

## 傲迪適眼後房植入劑 (Ozurdex)

### 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	傲迪適眼後房植入劑	成分	Dexamethasone
建議者	台灣愛力根藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	Dexamethasone 0.7mg / 植入劑		
衛生署許可適應症	<p>用於 18 歲以上，因 BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion) 或 CRVO (Central Retinal Vein Occlusion) 導致黃斑部水腫，使視力下降至 0.4 以下達 6 週以上者，且視網膜黃斑厚度經眼部電腦斷層掃瞄 (Optical Coherence Tomography, OCT) 檢測 <math>\geq 300\mu\text{m}</math> 且無下列情形者：1. 青光眼確診者。2. 曾因使用 steroid 而使眼壓上升 10mmHg 或達 25mmHg 者。3. 曾有青光眼病史，或視神經盤或視野有青光眼變化者。用於影響眼後房的非感染性葡萄膜炎的治療。</p> <p>(說明：以下情況不建議使用：1. 眼球感染或眼周感染。2. 曾有眼球疱疹感染病史者。3. 患有活動性或不活動性 toxoplasmosis 患者。4. 明顯鞏膜變薄或鞏膜突出或有可能因使用此劑型導致鞏膜破裂者。5. 使用抗凝血劑或有可能因使用此劑型導致玻璃體內出血者。6. 曾對本品任何成分過敏者。)</p>		
建議健保給付之適應症內容	用於影響眼後房的非感染性葡萄膜炎的治療		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 限眼科專科醫師使用。且需事前審查，並簡附病歷摘要與診斷依據。</li> <li>2. 限用於非感染性眼後房葡萄膜炎病人。需排除肺結核、梅毒、弓漿蟲感染。</li> <li>3. 視力介於 0.01-0.7。</li> <li>4. 符合下列條件之一： <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 玻璃體渾濁度(Vitreous Haze Score)大於等於 1.5 級</li> <li>b. 一個月內有效之 OCT 顯示中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT) <math>\geq 300\mu\text{m}</math>。</li> <li>c. 一個月內有效之 FAG(fluorescein angiography)看到血管明顯滲漏現象或黃斑部囊狀水腫。</li> </ol> </li> <li>5. 曾以口服類固醇治療後有效但減量復發者。</li> </ol>		



	6. 每眼每年限申請兩支。 次年需重新檢附資料，再次送審申請。
建議療程	每次一劑，六個月注射一次。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、 參考品：無合適之參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無相關之給付建議。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效之實證資料為樞紐試驗 Study 014 的試驗結果，是以 dexamethasone 玻璃體內植入劑型(intravitreal implant)與模擬治療（sham injection）進行直接比較的試驗結果。

#### 直接比較：Ozurdex 樞紐試驗(Study 014)

根據歐洲藥品管理局(EMA)於 100 年 5 月公布的評估報告，Study 014 為一為期八周、多中心、盲化(masked)、隨機、模擬對照(sham-controlled)、平行分組(DEX700、DEX350 或模擬對照組)的第三期臨床試驗結果，用以證明 Ozurdex 在治療非感染性葡萄膜炎的療效與安全性。在進入試驗之時，依照受試者病眼的玻璃體渾濁度分數高低，將其分為兩個層級，每一層級中，受試者再以 1:1:1 的比例被隨機分配分組。試驗結果顯示：

- 主要療效指標：於試驗第 8 周時，DEX700 組受試者病眼玻璃體渾濁度值為零的比例顯著高於模擬對照組(46.8% vs. 11.8%,  $p < 0.001$ ; 具統計顯著)；而這樣的趨勢從試驗第 6 周一直持續到試驗第 26 周。
- 次要療效指標：受試者最佳矯正視力分數改善至少 15 個字的比例(與基礎值相比)，DEX700 組顯著較模擬對照組為佳(42.9% vs. 6.6%,  $p < 0.001$ ; 具統計顯著)。
- 在藥物安全性部分，DEX 組的不良事件(包括眼部不良事件)發生率顯著較模擬對照組高(59.2% vs. 45.9% vs. 28.0%； $p \leq 0.035$ )。非眼部的全身性不良事件發生率是低的。受試者因為不良事件而退出試驗的比例，在 DEX700 組有 3 位，

DEX350 組以及模擬對照組則沒有任何受試者因為不良事件退出試驗。在生活品質評估的部分，評估報告並未公布相關數據以供參考。

- 四、 醫療倫理：無特殊之醫療倫理考量。
- 五、 成本效益：本案建議者並未提供符合本土決策情境之成本效益分析證據可供參考。
- 六、 財務衝擊：廠商估計 Ozurdex®納入健保前五年內，年度藥費約在 800 萬元到 1.10 億元間，可取代 cyclosporin 藥費，逐年節省藥費預算 700 萬元到 1.01 億元間。查驗中心認為廠商提供的預算衝擊不確定性甚高，分析結果受到估計病人數、市場滲透率、給付條件（每人僅可接受單眼注射）、臨床處方（得以取代 cyclosporin 藥費支出）等因素影響。若以文獻報告之年成長率，換算未來五年的盛行個案數為基礎，則年度藥費介於 2,000 萬到 2.59 億元間，可能達到適用價量協議（2 億元）的條件。又若 Ozurdex®取代 cyclosporin 藥費支出的假設不成立，則前述年度藥費即為預算衝擊；反之若取代關係成立，且病人在無 Ozurdex®時確實連續使用 cyclosporin 達 42 個月，則可望為健保節省 600 萬元到 2.12 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	傲迪適 <sup>®</sup> 玻璃體植入劑 Ozurdex <sup>®</sup> intravitreal implant	無合適之參考品	
主成分/含量	Dexamethasone 0.7mg		
劑型/包裝	Dexamethasone 0.7mg / 植入劑		
WHO/ATC 碼	S01BA01		
衛生署許可適應症	用於影響眼後房的非感染性葡萄膜炎的治療		
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	每次 1 劑，每六個月注射一次。		
療程	擬訂中		
每療程花費	擬訂中		
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			

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。查驗中心依據全民健康保險新藥收載及核價作業須知，認為本案藥品無合適的核價參考品；退而比較其他臨床治療選項為對照，則以 triamcinolone 為最相近的參考品選擇。

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 (加拿大)	至民國 102 年 8 月 30 日止，查無與本案申請給付適應症相同的資料。
PBAC (澳洲)	至民國 102 年 8 月 30 日止，查無與本案申請給付適應症相同的資料。
NICE (英國)	至民國 102 年 8 月 30 日止，查無與本案申請給付適應症相同的資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 的縮寫。

## 【傲迪適眼後房植入劑】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 102 年 9 月 9 日

前言：

近年來世界各國紛紛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。唯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

針對本案申請藥品 Ozurdex(dexamethasone)此次申請健保給付的適應症「眼後房的非感染性葡萄膜炎」，經網頁搜尋(關鍵字為“葡萄膜炎”、“非感染性葡萄膜炎”、“uveitis”、“non-infectious uveitis”)，我們僅發現數篇由臨床醫師(或藥師)所撰寫的文章或研究，查無國內外在此一疾病方面相關的治療指引或共識。故而，此處將綜合整理所有搜尋到的資訊以供參考：

眼球像一個網球，有三層不同的組織包覆一個充滿膠狀物(玻璃體)的空腔，最外層是鞏膜(眼白)，最內層是視網膜用以感光並經由視神經將影像傳往大腦，介於視網膜與鞏膜中間的就是葡萄膜(uvea)，包含了虹彩(iris)、睫狀體(ciliary body)與脈絡膜(choroid)等三者。當葡萄膜發炎時，就稱為葡萄膜炎。由於葡萄膜富含血管，供應眼球大部分組織的血流與營養，葡萄膜如果發炎可以造成視力損傷[1]。

醫學上對葡萄膜炎的致病機轉所知有限。目前瞭解到的是，如果從病因學分類來看，非感染性的葡萄膜炎可以是由於外傷性(眼球內異物、外傷性白內障)、腫瘤性(白血病、轉移性腫瘤)，或者是自體免疫性疾病造成的，例如類風溼性關

節炎(rheumatoid arthritis)、全身性紅斑狼瘡(Systemic Lupus Erythematosus)、多發性硬化症(multiple sclerosis)、僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)、貝賽特氏症(Behcet's disease)等。感染性葡萄膜炎的感染源則包括了原蟲(如弓漿蟲症或蛔蟲)、細菌(如結核桿菌)、黴菌(如念珠菌)、病毒(如帶狀泡疹、人類免疫缺陷病毒)等[2-5]。

如果依照眼睛的解剖結構區分，葡萄膜炎可分為前葡萄膜炎<sup>a</sup>(anterior uveitis)、中間型葡萄膜炎<sup>b</sup>(intermediate uveitis)、後葡萄膜炎<sup>c</sup>(posterior uveitis)以及全葡萄膜炎<sup>d</sup>(panuveitis)[2, 6]。本案申請藥品主要用於治療「眼後房」的葡萄膜炎，涵蓋中間型葡萄膜炎、後葡萄膜炎[7]以及全葡萄膜炎中有侵犯眼後房組織者。

葡萄膜炎全球的盛行率估計約每十萬人有 38~730 人[8]。在臺灣，根據黃等人於 2012 年發表的研究顯示，盛行率由 2003 年的每十萬人有 318.8 人，上升至 2008 年每十萬人有 622.7 人，其中，老年人、男性、居住在城市者為主要盛行對象[9]。

一般來說，葡萄膜炎主要發病年齡在 20~50 歲之間，可以僅影響病人一隻眼睛或者兩隻眼睛都被影響[5, 10]。常見的症狀有怕光、酸痛、眼睛紅、飛蚊症、視力模糊等[1]。雖然，有些病人的病情可以很快的被控制住，但是，許多病人仍會進展成為慢性發炎<sup>e</sup>的狀況，導致嚴重的視力損傷，以貝西氏病為例，病人在染病 5 年內視力會降至 0.1，8~10 年就可能失明。急性前葡萄膜炎是最常見的亞型，這類病人的預後也是最好的。相反的，後葡萄膜炎與全葡萄膜炎則是預後最差的亞型[5, 10]。在臺灣，前葡萄膜炎的發生率最高約占 55%~77.7%，其次是全葡萄膜炎(15.2%~24%)、後葡萄膜炎(6.7%~13%)以及中間型葡萄膜炎(0.08%~0.4%)[9]<sup>f</sup>。

由於非感染性葡萄膜炎是一種包含了許多不同致病原因的眼部疾患，不同的致病原因會給予病人完全不同的治療方法，而此類疾病有很大的可能性會導致眼部失明，所以，在進行治療之前，必須清楚分辨病因係屬於感染性或者是自體免疫性。其次，在處理非感染性葡萄膜炎時，會依照病人的臨床表現為急性發作期(acute episode)、爆發間期(inter-outbreak phase)或者是慢性(chronic)決定治療方案[11]。

<sup>a</sup> 主要是以虹彩部分發炎為主，又稱虹彩炎。

<sup>b</sup> 主要是以睫狀體發炎為主，又稱睫狀體炎。

<sup>c</sup> 主要是以脈絡膜層發炎為主，又稱脈絡膜炎。

<sup>d</sup> 前中後三層組織都發炎即為全葡萄膜炎。

<sup>e</sup> 慢性發炎：指停止治療後 3 個月內症狀復發[5]。

<sup>f</sup> 這裡所呈現的數據來源有二，除了搜尋已發表的文獻之外，我們也諮詢幾個醫院的醫師。一般來說，症狀較輕的案例可能並不會被轉介至規模較大的教學醫院，所以不同地區不同等級醫院的醫師所接觸到的病人數可能有顯著差異。



