

全民健康保險藥事小組會議參考資料

傲迪適眼後房植入劑 (OZURDEX)

醫療科技評估報告

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	傲迪適眼後房植入劑	成分	Dexamethasone
廠商名稱	台灣愛力根藥品股份有限公司 此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付 查驗中心註： 在衛生署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、成分：dexamethasone」，共得到 264 筆許可證資料。如果重新鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：黃斑部」，則共可獲得 3 筆許可證資料，惟其中並無成分屬 dexamethasone 者。		
含量規格劑型	Dexamethasone 0.7mg / NOVADUR™ 系統含聚(D,L-lactide-co-glycolide) PLGA 玻璃體內聚合物基質		
衛生署許可適應症	因 BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion) 或 CRVO (Central Retinal Vein Occlusion) 導致黃斑部水腫，使視力下降至 0.4 以下達六周以上者，且視網膜黃斑厚度經眼部斷層掃描 (OCT) 檢測 $\geq 300 \mu\text{m}$ 。 查驗中心註： 廠商至 101.9.6 止尚未取得上述之適應症許可證。依據廠商送審資料檢附衛生署公文所示，本案申請藥品核定之適應症為「用於 18 歲以上，因 BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion) 或 CRVO (Central Retinal Vein Occlusion) 導致黃斑部水腫，使視力下降至 0.4 以下達六週以上者，且視網膜黃斑厚度經眼部電腦斷層掃描 (Ocular Computerized Tomography, OCT) 檢測 $\geq 300 \mu\text{m}$ 且無下列情形者：1. 青光眼確診者。2. 曾因使用 steroid 而使眼壓上升 10mmHg 或達 25mmHg 者。3. 曾有青光眼病史，或視神經盤或視野有青光眼變化者。(說明：以下情況不建議使用：1. 眼球感染或眼周感染。2. 曾有眼球疱疹感染病史者。3. 患有活動性或不		

	活動性 toxoplasmosis 患者。4.明顯鞏膜變薄或鞏膜突出或有可能因使用此劑型導致鞏膜破裂者者。5.使用抗凝血劑或有可能因使用此劑型導致玻璃體內出血者。6.曾對本品任何成分過敏者。)」
廠商申請健保給付之適應症內容	因 BRVO(Branch Retinal Vein Occlusion)或 CRVO(Central Retinal Vein Occlusion)導致黃斑部水腫，使視力下降至 0.4 以下達六周以上者，且視網膜黃斑厚度經眼部斷層掃瞄 (OCT) 檢測 $\geq 300 \mu m$ 。
廠商提出給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 廠商所建議之健保給付規定： 1. 限眼科專科醫師使用。且需事前審查，檢備一個月之內的最佳矯正視力、彩色眼底攝影 & Optical coherence tomography (OCT)。 2. 限用於 BRVO (Branch retinal vein occlusion)或 CRVO (Central retinal vein occlusion)導致黃斑部水腫。 3. 病眼視力介於 0.05 與 0.5 之間。 4. 視網膜黃斑厚度經 Optical coherence tomography (OCT)檢測 $\geq 300 \mu m$ ，且視力喪失為黃斑部水腫所造成。 再次治療在首次治療後的 4-6 個月內進行。每次申請審查通過效期為一年，每年注射不得高過三劑，每人給付兩年為限。
廠商建議療程	Dexamethasone 0.7mg 每次一劑，4-6 個月注射一次
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、核價參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，根據核價參考品原則考量，由於(1) ATC code 前五碼相同之藥品並無和本次提案藥品有相同之適應症、(2) ranibizumab (Lucentis[®]) 雖有相同適應症，但目前健保給付僅限於「治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變」，故本案無合適的核價參考品。若退而比較其他臨床治療選項 (active comparators)，則以 ranibizumab (Lucentis[®]) 為最相近的參考品選擇。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請詳見表二。
- 三、相對療效與安全性：

Dexamethasone intravitreal implant versus Sham

- 兩則第 3 期臨床試驗：各納入 599 位（試驗 008）及 668 位（試驗 009）RVO 續發黃斑部水腫的病人，評估 700 μ g 或 350 μ g dexamethasone intravitreal implant 與模擬治療（Sham）的安全性與療效。收案後執行一次玻璃體內注射，主要療效評估指標為達到視力表進步 15 個字母以上，評估時間為治療後 30、60、90 與 180 天。
 - 試驗 008 結果顯示，意圖治療族群的最佳矯正視力分數，在試驗的 30、60、90 天時視力改善達 15 個字或以上的比例，DEX700 與 DEX350 組較模擬對照組明顯為佳。DEX700 與模擬對照組在試驗第 90 天的比較結果具統計顯著意義 ($p=0.008$)。DEX700 組與 DEX350 組間的表現則沒有差異。
 - 試驗 009 結果則顯示，意圖治療族群的最佳矯正視力分數，在試驗的 30、60、90 天時視力改善達 15 個字或以上的比例，DEX700 與 DEX350 組較模擬對照組明顯為佳。在試驗第 180 天時，DEX700 組與模擬對照組間的差異 (95% 信賴區間 6.5%, -0.9% to 13.9%; $p=0.087$)，以及 DEX350 組與模擬對照組間的差異 (95% 信賴區間 5.1%, -2.3% to 12.4%; $p=0.180$)，皆未達到統計顯著。DEX700 組與 DEX350 組間的表現亦未有所差異。
 - 藥物安全性部份，在兩個樞紐試驗最初六個月試驗期間，大部分試驗組的受試者 (72%) 都經驗過至少一次的副作用反應。最常見的副作用是眼內壓增高。如果將兩個試驗的資料綜合起來看，DEX700 組的副作用生率 5.0% (21/421)，DEX350 組的副作用發生率 6.6% (27/412)，模擬對照組為 5.9% (25/423)。受試眼睛的副作用發生率也在第二次 DEX700 注射後有所增加 (所有的副作用比例，初始治療期 79% vs. 非盲性延伸試驗期 85%)

Dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab

- 沒有查詢到直接比較證據。
- 廠商申請資料引用英國 NICE 委託 ERG 執行之間接比較分析。
 - 在 CRVO 病人群，最終納入分析的研究包括 GENEVA 試驗 ($n=382$) 與 CRUISE 試驗 ($n=260$)，療效指標為治療後六個月視力表進步達 15 個字母以上的比例。分析結果顯示 ranibizumab 的療效略佳 (relative risk 0.53, 0.26-1.07)，但試驗收案對象的異質性大，可能導致結果的不穩定性高。
 - 在 BRVO 病人群，最終納入分析的研究包括 GENEVA 試驗 ($n=570$) 與 BRAVO 試驗 ($n=263$)，療效指標為治療後三個月視力表進步達 15 個字母以上的比例。分析結果顯示 ranibizumab 的療效略佳 (relative risk 0.56, 0.33-0.96)，但試驗收案對象的異質性大，可能導致結果的不穩定性高。

Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab

- 並未查詢到直接比較證據或合宜之間接比較分析。

四、成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

五、健保財務衝擊：廠商估算本品納入給付所可能發生的預算衝擊由第一年約 1,300 萬元增加到第五年約 1.86 億元，但是因為健保給付條件（治療次數上限）、市場滲透率與其他醫療服務等因素可能存在的不確定，因此也可能造成對預算衝擊估算的不確定性。

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

	本案申請藥品	參考品 1
商品名	傲迪適® 玻璃體植入劑 Ozurdex® intravitreal implant	樂舒晴注射劑 Lucentis® solution for injection
主成分/含量	Dexamethasone 0.7mg	Ranibizumab 10mg/ml, 0.23 ml or 0.3ml
劑型/包裝	玻璃體內植入劑由 NOVADUR™ 固態聚合物藥物投遞系統組成	注射劑，0.23 毫升、0.3 毫升瓶裝附注射針筒、針頭、過濾針頭
ATC 碼	S01BA01	S01LA04
衛生署許可適應症	因分支視網膜靜脈阻塞（branch retinal vein occlusion, BRVO）或中央視網膜靜脈阻塞（central retinal vein occlusion, CRVO）導致黃斑部水腫，使視力下降至 0.4 以下達六週以上者，且視網膜黃斑厚度經眼部斷層掃描（OCT）檢測 $\geq 300\mu\text{m}$ 。 （本案於報告完成時尚未取得藥物許可證，上述內容為核准函暫訂適應症。）	(1)治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (age-related macular degeneration, AMD)。 (2)治療糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。 (3)治療視網膜靜脈阻塞(分支或中央視網膜靜脈; branch or central retinal vein occlusion; BRVO 或 CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。
使用族群	視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫之病人	視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫之病人
健保給付條件	申請中	尚未給付於網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫之病人。 目前健保給付限用於 50 歲以上血

		管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(AMD) ^a 。
健保給付價	廠商申請價：申請中	35,134 元
仿單建議劑量與用法	眼部玻璃體內注射	眼部玻璃體內注射
療程	每次一劑，4-6 個月注射一次。	每個月注射一次，連續三個月；繼而逐月追蹤視力，下降五個字母則再追加一劑，兩次注射間隔不應短於一個月。
每療程花費	(略)	假設一年三次，年度藥費 105,402 元。
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：		

註：若經全民健康保險藥事小組委員認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，根據核價參考品原則考量，由於(1) ATC code 前五碼相同之藥品並無和本次提案藥品有相同之適應症、(2) ranibizumab (Lucentis®) 雖有相同適應症，但目前健保給付僅限於「治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變」，故本案無合適的核價參考品，退而比較其他臨床治療選項為對照 (active comparators)，則以 ranibizumab (Lucentis®) 為最相近的參考品選擇。

^a 健保藥品給付條件 14.9.2.Ranibizumab (如 Lucentis® 10mg/mL solution for injection)：1. 限用於 50 歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(AMD)。2. 限眼科專科醫師使用。3. 限病眼最佳矯正視力於 0.05~0.5 之間。4. 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附一個月內有效之 fluorescein angiography (FAG)，Optical coherence tomography (OCT)，矯正視力及眼底彩色照片。若有需要排除多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之疑慮時，須執行並於申請時檢附 indocyanine green angiography (ICG)。5. 限定每眼每年使用不得超過 3 次，使用期限為 2 年。6. 必須排除下列情況：(1) 已產生黃斑部結痂者。(2) 血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。(3) 經確認為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(PCV)。(4) 高度近視，類血管狀破裂症(angiod streaks)，或其他非 AMD 所造成視網膜中央窩 (fovea) 下之脈絡膜新生血管(Choroidal neovascularization；CNV)。

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)	加拿大 CADTH 藥物專家委員會(CDEC)於 2012 年 4 月 25 日做出最終決議，建議不收載 dexamethasone intravitreal implant 用於因中央視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫的病人。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 8 月 2 日止查無資料
NICE (英國)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 建議 dexamethasone intravitreal implant 可做為繼發於中心視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫病人的一項治療選擇。 2. 建議 dexamethasone intravitreal implant 可做為繼發於分支視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫病人的一項治療選擇，當 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 雷射光凝治療無效後；或 ➤ 因為黃斑出血的程度不適合接受雷射光凝治療。 3. 目前正在接受 dexamethasone intravitreal implant 治療因分支視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫的病人，如果他(她)們不符合上述第二項的使用限制，他(她)們可以有權繼續接受 dexamethasone intravitreal implant 治療，直到他(她)們的臨床醫師認為應該停藥為止。

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【傲迪適眼後房植入劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 101 年 9 月 11 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（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（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請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可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

針對視網膜靜脈阻塞的眼科治療，經由 MD Consult 以及 Google 等工具，搜尋國內外治療指引建議，目前僅搜尋到英國皇家眼科醫學院(The Royal College of Ophthalmologists, RCO)的一篇治療指引(發表於 2010 年 12 月)[1]、一篇系統性文獻回顧結論[2]較具專家共識。以下將以英國皇家眼科醫學院的治療指引為主，重點摘要內容以供參考。惟值得注意之處是，世界各國在視網膜靜脈阻塞的眼科治療方面，仍有不同意見，台灣目前尚未有相關指引或共識得以參考。

(1)病因：

視網膜靜脈阻塞是肇因於視網膜靜脈(包括中央、半側、分支視網膜靜脈)的血栓形成。

黃斑部水腫主要是指視網膜中心(黃斑部)水腫或是增厚，可造成視力模糊或扭曲的症狀。黃斑部水腫的原因雖因為引發疾病不同而相異，但最終是因為血管損傷或是血液-視網膜屏障(blood-retinal barrier)失常所造成。

