

畢卡妥凝膠 (Picato Gel 150mcg/g 及 500mcg/g)

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	Picato Gel 150mcg/g 及 500mcg/g	成分	ingenol mebutat
建議者	禾利行股份有限公司		
藥品許可證持有商	禾利行股份有限公司		
含量規格劑型	凝膠 150 mcg/g：每盒共 3 支層壓管 500 mcg/g：每盒共 2 支層壓管		
主管機關許可適應症	Picato 凝膠適用於局部性治療非過度角化(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic)光化性角化症		
建議健保給付之適應症內容	局部性治療 25 cm ² 的連續治療面積內，4 個 (含) 以上病灶數量之非過度角化(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic)光化性角化症		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>局部性治療 25 cm² 的連續治療面積內，4 個 (含) 以上病灶數量之非過度角化 (non-hyperkeratotic)、非肥厚型 (non-hypertrophic) 光化性角化症</u>		
建議療程	150 微克/克 (0.015%)，用於治療臉部或頭皮病灶； 500 微克/克 (0.05%)，用於治療身軀或四肢。 療程： 針對身軀或四肢，每天一次、連續塗抹 2 天； 針對臉部或頭皮，每天一次、連續塗抹 3 天		
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：見表一

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：見表二

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

3.1 用於治療「成人 用於治療「成人 局部性治療非過度角化(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic) 光化性角化症」之臨床樞紐試驗的結果指出，接受 ingenol mebutate 的病人在「完全清除」比率上皆優於賦形劑組。在延伸性試驗中顯示，完成療成一年後，約一半病患可維持效果未再發。

3.2 其他統合分析結果對光化性角化症比較各種臨床治療處置間的相對療效，顯示 ingenol mebutate 皆非首選，imiquimod (IMI)與 ingenol mebutate (IMB) 在相對療效部分則相似。

3.3 在相對安全性及耐受性比較部分，一篇隨機分派試驗，比較 5% 5-fluorouracil 軟膏及 0.015% ingenol mebutate gel 用於臉部光化性角化症的安全性及耐受性比較。在治療中斷比率部分兩組未達到統計上的顯著差異，在皮膚紅斑、脫皮/脫屑、結痂及腫脹的面積上 Ingenol mebutate 組顯著小於 5-fluorouracil 組。

四、 醫療倫理：本案無醫療倫理議題。

五、 成本效益：建議者並未針對本次給付提出國內之藥物經濟學研究。

六、 財務衝擊：

在建議者提供之財務影響分析大致合理，經調整計算，基礎方案分析評估，本品前五年的年度藥費約介於3,100萬元至6,200萬元，未取代現有藥物治療選項，意即年度藥費為淨財務影響。敏感度分析結果，本品財務影響前五年之年度藥費高估計值約介於4,600萬元至9,300萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Picato Gel 150mcg/g 及 500mcg/g Gel	You Care Cream 5%
主成分/含量	ingenol mebutate 150 mcg/g ; 500 mcg/g	Imiquimod 5%
劑型/包裝	凝膠 150 mcg/g：每盒共 3 支層壓管 500 mcg/g：每盒共 2 支層壓管	乳膏劑
WHO/ATC 碼	D06BX02	D06BB10
主管機關許可適	Picato 凝膠適用於局部性治療 非過度角化	Imiquimod 乳膏可用於局部治療：成人生殖器外部的疣、肛

應症	(non-hyperkeratotic)、非肥厚型 (non-hypertrophic) 光化性角化症	門周圍的疣和濕性尖疣。免疫功能正常之成人，經切片證實之原發性表淺型基底細胞癌。腫瘤直徑小於 2 公分，並不得位於手及腳。而且必須是不適合用外科手術切除的腫瘤，病人必須能夠再追蹤。免疫功能正常之成人，臨床上診斷為臉部及頭皮的典型、非過度角化、非肥厚型的日光性角化 (Actinic keratosis)。其患處大小或數量無法以冷凍法治療，或效果有限而且不適合使用其他局部療法者。
健保給付 條件	擬訂中	健保未收載
健保給付價	擬訂中 廠商申請價：-	-
仿單建議 劑量與用法	150 微克/克 (0.015%)，用於治療臉部或頭皮病灶； 500 微克/克 (0.05%)，用於治療身軀或四肢。 療程： 針對身軀或四肢，每天一次、連續塗抹 2 天； 針對臉部或頭皮，每天一次、連續塗抹 3 天	5% 乳膏劑： 局部使用，塗抹於目標病灶，每週兩次，睡前使用；並確認乳膏劑藥品於皮膚上停留 8 小時 ^a
療程	150 微克/克 (0.015%)，用於治療臉部或頭皮病灶； 500 微克/克 (0.05%)，用於治療身軀或四肢。 療程： 針對身軀或四肢，每天一次、連續塗抹 2 天； 針對脸部或頭皮，每天一次、	依臨床處置使用

^aProduct Information: ALDARA(TM) topical cream, imiquimod topical cream, 5%. Graceway Pharmaceuticals, LLC, Bristol, TN, 2007.

	連續塗抹 3 天	
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)	<p>於民國 103 年 2 月公告，加拿大 The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) 並不建議 ingenol mebutate 納入給付。</p> <p>Reasons for the Recommendation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 隨機對照分派試驗中尚無充分證據，可藉以評估 ingenol mebutate 相對於其他較便宜之光化性角化症療法的臨床效益 (comparative clinical benefit)。 2. 在所收納的 4 份隨機分派研究中 (PEP005-014、PEP005-028、PEP005-016 及 PEP005-025)，並無充分資料顯示，對 5-fluorouracil (5-FU) 未能產生療效反應或於接受 5-FU 治療後復發的相同光化性角化症病灶，應接受 ingenol mebutate 的治療。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 101 年 11 月、民國 101 年 11 月、民國 102 年 11 月及 103 年月再次提出 minor re-submission。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 民國 102 年 11 月公告，PBAC 不建議將 ingenol mebutate 限制使用在「先前曾診斷出鱗狀細胞癌的患者中，作為場域療法 (field therapy)，以治療臉部和頭皮上 (scalp) 的日光性角化症」個案的使用。 ● PBAC 駁回 (rejected) 將「用於日光性角化症的 ingenol

	<p>mebutate」列為 PBS 給付用藥之再提案，理由是廠商未提出足以使人信服的資料，以量化日光性角化症清除後所造成的鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 風險下降量。PBAC 也認為所提出的資料，無法用於評估治療日光性角化症在生活品質 (quality of life) 上所帶來的效益。</p>
NICE (英國)	<p>至2016年2月24日止查無與ingenol mebutate相關之醫療科技評估報告。</p> <p>於民國 102 年 3 月公告關於 ingenol mebutate 之新藥實證摘要報告(evidence summary: new medicine, ESNM) (題目: Actinic keratosis: ingenol mebutate gel)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 彙整分析顯示，相關試驗的對照藥品是安慰劑 (賦形劑凝膠)。沒有已發表的試驗曾對 ingenol mebutate 凝膠及其他光化性角化症活性療法進行比較。一篇 Cochrane 回顧 (Gupta et al. 2012) 曾考量各種光化性角化症療法 (包括 ingenol mebutate 凝膠) 的療效及安全性。其結論為：對於個別病灶而言，光動力療法比冷凍療法更加有效，在美觀上能帶來較佳的治療成果。Diclofenac 凝膠 (含玻尿酸)、5-fluorouracil 膏劑、imiquimod 膏劑及 ingenol mebutate 凝膠等場域導向療法具有相近的療效，但不良事件及美觀上的治療成果則因療法而異。作者建議仍需對這些療法作更直接的比較，才能決定最佳的治療方法。 ● 針對病灶復發後再次使用 ingenol mebutate 凝膠的做法，在次份報告公開時 (2013) 缺乏相關的臨床資料。 ● 光化性角化症場域變化所能影響的皮膚區域，往往遠大於 ingenol mebutate 凝膠所明定的單個 25 cm² 治療區。

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。

【畢卡妥凝膠】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 年 月 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

光化性角化症 (Actinic keratosis)，或稱日光性角化症 (solar keratosis)，是一種特徵為長期受日光曝曬的部位出現增厚 (thickened)、角質化 (cornified)、鱗片狀病灶 (scaly lesions) 的皮膚病[1, 2]。病灶往往沒有症狀，但有可能併發癢痛或發癢[1, 2]。約 15% 到 25% 的光化性角化症病灶會在 1 年內自發性消退；不過，還是少數個案會惡化成侵襲性鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) (年發生率低於 1,000 人中 1 例[1, 2])。據估計對於身上平均有 7.7 個病灶的人而言，至少 1 個病灶在 10 年內轉變成鱗狀細胞癌的機率為大約 10%[1, 2]。

日光性角化症的流行病學與膚色及居住的緯度有重要之關係，且盛行率會隨年齡增長而上升，且較常發生在膚色淺的人身上[1, 2]。研究曾指出在南威爾斯 (South Wales) 和 Merseyside 超過 60 歲的居民中，盛行率分別為 23% 和 19%[1, 2]。在日本，日光性角化症盛行率大約每 10 萬人有 414 人出現日光性角化症；沖繩大約每 10 萬人有 1,238 人[3]。

臨床上日光性角化症可再細分為六型：(1)紅斑型日光性角化症(erythematous actinic keratosis)、(2)色素型日光性角化症(pigmented actinic keratosis)、(3)增生型日光性角化症(hyperplastic actinic keratosis)、(4)皮角(cutaneous horn 或 cornu

cutaneum)、(5)日光性唇炎(actinic cheilitis)及(6)發炎型日光性角化症(inflamed actinic keratosis)等[4]。

臨床上，患者身上之日光性角化症的病變不只侷限於臨床上可見的病灶，它包括臨床可見與不可見之subclinical lesion，根據研究，subclinical lesion大約是clinical lesions的10倍以上[5]；治療方式的選擇通常是以疾病的臨床表現為依據，且包含使用潤膚劑(emollients)和防曬等一般性措施[1, 2]。針對其上有多個病灶，且以紅斑(erythema)、微血管擴張(telangiectasia)及其他皮膚日光傷害相關變化為背景的皮膚區域，一般建議採用場域導向療法(field-directed treatments)[1, 2]。在某些情況下，「不治療」也可以是一個選項[1, 2]。

治療日光性角化症的相關臨床處置指引

英國基層醫療皮膚科學會(Primary Care Dermatology Society)在2012年出版日光性角化症的新版基層醫療治療指引(Primary Care Treatment Pathway)[6]。指引中建議所有患者均應使用防曬乳及防曬措施，並以潤膚劑控制症狀[6]。針對非過度角化、非肥厚性光化性角化症病灶(在Olsen量表上會被視為是第I級病灶者)，強烈建議施行diclofenac 3%凝膠療法，同時相對上也建議使用5-fluorouracil 5%膏劑、imiquimod、5-fluorouracil 0.5%/水楊酸10%皮膚用液劑，以及冷凍療法[6]。

一份於諮詢蘇格蘭皮膚科學會後發展而得，並依據蘇格蘭國民保健署(NHS Scotland)的「18 weeks: Better Care Without Delay」計畫於2010年出版的病人指引，曾概述日光性角化症的基層醫療處置方式。針對無壓痛症狀且無浸潤現象的角化症，該指引建議採行下列治療選項：

- 針對無壓痛症狀的小型日光性角化症，不予治療或使用 diclofenac 3%凝膠
- 針對範圍較大、較厚的日光性角化症，使用冷凍療法或 5-fluorouracil

針對單顆皮角，可施行刮除術，並送出檢體以進行組織病理學檢測[7]。

於2007年，英國皮膚科醫學會(British Association of Dermatologists)曾出版「光化性角化症處置指引」(Guidelines for the management of actinic keratosis)。該份指引的結論認為，當時並無充足的比較性資料，可以藉此針對治療選擇提出有根據的單一建議，反而應在考量後列幾項因素後為患者量身訂做治療方式，包括：臨床表現、相關療法的療效、致病率、可得性和費用，以及病人的選擇等[2]。

日光性角化症的治療方式包含各種外用療法，在英國，已獲核准可專門用於治療日光性角化症的藥品包括：fluorouracil 5%膏劑、diclofenac 3%凝膠、imiquimod 5%膏劑，以及 fluorouracil 0.5%/水楊酸 10%皮膚用液劑[2, 8]。其他治療方式包括：消融性程序(ablative procedures)(例如冷凍手術[cryosurgery]、刮除術[curettage]，以及少數情況下施行的切除手術)、光動力療法(photodynamic therapy)^a，以及數種外用療法(包含5-fluorouracil膏劑「我國主管機關核可之適

^a使用 methyl aminoevalinate 膏劑、5-aminolaevulinic acid 凝膠等光敏劑

應症為：皮膚癌」^b、5-fluorouracil/水楊酸溶液、含玻尿酸的 diclofenac 凝膠，以及 imiquimod 膏劑) [1, 2]。

本申請藥品 ingenol mebutate 是一種由葶艾類大戟 (*Euphorbia peplus*) 純化而得的大環二萜酯 (macrocyclic diterpene ester)。相關研究仍未完全釐清 ingenol mebutate 凝膠的作用機轉，在體內和體外模型都顯示存在雙重作用機轉：不但誘導局部病灶細胞死亡，也會促進發炎反應 (特徵為免疫活性細胞的浸潤) [8]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本案申請藥品 ingenol 的藥品分類 ATC 碼為 D06BX02 (D06BX Other chemotherapeutics), D06B 為 CHEMOTHERAPEUTICS FOR TOPICAL USE。與本案申請藥品 ingenol 藥品分類 ATC 碼前五碼相同的藥品為 metronidazole (D06BX01)，其主管機關核可之適應症為：「因酒渣鼻引起發炎性丘疹、膿疱及紅腫」，與本申請藥品之核可適應症「Picato 凝膠適用於局部性治療非過度角化(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic)光化性角化症。」不同[9-11]。
2. 行政院衛生福利部食品藥物管理署，西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢，於適應症(藥品)部分以關鍵字「光化性角化症」或「日光性」查詢，共有 2 張衛生福利部核准含 ingenol 成分藥品，劑型分別為 150 mcg/g 及 500 mcg/g、1 筆 imiquimod 乳膏 (You Care Cream 5%)，主管機關核可之適應症為：「Imiquimod 乳膏可用於局部治療：成人生殖器外部的疣、肛門周圍的疣和濕性尖疣。免疫功能正常之成人，經切片證實之原發性表淺型基底細胞癌。腫瘤直徑小於 2 公分，並不得位於手及腳。而且必須是不適合用外科手術切除的腫瘤，病人必須能夠再追蹤。免疫功能正常之成人，臨床上診斷為臉部及頭皮的典型、非過度角化、非肥厚型的日光性角化症(Actinic keratosis)。其患處大小或數量無法以冷凍法治療，或效果有限而且不適合使用其他局部療法者。」及 1 筆 Sulofagen injection 注射針劑 (主管機關核可之適應症為：「脂漏性濕疹、急性及慢性濕疹、落屑性皮膚炎、日光性紅斑濕疹及脂濕疹、口角糜爛、口內炎、剝離性口唇炎、舌炎」[9-11]。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品 [9-12]

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
----------------	-------------	----	------	----------

^b EFUDIX OINTMENT，主管機關給予之許可證有效日期為 101/08/12

<p>D06BB10 Imiquimod^c</p>	<p>Imiquimod 乳膏 可用於局部治療：成人生殖器外部的疣、肛門周圍的疣和濕性尖疣。免疫功能正常之成人，經切片證實之原發性表淺型基底細胞癌。腫瘤直徑小於2公分，並不得位於手及腳。而且必須是不適合用外科手術切除的腫瘤，病人必須能夠再追蹤。免疫功能正常之成人，臨床上診斷為臉部及頭皮的典型、非過度角化、非肥厚型的日光性角化 (Actinic keratosis)。其患處大小或數量無法以冷凍法治療，或效果有限而且不適合使用其他局部療法者。</p>	<p>363 乳膏劑</p>	<p>5% /tube</p>	<p>健保未收載</p>
<p>L01BC02 5-fluorouracil (EFUDIX OINTMENT) , 主管機關給予</p>	<p>皮膚癌</p>	<p>360 軟膏劑</p>	<p>Fluorouracil 5%/tube</p>	<p>健保未收載</p>

^c You Care Cream 5%

之許可證有效 日期為 101/08/12				
----------------------------	--	--	--	--

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2012 年 11 月公告、2013 年 11 月及 2014 年 7 月
NICE (英國)	<ul style="list-style-type: none"> ● 至 2016 年 2 月 24 日止查無與 ingenol mebutate 相關之醫療科技評估報告 ● NICE 於 2013 年 3 月發表一關於 ingenol mebutate 之新藥實證摘要報告 (evidence summary: new medicine, ESNM)
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [13]

評估日期：2014年2月

適應症：用於局部性治療非過度角化(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic)光化性角化症

建議納入給付適應症申請：限於曾經接受5-fluorouracil (5-FU)治療失敗或無法耐受5-fluorouracil (5-FU) 治療的病人

Recommendation [13]:

加拿大 The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) 不建議 ingenol mebutate 納入給付。

Reasons for the Recommendation [13]:

- 隨機分派對照試驗 (RCT) 中尚無充分證據，可藉以評估 ingenol mebutate 相對於其他較便宜之光化性角化症 (AK) 療法的臨床效益 (comparative clinical benefit)。
- 在所收納的 4 份 RCT 中 (PEP005-014、PEP005-028、PEP005-016 及 PEP005-025)，並無充分資料顯示，對 5-fluorouracil (5-FU) 未能產生療效反應或於接受 5-FU 治療後復發的相同 AK 病灶，應接受 ingenol mebutate 的治療。

Background [13]:

Ingenol mebutate 的適應症是在成人中，作為非過度角化 (non-hyperkeratotic)、非肥厚性 (non-hypertrophic) 光化性角化症 (AK) 的外用療法。其已推出濃度為 0.05% (供軀幹和肢體使用) 或 0.015% (供臉部和頭皮使用) 的外用凝膠劑型，係以外用單一劑量軟管作為包裝。針對軀幹和肢體上的光化性角化症病灶，ingenol mebutate 的用法為每天 1 次、連續塗抹 2 天；針對臉部和頭皮上的光化性角化症病灶，則為每天 1 次、連續塗抹 3 天。

Summary of CDEC Considerations [13]

CDEC 考量了下列由共同藥品審查部門 (Common Drug Review, CDR) 所準備的資料：一篇針對 ingenol mebutate 之隨機分派對照試驗所進行的系統性文獻回顧、一篇針對廠商所陳送之藥品經濟學評估結果的評論，以及由病人團體所提出、與對於光化性角化症患者重要之議題及預後有關的資訊。

