建議者的成本效果(cost-effectiveness)模型，將 EASI 50 合併 DLQI 改善 4 分的療效結果作為決策的臨床效益指標，顯示 dupilumab 合併外用皮質類固醇的療效優於安慰劑。

6. 特定族群考量

參考病人及專業組織的相關意見，不同族群的異位性皮膚炎病人可能有著不同的細胞激素訊號傳遞路徑(cytokine pathway)，例如亞洲族群的疾病可能主要受 interleukin-17 影響。但由於目前的臨床實證尚無法充分說明不同路徑對治療的可能影響，因此現階段尚不需考慮不同族群的細胞激素表現差異。

^u DLQI 為評估皮膚疾患對生活品質影響程度的問卷量表，共 10 題，總分為 30 分，分數越高代表影響程度越大。使用此評估工具需考慮病人的身心理狀態、學習能力以及溝通能力。

^v 相關試驗之療效及安全性結果請參考本報告(四)(2) 電子資料庫搜尋結果。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [18]

2018年11月20日於SMC網頁中，以「dupilumab」為關鍵字進行檢索，搜尋到一筆2018年9月10日公告的醫療科技評估報告。該份報告之療效相關內容重點摘錄如下。

A. SMC 建議

SMC 同意收載 dupilumab 用於治療中至重度異位性皮膚炎成年病人。給付限制病人須為系統性免疫抑制劑(例如 cyclosporine)治療反應不佳或不適合使用這類藥品。

B. 參考品

建議者的申請中並未建議參考品。

C. 相對療效^w

根據臨床試驗中 IGA 和 EASI 75^x等療效指標結果，dupilumab 相較於安慰劑能夠有效的改善異位性皮膚炎，但目前仍缺乏長期的臨床數據以及與活性對照組(active comparator)比較之相對療效及安全性。

D. 病人與臨床醫師參與(Patient and clinician engagement, PACE)

以下重點整理病人團體及臨床專家於 PACE 會議的意見：

- a. 中、重度異位性皮膚炎會有皮膚極度搔癢和疼痛的症狀，進而影響睡眠，這樣的問題也會影響工作、學習以及日常活動，且抓癢會使皮膚流血並增加感染的風險。除此之外，皮膚濕疹的外觀亦會影響病人的社交關係並可能造成社會孤立，因此焦慮和憂慮等心理健康問題也時常發生。
- b. 目前對於無法使用局部治療及系統性治療的病人，治療選項有限。
- c. Dupilumab 可以改善異位性皮膚炎症狀，因此可能對病人的生活品質有顯著影響。
- d. 整體而言，dupilumab 可被病人良好耐受，相較於現今的免疫抑制劑有

^w 相關試驗之療效及安全性結果請參考本報告(四)(2) 電子資料庫搜尋結果。

^x EASI 分數改善 75%。

較少的不良反應以及安全性監控需求，且病人可以自行施打。

- e. 症狀及皮膚外觀的改善可以對病人的身心健康帶來益處，亦可對其家庭及照護者帶來正面影響。
- f. 由於目前仍缺乏 dupilumab 長期使用的療效證據，因此需定期評估病人對藥品的反應，只有在具有臨床效益的情況下方可繼續使用。

2. 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	納入條件：成人異位性皮膚炎
Intervention	dupilumab
Comparator	不設限
Outcome	不設限
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 Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 11 月 22 日，以「atopic dermatitis」、「atopic eczema」、「dupilumab」等做為關鍵字進行搜尋，文獻篩選僅納入至少有一組試驗治療組別使用我國主管機關許可仿單建議劑量與用法之研究結果，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

2018 年 11 月 22 日以相關關鍵字進行文獻檢索，於 Cochrane Library 得到 93 筆資料；PubMed 得到 23 筆資料；Embase 得到 72 筆資料。經過逐筆文獻標題和摘要閱讀，排除與所設定之 PICOS 不符的研究文獻包括臨床第一、二期試驗、尚在進行中的研究、藥物動力學或安全性相關試驗、小孩族群試驗、研討會摘要、治療圓禿(alopecia areata)或具鼻息肉(nasal polyp)之慢性鼻竇炎(chronic sinusitis)試驗、伴隨氣喘或過敏性鼻炎之次族群分析研究、各國臨床共識、評論性回顧研究(review article)、生物標記(biomarker)研究、與 secukinumab 比較之多準則決策

分析研究(multi-criteria decision analysis, MCDA)、包含多種治療劑量及頻次之臨床第一期試驗的系統性文獻回顧與統合分析研究、重複之文獻。最後納入 SOLO 1、SOLO 2[19-22]、LIBERTY AD CHRONOS[23, 24]、LIBERTY AD CAFÉ[25] 共 4 項隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)^y；以及 Wang 等人於 2018 年發表的 1 篇系統性文獻回顧(systematic review, SR)暨統合分析(meta-analysis, MA)研究[28]。

4 項隨機對照試驗皆為安慰劑對照，其中 SOLO 1 和 SOLO 2 試驗為針對不適用外用製劑治療或治療效果不佳的病人，評估單獨使用 dupilumab 相較於安慰劑之 16 週試驗。LIBERTY AD CHRONOS 試驗為針對不適用外用製劑治療或治療效果不佳的病人，在合併外用皮質類固醇治療下，評估 dupilumab 相較於安慰劑之 52 週試驗。LIBERTY AD CAFÉ 試驗為針對曾使用 cyclosporine 治療效果不佳或不耐受的病人，在合併外用皮質類固醇治療下，評估 dupilumab 相較於安慰劑之 16 週試驗。以下重點摘要各試驗及研究內容。

A. 隨機對照試驗

a. SOLO 1 和 SOLO 2 試驗[19-22]—於不適用外用製劑治療或治療效果不佳者單獨使用 dupilumab

I. 試驗設計

SOLO 1 和 SOLO 2 試驗為臨床第三期、多國多中心、雙盲、隨機分派之安慰劑對照試驗，目的為評估 dupilumab 以隔週或每週一次注射治療成人中至重度異位性皮膚炎的療效與安全性^z。受試者於試驗期間每天會塗抹保濕劑(moisturizers)兩次。兩試驗的試驗設計內容、受試者納入排除條件和療效指標請參考表五。以下僅摘要使用我國許可之建議劑量與用法，以隔週使用 dupilumab 之研究結果。

表五 試驗設計[19, 21, 22]

	SOLO 1 試驗	SOLO 2 試驗
試驗中心	北美、歐洲、日本、新加坡共 101 個試驗中心	北美、歐洲、南韓、香港共 93 個試驗中心
受試者人數	671 人	708 人
試驗評估時間	16 週	
試驗藥品	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab 300 mg 每週一次(起始劑量 600 mg) 	

^y 根據美國食品藥物監督管理局(US Food and Drug Administration, US FDA)和歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的藥品上市審查資料，SOLO 1、SOLO 2 和 LIBERTY AD CHRONOS 試驗為支持上市核准之樞紐試驗[26, 27]。

^z 因 dupilumab 核准之用法為隔週注射一次，因此本報告將只摘錄隔週注射一次之試驗數據。

	SOLO 1 試驗	SOLO 2 試驗
	• Dupilumab 300 mg 隔週一次(起始劑量 600 mg)	
對照藥品	安慰劑	
主要受試者納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • IGA 分數 3 (中度)或 4 分(重度) • 病灶影響面積\geq 10% 體表面積(body surface area, BSA) • EASI 分數\geq16 • 患有慢性異位性皮膚炎至少 3 年 • 不適用外用製劑治療或治療效果不佳 	
主要受試者排除條件	• 在試驗前 4 週內曾使用或於試驗開始 4 週內可能須使用免疫抑制/調節藥品或接受照光治療	
主要療效指標	• IGA 分數達 0 (無病灶)或 1(幾乎無病灶)的受試者比例，且 IGA 分數需至少減少 2 分。	
關鍵次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • 達 EASI 75 的受試者比例^{aa} • 搔癢數字等級量表(numerical rating scale, NRS)^{bb}改善至少 3 分和至少 4 分的受試者比例 	

II. 試驗基礎資料

SOLO 1 和 SOLO 2 試驗納入的受試者中，中和重度異位性皮膚炎的病人約各占半。在進入試驗之前，SOLO 1 和 SOLO 2 試驗各分別有 32.9%和 33.0%的病人曾使用過系統性類固醇；以及分別有 25.9%和 31.4%的病人曾使用系統性免疫抑制劑。受試者的試驗基礎資料重點彙整於表六。

表六 試驗基礎資料[19]

	SOLO 1 試驗		SOLO 2 試驗	
	安慰劑 (N=224)	Dupilumab 2 週一次 (N=224)	安慰劑 (N=236)	Dupilumab 2 週一次 (N=233)
年齡中位數, 歲(IQR)	39.0 (27.0-50.5)	38.0 (27.5-48.0)	35.0 (25.0-47.0)	34.0 (25.0-46.0)
種族, n (%)				
白種人	146 (65)	155 (69)	156 (66)	165 (71)
黑種人	16 (7)	10 (4)	20 (8)	13 (6)
亞洲人	56 (25)	54 (24)	50 (21)	44 (19)
病程中位數, 年(IQR)	28.0 (19.0-40.0)	26.0 (17.0-40.0)	26.0 (18.0-39.0)	24.5 (18.0-36.0)
病灶佔 BSA 中位數, % (IQR)	57.0 (37.4-77.0)	53.4 (37.4-72.5)	53.3 (34.0-72.8)	50.0 (36.0-68.0)

^{aa} 歐盟及日本的審查單位將 EASI 75 視為共同主要療效指標(co-primary endpoint)。

^{bb} Peak score on NRS for pruritus (以下簡稱 NRS)共 0 到 10 分，數字越大代表搔癢症狀越嚴重，此量表由病人每日自評搔癢最嚴重的分數，再將 1 週的值進行平均。

	SOLO 1 試驗		SOLO 2 試驗	
	安慰劑 (N=224)	Dupilumab 2 週一次 (N=224)	安慰劑 (N=236)	Dupilumab 2 週一次 (N=233)
EASI 中位數(IQR)	31.8 (22.2-43.8)	30.4 (21.5-40.8)	30.5 (22.1-41.7)	28.6 (21.0-40.1)
IGA 4 分, n (%)	110 (49)	108 (48)	115 (49)	115 (49)
NRS 中位數(IQR)	7.7 (6.2-8.6)	7.6 (5.9-8.7)	7.7 (6.5-9.0)	7.8 (6.7-8.9)

IQR: interquartile range (四分位距) ; BSA: body surface area ; EASI: Eczema Area and Severity Index ; IGA: Investigator's Global Assessment ; NRS: numerical rating scale

III. 療效結果

綜合 SOLO 1 和 SOLO 2 的主要療效指標和關鍵次要療效指標結果，在試驗第 16 週，使用 dupilumab 的受試者在 IGA 分數改善至少 2 分的條件下達 0 或 1 分、EASI 分數至少改善 75% 以及 NRS 搔癢分數改善至少 3 或 4 分的病人比例，皆高於安慰劑組，且具統計顯著差異(p<0.001)。主要的療效結果數據請參考表七。

