

全民健康保險藥事小組會議參考資料

銳視代[®] 眼用製劑
(Relestat[®] Ophthalmic Solution 0.05%)

醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Relestat [®] Ophthalmic Solution 0.05%	成分	Epinastine HCL ophthalmic solution 0.05%
廠商名稱	台灣愛力根藥品股份公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ ■無同成份（複方）健保給付藥品（94/12/01 發證）		
含量規格劑型	5 ml/bottle		
廠商申請適應症	減緩過敏性結膜炎所引起的眼睛搔癢		
衛生署許可適應症	同上		
廠商建議療程	每日兩次，每次兩眼各滴一滴。依醫師指示決定用藥期限。		
廠商提出給付限制	■無		
廠商送審需求與主張	1. 有效減緩過敏性結膜炎所引起的眼睛搔癢。 2. 兼具抗組織胺與肥大細胞穩定劑的作用，雙重作用效果佳。舒適性高，不會造成眼表乾燥的現象。 3. 起始作用最快，只需 3 分鐘。藥效穩定持久，可達 12 小時。		
廠商自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：建議以 ketotifen 或 emedastine 作為核價參考品。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：三國主要醫療科技評估機構均查無相關評估報告。
- 相對療效及安全性：

與 ketotifen 相比：

- Torkildsen 2008—40 名受試者分別以本品或 azelastine 及 ketotifen 治療，以一眼接受一滴 epinastine，另一眼則接受 azelastine 或 ketotifen 的研究方式，評估以一滴藥水給藥後患者的眼部感受，研究結果認為 epinastine 獲得較 azelastine 及 ketotifen 更為舒適的評比。
- Borazan 2009—100 名受試者分別以本品及包含 ketotifen 及 emedastine 等之五種抗過敏藥品與 fluorometholone acetate 相比，研究結果認為 ketotifen、epinastine 及其他三種藥品在預防季節性過敏性結膜炎(SAC)患者眼部癢及紅的效果上都較 fluorometholone acetate 有效，而此五種藥品在緩解流淚、結膜水腫及眼瞼腫脹等症狀的效果則是相似。
- Figs 2010—240 名受試者分別以本品及 ketotifen 等共八種藥品治療。研究結果認為 epinastine, ketotifen, and olopatadine 對 allergic conjunctivitis 的療效與 fluorometholone 相當。

與 emedastine 相比：

- 即前述 Borazan 2009 研究；本品與 emedastine 在緩解流淚、結膜水腫及眼瞼腫脹等症狀的效果相似。

4. 成本效益：無本土成本效益資料可供參考。
5. 健保財務衝擊：本品納入健保給付將取代現有治療，不會增加整體的使用量，因此影響結果的關鍵因素乃為本品之藥價與取代率。廠商估算本品納入健保之逐年預算衝擊約為 400 萬（第一年）到 1,700 萬元（第五年）。CDE 使用情境敏感度分析，假設本品將取代 Emadine[®]與 Zaditen[®]的部分使用量，估計預算衝擊將增加為 1,093 萬到 3,824 萬元間。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2
商品名	Relestat [®] ophthalmic solution 0.05%	Zaditen [®] 0.25MG/ML eye drops	Emadine [®] sterile ophthalmic solution
主成份/含量	Epinastine hydrochloride	Ketotifen	Emedastine

劑型/包裝	眼用液劑/單瓶包裝 (472 點眼液劑/100 毫升以下塑膠瓶裝)	眼用液劑/單瓶包裝 (472 點眼液劑/100 毫升以下塑膠瓶裝)	眼用液劑/單瓶包裝 (472 點眼液劑/100 毫升以下塑膠瓶裝)
ATC 碼	S01GX10	S01GX08	S01GX06
衛生署許可適應症	減緩過敏性結膜炎所引起的眼睛搔癢	暫時預防因過敏性結膜炎引起之眼睛癢。	過敏性結膜炎症狀及徵候的暫時性緩解。
使用族群	過敏性結膜炎病人	過敏性結膜炎病人	過敏性結膜炎病人
健保給付條件	無	無	無
健保給付價	申請中	每瓶 103 元	每瓶 90 元
仿單建議劑量與用法	建議用法用量為每日兩次，每次兩眼各滴 1 滴。治療期間即使症狀已消失，不宜貿然停藥，請依醫師指示決定用藥期限。	一次一滴，一天二次，滴入雙眼之結膜囊。	一次一滴，每天二次。如有需要一天可點到四次。
療程	單一療程	單一療程	單一療程
每療程花費	(略)	每次處方 1 瓶，每瓶約可用 30 天，故每日藥費約為 3 元。	每次處方 1 瓶，每瓶約可用 30 天，故每日藥費約為 3 元。

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	至 2011 年 10 月 24 日止查無資料。
澳洲 PBAC	至 2011 年 10 月 24 日止查無資料。
英國 NICE	至 2011 年 10 月 24 日止查無資料。