病人代表團體 (Patient Input Information) 之意見

1. 針對現有光化性角化症之治療，相關藥品可能造成一些副作用，進而造成個案不適並降低其生活品質。這類副作用可能使個案難以完成療程。
2. Ingenol mebutate 較短的療程長度是一項優勢 (尤其是針對難以控制長期治療所帶來之副作用者)，而且可能改善治療遵囑性 (treatment adherence)。
3. 有 6 名針對以 ingenol mebutate 治療光化性角化症之用途提出個人經驗，指出此藥的耐受性及有效性都比他們用過的其他療法來得高。

相關臨床試驗 [13]

系統性文獻回顧納入了 4 項為期 57 天的賦形劑對照 (vehicle-controlled)、雙盲隨機分派研究。PEP005-014 (N = 255) 和 PEP005-028 (N = 203) 評估了 ingenol mebutate 0.05% 在治療軀幹和肢體上之光化性角化症時的療效；PEP005-016 (N = 269) 和 PEP005-025 (N = 278) 則評估 ingenol mebutate 0.015% 在治療臉部和頭皮上之光化性角化症時的療效及安全性。在所有納入的試驗中，患者都必須在 25 cm² 的連續區域內有 4 到 8 個臨床上可見且不相連的病灶。

臨床療效評估指標

預後指標係於 CDR 系統性文獻回顧計畫書中事先定義。其中，CDEC 討論了下列項目：

- 完全清除：定義為目標治療區內，所有臨床上可見的光化性角化症病灶均已被清除。
- 減少百分比：義為光化性角化症病灶總數從基期以來的變化百分比。
- Skindex-16 Dermatology Survey：利用3個面向（症狀、情緒及功能）測量皮膚病對病人生活品質的影響。
- 藥品治療滿意度問卷（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication，TSQM）：利用四個面向（有效性、不良事件反應、便利性及整體滿意度）測量病人對治療的滿意度。
- 局部皮膚反應：測量屬於下列類別之不良皮膚事件的嚴重度：紅斑、剝落或脫皮、結痂、腫脹、起水泡或膿皰，以及糜爛或潰瘍。
- 嚴重不良事件、所有不良事件，以及因不良事件而停藥。

在所有納入的試驗中，主要療效預後指標都是第 57 天時，目標治療區內所有臨床上可見之光化性角化症病灶達到完全清除的患者比例。

Efficacy [13]

第 57 天時，目標治療區內所有臨床上可見之光化性角化症病灶達到完全清除的患者比例之數據如後：

軀幹和肢體試驗：

- PEP005-014 中 ingenol mebutate 為 27.8%，賦形劑為 4.7%（risk difference：23.1% [95% CI：14.5% 至 31.8%]）；
- PEP005-028 中 ingenol mebutate 為 42.0%，賦形劑為 4.9%（risk difference：37.2% [95% CI：26.6% 至 47.7%]）。

臉部和頭皮試驗：

- PEP005-016 中 ingenol mebutate 為 37.0%，賦形劑為 2.2%（risk difference：34.8% [95% CI：26.3% 至 43.3%]）；
- PEP005-025 中 ingenol mebutate 為 47.2%，賦形劑為 5.1%（risk difference：42.0% [95% CI：33.0% 至 51.1%]）。

在所有納入的試驗中，第 57 天時光化性角化症病灶達到部分清除的患者比例之數據如後：

軀幹和肢體試驗：

- PEP005-014 中 ingenol mebutate 為 44.4%，賦形劑為 7.0%（risk difference：37.5% [95% CI：27.7% 至 47.2%]）；
- PEP005-028 中 ingenol mebutate 為 55.0%，賦形劑為 6.8%（risk difference：48.2% [95% CI：37.3% 至 59.1%]）。

臉部和頭皮試驗：

- PEP005-016 中 ingenol mebutate 為 60.0%，賦形劑為 6.7% (risk difference : 53.3% [95% CI : 44.0% 至 62.6%]) ;
- PEP005-025 中 ingenol mebutate 為 67.6%，賦形劑為 8.1% (risk difference : 59.5% [95% CI : 50.6% 至 68.5%]) 。

在納入的試驗之間，光化性角化症病灶數從基期到第 57 天的下降百分比中位數數據如下：

軀幹和肢體試驗：

- PEP005-014 中 ingenol mebutate 為 69%，賦形劑為 0%；
- PEP005-028 中 ingenol mebutate 為 75%，賦形劑為 0%。

臉部和頭皮試驗：

- PEP005-016 中 ingenol mebutate 為 83%，賦形劑為 0%；
- PEP005-025 中 ingenol mebutate 為 87%，賦形劑為 0%。

Skindex-16 Dermatology Survey

- 在 PEP005-016 和 PEP005-025（臉部和頭皮試驗）及 PEP005-028（軀幹和肢體試驗）中，於第 57 天時 Skindex-16 Dermatology Survey 的情緒和功能面向上，ingenol mebutate 組在統計上都相較於賦形劑組顯著改善。
- 在所有納入的試驗中，第 8 天時的症狀面向分數在 ingenol mebutate 組內下降，而在賦形劑組內則為改善，顯示第 8 天時，ingenol mebutate 組患者相較於賦形劑組受其症狀困擾更深。
- 上述第 8 天時症狀面向分數在治療組之間的差異，在所有試驗中都達到統計上顯著。在第 8 天以後，兩治療組在症狀面向分數上都有改善：第 29 天和第 57 天時，ingenol mebutate 組的改善量在統計上顯著高於賦形劑組。

藥品治療滿意度問卷 (TSQM)

- 在所有納入的試驗中，第 57 天時的平均 TSQM 分數在有效性面向（69.5 到 77.4 比上 36.1 到 45.6）及整體滿意度面向（71.3 到 77.8 比上 34.3 到 39.2）上，都是以 ingenol mebutate 組在統計上顯著大於賦形劑組。
- 副作用面向的平均 TSQM 分數，則是以賦形劑組在統計上顯著高於 ingenol mebutate 組（99.2 到 100 比上 93.3 到 95.2）。

安全性及耐受性

軀幹和肢體試驗中，各組別產生不良事件反應的比例：

- PEP005-014 中 ingenol mebutate 為 32.0%，賦形劑為 28.7%；
- PEP005-028 中 ingenol mebutate 為 35.0%，賦形劑為 25.2%。

臉部和頭皮試驗，各組別產生不良事件反應的比例：

- PEP005-016 中 ingenol mebutate 為 47.0%，賦形劑為 23.0%；
- PEP005-025 中 ingenol mebutate 為 28.2%，賦形劑為 21.3%。

在 ingenol mebutate 治療組，最常發生的不良事件反應為感染，發生率分別為：

軀幹和肢體試驗，發生為感染的比例：

- PEP005-014 中 ingenol mebutate 為 8.8%，賦形劑為 9.3%；

- PEP005-028 中 ingenol mebutate 為 4.0%，賦形劑為 2.9%。

臉部和頭皮試驗，發生為感染的比例：

- PEP005-016 中 ingenol mebutate 為 10.6%，賦形劑為 5.9%；
- PEP005-025 中 ingenol mebutate 為 4.2%，賦形劑為 2.9%。

CDEC noted the following:

- 在所有納入的試驗中，大約都有 20% 患者曾接受 5-FU 的治療；不過，先前接受治療的區域，不一定都與所納入試驗中的治療區相同。
- 由於復發或清除效果不完全而需要再次對光化性角化症病灶施行治療時，不一定會促使療法改變。
- 關於治療失敗或不耐受 5-FU 的意義，並無明確或易於操作的定義；因此，給付用藥資格申請案所可能涵蓋的病人族群人數仍不明。

現階段實證資料的限制 (Research Gaps) [13]：

1. 針對光化性角化症 (AK) 的初始治療或是復發性治療，皆無本申請藥品 ingenol mebutate 與 5-FU 或 imiquimod 5% 的直接比較證據。
2. 尚無相關實證說明本申請藥品 ingenol mebutate 可以降低鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 的復發。

(二)PBAC (澳洲)

背景 [14]：

1. 於 2012 年 11 月的會議上，因提案中「ingenol mebutate 對日光性角化症 (solar keratosis) 的治療可降低鱗狀細胞癌 (SCC) 發生風險」此一臨床宣稱事項並未量化、於 PBS 體系中的成本效益不明，且藥品使用量不明 (可能很高、因此受到相當程度的低估)，故 PBAC 駁回了 ingenol mebutate 的提案。
2. 於 2013 年 11 月的會議，廠商建議將 ingenol mebutate 限制使用在「先前曾診斷出鱗狀細胞癌的患者中，作為場域療法 (field therapy)，以治療臉部和頭皮上 (scalp) 的日光性角化症」個案的使用；且於 2014 年 7 月，廠商再次提出針對經濟評估部分的 minor re-submission [15]。
3. PBAC 於 2013 年 11 月的會議，駁回 ingenol mebutate 限制使用在「先前曾診斷出鱗狀細胞癌的患者中，作為場域療法 (field therapy)，以治療臉部和頭皮上 (scalp) 的日光性角化症」的提案[14]。後段將重點摘要 2013 年 11 月 PBAC 會議的療效評估部分[14]：

評估日期：November 2013 [14]

此次申請限制給付的條件 [14]：

廠商建議將 ingenol mebutate 限制使用在「先前曾診斷出鱗狀細胞癌的患者中，作為場域療法 (field therapy)，以治療臉部和頭皮上 (scalp) 的日光性角化症」個案的使用。

Listing Requested and PBAC's View [14]

Restricted benefit

在先前曾診斷出鱗狀細胞癌的患者中，作為場域療法 (field therapy)，以治療臉部和頭皮上 (scalp) 的日光性角化症。

給付資格的申請依據是相較於無治療的成本效益，以及優於 imiquimod、5-FU 及 diclofenac 等非 PBS 給付用藥的成本效益 (cost-effectiveness)。

PBAC 與經濟子委員會 (Economic Sub-Committee, ESC) 持相同觀點，認為再提案中提出的限制有問題，尤其：

- 因無法透過 Medicare 資料進行稽查作業，因此應申請列為須事先授權 (Authority Required) 之藥品 (而非限制給付 [Restricted Benefit] 藥品)；此外，
- 上述限制在實務上可能難以遵行，因為限制事項中未詳述 SCC 的診斷，因此關於治療是否有資格獲得 PBS 給付，在某些情況下會有一些不確定性 (例如原位 SCC [Bowen 氏症]^e)。

此外，PBAC 認為 ingenol mebutate 的用途不太可能僅限於「作為場域療法 (field therapy)，用於不超過 25 cm² 的治療區上」。PBAC 也認為，可能會有人質疑將稍大於 25 cm² 之區域的治療用途排除應是臨床判斷的範疇，而非 PBS 限制事項所應納入的條件。

Clinical Place for the Proposed Therapy

日光性角化症 (Solar Keratosis) 是一種常見的癌前病變，其表現是在受到日光曝曬的皮膚上，出現粗厚、鱗片狀或硬痂狀的皮膚區塊。這些病灶可能自發性消退，尤其是在嚴格執行防曬措施的人身上。

Ingenol mebutate 在日光性角化症中的作用機轉仍未完全釐清，不過似乎能同時誘使局部病灶細胞死亡，並促成嗜中性白血球及其他免疫活性細胞的發炎反應。

日光性角化症可能因美觀或症狀上的理由而接受治療。此提案所申請的給付用藥資格，將 ingenol mebutate 的治療對象限定為臉部或頭皮 (scalp) 曾罹患 SCC 的患者。

比較品

此份再提案指定「混合對照療法 (mixed comparator)」(包含三種外用製劑：

^e SCC in situ (Bowen's disease)

imiquimod、diclofenac 3%和 5-FU 5%) 及「無治療 (no treatment)」為合適的對照療法。

PBAC 認同 ESC 的觀點，認為在此份再提案的臨床用途上，imiquimod 5%、diclofenac 3%和 5-FU 5%都是合適的對照療法。PBAC 認為「無治療」不是合適的臨床對照療法，由於有多種可用的治療選項，因此日光性角化症患者不太可能不接受治療。不過，由於沒有任何 PBS 列為給付用藥的相關對照療法，因此委員會認為此項比較能在估計 ingenol mebutate 對 PBS 的 cost-effectiveness 時提供有用資訊。

Clinical Trials (表四)

沒有直接比較 (head to head) 試驗曾對 ingenol mebutate 0.015% 與 diclofenac 3%、5-FU 5% 或 imiquimod 5% 等外用製劑進行比較。再提案以 11 項試驗提出與各對照療法之間間接比較資料，其中包含 3 項將 ingenol mebutate 用於臉部及頭皮的試驗。與 2012 年 11 月的提案相比，新增了兩項 ingenol mebutate 試驗 (PEP005-014 和 PEP005-028) 以及一項 5-FU 試驗 (Krawchenko et al., 2007)。

上述間接比較資料的依據為：

- 共 3 項 ingenol mebutate 0.015% 試驗：
 - PEP005-015：一項多中心、隨機分派、雙盲、賦形劑對照 (vehicle-controlled)、劑量範圍測定試驗 (dose ranging study)，旨在評估 0.005%、0.01% 和 0.015% ingenol mebutate 凝膠用於治療頭部 (臉部或頭皮) 光化性角化症時的安全性及療效；
 - PEP005-016 和 PEP005-025：兩項多中心、隨機分派、平行分組、雙盲、賦形劑對照試驗，目的是在頭部 (脸部或頭皮) 患有光化性角化症的患者中，評估 ingenol mebutate 凝膠 0.015% 的療效及安全性。
- 共 2 項 ingenol mebutate 0.05% 試驗：
 - PEP005-014 和 PEP005-028：兩項多中心、隨機分派、平行分組、雙盲、賦形劑對照試驗，目的是在頭部以外部位患有光化性角化症的患者中，評估 ingenol mebutate 凝膠 0.05% 的療效及安全性。
- 共 2 項 imiquimod 5% 試驗：
 - Jorrizo 2007 和 Korman 2005。
- 共 3 項 diclofenac 3% 試驗：
 - Rivers 2002、Stockfleth 2011 和 Wolf 2001。
- 共 1 項 5-FU 5% 試驗：
 - Krawtchenko 2007。

在 PEP005-014 和 PEP005-28 兩試驗包含 ingenol mebutate 0.05% 用於軀幹和肢體

上的資料；此用法與此提案的申請用途（以 ingenol mebutate 0.015% 治療臉部和頭皮上的日光性角化症）不一致。這兩項試驗僅用於與 diclofenac 進行比較。

再提案中提出的試驗並未特地收納先前患有 SCC 的患者（此次 PBS 給付用藥申請案所申請的對象）。並未提出任何資料，可藉此評估治療效果在曾罹患 SCC 的患者中是否有任何差異。

表四 相關試驗整理表 [14, 16]

試驗編號	Protocol title/ Publication title	文獻出處
間接比較: Common reference – 安慰劑組/賦形劑		
Ingenol mebutate 0.015%		
PEP005-015	A Phase 2, Multicentre, Randomized, Double Blind, Vehicle-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of 0.005%, 0.01% and 0.015% ingenol mebutate Topical Gel when used to treat solar keratosis on the Head (Face or Scalp)	<i>Journal of the American Academy of Dermatology.</i> 2010;62(3):AB105
	Spencer J. Multicentre, randomized, doubleblind, vehicle-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) gel 0.005%, 0.01%, and 0.015% when used to Treat Actinic Keratoses on the Head.	
PEP005-016	A Phase 3, Multicentre, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Vehicle-Controlled study Evaluating the Efficacy and Safety of ingenol Mebutate Gel 0.015% in Patients with Solar keratosis on the Head (Face or Scalp) Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis.	<i>The New England Journal of Medicine.</i> 2012;366(11):1010-1019
PEP005-025	A Phase 3, Multicentre, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial Evaluating the efficacy and Safety of ingenol mebutate Gel 0.015% in the treatment of Solar Keratosis on the Head (Face or Scalp) Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL,	<i>The New England Journal of Medicine.</i> 2012;366(11):1010- 1019

	Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis.	
Ingenol mebutate 0.05%		
PEP005-014	A Phase 3, Multicentre, Randomized, Parallelgroup, Double-blind, Vehicle-Controlled study Evaluating the Efficacy and Safety of ingenol mebutate Gel 0.05% in Patients with Actinic keratosis on the Trunk and Extremities Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis.	<i>The New England Journal of Medicine.</i> 2012;366(11):1010-1019
PEP005-028	A Phase 3, Multicentre, Randomized, Parallelgroup, Double-Blind, Vehicle-Controlled study Evaluating the Efficacy and Safety of ingenol mebutate Gel 0.05% in Patients with Actinic keratosis on the Trunk and Extremities Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis.	<i>The New England Journal of Medicine.</i> 2012;366(11):1010-1019
Imiquimod 5%		
Alomar 2007	Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratosis on the head. Alomar A, Bichel J, McRae S.	<i>British Journal of Dermatology.</i> 2007;157(1):133-141
Jorizzo 2007	Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratosis on the head. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, McRae S, Fielder S, Lee JH.	<i>Journal of the American Academy of Dermatology.</i> 2007;57(2):265-268
Korman 2005	Dosing with 5% Imiquimod Cream 3 Times per Week for the Treatment of Actinic Keratoses Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, Lee JH	<i>Archives of Dermatology.</i> 2005;141(4):467-473

Szeimies 2004	Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. Szeimies R-M, Gerritsen M-J, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, Lee JH, Fox TL	<i>Journal of the American Academy of Dermatology.</i> 2004;51(4):547-555
Diclofenac 3%		
Rivers 2002	Topical treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y	<i>British Journal of Dermatology.</i> 2002;146:94-100
Stockfleth 2011	Low dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratosis: histological and clinical study results. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C.	<i>British Journal of Dermatology.</i> 2011;165(5):1101-1108.
Wolf 2001	Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S	<i>International Journal of Dermatology.</i> 2001;40(11):709-713.
Multi-step indirect comparison: Common reference –placebo/vehicle and imiquimod 5%		
5-FU 5%		
Krawtchenko 2007	A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratosis: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year followup. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E.	<i>British Journal of Dermatology.</i> 2007, 157(Supp 2):34-40

Results of Trials

Clearance of Solar Keratosis

在相對療性方面，表五顯示在日光性角化症的完全清除效果上，ingenol mebutate 0.015%、ingenol mebutate 0.05%、imiquimod 5%、diclofenac 3%及5-FU 5%的間接比較結果。表六則說明給予ingenol mebutate 0.015%與「無治療 (no treatment)」的比較結果整理。

表五 在日光性角化症的完全清除效果上，ingenol mebutate 0.015%、ingenol mebutate 0.05%、imiquimod 5%、diclofenac 3%及 5-FU 5%的間接比較結果摘要[14]

