

杜避炎注射劑 (Dupixent solution for injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Dupixent solution for injection	成分	Dupilumab
建議者	賽諾菲股份有限公司		
藥品許可證持有商	賽諾菲股份有限公司		
含量規格劑型	300 mg/mL、200 mg/mL；預充填式注射劑		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 異位性皮膚炎：可用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人病人及 6 個月以上的兒童病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。 氣喘：可作為 6 歲(含)以上患有嗜酸性白血球表現型或口服皮質類固醇依賴型之中度至重度氣喘病人，在已接受中劑量或高劑量吸入性皮質類固醇(ICS)及第 2 種控制藥物(如，LABA, LTRA, LAMA 或 methylxanthines)治療，或單獨接受高劑量 ICS 治療，仍有氣喘控制不佳現象時的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。 慢性鼻竇炎合併鼻息肉：可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP)之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。 		
目前健保已給付之適應症內容	限用於經照光治療及其他系統性(全身性)治療無效(治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性(全身性)治療之 12 歲以上全身慢性重度之異位性皮膚炎患者。		
此次建議健保給付之適應症內容 ^a	<ol style="list-style-type: none"> 限用嗜伊性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 6 歲以上病人。 限用於 6 歲以上至未滿 12 歲兒童經外用藥物治療無效(治療需 3 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者。 用於耳鼻喉科專科醫師診斷為具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉之 18 歲以上病人 		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>13.17.2 Dupilumab(如 Dupixent)：6 歲以上未滿 12 歲病人治療部</u>		

^a 本報告評估範圍為 6 至 12 歲之中重度異位性皮膚炎與慢性鼻竇炎合併鼻息肉之成人。



分，給付規範如下：

1. 限皮膚科專科醫師，或具兒童過敏免疫風濕專長之兒科專科醫師處方。
2. 限用於 6 歲以上至未滿 12 歲兒童經外用藥物治療無效(治療需 3 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者。
 - (1) 所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少 6 個月，且符合 Eczema area severity index (EASI) ≥ 16 及 Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3 。

註：Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。
 - (2) 所稱治療無效，指經完整療程後，3 個月內連續兩次評估，嚴重度均符合上列第(1)點情況，且兩次評估之間相隔至少 4 週。
 - I. 治療必須包括中效強度(medium potency)或中效強度以上之外用類固醇(topical corticosteroid)，且規律使用達 3 個月。
 - II. 治療必須包括外用鈣調磷酸酶抑制劑(topical calcineurin inhibitor)，且規律使用達 3 個月。
 - III. 若臨床上使用上述外用藥物發生皮膚萎縮或感染，得停止使用外用藥物，惟須於病歷中詳述說明。
3. 需經事前審查核准後使用。
 - (1) 初次申請時，以 6 個月為 1 個療程。經評估需續用者，每 6 個月需再次提出事前審查申請續用評估，且應於期滿前 1 個月提出，並於申請時檢附照片。
 - (2) 初次申請經核准，於治療滿 6 個月後，經評估需續用者，申請續用時，需檢附照片證明初次申請治療 6 個月後，與初次治療前之療效達 EASI 50 方可申請使用。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。
 - (3) 使用劑量：
 - I. 體重 15 公斤以上未滿 30 公斤：Dupilumab 起始劑量 600mg (300mg 注射兩劑)，之後每 4 週注射 300mg 一次。且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。
 - II. 體重 30 公斤以上未滿 60 公斤：Dupilumab 起始劑量 400mg (200mg 注射兩劑)，之後每 2 週注射 200mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可



使用。

III. 體重 60 公斤以上之病人：Dupilumab 起始劑量 600mg (300mg 注射兩劑)，之後每 2 週注射 300mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

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

4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單資訊，重要之排除使用狀況包括：寄生蟲(蠕蟲)感染。

5. 需停止治療應參照藥物仿單之禁忌情形，如果發生下列現象應停止治療：

(1) 不良事件，包括：

I. 惡性腫瘤。

II. 寄生蟲 (蠕蟲) 感染。

(2) 療效不彰：患者經過 6 個月治療 (初次療程) 後未達療效者，療效定義指 EASI 改善未達 50%。

6. 暫緩續用之相關規定：

(1) 暫緩續用時機：使用生物製劑治療 1 年後符合 EASI \leq 16 者。

(2) 暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50% 復發或 EASI \geq 16 (需附上次療程治療前、後，及本次照片)。

◎附表三十二之二：全民健康保險 6 歲以上未滿 12 歲病人異位性皮膚炎使用生物製劑申請表

12.5. Dupilumab (如 Dupixent)：

1. 用於耳鼻喉科專科醫師診斷為具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉之 18 歲以上病人，且須符合下列所有條件：

(1) 申請日前 5 年內已接受至少 1 次兩側鼻竇手術。具鼻竇手術禁忌症者不在此限，但須於病歷中說明理由。

註：鼻竇手術包含多竇副鼻竇手術(multiple sinusectomy)、全副鼻竇切除術(Pansinusectomy)、內視鏡功能鼻竇手術(endoscopic functional sinus surgery)、內視鏡修正式 Lothrop 手術(endoscopic modified Lothrop procedure)等。

(2) 滿足 Nasal polyp score (NPS) \geq 4 分且 Lund-Mackay CT score \geq 8 分。(需檢附申請日前三個月內之內視鏡與電腦斷層影像資料)



	<p>(3) <u>申請日前過去 3 個月規律使用鼻內類固醇(intranasal corticosteroid)。</u></p> <p>(4) <u>申請日前過去 1 年內接受 2 次短期高劑量口服類固醇治療：指每次至少 5 天、每次劑量為 prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 或等價當量之治療。具口服類固醇禁忌症不在此限，但須於病歷中說明理由。</u></p> <p>(5) <u>符合 SNOT-22\geq 40 分 (需檢附申請日前三個月內評估之量表)。</u></p> <p>(6) <u>符合 tissue eosinophil \geq10/hpf 或 blood eosinophil \geq250 cells/mcL 或 blood eosinophil \geq5%或 total serum IgE \geq100 IU/mL。需檢附申請日前三個月內之檢驗資料。若檢附手術檢體檢驗報告，不受三個月內限制。</u></p> <p>2. <u>需經事前審查核准後使用。</u></p> <p>3. <u>使用劑量：每 2 週注射一次 dupilumab 300 mg。</u></p> <p>4. <u>療效評估與繼續使用：</u></p> <p>(1) <u>首次申請：核予 16 週(8 劑)。治療完成後須進行評估，滿足下列所有條件者方可繼續使用。需檢附治療後之內視鏡影像資料與 SNOT-22 量表。</u></p> <p>I. <u>與首次申請時相比，NPS 改善至少 1 分。</u></p> <p>II. <u>與首次申請時相比，SNOT-22 改善至少 10 分。</u></p> <p>(2) <u>第一次申請續用：核予 36 週(18 劑)。治療完成後須進行評估，滿足下列所有條件者方可繼續使用。需檢附治療後之內視鏡與電腦斷層影像資料及 SNOT-22 量表。</u></p> <p>I. <u>與首次申請時相比，NPS 改善至少 2 分。</u></p> <p>II. <u>與首次申請時相比，Lund-Mackay CT score 改善\geq2 分。</u></p> <p>III. <u>SNOT-22 $<$ 30 分。</u></p> <p>(3) <u>第二次及往後每年申請續用：每次核予 52 週(26 劑)。治療完成後須進行評估，滿足下列所有條件者方可續申請使用一年。需檢附治療後之內視鏡影像資料與 SNOT-22 量表。</u></p> <p>I. <u>與首次申請時相比，NPS 改善至少 2 分。</u></p> <p>II. <u>SNOT-22 $<$ 30 分。</u></p>
建議療程	<p>6 歲以上未滿 12 歲中重度異位性皮膚炎：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 體重 15 公斤以上未滿 30 公斤：Dupilumab 起始劑量 600 mg，之後每 4 週注射 300 mg 一次。 - 體重 30 公斤以上未滿 60 公斤：Dupilumab 起始劑量 400 mg，之後每 2 週注射 200 mg 一次。 - 體重 60 公斤以上之病人：Dupilumab 起始劑量 600 mg，之後

	<p>每 2 週注射 300 mg 一次。</p> <p>- DUPIXENT 可併用或不併用局部皮質類固醇治療。亦可併用局部鈣調神經磷酸酶抑制劑(topical calcineurin inhibitors)，但應限用於臉部、頸部、腹股溝及會陰部等特殊患部。</p> <p>慢性鼻竇炎合併鼻息肉：每 2 週注射一次 dupilumab 300 mg。</p>
--	--

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、案由：Dupilumab (Dupixent) 為健保已收載之成分，於 108 年 12 月 1 日納入健保給付，並於 111 年 8 月 1 日修訂給付範圍，現給付用於治療 12 歲(含)以上中度至重度異位性皮膚炎。賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）再次建議修訂 dupilumab 之健保給付規定，擴增本案藥品 dupilumab 給付適應症範圍於「氣喘」、「慢性鼻竇炎合併鼻息肉」，並擴增中重度異位性皮膚炎給付範圍至「6 歲以上未滿 12 歲之中重度異位性皮膚炎」。本報告評估範圍為本案藥品 dupilumab 修訂給付規定，擴增至「6 歲以上未滿 12 歲，經外用製劑(含 topical corticosteroid 與 topical calcineurin inhibitor)治療無效之中重度異位性皮膚炎」，及擴增適應症「18 歲以上經鼻竇手術治療無效，且具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人」。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - (一) 6 至 12 歲之中重度異位性皮膚炎

本報告經電子資料庫搜尋後，獲得一項第三期、雙盲、隨機對照試驗 LIBERTY AD PEDS。此試驗主要納入 IGA 達 4 分、EASI 達 21 分以上、影響體表面積達 15% 之 6 至 11 歲 AD 病人。受試者接受隨機分派至 dupilumab 每 2 週一次組（以下簡稱 Q2W 組，起始／維持劑量依體重區分為 200/100 mg 與 400/200 mg）、dupilumab 每 4 週一次組（以下簡稱 Q4W 組，起始／維持劑量固定為 600/300 mg）、安慰劑組。受試者在試驗期間需同時接受中等強度之局部皮質類固醇與保濕劑。試驗受試者群體特徵與試驗結果如下表。另於歐洲藥品管理局（European Medicine Agency）評估報告中指出，dupilumab, TCS 組病人每週平均使用局部皮質類固醇劑量較低，不需使用的天數較多，可能可以減少皮質類固醇的使用。此試驗與另一項試驗之長期追蹤研究結果則發現大部分受試者（250/257）在 52 週時仍有達到 EASI-50。

受試者群體特徵	367 位病人平均年齡約為 8 歲，約 5 成為男性，亞裔僅佔 8%，平均罹患 AD 時間為 7 年，EASI 平均值介於 37 至 39 分，92% 有 1 種以上異位性體質共病（如氣喘、過敏性鼻炎、食
---------	--

	物過敏、過敏性結膜炎等)、約三分之一病人曾接受過全身性治療(分母為安全性群體[N=362])、平均影響體表面積約為55%至60%。			
療效指標	Dupilumab (300 mg Q4W), TCS 組 (n = 122)		Dupilumab (100 mg /200 mg Q2W), TCS 組 (n = 122)	
共同主要指標				
IGA 達 0 或 1 分, n (%)	40 (32.8)		36 (29.5)	
比例差異, % (95% CI)	21.4 (11.4 to 31.5)		18.1 (8.3 to 28.0)	
達 EASI-75, n (%)	85 (69.7)		82 (67.2)	
比例差異, % (95% CI)	42.8 (31.5 to 54.2)		40.4 (29.0 to 51.8)	
次要指標摘要				
達 EASI-50, n (%)	111 (91.0)		101 (82.8)	
比例差異, % (95% CI)	47.9 (37.8 to 58.0)		39.7 (28.7 to 50.7)	
每週平均每日搔癢 NRS 的平均改變比例(標準誤)	-54.6 (2.9)		-57.0 (2.8)	
改變比例平均差異, % (95% CI)	-28.6 (-36.5 to -20.8)		-31 (-38.8 to -23.3)	
POEM 平均改變分數(標準誤)	-13.6 (0.7)		-13.4 (0.7)	
改變分數平均差異 (95% CI)	-8.3 (-10.1 to -6.4)		-8.1 (-10.0 to -6.3)	
CDLQI 平均改變分數(標準誤)	-10.6 (0.5)		-10.7 (0.5)	
改變分數平均差異, % (95% CI)	-4.2 (-5.6 to -2.9)		-4.3 (-5.6 to -3.0)	
安全性指標, n (%)	<u>安慰劑, TCS</u>	<u>Dupilumab (300 mg q4w), TCS</u>	<u>Dupilumab (100 mg/200 mg q2w), TCS</u>	長期追蹤 Dupilumab
治療相關任何不良事件	13 (10.8)	24 (20.0)	30 (24.6)	52 (14.1)
治療相關嚴重不良事件	0	0	0	0
結膜炎*	5 (4.2)	8 (6.7)	18 (14.8)	無資料
注射部位反應	7 (5.8)	12 (10.0)	13 (10.7)	無資料
CI, confidence interval; TCS, topical corticosteroids; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks ;AD, atopic dermatitis; EASI, Eczema Area and Severity Index; NRS, Numerical Rating Scale; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure				
註 1：比例差異皆是與安慰劑組結果相比。				

註 2：IGA: 施測者整體評估量表 (Investigator Global Assessment, IGA) 將異位性皮膚炎嚴重度分為 5 級, 範圍為 0 至 4 分, 分數越高表示疾病越嚴重。EASI: 異位性皮膚炎面積及嚴重度指數 (Eczema Area Severity Index, EASI) 依照不同身體部位 (頭頸部、軀幹、上肢、下肢)、病灶面積和病灶嚴重度 (紅疹、浮腫/丘疹、抓損、苔癬化, 無病灶到重度病灶的評分為 0 至 3 分) 進行評分, 總分範圍為 0 至 72 分, 分數愈高代表愈嚴重, 最小重要差異為 6.6 分。NRS: 搔癢數字評定量表 (Pruritus Numerical Rating Scale, Pruritus NRS) 用來評估病人的搔癢程度, 分數為 0 至 10 分, 代表病人 24 小時內平均的搔癢程度, 分數愈高代表搔癢程度愈強, 成人的最小重要差異為 3 分, 青少年為 4 分。試驗中每天詢問受試者 2 次, 取較差的分数。POEM: 濕疹病人自我評分量表 (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) 為病人自我評估皮膚炎症狀 (乾燥、瘙癢、脫皮、龜裂、失眠、出血和水泡) 的問卷, 評估每週有症狀的天數, 分數範圍為 0 至 28 分, 17 分以上代表有嚴重的症狀, 最小重要差異為 4 分。CDLQI: 兒童皮膚學生活品質指標 (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) 為評估兒童過去 1 週的皮膚問題對生活品質影響, 分數範圍為 0 至 30 分, 分數越高表示疾病對生活品質的影響較大, 兒童的最小重要差異為 6 分。

*結膜炎定義包括結膜炎、過敏性結膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎和異位性角膜炎。

(二) 慢性鼻竇炎合併鼻息肉成年病人

本報告經電子資料庫搜尋後, 主要獲得 2 項系統性文獻回顧暨統合分析、2 項隨機對照臨床試驗、4 項間接比較。其中, 2 項隨機對照試驗分別為 SINUS-24 與 SINUS-52, 而系統性文獻回顧主要納入研究即為這兩項隨機對照試驗。此 2 項在設計上相似, 主要差異為主要指標判定時間點, 分別於 24 週與 52 週。SINUS-24 試驗給予治療時間為 24 週, 並追蹤到 48 週; SINUS-52 試驗則治療至 52 週, 追蹤至 64 週。兩項試驗納入受試者特徵相近, 年齡平均在 50 至 52 歲, 有 58% 至 72% 病人先前曾接受過鼻息肉手術。參見內文表十五。與安慰劑組相比, dupilumab 組各項主要指標皆達統計上顯著差異; 在次族群分析方面, 曾接受過鼻竇手術次族群中, dupilumab 組的 NPS 改變量仍顯著較安慰劑組多 (-1.99, 95% 信賴區間 -2.29 to -1.68)。下表摘錄 Chong 等人與 Agache 等人發表之統合分析之結果 (納入 SINUS-24、SINUS-52、ACT12340 試驗)。在考量下列統合分析結果時, 需留意各試驗所收案之受試者並非先前都接受過鼻竇手術, 且生活品質量表結果是否適用於我國病人, 具不確定性。

統合分析指標	試驗數, 總人數	安慰劑組效應值	Dupilumab 組 vs. 安慰劑組
SINUS-24 與 SINUS-52 試驗主要指標			
雙側 NPS ^b 分數改變量 (追蹤時間自 16 至 24 週)	3 RCTs, 784 人	3 項試驗的中位數 5.94 分	差異 -1.80 分 (95% 信賴區間 -2.25 to -1.35)

^b 鼻息肉評分 (nasal polyps score, NPS), 單側的分數範圍為 0 至 4 分, 0 分代表無鼻息肉, 4 分代表有會造成完全阻塞的大息肉; 雙側 NPS 的分數範圍為 0 至 8 分。



系統性文獻回顧暨統合分析設定重要之指標			
SNOT-22 ^c 分數改變量(追蹤時間自 16 至 24 週)	3 RCTs, 784 人	3 項試驗的中位數 40.5 分	差異-19.61 分 (95%信賴區間-22.54 to -16.69)
發生救援性手術治療 (追蹤時間自 24 至 52 週)	2 RCTs, 725 人	7.7%	相對風險 0.17 (95%信賴區間 0.05 to 0.52)
救援性手術或口服皮質類固醇治療(追蹤時間為 24 週)	2 RCTs, 724 人	33.9%	相對風險 0.28 (95%信賴區間 0.20 to 0.39)
病人報告症狀 VAS ^d 改變量平均(追蹤時間自 16 至 24 週)	3 RCTs, 784 人	3 項試驗的中位數-1.3 分	差異-3.0 分 (95%信賴區間-3.47 to -2.53)
安全性指標			
任何不良事件 (追蹤時間為 52 週)	2 RCTs, 447 人	90.7%	相對風險 0.95 (95%信賴區間 0.89 to 1.02)
嚴重不良事件發生率 (追蹤時間自 16 至 52 週)	3 RCTs, 782 人	12.5%	5.9% vs. 12.5% 相對風險 0.47 (95%信賴區間 0.29 to 0.76)
鼻咽炎和喉嚨痛發生率(追蹤時間自 16 至 52 週)	3 RCTs, 783 人	21.1%	20.0% vs. 21.1% 相對風險 0.95 (95%信賴區間 0.72 to 1.25)

四、醫療倫理：無系統性收集資料可供參考。本報告摘錄主要醫療科技評估組織所收集之病友意見以供參考。

(一) 外用藥物治療無效的全身中重度 AD 兒童

澳洲 PBAC 所收集到之意見中，家長指出目前療法的效果有限，且耗時、昂貴、可能帶來疼痛。家長與學會皆表示疾病會影響兒童的心理健康、睡眠、社會發展和學校出席率、學習成果和生產力。此外，家長也提到 dupilumab 的市場價格過高。使用過 dupilumab 的病人家長表示 dupilumab 可改善病灶、改善生活品質，也可減少使用其他治療，因此可能避免部分治療方法的安全性疑慮。Dupilumab 產生副作用包含眼睛刺激、頭痛、疼痛和唇疱疹，但可忍受且不會因此停藥。此外，醫療人員指出 dupilumab 較免疫抑制劑安全，副作用輕且可控，惟少數病人會因結膜炎而無法耐受。

(二) 經手術和合適藥物治療控制不佳之慢性鼻竇炎合併鼻息肉成人

^c 鼻及鼻竇疾病評估量表 (Sino-Nasal Outcome Test-22, SNOT-22) 為健康相關生活品質量表，分數範圍為 0 至 110 分，分數越高代表生活品質越差，最小重要差異為 8.9 或 12 分。

^d 鼻竇炎的視覺模擬量表(visual analog scale, VAS)，由病人自我評估和報告整體症狀，分數範圍為 0 至 10 分，0 分代表症狀不討厭、10 分為最討厭的狀態，7 分以上代表嚴重；試驗未說明量表是否經過驗證。



本報告參考 mepolizumab 向 CADTH 申請用於相同適應症報告中，所收集到之病友意見以供參考。病友指出 CRSwNP 的症狀對日常生活產生負面影響，如生活品質降低、睡眠障礙、缺勤、經濟困難。疾病使他們常感到疲勞、工作和運動的精力較低、限制了社交活動、影響睡眠。現行療法常見的副作用依序包含嗅覺改變、過敏、精神或情緒變化、鼻竇感染風險增加、頭痛或頭暈。病友團體擔心口服類固醇的短期和長期副作用。整體而言，病友希望新治療更容易控制症狀，減少對類固醇的依賴、減少手術，有更好的用藥方式。

五、成本效益：

- (一) 兒童異位性皮膚炎：澳洲 PBAC 於民國 111 年 3 月公布評估報告，廠商推估 dupilumab 相較於標準療法的 ICER 為介於 25,000 至 < 35,000 澳幣/QALY gained 之間。PBAC 認為廠商提交的經濟模型架構及評估期間之設定為合理，部分參數(如：治療反應率、醫療資源成本)雖然存在疑慮但對分析結果的影響有限，PBAC 表示在 dupilumab 用於兒童族群的每月藥費與成人或青少年族群相同的情況下，其成本效益是可以接受的，故建議納入給付。
- (二) 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉：無成本效益資訊可供參考。

六、財務衝擊：

(一) 兒童異位性皮膚炎 (AD)

1. 建議者預期本品擴增給付於「6 歲至未滿 12 歲經外用藥物治療無效之全身慢性中重度之異位性皮膚炎」後，臨床地位為新增關係。其以 104、106、107、108 年健保資料庫中的 AD 人數、國內外文獻之外用藥物治療比例與治療無效比例推估目標病人數；再依臨床試驗中不同體重之病人於第 16 週達到 EASI 50% 改善之比例，計算達到改善之人數及藥費。建議者推估未來五年 (113 至 117 年) 之本品使用人數為第一年 277 人至第五年 594 人，本品年度藥費約為第一年 0.87 億元至第五年 1.78 億元，本品年度藥費即為本適應症之財務影響。
2. 本報告認為建議者之財務影響推估架構與邏輯大致合宜，惟在病人接受外用藥物治療無效比例的部分，建議者參考的文獻中部分僅有成人族群之結果，與本案建議擴增之 6 至 11 歲族群不相同，本報告認為在此參數之引用上略有疑慮。
3. 本報告依較新年度 (107 至 111 年) 之健保資料庫更新 AD 病人數，並排除僅納入成人族群之文獻後調整治療無效的病人比例。本報告推估未來五年 (113 至 117 年) 之本品使用人數為第一年 261 人至第五年 579 人，本品年度藥費約為第一年 0.82 億元至第五年 1.73 億元，本品年度藥費即為本適應症之財務影響。

(二) 成人慢性鼻竇炎 (CRS) 合併鼻息肉

1. 建議者預期本品擴增給付於「18 歲以上、5 年內接受過鼻竇手術且符合相關臨床條

件之慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人」後，臨床地位為新增關係。其以 CRS 盛行率、國內外文獻之接受手術比例以及控制不佳比例等參數推估病人數；再依臨床試驗中病人於用藥後第 16、52 週達到疾病改善之比例，計算達到改善之人數及藥費。建議者推估未來五年（113 至 117 年）當年度實際使用本品的人數為第一年 435 人至第五年 430 人，本品年度藥費約為第一年 1.33 億元至第五年 1.67 億元，本品年度藥費即為本適應症之財務影響。

- 本報告認為建議者之財務影響推估架構與邏輯大致合宜，然而，本報告認為可藉由健保資料庫了解國內 CRS 病人接受手術的實際情形，故本報告另分析健保資料庫中符合 CRS 診斷且五年內接受鼻竇手術的病人數，據此校正目標族群人數，其餘參數則參考建議者之設定。本報告推估未來五年（113 至 117 年）當年度實際使用本品的人數為第一年 434 人至第五年 511 人，本品年度藥費約為第一年 1.33 億元至第五年 1.95 億元，本品年度藥費即為本適應症之財務影響。

(三) 氣喘、兒童異位性皮膚炎、成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉合計

- 建議者提出擴增給付本品於「嗜酸性白血球表現型之嚴重氣喘、中重度異位性皮膚炎、慢性鼻竇炎合併鼻息肉」共 3 項適應症，本報告考量應有部分病人同時存在上述疾病，故進一步將有共病症的病人予以扣除，避免直接加總各適應症而重複計算。另建議者本次提出本品降價，故在既有給付適應症（12 歲以上中重度異位性皮膚炎）部分可有降價節省效果，建議者依健保署之公開會議資料進行估算，本報告認為尚合理。
- 建議者與本報告之 3 項適應症未來五年（113 至 117 年）推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
6 歲以上嚴重氣喘之財務影響(A)	增加 2,000 萬至 增加 3,600 萬元	增加 3,500 萬元至 增加 5,000 萬元
中重度異位性皮膚炎之財務影響(B)	增加 0.87 億元至 增加 1.78 億元	增加 0.82 億元至 增加 1.73 億元
慢性鼻竇炎合併鼻息肉之財務影響(C)	增加 1.33 億元至 增加 1.67 億元	增加 1.33 億元至 增加 1.95 億元
可扣除之共病症病人藥費(D)	-	900 萬元至 2,000 萬元
既有適應症降價節省(E)	1,000 萬元至 1,400 萬元	1,000 萬元至 1,400 萬元
整體財務影響(=A+B+C-D-E)	增加 2.29 億元至 增加 3.66 億元	增加 2.30 億元至 增加 3.84 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	兒童中重度異位性皮膚炎之參考品	慢性鼻竇炎合併鼻息肉之參考品
商品名	DUPIXENT	SANDIMMUN ^e	無合適參考品
主成分/含量	Dupilumab ; 300 mg/2 mL、200 mg/1.1 mL	Cyclosporin ; 100mg/mL	-
劑型/包裝	預充填式注射劑；2.0 或 1.14 mL 預充填式注射劑	液劑；50 mL 瓶裝 軟膠囊劑；25、100 mg	-
WHO/ATC 碼	D11AH05	L04AD01	-
主管機關許可適應症	異位性皮膚炎：可用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人病人及 6 個月以上的兒童病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。(略) 慢性鼻竇炎合併鼻息肉：可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)。	(略) ^f 異位性皮膚炎。	-
此次建議健保給付之適應症	(略) 限用於6歲以上至未滿12歲兒童經外用藥物治療無效(治療需3個月的完整療程，得合併		

^e 健保已收載學名藥，此處以原廠商品名作為代表。

^f 預防器官移植及骨髓移植後之移植排斥、預防移植反宿主疾病、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、BECHET 病一再發炎、且已侵犯視網膜者、替代性療法無效或不適用之嚴重性乾癬、標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎、以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群(活體檢視(BIOPSY))主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症)，經細胞穩定(CYTOSTATIC)治療無效且腎功能指數在正常值 50% 以上之病人。後天型嚴重再生不良性貧血。異位性皮膚炎。

	<p>它院就診病歷)，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者。</p> <p>用於耳鼻喉科專科醫師診斷為具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉之 18 歲以上病人</p>		
健保給付條件	擬訂中	<p>(略) 2. 嚴重乾癬或異位性皮膚炎引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。(略)</p> <p>4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬或異位性皮膚炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。(略)</p>	-
健保給付價	16,428.0 元	<p>液劑：7941.0 元</p> <p>軟膠囊劑： (25 mg) 117.0 元 (100 mg) 36.4 元</p>	-
仿單建議劑量與用法	<p>6歲以上未滿12歲中重度異位性皮膚炎：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 體重 15 公斤以上未滿 30 公斤：Dupilumab 起始劑量 600 mg，之後每 4 週注射 300 mg 一次。 - 體重 30 公斤以上未滿 60 公斤：Dupilumab 起始劑量 400 mg，之後每 2 週注射 200 mg 一次。 - 體重 60 公斤以上之病人：Dupilumab 起始劑量 600 mg，之後每 2 週注射 300 mg 一次。 - DUPIXENT 可併用或不併用局部皮質類固醇治療。亦可併用局部鈣調神經磷酸 	<p>建議劑量範圍為每日每公斤體重給予 2.5 至 5 mg，分成兩次口服。如果起始劑量每日每公斤體重給予 2.5 mg 在兩週的治療之下沒有達到良好反應，則每日劑量可以提升至最大值每公斤體重給予 5 mg。</p>	-

	<p>酶 抑 制 劑 (topical calcineurin inhibitors)，但應限用於臉部、頸部、腹股溝及會陰部等特殊患部。</p> <p>慢性鼻竇炎合併鼻息肉：每 2 週注射一次 dupilumab 300 mg。</p>		
療程	持續治療直到無法耐受之不良反應或無法符合續用條件。	持續治療直到無法耐受之不良反應。	-
每療程 花費	<p>6歲以上未滿12歲中重度異位性皮膚炎：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 體重 15 公斤以上未滿 30 公斤：每年費用 229,992 元。 - 體重 30 公斤以上未滿 60 公斤：每年費用 443,556 元。 - 體重 60 公斤以上之病人：每年費用 443,556 元。 <p>慢性鼻竇炎合併鼻息肉： 每年費用 427,128 元。</p>	依體重及治療反應計算	-
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：	台灣兒童異位性皮膚炎臨床診療指引建議可使用且健保已給付之藥品	-	-