(A) 糖尿病視網膜病變及視網膜靜脈阻塞所造成的黃斑部水腫，主要是因

為血管異常(血管內細胞受傷)導致血管通透度上升。

(B) 葡萄膜炎及白內障手術所造成的黃斑部水腫，主要是因為發炎細胞分泌細胞素，刺激前列腺素的分泌，造成血液-視網膜屏障失常導致血管通透度上升。

(C) 濕性老年性黃斑病變所造成的黃斑部水腫，則是因為疾病造成的新生血管本身沒有血液-視網膜屏障。

(2) 風險因子：

已經存在於病人身上的心血管風險因子與視網膜中心與分支靜脈阻塞的關聯性很大。這些風險因子有高血壓(證據等級 B)、高血脂(C)、糖尿病(B)、青光眼(C)等等。

(3) 視網膜靜脈阻塞之疾病自然史：

(A) 中央視網膜靜脈阻塞(CRVO)

基於一些文獻以及系統性文獻回顧的研究結果顯示，CRVO 病人視力的癒後預測，主要取決於其初始之視力好壞。如果病人在發病初期之視力達 20/40(6/12)或以上，其於癒後的視力恢復可能較佳。在發病初始的視力介於 20/50~20/200(6/15~6/60)者，約有 20%的病眼在癒後仍維持在 20/50 的視力程度，而在發病初始的視力即低於 20/200(6/60)者，將約有 80%的病眼其視力會維持 20/200 或變得更糟。除此之外，黃斑部水腫的時間越長，黃斑部中心凹的損害便會越嚴重，所以應早期即開始治療。

(B) 分支視網膜靜脈阻塞(BRVO)

基於系統性文獻回顧的研究結果顯示，BRVO 病人在發病初期之視力即較差(低於 6/12)，病人癒後的視力恢復亦有限，無法恢復至 6/12。黃斑部水腫會發生在 5%~15%的病眼(BRVO 一年後)。對於 BRVO 出現黃斑部水腫者，18%~40%會呈現某種程度的自癒。大約 20%沒有接受任何治療的 BRVO，會轉變成為嚴重的視力惡化。研究顯示，約有 50%未治療的 BRVO 病人，其視力仍維持 6/12 或更好，但是有 25%未治療的病人視力會下降至 6/60 以下。

(C) 視力減退

根據研究結果顯示，CRVO 病人因視力降低而導致的生活品質下降，與有著較好視力眼睛的視力下降以及病人全身性疾病的情況相關(以 VFQ-25 測量之結果)。而 BRVO 病人因視力降低而導致的生活品質下降，則與病眼的視力有關(在未患病之眼睛視力仍維持不變情況下；以 VFQ-25 測量之結果)。

(4) 眼科治療：

(A) CRVO 之治療流程：

(a) 非缺血性 CRVO

➤ 起始治療

- i. 如果視力為 6/12 或更差，加上 OCT ≥ 250 microns (Stratus, or equivalent)時，可以考慮給予藥物治療。可以使用的藥物有 Ozurdex 或者是 Ranibizumab。
- ii. 如果病人有瞳孔傳入障礙(afferent pupillary defect, APD)，加上視力小於 6/96，代表著病人治療癒後的結果可能會很差。在此種情況下，建議不給予任何治療，但需監測病人是否有虹膜新生血管(neovascularization of iris, NVI)、前房角新生血管(neovascularization of angle of anterior chamber, NVA)出現，並參考缺血性 CRVO 治療建議內容。

➤ 後續追蹤

依據病人起始的視力、眼底光學同調斷層掃描(optical coherence tomography, OCT)以及眼底螢光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)結果，輔以病人起始治療的方案內容，來決定最初六個月監測的頻率。

- i. 每次回診須進行視力、眼內壓(introcular pressure, IOP)、前房隅角鏡(gonioscopy)、眼底鏡(fundoscopy)、眼底斷層掃描等檢查。
- ii. 在治療的第 6~18 個月內，依照治療方案的特殊性，每個月或每 3 個月回診一次。

➤ 再次治療

根據臨床試驗結果，可以再次治療，除非：

- i. 視力大於 6/7.5 (84 個字)；或
- ii. 視網膜中心凹厚度(central retinal thickness, CRT)經眼底斷層掃描顯示小於 250 microns；或
- iii. 臨床醫師判斷後決定停止治療。

如果使用 dexamethasone implant (Ozurdex)，再次治療與首次治療需有 4~6 個月的間隔。目前只有少數的個案報告(case report)可支持治療間隔小於 6 個月的使用。

➤ 終止治療

當病人出現持續性的視力退化或者是黃斑部組織退化，應終止治療。

終止治療的標準為：

- i. 治療沒有療效(例如，視力的持續惡化)；
- ii. 在使用 dexamethasone implant 時，眼內壓無法用降眼壓藥控制；
- iii. 在使用 ranibizumab 或者其他仿單核准適應症外使用藥物(off-label use，如 bevacizumab)時，當臨床醫師的風險效益評估結果顯示不適合繼續治療時。

(b)缺血性 CRVO

➤ 起始治療

如果出現明顯的視網膜缺血情況，建議給予常規的監測。

➤ 後續治療

應該盡可能每個月監測病人的情況，如果無法做到每個月回診，每兩個月監測一次也是可以接受的。

依據虹膜新生血管、angle 新生血管(angle NV)是否存在以及前房角是否開放(open)，給予不同的治療建議。

(B)BRVO 之治療流程：

(a)非缺血性 BRVO

➤ 起始治療

- i. 治療由於 BRVO 所導致的黃斑部水腫(在沒有黃斑部缺血或者黃斑部缺血很少的情況下)：

如果病人的黃斑部水腫出現在 BRVO 發生後 3 個月內，應考慮給予藥物治療。可以使用的藥物有 Ozurdex 或者是 Ranibizumab。

如果病人的黃斑部水腫出現在 BRVO 發生後 3 個月後，應考慮給予雷射光凝治療(laser photocoagulation)或者藥物治療。可以使用的藥物有 Ozurdex 或者是 Ranibizumab。

- ii. 如果證據顯示病人的黃斑部缺血，建議不要給予立即的治療，監測視網膜靜脈阻塞的情況、缺血的類型，以及後續新生血管是否發生。

➤ 再次治療

基於臨床試驗結果，可以再次治療，除非：

- i. 視力大於 6/7.5(84 個字)；或
- ii. 視網膜中心凹厚度(central retinal thickness, CRT)經眼底斷層掃描顯示小於 250 microns；或
- iii. 臨床醫師判斷後決定停止治療。

如果使用 dexamethasone implant (Ozurdex)，再次治療與首次治療需有 4~6 個月的間隔。

如果使用 ranibizumab 注射治療，應在治療的最初六個月內，每個月給予病人注射，之後，在病人需要時給予(根據 BRAVO 試驗中的再次治療條件)。

再次治療時，給予病人改良柵狀式雷射光凝治療術(modified grid laser photocoagulation)治療時，應考慮為期 4 個月的間隔。

- 終止治療
當病人出現持續性的視力退化或者是黃斑部組織退化，應終止治療。
終止治療的標準為：
 - i. 治療沒有療效(例如，視力的持續惡化或者已經連續兩次的治療後仍無法維持穩定狀態)。
 - ii. 在使用 dexamethasone implant 時，眼內壓無法用降眼壓藥控制。
 - iii. 在使用 ranibizumab 或者其他仿單核准適應症外使用藥物 (off-label use，如 bevacizumab)，當臨床醫師的風險效益評估結果顯示不適合繼續治療時。

(b)缺血性 BRVO

- 仔細監控新生血管是否發生。
- 如果視網膜缺血範圍大於 4DD，應每個月回診一次，重複 3 次，黃斑部水腫部分則無需給予治療。
- 如果視網膜新生血管發生，有限的證據顯示注射 bevacizumab 的療效。
- 持續追蹤 3~12 個月。12 個月之後的追蹤計劃則根據病人臨床表現以及後續的治療方案而定。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

- (1) 在 WHO ATC/DDD 索引網頁[3]頁面下，經鍵入關鍵字 dexamethasone 後，共可獲得 17 種不同的 ATC 碼。經查詢，本案申請藥品之 ATC 碼為 S01BA01，分類層級屬：感覺器官(S)眼科(S01)抗發炎(S01B)皮質類固醇類(S01BA)藥物。在 S01BA 此一分類層級之下，共有 15 種不同的成分，包括 hydrocortisone、cortisone、prednisolone、triamcinolone、betamethasone、fluorometholone、medrysone、dobetasone、aclometasone、desonide、formocortal、rimexolone、loteprednol、fluocinolone acetonide。
- (2) 在衛生署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[4]與中央健康保險局「健保用藥品項網路查詢」頁面[5]下，經鍵入不同的關鍵字，並佐以全民健康保險藥品給付規定(101 年版)[6]，可以獲得以下資訊：
 - (A) 在衛生署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、成分：dexamethasone」，共得到 264 筆許可證資料。

(B) 在衛生署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、成分：dexamethasone、劑型：注射劑」，共得到 53 筆許可證資料。經過逐筆確認，其中可作為眼部疾患用者，共有 6 張許可證，適應症內容大致為「發炎性眼科疾患」或者「眼科疾患」。

另一方面，我們在健保局「健保用藥品項網路查詢」頁面下，鍵入關鍵字「成分：dexamethasone、劑型：注射劑」，共得到 51 項藥品給付資料。經過逐筆確認，並交叉比對前述 6 張許可證內容，目前獲得健保給付者，共有 5 張許可證之 8 個品項，給付價格為新台幣 4.14~34.4 元之間。

(C) 如果重新在衛生署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：黃斑部」，則可獲得 3 筆許可證資料，其中，與本案申請藥品適應證相近者為 Lucentis(ranibizumab) 「Lucentis 適用於：(1)治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (age-related macular degeneration, AMD)。(2)治療糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。(3)治療視網膜靜脈阻塞(分支或中央視網膜靜脈; branch or central retinal vein occlusion; BRVO 或 CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。」。惟 Lucentis 雖獲得健保給付，然給付之適應症內容為「限用於 50 歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(AMD)。(101/5/1)」，並未包含與本案申請藥品相同之適應症「治療視網膜靜脈阻塞(分支或中央視網膜靜脈; branch or central retinal vein occlusion; BRVO 或 CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。」此一部份。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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（加拿大）	April 25, 2012
PBAC（澳洲）	至民國 101 年 8 月 2 日止查無資料
NICE（英國）	July 2011

其他	SMC (Scottish Medicines Consortium, 蘇格蘭) 醫療科技評估報告 (November 05, 2010 / November 04, 2011 / May 04, 2012)
	Cochrane Library/Embase 的搜尋結果
	廠商申請資料

(一)CADTH (加拿大) [7]

加拿大 CADTH 藥物專家委員會(CDEC)於 2012 年 4 月 25 日做出最終決議，建議不收載 dexamethasone intravitreal implant。

(1) 建議理由：

- (a) 基於兩個雙盲隨機試驗結果的合併資料，由於中央視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫的病人，視力準確度達到 15 個字或以上的比例，試驗組的表現明顯優於模擬對照組，不過這樣的結果僅在試驗第 30 和 60 天的時候呈現出來，試驗第 90 和 180 天則否。
- (b) 基於療效持續時間的不確定性，所以委員會認為 dexamethasone intravitreal implant 的成本效益結果也具有相當的不確定性(與模擬對照比較)。

(2) 背景：

dexamethasone intravitreal implant 得到加拿大衛生部的許可證內容為「治療由中央視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫」。同時，加拿大衛生部也在藥品仿單中加注一項警語「連續注射多於兩次是不被允許的，而兩次連續注射的時間應間隔約為 6 個月。」

(3) 委員會的考量：

委員會評估時所考量的資料為 Common Drug Review(CDR)所準備的一份系統性文獻回顧報告以及一份 CDR 對廠商所做的藥物經濟分析的評論結果。本案並無病友團體回覆 CDR 之病友參與問卷。

- (a) 系統性文獻回顧的結果包括兩個為期六個月的雙盲臨床試驗結果 (Study 008 & 009)。受試者為因分支或中央視網膜靜脈阻塞造成黃斑部水腫的病人。

查驗中心註：本案樞紐試驗 Study 008 & 009 為美國 FDA、歐洲藥品管理局 (EMA)、澳洲治療用產品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 等單位用以評估上市許可之試驗，部分重點摘要兩個試驗內容於附錄一，以供參考。

- (b) 基於加拿大所許可之適應症內容，委員會所討論的目標為「中央視網膜靜脈阻塞的病人在給予 dexamethasone intravitreal implant 700mg 治療後，與模擬對照組比較的結果」。這個結果是將 008 與 009 兩個試驗中，中央視網膜靜脈阻塞病人的試驗結果綜合起來的結果(n=283)。

另一方面，CDR 也同時確認過，沒有任何臨床試驗是在比較 dexamethasone intravitreal implant 與其他現行治療方案的直接比較試驗可供參考(在相同適應症情況下)。