比較品	納入分析的研究	Treatment Effect	RD (%) (95% CI)
「混合對照療法 (mixed comparator)」			
Ingenol mebutate 0.015% vs. imiquimod 5%	Ingenol mebutate 0.015%: PEP005-015 PEP005-016 PEP005-025 Ingenol mebutate 0.05% PEP005-014 PEP005-028 Imiquimod 5% Jorizzo 2007 Korman 2005	1.88 (0.84, 4.23)	-2.0 (-10.4, 6.4)
Ingenol mebutate (0.015%, 0.05%) vs diclofenac 3%	Diclofenac 3%	3.41 (1.98, 5.88)	14.2 (3.8, 24.6)
Ingenol mebutate 0.015% vs. diclofenac 3% (November 2012)	Rivers 2002 Stockfleth 2011 Wolf 2011	3.89 (2.02, 7.48)	17.9 (8.5, 27.3)
Ingenol mebutate 0.015% vs. 5-FU 5%	5-FU 5% Krawtchenko 2007	1.66 (0.72, 3.80)	-13.2 (-33.8, 7.4)

表六 Summary of results of the comparisons of ingenol mebutate 0.015% with no treatment for the complete clearance of solar keratosis [14]

無治療 (no treatment)		
PEP005-015	5.50 (1.77, 17.08)	40.9 (21, 60.8)
PEP005-016	16.54 (5.29, 51.74)	34.8 (26.3,43.3)
PEP005-025	9.17 (4.36, 19.26)	42.0 (33.0, 51.0)
Meta analyses (ingenol mebutate 0.015%):	9.32 (5.40, 16.08)	38.5 (32.5, 44.4)
Chi-square (Q) for	Q=0.52, p=0.770, I ₂ =0%	Q=1.00, p=0.608, I ₂ =0%

heterogeneity; p=I ² statistic with 95% CI		
--	--	--

上述分析顯示在完全清除此項主要療效指標上，ingenol mebutate 0.015%和 imiquimod 5%之間沒有統計上顯著的差異。分析結果也顯示在同一主要療效指標上，ingenol mebutate 0.05%和 ingenol mebutate 0.015%在統計上顯著優於 diclofenac 3%。

PBAC 認同 ESC 的觀點，認為使用 0.05% ingenol mebutate 療法的試驗資料並不適當，因為此一 ingenol mebutate 製劑的藥品含量與提案中的含量不同。

Ingenol mebutate 0.05%與 5-FU 5%之間的多步驟間接比較顯示，在完全清除此項主要療效指標上，並無統計上顯著的差異。PBAC 注意到 Krawtchenko 2007 試驗的患者人數較少、為開放標示試驗，而且所採用的治療區面積有差異：在用於間接比較 ingenol mebutate 0.015%和 imiquimod 5%的試驗中為 25 cm²，而在 Krawtchenko 2007 中則為 50 cm²。PBAC 認為，由於不同試驗間有上述差異，再加上多步驟間接比較既有的不確定性，故此項分析結果並不足以可靠地作為 ingenol mebutate 0.015%與 5-FU 5%相對有效性的資料。

PBAC認為，現有的數據顯示：ingenol mebutate與「無治療 (no treatment)」相比，ingenol mebutate優於「無治療 (no treatment)」。

再提案聲稱，部分清除率的間接比較顯示 ingenol mebutate 0.015%在統計上顯著優於 imiquimod 5% (表七)。

PBAC 發現統計顯著性只在相對風險 (relative risk) 此項指標上達成 (RR = 2.39, 95% CI: 1.10, 5.16)，而在風險差異 (risk difference) 則沒有統計上顯著的差異 (RD = 13.0%, 95% CI: -2.6%, 28.7%) (表七)。

PBAC 認為，「在部分清除上 ingenol mebutate 0.015%相對有效性優於 imiquimod 5%」此項宣稱並無充分之佐證，而且部分清除作為一項臨床療效指標的意義並未獲得確立。

整體來說，PBAC 認為 ingenol mebutate 0.015%的相對有效性不劣於 imiquimod，而在日光性角化症完全清除此項主要療效指標上優於 diclofenac。PBAC 不認為所附資料足以支持「相對有效性不劣於 5-FU」此項宣稱。

表七 在日光性角化症的部分清除效果上，ingenol mebutate 0.015%、imiquimod 5%、的間接比較結果摘要 [14]

		部分清除率	Treatment effect
--	--	-------	------------------

試驗名稱	Time of CC	ING 0.015%	賦形劑組	IMI 5%	RR (95% CI)	RD (%) (95% CI)
Ingenol mebutate 0.015% trials						
PEP005-015	Day 57	23/32 (71.9%)	4/33 (12.1%)	-	5.93 (2.31, 5.24)	59.8 (40.6, 78.9)
PEP005-016	Day 57	81/135 (60.0%)	9/134 (6.7%)	-	8.93 (4.68, 7.04)	53.3 (44.0, 62.6)
PEP005-025	Day 57	96/142 (67.6%)	11/136 (8.1%)	-	8.36 (4.69, 4.90)	59.5 (50.6, 68.5)
			Meta analyses:	Random effects model	8.07 (5.46, 0.95)	56.8 (50.7, 63.0)
				Chi-square (Q) for heterogeneity; p=I2 statistic with 95% CI	Q=0.52, p=0.770, I2=0%	Q=1.00, p=0.608, I2=0%
Imiquimod 5% trials						
Jorizzo 2007	Day 84	-	31/123 (25.2%)	75/123 (61.0%)	2.42 (1.73, 3.38)	35.8 (24.2, 47.3)
Korman 2005	Day 168	-	34/250 (13.6%)	155/242 (64.0%)	4.71 (3.40, 6.53)	50.4 (43.1, 57.8)
			Meta analyses:	Random effects model	3.38 (1.74, 6.55)	43.8 (29.4, 58.2)
				Chi-square (Q) for heterogeneity; p=I2 statistic with 95% CI	Q=8.01, p=0.005 I2=87.5% (51.4%, 96.8%)	Q=4.45, p=0.035 I2=77.5% (1.7%, 94.9%)
				Indirect	2.39	13.0

				comparison: ingenol mebutate 0.015% vs imiquimod 5%	(1.10, 5.16)	(-2.6, 28.7)
Abbreviations: IMI = imiquimod; ING = ingenol mebutate; VG vehicle gel						

Link between clearance of solar keratosis and reduction in progression to SCC

[14]

- PBAC 注意到再提案提出兩項試驗，以佐證「日光性角化症的清除與 SCC 風險下降有關」此一宣稱事項。
- Anwar、Wrone et al (2004) 曾做出下列結論：90% 的 SCC 發生在日光性角化症病灶上或其鄰近部位，而 Mostow (1992) 的結論則認為身上有較多日光性角化症病灶的人，罹患 SCC 的風險也較高。再提案也提到多項試驗顯示日光性角化症與 SCC 是在連續的光譜上，也有分子/遺傳學上的相似性(涉及 p53 基因)。PBAC 已注意皮膚科醫師所提出、認同日光性角化症與 SCC 有關的意見。
- PBAC 發現提案中未提出資料，以量化曾罹患 SCC 之患者的 SCC 發生風險。PBAC 認同 ESC 的觀點，認為這些先前罹患 SCC 的患者可能有較高的 SCC 復發風險，但並不認為再提案中以模型建構的效益程度有足夠的論理依據。因此，PBAC 認為無法量化日光性角化症清除後在減少 SCC 方面所帶來的臨床效益。
- PBAC 注意到再提案中由 Dodson et al. (1991) 所進行的試驗。此項試驗利用源自 Marks et al 1988 和 Marks et al 1996 的資料，以模型建構個別病灶發生惡性轉化而變成 SCC 的風險，並描述個別患者的風險。再提案接著將 Dodson et al. 的計算過程應用至 Criscione et al. (2009)。Criscione et al 指出日光性角化症惡化成 SCC (侵襲性或原位癌) 的風險在第 1 年時為 0.89%，在第 5 年時則為 4.03%。在此基礎之上，再提案接著估算出有 SCC 過往病史的患者，其惡性轉化率在 10 年內為 40.78%，1 年內則為 4.078%。
- PBAC 發現 Dodson et al (為模型建構研究 [modelling study]，而非觀察性世代研究) 採用了數項假設，包括病灶的轉化與其他病灶無關，以及病灶終其一生的惡性轉化率保持固定。PBAC 也注意到再提案中所提出、用於估算日光性角化症惡性轉化成 SCC 之風險的額外複雜模型建構程序，PBAC 認為 Dodson et al 使用的假設，並未正確反映出日光性角化症的自然病程；日光性角化症能夠、也確實會退化。PBAC 認為以 Dodson et al 算出的惡性轉化風險估計值，可能有很高的不確定性。因此，PBAC 認為這些估計值並無充分的佐證，很可能受到高估。

- PBAC 認為，關於「以 imiquimod 治療日光性角化症」的獨立審查報告(2009) 曾做出結論，認為日光性角化症惡化成 SCC 的風險甚低(每年 0.1 到 0.24%)。該份報告亦指出，個體由日光性角化症發展出轉移性 SCC 的 10 年風險為 0.03 到 0.33%之間，而且約有 40%的 SCC 是全新生成、原本並非日光性角化症。
- 在 comparative harms，用藥部位反應是隨機分派試驗中較常通報的不良事件反應之一。這些反應的發生率在各治療組內為 30%到 63%，但 PEP005-025、PEP005-014 和 Rivers 2002 為例外，此 3 者通報出較少用藥部位反應(5 到 17%)。在 2012 年 11 月，PBAC 曾注意到在所提出的試驗中，ingenol mebutate 與 imiquimod 的不良事件發生率及概況相近。

Clinical Claim [14]

- 再提案指出在日光性角化症的完全清除效果上，ingenol mebutate 不劣於 imiquimod 5%和 5-FU 5%，且優於 diclofenac 3%。PBAC 認為這些宣稱事項合理，但與 5-FU 5%的比較則為例外。
- 再提案宣稱日光性角化症的清除率，會降低惡性轉化成 SCC 的風險。PBAC 認為此項宣稱沒有充分的佐證，因為雖然可以認同日光性角化症的清除會降低轉化成 SCC 的風險，但再提案卻未妥善量化日光性角化症清除後所造成的 SCC 風險下降量。
- 再提案指出 ingenol mebutate 在相對安全性上不劣於 imiquimod 5%、diclofenac 3%和 5-FU 5%。PBAC 認為此一宣稱合理。

Recommendation and Reasons

- PBAC 駁回 (rejected) 將「用於日光性角化症的 ingenol mebutate」列為 PBS 給付用藥之再提案，理由是未提出足以使人信服的資料，以量化日光性角化症清除後所造成的 SCC 風險下降量。PBAC 也認為所提出的資料，無法用於評估治療日光性角化症在生活品質 (quality of life) 上所帶來的效益。
- PBAC 認同在此份再提案的臨床用途上，imiquimod 5%、diclofenac 3%和 5-FU 5%是合適的對照療法。
- PBAC 認同在日光性角化症的完全清除效果上，ingenol mebutate 不劣於 imiquimod 且優於 diclofenac。PBAC 認為「相對有效性不劣於 5-FU 5%」此一宣稱事項並無充分之佐證。PBAC 認為在相對安全性上，ingenol mebutate 不劣於 imiquimod 5%、diclofenac 3%和 5-FU 5%。PBAC 認為 ingenol mebutate 在相對有效性上優於無治療，而在相對安全性上則較差。
- PBAC 認為提案中未提出可令人信服的資料，以量化日光性角化症清除後所

造成的 SCC 風險下降量。PBAC 認為必須有這類資料，才能確定日光性角化症的清除可作為 SCC 惡化風險下降的替代性主要療效指標。因此，PBAC 認為此提案未能量化日光性角化症清除後、使 SCC 減少所帶來的臨床效益。

- PBAC 認為再提案中提出的模型無法用於可靠估計 ingenol mebutate 的成本效益。PBAC 認為該模型的關鍵問題包括：高估了日光性角化症惡化成 SCC 的年發生率，同時也高估患有復發性 SCC 的患者罹患轉移性疾病的比例。PBAC 注意到對各項模型參數（基期時的病患年齡、時間範圍、日光性角化症惡化成 SCC 的發生率、轉移發生率、治療次數以及其他因素）進行合理的調整後，會得到介於\$45,000 和\$75,000/QALY 之間的 ICER。PBAC 認為在沒有可令人信服的資料足以量化 ingenol mebutate 治療所造成的 SCC 風險下降量時，ICER 有可能更高。
- PBAC 不認為再提案中對於日光性角化症清除的效用估計值可靠，或者可作為決策依據。有鑑於兩項提供效用估計值的試驗採用不同方法，PBAC 認為效用上的差異比較可能是由效用測量方法所驅動，同時也由衍生出估計值的極小樣本中的個體異質性所驅動。PBAC 也不認為加權平均效用在這兩狀況之間的差異（0.0005）有意義，或者可被視為能夠反映出這些狀況對病人生活品質的影響。PBAC 認為所提出的資料並未證明為了美觀而施行的日光性角化症治療，能在生活品質上帶來實質的健康效益。
- PBAC 注意到，廠商在 PBAC 之前的回應中所估計的 ICER 低於\$15,000（假設日光性角化症不會惡化成 SCC）。PBAC 注意到此項敏感性分析，也認為此項分析量化了該模型的結果有多大程度受到假設的日光性角化症治療效用益處（PBAC 不認為此假設可靠）所驅動。
- PBAC 認為市場成長（the estimates of market growth）、使用量的估計值並無充分的佐證。因此，PBAC 認為將 ingenol mebutate 列為 PBS 給付用藥的總成本可能顯著高於估計值。

(三)NICE（英國）

- 至2016年2月24日止查無與ingenol mebutate相關之醫藥科技評估報告。
- 另外，NICE於2013年3月發表一關於ingenol mebutate之新藥實證摘要報告（evidence summary: new medicine, ESNM）[8]，重點摘要如後：

題目：Actinic keratosis: ingenol mebutate gel

Published: 19 March 2013

Ingenol mebutate 凝膠是一種由病人自行塗抹的外用型光化性角化症場域導向

(field-directed) 療法。在英國，有兩種含量獲得核准：150 微克/克 (0.015%)，用於治療臉部或頭皮病灶；以及 500 微克/克 (0.05%)，用於治療軀幹或肢體。其療程（針對軀幹或肢體，每天一次、連續塗抹 2 天；針對臉部或頭皮，每天一次、連續塗抹 3 天）的長度，比其他已獲准用於此疾病且由病人自行塗抹的外用藥品來得短。

在 4 項針對光化性角化症 (actinic keratosis) 病人進行的第 III 期、雙盲、隨機、賦形劑凝膠對照試驗中，ingenol mebutate 凝膠的治療區內病灶完全清除率顯著高於賦形劑凝膠。這 4 項試驗的彙整分析顯示，接受 ingenol mebutate 凝膠治療後病灶完全清除的病人百分比為 42.2% (臉部/頭皮試驗) 和 34.1% (軀幹/肢體試驗)，而賦形劑凝膠組則分別為 3.7% 和 4.7% (兩情況下 p 值均 < 0.001)。

第 III 期試驗中最常見的治療相關不良事件為給藥部位的皮膚反應。

Evidence review [8]

在 NICE 此份證據回顧是以一篇已發表的分析 (Lebwohl et al. 2012) 為依據，其分析對象是 4 項在光化性角化症病人中探討 ingenol mebutate 之第 III 期安慰劑對照隨機分派試驗的結果 (表八)。後段將呈現針對 2 項探討臉部或頭皮治療之試驗 (PEP005-016 和 PEP005-025 試驗)、以及針對 2 項探討軀幹或肢體治療之試驗 (PEP005-014 和 PEP005-028 試驗) 所進行的彙整分析。

- 設計：4 項第 III 期試驗全都是多中心、隨機分派、雙盲、賦形劑凝膠對照試驗。
- 族群：共有 547 名病人於 2 項脸部/頭皮試驗中接受隨機分派，而 2 項軀幹/肢體試驗則有 458 名病人。這些試驗全都採用相似設計，並收納年齡為 18 歲 (含) 以上 (平均年齡 65.1 歲)，而且在 25 cm² 連續區域內有 4 到 8 個臨床上典型、可見且不相連之光化性角化症病灶的病人。排除條件包括：近期曾以其他療法治療光化性角化症；以及目標治療區內有肥厚且角化過度的病灶、皮角，或反覆施行冷凍手術後無反應的光化性角化症病灶。所有試驗組別中都有約半數病人有皮膚癌病史，且超過 75% 曾接受冷凍療法。
- 介入措施和比較 (intervention and comparison)：在脸部/頭皮試驗方面，病人自行塗抹 ingenol mebutate 150 微克/克或賦形劑凝膠至單個 25 cm² 的連續區域上，每天 1 次、連續塗抹 3 天；在軀幹/肢體試驗方面，病人自行塗抹 ingenol mebutate 500 微克/克或賦形劑凝膠至單個 25 cm² 的連續區域上，每天 1 次、連續塗抹 2 天。
- 預後指標：
 - 主要療效指標為第 57 天時，目標治療區內所有臨床上可見的光化性角化症病灶完全清除。清除與否是由試驗主持人以肉眼判斷。
 - 一項次要預後指標為部分清除率，其定義為第 57 天時，目標治療區內

臨床上可見的光化性角化症病灶術減少 75% (含) 以上。未載明於初版試驗計畫書上的另一項次要預後指標，則是光化性角化症病灶數的減少幅度中位數。

- 安全性預後指標包括治療部位上，以局部皮膚反應量表評估的皮膚反應。此量表以 0 到 4 分的量表評定 6 種不同的反應(紅斑、剝落 [flaking] 或脫皮 [scaling]、結痂 [crusting]、腫脹、起水泡或膿皰，以及糜爛或潰瘍)，因此複合分數最高為 24 分 (分數越高代表嚴重度越高)。

表八 在光化性角化症病人中探討 ingenol mebutate 之第 III 期安慰劑對照隨機試驗的結果[8]

	賦形劑組	Ingenol mebutate gel 150micrograms/gram	分析結果
Pooled analysis of face/scalp studies			
Efficacy (ITT analysis) :	n=270	n=277	
主要療效指標： 達到病灶完全清除的 比率 ^f	3.7% (10/270) ^g	42.2% (117/277)	p<0.001 NNT=3
次要療效指標			
達到病灶部分清除比 率 ^h	7.4% (20/270)	63.9% (177/277)	p<0.001 NNT=2
Median % reduction in number of lesions(n)	0% (range : -100% to 100%) (n=269)	83% (range : -50% to 100%) (n=273)	p value not stated
Safety:	n=271	n=274	
Mean maximum composite local-skin response score (±SD)	1.8 (±1.6)	9.1 (±4.1)	p value not stated
% patients reporting any adverse event	22.1% (60/271)	37.2% (102/274)	p value not stated
% patients with adverse event(s) at	2.6% (7/271)	19.0% (52/274)	p value not stated

^f第 57 天時，目標治療區內所有臨床上可見的光化性角化症病灶完全清除。清除與否是由試驗主持人以肉眼判斷。

^g European Medicines Agency (2012) European public assessment report: Picato.