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)	AD 兒童：至民國 112 年 6 月 7 日止，CADTH 正在進行評估作業中，預計於民國 112 年 8 月開會討論。 CRSwNP 成人：至民國 112 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	AD 兒童：於民國 111 年 3 月公告建議在以藥品給付協議 (risk sharing agreement) 改善成本效果的情況下，給付 dupilumab 用於治療「全身」和「臉部和/或手部」的「未滿 12 歲的慢性重度 AD 兒童病人」，但澳洲廠商停止此次的收載作業；並於後提出調高給付額度上限之要求，但被 PBAC 否決；新一輪的評估作業正進行中，預計於民國 112 年 7 月開會討論。 全身重度 AD 之建議給付條件： <ul style="list-style-type: none"> - 起始條件：診斷慢性重度 AD 滿 6 個月以上且疾病影響到全身，儘管持續每天局部處方 (中至高效局部皮質類固醇/TCI) 治療 28 天，疾病嚴重度仍為「重度 (PGA 至少 4 分且 EASI 為 20 分以上)」的未滿 12 歲 AD 兒童病人 (無設定年齡下限)。病人需評估皮膚學生活品質指標 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 的基礎值。 - 續用條件：需在治療 16 周內達到足夠的治療反應，且持續評估有足夠的治療反應；足夠治療反應的定義為 EASI 改善 50% 且 DLQI 改善至少 4 分。 建議理由： <ul style="list-style-type: none"> - 未滿 12 歲的重度 AD 病人對有效療法的臨床需求很高。 - 臨床證據顯示 6 至 11 歲病人的療效與青少年和成人病人相似，且在每月治療價格相同下，成本效益可以接受。 - PBAC 認為當 dupilumab 的總費用超過估計的成本時，需要 100% 還款，以解決可能在預期用途外使用的問題。 CRSwNP 成人：至 112 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	AD 兒童：至民國 112 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。但獲得一項選題紀錄，說明因為本品可依照《專業服務給付兒童藥品 (Commissioning Medicines for Children in Specialised Services)》規範用於重度 AD 兒童，而不獲選題。 CRSwNP 成人：至民國 112 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。

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。

【杜避炎注射劑】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 112 年 08 月 16 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，並於健保局網站公開。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、背景說明

賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）建議修訂 dupilumab 之健保給付規定，擴增本案藥品 dupilumab 給付適應症範圍於「氣喘」、「慢性鼻竇炎合併鼻息肉」，並擴增中重度異位性皮膚炎給付範圍至「6 歲以上未滿 12 歲之中重度異位性皮膚炎」。Dupilumab (Dupixent[®]) 為健保已收載之成分，於 2019 年 12 月 1 日納入健保給付用於治療成人中至重度異位性皮膚炎，後於 2022 年 8 月 1 日擴增給付規定至「12 歲(含)以上中度至重度異位性皮膚炎」。本品於 2021 年 10 月獲衛生福利部核准擴增適應症至「慢性鼻竇炎合併鼻息肉」，和於 2023 年 3 月擴增至「中度至重度異位性皮膚炎的成人病人及 6 個月以上的兒童病人」，然現行給付規定未涵蓋「慢性鼻竇炎合併鼻息肉」和「6 個月以上且未滿 12 歲之中重度異位性皮膚炎」。

衛生福利部中央健康保險署於 2023 年 4 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對本案進行醫療科技評估。本報告進行醫療科技評估範圍為：一、修訂 dupilumab 治療異位性皮膚炎給付規定，擴增至「6 歲以上未滿 12 歲，經外用製劑(含 topical corticosteroid 與 topical calcineurin inhibitor)治療無效之中重度異位性皮膚炎」；

二、擴增適應症「18歲以上經鼻竇手術治療無效，且具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人」。建議者對此二部份建議修訂之給付規定條文及原健保給付規定對照詳如表三。

表三 本案藥品健保給付規定對照表

中重度異位性皮膚炎	
建議修訂後給付規定	原給付規定
<p><u>13.17.1 Dupilumab (如 Dupixent)：12 歲以上病人治療部分</u> (其餘內文同左)</p> <p><u>13.17.2 Dupilumab(如 Dupixent)：6 歲以上未滿 12 歲病人治療部分，給付規範如下：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>限皮膚科專科醫師，或具兒童過敏免疫風濕專長之兒科專科醫師處方。</u> <u>限用於 6 歲以上至未滿 12 歲兒童經外用藥物治療無效(治療需 3 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者。</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少 6 個月，且符合 Eczema area severity index (EASI) ≥ 16 及 Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3。</u> <p>註：<u>Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。</u></p> <u>所稱治療無效，指經完整療程後，3 個月內連續兩次評估，嚴重度均符合上列第(1)點情況，且兩次評估之間相隔至少 4 週。</u> 	<p>13.17. Dupilumab (如 Dupixent) ; upadacitinib(如 Rinvoq) ; abrocitinib (如 Cibinqo) : (108/12/1、109/8/1、111/8/1、112/4/1、112/6/1)</p> <p>1.處方科別如下：(111/8/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 18 歲以上患者：限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方。 12 歲以上至未滿 18 歲患者：限皮膚科專科醫師，或具兒童過敏免疫風濕專長之兒科專科醫師處方。 <p>2.限用於經照光治療及其他系統性(全身性)治療無效(治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性(全身性)治療之全身慢性重度之異位性皮膚炎患者。(111/8/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少 6 個月，且 Eczema area severity index (EASI) ≥ 16 且異位性皮膚炎皮膚紅腫體表面積需 $\geq 30\%$ 且 Investigator's Global Assessment (IGA):3~4。(111/8/1) <p>註：<u>Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 所稱治療無效，指經完整療程後，3 個月內連續兩次評估，嚴重度均符合上列第(1)點情況，且兩次評估之間相隔至少 4 週。

- I. 治療必須包括中效強度(medium potency)或中效強度以上之外用類固醇(topical corticosteroid)，且規律使用達3個月。
 - II. 治療必須包括外用鈣調磷酸酶抑制劑(topical calcineurin inhibitor)，且規律使用達3個月。
 - III. 若臨床上使用上述外用藥物發生皮膚萎縮或感染，得停止使用外用藥物，惟須於病歷中詳述說明。
3. 需經事前審查核准後使用。
- (1) 初次申請時，以6個月為1個療程。經評估需續用者，每6個月需再次提出事前審查申請續用評估，且應於期滿前1個月提出，並於申請時檢附照片。
 - (2) 初次申請經核准，於治療滿6個月後，經評估需續用者，申請續用時，需檢附照片證明初次申請治療6個月後，與初次治療前之療效達EASI 50方可申請使用。停藥超過3個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。
 - (3) 使用劑量：
 - I. 體重15公斤以上未滿30公斤：Dupilumab 起始劑量600mg (300mg 注射兩劑)，之後每4週注射300mg 一次。且於16週時，須先行評估，至少有EASI 50療效方可使用。
 - II. 體重30公斤以上未滿60公斤：Dupilumab 起始劑量400mg (200mg 注射兩劑)，之後每2週注射200mg 一次，且於16週時，須先行評估，至少有EASI 50療效方可使用。

- I. 治療必須包括足量之照光治療及包括以下三種系統性(全身性)治療之至少二種，包括 methotrexate、azathioprine、cyclosporin。
 - II. 照光治療應依學理，如光化療法(PUVA)及窄頻 UVB(nb-UVB)必須每週至少2次，療程達12週。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。
 - III. 前開免疫抑制劑之劑量：
 - i. 18歲以上患者：Methotrexate 合理劑量需達每週15mg、azathioprine 為2mg/kg/d、cyclosporin 為5mg/kg/d，足量治療至少各分別使用12週無效或是有客觀證據產生不良反應(如相隔至D4週，兩次肝功能AST/ALT>2.5 UNL，白血球低於4000/ μ L，高血壓或腎功能異常，或是至少兩次經培養確診之皰疹性皮膚炎)或有禁忌症後，且不應同時合併使用兩種或以上傳統用藥。
 - ii. 12歲以上至未滿18歲患者：Methotrexate 合理劑量需達每週10mg、azathioprine 為1.0mg/kg/d、cyclosporin 為2.5mg/kg/d，足量治療至少各分別使用12週治療無效或是有客觀證據產生不良反應(如肝功能AST/ALT>2.5 UNL，白血球低於4000/ μ L，高血壓或腎功能異常，或是經培養確診之皰疹性皮膚炎)或有禁忌症後，且不應同時合併使用兩種或以上傳統用藥。
 - iii. 若臨床上發生無法耐受或特殊體質者(例如NUDT15或TPMT代謝不良基因變異型、肝腎功能不佳、或曾因服用上述藥物發生嚴重感染)，得降低前述系統性治療藥物之合理劑量(病歷中須詳述說明及紀載)。
- (3) 所稱醫療因素，係指如光過敏(經 photo patch test)、白化症

III. 體重 60 公斤以上之病人：Dupilumab 起始劑量 600mg (300mg 注射兩劑)，之後每 2 週注射 300mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

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

4. 需排除使用的情形應參照藥物仿單資訊，重要之排除使用狀況包括：寄生蟲(蠕蟲)感染。

5. 需停止治療應參照藥物仿單之禁忌情形，如果發生下列現象應停止治療：

(1) 不良事件，包括：

I. 惡性腫瘤。

II. 寄生蟲(蠕蟲)感染。

(2) 療效不彰：患者經過 6 個月治療(初次療程)後未達療效者，療效定義指 EASI 改善未達 50%。

6. 暫緩續用之相關規定：

(1) 暫緩續用時機：使用生物製劑治療 1 年後符合 EASI \leq 16 者。

(2) 暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50%復發或 EASI \geq 16 (需附上次療程治療前、後，及本次照片)。

◎附表三十二之二：全民健康保險 6 歲以上未滿 12 歲病人異位性皮膚炎使用生物製劑申請表

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

3. 需經事前審查核准後使用。

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

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

(3) 使用劑量：(112/4/1、112/6/1)

I. dupilumab：

i. 體重 \geq 60kg 之病人：起始劑量 600mg(300mg 注射兩劑)，之後每隔 1 週注射 300mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

ii. 體重 $<$ 60kg 之病人：起始劑量 400mg(200mg 注射兩劑)，之後每隔 1 週注射 200mg 一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

II. upadacitinib：每日 1 次 15mg 或 30mg。(112/4/1)

i. EASI 16~20 者：限每日使用 15mg。

ii. 18 歲以上，且 EASI 20 以上者：每日得使用 30mg。

III.abrocitinib：(112/6/1)

i.18 歲以上，每日 1 次 100mg 或 200mg。

ii.於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

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

(5)使用 abrocitinib 時，宜紀錄患者 HBsAg、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc Ab)及 anti-HCV 資料 (若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。(112/6/1)

4.需排除使用的情形應參照藥物仿單資訊，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)寄生蟲(蠕蟲)感染。

(3)活動性嚴重全身性感染(使用 abrocitinib 者)。(112/6/1)

5.需停止治療應參照藥物仿單之禁忌情形，如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

I.惡性腫瘤。

II.懷孕與授乳期間。

III.寄生蟲(蠕蟲)感染。

IV.使用 abrocitinib 者發生嚴重的間發性感染症(帶狀皰疹)(暫時停藥即可)。(112/6/1)

	<p>(2)療效不彰：患者經過 6 個月治療（初次療程）後未達療效者，療效定義指 EASI 改善未達 50%。</p> <p>6.暫緩續用之相關規定：</p> <p>(1)暫緩續用時機：使用生物製劑治療 1 年後符合 EASI\leq16 者。 (111/8/1)</p> <p>(2)暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50% 復發或 EASI\geq16(需附上次療程治療前、後，及本次照片)。 (111/8/1)</p> <p>7. Dupilumab、upadacitinib 及 abrocitinib 不得併用；upadacitinib 及 abrocitinib 不得併用 cyclosporin。</p> <p>◎附表三十二：異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數【Eczema Area and Severity Index (EASI)】(108/12/1)</p> <p>◎附表三十二之一：全民健康保險異位性皮膚炎使用生物製劑申請表(109/8/1、111/8/1)</p>
慢性鼻竇炎合併鼻息肉	
新增給付規定	原給付規定
<p><u>12.5. Dupilumab (如 Dupixent)：</u></p> <p>1. <u>用於耳鼻喉科專科醫師診斷為具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉之 18 歲以上病人，且須符合下列所有條件：</u></p> <p>(1) <u>申請日前 5 年內已接受至少 1 次兩側鼻竇手術。具鼻竇手術禁忌症者不在此限，但須於病歷中說明理由。</u></p> <p><u>註：鼻竇手術包含多竇副鼻竇手術(multiple sinusectomy)、全副鼻</u></p>	無給付此適應症。

竇切除術(Pansinusectomy)、內視鏡功能鼻竇手術(endoscopic functional sinus surgery)、內視鏡修正式 Lothrop 手術(endoscopic modified Lothrop procedure)等。

(2) 滿足 Nasal polyp score (NPS) ≥ 4 分且 Lund-Mackay CT score ≥ 8 分。(需檢附申請日前三個月內之內視鏡與電腦斷層影像資料)

(3) 申請日前過去 3 個月規律使用鼻內類固醇(intranasal corticosteroid)。

(4) 申請日前過去 1 年內接受 2 次短期高劑量口服類固醇治療：指每次至少 5 天、每次劑量為 prednisolone 0.5-1 mg/kg/day 或等價當量之治療。具口服類固醇禁忌症不在此限，但須於病歷中說明理由。

(5) 符合 SNOT-22 ≥ 40 分 (需檢附申請日前三個月內評估之量表)。

(6) 符合 tissue eosinophil ≥ 10 /hpf 或 blood eosinophil ≥ 250 cells/mL 或 blood eosinophil $\geq 5\%$ 或 total serum IgE ≥ 100 IU/mL。需檢附申請日前三個月內之檢驗資料。若檢附手術檢體檢驗報告，不受三個月內限制。

2. 需經事前審查核准後使用。

3. 使用劑量：每 2 週注射一次 dupilumab 300 mg。

4. 療效評估與繼續使用：

(1) 首次申請：核予 16 週(8 劑)。治療完成後須進行評估，滿足下列所有條件者方可繼續使用。需檢附治療後之內視鏡影像資料與 SNOT-22 量表。

- | | |
|---|--|
| <p>I. <u>與首次申請時相比，NPS 改善至少 1 分。</u></p> <p>II. <u>與首次申請時相比，SNOT-22 改善至少 10 分。</u></p> <p>(2) <u>第一次申請續用：核予 36 週(18 劑)。治療完成後須進行評估，滿足下列所有條件者方可繼續使用。需檢附治療後之內視鏡與電腦斷層影像資料及 SNOT-22 量表。</u></p> <p>I. <u>與首次申請時相比，NPS 改善至少 2 分。</u></p> <p>II. <u>與首次申請時相比，Lund-Mackay CT score 改善\geq2 分。</u></p> <p>III. <u>SNOT-22 < 30 分。</u></p> <p>(3) <u>第二次及往後每年申請續用：每次核予 52 週(26 劑)。治療完成後須進行評估，滿足下列所有條件者方可續申請使用一年。需檢附治療後之內視鏡影像資料與 SNOT-22 量表。</u></p> <p>I. <u>與首次申請時相比，NPS 改善至少 2 分。</u></p> <p>II. <u>SNOT-22 < 30 分。</u></p> | |
|---|--|

二、疾病治療現況

(一) 異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD)

參考台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會 (Taiwan Academy of Pediatric Allergy, Asthma and Immunology, TAPAAI) 發布之兒童異位性皮膚炎臨床診療指引, AD 的主要特色為嚴重的搔抓和反覆發作, 病人可能同時存在急性、亞急性及慢性的病灶, 約 80% 的 AD 病人在 5 歲前開始有症狀。病人可能因搔癢影響到睡眠品質使得工作及學習受到影響, 而皮膚外觀變化也會影響社交活動並造成心理及情緒障礙, 此外病人也可能合併其他過敏性疾病[1, 2]。

TAPAAI 參考各國指引提出之 AD 診斷標準須包含下列條件: 皮膚癢、呈現典型的病灶和分布、呈現慢性或反覆性的病程變化 (兒童和青少年的病程須超過 6 個月); 此診斷標準並不考量疾病嚴重程度。疾病嚴重度的評估工具包含: TAPAAI 公布的嚴重度評估標準^e、異位性皮膚炎面積及嚴重度指數 (EASI)^f、異位性皮膚炎嚴重程度指數 (SCORAD)^g、施測者整體評估量表 (IGA)^h等[1]。AD 嚴重度分級方式如表四:

表四 AD 疾病嚴重度分級方式 (各量表的嚴重度不一定相等) [1, 4]

分級	TAPAAI	SCORAD	EASI	IGA
無	/	/	0 至 1.0 分	0 分, 無 AD 的發炎跡象, 可能有發炎後的色素沉澱和/或色素減退。
幾乎無				1 分, 難以察覺的紅疹、硬結/丘疹、或極少的苔癬化。沒有滲液或結痂。
輕度	僅有輕微皮膚症狀(無論面積大小)	≤ 28.9 分	1.1 至 7.0 分	2 分, 輕微的紅疹(粉紅色)、硬結/丘疹、苔癬化。沒有滲液或結痂。
中度	嚴重發炎反應, 佔全身體表面積 < 10%	29.0 至 48.9 分	7.1 至 21.0 分	3 分, 清楚可見的紅疹(暗紅色)、硬結/丘疹、苔癬化。可能有滲液或結痂。

^e 台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會公布的 AD 嚴重度評估標準共分輕、中、重、極重度。「輕微皮膚症狀」主要指輕度紅疹、皮膚乾燥或脫屑;「嚴重發炎反應」則指紅疹、丘疹、滲液、糜爛、苔癬化。

^f 異位性皮膚炎面積及嚴重度指數 (Eczema Area Severity Index, EASI) 依照不同身體部位 (頭頸部、軀幹、上肢、下肢)、病灶面積和病灶嚴重度 (紅疹、浮腫/丘疹、抓損、苔癬化, 無病灶到重度病灶的評分為 0 至 3 分) 進行評分, 總分範圍為 0 至 72 分, 分數愈高代表愈嚴重, 最小重要差異為 6.6 分[3]。

^g 異位性皮膚炎嚴重程度指數 (SCORing Atopic Dermatitis index, SCORAD) 為較全面的異位性皮膚炎嚴重度評估量表, 需要較長的評估時間; 分數計算包含體表面積、症狀嚴重度、病人主觀症狀, 總分為 103 分, 分數越高代表異位性皮膚炎情況越嚴重, 最小重要差異為 8.7 分[3]。

^h 施測者整體評估量表 (Investigator Global Assessment, IGA) 將異位性皮膚炎嚴重度分為 5 級, 範圍為 0 至 4 分, 分數越高表示疾病越嚴重。

重度	嚴重發炎反應，且佔全身體表面積 10 至 29%	49.0 至 103.0 分	21.1 至 50.0 分	4 分，明顯的紅疹(深或鮮紅色)、硬結/丘疹、苔癬化。病灶範圍廣。可能有滲液或結痂。
極重度	嚴重發炎反應，佔全身體表面積 30% 以上		50.1 至 72.0 分	

治療 AD 需要系統性、多種治療方法，包含基礎治療、局部治療ⁱ、全身性治療（抗組織胺、全身性類固醇、免疫調節藥物、生物製劑、光照治療等）。中重度 AD 治療方式整理於表五和表六[1, 2]。

表五 TAPAAI 之兒童中度至重度異位性皮膚炎階梯治療準則[1, 2]

極重度	首選：反應式和主動間歇式治療(低至強效的 TCS、tacrolimus)。 附加(add-on)治療：免疫調節藥物(cyclosporin、methotrexate [§] 、azathioprine [§])、生物製劑(dupilumab)、低劑量口服類固醇(< 7 天)、光照治療*。
重度	首選：反應式和主動間歇式治療(低至強效的 TCS、tacrolimus)。 附加治療：生物製劑(dupilumab)。
中度	反應式和主動間歇式(每周 2 次用於易復發處)治療：首選為低至中效的 TCS。 二線：TCI (pimecrolimus、tacrolimus)、PDE-4 抑制劑(crisaborole)。
註：在不同的治療階段都可能需要輔助治療（如抗組織胺），疾病嚴重惡化時可加上濕敷療法，中度以上病童可考慮心理行為治療，合併感染時須使用抗微生物製劑。若治療未達療效時，需考慮病童和家屬的治療順從度和合併其他診斷的可能性。 TCS, topical corticosteroid，局部類固醇。 [§] 仿單外（off-label）使用。 *12 歲以下兒童因長期安全性未知而不建議使用光照治療。	

表六 其他組織之兒童中重度異位性皮膚炎治療指引

EuroGuiDerm 的 AD 診療指引之兒童和青少年病人[5, 6]	重度(SCORAD > 50 分或局部治療失敗或難以進行日常活動)：強烈建議 cyclosporin (許可用於 ≥ 16 歲)、dupilumab(許可用於 ≥ 6 歲)、upadacitnib (許可用於 ≥ 12 歲)。中度建議 methotrexate (仿單外使用)、azathioprine (仿單外使用)。 中度：強烈建議 TCS、TCI、心理行為治療。中度建議光照治療(窄光譜的 UVB 或中度的 UVA1，但應避免頻繁或延長治療週期)。
歐洲過敏和臨床免疫學會 ^j [3]	條件式建議 dupilumab 用於重度 AD 且局部治療控制不良的 6 至 11 歲兒童病人。
NICE 之 12 歲以下 AD 診療指引 [7]	重度(大面積皮膚乾燥、持續發癢、發紅，可能伴隨其他病徵)：保濕劑、強效 TCS、TCI、濕敷療法、光照治療*、全身性治療*。 (*當不適用其他療法或治療失敗，且明顯影響到生活品質時，才考

ⁱ 如潤膚劑、局部類固醇[topical corticosteroids, TCS]、局部免疫抑制劑[topical calcineurin inhibitors, TCI]、濕敷療法、局部抗組織胺、phosphodiesterase-4 抑制劑、漂白浴等

^j 歐洲過敏和臨床免疫學會 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)。

	慮使用，且需在評估 AD 嚴重度和生活品質後才開始使用)。
	中度(皮膚乾燥、經常發癢、發紅，可能伴隨抓損和局部皮膚增厚)： 保濕劑、中效 TCS、TCI、濕敷療法。
TCS, topical corticosteroid，局部類固醇；TCI, topical calcineurin inhibitors。	

(二) 慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)

鼻竇炎 (rhinosinusitis，或譯為鼻及鼻竇炎) 為一種常見的疾病，依據《2020 年歐洲鼻竇炎和鼻息肉立場文件 (EPOS2020)^k》的疾病定義為鼻和副鼻竇發炎且伴隨 2 種以上的主觀症狀和 1 種以上的客觀徵候 (sign)；主觀症狀包含鼻塞、濃稠鼻涕、臉部脹痛和嗅覺減弱或喪失，且症狀必須有鼻塞或濃稠鼻涕其中一種；客觀徵候包括內視鏡檢查具有鼻息肉、中鼻道流出濃稠鼻涕或中鼻道黏膜水腫導致阻塞等，或電腦斷層 (computed tomography, CT) 檢查包含口道複合體 (ostiomeatal complex) 或鼻竇內的黏膜增厚。若症狀持續 12 週以上則為慢性鼻竇炎 (chronic rhinosinusitis, CRS)。但實務上 CRS 的診斷不一定有進行客觀檢查，所以流行病學研究中的 CRS 盛行率可能涵蓋過敏性和非過敏性鼻炎 [8, 9]。

CRS 可依照有無合併鼻息肉分為慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 或慢性鼻竇炎無合併鼻息肉 (CRSsNP)。此外，也可依照病生理機轉 (如第一、二或三型發炎反應) 進行分類。EPOS2020 目前將 CRS 依照原發或續發型^l、病灶範圍、疾病機轉來分類，而在原發型、有雙側病灶且與第二型發炎反應相關之 CRS 包含 3 種類型，分別為：嗜酸性 CRS (專家共識為鼻竇軟組織的嗜酸性白血球 ≥ 10 cells/hpf，常合併鼻息肉)、過敏性黴菌鼻竇炎、中央結構異位性疾病 [8, 9]。

原發性雙側 CRS 的病人會先以合適的藥物治療 (包含鼻內類固醇、鼻腔沖洗、衛教或短療程的口服類固醇 [oral corticosteroids, OCS])。當疾病未達控制時，建議檢查區分病人是否屬於第二型發炎反應，或其他類型的 CRS，並考慮以前述之合適藥物再調整，或鼻竇手術來進行治療。大多數的病人在經過合適的治療 (藥物和手術) 後，疾病可以獲得控制。少數疾病無法達到控制的病人，則定義為難治型 (difficult-to-treat) CRS，並可以考慮附加治療，如生物製劑、長期逐漸降低口服類固醇劑量 (OCS taper)、再次進行手術^m；NERDⁿ病人可考慮 aspirin 減敏治療 [8]。

^k European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, EPOS2020。

^l 續發型 CRS 是由其他致病機轉或系統性疾病引起，例如黴菌球、齒源性感染、腫瘤、原發性纖毛運動不良、肉芽腫合併多發性血管炎、免疫缺乏疾病等。

^m 經諮詢臨床專家，專家表示 CRSwNP 病人在鼻竇手術後，疾病仍復發時，再次進行手術的手術難度高，且手術效果通常較第一次手術差。

ⁿ 非類固醇消炎藥加重性呼吸道疾病 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAID]-exacerbated respiratory disease, NERD)。

雖缺乏有效評估 CRSwNP 的工具和定義疾病緩解的共識，不過 EPOS2020 的 CRS 診療指引、EPOS/EUFOREA^o的 2023 年生物製劑治療標準(為 EPOS2020 的更新版)、和台灣鼻科醫學會的生物製劑口袋書，建議的生物製劑治療標準和治療反應評估標準相似(如表七和表八)。可用的生物製劑包含 anti-IgE (omalizumab)、anti-IL5(mepolizumab、benralizumab)、anti-IL-4/IL-13(dupilumab) [8, 10, 11]。

表七 適合接受生物製劑治療的 CRSwNP 病人條件(須至少滿足 3 項) [8, 10, 11]

<ul style="list-style-type: none"> • EPOS2020 之病人前提必要條件:有內視鏡鼻竇手術史的雙側 CRSwNP 病人。 • 台灣治療共識之病人前提必要條件:曾進行內視鏡鼻竇手術或不適合手術、病人拒絕手術,且雙側內視鏡鼻息肉評分(NPS)^p ≥ 4 分的雙側 CRSwNP 成年病人。 		
條件	標準	
第二型發炎反應	以下三者擇一： <ul style="list-style-type: none"> • 組織嗜酸性白血球 ≥ 10 cells/hpf 或 • 血液嗜酸性白血球 ≥ 250 cells/μL^q(EPOS/EUFOREA 2023 年之標準為 150 cells/μL) 或 • IgE 總量 ≥ 100 IU/mL。 	
需使用全身性類固醇 [†] 或有其禁忌症	EPOS2020:1 年 2 次以上的短療程全身性類固醇或長期(超過 3 個月)使用低劑量類固醇。	台灣治療共識:1 年 2 次療程以上的全身性類固醇,1 次療程定義為以每日 0.1 至 1 mg/kg 劑量治療至少 5 日。
明顯影響生活品質	SNOT-22 ^r 量表 40 分以上。	
嗅覺明顯喪失	EPOS2020:嗅覺評估為「嗅覺喪失(anosmia)」。	台灣治療共識:嗅覺評估嚴重度為「嗅覺減退」以上(但不建議使用嗅覺喪失評分)。
合併氣喘(台灣治療)	需要常規使用吸入性類固醇之氣喘。	

^o 歐洲過敏和呼吸道疾病研究與教育論壇 (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases, EUFOREA)

^p 鼻息肉評分 (nasal polyps score, NPS), 單側的分數範圍為 0 至 4 分, 0 分代表無鼻息肉, 4 分代表有會造成完全阻塞的大息肉; 雙側 NPS 的分數範圍為 0 至 8 分。

^q 目前缺乏明確定義第二型發炎反應的標準。「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」的 mepolizumab 給付規定提及,嗜酸性白血球氣喘的定義為血液嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/μL [12]。而 Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) 的嗜酸性 CRS 標準中,血液嗜酸性白血球的條件為 ≥ 5% [13]。但本報告列出之相關資訊並非經由系統性文獻回顧方法搜尋,故在第二型發炎反應標準的相關資料上有所侷限。

^r 鼻及鼻竇疾病評估量表 (Sino-Nasal Outcome Test-22, SNOT-22) 為健康相關生活品質量表,分數範圍為 0 至 110 分,分數越高代表生活品質越差,最小重要差異為 8.9 或 12 分 [14, 15]。

共識則包含 NERD)	
†EPOS2020 與台灣治療共識皆未說明是以何強度之類固醇作為基準；但於 2021 年出版之台灣鼻及鼻竇炎臨床指引中，全身性皮質類固醇則是以 prednisolone 與 methylprednisolone 為治療說明。	

表八 生物製劑治療 CRSwNP 的治療反應標準[8, 10, 11]

治療反應標準	評估時機
鼻息肉體積縮小	首次評估：16 週後或第 4 個月（EPOS/EUFOREA 標準為 6 個月），當沒有滿足左列任一項標準時停藥。 後續評估：1 年後，當沒有滿足左列任一項標準時停藥。 （目前缺乏評估鼻息肉變化的最有效方式共識；此外，部分具有反應的病人或可停止治療，但目前要以何標準作為停止生物製劑治療的時機或方式，仍缺乏共識。）
全身性類固醇用量減少	
生活品質改善	
嗅覺改善	
共病影響降低	