【銳視代[®]眼用製劑】醫藥科技評估報告

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 100 年 11 月 7 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況[1]

過敏性結膜炎一般可分為以下五類：

- 季節性過敏性結膜炎 (Seasonal allergic conjunctivitis, SAC)
- 常年性過敏性結膜炎 (Perennial allergic conjunctivitis, PAC)
- 異位性角膜結膜炎 (Atopic keratoconjunctivitis, AKC)
- 春季型角膜結膜炎 (Vernal keratoconjunctivitis, VKC)
- 巨乳突結膜炎 (Giant papillary conjunctivitis, GPC)

在此五類當中，以季節性過敏性結膜炎和常年性過敏性結膜炎最常見。而依發生的情形，又可再區分為急性、亞急性及慢性。常見的藥物治療包括下列幾項：

- Ophthalmic antihistamines：例如 levocabastine、emedastine、olopatadine、ketotifen 及 azelastine 等。
- Mast cell stabilizers：例如 cromolyn、lodoxamide、pemirolast 及 nedocromil 等。
- Vasoconstrictors：例如 naphazoline-pheniramine 或 naphazoline-antazoline 等。

- Oral antihistamines：例如fexofenadine、loratadine或cetirizine等。
- Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) 例如 ketorolac。
- Corticosteroids (ophthalmic)：例如loteprednol、fluorometholone或rimexolone等，用於較嚴重的過敏性結膜炎。
- 以上藥品的交互併用。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[2-3]

以「epinastine」作為關鍵字查詢我國衛生署藥物許可證網頁，含相同成分之藥品僅本案申請藥品，但 94/12/01 即已發證。以「過敏性結膜炎」作為關鍵字查詢我國衛生署藥品許可證網頁，則獲得 44 筆資料。

Epinastine 之 ATC code 為 S01GX10，相同類別之藥品成分(S01GX sensory organs/ ophthalmologicals/ decongestants and antiallergics/ other antiallergics) 如下表：

ATC code	成份名稱	我國是否核可上市	許可之適應症
S01GX01	cromoglicic acid	X	
S01GX02	levocabastine	V	過敏性鼻炎症狀之緩解
S01GX03	spaglumic acid	X	
S01GX04	nedocromil	X	曾上市。治療輕度持續性氣喘。但已自請註銷許可證。
S01GX05	lodoxamide	X	曾上市。治療過敏性角膜、結膜炎。但已自請註銷許可證。
S01GX06	emedastine	V	過敏性結膜炎症狀及徵候的暫時性緩解。
S01GX07	azelastine	V	過敏性鼻炎。
S01GX08	ketotifen	V	暫時預防因過敏性結膜炎引起之眼睛癢。
S01GX09	olopatadine	V	治療過敏性結膜炎之徵候及症狀。
S01GX10	epinastine	V	減緩過敏性結膜炎所引起之眼睛搔癢。 ★本申請案產品。
S01GX51	cromoglicic acid, combinations	X	

與本案藥品屬相同 ATC 類別，目前仍於我國上市，且適應症為暫時預防因過敏性結膜炎引起之眼睛癢或暫時性緩解過敏性結膜炎症狀的藥品成份有 emedastine、ketotifen 及 olopatadine。其中含 emedastine 及 ketotifen 二成份之藥品已獲健保給付。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	至民國 100 年 10 月 24 日止查無資料
澳洲 PBAC	
英國 NICE	
其他	英國 SMC (7 April 2006) 、Cochrane Library 、 Micromedex 、PubMed

（一）加拿大、澳洲、英國三國

至民國 100 年 10 月 24 日止查無加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 三國有關 epinastine 使用於過敏性結膜炎之醫藥科技評估(HTA)報告。

英國 SMC 在 2006 年 4 月 7 日公佈，對 epinastine (Relestat) 0.5 mg/ml, eye drops, solution 的開會討論結果，基於廠商並未提出申請，因此委員會不推薦 epinastine (Relestat) 在 NHS Scotland 系統中使用於 seasonal allergic conjunctivitis。[4]

（二）其他

1. Cochrane Library

在 Cochrane Library 資料庫中查無有關 epinastine 使用於過敏性結膜炎之系統性文獻回顧報告。

2. Micromedex 資料庫[5]

FDA 核准 epinastine hydrochloride 使用於 3 歲以上孩童及成人，用於 allergic conjunctivitis 之治療。在臨床使用於孩童及成人的建議強度均為 Class IIa [6] (Recommended, In Most Cases-- The given test, or treatment is generally considered to be useful, and is indicated in most cases.)；療效的證據等級均為 Category B

(Category B evidence is based on data derived from:

- Meta-analyses of randomized controlled trials with conflicting conclusions with regard to the directions and degrees of results between individual studies.
- Randomized controlled trials that involved small numbers of patients or had significant methodological flaws (e.g., bias, drop-out rate, flawed analysis, etc.).
- Nonrandomized studies (e.g., cohort studies, case-control studies, observational studies).)