表七 試驗第 16 週療效結果[19]

	SOLO 1 試驗		SOLO 2 試驗	
	安慰劑 (N=224)	Dupilumab 2 週一次 (N=224)	安慰劑 (N=236)	Dupilumab 2 週一次 (N=233)
IGA 分數達 0 或 1 且至少減少 2 分, n (%)	23 (10)	85 (38)	20 (8)	84 (36)
達 EASI 75, n (%)	33 (15)	115 (51)	28 (12)	103 (44)
達 EASI 50, n (%)	55 (25)	154 (69)	52 (22)	152 (65)
達 EASI 90, n (%)	17 (8)	80 (36)	17 (7)	70 (30)
NRS 改善≥4 分, n/N (%)	26/212 (12)	87/213 (41)	21/221 (10)	81/225 (36)
NRS 改善≥3 分, n/N (%)	38/221 (17)	103/220 (47)	29/226 (13)	117/231 (51)

*Dupilumab 組相較於安慰劑組所有的結果皆 p<0.001

EASI: Eczema Area and Severity Index ; IGA: Investigator's Global Assessment ; NRS: numerical rating scale

IV. 安全性結果

整體而言，SOLO 1 和 SOLO 2 試驗中 dupilumab 組與安慰劑組的不良反應發生率相近，最常見的不良反應包括異位性皮膚炎惡化、注射部位反應和鼻咽炎，其中 dupilumab 組有較高比例的注射部位反應，而安慰劑組則有較高比例的病人異位性皮膚炎惡化以及皮膚感染。除此之外，使用 dupilumab 的受試者相較於安慰劑組有較高的結膜炎和過敏性結膜炎發生率，但原因仍

不明確。主要的安全性相關結果請參考表八。

表八 不良反應發生率[19]

	SOLO 1 試驗		SOLO 2 試驗	
	安慰劑 (N=222)	Dupilumab 2 週一次 (N=229)	安慰劑 (N=234)	Dupilumab 2 週一次 (N=236)
不良反應或嚴重不良反應, n (%)				
至少 1 項不良反應	145 (65)	167 (73)	168 (72)	154 (65)
至少 1 項嚴重不良反應	11 (5)	7 (3)	13 (6)	4 (2)
死亡	0	0	0	1 (<1)
因不良反應中止治療	2 (1)	4 (2)	5 (2)	2 (1)
非感染性不良反應, n (%)				
注射部位反應	13 (6)	19 (8)	15 (6)	32 (14)
異位性皮膚炎惡化	67 (30)	30 (13)	81 (35)	32 (14)
頭痛	13 (6)	21 (9)	11 (5)	19 (8)
過敏性結膜炎	2 (1)	12 (5)	2 (1)	2 (1)
感染和傳染病, n (%)				
鼻咽炎	17 (8)	22 (10)	22 (9)	20 (8)
上呼吸道感染	5 (2)	6 (3)	5 (2)	7 (3)
結膜炎	2 (1)	11 (5)	1 (<1)	9 (4)
任何疱疹病毒感染, n (%)	9 (4)	15 (7)	8 (3)	10 (4)
皮膚感染, n (%)	18 (8)	13 (6)	26 (11)	13 (6)
非皮膚感染, n (%)	49 (22)	69 (30)	57 (24)	58 (25)

V. 病人生活品質

以 5-dimension 3-level EuroQol (EQ-5D)^{cc} 量表作為評估病人健康相關生活品質(health-related quality-of-life, HRQoL)的工具，合併分析 SOLO 1 和 SOLO 2 試驗共 1,379 名受試者。受試者 EQ-5D 的基礎(baseline)效用值(utility score)^{dd} 介於 0.611 到 0.629 間。根據試驗結果，以 dupilumab 隔注射一次治療異位性皮膚炎，EQ-5D 的平均效用值可改善 0.210，相較於安慰劑組的 0.031 具統計顯著差異(P<0.0001)。

VI. 小結

^{cc} EQ-5D 量表包含 5 個面向(dimension)，分別為活動力(mobility)、自我照顧(self-care)、日常生活(usual activities)、疼痛或不適(pain/discomfort)及焦慮和憂鬱(anxiety/depression)。每個面向分為 3 種不同程度的健康狀態(3-level)，level 1 為無影響，level 3 為嚴重影響。

^{dd} 效用值 1 代表完全健康，0 代表死亡，分數可低於 0。

根據 SOLO 1 和 SOLO 2 的試驗結果，於第 16 週時，dupilumab 相較於安慰劑，可改善中至重度異位性皮膚炎的症狀以及生活品質，但仍需進一步進行長期使用的療效及安全性評估。

- b. LIBERTY AD CHRONOS 試驗[23, 24]—於不適用外用製劑治療或治療效果不佳者使用 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療

I. 試驗設計

CHRONOS 試驗為一臨床第三期、多國多中心、雙盲、隨機分派之安慰劑對照試驗，目的為評估長期使用 dupilumab 合併外用皮質類固醇^{cc}治療中至重度異位性皮膚炎的療效及安全性，其中在臉部、易摩擦部位以及生殖部位等較敏感的位置可改以 TCI 取代外用皮質類固醇。在試驗期間，醫師可視受試者情況停用、重新使用或改用較弱效的外用皮質類固醇。

試驗共納入 740 名受試者，並依照 3:1:3 的比例隨機分派至每週施打 dupilumab 組、隔週施打 dupilumab 組以及安慰劑組^{ff}。試驗的設計內容、受試者納入排除條件和療效指標請參考表九。

表九 試驗設計[23, 24]

LIBERTY AD CHRONOS 試驗	
試驗中心	北美、歐洲、紐西蘭、南韓、日本共 161 個試驗中心
受試者人數	740
試驗評估時間	16 週和 52 週
試驗藥品	<ul style="list-style-type: none"> Dupilumab 300 mg 每週一次(起始劑量 600 mg) Dupilumab 300 mg 隔週一次(起始劑量 600 mg)
對照藥品	<ul style="list-style-type: none"> 安慰劑
主要受試者納入條件	<ul style="list-style-type: none"> IGA 分數 3 或 4 分 病灶影響面積\geq10%的 BSA EASI 分數\geq16 患有慢性異位性皮膚炎至少 3 年 外用製劑治療效果不佳
主要受試者排除條件	<ul style="list-style-type: none"> 使用外用皮質類固醇會有嚴重副作用者 在試驗前 4 週內曾使用或於試驗開始 2 週內可能須使用免疫抑制/調節藥品或接受照光治療

^{cc} 試驗建議之中效外用皮質類固醇為 triamcinolone acetonide 0.1% 或 fluocinolone acetonide 0.025%；弱效外用皮質類固醇為 hydrocortisone 1%。另外，試驗期間受試者一天會至少合併使用保溼劑 2 次。

^{ff} 因 dupilumab 核准之用法為隔週注射一次，因此本報告將只摘錄隔週注射一次之試驗數據。

LIBERTY AD CHRONOS 試驗	
共同主要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> IGA 分數達 0 或 1 且至少降低 2 分的受試者比例 達 EASI 75 的受試者比例
關鍵次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> NRS 改善至少 3 分和至少 4 分的受試者比例

II. 試驗基礎資料

整體而言，各治療組別的基础值相近。試驗基礎資料重點彙整於表十。

表十 試驗基礎資料[23]

	安慰劑+TCS (N=315)	Dupilumab 2 週一次+TCS (N=106)
年齡中位數, 歲(IQR)	34.0 (25.0-45.0)	40.5 (28.0-49.0)
種族, n (%)		
白種人	208 (66)	74 (70)
黑種人或非洲裔美國人	19 (6)	2 (2)
亞洲人	83 (26)	29 (27)
病程中位數, 年(IQR)	26.0 (17.0-38.0)	28.0 (20.0-44.0)
病灶佔 BSA 中位數, % (IQR)	55.0 (40.0-75.0)	58.8 (43.5-78.5)
EASI 中位數(IQR)	29.6 (22.2-40.8)	30.9 (22.3-41.6)
IGA 分數, n (%)		
4 分	147 (47)	53 (50)
3 分	168 (53)	53 (50)
NRS 中位數(IQR)	7.6 (6.3-8.6)	7.7 (6.6-8.5)
DLQI 中位數(IQR)	14.0 (9.0-20.0)	13.5 (8.0-20.0)

TCS: topical corticosteroid ; IQR: interquartile range ; BSA: body surface area ; EASI: Eczema Area and Severity Index ; IGA: Investigator's Global Assessment ; NRS: numerical rating scale ; DLQI: Dermatology Life Quality Index

III. 療效結果

根據 52 週的長期試驗結果，dupilumab 合併使用外用皮質類固醇比安慰劑組多 24% (95% CI: 12.7 至 34.2, $p < 0.0001$) 的受試者達 IGA 分數 0 或 1 且至少改善 2 分；多 44% (95% CI: 32.5 至 54.7, $p < 0.0001$) 的受試者達 EASI 75。詳細的療效結果請參考表十一。

表十一 療效結果[23]

	試驗第 16 週		試驗第 52 週	
	安慰劑 +TCS (N=315)	Dupilumab Q2W+TCS (N=106)	安慰劑 +TCS (N=264)	Dupilumab Q2W+TCS (N=89)
主要療效指標*				
IGA 分數達 0 或 1 且至少減少 2 分, 人數(%)	39 (12)	41 (39)	33 (13)	32 (36)
達 EASI 75, n (%)	73 (23)	73 (69)	57 (22)	58 (65)
關鍵次要療效指標*				
NRS 改善≥4 分, n/N (%)	59/299 (20)	60/102 (59)	32/249 (13)	44/86 (51)
NRS 改善≥3 分, n/N (%)	85/306 (28)	69/105 (66)	40/256 (16)	49/88 (56)
事後分析**				
達 EASI 50, n (%)	118 (37)	85 (80)	79 (30)	70 (79)
達 EASI 90, n (%)	35 (11)	42 (40)	41 (16)	45 (51)

*所有的結果皆 p<0.0001；**所有結果皆 p<0.0001 (nominally significant p value)

Q2W: 隔週 1 次；TCS: topical corticosteroid；EASI: Eczema Area and Severity Index；IGA: Investigator's Global Assessment；NRS: numerical rating scale

IV. 安全性結果

在試驗第 52 週，各治療組別的不良反應發生率相近，其中 dupilumab 組的注射部位反應和結膜炎(包括細菌感染結膜炎、病毒感染結膜炎、過敏性結膜炎、異位性角結膜炎)發生率高於安慰劑組。安全性數據結果重點彙整於表十二。

表十二 不良反應發生率[23]