其他指引的部分，過敏與鼻炎國際共識聲明發布的鼻竇炎診療建議中，則建議 dupilumab 與 reslizumab 可以考慮用於生物製劑治療手術和藥物治療無法改善的嚴重 CRSwNP 病人，而 mepolizumab 與 omalizumab 則可考慮用於合併有控制不佳、嗜酸性白血球升高之氣喘的 CRSwNP 病人。在選擇生物製劑的部分，dupilumab 的證據等級較高，omalizumab、mepolizumab 和 reslizumab 的證據等級較低；並提到生物製劑的價格高，且尚無定義所需治療時間長度。而聯合工作小組提出的 CRSwNP 治療指引，則條件式建議使用生物製劑治療 CRSwNP 病人，但需要考慮病人的偏好與價值觀[16, 17]。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

（一）本品簡介

本案藥品 Dupixent® 之有效成分為 dupilumab，是一種拮抗 IL-4 α 受體，屬於 IgG4 之人類單株抗體皮下注射劑，抗體會與 IL-4 α 次單位結合，來抑制 IL-4 和 IL-13 的訊息傳遞和後續的發炎反應。而由 IL-4 和 IL-13 所驅動的發炎反應是氣喘、AD 和 CRSwNP 的重要病理成因。

Dupilumab 與本案相關之我國許可適應症為「1.異位性皮膚炎：可用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法

的成人病人及 6 個月以上的兒童病人」^s和「3.慢性鼻竇炎合併鼻息肉：可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)」。

健保已給付本品用於治療「12 歲(含)以上中重度異位性皮膚炎」。建議者建議擴增之給付範圍為「6 歲以上至未滿 12 歲兒童經外用藥物治療無效，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者」及「經鼻竇手術、3 個月鼻內類固醇、和 2 次口服類固醇治療控制不佳，且具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉成年病人」。建議者建議療程為以每 2 週 (Q2W) 或每 4 週 (Q4W) 的頻率持續注射，並需定期評估用藥反應，評估達到疾病改善者才可繼續申請使用，惟「中重度異位性皮膚炎」設有暫緩續用條件，「慢性鼻竇炎合併鼻息肉」則無設定此條件。

(二) 治療藥品於我國取得情形

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[18]，dupilumab 之 ATC 碼為「D11AH05」，除本品外，ATC 前 5 碼同屬「D11AH agents for dermatitis, excluding corticosteroids」之成分尚有 8 種，但皆非屬衛生福利部食品藥物管理署許可用於「AD 兒童」和「CRSwNP」之全身性治療藥品。

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[19]，以「異位性皮膚炎」和「鼻竇炎」作為適應症關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」來進行搜尋。再將上述查詢結果加上診療指引建議之附加治療藥品，於衛生福利部中央健康保險署《健保用藥品項網路查詢服務》網頁[20]查詢健保給付情形，以及是否給付用於「AD 兒童或 CRSwNP 成人之全身性治療」。再以「異位性皮膚炎」和「鼻竇炎」作為關鍵字，搜尋衛生福利部中央健康保險署公告之最新版「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」[12]中，可用於治療「AD 兒童或 CRSwNP 成人之全身性治療」且排除抗感染症和祛痰之成分，搜尋結果整理如下：

異位性皮膚炎	<u>Chlorphenamine/biotin/nicotinamide/pyridoxine/riboflavin/pantothenate/glycyrrhizic</u> 、ciclosporin、betamethasone、dexamethasone、methylprednisolone、prednisolone、triamcinolone、hydrocortisone、cortisone
--------	---

^s 歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 與美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) 在 AD 兒童的許可適應症略微不同；EMA 許可用於治需要全身性治療的 6 個月至 11 歲「重度」AD 兒童；U.S. FDA 的 AD 兒童許可適應症與台灣相同。

鼻竇炎	Pseudoephedrine、betamethasone、dexamethasone、methylprednisolone、prednisolone、triamcinolone、hydrocortisone、cortisone
-----	--

綜合前於「疾病治療現況」所做的摘述及針對藥品於我國取得情形的查詢結果，彙整出與本案藥品申請適應症具有相近治療地位之藥品，並將其藥品資訊及相關給付規定內容彙整於表九。而依照不同適應症整理相近治療地位之藥品如後：

- 「外用藥物治療無效的全身慢性中重度 AD 兒童病人」：健保給付之藥品為 cyclosporin，仿單外使用且健保未訂定給付規定的藥品為 azathioprine 和 methotrexate，仿單外使用且健保未給付此適應症的藥品為 upadacitnib。
- 「經鼻竇手術、3 個月鼻內類固醇、和 2 次口服類固醇治療控制不佳，且具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉成年病人」：具許可適應症藥品但健保未給付此適應症之藥品為 omalizumab、mepolizumab，無許可適應症但診療指引列為治療選項的藥品[†]為 benralizumab。

表九 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
D11AH05 Dupilumab (本案藥品)	1.異位性皮膚炎：可用於治療患有中度至重度異位性皮膚炎且對局部處方治療控制不佳或不適合使用該療法的成人病人及 6 個月以上的兒童病人。可併用或不併用局部皮質類固醇治療。 2. 氣喘(略)3.慢性鼻竇炎合併鼻息肉：可作為患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)之成人病人在鼻內皮質類固醇治療下仍控制不佳的附加維持治療。	預充式注射劑	200、300 mg	限用於經照光治療及其他系統性(全身性)治療無效(治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性(全身性)治療之全身慢性重度之異位性皮膚炎的 12 歲以上至未滿 18 歲和 18 歲以上患者。 給付條件詳見表三。
異位性皮膚炎				
L04AD01 Cyclosporin	(略)異位性皮膚炎。	液劑	100 mg/mL	2. 嚴重乾癬或異位性皮膚炎引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。

[†] Reslizumab (anti-IL5) 查無我國許可適應症，而美國食品藥物管理署的許可適應症為嗜酸性白血球的嚴重氣喘之 18 歲以上成人病人的附加維持治療。

		軟膠囊劑	25、100 mg	4.替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬或異位性皮膚炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。給付條件詳見附錄一。
L04AA44 Upadacitinib	1.類風濕性關節炎(略)。2.乾癬性關節炎(略)。3.僵直性脊椎炎(略)。4.異位性皮膚炎:治療患有中度至重度異位性皮膚炎,適合全身性療法的成人及12歲(含)以上青少年。5.潰瘍性結腸炎(略)。	持續性藥錠	15 mg/錠	具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。用於僵直性脊椎炎治療部分。用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性周邊關節炎治療部分。用於活動性乾癬性關節炎—乾癬性脊椎病變治療部分。
L04AX01 Azathioprine	腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病。	膜衣錠	15 mg/錠	健保收載項目,無訂定健保給付規定。
L04AX03 Methotrexate	絨毛膜腫瘤、白血病、淋巴肉腫、水囊狀胎塊、乾癬。	錠劑	2.5 mg	健保收載項目,無訂定健保給付規定。
	白血病、絨毛性腫瘍、自覺症狀及他覺症狀之緩解、抗腫瘍化學治療劑、乳癌、妊娠絨毛腺瘤水囊狀胎塊	注射劑	25、100 mg/mL	
CRSwNP				
R03DX05 Omalizumab	1.過敏性氣喘附加療法(略)。2.慢性鼻竇炎併鼻息肉附加療法:適用於對鼻腔內皮質類固醇製劑治療無法達到適當的疾病控制之慢性鼻竇炎併鼻息肉成人(18歲以上)病人作為附加療法。適用於病人血清IgE濃度有相對應建議的投與劑量。3.慢性自發性蕁麻疹附加療法(略)。	凍晶注射劑、注射液劑	150 mg/劑	(1)12歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患。 (2)6歲以上未滿13歲兒童經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患。 給付條件詳見附錄一。

R03DX09 Mepolizumab	1.嚴重氣喘之維持治療(略)。2.慢性鼻竇炎合併鼻息肉之維持治療：患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉(CRSwNP)且使用鼻腔內類固醇仍控制不良之成年病人的附加維持治療。3.嗜伊紅性肉芽腫併多發性血管炎(略)。4.嗜伊紅性白血球增多症候群(略)。	預充式注射劑	100 mg/劑	限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 18 歲以上成人病患，投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球 ≥ 300 cells/mcL。 給付條件詳見附錄一。
R03DX10 Benralizumab	FASENRA 適用於嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘成人病人，做為附加維持治療。	注射液劑	30 mg/劑	

四、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)	AD 兒童：至 2023 年 6 月 7 日止，該評估作業進行中，預計於 2023 年 8 月開會討論。 CRSwNP 成人：至 2023 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	AD 兒童：於 2022 年 3 月公告。 CRSwNP 成人：至 2023 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	AD 兒童：至 2023 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。 CRSwNP 成人：至 2023 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) AD 兒童：至 2023 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。

	CRSwNP 成人：至 2023 年 6 月 7 日止，查無相關評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 4 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2023 年 6 月 7 日止，以「dupilumab」為關鍵字於 CADTH 網頁檢索，搜得 CADTH 已建議給付 dupilumab 用於「中重度異位性皮膚炎且外用藥物治療控制不佳或不適合使用該療法的 12 歲以上病人」^u[22,23]；而「中重度異位性皮膚炎且外用藥物治療控制不佳或不適合使用該療法的 6 個月至 12 歲兒童病人」的評估作業正進行中，預計於 2023 年 8 月開會討論[24]。此外，無搜得 dupilumab 用於 CRSwNP 的評估報告。另有一份有條件建議給付 mepolizumab 用於 CRSwNP 的評估報告[25]，相關給付條件摘錄於附錄三。

(二) PBAC (澳洲) [26-28]

至 2023 年 6 月 7 日止，以「dupilumab」為關鍵字於 PBAC 網頁檢索，搜得 dupilumab 用於「重度異位性皮膚炎」之 6 份評估報告，前 3 份報告目標族群為「12 歲以上重度 AD 病人」，故不再於本報告中摘述。此外，無搜得 dupilumab 用於 CRSwNP 的評估報告。另外，有二份 mepolizumab 用於 CRSwNP 的評估報告，第二份評估報告的結論為建議給付[29]，相關給付條件摘錄於附錄四。

PBAC 於 2022 年 3 月建議在以藥品給付協議 (risk sharing agreement, RSA) 改善成本效果的情況下，給付 dupilumab 用於治療未滿 12 歲的重度 AD 兒童病人，且無限制最低使用年齡。由於藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 已給付 dupilumab 用於 12 歲以上重度 AD 病人，此次建議為在原有之給付條件下，擴增給付至未滿 12 之兒童病人；但因澳洲廠商後續提出停止收載程序，故 PBS 目前尚未給付 dupilumab 用於未滿 12 之兒童病人。後續還有 2 份關於重度 AD 的評估報告，一份為澳洲廠商提議調高給付額度上限，而 PBAC 結論為不建議提高；一份為提議在相同給付條件下給付新包裝之藥品，PBAC 結論為建議納入。目前尚有一項「dupilumab 用於重度異位性皮膚炎」的評估作業進行中，

^u CADTH 共發布了 3 份關於 dupilumab 用於治療「中度至重度異位性皮膚炎」的評估報告，第一次 (2018 年 7 月) 的評估結果為不建議給付用於成年病人[21]，第二次 (2020 年 4 月) 的評估結果為建議給付用於 12 歲以上病人[22]，第三次 (2023 年 2 月) 的評估作業為修改 12 歲以上病人的給付條件[23]，更新之給付條件整理於附錄二。

無評估內容的相關資訊，PBAC 預計於 2023 年 7 月開會討論。

1. 建議給付條件

部位	全身慢性重度 AD	臉部和/或手部的慢性重度 AD
啟用條件	<ol style="list-style-type: none"> 儘管已持續 28 天的每日外用藥物(中至高效 TCS/TCI)治療，PGA^v基礎值至少 4 分且 EASI 基礎值至少 20 分的 12 歲以上和未滿 12 歲之全身慢性重度 AD 病人。 在每日外用藥物治療至少 28 天後，依照不同年齡層，選用合適的皮膚學生活品質指標 (DLQI)^w 量表評估基礎值。 從診斷為慢性重度 AD 起，病灶至少持續 6 個月，且影響到全身或臉部和/或手部。 此療法是 PBS 唯一給付用於此適應症的生物製劑。 病人不曾在使用此生物製劑時，有治療反應不佳的情形。 	<ol style="list-style-type: none"> 儘管已持續 28 天的每日外用藥物(中至高效 TCS/TCI)治療，以 EASI 評估紅疹、浮腫/丘疹、抓損、苔癬化的病灶嚴重度中，至少 2 項評為重度，或儘管已持續 28 天的每日外用藥物(中至強效 TCS/TCI)治療，病灶仍影響至少 30% 的臉部和/或手部面積，的 12 歲以上和未滿 12 歲之臉部和/或手部的慢性重度 AD 病人。 在每日外用藥物治療至少 28 天後，依照不同年齡層，選用合適的 DLQI 量表評估基礎值。 從診斷為慢性重度 AD 起，病灶至少持續 6 個月，且影響到全身或臉部和/或手部。 此療法是 PBS 唯一給付用於此適應症的生物製劑。 病人不曾在使用此生物製劑時，有治療反應不佳的情形。
處方條件	<ol style="list-style-type: none"> 必須由皮膚科或過敏免疫風濕科醫師開立處方。 每次最多給予 2 單位，可重複調劑 5 次(即 6 個月份用量)。在劑量為 300 mg 的部分，30 公斤以下的病人，初次申請最多重複調劑 3 次，續用申請最多重複調劑 2 次。 	<ol style="list-style-type: none"> 必須由皮膚科或過敏免疫風濕科醫師開立處方。 每次最多給予 2 單位，可重複調劑 5 次(即 6 個月份用量)。在劑量為 300 mg 的部分，30 公斤以下的病人，初次申請最多重複調劑 3 次，續用申請最多重複調劑 2 次。
續用條件	<p>必須符合下列 3 項條件之一：</p> <ol style="list-style-type: none"> 必須在治療的前 16 週內達到 	<p>必須符合下列 3 項條件之一：</p> <ol style="list-style-type: none"> 必須在治療的前 16 週內達到足

^v 醫師整體評估量表 (Physicians Global Assessment, PGA) 為評估異位性皮膚炎嚴重度之量表，分數範圍為 0 至 4 分，分數越高代表越嚴重。

^w 皮膚學生活品質指標 (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 評估生活品質的問卷，總分為 30 分，分數愈高代表生活品質愈差，最小重要差異為 4 分，兒童版問卷的最小重要差異為 6 分。

	<p>足夠的治療反應。</p> <p>2. 第二次之後的續用申請，病人必須對前一次的治療維持足夠的治療反應。</p> <p>3. 病人因未達治療反應以外的原因（如生育計畫、接種減毒疫苗、調查不良反應）暫停治療，而無法在此次申請前達到或維持足夠的治療反應。</p> <p>足夠治療反應的定義：</p> <p>(1) 與基礎值相比，EASI 改善(或維持改善)50% 以上 (EASI-50)；且</p> <p>(2) 與基礎值相比，DLQI 改善（或維持改善）4 分以上 (DLQI-4)。</p>	<p>夠的治療反應。</p> <p>2. 第二次之後的續用申請，病人必須對最近一次的治療維持足夠的治療反應。</p> <p>3. 病人因未達治療反應以外的原因(如生育計畫、接種減毒疫苗、調查不良反應)暫停治療，而無法在此次申請前達到或維持足夠的治療反應。</p> <p>足夠治療反應的定義：</p> <p>(1) 以 EASI 評估紅疹、浮腫/丘疹、抓損、苔癬化的病灶嚴重度中，至少 3 項評為輕度至無；或與基礎值相比，病灶影響的面積減少 75% 以上；且</p> <p>(2) 與基礎值相比，DLQI 改善 4 分以上。</p>
--	--	---

2. 建議理由

- (1) PBAC 注意到未滿 12 歲的重度 AD 病人對有效療法的臨床需求很高，且 dupilumab 可滿足此需求。PBAC 認為臨床證據顯示 6 至 11 歲病人的治療效果與青少年和成人病人相似，且在每月治療價格相同下，成本效益可以接受。
- (2) 澳洲廠商願意簽訂 RSA，PBAC 認為當 dupilumab 的總費用超過估計的成本時，需要 100% 還款；此設計可以解決可能用於預期的病人以外的問題，和解決未達合適治療反應的病人和因疾病緩解而不需要繼續治療的病人，可能會繼續使用的問題。此外，PBAC 並提到需要依照不同族群（兒童病人和青少年及成年病人）分開給付，才可設定各自的給付額度上限。
- (3) PBAC 於 2022 年 7 月不建議提高 RSA 的給付額度上限。主要認為澳洲廠商提出的假設沒有足夠的實證支持，且財務估計為前次的 2 倍以上，因而不具成本效益。PBAC 認為實際的長期使用量可能大幅低於廠商的估計值。
- (4) 病人、照顧者、健康專業人員和相關團體皆支持給付 dupilumab 用於兒童，且提出 dupilumab 會改善兒童的睡眠、教育、自尊和自信，而 AD 和目前的療法對照顧者帶來很大的負擔。PBAC 認為兒童病人對有效療法的臨床需求很高。
- (5) PBAC 為降低開立處方的複雜度，且為確保兒童病人可輕鬆轉換到青少年和成人的條件下治療，故使 2 族群的給付條件保持一致。
- (6) PBAC 認為不需要對治療年齡設定下限，目前澳洲許可適應症是限制使用的年齡為 6 歲以上，但 PBAC 認為未滿 6 歲但已就學的兒童可能有治療需求，

且注意到消費者意見提到兒童病人教育的重要性。

- (7) PBAC 注意到，與青少年和成人病人相比，兒童病人可能隨年齡增長而疾病緩解。雖然澳洲廠商提議在給付條件中增加評估病人是否需要繼續治療，但 PBAC 認為由專科醫師來評估病人是否有繼續治療的需求即可，給付條件不需有此限制。
3. 參考品：因安慰劑可代表標準照護方式，故 PBAC 認為安慰劑是合適的參考品。因澳洲未許可 cyclosporin 用於兒童，故無納入作為參考品。
4. 臨床證據與評議
 - (1) 主要參考的證據為 1 項多中心、雙盲、隨機對照試驗 (LIBERTY AD PEDS)，其旨在比較 dupilumab, TCS 和 安慰劑, TCS 用於 6 至 11 歲嚴重 AD 且外用藥物治療控制不佳的病人的療效和安全性。
 - (2) PBAC 注意到在次族群試驗後 (post-hoc) 分析中，以 300 mg Q4W 療程治療的未滿 30 公斤病人和以 200 mg Q2W 療程治療的 30 至 60 公斤病人相比，前者的達到 EASI-50 和 CDLQI^x-4 的比例在字面上較高。PBAC 注意到這可能歸因於起始劑量較高；綜合來說，PBAC 認為這兩組病人的 dupilumab 療效皆優於標準照護方式。
 - (3) PBAC 注意到缺乏 60 公斤以上病人的證據，但認為在相同的療程劑量下，其療效可能與未滿 60 公斤兒童病人和青少年及成人病人相似。
 - (4) PBAC 注意到 LIBERTY AD PEDS 試驗的 dupilumab 組發生較多的結膜炎和注射部位反應，並認為其安全性較差的主張是合理的。
 - (5) 缺乏兒童病人的長期臨床數據，PBAC 認為兒童和成人的疾病自然史不同，故 2 者的治療反應持續性有可能不同。

(三) NICE (英國)

至 2023 年 6 月 7 日止，以「dupilumab」為關鍵字於 NICE 網頁檢索，僅搜得一份 dupilumab 用於「中重度 AD 成年病人」的評估報告^y[30]。NICE 說明由於已建議給付 dupilumab 用於「中重度 AD 成年病人」，而不會對「重度 AD 兒童病人」進行評估，因為根據《專業服務給付兒童藥品 (Commissioning Medicines for Children in Specialised Services)》，當藥品已由 NICE 評估並建議給付，或符

^x 兒童皮膚學生活品質指標 (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) 為評估兒童過去 1 週的皮膚問題對生活品質影響，分數範圍為 0 至 30 分，分數越高表示疾病對生活品質的影響較大，兒童的最小重要差異為 6 分[3]。

^y NICE 建議在以藥品給付協議 (commercial arrangement) 改善成本效果的情況下，給付 dupilumab 用於中重度 AD 成年病人。給付條件為至少須對 1 種系統性治療無效，例如 cyclosporin、methotrexate、azathioprine 或 mycophenolate mofetil，或是對這類藥品不耐受或有禁忌症；當在治療第 16 週評估對異位性皮膚炎的治療反應不佳時，則需停藥；其中足夠的治療反應定義為：與剛治療時相比，EASI 分數至少改善 50% (達到 EASI 50) 反應且 DLQI 至少改善 4 分。[30]

合 England 國民健康體系 (National Health Service, NHS) 的政策時，NHS England 將會給付此藥品用於未滿 18 歲的病人[31, 32]。此外，關於 dupilumab 用於 CRSwNP 之評估作業，因英國廠商認為證據不足，不會提交證據，而終止評議 [33]；值得注意的是，omalizumab 和 mepolizumab 皆因相同理由終止此適應症的評議。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭)

至 2023 年 6 月 7 日止，以「dupilumab」為關鍵字於 SMC 網頁檢索，搜得一份建議給付 dupilumab 用於「中重度 AD 成年病人」和一份建議給付用於「12 歲以上且未滿 18 歲之中度至重度 AD 病人」的評估報告^z[34, 35]，缺乏用於 6 歲以上且未滿 12 歲病人之評估報告。此外，關於 dupilumab 用於 CRSwNP 的評估作業，因蘇格蘭廠商沒有提交證據而不建議給付[36]。

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	1. 6 歲以上且未滿 12 歲之中度至重度 AD 病人 2. CRSwNP 成年病人
Intervention	dupilumab
Comparator	無設限
Outcome	無設限，但主要參考核心指標 (core outcome) 建議和 NICE 建議的評估指標範圍[33, 37-40]
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023

z SMC 建議在以藥品給付協議 (Patient Access Scheme, PAS) 改善成本效果的情況下，給付 dupilumab 用於 12 歲以上且適於接受全身性治療的中至重度 AD 病人，給付條件為病人須對現有的全身性免疫抑制劑 (如 ciclosporin) 治療反應不佳或不適合該療法。

年 5 月 15 日止，以「dupilumab」、「AD」和「CRSwNP」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

依上述搜尋策略於 PubMed 搜得 138 筆資料、於 Embase 搜得 577 筆資料、於 Cochrane Library 搜得 608 筆資料，並在逐筆審視標題和摘要後，在「6 至 11 歲 AD」的部分共餘 104 筆資料，「CRSwNP 成人」共餘 106 筆資料。

「6 至 11 歲 AD」的資料經全文審視後，排除沒有納入或沒有單獨分析 6 至 11 歲兒童病人結果之研究、僅有研討會摘要之統合分析研究、非比較性研究、混合隨機對照試驗和觀察性研究之統合分析研究後，共納入 4 筆試驗登錄資料、7 筆期刊文獻、1 筆文獻更正資料、63 筆研討會摘要，並輔以 1 筆於 EMA 網站尋得之藥品上市評估報告。

「CRSwNP 成人」的資料經全文審視後，排除沒有區分有無鼻息肉的 CRS 之資料、敘述性系統性文獻回顧、僅有研討會摘要之統合分析研究、沒有單獨針對本案藥品之統合分析研究後，共納入 2 筆試驗登錄資料、33 筆期刊文獻、1 筆文獻更正資料、51 筆研討會摘要，並輔以 2 筆分別於 EMA 和 U.S. FDA 網站尋得之藥品上市評估報告。以下依照不同適應症來統整和摘述研究結果。

A. 6 歲以上且未滿 12 歲之中重度 AD 病人

針對此適應症共搜得之 76 筆資料，分別屬於 3 項 dupilumab 用於 6 歲以上且未滿 12 歲之中重度 AD 兒童病人之隨機對照試驗 (randomised controlled trial, RCT) 和 1 項開放性延伸 (open-label extension, OLE) 研究。其中，僅 1 項用於「重度」AD 兒童病人的 LIBERTY AD PEDS 試驗已完成且已發表研究結果，其伴隨之 OLE 研究正在進行中，本報告以試驗登錄資料[41, 42]、期刊文獻[43-49]和上市評估報告[50]為主來摘述試驗結果，並視情況輔以研討會摘要。其餘 2 項用於「中重度」AD 兒童和青少年病人的試驗正在進行中，尚未報告研究結果[51, 52]。

在搜得之臨床證據中，缺乏「用於中度 AD 兒童病人」和「與 cyclosporin 相比用於 AD 兒童病人」之直接或間接比較證據。在間接比較的部分，因為 AD 兒童病人的臨床試驗數量較少，故雖有研究意圖分別針對兒童和成年病人進行間接比較，但最後可執行的僅有成年病人的部分[53, 54]或僅有綜合兒童和成年病人的結果[55]，故缺乏相關比較結果。

a. LIBERTY AD PEDS

I. 試驗設計[41, 43, 50]

LIBERTY AD PEDS 試驗為由 Regeneron 製藥公司和 Sanofi 公司共同資助的第三期、雙盲、隨機對照試驗，並伴隨一項 OLE 研究，試驗執行的地區為北美洲和歐洲。試驗旨在比較 dupilumab, TCS 和 安慰劑, TCS 用於 6 歲至 11 歲的重度 AD 病人的療效和安全性。研究設計方法整理於表九。

表九 LIBERTY AD PEDS 試驗設計方式[41, 43, 50]

病人 群	主要納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在 1 年前依照美國皮膚科學會共識標準^{aa}診斷為 AD 的 6 至 11 歲兒童。 2. IGA^h 達 4 分。 3. EASI^f 達 21 分以上。 4. 病灶影響的身體表面積達 15% 以上。 5. 每週平均最差搔癢分數(搔癢數字評定量表[NRS]^{bb})達 4 分以上。 6. 體重達 15 公斤以上。 7. 前 6 個月的病歷資料顯示外用藥物治療的反應不佳。 8. 試驗開始前 7 天穩定每天 2 次使用保濕劑(至少 11 次)。
	主要排除條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用中效 TCS 曾產生嚴重副作用。 2. 2 週內曾使用過 TCI。 3. 4 週內曾使用免疫抑制劑、免疫調節藥物或光照治療 4. 16 週(或 5 個半衰期內)曾使用生物製劑，或 6 個月內曾使用 rituxumab 或消除細胞 (cell-depleting agents) 之藥物。
導入 期治 療	在試驗介入開始前 14 天 (day -14) 應開始使用 TCS，依試驗人員評估 IGA 調整使用頻率；隨機分派前 7 天應開始使用保濕劑。	
治療 組	Q2W 療程組	治療方式為 <u>dupilumab Q2W, TCS</u> ，並使用中效 TCS；dupilumab 使用劑量如下： 體重 15 至 <30 公斤：起始劑量 200 mg，維持劑量 100 mg。 體重 ≥ 30 公斤：起始劑量 400 mg，維持劑量 200 mg。
	Q4W	治療方式為 <u>dupilumab Q4W, TCS</u> ，TCS 的部分同上；而無論

^{aa} 必要條件：搔癢、濕疹；重要充分條件：初次發作時年紀輕、異位性體質 (atopy，有家族史或 IgE 反應)、乾燥症 (xerosis)；次要充分條件：異位性血管反應 (atypical vascular responses)、皮膚角質化突起 (keratosis pilaris)、手掌紋路增生較密 (hyperlinear palms) 或魚鱗癬 (ichthyosis)、眼部或眼周變化、其他區域如口周、耳周有病灶、毛囊周圍病灶明顯 (perifollicular accentuation) 或苔癬化或搔癢疹病變。排除條件：排除疥瘡、脂漏性皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎、魚鱗癬、皮膚淋巴瘤、乾癬、免疫缺陷疾病。

^{bb} 搔癢數字評定量表 (Pruritus Numerical Rating Scale, Pruritus NRS) 用來評估病人的搔癢程度，分數為 0 至 10 分，代表病人 24 小時內平均的搔癢程度，分數愈高代表搔癢程度愈強，成人的最小重要差異為 3 分，青少年為 4 分[3]。試驗中每天詢問受試者 2 次，取較差的分数。

	療程組	體重，dupilumab 的起始劑量 600 mg，維持劑量 300 mg。
安慰劑組		治療方式為 <u>安慰劑, TCS</u> ，TCS 的部分同上。
合併治療		病人在試驗過程中仍需持續使用保濕劑，但在訪視前至少 8 小時不應使用以利評估皮膚乾燥程度。保濕劑雖不限種類但不應使用處方藥或含有添加劑的保濕劑。保濕劑與 TCS 使用間隔建議為 60 分鐘，但並非強制。
救援治療		當研究人員經 IGA 評估達 4 分或發生無法耐受症狀時，可使用強效 TCS 作為救援治療，但禁止使用超強效 TCS；此時病人仍可繼續接受試驗藥品介入。若使用全身性皮質類固醇或非類固醇性免疫抑制藥物作為救援性治療時，則應永久停止試驗藥品介入並於使用救援藥物前進行療效與安全性評估。
治療追蹤方式		預計招募 240 位受試者，以體重 (<30 公斤和 ≥ 30 公斤) 和地區 (北美洲和歐洲) 分層並以 1:1:1 隨機分派 <u>dupilumab Q2W, TCS</u> 、 <u>dupilumab Q4W, TCS</u> 組和 <u>安慰劑, TCS</u> 組。受試者在進入試驗的前兩週會標準化 TCS 的治療，再接受 16 週的試驗藥品治療，未進入 OLE 研究的受試者會再追蹤 12 週。
指標	共同主要	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在第 16 週 IGA 達到 0 或 1 分的比例。 2. 在第 16 週 EASI 與基礎期相比進步達 75% 以上的比例 (EASI-75)。
	次要	<p>與基礎期相比，16 週時：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. EASI 分數改變百分比 2. EASI 進步達 50% 以上的人數比例 (EASI-50) 3. 每天最差搔癢 NRS 分數之週平均變化百分比 4. 每天最差搔癢 NRS 分數平均改善 4 分以上的人數比例 <p>其他指標包含：病灶影響體表面積改變量 SCORAD 改變百分比、濕疹病人自我評分量表 (POEM)^{cc} 改變量、兒童皮膚學生活品質指標 (CDLQI) 改變量、安全性。</p>
統計分析方法		療效結果為分析治療意向 (intention-to-treat, ITT) 族群，並在調整分層因子下，以 Cochran-Mantel-Haenszel test 比較 2 組之主要療效指標，若病人有進行救援治療或遺失資料則視為無治療反應者。分析使用的第一型錯誤率為 0.05，並以階層的方式控制多重比較。分析時，會先比較 <u>dupilumab Q2W, TCS</u> 組和 <u>安慰劑, TCS</u> 組的兩項主要療效指標 (先 16 週 IGA 比例，再 EASI-75)，若此指標達到統計顯著性，便以同樣原則依序比較次要指標 (如上列順序)；當上述分析皆達統計顯著性時，再