^h 其定義為第 57 天時，目標治療區內臨床上可見的光化性角化症病灶術減少 75% (含) 以上。

application site			
% patients with adverse event(s) leading to early discontinuation	0.4% (1/271)	0.4% (1/274)	p value not stated
Pooled analysis of trunk/extremities studies			
	安慰劑組 (vehicle) gel	Ingenol mebutate gel 500micrograms/gram	Analysis
Efficacy (ITT analysis):	n=232	n=226	
主要療效指標: 達到病灶完全清除的 比率	4.7% (11/232)	34.1% (77/226)	p<0.001 NNT=4
次要療效指標:			
達到病灶部分清除比 率	6.9% (16/232)	49.1% (111/226)	p<0.001 NNT=3
Median % reduction in number of lesions (n)	0% (range : -33% to 100%) (n=229)	75% (range : -25% to 100%) (n=220)	p value not stated
安全性	n=232	n=225	
Mean maximum composite local skin response score (±SD)	1.6 (±1.5)	6.8 (±3.5)	p value not stated
% patients reporting any adverse event	27.2% (63/232)	33.3% (75/225)	p value not stated
% patients with adverse event(s) at application site	2.6% (6/232)	12.0% (27/225)	p value not stated
% patients with adverse event(s) leading to early discontinuation	0.9% (2/232)	0.9% (2/225)	p value not stated
Abbreviations: ITT, intention to treat; NNT, number needed to treat; SD, standard deviation.			

Clinical effectiveness [8]

在針對臉部/頭皮試驗和軀幹/肢體試驗進行的彙整分析中，Lebwohl et al. (2012) 發現在「第 57 天時目標治療區內所有可見之光化性角化症病灶完全清除」此項

主要療效指標上，ingenol mebutate 凝膠比安慰劑（賦形劑）凝膠更加有效。而在 4 項試驗也各自顯示，ingenol mebutate 凝膠的完全清除率在統計上高於安慰劑組（所有試驗中，p 值均<0.001）。

在彙整分析及個別試驗中，ingenol mebutate 也都有較高的病灶部分清除率（在所有情況下，p 值均<0.001）。使用 ingenol mebutate 凝膠時，病灶數減少幅度中位數也較大。

Safety

在這 4 項第 III 期試驗的彙整分析中，最常見的治療相關不良事件為用藥部位反應（疼痛、搔癢及刺激）。用藥部位上的局部皮膚反應（紅斑、剝落或脫皮、結痂、腫脹、起水泡或膿皰，以及糜爛或潰瘍；作者認為這些是光化性角化症外用療法預期會有的作用）在數據上會分開呈現，並於每一次試驗回診中以局部皮膚反應分數加以評估。

在臉部/頭皮試驗和軀幹/肢體試驗中，ingenol mebutate 凝膠的平均最高局部皮膚反應複合分數都高於賦形劑凝膠。分數在治療臉部或頭皮的 4 天後達到高峰，而在以 ingenol mebutate 凝膠治療軀幹或肢體的多數病人中，則是在第 3 天或第 8 天達到高峰。分數在開始對脸部/頭皮治療後的第 15 天時已降到接近基期的數值，在軀幹/肢體方面則是第 29 天。作者指出以 ingenol mebutate 或賦形劑凝膠治療後，幾乎沒有色素沉著變化及結疤現象。

Evidence strengths and limitations [8]

- 彙整分析顯示，ingenol mebutate 凝膠是一項有效的外用型光化性角化症場域導向療法。不過，所納入的試驗有一些限制，進而在評估 ingenol mebutate 療法於 NHS 中的地位時，影響這些試驗的效用。
- 這些試驗的對照藥品是安慰劑（賦形劑凝膠）。沒有已發表的試驗曾對 ingenol mebutate 凝膠及其他光化性角化症活性療法進行比較。一篇 Cochrane 回顧(Gupta et al. 2012)曾考量各種光化性角化症療法(包括 ingenol mebutate 凝膠)的療效及安全性。其結論為：對於個別病灶而言，光動力療法似乎比冷凍療法更加有效，在美觀上能帶來較佳的治療成果。Diclofenac 凝膠（含玻尿酸）、5-fluorouracil 膏劑、imiquimod 膏劑及 ingenol mebutate 凝膠等場域導向療法具有相近的療效，但不良事件及美觀上的治療成果則因療法而異。作者建議仍需對這些療法作更直接的比較，才能決定最佳的治療方法。
- 針對病灶復發後再次使用 ingenol mebutate 凝膠的做法，在次份報告公開時(2013 年) 也缺乏相關的臨床資料。
- 光化性角化症場域變化所能影響的皮膚區域，往往遠大於 ingenol mebutate 凝膠所明定的單個 25 cm² 治療區。

- 針對將 ingenol mebutate 凝膠使用在大於 25 cm² 之區域或多個區域上的做法，相關臨床資料仍相當有限。
- Picato 500 微克/克及 Picato 150 微克/克的產品特性摘要指出：「在一項評估全身性暴露量的雙盲、賦形劑對照試驗中，受試者每天將 Picato 500 微克/克（有 4 種軟管包裝）塗抹至 100 cm² 的連續治療區一次，且連續塗抹 2 天。結果顯示並無全身性吸收。Picato 500 微克/克塗抹至軀幹和肢體的 100 cm² 連續治療區時，耐受性良好」。
- 與其他光化性角化症外用療法相同的是，ingenol mebutate 凝膠引起的局部皮膚反應會對試驗的盲性設計造成限制。此缺點有更大的重要性，因為主要預後指標仰賴病灶的肉眼評估。歐洲藥物管理局對於 Picato 的評估報告指出，儘管病灶清除狀況的肉眼評估在第 III 期試驗中被視為是有效度的評估指標，但試驗中卻未進行組織學上的確認。歐洲藥物管理局已經要求進行一項額外的試驗，以探討組織學上的清除狀況。
- 在長期研究資料方面，只有一項針對 184 名曾在第 III 期試驗中以 ingenol mebutate 凝膠完全清除病灶的病人所進行的 12 個月觀察性追蹤。基期時治療區內的病灶數，約有 87% 於此追蹤期間消失；治療區內有 1 或多個病灶形成或復發的病人比例，在臉部/頭皮試驗中為 53.9%，在軀幹/肢體試驗中則為 56.0%。12 個月追蹤期間，沒有病人曾通報出鱗狀細胞癌（0/184 人）。

Estimated impact for the NHS [8]

Likely place in therapy

- 對於光化性角化症病人而言，治療方式的選擇將主要取決於疾病的臨床表現。對於適合接受場域導向療法的人來說，ingenol mebutate 凝膠可作為一項額外的治療選項。
- Ingenol mebutate 凝膠的用藥方式簡單，且療程比其他自行塗抹的場域導向藥品來得短（副作用在療程結束後才達到高峰），這些特性可能對治療遵囑性有利。第 III 期試驗中相當高的試驗完成率（超過 98%）即可佐證這一點。
- Ingenol mebutate 凝膠 1 個療程的費用低於 1 個療程的 3.75% imiquimod 膏劑、高於 1 個療程的 5% 5-fluorouracil 膏劑，而且高於或低於 1 個療程的 5% imiquimod 膏劑（視所需的治療期間數目而定）。不過，費用比較會受到個體完成一個療程所需的藥量單位數影響。
- 未來需要進行比較 ingenol mebutate 凝膠及其他光化性角化症活性療法的試驗，才能讓各地醫療決策人員決定最佳的治療方法。

Estimated usage [8]

在英國超過 60 歲的人口中，光化性角化症的盛行率估計值落在 19% 到 23% 之間（英國皮膚科醫學會指引）。利用以上數據，根據人口估計值，英格蘭和威爾斯地區超過 60 歲的人口中可能有大約 240 到 300 萬人罹患光化性角化症。在病灶治療被視為是合適做法的病人中，有一部分病人可能使用 ingenol mebutate。廠商預計上市後，每 100,000 人中的使用人數在第 1 年將是 35 人、第 2 年 102 人，第 3 年則是 179 人 (Leo Pharma: personal communication January 2013)。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

評估日期：2013 年 2 月 8 日

蘇格蘭 SMC 於 2013 年 02 月 08 日公布 ingenol mebutate (Picato®) 的評估報告 (Indication under review : Cutaneous treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis in adults) SMC 建議收載 ingenol mebutate (Picato®) 於蘇格蘭地區使用 (NHS Scotland)

Summary of evidence on comparative efficacy [17]

Ingenol mebutate 是一種用於治療光化性角化症 (AK) 的新型外用藥品，具有醫界尚未完全了解的新型作用機轉，但一般認為此藥可對 AK 病灶產生雙重作用：誘使局部病灶細胞死亡，並產生促發炎反應（特徵為具有免疫活性細胞的浸潤 [infiltration of immuno-competent cells]）。

關於以 ingenol mebutate 治療 AK 之用途，相關證據是來自 4 項採用類似設計的隨機、雙盲、賦形劑對照、平行分組第 III 期試驗。其中 2 項試驗是在施用至臉部或頭皮病灶的條件下研究 ingenol mebutate 的療效及安全性 (PEP005-016、PEP005-025)，而另外兩項則是在施用至軀幹和肢體的條件下研究

(PEP005-014、PEP005-028)。觀察性延伸試驗曾在 1 年追蹤期內，收集安全性、反應持久性及復發率的相關證據。

這 4 項樞紐試驗收納了在所關注的病灶學位置上、25 cm² 的連續區域內，有 4 到 8 個不連續、臨床上典型（例如非肥厚性、非過度角化病灶）且之 AK 病灶的成人。患者以 1:1 的比例接受隨機分派，開始每天將 ingenol mebutate 凝膠或賦形劑對照療法塗抹至 25 cm² 區域上一次。在 2 項探討臉部或頭皮上 AK 的試驗中，ingenol 150 微克/克凝膠或賦形劑會連續塗抹 3 天；在 2 項探討軀幹或肢體上 AK

的試驗中，ingenol mebutate 500 毫克/克凝膠或賦形劑則會連續塗抹 2 天。個案分別接受 8 週追蹤。在 2 項試驗的主要療效評估指標都是第 57 天時，目標區域內所有臨床上可見病灶完全清除（分析對象為意圖治療 [ITT] 族群，並以最後觀察值推估法進行插補）。結果在全部 4 項試驗中，相較於賦形劑組，接受 ingenol mebutate 治療的患者中有顯著較高的比例達到完全清除（表九）。後表顯示各項試驗在主要療效指標上的結果，以及依病灶位置區分的彙整分析：

表九 主要療效指標彙整 (Primary outcome results for the pivotal studies and pooled analyses by anatomical location)

Anatomical Location	試驗名稱	完全清除		
		Ingenol mebutate (n, %)	Vehicle (n, %)	p-value of difference
臉部/頭皮試驗	PEP005-016	50/135 (37%)	3/134 (2.2%)	<0.001
	PEP005-025	67/142 (47%)	7/136 (5.1%)	<0.001
	Pooled	117/277 (42%)	10/270 (3.7%)	<0.001
軀幹和肢體	PEP005-014	35/126 (28%)	6/129 (4.7%)	<0.0001
	PEP005-028	42/100 (42%)	5/103 (4.9%)	<0.001
	Pooled	77/226 (34%)	11/232 (4.7%)	<0.001

樞紐試驗的次要療效評估指標為部分清除，其定義為第 57 天評估時，目標區域內的 AK 病灶數相較於基期至少減少 75%。針對臉部或頭皮試驗（PEP005-016 和 PEP005-025）進行的彙整分析顯示，ingenol mebutate 組和賦形劑組內達成部分清除的患者比例分別為 64% 和 7.4% ($p < 0.001$)；針對軀幹和/或肢體試驗（PEP005-014 和 PEP005-028）進行的彙整分析顯示，ingenol mebutate 組和賦形劑組內達成部分清除的個案比例分別為 49% 和 6.9% ($p < 0.001$) [16]。

生活品質係以經確效的 Skindex-16 問卷進行評估；該問卷包含 16 道題目（分成三個面向[情緒、功能及症狀]）、採用 7 分量表，且分數越高代表生活品質越低。在探討脸部或頭皮上 AK 病灶的試驗中，結果發現 ingenol mebutate 組在第 57 天時三個面向的分數改善量顯著大於賦形劑組。軀幹和/或肢體試驗則得到不一致的結果：PEP005-014 在第 57 天時並未於不同組內發現顯著差異，但 PEP005-028 卻發現 ingenol mebutate 組與賦形劑組發現在 Skindex-16 分數上的差異[18]。

病灶復發（定義為無論是否曾接受治療，所選定的治療區內出現任何新發現的 AK 病灶）曾在一項第 III 期觀察性延伸試驗中接受評估；在這項試驗中，脸部或頭皮試驗（PEP005-016 和 PEP005-025）中於第 57 天時達到完全清除的患者（ingenol mebutate[n=108]，賦形劑[n=9]）接受了 1 年的追蹤。

第 12 個月時，彙整分析顯示 ingenol mebutate 組的復發率為 54%。復發前所經時間中位數的 Kaplan-Meier 估計值在 ingenol mebutate 組內為 365 天[18]。

相關研究學者彙整兩項追蹤軀幹和/或肢體病灶已完全清除之患者的一年觀察性延伸試驗，藉此描述使用 ingenol mebutate 療法時的復發率。其中一項試驗從 PEP005-028 中收納患者，而另一項試驗則從前文未提及的開放標示試驗 PEP005-020 中收納患者 (ingenol mebutate[n=76]，賦形劑[n=5])。彙整分析顯示，12 個月時的復發率在 ingenol mebutate 組內為 56%。出現新病灶或病灶復發前所經時間中位數的 Kaplan-Meier 估計值為 274 天[18]。

安全性整理 [17]

治療軀幹和/或肢體病灶時，也曾觀察到類似的概況：33% (75/225) 的 ingenol mebutate 組患者和 27% (63/232) 的賦形劑組患者曾通報不良事件。

用藥部位反應的發生率如下：搔癢在 ingenol mebutate 組和賦形劑組內為 8.4% 比上 0%，疼痛為 2.2% 比上 0%，而刺激則為 3.6% 比上 0.4%。在 ingenol mebutate 組內，局部反應最常發生在第 3 天和第 8 天，而且往往在第 29 天時已經緩解 [16]。為期一年的追蹤試驗中，並未發現與治療有關的不良事件[19]。

臨床相對療效摘要整理

- 相較於賦形劑對照組，施行 ingenol mebutate 療法時，軀幹、肢體、臉部或頭皮上面積為 25 cm² 的區域內 AK 病灶完全清除的發生率顯著較佳。彙整分析顯示，達到完全清除的患者比例，在軀幹/肢體試驗和臉部/頭皮試驗中分別為 34% 和 42% [16]。使用 ingenol mebutate 時達到完全清除的患者中，約有半數 (44% 到 46%，因病灶部位而異) 在 1 年後仍維持清除狀態[19]。目前沒有證據支持在未達到清除狀態或發生復發的患者中，再次給予 ingenol mebutate 的治療。
- 整體而言，上述試驗的執行狀況良好，存在偏誤的可能性相當低；不過由於 ingenol mebutate 組內局部不良事件的發生率較高，因此可能有破壞盲性設計的風險。
- 由於沒有採用活性對照藥品的試驗，因此藥廠提出了一項貝氏網絡統合分析 (Bayesian network meta analysis, NMA)；在此項分析中，ingenol mebutate 分別與 diclofenac 3% 凝膠 (8 週和 12 週療程)、5-fluorouracil 5% 膏劑及 5-fluorouracil 0.5%/水楊酸 10% 皮膚用液劑進行了間接比較。該網絡是由 11 項針對 AK 成年個案進行的試驗所組成，並針對一項預後指標 (病灶完全清除) 進行比較。在使用隨機效果模型的分析中，由於獲得較寬的 95% 信賴區間，因此得到下列結論：這些療法在統計上並未互相顯著優於其他療法。
- NMA 的效度 (內部和外部) 為上述結果的判讀增加了不確定性。在一些可視為是治療效果相對修飾因子的因素方面，試驗之間要不是存在已知的差異

(例如治療結束後評估預後指標的時間、病灶位置，以及基期時的 AK 病灶數)，就是試驗之間因為通報方式不一致而有未量化的臨床異質性來源(例如 Fitzpatrick 皮膚類型、厚度或病灶類型)。此項間接比較的另一個缺點，在於結果的可類推性不明；這也是因為所收納之試驗通報方式不一致所造成。此案所提出且接受審查中的適應症，是在成人中治療非過度角化、非肥厚性 AK 病灶。其中一部分的試驗在其納入/排除條件中，並未考量或通報病灶的厚度/類型。

- 有鑑於其他已核准的 AK 外用療法所建議使用的療程長度至少為 4 週，而 ingenol mebutate 的療程長度短(2 天或 3 天)，很可能對患者而言具有便利性，因此可能促使病人有較高的遵囑性。在樞紐試驗中接受 ingenol mebutate 治療的患者中，有 97 至 99% 完成療程。由於塗抹 ingenol mebutate 所引起的局部皮膚反應是在開始塗抹後最初數天內達到高峰，因此較短的療程長度可能鼓勵患者撐過療程。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：成人局部性治療非過度角化 (non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic) 光化性角化症
Intervention	在臉部/頭皮試驗方面，
Comparator	病人自行塗抹 ingenol mebutate 150 微克/克或賦形劑凝膠至單個 25 cm ² 的連續區域上，每天 1 次、連續塗抹 3 天；
Outcome	在軀幹/肢體試驗方面，
Study design	病人自行塗抹 ingenol mebutate 500 微克/克或賦形劑凝膠至單個 25 cm ² 的連續區域上，每天 1 次、連續塗抹 2 天。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 28 日，以 (randomized and (picato or ingenol mebutate or PEP005 or "PEP

005" or ingenol angelate or ingenol 3 angelate or 3- Angeloylingenol or Euphorbia factor An1 or Euphorbia factor H1))ⁱ 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

在搜尋結果部分，主要可分為4部分：

1. 關於ingenol mebutate用於治療「成人局部性治療非過度角化(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic) 光化性角化症」之臨床試驗主要有4篇 (PEP005-014、PEP005-028、PEP005-016及PEP005-025) [16]；
2. 在延伸性試驗部分，共有2項試驗，分別為：針對軀幹/肢體延伸性試驗為PEP005-032；針對在臉部/頭皮延伸性試驗為PEP005-030 [20]。另外，Garbe等人在2016年發表於*British Journal of Dermatology*，有關接受ingenol mebutate，於第8周時目標病兆尚未完全清除時，接受第2次ingenol mebutate 150微克/克治療的療效及安全性之隨機分派研究[21]。
3. 在相對安全性及耐受性比較部分，一篇開放性、隨機分派試驗，比較5% 5-fluorouracil軟膏及0.015% ingenol mebutate gel用於臉部光化性角化症的安全性及耐受性比較[22]。
4. 在其他統合分析結果部分，主要有2篇分別針對臉部/頭皮患有光化性角化症的病人，比較10種臨床治療處置間的相對療效[23]；及Gupta等人於2013年發表於*British Journal of Dermatology*針對nonimmunosuppressed光化性角化症的病人，比較8種臨床治療處置間的相對療效整理[24]。