受試者發生不良反應的比例 % (n)	安慰劑+TCS (N=315)	Dupilumab Q2W+TCS (N=110)
≥1 項不良反應	84% (266)	88% (97)
死亡	0	0
≥1 項嚴重不良反應	5% (16)	4% (4)
因不良反應中止治療	8% (24)	2% (2)
感染和傳染病	58% (182)	57% (63)
結膜炎	8% (25)	14% (15)
異位性皮膚炎	46% (144)	18% (20)
注射部位反應	8% (24)	15% (16)

V. 病人生活品質

根據試驗結果，dupilumab 合併外用皮質類固醇治療，在第 16 週和第

52 週的 DLQI 平均改善分數分別為 9.7 分和 10.9 分；安慰劑組的平均改善分數分別為 5.3 和 5.6 分，顯示 dupilumab 合併外用皮質類固醇相較於安慰劑組，能改善病人生活品質，且兩組間具統計顯著差異(p<0.0001)。

VI. 小結

總結而言，以 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療中、重度異位性皮膚炎達 52 週，其療效優於安慰劑合併外用皮質類固醇治療，且病人生活品質和搔癢的症狀也有顯著改善。在安全性方面，合併外用皮質類固醇長期使用也並未發現額外的藥品不良反應，主要的藥品不良反應仍以注射部位反應和結膜炎為主。

- c. LIBERTY AD CAFÉ 試驗[25]—於曾使用 cyclosporine 治療效果不佳或不耐受者，使用 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療

I. 試驗設計

CAFÉ 試驗為一臨床第三期、多國多中心、雙盲、隨機分派之安慰劑對照試驗，目的為評估曾以 cyclosporine 治療無效、不耐受或有禁忌症之異位性皮膚炎成年病人，使用 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療的療效及安全性。外用皮質類固醇的使用可依照疾病及不良反應減量或停用，中效外用皮質類固醇塗抹於發炎病灶，而弱效外用皮質類固醇則塗抹於皮膚較薄處(臉頰、脖子、易摩擦部位、生殖部位)。整個試驗過程受試者皆會使用保濕劑。試驗設計內容、受試者納入排除條件和療效指標請參考表十三。

表十三 試驗設計[25]

LIBERTY AD CAFÉ 試驗	
試驗中心	歐洲共 73 個試驗中心
受試者人數	325
試驗評估時間	16 週
試驗藥品	<ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab 300 mg 每週一次(起始劑量 600 mg) • Dupilumab 300 mg 每 2 週一次(起始劑量 600 mg)
對照藥品	<ul style="list-style-type: none"> • 安慰劑
主要受試者納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • IGA 分數 3 或 4 分 • 病灶影響面積≥ 10%的 BSA • EASI 分數≥20 • 外用皮質類固醇治療效果不佳 • 曾使用 cyclosporine 治療效果不佳或不耐受 • 不曾使用 cyclosporine 治療但存在禁忌症

LIBERTY AD CAFÉ 試驗	
主要受試者排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 使用外用皮質類固醇會有嚴重副作用者 • 在試驗前 4 週內曾使用全身性吸收 cyclosporine、全身性吸收類固醇或接受照光治療；試驗前 8 週曾使用 azathioprine、methotrexate、mycophenolate 等藥品。
主要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • 達 EASI 75 的受試者比例
次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • IGA 分數達 0 或 1 且至少降低 2 分的受試者比例 • NRS 改善至少 3 分和至少 4 分的受試者比例

II. 試驗基礎資料

整體而言，各治療組別的基礎值相近，而由於此試驗未在亞洲國家執行，因此亞洲受試者較少。試驗基礎資料重點彙整於表十四。

表十四 試驗基礎資料[25]

	安慰劑+TCS (N=108)	Dupilumab 2 週一次+TCS (N=107)
年齡中位數, 歲(IQR)	37.5 (29.0-49.0)	38.0 (25.0-47.0)
種族, n (%)		
白種人	104 (96.3)	104 (97.2)
黑種人或非洲裔美國人	0	0
亞洲人	2 (1.9)	2 (1.9)
病程中位數, 年(IQR)	28.5 (19.5-40.0)	29.0 (19.0-43.0)
病灶佔 BSA 中位數, % (IQR)	53.0 (38.3-69.3)	55.0 (44.0-66.0)
EASI 中位數(IQR)	31.7 (24.2-40.7)	31.6 (25.2-39.2)
IGA 中位數 (IQR)	3.0 (3.0-4.0)	3.0 (3.0-4.0)
IGA 4 分, n (%)	52 (48.1)	50 (46.7)
NRS 中位數(IQR)	6.9 (4.9-8.1)	7.0 (5.4-8.0)
DLQI 中位數(IQR)	13.0 (6.0-19.5)	14.0 (8.0-22.0)

TCS: topical corticosteroid ; IQR: interquartile range ; BSA: body surface area ; EASI: Eczema Area and Severity Index ; IGA: Investigator's Global Assessment ; NRS: numerical rating scale ; DLQI: Dermatology Life Quality Index

III. 療效結果

根據第 16 週的臨床試驗結果，以 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療曾以 cyclosporine 治療後效果不佳、不耐受或具有禁忌症之異位性皮膚炎病人，其受試者達 EASI 75 的比例、IGA 至少改善 2 分且達 0 或 1 分的比例以及 NRS 改善 4 分的比例皆高於安慰劑組，且具統計顯著差異(p<0.001)。療效結果重點彙整於表十五。

表十五 療效結果[25]

	安慰劑+TCS (N=108)	Dupilumab Q2W+TCS (N=107)	p 值
達 EASI 75, n (%)	32 (29.6)	67 (62.6)	p<0.001
達 EASI 50, n (%)*	47 (43.5)	91 (85.0)	p<0.001
達 EASI 90, n (%)*	13 (12.0)	49 (45.8)	p<0.001
曾使用 cyclosporine 的 病人達 EASI 75, n (%)	19 (26.4)	40 (58.0)	p<0.001
IGA 分數達 0 或 1 且至 少減少 2 分, 人數(%)	15 (13.9)	43 (40.2)	p<0.001
NRS 改善≥4 分, n/N (%)	13/91 (14.3)	43/94 (45.7)	p<0.001

*事後分析

Q2W: 隔週 1 次; TCS: topical corticosteroid; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NRS: numerical rating scale

IV. 安全性結果

整體而言，各治療組別的不良反應發生率相近，但使用 dupilumab 合併外用皮質類固醇的受試者相較於使用安慰劑合併外用皮質類固醇，有較高比例的注射反應和結膜炎發生率。試驗的安全性結果重點彙整於表十六。

表十六 不良反應發生率[25]

受試者發生不良反應的比例 n (%)	安慰劑+TCS (N=108)	Dupilumab 2 週一次+TCS (N=107)
≥1 項不良反應	75 (69.4)	77 (72.0)
任何藥品相關不良反應	20 (18.5)	36 (33.6)
死亡	0	0
任何嚴重不良反應	2 (1.9)	2 (1.9)
任何藥品相關嚴重不良反應	0	0
感染和傳染病	44 (40.7)	49 (45.8)
異位性皮膚炎	16 (14.8)	8 (7.5)
全身性障礙和投藥部位狀況	12 (11.1)	9 (8.4)
疲勞	1 (0.9)	4 (3.7)
注射部位反應	0	1 (0.9)
注射部位發紅	1 (0.9)	1 (0.9)
注射部位腫脹	1 (0.9)	0
周邊水腫	3 (2.8)	0
皮膚感染	9 (8.3)	2 (1.9)
治療後發生的結膜炎	12 (11.1)	30 (28.0)

受試者發生不良反應的比例 n (%)	安慰劑+TCS (N=108)	Dupilumab 2 週一次+TCS (N=107)
結膜炎	3 (2.8)	12 (11.2)
過敏性結膜炎	7 (6.5)	16 (15.0)
腺病毒結膜炎	0	1 (0.9)
細菌性結膜炎	2 (1.9)	1 (0.9)
病毒性結膜炎	1 (0.9)	1 (0.9)

V. 病人生活品質

整體而言，使用 dupilumab 合併外用皮質類固醇的受試者 DLQI 改善分數 ≥ 4 分的比例為 87.6%，安慰劑組為 44.2%，顯示使用 dupilumab 相較於安慰劑能顯著改善病人健康相關生活品質($p < 0.001$)。

VI. 小結

總結來說，對曾使用 cyclosporine 治療無效、不耐受或因存在禁忌症而不適合使用 cyclosporine 的病人而言，以 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療嚴重異位性皮膚炎，相較於安慰劑合併外用皮質類固醇組可有效改善病人的症狀以及生活品質，且病人可良好耐受。

B. 系統性文獻回顧與統合分析研究

a. Wang et al., 2018[28]

Wang 等人於 2018 年發表的系統性文獻會暨統合分析研究，主要目的為評估 dupilumab 治療異位性皮膚炎的整體療效及安全性。作者截至 2017 年 9 月檢索了 PubMed、Embase、Cochrane Library、Chinese Biological Medicine 等資料庫，最後共納入 6 篇隨機對照試驗，共 2,447 名受試者的數據進行合併分析^{gg}。

綜合各試驗的療效統合分析結果，dupilumab 組相較於安慰劑組能顯著改善 EASI 分數(SMD^{hh}: -0.89, 95 CI: -1.0 至 -0.75, $p < 0.001$)，且具中度異質性($I^2=45\%$, $p=0.06$)；相較於安慰劑組有統計上顯著較高比例的受試者達 IGA 0 或 1 分(RRⁱⁱ: 3.82, 95% CI: 3.23 至 4.51, $p < 0.001$)，且具低度異質性($I^2=16\%$, $p=0.3$)；相較於安慰劑組能顯著降低病灶佔 BSA 比例(SMD: -0.83, 95% CI:

^{gg} 納入的試驗除了 SOLO 1、SOLO 2 和 CHRONOS 等 3 項樞紐試驗試驗外，尚包括 3 項臨床第二期的試驗，合併分析的 dupilumab 施打頻次包括每週施打與隔週施打。

^{hh} SMD: standardized mean difference 標準化平均數差異。

ⁱⁱ RR: relative risk 相對風險。

-0.90 至 -0.75, $p < 0.001$), 且異質性不具統計顯著差異($I^2=9%$, $p=0.36$); 相較於安慰劑組能顯著降低 NRS 分數(SMD: -0.81, 95% CI: -0.96 至 -0.66, $p < 0.001$), 但具有高度異質性($I^2=71%$, $p < 0.001$); 相較於安慰劑組能統計上顯著增加 DLQI 分數(SMD: -0.78, 95% CI: -0.89 至 -0.66, $p < 0.001$), 但具統計上顯著異質性($I^2=53%$, $p=0.04$)。

若單獨參考 dupilumab 隔週施打一次的次族群分析結果, dupilumab 組在 EASI 分數的改善(SMD: -0.86, 95% CI: -1.02 至 -0.71)、達 IGA 0 或 1 分的病人比例(RR: 3.89, 95% CI: 3.02-5.00)、減少病灶佔 BSA 比例(SMD: -0.85, 95% CI: -0.96 至 -0.74)、NRS 分數的改善(SMD: -0.76, 95% CI: -0.99 至 -0.54)以及 DLQI 分數的改善(SMD: -0.76, 95% CI: -0.94 至 -0.57)皆統計上顯著優於安慰劑組。