^{cc} 濕疹病人自我評分量表 (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) 為病人自我評估皮膚炎症狀 (乾燥、瘙癢、脫皮、龜裂、失眠、出血和水泡) 的問卷，評估每週有症狀的天數，分數範圍為 0 至 28 分，17 分以上代表有嚴重的症狀，最小重要差異為 4 分[3]。

以同樣的方法和流程分析比較 <u>dupilumab Q4W, TCS</u> 組和 <u>安慰劑, TCS</u> 組。安全性則是分析至少使用一劑試驗藥品之受試者。

II. 病人基礎特性

於 2017 年 11 月至 2019 年 2 月間，試驗共納入 367 位受試者，各組間的基礎特性大致平衡(表十)，病人平均年齡約為 8 歲，約 5 成為男性，亞裔僅佔 8%，平均罹患 AD 時間為 7 年，EASI 平均值介於 37 至 39 分，92% 有 1 種以上異位性體質共病（如氣喘、過敏性鼻炎、食物過敏、過敏性結膜炎等）、約三分之一病人曾接受過全身性治療（分母為安全性群體[N=362]）、平均影響體表面積約為 55% 至 60%。

表十 LIBERTY AD PEDS 試驗受試者基礎特性[43]

	<u>安慰劑, TCS</u> 123 人	<u>Dupilumab (300 mg Q4W), TCS</u> 122 人	<u>Dupilumab (100 mg /200 mg Q2W), TCS</u> 122 人
平均年齡 (標準差), 歲	8.3 (1.8)	8.5 (1.7)	8.5 (1.7)
男性, n (%)	61 (49.6)	57 (46.7)	65 (53.3)
亞裔, n (%)	13 (10.6)	5 (4.1)	10 (8.2)
體重分組, n (%)			
<30 公斤	61 (49.6)	61 (50.0)	63 (51.6)
≥30 公斤	62 (50.4)	61 (50.0)	59 (48.4)
AD 病史, 平均年數(標準差)	7.2 (2.2)	7.4 (2.4)	7.2 (2.3)
EASI 平均分數(標準差)	39.0 (12.0)	37.4 (12.5)	37.3 (10.9)
每週平均每日搔癢 NRS 分數 (標準差)	7.7 (1.5)	7.8 (1.6)	7.8 (1.5)
SCORAD 平均分數(標準差)	72.9 (12.0)	75.6 (11.7)	72.3 (10.8)
CDLQI 平均分數(標準差)	14.6 (7.4)	16.2 (7.9)	14.5 (6.8)
POEM 平均分數(標準差)	20.7 (5.5)	21.3 (5.5)	20.5 (5.5)
安全性分析族群	120 人	120 人	122 人
曾接受過之全身性 AD 治療藥品, n(%)	36 (30.0)	42 (35.0)	40 (32.8)
類固醇	17 (14.2)	25 (20.8)	30 (24.6)
非類固醇之免疫抑制劑	22 (18.3)	23 (19.2)	16 (13.1)
Azathioprine	0	2 (1.7)	2 (1.6)
Cyclosporin	12 (10.0)	17 (14.2)	11 (9.0)
Methotrexate	11 (9.2)	7 (5.8)	3 (2.5)
Mycophenolate	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)

	<u>安慰劑, TCS</u> 123 人	<u>Dupilumab (300 mg Q4W), TCS</u> 122 人	<u>Dupilumab (100 mg /200 mg Q2W), TCS</u> 122 人
嗜酸性白血球中位數(IQR), cells/ μ L	700 (400 to 1100)	800 (400 to 1100)	600 (400 to 1200)
TCS, topical corticosteroids; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks ;AD, atopic dermatitis; EASI, Eczema Area and Severity Index; NRS, Numerical Rating Scale; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; CDLQI, Children’s Dermatology Life Quality Index; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; IQR, interquartile range。			

III. 相對療效結果[41, 43, 47]

此試驗於 2019 年 9 月完成，共有 95.6% (351 人) 的受試者完成治療，並於第 16 週進行最終評估，相對療效結果整理於表十一。在疾病嚴重度的部分，2 個 dupilumab, TCS 組別在 IGA 達到 0 或 1 分的比例和 EASI 改善 75% 的比例上皆優於 安慰劑, TCS 組。在病人報告病徵的部分，2 個 dupilumab, TCS 組別的 POEM 改變量也達到具臨床意義的進步 (閾值為 4 或 6 分，後者為試驗資料計算定義而來[47])，且 2 個 dupilumab, TCS 組別在 POEM 改變量和搔癢 NRS 進步 4 分以上的比例上皆優於 安慰劑, TCS 組。在生活品質的部分，2 個 dupilumab, TCS 組別的 CDLQI^x 進步分數皆達到有臨床意義的進步 (6 分，此閾值為 dupilumab 試驗資料計算定義而來[47])，且 2 個 dupilumab, TCS 組別的結果皆優於 安慰劑, TCS 組。30 公斤以上和未滿 30 公斤的嚴重 AD 兒童的療效結果相當。

EMA 報告指出，以 dupilumab, TCS 治療的病人不需使用 TCS 天數的比例較高 (nominal $p < 0.01$)，每週平均使用的 TCS 劑量較低 (nominal $p < 0.01$)，且較少病人需要救援治療，這些結果表示 dupilumab 可能可以減少兒童的類固醇使用量[50]。

表十一 LIBERTY AD PEDS 試驗的相對療效結果 (皆在階層分析中) [41, 43]

	<u>安慰劑, TCS</u> 123 人	<u>Dupilumab (300 mg Q4W), TCS</u> 122 人	<u>Dupilumab (100 mg/200 mg Q2W), TCS</u> 122 人
醫師評估疾病嚴重度			
IGA 達 0 或 1 分*, n (%)	14 (11.4)	40 (32.8)	36 (29.5)
比例差異, % (95% CI)	比較組	21.4 (11.4 to 31.5) ⁷	18.1 (8.3 to 28.0) ¹
達 EASI-75*, n (%)	33 (26.8)	85 (69.7)	82 (67.2)
比例差異, % (95% CI)	比較組	42.8 (31.5 to 54.2) ⁸	40.4 (29.0 to 51.8) ²
EASI 改變比例, %	-48.6	-82.1	-78.4
比例差異, % (95% CI)	比較組	-33.4 (-40.1 to -26.8) ⁹	-29.8 (-36.3 to -23.2) ³

	<u>安慰劑, TCS</u>	<u>Dupilumab (300 mg Q4W), TCS</u>	<u>Dupilumab (100 mg/200 mg Q2W), TCS</u>
	123 人	122 人	122 人
達 EASI-50, n (%)	53 (43.1)	111 (91.0)	101 (82.8)
比例差異, % (95% CI)	比較組	47.9 (37.8 to 58.0) ¹⁰	39.7 (28.7 to 50.7) ⁴
SCORAD 平均改變比例(標準誤)	-29.8 (2.3)	-62.4 (2.1)	-60.2 (2.1)
改變比例平均差異, % (95% CI)	比較組	-32.6 (-38.6 to -26.6) ²²	-30.4 (-36.3 to -24.5) ¹⁹
病人報告病徵			
POEM 平均改變分數(標準誤)	-5.3 (0.7)	-13.6 (0.7)	-13.4 (0.7)
改變分數平均差異(95% CI)	比較組	-8.3 (-10.1 to -6.4) ²⁰	-8.1 (-10.0 to -6.3) ¹⁷
每週平均每日搔癢 NRS 的平均改變比例(標準誤)	-25.9 (2.9)	-54.6 (2.9)	-57.0 (2.8)
改變比例平均差異, % (95% CI)	比較組	-28.6 (-36.5 to -20.8) ¹¹	-31 (-38.8 to -23.3) ⁵
每週平均每日搔癢 NRS 進步 4 分以上, n/基礎值 4 分以上者 (%)	15/122 (12.3)	61/120 (50.8)	70/120 (58.3)
改變比例平均差異, % (95% CI)	比較組	38.5 (27.9 to 49.2) ¹²	46 (35.5 to 56.6) ⁶
健康相關生活品質指標			
CDLQI 平均改變分數(標準誤)	-6.4 (0.5)	-10.6 (0.5)	-10.7 (0.5)
改變分數平均差異, % (95% CI)	比較組	-4.2 (-5.6 to -2.9) ²¹	-4.3 (-5.6 to -3.0) ¹⁸
上標之數字(1 至 22)為統計階層分析之順序, 表中所有比較結果皆有達統計顯著性。			
* 共同主要療效指標。			
TCS, topical corticosteroids; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks ; IGA, Investigator's Global Assessment; CI, confidence interval; EASI, Eczema Area and Severity Index; NRS, Numerical Rating Scale; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; IQR, interquartile range。			

在長期療效的部分, 有一項評估 dupilumab 用於 6 個月以上至未滿 18 歲 AD 病人的安全性的 OLE 研究正在進行中。此 OLE 研究包含第 IIa 期試驗和 LIBERTY AD PEDS 試驗的受試者, 其中第 IIa 期試驗的第 1 年 OLE 研究結果已發表於期刊, 本報告主要參考含有 LIBERTY AD PEDS 試驗受試者的初步研究結果, 資料來自 EMA 報告和 Cork 等人的研討會摘要。根據 EMA 上市評估報告, OLE 研究的兒童病人部分共納入第 IIa 期試驗的 33 位受試者和 LIBERTY AD PEDS 試驗的 335 位受試者。此 368 位受試者在 OLE 研究的起始療程劑量為 Q4W 注射 300 mg dupilumab, 若治療反應不佳再調整為 Q2W 注射 dupilumab (60 公斤以上為 300 mg, 未滿 60 公斤為 200 mg), 並治療至第 104 週, 追蹤至第 120 週。Cork 等人發表的研討會摘要, 則公布了 LIBERTY AD PEDS 試驗進入 OLE 研究的受試者 (共 321 人) 的第一年結果。2 項資料的 OLE 初步結果整理於表十二, 整體來說 dupilumab 的治療反應可能至少維持 52 週[50, 56]。

表十二 OLE 研究的 6 至 11 歲受試者初步療效結果[50, 56]

	基礎值	第 16 週	第 28 週	第 52 週	第 104 週
EMA 報告(共 368 人)					
IGA 達 0 或 1 分人數, n/評估人數(%)	65/368 (17.7)	96/281 (34.2)	75/191 (39.3)	20/40 (50.0)	17/33 (51.5)
達 EASI-75, n/評估人數(%)	151/368 (41.0)	195/281 (69.4)	139/191 (72.8)	33/40 (82.5)	23/30 (76.7)
達 EASI-50, n/評估人數(%)	251/368 (68.2)	254/281 (90.4)	181/191 (94.8)	37/40 (92.5)	29/30 (96.7)
Cork 等人研討會摘要(共 321 人)					
IGA 達 0 或 1 分人數, n/評估人數(%)	62/321 (19.3)	無資料	無資料	104/257 (40.5)	無資料
達 EASI-75, n/評估人數(%)	142/321 (44.2)	無資料	無資料	210/257 (81.7)	無資料
達 EASI-50, n/評估人數(%)	230/321 (71.7)	無資料	無資料	250/257 (97.3)	無資料
IGA, Investigator's Global Assessment; EASI, Eczema Area and Severity Index。					

IV. 相對安全性結果[43, 50, 56]

LIBERTY AD PEDS 試驗和 OLE 研究的安全性結果整理於表十三。LIBERTY AD PEDS 試驗共有 362 人至少使用 1 劑試驗藥品，使用 dupilumab, TCS 的病人發生任何不良反應的比例在字面上較安慰劑, TCS 組低，發生嚴重不良事件的人數則相似，且沒有人發生治療相關嚴重不良事件，也沒有人死亡。安慰劑, TCS 組在發生感染和寄生蟲感染的比例在字面上較高。使用 dupilumab, TCS 的病人在發生注射部位反應的比例較高，且發生結膜炎的比例也較高（使用 dupilumab 100 mg Q2W, TCS 的病人為 20.6% 最高），嚴重度多為輕度到中度，有 1 人因細菌性結膜炎終止治療。EMA 的評估報告指出，使用 dupilumab 的受試者有觀察到嗜酸性白血球上升的情形，但沒有產生臨床後果，且與成人試驗中觀察到的情況一致。與 LIBERTY AD PEDS 試驗的安全性結果相比，EMA 評估報告和 Cork 等人的研討會摘要報告的 OLE 研究的嚴重不良事件比例有略微偏高的趨勢，dupilumab 的嚴重不良事件比例依序為 0.8%、2.4%、4.7%。

表十三 LIBERTY AD PEDS 試驗和 OLE 研究的安全性結果[43, 50]

安全性結果, n (%)	LIBERTY AD PEDS 試驗			OLE 研究 ^s
	<u>安慰劑, TCS</u>	<u>Dupilumab (300 mg q4w), TCS</u>	<u>Dupilumab (100 mg/200 mg q2w), TCS</u>	Dupilumab
	120 人	120 人	122 人	368 人

任何不良事件	88 (73.3)	78 (65.0)	82 (67.2)	219 (59.5)
治療相關任何不良事件	13 (10.8)	24 (20.0)	30 (24.6)	52 (14.1)
嚴重不良事件	2 (1.7)	2 (1.7)	0	9 (2.4)
治療相關嚴重不良事件	0	0	0	0
不良事件導致治療終止	2 (1.7)	0	2 (1.6)	2 (0.5)
感染和寄生蟲感染	61 (50.8)	52 (43.3)	49 (40.2)	無資料
結膜炎*	5 (4.2)	8 (6.7)	18 (14.8)	無資料
角膜炎#	0	0	1 (0.8)	無資料
皮膚感染 [§]	16 (13.3)	7 (5.8)	10 (8.2)	無資料
注射部位反應	7 (5.8)	12 (10.0)	13 (10.7)	無資料
疱疹病毒感染	6 (5.0)	2 (1.7)	4 (3.3)	無資料

TCS, topical corticosteroids; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks

* 結膜炎定義包括結膜炎、過敏性結膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎和異位性角膜炎。

角膜炎定義包括角膜炎、潰瘍性角膜炎、過敏性角膜炎、異位性角膜炎和眼部單純皰疹。

§ 皮膚感染為根情況判斷，包括細菌、病毒和真菌感染。

§ 涵蓋第IIa期試驗與 LIBERTY AD PEDS 試驗，不同追蹤時間長度的結果。Cork 等人研討會摘要報告任何不良事件比例為 79.4%，嚴重不良事件比例為 4.7%。[56]

b. 其他試驗資訊

除上述試驗外，尚有 2 項用於中重度 AD 兒童之隨機對照試驗正在執行中，相關資訊摘錄如下。一項由 Sanofi 公司和 Regeneron 製藥公司共同資助的多中心、雙盲、隨機對照試驗 (NCT04678882)，其研究旨在比較安慰劑、TCS 和 dupilumab, TCS 用於 6 個月至 17 歲的中重度 AD 日本病人的療效和安全性。主要療效指標為 EASI 進步 75% 的比例。試驗於 2021 年開始，預計招募 62 位受試者，且於 2023 年完成試驗[51]。

另一項為由荷蘭 Erasmus 醫學中心和荷蘭衛生研究與發展組織共同資助的單盲、隨機對照試驗 (NCT04878770)，其研究旨在比較 TCS、cyclosporin, TCS、dupilumab, TCS 用於 2 歲至 18 歲的中和重度 AD 病人的療效和安全性。主要療效指標為 EASI 改變量。試驗正在招募受試者，將收納 318 位病人，預計於 2025 年完成試驗[52]。

B. CRSwNP 成年病人

納入之 89 筆 CRSwNP 資料中，分別屬於 5 項隨機對照試驗、2 項統合分析研究、4 項間接比較研究，整理如下：

- LIBERTY NP SINUS-24 和 SINUS-52 隨機對照試驗：16 筆期刊文獻[57-

- 72]、1 筆文獻更正、42 筆研討會摘要、2 筆上市評估報告[73, 74]。
- 第 IIa 期 ACT12340 隨機對照試驗：7 筆期刊文獻[75-81]、9 筆研討會摘要。
 - 第 IV 期隨機對照試驗：1 筆試驗登錄資料[82]
 - EVEREST 隨機對照試驗：1 筆試驗登錄資料[83]、1 筆期刊文獻[84]、2 筆研討會摘要[85, 86]。
 - 統合分析研究：Cong 等人[14, 87]、Agache 等人[15]。
 - 間接比較研究：Boechat 等人[88]、Cai 等人[89]、Oykhman 等人[90]、Wu 等人[91]。

以下依照對照組為安慰劑、標準治療方式或其他藥品，來進行介紹，並主要參考期刊文獻和上市評估報告內容，視情況輔以其他資料。

a. 比較品為安慰劑或標準治療方式

I. 納入研究的基本資料

比較品為安慰劑的臨床試驗共有 3 項，為 Sanofi 公司和 Regeneron 製藥公司共同資助第 IIa 期的 ACT12340 隨機對照試驗、第 III 期的 LIBERTY NP SINUS-24 和 SINUS-52 隨機對照試驗。比較品為安慰劑的統合分析研究為 Cong 等人進行並更新的 Cochrane 系統性文獻回顧和 Agache 等人為協助 EAACI 建立指引所進行的系統性文獻回顧。2 類研究資訊整理於表十四和表十五。

表十四 系統性文獻回顧簡介[14, 15, 87]

	Chong 等人, 2020、2021	Agache 等人, 2021
研究目的	探討生物製劑治療 CRS 之效果，並持續更新文獻回顧。	為 EAACI 的生物製劑治療 CRSwNP 指引提供證據。
研究方法	系統性文獻回顧暨統合分析	系統性文獻回顧暨統合分析
目標病人	CRSwNP 和 CRSsNP 病人	12 歲以上經鼻內局部類固醇固醇噴劑治療仍持續有症狀的 CRSwNP
介入與比較對象	介入：單株抗體 比較對象：安慰劑、無治療、手術 共同治療：鼻內類固醇	介入：生物製劑 比較對象： <u>安慰劑</u> ， <u>標準治療</u>
納入研究指標	主要：疾病相關生活品質、疾病嚴重度(病人報告疾病症狀)、嚴重不良事件。 次要：避免手術、其他疾病評估方式(內視鏡或 CT 檢查分數)、整體健康相關生活品質、不良事件(鼻咽炎) 評估時間點分為 3 至 6 個月、6 至 12 個月、12 個月以上。	重要性高：鼻息肉復發、需要手術或 OCS、安全性。 重要：救援治療、局部類固醇、生活品質、嗅覺。 重要性低：NPS ^P 、CT 分數、症狀分數。

	Chong 等人, 2020、2021	Agache 等人, 2021
納入研究設計	隨機對照研究和準(quasi)隨機對照研究，且至少追蹤3個月。	隨機對照研究和經濟評估研究
評估工具	Cochrane 第二版偏差風險(risk of bias 2, ROB-2)評估工具、證據等級(GRADE)評估工具	Cochrane ROB 評估工具、GRADE 評估工具
納入之 dupilumab 研究和人數	LIBERTY NP SINU-24 (276 人)、LIBERTY NP SINU-52 (448 人)、ACT12340 (60 人)	LIBERTY NP SINU-24 (276 人)、LIBERTY NP SINU-52 (448 人)
出資者	National Institute for Health Research 等	European Academy of Allergy and Clinical Immunology

表十五 臨床試驗簡介[57, 73-75]

	ACT12340	LIBERTY NP SINUS-24	LIBERTY NP SINUS-52
研究設計	2013 至 2014 年於美國和歐洲進行之第 IIa 期雙盲、隨機對照試驗。	2016 至 2018 年進行的第 III 期國際性、多中心、雙盲、隨機對照試驗。亞洲僅有日本加入 SINUS-52 試驗。	
受試者主要納入與主要排除條件	<p>18 至 65 歲的雙側 CRSwNP 病人、已使用鼻內類固醇治療至少 2 個月、雙側內視鏡 NPS\geq5 分且任一側至少 2 分、合併有下列 2 種症狀：鼻塞或濃鼻涕、臉部壓痛、嗅覺降低或喪失。</p> <p>排除前 6 個月進行鼻手術或曾進行 2 次以上鼻竇手術之病人、前 2 個月使用過類固醇、生物製劑、免疫抑制劑的病人。</p> <p>5 成的病人須合併有氣喘。</p>	<p>納入條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 歲以上的雙側 CRSwNP 病人 • 已使用鼻內類固醇治療至少 2 年或接受過鼻竇手術 • 雙側內視鏡 NPS^p\geq5 分且任一側至少 2 分 • 中度以上鼻塞^{dd}，以及 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 流鼻水或鼻涕倒流 (nasal discharge [anterior or posterior])，或 ▪ 嗅覺降低或喪失。 <p>排除條件：用力呼氣 1 秒量(FEV₁)\leq50%正常估計值的病人、進入試驗前 2 個月(或 5 個半衰期)使用過生物製劑或免疫抑制劑的病人、進入試驗前 130 天內曾接受抗 IgE 療法、進入試驗前 30 天內曾接受過 leukotriene 拮抗劑治療 (30 天前開始且持續治療者可進入試驗)、隨機分派前 6 個月內曾接受過鼻竇手術 (包含鼻息肉切除術)。</p>	
試驗介入分組與共同治療	<p>- <u>mometasone 鼻噴劑, dupilumab</u> (30 人)：起始劑量 600 mg dupilumab，之後每週(QW)注射 300 mg dupilumab 至第 16 週。</p> <p>- <u>mometasone 鼻噴劑, 安慰劑</u>(30 人)：治療 16 週。</p> <p>2 組皆追蹤至第 32 週</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 試驗期間允許使用鼻腔沖洗、全身性抗微生物製劑、短療程全身性類固醇、鼻竇手術。 • 試驗前 4 週為 mometasone furoate 鼻噴劑導入期 (run-in)。 • 試驗隨機分派會依有無氣喘、有無 NERD、先前是否接受過手術、國家分層。 	
		- <u>mometasone 鼻噴劑, dupilumab</u> (143 人)：Q2W 的 300 mg dupilumab 治療 24 週。	- <u>mometasone 鼻噴劑, dupilumab</u> (150 人)：Q2W 的 300 mg dupilumab 治療至 52 週。
		- <u>mometasone 鼻噴劑, 安慰劑</u> (133 人)：治療 24	- <u>mometasone 鼻噴劑, dupilumab</u> (145 人)：Q2W

^{dd} 病人報告鼻塞嚴重度 (patient-assessed nasal congestion severity score)，分數範圍為 0 至 3 分，0 分代表無症狀，3 分代表嚴重。收案條件須為 2 分以上，且接受隨機分派時週平均至少為 1 分。

		週。 2 組皆追蹤至第 48 週	的 300 mg dupilumab 治療 24 週，之後以 Q4W 治療至第 52 週。 - <u>mometasone 鼻噴劑，安慰劑</u> (133 人)：治療至 52 週。 3 組皆追蹤至第 64 週
指標	主要： 獨立評估之雙側 NPS 改變量 次要： Lund-Mackay CT 分數 ^{ee} 改變量、SNOT-22 改變量、UPSIT 嗅覺分數 ^{ff} 改變量、鼻塞嚴重度改變量、病人報告整體症狀 (visual analog scale, VAS) ^{gg} 改變量、安全性。	主要： 24 週時獨立評估之雙側 NPS ^p 改變量 ^{ll} ，與 24 週時每日鼻塞嚴重度評分改變量之月平均 關鍵次要： 24 週時獨立評估之 Lund-Mackay CT 分數改變量 ^{ll} 、病人報告整體症狀(VAS)改變量、每日嗅覺喪失情形、SNOT-22 改變量、UPSIT 嗅覺分數改變量。其中，SINUS-52 試驗的 dupilumab 300 mg Q2W 組會在主要指標通過檢定後依序檢定 NPS ^p 於 52 週時之改變量、鼻塞、SNOT-22 分數改變量。 其他： 需要全身性類固醇或鼻竇手術、安全性。	
統計方法	重複測量混合模式 (mixed-effect model with repeated measures)，控制變項包含分層變項 (氣喘、切片結果)、訪視、治療—訪視交互作用、NPS 基礎值、NPS 基礎值—交互作用。	連續變項使用 ANCOVA 進行統計檢定；遺漏值使用最差觀察值補值 (worst observation carried forward)。控制變項包含該指標之基礎值、氣喘、NERD、手術史、地區。	
受試者基礎特性	共納入 60 位受試者，(部分數值為本報告自行計算平均之估計值)平均年齡為 48 歲、57% 為男性、98% 為白人、平均鼻息肉病史為 9.6 年、58% 曾接受過 1 次以上鼻息肉手術、雙側 NPS 平均為 5.8 分、Lund-Mackay CT 分數平均為 18.7 分、SNOT-22 平均為 41.0 分、整體症狀 VAS 平均為 6.4 分、UPSIT	共納入 276 位受試者，平均年齡 50 歲、57% 為男性、僅 1 人為亞裔、平均鼻息肉病史為 11 年、72% 曾接受過鼻息肉手術、距離上次手術處理鼻息肉時間平均為 5.7 年、65% 曾在 2 年內使用全身性類固醇、雙側 NPS 平均為	共納入 448 位受試者，平均年齡 52 歲、62% 為男性、12% 為亞裔、平均鼻息肉病史為 11 年、58% 曾接受過鼻息肉手術、距離上次手術處理鼻息肉時間平均為 8.2 年、80% 曾在 2 年內使用全身性類固醇、雙側 NPS 平均 6.1 為分、Lund-Mackay

^{ee} Lund-Mackay computed tomography (CT) 分數，評估 6 區域的鼻竇混濁 (opacification) 的方式，每區依嚴重度評為 0 至 2 分，總分為 0 至 24 分，分數越高代表越嚴重。

^{ff} 賓州大學嗅覺檢定法 (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT)，共有 40 題的嗅覺測試，分數範圍為 0 至 40 分，分數越高代表嗅覺越好，分數 < 19 分則歸類為無嗅覺 (anosmia)。

^{gg} 鼻竇炎的視覺模擬量表 (visual analog scale, VAS)，由病人自我評估和報告整體症狀，分數範圍為 0 至 10 分，0 分代表症狀不討厭、10 分為最討厭的狀態，7 分以上代表嚴重；試驗未說明量表是否經過驗證。

	分數平均為 14.2 分、嗜酸性白血球平均為 430 cells/ μ L、總 IgE 平均為 167 IU/mL、氣喘比例為 58%。	5.8 分、Lund-Mackay CT 分數平均為 19.0 分、SNOT-22 平均為 49.4 分、整體症狀 VAS 平均為 7.7 分、UPSIT 分數平均為 14.6 分、嗜酸性白血球平均為 440 cells/ μ L、總 IgE 平均為 202 至 223 IU/mL、氣喘比例為 58%。	CT 分數平均為 18.0 分、SNOT-22 平均為 51.9 分、整體症狀 VAS 平均為 8.0 分、UPSIT 分數平均為 13.6 分、嗜酸性白血球平均為 430 cells/ μ L、總 IgE 平均為 211 至 282 IU/mL、氣喘比例為 60%。
<p>FEV1, forced expiratory volume in 1 second; SNOT-22, 鼻及鼻竇疾病評估量表 (Sino-Nasal Outcome Test-22, SNOT-22) 為健康相關生活品質量表, 分數範圍為 0 至 110 分, 分數越高代表生活品質越差, 最小重要差異為 8.9 或 12 分; UPSIT, The Smell Identification Test™ [UPSIT®]; VAS, visual analog score。</p> <p>¶NPS 與 Lund-Mackay CT 評分是由受遮蔽的獨立中央審查進行。</p>			

II. 主要相對療效結果[14, 15, 87]

由於兩項系統性文獻回顧暨統合分析皆非以 NPS 或鼻塞分數作為重要或主要結果，而是各自作者設定認為較為重要之指標，包含疾病相關生活品質、疾病嚴重度，或是鼻息肉復發、再次手術等，故本報告以上述系統性文獻回顧結果納入之指標為主要參考；相關指標皆整理於表十六。在健康相關生活品質的部分，dupilumab 相較於安慰劑可大幅改善第 24 週的 SNOT-22 分數（改變量平均差異 -19.61 分[95% CI -22.54 to -16.69]，證據確定性高），且此改善幅度可能可以延續至第 52 週。在病人報告症狀嚴重度的部分，dupilumab 相較於安慰劑可能可以大幅改善第 24 週的鼻竇炎症狀 VAS 分數(改變量平均差異 -3.00 分[95% CI -3.47 to -2.53]，證據確定性中等，因測量方式未經驗證而降級)。Dupilumab 相較於安慰劑可能可以大幅降低第 52 週的進行救援性手術的風險(相對風險 0.17 [95% CI 0.05 to 0.52]，證據確定性中等，作者因不知救援性手術的定義而降級)，可能可以降低第 24 週的鼻息肉大小(雙側 NPS 改變量平均差異 -1.80 分[95% CI -2.25 to -1.35]，證據確定性中等，因測量方式未經驗證而降級)，及可降低第 52 週的鼻竇混濁情形(Lund-Mackay CT 分數改變量平均差異 -7 分[95% CI -9.61 to -4.39]，證據確定性高)。但目前缺乏治療 52 週之後的長期療效證據。

SINUS-24 和 SINUS-52 試驗的共同主要療效指標為雙側 NPS 分數改變量和鼻塞嚴重度評分改變量，在第 24 週時，dupilumab 組在共同主要療效指標上皆統計顯著優於安慰劑組，且關鍵次要指標也呈現同樣的結論。

而根據此 2 試驗的第 24 週結果，與基礎值相比，dupilumab 組在第 24 週時主要指標雙側 NPS 分數改變量 (-1.9 和 -1.7 分) 和 UPSIT 分數改變量 (11.3 和 9.7 分) 皆達到試驗資料計算出的臨床意義閾值(分別為 1 分和 8 分)；SNOT-

22 平均改變量 (-30.4 和 -27.8 分) 為皆達到最小臨床重要意義 (閾值為 8.9 或 12 分)；而在 Lund-Mackay CT 分數改變量的部分，SINUS-24 試驗的結果 (-8.2 分[標準誤 0.3]) 有達到試驗資料計算出的臨床意義閾值 (5 分)，SINUS-52 試驗結果 (-5.2 分[標準誤 0.2]) 的信賴區間則可能跨越此閾值。兩項試驗中，dupilumab 組上述各項指標皆優於安慰劑組，且亦達統計上顯著差異[57,66]。而在 SINUS-52 試驗中，dupilumab 組在 52 週之 NPS 分數改變量、鼻塞分數、SNOT-22 改變量與安慰劑組相比亦皆有達到統計上顯著差異。

表十六 Chong 等人系統性文獻回顧中，CRSwNP 的重要療效統合分析結果[14, 15]

結果(追蹤時間)	人數 (研究數)	安慰劑組 統合分析 後效應值	Dupilumab 與安慰劑 比較結果(95% CI)	證據確定性* (資料來源)
健康相關生活品質		中位數	改變量平均差異	
SNOT-22 分數(16 至 24 週) [#] (範圍 0 至 110 分，分數越低越好)	784 (3 RCTs)	40.5 分	-19.61 分 (-22.54 to -16.69)	高 (Cong 等人)
病人報告症狀嚴重度		中位數	改變量平均差異	
症狀 VAS 改變量(16 至 24 週) (範圍 0 至 10 分，分數越低越好)	784 (3 RCTs)	-1.3 分	-3.0 分 (-3.47 to -2.53)	中 (Cong 等人)
需要手術或 OCS		發生率	相對風險	
救援性手術治療(24 至 52 週) (以手術作為救援治療的比例)	725 (2 RCTs)	7.7%	0.17 (0.05 to 0.52)	中 (Cong 等人)
救援性手術或 OCS 治療(24 週) (以手術或 OCS 作為救援治療的比例)	724 (2 RCTs)	33.9%	0.28 (0.20 to 0.39)	中 (Agache 等人)
客觀疾病嚴重度		中位數	改變量平均差異	
雙側 NPS 分數(16 至 24 週) ^{\$} (範圍 0 至 8 分，分數越低越好)	784 (3 RCTs)	5.94 分	-1.80 分 (-2.25 to -1.35)	中 (Cong 等人)
Lund-Mackay CT 分數(16 至 52 週) (範圍 0 至 24 分，分數越低越好)	784 (3 RCTs)	17.9 分	-7 分 (-9.61 to -4.39)	高 (Cong 等人)
嗅覺		分數	改變量平均差異	
UPSIT 分數(24 週) (範圍 0 至 40 分，分數越高越好)	724 (2 RCTs)	無資料	10.54 分 (9.24 to 11.84)	高 (Agache 等人)

CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; VAS, visual analogue scale; OCS, oral corticosteroids; NPS, nasal polyp score; CT, computed tomography; UPSIT, University of Pennsylvania smell identification test.