- (c) 兩個臨床試驗的主要療效指標一開始設定為「試驗第 180 天時，受試者最佳矯正視力分數大於等於 15 個字的人數比例」。但是，因為試驗 009 的結果無法達到設定的目標，所以，將主要療效指標更改為「在試驗第 0~180 天期間，受試者視力矯正分數大於等於 15 個字所需要的時間」。
- (d) 試驗結果顯示，受試者視力矯正分數大於等於 15 個字所需要的時間，dexamethasone 700mg 組所需要的時間顯著少於模擬對照組(具統計顯著)。但是，試驗第 180 天時，受試者最佳矯正視力分數大於等於 15 個字的人數比例，dexamethasone 700mg 組與模擬對照組的差異則未達到統計顯著(18% vs. 12%)。

總結來說，在試驗第 30 與 60 天的時候，受試者最佳矯正視力分數大於等於 15 個字的人數比例，dexamethasone 700mg 組與模擬對照組之間的差異有達到統計顯著，然而，此一指標在試驗第 90 與 180 天的時候，並未獲得具統計顯著意義的結果。

- (e) 在生活品質改善部分的數據，並未有具統計顯著差異的結果可供參考。
- (f) 在藥物副作用方面的試驗結果顯示：

- dexamethasone 700mg 組與模擬對照組之間的差異未達統計顯著 (5% vs. 6%)。
- 所有副作用發生率與眼部相關副作用發生率，dexamethasone 700mg 組顯著高於模擬對照組(具統計顯著; 72% vs. 57%; 63% vs. 43%)。最常見的副作用為眼內壓升高(25% vs. 1%)。
- 因副作用而退出試驗的比例，dexamethasone 700mg 組與模擬對照

組間沒有差異(2% vs. 2%)。

(4) 其他討論要點：

- (a) 委員會注意到，在非盲性延伸試驗期，dexamethasone 700mg 組受試者有較高比例發生白內障的情形。
- (b) 委員會注意到，模擬試驗對照組所接受的治療為「無針頭的 (needle-less)」模式，此一情況便無法判斷 dexamethasone intravitreal implant 與其他玻璃體內注射治療的風險差異比較如何。
- (c) 委員會注意到，加拿大衛生部在藥品仿單中加注的一項警語「連續注射多於兩次是不被允許的，而兩次連續注射的時間應間隔約為 6 個月」。

(二)PBAC (澳洲) [8, 9]

澳洲 PBAC 網頁並未搜尋到任何相關評估報告可供參考。

查驗中心註：

經 Google 搜尋，發現一份由澳洲政府健康與老年部所屬之治療用產品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)於 2011 年 10 月所公告的評估報告 “Australian Public Assessment Report for Dexamethasone” [9]。TGA 為一專職負責藥物與醫療器材監管的機構(regulatory authority)。TGA 進行一系列的評估與監管業務，以期使澳洲人民在合理的時間內得以使用到先進的藥物與醫療器材。

在 “Australian Public Assessment Report for Dexamethasone” 報告中，愛力根澳洲公司呈送 dexamethasone intravitreal implant 相關資料給 TGA。TGA 代表 (Delegate)建議否決廠商的申請，並鼓勵廠商遞送長期的安全性資料以及劑量探索研究給 TGA (page 61/68 risk-benefit analysis section)。最終，處方藥物諮詢委員會(The Advisory Committee on Prescription Medicines, ACPM)在綜合考量 TGA 代表的評估結果以及廠商的回覆意見後，做出否決申請的結論。其最主要原因是，雖然此項治療被期待它的療效會在兩次注射後仍舊持續，但是呈送的試驗結果僅顯示出 dexamethasone intravitreal implant 在短時間內的一些微療效(marginal efficacy) (page 65/68, Advisory Committee Considerations section)。

在台灣，衛生署在核准廠商許可證同時，附帶之條件/追蹤事項即為，請廠商在未來許可證展延前，需依檢送歐盟之 risk management plan，提供本品之上

市後安全資料、長期安全性試驗結果與重複給藥安全評估結果。

(三)NICE (英國) [10]

英國 NICE 於 2011 年 7 月公告其第 229 號科技評估指引 “Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. 以下將重點摘要指引中的重點內容，以供參考：

(1) 指引建議：

- (a) Dexamethasone intravitreal implant is recommended as an option for the treatment of macular oedema following central retinal vein occlusion.

(建議 dexamethasone intravitreal implant 可做為繼發於中心視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫病人的一項治療選擇。)

- (b) Dexamethasone intravitreal implant is recommended as an option for the treatment of macular oedema following branch retinal vein occlusion when :

- treatment with laser photocoagulation has not been beneficial,
- or
- treatment with laser photocoagulation is not considered suitable because of the extent of macular haemorrhage.

(建議 dexamethasone intravitreal implant 可做為繼發於分支視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫病人的一項治療選擇，當

- 雷射光凝治療無效後；或
- 因為黃斑出血的程度不適合接受雷射光凝治療。)

- (c) People currently receiving dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion who do not meet the criteria specified in (b) above should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

(目前正在接受 dexamethasone intravitreal implant 治療因分支視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫的病人，如果他(她)們不符合上述第二項的使用限制，他(她)們可以有權繼續接受 dexamethasone intravitreal implant 治

療，直到他(她)們的臨床醫師認為應該停藥為止。)

(2) 廠商送審資料：

- (1) 廠商最初於送審資料中所呈現的療效與成本效益評估內容，為 dexamethasone 與最佳支持療法(**best supportive care**)的比較結果。在第一次評估會議召開後，廠商呈送了 dexamethasone 與 **bevacizumab** 的比較結果。另一方面，雖然在最初的 horizon scanning 過程中，針對續發於中央或分支視網膜靜脈阻塞之後的黃斑部水腫治療，所定義的比較品尚包括 **triamcinolone** (Kenalog formulation)，但是，廠商沒有進行此一部分的分析。相似的情況也發生在柵狀式雷射光凝治療(grid laser photocoagulation)用於治療非缺血性分支視網膜靜脈阻塞的情況下，廠商也沒有進行相關的比較分析。
- (2) 廠商最初的送審資料是以 GENEVA 008 和 009 兩個試驗證明 dexamethasone intravitreal implant 在治療因中央或分支視網膜靜脈阻塞導致的黃斑部水腫方面的療效。(相關試驗內容請參考附件一)

委員會評估時僅考量試驗中 dexamethasone 700mg 組的結果，因為僅有這個劑量獲得英國上市許可證。雖然廠商的送審資料中也附有 008、009 個別試驗的數據結果，但是，委員會考量的基礎是 008 和 009 兩個試驗的合併結果(pooled data)。

- (3) 008 和 009 兩個試驗的合併結果顯示，在 427 名治療意向族群(intention-to-treat population)中，於試驗第 30 天時，其最佳矯正視力分數改善至少 15 個字以上的比例(與基線值比較)，試驗組為 21.3%，模擬對照組為 7.5%。於試驗第 60 天時，這項比較的結果進展到試驗組 29.3%，模擬對照組 11.3%。然而，到了試驗第 90 和 180 天時，這項比較的結果分別降為試驗組 21.8%、21.5%，模擬對照組 13.1%、17.6%。兩組之間的差異在試驗第 30、60、90 天的結果具統計顯著意義($p < 0.001$ ， $p < 0.001$ ， $p = 0.008$)，然而，此項組間差異的結果，到了試驗第 180 天的時候則未得到具統計顯著意義的數據($p > 0.05$)。
- (4) 次族群分析顯示，無論是中央或分支視網膜靜脈阻塞的受試者，dexamethasone 組的表現較模擬對照組為佳，不過，這樣的情況僅表現於試驗第 60 和 90 天時，試驗第 180 天時則未有這樣的情況存在。
- (5) 次族群分析顯示，分支視網膜靜脈阻塞的受試者之前接受過雷射治療，在進入試驗後，於試驗第 30 天，其最佳矯正視力分數改善至少 15 個字以上的比例，試驗組為 22.2%、模擬對照組為 2.8% ($p = 0.028$)。此一組間差異也一直維持到試驗第 180 天(day 60 $p < 0.001$ ，day 90 $p = 0.011$ ，day 180 $p = 0.022$)。

- (6) 在試驗第 180 天，最常見的副作用為眼內壓升高(25.2% vs. 1.2%)。對於在試驗第 180 天再次接受注射的再治療組(re-treatment population)的藥物安全性結果，基於學術方面機密(academic-in-confidence)的考量，故而，未於此處公開。
- (7) 在第一次評估會議召開後，廠商呈送了 dexamethasone 與 bevacizumab 的交錯療效比較結果(mixed-treatment comparison, MTC)。

此一 MTC 比較結果，僅針對分支視網膜靜脈阻塞者，進行一項系統性文獻回顧步驟。最終納入分析的研究包括 GENEVA 試驗、一項非隨機試驗(比較雷射治療與模擬對照，n=78)、一項隨機試驗(比較雷射治療與 bevacizumab 治療，n=30)。療效指標為最佳矯正視力分數改善的情況。統計方法則使用 standard effect size model 以及 fixed-effects model 進行分析。

分析結果顯示，在試驗第 180 天時，dexamethasone 組的表現較 bevacizumab 組為差(-1.74 個字，95% CI -9.57 ~ 6.19)。但是，在試驗第 60 天時，dexamethasone 組表現較 bevacizumab 組為佳(2.55 個字，95% CI -5.28 ~ 10.48)。

(3) 委員會考量要點：

委員會綜合評估廠商的送審資料、證據審查團隊(Evidence Review Group, ERG)的評估結果、眼科專家以及病人代表的意見而做出以下結論。

- (a) 經過聆聽病人代表的意見後，委員會總結認為，由於視網膜靜脈阻塞造成的黃斑部水腫使得病人視力喪失的情況，的確會對病人的生活品質產生負面影響，故而，針對此類病人給予合宜的治療是有需求的。
- (b) 針對在英國國內，臨床上使用 triamcinolone 治療視網膜靜脈阻塞的問題，眼科專家表示，triamcinolone 處方(Kenalog formulation)在英國無法應用於眼部(contraindicated for ocular use)，另一方面，據製造 triamcinolone 可以使用於眼內的藥品(Trivaris)廠商表示，Trivaris 目前在英國買不到，在其他任何國家也無法獲得。綜合上述資料，委員會總結，triamcinolone 無法成為 dexamethasone 的比較藥品。
- (c) 針對在英國國內，臨床上使用 bevacizumab 治療視網膜靜脈阻塞的問題，委員會注意到 bevacizumab 並未獲得此一適應症的上市許可。而病人代表則表示，使用未獲得上市許可證的藥品，會讓他們對於沒有任何正式的藥品上市後監測情況表達關切之意，特別是在有另外的治療選擇存在而此一藥品又已經獲得上市許可的情況下。

委員會了解到在 NICE 進行科技評估時，只要比較藥品是臨床上常規

使用或者是目前現存的最佳治療方法，該藥品是否已經取得上市許可並不是選擇比較藥品的一項先決條件。

據眼科專家表示，目前 bevacizumab 被廣泛使用於一些醫療院所和 NHS。另一方面，一項小規模由廠商進行的調查結果也顯示英國的許多眼科醫師都在使用 bevacizumab。

綜合上述資料，委員會總結，bevacizumab 可以做為 dexamethasone 的一項比較品。

- (d) 針對使用雷射光凝治療術(laser photocoagulation)治療分支視網膜靜脈阻塞的問題上，首先，委員會了解到，廠商於分析資料中，納入分析的族群為無法接受雷射光凝治療術或者已經接受但是沒有療效的病人。再者，廠商定義無法接受雷射光凝治療術者，為黃斑部出血的病人。針對此一定義，眼科專家和諮詢專家認為，視網膜靜脈阻塞病人的病情表現，都會有一定程度上的黃斑部出血情況，而使用雷射光凝治療術治療的做法也相對主觀。

綜合上述資料，委員會總結，因為沒有其他相關的實證資料，故而，治療分支視網膜靜脈阻塞此一次族群時，dexamethasone 的治療應限制在無法接受雷射光凝治療術或者已經接受但是沒有療效的這群病人身上較為適宜。

- (e) 委員會同意眼科專家的意見，雖然安全性資料建議為期六個月的間隔治療，但是預期臨床醫師會在 4 個月的時候便給予病人再次注射治療。更頻繁的再次注射治療不被採用，因考量 dexamethasone 累積在眼內可能造成的副作用影響。
- (f) 在比較 dexamethasone 與 bevacizumab 的療效表現方面，根據間接比較 (mixed-treatment comparison) 的結果，在最佳矯正視力分數改善情況此一指標上，dexamethasone 的表現僅在試驗第 60 天的時候略好 (marginally favourable) 於 bevacizumab，試驗第 180 天的結果便轉為 bevacizumab 的表現略好於 dexamethasone。無論如何，由於在這兩個時間點的估計值，其信賴區間都比較寬，所以，無法確切地得出結論知道何者療效表現較佳。另一方面，委員會也同時注意到，證據審查團隊對於此一間接比較的完整性所表達的疑慮。
- (g) 在討論到藥物給予方式以及藥物副作用等問題，(包括感染、針頭恐懼症 needle phobia)，根據眼科專家意見，dexamethasone 所使用的針頭較現行治療所使用的針頭大，在副作用方面有眼內壓增高與白內障等。另一方面，使用 bevacizumab 治療則病人需要接受較多次數的注射，