相關臨床證據簡要整理如下表：

作者年代	試驗設計	試驗期程	試驗組治療	收納人數	主要療效指標	試驗結果
			對照組治療	收納人數		
Whitcup et al, 2004[6]	RCT	8 weeks	1 drop in each eye twice daily of epinastine hydrochloride 0.05% ophthalmic solution	118 adults	mean ocular itching scores	Mean ocular itching scores were similar between epinastine and levocabastine (p > 0.05) in seasonal allergic conjunctivitis.
			1 drop in each eye twice daily of levocabastine hydrochloride 0.05% ophthalmic suspension	118 adults		
			vehicle of epinastine	62 adults		
Johnston 2003[7]	RCT	42 days	epinastine one drop twice a day	64 children ranging in age from 3 to 13 years of age.	Not reported	Epinastine was well-tolerated, with no serious adverse effects reported.
			placebo (vehicle) one drop twice a day	32 children ranging in age from 3 to 13 years of age.		

3. PubMed

在PubMed資料庫中以「epinastine」 and 「allergic conjunctivitis」為關鍵字進行搜尋，共查獲23篇文獻；再加入「clinical trial」關鍵字進行交叉搜尋，共查獲10篇臨床文獻。其中有二篇為以開放式標籤的研究方法，分別研究epinastine與systemic loratadine相較，造成眼球乾燥 (ocular dryness) 的證據 (Ousler, 2007) [8] 及評估epinastine 0.05% ophthalmic solution對於使用隱形眼鏡的舒適效果

(Nichols, 2009) [9]，由於此二篇研究之適應症與本案不符，因此不列入分析。

在納入分析的八篇文獻整理如下表：

有一篇與安慰劑比較(Abelson, 2004)，研究結果認為epinastine較安慰劑能顯著降低對過敏性結膜炎的各種症狀[10]；

有一篇與levocabastine比較，此篇亦為Micromedex資料庫中所引用的臨床相對療效主要依據(Whitcup et al, 2004)，研究結果認為epinastine較安慰劑在眼部的止癢效果更為有效，而在控制眼部搔癢及充血的效果上，epinastine則與levocabastine相似[6]；

與olopatadine的比較有三篇文獻(Lanier, 2004)(Finegold, 2006)(Mah, 2007)，其中Finegold此篇為Lanier該篇之post hoc analysis，三篇研究的結論皆認為olopatadine相較於epinastine，在itching、redness及chemosis的控制上有顯著的較佳療效[11-13]。

有一篇共 40 位受試者的研究與 azelastine 及 ketotifen 比較，以一眼接受一滴 epinastine，另一眼則接受 azelastine 或 ketotifen 的研究方式，評估以一滴藥水給藥後患者的眼部感受，研究結果認為 epinastine 獲得較 azelastine 及 ketotifen 更為舒適的評比(Torkildsen, 2008) [14]。

有一篇共 100 位受試者的研究為 epinastine 與 olopatadine、ketotifen fumarate、emedastine 及 fluorometholone acetate 等五種抗過敏藥品之比較，研究結果認為 olopatadine, ketotifen, epinastine and emedastine 在預防 SAC 患者眼部癢及紅的效果上都較 fluorometholone acetate 有效，而上述五種藥品在緩解流淚、結膜水腫及眼瞼腫脹等症狀的效果則是相似(Borazan, 2009) [15]。

有一篇共 240 位受試者的研究為 epinastine 與 olopatadine、ketotifen、fluorometholone、levocabastine、diclofenac、cromolyn sodium/chlorpheniramine maleate 及 naphazoline/antazoline 等八種抗過敏藥品之比較，研究結果認為 epinastine, ketotifen, and olopatadine 對 allergic conjunctivitis 的療效與 fluorometholone 相當；Naphazoline/antazoline 相較於其他療法，病患的耐受度較低(Figus, 2010) [16]。

編號	作者年代	試驗設計	試驗期程	試驗組/對照組治療	收納人數	主要療效指標	試驗結果
1[10] (submit 5)	Abelson, M. B, 2004	RCT	5 weeks	Epinastine hydrochloride 0.05% ophthalmic solution in 1 eye and vehicle in	67 patients (12-67 years) with asymptomatic but had a history of allergic conjunctivitis and	Primary end points were ocular itching and conjunctival hyperemia. Itching was recorded 3, 5, and 10 minutes after	Multiple signs and symptoms of allergic conjunctivitis were significantly reduced by