* 證據確定性(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations, GRADE)共分 4 級，分別為高、中、低、非常低。

[#] Agache 等人分析第 52 週的 SNOT-22 改變量平均差異為 -21.0 (95%CI -25.5 to -16.5)。

^{\$} Agache 等人分析第 52 週的雙側 NPS 改變量平均差異為 -2.4 (95% CI -2.8 to -2.0)。

III. 次族群結果[58-60, 73, 74]

系統性文獻回顧研究中的資訊皆來自 CRSwNP 隨機對照試驗，然而試驗中納入之受試者並不完全符合本案建議之給付條件，故於此補充 SINUS-24 試驗和 SINUS-52 試驗的次族群療效資訊（表十七）；惟次族群人數較少、未考慮多重檢定問題、部分次族群結果為試驗後分析、不確定次族群之基礎特性是否平衡，且 SINUS-24 試驗和 SINUS-52 試驗在部分交互作用的分析上結果不一致，須謹慎解次族群結果。

EMA 的上市評估報告提到，SINUS-24 試驗在年齡、性別、地區、種族、體重、BMI、過去 2 年全身性類固醇使用情形、手術、氣喘或 NERD 的次族群 NPS 結果，與整體的結果相似。然而，SINUS-52 試驗的次族群 NPS 結果則顯示在年齡（<65 歲病人改善幅度較高）、族裔（非西班牙或拉丁裔病人的改善幅度較高）、BMI（相較於 BMI ≥ 30 的病人，BMI <30 的病人改善幅度較高）上偵測到有交互作用的可能性[73]。

試驗的事後分析結果顯示，依照距離最近一次手術時間來區分，前次手術時間未滿 3 年的病人在第 24 週 NPS 分數和 Lund-Mackay CT 分數的改善幅度上，可能較前次手術時間滿 5 年以上的病人多[60]；但此結果受限於事後分析、不同術後時間組別的病人基礎特性不平衡（如年齡、手術次數、鼻息肉大小等）、每一組的樣本數較少、未考慮多重比較等問題，而具不確定性。

表十七 SINUS-24 和 SINUS-52 試驗的次族群療效結果

次族群結果 (追蹤時間，臨床試驗[無標示則為綜合 SINUS-24 與 SINUS-52 之結果])	總人數或安慰劑 /dupilumab 人數	比較結果(95% CI)
SNOT-22 分數		改變量平均差異
曾接受鼻竇手術[58]	186/266	-20.9 (-24.2 to -17.6)
日本(第 52 週 SINUS-52，僅引用 Q2W 組結果)[59]	16/16	-18.9 (-29.1 to -8.8)
鼻竇炎 VAS 改變量		改變量平均差異
日本(第 52 週 SINUS-52，僅引用 Q2W 組結果)[59]	16/16	-5.2 (-7.5 to -3.0)
需要手術治療		相對風險
曾接受鼻竇手術(第 52 週)[58]	187/272	0.23 (0.08 to 0.69)
雙側 NPS 分數		改變量平均差異
<65 歲(第 24 週)[73]	598	-2.06 (-2.32 to -1.80)
≥65 歲(第 24 週)[73]	123	-1.18 (-1.68 to -0.68)
嗜酸性白血球<150 cells/μL (第 24 週 SINUS-24)[74]	16/19	-0.60 (-1.74 to 0.54)
嗜酸性白血球≥ 150 cells/μL (第 24 週 SINUS-24)[74]	112/118	-2.29 (-2.68 to -1.91)
嗜酸性白血球<150 cells/μL (第 24 週 SINUS-52)[74]	20/45	-1.48 (-2.09 to -0.86)

次族群結果 (追蹤時間，臨床試驗[無標示則為綜合 SINUS-24 與 SINUS-52 之結果])	總人數或安慰劑/dupilumab 人數	比較結果(95% CI)
嗜酸性白血球 ≥ 150 cells/ μ L(第 24 週 SINUS-52)[74]	125/237	-1.87 (-2.20 to -1.54)
嗜酸性白血球 < 300 cells/ μ L(第 24 週)[73]	298	-1.56 (-1.90 to -1.21)
嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/ μ L(第 24 週)[73]	422	-2.13 (-2.44 to -1.82)
嗜酸性白血球 < 500 cells/ μ L(第 24 週)[73]	497	-1.79 (-2.07 to -1.52)
嗜酸性白血球 ≥ 500 cells/ μ L(第 24 週)[73]	223	-2.16 (-2.59 to -1.73)
有氣喘和/或 NERD 病史(第 24 週 SINUS-24) [73]	169	-2.16 (-2.64 to -1.68)
有氣喘和/或 NERD 病史(第 24 週 SINUS-52) [73]	280	-1.97 (-2.35 to -1.59)
有氣喘病史(第 24 週 SINUS-24) [73]	160	-2.16 (-2.66 to -1.66)
有氣喘病史(第 24 週 SINUS-52) [73]	266	-2.01 (-2.40 to -1.62)
曾接受鼻竇手術[58]	186/271	-1.99 (-2.29 to -1.68)
亞裔(第 24 週 SINUS-52) [74]	17/34	-2.68 (-3.84 to -1.52)
日本(第 24 週 SINUS-52，僅引用 Q2W 組結果)[59]	16/16	-3.1 (-4.3 to -1.8)
日本(第 52 週 SINUS-52，僅引用 Q2W 組結果)[59]	16/16	-3.5 (-4.8 to -2.3)
Lund-Mackay CT 分數		改變量平均差異
曾接受鼻竇手術[58]	182/267	-6.27 (-6.97 to -5.57)
日本(第 52 週 SINUS-52，僅引用 Q2W 組結果)[59]	16/16	-7.5 (-10.9 to -4.0)
UPSIT 分數		改變量平均差異
曾接受鼻竇手術[58]	185/265	10.6 (9.1 to 12.1)
日本(第 52 週 SINUS-52，僅引用 Q2W 組結果)[59]	16/16	12.7 (7.8 to 17.7)

CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; VAS, visual analogue scale; OCS, oral corticosteroids; NPS, nasal polyp score; NERD, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-exacerbated respiratory disease; CT, computed tomography; UPSIT, University of Pennsylvania smell identification test。

IV. 安全性結果

安全性結果僅有追蹤至第 52 週的結果（表十八），缺乏更長期的安全性資料。Dupilumab 與安慰劑發生任何不良事件的風險可能相似（相對風險 0.95 [95% CI 0.89 to 1.02]，證據確定性中等）；系統性文獻回顧作者認為 dupilumab 也許可以降低嚴重不良事件的風險（相對風險 0.47 [95% CI 0.29 to 0.76]，證據確定性低，降級原因為人數少、嚴重不良事件少見、需要更多元的病人和更長的追蹤時間的研究）[14, 15]。

SINUS-24 和 SINUS-52 試驗的 24 週結果中（dupilumab 組 440 人，安慰劑組 282 人），dupilumab 組發生任何不良事件的比例高於安慰劑組 1% 的為：注射

部位反應 (3.4% vs. 1.8%)、關節痛 (3.2% vs. 1.8%)、高血壓 (2.7% vs. 1.1%)、失眠 (1.4% vs. 0%)、結膜炎 (1.4% vs. 0%)、注射部位腫脹 (1.4% vs. 0.4%)；dupilumab 組和安慰劑組發生治療相關不良事件的比例為 20% 和 16%，發生因不良事件終止治療的比例分別為 3% 和 5%，且第 52 週的結果相似[73]。

Dupilumab 組和安慰劑組分別有 7 人和 1 人發生結膜炎；分別有 2 人和 2 人發生具臨床症狀的嗜酸性白血球增多的嚴重不良事件，dupilumab 組為 1 例嗜酸性白血球增多症和 1 例嗜酸性肉芽腫多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)，安慰劑組有 2 例 EGPA (其中 1 例為在給予 1 劑 dupilumab 後，超過 300 天才發生)。Dupilumab 組和安慰劑組各有 1 人死亡，皆與試驗藥品無關[57, 73]。

表十八 Chong 等人與 Agache 等人對 CRSwNP 的安全性統合分析結果[14, 15]

結果(追蹤時間)	人數 (研究數)	安慰劑 發生率	Dupilumab 發生率(95% CI)	相對風險 (95% CI)	證據確定性* (資料來源)
任何不良事件 (52 週)	447 (2 RCTs)	90.7%	無資料	0.95 (0.89 to 1.02)	中 (Agache 等人)
嚴重不良事件 (16 至 52 週)	782 (3 RCTs)	12.5%	5.9% (3.6 to 9.5)	0.47 (0.29 to 0.76) [#]	低 (Cong 等人)
鼻咽炎和喉嚨痛 (16 至 52 週)	783 (3 RCTs)	21.1%	20.0% (15.2 to 26.4)	0.95 (0.72 to 1.25)	低 (Cong 等人)

CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial。

*證據確定性(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations, GRADE)共分 4 級，分別為高、中、低、非常低。

[#] Agache 等人分析 447 人(2 RCTs)的相對風險結果為 0.61 (95% CI 0.31 to 1.17)。

V. 其他進行之試驗

由蒙特婁大學醫學中心資助的第 IV 期、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的真實世界試驗，試驗為比較 dupilumab 與安慰劑作為 mometasone 鼻噴劑的附加療法用於計畫要進行鼻竇手術的 CRSwNP 成年病人的療效，其旨在探討藉由在手術前後期間使用 dupilumab 控制第 2 型發炎情形，是否能預防術後復發。治療方式為在手術前 4 週開始治療，並持續至手術後 8 週，用以減少手術時和術後恢復期的第 2 型發炎情形。主要療效指標為是否復發黏膜腫脹。此試驗正在招募受試者，預計收納 24 位病人，並於 2024 年完成[82]。

b. 比較品為其他藥品

I. 直接比較研究：EVEREST 隨機對照試驗

EVEREST 試驗為全球性、多中心、雙盲、隨機對照試驗，其旨在比較 dupilumab 和 omalizumab 作為鼻內和吸入式類固醇的附加療法用於 CRSwNP 合併氣喘的成年病人的療效和安全性。預計招募 422 位有鼻塞症狀、喪失嗅覺且合併有氣喘的 CRSwNP 成年病人，主要療效指標為第 24 週的 NPS 分數改變量和 UPSIT 分數改變量，試驗正在進行中，尚無發表初步結果[83, 85, 86]。

II. 間接比較研究

共有 4 項研究以網絡統合分析方法 (network meta-analysis, NMA)，來間接比較生物製劑 (和 aspirin 減敏療法) 用於治療 CRSwNP 病人的療效和安全性，4 項研究的基本資訊整理於表十九。4 項 NMA 研究的 RCT 收納條件不同 (主要差異為治療方式、治療和追蹤時間的限制不同)，使得各 NMA 研究納入的 RCT 數量各異，但皆為和安慰劑比較之試驗，故所有 NMA 比較項目的網絡皆稀疏。分析方法多屬機率學派的 NMA，但其中一篇研究沒有說明分析方法。整體來說，4 項研究納入的 RCT 研究在方法學上和臨床上的異質性偏高。除了治療時間 (介於 8 週至 56 週) 或追蹤時間不同外，納入受試者條件也不同，且部分研究沒有區分 CRS 是否合併有鼻息肉 (如 VENTURE 和 QUEST 試驗)、不一定要求有雙側的鼻息肉或嚴重度、受試者是否允許使用其他治療方式、指標的測量方式不同 (例如鼻塞狀態、嗅覺的評估方式)、部分指標缺乏清楚的定義 (如需要手術或需要全身性類固醇的定義)；且各 RCT 病人群的部分基本特徵也不同。

表十九 CRSwNP 的間接比較研究設計

研究	治療方式	指標	方法	納入 RCT
Boechat 等人, 2022	Benralizumab、dupilumab、mepolizumab、omalizumab 且治療超過 16 週	需要手術、需要全身性類固醇、SNOT-22、UPSIT、NPS	無說明	POLYP 1、POLYP 2、Bachert 等人 (2017)、SYNAPSE、Tversky 等人 (2021)、Canonica 等人 (2021)、OSTRO、SINUS-24、SINUS-52
Cai 等人, 2022	Benralizumab、dupilumab、mepolizumab、omalizumab	第 24 週和追蹤結束時的 NPS、鼻塞嚴重度分數、嚴重不良事件、SNOT-22、UPSIT、Lund-Mackay CT 分數、VAS 等	機率學派 NMA	POLYP 1、POLYP 2、Bachert 等人 (2017)、SYNAPSE、OSTRO、SINUS-24、SINUS-52
Oykhman 等人, 2022	Benralizumab、dupilumab、mepolizumab、omalizumab、reslizumab	SNOT-22、症狀分數、嗅覺喪失、救援性 OCS、救援性手術、不良事件、NPS、Lund-Mackay CT 分數	機率學派 NMA	Bachert 等人 (2016)、SINUS-24、SINUS-52、VENTURE、QUEST、POLYP 1、POLYP 2、Hayashi 等人 (2020)、Wahba 等人 (2019)、Gevaert 等人 (2013)、Pinto 等人

	AK001 、 Etokimab 、 ASA-D(無限制 治療或追蹤時 間)			(2010)、NCT01066104、Bachert 2017、SYNAPSE、MUSCA、 Gevaert 等人(2011)、OSTRO、 ANDHI、Tversky 等人(2021)、 Takabayashi 等人(2021)等共 29 項 研究。
Wu 等人, 2022	至少 8 週的 dupilumab 、 mepolizumab 、 omalizumab, 且 至少追蹤 16 週	NPS 、 SNOT-22 、 UPSIT、鼻塞嚴重度 分數、不良事件	機 率 學 派 NMA	Pinto 等人 (2010)、Gevaert 等人 (2013)、POLYP 1、POLYP 2、 Bachert 等人(2016)、SINUS-24、 SINUS-52、Gavaert 等人(2021)、 Bachert 等人(2017)
RCT, randomized controlled trial; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; VAS, visual analogue scale; OCS, oral corticosteroids; NPS, nasal polyp score; CT, computed tomography; UPSIT, University of Pennsylvania smell identification test。				

考慮上述異質性下，本報告主要呈現追蹤時間 16 週（參考 EPOS2020 和台灣治療指引的第一次治療反應評估時間）且有納入近期的 RCT 之 NMA 結果為主。表二十整理 dupilumab 與其他生物製劑的間接比較結果，結果主要引用 Cai 等人的研究；Boechat 等人的結果因不確定性較高（為讀者投書，且 UPSIT 資料疑似有誤、納入 Canonica 等人的 CRSwNP 結果來自嚴重嗜酸性氣喘 RCT 的次族群結果且鼻息肉的嚴重度不一）、Oykhman 等人的研究無限制 RCT 的最短追蹤時間、Wu 等人的研究無納入 SYNAPSE 和 OSTRO 試驗，故僅作為輔助。

Dupilumab 在 SNOT-22 分數改變量、NPS 分數改變量和嚴重不良事件風險上，有優於 omalizumab、mepolizumab 和 benralizumab 的趨勢；但此結果還是受限於 NMA 網絡稀疏^{hh}、分析的人數不多、納入 RCT 在方法學和臨床上異質性（例如受試者納入條件在體重、BMI、鼻塞嚴重度或 SNOT-22 上限制不同、過去接受過手術或全身性類固醇治療的比例不同等），故分析結果具不確定性。整體來說，此 4 項 NMA 的比較結果在方向性上是一致的，只是在估計效果的大小上不同、部分比較（例如與 mepolizumab 相比的 NPS 改變量）不一定有達到統計顯著性。

此外，可能因目前缺乏 CRSwNP 的核心指標測量方式(core outcome measure)的共識，所以不同 RCT 選擇評估的結果指標和評估方法不同(如不一定有 CT 檢查、不一定有評估嗅覺、嗅覺評估量表不同、症狀嚴重度評估量表不同、評估方式不一定經過驗證、需要手術或全身性類固醇治療的定義方式或標準)，也不確

^{hh} 即納入的 RCT 的比較品皆為安慰劑，因此所有藥品間的比較都是透過安慰劑來進行，導致每 2 種藥品間的連結方式僅一種，缺乏其他的連結途徑來共同估計相對效果，也無法進行不一致性 (inconsistency) 分析，故結果可能具不確定性。

定哪些指標是重要且可以用來說明不同治療方法的優劣。因此，除了較難針對這些藥品進行完整的比較外，也會增加比較結果的不確定性。

表二十 dupilumab 與其他生物製劑的間接比較結果[89]

比較結果(資料來源)	Dupilumab vs. omalizumab	Dupilumab vs. mepolizumab	Dupilumab vs. benralizumab
健康相關生活品質	平均差異(95% CI)		
第 24 週 SNOT-22 分數改變量 (範圍 0 至 110 分，分數越低越好)	-3.45 (-8.57 to 1.66)	-7.94 (-13.91 to -1.97) ¹	-16.91 (-22.52 to -11.30) ²
客觀疾病嚴重度	平均差異(95% CI)		
第 24 週雙側 NPS 分數改變量 (範圍 0 至 8 分，分數越低越好)	-1.06 (-1.63 to -0.48)	-1.09 (-1.68 to -0.51) ³	-1.64 (-2.24 to -1.03) ⁴
嗅覺	平均差異(95% CI)		
UPSIT 分數改變量 (範圍 0 至 40 分，分數越高越好)	第 24 週 6.70 (4.59 to 8.80)	研究結束時 9.24 (5.18 13.30)	無資料
不良事件	相對風險(95% CI)		
嚴重不良事件	0.31 (0.04 to 2.48)	0.51 (0.14 to 1.91)	0.31 (0.09 to 1.11)

CI, confidence interval; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; NPS, nasal polyp score; UPSIT, University of Pennsylvania smell identification test。

¹ 研究結束時為-7.55 (95% CI -13.66 to -1.43)。

² 研究結束時為-13.74 (95% CI -21.11 to -6.38)。

³ 研究結束時為-1.50 (95% CI -1.98 to -1.01)。

⁴ 研究結束時為-1.82 (95% CI -2.31 to -1.33)。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供的資料類型包含臨床診療指引、第III期臨床試驗文獻、觀察性研究和間接比較研究，但未說明是否以系統性文獻回顧方式提供證據，故較無法說明其提供證據的標準和完整性。

建議者提供之 AD 兒童的臨床證據為一篇 LIBERTY AD PEDS 期刊文獻、一篇 Cork 等人發表的 OLE 研究研討會海報和一篇台灣兒童 AD 診療指引；CRSwNP 成人的臨床證據為 2 篇 LIBERTY NPS SINUS-24 和 SINUS-25 試驗之期刊文獻、2 篇加拿大和義大利的觀察性研究、1 篇 Oykhman 等人的系統性文獻回顧暨網絡統合分析和 2 篇 EPOS 和台灣的治療指引。上述資料除觀察性研究外，其餘已摘述於報告內文，於此不再贅述。

此 2 篇觀察性研究皆為於單一醫院進行之 dupilumab 治療經驗，且非比較性

研究，因此無法提供相對療效或安全性之資訊。雖然觀察性研究的收納病人標準與 LIBERTY NP SINUS-24 和 SINUS-25 試驗不同，且僅 68% 和 74% 的病人有完成 6 個月的追蹤時間，但整體來說，單組的療效結果與試驗結果一致[92, 93]。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者建議修訂本案藥品 dupilumab 之健保給付規定，擴增給付規定於「6 歲以上至未滿 12 歲兒童經外用藥物治療無效，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者」及「經鼻竇手術、3 個月鼻內類固醇、和 2 次全身性類固醇治療控制不佳，且具有第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉成年病人」。

經查詢我國藥品許可適應症及健保收載現況後，目前健保給付且我國許可用於「外用藥物治療無效的全身中重度異位性皮膚炎 (AD) 之 6 歲以上至未滿 12 歲兒童」的全身性治療藥品為 cyclosporin、全身性類固醇、chlorphenamine/biotin/nicotinamide/ pyridoxine/riboflavin/pantothenate/glycyrrhizic，給付用於「第二型發炎反應特性之慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (CRSwNP) 成年病人」的全身性治療藥品為 pseudoephedrine、全身性類固醇。

再進一步參考我國和國外之診療指引建議，目前指引建議用於「外用藥物治療無效的中度 AD 兒童」的附加治療方式可能為光照治療；用於「外用藥物治療無效的重度以上 AD 兒童」的附加治療方式可能為 cyclosporin、methotrexate、azathioprine、dupilumab、upadacitnib、低劑量全身性類固醇(<7 天)、光照治療。然而，光照治療用於兒童的長期安全性未知，我國指引不建議用於兒童。建議用於「經鼻竇手術、3 個月鼻內類固醇、和 2 次全身性類固醇治療控制不佳，且具有第二型發炎反應特性之 CRSwNP 成年病人」的附加治療方式可能為生物製劑 (omalizumab、mepolizumab、benralizumab、dupilumab)、降低口服類固醇劑量 (OCS taper)、再次進行手術、aspirin 減敏治療。

綜合上述，本報告認為「外用藥物治療無效的全身中重度 AD 之兒童」之療效參考品為 cyclosporin，而「經鼻竇手術、3 個月鼻內類固醇、和 2 次全身性類固醇治療控制不佳，且具有第二型發炎反應特性之 CRSwNP 成年病人」則無合適的全身性治療藥品作為療效參考品，可能的療效參考療法可為鼻竇手術合併其他常規治療方法（如鼻內類固醇或鼻腔沖洗等）。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 外用藥物治療無效的全身中重度 AD 兒童病人

加拿大 CADTH 針對「6 個月至 12 歲的中重度 AD 兒童病人」的評估作業正進行中，預計於 2023 年 8 月開會討論；英國 NICE 則因本品可依照《專業服務給付兒童藥品 (Commissioning Medicines for Children in Specialised Services)》規範用於「重度 AD 兒童」，而不進行評估作業；澳洲 PBAC 於 2022 年 3 月建議在以藥品給付協議 (risk sharing agreement) 改善成本效果的情況下，給付 dupilumab 用於治療「未滿 12 歲的重度 AD 兒童病人」，但澳洲廠商停止此次的收載作業，並於後提出調高給付額度上限之要求，但被 PBAC 否決，新一輪的評估作業正進行中，預計於 2023 年 7 月開會討論。

A. 給付建議：PBAC 建議給付 AD 兒童之條件與 12 歲以上 AD 病人相同，無設定治療年齡下限，且 PBAC 給付本品用於「全身」和「臉部和/或手部」的慢性「重度」AD。全身慢性重度 AD 兒童的建議給付條件如下：

- 起始條件：診斷慢性重度 AD 滿 6 個月以上且疾病影響到全身，儘管持續每日外用藥物（中至高效 TCS/TCI）治療 28 天，疾病嚴重度仍為「重度（PGA 至少 4 分且 EASI 為 20 分以上）」的未滿 12 歲 AD 兒童病人。病人需評估皮膚學生活品質指標（DLQI）的基礎值。
- 續用條件：需在治療 16 周內達到足夠的治療反應，且持續評估有足夠的治療反應；足夠治療反應的定義為 EASI 改善 50% 且 DLQI 改善至少 4 分。

B. 決策理由：未滿 12 歲的重度 AD 病人對有效療法的臨床需求很高，臨床證據顯示 6 至 11 歲病人的療效與青少年和成人病人相似，且在每月治療價格相同下，成本效益可以接受。PBAC 認為當 dupilumab 的總費用超過估計的成本時，需要 100% 還款，以解決可能在預期用途外使用的問題。

C. 參考品：安慰劑是合適的參考品，澳洲未許可 cyclosporin 用於兒童。

D. 臨床證據及評議：主要參考證據為 LIBERTY AD PEDS 隨機對照試驗，PBAC 認為 dupilumab 療效優於標準照護方式；但 dupilumab 組有較多的結膜炎和注射反應，故 PBAC 認為其安全性較差；且缺乏兒童病人的長期臨床數據。

2. 經手術和合適藥物治療控制不佳之 CRSwNP 成年病人

至 2023 年 6 月 7 日止，CADTH 和 PBAC 未有相關評估作業，NICE 則因英國廠商無提交相關實證，而中止評議。

(三) 相對臨床療效與安全性

1. 外用藥物治療無效的全身中重度 AD 兒童病人

僅有一項 dupilumab 與安慰劑相比之直接比較試驗，及其開放性延伸 (open-label extension, OLE) 研究。缺乏嚴重度為中度的 AD 兒童臨床證據，也缺乏 dupilumab 與 cyclosporin 相比用於 AD 兒童病人之直接和間接比較研究。

LIBERTY AD PEDS 試驗為第 III 期、雙盲、隨機對照試驗，旨在比較 dupilumab, TCS 和 安慰劑, TCS 用於 6 歲至 11 歲且外用藥物治療反應不佳的重度 AD 病人的療效和安全性。試驗共分 3 組，dupilumab Q2W, TCS 組、dupilumab Q4W, TCS 組和 安慰劑, TCS 組，詳細療程劑量請參考內文表九。3 組皆治療 16 週，於第 16 週評估疾病嚴重度 (IGA 量表，範圍 0 至 4 分，分數越高越嚴重；EASI 量表，範圍 0 至 72 分，分數越高越嚴重) 和健康相關生活品質 (CDLQI，總分 30 分，分數愈高生活品質愈差，最小重要差異為 6 分)。

試驗共納入 367 位受試者，平均年齡為 8 歲，約 5 成為男性，亞裔僅佔 8%，EASI 平均值介於 37 至 39 分。療效結果整理於下表，dupilumab Q2W, TCS 組和 dupilumab Q4W, TCS 組在改善第 16 週的疾病嚴重度和健康相關生活品質上皆統計顯著性地優於 安慰劑, TCS 組。在 OLE 研究的初步結果中，也觀察到 dupilumab 的療效可能持續到第 52 週。

