

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：修訂中重度異位性皮膚炎患者生物製劑及小分子藥物之藥品給付規定

學名：N/A

事由：

1. 台灣皮膚科醫學會（以下簡稱建議者）提出「中重度異位性皮膚炎患者生物製劑及小分子藥物之藥品給付規定修訂」案。建議者主要針對用於中重度異位性皮膚炎患者之生物製劑及小分子藥物包括 dupilumab、upadacitinib、abrocitinib，建議將原給付規定中，暫緩續用相關規定之暫緩續用時機，從「使用生物製劑治療 1 年後符合 EASI $\leq$ 16 者」修訂為「使用生物製劑或小分子藥物治療 2 年後符合 EASI $\leq$ 16 者」。
2. 基於建議者預估修訂給付規定後 5 年間之藥費均超過新台幣五千萬元，因此，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心（簡稱查驗中心）協助進行醫療科技評估，做為後續相關審議會議研議參考。

完成時間：民國 112 年 12 月 28 日

### 評估結論

#### 一、療效評估

1. 經彙整歐洲皮膚科論壇與美國皮膚科學會公告的異位性皮膚炎治療指引，並未針對生物製劑 dupilumab 與小分子藥物 upadacitinib、abrocitinib 之合適治療時間長短或停藥時機給予相關建議，指引主要提及各藥品之長期追蹤研究結果，並且建議監視真實世界長期使用之安全性。
2. 彙整加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織之評估建議，內容皆未提及有關 dupilumab、upadacitinib、abrocitinib 用於中重度異位性皮膚炎之總療程限制，也未訂定相關暫緩續用規定。
3. 於各項藥品之長期追蹤結果顯示，長期使用 dupilumab、upadacitinib、abrocitinib 於中重度異位性皮膚炎病人就臨床療效與安全性方面而言，具可接受的利益與風險，詳如內文彙整。

#### 二、財務影響

1. 建議者預期修改給付後將新增藥費，並主要引用查驗中心之 Rinvoq®及 Cibinqo®之醫療科技評估報告的數據進行推估病人數；本報告認為建議者主要在目標族群推估及新增藥費上具有不確定，相關說明如下：
  - (1) 目標族群推估：此次修改給付條件，主要針對暫緩續用時機，本報告認為應考量之病人數，應為「使用本案藥品且符合給付條件須於治療滿 1 年後中斷 3 個月，若復發使得續用的病人數」，而非所有「使用本案藥品之病人數」；除

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此，建議者於青少年病人群推估時，所假設 Rinvoq® 市占率與原報告假設不同，故在推估上則有高估之虞；在成人病人群中，所引用 Cibinqo® 醫療科技評估報告，所引用參數之健保資料庫分析年度為民國 104 年至 108 年，距本次評估已有一定時間差異，且考量新藥納入給付可能會增加病人治療意願，所以僅以當時報告數據可能無法反應現今治療人數。

- (2) 建議者僅依放寬給付條件前後之藥品年度使用率推估可能新增之本案藥品費用，但忽略放寬給付後，第一年使用本案藥品且符合給付條件者會治療滿 1 年，且原需中斷治療的病人，於修訂給付條件後，將不需中斷 3 個月，可以治療滿 2 年，因此建議者僅以藥品年度使用率推估，將會有低估本案藥品新增藥費之虞。

2. 本報告針對上述不確定之假設與參數，除更新健保資料庫數據年度至民國 112 年外，並校正相關假設與參數，及考量本案審議時程更新評估年度為民國 113 年至民國 117 年，重新推估修改給付規定後之財務影響，結果如後表。

| 族群  | 項目                    | 建議者推估<br>(民國 112 年至 116 年) | 本報告調整<br>(民國 113 年至 117 年) |
|-----|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
| 青少年 | 用藥人數 (A)              | 240 人至 300 人               | 90 人至 160 人                |
|     | 新增年度藥費 (財務影響) (B)     | 800 萬元至 1,000 萬元           | 700 萬元至 500 萬元             |
| 成人  | 用藥人數 (C)              | 530 人至 720 人               | 670 人至 1,150 人             |
|     | 新增年度藥費 (財務影響) (D)     | 1,900 萬元至 2,500 萬元         | 4,400 萬元至 4,600 萬元         |
| 加總  | 用藥人數 (E=A+C)          | 770 人至 1,020 人             | 770 人至 1,310 人             |
|     | 新增年度藥費 (財務影響) (F=B+D) | 2,700 萬元至 3,400 萬元         | 5,100 萬元至 5,100 萬元         |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) 是一種慢性、搔癢、發炎性皮膚疾病，多數發生於幼年並可能持續至成年，少數發生於中年或晚年。此疾病的特性包括反覆復發、搔癢、局部濕疹，往往隨季節起伏。發炎反應從皮膚屏障破壞與表皮發炎性樹突細胞、先天性淋巴細胞活化開始，接著吸引侵入的第二型 T 輔助細胞 (Th2)，濕疹病變由 Th2 失調相關發炎造成，而異常活化的 T 細胞會釋放細胞激素至皮膚，主要為 interleukin-4、interleukin-13 與 interleukin-31，這些細胞激素會活化下游的 Janus kinase (JAK) 路徑，也會藉由活化 B 細胞與漿細胞進一步促進發炎反應、搔癢與製造與抗原相關的 IgE[1]。

在 AD 的整體照護方面，主要可分為基礎治療、局部治療與全身性治療，其中，基礎治療包括潤膚劑的使用、病人衛教、避免接觸刺激物和過敏原，局部治療包括局部皮質類固醇 (topical corticosteroids, TCS)、局部鈣調磷酸酶抑制劑 (topical calcineurin inhibitors, TCI)、照光治療 (NB-UVB or UVA1)，全身性治療包括全身性皮質類固醇、全身性免疫調節劑如 cyclosporine (CyA)、azathioprine (AZA)、methotrexate (MTX)、生物製劑如 dupilumab (Dupi)、tralokinumab (Tralo)、小分子藥物如 abrocitinib (Abro)、baricitinib (Bari)、upadacitinib (Upa) [2, 3]。

針對中度至重度 AD 病人，國際異位性皮膚炎治療指引強烈建議使用生物製劑包括 Dupi 與 Tralo 以及小分子藥物包括 Abro、Upa[3, 4]；健保署陸續於 2019 年 12 月、2023 年 4 月、2023 年 6 月分別將 Dupi、Upa、Abro 納入健保給付並訂有給付規定，給付規定中均設有暫緩續用相關規定。

財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 於 2023 年 11 月中接獲健保署委託，希望針對台灣皮膚科醫學會 (以下簡稱建議者) 提出之「中重度異位性皮膚炎患者生物製劑及小分子藥物之藥品給付規定修訂」乙案，進行醫療科技評估作業。

建議者此次提出的給付條文修訂，主要針對用於中重度異位性皮膚炎患者之生物製劑及小分子藥物包括 Dupi、Upa、Abro，建議將原給付規定中 (詳如附錄一)，暫緩續用相關規定之暫緩續用時機，從「使用生物製劑治療 1 年後符合 EASI≤16 者」<sup>a</sup>修訂為「使用生物製劑或小分子藥物治療 2 年後符合 EASI≤16 者」。原給付規定與建議者建議之給付條文修訂對照如表一：