第一部分，主要樞紐試驗的整理

關於 ingenol mebutate 用於治療「成人局部性治療非過度角化(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic) 光化性角化症」之臨床試驗，因在「主要醫療科技評估組織部分」之段落已整理，故於此段落不再贅述，主要以表格（如表十至表十二）呈現 4 篇樞紐試驗 PEP005-014、PEP005-028、PEP005-016 及 PEP005-025 的比較整理[16, 20]。

ⁱ ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields]) AND (("3-ingenyl angelate"[Supplementary Concept] OR "3-ingenyl angelate"[All Fields] OR "picato"[All Fields] OR ("3-ingenyl angelate"[Supplementary Concept] OR "3-ingenyl angelate"[All Fields] OR "ingenol mebutate"[All Fields]) OR ("3-ingenyl angelate"[Supplementary Concept] OR "3-ingenyl angelate"[All Fields] OR "pep005"[All Fields]) OR ("3-ingenyl angelate"[Supplementary Concept] OR "3-ingenyl angelate"[All Fields]) OR ("ingenol"[Supplementary Concept] OR "ingenol"[All Fields]) AND angelate[All Fields]) OR ("ingenol"[Supplementary Concept] OR "ingenol"[All Fields]) AND 3[All Fields] AND angelate[All Fields]) OR (3-[All Fields] AND Angeloylingenol[All Fields]) OR ("euphorbia"[MeSH Terms] OR "euphorbia"[All Fields]) AND factor[All Fields] AND An1[All Fields]) OR ("euphorbia"[MeSH Terms] OR "euphorbia"[All Fields]) AND factor[All Fields] AND H1[All Fields]))

這 4 項為期 57 天的賦形劑對照 (vehicle-controlled)、雙盲隨機分派研究 (表十)。PEP005-014 (N = 255) 和 PEP005-028 (N = 203) 評估了 ingenol mebutate 0.05% 在治療軀幹和肢體上之光化性角化症時的療效；PEP005-016 (N = 269) 和 PEP005-025 (N = 278) 則評估 ingenol mebutate 0.015% 在治療臉部和頭皮上之 AK 時的療效及安全性。在所有納入的試驗中，患者都必須在 25 cm² 的連續區域內有 4 到 8 個臨床上可見且不相連的病灶。在臨床療效評估指標部分，主要療效指標為「目標病兆之完全清除率」(定義為目標治療區內，所有臨床上可見的光化性角化症病灶均已被清除)。在個案之前接受治療種類部分，73.0% 至 87.5% 的個案皆接受過 cryotherapy；18.7% 至 25.2% 的個案皆接受過 5-FU (表十一)。

表十 相關樞紐試驗試驗整理表 [16, 20]

	PEP005-014 (REGION-1)	PEP005-028 (REGION-1b)	PEP005-016 (REGION-IIa)	PEP005-025 (REGION-IIb)
試驗設計	雙盲、隨機分派試驗			
Randomized (N)	255	203	269	278
納入試驗的 條件	Patients ≥ 18 years with 4 to 8 clinically typical, visible, and discrete AK lesions within a contiguous 25 cm ² treatment area on non-head locations (trunk and extremities).		Patients ≥ 18 years with 4 to 8 clinically typical, visible, and discrete AK lesions within a contiguous 25 cm ² treatment area on the head (face and scalp).	
主要排除條 件 ^j	Treatment with lesion-directed therapies (cryotherapy, surgical excision, curettage, laser therapy) within 2 cm of selected treatment area within 2 weeks prior to screening. Treatment with 5-FU, imiquimod, diclofenac, or photodynamic therapy within 2 cm of selected treatment area within 8 weeks prior to screening.			
Intervention	在軀幹/肢體試驗方面，病人		在臉部/頭皮試驗方面，病人自行	

^j Selected treatment area: within 5 cm of an incompletely healed wound; within 10 cm of a suspected BCC or SCC; previously treated with ingenol mebutate gel. Treatment area lesions with atypical clinical appearance (hypertrophic, hyperkeratotic, recalcitrant disease, cutaneous horns). History of other skin conditions that would interfere with evaluation of study medication. Anticipated excessive exposure to UV or use of tanning beds during study.

	自行塗抹 ingenol mebutate 500 微克/克或賦形劑凝膠至單個 25 cm ² 的連續區域上，每天 1 次、連續塗抹 2 天。	塗抹 ingenol mebutate 150 微克/克或賦形劑凝膠至單個 25 cm ² 的連續區域上，每天 1 次、連續塗抹 3 天
比較品	局部使用賦形劑 (Vehicle gel)	
Phase:		
Double-blind	57 天	
Follow-up	-	12 months (PEP005-032) 12 months (PEP005-030)
主要療效指標	第 57 天時，目標區域內所有臨床上可見病灶完全清除 (分析對象為意圖治療 [ITT] 族群)	

表十一 參與試驗個案之前使用相關藥品治療整理 (Proportion of Patients with Prior AK Treatments and Procedures) [16, 20]

N (%)	軀幹/肢體試驗				臉部/頭皮試驗			
	PEP005-014		PEP005-028		PEP005-016		PEP005-025	
	Ingenol (N = 126)	Vehicle (N = 129)	Ingenol (N = 100)	Vehicle (N = 103)	Ingenol (N = 135)	Vehicle (N = 134)	Ingenol (N = 142)	Vehicle (N = 136)
年齡 Year (SD)	67.3 (10.59)	66.9 (9.89)	65.3 (10.2)	64.9 (10.7)	63.5 (10.5)	63.0 (10.0)	64.8 (11.2)	65.0 (10.1)
男性, N (%)	86 (68.3)	73 (56.6)	59 (59.0)	68 (66.0)	116 (85.9)	120 (89.6)	117 (82.4)	112 (82.4)
Proportion of Patients with Prior AK Treatments and Procedures, N (%)								
無接受任何 治療	17 (13.5)	20 (15.5)	20 (20.0)	14 (13.6)	16 (11.9)	23 (17.2)	25 (17.6)	12 (8.8)
Cryotherapy	97 (77.0)	99 (76.7)	73 (73.0)	79 (76.7)	111 (82.2)	108 (80.6)	112 (78.9)	119 (87.5)
Surgical Excision or Curettage	12 (9.5)	14 (10.9)	12 (12.0)	20 (19.4)	17 (12.6)	14 (10.4)	30 (21.1)	29 (21.3)
5-FU	27	30	23	26	26	25	29	27

	(21.4)	(23.3)	(23.0)	(25.2)	(19.3)	(18.7)	(20.4)	(19.9)
Imiquimod	14 (11.1)	17 (13.2)	7 (7.0)	15 (14.6)	7 (5.2)	15 (11.2)	18 (12.7)	16 (11.8)
Diclofenac	9 (7.1)	8 (6.2)	0	3 (2.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.1)	6 (4.4)

在結果部分，第 57 天時，目標治療區內所有臨床上可見之光化性角化症 (AK) 病灶達到完全清除的個案比例之數據如表十二：

軀幹和肢體試驗：

- PEP005-014 中 ingenol mebutate 為 27.8%，賦形劑為 4.7% (risk difference : 23.1% [95% CI : 14.5% 至 31.8%]) ；
- PEP005-028 中 ingenol mebutate 為 42.0%，賦形劑為 4.9% (risk difference : 37.2% [95% CI : 26.6% 至 47.7%]) 。

臉部和頭皮試驗：

- PEP005-016 中 ingenol mebutate 為 37.0%，賦形劑為 2.2% (risk difference : 34.8% [95% CI : 26.3% 至 43.3%]) ；
- PEP005-025 中 ingenol mebutate 為 47.2%，賦形劑為 5.1% (risk difference : 42.0% [95% CI : 33.0% 至 51.1%]) 。

小結：在 4 項樞紐試驗的結果指出，接受 ingenol mebutate 治療的光化性角化症病人在「完全清除」之主要療效指標部分，皆統計上顯著優於接受賦形劑組 (表十二)。

表十二 主要療效指標整理[16, 20]

Complete Clearance	軀幹/肢體試驗				臉部/頭皮試驗			
	PEP005-014		PEP005-028		PEP005-016		PEP005-025	
	Ingenol (N = 126)	Vehicle (N = 129)	Ingenol (N = 100)	Vehicle (N = 103)	Ingenol (N = 135)	Vehicle (N = 134)	Ingenol (N = 142)	Vehicle (N = 136)
N (%)	35 (27.8)	6 (4.7)	42 (42.0)	5 (4.9)	50 (37.0)	3 (2.2)	67 (47.2)	7 (5.1)
Risk Difference (95% CI) ^a	23.1 (14.5 to 31.8)		37.2 (26.6 to 47.7)		34.8 (26.3 to 43.3)		42.0 (33.0 to 51.1)	
P Value	<0.0001		<0.001		<0.001		<0.001	

^aCalculated by CADTH (Revman 5).

第二部分，延伸性試驗的整理 [20]

試驗 PEP005-030 及 PEP005-032 為前述樞紐試驗之延伸性觀察性試驗，

針對臉部/頭皮延伸性試驗 (PEP005-030) [20]

當個案加入 PEP005-016 及 PEP005-025 後，達到「第 57 天時目標治療區內所有可見之光化性角化症病灶完全清除」時，即可繼續加入 PEP005-030 試驗，共有 117 位個案符合資格加入延伸性試驗 (108 位為 ingenol mebutate 組及 9 位在 vehicle group)。

針對在軀幹/肢體延伸性試驗 (PEP005-032) [20]

當個案加入 PEP005-028 後，達到「第 57 天時目標治療區內所有可見之光化性角化症病灶完全清除」時，即可繼續加入 PEP005-032 試驗，共有 43 位個案符合資格加入延伸性試驗 (38 位為 ingenol mebutate 組及 5 位在 vehicle group)。

病灶復發 (recurrence) 的定義及計算之統計方法：

病灶復發 (定義為無論是否曾接受治療，所選定的治療區內出現任何新發現的 AK 病灶)，亦為個案加入延伸性觀察性試驗後，研究人員於第 91 天(3-month follow-up)、第 183 天(6-month follow-up)、第 274 天(9-month follow-up) 及第 365 天(12-month follow-up) 發現同一目標治療區內再度發現光化性角化症病灶的比率。計算復發頻率的方法則利用 Kaplan-Meier method。

結果 (表十三、表十四)：

1. 針對脸部/頭皮延伸性試驗 (Study PEP005-030) 的結果顯示，接受 ingenol mebutate 0.015% 治療組，在追蹤 12 個月後，53.9% 的個案光化性角化症病灶會再復發。
2. 針對在軀幹/肢體延伸性試驗 (PEP005-032) 的結果顯示，接受 ingenol mebutate 0.05% 治療組，在追蹤 12 個月後，50.0 % 的個案光化性角化症病灶會再復發。

針對脸部/頭皮延伸性試驗 (Study PEP005-030)

表十三 接受 ingenol mebutate 0.05% 治療或賦形劑後，病灶復發整理表 (PEP005-030) [20]

Previous Treatment in PEP005-016 and PEP005-025

Follow-Up	Ingenol Mebutate 0.015%			賦形劑組		
	N ^a	Recurrence (%) ^a	95% CI	N	Recurrence (%) ^b	95% CI
3 months	107	16.8	9.7 to 23.9	9	44.4	12.0 to 76.9
6 months	86	33.3	24.2 to 42.3	4	58.3	24.4 to 92.2
9 months	68	46.0	36.4 to 55.6	3	72.2	40.5 to 103.9
12 months	55	53.9	44.3 to 63.5	2	72.2	40.5 to 103.9

^aN = number of patients at risk at the start of the visit window. ^b Frequency of recurrence estimated by the Kaplan-Meier method.

針對在軀幹/肢體延伸性試驗 (PEP005-032)

表十四接受 ingenol mebutate 0.05% 治療或賦形劑後，病灶復發整理表 (PEP005-032) [20]

Previous Treatment in PEP005-028						
Follow-Up	Ingenol Mebutate 0.015%			Vehicle		
	N ^a	Recurrence(%) ^a	95% CI	N	Recurrence (%) ^b	95% CI
3 months	38	13.2	2.4 to 23.9	5	40.0	0.0 to 82.9
6 months	33	31.6	16.8 to 46.4	3	60.0	17.1 to 100.0
9 months	26	42.1	26.4 to 57.8	2	60.0	17.1 to 100.0
12 months	22	50.0	34.1 to 65.9	2	80.0	44.9 to 100.0

^aN = number of patients at risk at the start of the visit window. ^b Frequency of recurrence estimated by the Kaplan-Meier method.

針對臉部/頭皮，接受第 2 次療程 Ingenol Mebutate Gel, 0.015% 的療效及安全性相關臨床試驗

Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study (NCT01600014) [21]

此為第 3 期、多中心、隨機分派、平行分組、雙盲、賦形劑對照試驗，目的是在頭部（臉部或頭皮）患有光化性角化症的患者中，評估 ingenol mebutate 凝膠 0.015% 的長期療效及安全性。該試驗收納個案為：在 25 cm² 的連續區域內，有 4 到 8 個不連續、臨床上典型（例如非肥厚性、非過度角化病灶）且之 AK 病灶的成人。所有病人先接受 ingenol 150 微克/克凝膠連續塗抹 3 天，如在 8 周後，光化性角化症病兆仍存在或在第 26 或 44 周時^k，光化性角化症病兆被分類為 emerged AKs 時^l，患者以 2:1 的比例接受隨機分派，開始再次接受每天將 150 微克/克 ingenol mebutate 凝膠或賦形劑對照療法塗抹至 25 cm² 區域上一次。主要療效評估指標為個案在隨機分派後的第 8 星期，目標治療區內所有可見之光化性角化症病灶完全清除。

結果 [21]：

1. 共 450 位個案皆接受第 1 次的 150 微克/克 ingenol mebutate 凝膠治療 (first cycle)，61.6% 個案在第 8 周時達到目標治療區內所有可見之光化性角化症病灶完全清除。
2. 共 141 位個案因在第 8 周時未達到目標治療區內所有可見之光化性角化症病灶完全清除或在第 26 周或第 44 周時被歸類為 emerged AKs (n=62)，被隨機分派至接受第 2 次的 150 微克/克 ingenol mebutate 凝膠治療 (n=134) (second treatment cycle) 或賦形劑對照療法 (n=69)。在隨機分派後的第 8 周觀察，接受第 2 次 ingenol mebutate 凝膠治療組達到光化性角化症病兆完全清除的比例為 46.7%，高於接受賦形劑對照療法 18.4% (p<0.01)。
3. 整體而言，在追蹤 12 個月的研究期間 (n=340)，達到光化性角化症病兆完全清除的比例為 50.0%。

第三部份、在相對安全性及耐受性比較部分

Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial [22]

^k Randomisation was performed centrally and stratified by country, anatomical location and week of randomisation (8, 26 or 44) through an interactive web response system.

^l emerged in the previously cleared treatment field at weeks 26 or 44 (emergent AKs)

Samorano等人於2015年發表於*European Academy of Dermatology and Venereology*，此研究為單一中心、開放性、隨機分派試驗，主要目的為比較0.015% ingenol mebutate (每天一次、連續塗抹3天) 及5% 5-fluorouracil (一天塗抹2次，連續使用4週) 用於治療臉部光化性角化症的安全性及耐受性比較。主要療效指標為total local skin reaction (LSR) grading scale values^m及the area under the curveⁿ。

結果：共收納100名光化性角化症的病人，50位接受0.015% ingenol mebutate、50位接受5% 5-fluorouracil治療。

在治療中斷比率部分，

- Ingenol mebutate組為6%；
- 5-fluorouracil組為12%，兩組未達到統計上的顯著差異。

在安全性部分，

LSR grading scale values：

- Ingenol mebutate組為平均為10.85 (±3.12)，在第4天達到最大LSR grading scale values。
- 5-fluorouracil組為平均為10.86 (±3.55)，在第29天達到最大LSR grading scale values。

The area under the curve：

- Ingenol mebutate組為平均為72.7 (±19.4)
- 5-fluorouracil組為平均為282.1 (±15.5)

接受Ingenol mebutate組在皮膚紅斑、脫皮/脫屑、結痂及腫脹的面積顯著小於接受5-fluorouracil組。

第四部份、其他統合分析結果

1. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe [23]

Stefan Vegter等人於2014年發表於*PLOS ONE*，此網絡統合分析 (Network Meta-Analysis) 的目的主要針對臉部/頭皮患有光化性角化症的病人，比較臨床治療處置間的相對療效。主要療效指標為「完全清除率」。共有10種治療方式被納入分析：2種5-aminolaevulinic acid photodynamic 治療 (ALA-PDT) (applied as gel [BF-200 ALA] 或patch)；methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy (MAL-PDT)；three modalities with imiquimod (IMI) (使用5% imiquimod 進行4週

^m以局部皮膚反應量表評估的皮膚反應。此量表以0到4分的量表評定6種不同的反應(紅斑、剝落 [flaking] 或脫皮 [scaling]、結痂 [crusting]、腫脹、起水泡或膿皰，以及糜爛或潰瘍)，因此複合分數最高為24分(分數越高代表嚴重度越高)

ⁿThe area under the curve (AUC) with respect to effect duration using a generalized linear model, assuming a logarithmic link function. Age, Fitzpatrick skin type and site of the treatment were considered as covariates.