第 16 週相對療效	<u>安慰劑, TCS</u> (123 人)	<u>Dupilumab Q4W, TCS</u> (122 人)	<u>Dupilumab Q2W, TCS</u> (122 人)
IGA 達 0 或 1 分, n (%)	14 (11.4)	40 (32.8)	36 (29.5)
比例差異, % (95% CI)	比較組	21.4 (11.4 to 31.5)	18.1 (8.3 to 28.0)
達 EASI-75, n (%)	33 (26.8)	85 (69.7)	82 (67.2)
比例差異, % (95% CI)	比較組	42.8 (31.5 to 54.2)	40.4 (29.0 to 51.8)
達 EASI-50, n (%)	53 (43.1)	111 (91.0)	101 (82.8)
比例差異, % (95% CI)	比較組	47.9 (37.8 to 58.0)	39.7 (28.7 to 50.7)
CDLQI 平均改變分數(標準誤)	-6.4 (0.5)	-10.6 (0.5)	-10.7 (0.5)
改變分數平均差異(95% CI)	比較組	-4.2 (-5.6 to -2.9)	-4.3 (-5.6 to -3.0)
所有比較結果皆達統計顯著性。			

使用 dupilumab, TCS 的病人發生任何不良反應的比例在字面上較 安慰劑, TCS 組低 (65% 和 67% vs. 73%)，發生嚴重不良事件的比例相似 (皆為 2 人)。使用 dupilumab, TCS 的受試者發生注射反應的比例較高 (10% 和 11% vs. 6%)；且發生結膜炎的比例也較高 (7% 和 15% vs. 4%，其中 dupilumab 100 mg Q2W, TCS 的病人為 21% 最高)，嚴重度多為輕度到中度，有 1 人因細菌性結膜炎終止治療。

2. 經手術和合適藥物治療控制不佳之 CRSwNP 成年病人

Dupilumab 和安慰劑直接比較的研究共有 2 項系統性文獻回顧暨統合分析研究和 3 項隨機對照試驗；dupilumab 和其他生物製劑間接比較之研究共有 4 項。評估指標包含健康相關生活品質 (SNOT-22 問卷, 範圍為 0 至 110 分, 分數越高代表越差)、症狀嚴重度 (VAS 量表, 範圍為 0 至 10 分, 分數越高代表越差)、救援性手術風險、鼻息肉大小 (雙側 NPS, 分數範圍 0 至 8 分, 分數越高代表越差)、鼻竇混濁情形 (Lund-Mackay CT 分數, 分數範圍 0 至 24 分, 分數越高代表越差)。

2 項系統性文獻回顧暨統合分析研究皆納入 2 項第 III 期隨機對照試驗 (LIBERTY NP SINU-24 和 52), 其中一篇多納入第 IIa 期隨機對照試驗 (ACT12340)。其中, SINUS-24 和 SINUS-52 兩項試驗主要指標為 24 週時雙側 NPS 分數改變量與鼻塞嚴重度評分改變量; 但兩項系統性文獻回顧並不以此二指標作為主要核心指標, 而是以疾病相關生活品質、疾病嚴重度, 或是鼻息肉復發、再次手術等作為主要探討指標。在健康相關生活品質的部分, 統合分析結果顯示 dupilumab 相較於安慰劑可大幅改善第 24 週的 SNOT-22 分數 (改變量平均差異 -19.61 分 [95% CI -22.54 to -16.69], 證據確定性高), 且此改善幅度可能可以持續至第 52 週。在病人報告症狀嚴重度的部分, dupilumab 相較於安慰劑可能可以大幅改善第 24 週的鼻竇炎症狀 VAS 分數 (改變量平均差異 -3.00 分 [95% CI -3.47 to -2.53], 證據確定性中等, 因測量方式未經驗證而降級)。Dupilumab 相較於安慰劑可能可以大幅降低第 52 週的救援性手術風險 (相對風險 0.17 [95% CI 0.05 to 0.52], 證據確定性中等, 因不知救援性手術的定義而降級), 可能可以降低第 24 週的鼻息肉大小 (雙側 NPS 改變量平均差異 -1.80 分 [95% CI -2.25 to -1.35], 證據確定性中等, 因測量方式未經驗證而降級), 及可降低第 52 週的鼻竇混濁情形 (Lund-Mackay CT 分數改變量平均差異 -7 分 [95% CI -9.61 to -4.39], 證據確定性高)。但目前缺乏治療 52 週之後的長期療效證據。

在安全性結果的部分, dupilumab 與安慰劑發生任何不良事件的風險可能相似 (相對風險 0.95 [95% CI 0.89 to 1.02], 證據確定性中等); dupilumab 也許可以降低嚴重不良事件的風險 (相對風險 0.47 [95% CI 0.29 to 0.76], 證據確定性低, 降級原因為人數少、嚴重不良事件少見、需要更多元的病人和更長追蹤時間的研究), 缺乏更長期的安全性資料。參考第 III 期隨機對照試驗的結果, dupilumab 組和安慰劑組分別有 7 人和 1 人發生結膜炎; 分別有 2 人和 2 人發生具臨床症狀的嗜酸性白血球增多的嚴重不良事件, dupilumab 組為 1 例嗜酸性白血球增多症和 1 例嗜酸性肉芽腫多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), 安慰劑組有 2 例 EGPA (其中 1 例為在給予 1 劑 dupilumab 後, 超過 300 天才發生)。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述主要及其他醫療科技組織發布之評估報告中，病人及臨床醫師意見供作參考。

1. 外用藥物治療無效的全身中重度 AD 兒童

參考 PBAC 評估報告的消費者意見：

- (1) 所有的醫療組織皆說明疾病對 AD 兒童的生活品質影響很大，現有治療方式缺乏療效且有安全疑慮，且皆支持給付 dupilumab 用於兒童病人。
- (2) 病友團體支持給付 dupilumab 用於兒童病人，並說明非常需要具可負擔性的有效治療方式。病友團體也提到疾病會影響到教育和家庭生活，且治療疾病財務和人力成本高。
- (3) AD 兒童的家長指出目前療法的效果有限，且耗時、昂貴、可能帶來疼痛；也說明疾病會影響兒童的心理健康、睡眠、社會發展和學校出席率。醫療人員也指出嚴重的 AD 會影響到睡眠、上學、運動和與同儕互動的能力。此外，家長也提到 dupilumab 的市場價格過高。
- (4) 臨床學會指出，12 歲以上 AD 病人的治療經驗顯示，dupilumab 對健康相關生活品質、學習成果和生產力（productivity）皆有明顯的影響，並認為 dupilumab 也會對兒童產生同樣的影響。
- (5) 使用過 dupilumab 的 AD 兒童及其家長說明，dupilumab 可以清除病灶、減少搔癢、幫助傷口癒合、改善生活品質（如活動能力、睡眠、信心、情緒和注意力），也可減少使用其他治療方法（如抗生素、類固醇、免疫抑制劑、漂白浴、敷料、保濕劑），因此可能避免部分治療方法的安全性疑慮。Dupilumab 產生副作用包含眼睛刺激、頭痛、疼痛和唇疱疹，但可忍受且不會因此停藥。
- (6) 醫療人員指出 dupilumab 較免疫抑制劑安全，不需要定期抽血監測；dupilumab 的副作用輕且可管理，少數病人因結膜炎而無法耐受治療。

2. 經手術和合適藥物治療控制不佳之慢性鼻竇炎合併鼻息肉成人

無本案藥品相關評估報告，故參考 CADTH 同適應症的 mepolizumab 評估報告內容[25]：

- (1) 病友指出 CRSwNP 的症狀對日常生活產生負面影響，如生活品質降低、睡眠障礙、缺勤、經濟困難、因 CRSwNP 至醫院就診。疾病使他們常感到疲勞、工作和運動的精力較低、限制了社交活動。
- (2) 照顧者也指出 CRSwNP 的症狀影響到了睡眠，並對照護病人到感到負擔（如頻繁就醫、管理多種藥物）。
- (3) 現行療法常見的副作用依序包含嗅覺改變、過敏、精神或情緒變化、鼻竇感

染風險增加、頭痛或頭暈、無效。

- (4) 病友團體擔心口服類固醇的短期和長期副作用，如體重增加、白內障、骨質疏鬆、感染風險增加、高血糖。
- (5) 病友和照護者對新治療方式的需求如下：更容易控制症狀、減少對鼻息肉的焦慮、減少對類固醇的依賴、減少手術、和改善用藥方式。

六、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，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)	兒童異位性皮膚炎：至 2023 年 6 月 22 日止，CADTH 對於本案件正在評估中，預計 2023 年 9 月公告。 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉：至 2023 年 6 月 23 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	兒童異位性皮膚炎：於 2022 年 3 月公告。 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉：至 2023 年 5 月 23 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	兒童異位性皮膚炎：至 2023 年 6 月 23 日止，查無兒童 AD 之相關評估報告。 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉：於 2020 年 9 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 兒童異位性皮膚炎：至 2023 年 5 月 23 日止，查無相關資料。 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉：於 2020 年 12 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	兒童異位性皮膚炎部分：英國威爾斯 AWMSG、加拿大 INESSS 醫療科技評估摘要 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉部分：無

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [22-26]

■ 兒童異位性皮膚炎

至 2023 年 6 月 22 日止，有關 dupilumab 用於兒童（6 歲以上未滿 12 歲）異位性皮膚炎的評估報告仍在進行中，預計於 2023 年 9 月公布初稿。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

至 2023 年 6 月 23 日止，未搜尋到有關 dupilumab 用於 18 歲以上經鼻竇手術後仍控制不佳之慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人的評估報告。

2. PBAC (澳洲) [27-30]

■ 兒童異位性皮膚炎

澳洲 PBAC 於 2022 年 3 月發布關於 dupilumab 用於兒童（6 歲以上未滿 12 歲）異位性皮膚炎的評估報告。PBAC 注意到這些病人對於有效治療的臨床需求，並對 dupilumab 提供某些病人比標準治療更顯著的療效感到滿意。PBAC 認為，臨床證據顯示 6 至 11 歲病人的治療效益與成人、青少年族群相似，並且在與成人、青少年族群相同的每月價格下，其成本效益是可以接受的，因此建議收載。

經濟評估內容摘述如後：

廠商提交之經濟模型使用馬可夫世代模型 (Markov cohort model) 以澳洲醫療付費者觀點進行成本效用分析 (cost-utility analysis)，以 2020 年送審之成人異位性皮膚炎經濟評估模型為基礎，進行參數適用性調整。目標族群為使用局部治療仍無法有效控制之異位性皮膚炎兒童病人，比較接受 dupilumab 相較於標準療法之成本效用。評估期間為 5 年，療效及成本以 5% 折現。療效參數來源為 Study 1652 試驗及 CHRONOS 試驗，以與成人相同之 dupilumab 價格計算藥物成本，除了藥物取得成本之外，計算包括醫療資源使用成本、副作用管理費用，效用參數來源為 SOLO 試驗。基於商業機密，報告並未提供藥品單價。廠商推估遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為介於 25,000 澳幣/QALY gained 至小於 35,000 澳幣/QALY gained 之間。

委員會就廠商提出之經濟模型提出以下幾點限制與調整建議：

廠商的模型中參數來源涵蓋兒童及成人，其中 16 週後的治療反應及各疾病狀態的效用參數皆來自於成人，廠商在先前的回覆中表示在沒有兒童特異性的情況下，使用成人的數值是合適的，並且足夠反映 dupilumab 對於兒童的益處。另外，廠商提交的文件指出，由於第 16 週的治療反應在 Study 1652 和 CHRONOS

之間相似，因此沒有臨床理由表明成人和兒童之間反應的維持會有所不同。Study 1652 中包含兩個次族群，分別是體重小於 30 公斤及體重介於 30 至 60 公斤，廠商將兩者合併分析，但未包含體重大於 60 公斤病人之資料，由於兩個次族群在 16 週的 EASI 50 和 CDLQI4 反應率有些許差異，這可能對於分析結果有些微影響。PBAC 對此認為若每個體重組別中的患者比例能夠代表接受治療的人群，則此作法應不太會影響 ICER。

針對療效反應的持續性，在 2020 年 3 月考慮成人模型時，ESC 委員會指出，用於估計持續反應的迴歸分析中，標準療法組使用 CHRONOS 試驗的完整基期數據，然而 dupilumab 組卻只使用了在第 16 週達到療效指標的病人的資料，ESC 委員會之前認為此用法會使反應率可比性下降，使結果更偏向 dupilumab。由於本次送審延續先前的模型，因此也存在這樣的疑慮。ESC 委員會也特別指出在該模型的前 2 年，模型中安慰劑組有反應的病人比例呈現急遽下降趨勢，然而 ESC 委員會認為基於異位性皮膚炎的自然病史，兒科病人達持續反應的情形可能高於成人/青少年族群，較合理的自然緩解率應為 20 至 30%。在此模型中，接受標準療法的病人在第 5 年幾乎都被歸類為無反應者，而 dupilumab 組有 20 至 30% 的自然緩解率，ESC 認為可能是合理的。在廠商提交的敏感度分析中，63.6% 的病人在治療 52 週後有持續反應但停止 dupilumab 治療，其中 52.4% 的病人在平均約 24 週後出現復發並重新開始 dupilumab 治療。該敏感性分析的比例來自開放性試驗 Study 1434，其中包括來自 Study 1412 的 33 名病人，以及來自 Study 1652 的 6 名病人。持續反應的比例基於 Study 1412 中的 33 名病人。ESC 委員會指出，這將使 ICER 增加到 35,000 澳幣/QALY gained 至小於 45,000 澳幣/QALY gained。

成本參數部分，ESC 委員會指出其他非治療健康狀態成本（non-treatment health state costs）來源是基於臨床醫生調查的平均值，其中包括不符實際的異常值（例如：控制不佳的病人每年多達 70 次初級諮詢、50 次專科諮詢、30 次急診室就診和 20 次住院）。此外，ESC 委員會認為住院費用（每次住院 3,497 美元）似乎很高，並且可能比異位性皮膚炎相關住院的預期費用更複雜或持續時間更長。若將非治療健康狀態醫療費用（皮下注射訓練、門診、急診和住院費用）降低 50%，ICER 將增加至 55,000 澳幣/QALY gained 至小於 75,000 澳幣/QALY gained。ESC 委員會指出臨床醫生調查中對於光照治療的估計也包含異常值，可能有重複估計的可能。ESC 委員會認為由於兒童族群接受光照治療的可能性較低，因此認為將光照治療考量進成本計算不甚恰當。若將光照治療相關費用移除，將使 ICER 增加到 35,000 澳幣/QALY gained 至小於 45,000 澳幣/QALY gained。委員會認為模型包含少部分的光照治療為合理，然而在廠商提交的引用參數中平均值為 25.3 次，這對於無反應者的治療費用大大高估。總體而言，PBAC 認為，即使光照治療和其他醫療費用減少，ICER 仍保持在可接受的成本效益範圍內。

ESC 委員會注意到基礎分析的健康狀況成本似乎被高估，在光照治療被抵

銷的設定下，委員會認為基礎分析的 ICER 結果有低估情形。ESC 委員會指出，當模型假設兩組皆有 30.3% 的病人有持續反應且未恢復治療、不納入光照治療成本且健康狀態成本降低 50% 時，ICER 會增加到 65,000 澳幣/QALY gained 至小於 75,000 澳幣/QALY gained。

敏感度分析顯示，評估期間和醫療資源的使用對結果有較大影響。使用成人醫療資源使用調查結果而不使用兒科調查結果作為參數，將使 ICER 增加到 35,000 澳幣/QALY gained 至小於 45,000 澳幣/QALY gained。這種增加可能是由於在兒科和成人調查中有反應和無反應者的數值不同，且在兒科調查中，除了光照治療和局部治療外用藥物處方以外的項目，皆存在更大的差異。

綜上，PBAC 認為廠商的經濟模型架構和評估期間的設定是合理的，部分參數則需要做調整。與現有標準治療相比，dupilumab 治療預計將在療效方面提供實質性的、臨床相關的改善，預計可滿足高度且緊迫的未滿足臨床需求，PBAC 認為，dupilumab 的每月藥費在與成人/青少年族群相同的情況下，成本效益是可以接受的。另外，PBAC 表示廠商表示願意簽訂風險分擔協議，而 PBAC 認為對於超出估計財務成本的支出，需要 100% 的返還，以解決在預期族群之外使用的可能性，並解決未達治療反應或不需要接受治療者仍繼續使用的問題。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

至 2023 年 5 月 23 日止，未搜尋到有關 dupilumab 用於 18 歲以上經鼻竇手術後仍控制不佳之慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人的評估報告。

3. NICE (英國) [31-34]

■ 兒童異位性皮膚炎

由於 NICE 已於 2018 年 8 月 1 日發佈 dupilumab 用於成人中重度異位性皮膚炎的評估報告[TA534]，並建議給付 dupilumab 用於成人中重度異位性皮膚炎，因此 NICE 不會再對兒童族群進行評估。針對未滿 18 歲的族群，如果藥品已由 NICE 建議給付於成人或符合 NHS England 政策中的特定委託條件時，則 NHS England 可以委託治療，並給付此藥品用於未滿 18 歲的病人。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

英國 NICE 於 2020 年 9 月 9 日發佈 dupilumab 用於慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人的評估資料。NICE 表示因廠商沒有提供送審資料，故無法就 dupilumab 用於慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人做出給付建議，若廠商提交審查文件，則 NICE 將進行評估與建議。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [35-37]

■ 兒童異位性皮膚炎

至 2023 年 5 月 23 日止，未搜尋到有關 dupilumab 用於 6 歲以上未滿 12 歲經外用藥物治療無效之中重度異位性皮膚炎的評估報告。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

蘇格蘭 SMC 於 2020 年 12 月 4 日發佈 dupilumab 作為慢性鼻竇炎合併鼻息肉經全身性類固醇治療或手術仍控制不佳病人合併於鼻內類固醇治療的評估資料。SMC 表示不建議納入給付，由於持有許可證廠商並未就此適應症向 SMC 提供審查證據，因此 SMC 表示不建議納入給付。

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：

■ 兒童異位性皮膚炎

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：異位性皮膚炎(atopic dermatitis) 排除條件：未設限
Intervention	dupilumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	成本效果分析(cost-effectiveness analysis) 成本效用分析(cost-utility analysis) 成本效益分析(cost-benefit analysis) 最低成本分析(cost-minimization analysis)

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 5 月 23 日止，以 “dupilumab”、“atopic dermatitis”及 “cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

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：慢性鼻竇炎合併鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) 排除條件：未設限
Intervention	dupilumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) 成本效用分析 (cost-utility analysis) 成本效益分析 (cost-benefit analysis) 最低成本分析 (cost-minimization analysis)

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 6 月 1 日止，以 “dupilumab”、“chronic rhinosinusitis with nasal polyps”及 “cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

■ 兒童異位性皮膚炎部分

依上述搜尋策略於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫，並依文獻標題及摘要進一步篩選搜尋到三篇評估 Dupixent (dupilumab) 使用於兒童異位性皮膚炎之成本效益分析文獻，摘述如後：

Galli 等人於 2022 年發表一篇以 1 年決策樹以及馬可夫模型進行的成本效用分析[95]。該研究評估 dupilumab 用於嚴重的義大利異位性皮膚炎兒童及青少年病人，以醫療體系觀點、3% 成本及效用之折現進行終身估計，比較 dupilumab 相

較於現行支持療法之成本效用。療效參數以臨床試驗 LIBERTY AD ADOL 及 LIBERTY AD PEDS 作為資料來源，成本參數使用支付標準及文獻資料，考量治療、疾病管理、不良事件和併發症，模型結果以願付價格 50,000 歐元作為閾值評估是否具有成本效果。研究結果顯示，在兒童族群的基礎分析中，dupilumab 相較於安慰劑可多增加 2.44 QALY，增加的成本為 64,800 歐元，ICER 為 21,189 歐元/QALY gained，低於願付價格，為具有成本效益的治療選項。單因子敏感度試驗及機率敏感度試驗都再次確認基礎分析的穩健性。以社會觀點進行之情境分析結果與基礎分析相似。

Silva 等人於 2022 年發表一篇以決策樹及馬可夫模型進行的成本效益分析 [96]。該研究評估 dupilumab 用於可接受全身性治療的葡萄牙兒童及青少年病人，比較 dupilumab 相較於標準治療之成本效益。評估以臨床試驗中 16 週及 52 週治療反應作為療效推估，以文獻、專家及官方資料來源計算直接醫療成本，包含藥物採購及管理、疾病管理及不良事件。效用參數以臨床試驗 EQ-5D-3L 結果進行轉換為葡萄牙合適使用之參數，以醫療體系觀點、成本及效用 4% 折現進行估算。敏感度分析包含對於照顧提供者生活品質之影響。在直到 18 歲的評估期間內，dupilumab 相較於標準治療可多增加 1.28QALY，增加的成本為 34,827 歐元/人 (2,900 歐元/人年)。因病人對其他醫療資源的需求減少，此部分稍微抵消了藥物成本。ICUR 為 27,303 歐元/QALY gained。如果將嚴重異位性皮膚炎對照護者生活品質的影響考慮在內，ICUR 將降至 21,363 歐元/QALY。以 30,000 歐元/QALY gained 做為評估閾值，dupilumab 與標準治療相比在治療兒童及青少年嚴重異位性皮膚炎具有成本效益。

Guzman 等人於 2023 年發表一篇以馬可夫模型進行的成本效益分析 [97]。該研究評估 dupilumab 用於嚴重異位性皮膚炎 6 歲以上使用局部治療失敗之美國病人，以 10 個健康狀態馬可夫模型進行終身估計，比較 dupilumab 相較於現行支持療法及現行支持療法合併 cyclosporine 之成本效益。評估以臨床試驗作為療效參數推估，成本參數使用文獻資料，以醫療體系觀點、成本及效用折現進行估算。模型結果以願付價格 1 至 3 倍人均 GDP 作為閾值評估是否具有成本效益。研究結果顯示，dupilumab 合併標準治療相較於標準治療可多增加 3.4 response year，增加的成本為 49,504 美元，ICER 為 17,560 美元/response year (317,882 墨西哥披索/response year)，低於願付價格上限。探索性敏感度分析中，若將研究期間修改為終身，則 dupilumab 合併標準治療相較於標準治療的結果，會比基礎分析結果更具成本效益。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

依上述搜尋策略於 CRD/INAHTA/Cochrane /PubMed/Embase 電子資料庫，並依文獻標題及摘要進一步篩選搜尋到三篇 Dupixent(dupilumab)成本效益分析文

獻，摘述如下：

Eugenio 等人於 2022 年發表一篇以 1 年決策樹以及馬可夫模型進行的成本效用分析[98]。該研究評估 dupilumab 用於嚴重且無法控制的慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人，設定 dupilumab 合併標準支持療法為介入策略，現行標準支持療法為比較策略，以醫療體系觀點、3% 成本及效用之折現進行終身估計。療效參數以臨床試驗 SINUS-24 (NCT02912468)及 SINUS-52 (NCT02898454)作為資料來源，成本參數使用支付標準及文獻資料，考量藥物治療、疾病管理、不良事件和手術，模型結果以願付價格 25,000 歐元至 40,000 歐元作為閾值，評估是否具有成本效果。研究結果顯示，在基礎分析中，dupilumab 相較於安慰劑可多增加 1.02 QALY，藥費支出增加，然而可節省疾病控制與副作用費用，總增加的成本為 22,283 歐元，ICER 為 21,817 歐元/QALY gained，低於願付價格上限。單因子敏感度試驗及機率敏感度試驗都再次確認基礎分析的穩健性及可信賴程度。在機率敏感度分析中，dupilumab 有 78.3% 機率具有成本效益。情境分析中以社會觀點分析，結果與基礎分析接近。

Scangas 等人於 2020 年發表一篇以世代形式馬可夫決策樹(Cohort-style Markov decision-tree)模型進行之成本效果分析[99]。該研究比較 dupilumab 相較於鼻竇炎內視鏡手術，用於無嚴重氣喘的慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人，以美國付費者觀點、3% 成本及效用折現、36 年做為評估期間進行評估。療效參數源自臨床試驗 SINUS-24 及 SINUS-52 試驗結果，成本參數使用系統性文獻回顧資料，考量藥物治療、不良事件和手術併發症，效用參數以 SINUS-24 及 SINUS-52 中 SNOT-22 指標做為評估。模型結果以願付價格 100,000 美元作為閾值，評估是否具有成本效果。研究結果顯示，在基礎分析中，dupilumab 相較於鼻竇炎內視鏡手術得到較少 QALY 但增加較多成本，因此鼻竇炎內視鏡手術較具成本效益優勢。單因子敏感度分析顯示，dupilumab 直到降價至年花費 855 美元之前，都是鼻竇炎內視鏡手術較具優勢。

Parasher 等人於 2021 年發表一篇以世代形式馬可夫決策樹(Cohort-style Markov decision-tree)模型進行之成本效果分析[100]。該研究比較 dupilumab 相較於鼻竇炎內視鏡手術用於經藥物治療後復發的慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人，以美國付費者觀點、3% 成本及效用折現、10 年做為評估期間進行評估。評估以臨床試驗文獻中 SNOT-22 結果作為療效參數推估，成本參數使用文獻資料。模型結果以願付價格 100,000 美元作為閾值，評估是否具有成本效果。研究結果顯示，在基礎分析中，dupilumab 相較於鼻竇炎內視鏡手術可多增加 0.252 QALY，總增加的成本為 174,615 美元，ICER 為 691,691 美元/QALY gained，超過願付價格上限。雖然 dupilumab 和鼻竇炎內視鏡手術可能表現出相似的臨床療效，但鼻竇炎內視鏡手術仍然是最具成本效益的治療選擇。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

■ 兒童異位性皮膚炎部分

建議者並未提供其他成本效益研究資料，僅提供醫療科技評估機構之建議摘要，摘述如後：

英國威爾斯 AWMSG 於 2021 年 2 月公布建議 Dupixent 使用於適合全身性治療的 6 至 11 歲重度異位性皮膚炎兒童，且不適合使用現行其他全身性治療者。

加拿大 INESSS 於 2021 年 11 月公布評估結果，建議 dupilumab 用於 6 至 11 歲重度異位性皮膚炎，且需符合一定條件。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉部分

建議者並未提供其他成本效益研究資料。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

■ 兒童異位性皮膚炎部分

異位性皮膚炎是兒科醫生最常診斷的皮膚疾病之一，也是常見的兒童過敏性疾病，其盛行率約為 5 至 20%。異位性皮膚炎的盛行率自 1980 年起逐年增加，通常在 5 歲前表現，隨年齡增加症狀會有改善或緩解[101]。

兒童異位性皮膚炎的特徵為反覆發作的濕疹樣病灶、嚴重搔癢及不適、皮膚為濕疹樣紅色斑塊，且有滲出液，初期有水泡及結痂，隨患病日久則有脫屑、龜裂和苔癬化情形，不論是外觀皮膚的變化或是極度搔癢，對許多病人與其家庭成員的生活品質、睡眠品質、學習行為、身心及社交行為都會造成莫大的不良影響。[101]

專門針對兒童異位性皮膚炎的統計數據較為缺乏，然而可根據 15 歲以上病人之研究略微了解其經濟負擔。根據國內研究統計[102]，2018 年台灣異位性皮膚炎病人的經濟負擔合計為 379 億元，占台灣國內生產總值的 0.207%。病人所需支付的費用包含交通費用、門診費用、住院費用和其他費用，另外還有營養保健品、保濕用品等。研究顯示[103]，健保給付異位性皮膚炎的費用與病人嚴重程度相關，經計算輕、中、重度分別是每人每年約給付 9,500 元、9,700、15,700 元。

而病人自費金額也與嚴重程度相關[102]，重度病人平均一年自費大約 27,000 元、中度病人大約 15,000 元、輕度則在 10,000 元左右。不同嚴重程度病人之門診自付額無顯著差異，但其他輔助療法（如植物草藥、膳食補充劑）的費用部分，輕度、中度和重度異位性皮膚炎病人的其他費用分別為 5,248 元、8,794 元和 18,016 元，具有統計上的差異。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

慢性鼻竇炎合併鼻息肉的臨床表現可能包括鼻塞、濃性鼻涕、鼻涕倒流、面部疼痛或頭痛、嗅覺受損以及睡眠障礙或疲勞。臨床負擔會因合併症的存在而受到很大影響。根據研究統計，慢性鼻竇炎合併鼻息肉患者中，合併氣喘的比例高達 65%，遠高於一般族群（約 8.5%）[104]。

從患者的角度來看，慢性鼻竇炎合併鼻息肉帶來了巨大的負擔，對生活品質產生了重大影響。慢性鼻竇炎合併鼻息肉的存在不僅與就診時更大的疾病負擔相關，而且儘管進行了鼻腔手術，疾病的嚴重程度也不一定因此改善。慢性鼻竇炎合併鼻息肉對總體生活品質的影響可與其他慢性疾病（例如：COPD、氣喘和糖尿病）相當[105]。慢性鼻竇炎合併鼻息肉會給患者和社會帶來巨大的直接和間接成本。在美國，慢性鼻竇炎合併鼻息肉患者的年度醫療保健總費用為 11,507 美元，顯著高於一般族群，總費用則為 57 億美元[106]。慢性鼻竇炎合併鼻息肉還具有間接成本和與生產力相關的成本。根據統計，慢性鼻竇炎患者每年平均缺勤 4.8 天[107]。