較容易引發感染的問題。除此之外，也有無菌眼內炎(sterile endophthalmitis)的通報(罕見)。

綜合上述資料，委員會總結，dexamethasone 的藥物相關副作用預期將會比 bevacizumab 更嚴重也更難處理。

(四)其他醫療科技評估組織

1. SMC (蘇格蘭) [11-13]

在蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)網頁上共可以搜尋到3份報告與本案申請藥品相關。分別是公告於2010年11月、2011年11月以及2012年5月者(即廠商送審一次，申覆兩次)。由於SMC所評估之臨床試驗與加拿大、英國相同，故而，以下僅簡要列出每份報告之結論與說明，以供參考：

(1)SMC No. (652/10) – 05 November 2010

(a)建議內容：

不建議收載 dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex)用於蘇格蘭。

(b)評估適應症內容：

治療成年病患因中央或分支視網膜靜脈阻塞之後的黃斑部水腫。

(c)說明：

根據兩個第三期臨床試驗結果，試驗第90天時，dexamethasone 700mg intravitreal implant 組受試者在最佳矯正視力分數改善至少15個字以上的比例，優於模擬對照組的受試者。長期治療效果則仍未定。

整體而言，廠商並未呈送充分且穩健(robust)的臨床療效以及經濟分析以獲得收載許可。

(2)SMC No. (652/10) – 04 November 2011 (Resubmission)

(a)建議內容：

不建議收載 dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex)用於蘇格蘭。

(b)評估適應症內容：

治療成年病患因中央或分支視網膜靜脈阻塞之後的黃斑部水腫。

(c)說明：

委員會考量到比較品選擇的問題。廠商原本呈送以模擬對照做為比較品的試驗，在經過SMC要求後亦呈送 dexamethasone 與 ranibizumab 以及 bevacizumab 的比較分析結果。

Ranibizumab 於2011年5月獲得蘇格蘭地區的上市許可，適應症為成年病患由中央或分支視網膜靜脈阻塞後的黃斑部水腫引發的視力降低。最

近，rabibizumab 也獲得 SMC 收載，給付給患有中央視網膜靜脈阻塞的病人。

間接比較(naïve indirect comparison)僅納入患有中央視網膜靜脈阻塞的病人。結果顯示，與 ranibizumab 相較，dexamethasone 療效較差。但是，SMC 認為該份比較分析缺乏數據充份說明(transparency)以及穩健的架構。

整體而言，廠商並未呈送充分且穩健(robust)的臨床療效以及經濟分析以獲得收載許可。

(3)SMC No. (652/10) – 04 May 2012 (2nd Re-Submission)

(a)建議內容：

建議收載 dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex)用於蘇格蘭，但是給予給付限制。

(b)評估適應症內容：

治療成年病患因中央或分支視網膜靜脈阻塞之後的黃斑部水腫。

(c)說明：

SMC 給付限制：用於有黃斑部水腫的成年病人，

(i)繼發於中央視網膜靜脈阻塞之後，和

(ii)分支視網膜靜脈阻塞，但是因為黃斑部出血臨床上不適合接受雷射手術治療者，或者是之前已經接受過雷射手術治療但失敗者。

根據兩個第三期臨床試驗結果，試驗第 90 天時，dexamethasone 700mg intravitreal implant 組受試者在最佳矯正視力分數改善至少 15 個字以上的比例，優於模擬對照組的受試者。長期治療效果則仍未定。

(五)其他

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

(1) EMBASE 搜尋

(A) 搜尋策略

透過 Embase 文獻資料庫，於民國 101 年 08 月 27 日，用(ozurdex, BRVO, CRVO) 做為關鍵字，並設定以英文發表於 2009~2013 年之研究，進行文獻搜尋的步驟。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。搜尋策略請參閱附錄表一。

(B) 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方

法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：中央或分支視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫的病人 排除條件：無
Intervention	ozurdex
Comparator	未設限
Outcomes	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析類

(C) 搜尋結果

首先，遵循上述之搜尋策略，共得到系統性文獻回顧或統合分析類文獻 3 篇。之後，經過摘要(abstract)閱讀並篩選，排除一篇治療指引、一篇經濟分析，共有一篇文獻被納入討論。這篇發表於 2011 年的文獻[14]，主要是以系統性文獻回顧的方式，探討視網膜經脈阻塞的疾病負擔。總結來說，這篇文獻的研究 (population-based studies) 結果顯示，分支視網膜靜脈阻塞的盛行率為 0.5% ~2.0% 間，中央視網膜靜脈阻塞的盛行率為 0.1% ~ 0.2% 之間。15 年累積發生率(the 15-year incidence rate)，分支視網膜靜脈阻塞估計為 1.8%，中央視網膜靜脈阻塞估計為 0.5%。

(2) Cochrane Library 搜尋

在 Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字 “dexamethasone intravitreal implant”，共可獲得系統性文獻回顧類報告一篇，惟其研究方向乃針對「糖尿病患者」黃斑部水腫之類固醇玻璃體內治療，與本案討論範圍有所差異，故此處將予以略過不提。

2. 廠商送審資料

由於廠商擬申請健保以第一類突破創新新藥價格給付 Ozurdex，故而，於臨床療效部分，進行系統性文獻回顧以證明 Ozurdex 的療效顯著優於現行治療方案。

(1) 執行方法學

依據 AMSTAR 品質評估方法學，廠商所進行的系統性文獻回顧步驟，整體而言，對於被納入分析的文獻，有清楚的篩選流程說明，對於被排除的文獻，也列出排除理由，並附上所有搜尋到文獻的英文摘要並給予品質評估。然而，仍有以下幾項，值得我們一起再探討：

1. 根據廠商送審資料第 44~45 頁「篩選文獻流程圖」所述，所有 “potentially ME following RVO relevant literatures” 應為 31 篇 (EMBASE 搜尋結果)，在排除病人群與研究方法不符合者之後，僅有一篇文獻被納入分析，(即 GENEVA study)，並無法進行統合分析，(同廠商於送審資料第 55 頁之說明)，然而，在送

審資料第 46 頁「文獻整理表」，卻表列 GENEVA study 於「所有用於統合分析章節的研究文獻」中，不免造成困擾。

2. 被納入於「其他支持性證據」章節之文獻的篩選邏輯與論證主題，因為沒有給予任何說明，故我們無法確定由查驗中心所歸納出來此 9 篇文獻的訴求(所欲補強其他資料不足之處)，是否與廠商的訴求一致。
3. 所納入之文獻，是否有利益衝突(conflict of interest)的問題，並未提及。

(2) 其他問題點

(a) 給付條件

依據廠商檢附資料，在衛生署即將核給之適應症內容為『給予 18 歲以上，因 BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion) 或 CRVO (Central Retinal Vein Occlusion) 導致黃斑部水腫，使視力下降至「0.4 以下」達六週以上者。』然而，在廠商建議之健保給付規定中，則建議用於病眼視力介於「0.05 與 0.5 之間」；似乎標準有所不同。

(b) 療效比較品選擇

廠商於送審資料第 21 頁「參考品選擇」章節內，所考量的可能參考品選項，並未納入雷射光凝治療術此一治療選擇(健保已給付)。

由目前國外治療指引、國內專家意見，抑或是 Allergan Pharmaceuticals Ireland 送歐洲藥品管理局(EMA)之評估資料[15]可瞭解到，目前治療中央或分支視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫的病人，可能的治療選項包括雷射光凝治療術、仿單核准適應症外使用藥物(血管內皮生長因子抑制劑，VEGF inhibitors，如 bevacizumab、ranibizumab)以及類固醇類藥物(如 triamcinolone acetonide)等。

雖然有某些治療指引建議將玻璃體內注射類固醇或血管內皮生長因子抑制劑，作為治療某種情況下之 BRVO 或 CRVO 患者的首選方案。但另一方面，也有文獻提及，雷射治療為治療視網膜靜脈阻塞之 gold standard[16]。此外，不同國家的治療首選亦不同，根據一篇發表於 2012 年的研究結果顯示[17]，在德國有非常高的比例(95%~98%的治療方式)是使用雷射治療，在法國則有 63%~67%的治療方式是使用 triamcinolone 注射。

再者，根據 Ozurdex 的兩個樞紐試驗(Study 206207-008 & 009)得知，其所納入試驗之受試者中，65%為 BRVO 患者，其中約 50%受試者黃斑部水腫發生在 90~179 天間，約 25%發生在 180~269 天之間。換言之，若根據英國皇家眼科醫學院的治療

指引建議，如果病人的黃斑部水腫出現在非缺血性 BRVO 發生 3 個月後，應考慮給予雷射光凝治療術(laser photocoagulation) 或者藥物治療(缺血性 BRVO 則給予觀察處理)。

綜合以上各方資料，查驗中心對於可能的療效參考品選擇上，建議不能完全排除雷射光凝治療術此一治療選項。

(c) 執行摘要

廠商於送審資料第 38 頁「執行摘要」第二段的說明「台灣目前取得相同適應症的藥物 Lucentis，尚未取得健保給付(2012 年 7 月 1 日查健保網站)，做為療效參考品，另於文件十中做討論分析。由於目前無藥物核准給付用於治療 RVO 導致黃斑部水腫，Ozurdex 的核價參考品為觀察組，在 GENEVA study 中是 Sham 模擬治療組，以直接比較方式進行『證明突破創新新藥之療效顯著性』。」

根據文字中的描述，廠商的意見應是以 Lucentis 做為療效參考品以展現 Ozurdex 的突破創新表現。然而，在送審資料中，僅在第 66 頁之文件九「療效參考品-Lucentis 討論」章節內，部分引用英國 NHS 委託 NIHR(National Institute for Health Research) 證據審查團隊(Evidence Review Groups, ERG) 評值英國廠商 Novartis Pharmaceuticals 於 Lucentis (ranibizumab) 送審資料中所進行的間接比較結果，以及證據審查團隊自行進行的一項間接比較結果(adjusted indirect comparison)，對於間接比較的執行過程說明則付之闕如。除此之外，值得注意的地方是，前述兩份間接比較結果皆是以英國國內治療視網膜靜脈水腫的常用治療方案做為可能的考量對象，並依 BRVO、CRVO 與缺血性/非缺血性分別進行比較。Dexamethasone 與 ranibizumab 的間接比較僅為比較之其中一項內容而已(在 CRVO 部分，比較最佳支持治療《僅適用於缺血性 CRVO 病人》、bevacizumab 以及 dexamethasone intravitreal implant。在 BRVO 部分，比較最佳支持治療《僅適用於缺血性 BRVO 病人》、bevacizumab、dexamethasone intravitreal implant 以及雷射治療。)

本案申請廠商所言「台灣目前取得相同適應症的藥物 Lucentis，尚未取得健保給付(2012 年 7 月 1 日查健保網站)，做為療效參考品，另於文件十中做討論分析。」然而，文件十部分為「討論與結論」章節，內容為結論要點，並未額外提供任何資料以供參考。

四、療效評估結論

1. 加拿大、澳洲、英國等國之評估報告

(1) 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 藥物專家委員會(CDEC)於 2012 年 4 月 25 日做出最終決議，建議不收載 dexamethasone intravitreal implant。

建議理由：

- 基於兩個雙盲隨機試驗結果的合併資料，由於中央視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫的病人，視力準確度達到 15 個字或以上的比例，試驗組的表現明顯優於模擬對照組，不過這樣的結果僅在試驗第 30 天和 60 天的時候呈現出來，試驗第 90 天和 180 天則否。
- 基於療效持續時間的不確定性，所以委員會認為 dexamethasone intravitreal implant 的成本效益結果也具有相當的不確定性(與模擬對照比較)。

(2) 澳洲 PBAC

至民國 101 年 8 月 2 日止查無資料。

(3) 英國 NICE

英國 NICE 於 2011 年 7 月公告其第 229 號科技評估指引 “Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. 指引建議：

- (a) dexamethasone intravitreal implant 可做為繼發於中心視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫病人的一項治療選擇。
- (b) dexamethasone intravitreal implant 可做為繼發於分支視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫病人的一項治療選擇，當
 - 雷射光凝治療無效後；或
 - 因為黃斑出血的程度不適合接受雷射光凝治療。
- (c) 目前正在接受 dexamethasone intravitreal implant 治療因分支視網膜靜脈阻塞之黃斑部水腫的病人，如果他(她)們不符合上述第二項的使用限制，他(她)們可以有權繼續接受 dexamethasone intravitreal implant 治療，直到他(她)們的臨床醫師認為應該停藥為止。