## (1) 急性葡萄膜炎(acute uveitits)[11]

治療目標是快速且有效的控制發炎反應。類固醇類藥物(corticosteroids)是治療的首選[2, 10, 11]。其他可以選擇的治療方案包括眼周圍注射類固醇藥物、玻璃體內注射類固醇藥物以及全身性的類固醇藥物治療等。如果病灶位在前房部分，可以給予類固醇藥物滴劑(drops)治療。如果病灶屬於嚴重復發且涉入黃斑部和/或視神經等後房部位，建議給予玻璃體內注射類固醇治療。在國外，玻璃體內注射類固醇治療最常使用的藥物有 triamcinolone acetonide (4-20mg in 0.1 ml) 與 dexamethasone phosphate (0.4mg in 0.1ml)。

## (2) 爆發間期或慢性葡萄膜炎(inter-outbreak episodes or chronic uveitis)[11]

目標是和緩且有計劃性的長期治療，希望在使用最低藥物劑量的情況下，能夠有效控制發炎並使得藥物副作用對病人的影響降至最低。根據 Gallego-Pinazo 等人 2013 年發表於 *Inflammation & Allergy – Drug Targets* 期刊上的治療原則，他們提出一個 5 階的用藥順序。這個用藥順序基本上是在前一階的藥物治療無效後，進入下一階的用藥方案，此時，給予病人的藥物是綜合包括前一階和這一階的所有藥物<sup>8</sup>。因為非感染性葡萄膜炎一般來說有潛在風險，會在未來的某一次疾病爆發時造成病眼單側或雙側失明，所以，作者建議醫師給予病人的治療計劃，應根據病眼的病理情況以及病人的個別病情特殊性，讓治療維持 1~10 年。

## 5 階的用藥順序：

- 第 1 階：低劑量口服類固醇: prednisone: 5-7.5mg/day; 預防 cortisone 副作用: calcium + vitamin D+bisphosphonates ;
- 第 2 階：年齡 40 歲以下之病人: cyclosporine A: 3-5mg/kg/day; 另一種選擇是給予 methotrexate: 7.5-15mg/week ;
- 第 3 階：發炎症狀持續則給予 azathioprine: 50-100mg/day 或 mycophenolate: 1-2g/day; 另一種選擇是給予 tacrolimus: 0.05-2mg/kg/day ;
- 第 4 階：在接受先前之治療疾病仍舊復發：adalimumab: 40mg/7-15-30days; 其他選擇尚有 infliximab、tocilizumab、rituximab ;
- 第 5 階：chlorambucil: 2-5mg/kg/day; cyclofosfamide: 20-100mg/day。

玻璃體內注射血管內皮生長因子抑制劑(vascular endothelial growth factors inhibitors)，或者是玻璃體內注射類固醇治療，被建議使用在追蹤期間的任何時候(依照病人葡萄膜炎病灶的表現)。玻璃體內類固醇植入

<sup>8</sup> 作者認為類固醇類藥物在治療非感染性葡萄膜炎時扮演一個不可或缺的角色，但是，如果長期只給予病人固醇類藥物，通常無法有效控制發炎反應，並會有很高機率產生相關藥物副作用。所以，他們建議合併使用固醇類藥物以及免疫抑制藥物，稱為保留固醇類藥物治療(corticosteroid-sparing drugs)。

劑的使用上，目前有兩種成分(dexamethasone、fluocinolone acetonide)三項商品(Ozurdex、Iluvien、Retisert)在國外上市。根據研究顯示，fluocinolone acetonide 植入劑的療效預期可持續 24-36 個月，dexamethasone 植入劑的療效預期持續 3-6 個月。雖然，fluocinolone acetonide 植入劑的療效持續時間較長，但是，相對的，副作用發生率也高出 dexamethasone 植入劑非常多<sup>h</sup>。舉例來說，顯著的眼內壓升高發生率為 40%~66%比上 23%，白內障的發生率為 80%~100%比上 15%。一般來說，眼內類固醇植入劑被建議使用在慢性葡萄膜炎，或者是後葡萄膜炎以及中間型葡萄膜炎的治療用藥。

除此之外，兒童罹患非感染性慢性葡萄膜炎是一種少見但卻嚴重的疾病，通常與全身性疾病有關，例如幼年型類風濕性關節炎(juvenile idiopathic arthritis)或者其他罕見疾病。根據 Simonini 等人 2010 年在 Autoimmunity Reviews 期刊上發表的研究，尚未有根據前瞻性臨床試驗結果而形成的治療指引可供參考。作者基於目前可獲得的文獻，提出 3 個步驟的治療建議。首先，第一步會給予病童眼用類固醇的局部點藥(topical corticosteroids)。之後，當治療無效、病灶復發或者無法耐受藥物副作用等情況發生時，可以再加上全身性的類固醇藥物治療。文獻中沒有提及玻璃體內注射類固醇或者玻璃體內類固醇植入劑在治療兒童慢性葡萄膜炎的運用。但是，文獻中述及 fluocinolone acetonide 植入劑的試驗結果[12]。在台灣，根據俞等人於 2013 年發表的研究顯示，幼年型類風濕性關節炎相關的葡萄膜炎平均年發生率為由 1999 年的每 10 萬個幼童有 0.16 例，上升至 2009 年的每 10 萬個幼童有 0.37 例(平均為每 10 萬個幼童有 0.25 例)。葡萄膜炎病童平均的追蹤期為 1.9±2.7 年(範圍: 0.1~10.4 年)，於追蹤期內沒有任何病童的葡萄膜炎症狀發展至失明或低視力<sup>i</sup>(low vision)。被分析的幼年型類風濕性關節炎病童共有 720 位，使用的藥物包括全身性類固醇(80.7%)、NSAIDs(99.6%)、MTX(62.2%)以及 sulfasalazine(52.4%)，而這些病童之中出現葡萄膜炎症狀者，會給予類固醇滴劑治療，其中，有 54.1%的病童的滴劑治療時間會長於 28 天[14]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### 1. WHO ATC 分類碼[15]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)所制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字

<sup>h</sup> 兩項含有 fluocinolone acetonide 成分的商品，其藥物作用屬緩釋劑型(slowly released)，藥物會在 30 個月內緩慢釋放完畢。

<sup>i</sup> 低視力是指視覺受到傷害以至於妨礙到日常生活能力，而無法去做他們需要做的事情。這些病人的視力比正常的人為低，但他們還有一些剩餘視力。[13]

“dexamethasone”後，共獲得 17 種分類碼，而與本案相關者為 S01BA，分類層級屬：感覺器官(S)眼科(S01)抗發炎(S01B)皮質類固醇類(S01BA)藥物。在 S01BA 此一分類層級之下，共有 15 種不同的成分，包括 hydrocortisone、cortisone、prednisolone、triamcinolone、betamethasone、fluorometholone、medrysone、dobetasone、alclometasone、desonide、formocortal、rimexolone、loteprednol、fluocinolone acetonide。

## 2. 食品藥物管理署藥物許可證查詢[16]/中央健康保險署健保用藥品項查詢[17]

- (1) 與本案申請藥品具相同 ATC 碼之 14 種成分，經查詢，共有 8 種成分可以使用在本案討論之適應症範圍內。而這些藥品的劑型包括點眼膏劑、點眼液劑、注射劑等，其中並無植入劑型者<sup>j</sup>。
- (2) 在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：非感染性葡萄膜炎」，共得到 7 筆許可證資料。其中，包含膠囊、口服液以及植入劑等不同劑型，成分則分別為 cyclosporin 以及 dexamethasone。除本案申請藥品為 dexamethasone 植入劑之外，其餘品項皆為 cyclosporin 成分藥物。
- (3) 在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，鍵入關鍵字「成份名稱：dexamethasone，劑型：注射劑」，共獲得 50 筆資料，其中，適應症為眼科用藥者，共有 7 個品項。如果將關鍵字改為「成份名稱：cyclosporin」，共獲得 8 筆資料，其中，適應症為治療非感染性葡萄膜炎者，共有 6 個品項<sup>k</sup>。

## 3. 中央健康保險署藥品給付規定[18]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-102 年版」第 14 節眼科製劑的規定，其中並無與 dexamethasone 此一成分相關的給付限制。與本案申請給付適應症相近之另一成分 cyclosporin，在藥品給付規定第 8 章則被准予給付在「自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例」使用。

## 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、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。

<sup>j</sup> 此一部份的詳細數據資料，請參閱附錄表一。

<sup>k</sup> 此一部份的詳細數據資料，請參閱附錄表二。

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	至 2013 年 8 月 30 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 8 月 30 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2013 年 8 月 30 日止查無資料。
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。
	Ozurdex 相關的臨床試驗資料(ClinicalTrials.gov)
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2013 年 7 月 30 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

#### (一)CADTH (加拿大) [19]

至 2013 年 8 月 30 日止，查無與本案適應症相同的資料可供參考。

#### (二)PBAC (澳洲) [20]

至 2013 年 8 月 30 日止，查無與本案適應症相同的資料可供參考。

#### (三)NICE (英國) [21]

至 2013 年 8 月 30 日止，查無與本案適應症相同的資料可供參考。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [22]

蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)於 2012 年 1 月 16 日公告一份建議(Advice)，其內容說明不建議使用 dexamethasone (Ozurdex)用於蘇格蘭地區，罹患眼後房非感染性葡萄膜炎的成年病人。做出此項決議最主要的原因係廠商並沒有針對此一適應症提出給付申請。

## 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：

<b>Population</b>	納入條件：非感染性葡萄膜炎 排除條件：無
<b>Intervention</b>	未設限
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧與統合分析類 (2) 臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 8 月 8 日，以 (關鍵字) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

#### (A) Cochrane Library 搜尋結果

在 Cochrane Library 電子資料庫，首先，鍵入關鍵字 “uveitis”，共獲得 419 筆資料，接著更換關鍵字為 “non-infectious uveitis”，共獲得 15 筆資料。其中，包括 Cochrane reviews 1 篇[23]、臨床試驗類文獻 12 篇[24-35]、科技評估類(technology assessments)報告 2 篇[36, 37]。

經過標題閱讀後，僅有 1 篇 Cochrane reviews 之研究主題<sup>m</sup>與本案相近，惟該研究於今年 4 月份開始執行，目前仍在進行中，只有研究計畫書(protocol)內容可供參考。

#### (B) PubMed 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫，首先，鍵入關鍵字 “uveitis”，共獲得 27944

<sup>m</sup> 該篇研究主題為 “Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis.”