另外，根據健保署之鼻竇炎相關手術統計，2021 年內視鏡功能鼻竇手術件數為 16,319 件[108]。

(二) 財務影響

■ 兒童異位性皮膚炎

1. 建議者之財務影響推估

(1) 臨床地位

建議者表示目前「6 歲以上至未滿 12 歲兒童經外用藥物治療無效，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者」沒有標準治療可以使用，故預期 Dupixent 擴增給付後，將會新增使用於經外用藥物治療無效的全身慢性中重度之異位性皮膚炎 6 歲以上至未滿 12 歲病人第三線治療，臨床地位屬新增關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者估計 Dupixent 擴增給付後未來五年（2024 年至 2028 年）的目標族群為第一年 554 人至第五年 848 人，相關推估細節如下：

建議者根據 Tang 等人 2015 年健保資料庫分析研究[109]、Lee 等人 2017 年健保資料庫分析研究[103]、公司內部以「當年度有一次門診或住院 AD 診斷」為條件分析之 2018、2019 年健保資料庫資料，得到 6 至 11 歲因異位性皮膚炎就醫的人數約為 2015 年 45,000 人至 2019 年 51,000 人。以線性回歸方式外推，得到未來五年（2024 年至 2028 年）因異位性皮膚炎就醫的 6 至 11 歲兒童約為 59,000 人至 65,000 人。

本次申請條件為「經 1 種 topical corticosteroid 及 1 種 topical calcineurin inhibitor 治療三個月後，疾病程度仍達 EASI 大於等於 16 分及 IGA 大於等於 3 分」。建議者經諮詢臨床專家，幾乎所有異位性皮膚炎病人皆會使用 topical corticosteroid 治療，故此處直接設定所有病人皆會使用。

建議者根據 Tang 等人 2015 年健保資料庫分析結果[109]，calcineurin inhibitor 使用比例為 1.67%。考量財務影響推估年度距研究期間一段時間，使用比例應有提升，且 2021 年 12 月起 Elidel 略微放寬給付規範，故假設 topical calcineurin inhibitor 2024 年至 2028 年使用率約為 2% 至 3%。建議者進一步根據健保給付規範，此類藥物三個月即為一個療程，認為外用藥物順服性較佳，因此假設所有病人皆會使用滿三個月。推估未來五年使用 topical calcineurin inhibitor 達三個月的病人數約為第一年 1,200 人至第五年 1,900 人。

建議者根據文獻搜尋，將臨床上有可能認定疾病控制不佳的指標均納入參考。以四篇文獻[110-113]、五項指標的結果平均值 44.7% 設定為外用藥物治療無效的比例。據此推估未來五年外用藥物治療無效的病人數約為第一年 550 人至第五年 850 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者表示本品是現行唯一核准用於 6 至 11 歲兒童異位性皮膚炎的生物製劑，且長期療效與安全性均佳，然而異位性皮膚炎在外用藥物治療後尚有全身性療法如：照光、免疫抑制劑可選擇，但臨床專家認為此二療法在兒童較少使用。Dupixent 需要皮下注射，兒童接受度未明。綜合考量下，參酌青少年異位性皮膚炎擴增給付生效後的市場變化，推估未來五年滲透率為 50% 至 70%。預期未來五年使用 Dupixent 治療的病人數約為第一年 277 人至第五年 594 人。

(4) 本品年度藥費

本品劑量會因體重有所不同，建議者依照衛生福利部統計處之「2017-2020年身高、體重、身體質量指數」[114]，經計算後ⁱⁱ，體重在30公斤以上的比例為58%，其餘體重未滿30公斤。因給付條件設定治療16週後須符合EASI改善50%方可續用，故建議者參考本品第三期臨床試驗結果[44]：30公斤以上病人，第16週符合EASI改善50%的比例為86.4%，推估此類病人為第一年139人至第五年298人；未滿30公斤病人，第16週符合EASI改善50%的比例為95.1%，推估此類病人為第一年110人至第五年237人。

依仿單劑量30公斤以上病人為每兩週使用一次200mg，即每年使用26支，依建議者本次提出之建議支付價，推估每人年度藥費約為40.8萬元。未滿30公斤病人為每四週使用一次300mg，即每年使用13支，推估每人年度藥費為20.4萬元。另外，所有使用病人均需使用1支作為起始劑量。

上述治療16週後須符合EASI改善50%可續用病人藥費加總為第一年7,900萬至第五年1.7億元，不符合EASI改善50%而無法續用病人藥費加總為第一年300萬至第五年670萬，所有病人起始劑量藥費為第一年400萬至第五年100萬。綜上，本品年度藥費合計約為第一年8,700萬元至第五年1.78億元。

(5) 財務影響

由於本案臨床地位為新增關係，因此Dupixent之藥費支出即藥費財務影響。由於沒有其他醫療支出，因此藥費財務影響即為總額財務影響。根據上述推估，預計未來五年（2024年至2028年）總額財務影響為第一年增加8,700萬元至第五年增加1.78億元。

2. 本報告對於建議者財務影響推估之評論與校正

(1) 臨床地位

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）頁面[19]，查詢本案申請藥品dupilumab之ATC分類碼是D11AH05，為Agents for dermatitis, excluding corticosteroids。ATC分類碼前5碼同屬D11AH者共有9種成分，未有其他成分取得我國藥品許可證且核准適應症為「6歲以上至未滿12歲兒童經外用藥物治療無效，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎病人。」。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證

ⁱⁱ 將男性6~11歲及女性6~11歲的體重數據依照各自樣本數、平均值與標準誤合併，得到6~11歲整體的體重數值為平均32.4公斤、標準差11.93公斤。假設體重服從 $X \sim N(32.4, 11.93)$ 之常態分布，查表後可得 $P(X \geq 30) = 0.58$

查詢」頁面[20]，以「異位性皮膚炎」做為適應症（藥品）關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，且排除類固醇、甘草萃取物製劑及 topical calcineurin inhibitor 後，除本案藥品 dupilumab 外，尚有 doxepin、cyclosporin、baricitinib、upadacitinib 等 5 種成分藥品之許可適應症涵括異位性皮膚炎。其中 doxepin 核准用於成人之短期治療、baricitinib 核准用於成人病人、upadacitinib 核准用於成人及 12 歲(含)以上青少年病人。

接著，參考歐洲於 2022 年發布 European Academy of Allergy & Clinical Immunology 治療指引[5-6]與 2021 年發布台灣兒童異位性皮膚炎臨床診療指引[1]、2020 台灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識[101]，針對「經外用藥物治療無效，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎病人。」建議治療選項包括 cyclosporine、methotrexate、光照療法等。

綜合上述資料，本報告主要考量治療指引之建議，並參考我國許可適應症、健保收載情況及藥品給付規定及專家意見，與本案藥品用於「6 歲以上至未滿 12 歲兒童經外用藥物治療無效，且適合以全身性療法治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎病人」具有相近治療地位之藥品為 cyclosporine、methotrexate、光照療法，然而考量兒童族群使用全身性藥物及光照治療比例較低，故認為本品臨床地位屬新增為合理。

(2) 目標族群人數推估

建議者依據 2015、2017、2018、2019 年健保資料庫分析資料外推 6 至 11 歲異位性皮膚炎就醫病人數，並使用健保資料庫文獻中使用 calcineurin inhibitor 之病人比例做為估算，假設患者全數使用三個月療程。本報告認為建議者之架構清楚、推估邏輯應屬合理，惟本報告另以較新年度之健保資料庫，分析 2018 至 2022 年 6 至 11 歲異位性皮膚炎就醫病人數，以複合成長率推估未來五年 6 至 11 歲異位性皮膚炎就醫病人數為 63,000 人至 72,000 人；使用 calcineurin inhibitor 病人比例、使用三個月之比例則與建議者設定相同。

外用藥物治療無效比例部分，本報告經檢視相關文獻，由於建議者引用之文獻部分包含僅有成人試驗之結果，而本案應估算 6 至 11 歲族群，故本報告排除僅納入成人之試驗，調整治療無效的比例為 39.6%，推估目標族群病人數約為第一年 523 人至第五年 828 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者假設本品市占率為第一年 50%至第五年 70%。本報告認為本品為目前唯一核准用於 6 至 11 歲兒童異位性皮膚炎的生物製劑，且具有證據證實之療效與安全性，因此較高的市占率是合理的，考量兒童對於定期注射藥物可能較有

抗拒，因此適當的下調市占率尚可接受，綜合考量之下，本報告認為建議者之設定在可接受範圍內。本報告沿用建議者設定，推估未來五年本品使用人數約為第一年 261 人至第五年 579 人。

(4) 本品年度藥費

本品劑量會因體重有所不同，建議者引用衛生福利部統計處之「2017-2020 年身高、體重、身體質量指數」報告經計算後，體重在 30 公斤以上的比例為 58%，本報告經驗證該報告之數值，認為建議者之估計合理。

本品仿單標示 30 公斤以上病人起始劑量為 400mg 使用一次，後續劑量為 200 mg 每兩週使用一次，即每年使用 27 支。未滿 30 公斤病人起始劑量為 600mg 使用一次，後續劑量為 300 mg 每四週使用一次，即每年使用 14 支。本報告經確認仿單後，認為建議者之估計為合理。

本品之續用條件為起始劑量為 16 週後的 EASI 分數評估，建議者假設 30 公斤以上病人，第 16 週符合 EASI 改善 50%的比例為 86.4%，未滿 30 公斤病人，第 16 週符合 EASI 改善 50%的比例為 95.1%，本報告經確認臨床試驗[115]相關結果，認為建議者之估計合理。本報告沿用建議者設定，推估未來五年 30 公斤以上病人，第 16 週符合 EASI 改善 50%的病人數第一年 131 人至第五年 290 人；未滿 30 公斤病人，第 16 週符合 EASI 改善 50%的病人數第一年 104 人至第五年 231 人。

上述治療 16 週後須符合 EASI 改善 50%可續用病人藥費加總為第一年 7,500 萬至第五年 1.65 億元，不符合 EASI 改善 50%而無法續用病人藥費加總為第一年 300 萬至第五年 650 萬，所有病人起始劑量藥費為第一年 400 萬至第五年 100 萬。綜上，本品年度藥費約為第一年 8,200 萬元至第五年 1.73 億元。

(5) 財務影響

由於本案臨床地位為新增關係，因此 Dupixent 之藥費支出即藥費財務影響。由於本品為不須經過調製且患者可自行使用之單劑量預填注射器，因此沒有其他醫療支出，因此藥費財務影響即為總額財務影響。根據上述推估，預計未來五年（2024 年至 2028 年）財務影響為第一年增加 8,200 萬元至第五年增加 1.73 億元。

(6) 敏感度分析

雖然建議者之市占率估計有一定之推論基礎，然而真實狀況仍具有不確定性，因此本報告進行敏感度分析，呈現市占率增加 10%之財務影響做為參考。假設未

來五年之市占率為 60% 逐年增加至 80%，目標族群病人數約為第一年 523 人至第五年 828 人，本品使用人數約為第一年 314 人至第五年 662 人，本品年度藥費（即為財務影響）約為第一年 9,800 萬元至第五年 1.98 億元。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

1. 建議者之財務影響推估

(1) 臨床地位

建議者表示目前「18 歲以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人，五年內曾接受過雙側鼻竇手術，並經適當標準療法後(如：intranasal corticosteroid 及短期的高劑量口服類固醇)，疾病嚴重度仍達 NPS ≥ 4 分、Lund-Mackay CT score ≥ 8 分、SNOT-22 ≥ 40 分，且有第二型發炎反應證據者」沒有標準藥物治療可以使用，故預期 Dupixent 擴增給付後，將會新增使用於慢性鼻竇炎合併鼻息肉治療，臨床地位屬新增關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者估計 Dupixent 擴增給付後未來五年（2024 年至 2028 年）的目標族群為第一年 1,115 人至第五年 1,219 人，相關推估細節如下：

建議者根據國發會人口數中推估資料[116]，以「主要年齡人口數資料 20~64 歲人口數及 65 歲以上人口數」、「單齡人口數 18 歲、19 歲」等資料相加，得到 2024 至 2028 年 18 歲以上人口數，第一年約為 2000 萬人至第五年 1999 萬人。

建議者根據內部分析健保資料庫ⁱⁱ所得 2013 年至 2019 年之 18 歲以上慢性鼻竇炎(Chronic rhinosinusitis, CRS)盛行率為 0.284% 至 0.338%，根據線性回歸外推 2024 至 2028 年慢性鼻竇炎盛行率約為 0.376% 至 0.412%。建議者進一步根據韓國[117]、公司內部研究之日本資料、美國文獻[118]及文獻回顧研究[119]設定慢性鼻竇炎患者中合併鼻息肉之比例為 30%。經由上述推估，未來五年因慢性鼻竇炎合併鼻息肉就醫的 18 歲以上人數，約為第一年 23,000 人至第五年 25,000 人。

有關接受鼻竇手術的比例，建議者根據三篇國外文獻[93,120,121]及一篇公司於 2021 年執行之內部市場調查，推估「慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人過去接受鼻竇手術的比例」為 84.5%，並根據本品第三期臨床試驗 post-hoc analysis[61]資料，

ⁱⁱ以當年度有三次門診或一次住院慢性鼻竇炎(CRS)診斷(診斷碼 473 或 J32，主/次診斷皆算)，並限制年齡在 18 歲以上，得到 2013~2019 年各年度約有 54000 人至 69000 人因 CRS 就醫。另參考全民健康保險保險對象人數(18 歲以上)，兩者相除可得 18 歲以上 CRS 盛行率，約為 0.284%~0.338%。

有 47.3% 病人手術發生在距今五年內，得到「過去五年至少接受一次鼻竇手術的比例」為 40%。推估未來五年因慢性鼻竇炎合併鼻息肉就醫的 18 歲以上病人，五年內至少接受一次手術的病人，第一年約為 9,000 人至第五年 9,900 人。

有關具有第二型發炎反應證據的比例，建議者根據國內醫學會學術資料及國內文獻[122]，設定比例為 61.7%。

因本品給付條件訂有手術治療後仍然控制不佳，指標涵蓋 Polys size 滿足 NPS ≥ 4 分、Lund-Mackay CT score ≥ 8 分與生活品質問卷 SNOT-22 ≥ 40 分。由於這三個指標均代表疾病已達一定嚴重程度，建議者僅選擇 NPS ≥ 4 分進行財務預估。另由於不同研究針對 nasal polyp score 的測量方式未統一，考量符合此類「控制不佳」的病人多半也屬得再次進行鼻竇手術的類型，故也以「慢性鼻竇炎合併鼻息肉再次手術」指標作為參考資料，評估控制不佳比例。以台灣文獻[123]、統合分析文獻[124]與公司內部市場調查數據推估，慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人手術後再次手術的比例落在 18%~23%。並由比利時文獻[125]、荷蘭文獻[126]與上述三篇文獻平均，推測符合給付條件之控制不佳定義(NPS ≥ 4 及 SNOT-22 ≥ 40)的比例約為 20%。

綜上，建議者推估未來五年因慢性鼻竇炎合併鼻息肉就醫的 18 歲以上病人、五年內至少接受一次手術、具有第二型發炎反應證據、手術後仍然控制不佳的病人第一年約為 1,115 人至第五年 1,219 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者考量醫師處方行為、病人本身對於定期皮下注射的接受度、本品在慢性鼻竇炎合併鼻息肉治療上相較於其他生物製劑有較佳的表現等因素，推估未來五年之市占率第一年 65% 至第五年 90%。

建議者考量以生物製劑治療慢性鼻竇炎合併鼻息肉的概念較為新穎，且病人實際上仍有其他非藥物治療選擇(如洗鼻及再次手術)，此處假設符合條件的病人不會第一年全數使用 Dupixent，而是會分為三年逐漸接受治療。每年新增的病人中，有 60% 會在當年即加入治療、30% 會在第二年加入治療、10% 會在第三年加入治療。

由於給付條件設定病人必須在第 16 週進行第一次療效評估，滿足「NPS 改善至少 1 分及 SNOT-22 改善至少 10 分」才能繼續使用，建議者依 SINUS-24 及 SINUS-52 試驗進行的事後分析(未對外發表)，約有 64% 的病人符合上述評估條件。故當年新使用人數中 64% 通過 16 週續用條件，其餘病人則僅使用 16 週藥量。給付條件設定病人必須在第 52 週進行第二次療效評估，滿足「NPS 與初次申請時相比改善至少 2 分、Lund-Mackay CT score 與初次申請時相比改善至少 2

分及 SNOT-22 小於 30 分」才能穩定長期使用。通過第一次續用評估的病人須於第 52 週接受第二次評估。依上述 post-hoc analysis，約有 56% 可通過評估，此為穩定長期使用 Dupixent 者，藥費會逐年累積，其餘病人則僅使用 52 週藥量。

依上述推估，未來五年使用 16 週人數約為第一年 157 人至第五年 29 人；使用 52 週人數約為第一年 122 人至第五年 23 人；可持續使用 Dupixent 人數約為第一年 156 人至第五年 378 人。

綜上，建議者推估未來五年開始用藥的病人數約為第一年 435 人至第五年 81 人，而當年度實際有用藥的病人數約為第一年 435 人至第五年 430 人。

(4) 本品年度藥費

根據本品仿單，建議劑量為每隔週使用 300 毫克，依建議者建議之支付價，推估使用 16 週病人之藥費約為 12.5 萬元；使用 52 週病人之藥費為 40.8 萬元。依照上述人數推估，被計算到藥費之病人總數為第一年 435 人（包含 157 位使用 16 週病人及 278 位使用 52 週病人）至第五年 430 人（包含 29 位使用 16 週病人及 401 位使用 52 週病人），本品年度藥費約為第一年 1.33 億元至第五年 1.67 億元。

(5) 財務影響

由於本案臨床地位為新增關係，因此 Dupixent 藥費支出即藥費財務影響。由於沒有其他醫療支出，因此藥費財務影響即為總額財務影響。根據上述推估，預計未來五年（2024 年至 2028 年）總額財務影響為第一年增加 1.33 億元至第五年增加 1.67 億萬元。

2. 本報告對於建議者財務影響推估之評論與校正

(1) 臨床地位

建議者於分析中設定本品為新增，本報告參考各臨床指引與健保規範後，認為同意。相關說明細節如下：

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）頁面[19]，查詢本案申請藥品 dupilumab 之 ATC 分類碼是 D11AH05，為 Agents for dermatitis, excluding corticosteroids。ATC 分類碼前 5 碼同屬 D11AH 者共有 9 種成分，未有其他成分取得我國藥品許可證且核准適應症為「18 歲以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人，五年內曾接受過雙側鼻竇手術，並經適當標準療法後(如：intranasal corticosteroid 及短期的高劑量口服類固醇)，疾病嚴重度仍達 NPS \geq 4 分、Lund-Mackay CT score \geq 8 分、SNOT-22 \geq

40 分，且有第二型發炎反應證據者」。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[20]，以「慢性鼻竇炎合併鼻息肉」做為適應症（藥品）關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，除本案藥品 dupilumab 外，尚有 mepolizumab 等 1 種成分藥品之許可適應症涵括慢性鼻竇炎合併鼻息肉。其中 mepolizumab 核准用於慢性鼻竇炎合併鼻息肉之維持治療，適用於患有慢性鼻竇炎合併鼻息肉[chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)]且使用鼻腔內類固醇仍控制不良之成年病人的附加維持治療。

在健保藥品給付規定內[13]，以「慢性鼻竇炎」做為關鍵字進行搜尋，並無已給付之藥品。上述 mepolizumab 目前僅給付於嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良之 18 歲以上成人病患，尚未給付於慢性鼻竇炎合併鼻息肉之維持治療。

接著，參考歐洲 EPOS 於 2020 年發布 European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 治療指引[9]、2023 年更新[12]與 2021 年發布台灣鼻及鼻竇炎臨床指引[10]，針對「18 歲以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人，五年內曾接受過雙側鼻竇手術，並經適當標準療法後(如：intranasal corticosteroid 及短期的高劑量口服類固醇)，疾病嚴重度仍達 NPS \geq 4 分、Lund-Mackay CT score \geq 8 分、SNOT-22 \geq 40 分，且有第二型發炎反應證據者」建議治療選項包括：鼻腔沖洗、再次手術、生物製劑等。

綜合上述資料，本報告主要考量治療指引之建議，並參考我國許可適應症、健保收載情況及藥品給付規定及專家意見，與本案藥品用於「18 歲以上慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人，五年內曾接受過雙側鼻竇手術，並經適當標準療法後(如：intranasal corticosteroid 及短期的高劑量口服類固醇)，疾病嚴重度仍達 NPS \geq 4 分、Lund-Mackay CT score \geq 8 分、SNOT-22 \geq 40 分，且有第二型發炎反應證據者。」無具有相近治療地位之藥品，故認為本品臨床地位屬新增為合理。

(2) 目標族群人數推估

建議者依據國發會人口數中推估資料、健保資料庫分析之 CRS 盛行率、國外文獻[93,120,121]、公司執行之內部市場調查及臨床試驗資料，推估未來五年因慢性鼻竇炎合併鼻息肉就醫的 18 歲以上、五年內至少接受一次手術者，約為 9,000 至 9,900 人。本報告認為建議者之推估架構及參數引用大致合宜，考量病人實際接受手術的情形可進一步藉由健保資料庫得知，故本報告另進行健保資料庫分析。

本報告使用 2015 年至 2022 年健保資料庫，分析 18 歲以上、耳鼻喉科就醫

(門診或住院)符合慢性鼻竇炎診斷(ICD9 CM code=473 或 ICD10 CM=J32),且五年內接受任一手術(內視鏡功能鼻竇手術-雙側、多竇副鼻竇手術、全副鼻竇切除術、內視鏡修正 Lothrop 手術)之病人數,以複合成長率估計未來人數;再以文獻中所提接受鼻竇炎手術中合併有鼻息肉之比例(37.5%)[127],推估 2024 年至 2028 年 18 歲以上、耳鼻喉科就醫之慢性鼻竇炎合併鼻息肉、五年內使用任一手術病人數約為第一年 9,000 人至第五年 11,000 人。本報告經檢視相關文獻,認為建議者設定具有第二型發炎反應證據者比例為 61.7%、符合給付條件之控制不佳定義(NPS \geq 4 及 SNOT-22 \geq 40)的比例約為 20%尚為合理,故依此進行推估。

綜上,本報告推估未來五年符合條件之目標族群(因慢性鼻竇炎合併鼻息肉、耳鼻喉科就醫的 18 歲以上病人、五年內至少接受一次手術、具有第二型發炎反應證據、手術後仍然控制不佳)的病人第一年約為 1,100 人至第五年約為 1,400 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者推估未來五年之市占率第一年 65%至第五年 90%。本報告考量經手術後控制不佳之成人病人目前並無其他療效顯著之後續治療,本品療效明確且已列入台灣生物製劑治療指引共識,另考量成人對於每兩週一次注射之接受程度與定期回診之接受程度,以及醫院進藥之困難程度,認為建議者設定之市占率應可接受。

建議者根據 SINUS-24 及 SINUS-52 試驗的事後分析結果作為使用時間估算。本報告經確認仿單及臨床試驗使用劑量,認為建議者之估算尚為合理;持續使用時間因無其他相關已發布之證據可以參考,故沿用建議者之設定。

綜上,本報告推估未來五年開始用藥的病人數約為第一年 434 人至第五年 130 人,當年度實際有用藥的病人數約為第一年 434 人至第五年 511 人。

(4) 本品年度藥費

根據上述推估,當年度有用藥之病人總數為第一年 434 (包含 156 位使用 16 週病人及 278 位使用 52 週病人)人至第五年 511 人(包含 47 位使用 16 週病人及 464 位使用 52 週病人),依仿單中建議劑量,推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.33 億元至第五年 1.95 億元。

(5) 財務影響

由於本案臨床地位為新增關係,因此 Dupixent 藥費支出即藥費財務影響。由於沒有其他醫療支出,因此藥費財務影響即為總額財務影響。根據上述推估,

預計未來五年（2024 年至 2028 年）總額財務影響約為第一年增加 1.33 億元至第五年增加 1.95 億元。

■ 合併有氣喘、異位性皮膚炎與慢性鼻竇炎合併鼻息肉之病人

建議者本次申請本品給付於氣喘、異位性皮膚炎與慢性鼻竇炎合併鼻息肉，本報告考量應有部分病人同時併有上述 3 項疾病，因此在整體財務影響之推估上將有共病症病人的本品藥費予以扣除，以避免重複計算藥費。

參考 Khan 等人的研究[128]，中重度氣喘病人中有 15% 同時患有異位性皮膚炎，當中約有 19.7% 為中重度異位性皮膚炎，因此中重度氣喘病人中約有 2.96% ($15\% \times 19.7\% = 2.96\%$) 同時有中重度異位性皮膚炎。中重度氣喘病人中，有 17% 同時有慢性鼻竇炎合併鼻息肉，當中約有 15% 患者為嚴重慢性鼻竇炎合併鼻息肉（嚴重條件係指持續或急性使用口服類固醇或先前至少接受一次手術以及鼻阻塞兩週），進一步考量本品用於鼻竇炎合併鼻息肉有限制病人需為五年內接受手術，因此再參考建議者於推估時採用之手術發生於五年內比例 47.3%，推估中重度氣喘患者中約有 1.21% ($17\% \times 15\% \times 47.3\% = 1.21\%$) 同時有嚴重慢性鼻竇炎合併鼻息肉且於五年內接受手術。

本報告以所推估之氣喘用藥人數及其本品藥費，推估可扣除的共病症病人藥費約為第一年 900 萬元至第五年 2,000 萬元。然而，因本品用於 3 項適應症皆設有給付限制，故具有共病症病人可符合相對應給付條件之比例仍有不確定性。

■ 於已給付適應症（12 歲以上中重度異位性皮膚炎）之降價節省藥費

由於本品已給付於 12 歲以上中重度異位性皮膚炎，建議者本次提出降價，因此在已給付適應症可有降價節省。建議者依據先前藥品共同擬訂會議資料，預估本品降價後可節省 1,000 萬元至 1,400 萬元。本報告認為建議者參考公開資料係為合理，故同樣預估本品降價後可節省的藥費約為 1,000 萬元至 1,400 萬元。

各適應症之財務影響整理如後表：

項目	建議者推估	本報告推估
嚴重氣喘之財務影響 (6 歲以上合計)	增加 2,000 萬至 增加 3,600 萬元	增加 3,500 萬元至 增加 5,000 萬元
異位性皮膚炎之財務影響 (6-11 歲)	增加 0.87 億元至 增加 1.78 億元	增加 0.82 億元至 增加 1.73 億元
慢性鼻竇炎合併鼻息肉之 財務影響(18 歲以上)	增加 1.33 億元至 增加 1.67 億元	增加 1.33 億元至 增加 1.95 億元
可扣除之共病症病人藥費	-	900 萬元至 2,000 萬元

既有適應症降價節省	1,000 萬元至 1,400 萬元	1,000 萬元至 1,400 萬元
整體財務影響	增加 2.29 億元至 增加 3.66 億元	增加 2.30 億元至 增加 3.84 億元

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

■ 兒童異位性皮膚炎

1. 加拿大 CADTH 仍在評估中，預計於 2023 年 9 月公布。
2. 澳洲 PBAC 認為臨床證據顯示 6 至 11 歲病人從 dupilumab 的獲益程度與成人、青少年族群相似，並且在 dupilumab 的每月藥費與成人、青少年族群是相同的情況下，成本效益是可以接受的，因此建議收載。
3. 英國 NICE 於 2018 年 8 月 1 日曾發佈 dupilumab 用於中重度異位性皮膚炎的評估報告[TA534]，該報告對於 dupilumab 用於成人中重度異位性皮膚炎給予正面的建議，故 NICE 不再對兒童族群進行評估。針對未滿 18 歲的族群，如果藥品已由 NICE 建議給付於成人或符合 NHS England and Improvement 政策中的特定委託條件，則 NHS 可以委託治療，並給付此藥品用於未滿 18 歲的病人。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉

1. 經查加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 網頁，未搜尋到有關 dupilumab 用於 18 歲以上經鼻竇手術後仍控制不佳之慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人的評估報告。
2. 英國 NICE 表示因廠商沒有提供審查證據，故無法就 dupilumab 用於慢性鼻竇炎合併鼻息肉病人做出建議。

(二) 財務影響

■ 兒童異位性皮膚炎部分

1. 建議者預估本品納入給付後於 2024 年至 2028 年，本品使用人數為第一年 277 人至第五年 594 人，本品年度藥費約為第一年 8,700 萬元至第五年 1.78 億元，本品年度藥費即為財務影響。
2. 本報告對於建議者財務影響推估的主要疑慮為目標病人數之推估，建議者設定的外用藥物治療無效的病人比例包含成人族群之數據，其能否反映兒童族群具有不確定性。
3. 本報告主要調整目標族群推估方式，以 2018 年至 2022 年健保資料庫分析結

果外推，外用藥物治療無效之比例則參考僅納入兒童族群之研究結果。本報告推估 2024 至 2028 年，本品使用人數為第一年 261 人至第五年 579 人，本品年度藥費約為第一年 8,200 萬元至第五年 1.73 億元，本品年度藥費即為財務影響。

■ 成人慢性鼻竇炎合併鼻息肉部分

1. 建議者預估本品納入給付後於 2024 年至 2028 年，本品開始用藥的新病人數為第一年 435 人至第五年 81 人，當年度實際有用藥的病人數為第一年 435 人至第五年 430 人，本品年度藥費約為第一年 1.33 億元至第五年 1.67 億元，本品年度藥費即為財務影響。
2. 本報告對於建議者財務影響推估的主要疑慮為目標病人數之推估，建議者引用之手術比例為國外文獻，有其不確定性。
3. 本報告主要改以健保資料庫分析之結果推估未來五年慢性鼻竇炎使用指定手術人數，以文獻之手術中合併鼻息肉比例推估未來人數，其他參數如具有第二型發炎反應證據比例、接受手術後仍控制不佳比例及市占率等，皆參考建議之設定。本報告推估 2024 至 2028 年，開始用藥的病人數為第一年 434 人至第五年 130 人，當年度實際有用藥的病人數約為第一年 434 人至第五年 511 人，本品年度藥費約為第一年 1.33 億元至第五年 1.95 億元，本品年度藥費即為財務影響。

■ 整體財務影響（包含氣喘、異位性皮膚炎、慢性鼻竇炎合併鼻息肉）

1. 建議者推估擴增氣喘（18 歲以上、12-17 歲、6-11 歲）、異位性皮膚炎（6-11 歲）及慢性鼻竇炎合併鼻息肉（18 歲以上），並考量本品降價節省之費用後，推估整體財務影響約為第一年增加 2.29 億至第五年增加 3.66 億。
2. 本報告調整目標族群人數，並考量本品降價節省費用及扣除具有共病症病人之費用後，推估之整體財務影響為第一年增加 2.30 億至第五年增加 3.84 億。

與本案相關的醫療科技評估報告

1. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 39 次(108 年 8 月)會議討論案 5：杜避炎注射劑 300 毫克(DUPIXENT solution for injection 300mg) 醫 療 科 技 評 估 報 告
<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yODYwMi%2foqI7oq5bmoYg1X2R1cGl4ZW50LnBkZg%3d%3d&n=6KiO6KuW5qGINV9EdXBpeGVudC5wZGY%3d&ico%20=.pdf>

參考資料

1. 台灣兒童異位性皮膚炎臨床診療指引 2021 更新版. 台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會. [http://www.air.org.tw/photo/Taiwan%20Guidelines%20for%20Ped%20AD_2021%20ed.%20\(2nd%20ed.\)%20\(11r\).pdf](http://www.air.org.tw/photo/Taiwan%20Guidelines%20for%20Ped%20AD_2021%20ed.%20(2nd%20ed.)%20(11r).pdf). Published 2022. Accessed May 5, 2023.
2. Yao TC, Wang IJ, Sun HL, et al. Taiwan guidelines for the diagnosis and management of pediatric atopic dermatitis: Consensus statement of the Taiwan Academy of Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. *J Microbiol Immunol Infect* 2022; 55(4): 561-572.
3. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy* 2021; 76(4): 988-1009.
4. Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (VIGA-AD™) Scale. International Eczema Council. https://www.eczemacouncil.org/assets/docs/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf. Published 2023. Accessed June 19, 2023.
5. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(9): 1409-1431.
6. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(11): 1904-1926.
7. NICE clinical guideline - Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management - Draft for consultation. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10364/documents/draft-guideline>. Published 2023. Accessed June 6, 2023.
8. NICE clinical guideline - Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-pdf-975512529349>. Published 2007. Accessed June 6, 2023.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(Suppl S29): 1-464.
10. 2021 台灣鼻及鼻竇炎臨床指引. 台灣耳鼻喉頭頸外科雜誌.