2. 電子資料庫的文獻搜尋結果

透過 Embase 文獻資料庫，於民國 101 年 08 月 27 日，用 (ozurdex, BRVO, CRVO) 做為關鍵字，並設定以英文發表於 2009~2013 年之研究，進行文獻搜尋的步驟。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。遵循上述之搜尋策略，共得到系統性文獻回顧或統合分析類文獻 3 篇。之後，經過摘要(abstract)閱讀並篩選，排除一篇治療指引、一篇經濟分析，共有一篇文獻被納入討論。這篇發表於 2011 年的文獻[14]，主要是以系統性文獻回顧的方式，探討視網膜經脈阻塞的疾病負擔。總結來說，這篇文獻的研究 (population-based studies) 結果顯示，分支視網膜靜脈阻塞的盛

行率為 0.5% ~2.0% 間，中央視網膜靜脈阻塞的盛行率為 0.1% ~ 0.2% 之間。分支視網膜靜脈阻塞之 15 年累積發生率估計為 1.8%，中央視網膜靜脈阻塞估計為 0.2%。

在 Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字 “dexamethasone intravitreal implant”，共可獲得系統性文獻回顧類報告一篇，惟其研究方向乃針對「糖尿病人」黃斑部水腫之類固醇玻璃體內治療，與本案討論範圍有所差異，故而，此處將予以略過不提。

3. Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) 樞紐試驗

(Study 206207-008 & 206207-009)

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)於 2010 年所公布的評估報告[15]，2009 年 2 月廠商 Allergan Pharmaceuticals Ireland 遞交送審資料申請歐盟地區的藥品上市許可，申請適應症內容為「Ozurdex is indicated for the treatment of adult patients with macular oedema following either Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) or Central Retinal Vein Occlusion (CRVO).」。

廠商於送審資料中提供兩個第三期臨床試驗(Study 206207-009 & 206207-008)結果，用以證明 Ozurdex 在治療黃斑部水腫的療效與安全性。這兩個試驗的試驗設計相同，皆為隨機、模擬對照(sham-controlled)、多中心、前瞻、雙盲、平行分組、為期六個月的試驗，並在試驗 6 個月結束後有一為期 6 個月的非盲性延伸試驗期(open label extension)，用以評估 700 μ g 和 350 μ g dexamethasone 在治療因 BRVO (branch retinal vein occlusion)或 CRVO (central retinal vein occlusion)所導致的黃斑部水腫方面的療效與安全性差異。

受試者主要納入條件為：

- 男性或女性、年齡在 18 歲以上；
- 進入本試驗前，由於 CRVO (central retinal vein occlusion)所導致的黃斑部水腫至少 6 週~9 個月；或者，進入本試驗前，由於 BRVO (branch retinal vein occlusion)所導致的黃斑部水腫至少 6 週~12 個月，最佳矯正視力分數(best-corrected visual acuity, BCVA)在 34~68 個字間；
- 視網膜厚度經由眼底光學同調斷層掃描(optical coherence tomography, OCT)大於等於 300 μ m；
- 如果兩隻眼睛都符合條件，則會選擇患病期較短者作為試驗對象。

受試者在首次訪視時被給予 DEX 700、DEX350 或者模擬對照。符合條件進入 6 個月非盲性延伸試驗期的病人，則在第 180 天的訪視時開始新的治療，即被給予一次 DEX 700 注射治療並追蹤 6 個月(re-treated population)。有一些受試者僅在試驗開始的時候接受一次注射治療並被持續追蹤 12 個月(single treatment population)。

主要療效指標，在 Study-008 為意圖治療族群(intention to treat population, ITT)的最佳矯正視力分數在試驗的 90 天時，視力改善達 15 個字或以上的比例；在 Study-009 為意圖治療族群的最佳矯正視力分數在試驗的 180 天時，視力改善達 15 個字或以上的比例。

試驗 008 結果顯示，意圖治療族群的最佳矯正視力分數，在試驗的 30、60、90 天時視力改善達 15 個字或以上的比例，DEX700 與 DEX350 組較模擬對照組明顯為佳。DEX700 與模擬對照組在試驗第 90 天的比較結果具統計顯著意義($p=0.008$)。DEX700 組與 DEX350 組間的表現則沒有差異(詳細數據請參考附錄一諸表)。試驗 009 結果則顯示，意圖治療族群的最佳矯正視力分數，在試驗的 30、60、90 天時視力改善達 15 個字或以上的比例，DEX700 與 DEX350 組較模擬對照組明顯為佳。在試驗第 180 天時，DEX700 組與模擬對照組間的差異(95%信賴區間 6.5%, -0.9% to 13.9%; $p=0.087$)，以及 DEX350 組與模擬對照組間的差異(95%信賴區間 5.1%, -2.3% to 12.4%; $p=0.180$)，皆未達到統計顯著。DEX700 組與 DEX350 組間的表現亦未有所差異(詳細數據請參考附錄一諸表)。

藥物安全性部份，在兩個樞紐試驗最初六個月試驗期間，大部分試驗組的受試者(72%)都經驗過至少一次的副作用反應。最常見的副作用是眼內壓增高。如果將兩個試驗的資料綜合起來看，DEX700 組的副作用發生率 5.0% (21/421)，DEX350 組的副作用發生率 6.6% (27/412)，模擬對照組為 5.9% (25/423)。受試眼睛的副作用發生率也在第二次 DEX700 注射後有所增加(所有的副作用比例，初始治療期 79% vs. 非盲性延伸試驗期 85%)。但是，目前並無證據顯示眼內壓有持續累積的情形，而大部分眼內壓升高的受試者並不需要給予手術治療，僅以降眼壓藥保守處置即可。

關於 Ozurdex 重複治療的問題，委員會做出之建議，請參考附錄一第 6 點「CHMP 委員會考量要點」內容 (此一部份內容將置於歐盟國家仿單 4.2 商品特性總結章節 SPC)。

4.療效比較品的選擇

因 BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion)或 CRVO (Central Retinal Vein

Occlusion) 導致黃斑部水腫的選擇治療方案目前有：觀察治療、bevacizumab 注射(off-label use)、ranibizumab 注射、triamcinolone acetonide 注射以及雷射治療等。本案申請藥品 Ozurdex 之療效比較品有一直接比較試驗(與觀察治療直接比較，即樞紐試驗內容)，兩個間接比較試驗(分別與 bevacizumab、ranibizumab 間接比較，為國外廠商送英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 申請給付時之資料；目前僅搜尋到 dexamethasone 與 ranibizumab 之部份間接比較資料，dexamethasone 與 bevacizumab 之間接比較資料則並未搜尋到)。

由於目前沒有任何國內在治療此類病症之數據資料(最常使用治療)可供參考，又，在治療 BRVO 與 CRVO 病人時，僅有其中一部分病人(缺血性/非缺血性)適合接受觀察治療或雷射治療。故而，在療效比較品部分，將並列上述之所有可能方案，(無先後偏好)，即觀察治療、bevacizumab 注射(off-label use)、ranibizumab 注射、triamcinolone acetonide 注射以及雷射治療。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/EMBASE 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	發布於 2012 年 4 月 25 日。
PBAC（澳洲）	至 2012 年 8 月 29 日止查無資料。
NICE（英國）	發布於 2011 年 7 月。
其他	<ol style="list-style-type: none"> 1. 英國 SMC（蘇格蘭）：發布於 2012 年 5 月 4 日。 2. PubMed、EMBASE、CRD、Cochrane 與 CETD & CEPS 資料庫，未尋獲符合收錄條件的成本效果分析。 3. 廠商未提供台灣成本效果分析報告。

（一）CADTH（加拿大）

依據加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee，以下簡稱 CDEC）於 2012 年 4 月發布的最終建議[7]，不建議收載 dexamethasone intravitreal implant 用於因中央視網膜靜脈阻塞（central retinal vein occlusion，以下簡稱 CRVO）導致黃斑部水腫的病人，理由如下：1. 合併分析兩項隨機分派對照試驗之結果，在 CRVO 續發黃斑部水腫的病人群中，相較於模擬對照組（Sham），dexamethasone intravitreal implant 組有較高比例的受試者達到視力表進步 15 個字母以上^a，惟前述結果僅限於治療後第 30 天或 60 天，兩組在治療後 90 天或 180 天無異。2. 由於療效維持期間的不確定性極高，CDEC 認為 dexamethasone intravitreal implant 之成本效益亦具相當的不確定性。

廠商申請文件係採用成本效用分析（cost-utilization analysis，以下簡稱 CUA），比較 dexamethasone intravitreal implant 相對於模擬治療用於因 CRVO 導致黃斑部水腫且視力受損的病人，其治療後終生的成本效益。使用馬可夫模型（Markov model），該模型依健康情況將病人分為七個狀態：包含六個依最佳矯正視力區分的健康狀態與死亡狀態；轉移機率係來自兩項樞紐試驗之合併分析；

^a 測量工具為 ETDRS 視力表（Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study visual acuity chart），將具臨床意義之變化定義為 5 到 10 個字母，將具臨床意義之中等程度變化定義為增加或減少 15 個字母。

假設病人進入模型的前三年間每六個月接受一次注射，並假設病人停止治療後視力停留在第三年的最佳矯正視力，基礎方案分析指出相較於模擬治療，dexamethasone intravitreal implant 每增加一單位經健康生活品質校正人年數（quality-adjusted life-years，以下簡稱 QALYs）的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）為 21,568 加幣。

然而 Common Drug Review（以下簡稱 CDR）認為廠商提供的經濟評估具有以下兩點限制，恐致結果的不確定性：1. 廠商執行之 CUA 採用安慰劑為對照，未選用其他臨床治療選項為對照（active comparators）；2. 考量兩項臨床試驗僅追蹤治療結果至六個月，且 dexamethasone intravitreal implant 組具較高視力改善比例的優勢僅限於治療後 30 天或 60 天，兩組在治療後 90 天或 180 天無異；前述療效證據未能支持廠商 CUA 採用長期療效、終生維持最佳矯正視力之假設。據此，CDR 認為即使廠商係依仿單假設每六個月重複治療一次，但 dexamethasone intravitreal implant 之成本效益仍具相當的不確定性。

最後 CDEC 形成建議的經濟考量，主要是 dexamethasone intravitreal implant 之成本效益的不確定性高，故不建議收載。

(二)PBAC（澳洲）

截至 2012 年 8 月 29 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee）於針對 dexamethasone intravitreal implant 進行之醫療科技評估報告。

(三)NICE（英國）

英國國家臨床卓越研究院（National Institute for Health and Clinical Excellence，以下簡稱 NICE）在 2011 年 7 月發布的 NICE 科技評值指引報告（technology appraisal guidance 229）[10]，建議 dexamethasone intravitreal implant 用於以下病人群：

1. 因 CRVO 導致黃斑部水腫的病人；
2. 因分支視網膜靜脈阻塞（branch retinal vein occlusion，以下簡稱 BRVO）導致黃斑部水腫的病人，限用於經雷射光凝治療無效者或因黃斑出血程度不適合接受雷射光凝治療者；
3. 正在接受 dexamethasone intravitreal implant 治療的 BRVO 病人，若不符合前述

規定，仍可持續治療直到臨床醫師判定適合停止治療為止。

廠商申請資料提供一則 CUA，比較 dexamethasone intravitreal implant、bevacizumab (Avastin[®]，NICE 評值委員會建議對照方案) 與觀察追蹤三個治療選項，用於因 CRVO 或 BRVO 導致黃斑部水腫且視力受損的病人，其治療後終生的成本效益。使用馬可夫模型 (Markov model)，該模型依病人的最佳矯正視力區分為五個健康狀態 (最佳組為 ETDRS 視力表 ≥ 69 個字母，最差組為 ≤ 38 個字母) 與死亡狀態，模型循環週期參考樞紐試驗的評估時間，訂為治療後第一、二、三及六個月，其後固定循環週期為六個月。模型假設 90% 分析對象的黃斑部水腫發生在視力較差側眼，並假設約有 6.5% 病人對側眼亦發生黃斑部水腫；關於治療期間，假設 BRVO 病人治療 2.5 年，CRVO 病人治療 3 年，每六個月注射 dexamethasone intravitreal implant 一次。

療效證據可概分為二：首先，dexamethasone intravitreal implant 與觀察追蹤的比較療效係來自兩項樞紐試驗的合併分析；其次，dexamethasone intravitreal implant 與 bevacizumab (Avastin[®]) 的比較療效係來自一項多重比較分析 (mixed treatment comparison)，惟該分析僅限於 BRVO 病人群，CRVO 病人群因欠缺療效證據支持，廠商假設 dexamethasone intravitreal implant 與 bevacizumab (Avastin[®]) 的療效相當，以最低成本分析 (cost-minimisation analysis) 比較兩方案之成本。廠商模型假設治療期間視力可維持，治療停止後視力可維持終生；並假設相較於弱視 (最佳矯正視力 ≤ 38 個字母者)，眼盲者的死亡風險 (hazard ratio) 為 1.54。