在安全性分析方面, 使用 dupilumab (42%)與安慰劑(43%)的不良反應發生率相當(RR: 1.0, 95% CI: 0.96 至 1.04, $p=0.83$), 且具低度異質性($I^2=11%$, $p=0.34$)。若單獨參考 dupilumab 隔週施打一次的次族群分析結果, 則不良反應發生率為 41.9% (RR: 1.0, 95% CI: 0.94 至 1.06, $p=0.97$)。

根據作者結論, dupilumab 以每週施打或隔週施打的方式投予, 皆能有效緩解中至重度異位性皮膚炎的症狀以及改善病人的生活品質, 且安全性數據為可接受的, 惟長期使用 dupilumab 的療效與安全性仍需更多試驗進一步闡明。

(五)建議者提供之資料

建議者自評 Dupixent (dupilumab)為突破創新新藥, 並於送審資料中提供系統性文獻回顧報告。報告中共納入包含照光治療、免疫抑制治療和生物製劑治療等 51 篇試驗相關文獻, 並指出因缺乏直接比較試驗以及各試驗間存在高度異質性, 因此不適合進行統合分析。另外, 建議者提供的療效相關文獻還包括 3 項樞紐試驗文獻、1 項隨機對照試驗文獻、1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究以及 1 篇 NICE 的醫療科技評估報告。整體而言, 建議者所提供的療效資料論述完整, 惟主要醫療科技評估組織之評估報告部分並未提供澳洲 PBAC 及加拿大 CADTH 的評估報告。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

基於建議者所擬之健保給付規定，預期本品之治療地位會作為經照光治療以及其他系統性治療無效後使用。由於現行於我國具異位性皮膚炎許可適應症且收載於健保的藥品皆為局部外用劑，考量其藥理分類、劑型與臨床治療地位皆與本案藥品不同，因此本報告認為目前並無合適之活性對照藥品可為本案適應症之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH/pCODR (於 2018 年 7 月 9 日公告)

由於目前 dupilumab 仍缺乏與其他治療異位性皮膚炎藥品的比較試驗，因此 dupilumab 相較於現有治療的臨床效益仍不明確。除此之外，現階段的臨床實證尚無法將 dupilumab 的臨床試驗結果外推至實際的臨床使用情境，且缺乏長期的安全性數據以及不適合使用外用製劑族群的療效及安全性數據。

基於上述理由，CADTH 不建議給付 dupilumab 用於局部製劑控制不佳，或不適合使用外用製劑之中、重度異位性皮膚炎成年病人。

(2) 澳洲 PBAC (於 2018 年 7 月公告)

PBAC 基於 dupilumab 治療地位以及成本效果的不確定性，不建議給付 dupilumab 用於治療曾以 cyclosporine 治療效果不佳、不耐受或存在禁忌症之重度異位性皮膚炎成年病人。其中，重度異位性皮膚炎的定義為研究者總體評估分數 4 分。

(3) 英國 NICE (於 2018 年 8 月 1 日公告)

NICE 建議 dupilumab 可做為成人中至重度異位性皮膚炎病人的治療選項，使用的限制如下：

- A. 至少須對 1 種系統性治療無效，例如 cyclosporine、methotrexate、azathioprine 或 mycophenolate mofetil；或是對這類藥品不耐受或有禁忌症。
- B. 廠商須依照商業協議(commercial arrangement)供應 dupilumab。

當 dupilumab 在第 16 週對異位性皮膚炎的治療反應不佳時，則需停藥。其中足夠的治療反應定義為：

- A. 與剛治療時相比，EASI 至少改善 50% (EASI 50)。
- B. 與剛治療時相比，DLQI 至少改善 4 分。

3. 相對療效與相對安全性

以「atopic dermatitis」、「atopic eczema」、「dupilumab」為關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 得到 93 筆資料；PubMed 得到 23 筆資料；Embase 得到 72 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀，最後納入 SOLO 1、SOLO 2、LIBERTY AD CHRONOS、LIBERTY AD CAFÉ 共 4 項隨機對照試驗以及 Wang 等人於 2018 年發表的 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究。惟上述研究皆為安慰劑對照之設計，無法得知 dupilumab 相較於活性藥品的相對療效。

在療效方面，根據 SOLO 1、SOLO 2 和 CHRONOS 試驗針對不適用外用製劑治療或治療效果不佳病人的評估結果，以 dupilumab 單獨治療或合併外用皮質類固醇治療中至重度異位性皮膚炎 16 週，或以 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療 52 週，病人達 EASI 75 和 IGA 0 或 1 分的比例皆顯著高於安慰劑組。而在 CAFÉ 試驗中，針對曾經以 cyclosporine 治療無效、不耐受或不適合使用 cyclosporine 之嚴重異位性皮膚炎病人，以 dupilumab 合併外用皮質類固醇治療 16 週的療效也同樣顯著優於安慰劑組。各試驗的重要療效指標結果如表十七。

另外，根據 Wang 等人於 2018 年發表的系統性文獻回顧暨統合分析研究，dupilumab 隔週施打一次的次族群組分析結果顯示，dupilumab 組在 EASI 分數的改善(SMD: -0.86, 95% CI: -1.02 至-0.71)、達 IGA 0 或 1 分的病人比例(RR: 3.89, 95% CI: 3.02-5.00)、減少病灶佔 BSA 比例(SMD: -0.85, 95% CI: -0.96 至-0.74)、NRS 分數的改善(SMD: -0.76, 95% CI: -0.99 至-0.54)以及 DLQI 分數的改善(SMD: -0.76, 95% CI: -0.94 至-0.57)皆顯著優於安慰劑組。

在安全性方面，整體而言，病人皆可以良好耐受 dupilumab，發生率較高的不良反應主要為注射部位反應和結膜炎。

4. 醫療倫理

目前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錄病人團體、消費者與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

表十七 隨機對照試驗療效整理

試驗名稱	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS		CHRONOS		CAFÉ	
追蹤時間	16 週		16 週		16 週		52 週		16 週	
試驗藥品	安慰劑 (N=224)	D (N=224)	安慰劑 (N=236)	D (N=233)	安慰劑 (N=315)	D+TCS (N=106)	安慰劑 (N=264)	D+TCS (N=89)	安慰劑 (N=108)	D+TCS (N=107)
IGA 分數達 0 或 1 且至少減少 2 分										
n (%)	23 (10)	85 (38)	20 (8)	84 (36)	39 (12)	41 (39)	33 (13)	32 (36)	15 (13.9)	43 (40.2)
p 值	p<0.001		p<0.001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.001	
達 EASI 75										
n (%)	33 (15)	115 (51)	28 (12)	103 (44)	73 (23)	73 (69)	57 (22)	58 (65)	32 (29.6)	67 (62.6)
p 值	p<0.001		p<0.001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.001	
達 EASI 50										
n (%)	55 (25)	154 (69)	52 (22)	152 (65)	118 (37)	85 (80)	79 (30)	70 (79)	47 (43.5)	91 (85.0)
p 值	p<0.001		p<0.001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.001	
NRS 改善≥4 分										
n/N (%)	26/212 (12)	87/213 (41)	21/221 (10)	81/225 (36)	59/299 (20)	60/102 (59)	32/249 (13)	44/86 (51)	13/91 (14.3)	43/94 (45.7)
p 值	p<0.001		p<0.001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.001	
NRS 改善≥3 分										
n/N (%)	38/221 (17)	103/220 (47)	29/226 (13)	117/231 (51)	85/306 (28)	69/105 (66)	40/256 (16)	49/88 (56)	N/A	N/A
p 值	p<0.001		p<0.001		p<0.0001		p<0.0001		N/A	

D: dupilumab ; TCS: topical corticosteroid ; EASI: Eczema Area and Severity Index ; IGA: Investigator's Global Assessment ; NRS: numerical rating scale

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)	於 2018 年 7 月 9 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2018 年 8 月 1 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2018 年 9 月 10 日公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一篇成本效益評估文獻。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [15]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, 以下簡稱 CADTH) 於 2018 年 7 月 9 日公布 dupilumab 用於治療中至重度異位性皮膚炎成人患者的評估決議。加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 不建議將 dupilumab 收載用於局部藥物治療無效/不適合使用之中重度異位性皮膚炎成人患者。不建議的原因如下:(1) CDEC 認為建議者所執行的四個第三期臨床試驗 (SOLO 1、SOLO 2、LIBERTY AD CAFÉ 以及 LIBERTY AD CHRONOS), 其對照組並非臨床常用之治療, 雖然臨床試驗證明 dupilumab 相對於安慰劑能改善異位性皮膚炎的嚴重度、症狀以及生活品質, 然而 dupilumab 相對於現有治療之有效程度仍屬未知。(2) dupilumab 目

前尚有部分臨床證據不足，例如：長期安全性資料不足、臨床試驗結果是否能外推至實際臨床上會使用到 dupilumab 會使用的病人，且缺乏「不建議使用局部治療族群」的相關療效及安全性。

Dupilumab 於加拿大的建議給付價為 1,153.85 加幣/300mg。第一年使用 dupilumab 的費用約為 31,154 加幣，第二年之後則每年費用約為 30,000 加幣。

建議者針對局部藥物治療無效/不適合使用之中重度異位性皮膚炎成人患者執行 dupilumab 附加於標準治療（standard of care，以下簡稱 SOC）的成本效用分析（cost-utility analysis，以下簡稱 CUA），對照組為標準治療（中效的局部類固醇或局部免疫抑制劑）。建議者引用 LIBERTY AD CHRONOS 的結果作為第一年使用情形，並模擬後續長期使用 dupilumab 的情形，模型將病人分成三種狀態：使用 dupilumab 附加於標準治療、僅用標準治療，以及死亡。此模型之分析觀點為加拿大公共醫療體系，評估期間為終生，並以 1.5% 作為年折現率。分析結果顯示，相較於標準治療組，使用 dupilumab 附加於標準治療的遞增成本效用比值（incremental cost-utility ratio，以下簡稱 ICUR 值）約為 89,723 加幣/QALY。

共同藥物審查（Common Drug Review，以下簡稱 CDR）認為建議者所送交的經濟模型有下述幾個主要限制：（1）建議者的分析模型缺乏部分相關比較品（例如：alitretinoin、免疫抑制劑或光療）。（2）建議者假設部分 dupilumab 使用者的遵醫囑性不佳，因此會減少部分藥費，然而卻未將相關療效以及效用值連帶調整。（3）建議者假設使用 dupilumab 的組別對生活品質的改善為終生，而對照組的效用則會逐年降低。（4）建議者假設 dupilumab 的年停用率為 2.4%，較 SOLO 臨床試驗的停用率 6.3% 為低。（5）對於不能使用局部治療的族群，dupilumab 附加於標準治療是否具成本效益仍未知。