---

<sup>a</sup> EASI 為 Eczema Area and Severity Index 之縮寫，其為評估異位性皮膚炎疾病活性之工具，對濕疹徵象的嚴重程度和影響範圍進行分級，分數由 0 分至 72 分，分數越高越嚴重；除了用 EASI 分數表示異位性皮膚炎嚴重程度外，也會用像是 EASI-75 表示 EASI 分數相較基期改善 75%。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表一 健保原給付規定與建議者建議之給付條文修訂對照表

| 建議修訂之給付規定                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 現行給付規定                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>13.17. Dupilumab (如 Dupixent) ; upadacitinib(如 Rinvoq) ; abrocitinib (如 Cibinqo) :</p> <p>1.至 5. (略)。</p> <p>6.暫緩續用之相關規定：</p> <p>(1)暫緩續用時機：使用生物製劑或<u>小分子藥物治療 2 年後</u>符合 EASI<math>\leq</math>16 者。</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<math>\geq</math>16 (需附上次療程治療前、後，及本次照片)。</p> <p>7. (略)。</p> | <p>13.17. Dupilumab (如 Dupixent) ; upadacitinib(如 Rinvoq) ; abrocitinib (如 Cibinqo) :</p> <p>1.至 5. (略)。</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<math>\leq</math>16 者。</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<math>\geq</math>16 (需附上次療程治療前、後，及本次照片)。</p> <p>7. (略)。</p> |

基於建議者預估修訂給付規定後五年間之藥費均超過台幣五千萬元，查驗中心以補充報告格式，重點呈現與本案相關之國內外治療指引建議、國際主要 HTA 組織給付建議、生物製劑及小分子藥物之長期使用研究，並輔以財務影響評估，作為後續審議會議參考。

## 二、療效評估

本案主題「中重度異位性皮膚炎患者生物製劑及小分子藥物之藥品給付規定修訂」為建議將 Dupi、Upa、Abro 等藥品之原健保給付規定中，符合暫緩續用規定者之續用時機從 1 年延長至 2 年，因此，本報告將依序從國際治療指引、主要醫療科技評估組織給付建議、三項藥品長期使用之追蹤研究三個面向進行評估。本報告參考國際治療指引是否有最適治療時間長短的建議；參考主要醫療科技評估組織對於 Dupi、Upa、Abro 是否訂有總療程限制、是否訂有暫緩續用規定（病況緩解者考慮停藥）；參考三項藥品長期使用之追蹤研究之療效與安全性。

### 1. 國際治療指引

考量 Upa 與 Abro 均於 2022 年 1 月方取得美國食品藥物管理局(U.S. FDA)用於中重度異位性皮膚炎之許可適應症，本報告於 2023 年 12 月 11 日以「atopic eczema (atopic dermatitis)」及「guideline」作為關鍵字，在 PubMed 與 EMBASE

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

兩電子資料庫搜尋近兩年發表之異位性皮膚炎治療指引；共尋獲 2 份由歐洲皮膚科論壇（European Dermatology Forum）與美國皮膚科學會（American Academy of Dermatology）分別於 2023 年 10 月、11 月公告的指引[3, 4]。

針對「Dupi、Upa、Abro 之最適治療時間長短」2 份指引均未有相關建議。美國皮膚科學會公告的指引建議應採用嚴格的藥品監視研究監測異位性皮膚炎全身性治療藥品包括 Dupi、Upa、Abro 長期使用的安全性，且根據其他 JAK 抑制劑用於治療其他疾病的安全性資料，建議追蹤 Upa、Abro 等 JAK 抑制劑，包括嚴重心臟相關事件、癌症、血栓、嚴重與伺機性感染等不良事件。歐洲皮膚科論壇公告的指引提及 Dupi 已經有使用於中重度異位性皮膚炎成人病人至 3 年的開放式作業研究，且安全性資料與先前發表的試驗一致；於 Abro 則提及有一項試驗（JADE-REGIMEN）評估中重度異位性皮膚炎病人使用 Abro 200 mg 誘導治療 12 週達反應後，維持治療期隨機分派至繼續使用 Abro 200mg、劑量調降使用 Abro 100 mg、停止 Abro 治療（使用安慰劑）在第 52 週時異位性皮膚炎急性發作（flare）的風險，結果顯示 Abro 200 mg 組、Abro 100 mg 組與停止治療組分別有 18.9%、42.6%、80.9% 病人發生異位性皮膚炎急性發作，而三組發生異位性皮膚炎急性發作的病人經 Abro 200 mg 合併局部治療作為救援治療後，分別有 55.0%、74.5%、91.8% 病人重新達到 EASI 反應；於 Upa 則提及有追蹤至第 52 週的研究，結果顯示其長期使用的療效與安全性與 16 週的試驗相似。

綜合上述，歐洲皮膚科論壇與美國皮膚科學會公告的異位性皮膚炎治療指引並未對生物製劑 Dupi 與小分子藥物 Upa、Abro 等全身性治療給予治療時間長短之建議，應參考各藥品之長期追蹤研究並監視其於真實世界長期使用之安全性。

### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2023 年 12 月 11 日在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網頁，分別以與本案相關之三項藥品名稱「dupilumab」、「upadacitinib」、「abrocitinib」，查找其用於中重度異位性皮膚炎之醫療科技評估報告，審視主要醫療科技評估組織對 Dupi、Upa、Abro 之給付建議中，是否訂有總療程限制、是否訂有暫緩續用規定（病況緩解者考慮停藥），彙整於表二以供參考。

藉由表二，本報告瞭解到，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等醫療科技評估組織，儘管 PBAC 尚未對 abrocitinib 做出給付建議，CADTH、PBAC、NICE 針對 Dupi、Upa、Abro 用於中重度異位性皮膚炎皆未訂有總療程限制，也未訂有暫緩續用規定（對於病況緩解或具反應者並未建議考慮嘗試停藥）。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二 CADTH、PBAC、NICE 針對 Dupi、Upa、Abro 用於中重度異位性皮膚炎  
醫療科技評估報告之給付建議彙整表

| 藥品/醫療科技評估組織  |            | 總療程限制建議 |   | 暫緩續用規定建議 |   |
|--------------|------------|---------|---|----------|---|
|              |            | 有       | 無 | 有        | 無 |
| Dupilumab    | CADTH*[5]  |         | V |          | V |
|              | PBAC†[6]   |         | V |          | V |
|              | NICE‡[7]   |         | V |          | V |
| Upadacitinib | CADTH*[8]  |         | V |          | V |
|              | PBAC†[9]   |         | V |          | V |
|              | NICE‡[10]  |         | V |          | V |
| Abrocitinib  | CADTH*[11] |         | V |          | V |
|              | PBAC       | —       | — | —        | — |
|              | NICE‡[10]  |         | V |          | V |

\*每 6 個月評估一次，若有證據顯示 EASI 分數相較基期改善 75%以上可持續使用。  
†續用申請時若病人具足夠的反應則可持續使用。  
‡於第 16 週評估，若病人反應不足則須停藥。

### 3. Dupilumab、upadacitinib、abrocitinib 長期使用之追蹤研究

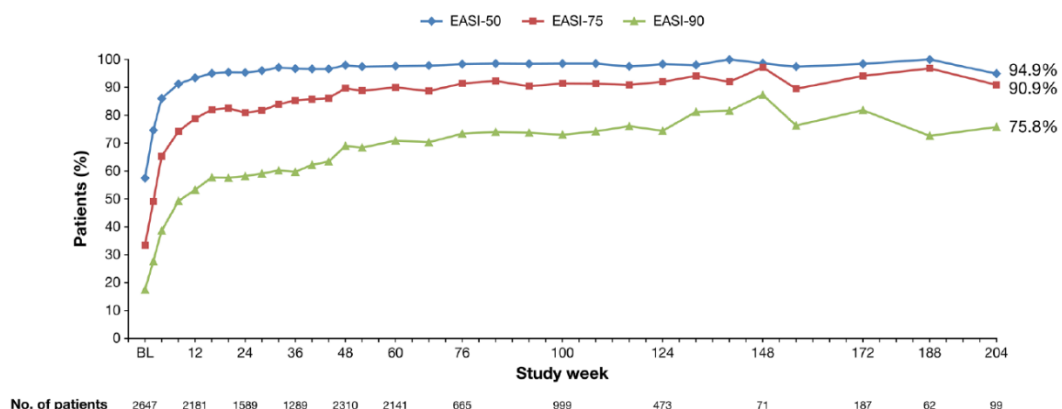
基於本次建議修訂生物製劑 Dupi 與小分子藥物 Upa、Abro 給付規定中之暫緩續用相關規定，為針對符合 EASI≤16 者，將暫緩續用時機從 1 年延長至 2 年，因此，本報告納入 Dupi、Upa、Abro 長期使用之延伸研究，並著重長期使用相較使用 1 年之安全性與療效，其中，療效以探討 EASI 變化為主。