療程或16週療程，或使用3.75% imiquimod，進行2至3週療程)；cryotherapy；diclofenac 3% in 2.5% hyaluronic acid；0.5% 5-fluorouracil (5-FU)；及ingenol mebutate (IMB)。

在結果部分，共 25 個隨機分派試驗，5,562 位病人的數據納入整個網絡統合分析 (random-effects Bayesian model)。整體分析顯示，在「完全清除率」評估之相對療效部分，以光動力療法 BF-200 ALA 最佳，Odds Ratios 為 45.9 (13.9 to 151.8)，完全清除率為 75.8% (95% CI: 55.4 to 96.2%)；其次為 5% imiquimod (16-week)，完全清除率為 63.3% (95% CI: 45.5 to 81.1%)；而 ingenol mebutate (IMB) 之 Odds Ratios 則為 16.4 (5.0 to 53.6)，完全清除率為 54.5% (95% CI: 27.8 to 81.2%)。在此份網絡統合分析的研究限制之一為無法了解目標病兆完全清除後再復發的情形，因相關的研究皆為觀察性的研究，而非隨機分派研究。

小結：在此份網絡統合分析的結果指出，在歐洲，針對輕度至中度的臉部/頭皮患有光化性角化症的病人，使用光動力療法 BF-200 ALA (using narrow-band lights) 是最佳的治療方式。

2. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review [24]

Gupta等人於2013年發表於*British Journal of Dermatology*針對 nonimmunosuppressed 光化性角化症的病人，比較8種臨床治療處置間的相對療效。主要療效指標為「participant complete clearance」。共有8種治療方式被納入分析：5-aminolaevulinic acid (ALA)-photodynamic therapy (PDT)、cryotherapy、diclofenac 3% in 2.5% hyaluronic acid (DCF/HA)、5-fluorouracil (5-FU) 0.5% or 5.0%、imiquimod (IMI) 5%、ingenol mebutate (IMB) 0.015–0.05%、methyl aminolaevulinate (MAL)-PDT及placebo/vehicle (including placebo-PDT)。

在結果部分，共 23 個隨機分派試驗，6,473 位病人的數據納入整個網絡統合分析 (random-effects Bayesian model)。整體分析顯示，在「participant complete clearance」評估之相對療效部分，以 5-fluorouracil (5-FU) 最佳，imiquimod (IMI)與 ingenol mebutate (IMB) 在相對療效部分則相似。

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2016 年 03 月收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中，主要為藥品 ingenol mebutate 之主要相關臨床試驗，及疾病現況、流行病學資料、藥品作用機轉綜論等英文參考文獻，此部分已重點整理於報告內文中，在此段落不再贅述。

四、療效評估結論

1. 療效參考品：本案申請藥品 ingenol 的藥品分類 ATC 碼為 D06BX02，與 imiquimod 乳膏 (You Care Cream 5%)，主管機關核可之適應症為：「Imiquimod 乳膏可用於局部治療：成人生殖器外部的疣、肛門周圍的疣和濕性尖疣。免疫功能正常之成人，經切片證實之原發性表淺型基底細胞癌。腫瘤直徑小於 2 公分，並不得位於手及腳。而且必須是不適合用外科手術切除的腫瘤，病人必須能夠再追蹤。免疫功能正常之成人，臨床上診斷為臉部和頭皮的典型、非過度角化、非肥厚型的日光性角化症(Actinic keratosis)。其患處大小或數量無法以冷凍法治療，或效果有限而且不適合使用其他局部療法者。」有相似之適應症，且具有間接臨床療效比較研究。
2. 在主要醫療科技評估組織部分，
 - 2.1 加拿大 CADTH 於民國 103 年 2 月公告，不建議 ingenol mebutate 納入給付。Reasons for the Recommendation：
 - 隨機分派對照試驗 (RCT) 中尚無充分證據，可藉以評估 ingenol mebutate 相對於其他較便宜之光化性角化症療法的臨床效益 (comparative clinical benefit)。
 - 在所收納的 4 份隨機分派研究中 (PEP005-014、PEP005-028、PEP005-016 及 PEP005-025)，並無充分資料顯示，對 5-fluorouracil (5-FU) 未能產生療效反應或於接受 5-FU 治療後復發的相同光化性角化症病灶，應接受 ingenol mebutate 的治療。
 - 2.2 PBAC (澳洲) 於民國 102 年 11 月公告，PBAC 不建議將 ingenol mebutate 限制使用在「先前曾診斷出鱗狀細胞癌的患者中，作為場域療法 (field therapy)，以治療臉部和頭皮上 (scalp) 的日光性角化症」個案的使用。
 - PBAC 駁回 (rejected) 將「用於日光性角化症的 ingenol mebutate」列為 PBS 給付用藥之再提案，理由是未提出足以使人信服的資料，以量化日光性角化症清除後所造成的 SCC 風險下降量。PBAC 也認為所提出的資料，無法用於評估治療日光性角化症在生活品質上所帶來的效益。
 - 在澳洲 PBAC 的評估報告中指出，針對日光性角化症的完全清除效果上，進行 ingenol mebutate 0.015%、ingenol mebutate 0.05%、imiquimod 5%、diclofenac 3% 及 5-FU 5% 的間接比較，PBAC 認同在日光性角化症的完全清

除效果上，ingenol mebutate 不劣於 imiquimod 且優於 diclofenac。PBAC 認為「相對有效性不劣於 5-FU 5%」此一宣稱事項並無充分之佐證。PBAC 認為在相對安全性上，ingenol mebutate 不劣於 imiquimod 5%、diclofenac 3% 和 5-FU 5%。PBAC 認為 ingenol mebutate 在相對有效性上優於無治療，而在相對安全性上則較差。

2.3 NICE(英國)於民國 102 年 3 月公告，evidence summary: new medicine (題目：Actinic keratosis: ingenol mebutate gel)

2.4 蘇格蘭 SMC 於 2013 年 02 月 08 日公布 ingenol mebutate (Picato®) 的評估報告 (Indication under review: Cutaneous treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis in adults) SMC 建議收載 ingenol mebutate (Picato®) 於蘇格蘭地區使用 (NHS Scotland)。

3. 相對療效與安全性：

主要可分為 4 部分：

3.1 關於 ingenol mebutate 用於治療「成人局部性治療非過度角化

(non-hyperkeratotic)、非肥厚型(non-hypertrophic) 光化性角化症」之臨床試驗主要有 4 篇 (PEP005-014、PEP005-028、PEP005-016 及 PEP005-025)；在 4 項樞紐試驗的結果指出，接受 ingenol mebutate 治療的光化性角化症病人在「完全清除」之主要療效指標部分，皆統計上顯著優於接受賦形劑組。

3.2 在延伸性試驗部分，共有 2 項試驗，針對臉部/頭皮延伸性試驗 (Study

PEP005-030) 的結果顯示，接受 ingenol mebutate 0.015% 治療組，在追蹤 12 個月後，53.9% 的個案光化性角化症病灶會再復發。針對在軀幹/肢體延伸性試驗 (PEP005-032) 的結果顯示，接受 ingenol mebutate 0.05% 治療組，在追蹤 12 個月後，50.0% 的個案光化性角化症病灶會再復發。針對脸部/頭皮，接受第 2 次療程 Ingenol Mebutate Gel, 0.015% 的療效及安全性相關臨床試驗，在隨機分派後的第 8 周觀察，接受第 2 次 ingenol mebutate 凝膠治療組達到光化性角化症病兆完全清除的比例為 46.7%，高於接受賦形劑對照療法 18.4% ($p < 0.01$)。整體而言，在追蹤 12 個月的研究期間 ($n = 340$)，達到光化性角化症病兆完全清除的比例為 50.0%。

3.3 在相對安全性及耐受性比較部分，一篇開放性、隨機分派試驗，比較 5%

5-fluorouracil 軟膏及 0.015% ingenol mebutate gel 用於脸部光化性角化症的安全性及耐受性比較。在治療中斷比率部分，Ingenol mebutate 組與 5-fluorouracil 組，兩組未達到統計上的顯著差異。接受 Ingenol mebutate 組在皮膚紅斑、脫皮/脫屑、結痂及腫脹的面積顯著小於接受 5-fluorouracil 組。

3.4 在其他統合分析結果部分，主要有兩篇分別針對脸部/頭皮患有光化性角化症的病人，比較 10 種臨床治療處置間的相對療效；及 Gupta 等人於 2013 年發表於 British Journal of Dermatology 針對 nonimmunosuppressed 光化性角化症的病人，比較 8 種臨床治療處置間的相對療效整理。在結論部分，在歐洲，針對輕度至中度的脸部/頭皮患有光化性角化症的病人，使用 BF-200 ALA

(using narrow-band lights) 是最佳的治療方式。另外，在 Gupta 等人的研究指出，整體分析顯示，在「participant complete clearance」評估之相對療效部分，以 5-fluorouracil (5-FU) 最佳，imiquimod (IMI)與 ingenol mebutate (IMB) 在相對療效部分則相似。

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 2014 年 2 月公告藥物經濟審查評估報告 (pharmacoeconomic review report)。
PBAC (澳洲)	於 2012 年 11 月、2013 年 11 月、2014 年 7 月公告醫療科技評估報告。
NICE (英國)	於 2013 年 3 月公告新藥實證摘要報告 (evidence summaries: new medicine, ESNM)。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2013 年 2 月公告醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

1. CADTH/pCODR (加拿大) [13]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 於 2014 年 2 月公告 ingenol mebutate (Picato[®]) 的藥物經濟學評估報告。廠商申請 ingenol mebutate 用於光化性角化症 (actinic keratosis, 以下簡稱 AK) 患者的第二線治療，患者須經 5-fluorouracil (以下簡稱 5-FU) 治療無效或是無法耐受。加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 不建議收載，主要原因如下：

- (1) 隨機對照試驗中，缺乏足夠證據可評估 ingenol mebutate 與其他費用較低的治療方式的臨床效益。
- (2) 四個隨機對照試驗中 (PEP005-014、PEP005-028、PEP005-016 和 PEP005-025)，缺乏足夠證據顯示同一處病灶經 5-FU 治療無效或再復發的病人，建議應以 ingenol mebutate 治療。

Ingenol mebutate (Picato®) 凝膠為外用藥膏，分為兩種不同強度並使用於不同部位的濃度：(1) 0.015%用於臉部及頭皮的病灶；(2) 0.05%用於軀幹或四肢的病灶。Ingenol mebutate 0.015%的建議治療療程為一天一次，使用三天，而 ingenol mebutate 0.05%的建議治療療程為一天一次，使用兩天。Ingenol mebutate 0.015% 和 0.05%定價相同，每包裝 383 加幣，每包裝用於一個療程。

廠商提交一份最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA) 報告，費用計算上僅考量 AK 直接相關的藥物治療費用，分析目的在於比較先前以 5-FU 治療失敗或是無法耐受的病患，若使用 ingenol mebutate 治療，與使用 imiquimod 5% 或 5-FU 治療的差異。決策樹模型 (decision tree) 分別採取試驗 PEP005-016、PEP005-025 (ingenol mebutate 0.015%) 和試驗 PEP005-014、PEP005-028 (ingenol mebutate 0.05%) 之第三期 (phase III) 樞紐賦形劑對照 (vehicle-controlled) 試驗的資料，作為可能對治療有反應，以及復發病人比例的估算。

四個試驗的主要成果 (primary outcome) 皆為完全清除 (無病灶殘留)，此外也採用次要終點評估 (secondary endpoint) 所呈現部分清除 (75%以上病灶) 的結果。Imiquimod 5%和 5-FU 的治療反應假設等同於使用 ingenol mebutate 治療的族群。使用 imiquimod 5%後復發的機率假設與使用 ingenol mebutate 0.015%治療相同。使用 5-FU 後復發的機率假設與以 ingenol mebutate 0.015%及 ingenol mebutate 0.05%治療的平均相當。此研究說明了不同給藥部位的差異。

廠商以一篇治療 AK 的統合分析 (meta-analysis) 來支持 ingenol mebutate 治療效果等同於其他 AK 治療的論點。廠商假設每六個月為一週期進行評估，整個評估期間為 24 個月，第一年之後，成本依 5%的折現率計算。結果包含整個治療療程的費用 (假設四個週期共 24 個月)，因此所有成本分析皆包括 5-FU 的初次治療和復發治療。

完全或部分清除臉部及頭皮病灶的最低成本分析結果指出 ingenol mebutate 0.015%和 5-FU 相比的遞增成本 (incremental cost) 介於 170 至 313 加幣，在同樣族群中與 imiquimod 5%相比，節省不到 1 加幣。完全或部分清除軀幹及四肢病灶的最低成本分析結果指出 ingenol mebutate 0.015%和 5-FU 相比的遞增成本介於 264 至 375 加幣。

針對廠商提交之經濟分析，有以下幾點注意事項：

- (1) 缺乏支持第二線治療的資料：在臨床試驗中，只有一小部分的患者在接受 5-FU 治療後使用 ingenol mebutate。雖然次群分析 (subgroup analysis) 中，第二線使用 ingenol mebutate 的病人和整體病人族群結果大致相似，顯示 ingenol mebutate 和第一線的外用製劑效果一樣好，然而該組病人數少，結果的穩健度具有不確定性。大部分臨床資料都是用作第一線治療使用，和加拿大衛生部 (the Health Canada) 核准適應症一致。

- (2) 缺乏有力證據支持 ingenol mebutate 與 5-FU 或 imiquimod 5% 療效相當：廠商提交的統合分析中，間接比較結果缺乏適當評估，雖系統性文獻回顧符合系統性文獻回顧方法學評估條件（assessing methodological quality of systematic reviews, AMSTAR），且在方法學上品質高，但納入文獻的異質性與各篇文章的方法學品質仍有諸多限制。
- (3) 模型中評估時間的選擇可能不適當：廠商諮詢臨床專家意見，建議病人應在治療後四到六個月重新再評估，但模型選用六個月為評估週期。CDR 臨床專家認為在四個月評估可能更為適當。在兩年評估期間內，若改以四個月為週期，將大幅增加 ingenol mebutate 相對於 5-FU 的遞增成本。因此，廠商以六個月為週期評估可能低估實際治療成本。
- (4) 配合度與持續性：廠商的分析沒有考量因 ingenol mebutate 的治療時間較短，相較於其他比較品可能有較好的依順性與持續性。唯一一份持續性與配合度的資料來自英國病患調查，其中持續性與配合度的比例 ingenol mebutate（約 70%）較 5-FU（45%-52%）高。因此，廠商未將持續性與配合度的優點納入考量，可能低估 ingenol mebutate 相較其他比較品的治療總成本。
- (5) 模型選擇的 Imiquimod 5% 定價不合適：在成本比較時，使用 CDR 建議價比 Régie de l'assurance maladie du Québec（RAMQ）的定價更合適。廠商供應 imiquimod 5% 時，僅有 24 和 12 個劑量兩種包裝，但申請文件呈現的是完全使用 32 個劑量的費用結果，可能有額外耗損的劑量（假設所有處方皆為 32 個劑量）。可能因臨床醫師的處方習慣，而增加或減少 imiquimod 5% 的費用，這在計算比較品成本時須納入考量。
- (6) Ingenol mebutate 作為第一線用藥的可能性：根據臨床經驗、加拿大衛生部指示和目前可得到的臨床證據，ingenol mebutate 可能可以用於第一線的外用治療。如果 ingenol mebutate 用作第一線的外用治療藥品，和當前的第一線治療外用藥品（5-FU）相比，將會大幅度地提高公共計畫的治療成本。
- (7) Ingenol mebutate 訂價問題：因 ingenol mebutate 在臨床實務中有作為第一線治療的可能性，需考量其與現行第一線治療（5-FU）比較的降低價格分析（price reduction analysis）。結果顯示若於第一線治療使用 ingenol mebutate，需降低超過 90% 費用，方可節省成本。
- (8) 其他國家決議：澳洲藥品給付諮詢委員會（Australia's Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）拒絕廠商建議 ingenol mebutate 收載於健保藥品給付清單（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）的申請，是基於臨床主張與成本效益的不確定性，且使用率亦具不確定性，申請資料的預估可能有大幅低估之虞。

使用 ingenol mebutate 治療一個療程的費用（383 加幣）與使用 imiquimod 5%

治療的費用相差不大，主要取決於 imiquimod 5% 所使用的劑量多寡（353 至 529 加幣），但高於 5-FU 的費用（34 加幣）。Ingenol mebutate 對公共計畫費用的影響取決於如何使用 ingenol mebutate，若僅用於 AK 經 5-FU 治療失敗者，收載 ingenol mebutate 與 imiquimod 5% 相比，節省成本有限。然而，ingenol mebutate 若被用於 AK 的第一線治療（根據加拿大衛生部核可的適應症），收載 ingenol mebutate 將導致公共計畫支出的費用大幅提升。

2. PBAC（澳洲）

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）於 2012 年 11 月[25]、2013 年 11 月[14]及 2014 年 7 月[15]各公告一則 ingenol mebutate 0.015% 公開摘要文件，PBAC 皆決議不予收載本品。以下分別為三次摘要文件內容概述：

2012 年 11 月

PBAC 於 2012 年 11 月不建議收載 ingenol mebutate 用於「5-FU 無法耐受或不適用的 AK 患者」。廠商分別執行 ingenol mebutate 與 imiquimod 的最低成本分析（cost-minimisation analysis, CMA），及 ingenol mebutate 與無治療組（no treatment）的成本效用分析（cost-utility analysis, CUA）。

因目前缺乏 ingenol mebutate 與 imiquimod 5% 直接比較的臨床試驗，故廠商執行 ingenol mebutate 與 imiquimod 5% 間接比較，並在經濟評估上假設兩者的治療效果相當，執行最低成本分析。然而，PBAC 注意到間接比較結果顯示，除病灶部分清除（partial clearance）的相對風險（relative risk），比較 ingenol mebutate 與 imiquimod 5% 病灶完全清除（complete clearance）和病灶部分清除的相對風險及風險差（risk difference）皆無統計上的顯著差異。因此 PBAC 認為廠商宣稱 ingenol mebutate 在有效性上優於 imiquimod，缺乏足夠證據支持。儘管如此，在廠商提交經濟評估中，仍假設兩者治療效果相當，且結果顯示使用 ingenol mebutate 相較於 imiquimod 5% 能節省成本。PBAC 認為經濟評估結果受 imiquimod 治療組假設及治療過程影響大，而廠商對 imiquimod 的成本估計明顯有高估。

成本效用分析結果顯示 ingenol mebutate 相較於無治療組的 ICER 值小於澳幣 15,000/QALY，但 PBAC 認為分析中使用時間交換法（time-trade off）測量而得的效用參數並不可信。財務影響分析方面，PBAC 認為 ingenol mebutate 有療程較短的優勢，故 ingenol mebutate 使用量應會比廠商預估來得多。

綜合上述，PBAC 認為申請資料中缺乏量化 AK 清除後所造成的鱗狀細胞癌（squamous cell carcinoma，以下簡稱 SCC）風險下降的資料，在成本效益與使用量具有不確定性，且廠商可能大幅低估的考量之下決定不予收載。

2013 年 11 月

2013 年 11 月廠商再次修改給付範圍於「先前被診斷過 SCC 的 AK 患者」。廠商執行以模型為基礎的成本效用分析 (modeled cost-utility analysis) 比較 ingenol mebutate 與無治療組 (no treatment)。基礎方案分析的患者為 60 歲曾罹患 SCC 的 AK 病患，模型以 1 年為週期模擬 40 年。馬可夫模型 (Markov model) 中假設的健康狀態包括：(1) 光化性角化症；(2) 鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)；(3) 鱗狀細胞癌後具轉移風險 (post-SCC with metastatic risk)；(4) 轉移後死亡風險增加 (metastasis with elevated risk of death)；(5) 死亡。廠商宣稱 ingenol mebutate 的治療效果優效於對照組，而安全性則不劣性於對照組。分析結果顯示，ingenol mebutate 相較於無治療組的 ICER 低於 15,000 澳幣/QALY，廠商表示 ingenol mebutate 是符合成本效益的。