筆資料，接著更換關鍵字為“non-infectious uveitis”，共獲得 147 筆資料。其中，包括系統性文獻回顧與統合分析類文獻 36 篇，以及臨床試驗類文獻 14 篇[25, 38-50]。

經過標題閱讀後，在系統性文獻回顧與統合分析類文獻部分，共有 11 篇[12, 51-60]之研究主題與本案相關；在臨床試驗類文獻部分，則沒有任何研究與本案申請藥品之相對療效相關。

在初步文獻搜尋步驟完成後，我們進行摘要閱讀。先前納入之 11 篇系統性文獻回顧研究，並無與本案申請藥品相互比較之相對療效研究結果可供參考。惟其中仍有 2 篇研究之內容提供值得注意的問題：

基於歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)於 2011 年 5 月所公布的評估報告中，2.4.4 節討論臨床療效部分的內容(19/44 頁倒數第 6 行~20/44 頁第 5 行)，認為本案申請藥品 Ozurdex 作為治療嚴重葡萄膜炎病人時，被合理預期會需要重複使用以維持其療效。文中並提及重複使用 triamcinolone 玻璃體內注射用以治療葡萄膜炎的文獻，也已經有許多已發表可供參考。故而，此處重點摘要 2 份關於 triamcinolone 玻璃體內注射的研究結果以供參考：

- 由 Kooij 等人於 2006 年在 *Ocular Immunology and Inflammation* 期刊上所發表，探討 triamcinolone 玻璃體內注射對於治療罹患葡萄膜炎與感染性黃斑部水腫病人的利弊得失[53]。

在討論葡萄膜炎部分，根據文獻搜尋步驟，截至 2005 年 3 月份為止，共有 3 篇研究是討論 triamcinolone 玻璃體內注射治療非感染性葡萄膜炎。其中，2 篇屬病例系列研究(case series)，1 篇屬病例報告(case report)。這 3 篇研究包括 14 位病人(14 隻病眼)，其中有 2 位病人在接受 triamcinolone 治療時同時仍接受其他的治療方案。

治療前病人的視力平均值為 0.05(範圍：從僅能看到手部移動到 0.2)，治療後病人最佳的視力值平均值為 0.6(範圍：0.2~1.0，這個結果是從 10 隻眼睛於治療後 1 周以及 4 隻眼睛從治療後 4-6 周所得出的)。其中，還包括有 1 隻病眼的視力於治療後 4 個月內就退回治療前的程度。不過，因為接受 triamcinolone 治療，使得 6 個病人可以降低他們的全身治療藥物用量。總結來說，至少有 9 隻(64%)病眼在治療後維持暫時性的成效，8 隻(57%)病眼由於症狀惡化(exacerbations)需要重複注射。作者陳述 triamcinolone 玻璃體內注射在非感染性葡萄膜炎治療方面的運用是有限的，大概的原因是由於其療效持續不長(temporary effect)，但是，作者認為應該可以在疾病

急性惡化或者在初始治療為了快速達到視力改善成效，將之作為輔助療法用藥。

- Jonas 等人於 2005 年在 Progress in retinal and eye research 期刊上發表的研究，主題為 triamcinolone 玻璃體內注射在眼內增生性、滲出性與新生血管性疾病方面的治療[54]。

在討論葡萄膜炎部分，共有 6 篇文獻被納入分析。這些研究的試驗人數在 3~10 人之間。總結來說，從研究結果可以瞭解到病人的視力在治療後 1~2 周就有改善，改善人數在 80%~100%之間，治療效果可以維持 2~6 個月不等。報告中無詳細數據可供參考。

### (C) Embase 搜尋結果

在 Embase 電子資料庫，經鍵入 “uveitis”、“non-infectious”、“ozurdex” 後，共獲得 16 篇文獻[11, 12, 52, 54, 57, 59, 61-70]。經過標題閱讀後，有 7 篇文獻[11, 12, 52, 59, 61-63]之研究主題與本案相關。之後，我們進行摘要閱讀，並無與本案申請藥品相互比較之相對療效研究結果可供參考。惟其中仍有 2 篇研究之內容值得參考：

- 病人問卷回覆結果：由廠商支持進行的一項研究，想要觀察罹患非感染性中間型葡萄膜炎或後葡萄膜炎病人，在視力相關或健康相關的生活品質方面，與美國有著正常視力的一般民眾之間的差異[63]。

本研究資料係取自於 Ozurdex 樞紐試驗數據<sup>n</sup>。病人填寫問卷的報告結果(patient-reported outcome)包括國家眼科研究所視功能問卷(National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, NEI VFQ-25)、自覺健康狀態量表(The 36-item Short Form Health Survey, SF-36 & The Short Form 6 Dimensions, SF-6D)、生活品質問卷(the EuroQol-5D, EQ-5D)等。

研究方法是將病人在進入試驗前的問卷填寫結果，分別與美國國民健康測量研究(National Health Measurement Study, NHMS)以及醫療支出小組調查(Medical Expenditure Panel Survey, MEPS)的數據交互比較。

研究結果顯示，與一般具有正常視力的美國民眾相比，罹患非感染性中間型葡萄膜炎或後葡萄膜炎病人的心理健康表現、健康相關生活品質表現，以及視覺相關功能表現，都明顯地降低(具統計顯著的

<sup>n</sup> 本研究取自原始樞紐試驗的數據僅為第一次訪視的基礎值資料。納入分析的病人共有 224 位葡萄膜炎病人。

結果)。

- 幼年病童使用結果：根據一份刊登在美國小兒眼科以及斜視協會的研討會海報(poster)，Bratton 等人依照回溯性病例分析的方法，觀察單一醫院接受標準治療無效後，使用 Ozurdex 植入劑的兒童葡萄膜炎患者，其臨床表現如何[62]。

被納入分析的 10 位病童<sup>o</sup>的 13 隻病眼，在 2011~2012 年間，接受 1~3 次 Ozurdex 植入劑，共有 18 次植入。7 位病童(共 10 隻病眼)為特異性中間型葡萄膜炎或後葡萄膜炎，剩餘的 3 位病童分別罹患交感性眼炎<sup>p</sup>(sympathetic ophthalmia)、幼年型特異性關節炎<sup>q</sup>(juvenile idiopathic arthritis)以及類肉瘤病<sup>r</sup>(sarcoidosis)。所有的病童都沒有限制其標準治療，包括局部類固醇治療(topical corticosteroid)、類固醇注射、全身性類固醇治療(systemic corticosteroid)、免疫調節劑(immune-modulation)等。

研究結果顯示在接受過一次 Ozurdex 植入劑後，所有的病眼視力都有改善，並使得 8 隻(8/13)病眼的局部類固醇使用劑量減少。有 4 隻(31%)病眼需要進行第 2 次或第 3 次的 Ozurdex 植入以治療其復發的發炎情況。併發症包括植入無晶狀體眼(aphakic eyes)的眼前房(5 次植入)、眼內壓升高較基礎值高 10 毫米汞柱(3 隻病眼)、已患有白內障的病眼病情惡化(1 隻病眼)。

作者認為應該考慮將 Ozurdex 做為罹患非感染性中間型葡萄膜炎或後葡萄膜炎病童在其病情復發時的輔助治療用藥。

### 3. Ozurdex 相關的臨床試驗資料

根據美國國家衛生研究院(U.S. National Institutes of Health, NIH)所提供的臨床試驗登錄網頁(ClinicalTrials.gov)，在鍵入關鍵字“ozurdex”後，共獲得試驗資料 1413 筆。之後，限縮關鍵字為“ozurdex uveitis”，獲得試驗資料 13 筆。經過逐筆資料查證，與本案藥品此次申請給付適應症相近者，共有 5 筆。這些試驗內容的重點摘要請參考附錄表四。

<sup>o</sup> 病童平均年齡 9.5 歲，年齡分布從 4 歲到 12 歲。

<sup>p</sup> 交感性眼炎是一種合併肉芽腫的葡萄膜炎，當某一隻眼睛因為手術或者意外而創傷，之後對側眼睛出現明顯發炎的情況。交感性眼炎非常少見，但病情嚴重。詳細的病理機制尚未明瞭，目前認為是因為自體免疫以及細胞介導免疫(cell-mediated immunity)所導致

<sup>q</sup> 幼年型特異性關節炎是一種兒童的自體免疫性疾病，好發於年齡在 16 歲以下的孩童身上，最主要的臨床特徵是關節僵硬、關節腫脹和疼痛。致病原因目前仍不清楚，推測可能由於多種因素造成，例如環境、荷爾蒙、遺傳因素等。

<sup>r</sup> 類肉瘤病是一慢性、原因不明、會侵犯多器官組織的非乾酪性肉芽腫疾病，好發於青壯年，20-40 是患病的高峰期，男女的發病相近，主要侵犯皮膚、眼睛、肺臟、唾液腺、淋巴結(特別是兩側肺門區)、肝臟及脾臟等組織。



## (五)建議者提供之資料

根據送審資料之內容，廠商擬以「非突破創新新藥」申請 Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant)健保給付於「用於影響眼後房的非感染性葡萄膜炎的治療」，並提供給付條件的建議。廠商基於其對 Ozurdex 參考品選擇的邏輯，進行相對療效評估步驟。於送審資料中，共提出 6 份臨床研究文獻用以佐證說明。

## 四、療效評估結論

### 1. 療效參考品

本品申請適應症為「用於影響眼後房的非感染性葡萄膜炎的治療」，其成分 dexamethasone 之 ATC code 為 S01BA01，同屬 ATC code (S01BA)於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統查詢，排除眼用滴劑、膏劑或凝膠等劑型後，注射劑型僅 triamcinolone(S01BA05)與 betamethasone (S01BA06)，植入劑型僅有本品；目前國內臨床實務上，於本適應症可能用於玻璃體內注射或眼周注射給藥方式的藥品為 triamcinolone。本品「用於影響眼後房的非感染性葡萄膜炎的治療」適應症之現有療效證據為 Ozurdex 樞紐試驗 Study 014 的試驗結果，乃以 dexamethasone intravitreal implant 與模擬治療 (sham injection) 進行直接比較 (head-to-head comparison) 試驗，並未選擇臨床現行治療方式作為對照品 (active comparators)，亦無間接比較分析。故查驗中心認為本品無合適的療效參考品。

### 2. 相對療效與安全性

#### (1) 相對療效 – 直接比較：與模擬治療 (sham injection) 相比較

##### Ozurdex 樞紐試驗(Study 014)

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)於 2011 年 5 月所公布的評估報告，Study 014 為一為期八周、多中心、盲化(masked)、隨機、模擬對照(sham-controlled)、平行分組的第三期臨床試驗結果，用以證明 Ozurdex 在治療非感染性葡萄膜炎的療效與安全性。在進入試驗之時，依照受試者病眼的玻璃體渾濁度分數高低，將其分為兩個層級，每一層級中，受試者再以 1:1:1 的比例被隨機分配至 DEX 700、DEX350 或模擬對照組。

主要療效指標為在試驗第八周，意圖治療族群(intention to treat population, ITT)受試者病眼之玻璃體渾濁度值為零的比例。次要療效指標包括「至玻璃體渾濁度值為零所需的時間」、「玻璃體渾濁度值改善至少 1 個單位的比例(與基礎值相比)」、「受試者玻璃體渾濁度值改善大於等於 1 個單位的比例」、「最佳矯正視力分數的改善情況」、「視覺功能問卷」等。

試驗結果顯示：

- 在 229 名意圖治療族群中，受試者的平均年齡為 44.8 歲(範圍從 18~82 歲)，63.3%為女性，60.7%為白種人(亞洲人占 19.7%)。受試者的疾病診斷，80.8%為中間型葡萄膜炎，19.2%為後葡萄膜炎。
- 主要療效指標部分的結果，試驗第 8 周時，DEX700 組受試者病眼玻璃體渾濁度值為零的比例顯著高於模擬對照組((46.8% vs. 11.8%,  $p < 0.001$ ; 具統計顯著)，而這樣的趨勢從試驗第 6 周一直持續到試驗第 26 周。
- 次要療效指標部分的結果，受試者最佳矯正視力分數改善至少 15 個字的比例(與基礎值相比)，DEX700 組顯著較模擬對照組為佳(42.9% vs. 6.6%,  $p < 0.001$ ; 具統計顯著)。
- 在藥物安全性部分，DEX 組的不良事件(包括眼部不良事件)發生率顯著較模擬對照組高(59.2% vs. 45.9% vs. 28.0%;  $p \leq 0.035$ )。非眼部的全身性不良事件發生率是低的。受試者因為不良事件而退出試驗的比例，在 DEX700 組有 3 位，DEX350 組以及模擬對照組則沒有任何受試者因為不良事件退出試驗。在生活品質評估的部分，評估報告並未公布相關數據以供參考。