針對 Dupi，本報告參考其長期使用之開放式作業延伸研究（open-label extension study, NCT01949311），評估中重度異位性皮膚炎成人病人使用 Dupi 至第 4 年的安全性與療效，期間病人可合併局部治療[12]。將 Dupi 長期使用相較 Dupi 使用 1 年之安全性呈現如表三，長期使用的安全性分析族群有 7.5%病人（202/2677）完成 244 週的追蹤，安全性分析結果顯示嚴重治療中出現的不良事件（serious treatment-emergent adverse event, serious TEAE）以及與治療相關的嚴重 TEAE 發生率在 Dupi 長期使用與 Dupi 使用 1 年相似；最常見的嚴重 TEAE 包括皮膚鱗狀細胞癌、骨關節炎、異位性皮膚炎惡化、昏厥、腹股溝疝（inguinal hernia）；常見的 TEAE 包括鼻咽炎、異位性皮膚炎惡化、上呼吸道感染、口腔疱疹、結膜炎等發生率在 Dupi 長期使用與 Dupi 使用 1 年也相似。在第 204 週評估 Dupi 的療效，99 位接受評估的受試者中，分別有 94.9%、90.9%、75.8%達 EASI-50、EASI-75、EASI-90，如圖一；平均 EASI 分數在第 52 週為 3.15 分，第 204 週為 2.46 分，如圖二。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

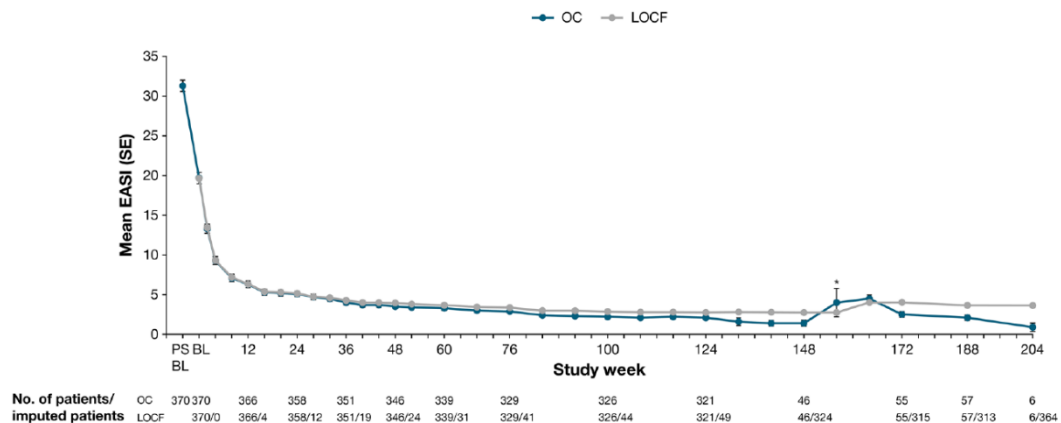
表三 Dupi 長期使用（4 年）相較 Dupi 使用 1 年之安全性

| 安全性分析                                                 | Dupi 長期使用之開放式作業延伸研究 (n=2677) |             | Dupi 使用至第 52 週之研究 (n=315)[13] |             |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|
|                                                       | 病人發生 $\geq 1$ 次不良事件, n (%)   | 病人數 /100 人年 | 病人發生 $\geq 1$ 次不良事件, n (%)    | 病人數 /100 人年 |
| TEAE                                                  | 2273 (84.9)                  | 167.50      | 263 (83.5)                    | 322.43      |
| 嚴重 TEAE                                               | 278 (10.4)                   | 5.20        | 10 (3.2)                      | 3.40        |
| 與治療相關的嚴重 TEAE                                         | 33 (1.2)                     | 0.58        | 2 (0.6)                       | 0.68        |
| 常見之 TEAE (於 Dupi 長期使用之開放式作業延伸研究中發生率 $\geq 5\%$ 者)     |                              |             |                               |             |
| 鼻咽炎                                                   | 773 (28.9)                   | 17.95       | 62 (19.7)                     | 24.16       |
| 異位性皮膚炎惡化                                              | 444 (16.6)                   | 8.95        | 55 (17.5)                     | 20.71       |
| 結膜炎                                                   | 536 (20.0)                   | 11.37       | 61 (19.4)                     | 23.37       |
| 上呼吸道感染                                                | 362 (13.5)                   | 7.15        | 43 (13.7)                     | 15.85       |
| 口腔疱疹                                                  | 199 (7.4)                    | 3.77        | 15 (4.8)                      | 5.21        |
| 頭痛                                                    | 218 (8.1)                    | 4.14        | 25 (7.9)                      | 8.97        |
| 注射部位反應                                                | 138 (5.2)                    | 2.54        | 61 (19.4)                     | 24.46       |
| 常見之嚴重 TEAE (於 Dupi 長期使用之開放式作業延伸研究中發生率 $\geq 0.2\%$ 者) |                              |             |                               |             |
| 皮膚鱗狀細胞癌                                               | 8 (0.3)                      | 0.14        | 1 (0.3)                       | 0.34        |
| 骨關節炎                                                  | 9 (0.3)                      | 0.16        | 1 (0.3)                       | 0.34        |
| 異位性皮膚炎惡化                                              | 6 (0.2)                      | 0.11        | 1 (0.3)                       | 0.34        |
| 昏厥                                                    | 5 (0.2)                      | 0.09        | 0                             | 0           |
| 腹股溝疝                                                  | 5 (0.2)                      | 0.09        | 0                             | 0           |



圖一 使用 Dupi 的 EASI 分數改善 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ (EASI-50, EASI-75, EASI-90) 病人比例隨時間的變化[12]

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料



圖二 使用 Dupi 的平均 EASI 分數隨時間變化(OC, observed cohort [深藍]; LOCF, last observation carried forward[淺灰], 以最後觀察數值替代遺漏資料) [12]

針對 Upa，本報告參考其三項第三期隨機對照試驗（包括 Measure Up 1 [NCT03569293], Measure Up 2 [NCT03607422]與 AD Up [NCT03568318]）之長期盲性延伸（blinded extension）研究（目前僅有研討會摘要[14]與廠商發布的新聞稿[15]可供參考），評估中重度異位性皮膚炎 12 歲以上病人使用 Upa 至第 140 週的安全性與療效，期間病人可合併局部治療。將 Upa 長期使用相較 Upa 使用 1 年之安全性依不同試驗呈現如表四，安全性分析結果顯示不論是嚴重 TEAE 或是感興趣的不良事件包括嚴重感染、癌症排除非黑色素瘤皮膚癌、重大心血管不良事件、靜脈血栓栓塞等的每 100 人年發生事件數，在 Upa 長期使用與 Upa 使用 1 年相似。在第 140 週評估 Upa 的療效，Upa 15 mg、Upa 30 mg 達 EASI-75 或 EASI-90 的病人比例與在第 52 週時相似，如表五所示。綜合上述，Upa 長時間持續使用於中重度異位性皮膚炎病人具可接受的利益與風險。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表四 Upa 使用至第 140 週相較 Upa 使用 1 年之安全性