PBAC 對於成本效用分析評論如下：(1) 廠商假設由 AK 進展到 SCC 的機率不受時間影響並不合理，此外也高估 AK 惡化成 SCC 及 SCC 發生轉移的機率，使分析結果偏利於 ingenol mebutate，PBAC 認為實際的 ICER 值應更高。(2) 模型中的效用值是由 Chen 等人 (2004) 及 Littenberg 等人 (2003) 兩篇文獻所得效用求加權平均值，PBAC 認為不恰當，因兩篇文獻的研究方法不同，分別使用時間交換法 (time-trade off) 和標準博奕法 (standard gamble)，故不適合直接加權平均。此外，兩篇文獻所收進的 AK 病人樣本數少 (分別 9 人、16 人，共 25 人)，個體差異在小樣本數中可能使結果產生偏差。且在 Littenberg 等人 (2003) 的數據中的 SCC 的效用值為 0.995，高於 AK 的效用值 0.989，但實際上 SCC 應是較 AK 更嚴重的健康狀態，兩篇文獻加權平均後，AK 的效用值只比 SCC 效用值高出 0.0005，PBAC 認為如此些微的差異是無意義的。綜合上述，PBAC 認為這兩篇文獻信度有限，不足以提供決策參考。(3) PBAC 認為目前缺乏因治療 AK 而減少 SCC 的量化證據，清除 AK 病灶被認為只具有改善外觀的效益，因此目前的臨床證據不足以證明病灶清除能提升病患的生活品質。

在財務影響分析方面，廠商利用現有局部治療處方及專家意見，推估每人每年平均接受 ingenol mebutate 治療 2 次，PBAC 認為其使用量具有低估之虞。因 ingenol mebutate 有療程較短的優勢，且患者可能同時需要治療多處病灶，或單一病灶再復發，這些因素都可能使 ingenol mebutate 使用量較預期高。

PBAC 最終決議不收載 ingenol mebutate，係考慮 ingenol mebutate 在療效及經濟層面上有諸多不確定性。

2014 年 7 月

於 2014 年 7 月，廠商第三次送審，不限制 ingenol mebutate 使用於 AK 患者的條件。在本次的送審文件中，廠商調整 2013 年 11 月的成本效用分析，將基礎方案分析的患者修改為平均 70 歲的 AK 病患，模型分析時間縮短為兩年，仍以

無治療組作為對照，本次成本效用分析著重 ingenol mebutate 用於治療 AK，故排除 AK 進展至 SCC 或轉移的可能。效用參數則延用 2013 年 11 月文件所引用的兩篇文獻（Chen 等人及 Littenberg 等人）。結果顯示基礎方案分析的 ICER 值介於 15,000 澳幣/QALY 至 45,000 澳幣/QALY。

PBAC 針對廠商修改後的成本效用分析提出以下建議：(1) PBAC 同意經濟評估次委員會（Economic Sub-Committee, ESC）認為此模型架構合理，但模型中有部分參數及假設偏利於 ingenol mebutate，ICER 值可能被低估。(2) 評估時間太短，且臨床證據仍難以證明病灶清除能有效提升生活品質，故無法證實 ingenol mebutate 治療的長期效果。(3) PBAC 認為無修改原先模型中的效用參數是不合宜的，理由同 2013 年 11 月的摘要文件所提。

在財務影響分析方面，PBAC 認為 AK 病人數的估算有很大的不確定性。廠商利用英國 GP 處方資料庫，計算 AK 病人每年平均接受 1.4 次療程應為低估，且英國資料並不適用於澳洲。此外，由於 ingenol mebutate 的療程較短（只需三天），病人的偏好也可能影響 ingenol mebutate 的使用量。

PBAC 最終不建議收載 ingenol mebutate，係考量目前 ingenol mebutate 用於治療 AK 病人的療效證據不夠充分，尚無比較 ingenol mebutate 與其他可能成本較低的治療策略，因而無法呈現 ingenol mebutate 的治療價值。

3. NICE（英國）

至 2016 年 2 月 24 日止查無相關醫藥科技評估報告。

僅尋獲一篇於 2013 年 3 月發表之新藥實證摘要報告（evidence summaries: new medicine, ESNM），報告中未執行成本效益評估，故在此不贅述。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[17]

蘇格蘭藥物委員會（SMC）於 2013 年 2 月公告 Picato[®]（ingenol mebutate）的醫療科技評估結果，本次審查評估之適應症內容為非過度角化（non-hyperkeratotic）、非肥厚型（non-hypertrophic）光化性角化症（actinic keratosis, 以下以 AK 簡稱之），SMC 同意收載 ingenol mebutate。

廠商提交一份評估期間為期一年的成本效用分析，ingenol mebutate 的比較品包含 diclofenac（8 週及 12 週療程）、5-FU、5-FU/salicylic acid 與冷凍治療（cryotherapy）等局部療法，其中 diclofenac 視為主要比較品，因 diclofenac 為蘇格蘭 AK 病灶最常使用之處置方式。經濟分析中，將 150 mcg/g（用於臉部與頭皮）、500mcg/g（用於身軀與四肢）兩種單位含量分別呈現。

分析採用決策樹模型（decision tree model），病人進入模型後開始接受第一

線治療 (ingenol mebutate 或其他比較品擇一)，開始治療六個月後，假設病人治療有反應且完全清除病灶 (complete clearance)，或治療失敗且無完全清除病灶，並假設病人於模型剩餘期間維持於前述疾病狀態。疾病復發的影響於情境分析 (評估期間延長為兩年) 另行考慮。

納入模型之臨床資料皆來自網絡統合間接比較分析 (NMA indirect comparison)，包含 ingenol mebutate 具安慰劑控制組樞紐試驗 (pivotal placebo-controlled studies) 的有效性 (efficacy) 資料。效用值來自自己發表研究，完全清除病灶和 AK 分別設為 1.00 和 0.986。因不良事件導致之生活品質降低，未納入基礎方案分析，但於情境分析另行考量。在醫療服務方面，假設所有 AK 病人初期皆會接受一般醫療服務 (primary care)，但有部分病人會歸於皮膚專科，同時假設皮膚科診療後，病人仍須接受全科家庭醫師 (GP) 診察追蹤。

廠商估算其遞增成本，及每增加一健康生活品質校正生命年 (QALY) 的遞增成本效果比值 (ICER)，結果顯示，ingenol mebutate 150mcg/g 凝膠 (3 天療程) 相對於 diclofenac (8 週療程) 增加 £0.20 (£44/QALY)，相對於 diclofenac (12 週療程) 增加 £0.20 (£36/QALY)，相對於 5-FU (4 週療程) 減少 £62.88 (£26,525/QALY，ingenol mebutate 便宜但效果較差)，相對於 5-FU/salicylic acid (12 週療程) 增加 £0.20 (£47/QALY)，相對於冷凍治療減少 £47.80 (ingenol mebutate 具成本效益優勢)。ingenol mebutate 500mcg/g 凝膠 (2 天療程) 相對於 diclofenac (8 週療程) 增加 £0.20 (£114/QALY)，相對於 diclofenac (12 週療程) 增加 £0.20 (£74/QALY)，相對於 5-FU (4 週療程) 減少 £62.88 (£12,150/QALY，ingenol mebutate 便宜但效果較差)，相對於 5-FU/salicylic acid (12 週療程) 增加 £0.20 (£134/QALY)，相對於冷凍治療減少 £47.80 (ingenol mebutate 具成本效益優勢)。

針對廠商提交之經濟分析，有以下幾點注意事項：

- A. 雖然 diclofenac 為蘇格蘭 AK 病灶最常使用之處置方式，但對於另一常見處置 5-FU 來說，經濟分析結果顯示 ingenol mebutate 不具成本效益。
- B. 網絡統合間接比較分析的限制，尤其是對照品 (active comparator) 間無統計上的顯著差異。
- C. 各類處置方式之疾病復發比例，因缺乏資料，未納入網絡統合間接比較分析中，故部分假設是廠商自行估算，如：diclofenac 和 5-FU/salicylic acid 的疾病復發比例。

基於上述結果無顯著差異的限制，廠商提供一份最低成本分析 (cost-minimization analysis)。結果顯示 ingenol mebutate 對於 diclofenac 和 5-FU/salicylic acid 皆會增加 £0.20 的額外成本，對於 5-FU (4 週療程) 和冷凍療法則分別可減少 £62.16 和 £47.80 的成本。廠商另外提供間接比較 (Bucher method indirect

comparison)的證據,顯示 ingenol mebutate 相較於 diclofenac 和 5-FU/salicylic acid 皆具有統計顯著的有效性,因此在最低成本分析中假設兩者效果相等,也許是保守的估計。另一項最低成本分析中,考量疾病復發率,結果顯示 ingenol mebutate 相對於 diclofenac 會增加£4.32 額外成本,而 ingenol mebutate 相對於 5-FU /salicylic acid 會增加£8.44 額外成本,相對於 5-FU (4 週療程) 和冷凍療法則分別可減少 £81.63 和£99.73 的成本。然而,須注意最低成本分析中,情境假設各療法之配合度 (adherence) 相同,現實情境中, ingenol mebutate 的療程較短,被期望病人有較佳的配合度 (compliance) 表現。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis 排除條件：未設限
Intervention	ingenol mebutate (Picato)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost studies (Taiwan only) OR quality of life studies

依照上述之 PICOS,透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫,於 2016 年 2 月 25 日,以 (non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis、ingenol mebutate、Picato) 做為關鍵字進行搜尋,搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、EMBASE、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋並經標題、摘要閱讀後,共查獲三則與 ingenol mebutate 相關之經濟評估研究,第一篇為英國威爾斯地區藥物策略組 (AWMSG) 公告醫藥科技評估報告 [26],第二篇[27]及第三篇[28]分別為芬蘭與蘇格蘭觀點的經濟評估研究,相關內容摘要如下：

第一篇為 2013 年 AWMSG 公告的醫藥科技評估報告，2013 年 5 月，AWMSG 建議於威爾斯地區給付 ingenol mebutate (Picato®) 做為成人非過度角化、非肥厚型光化性角化症皮膚治療藥品。這項建議於 2013 年 7 月被英國衛生與社會服務部長批准，並將於 2016 年 7 月進行再次評估。

廠商提交一份針對成人非過度角化、非肥厚型光化性角化症患者，於第一線使用 ingenol mebutate (Picato®，2 或 3 天療程) 與 diclofenac 3% (Solaraze®，8 或 12 週療程) 和 fluorouracil 5% (Efudix®，4 週療程) 比較的成本效用分析 (cost-utility analysis)。分析以決策分析模型 (decision analytic model) 為基礎，假設有一個世代的病人，臨床確診具有非過度角化、非肥厚型光化性角化症病灶於 25 cm² 連續治療面積內。假設所有病人皆完成整個療程，治療六個月後，假設病人分為治療成功 (完全清除病灶)，或治療失敗 (無完全清除病灶)。部分清除病灶 (定義為治療面積內 AK 病灶數目減少 75% 以上)，在此模型中不被視為相關的治療結果。

基礎方案分析假設評估期間為 12 個月，病人於 6 個月後分為治療成功或失敗組，並維持此健康狀態至評估終期，其中不考量復發的可能性，但提供情境分析，假設評估期間延長至 24 個月中發生復發的可能性供參。因 ingenol mebutate 缺乏直接比較的證據，其有效性 (efficacy) 數據取自網絡統合間接比較分析 (NMA indirect comparison)，另提供 Bucher 間接比較供參。基礎方案分析排除不良事件，也不考慮治療對 AK 惡化成鱗狀細胞癌的影響及存活率。效用值取自文獻與自行假設，醫療服務資源利用由專家提供意見。

AWMSG 評論摘要如下：

- A. 雖缺乏直接比較證據，但廠商有提供系統性文獻回顧，及網絡統合分析資料，作為模型參數。
- B. 有提供情境與敏感度分析 (含機率敏感度分析)，以探討其中幾項關鍵參數具不確定性的影響。
- C. 但模型不考慮 AK 惡化成鱗狀細胞癌的可能性。
- D. 由網絡統合分析估計其療效，不甚精確，具有不確定性 (例如 AK 病灶完全清除之點估計，信賴區間大)，納入文獻之研究設計、評估時間及治療結果皆有歧異。
- E. 根據廠商提供的效用值文獻，只考慮治療 4 週後即停止的效用值，結果可能偏利於療程較短的 ingenol mebutate。
- F. 基礎方案分析不考慮疾病復發，但 12 個月的長期追蹤試驗中顯示，AK 復發率高 (>50%)。縱使有提供情境分析，但未說明復發時間參數是否適當，可能影響 QALY 估計。分析假設再次治療會使用與第一次治療相同的藥品，

且未提供再次治療之療效。

- G. 廠商提供最低成本分析的信度，乃是基於 ingenol mebutate 與 diclofenac 有相同治療地位，但 ingenol mebutate 於 12 週較優性（superior efficacy）於其比較品的間接比較證據缺乏。

第二篇為 2015 年以芬蘭醫療照護提供者為觀點，探討 AK 第一線用藥的成本效用分析（cost-utility analysis），此篇為廠商贊助的經濟評估研究，結果顯示 ingenol mebutate 在芬蘭情境下是符合成本效益的。

本研究以機率決策樹模型（probabilistic decision tree model），分析成本、健康生活品質校正生命年（QALY）、遞增成本效果比值（ICER）、成本效益可接受前緣（cost effectiveness acceptability frontier，以下簡稱 CEAF）和完全信息期望值（expected value of perfect information，以下簡稱 EVPI）。假設評估期間為 2 年，3% 折現率，第一線治療結果分為完全清除（complete clearance，以下簡稱 CC）、不完全清除但有局部皮膚反應（local skin responses，以下簡稱 LSR）、不完全清除且無局部皮膚反應，或 AK 復發等四種結果。不完全清除者改以 methyl aminolevulinate 合併光動力（photodynamic therapy）治療，復發則繼續使用先前有效的治療再次治療。成本計算包含初級和次級醫療（primary and secondary health care）、門診藥品、局部皮膚反應處置。QALY 以 EuroQol（EQ-5D-3L）量表評估。

結果顯示 ingenol mebutate 0.015%，除 imiquimod 5%（ICER=€1933/QALY）和 methyl aminolevulinate 合併光動力治療（€82,607/QALY）外，相較於其他 AK 治療（臉頰與頭皮），是較具成本效益優勢的選項。根據 CEAF 結果，當願付值（willingness-to-pay）訂在€2526-18,809/QALY 時，ingenol mebutate 0.015% 有 > 50% 的機會是符合成本效益的。ingenol mebutate 0.05%，相較於其他 AK 治療（身軀與四肢），皆具成本效益優勢。根據 EVPI 結果，當願付值設在€0/QALY、€15,000/QALY 和€30,000/QALY 時，ingenol mebutate 0.015% 的 EVPI 分別為€26、€86 和€250，ingenol mebutate 0.05% 的 EVPI 分別為€0、€58 和€169。

第三篇為 2015 年以蘇格蘭國民健康服務（NHS）為觀點，探討 AK 第一線用藥，包含 ingenol mebutate、diclofenac、5-fluorouracil、5-fluorouracil/salicylic acid 和冷凍治療的成本效用分析（cost-utility analysis），此篇為廠商贊助的經濟評估研究，結果顯示 ingenol mebutate 在蘇格蘭 NHS 情境下是符合成本效益的。

本研究以決策樹模型，進行成本效用分析，計算評估期間為期 12 個月，各種 AK 治療策略的成本與效益。治療有效性（efficacy）資料取自系統性文獻回顧與統合分析，效用值來自已發表的文獻。

基礎方案分析結果顯示，ingenol mebutate 0.015% 相較於 diclofenac（8 週療程）的 ICER 值為£43/QALY，diclofenac（12 週療程）的 ICER 值為£35/QALY，

5-fluorouracil (4 週療程) 的 ICER 值為£31,989/QALY，5-fluorouracil/salicylic acid (12 週療程) 的 ICER 值為£45/QALY，冷凍治療為具有成本效益優勢的。ingenol mebutate 0.05% 相較於 diclofenac (8 週療程) 的 ICER 值為£105/QALY，diclofenac (12 週療程) 的 ICER 值為£67/QALY，5-fluorouracil (4 週療程) 的 ICER 值為£13,229/QALY，5-fluorouracil/salicylic acid (12 週療程) 的 ICER 值為£118/QALY，冷凍治療為具有成本效益優勢的。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之成本效益研究與上述第三篇蘇格蘭觀點經濟評估研究相同，故不在此節贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

光化性角化症 (AK) 常見於陽光暴露多，且膚色白 (Fitzpatrick skin type I and II) 的族群[29]。澳洲 40 歲以上高加索族群的 AK 盛行率約為 40-60%[30]，英國、愛爾蘭地區 60 歲以上的 AK 盛行率約介於 19-24%[2]。AK 盛行率與年齡高度相關[31]，且病灶經常發生在頭部、頭皮、臉部、背側上臂與手背[32]。

根據日本流行病學研究[33]，與我國緯度相近之琉球群島伊江島 (25°10'N)，1993-1998 年 AK 平均盛行率為 0.8417%，各年度盛行率分別為 1.1594%、0.5728%、1.0143%、0.9886%、0.6121% 和 0.7027%；1994-1998 年平均發生率為每十萬人口 659.0 人，各年度發生率分別為每十萬人口 734.4 人、637.0 人、625.5 人、641.3 人和 656.8 人 (經 1990 年日本人口標準化)。緯度較高的加西市 (34°56'N) 1992-1997 年 AK 平均盛行率為 0.2033%，各年度盛行率分別為 0.4134%、0.2912%、0.2037%、0.0868%、0.1231% 和 0.1018%；1993-1997 年平均發生率為每十萬人口 148.2 人，各年度發生率分別為每十萬人口 223.6 人、171.2 人、145.0 人、117.3 人和 99.9 人 (經 1990 年日本人口標準化)。

根據一項使用我國健保資料庫分析之研討會摘要[34]，顯示 2008-2010 年三年，排除具有皮膚癌病史，全國 45 歲以上人口 AK 盛行率分別為 0.0575%、0.0523% 和 0.0661%。根據另一項使用大學醫學中心皮膚科門診資料分析之研究[35]，顯示 1993-1999 年台北地區 (25°N) 65 歲以上 AK 病人群中，約有 80% AK 病灶發生在臉部，20% 發生在手背，且國內盛行率低於西方國家。

(二) 核價參考品之建議

本案建議藥品 ingenol mebutate (Picato®) 在 WHO ATC/DDD Index 2016[9] 編碼為 D06BX02，屬「D06BX：dermatologicals/antibiotics and chemotherapeutics

for dermatological use/chemotherapeutics for topical use/other chemotherapeutics」類，本分類中另有 metronidazole 一藥品成分。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[11]與健保用藥查詢系統[12]，上述相同成分藥品之適應症與本案建議藥品不同，故無法作為核價參考品。