				the contralateral eye.	had positive CAC reactions	antigen challenge. Hyperemia was recorded 5, 10, and 20 minutes after antigen challenge	instillation of epinastine compared with vehicle. Epinastine showed prompt onset (3 minutes) and long duration of action (>or=8 hours). The tolerability of epinastine was similar to that of vehicle.
2[6] (submit 8)	Whitcup, S. M, 2004	RCT	8 weeks	Patients were randomly assigned in a 2:2:1 ratio to receive 1 drop/eye BID of epinastine hydrochloride 0.05% ophthalmic solution, levocabastine hydrochloride 0.05% ophthalmic suspension, or vehicle of epinastine, respectively	298 patients aged >or=9 years diagnosed with SAC and who had a positive reaction in a conjunctival allergen challenge 118 received epinastine, 118 received levocabastine, 62 received vehicle	The primary end point was ocular itching, and secondary end points included ocular hyperemia, chemosis, ocular mucous discharge (all assessed on a 5-point scale), eyelid swelling (assessed on a 4-point scale), and tearing (present or absent).	Epinastine was more effective than vehicle for the control of ocular itching and was similar in efficacy to levocabastine for control of ocular itching and hyperemia.
3[11]	Lanier, B. Q., 2004	RCT	21 days	Randomized into 1 of 3 treatment groups: (1) olopatadine in one eye and epinastine in the fellow eye, (2) olopatadine in one eye and placebo in the fellow eye, and (3) epinastine in one eye and placebo in the fellow eye.	66 subjects with a history of allergic conjunctivitiand responded to conjunctival allergen challenge	Objective redness and chemosis assessments were made at 10 min, 15 min, and 20 min post challenge.	Olopatadine was significantly more effective than epinastine in controlling itching, redness and chemosis associated with allergic conjunctivitis in the CAC model.

4[12]	Finegold, I., 2006	post hoc analysis (of Lanier, B. Q., 2004)	21 days	<p>Randomized into 1 of 3 treatment groups:</p> <p>(1) olopatadine in one eye and pinastine in the fellow eye,</p> <p>(2) olopatadine in one eye and placebo in the fellow eye, and</p> <p>(3) epinastine in one eye and placebo in the fellow eye.</p>	66 subjects with a history of allergic conjunctivitiand responded to conjunctival allergen challenge	Each eye in the olopatadine/epinastine group was separately classified at each time point	<p>On response analysis, for itching, the proportion of responders was significantly greater in the olopatadine group versus the epinastine group 7 minutes after challenge (27 [50.9%] vs 14 [26.4%]; P = 0.016). For conjunctival redness, the proportion of responders was significantly greater with olopatadine treatment versus epinastine treatment at 15 and 20 minutes after challenge (15 minutes, 12 [22.6%] vs 1 [1.9%] [P = 0.002]; 20 minutes, 10 [18.9%] vs 1 [1.9%] [P = 0.008]).</p>
5[13]	Mah, F. S., 2007	RCT	7 week	<p>Randomized into one of four treatment groups to receive one drop of study medication in each eye:</p> <p>(1) olopatadine 0.2%/placebo, (2) epinastine 0.05%/placebo, (3) olopatadine 0.2%/ epinastine 0.05%, (4) placebo/ placebo.</p>	92 subjects with allergic conjunctivitis	<p>Both are H(1) antihistamine/mast cell stabilizers indicated for the treatment of ocular itching associated with allergic conjunctivitis.</p> <p>OBJECTIVE: To compare the efficacy and comfort of olopatadine 0.2% with epinastine 0.05%, in the prevention of ocular itching associated with allergic conjunctivitis</p>	Olopatadine 0.2% was superior to epinastine 0.05% in preventing ocular itching and redness at onset
7[14] (submit 4)	Torkildsen, G. L., 2008	RCT	5 minutes	Single drop of epinastine in 1 eye and either azelastine or ketotifen in the	40 adults with a history of AC, as confirmed on skin testing conducted within the	Ocular comfort was assessed by patients on an 11-point scale (0 = very comfortable to 10 =	Following administration of a single drop, epinastine was rated as more

				other eye.	previous 2 years	very uncomfortable) immediately (0 minute) and at 0.5, 1, 2, and 5 minutes after instillation.	comfortable than azelastine and ketotifen.
8[15] (submit 9)	Borazan, M., A., 2009	RCT	2 weeks	5 treatments twice daily: olopatadine, ketotifen fumarate, epinastine, emedastine or fluorometholone acetate One eye of each patient was treated with the study drug and the other was treated with a placebo.	100 patients with SAC (age range 10-55 years)	Signs and symptoms of allergic conjunctivitis (itching, redness, tearing, chemosis and eyelid swelling) were scored on a 4-point scale. Each symptom was assessed at baseline and then again after 1 and 2 weeks of treatment.	In patients with SAC, olopatadine, ketotifen, epinastine and emedastine were more efficacious than fluorometholone acetate in preventing itching and redness. All the antiallergic agents gave similar results in terms of reducing tearing, chemosis and eyelid swelling.
10[16] (submit 7)	Figus, M., P, 2010	Single-Masked Randomized Study	1 Month	8 treatments twice daily: cromolyn sodium/chlorpheniramine maleate, diclofenac, epinastine, fluorometholone, ketotifen, levocabastine, naphazoline/antazoline, and olopatadine.	240 patients (age>18 years) with active allergic conjunctival pathology 30 patients for each group	Clinical signs and symptoms were evaluated by a masked operator using a 10-point scale at the moment of enrollment (day 0) and at weeks 1, 2, and 4.	70% of patients by epinastine, ketotifen, fluorometholone, and olopatadine The efficacy of epinastine, ketotifen, and olopatadine in the treatment of allergic conjunctivitis was comparable to fluorometholone. Naphazoline/antazoline had lower tolerability than the other study treatments.