基礎方案分析結果指出，相較於觀察追蹤，dexamethasone intravitreal implant 每增加一單位 QALY 的 ICER 值為 17,558 英鎊，次族群分析顯示在 CRVO、BRVO 因黃斑出血程度不適合接受雷射光凝治療者、BRVO 經雷射光凝治療無效者的 ICER 值依序為 16,522 英鎊/QALY、17,741 英鎊/QALY 與 6,361 英鎊/QALY。而相較於 bevacizumab (Avastin[®])，在 BRVO 病人群中 dexamethasone intravitreal implant 的 ICER 值為 1,927 英鎊/QALY；在 CRVO 病人群中 dexamethasone intravitreal implant 為成本較低的治療選項。

ERG (evidence review group^b) 評估廠商提供之 CUA，針對關鍵參數與假設執行敏感度分析，經彙整為以下四項：1. 測試外推 (extrapolation) 停止治療後的轉移機率之假設；2. 調整重複治療的比例 (依樞紐試驗之延伸追蹤假設 CRVO 病人群重複治療比例為 85.7%，BRVO 病人群則為 78.8%)；3. 調整眼盲或弱視照護成本的試算方式，例如眼盲成本僅限於雙眼眼盲者、減少弱視個案後續照護成本的節約等；4. 修改 bevacizumab (Avastin[®]) 之成本估計值，例如考慮

^b 協助 NICE 單一科技評估過程中廠商申請資料審閱之小組，由簽約之外部學術卓越中心所組成，本案係由 University of Aberdeen 之 Aberdeen HTA Group 承接評估。

bevacizumab (Avastin[®]) 單瓶分用的可能性、治療頻率、給藥相關醫療費用等。

綜合廠商申請資料與 ERG 評估報告，評值委員會就 dexamethasone intravitreal implant 的成本效益有以下結論：就現有的療效證據，確實不易確認 dexamethasone intravitreal implant 與 bevacizumab (Avastin[®]) 的比較療效，故兩項治療在最低成本分析的結果仍具不確定性；另一方面 CUA 經調整委員會的各項建議，相較於觀察追蹤，dexamethasone intravitreal implant 的 ICER 值約為 26,300 英鎊/QALY。

據此，評值委員會認為 dexamethasone intravitreal implant 在英國 NHS 應屬符合成本效益之治療選項，建議收載；繼而考量收載條件，最終依 CUA 之次族群分析結果，就 BRVO 導致黃斑部水腫的病人，限用於經雷射光凝治療無效者或因黃斑出血程度不適合接受雷射光凝治療者。

(四)其他醫療科技評估組織

1、SMC (蘇格蘭)

由 Scottish Medicines Consortium (以下簡稱 SMC) 尋獲兩則 dexamethasone intravitreal implant 評值紀錄：首先在 2011 年 12 月發布的第 751/11 號建議，評估適應症為非感染性葡萄膜炎 (non-infectious uveitis) 之眼後房發炎的成年病人，由於廠商未提供申請資料，故不建議收載[19]。

其後 SMC 於 2012 年 5 月發布的第 652/10 號建議[13]，建議收載 dexamethasone intravitreal implant 用於「因 CRVO 導致黃斑部水腫的病人」及「因 BRVO 導致黃斑部水腫且因臨床考量不適用雷射光凝治療的病人，包括黃斑出血程度不適合雷射光凝治療者或經雷射光凝治療無效者」。

廠商申請主動要求限縮評值範圍至「因 CRVO 導致黃斑部水腫的病人」及「因 BRVO 導致黃斑部水腫且不適用或經雷射光凝治療無效者」，申請文件係採用 CUA 比較 dexamethasone intravitreal implant 相對於觀察追蹤，用於因 CRVO 或 BRVO 導致黃斑部水腫、視力受損且不適合雷射光凝治療的病人，其治療後終生的成本效益。使用馬可夫模型 (Markov model)，該模型依病人的最佳矯正視力區分為數個健康狀態 (最佳組為 ETDRS 視力表 ≥ 69 個字母，最差組為 ≤ 38 個字母)，模型循環週期參考樞紐試驗的評估時間，訂為治療後第一、二、三及六個月，其後固定循環週期為六個月，基礎方案分析模擬在視力較差側眼發生黃斑性水腫的病人中，有部分雙眼皆出現黃斑性水腫的狀況。

療效證據係來自兩項樞紐試驗的合併分析，其中 dexamethasone intravitreal implant 組追蹤 12 個月，而模擬對照組僅追蹤六個月，轉移機率係取自樞紐試驗

的病人資料，而重度視力障礙導致死亡風險增加等參數則是取自文獻，且在敏感度分析中排除重度視力障礙增加死亡風險的假設。

效用權重係以 National Eye Institute Visual Function Questionnaire 系列中 Visual Function Questionnaire Utility Index (以下簡稱 VFQ-UI) 為基礎，VFQ-UI 係以時間交換法 (time trade-off) 測量 607 位受訪者對視力的偏好，由受訪者較佳視力眼與較差視力眼的差距，衡量兩眼視力差距所致的遞增效益。追蹤成本與資源耗用由四位在蘇格蘭執業的眼科醫師提供意見，而眼盲的照護成本係來自一則評估老年黃斑部病變的醫療科技評估報告。

基礎方案分析結果指出，相較於觀察追蹤，dexamethasone intravitreal implant 每增加一單位 QALY 的 ICER 值為 17,182 英鎊，次族群分析顯示在 CRVO、BRVO 因黃斑出血程度不適合雷射光凝治療者、BRVO 經雷射光凝治療無效者的 ICER 值依序為 17,323、16,288 與 3,274 英鎊/QALY。

SMC 認為廠商以觀察追蹤作為對照應屬合理，主要係因為 bevacizumab (Avastin[®]) 在蘇格蘭屬仿單核准適應症外使用藥物 (off-label use)，而 ranibizumab (Lucentis[®]) 在 2011 年 11 月方獲 SMC 建議收載，在廠商申請之際未有其他合適的臨床治療為對照。

SMC 認為廠商之 CUA 具有以下四點限制，恐致結果的不確定性：1. 兩項樞紐試驗合併分析結果顯示兩組達視力改善的比例無異，且現有療效證據亦未能支持長期療效與重複治療的效益；2. 廠商依 2011 年健康與社會照護單位成本報告更新眼盲的照護成本，惟此估計值為舊有數據的兩倍，若採用 2009 年的估計值，三個次族群的 ICER 值將上升至 24,000、25,000 與 11,000 英鎊/QALY；3. 由於缺乏重複治療的療效證據，廠商模型假設後續重複治療的療效與第二次治療相當；4. 廠商模型未列計副作用所致的健康生活品質損失，惟廠商提出樞紐試驗觀察到的副作用為暫時性且多與最佳矯正視力相關(意即以最佳矯正視力為觀測指標，可同時呈現治療效果與副作用的影響)，同時廠商提供一項敏感度分析，結果指出此項假設僅微幅增加 ICER 值，對分析結果影響不大。

在財務衝擊部分，廠商估計建議收載的前五年間，dexamethasone intravitreal implant 逐年的淨預算約為 37 萬英鎊到 110 萬英鎊；由於對照是觀察追蹤，故引進 dexamethasone intravitreal implant 將不會取代任何現行藥物，未有預算節省。

最後，SMC 通盤考量相對療效、相對安全性、臨床效果、成本效益與財務衝擊，建議收載 dexamethasone intravitreal implant 用於「因 CRVO 導致黃斑部水腫的病人」及「因 BRVO 導致黃斑部水腫且因臨床考量不適用雷射光凝治療的病人，包括黃斑出血程度不適合雷射光凝治療者或經雷射光凝治療無效者」。

(五)其他

經搜尋 PubMed、EMBASE、CRD、Cochrane 與 CETD & CEPS 電子資料庫，並依本案收案條件（如下表），於 2012 年 8 月 22 日進行搜尋（搜尋記錄請參見附錄表二），未查獲評估 dexamethasone intravitreal implant 的成本效果分析或國內之成本分析。

Population	Patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion
Intervention	dexamethasone intravitreal implant OR Ozurdex OR Posurdex
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness.
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only), quality of life studies.
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

若放寬語言的收錄條件（不限於英文），則申請廠商提供一則經濟評估研究比較 dexamethasone intravitreal implant 與觀察追蹤，惟該文章係以義大利文撰寫，僅得以由英文摘要節錄該研究方法與結果如下（表一）。該研究係依義大利健康照護觀點執行之 CUA，基礎方案分析以 65 歲罹患 RVO 續發黃斑部水腫之病人為分析對象，並採用馬可夫模型模擬病人終生的健康結果與成本（此模型與檢送 NICE 申請文件相同）。基礎方案分析結果顯示相較於觀察追蹤，dexamethasone intravitreal implant 的 ICER 值為 31,148 歐元/QALY，敏感度分析結果顯示 ICER 值皆低於 45,000 歐元/QALY[20]。

另一方面，若放寬發表型態的收錄條件（不限於學術期刊），則有三則相關的研討會論文，惟該研究僅有摘要，僅得以由摘要節錄研究方法與結果如下（表一）。其中 Hayward 等人[21]與 Almond 等人[22]發表的兩則研究，係依英國 NHS 觀點執行，其研究方法與結果請參見前（三）NICE（英國）的說明與討論。

而 Kowalski 等人發表的研究，則是採用美國付費者觀點執行 CUA，基礎方案分析以 65 歲罹患 RVO 續發黃斑部水腫之病人為分析對象，並採用馬可夫模型模擬病人終生的健康結果與成本。基礎方案分析結果顯示相較於觀察追蹤，dexamethasone intravitreal implant 用於 CRVO 病人的 ICER 值為 20,597 美金/QALY，用於 BRVO 病人的 ICER 值為 23,416 美金/QALY，機率性敏感度分析若以五萬美金為閾值，則在 CRVO 病人群中符合成本效益的比例為 92%，在 BRVO 病人群則為 87%[23]。

表一 與本申請藥品相關之成本效益文獻研究架構^A

作者 (發表 時間)	國家, 觀點	分析方法, 決策分 析模型	模 擬 期 間	對象	評估治療介入
Kowalski et al. (2012) [20]	Italy, national healthcare system	CUA, Markov model	終 生	65歲RVO續發黃斑部 水腫病人	1. dexamethasone intravitreal implant 2. 觀察追蹤
Kowalski et al. (2011) [23]	US, payer	CUA, Markov model	終 生	65歲RVO續發黃斑部 水腫病人	1. dexamethasone intravitreal implant , 三年內治療六次 2. 觀察追蹤
Hayward et al. (2011) [21]	UK, NHS	CUA, Markov model	終 生	RVO 續發黃斑部水腫 病人，次族群 1. CRVO 2. BRVO 且黃斑出 血程度不適合雷 射光凝治療者 3. BRVO 經雷射光 凝治療無效者	1. dexamethasone intravitreal implant 2. 觀察追蹤
Almond et al. (2011) [22]	UK, NHS	CUA, Markov model	終 生	BRVO 續發黃斑部水 腫病人，次族群	1. dexamethasone intravitreal implant，三年內平 均治療 2.24 次 2. bevacizumab 三年內 平均治療 9.96 次

^A CUA 指成本效用分析 (cost-utility analysis)；RVO 指視網膜靜脈阻塞 (retinal vein occlusion)；CRVO 指中央視網膜靜脈阻塞 (central retinal vein occlusion)；BRVO 指分支視網膜靜脈阻塞 (branch retinal vein occlusion)。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

本品係以第一類新藥申請收載，若經藥事小組委員認定其臨床價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若本品不為第一類新藥，則 CDE 參照全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範^c，建議核價參考品之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2012 編碼為 S01BA01，屬「S01B：

^c 依據全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，核價參考品選取原則依序為：1. 依 ATC 分類為篩選基礎；2. 原則上以同藥理作用或同治療類別之藥品為選取對象；3. 若有執行臨床對照試驗(head-to-head comparison)之藥品，列為重要參考；4. 新藥經醫、藥專家審議認定有臨床價值者，依選取參考品之同成分規格之原開發廠藥品為核算基準。

Antiinflammatory agents」的「S01BA：Corticosteroids, plain」類[24]；經查詢衛生署藥物、醫療器材、化妝品許可證登錄系統，同屬 S01BA01 共有 21 筆記錄，惟其劑型皆為滴劑、藥膏等外用藥，且適應症皆不含 RVO 續發黃斑部水腫[25]。

若放寬 ATC/DDD Index 的搜尋條件，同屬 S01BA 類的藥品共有 15 種成分，曾有報告指出玻璃體內注射 triamcinolone (S01BA05) 得用以治療黃斑部水腫[26]，然我國衛生署藥物許可證查詢系統，成分含 triamcinolone 共有 441 筆記錄，然而其中無 ATC 屬 S01BA05 的產品[25]。