| 安全性分析<br><br>每 100 人年事件數 | Upa 使用至第 140 週之盲性延伸研究   |                         |                         |                         |                         |                         | Upa 使用至第 52 週之研究        |                         |                         |                         |                         |                         |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                          | Measure Up 1            |                         | Measure Up 2            |                         | AD Up                   |                         | Measure Up 1[16]        |                         | Measure Up 2[16]        |                         | AD Up[17]               |                         |
|                          | Upa 15<br>mg<br>(n=432) | Upa 30<br>mg<br>(n=432) | Upa 15<br>mg<br>(n=431) | Upa 30<br>mg<br>(n=442) | Upa 15<br>mg<br>(n=474) | Upa 30<br>mg<br>(n=472) | Upa 15<br>mg<br>(n=401) | Upa 30<br>mg<br>(n=408) | Upa 15<br>mg<br>(n=396) | Upa 30<br>mg<br>(n=403) | Upa 15<br>mg<br>(n=443) | Upa 30<br>mg<br>(n=436) |
|                          | 1238.2<br>人年            | 1270.6<br>人年            | 1178.6<br>人年            | 1258.5<br>人年            | 1295.8<br>人年            | 1429.9<br>人年            | 490.9<br>人年             | 501.0<br>人年             | 462.4<br>人年             | 477.2<br>人年             | 511.9<br>人年             | 533.1<br>人年             |
| 嚴重 TEAE                  | 5.4                     | 7.9                     | 6.2                     | 6.8                     | 8.6                     | 8.0                     | 6.5                     | 10.0                    | 7.1                     | 6.9                     | 8.0                     | 8.1                     |
| 嚴重感染                     | 1.9                     | 3.4                     | 2.3                     | 2.5                     | 2.5                     | 2.2                     | 2.0                     | 4.6                     | 2.4                     | 2.5                     | 2.7                     | 2.3                     |
| 癌症排除非黑色素瘤                | 0.3                     | 0.5                     | 0.2                     | 0.4                     | 0.5                     | 0.4                     | 0.4                     | 0.4                     | 0                       | 0.6                     | 0.2                     | 0.4                     |
| 重大心血管不良事件*               | 0.2                     | 0                       | <0.1                    | 0                       | 0.2                     | 0.1                     | 0.2                     | 0                       | 0                       | 0                       | 0.2                     | 0.2                     |
| 靜脈血栓栓塞事件                 | 0.2                     | 0.2                     | 0                       | 0.3                     | 0.2                     | 0                       | 0.2                     | 0                       | 0                       | 0.2                     | 0.2                     | 0                       |

\*Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)定義為心血管相關死亡、非致命性(non-fatal)心肌梗塞與非致命性中風。

表五 Upa 使用至第 140 週相較 Upa 使用 1 年之療效

| 療效分析<br><br>病人比例, % | Upa 使用至第 140 週之盲性延伸研究   |                         |                         |                         |                         |                         | Upa 使用至第 52 週之研究        |                         |                         |                         |                         |                         |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                     | Measure Up 1            |                         | Measure Up 2            |                         | AD Up                   |                         | Measure Up 1[16]        |                         | Measure Up 2[16]        |                         | AD Up[17]               |                         |
|                     | Upa 15<br>mg<br>(n=205) | Upa 30<br>mg<br>(n=206) | Upa 15<br>mg<br>(n=189) | Upa 30<br>mg<br>(n=204) | Upa 15<br>mg<br>(n=200) | Upa 30<br>mg<br>(n=229) | Upa 15<br>mg<br>(n=233) | Upa 30<br>mg<br>(n=232) | Upa 15<br>mg<br>(n=230) | Upa 30<br>mg<br>(n=229) | Upa 15<br>mg<br>(n=300) | Upa 30<br>mg<br>(n=297) |
| EASI-75             | 88.8                    | 90.3                    | 82.0                    | 90.7                    | 81.5                    | 90.0                    | 82                      | 84.9                    | 79.1                    | 84.3                    | 50.8                    | 69.0                    |
| EASI-90             | 70.7                    | 73.8                    | 63.5                    | 77.5                    | 60.0                    | 67.2                    | 62.7                    | 73.3                    | 61.3                    | 70.3                    | 37.7                    | 55.4                    |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

針對 Abro，本報告參考其三項第三期隨機對照試驗（包括 JADE MONO-1 [NCT03349060]，JADE MONO-2 [NCT03575871] 與 JADE COMPARE [NCT03720470]）之開放式作業長期延伸（long-term extension, LTE）研究 JADE EXTEND（NCT03422822），評估中重度異位性皮膚炎 12 歲以上病人以 Abro 治療 92 週的安全性與療效，然而，目前僅有使用 Abro 至第 48 週的分析結果可供參考[18]。使用 Abro 36 週以上且少於 48 週的病人有 25% (280/1116)、使用 Abro 48 週以上的病人有 45% (502/1116)。將 Abro 使用至第 48 週時的安全性呈現如表六，安全性分析結果顯示 Abro 200 mg 與 Abro 100 mg 分別有 82.0%與 75.5%病人發生 TEAE，且分別有 7.1%與 4.7%病人發生嚴重 TEAE，以及 9.4%與 6.9%病人因 TEAE 導致停止試驗，鼻咽炎、異位性皮膚炎惡化、噁心與上呼吸道感染是最常見的不良事件。在第 48 週評估 Abro 的療效如表七所示，同時呈現第 12 週的療效結果，顯示第 48 週相比短期使用 12 週，Abro 較為長期使用仍具療效。

表六 Abro 使用至第 48 週之安全性

| 安全性分析<br>病人數, n (%)                        | Abro 100 mg<br>(n=595) | Abro 200 mg<br>(n=521) |
|--------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| TEAE                                       | 449 (75.5)             | 427 (82.0)             |
| 嚴重 TEAE                                    | 28 (4.7)               | 37 (7.1)               |
| TEAE 導致停止試驗                                | 41 (6.9)               | 49 (9.4)               |
| 在 Abro 100 mg 組或 Abro 200 mg 組發生率≥5%之 TEAE |                        |                        |
| 鼻咽炎                                        | 110 (18.5)             | 89 (17.1)              |
| 異位性皮膚炎惡化                                   | 96 (16.1)              | 56 (10.7)              |
| 噁心                                         | 34 (5.7)               | 78 (15.0)              |
| 上呼吸道感染                                     | 65 (10.9)              | 69 (13.2)              |
| 頭痛                                         | 34 (5.7)               | 48 (9.2)               |
| 痤瘡                                         | 19 (3.2)               | 40 (7.7)               |
| 血中肌酸激酶增加                                   | 28 (4.7)               | 29 (5.6)               |
| 單純皰疹                                       | 19 (3.2)               | 27 (5.2)               |

表七 Abro 使用至第 48 週相較 Abro 使用至第 12 週之療效

| 療效分析<br>病人比例, % | 第 48 週                 |                        | 第 12 週                 |                        |
|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                 | Abro 100 mg<br>(n=289) | Abro 200 mg<br>(n=252) | Abro 100 mg<br>(n=583) | Abro 200 mg<br>(n=509) |
| EASI-75         | 66.8                   | 81.7                   | 56.4                   | 72.3                   |
| EASI-90         | 39.4                   | 54.0                   | 32.1                   | 46.4                   |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

整體而言，儘管 Abro 僅有使用至第 48 週的研究，根據本報告納入之 Dupi、Upa、Abro 長期延伸研究，長期使用 Dupi、Upa、Abro 於中重度異位性皮膚炎病人從臨床療效與安全性方面而言，具可接受的利益與風險。