CDR 調整上述參數後，使用 dupilumab 附加於標準治療的 ICUR 值約為 579,672 加幣/QALY。基於重新分析之結果，需將價格降低 84% 以符合成本效益。

2. PBAC（澳洲）[16]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）於 2018 年 7 月公布評估報告，不建議將 dupilumab 收載用於對 cyclosporin 治療無效/無法耐受/存有禁忌症之重度異位性皮膚炎成人患者。PBAC 對於 dupilumab 限縮用於 cyclosporin 治療無效/無法耐受/存有禁忌症之重度異位性皮膚炎此一情境具有疑義，且成本效用分析的結果具有不確定性，因此不建議收載 dupilumab。

建議者送交一份經濟模型，使用 CAFÉ 和 CHRONOS 臨床試驗的次族群結果作為參數，並採用馬可夫模型進行成本效用分析。研究模型分為四種健康狀

態：誘導期 (induction)、達 EASI-75 標準 (EASI-75 responder)、未達 EASI-75 標準 (EASI-75 non-responder)，以及死亡。建議者引用臨床試驗中的效用參數，並且以三個月為一個週期，評估期間為五年。分析結果顯示，相較於安慰劑組，在基礎情境下之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱為 ICER 值) 約為 45,000-75,000 澳幣/QALY。

針對建議者的成本效用分析，經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, 以下簡稱 ESC) 注意到有部分參數以及架構具有疑義。ESC 注意到建議者所引用的效用參數來自於臨床試驗中小樣本數之結果^{kk}，因此參數具有高度不確定性；且建議者在兩組效用參數未達顯著差異之下，假設對 dupilumab 有反應之族群相較於對照組的有反應之族群的效用參數較高，會使結果對 dupilumab 有利。此外，ESC 認為建議者在估算藥品使用量方面略有低估，以及忽略考量即使未使用 dupilumab，疾病也可能會漸漸改善之情形，皆可能低估 dupilumab 的 ICER 值。最終，PBAC 認為建議者引用臨床試驗第 16 週的結果並外推至五年，會增加結果的不確定性，且此參數引用對於 ICER 值的影響最為關鍵。

財務影響方面，PBAC 注意到建議者分析財務影響時，未考量給付限制以外可能使用 dupilumab 族群，例如：中度的異位性皮膚炎患者、小於 18 歲族群，以及部分雖對 cyclosporin 有效或無禁忌症，但仍可能使用 dupilumab 之患者。PBAC 認為倘若考量上述可能在給付限制之外的族群，dupilumab 可能需要擬定風險分攤協議 (Risk Share Agreement)。

3. NICE (英國) [17]

英國國家健康暨照顧卓越研究院 (NICE) 於 2018 年 8 月 1 日公布醫療科技評估報告，建議收載 dupilumab 用於治療中至重度異位性皮膚炎之成人患者，且必須符合以下條件：(1) 病人使用至少一種系統性治療 (例如：ciclosporin^{ll}、methotrexate、azathioprine 和 mycophenolate mofetil) 無效，或是對上述治療有無法耐受或是禁忌之情形；(2) 建議者需提供用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)^{mmm}。上述病人治療達 16 週後，倘若治療無效則需停用 dupilumab。有效治療定義為降低起始 EASI 值達 50%，且 DLQI 至少降低 4 分。

建議者送交一份經濟模型，模擬 dupilumab (合併／不合併局部類固醇) 對照最佳支持性療法，用於無法使用免疫抑制劑或免疫抑制劑治療無效之中重度異位性皮膚炎病人的成本效用分析。此模型於前 52 週採用決策樹模型模擬，將病人分成使用 dupilumab 治療以及使用最佳支持性療法兩組，並根據第 16 週的治

^{kk} 安慰劑組 (n=9)；dupilumab 組 (n=28)。

^{ll} Ciclosporin 即為 cyclosporin。

^{mmm} 廠商針對 dupilumab 提供用藥可近性方案，採用簡易折扣 (simple discount) 方式。

療反應情形，再分成治療有效以及無效之分支。使用 dupilumab 之病人倘若於第 16 週時被認定治療無效，則會轉成使用最佳支持療法。在治療起始 52 週之後，則使用馬可夫模型模擬長期治療（61 年）之情形，以一年為一個週期，並將上述的病人分成：使用 dupilumab 維持治療、最佳支持性療法，以及死亡共三種狀態。病人於維持治療狀態可隨時因任何原因（治療無效、副作用或喜好）轉換成最佳支持性療法。在此分析模型中，建議者假設 dupilumab 會使病人的生活品質改善，但不會延長生命。

分析結果顯示 dupilumab 合併局部類固醇的使用，相對於最佳支持性療法，其 ICER 值約在 27,410 英鎊/per QALY 至 28,495 英鎊/per QALY 之間。委員會認為 dupilumab 合併局部類固醇對於無法使用免疫抑制劑或免疫抑制劑治療無效之中重度異位性皮膚炎病人為具有成本效益的選項。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[18]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC）於 2018 年 9 月 10 日公布建議報告，建議收載 dupilumab 用於治療中至重度異位性皮膚炎之成人患者。上述病人須為系統性免疫抑制劑（例如 ciclosporin）治療無效，或是無法使用系統性免疫抑制劑治療，才可使用 dupilumab。使用 dupilumab 治療經 16 週仍無效，則須考慮停止用藥。SMC 並建議採用 PAS，讓 dupilumab 更具有成本效益。

建議者提交經濟模型，分析 dupilumab 用於無法使用免疫抑制劑或免疫抑制劑治療無效之中重度異位性皮膚炎病人的成本效用分析，並以最佳支持性療法^{mn}作為對照組，評估情境為終生。此經濟模型使用決策樹模擬起始治療第一年情境，並於長期分析使用馬可夫模型。在馬可夫模型的部分，dupilumab 組根據病人是否有效治療決定其費用和效用值，最佳支持性療法組則未依據治療反應而有差別，採用平均值作為參數。建議者依據引用臨床試驗參數之不同，將分析分為 dupilumab 合併局部類固醇治療族群（CAFÉ+CHRONOS CAFÉ-like）以及使用 dupilumab 做為單一治療（SOLO CAFÉ-like）族群，並假設每年停用 dupilumab 的比例約為 3.7%。分析結果顯示，在基礎情境下，dupilumab 合併局部類固醇治療相對於最佳支持性療法的 ICER 值為 35,351 英鎊/QALY；dupilumab 單一治療相對於最佳支持性療法的 ICER 值則為 29,504 英鎊/QALY。

^{mn} 最佳支持療法：如潤膚劑、中低效局部類固醇，以及使用強效局部類固醇、口服類固醇或外用免疫調節劑（calcineurin inhibitor）作為救援治療。

5. 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）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：無設限 排除條件：無設限
Intervention	dupilumab OR dupixent
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、 cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 11 月 7 日，以 dupilumab 或 dupixent 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依據前述搜尋策略，分別於 PubMed 尋獲 2 篇，Embase 尋獲 2 篇，Cochrane Library 尋獲 0 篇，去除重複文獻後，僅 2 篇符合 PICOS。本摘述兩篇研究結果如下：

第一篇文獻為 dupilumab 廠商所進行之研究[33]。此篇以美國醫療保健支付者的觀點，進行 dupilumab 相對於標準治療的定價策略分析（value-based price）。研究評估期間為終生，年折現率採 3%。相關療效以及效用參數採用臨床試驗 LIBERTY AD SOLO 的結果，以 EASI-75 的達成率作為療效指標，並將每年 dupilumab 的停用率設為 6.3%。並設計前 16 週使用決策樹模擬，並於 16 週之後進入馬可夫模型，其馬可夫模型將健康狀態分成三種狀態：繼續使用 dupilumab 治療、dupilumab 無效轉換成標準治療及死亡。模型列入相關費用包含：藥品費用、訓練病患注射藥品的費用、診察費用、住院費用、急診費用，以及治療不良反應（注射部位疼痛、過敏性結膜炎、感染性結膜炎以及其他感染）費用。對治療有效的患者，因異位性皮膚炎的嚴重度下降，因此醫療資源的使用會較低；反

之，對治療無效的患者則較高。敏感度分析呈現用 EASI-50 達成率作為療效指標之結果，亦針對評估期間、停用率等參數分析。分析結果顯示，倘若具成本效益的閾值設於 100,000 美金/QALY，則 dupilumab 建議年費用為 28,769 美金；倘若閾值為 150,000 美金/QALY，則 dupilumab 建議年費用為 39,941 美金；換言之，以 dupilumab 建議價格為 1423.08 美元/300mg，年費用約為 37,000 美金的情況下，dupilumab 具成本效益。

第二篇文獻未有全文[34]，故本報告僅摘述其摘要。此篇文獻主要探討 dupilumab 用於局部治療無效的中重度異位性皮膚炎患者之成本效益分析，對照組為常用治療（usual care）。此篇以以美國醫療保健支付者的觀點，使用馬可夫模型分析，並以 EASI-50、EASI-75、EASI-90 的達成率作為療效指標。分析結果顯示，整體中重度異位性皮膚炎患者使用 dupilumab 相對於常用治療的 ICER 值則為 124,500 美金/QALY。於治療重度異位性皮膚炎的病人，其 ICER 值約為 95,800 美金/QALY，較治療中度異位性皮膚炎的 ICER 值低（160,000 美金/QALY）。研究結論認為，dupilumab 用於重度異位性皮膚炎病人具成本效益，即使用於中度異位性皮膚炎的病人，ICER 值仍低於常見的閾值。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇成本效益評估文獻，與本報告於電子資料庫相關文獻部分所呈現的文獻相同，相關內容已摘述，故不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2011 至 2015 年的全民健康保險醫療統計顯示[35]，特異性皮膚炎及有關病態（ICD-9-CM：691）就醫人數平均每年約 56 萬人，其中 20 歲以上成人，平均每年約 26 萬人就醫，兒童及青少年每年約 30 萬人就醫。若不分年齡，就醫人數之性別中，男女比約為 1：1.2。

在醫療費用支出方面，根據 2015 年門、住診（包括急診）合計醫療費用統計顯示，主診斷為特異性皮膚炎及有關病態的病人，其相關醫療支出的點數約為 3.36 億點，若只考量 20 歲以上成人患者之相關醫療支出時，其支出點數約為 1.76 億點。

(二)核價參考品之建議

Dupilumab 建議者申請以突破創新新藥進行收載，倘若經審議認定 dupilumab 屬突破創新新藥，則 dupilumab 不需要核價參考品；然若 dupilumab 經審議不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量說明如下：

Dupilumab 在 WHO ATC/DDD Index 2018 [11]編碼為 D11AH05，屬「D11AH – Agents for dermatitis, excluding corticosteroids」一類。而同屬 D11AH，且經查詢衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證」網頁[12]，目前於我國取得許可證且核可用於治療中重度異位性皮膚炎的成分品項為 tacrolimus (D11AH01) 及 pimecrolimus (D11AH02) 共兩種，皆為局部治療的藥膏品項。然而，dupilumab 申請的許可適應症為「用於治療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成人患者」，dupilumab 的藥理作用亦與 tacrolimus 及 pimecrolimus 不同，因此本報告認為 dupilumab 目前無合適的核價參考品可供參考。