進而考量本品之申請適應症，雖然我國全民健康保險未收載 RVO 續發黃斑部水腫之用藥，經查我國衛生署藥物許可證查詢系統，與本品適應症最為相近的藥品為 ranibizumab (Lucentis[®]，ATC 碼為 S01LA04) [25]，其適應症包含治療 BRVO 或 CRVO 續發黃斑部水腫所導致的視力損害^d，兩者治療地位相近；惟目前健保收載 ranibizumab (Lucentis[®]) 限用於「治療血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變」，每瓶給付價格為 35,134 元（藥品代碼 K000879205 或 K0008792FM）。

另外，經諮詢臨床醫師得知 bevacizumab (Avastin[®]) 亦為治療選項之一，惟在我國屬仿單核准適應症外使用藥物 (off-label use)，健保收載 bevacizumab (Avastin[®]) 限用於轉移性大腸直腸癌等疾患，不給付於黃斑部水腫。

繼而考量現有療效證據，直接比較 (head-to-head comparison) 部分現有兩項試驗皆比較 dexamethasone intravitreal implant 與模擬治療 (Sham)，未選用臨床治療選項為對照 (active comparators)；間接比較部分，廠商申請資料引用英國 NICE 評值 ranibizumab (Lucentis[®]) 用於 RVO 續發黃斑部水腫案件 (ID328) 委託 ERG^e 執行之間接比較分析[27]，另一方面廠商未提供 dexamethasone intravitreal implant 與 bevacizumab (Avastin[®]) 的間接比較分析。

綜觀上述，CDE 認為本案藥品無合適的核價參考品。退而比較其他臨床治療選項 (active comparators)，則以 ranibizumab (Lucentis[®]) 為最相近的參考品選擇。

(二)用在哪些病人群較符合成本效益

^d 我國 FDA 核准 ranibizumab (Lucentis[®]) 適應症有三：1. 治療血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變；2. 治療糖尿病引起黃斑部水腫所導致的視力損害；3. 治療 BRVO 或 CRVO 續發黃斑部水腫所導致的視力損害。

^e 協助 NICE 單一科技評估過程中廠商申請資料審閱之小組，由簽約之外部學術卓越中心所組成，本案係由 BMJ Group 接受 National Institute for Health Research 之 Health Technology Assessment Programme 委託執行。

針對本案申請藥品，未有依台灣情境執行之經濟評估報告，查無支持國內特定病人群較符合成本效益之相關證據。惟由 NICE 評值報告，廠商針對 BRVO 併有經雷射光凝治療無效者進行次族群分析，發現其 ICER 值低於所有視網膜靜脈阻塞病人 (6,361 英鎊/QALY versus 17,558 英鎊/QALY) [10]；此外 SMC 評值報告中，廠商分析結果亦指出 BRVO 併有經雷射光凝治療無效者，其 ICER 值低於所有視網膜靜脈阻塞病人 (3,274 英鎊/QALY versus 17,182 英鎊/QALY) [13]。

(三) 疾病負擔

一則系統性文獻回顧研究[14]總結全球 CRVO 盛行率介於 0.1%到 0.2%，BRVO 則介於 0.5%到 2.0%；此外 CRVO 之 15 年發生率約為 0.5%，BRVO 則為 1.8%[28]。視力損害程度與自然病史亦依阻塞部位有所不同，CRVO 通常伴隨著較嚴重的視力損害 (<0.5)，且視力隨著罹病時間遞增逐漸惡化[14]；反之 BRVO 通常併發中度的視力損害，且後續約有 35%到 74%病人的視力不經治療即有進步[29]。

兩項在美國執行的調查指出 CRVO 病人之視覺相關健康生活品質 (vision-related quality of life, 以下簡稱 VRQoL) 低於健康受訪者，且與糖尿病視網膜病變之病人相近[30]；而 BRVO 病人之 VRQoL 亦低於健康受訪者，但高於 CRVO、弱視、老年黃斑部病變或糖尿病黃斑部病變病人[31]。

根據一項使用我國全民健康保險研究資料庫之回溯研究[32]，該研究報告全國因視網膜靜脈阻塞 (retinal vein occlusion, 以下簡稱 RVO) 診斷使用健保醫療服務之人數，在 1999 年到 2003 年間逐年初診人數介於 2,440 人到 5,151 人，五年間累計 20,792 例 40 歲以上 RVO 個案，其中 CRVO 佔 29.4%，BRVO 佔 70.6%。該研究進一步推估年齡別、性別的月發生率，發現 RVO 發生率隨年齡增加而遞增，在 40-49 歲、50-59 歲、60-69 歲及 70 歲以上四組的月平均發生率各為 0.89×10^{-5} 、 3.26×10^{-5} 、 7.41×10^{-5} 及 10.52×10^{-5} ；此外，男、女性 RVO 發生率相近，各為 4.31×10^{-5} 與 3.91×10^{-5} [32]。

就 RVO 續發黃斑部水腫所致的醫療支出，相關研究仍相當有限。未查獲國內相關研究或統計結果，一則國外研究統計美國 Medicare 申報資料，相較於高血壓之年長病人，CRVO 或 BRVO 病人較常使用螢光血管攝影 (fluorescein angiography)、眼底斷層攝影檢查 (optical coherence tomography)、水晶體內注射、雷射光凝治療 (Laser Photocoagulation) 或全視網膜激光光凝術 (Pan-retinal Laser Photocoagulation)、玻璃體切除術 (vitrectomy) [33]；比較確診 RVO 前、後年度，CRVO 病人確診後的年度醫療費用增加 31%，BRVO 病人增加 41% [33]。

(四)預算衝擊部份

依據廠商所提供之預算衝擊分析，若依廠商申請給付條件收載本品，比較 CRVO 或 BRVO 導致黃斑部病變且影響視力病人群之治療現況（未有藥物治療）與新給付情境，其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素：1. 因 CRVO 導致黃斑部水腫且影響視力的病人，其適用本品之人數與治療期間；2. 因 BRVO 導致黃斑部水腫且影響視力的病人，其適用本品之人數與治療期間。基於前述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在適用 dexamethasone intravitreal implant 病人群的市場滲透率約介於 2% 到 19%，所帶來的預算衝擊約在 1,300 萬元到 1.86 億元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 廠商參考一項使用我國全民健康保險研究資料庫之回溯研究[32]，該研究報告 1999 年到 2003 年間全國因 RVO 診斷使用健保醫療服務之人數，並報告 RVO 病人群中 CRVO 與 BRVO 病人佔率各為 29% 與 71%。廠商依前述歷年病人數為基礎，採用對數線性模型外推 2012 年到 2016 年間的病人數。
2. 在 CRVO 病人群中，廠商參考一項系統性文獻回顧研究[34]，將 CRVO 病人再區分為缺血性（ischemic）與非缺血性（non-ischemic）兩個次族群，前者約佔 20%。
3. 廠商參考一項 2011 年出版之診療共識[26]，該共識引用前述系統性文獻回顧研究[34]，報告缺血性 CRVO 病人出現黃斑部水腫後水腫緩解的比例介於 0% 到 73%（廠商依此假設缺血性 CRVO 病人持續黃斑部水腫的比例為 63.5%），非缺血性 CRVO 則為 30%（廠商依此假設非缺血性 CRVO 病人持續黃斑部水腫的比例為 70%）；該共識引用一則觀察性研究[35]，報告 BRVO 病人出現黃斑部水腫後追蹤 4.5 個月內水腫緩解的比例為 18%，追蹤 7.5 個月則為 41%（廠商依此假設 BRVO 病人持續黃斑部水腫的比例為 59%）。
4. 其中 dexamethasone intravitreal implant 藥費依申請價格試算，並依專家意見假設 CRVO 病人治療五次，BRVO 病人治療四次。
5. 預估 dexamethasone intravitreal implant 第一年至第五年的市場滲透率各為 2%、10%、13%、16% 及 19%。

CDE 針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. CDE 認為廠商預算衝擊分析之架構清楚且充足說明各項參數與假設，同時提供相關文獻之全文，有助於驗證工作進行。

2. CDE 認為廠商預算衝擊分析中 CRVO 與 BRVO 兩病人群在數項參數與假設皆不相同，宜分開呈現以釐清其差異。
3. CDE 回顧廠商引用之回溯研究[32]，並驗算廠商之對數線性模型，認為廠商估計之病人人數試算正確無誤。
4. CDE 查廠商說明中三項參數疑為誤植：(1) 「給藥頻率 4-6 個月，以五個月為平均；假設 CRVO 病人治療五次，BRVO 病人治療四次，故平均治療期間為 25.74 個月」，前述平均治療期間高於 CRVO 組 25 個月、BRVO 組 20 個月，疑為誤植，可能估計值為 21.45 個月；(2) 「假設缺血性 CRVO 佔 CRVO 比例為 0.2%、非缺血性 CRVO 佔 CRVO 比例為 0.8%」，疑為誤植，可能估計值各為 20%與 80%；(3) 「假設 unresolved ME 在 non-ischemic CRVO 中的病人比例為 0.635、在 ischemic CRVO 中的病人比例為 0.7」，疑為顛倒誤植，若依廠商試算方式，兩組依序為 70%與 63.5%。
5. CDE 查廠商引用之系統性文獻回顧研究[34]，該研究統合數項觀察性研究之 CRVO 個案，報告其中缺血性 CRVO 個案佔率為 20%；CDE 認為廠商引用此數據估計缺血性 CRVO 佔率之代表性恐有疑慮，經查回顧性文獻估計缺血性 CRVO 個案約佔所有 CRVO 個案的 25%到 30%[36, 37]，然亦欠缺出處難以判定其代表性，故最終仍採用廠商原估計值進行基礎方案分析。
6. CDE 瞭解 RVO 自然病史之實證資料仍相當有限，惟廠商以 BRVO 病人持續黃斑部水腫達 7.5 個月的比例(1-41%)[35]推算適用 dexamethasone intravitreal implant 的病人數，比對其適應症限用於「使視力下降至 0.4 以下達六週以上且視網膜黃斑厚度經眼部斷層掃描 (OCT) 檢測 $\geq 300\mu\text{m}$ 」，此假設恐有低估預算衝擊之虞，故改採持續黃斑部水腫達 4.5 個月的比例 (1-18%) 試算 [35]，執行敏感度分析。
7. CDE 認為廠商依專家意見假設 CRVO 病人治療五次，BRVO 病人治療四次應屬合理。但為瞭解預算衝擊上限，以廠商申請給付條件「每年注射不得高過三劑，每人給付兩年為限」執行敏感度分析。
8. CDE 認為廠商提出之市場滲透率假設 (2%到 19%) 假設可接受；惟 CDE 考量市場滲透率缺乏實證支持，提供敏感度分析結果供參。
9. CDE 注意到 dexamethasone intravitreal implant 需由眼科醫師執行注射，每次治療可申報一筆玻璃體內注射費用 (86201C, 1,485 點)，此外根據樞紐試驗，病人在治療前、後三天投予抗生素。CDE 認為採用健保局觀點執行預算衝擊分析，需同時考量藥費與其他醫療服務費用的變化，惟抗生素之藥費對藥費預算衝擊相對有限，僅針對 dexamethasone intravitreal implant 對醫療服務預算衝擊，提供敏感度分析供參。

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（詳請參見表二）：

1. 經校正廠商誤植之處，並取消年中開始治療之假設（起迄調整），則基礎方案分析指出，dexamethasone intravitreal implant 用於 CRVO 病人群，前五年之預算衝擊介於 900 萬元到 6,500 萬元間，用於 BRVO 病人群則介於 1,900 萬元到 1.13 億元間，兩個次族群合併的預算衝擊介於 2,700 萬元到 1.79 億元間。
2. 若調整 BRVO 病人中持續黃斑部水腫的比例，則 dexamethasone intravitreal implant 用於 BRVO 病人群，前五年之預算衝擊介於 2,600 萬元到 1.58 億元間，第五年起年度藥費高於二億元。
3. 若假設每年每人治療三次，每人給付兩年為限，則 dexamethasone intravitreal implant 用於 CRVO 病人群，前五年之預算衝擊介於 1,100 萬元到 7,900 萬元間，用於 BRVO 病人群則介於 2,300 萬元到 1.67 億元間，兩個次族群合併的預算衝擊介於 3,400 萬元到 2.46 億元間，第四年起年度藥費高於二億元。
4. 若將第一年到第五年間的市場滲透率下修 50%，則逐年市場滲透率為 1%、5%、6.5%、8%與 9.5%，歷年預算衝擊介於 1,300 萬元到 8,900 萬元間；反之若將市場滲透率上修一倍，則逐年市場滲透率為 4%、20%、26%、32%與 38%，歷年預算衝擊介於 5,500 萬元到 3.58 億元間，第三年起年度藥費高於二億元。
5. 若假設每次治療申報一筆玻璃體內注射費用（86201C，1,485 點），則歷年對醫療服務之預算衝擊約介於 90 萬元到 588 萬元。