- <http://www.tris.org.tw/?download=2021>. Published 2021. Accessed May 4, 2023.
11. 生物製劑口袋書 . 台灣鼻科醫學會 . <http://www.tris.org.tw/?download=221072>. Published 2022. Accessed June 6, 2023.
 12. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology* 2023; 61(3): 194-202.
 13. 最新版藥品給付規定內容 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xMzA3NTYv5a6M5pW057Wm5LuY6KaP5a6aMTEyMDUyMy5wZGY%3d&n=5a6M5pW057Wm5LuY6KaP5a6aMTEyMDUyMy5wZGY%3d&ico%20=.pdf>. Published 2023. Accessed May 26, 2023.
 14. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015; 70(8): 995-1003.
 15. Chong LY, Piromchai P, Sharp S, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; 3(3): Cd013513.
 16. Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy* 2021; 76(8): 2337-2353.
 17. Rank MA, Chu DK, Bognanni A, et al. The Joint Task Force on Practice Parameters GRADE guidelines for the medical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(2): 386-398.
 18. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11(3): 213-739.
 19. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed May 26, 2023.
 20. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed May 26, 2023.
 21. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed May 26, 2023.
 22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Canadian Drug Expert Committee Recommendation - dupilumab [SR0533]. Canadian Agency

- for Drugs and Technologies in Health https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0533_cdr_complete_Dupixent_July_9_2018.pdf. Published 2018. Accessed June 7, 2023.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Dupixent(dupilumab) [SR0636]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0636%20Dupixent%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20April%202024%2C%2020%20for%20posting.pdf>. Published 2020. Accessed May 3, 2023.
 24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Recommendation - Dupilumab (Dupixent) [SF0754]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SF0754REC-Dupixent-RfA.pdf>. Published 2023. Accessed May 3, 2023.
 25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Reviews - dupilumab [SR0774]. <https://www.cadth.ca/dupilumab-5>. Published 2023. Accessed May 5, 2023.
 26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Recommendation - Mepolizumab (Nucala) [SR0735]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0735%20Nucala%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20\(with%20corrections\)_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0735%20Nucala%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20corrections)_Final.pdf). Published 2022. Accessed June 16, 2023.
 27. Public Summary Document -DUPILUMAB (Dupixent®) - March 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/dupilumab-psd-march-2022.pdf>. Published 2022. Accessed May 3, 2023.
 28. Public Summary Document -DUPILUMAB (Dupixent®) - July 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/dupilumab-psd-july-2022.pdf>. Published 2022. Accessed May 3, 2023.
 29. Public Summary Document -DUPILUMAB (Dupixent®) - November 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/dupilumab-psd-11-2022.pdf>. Published 2022. Accessed May 3, 2023.
 30. Public Summary Document -MEPOLIZUMAB (Nucala®) - November 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/f>

- iles/mepolizumab-psd-11-2022.pdf. Published 2022. Accessed June 16, 2023.
31. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis [TA534]. National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/resources/dupilumab-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82606900940485>. Published 2018. Accessed May 3, 2023.
 32. Commissioning Medicines for Children in Specialised Services. National Health System England. <https://www.england.nhs.uk/publication/commissioning-medicines-for-children-specialised-services/>. Published 2017. Accessed June 8, 2023.
 33. Dupilumab for children with severe atopic dermatitis [TS ID 10434]. National Institute for Health and Care Excellence. Published 2023. Accessed May 3, 2023.
 34. Dupilumab for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps (terminated appraisal) [TA648]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta648/resources/dupilumab-for-treating-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyps-terminated-appraisal-pdf-82609144907461>. Published 2020. Accessed May 3, 2023.
 35. Medicines advice - dupilumab 300mg solution for injection in pre-filled syringe (Dupixent®) [SMC2011]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3751/dupilumab-dupixent-final-august-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed May 3, 2023.
 36. Medicines advice - dupilumab 200mg and 300mg solution for injection in pre-filled syringe (Dupixent®) [SMC2232]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4976/dupilumab-dupixent-abbreviated-final-december-2019-for-website.pdf>. Published 2020. Accessed May 3, 2023.
 37. Medicines advice - dupilumab 300mg solution for injection in pre-filled pen and 300mg solution for injection in pre-filled syringe (Dupixent®) [SMC2324]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5708/dupilumab-dupixent-non-sub-final-dec-2020docx-for-website.pdf>. Published 2021. Accessed May 3, 2023.
 38. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(6): 1899-1911.
 39. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and

- itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting*. *British Journal of Dermatology* 2021; 185(1): 139-146.
40. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *The British journal of dermatology* 2020.
 41. Abdulghany A, Surda P, Hopkins C. Core Outcome Measures in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: In Practice and Research. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2023; 37(2): 232-239.
 42. Nct. Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered With Topical Corticosteroids (TCS) in Participants ≥ 6 to < 12 Years With Severe Atopic Dermatitis (AD). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345914> 2017.
 43. Euctr DE. A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients > 6 to < 12 years with severe atopic dermatitis. <https://trialsearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-DE> 2017.
 44. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 83(5): 1282-1293.
 45. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *British journal of dermatology* 2021; 184(5): 857-870.
 46. Kamal MA, Kovalenko P, Kosloski MP, et al. The Posology of Dupilumab in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2021; 110(5): 1318-1328.
 47. Paller AS, Wollenberg A, Siegfried E, et al. Laboratory Safety of Dupilumab in Patients Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Results from a Phase III Clinical Trial. *Pediatric Drugs* 2021; 23(5): 515-527.
 48. Simpson EL, de Bruin-Weller M, Bansal A, et al. Definition of Clinically Meaningful Within-Patient Changes in POEM and CDLQI in Children 6 to 11 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis. *Dermatology and therapy* 2021; 11(4): 1415-1422.

49. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Dupilumab Demonstrates Rapid and Consistent Improvement in Extent and Signs of Atopic Dermatitis Across All Anatomical Regions in Pediatric Patients 6 Years of Age and Older. *Dermatology and therapy* 2021; 11(5): 1643-1656.
50. Wollenberg A, Marcoux D, Silverberg JI, et al. Dupilumab Provides Rapid and Sustained Improvement in SCORing Atopic Dermatitis Outcomes in Paediatric Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 2022; 102.
51. Extension of indication variation assessment report - Dupixent (dupilumab) [EMA/H/C/004390/II/0027]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupilumab-h-c-4390-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2021. Accessed May 4, 2023.
52. Nct. Dupilumab in Japanese Patients With Atopic Dermatitis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04678882> 2020.
53. Nct. NMF-CsA-Dupi Trial. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04878770> 2021.
54. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatology* 2020; 156(6): 659-667.
55. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatology* 2022; 158(5): 523-532.
56. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9(9): Cd013206.
57. Cork MJ, Guttman-Yassky E, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of dupilumab in children aged 6–11 years with inadequately controlled severe atopic dermatitis: results from an open-label extension trial up to 1 year. *Revue francaise d'allergologie* 2022; 62(3): 321.
58. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet (london, england)* 2019; 394(10209): 1638-1650.
59. Desrosiers M, Mannent LP, Amin N, et al. Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP. *Rhinology* 2021; 59(3): 301-311.
60. Fujieda S, Matsune S, Takeno S, et al. The Effect of Dupilumab on Intractable

- Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan. *Laryngoscope* 2021; 131(6): E1770-E1777.
61. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11(7): 1087-1101.
 62. Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2021; 126(5): 584-592.e581.
 63. Bachert C, Corren J, Lee SE, et al. Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2022; 12(9): 1191-1195.
 64. Bachert C, Khan AH, Hopkins C, et al. Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP. *Journal of asthma and allergy* 2022; 15: 557-563.
 65. Bachert C, Peters AT, Heffler E, et al. Responder analysis to demonstrate the effect of targeting type 2 inflammatory mechanisms with dupilumab across objective and patient-reported endpoints for patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the SINUS-24 and SINUS-52 studies. *Clinical and Experimental Allergy* 2022; 52(2): 244-249.
 66. Canonica GW, Bourdin A, Peters AT, et al. Dupilumab Demonstrates Rapid Onset of Response Across Three Type 2 Inflammatory Diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; 10(6): 1515-1526.
 67. Chuang CC, Guillemin I, Bachert C, et al. Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds. *Laryngoscope* 2022; 132(2): 259-264.
 68. Fujieda S, Matsune S, Takeno S, et al. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 77(1): 186-196.
 69. Hellings PW, Peters AT, Chaker AM, et al. Rapid and sustained effects of dupilumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2022; 12(7): 958-962.
 70. Lee SE, Hopkins C, Mullol J, et al. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 77(7): 2211-2221.

71. Mullol J, Bachert C, Amin N, et al. Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; 10(4): 1086-1095.e1085.
72. Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 77(4): 1231-1244.
73. Gevaert P, Lee SE, Settipane RA, et al. Dupilumab provides early and durable improvement of symptoms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clinical and translational immunology* 2023; 12(1).
74. Extension of indication variation assessment report - Dupixent (dupilumab) [EMA/H/C/004390/II/0017]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2019. Accessed May 4, 2023.
75. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH Approval Package for: Dupixent Solution for Injection (dupilumab) [761055Orig1s014]. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761055Orig1s014rev.pdf. Published 2019. Accessed May 4, 2023.
76. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(5): 469-479.
77. Schneider JS. Subcutaneous dupilumab and mometasone furoate nasal spray for chronic rhinosinusitis with polyps. *JAMA otolaryngology - head and neck surgery* 142 (7) (pp 698-699), 2016 Date of publication: july 2016 2016.
78. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2019; 7(7): 2447-2449.e2442.
79. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy* 2019; 74(4): 743-752.
80. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *The Journal of allergy and clinical immunology In practice* 2019; 7(7): 2462-2465.e2461.
81. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related

- quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy* 2020; 75(1): 148-157.
82. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology* 2020; 58(1): 10-17.
 83. Nct. Dupilumab for Prevention of Recurrence of CRSwNP After ESS. <https://ClinicalTrialsgov/show/NCT04596189> 2020.
 84. Eucr HU. EVEREST: eValuating trEatment RESponses of dupilumab versus omalizumab in Type 2 patients. <https://trialsearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-HU> 2021.
 85. De Prado Gomez Pharm DML, Khan Mbbs Mph AH, Peters Md AT, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Omalizumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma: EVEREST Trial Design. *Am J Rhinol Allergy* 2022; 36(6): 788-795.
 86. de Prado Gomez L, Khan A, Peters A, et al. EValuating trEatment RESponses of dupilumab versus omalizumab in Type 2 patients: the EVEREST Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 149(2): AB49.
 87. De Prado Gomez L, Khan AH, Peters A, et al. EValuating trEatment RESponses of dupilumab versus omalizumab in type 2 patients: The EVEREST trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023; 78: 616-617.
 88. Chong LY, Piroomchai P, Sharp S, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 2020(2).
 89. Boechat JL, Silva D, Sousa-Pinto B, Delgado L. Comparing biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 77(4): 1299-1306.
 90. Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; 10(7): 1876-1886.e1877.
 91. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 149(4): 1286-1295.
 92. Wu Q, Zhang Y, Kong W, et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int*

- Arch Allergy Immunol* 2022; 183(3): 279-288.
93. Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 51(1): 17.
 94. Ottaviano G, Saccardo T, Rocuzzo G, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Uncontrolled Severe CRSwNP: A "Real-Life" Observational Study in Naive and Post-Surgical Patients. *J Pers Med* 2022; 12(9).
 95. Elena Galli MPP, Miryana Dobрева, Rossella Bitonti, Roberta Di Turi. cost-utility analysis of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in children and adolescents in Italy. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways* 2022; 23(1).
 96. Silva C, Lopes MP, Cruz M, et al. Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Severe Atopic Dermatitis in Children and Adolescents in Portugal. *Value in health* 2022; 25(12): supplement S55.
 97. Guzman J CF, Cerezo O, Larrosa J , Loaeza A , Ríos C. Cost-effectiveness Analysis of Dupilumab in Severe atopic Dermatitis Patients Aged \geq 6 Years Old Who have Failed to Topical Therapies or When Those Therapies Are Not Recommended. editor. ISPOR.
https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2023/poster-dupi-ad-boston-2023-final-versionmay1st2023127659-pdf?sfvrsn=9135e373_0. Published 2023. Accessed June 6, 2023.
 98. De Corso E, Furneri G, Salsi D, et al. Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in Italy. *Journal of personalized medicine* 2022; 12(6).
 99. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *The Laryngoscope* 2021; 131(1): E26-e33.
 100. Parasher AK, Gliksman M, Segarra D, Lin T, Rudmik L, Quast T. Economic Evaluation of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *International forum of allergy & rhinology* 2022; 12(6): 813-820.
 101. 台灣皮膚科醫學會. 異位性皮膚炎診療共識. 台灣皮膚科醫學會.
<http://www.derma.org.tw/CKEdit/upload/files/adconsensusbooklet.pdf>. Published 2020. Accessed June 20, 2023.
 102. Lee EM, Cho YT, Chan TC, Shen D, Chu CY, Tang CH. Economic Burden of Atopic Dermatitis in Taiwan. *Acta dermato-venereologica* 2023; 103: adv00866.

103. Lee EM, Cho YT, Hsieh WT, et al. Healthcare utilization and costs of atopic dermatitis in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2022; 121(10): 1963-1971.
104. Håkansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy* 2014; 28(5): 383-387.
105. van Aghthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *American journal of rhinology* 2001; 15(4): 231-237.
106. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *The Laryngoscope* 2019; 129(9): 1969-1975.
107. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *The World Allergy Organization journal* 2014; 7(1): 25.
108. 衛生福利部中央健康保險署. 110 年鼻炎相關手術統計. 衛生福利部中央健康保險署. <https://health.udn.com/health/story/5969/6497869>. Published 2021. Accessed June 20, 2023.
109. Tang CH, Huang YH, Chuang PY, et al. Patient Characteristics, Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs of Targeted Therapy-Eligible Atopic Dermatitis Patients in Taiwan-A Real-World Study. *Dermatology and therapy* 2022; 12(11): 2547-2562.
110. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, Jr., et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 52(5): 810-822.
111. Anderson P, Austin J, Lofland JH, Piercy J, Joish VN. Inadequate Disease Control, Treatment Dissatisfaction, and Quality-of-Life Impairments Among US Patients Receiving Topical Therapy for Atopic Dermatitis. *Dermatology and therapy* 2021; 11(5): 1571-1585.
112. Katoh N, Saeki H, Kataoka Y, et al. Evaluation of standard treatments for managing adult Japanese patients with inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis: Two-year data from the ADDRESS-J disease registry. *The Journal of dermatology* 2022; 49(9): 903-911.
113. Wei W, Anderson P, Gadkari A, et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *The Journal of dermatology* 2018; 45(2): 150-157.

114. 衛生福利部統計處. 4.2-02+身高、體重、身體質量指數. 衛生福利部統計處.
<https://www.mohw.gov.tw/dl-37742-114ce633-df60-4333-bd25-197f3a18fd32.html>. Published 2022. Accessed June 20, 2023.
115. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2022; 400(10356): 908-919.
116. 國家發展委員會. 人口數推估. 國家發展委員會.
<https://pop-proj.ndc.gov.tw/index.aspx>. Published 2022. Accessed June 20, 2023.
117. Ahn JC, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Prevalence and Risk Factors of Chronic Rhinosinusitis, Allergic Rhinitis, and Nasal Septal Deviation: Results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2016; 142(2): 162-167.
118. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *International forum of allergy & rhinology* 2019; 9(4): 402-408.
119. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology*. In practice 2021; 9(3): 1133-1141.
120. Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 2022; 51(1): 17.
121. Haxel BR, Hummel T, Fruth K, et al. Real-world-effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2022; 60(6): 435-443.
122. Shen KH, Wang YH, Hsu TW, Hsieh LC, Sun FJ, Wang YP. Differential effects of postoperative oral corticosteroid on eosinophilic vs. non-eosinophilic CRSwNP subtypes. *American journal of otolaryngology* 2019; 40(1): 22-29.
123. Wu CL, Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Fu CH. Clinical predictors of revision surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis within 5-year follow-up. *American journal of otolaryngology* 2020; 41(6): 102654.
124. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *International forum of allergy & rhinology* 2020; 10(2): 199-207.

125. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clinical and translational allergy* 2019; 9: 30.
126. Lourijssen ES, Reitsma S, Vleming M, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022; 10(4): 337-346.
127. 江榮山、許振益。內視鏡鼻竇手術：1500 例分析。中華民國耳鼻喉科醫學雜誌；34(4)；292-297
128. Khan AH, Gouia I, Kamat S, Johnson R, Small M, Siddall J. Prevalence and Severity Distribution of Type 2 Inflammation-Related Comorbidities Among Patients with Asthma, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, and Atopic Dermatitis. *Lung* 2023; 201(1): 57-63.

附錄

附錄一 異位性皮膚炎相關之健保藥品給付規定

8.2.1.Cyclosporin (如 Sandimmun) : (86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1、111/5/1) 限

1. 器官移植抗排斥藥物。
2. 嚴重乾癬或異位性皮膚炎引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。(111/5/1)。
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或異位性皮膚炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。(111/5/1)。
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)

6.2.6.Omalizumab (如 Xolair) : (97/6/1、100/6/1、103/10/1、111/2/1)

1. 限用於

- (1) 12 歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。
 - I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗(如 skin prick test)或體外 IgE 試驗(如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等)呈陽性反應者。
 - II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限 (103/10/1)。
 - III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑(青少年大於 400 mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於 800mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括:日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者) (103/10/1)。
 - IV. 病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示 FEV1

reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20%以上(103/10/1)。

(2)6 歲以上未滿 13 歲兒童經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，需符合下列條件。(100/6/1、111/2/1)

I.臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗(如 skin prick test)或體外 IgE 試驗(如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等)呈陽性反應者。

II.必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限。

III.已接受高劑量類固醇藥物吸入劑(大於 400mcg Beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量)及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑(β 2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括：日間症狀每週超過 2 次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過 2 次或以上，符合上述條件 2 者或以上者)(103/10/1)。

IV.病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示 FEV1reversibility 超過 12%與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20%以上(103/10/1)。

2.需經事前審查核准後使用。

3.每月使用不得超過 2 次。

4.應於病歷上詳細記載上個月發作次數、頻率及肺功能(如 PEFr 值或 FEV1 值)之變化。

5.使用 16 週後需進行評估，與未使用前比較，症狀確實改善，方可繼續使用。備註：「症狀改善」的定義為每日症狀或 PEFr 的改善，或減 D 口服或吸入性類固醇的使用，或減 D 非常規回診的次數或急診就醫或住院次數。

6.2.8.Mepolizumab (如 Nucala)、Benralizumab (如 Fasenra) (107/11/1、109/3/1、109/11/1)：

1.限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嗜伊紅性(嗜酸性)白血球的嚴重氣喘且控制不良(severe refractory eosinophilic asthma)之 18 歲以上成人病患，投藥前 12 個月內的血中嗜伊紅性(嗜酸性)白血球 \geq 300 cells/mcL，且需符合下列條件：(109/11/1)

(1)病患已遵循最適切的標準療法且過去 6 個月持續使用口服類固醇 prednisolone 每天至少 5mg 或等價當量(equivalence)。

(2)過去 12 個月內有 2 次或 2 次以上因氣喘急性惡化而需要使用全身性類固醇，且其中至少一次是因為氣喘惡化而需急診或住院治療。

2.需經事前審查核准後使用。

3.使用頻率：

(1)Mepolizumab 每 4 週使用不得超過 1 次。

(2)Benralizumab 第一個 8 週使用不得超過 3 次(第 0、4、8 週)，以後每 8 週使用不得超過 1 次。

4.使用 32 週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。

備註：

- 1.「惡化」的定義為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。
- 2.「最適切的標準療法」係指符合 GINA 治療指引 Step 5 之規範。(109/11/1)

附錄二 CADTH 針對 12 歲以上中重度異位性皮膚炎病人之給付條件建議[24]

起 始 條 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人須經過充分的治療且病歷紀錄為難治性(refractory)疾病，或病歷紀錄為無法耐受或不適合治療，而治療方式的條件如下： <ol style="list-style-type: none"> (1) 以最大可耐受的外用藥物合併光照療法(如果有此療法)治療 AD；且 (2) 以最大可耐受的外用藥物合併 1 種全身性免疫調節藥物治療 AD，免疫調節藥物的選項包含 methotrexate、cyclosporin、mycophenolate mofetil 或 azathioprine。 2. 在收次申請時，醫師須評估 EASI 分數和 IGA 分數。 3. 首次申請的給藥時間最長為 6 個月。
續 用 條 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 申請續用時，醫師須提供有足夠治療反應的證明，足夠治療反應的定義為在開始治療後 6 個月，EASI 進步 75% 以上(EASI-75)。 2. 醫師須每 6 個月提供治療反應達 EASI-75 的證明，以取得續用許可。
處 方 條 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 必須於由專精於治療中重度 AD 病人的皮膚科、過敏免疫風濕科、或兒科醫師來照護病人。 2. Dupilumab 不應與光照治療、免疫調節藥物(包含生物製劑或 JAK 抑制劑)合併使用。
價 格 條 件	需降價。

附錄三 CADTH 建議給付 mepolizumab 用於 CRSwNP 之給付條件[26]

CADTH 於 2022 年 12 月建議在降價（至少需降低 86%）的情況下，建議給付 mepolizumab 作為類固醇鼻噴劑的附加維持治療用於鼻內類固醇控制不良的嚴重 CRSwNP 成年病人，且須符合下列條件：

起 始 條 件	<ol style="list-style-type: none"> 1.病人必須經內視鏡或 CT 確診為雙側鼻息肉。 2.需至少進行過一次鼻息肉手術或具手術禁忌症。 3.能耐受和繼續使用吸入性鼻內類固醇，但在使用最大耐受劑量的吸入性類固醇 3 個月後，仍具有難治性(refractory)症狀。 4.開立處方的醫師須提交 SNOT-22 或內視鏡 NPS 的基礎值。
續 用 條 件	每 52 週評估 SNOT-22 或內視鏡 NPS 分數，且與基礎數值相比，病人必須有具臨床意義的治療反應(SNOT-22 改善 8.9 分以上或 NPS 分數改善 1 分以上)。
處 方 條 件	須由專精於治療嚴重 CRSwNP 的醫師開立處方。
價 格 條 件	需降價，mepolizumab 與標準治療相比的成本效益估計值過高，至少需降低 86% 才可能符合成本效益。

附錄四 PBAC 建議給付 mepolizumab 用於 CRSwNP 之給付條件[30]

PBAC 於 2022 年 11 月建議在高度專業藥品計畫 (Highly Specialised Drugs Program) 的特殊給付協議(超過給付額度上限需 100% 還款)下,給付 mepolizumab 用於治療 CRSwNP 成年病人,起始給付條件如下:

1. 病人必須由下列的醫師治療:呼吸科專科醫師、風濕免疫專科醫師、耳鼻喉專科醫師、具有治療 CRSwNP 經驗的家醫科醫師。
2. 病人須經內視鏡或 CT 檢查診斷為 CRSwNP,並記錄於病例中,且須經至少 2 名具上述資格的醫師診斷為 CRSwNP。
3. 病人必須進行過鼻息肉手術,或病人必須經 2 名具上述資格醫師診斷為不適合進行手術。
4. 病人在進行合適的治療後,必須符合下條件中之 2 項:
 - (1) 雙側內視鏡 NPS 分數至少 5 分,且每個鼻腔的最低分為 2 分(滿分為 8 分);
 - (2) 鼻塞視覺模擬量表 (VAS) > 5 分(滿分為 10 分);
 - (3) 整體症狀 VAS > 7 分(滿分為 10 分)。
5. PBS 尚未給付此病人治療 CRSwNP 之生物製劑,或病人停止使用 PBS 給付治療 CRSwNP 之生物製劑達 12 個月。
6. Mepolizumab 不得與另一項 PBS 給付之生物製劑合併使用,且不得在 4 週內使用,此類生物製劑包括用於治療鼻息肉、無法控制的嚴重過敏性氣喘、無法控制的嚴重氣喘者。
7. 病人在經過適當的鼻息肉療法後,疾病仍無法達到充分的控制。適當的鼻息肉療法包括:除了具禁忌症或無法耐受外(須於病歷紀錄原因),以鼻內類固醇治療至少 2 個月、和若需要時,以生理食鹽水沖洗鼻腔。
8. 病人過去 12 個月內的血液嗜酸性白血球 ≥ 300 cells/ μ L。
9. 病人的年齡為 18 歲以上。
10. 每次最多給予 1 單位,得重複調劑 5 次。(mepolizumab 為每 28 天注射 100 mg。)

續用條件:病人須持續對此藥物呈現足夠的反應,須滿足下列其中一項條件:

1. 雙側內視鏡 NPS 分數與基礎值相比改善至少 1 分;
2. 鼻塞 VAS 與基礎值相比改善至少 3 分;
3. 整體症狀 VAS 與基礎值相比改善至少 2.5 分。

附錄五 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	Results
PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 15 日)		
#1	dupilumab OR dupixent	2,318
#2	(atopic eczema) OR (atopic dermatitis)	36,281
#3	(chronic rhinosinusitis) OR (chronic sinusitis) OR (CRSwNP)	18,638
#4	(#2 OR #3) AND (#1)	1,551
#5	(#2 OR #3) AND (#1), Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	138
Embase (搜尋日期：2023 年 5 月 15 日)		
#1	dupilumab OR dupixent	5,819
#2	'atopic dermatitis' OR 'atopic eczema'	62,580
#3	'chronic rhinosinusitis' OR 'chronic sinusitis' OR 'crswnp'	19,666
#4	#2 OR #3	81,663
#5	#1 AND #4	3,674
#6	#1 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	577
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 15 日)		
#1	dupilumab OR dupixent	916
#2	"atopic dermatitis" OR "atopic eczema"	5884
#3	"chronic rhinosinusitis" OR "chronic sinusitis" OR "CRSwNP"	1827
#4	(#2 OR #3) AND #1	608

附錄六 經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2023/05/23	#1	atopic dermatitis	34,753
		#2	dupilumab	2,327
			#1 AND #2	1,369
			#1 AND #2 AND cost	36
Embase	2023/05/23	#1	atopic dermatitis	65,364
		#2	dupilumab	5,938
			#1 AND #2	3,272
			#1 AND #2 AND cost	133
Cochrane Library	2023/05/23	#1	atopic dermatitis	5,819
		#2	dupilumab	926
			#1 AND #2	514
			#1 AND #2 AND cost	6
資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2023/06/01	#1	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	34,753
		#2	dupilumab	2,327
			#1 AND #2	1,369
			#1 AND #2 AND cost	36
Embase	2023/06/01	#1	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	5,677
		#2	dupilumab	5,948
			#1 AND #2	480
			#1 AND #2 AND cost	52
Cochrane Library	2023/06/01	#1	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	685
		#2	dupilumab	926
			#1 AND #2	120
			#1 AND #2 AND cost	2