(submit): 指本案廠商申請資料中所附之文獻。

4. 廠商資料

本案廠商提送九篇與申請藥品 epinastine 相關的文獻資料供參，其中五篇與上述自 PubMed 資料庫中所查獲之文獻相同(請參上表文獻編號下之註解)，其餘四篇

簡述如下：

一篇為回顧 MEDLINE 資料庫內自 1950-2008 年文獻，有關 epinastine 作用機轉，PK/PD 及臨床效益比較之回顧性文章。在臨床效益比較之章節中，作者引述與 olopatadine 比較的三篇文獻，epinastine 在 RCT 試驗(上表文獻編號 3-5, Lanier, 2004; Finegold, 2006; Mah, 2007)中被發現：較 olopatadine 在刺激後 5 及 7 分鐘眼睛搔癢及 0.1% 與 0.2% olopatadine formulations 刺激後所有時間測量點的眼睛紅腫療效略差，但 epinastine 較 olopatadine or ketotifen 有較快的作用效果(in 3 min) 及較長的 H1 receptors 作用效果。[17]

一篇為有關 epinastine 的系統性文獻回顧文章，強調 epinastine 的快速作用效果(in 3 min) 及較長的 H1 receptors 作用期間。

一篇為作者引述 Abelson, 2004 的試驗結果(上表文獻編號 1)，認為 epinastine 的安全性高，與安慰劑相較，副作用的發生比例並未較高。

最後一篇為對於 cetirizine、fexofenadine、loratadine、desloratadine、levocabastine、emedastine、olopatadine、ketotifen、azelastine 及 epinastine 等 antihistamines 在治療 allergic conjunctivitis 的作用模式、作用機轉、使用劑量及耐受性方面的整理文章，在 epinastine 臨床效益的章節內，作者引述 Abelson, 2004 及 Whitcup, 2004 等研究，強調 epinastine 較安慰劑能顯著降低對過敏性結膜炎的眼部腫脹症狀，而在控制眼部搔癢及充血的效果上與 levocabastine 相似，另根據研討會所發表之小型研究摘要，認為 epinastine 在降低眼部癢方面優於 olopatadine。[18]

四、療效評估結論

1. 與本案藥品屬相同 ATC 類別，目前仍於我國上市，且適應症為暫時預防因過敏性結膜炎引起之眼睛癢或暫時性緩解過敏性結膜炎症狀的藥品成份有 emedastine、ketotifen 及 olopatadine。其中含 emedastine 及 ketotifen 二成份之藥品已獲健保給付。
2. 各國 HTA 組織及 Cochrane Library 資料庫查無有關 epinastine 使用於過敏性結膜炎之醫藥科技評估(HTA)報告。
3. Micromedex 資料庫引述 epinastine hydrochloride 使用於孩童及成人 allergic conjunctivitis 治療之主要臨床證據為 Whitcup et al 在 2004 年所發表之臨床研究，研究結果認為 epinastine 較安慰劑在眼部的止癢效果更為有效，而在控制眼部搔癢及充血的效果上，epinastine 則與 levocabastine 相似。
4. 有三篇臨床文獻的研究結論認為 olopatadine 相較於 epinastine，在 itching、redness 及 chemosis 的控制上有顯著的較佳療效。

5. 有一篇研究為 epinastine 與 olopatadine、ketotifen fumarate、emedastine 及 fluorometholone acetate 等五種抗過敏藥品之比較，研究結果認為 olopatadine, ketotifen, epinastine and emedastine 在預防 SAC 患者眼部癢及紅的效果上都較 fluorometholone acetate 有效，而此五種藥品在緩解流淚、結膜水腫及眼瞼腫脹等症狀的效果則是相似。
6. 有一篇研究為 epinastine 與 olopatadine、ketotifen、fluorometholone、levocabastine、diclofenac、cromolyn sodium/chlorpheniramine maleate 及 naphazoline/antazoline 等八種抗過敏藥品之比較，研究結果認為 epinastine, ketotifen 及 olopatadine 對 allergic conjunctivitis 的療效與 fluorometholone 相當，Naphazoline/antazoline 相較於其他療法，病患的耐受度較低。
7. 與本案藥品屬相同 ATC 類別，目前仍於我國上市，且與本案藥品有臨床比較資料的藥品有 levocabastine、olopatadine、emedastine 及 ketotifen，但 levocabastine 在我國的核准適應症為過敏性鼻炎症狀之緩解，與申請案不符，olopatadine 目前尚未獲得健保給付，因此建議之療效及核價參考品可為 emedastine 及 ketotifen。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH 澳洲 PBAC 英國 NICE	至 2011 年 10 月 24 日止查無資料。
英國 SMC	發布於 2006 年 4 月
其他	PubMed、EMBASE 與 NHS EED 資料庫，皆未查獲相關的成本效益分析文獻。