(三)財務影響

建議者預估 dupilumab (以下簡稱本品) 納入健保給付後，使用本品人數約為第一年 160 人至第五年 450 人，年度藥費約為第一年 1 億元至第五年 3 億元，因本品屬新增藥品，年度藥費即為本品的財務影響。有關建議者分析財務影響之相關假設說明如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品納入健保給付後，治療地位相當於系統性治療及光照治療無效之後線，屬新增的臨床地位。
2. 符合本品使用條件人數：建議者估算符合本品使用條件人數的考量如下述：
 - (1) 建議者使用 2003 年至 2013 年的健保資料庫百萬歸人檔分析異位性皮膚炎患者使用免疫抑制劑以及照光治療的人數，並將使用情形分為六組⁰⁰。將分析出的人數以 23 倍放大回推全人口數，再使用線性迴歸預估 2019 年至 2023 年的使用人數，並依據文獻乘上該免疫抑制劑治療或照光治療後仍未達疾病改善之比例^{PP}，即為使用免疫抑制劑治療或照光治療後無效之人數。

⁰⁰ 六組分別為：(1) azathioprine、(2) cyclosporine、(3) methotrexate、(4)照光治療(51018B、51019B)、(5)使用兩種以上的免疫抑制劑、(6)照光治療+免疫抑制劑。

^{PP} 建議者假設各組別有不同的治療後仍未達疾病改善比例略有不同：使用 azathioprine 的病人約有 52%治療一年後仍達疾病改善[36]；cyclosporine 的病患約有 55%使用 6-8 週即達相對療效[37]；methotrexate 的病患約有 75%於第 12 週清除病灶或症狀減輕[38]；69%病患使用 NB-UVB 治療達到完全反應[39]；使用大於一種免疫抑制劑疾病仍未達控制的病人約有 53.4%[40]。

- (2) 上述使用免疫抑制劑治療或照光治療無效的病人，依據建議者建議的給付規範，仍需轉換至藥物治療或照光治療。建議者認為臨床上並非 100% 接受後續治療，並假設：a. 藥物治療無效，並且接續使用照光達完整治療療程的比例約為 75-80%；b. 照光治療無效，而接續使用藥物治療達完整療程的比例較高，約為 80-85%。
- (3) 上述病人轉換治療方式且經完整治療療程之後，仍有部分比例的病人未達疾病改善⁹⁹，此即為符合本品使用條件族群。
3. 本品使用人數：建議者考慮醫院進藥時程，假設市場滲透率約為第一年 30% 至第五年 68%。將符合本品使用條件人數乘以市場滲透率後，預估本品納入健保給付後未來五年的使用人數約為第一年 160 人至第五年 450 人。
4. 本品年度藥費：
 - (1) 建議者以本品每兩週需使用一支，一年共 26 支，乘以建議給付價，即為本品年度藥費。考量本品在起使治療時須使用 2 支，建議者將推估人數扣掉前一年之人數，即為每年新發人數，依此計算起始治療劑量之藥費。預估本品納入健保給付後，本品年度藥費約為第一年 1 億元至第五年 3 億元。
 - (2) 建議者說明因本品有設暫緩續用的條件，此年度藥費估算結果已屬高估。
5. 財務影響：根據上述，建議者預估本品納入健保給付之後，年度藥費約為第一年 1 億元至第五年 3 億元。因本品屬新增關係，未有任何取代藥費，故本品的財務影響即為年度藥費。

本報告認為建議者所提供之財務影響分析完整，但依據建議者所提供之給付規範建議，本報告微調部分架構，相關評論陳述如下：

1. 臨床地位：本報告認為建議者之假設應屬合理，本品屬於新增的臨床地位。
2. 符合本品使用條件人數：關於符合本品使用條件人數推估，本報告有以下評論：
 - (1) 建議者所使用的資料庫為百萬歸人檔，因建議者將使用族群細分為六組，導致樣本數過少，在放大回推人數的過程中易受小樣本結果波動。本報告以 2013 年至 2017 年全人口資料庫分析結果¹⁰⁰，並使用線性迴歸推估本品納入給付後未來五年可能的使用人數。
 - (2) 檢視建議者針對免疫抑制劑治療後無效之比例所引用的文獻，由於相關文獻的病人嚴重度可能略有不同，參數具有不確定性，但考量相關文獻亦不多，本報告另諮詢臨床醫師於臨床上觀察之經驗以驗證。臨床專家認為臨床上觀察到 cyclosporine 的療效較佳，methotrexate 和 azathioprine 雖稍差，

⁹⁹ 依據後線治療不同而乘上不同比例：後續照光治療仍不佳的比例約為 31%[39]，後續使用免疫抑制劑仍治療不佳的比例約為 53%[40]。

¹⁰⁰ 分析條件為：診斷為異位性皮膚炎（ICD-9-CM：691.8、ICD-10-CM：L20.9、L20.89），並且該年度使用三筆以上免疫抑制劑（azathioprine、cyclosporine、methotrexate、mycophenolate）或是使用一次以上照光治療（51019B、51018B）即為本品可能的使用族群。

但亦有五六成的病患經治療後獲得改善。綜合上述考量，本報告微調使用免疫抑制劑後仍無效之比例參數，依據相關文獻[36, 41]以及專家意見，假設經 methotrexate 和 azathioprine 治療後約有 48% 病人治療無效，cyclosporine 則約為 35%。

- (3) 關於轉換治療且完成療程的比例^{SS}，建議者未詳述參考來源。針對藥物治療無效接續照光達完整治療療程的比例，本報告使用健保資料庫分析照光治療患者中使用達三個月以上的比例僅約為一半，以此做為估算參數。此外，考量建議者所建議的給付規定「限用於經照光治療及其他系統性治療無效（治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷），或因醫療或非醫療因素無法接受照光治療及因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之異位性皮膚炎患者」，給付條件中除限制治療無效之患者使用外，其他任何因素均可能進行使用本品，因此本報告將未能完成療程的病人納入本品使用人數的估算。
- (4) 建議者提及因 cyclosporine 目前並無核可用於異位性皮膚炎適應症，可能有部分使用人數未申報健保，本報告諮詢臨床醫師關於免疫抑制劑於臨床上所使用人數之相對比例，以概估目前可能未申報健保的人數，然臨床專家認為目前申報資料接近臨床使用情形。

經上述調整之後，本報告評估符合本品使用條件人數約為第一年 700 人至第五年 870 人。

3. 本品使用人數：本報告根據建議者估算之市占率，預估本品納入健保給付後的使用人數約為第一年 210 人至第五年 590 人。
4. 本品年度藥費：
 - (1) 建議者估算療程費用方式應屬合理，依據建議者建議給付價，預估本品納入健保給付之後，本品年度藥費約為第一年 1.4 億元至第五年 3.9 億元。
 - (2) 關於建議者暫緩續用的條件，臨床專家認為臨床上病人病情的變動幅度大，EASI 指標亦可能在短時間有很大的變化。本報告考量指標的不確定性，未將建議者的暫緩續用條件納入財務影響。
5. 財務影響：因本品屬新增關係，未有任何取代藥費，故本品的年度藥費即為財務影響，對健保未來五年的財務影響約為第一年 1.4 億元至第五年 3.9 億元。

^{SS} 即藥物治療無效，並且接續使用照光達完整治療療程的比例約為 75-80%；照光治療無效，而接續使用藥物治療達完整療程的比例較高，約為 80-85%。

七、經濟評估結論

1. 主要醫療科技評估組織評估建議彙整如後：

- (1) 加拿大 CADTH：不建議將 dupilumab 收載用於局部藥物治療無效/不適合使用之中重度異位性皮膚炎成人患者。CADTH 認為建議者所執行的臨床試驗，其對照組並非臨床常用之治療，雖然 dupilumab 相對於安慰劑能改善異位性皮膚炎的嚴重度、症狀以及生活品質，然而相對於現有治療之有效程度仍屬未知。目前亦尚有部分臨床證據不足（例如：長期安全性資料）。
- (2) 澳洲 PBAC：不建議將 dupilumab 收載用於對 cyclosporin 治療無效/無法耐受/存有禁忌症之重度異位性皮膚炎成人患者。PBAC 對於 dupilumab 限縮用於 cyclosporin 治療無效/無法耐受/存有禁忌症之重度異位性皮膚炎此一情境具有疑義，且成本效用分析的結果具有不確定性，因此不建議收載 dupilumab。
- (3) 英國 NICE：建議收載 dupilumab 用於治療中至重度異位性皮膚炎之成人患者，且必須符合以下條件：(1) 病人使用至少一種系統性治療無效，或是對上述治療有無法耐受或是禁忌之情形；(2) 建議者需提供用藥可近性方案。上述病人治療達 16 週後，倘若治療無效則需停用 dupilumab。有效治療定義為降低起始 EASI 值達 50%，且 DLQI 至少降低 4 分。
- (4) 蘇格蘭 SMC：建議收載 dupilumab 用於治療中至重度異位性皮膚炎之成人患者。上述病人須為系統性免疫抑制劑治療無效，或是無法使用系統性免疫抑制劑治療，才可使用 dupilumab。治療經 16 週仍無效，則須考慮停止用藥。

2. 在預算影響方面，本報告認為建議者所提供的財務影響分析大致合理，惟部分可能使用本品的族群未納入考量，因此，本報告微調其架構。經調整計算後，估計納入給付後未來五年使用本品的人數約為第一年 210 人至第五年 590 人，每年藥費約為第一年 1.4 億元至第五年 3.9 億元，因本品屬新增關係，未有任何取代藥費，故本品的年度藥費即為財務影響。

參考資料

1. Napolitano M, Marasca C, Fabbrocini G, Patrino C. Adult atopic dermatitis: new and emerging therapies. *Expert review of clinical pharmacology* 2018; 11(9): 867-878.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10023): 1109-1122.
3. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 14(Suppl 2): 52.
4. Chu C-Y, Lee C-H, Shih IH, et al. Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis. *Dermatologica Sinica* 2015; 33(4): 220-230.
5. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *The Journal of dermatology* 2013; 40(3): 160-171.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71(1): 116-132.
7. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71(2): 327-349.
8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2018; 32(6): 850-878.
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2018; 32(5): 657-682.
10. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1993; 186(1): 23-31.
11. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D11AH. Published 2017. Accessed November 19, 2018.

12. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed November 19, 2018.
13. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-107 年版. 行政院衛生福利部中央健康保險署. Published 2018. Accessed November 20, 2018.
14. 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?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Published 2018. Accessed November 20, 2018.
15. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): Dupilumab (Dupixent-Sanofi-Aventis Canada Inc.). CADTH Common Drug Review. <https://www.cadth.ca/dupilumab>. Published 2018. Accessed November 20, 2018.
16. Dupilumab: Injection 300 mg in 2 mL single dose pre-filled syringe; Dupixent-Public Summary Document (PSD) July 2018 PBAC Meeting. The Pharmaceutical Benefits Scheme.
<http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Dupilumab-psd-july-2018>. Published 2018. Accessed November 20, 2018.
17. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534>. Published 2018. Accessed November 20, 2018.
18. Dupilumab 300 mg solution for injection in pre-filled syringe (Dupixent). Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/>. Published 2018. Accessed November 20, 2018.
19. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine* 2016; 375(24): 2335-2348.
20. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatology and therapy* 2017; 7(2): 243-248.
21. A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD) (SOLO-Continue). ClinicalTrials.gov.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395133?term=NCT02277743&rank=2>. Published 2018. Accessed November 22, 2018.

22. Study of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (SOLO 1). ClinicalTrials.gov. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02277743?term=NCT02277743&rank=1&show_locs=Y#locn. Published 2017. Accessed November 22, 2018.
23. Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (SOLO 2). ClinicalTrials.gov. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02277769?term=NCT02277769&rank=1&show_locs=Y#locn. Published 2017. Accessed November 22, 2018.
24. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10086): 2287-2303.
25. Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (CHRONOS). ClinicalTrials.gov. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02260986?term=NCT02260986&rank=1&show_locs=Y#locn. Published 2017. Accessed November 22, 2018.
26. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *The British journal of dermatology* 2018; 178(5): 1083-1101.
27. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Reviews-Dupilumab. US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000T0C.cfm. Published 2017. Accessed November 23, 2018.
28. Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupilumab/dupilumab-epar-public-assessment-report>. Published 2017. Accessed November 23, 2018.
29. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dermatological science* 2018; 90(2): 190-198.

30. Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget* 2017; 8(65): 108480-108491.
31. Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *International immunopharmacology* 2018; 54: 303-310.
32. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 78(1): 62-69.e61.
33. Kuznik A, Bego-Le-Bagousse G, Eckert L, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatology and therapy* 2017; 7(4): 493-505.
34. Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2018; 17(7): 750-756.
35. 衛生福利部統計處. 衛生福利統計專區: 全民健康保險醫療統計. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1918-113.html>. Accessed November 20, 2018.
36. Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KK, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult outpatients. *The British journal of dermatology* 2015; 172(4): 1122-1124.
37. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2007; 21(5): 606-619.
38. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011; 128(2): 353-359.
39. Fernandez-Guarino M, Aboin-Gonzalez S, Barchino L, Velazquez D, Arsuaga C, Lazaro P. Treatment of moderate and severe adult chronic atopic dermatitis with narrow-band UVB and the combination of narrow-band UVB/UVA phototherapy. *Dermatologic therapy* 2016; 29(1): 19-23.
40. Wei W, Anderson P, Gadkari A, et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *The Journal of dermatology* 2018; 45(2): 150-157.
41. Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi P. Systemic Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 2018.

附錄

附錄一 建議者建議之藥品給付規定

Dupilumab (如 dupixent) (108/00/00) :

用於成人異位性皮膚炎治療部分

甲、 給付條件：限用於經照光治療及其他系統性治療無效(治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療或非醫療因素而無法接受照光治療及因醫療因素而無法接受其他系統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) ≥ 16 。

(2) 所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第(1)點情況。

- i. 治療必須包括足量之照光治療及包括以下三種系統性治療之至少一種，包括 methotrexate、azathioprine、cyclosporine。
- 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記錄。
- iii. Methotrexate 合理劑量須達每週 15 mg。Azathioprine 為 1~3 mg/kg/d。Cyclosporine 為 2.5~5 mg/kg/d。以上任一藥物治療療程須達 3 個月，但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。

乙、 需經事前審查核准使用：

(1) 初次申請時，以 6 個月為 1 個療程，持續使用時每 6 個月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出，並於申請時檢附照片。

(2) Dupilumab 起始劑量 600 mg (300 mg 注射兩劑)，接著以 300 mg 隔週注射一次，且於 16 週時，需先行評估，至少有 EASI 25 療效。

(3) 初次申請後每 6 個月需再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 EASI 50 方可使用，續申請時需檢附照片。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。

丙、 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。

丁、 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%。

戊、 暫緩續用之相關規定：

暫緩續用時機：使用生物製劑治療 2 年後符合 $EASI \leq 16$ 者。

己、 暫緩續用後若疾病再復發達 $EASI \geq 16$ ，可重新申請使用(需附上次療程治療前、後，及本次照片)。

附錄二 療效評估文獻搜尋策略

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/11/22	#1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1,513
	#2	"atopic dermatitis"	2,795
	#3	"atopic eczema"	844
	#4	#1 or #2 or #3	3,216
	#5	dupilumab	147
	#6	#4 and #5	93
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/11/22	#1	"dermatitis, atopic"[MeSH Terms]	18,177
	#2	"Atopic dermatitis"[All Fields]	24,621
	#3	"Atopic eczema"[All Fields]	2,667
	#4	#1 OR #2 OR #3	25,479
	#5	"SAR231893"[Supplementary Concept] OR "SAR231893"[All Fields] OR "dupilumab"[All Fields]	242
	#6	#4 AND #5	155
	#7	#6 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	23
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/11/22	#1	'atopic dermatitis'/exp OR 'atopic dermatitis'	42,662
	#2	'atopic eczema'/exp OR 'atopic eczema'	39,531
	#3	#1 OR #2	43,266
	#4	'dupilumab'/exp OR dupilumab	742
	#5	#3 AND #4	411
	#6	#3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	72

附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字		篇數	篩選後 篇數
Pubmed	2018.11.7	#1	(dupilumab) OR dupixent	238	2
		#2	(((((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis)) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])	244,555	
		#3	#1 AND #2	5	
EMBASE	2018.11.7	#1	dupilumab OR dupixent	730	2
		#2	'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis' OR 'economic evaluation'	221,392	
		#3	#1 AND #2	10	
EMBASE	2018.11.7	#1	dupilumab OR dupixent	146	0
		#2	cost effectiveness analysis in All Text OR cost utility analysis in All Text OR cost benefit analysis in All Text OR cost minimization analysis in All Text - (Word variations have been searched)	20,701	
		#3	#1 AND #2	2	

杜避炎注射劑 300 毫克 (DUPIXENT solution for injection 300mg)

醫療科技評估報告「建議者意見之回應說明」

藥品名稱	DUPIXENT solution for injection 300mg	成分	dupilumab
建議者	賽諾菲股份有限公司		
藥品許可證持有商	賽諾菲股份有限公司		
含量規格劑型	300mg/2ml；2 毫升預充填注射針筒裝；皮下注射劑		
主管機關許可適應症	DUPIXENT 可用於治療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成人患者。DUPIXENT 可併用或不併用局部皮質類固醇治療。		
完成時間	民國 108 年 1 月 4 日		

一、背景

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）在民國108年1月4日收到健保署來函，希冀本中心就建議者所提供之意見給予回覆。以下為建議者提出之意見摘要及本中心之說明。

二、回應說明

有關建議者針對杜避炎注射劑 300 毫克(DUPIXENT solution for injection 300 mg)報告內容提出各國醫療科技評估組織之說明，經本中心深入瞭解，相關重點皆已於本中心之醫療科技評估報告中說明，其中，澳洲 PBAC 之建議內容已於報告第 16 至 18 頁和第 38 至 39 頁呈現，其他對於建議者意欲提醒或額外說明之處，可作為補充之參考資訊，我方沒有進一步意見。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：DUPIXENT solution for injection 300mg

學名：dupilumab

事由：

有關賽諾菲股份有限公司建議將 Dupixent[®] 納入健保給付用於治療「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成人患者」一案，醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）已於民國 107 年 12 月 4 日完成乙份評估報告。

此次建議者修改給付建議後再次送件，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託本中心協助評估修訂給付後之財務影響結果，以供健保署研議後續事宜。

完成時間：民國 108 年 4 月 18 日

評估結論

本報告認為建議者所提供之財務影響分析應屬合理，唯在「使用第二種免疫抑制劑仍治療失敗之比例」參數上具不確定性，本報告經諮詢臨床專家，其表示此參數難以估算，因此本報告以敏感度分析呈現，以反應此參數不確定性下可能的財務影響變化。

本品納入給付後，在建議者新的給付規定情境下，使用人數約為第一年 120 人至第五年 340 人，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元，因本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響。若調高「使用第二種免疫抑制劑仍治療失敗之比例」為 80% 時，整體財務影響約為第一年 0.8 億元至第五年 2.1 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品「杜避炎注射劑 300 毫克 (Dupixent solution for injection 300mg)」，於民國 107 年 5 月 10 日核准用於「治療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成人患者」。

賽諾菲股份有限公司於民國 107 年 10 月 5 日向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議將本案藥品納入健保給付，本中心亦於民國 107 年 12 月 4 日完成乙份評估報告。然而，該案經 108 年 1 月專家諮詢會議討論後，暫不建議納入給付。

此次建議者調整建議給付價格，並且提供更新的建議給付規定，由原先建議給付用於「中重度異位性皮膚炎 (Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16) 以及使用三種¹系統性治療中至少一種」，調整建議給付用於「重度之異位性皮膚炎 (EASI ≥ 20)，並且需要使用三種系統性治療中之至少兩種」。爰此，健保署於今年三月再次函請本中心評估更新給付規定及調價後之財務影響。

二、療效評估

略。

¹ 三種系統性治療係指：methotrexate、azathioprine、cyclosporin。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 財務影響

建議者依據新建議的給付規定，預估本品納入健保給付之後，使用本品人數約為第一年 120 人至第五年 340 人，年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元，因本品屬新增關係，年度藥費即為本品的財務影響，有關建議者重新分析的財務影響之相關假設說明如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品納入健保給付後，治療地位相當於系統性治療及光照治療無效之後線，屬於新增的臨床地位。
2. 本品使用人數：建議者新建議的給付規定較第一次送件限縮，建議者以本中心前次報告之估算人數做為使用人數基底，再乘上後續新建議給付條件之相關比例以推估符合本品新使用條件人數，相關參數敘述如下：
 - (1) 建議者新建議的給付規定將 $EASI \geq 16$ 提高至 $EASI \geq 20$ ，建議者根據第三期臨床試驗事後分析約 17% 納入病人之 $EASI$ 分數介於此之間，因此假設符合新給付條件的使用人數為原先給付條件之 83%。
 - (2) 新給付規定需多經一種免疫抑制劑治療無效後才可使用本品。建議者經諮詢專家意見，倘若使用第一種免疫抑制劑無效再使用第二種免疫抑制劑，其無效的比例可能更高，預估約為 70%。
 - (3) 將上述參數乘積，並考量納入給付後之市場滲透率，建議者預估本品納入健保給付後未來五年的使用人數約為第一年 120 人至第五年 340 人。
3. 本品年度藥費：建議者以本品每年需使用 26 支，且起始治療需多使用 1 支，以此計算本品年度藥費。以新建議給付價計算，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元。
4. 財務影響：建議者預估本品納入健保給付之後，年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元。因本品屬新增關係，未有取代藥費，故本品的年度藥費即為整體財務影響。