## (2) 相對療效 – 間接比較

經由文獻搜尋，本中心查無本案申請藥品 Ozurdex 於本適應症的間接比較結果可供參考。

廠商於送審資料中提出一項間接比較結果。但該項比較缺乏共同比較品，且有納入病人的葡萄膜炎類型不同、試驗終點不同、交叉試驗設計等問題，建議參考該項比較結果時應考量各種可能的偏差。

## 3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2013 年 8 月 30 日為止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等網頁，查無與本案適應症相同的評估報告可供參考。

## 4. 醫療倫理

### (1) 國外資料：

一項由廠商支持的研究，想要觀察罹患非感染性中間型葡萄膜炎或後葡萄膜炎病人，在視力相關或健康相關的生活品質方面，與美國有著正常視力的一般民眾之間的差異。本研究資料係取自於 Ozurdex 樞紐試驗數據<sup>5</sup>。病人填寫問卷的報告結果(patient-reported outcome)包括國家眼科研究所視功能問卷(National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, NEI VFQ-25)、自覺健康狀態量表(The 36-item Short Form Health Survey, SF-36 & The Short Form 6 Dimensions, SF-6D)、生活品質問卷(the EuroQol-5D, EQ-5D)等。研究結果顯示，與一般具有正常視力的美國民眾相比，罹患非感染性中間型葡萄膜炎或後葡萄膜炎病人的心理健康表現、健康相關生活品質表現，以及視覺相關功能表現，都明顯地降低(據統計顯著的結果)。

### (2) 國內資料：

依關鍵字「葡萄膜炎」或「葡萄膜炎病人」在 google 網頁進行相關資訊蒐集，並無發現任何研究或病人個人的經驗分享，查詢到的資訊僅為幾篇提醒家長注意兒童眼睛不適的問題，因為兒童表達不明確，可能因為延誤治療時間，增加病人負擔並影響預後。

## 5. 電子資料庫相關文獻

本中心在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等大型電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟。搜尋結果並無發現與本案申請藥品相關之相對療效比較結果可供參考。惟其中有一篇刊登在美國小兒眼科以及斜視協會的研討會海報(poster)，Bratton 等人依照回溯性病例分析的方法，觀察單一醫院接受標準治療無效後，使用 Ozurdex 植入劑的兒童葡萄膜炎患者其臨床表現。研究結果顯示在接受過一次 Ozurdex 植入劑後，所有的病眼視力都有改善，並使得 8 隻(8/13)病眼的局部類固醇使用劑量減少。有 4 隻(31%)病眼需要進行第 2 次或第 3 次的 Ozurdex 植入以治療其復發的發炎情況。併發症包括植入無晶狀體眼(aphakic eyes)的眼前房(5 次植入)、眼內壓升高較基礎值高 10 毫米汞柱(3 隻病眼)、已患有白內障的病眼病情惡化(1 隻病眼)。作者認為應該考慮將 Ozurdex 做為罹患非感染性中間型葡萄膜炎或後葡萄膜炎病童在其病情復發時的輔助治療用藥。

---

<sup>5</sup> 本研究取自原始樞紐試驗的數據僅為第一次訪視的基礎值資料。納入分析的病人共有 224 位葡萄膜炎病人。

## 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、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 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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	至 2013 年 8 月 30 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 8 月 30 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2013 年 8 月 30 日止查無資料。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭): 發布於 2011 年 12 月。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果，查無本案建議藥品用於眼後房的非感染性葡萄膜炎之成本效果分析。
建議者提供之資料	建議者陳述本案建議藥品無經濟效益評估文獻。

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

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

#### 1. CADTH (加拿大)

截至 2013 年 8 月 30 日止，未尋獲加拿大專家藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee, 以下簡稱 CEDAC) 針對 dexamethasone 用於非感染性眼後房葡萄膜炎進行之醫療科技評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲)

截至 2013 年 8 月 30 日止，未尋獲澳洲藥物給付諮詢委員會 (Pharmaceutical

Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）針對 dexamethasone 用於非感染性眼後房葡萄膜炎進行之醫療科技評估報告。

### 3. NICE（英國）

截至 2013 年 8 月 30 日止，未尋獲英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）針對 dexamethasone 用於非感染性眼後房葡萄膜炎進行之醫療科技評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC（蘇格蘭）

在 Scottish Medicines Consortium（以下簡稱 SMC）尋獲一則評值記錄，發布於 2011 年 12 月的第 751/11 號建議[22]，因藥物許可證持有廠商未提出申請，故建議不載 dexamethasone 用於非感染性眼後房葡萄膜炎。

### 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 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	Patients with patients with inflammation of the posterior segment of the eye presenting as non-infectious uveitis
Intervention	dexamethasone intravitreal implant OR Ozurdex OR Posurdex
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only).
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 8 月 20 日進行搜尋，搜尋關鍵字與記錄請見附錄表五。

## (2) 搜尋結果

就本案建議藥品用於眼後房的非感染性葡萄膜炎，未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者陳述本案建議藥品無經濟效益評估文獻。

# 六、疾病負擔與財務影響

## (一) 疾病負擔

國內例行的衛生統計資料未報告葡萄膜炎的流行病學與疾病負擔。根據一項使用我國全民健康保險研究資料庫之回溯研究，Huang 等學者利用 2000 年世代的百萬歸人檔，分析 2003 年到 2008 年間的門診申報資料，統計逐年的全齡年發生率介於  $102.2 \times 10^{-5}$  到  $122.0 \times 10^{-5}$ ，歷年平均年發生率為  $111.3 \times 10^{-5}$ ，信賴區間介於  $108.4 \times 10^{-5}$  到  $114.1 \times 10^{-5}$ ，發生風險以年長者、男性與居住於城市者為高[9]。

另一方面，該研究統計期間內的年盛行率介於  $319 \times 10^{-5}$  到  $623 \times 10^{-5}$  [9]，高於過去中國南部、日本與印度的統計結果[71-73]。作者推論可能的原因包括：過去文獻係以病例回顧執行，盛行個案的定義為活動性葡萄膜炎；而本研究則是以出現葡萄膜炎就醫紀錄期間皆視為盛行個案，故可能有高估之虞。

最重要的是，該研究報告的新發個案包括前、中、後及全葡萄膜炎，病因涵蓋感染型與非感染型。其中前葡萄膜炎占新發個案的 77.7%，中葡萄膜炎為 0.4%、後葡萄膜炎為 6.7%，全葡萄膜炎則為 15.2%[9]。相對於台灣早期兩則文獻報告全葡萄膜炎個案占率高達 40%[74, 75]，作者推論可能的原因為前述文獻是醫學中心的病例報告，收治對象多為相對嚴重的案例。若與美國 Medicare 老年人口的病例分布相比，申報前葡萄膜炎的比例相近，但我國罹患全葡萄膜炎的比例略高，作者推論可能與華人好發貝西氏病 (Behcet's disease) 與原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada disease) 有關[9]。

Chou 等人報告高雄榮民總醫院的病例回溯研究，於 1991 年到 2000 年間共 160 例，其中 34.4% 為前葡萄膜炎、11.3% 為中葡萄膜炎、14.4% 為後葡萄膜炎，40.0% 為全葡萄膜炎。其中後葡萄膜炎以原發性 (idiopathic) 與弓漿蟲寄生症為多，非感染型約占 61% (排除弓漿蟲寄生症、疑似眼組織漿菌症、巨細胞病毒與

梅毒)；而全葡萄膜炎的主要病因為貝西氏病與原田氏症，非感染型約占 91%(排除梅毒與肺結核) [75]。

## (二)核價參考品之建議

參照全民健康保險新藥收載及核價作業須知，建議核價參考品之考量如下列說明。首先，本品在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 S01BA01，屬「S01B：anti-inflammatory agents」的「S01BA：Corticosteroids, plain」類[15]。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，同屬 S01BA01 共有 12 筆記錄，惟其劑型皆為眼用滴劑、膏劑或凝膠，且適應症皆不含眼後房的葡萄膜炎（其中一筆的適應症包含前眼部葡萄膜炎）[16]。

若放寬 WHO ATC/DDD Index 的搜尋條件，同屬 S01BA 且未經註銷的記錄另有八種成分；進一步確認適應症（詳請參見附錄表一），其中七種成分的適應症涵蓋「葡萄膜炎」或「炎症性眼疾患」，比本品適應症寬；僅有 loteprednol (S01BA14) 的適應症限於眼球前部構造等對類固醇有反應之發炎，與本品適應症不同。另一方面，上述藥品多為眼用滴劑或膏劑，注射劑型僅限於 triamcinolone (S01BA05) 與 betamethasone (S01BA06) [16]。經諮詢臨床醫師，可能用於玻璃體內注射的藥物為 triamcinolone，惟目前臨床較常採用眼周注射給藥，少以玻璃體內注射給藥。

繼而考量在此適應症中現有療效證據，直接比較 (head-to-head comparison) 的一項試驗是比較 dexamethasone intravitreal implant 與模擬治療 (Sham injection)，未選用臨床治療選項為對照 (active comparators) [76]；亦無間接比較分析。

本案建議者 (廠商) 建議核價參考品為 cyclosporin。依據全民健康保險新藥收載及核價作業須知，評估 cyclosporin 作為核價參考品的適當性，考量如下：(1) 其 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 L04AD01，與 Ozurdex<sup>®</sup> 分類不同；(2) 目前健保給付規定 cyclosporin 限用於自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例 (詳請參見附錄二)，較本品適應症窄；(3) 亦無直接或間接比較療效證據。故 cyclosporin 亦非合適的核價參考品選項。

綜觀上述，就藥理作用與治療類別來看，類固醇為較相近的參考品選擇，然現有眼用類固醇藥品中少用於玻璃體內注射，又本案建議藥品的臨床試驗未選用臨床治療選項 (active comparators) 為對照，Ozurdex<sup>®</sup> 與現有臨床治療選項的比較療效未明，故查驗中心認為本案藥品無合適的核價參考品。退而比較其他臨床治療選項為對照，則以 triamcinolone 為最相近的參考品選擇。