（一）加拿大、澳洲與英國

截至 2011 年 10 月 24 日止，三國均未尋獲針對 epinastine 進行之醫藥科技評估報告。首先，英國 Scottish Medicines Consortium（以下簡稱 SMC）雖於 2006 年 4 月發布第 593/09 號建議[4]，決議不收載本品，然其原因是廠商未提出申請，故未有相關醫藥科技評估報告。其次，在加拿大專家藥物諮詢委員會（Canadian Expert Drug Advisory Committee，以下簡稱 CEDAC）、澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）與英國國家臨床卓越研究院（National Institute for Health and Clinical Excellence，以下簡稱 NICE）均查無資料。

（二）其他

經搜尋 PubMed、Embase 與 NHS EED（NHS Economic Evaluation Database）資料庫（搜尋記錄請參見附錄表一），並依據收錄條件（請參見附錄表二）定義與本案申請藥品、適應症相符的成本效益分析研究，皆未尋獲相關之文獻（排除原因請參見附錄表三）。

六、我國之適用性

（一）核價參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2011 版的編碼為 S01GX10，屬於「S01G decongestants and antiallergics」的「S01GX other antiallergics」類，經查前五碼相

同的成分共有十項，包括 cromoglicic acid、levocabastine、spaglumic acid、nedocromil、lodoxamide、emedastine、azelastine、ketotifen、olopatadine 與 cromoglicic acid combinations[3]，其中已在台取得藥證的成分共有六項[2]，再者已獲健保給付的成分共有兩項，分別為 emedastine(Emadine[®])與 ketotifen(Zaditen[®]或 Totifen[®]) [19]。

回顧本品相關之臨床試驗文獻，在符合申請適應症—過敏性結膜炎的前提下，僅有 ketotifen 具有直接比較 (head-to-head comparison) 療效證據[14, 16]；若限縮申請適應症為季節性過敏性結膜炎，則 ketotifen 與 emedastine 均具有直接比較的療效證據[15]。

據此，CDE 建議以 ketotifen 或 emedastine 作為核價參考品。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並無證據顯示本品用於特定病人群較符合成本效益。

(三) 疾病負擔

過敏性結膜炎是常見的眼疾之一，影響 5% 到 22% 的人口；估計約有 33% 到 56% 的個案合併有過敏性鼻炎[20]。由國際兒童氣喘與過敏研究 (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, 以下簡稱 ISAAC) 中我國登錄資料，曾於 1994 年針對台北市 6 到 7 歲學童執行調查，發現約有 14.6% 的受訪者表示過去一年內曾出現結膜炎症狀[21]；隔年一項針對台北市 13 到 14 歲學童之調查，則指出粗盛行率約為 11.3%[22]。其後，2002 年一項針對彰化縣國小學童氣喘過敏盛行率調查報告指出，患有過敏性鼻炎 (盛行率約 26%) 的學童中，約有 28% 合併患有過敏性結膜炎[23]。惟上述幾項國內執行之流行病學調查均是以病人自訴發生類似症狀的經驗，恐有高估之虞。

根據我國全民健康保險醫療統計年報，查無單就過敏性結膜炎 (ICD9-CM code: 372.14 and 372.05) 之統計資料，退而由慢性結膜炎 (ICD9-CM code: 372.1) 之申報資料瞭解其疾病負擔的概況。2009 年因慢性結膜炎尋求健保門診服務者高達 629 萬人次，醫療費用約為 12.6 億點；而住診服務則為 2,705 人次，醫療費用約為 485 萬點[24]，惟上述統計數值涵蓋其他非過敏性結膜炎，是高估值。

單就藥物用量來看，根據健保局之藥物使用量分析，2007 年到 2010 年間，emedastine 的年申報金額接近 2,000 萬，近年有微幅下降走勢；而 ketotifen 自 2007 年 5 月納入健保後，年申報金額快速成長，迄 2010 年申報金額已近 1,600 萬。