### 4. 建議者提供之資料

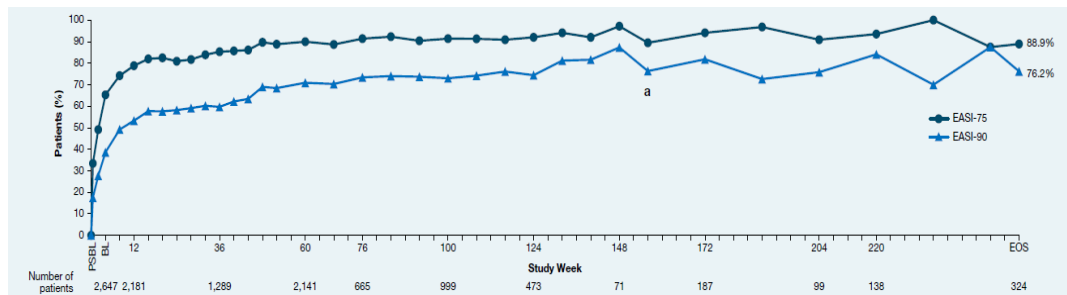
本案建議者台灣皮膚科醫學會針對目前健保已給付用於中重度異位性皮膚炎的生物製劑 Dupi 與小分子藥物 Upa、Abro 給付規定，建議將原暫緩續用時機「使用生物製劑治療 1 年後符合 EASI $\leq$ 16 者」修訂為「使用生物製劑或小分子藥物治療 2 年後符合 EASI $\leq$ 16 者」，並於送審資料中提出 5 項與療效評估相關的實證資料，用以支持提案之論述基礎。

關於 Dupi，建議者提供 2 項 Dupi 長期使用之長期延伸研究，其中 1 項研究為評估中重度異位性皮膚炎成人病人使用 Dupi 至第 4 年的安全性與療效，此項研究已整理於本報告前揭內文，此處不再贅述，另 1 項研究為評估中重度異位性皮膚炎成人病人使用 Dupi 至第 5 年的安全性與療效，惟僅有研討會報告資料[19]，本報告將此研究中 Dupi 長期使用相較 Dupi 使用 1 年之安全性呈現於表八，EASI 分數改善 $\geq$ 75%、 $\geq$ 90% (EASI-75, EASI-90) 病人比例隨時間的變化呈現如圖三。

表八 Dupi 長期使用（5 年）相較 Dupi 使用 1 年之安全性

| 安全性分析                                           | Dupi 長期使用之開放式作業延伸研究 (n=2677) |             | Dupi 使用至第 52 週之研究 (n=315)  |             |
|-------------------------------------------------|------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|
|                                                 | 病人發生 $\geq$ 1 次不良事件, n (%)   | 病人數 /100 人年 | 病人發生 $\geq$ 1 次不良事件, n (%) | 病人數 /100 人年 |
| TEAE                                            | 2276 (85.0)                  | 166.0       | 263 (83.5)                 | 322.4       |
| 嚴重 TEAE                                         | 283 (10.6)                   | 5.2         | 10 (3.2)                   | 3.4         |
| 與治療相關的嚴重 TEAE                                   | 33 (1.2)                     | 0.6         | 2 (0.6)                    | 0.7         |
| 常見之 TEAE (於 Dupi 長期使用之開放式作業延伸研究中發生率 $\geq$ 5%者) |                              |             |                            |             |
| 鼻咽炎                                             | 774 (28.9)                   | 17.6        | 62 (19.7)                  | 24.2        |
| 異位性皮膚炎惡化                                        | 448 (16.7)                   | 8.8         | 55 (17.5)                  | 20.7        |
| 結膜炎                                             | 536 (20.0)                   | 11.1        | 61 (19.4)                  | 23.4        |
| 上呼吸道感染                                          | 365 (13.6)                   | 7.0         | 43 (13.7)                  | 15.9        |
| 口腔疱疹                                            | 200 (7.5)                    | 3.7         | 15 (4.8)                   | 5.2         |
| 頭痛                                              | 218 (8.1)                    | 4.0         | 25 (7.9)                   | 9.0         |
| 注射部位反應                                          | 138 (5.2)                    | 2.5         | 61 (19.4)                  | 24.5        |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料



圖三 使用 Dupi 的 EASI 分數改善 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$  (EASI-75, EASI-90) 病人比例隨時間的變化 (帶有圓形的線為 EASI-75、帶有三角形的線為 EASI-90；於第 260 週時，達 EASI-75 與 EASI-90 的病人比例分別為 88.9%與 76.2%) [19]

關於 Upa，建議者提供 1 項 Upa 長期使用於日本病人之長期延伸研究[20]，評估中重度異位性皮膚炎 12 歲以上病人使用 Upa 至第 2 年的安全性與療效，272 位病人經過 112 週 Upa 治療後，安全性分析結果顯示嚴重不良事件、因不良事件停止治療均不常發生，且發生率於 Upa 15 mg 組與 Upa 30 mg 組相似，其中 Upa 15 mg 組有 1 人發生直腸癌、1 人發生腦出血，沒有人發生栓塞事件，最常見的不良事件包括痤瘡、鼻咽炎、帶狀皰疹；療效分析結果顯示 Upa 對於 EASI-75 與 EASI-90 的效果可持續至 112 週。

關於 Abro，建議者提供 1 項評論 Abro 用於異位性皮膚炎療效與安全性的回顧性研究[21]，主要為整理 Abro 已發表之臨床試驗結果，本報告在此不贅述；另 1 項研究為針對先前使用 12 週 Abro 200 mg 有反應的中重度異位性皮膚炎成人與青少年病人，探討持續使用 (Abro 200 mg)、減量使用 (Abro 100 mg) 或停用病人異位性皮膚炎急性發作 (flare) 的試驗 (JADE-REGIMEN)；結果顯示經 40 週後，Abro 200 mg 組、Abro 100 mg 組與停藥組異位性皮膚炎急性發作的病人比例分別為 18.9%、42.6%、80.9%[22]。

整體而言，建議者於送審資料中僅提供用於中重度異位性皮膚炎的生物製劑 Dupi 與小分子藥物 Upa、Abro 之實證資料，惟並未說明提供之資料與本案建議「中重度異位性皮膚炎患者生物製劑及小分子藥物之藥品給付規定修訂」之關係，且值得注意的是，建議者並未針對我國中重度異位性皮膚炎病人長期使用 Dupi、Upa、Abro 之療效與安全性結果或是 Dupi、Upa、Abro 停藥後多久復發提供相關實證資料佐證。

### 5. 療效評估結論

針對本案主題「中重度異位性皮膚炎患者生物製劑及小分子藥物之藥品給付

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

規定修訂」，建議將 Dupi、Upa、Abro 等藥品之原健保給付規定中，符合暫緩續用規定者之續用時機從 1 年延長至 2 年，本報告嘗試從「國際治療指引」、「主要醫療科技評估組織給付建議」以及「三項藥品長期使用之追蹤研究」三個面向，彙整與建議者提案相關之內容，總結於下。

### 國際治療指引

參考歐洲皮膚科論壇與美國皮膚科學會公告的異位性皮膚炎治療指引，兩指引均未對生物製劑 Dupi 與小分子藥物 Upa、Abro 等全身性治療給予治療時間長短之建議，應參考各藥品之長期追蹤研究並監視其於真實世界長期使用之安全性。

### 主要醫療科技評估組織之給付建議

儘管澳洲 PBAC 尚未對 Abro 做出給付建議，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 針對 Dupi、Upa，以及 CADTH 與 NICE 針對 Abro，用於中重度異位性皮膚炎皆未訂有總療程限制，也未訂有暫緩續用規定（對於病況緩解或具反應者並未建議考慮嘗試停藥）。

### Dupilumab、upadacitinib、abrocitinib 長期使用之追蹤研究

儘管 Abro 僅有使用至第 48 週的研究，根據本報告納入之 Dupi、Upa、Abro 長期延伸研究，長期使用 Dupi、Upa、Abro 相比使用 1 年或更短時間有相似的療效與安全性，因此，就臨床療效與安全性方面而言，長期使用 Dupi、Upa、Abro 於中重度異位性皮膚炎病人具可接受的利益與風險；惟須留意的是本報告無法確定這些長期延伸研究納入的病人族群是否足以代表 Dupi、Upa、Abro 長期使用於我國中重度異位性皮膚炎病人之臨床療效與安全性。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