### (三)財務影響

依據本案建議者（廠商）提供的預算衝擊分析，若依廠商建議給付條件收載本品，比較「眼後房的非感染性葡萄膜炎」病人之治療現況與新給付情境，其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素：1. 適用本品給付條件之人數與用量；2. 本品取代免疫抑制劑 cyclosporin 的比例與兩種藥物間的價差。基於上述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在適用病人群的市場滲透率約介於3%到8%，年度藥費約在800萬元到1.10億元間，所帶來的預算節省約在700萬元到1.01億元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 適用 Ozurdex<sup>®</sup> 建議給付規定的病人數，是採用以下三個步驟估計而得：(1) 以我國 2013 年 5 月的人口數為基礎；(2) 佐以文獻報告之 2008 年葡萄膜炎盛行率 ( $622.7 \times 10^{-5}$ ) 及前葡萄膜炎占率 (77.7%) 兩個參數，以估計眼後房葡萄膜炎（含中、後與全葡萄膜炎）之盛行個案數；(3) 再佐以專家意見，假設非感染性個案約為眼後房葡萄膜炎盛行個案的五分之一，是故估計逐年約有 6,500 人適用 Ozurdex<sup>®</sup> 建議給付規定。
2. 廠商基於目前健保給付之 cyclosporin 雖副作用大，但臨床上適應症外應用（off-label use）的藥物選項多，故假設 Ozurdex<sup>®</sup> 第一年至第五年的市場滲透率各為 3%、5%、6%、7% 及 8%。
3. 其中 Ozurdex<sup>®</sup> 藥費依申請價格試算，每六個月注射一支，以此攤提每月藥費；依其建議給付規定「每眼每年限用兩支、次年重新申請」，假設病人總療程為 42 個月，意即連續處方 7 支。
4. 假設 cyclosporin 藥費依健保支付價試算，採用藥價最高的原廠藥為據，每日藥費係以 300 mg 估計而得 426 元，每月藥費為 12,810 元；另一方面假設處方配合率（compliance）為 70%，故估計病人在五年內的服藥期間為 42 個月。
5. 假設分析對象僅在 Ozurdex<sup>®</sup> 或 cyclosporin 兩藥間擇一使用，無並用或先後使用的狀況，則 Ozurdex<sup>®</sup> 取代 cyclosporin 的關係成立。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，提供部分參數出處文獻之全文，有助於驗證工作進行。惟報告疑有誤植：查建議書第 24 頁 Table 2 中第二年病人數若按其他年度試算邏輯為 324 人，而非 292 人。
2. 廠商試算病人數的幾項假設有低估之虞，包括：



- (1) 假設納入健保給付第一年（2013 年）的盛行率等同於 2008 年盛行率：按國內文獻之分析結果，2003 年到 2008 年間的年盛行率由  $319 \times 10^{-5}$  上升到  $623 \times 10^{-5}$ ，年盛行率隨時間遞增，年成長率約為 13.32%[9]。
  - (2) 假設納入健保前五年內，未有新發個案：按引用文獻之分析結果，2003 年到 2008 年間的年發生率大致相近，歷年平均年發生率為  $111.3 \times 10^{-5}$ [9]。
  - (3) 假設盛行個案之解剖分類分布（前、中、後、全葡萄膜炎），等同於新發個案之分布：查引用文獻報告新發個案中前葡萄膜炎占 77.7%[9]，然前葡萄膜炎多屬感染性、急性病徵，病程相對較短，因此在盛行個案中前葡萄膜炎占率可能相對較低。
  - (4) 假設眼後房的非感染性案例約占眼後房葡萄膜炎的 20%：廠商係以專家意見取得此估計值，然國內病例回顧研究指出，病因分布（非感染性）因解剖位置而異，非感染性個案占率約介於 60%到 90%不等[75]。
3. 廠商試算以病人數為分析單位，然其建議給付規定則以罹病眼為單位（每眼每年限申請兩支，次年需重新檢附資料，再次送審申請），未說明兩單位之對等性。惟查驗中心查 Ozurdex<sup>®</sup> 仿單，內載不建議雙眼同時使用此藥物之警語，若健保給付規定每人僅可接受單眼注射，則可接受廠商以病人數為分析單位。
  4. 關於市場滲透率：(1) 廠商假設第一年市場滲透率僅 3%，比照市場現況未有玻璃體內注射藥物，此假設恐有低估之虞；(2) 廠商基於目前臨床上適應症外應用（off-label use）的藥物選項多，故後續年度之市場成長極低，然廠商未提供實證支持（例如：專家諮詢意見、治療現況分布等資料），此假設不確定性極高。
  5. 廠商假設每次注射藥費平均攤提於六個月，以月平均藥費試算，不符實境。查驗中心認為此假設可能使部分藥費遞延到次年，而導致低估。
  6. 廠商假設使用 Ozurdex<sup>®</sup> 可取代 cyclosporin 藥費支出，病人僅在兩藥間擇一使用，無並用或先後使用的狀況，此假設不確定性甚高。查驗中心諮詢臨床醫師，彙整相關意見如下：(1) 眼後房的非感染性葡萄膜炎之病因多且變異大，藥物處方與病因高度相關；(2) 以貝西氏病為例，可能在兩種狀況下處方 Ozurdex<sup>®</sup>：A. 在全身性藥物治療有效的情況下，再加上 Ozurdex<sup>®</sup>，則 Ozurdex<sup>®</sup> 為輔助治療（add on therapy），取代關係不成立；或 B. 其他狀況，Ozurdex<sup>®</sup> 可能部分取代全身性藥物治療，惟取代時間長短與劑量需依病人病情發展而調整，無一定論，取代關係不明確；(3) 在其他病因的案例中，可能嘗試處方 Ozurdex<sup>®</sup>，以逐步調整全身性給藥劑量，惟劑量調整隨病人治療結果而異，且變異性大，取代關係亦不明確。

綜合上述，查驗中心認為廠商預算衝擊分析的不確定性甚高，分析結果受到估計病人數、市場滲透率、給付條件（每人僅可接受單眼注射）、臨床處方（得以取代 cyclosporin 藥費支出）等因素影響。選用相對保守的參數反應年成長率，預測未來五年的盛行個案數，則年度藥費介於 2,000 萬到 2.59 億元間，可能達到適用價量協議（2 億元）的條件。又若 Ozurdex<sup>®</sup>取代 cyclosporin 藥費支出的假設不成立，則前述年度藥費即為預算衝擊；若取代關係成立，且病人在無 Ozurdex<sup>®</sup>時確實連續使用 cyclosporin 達 42 個月，則可望為健保節省 600 萬元到 2.12 億元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析；三國亦未發布評估 dexamethasone 用於非感染性眼後房葡萄膜炎之醫療科技評估報告。
2. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因素，認為本案藥品無合適的核價參考品。退而比較其他臨床治療選項為對照，則以 triamcinolone 為最相近的參考品選擇。
3. 在預算衝擊部分，廠商估計 Ozurdex<sup>®</sup>納入健保前五年內，年度藥費約在 800 萬元到 1.10 億元間，可取代 cyclosporin 藥費，逐年節省藥費預算 700 萬元到 1.01 億元間。查驗中心認為廠商提供的預算衝擊不確定性甚高，分析結果受到估計病人數、市場滲透率、給付條件（每人僅可接受單眼注射）、臨床處方（得以取代 cyclosporin 藥費支出）等因素影響。若以文獻報告之年成長率，換算未來五年的盛行個案數為基礎，則年度藥費介於 2,000 萬到 2.59 億元間，可能達到適用價量協議（2 億元）的條件。又若 Ozurdex<sup>®</sup>取代 cyclosporin 藥費支出的假設不成立，則前述年度藥費即為預算衝擊；反之若取代關係成立，且病人在無 Ozurdex<sup>®</sup>時確實連續使用 cyclosporin 達 42 個月，則可望為健保節省 600 萬元到 2.12 億元。

## 參考資料

1. 林昌平醫師. 台大醫院眼科部醫師專欄 - 葡萄膜炎. 台大醫院. <http://www.ntuh.gov.tw/OPH/DocLib10/%E8%91%A1%E8%90%84%E8%86%9C%E7%82%8E.aspx>. Published 2010. Accessed Aug. 2nd, 2013.
2. 蔡明霖醫師. 新進眼科醫師葡萄膜炎處裡須知. 蔡明霖醫師白內障、虹彩炎、視網膜疾病資訊站. <http://minglingsai.blogspot.tw/search/label/%E8%91%A1%E8%90%84%E8%86%9C%E7%82%8E>. Published 2011. Accessed Aug. 2nd, 2013.
3. 黃奕修醫師. 葡萄膜炎簡介-何謂葡萄膜炎? Taiwan Uveitis Info 葡萄膜炎資訊網. <http://twuveitis.myweb.hinet.net/Sympathetic%20ophthalmia.html>. Accessed Aug. 14th, 2013.
4. 類肉瘤病. 國家網路醫院 - 醫護百科辭典. <http://hospital.kingnet.com.tw/library/diagnose.html?lid=8364>. Accessed Aug. 16th, 2013.
5. Brenda Wood. An overview of Uveitis and its management. U.S. Pharmacist. [http://www.uspharmacist.com/continuing\\_education/ceviewtest/lessonid/107555/](http://www.uspharmacist.com/continuing_education/ceviewtest/lessonid/107555/). Published 2011. Accessed Aug. 2nd, 2013.
6. Classification of Uveitis. International Uveitis Study Group (IUSG). [http://www.iusg.net/page6/Classification\\_of\\_Uveitis.html](http://www.iusg.net/page6/Classification_of_Uveitis.html). Accessed Aug. 09th, 2013.
7. Assessment Report for Ozurdex. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001140/human\\_med\\_001367.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001140/human_med_001367.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Published 2011. Accessed Aug. 1st, 2013.
8. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson P. Andrew and Comstock Timothy L. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(9): 1191-1201.
9. Hwang De Kuang, Chou Yiing Jeng, Pu Cheng Yun and Chou Pesus. Epidemiology of Uveitis among the Chinese Population in Taiwan : A Population-Based Study. *Ophthalmology* 2012; 119(11): 2371-2376.
10. What is Uveitis? International Uveitis Study Group (IUSG). [http://www.iusg.net/page7/What\\_is\\_Uveitis.html](http://www.iusg.net/page7/What_is_Uveitis.html). Accessed Aug. 09th, 2013.
11. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martinez-Castillo S, Arevalo JF, Diaz-Llopis M. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflammation and Allergy - Drug Targets* 2013; 12(1): 38-45.
12. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Current

- therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmunity reviews* 2010; 9(10): 674-683.
13. 中山醫學大學視光學系陳賢堂. 視力復健與檢查. [http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=39&cad=rja&ved=0CG8QFjAIOB4&url=http%3A%2F%2Fdlweb01.tzu-chi.com.tw%2Fdl%2Factive%2Fcontent%2Fspeeches%2Fvideo%2Fv161170%2Fv162%2F950516\\_SPC.pdf&ei=\\_pgeUvPPCYn8lAXNuoCgDA&usg=AFQjCNEE-wQI4-xphM9bS5GDKgJZdGD8lA](http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=39&cad=rja&ved=0CG8QFjAIOB4&url=http%3A%2F%2Fdlweb01.tzu-chi.com.tw%2Fdl%2Factive%2Fcontent%2Fspeeches%2Fvideo%2Fv161170%2Fv162%2F950516_SPC.pdf&ei=_pgeUvPPCYn8lAXNuoCgDA&usg=AFQjCNEE-wQI4-xphM9bS5GDKgJZdGD8lA). Accessed Aug. 29th, 2013.
  14. Hsin-Hui Yu, Pau-Chung Chen, Li-Chieh Wang, et al. Juvenile idiopathic Arthritis-associated Uveitis: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e70625.
  15. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed Aug. 01st, 2013.
  16. 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. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ocqfax55pwygu155pew3za3n\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ocqfax55pwygu155pew3za3n))/H0001.aspx). Accessed July 30th, 2013.
  17. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851). Accessed Aug. 01st, 2013.
  18. 全民健康保險藥品給付規定 - 102 年版. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868\\_1\\_全民健康保險藥品給付規定-102年版\(整份帶走\).doc](http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版(整份帶走).doc). Accessed Aug. 09th, 2013.
  19. Common Drug Review - Ozurdex. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca/en/search?q=OZURDEX>. Accessed July 30th, 2013.
  20. Public Summary Document. Australian Government Department of Health and Ageing. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>. Accessed July 30th, 2013.
  21. National Institute for Health and Care Excellence Guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/Search.do?searchText=Ozurdex&newsearch=true&x=0&y=0#/search/?reload>. Accessed July 30th, 2013.
  22. Scottish Medicines Consortium - Advice. Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/751\\_11\\_dexamethasone\\_Ozurdex/dexamethasone\\_Ozurdex](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/751_11_dexamethasone_Ozurdex/dexamethasone_Ozurdex). Published 2012. Accessed July 30th, 2013.
  23. Brady Christopher J, Villanti A, Reddy R, Sieving Pamela C, Garg Sunir J,