於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統與健保用藥查詢系統，以「光化性」或「日光性」作為適應症查詢關鍵字，除本品外，共查二筆相關藥品。1. imiquimod (You Care Cream 5%[®]) 之主管機關核可適應症為「Imiquimod 乳膏可用於局部治療：成人生殖器外部的疣、肛門周圍的疣和濕性尖疣。免疫功能正常之成人，經切片證實之原發性表淺型基底細胞癌。腫瘤直徑小於 2 公分，並不得位於手及腳。而且必須是不適合用外科手術切除的腫瘤，病人必須能夠再追蹤。免疫功能正常之成人，臨床上診斷為臉部及頭皮的典型、非過度角化、非肥厚型的日光性角化症 (Actinic keratosis)。其患處大小或數量無法以冷凍法治療，或效果有限而且不適合使用其他局部療法者。」，與本案適應症相似，但該藥品未獲得健保給付。2. sulofagen injection[®] 之之主管機關核可適應症為「脂漏性濕疹、急性及慢性濕疹、落屑性皮膚炎、日光性紅斑濕疹及脂濕疹、口角糜爛、口內炎、剝離性口唇炎、舌炎」，與本案適應症不同。

綜觀上述，查驗中心認為本品無最合適之核價參考品。

(三) 財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，本品之臨床使用定位屬於新增關係，若依建議者建議給付條件收載本品，比較25cm²連續治療面積內，4個以上病灶之非過度角化、非肥厚型光化性角化症病人之治療現況（未有藥物治療）與新給付情境，建議者估計本品納入健保後之第一年到第五年間，1. 使用Picato[®] gel 150 mcg/g病人數約為3,500人至8,000人，年度藥費約為2,000萬元至4,500萬元；2. 使用Picato[®] gel 500 mcg/g病人數約為900人至2,000人，年度藥費約為500萬元至1,100萬元；兩建議品項病人總數約為4,400人至10,000人，年度藥費總和約為2,500萬元至5,600萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：建議者認為健保目前未給付其他與本品具有相同適應症之外用藥品，而冷凍治療僅適用於局部病灶數量較少之病人，故依照建議者建議給付條件，本品之臨床使用定位屬於新增關係。
2. 目標族群估算：建議者根據一篇國內分析健保資料庫之流行病學研究[34]，採取 2008 年、2009 年、2010 年三年平均 AK 就診盛行率 (0.0586%)，並以全國總人口數，推估每年 AK 就醫人數。
3. 可能使用本品病人數：

- (1) 建議者依照本案申請之建議健保給付規定，由臨床專家意見假設非過度角化、非肥厚型 AK 佔全部 AK 病人的 80%，其中在 25cm² 連續治療面積內病灶數量達 4 個(含)以上的病人比例約為 80%。
- (2) 建議者假設本品上市後，將提升病人治療意識，故符合建議給付範圍之就醫人數依比例逐年增加。
- (3) 依建議者提供之市場滲透率估算，第一年至第五年間，共約有 4,400 至 10,000 名病人可能使用本品。
- (4) 建議者根據一篇國內臨床調查研究[35]，假設約有 80% 病人病灶發生在臉部，而約有 20% 病人病灶發生在手背，故上述 (3) 可能使用本品人數中，約有 3,500 人至 8,000 人使用 Picato[®] gel 150 mcg/g，占總使用人數 80%，而另 20% 病人約有 900 人至 2,000 人使用 Picato[®] gel 500 mcg/g。

4. 每位病人預期使用藥費及其他成本：

- (1) 建議者根據一篇國外臨床試驗研究[36]，假設約有 27.6% 病人每年僅需接受本品治療一次，而約有 72.4% 病人因治療無效或再復發，需在當年度接受第二次治療，故推估每人每年平均治療 1.7 次，即每人每年平均使用本品 1.7 盒。
- (2) 依照本案申請之健保建議給付價計算，Picato[®] gel 150 mcg/g 和 Picato[®] gel 500 mcg/g 兩種單位含量之建議價相同。

5. 敏感度分析：

- (1) 變動因素 1：每年 AK 就診人數成長率上修一倍。
- (2) 變動因素 2：建議者假設 50% AK 患者病灶僅發生在一處，剩餘 50% AK 患者病灶發生兩處，即每人每年平均使用量增為 2.6 盒。

基於上述假設，建議者估計 1. 基礎方案分析：本品納入健保後第一年至第五年間，(1) 使用 Picato[®] gel 150 mcg/g 病人數約為 3,500 人至 8,000 人，年度藥費約為 2,000 萬元至 4,500 萬元；(2) 使用 Picato[®] gel 500 mcg/g 病人數約為 900 人至 2,000 人，年度藥費約為 500 萬元至 1,100 萬元；兩建議品項病人總數約為 4,400 人至 10,000 人，年度藥費總和約為 2,500 萬元至 5,600 萬元，未取代現有藥物治療選項，意即年度藥費為淨財務影響。2. 敏感度分析：(1) 調整就診人數成長率後，年度藥費總和約為 2,500 萬元至 8,000 萬元；(2) 調整每人每年平均使用量後，年度藥費總和約為 3,800 萬元至 8,600 萬元。

本報告針對建議者所作的財務影響分析的評論如下：

1. 建議者提供之財務影響分析架構清楚，各項參數與假設的說明清楚，同時提

供相關文獻，有助於驗證工作進行。

2. 臨床使用定位：本報告認為臨床使用定位應屬合理。
3. 目標族群估算：本報告回顧建議者引用文獻，發現該研究以健保資料庫 45 歲以上門、住診具光化性角化症診斷碼 (ICD-9 code = 702.0) 的病人計算盛行率，故該參數應為 45 歲以上人口之 AK 盛行率。然而建議者以全國總人口數與 45 歲以上的 AK 盛行率，作為每年 AK 就醫人數之估計參數，且建議者未考量全國總人口數之成長變動，就醫人數可能有高、低估之虞。本報告改以 2011-2015 年健保資料庫 AK 就診人數，推估第一年至第五年 AK 就醫人數。
4. 可能使用本品病人數：
 - (1) 本報告查國外臨床指引[2]，發現 AK 治療需考量個案的病徵、症狀與病史，然而病人臨床表現歧異，且 AK 經常是無症狀的，病人常因其他疾病就診而意外診斷出 AK，或因皮膚癌追蹤確診。建議者假設非過度角化、非肥厚型 AK，且在 25cm² 連續治療面積內病灶數量達 4 個 (含) 以上的病人比例，以及因治療意識提升而增加的就醫病人比例，可能具有不確定性。本報告諮詢臨床專家，認為非過度角化、非肥厚型 AK 在臨床上比例甚高，可能超過九成，且皮膚科領域新導入的皮膚鏡檢查 (dermoscopy)，能夠診斷早期 AK，也可於主要 AK 病灶周圍或其他曝光部位皮膚找出多處肉眼不易辨認的早期 AK 病灶，若未來檢查、診斷技術提升，病人數增加的趨勢不無可能。故提供情境分析供參。
 - (2) 本報告回顧建議者引用文獻，建議者假設病灶分布於臉部、頭皮與軀幹、四肢的比例，應屬合理。
5. 每位病人預期使用藥費及其他成本：
 - (1) 本報告回顧建議者引用文獻，發現試驗中追蹤時間一年，僅接受本品一次且治療成功者，全為病灶發生在臉部及頭皮的西方國家受試者，此參數是否適合推估到軀幹與四肢病灶接受治療次數，及是否適合外推到我國治療情境，可能具有不確定性。本報告諮詢臨床專家，認為 AK 治療無效或再復發比率，依實驗設計、治療部位或人種不同可能差異極大，故提供情境分析供參。
 - (2) 本報告注意到光化性角化症另有其他非藥物治療方式，例如：手術切除、皮膚電燒灼治療—單純 (51005C, 280 點)、皮膚電燒灼治療—複雜 (51006C, 425 點)、液態氮冷凍治療 (51017C, 600 點)、冷凍治療—單純 (51021C, 125 點)、冷凍治療—複雜 (51022C, 250 點)、二氧化碳雷射手術 (62020B, 3213 點) 等，每次治療可申報一筆費用，故認為本品可能取代部分市場，影響健保總額預算，惟此部分醫療服務使用量難以精確估計。

本報告根據前述評論調整部份參數假設，重新估算可能的財務影響，並依據不同就診人數成長率及病灶發生位置數等兩項可能影響因素提供情境分析結果如下：

1. 基礎方案分析：經校正目標族群人數後，第一年至第五年間，可能接受本品人數約介於 5,500 人至 11,000 人，年度藥費約為 3,100 萬元至 6,200 萬元，其中 (1) 約 4,400 人至 8,800 人使用 Picato[®] gel 150 mcg/g，年度藥費約占 2,500 萬元至 5,000 萬元；(2) 約 1,100 人至 2,200 人使用 Picato[®] gel 500 mcg/g，年度藥費約占 600 萬元至 1,200 萬元。
2. 情境分析 1：經調整就診人數成長率上修一倍，第一年至第五年間，可能接受本品人數約介於 5,500 人至 12,000 人，年度藥費約為 3,100 萬元至 7,000 萬元，其中 (1) 約 4,400 人至 9,800 人使用 Picato[®] gel 150 mcg/g，年度藥費約占 2,500 萬元至 5,600 萬元；(2) 約 1,100 人至 2,200 人使用 Picato[®] gel 500 mcg/g，年度藥費約占 600 萬元至 1,400 萬元。
3. 情境分析 2：經調整病灶發生位置數，假設 50% AK 患者病灶僅發生在一處，剩餘 50% AK 患者病灶發生兩處，第一年至第五年間，可能接受本品人數約介於 5,500 人至 11,000 人，年度藥費約為 4,600 萬元至 9,300 萬元，其中 (1) 約 4,400 人至 8,800 人使用 Picato[®] gel 150 mcg/g，年度藥費約占 3,700 萬元至 7,500 萬元；(2) 約 1,100 人至 2,200 人使用 Picato[®] gel 500 mcg/g，年度藥費約占 900 萬元至 1,800 萬元。

綜合上述，本報告認為建議者提供之財務影響分析大致合理，惟分析結果受到目標族群估算與本品每人每年可能使用量（每年治療次數、單位面積病灶發生位置數）影響。經調整計算，基礎方案分析評估，本品前五年的年度藥費約介於 3,100 萬元至 6,200 萬元，其中 1. Picato[®] gel 150 mcg/g，約占 2,500 萬元至 5,000 萬元；2. Picato[®] gel 500 mcg/g，約占 600 萬元至 1,200 萬元，未取代現有藥物治療選項，意即年度藥費為淨財務影響。敏感度分析結果，本品財務影響前五年之年度藥費高估計值約介於 4,600 萬元至 9,300 萬元，其中 1. Picato[®] gel 150 mcg/g，約占 3,700 萬元至 7,500 萬元；2. Picato[®] gel 500 mcg/g，約占 900 萬元至 1,800 萬元。

七、經濟評估結論

1. 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。
2. 回顧加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 SMC 皆有相關的 HTA 報告，其中僅有英國 SMC 建議收載，茲將各組織之考量分列如下：
 - (1) 加拿大 CADTH 考量本品有作為第一線用藥的可能性，惟廠商申請本品用於

5-FU 治療無效或是無法耐受的 AK 第二線治療，臨床定位對財務的影響不確定性高，故於 2014 年 2 月公告不建議收載。

(2) 澳洲 PBAC 考量本品在成本效益（療效缺乏直接比較證據）與使用量估算上具有不確定性，於 2012 年 11 月、2013 年 11 月、2014 年 7 月公告三份摘要文件皆決議不予收載本品。

(3) 英國 SMC 認為本品應屬符合成本效益的治療選項，故同意收載本品。

3. 在財務影響部分，本報告認為建議者提供之財務影響分析大致合理，惟分析結果受到目標族群估算與本品每人每年可能使用量（每年治療次數、單位面積病灶發生位置數）影響。經調整計算，基礎方案分析評估，本品前五年的年度藥費約介於 3,100 萬元至 6,200 萬元，未取代現有藥物治療選項，意即年度藥費為淨財務影響。敏感度分析結果，本品財務影響前五年之年度藥費高估計值約介於 4,600 萬元至 9,300 萬元。

參考資料

1. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E et al. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 12: CD004415. 2012.
2. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR: Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007, 156(2):222-230.
3. M. NKUMNTSTHSIKWSI: Prevalence of actinic keratosis in Japan. *Journal of Dermatological Science* 1997, 15(3):183-187.
4. H. TPRCK: Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions. . *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2015, 29(1):120-127.
5. Filosa A, Filosa G: Actinic keratosis and squamous cell carcinoma: clinical and pathological features. *G Ital Dermatol Venereol* 2015, 150(4):379-384.
6. Keohane S, Kownacki S, Moncrieff G et al. PCDS Guidelines – Actinic (solar) keratosis: primary care treatment pathway. September 2012. [online] Available from [http://www.pcds.org.uk/ee/images/uploads/general/Actinic_\(Solar\)_Keratosis_Primary_Care_Treatment_Pathway.pdf](http://www.pcds.org.uk/ee/images/uploads/general/Actinic_(Solar)_Keratosis_Primary_Care_Treatment_Pathway.pdf) (Accessed March 22, 2016).
7. Dermatology referral and management pathway: solar (actinic) keratoses and Bowen's disease. [online] Available from <http://www.18weeks.scot.nhs.uk/patient-pathways/dermatology> [Accessed March 21, 2016].
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE. Actinic keratosis: ingenol mebutate gel. Evidence summary: new medicine. Published: 19 March 2013. Available from: nice.org.uk/guidance/esnm14 (Accessed March 21, 2016)
9. ATC/DDD Index 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2016. Accessed March 21, 2016.
10. 藥物許可證暨相關資料查詢作業網頁. 行政院衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dsxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dsxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx). Accessed March 21, 2016.
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from: [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ejyfg32p1fuxjz55ywrqbl45\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024058](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ejyfg32p1fuxjz55ywrqbl45))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024058) Accessed March 21, 2016.
12. 健保用藥品項查詢作業網頁. 行政院衛生福利部中央健康管理署 http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata

- _id=3510&WD_ID=851 Accessed March 28, 2016.
13. CADTH. Common Drug Review. CDEC FINAL RECOMMENDATION. INGENOL MEBUTATE. Indication: Actinic Keratosis. Available from: <https://www.cadth.ca/ingenol-mebutate-11> (Accessed March 21, 2016)
 14. PBAC. Ingenol Mebutate 0.015% gel, 3 x 470 mg tubes, Picato® - November 2013. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/ingenol-mebutate> (Accessed March 21, 2016)
 15. PBAC. Ingenol Mebutate 0.015% gel, 3 x 470 mg tubes, Picato® - July 2014. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ingenol-mebutate-psd-07-2014> (Accessed March 21, 2016)
 16. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B: Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis. *New England Journal of Medicine* 2012, 366(11):1010-1019.
 17. Scottish Medicines Consortium (SMC) Drug ID: 851/13; Manufacturer: LEO Pharmaceuticals; Indication: Cutaneous treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis in adults. ; Submission Type: Full submission; Status: Accepted; Date Advice Published: 11/03/2013; Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/851_13_ingenol_mebutate_gel_Picato/ingenol_mebutate_gel_Picato (Accessed March 30, 2016).
 18. European Medicines Agency. Assessment Report – Picato EMA/650464/2012. [online] Available from: www.ema.europa.eu (Accessed March 30, 2016).
 19. Stein Gold L, Larsson T, Melgaard A. Long-term follow-up studies of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis. American Academy of Dermatology Annual Meeting 2012 Poster Presentation #5620. 2012. [online] Available from www.aad.org/Posters/view/default.aspx (Accessed March 30, 2016).
 20. Ingenol Mebutate (Picato): Topical Treatment of Non-hyperkeratotic, Non-hypertrophic Actinic Keratosis in Adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Feb. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195575/> (Accessed March 28, 2016).
 21. Garbe C, Basset-Seguín N, Poulin Y, Larsson T, Osterdal ML, Venkata R, Lear JT: Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *Br J*

- Dermatol* 2016, 174(3):505-513.
22. Samorano LP, Torezan LA, Sanches JA: Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29(9):1822-1827.
 23. Szeimies RM: A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015.
 24. Gupta AK, Paquet M: Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013, 169(2):250-259.
 25. Ingenol, gel, 0.15 mg per g (0.015%), 70 mcg ingenol mebutate in 0.47 g single use tubes, 3, Picato® -November 2012 Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ingenol> (Accessed March 21, 2016)
 26. AWMSG Secretariat Assessment Report Ingenol mebutate (Picato®) 150 micrograms/g gel and 500 micrograms/g gel [<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1392>]
 27. Soini EJ, Hallinen T, Sokka A-L, Saarinen K: Cost–Utility of First-Line Actinic Keratosis Treatments in Finland. *Advances in therapy* 2015, 32(5):455-476.
 28. Tolley K, Kemmett D, Thybo S, Nasr R, Smethurst H: A cost-utility analysis of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis: a Scottish perspective. *The European Journal of Health Economics* 2015:1-18.
 29. Dodds A, Chia A, Shumack S: Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatology and therapy* 2014, 4(1):11-31.
 30. Frost C, Green A: Epidemiology of solar keratoses. *British Journal of Dermatology* 1994, 131(4):455-464.
 31. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH: Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australasian journal of dermatology* 2007, 48(2):67-76.
 32. Marks R, Ponsford M, Selwood T, Goodman G, Mason G: Non-melanotic skin cancer and solar keratoses in Victoria. *The Medical journal of Australia* 1982, 2(12):619-622.
 33. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, Ichihashi M: Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese risk factors and prevention. *Journal of Epidemiology* 1999, 9(6sup):14-21.

34. 林栗仔, 許漢銘: 日光性角化症流行病學及台灣盛行率探討. *台灣皮膚科醫學會第40屆年會暨學術研討會-光癌化機轉與日光性角化症之診斷、治療及預防* 2014:8-9.
35. Liao Y, Chen K, Tseng M, Sun C: Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a university medical center. *Dermatology* 2001, 203(4):308-313.
36. Garbe C, Basset-Seguin N, Poulin Y, Larsson T, Østerdal M, Venkata R, Lear J: Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *British Journal of Dermatology* 2016.

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篩選後篇數
		#1 picato or ingenol mebutate or PEP005 or "PEP 005" or ingenol angelate or ingenol 3 angelate or 3- Angeloylingenol or Euphorbia factor An1 or Euphorbia factor H1	169
PubMed/EMBASE	2016.03.01	#2 #1 and randomized	22
		Total potentially relevant reports identified and screened and reports included	7
Cochrane Library	2016.03.01	((actinic keratosis) AND (ingenol mebutate) OR (picato))	0

附錄二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2016.02.25	((actinic keratosis) AND ingenol mebutate) AND (((Quality of life estimates) OR cost estimates) OR cost-effectiveness)	2	2
EMBASE	2016.02.25	((actinic keratosis) AND ingenol mebutate) AND (((Quality of life estimates) OR cost estimates) OR cost-effectiveness)	13	2
Cochrane Library	2016.02.25	((actinic keratosis) AND (ingenol mebutate) OR (picato))	43	0
CRD	2016.02.25	(ingenol mebutate) OR (picato)	6	1
INAHTA	2016.02.25	(ingenol mebutate) OR (picato)	0	0