關於本案藥品放寬中重度異位性皮膚炎青少年及成人病人給付條件，主要針對暫緩續用時機，由原給付規定中「使用生物製劑治療1年後符合EASI $\leq$ 16者」，建議修改給付規定為「使用生物製劑或小分子藥物治療2年後符合EASI $\leq$ 16者」。目前健保已收載之生物製劑或小分子藥物用於治療中重度異位性皮膚炎青少年及成人病人之藥品，包含 Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab)、Rinvoq<sup>®</sup> (upadacitinib，以下簡稱 Upa) 以及 Cibinqo<sup>®</sup> (abrocitinib，以下簡稱 Abro) 藥品。由於 Abro 僅給付用於成人病人，且現行給付條件對於青少年與成人有些許差異，故本報告將針對青少年與成人之給付條件分項說明，先敘述建議者的推估邏輯及結果，再提出本報告評論及調整後的財務影響。

#### (一) 建議者財務影響推估

##### 1. 異位性皮膚炎青少年病人 (12 歲以上至未滿 18 歲)

建議者參考 2022 年 3 月 Rinvoq<sup>®</sup> 醫療科技評估報告[23]推估，以異位性皮膚炎整體病人數 180 人至 450 人減去成人病人數 60 人至 300 人，得到 Upa 青少年使用人數為 120 人至 150 人，並自行假設 Rinvoq<sup>®</sup> 市佔率約 50% 反推中重度異位性皮膚炎青少年病人數於未來五年 (2023 年至 2027 年) 約為第一年 240 人至第五年 300 人，期間每年病人新增人數相同。

建議者考量 Dupi 納入給付的時間較早，但病人對口服劑型的 Upa 接受度應會較高，其認為 Upa 藥品市佔率將逐年上升，故參考醫療科技評估報告與臨床經驗設定 Dupi 市佔率第一年約為 65% 至第五年為 50%，Upa 第一年約為 35% 至第五年為 50%，再將目標族群估計人數乘上藥品市佔率後，推估未來五年青少年病人群中使用 Upa 治療為第一年 84 人至第五年 150 人，以及使用 Dupi 治療為第一年 156 人至第五 150 人。

##### (1) 現行給付條件 (原情境)

建議者依仿單建議用法用量及 Upa 和 Dupi 藥品的現行健保支付價格計算，Dupi 與 Upa 年度藥費分別為 42.7 萬元以及 27.6 萬元。以現行給付規定估計，使用 12 個月後須暫緩用藥，3 個月後若復發並符合條件可重新續用 12 個月，可視為每 15 個月可使用本案藥品治療 12 個月，藥品年度使用率以 80% 估算。建議者將青少年病人數乘以個別藥品市佔率、年度藥費以及藥品年度使用率 (80%)，推估整體年度藥費約為第一年 7,200 萬元至第五年 8,400 萬元。

##### (2) 放寬給付條件後 (新情境)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

若放寬延長每次治療可使用 2 年始暫緩續用，則可視為病人每 27 個月可使用本案藥品治療 24 個月，藥品年度使用率增加為 88.9%。建議者將青少年病人數乘以個別藥品市佔率、年度藥費以及藥品年度使用率（88.9%），推估新情境的整體年度藥費約為第一年 8,000 萬元至第五年 9,400 萬元。

### 2. 異位性皮膚炎成人病人（18 歲以上）

建議者參考 2022 年 10 月 Cibinqo<sup>®</sup>醫療科技評估報告[24]推估，成人異位性皮膚炎目標族群人數在未來五年（2023 年至 2027 年）約為第一年 530 人至第五年 720 人，期間每年病人新增人數相同。

參考醫療科技評估報告與臨床經驗設定未來五年 Dupi、Upa 與 Abro 市佔率分別為 65%至 50%、20%至 25%以及 15%至 25%，推估未來五年使用 Upa 的成人病人數為第一年 345 至第五年 360 人、Dupi 的成人病人數為第一年 106 人至第五年 180 人，以及 Abro 的成人病人數為第一年 80 人至第五年 180 人。

#### (1) 現行給付條件（原情境）

建議者再依各藥品仿單用法用量及現行健保支付價格，計算 Dupi、Upa 與 Abro 年度藥費分別為 42.7 萬元、41.4 萬元以及 29.8 萬元，接續以現行給付規定估計，使用 12 個月後須暫緩用藥，3 個月後若復發並符合條件可重新續用 12 個月，可視為每 15 個月可使用本案藥品治療 12 個月，藥品年度使用率以 80%估算。建議者將成人病人數乘以個別藥品市佔率、年度藥費以及現行給付條件之藥品年度使用率（80%），推估原情境下的整體年度藥費約為第一年 1 億 7,200 萬元至第五年 2 億 2,600 萬元。

#### (2) 放寬給付條件後（新情境）

若放寬延長每次治療可使用 2 年始暫緩續用，則可視為病人每 27 個月可使用本案藥品治療 24 個月，藥品年度使用率增加為 88.9%。建議者將成人病人數乘以個別藥品市佔率、年度藥費以及放寬給付條件後之藥品年度使用率（88.9%），推估新情境的整體年度藥費約為第一年 1 億 9,100 萬元至第五年 2 億 5,100 萬元。

根據以上推估結果，本案藥品在現行給付條件下，未來五年青少年病人族群年度藥費約為第一年 7,200 萬元至第五年 8,400 萬元，成人年度藥費約為第一年 1 億 7,200 萬元至第五年 2 億 2,600 萬元，整體年度藥費約為第一年 2 億 4,400 萬元至第五年 3 億 1,000 萬元；若依照建議放寬給付條件，新情境的青少年病人族群年度藥費約為第一年 8,000 萬元至第五年 9,400 萬元，成人病人族群年度藥費約為第一年 1 億 9,100 萬元至第五年 2 億 5,100 萬元，整體年度藥費約為第一

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年 2 億 7,100 萬元至第五年 3 億 4,400 萬元。財務影響為第一年 2,700 萬元至第五年 3,400 萬元。

### （二）本報告之評論與校正

本報告認為建議者對於目標族群推估之方法在成人部分需考量 Cibinqo<sup>®</sup>報告中採用之數據距本次評估已有一定時間，且本案藥品均已公告收載並有最新的使用數據，故本報告參考 Cibinqo<sup>®</sup>報告[24]之推估架構並以更新之健保資料庫數據重新校正推估使用人數。青少年目標族群人數部分建議者直接引用 Rinvoq<sup>®</sup>評估報告[23]之推估結果，並以自行推估之藥品市佔率回推整體使用人數，此方法具有較高不確定性，因此在青少年病人目標族群部分本報告以 Rinvoq<sup>®</sup>報告之盛行人數與治療比例重新推估適用本案藥品的目標族群人數。

本案藥品使用人數部分，本報告將異位性皮膚炎接受藥物治療的病人分為治療一年後中斷 3 個月因復發再續用或未再續用、持續接受治療一年以上以及未滿一年即中斷治療等。考量在本案中建議修訂之給付條件僅影響中斷後再續用的族群，故本報告於計算使用人數時僅納入治療一年後中斷 3 個月因復發再續用或未再續用者。

此外，接受本案藥品治療的病人在現行給付條件下，第一年都會接受完整治療，而若採用建議修訂之給付條件，亦會治療滿兩年，故本報告在計算藥費時，分別在第一年與第二年均採用完整年度藥費，而於後續年份始採用建議者估算之 80%或 89.9%使用比率。最後考量本案審議時程，本報告將評估年份調整為 2024 年至 2028 年進行更新財務影響評估。