- Tang J. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (4). DOI: 10.1002/14651858.CD010469. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010469/abstract>.
24. Dobner BC, Max R, Becker MD, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *The British journal of ophthalmology* 2013; (2): 134-138. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301401. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/415/CN-00859415/frame.html>.
25. Roesel M, Gutfleisch M, Heinz C, Heimes B, Zurek-Imhoff B, Heiligenhaus A. [Effect of intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injection on intraocular inflammation in patients with active non-infectious uveitis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2009; (2): 110-114. DOI: 10.1055/s-2008-1027762. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/786/CN-00684786/frame.html>.
26. Roesel M, Heinz C, Koch JM, Heiligenhaus A. Comparison of orbital floor triamcinolone acetonide and oral prednisolone for cataract surgery management in patients with non-infectious uveitis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010; (5): 715-720. DOI: 10.1007/s00417-009-1269-1. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/292/CN-00750292/frame.html>.
27. Ferrante P, Ramsey A, Bunce C, Lightman S. Clinical trial to compare efficacy and side-effects of injection of posterior sub-Tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis. *Clinical & experimental ophthalmology* 2004; (6): 563-568. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00902.x. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/447/CN-00560447/frame.html>.
28. Waheed NK, Tufail F, Chu D, Miserocchi E, Foster C. A Double-Blind Randomized Controlled Trial To Assess The Efficacy Of Enbrel Versus Placebo In Preventing Relapses Of Chronic Or Recurrent Uveitis. *Iovs* 2002; ARVO E-abstract 4285. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/966/CN-00678966/frame.html>.

29. Rosenbaum JT. Design of Phase 2/3 Clinical Trials of a Novel Calcineurin Inhibitor, Lx 211, for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. *Iovs* 2008: ARVO E-abstract 3883. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/259/CN-00746259/frame.html>.
30. Heinz C, Roesel M, Heiligenhaus A. Uveal and Capsular Biocompatibility of Two Acrylic Intraocular Lenses in Patients With Non-infectious Uveitis. *Iovs* 2007: ARVO E-Abstract 3915. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/146/CN-00746146/frame.html>.
31. Mercante AR, Huang SS, Reddy R. Cystoid Macular Edema in Non-Infectious Uveitis Treated With Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant: 3-Year Results of a Multi-Center Clinical Trial. *Iovs* 2007: ARVO E-Abstract 280. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/480/CN-00745480/frame.html>.
32. Jaffe GJ, Martin DF, Callanan D, Levy B, Comstock T. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant to Treat Posterior Segment Uveitis: 3-Year Results of a Multi-Center Clinical Trial. *Iovs* 2006: ARVO E-abstract 1523. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/738/CN-00717738/frame.html>.
33. Yamada N, Matsuda R, Harada D, et al. Clinical Efficacy of Eyedrops Containing the Peptides FGLM-NH2 and SSSR versus Those Containing FGLM-NH2 and IGF-1 for Treatment of Persistent Corneal Epithelial Defects. *Iovs* 2007: ARVO E-Abstract 371. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/482/CN-00745482/frame.html>.
34. Muller B, Orlic N, Pleyer U. [Intravitreal fluocinolone-implant (Retisert) in posterior non-infectious uveitis - Intermediate results after 34 weeks]. *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde* 2004; (Suppl 7): S8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/319/CN-00607319/frame.html>.
35. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology* 2010; (2): 238-245. Available from:

- <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/241/CN-00752241/frame.html>.
36. Voclosporin (LX-211) for non-infectious uveitis (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2008; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010000582/frame.html>.
  37. Nihl HSC. Intravitreal sirolimus (Opvia) for chronic non-infectious posterior segment uveitis ? first or second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000105/frame.html>.
  38. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(4): 481-486.
  39. Dobner BC, Max R, Becker MD, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(2): 134-138.
  40. Mudumba S, Bezwada P, Takanaga H, et al. Tolerability and pharmacokinetics of intravitreal sirolimus. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2012; 28(5): 507-514.
  41. Martin-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(2): 238-245.
  42. Roesel M, Heinz C, Koch JM, Heiligenhaus A. Comparison of orbital floor triamcinolone acetonide and oral prednisolone for cataract surgery management in patients with non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(5): 715-720.
  43. Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, et al. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *Journal of autoimmunity* 2008; 31(2): 91-97.
  44. Cuchacovich M, Pacheco P, Diaz G, et al. [Role of Azathioprine in steroid resistant non infectious ocular inflammatory diseases]. *Revista medica de Chile* 2007; 135(6): 702-707.
  45. Takase H, Sugita S, Taguchi C, Imai Y, Mochizuki M. Capacity of ocular infiltrating T helper type 1 cells of patients with non-infectious uveitis to produce chemokines. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6): 765-768.

46. Shanmuganathan VA, Casely EM, Raj D, et al. The efficacy of sirolimus in the treatment of patients with refractory uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(6): 666-669.
47. Ferrante P, Ramsey A, Bunce C, Lightman S. Clinical trial to compare efficacy and side-effects of injection of posterior sub-Tenon triamcinolone versus orbital floor methylprednisolone in the management of posterior uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32(6): 563-568.
48. Cuchacovich M, Verdaguer JI, Gatica H, Lopez JM, Verdaguer J. [Treatment of ocular inflammatory disease with glucocorticoids and cyclophosphamide pulses]. *Revista medica de Chile* 1995; 123(7): 865-873.
49. Pascalis L, Pia G, Aresu G, Frongia T, Barca L. Combined cyclosporin A-steroid-MTX treatment in endogenous non-infectious uveitis. *Journal of autoimmunity* 1993; 6(4): 467-480.
50. Secchi AG, De Rosa C, Pivetti-Pezzi P, et al. Open noncontrolled multicenter long-term trial with ciclosporin in endogenous non-infectious uveitis. *Ophthalmologica* 1991; 202(4): 217-224.
51. Le Thi Huong D, Cassoux N, Lebrun-Vignes B, et al. [Therapy of chronic non infectious uveitis]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2007; 28(4): 232-241.
52. Gupta R, Murray PI. Chronic non-infectious uveitis in the elderly: Epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs and Aging* 2006; 23(7): 535-558.
53. van Kooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocular immunology and inflammation* 2006; 14(2): 73-85.
54. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Progress in retinal and eye research* 2005; 24(5): 587-611.
55. Nussenblatt R. The expanding use of immunosuppression in the treatment of non-infectious ocular disease. *Journal of autoimmunity* 1992; 5 Suppl A: 247-257.
56. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet journal of rare diseases* 2012; 7: 57.
57. Lee RW, and Dick AD. Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of non-infectious intraocular inflammation. *Eye (London, England)* 2012; 26(1): 17-28.



58. Heissigerova J, Rihova E, Svozilkova P, Brichova M, Jenickova D. [Current therapeutic approach in non-infectious uveitis]. *Ceska a slovenska oftalmologie : casopis Ceske oftalmologicke spolecnosti a Slovenske oftalmologicke spolecnosti* 2009; 65(5): 162-166.
59. Diaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R, Garcia-Delpech S, Salom-Alonso D. General principles for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflammation and Allergy - Drug Targets* 2009; 8(4): 260-265.
60. Diaz-Valle D, Mendez R, Arriola P, Cuina R, Arino M. [Non-infectious systemic diseases and uveitis]. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2008; 31 Suppl 3: 97-110.
61. Brunner M, Haueter I, Valmaggia C. Dexamethason implant in the treatment of macular edema in retinal vein occlusion and intraocular inflammatory disease. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2013; 230(4): 396-400.
62. Bratton ML, He YG, Weakley D. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in the treatment of pediatric uveitis. *Journal of AAPOS* 2013; 17(1): e11.
63. Naik RK, Rentz AM, Foster CS, et al. Normative comparison of patient-reported outcomes in patients with noninfectious uveitis. *JAMA Ophthalmology* 2013; 131(2): 219-225.
64. Meyer LM, Schonfeld CL. Cystoid macular edema after complicated cataract surgery resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant. *Case Reports in Ophthalmology* 2011; 2(3): 319-322.
65. Kuno N, Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: Progress to date. *Drugs and Aging* 2010; 27(2): 117-134.
66. Khairallah M, Jelliti B, Attia S. Uveitis in the developing world. *Expert Review of Ophthalmology* 2010; 5(2): 161-176.
67. Svozilkova P, Rihova E, Heissigerova J, Brichova M, Jenickova D, Kalvodova B. Therapy of uveitis. *Klinicka Farmakologie a Farmacie* 2009; 23(3): 115-119.
68. Brumm MV, Nguyen QD. Fluocinolone acetonide intravitreal sustained release device - A new addition to the armamentarium of uveitic management. *International Journal of Nanomedicine* 2007; 2(1): 55-64.
69. Le Thi Huong D, Cassoux N, Lebrun-Vignes B, et al. Therapy of chronic non infectious uveitis. *Revue de Medecine Interne* 2007; 28(4): 232-241.
70. Lim LL, Smith JR, Rosenbaum JT. Retisert Bausch & Lomb/control delivery systems. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2005; 6(11): 1159-1167.
71. SXC H, P Y, X H. [An epidemiological survey of uveitis in Southern China]. *Chinese Journal of Ophthalmology* 2002; 2(1): 1-3.

72. Nakao K, Ohba N. [Prevalence of endogenous uveitis in Kagoshima Prefecture, Southwest Japan]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 1996; 100(2): 150-155.
73. Rathinam SR, Krishnadas R, Ramakrishnan R, et al. Population-based prevalence of uveitis in Southern India. *The British journal of ophthalmology* 2011; 95(4): 463-467.
74. Chung YM, Yeh TS, Liu JH. Endogenous uveitis in Chinese--an analysis of 240 cases in a uveitis clinic. *Japanese journal of ophthalmology* 1988; 32(1): 64-69.
75. Chou LC, Sheu SJ, Hong MC, et al. Endogenous uveitis: experiences in Kaohsiung Veterans General Hospital. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2003; 66(1): 46-50.
76. Lowder C, Belfort R, Jr., Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Archives of ophthalmology* 2011; 129(5): 545-553.