本報告認為建議者所提供之財務影響分析屬合理，相關評論如下：

1. 臨床地位：此次送件之給付條件並未更改臨床地位，本品仍屬新增臨床地位。
2. 本品使用人數：關於本品使用人數推估，本報告有以下評論：
 - (1) $EASI \geq 16$ 提高至 $EASI \geq 20$ ：建議者僅說明參數為第三期臨床試驗的事後分析，然未提供更細部的說明以及佐證資料。本報告參考本案藥品之臨床試驗文獻[1]，約 75% 以上受試者之 $EASI$ 大於 21，比例相近，因此本報告認為建議者提供之參數應屬合理。
 - (2) 多經一種免疫抑制劑治療無效：本報告搜尋異位性皮膚炎治療之相關文

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

獻，未尋獲有關使用第二種免疫抑制劑仍治療失敗之比例。經諮詢臨床專家，醫師認為使用第二種免疫抑制劑有效與否與其先前使用何種藥物有關，比例難以估算。因參數具有不確定性，本報告採用建議者所假設之參數，並使用敏感度分析呈現其可能的結果。

- (3) 在皆採用建議者參數之情形下，使用人數與建議者估算相同，人數約為第一年 120 人至第五年 340 人。
3. 本品年度藥費：建議者計算藥費方式應屬合理，依據建議者新建議給付價，預估本品納入健保給付之後，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元。
 4. 財務影響：因本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響結果。
 5. 敏感度分析：前述多經一種免疫抑制劑治療無效之參數比例具有不確定性，倘若此參數調高至 80%，整體財務影響約為第一年 0.8 億元至第五年 2.1 億元。

(二) 經濟評估結論

本報告認為建議者所提供之財務影響分析屬合理，然部分參數可能具有不確定性，因此另外進行敏感度分析。預估本品納入給付後，在建議者新的給付規定情境下，使用人數約為第一年 120 人至第五年 340 人，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元，因本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響。倘若調高不確定之參數，敏感度分析之整體財務影響結果約為第一年 0.8 億元至第五年 2.1 億元。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine* 2016; 375(24): 2335-2348.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Dupixent[®] solution for injection 300mg

學名：dupilumab

事由：

有關賽諾菲股份有限公司建議將 Dupixent[®] 納入健保給付用於治療「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成人患者」一案，醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）已於民國 107 年 12 月 4 日完成乙份評估報告。

此次建議者修改給付建議後再次送件，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託本中心協助評估修訂給付後之財務影響結果，以供健保署研議後續事宜。

完成時間：民國 108 年 7 月 23 日

評估結論

本報告認為建議者所提供之財務影響分析應屬合理，唯在「使用第二種免疫抑制劑仍治療失敗之比例」參數上具不確定性，本報告經諮詢臨床專家，其表示此參數難以估算，因此本報告以敏感度分析呈現，以反應此參數不確定性下可能的財務影響變化。

本品納入給付後，在建議者新的給付規定情境下，使用人數約為第一年 120 人至第五年 340 人，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元，因本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響。若調高「使用第二種免疫抑制劑仍治療失敗之比例」為 80% 時，整體財務影響約為第一年 0.8 億元至第五年 2.1 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

根據 108 年 6 月份藥品專家諮詢會議決議，考量本品臨床試驗結果，本品使用 16 週後可達 EASI75 效果皆高於安慰組，為減少整體財務影響決議，本品給付條件除了將建議者提出之限制條件外（EASI \geq 20），需另外加上體表面積評估以及 investigator global assessment (IGA) 嚴重度評估，並修改使用本案藥品暫緩續用時機為治療 1 年後已達 EASI \leq 20 者。

本報告依據專家會議後初核之健保給付價格以及修改的給付條件，由於此次修改的給付條件中在「暫緩續用時機調整為治療 1 年後已達 EASI \leq 20 者」使用本品的病人數推估上具有不確定性，因此本報告再次諮詢臨床專家，此條件下可能造成的影響，其表示當本品暫緩續用時機調整為治療 1 年後已達 EASI \leq 20 者，使用人數在第二年可能會下降，然而達暫緩續用的病人亦可能在第三年疾病惡化需重新使用本品。本報告考量上述情境重新估算，預估本品納入健保給付後，使用人數約為第一年 120 人至第五年 240 人，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.3 億元，因

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響。

若考量多經一種免疫抑制劑治療無效之參數比例之不確定性，若調高「使用第二種免疫抑制劑仍治療失敗之比例」為 80% 時，敏感度分析之整體財務影響結果約為第一年 0.8 億元至第五年 1.5 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品「杜避炎注射劑 300 毫克 (Dupixent solution for injection 300mg)」，於 2018 年 5 月核准用於「治療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成人患者」。

賽諾菲股份有限公司於 2018 年 10 月向衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)建議將本案藥品納入健保給付，本中心亦於 2018 年 12 月完成乙份評估報告。然而，該案經 108 年 1 月專家諮詢會議討論後，決議暫不建議納入給付。

此次建議者調整建議給付價格，並且提供更新的建議給付規定，由原先建議給付用於「中重度異位性皮膚炎 (Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16) 以及使用三種¹系統性治療中至少一種」，調整建議給付用於「重度之異位性皮膚炎 (EASI ≥ 20)，並且需要使用三種系統性治療中之至少兩種」。爰此，健保署於今年三月再次函請本中心評估更新給付規定及調價後之財務影響。

二、療效評估

略。

¹ 三種系統性治療係指：methotrexate、azathioprine、cyclosporin。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 財務影響

建議者依據新建議的給付規定，預估本品納入健保給付之後，使用本品人數約為第一年 120 人至第五年 340 人，年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元，因本品屬新增關係，年度藥費即為本品的財務影響，有關建議者重新分析的財務影響之相關假設說明如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品納入健保給付後，治療地位相當於系統性治療及光照治療無效之後線，屬於新增的臨床地位。
2. 本品使用人數：建議者新建議的給付規定較第一次送件限縮，建議者以本中心前次報告之估算人數做為使用人數基底，再乘上後續新建議給付條件之相關比例以推估符合本品新使用條件人數，相關參數敘述如下：
 - (1) 建議者新建議的給付規定將 $EASI \geq 16$ 提高至 $EASI \geq 20$ ，建議者根據第三期臨床試驗事後分析約 17% 納入病人之 $EASI$ 分數介於此之間，因此假設符合新給付條件的使用人數為原先給付條件之 83%。
 - (2) 新給付規定需多經一種免疫抑制劑治療無效後才可使用本品。建議者經諮詢專家意見，倘若使用第一種免疫抑制劑無效再使用第二種免疫抑制劑，其無效的比例可能更高，預估約為 70%。
 - (3) 將上述參數乘積，並考量納入給付後之市場滲透率，建議者預估本品納入健保給付後未來五年的使用人數約為第一年 120 人至第五年 340 人。
3. 本品年度藥費：建議者以本品每年需使用 26 支，且起始治療需多使用 1 支，以此計算本品年度藥費。以新建議給付價計算，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元。
4. 財務影響：建議者預估本品納入健保給付之後，年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元。因本品屬新增關係，未有取代藥費，故本品的年度藥費即為整體財務影響。

本報告認為建議者所提供之財務影響分析屬合理，相關評論如後：

1. 臨床地位：此次送件之給付條件並未更改臨床地位，本品仍屬新增臨床地位。
2. 本品使用人數：關於本品使用人數推估，本報告有以下評論：
 - (1) $EASI \geq 16$ 提高至 $EASI \geq 20$ ：建議者僅說明參數為第三期臨床試驗的事後分析，然未提供更細部的說明以及佐證資料。本報告參考本案藥品之臨床試驗文獻[1]，約 75% 以上受試者之 $EASI$ 大於 21，比例相近，因此本報告認為建議者提供之參數應屬合理。
 - (2) 多經一種免疫抑制劑治療無效：本報告搜尋異位性皮膚炎治療之相關文

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

獻，未尋獲有關使用第二種免疫抑制劑仍治療失敗之比例。經諮詢臨床專家，醫師認為使用第二種免疫抑制劑有效與否與其先前使用何種藥物有關，比例難以估算。因參數具有不確定性，本報告採用建議者所假設之參數，並使用敏感度分析呈現其可能的結果。

- (3) 在皆採用建議者參數之情形下，使用人數與建議者估算相同，人數約為第一年 120 人至第五年 340 人。
3. 本品年度藥費：建議者計算藥費方式應屬合理，依據建議者新建議給付價，預估本品納入健保給付之後，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元。
 4. 財務影響：因本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響結果。
 5. 敏感度分析：前述多經一種免疫抑制劑治療無效之參數比例具有不確定性，倘若此參數調高至 80%，整體財務影響約為第一年 0.8 億元至第五年 2.1 億元。

(二) 經濟評估結論

本報告認為建議者所提供之財務影響分析屬合理，然部分參數可能具有不確定性，因此另外進行敏感度分析。預估本品納入給付後，在建議者新的給付規定情境下，使用人數約為第一年 120 人至第五年 340 人，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.9 億元，因本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響。倘若調高不確定之參數，敏感度分析之整體財務影響結果約為第一年 0.8 億元至第五年 2.1 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經 2019 年 6 月健保署藥品專家諮詢會議，健保署認為除建議者提出之限制條件之外（EASI \geq 20），需另外加上體表面積評估以及 investigator global assessment (IGA) 嚴重度評估，並修改使用本案藥品暫緩續用時機為治療 1 年後已達 EASI \leq 20 者。

本報告依據專家諮詢會議後初核之健保給付價格以及修改的給付條件，由於此次修改的給付條件中在「暫緩續用時機調整為治療 1 年後已達 EASI \leq 20 者」，此部分在病人數推估上具有不確定性，因此本報告再次諮詢臨床專家此條件下可能造成的影響，其表示當本品倘若將暫緩續用時機調整為治療 1 年後已達 EASI

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

≤20 者，使用人數在第二年可能會下降，然而達暫緩續用的病人亦可能在第三年疾病惡化需重新使用本品。本報告考量上述情境，假設每位病人使用本品的療程為使用一年後停用一年，意即在前五年的第一年、第三年、第五年使用本品，第二年和第四年則因達暫緩續用標準而暫停使用。

重新考量上述情境後，預估本品納入健保給付後，使用人數約為第一年 120 人至第五年 240 人，本品年度藥費約為第一年 0.7 億元至第五年 1.3 億元，因本品屬於新增，年度藥費即為整體財務影響。依據前述，多經一種免疫抑制劑治療無效之參數比例具有不確定性，倘若調高不確定之參數，敏感度分析之整體財務影響結果約為第一年 0.8 億元至第五年 1.5 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine* 2016; 375(24): 2335-2348.