### 1. 異位性皮膚炎青少年病人

#### （1）目標族群人數推估

由於本案藥品納入健保給付用於治療異位性皮膚炎青少年病人的時間尚短，因此本報告以更新後的健保資料庫中青少年異位性皮膚炎病人數，再參考 Rinvoq<sup>®</sup>醫療科技評估補充報告[23]的架構推估，未來五年（2024 年至 2028 年）符合使用本案藥品資格的青少年病人數約為第一年 170 人至第五年 300 人。

#### （2）本案藥品使用人數推估

參考健保資料庫結果，推估中重度異位性皮膚炎青少年病人使用本案藥品且符合給付條件須於治療滿 1 年後中斷 3 個月，若復發使得續用的人數比例約為 53.9%，以此推估未來五年使用本案藥品治療的人數約為 90 人至 160 人。再以

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2023 年 10 月底 Dupi 與 Upa 使用人數比例分別約為 90%與 10%推估，建議者假設之未來五年 Dupi 與 Upa 市佔率分別為 80%至 50%與 20%至 50%應屬合理，故以此推估未來五年 Dupi 與 Upa 使用人數分別約為第一年 70 人至第五年 80 人以及第一年 20 人至第五年 80 人。

### (3) 本案藥品年度藥費推估

#### A. 現行給付條件（原情境）

若假設本案目標族群病人均須長期接受治療，則原情境中第一年的年度藥費為全年使用，亦即 Dupi 治療 26 次，年度藥費約為 42.7 萬元；Upa 使用 365 錠，年度藥費為 27.5 萬元。而第二年以後參考建議者設定，以每 15 個月治療 12 個月計，使用頻率約為全年使用的 80%，即 Dupi 與 Upa 年度藥費分別為 34.2 萬元與 22.1 萬元。

將本案各藥品的推估每年使用人數分為第一次接受治療與再續用治療並分別乘上第一年年藥費與續用年度藥費，推估原情境中未來五年接受本案藥品治療的異位性皮膚炎青少年病人整體藥費約為第一年 3,000 萬元至第五年 4,500 萬元。

#### B. 放寬給付條件後（新情境）

若依建議變更給付條件為治療兩年後才需依照條件中斷治療至少 3 個月，則第一、二年的年度藥費均需以全年使用計，即 Dupi 與 Upa 的藥費分別為 42.7 萬元與 27.5 萬元。第三年以後則以每 27 個月治療 24 個月計，使用頻率約為全年使用的 89%，即 Dupi 與 Upa 的藥費分別為 38.0 萬元與 24.5 萬元。

將本案各藥品的推估每年使用人數分為第一次接受治療與後續接受治療，並分別乘上第一、二年年藥費與續用年度藥費後，推估新情境中未來五年接受本案藥品治療的異位性皮膚炎青少年病人整體藥費約為第一年 3,700 萬元至第五年 5,000 萬元；財務衝擊約為第一年 700 萬元至第五年 500 萬元。

## 2. 異位性皮膚炎成人病人

### (1) 目標族群人數推估

本報告分析 2020 年至 2023 年健保資料庫中本案藥品使用人數，推估未來五年（2024 年至 2028 年）使用本案藥品的人數約為第一年 1,240 人至第五年 2,140 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (2) 本案藥品使用人數推估

透過健保資料庫分析使用本品治療的病人中治療一年後中斷 3 個月以上再續用的人數比例，考量資料追蹤完整性以 2021 年結果計，此人數比例約為 54%。故估計未來五年，接受本案藥品治療後會於一年後中斷 3 個月並再續用的人數約為第一年 670 人至第五年 1,150 人。

而本案藥品在健保資料庫數據中顯示，截至 2023 年 10 月份 Dupi、Upa 與 Abro 的市佔率分別約為 80.8%、17.6%與 1.6%，考量 Upa 與 Abro 分別於 2023 年 4 月與 6 月始納入健保給付用於治療異位性皮膚炎，本報告擬參考建議者推估之藥品市佔率並將其遞延一年，即估計 2024 年至 2028 年 Dupi、Upa 與 Abro 的市佔率分別為 65%至 50%、20%至 25%以及 15%至 25%。以此市佔率計算後得到 Dupi、Upa 與 Abro 未來五年的使用人數分別約為 440 人至 580 人、140 人至 290 人以及 100 人至 290 人。

### (3) 本案藥品年度藥費推估

#### A. 現行給付條件（原情境）

若假設本案目標族群病人均須長期接受治療，則原情境中第一年的年度藥費為全年使用，亦即 Dupi 治療 26 次，年度藥費 42.7 萬元；Upa 使用 365 錠或 730 錠，以各佔 50%計，年度藥費平均為 41.4 萬元；Abro 使用 365 錠，年度藥費 29.8 萬元。而第二年以後參考建議者設定，以每 15 個月治療 12 個月計，使用頻率約為全年使用的 80%，得 Dupi、Upa 與 Abro 年度藥費分別為 34.2 萬元、33.1 萬元與 23.8 萬元。

將本案各藥品的推估每年使用人數分為第一次接受治療與再續用治療並分別乘上第一年年藥費與續用年度藥費，推估原情境中未來五年接受本案藥品治療的成人異位性皮膚炎病人整體藥費約為第一年 2 億 2,800 萬元至第五年 3 億 6,600 萬元。

#### B. 放寬給付條件後（新情境）

若依建議變更給付條件為治療兩年後才需依照條件中斷治療至少 3 個月，則第一、二年的年度藥費均需以全年使用計，即 Dupi、Upa 與 Abro 的藥費分別為 42.7 萬元、41.4 萬元與 29.8 萬元。第三年以後則以每 27 個月治療 24 個月計，使用頻率約為全年使用的 89%，即 Dupi、Upa 與 Abro 的藥費分別為 38.0 萬元、36.8 萬元與 26.5 萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

將本案各藥品的推估每年使用人數分為第一次接受治療與後續接受治療，並分別乘上第一、二年年藥費與續用年度藥費後，推估新情境中未來五年接受本案藥品治療的成人異位性皮膚炎病人整體藥費約為第一年 2 億 7,200 萬元至第五年 4 億 1,100 萬元；財務影響約為第一年 4,400 萬元至第五年 4,600 萬元。

### 3. 整體財務影響推估

合併青少年與成人病人族群的推估結果，本報告未來五年符合中斷治療 3 個月再續用的病人數約為第一年 770 人至第五年 1,310 人。原情境整體年度藥費約為第一年 2 億 5,800 萬元至第五年 4 億 1,100 萬元，新情境整體年度藥費約為第一年 3 億 900 萬元至第五年 4 億 6,100 萬元。以新情境減去原情境整體年度藥費後，推估修訂給付條件對於健保未來五年整體財務影響約為第一年 5,100 萬元至第五年 5,100 萬元。

### 4. 敏感度分析

建議者未針對本次財務影響模型進行敏感度分析，但考量藥品市佔率以及因給付條件而必須在接受治療一年後先停用至少 3 個月再依復發情形續用的人數比例較具不確定性，故本報告針對此兩項變數分別進行單因子敏感度分析。

#### (1) 停止治療後至少 3 個月再續用人數比例

健保資料庫數據中，由於時間追蹤長度的關係，有部分病人僅使用滿一年即停用，若將此病人族群納入停止治療後會因復發而重新接受治療的病人族群，則再續用的病人人數比例增加至約 60%。以此人數比例估算，未來五年再續用的病人人數約為第一年 860 人至第五年 1,470 人。整體財務影響約為第一年 5,200 萬元至第五年 5,100 萬元。