## 附錄

### 附錄一 Ozurdex (dexamethasone) 樞紐試驗 Study 206207-014 (Study 014)

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)於 2011 年 5 月所公布的評估報告，Allergan Pharmaceuticals Ireland 遞交送審資料申請擴增 Ozurdex 歐盟地區的適應症範圍，擬新增的適應症內容為「Ozurdex is indicated for the treatment of adult patients with inflammation of the posterior segment of the eye presenting as non-infectious uveitis.」<sup>a</sup>。

廠商於送審資料中提供一個為期八周<sup>b</sup>、多中心、盲化(masked)、隨機、模擬對照(sham-controlled)、平行分組的第三期臨床試驗結果，用以證明 Ozurdex 在治療非感染性葡萄膜炎的療效與安全性。以下將重點摘要評估報告內容以供參考：

#### 1. 試驗目的：

比較 700  $\mu$ g DEX PS DDS 藥物傳遞系統(Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System)、350  $\mu$ g DEX PS DDS 藥物傳遞系統與安慰劑藥物傳遞系統(Sham DEX PS DDS applicator system)，在治療罹患中間型葡萄膜炎(intermediate uveitis)或後葡萄膜炎(posterior uveitis)病人，其眼後房非感染性的眼內炎症方面療效與安全性差異。

#### 2. 受試者納入/排除條件：

##### 主要納入條件為：

- (1) 男性或女性、年齡在 18 歲以上；
- (2) 在進入試驗前的篩選時期以及進入試驗之初，受試者病眼的玻璃體渾濁度<sup>c</sup>(Vitreous Haze Score)需大於等於 1.5 級；
- (3) 受試者病眼的最佳矯正視力分數(best-corrected visual acuity, BCVA)在 10~75 個字間；
- (4) 允許受試者在使用的藥物劑量穩定狀態下，同時接受藥物治療。允許的藥物包括皮質類固醇(corticosteroids)、非類固醇抗發炎藥(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、全身性的免疫抑制劑(systemic immunosuppression)、全身性的皮質類固醇(systemic corticosteroids)等。

<sup>a</sup> 2010 年 9 月，美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)同意廠商提出之擴增適應症請求，並修改仿單為“Ozurdex is a corticosteroid indicated for the treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion (BRVO) or central retinal vein occlusion (CRVO) and for the treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye.”我國衛生福利部食品藥物管理署所核准的適應症內容，與美國食品藥物管理局所核准之內容相同。

<sup>b</sup> 該試驗在試驗八周結束後尚有一為期 18 周的盲化延伸試驗期(masked extension)。

<sup>c</sup> 玻璃體渾濁度由 0 級分到 4 級分間，被分為 7 個等級，即 0 級、0.5 級、1 級、1.5 級、2 級、3 級以及 4 級。

主要排除條件為：(摘要)

- (1) 無法控制的全身性疾病；
- (2) 在試驗第一天開始前兩周，使用 warfarin/heparin/enoxaparin 等抗凝血劑；
- (3) 眼內壓(intraocular pressure)大於 21 毫米汞柱；
- (4) 曾有過使用皮質類固醇後，眼內壓升高的病史，或者為青光眼/高眼壓症患者。

3. 試驗藥物：

在進入試驗之時，依照受試者病眼的玻璃體渾濁度分數高低，將其分為兩個層級<sup>d</sup>，每一層級中，受試者再以 1:1:1 的比例被隨機分配至 DEX 700、DEX350 或模擬對照組<sup>e</sup>。

4. 療效評估指標：

主要療效指標：

在試驗第八周<sup>f</sup>，意圖治療族群(intention to treat population, ITT)受試者病眼之玻璃體渾濁度值為零的比例。

次要療效指標：

- (1) 至玻璃體渾濁度值為零所需的時間。
- (2) 玻璃體渾濁度值改善至少 1 個單位的比例(與基礎值相比)。

其他療效指標：(摘要)

- (1) 受試者玻璃體渾濁度值改善大於等於 1 個單位的比例。
- (2) 受試者玻璃體渾濁度值改善大於等於 2 個單位的比例。
- (3) 最佳矯正視力分數的改善情況。
- (4) 視覺功能問卷。

5. 試驗結果：

<sup>d</sup> 受試者的玻璃體渾濁度分數為 1.5 級或 2 級者被分在一個層級，分數為 3 級或 4 級者被分再另一個層級。

<sup>e</sup> 受試者在進入試驗程序之前，會被給予一瓶 gatifloxacin 或是 ofloxacin 點眼液(或者是眼部使用的 fluoroquinolone、aminoglycoside)。受試者需要在試驗開始前 3 天，每天在病眼使用點眼液 4 次，之後，在試驗當天以及試驗後 3 天，也需要一天點 4 次。

<sup>f</sup> 主要療效指標的評估時間點選擇第八周的原因是，在本案申請藥品第二期臨床試驗時，因為糖尿病視網膜病變、葡萄膜炎、視網膜靜脈阻塞、Irvine-Gass 綜合症等疾病而患有持續性黃斑部水腫的受試者，使用本案申請藥品視力最大改善程度是發生在試驗第 60 天的時候。即使一位病人使用本案申請藥品的視力改善最佳情況是出現在試驗第 30 天，病眼的玻璃體細胞仍需要一段時間由渾濁轉為清澈，所以，選擇試驗第八周為病眼玻璃體由渾濁轉為最清澈的時間點。

- (1) 在 229 名意圖治療族群中，受試者的平均年齡為 44.8 歲(範圍從 18~82 歲)，63.3%為女性，60.7%為白種人(亞洲人占 19.7%<sup>g</sup>)。受試者的疾病診斷，80.8%為中間型葡萄膜炎，19.2%為後葡萄膜炎。
- (2) 在進入試驗之前，每一組有超過 40%的受試者接受過藥物治療。在試驗進行中，各組受試者同時在使用藥物治療的比例相近(DEX 700 組 75.3% vs. DEX350 組 71.1% vs. 模擬治療組 67.1%)。
- (3) 試驗結果(療效部分)：

主要療效指標：

從下表的結果我們可以瞭解到，試驗第 8 周時，DEX700 組受試者病眼玻璃體渾濁度值為零的比例是顯著高於模擬對照組(具統計顯著)，而這樣的趨勢從試驗第 6 周一持續到試驗第 26 周。

追蹤	DEX700 N=77	DEX350 N=76	模擬對照 N=76	差異值 / P 值 <sup>h</sup>		
				DEX700 vs. 模擬對照	DEX350 vs. 模擬對照	DEX700 vs. DEX350
第 3 周	23.4%	14.5%	11.8%	11.5% 0.061	2.6% 0.631	8.9% 0.160
第 6 周	42.9%	30.3%	9.2%	33.6% <0.001	21.1% 0.001	12.6% 0.106
第 8 周	46.8%	35.5%	11.8%	34.9% <0.001	23.7% <0.001	11.2% 0.158
第 12 周	45.5%	42.1%	13.2%	32.3% <0.001	28.9% <0.001	3.3% 0.676
第 16 周	40.3%	32.9%	21.1%	19.2% 0.010	11.8% 0.100	7.4% 0.344
第 20 周	39.0%	42.1%	19.7%	19.2% 0.009	22.4% 0.003	-3.1% 0.692
第 26 周	31.2%	28.9%	14.5%	16.7% 0.014	14.5% 0.030	2.2% 0.764

次要療效指標：

- (a) 至玻璃體渾濁度值為零所需的時間

至玻璃體渾濁度值為零所需的時間的計算方式，是計算試驗第零天到受試者第一次出現玻璃體渾濁度測試為零所經過的時間，追蹤的時間點為試驗第 3 周、第 6 周或第 8 周，或者是，在第 8 周前任何時間點出現玻璃體渾濁度為零的時候。

試驗結果整體而言，累積反應率曲線(cumulative response rate curves)顯示，DEX700 組的表現較模擬對照組顯著為佳(P<0.001)，這個趨勢

<sup>g</sup> 評估報告中僅表示此試驗為一多中心試驗，並未列出試驗進行的國家以及不同人種是來自哪個國家。

<sup>h</sup> P 值的計算是基於 Pearson's chi-square 或者是 Fisher's exact test 等方法。

從試驗第 3 周開始出現，而且在試驗前 8 周兩組曲線沒有交叉 (crossover) 的情況發生。

(b) 玻璃體渾濁度值改善至少 1 個單位的比例

由下表我們可以瞭解到，DEX700 組的表現較模擬對照組顯著為佳。

追蹤	DEX700 N=77	DEX350 N=76	模擬對照 N=76	差異值 / P 值 <sup>i</sup>		
				DEX700 vs. 模擬對照	DEX350 vs. 模擬對照	DEX700 vs. DEX350
第 3 周	70.1%	75.0%	36.8%	33.3% <0.001	38.2% <0.001	-4.9% 0.500
第 6 周	90.9%	89.5%	46.1%	44.9% <0.001	43.4% <0.001	1.4% 0.765
第 8 周	94.8%	86.8%	44.7%	50.1% <0.001	42.1% <0.001	8.0% 0.088
第 12 周	90.9%	81.6%	52.6%	38.3% <0.001	28.9% <0.001	9.3% 0.094
第 16 周	87.0%	80.3%	53.9%	33.1% <0.001	26.3% <0.001	6.7% 0.259
第 20 周	85.7%	80.3%	51.3%	34.4% <0.001	28.9% <0.001	5.5% 0.369
第 26 周	81.8%	71.1%	51.3%	30.5% <0.001	19.7% 0.013	10.8% 0.117

其他療效指標：

受試者最佳矯正視力分數的改善結果如下表所示，在試驗進行後的每一次追蹤，與基礎值相比，最佳矯正視力分數改善至少 15 個字的比例，DEX700 組顯著較模擬對照組為佳(p<0.001)。CHMP 委員會認為，受試者病眼的視力情況是觀察治療葡萄膜炎最與臨床結果相關的指標之一。雖然，本試驗在收納受試者時，納入的條件是受試者病眼的最佳矯正視力分數在 10~75 個字間，而且最終還收納進來分數高到 89 分者，使得受試者彼此之間的差異不小，但是，試驗結果卻仍舊顯示出 Ozurdex 的療效。

追蹤	DEX700 N=77	DEX350 N=76	模擬對照 N=76	差異值 / P 值 <sup>j</sup>		
				DEX700 vs. 模擬對照	DEX350 vs. 模擬對照	DEX700 vs. DEX350
第 3 周	32.5%	25.0%	3.9%	28.5% <0.001	21.1% <0.001	7.5% 0.308
第 6 周	41.6%	32.9%	7.9%	33.7% <0.001	25.0% <0.001	8.7% 0.268
第 8 周	42.9%	39.5%	6.6%	36.3% <0.001	32.9% <0.001	3.4% 0.671
第 12 周	41.6%	39.5%	13.2%	28.4% <0.001	26.3% <0.001	2.1% 0.793
第 16 周	39.0%	30.3%	13.2%	25.8% <0.001	17.1% 0.011	8.7% 0.258
第 20 周	40.3%	38.2%	13.2%	27.1% <0.001	25.0% <0.001	2.1% 0.790

<sup>i</sup> P 值的計算是基於 Pearson's chi-square 或者是 Fisher's exact test 等方法。

<sup>j</sup> P 值的計算是基於 Pearson's chi-square 或者是 Fisher's exact test 等方法。

第 26 周	37.7%	27.6%	13.2%	24.5% <0.001	14.5% 0.027	10.0% 0.186
--------	-------	-------	-------	-----------------	----------------	----------------

#### (4) 試驗結果(安全性部分)：

三組受試者接受藥物的時間相近，DEX700 組平均為 181.3 天(範圍 49~225 天)、DEX350 組平均為 183.1 天(範圍 140~216 天)、模擬對照組平均為 181.0 天(22~262 天)。

整體來說，DEX 組的不良事件(包括眼部不良事件)發生率顯著較模擬對照組高(59.2% vs. 45.9% vs. 28.0%； $p \leq 0.035$ )。非眼部的全身性不良事件發生率是低的，而且沒有顯現與使用 Ozurdex 相關的安全性風險。

從質性研究的角度來看，視網膜靜脈阻塞受試者在治療時發生的眼部不良事件，與治療葡萄膜炎病人的治療相關眼部不良事件相似。如果進行量化分析，則 DEX700 組則有以下兩項比較不同的不良事件表現：

- 結膜出血(conjunctival haemorrhage)  
(25%葡萄膜炎受試者 vs. 14.7%視網膜靜脈阻塞黃斑部水腫受試者)
- 白內障(cataract)  
(10.5%葡萄膜炎受試者 vs. 2.1%黃斑部水腫受試者)