(四) 預算衝擊部份

依據廠商所提供之財務衝擊分析，若健保按廠商所提出的給付條件收載 epinastine，則本品可取代 Zaditen[®]之部分使用量，佐以兩種藥品的藥價差距，分析結果指出導入 epinastine 之第一到第五年間，逐年預算衝擊約為 400 萬到 1,700 萬元。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 假設本品獲健保收載後，將取代 Zaditen[®]的部分使用量。
2. 根據 IMS 2011 年第 2 季之台灣藥品銷售資料(廠商申請文件附件十二 [25])，以 2011 年 Zaditen[®]之銷售數量為計算基礎，並假設其銷售數量達穩定，往後幾年不再增加。
3. 承 2.，以 Emadine[®]與 Zaditen[®]之歷年銷售數量，逐年估算 Zaditen[®]取代 Emadine[®]的比例。並依上述取代率，預測本品獲收載後，逐年取代 Zaditen[®]的比例依序為 10%、15%、25%、30% 及 35%。
4. 假設本品依申請價格收載，另 Zaditen[®]健保給付價為 103 元，將兩者之藥價差距代入分析。

CDE 認為前述假設與分析架構大致合宜，惟未考量幾項關鍵假設的不確定性，彙整如下：

1. 根據 IMS 的銷售資料，近年來 Emadine[®]與 Zaditen[®]之銷售數量總和已達穩定，惟 Zaditen[®]之銷售數量仍維持成長趨勢。
2. 本品獲收載後，可能同時取代 Emadine[®]與 Zaditen[®]之使用數量。

CDE 根據前述評論調整部份參數假設，重新估算可能的預算衝擊結果如下：

1. 假設未來五年 Zaditen[®]之成長率約為 6%，其餘條件不變，則第一到第五年間，逐年預算衝擊微幅增加為 511 萬(第一年)到 2,256 萬元(第五年)。
2. 假設未來五年 Emadine[®]與 Zaditen[®]之歷年總和維持在 2011 年的銷售數量，並假設替代藥品價格為 Emadine[®]與 Zaditen[®]藥價均值(96.5 元)，其餘條件不變，則第一到第五年間，逐年預算衝擊增加為 1,093 萬到 3,824 萬元。

綜合上述，CDE 認為本品納入健保給付將取代現有治療，不會增加整體的使用量，因此影響結果的關鍵因素乃為本品之藥價與取代率。同時，CDE 認為

廠商提供的預算衝擊分析，假設本品僅會取代 Zaditen[®] 的部分使用量，恐致低估；CDE 使用情境敏感度分析，假設本品將取代 Emadine[®] 與 Zaditen[®] 的部分使用量，估計預算衝擊將增加為 1,093 萬到 3,824 萬元間。

七、經濟評估結論

1. 三國 HTA 組織及資料庫皆無 epinastine 之相關評估報告或研究文獻。
2. 在預算衝擊的部份，本品納入健保給付將取代現有治療，不會增加整體的使用量，因此影響結果的關鍵因素乃為本品之藥價與取代率。CDE 使用情境敏感度分析，假設本品將取代 Emadine[®] 與 Zaditen[®] 的部分使用量，估計預算衝擊將增加為 1,093 萬到 3,824 萬元間。

參考資料

1. Allergic conjunctivitis. MD Consult. (Accessed 20111024, at http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/286192413-3/0?type=med&eid=9-u1.0-_1_mt_1010031.)
2. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed 20111024, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180A.asp>.)
3. ATC/DDD Index 2011. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011. (Accessed 20111024, at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.)
4. Epinastine (Relestat) 0.5 mg/ml, eye drops, solution (No. 267/06). Scottish Medicines Consortium, 2006. (Accessed 20111017, at http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/epinastine__Relestat_/epinastine__Relestat_.)
5. EPINASTINE. DRUGDEX[®] Evaluations. (Accessed 20111024, at http://newmdx.csis.com.tw/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/D94172/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/81B79A/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2373/ContentSetId/31/SearchTerm/epinastine%20/SearchOption/BeginWith.)
6. Whitcup SM, Bradford R, Lue J, Schiffman RM, Abelson MB. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clinical therapeutics* 2004;26:29-34.
7. Johnston C. Epinastine Safe To Use In Children With Ocular Allergies. DocGuide, 2003. (Accessed 20111024, at

<http://www.docguide.com/epinastine-safe-use-children-ocular-allergies-presented-eso.>)