#### (2) 市佔率調整

考量 Upa 與 Abro 具有口服方便性的優勢，因此本報告假設五年後此 2 項藥品的市佔率分別增加至 30%，而 Dupi 的市佔率降低至 40%。以此假設進行估算，符合再續用條件的病人人數約為第一年 770 人至第五年 1,310 人，整體財務影響約為第一年 5,100 萬元至第五年 4,600 萬元。

### (三) 經濟評估結論

1. 依建議者提供之財務影響分析，預估未來五年（2023 年至 2027 年）本案藥品使用人數約為第一年 770 人至第五年 1,020 人，治療時間限制由 1 年延長

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至 2 年後的整體財務影響約為第一年 2,700 萬元至第五年 3,400 萬元。

2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構完整，但青少年病人族群的推估邏輯具有不確定性，且推估時間點未採用較新的數據，亦未對於接受治療族群人數與市佔率等不確定性較高的參數進行敏感度分析。本報告參考健保資料庫本案藥品申報使用人數進行調整後，預估未來五年（2024 年至 2028 年）符合須停止治療至少 3 個月後再依病情續用給付條件的病人數約為第一年 770 人至第五年 1,310 人，財務影響約為第一年 5,100 萬元至第五年 5,100 萬元。
3. 敏感度分析：本報告將目標族群中因符合給付條件而須停止治療 3 個月後再續用的人數比例以及 3 種藥品的市佔率進行敏感度分析，相關結果整理如表九：

表九 未來五年（2024 年至 2028 年）財務影響敏感度分析

| 情境                                 | 使用人數           | 財務影響               |
|------------------------------------|----------------|--------------------|
| 基礎分析情境                             | 770 人至 1,310 人 | 5,100 萬元至 5,100 萬元 |
| 符合再續用條件人數比例增加至約 60%                | 860 人至 1,470 人 | 5,200 萬元至 5,100 萬元 |
| 降低 Dupi 市佔率至 40%，增加 Upa 與 Abro 市佔率 | 770 人至 1,310 人 | 5,100 萬元至 4,600 萬元 |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(12): 1136-1143.
2. 2020 年臺灣皮膚科醫學會異位性皮膚炎診療共識手冊. 臺灣皮膚科醫學會. <https://www.derma.org.tw/clinical/content.php?id=66>. Published March 2020. Accessed Dec 11th, 2023.
3. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of Atopic Eczema. European Dermatology Forum. <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clocndj4b0zskdtjrm4l247lg-atopic-eczema-gl-master-oct-2023.pdf>. Published October 2023. Accessed Dec 11th, 2023.
4. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* Nov 7th, 2023.
5. Dupilumab (Dupixent). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SF0754REC-Dupixent-RfA.pdf>. Published February 2023. Accessed Dec 11th, 2023.
6. Dupilumab (Chronic severe atopic dermatitis). The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12292Y-12293B-12294C-12302L-12310X>. Published 2023. Accessed Dec 11th 2023.
7. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/resources/dupilumab-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82606900940485>. Published August 2018. Accessed Dec 11th, 2023.
8. Upadacitinib (Rinvoq). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0685REC-Rinvoq%20A-D-KH\\_BF-KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0685REC-Rinvoq%20A-D-KH_BF-KH-meta.pdf). Published June 2022. Accessed Dec 11th, 2023.
9. UPADACITINIB, Tablet 15 mg, Tablet 30 mg, Rinvoq®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/upadacitinib-psd-july-2021.pdf>. Published July 2021. Accessed Dec 11th,

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 2023.
10. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/abrocitinib-tralokinumab-or-upadacitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82613310355141>. Published August 2022. Accessed Dec 11th, 2023.
  11. Abrocitinib (Cibinqo). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0686REC-Cibinqo\\_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0686REC-Cibinqo_Final.pdf). Published September 2022. Accessed Dec 11th, 2023.
  12. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23(3): 393-408.
  13. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10086): 2287-2303.
  14. Silverberg J. Efficacy and Safety of Upadacitinib Through 140 Weeks in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase 3 Randomized Clinical Trial Results. 2023 European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.eadv/abstracts\\_congress2023/37119.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.eadv/abstracts_congress2023/37119.pdf). Published October 2023. Accessed Dec 11th, 2023.
  15. AbbVie Presents Long-Term Data Further Supporting the Efficacy and Safety Profile of RINVOQ (upadacitinib) in Adults and Adolescents with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. AbbVie. <https://news.abbvie.com/2023-10-11-AbbVie-Presents-Long-Term-Data-Further-Supporting-the-Efficacy-and-Safety-Profile-of-RINVOQ-upadacitinib-in-Adults-and-Adolescents-with-Moderate-to-Severe-Atopic-Dermatitis>. Published Oct 11th, 2023. Accessed Dec 11th, 2023.
  16. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 2022; 158(4): 404-413.
  17. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(3): 977-987.e914.
18. Reich K, Silverberg JI, Papp KA, et al. Abrocitinib efficacy and safety in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from phase 3 studies, including the long-term extension JADE EXTEND study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2023; 37(10): 2056-2066.
  19. Beck LA. Long-term efficacy of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a 5-year open-label extension trial. Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) SPRING CONFERENCE. [https://djbnpesxepdyt.cloudfront.net/radv/April2023/April-2023-Posters/416\\_Poster\\_LT-Dupilumab-Efficacy\\_Beck-et-al\\_1682462329950.pdf](https://djbnpesxepdyt.cloudfront.net/radv/April2023/April-2023-Posters/416_Poster_LT-Dupilumab-Efficacy_Beck-et-al_1682462329950.pdf). Published April 29- May 01 2023. Accessed Dec 11th, 2023.
  20. Katoh N, Ohya Y, Murota H, et al. Safety and efficacy of upadacitinib for atopic dermatitis in Japan: 2-year interim results from the phase 3 Rising Up study. *Dermatology and Therapy* 2023; 13(1): 221-234.
  21. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics* 2023; 15(2): 385.
  22. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2022; 86(1): 104-112.
  23. 財團法人醫藥品查驗中心. Rinvoq Extended-Release Tablets 15mg 醫療科技評估補充報告; 2022.
  24. 財團法人醫藥品查驗中心. 喜濱果 100 毫克及 200 毫克膜衣錠(Cibinqo 100mg、200mg film-coated tablets)醫療科技評估報告; 2022.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄一 中重度異位性皮膚炎患者生物製劑及小分子藥物 dupilumab、upadacitinib、abrocitinib 現行之給付規定

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、112/8/1 )

1.處方科別如下：(111/8/1)

(1)18 歲以上患者：限皮膚科及風濕免疫科專科醫師處方。

(2)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。

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)

(1)所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少 6 個月，且 Eczema area severity index (EASI)  $\geq 16$  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)

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(如相隔至少 4 週，兩次肝功能 AST/ALT  $>2.5$  UNL，白血球低於 4000/ $\mu$ 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/ $\mu$ L，高血壓或腎功能異常，或

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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 (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)、皮膚炎(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、112/8/1)

#### I.dupilumab：

- i. 18 歲以上:起始劑量 600mg (限 300mg 注射 2 劑)，接著以 300mg 隔週注射一次，且於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。
- ii.12 歲以上至未滿 18 歲：
  - (i)體重 15 公斤以上至未滿 30 公斤:起始劑量 600mg (限 300mg 注射兩劑)，接著以 300mg 隔 4 週注射一次，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 公斤以上至未滿 60 公斤:起始劑量 400mg (限 200mg 注射兩劑)，接著以 200mg 隔週注射一次，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：起始劑量 600mg (限 300mg 注射兩劑)，接著以 300mg 隔週注射一次，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.限使用於 18 歲以上，每日 1 次 100mg 或 200mg。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 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)
- (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。(111/8/1)
- (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)。(111/8/1)
7. Dupilumab、upadacitinib 及 abrocitinib 不得併用；upadacitinib 及 abrocitinib 不得併用 cyclosporin。
- ◎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)
- ◎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)