在嚴重不良事件方面的表現，受試者病眼共有 4 個視網膜剝離(2 位來自 DEX700 組，2 位來自模擬對照組)、2 個白內障(1 位來自 DEX350 組，1 位來自模擬對照組)、1 個壞死性視網膜炎(來自 DEX350 組)以及 1 個眼內炎(來自 DEX700 組)<sup>k</sup>。

受試者因為不良事件而退出試驗的比例，在 DEX700 組有 3 位，DEX350 組以及模擬對照組則沒有任何受試者因為不良事件退出試驗。

#### (5) 試驗結果(生活品質部分)：

評估報告中並未呈現此一部分的數據結果。

### 6. CHMP 委員會考量要點(摘要)：

- (1) 委員會注意到，根據病況較嚴重受試者的試驗資料，以及目前已知非感染性葡萄膜炎的疾病進程，這些病況較嚴重的病人重覆接受 Ozurdex 治療是合理的。從試驗結果觀察到，Ozurdex 的療效會在大約 6 個月後消失，此時病人就可能需要再次接受注射。如果從療效部分來看，Ozurdex 屬於皮質類固

<sup>k</sup> 視網膜剝離(retinal detachments)；壞死性視網膜炎(necrotizing retinitis)；眼內炎(endophthalmitis)。

醇治療，所以，第二次注射的療效預期應該會與第一次注射時觀察到的療效相近。雖然，目前沒有 Ozurdex 治療葡萄膜炎的再次注射數據結果，但是，根據 Ozurdex 治療視網膜靜脈阻塞的試驗，當病人 6 個月試驗期結束後進入公開標籤的延伸試驗期時，第二次注射的療效與第一次相近。基於這兩種疾病發炎的過程有相同的機轉，所以給予罹患葡萄膜炎病人第二次 Ozurdex 注射的療效，預期應該會與視網膜靜脈阻塞病人接受第二次 Ozurdex 注射的療效相近。除此之外，重複使用 triamcinolone 玻璃體內注射用以治療葡萄膜炎的文獻，也已經有許多可供參考。委員會修改仿單內容為 “There is only very limited information on repeat dosing intervals less than 6 months. There is currently no experience of repeat administration in posterior segment non-infectious uveitis or beyond 2 implants in Retinal Vein Occlusion.”<sup>1</sup>

- (2) 重複使用 Ozurdex 治療葡萄膜炎病人的不確定性存在於有限的藥物安全性資料。委員會注意到這個部分目前只有 6 個月的安全性資料可供參考。廠商所提供的長期用藥安全性資料，是以 Ozurdex 用於治療繼發於視網膜靜脈阻塞的黃斑部水腫病人的臨床試驗資料，以及正在進行的試驗資料<sup>m</sup>來替代。委員會認為，重複使用類固醇藥物的安全性結果應該會在葡萄膜炎、視網膜靜脈阻塞、糖尿病性黃斑部水腫等不同的適應症之間保有一個一致性，因為這些疾病都有發炎此一症狀。因此，委員會總結，在進行本案申請藥品效益/風險分析時，廠商所提供的長期安全性資料被認為是支持 Ozurdex 用於治療葡萄膜炎病人的相關證據。

---

<sup>1</sup> 此一部份的中文說明，可以在我國仿單第 4.2 節「藥量學與投藥方法」中之「藥量學」說明部分看到。

<sup>m</sup> 指 Ozurdex 用於治療糖尿病性黃斑部水腫的臨床試驗。經查驗中心於 ClinicalTrials.gov 網頁查證，Ozurdex 用於治療糖尿病性黃斑部水腫的臨床試驗資料共有 24 筆。其中，有兩項臨床試驗已於 2012 年 9 月與 2013 年 5 月完成，但是，目前沒有任何試驗資料公布於該網頁上可供參考。



## 附錄二 健保藥品 Cyclosporin 給付規定

### 8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators

#### 8.2.1. Cyclosporin (如 Sandimmun) : (86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1) 限

1. 器官移植抗排斥藥物。
2. 嚴重乾癬引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。
3. 自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。
4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
5. 標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。
6. 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【經活體檢視 (biopsy) 主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症】，經細胞穩定劑 (cytostatics) 治療無效且腎功能指數在正常值 50% 以上之病人。
7. 若經病人使用 cyclosporin 後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少 40% 時，即認定為 cyclosporin 治療無效，應予以停用 cyclosporin。
8. 使用於後天型嚴重再生不良性貧血。惟限使用「Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg」及「Sandimmun Neoral Oral Solution 100mg/mL」。(101/10/1)

附錄表一 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況（僅列出藥品劑型屬液劑或眼用藥膏者）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付限制
S01BA02 hydrocortisone	眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、鞏膜炎、虹彩炎等炎症性眼疾患、眼科手術後及急慢性過敏性眼科疾患。脈絡膜疾患。眼部感染及發炎症狀、特別是微生物引起的結合膜炎、過敏性結膜炎感染、角膜結合膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎和上鞏膜炎、眼瞼炎眼瞼結合膜、球結合膜、角膜及前眼球之發炎及慢性前葡萄膜炎、化學物質輻射線、熱燒傷或異物侵入引起之角膜傷害。	點眼懸液劑、點眼液、 點眼液劑、眼藥水 (共 10 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制
S01BA03 cortisone	結膜炎、角膜炎、鞏膜炎、虹彩毛樣體炎、過敏性眼疾。脈絡膜疾患。眼部感染及發炎症狀、特別是微生物引起的結合膜炎、過敏性結膜炎感染、角膜結合膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎和上鞏膜炎、眼瞼炎	點眼懸液劑、點眼液劑 (共 11 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制
S01BA04 prednisolone	眼瞼緣炎、結膜炎、結膜火傷、角膜炎、角膜潰瘍、鞏膜炎、虹彩炎。炎症性及二次性細菌感染的眼疾患（角膜炎、結膜炎、虹膜炎、眼瞼炎、麥粒腫）	點眼膏劑、點眼液劑、 點眼懸液劑 (共 7 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制
S01BA05 triamcinolone	風濕性關節炎、風濕熱、急性及慢性關節炎、關節周圍炎、支氣管氣喘、濕疹、乾癬、火傷、膠原病、皮膚肌炎、過敏性疾患、炎症性眼疾患、皮膚炎等	注射劑、滅菌懸液注射 劑(共 10 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制
S01BA06 betamethasone	眼瞼炎、結膜炎、眼瞼結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍、角膜實質炎、鞏膜炎、鞏角膜炎、虹彩炎、虹彩毛樣體炎。痿麻質斯性疾患、愛迪生症、急性炎症性疾患、風濕性關節炎、皮肌炎、散佈狀紅斑性狼瘡、結節性動脈周圍炎、過敏性疾患過敏性及發炎症性眼科疾患、濕疹、乾	點眼液劑、注射劑、滅 菌懸液注射劑 (共 33 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制

	癬、皮膚炎、副腎皮質機能不全。眼部細菌性感染及發炎		
S01BA07 fluorometholone	外眼部及前眼部之炎症性疾患(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、虹彩炎、虹彩毛樣體炎、強膜炎、上強膜炎)、葡萄膜炎、手術後炎症。	點眼液劑、點眼懸液劑 (共 23 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制
S01BA08 medrysone	我國尚未上市		
S01BA09 dobetasone	我國尚未上市		
S01BA10 alclometasone	我國尚未上市		
S01BA11 desonide	無眼科使用之適應症		
S01BA12 formocortal	我國尚未上市		
S01BA13 rimexolone	治療白內障術後發炎、葡萄膜炎。	點眼懸液劑 (共 1 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制
S01BA14 loteprednol	眼瞼結膜及眼球結膜、角膜及眼球前部構造等對類固醇有反應之發炎，如過敏性結膜炎，酒渣鼻角膜炎，表淺性點狀角膜炎，帶狀泡疹角膜炎，虹膜炎，睫狀體炎，以及其他感染性結膜炎等因需要減輕水腫與發炎而可接受類固醇之潛在風險者，及眼睛手術之發炎。	點眼懸液劑 (共 1 個品項)	無眼科使用相關之 給付限制
S01BA15 fluocinolone acetone	無眼科使用之適應症		無眼科使用相關之 給付限制

附錄表二 中央健康保險署「健保用藥品項查詢」結果

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付限制
S01BA01 Dexamethasone sodium phosphate			
禮康明注射液	過敏性及發炎性眼科疾患	注射劑	無
“應元”得美松注射液	過敏性及炎症性眼疾患	注射劑	無
特佳注射液	炎症性眼症	注射劑	無
力克爽注射液	眼科疾患	注射劑	無
S01XA18 Cyclosporin			
因睦寧軟膠囊	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 <sup>n</sup> 一再發 炎、且已侵犯視網膜者。	軟膠囊劑	限符合下列條件，乾眼症嚴重程度為 Level 4 之病患使用。
新體睦口服溶液	同上	液劑	同上
新體睦軟膠囊	同上	軟膠囊劑	同上
賽卜林軟膠囊	同上	軟膠囊劑	同上

<sup>n</sup> 貝塞特氏症(Behcet Disease)是一種罕見的自體免疫性疾病，病因不明，臨床主要症狀為反覆發作之口腔潰瘍、生殖器潰瘍以及後葡萄膜炎。

附錄表三 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20130805	#1 'uveitis'/exp OR uveitis #2 'non infectious' #3 #1 AND #2 #4 'ozurdex'/exp OR ozurdex #5 #3 AND #4	16
1980-2014			
PubMed	20130805	#1 "uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields] #2 non-infectious[All Fields] AND ("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields])	27944 147
1950-2014			
Cochrane	20130805	#1 'uveitis' #2 'non-infectious uveitis'	419 15
Library			
1800-2014			

附錄表四 Ozurdex 相關的臨床試驗資料

試驗號碼	試驗設計	治療疾病	試驗藥物	試驗完成日期
NCT01505088	前瞻、多中心、隨機、雙盲第三期臨床試驗	眼前房非感染性葡萄膜炎	Dexamethasone phosphate ophthalmic solution vs. 安慰劑	2013 年 3 月
NCT00694135	前瞻、多中心、隨機、雙盲第三期臨床試驗	眼前房非感染性葡萄膜炎	Dexamethasone phosphate ophthalmic solution using the EyeGate® II Drug Delivery System	2009 年 8 月
NCT01870440	單組、公開標籤第四期臨床試驗	繼發於非感染性葡萄膜炎之黃斑部水腫	Ozurdex Intravitreal Injection (0.7 mg)	2014 年 12 月
NCT00333814	隨機、雙盲、平行分組第二期、第三期臨床試驗	非感染性中間型葡萄膜炎、非感染性後葡萄膜炎	Dexamethasone vs. 模擬對照	2009 年 4 月
NCT01539577	前瞻、多中心、觀察性試驗  (觀察藥物安全性)	眼後房非感染性葡萄膜炎	Ozurdex Intravitreal Injection (0.7 mg)	2016 年 2 月

附錄表五 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20130820	#1 dexamethasone OR Ozurdex OR Posurdex #2 uveitis #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	1
EMBASE 1980-2012	20130820	#1 dexamethasone OR Ozurdex OR Posurdex #2 uveitis #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3filter publication type as „article“	16
Cochrane Library 1800-2012	20130820	dexamethasone OR Ozurdex OR Posurdex Limited to „economic evaluation“	15
NHS Center for Reviews and Dissemination	20130820	#1 dexamethasone OR Ozurdex OR Posurdex #2 uveitis #3 #1 AND #2 limited to „NHS EED“	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20130820	#1 dexamethasone OR Ozurdex OR Posurdex #2 uveitis #3 #1 AND #2	CEPS4 CETD0