8. Ousler GW, 3rd, Workman DA, Torkildsen GL. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. *Clinical therapeutics* 2007;29:611-6.
9. Nichols KK, Morris S, Gaddie IB, Evans D. Epinastine 0.05% ophthalmic solution in contact lens-wearing subjects with a history of allergic conjunctivitis. *Eye & contact lens* 2009;35:26-31.
10. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup SM. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clinical therapeutics* 2004;26:35-47.
11. Lanier BQ, Finegold I, D'Arienzo P, Granet D, Epstein AB, Ledgerwood GL. Clinical efficacy of olopatadine vs epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1227-33.
12. Finegold I, Granet DB, D'Arienzo PA, Epstein AB. Efficacy and response with olopatadine versus epinastine in ocular allergic symptoms: a post hoc analysis of data from a conjunctival allergen challenge study. *Clinical therapeutics* 2006;28:1630-8.
13. Mah FS, Rosenwasser LJ, Townsend WD, Greiner JV, Bensch G. Efficacy and comfort of olopatadine 0.2% versus epinastine 0.05% ophthalmic solution for treating itching and redness induced by conjunctival allergen challenge. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1445-52.
14. Torkildsen GL, Ousler GW, 3rd, Gomes P. Ocular comfort and drying effects of three topical antihistamine/mast cell stabilizers in adults with allergic conjunctivitis: a randomized, double-masked crossover study. *Clinical therapeutics* 2008;30:1264-71.
15. Borazan M, Karalezli A, Akova YA, Akman A, Kiyici H, Erbek SS. Efficacy of olopatadine HCl 0.1%, ketotifen fumarate 0.025%, epinastine HCl 0.05%, emedastine 0.05% and fluorometholone acetate 0.1% ophthalmic solutions for seasonal allergic conjunctivitis: a placebo-controlled environmental trial. *Acta ophthalmologica* 2009;87:549-54.
16. Figus M, Fogagnolo P, Lazzeri S, et al. Treatment of allergic conjunctivitis: results of a 1-month, single-masked randomized study. *European journal of ophthalmology* 2010;20:811-8.
17. Pradhan S, Abhishek K, Mah F. Epinastine: topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects. *Expert opinion on drug*

- metabolism & toxicology 2009;5:1135-40.
18. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005;65:215-28.
 19. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局, 2011. (Accessed 20110722, at http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703.)
 20. Van Cauwenberge P, De Belder T, Vermeiren J, Kaplan A. Global Resources in Allergy (GLORIA): Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. *Clinical and Experimental Allergy Reviews* 2003;3:46-50.
 21. Hsieh K-H. 6-7 Year Age Group Study in Taipei, Taiwan. International Study of Asthma and Allergies in Childhood, Phase I 1994.
 22. Hsieh K-H. 13-14 Year Age Group Study in Taipei, Taiwan. International Study of Asthma and Allergies in Childhood, Phase I 1995.
 23. 廖美芬. 彰化縣國小學童氣喘過敏盛行率調查. 2009. (Accessed at <http://www.air.org.tw/air/medical02View.aspx?itemID=20090409154510>.)
 24. 98 年度全民健康保險醫療統計年報 2009. (Accessed 20110802, at http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2.aspx?now_fod_list_no=11588&class_no=440&level_no=3.)
 25. RELESTAT®(epinastine)廠商申請資料; 2011.

附錄

附錄表一 成本效益分析文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	搜尋策略/關鍵字串	篇數
PubMed 1950-2011	20111027	(epinastine AND economic) OR (epinastine AND cost)	1
Embase 1980-2011	20111027	('epinastine'/exp OR epinastine AND economic OR ('epinastine'/exp OR epinastine AND ('cost'/exp OR cost))) AND 'article'/it	9
NHS EED	20111027	epinastine	0

附錄表二 成本效益分析文獻回顧收錄條件 (inclusion criteria)

Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only), quality of life studies.
Population	People with allergic conjunctivitis.
Intervention	Epinastine
Comparator	Ketotifen or emedastine.
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness.
Publication type	Journal article only.

附錄表三 成本效益分析文獻排除原因

編號	作者、篇名與發表時間	排除原因
1	Ames SA, Gleeson CD, Kirkpatrick P. Immune and inflammatory disorders. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> 2004;3:S18-S22.	非成本效益分析
2	Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. <i>Revista Brasileira de Otorrinolaringologia</i> 2006;72:400-6.	非成本效益分析
3	Kakutani C, Ogino S, Ikeda H, Enomoto T. Comparison of clinical efficacy and cost-quality of antihistamines in early treatment for Japanese cedar pollinosis. <i>Japanese Journal of Allergology</i> 2006;55:554-65.	研究對象不同(杉樹花粉症 versus 過敏性結膜炎)
4	Lexchin J. A comparison of new drug availability in Canada and the United States and potential therapeutic implications of differences. <i>Health Policy</i> 2006;79:214-20.	非成本效益分析
5	Novack GD. What is a new drug? <i>Ocular Surface</i> 2008;6:143-6.	非成本效益分析
6	Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2008;122:S1-S84.	非成本效益分析
7	Wu Z, Sadda S. Large variations in the cost of eye medications for uninsured patients in the United States. <i>Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy</i> 2008;16:3-14.	非台灣之成本分析
8	Williams PB, Crandall E, Sheppard JD. Azelastine hydrochloride, a dual-acting anti-inflammatory ophthalmic solution, for treatment of allergic conjunctivitis. In; 2010:993-1001.	非成本效益分析
9	Wingard JB, Mah FS. Critical appraisal of bepotastine in the treatment of ocular itching associated with allergic conjunctivitis. <i>Clinical Ophthalmology</i> 2011;5:201-7.	非成本效益分析