表二、新增 dexamethasone intravitreal implant 預算衝擊分析之敏感度分析結果(單位：新台幣萬元)^A

	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
基礎方案分析，校正廠商誤植並取消起迄調整					
CRVO，假設每人治療五次	884	2,635	4,135	5,341	6,547
BRVO，假設每人治療四次	1,859	4,920	7,312	9,303	11,339
合計	2,743	7,555	11,447	14,644	17,886
敏感度分析，調整 BRVO 病人中持續黃斑部水腫比例					
CRVO，假設每人治療五次	884	2,635	4,135	5,341	6,547
BRVO，假設每人治療四次	2,584	6,838	10,163	12,930	15,760
合計	3,468	9,472	14,298	18,271	22,307
敏感度分析，假設每年每人治療三次，每人給付兩年為限					
CRVO，假設每人治療六次	1,105	3,293	5,077	6,494	7,943
BRVO，假設每人治療六次	2,324	6,924	10,674	13,654	16,701
合計	3,429	10,218	15,751	20,148	24,644
敏感度分析，市場滲透率下修 50%					

	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
CRVO，假設每人治療五次	442	1,317	2,068	2,670	3,273
BRVO，假設每人治療四次	929	2,460	3,656	4,652	5,670
合計	1,372	3,777	5,724	7,322	8,943
敏感度分析，市場滲透率上修一倍					
CRVO，假設每人治療五次	1,768	5,269	8,270	10,682	13,094
BRVO，假設每人治療四次	3,718	9,840	14,625	18,607	22,678
合計	5,486	15,109	22,895	29,289	35,772
敏感度分析，試算玻璃體注射對醫療服務預算之衝擊					
CRVO，假設每人治療五次	29	87	136	176	215
BRVO，假設每人治療四次	61	162	240	306	373
合計	90	248	376	481	588

註 A：CRVO 係為 central retinal vein occlusion 的縮寫，在此是指因中央視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫且影響視力的病人群；BRVO 係為 branch retinal vein occlusion 的縮寫，在此是指因分支視網膜靜脈阻塞導致黃斑部水腫且影響視力的病人群。

綜合上述，CDE 認為廠商提供的預算衝擊應大致合理，惟分析結果受到健保給付條件（治療次數上限）、市場滲透率與其他醫療服務等因素的影響，經調整試算，基礎方案分析評估 dexamethasone intravitreal implant 前五年的年度藥費約介於 2,700 萬元到 1.79 億元間，未取代現有治療選項，意即年度藥費為淨財務衝擊；敏感度分析評估預算衝擊之高估計值介於 5,500 萬元到 3.58 億元間，第三年起年度藥費高於二億元。

七、經濟評估結論

1. 查加拿大 CADTH、英國 NICE 與英國 SMC 皆有相關的 HTA 報告，其中僅有加拿大 CADTH 不建議收載，茲將各組織之給付建議與經濟考量分列如下：
 - (1) 加拿大 CADTH 不建議收載 dexamethasone intravitreal implant，形成決策的經濟考量為 dexamethasone intravitreal implant 之成本效益的不確定性高。
 - (2) 英國 NICE 建議 dexamethasone intravitreal implant 用於因 CRVO 導致黃斑部水腫的病人，或因 BRVO 導致黃斑部水腫的病人且經雷射光凝治療無效者或因黃斑出血程度不適合雷射光凝治療者。形成決策的經濟考量是 dexamethasone intravitreal implant 在英國 NHS 應屬符合成本效益之治療選項，建議收載，並依次族群分析結果定義 BRVO 病人群的給付條件。
 - (3) 英國 SMC 建議 dexamethasone intravitreal implant 用於因 CRVO 導致黃斑部水腫的病人及因 BRVO 導致黃斑部水腫且因臨床考量不適用雷射光凝治療的病

人，包括黃斑出血程度不適合雷射光凝治療者或經雷射光凝治療無效者。形成決策的經濟考量包括可接受的成本效益與財務衝擊，故建議收載並依廠商申請評值範圍將 BRVO 限用於不適用或經雷射光凝治療無效的病人群。

2. 廠商未提供適用我國政策情境之成本效用分析。
3. 在預算衝擊部分，CDE 認為廠商提供的預算衝擊應大致合理，惟分析結果受到健保給付條件（治療次數上限）、市場滲透率與其他醫療服務等因素的影響，經調整試算，基礎方案分析評估 dexamethasone intravitreal implant 前五年的年度藥費約介於 2,700 萬元到 1.79 億元間，未取代現有治療選項，意即年度藥費為淨財務衝擊；敏感度分析評估預算衝擊之高估計值介於 5,500 萬元到 3.58 億元間，第三年起年度藥費高於二億元。

參考資料

1. Interim guidelines for management of retinal vein occlusion. The Royal College of Ophthalmologists.
<http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>. Published 2010. Accessed Aug. 01, 2012.
2. Gomez-Ulla F. AM, Basauri E. et al. SERV clinical guidelines: management of retinal vein occlusion *Arch Soc Esp Oflalmol* 2010; 85(9): 294-309.
3. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N07XX07. Published 2012. Accessed July 11, 2012.
4. 行政院衛生署. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署.
<http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180A.asp>. Published 2012. Accessed June 29, 2012.
5. 行政院衛生署中央健康保險局. 健保用藥品項.
http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831. Published 2012. Accessed July 13, 2012.
6. 行政院衛生署中央健康保險局. 全民健康保險藥品給付規定 (101 年版). 行政院衛生署中央健康保險局. Published 2012. Accessed July 13, 2012.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex – Allergan Inc.) Indication: macular edema following central retinal vein occlusion. Canadian Drug Expert Committee (CDEC).
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Ozurdex_April-27-1_e.pdf. Published 2012. Accessed August 1, 2012.
8. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* 2010; 55(2): 108-133.
9. Australian Public Assessment Report for Dexamethasone. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Published 2011. Accessed Aug.02, 2012.
10. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA228 Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular oedema secondary to retinal vein occlusion. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA229/Guidance/pdf/English>. Published 2011. Accessed August 1, 2012.
11. SMC Advice. Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=OZURDEX&Submit=Search. Published 2010. Accessed July 30, 2012.

12. SMC Resubmission. Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/652_10_dexamethasone_Ozurdex/dexamethasone_Ozurdex_Resubmission. Published 2011. Accessed July 30, 2012.
13. Scottish Medicines Consortium. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) No. (652/10). Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/652_10_dexamethasone_Ozurdex/dexamethasone_Ozurdex_2nd_Resubmission. Published 2012. Accessed August 1, 2012.
14. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (London, England)* 2011; 25(8): 981-988.
15. CHMP Assessment report - Ozurdex. European Medicines Agency Science Medicines Health.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicine_s/001140/human_med_001367.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2010. Accessed Aug. 02, 2012.
16. Rosangela Lattanzio ATG, Maurizio Battaglia Parodi and Francesco Bandello. Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica* 2011; 225: 135-1423.
17. Augustin A.J. SJA, Cerulli L. et al. Treating retinal vein occlusions in France, Germany, and Italy: An analysis of treatment patterns, resource consumption, and cost. *European Journal of Ophthalmology* 2012; 22(5): 776-784.
18. M Laouri EC, M Looman and M Gallagher. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye* 2011; 25: 981-988.
19. Scottish Medicines Consortium. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) No. (751/11). Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/751_11_dexamethasone_Ozurdex/dexamethasone_Ozurdex. Published 2011. Accessed August 1, 2012.
20. Kowalski JW, Hayward E, Mazzi S, et al. Economic evaluation with dexamethasone biodegradable intravitreal implant for the treatment of patients with macular edema following retinal vein occlusion in Italy. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2012; 14(1): 29-38.
21. Hayward E, Almond C, Trueman D, Yeh WS, Kowalski JW. The cost-effectiveness of ozurdex(registered trademark) (dexamethasone intravitreal implant in applicator) compared with observation for the treatment of macular oedema following central and branch retinal vein occlusion. *Value in Health* 2011; 14(7): A506.

22. Almond C, Hayward E, Freemantle N, Brereton NJ. The use of a mixed-treatment comparison to assess the costeffectiveness of ozurdex(registered trademark) (dexamethasone intravitreal implant in applicator) compared with bevacizumab intravitreal injections for patients with macular oedema following branch retinal vein occlusion. *Value in Health* 2011; 14(7): A506.
23. Kowalski J, Yeh WS, O'Leary B, Ackerman S, Sharma S, Adena M. Incremental cost-utility analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of macular edema following retinal vein occlusion. *Value in Health* 2011; 14(3): A55.
24. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2012. Accessed August 16, 2012.
25. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>. Accessed August 1, 2012.
26. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica Journal international d'ophthalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde* 2011; 226(1): 4-28.
27. BMJ-Technology Assessment Group (BMJ-TAG). Ranibizumab for the treatment of macular oedema caused by retinal vein occlusion (RVO) STA REPORT. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/26/Consultation/EvaluationReport/EvidenceReviewGroupReport/ERGReport/pdf/English>. Published 2011. Accessed August 1, 2012.
28. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of ophthalmology* 2008; 126(4): 513-518.
29. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1094-1101 e1095.
30. Deramo VA, Cox TA, Syed AB, Lee PP, Fekrat S. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Archives of ophthalmology* 2003; 121(9): 1297-1302.
31. Awdeh RM, Elsing SH, Deramo VA, Stinnett S, Lee PP, Fekrat S. Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *The British journal of ophthalmology* 2010; 94(3): 319-323.

32. Ho JD, Tsai CY, Liou SW, Tsai RJ, Lin HC. Seasonal variations in the occurrence of retinal vein occlusion: a five-year nationwide population-based study from Taiwan. *American journal of ophthalmology* 2008; 145(4): 722-728.
33. Fekrat S, Shea AM, Hammill BG, et al. Resource use and costs of branch and central retinal vein occlusion in the elderly. *Current medical research and opinion* 2010; 26(1): 223-230.
34. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1113-1123 e1115.
35. Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *International ophthalmology* 2008; 28(4): 261-268.
36. Bournias T. Blueprints Ophthalmology. 1 edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
37. Retinal Vascular Diseases. <http://dro.hs.columbia.edu/crvo.htm>. Accessed August 21, 2012.

附錄

附錄一 Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) 樞紐試驗 [15] (Study 206207-008 & 206207-009)

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)於 2010 年所公布的評估報告，2009 年 2 月廠商 Allergan Pharmaceuticals Ireland 遞交送審資料申請歐盟地區的藥品上市許可，申請適應症內容為「Ozurdex is indicated for the treatment of adult patients with macular oedema following either Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) or Central Retinal Vein Occlusion (CRVO).」。

廠商於送審資料中提供兩個第三期臨床試驗(Study 206207-009 & 206207-008)結果，用以證明 Ozurdex 在治療黃斑部水腫的療效與安全性。這兩個試驗的試驗設計相同，皆為隨機、模擬對照(sham-controlled)、多中心、前瞻、雙盲、平行分組、為期六個月的試驗，並在試驗 6 個月結束後有一為期 6 個月的非盲性延伸試驗期(open label extension)，用以評估 700 μ g 和 350 μ g dexamethasone 在治療因 BRVO(branch retinal vein occlusion)或 CRVO(central retinal vein occlusion)所導致的黃斑部水腫方面的療效與安全性差異。以下將重點摘要評估報告內容以供參考：

1. 試驗目的：

- (1) 評估 700 μ g DEX PS DDS 藥物傳遞系統(Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System)、350 μ g DEX PS DDS 藥物傳遞系統與安慰劑藥物傳遞系統(Sham DEX PS DDS applicator system)比較，在療效與安全性等方面的差異。
- (2) 評估 700 μ g 和 350 μ g DEX PS DDS 藥物傳遞系統在治療因 BRVO(branch retinal vein occlusion)或 CRVO(central retinal vein occlusion)所導致的黃斑部水腫方面的療效與安全性差異。另一方面，也同時評估 700 μ g DEX PS DDS 藥物傳遞系統用於六個月的試驗完成後，符合納入 6 個月非盲性延伸試驗期病人的療效與安全性表現。

2. 受試者納入/排除條件：

主要納入條件為：

- (1) 男性或女性、年齡在 18 歲以上；
- (2) 進入本試驗前，由於 CRVO (central retinal vein occlusion)所導致的黃斑部水腫至少 6 週~9 個月；或者，進入本試驗前，由於 BRVO (branch retinal

vein occlusion)所導致的黃斑部水腫至少 6 週~12 個月，最佳矯正視力分數(best-corrected visual acuity, BCVA)在 34~68 個字間；

- (3) 視網膜厚度經由眼底光學同調斷層掃描(optical coherence tomography, OCT)大於等於 300 μm ；
- (4) 如果兩隻眼睛都符合條件，則會選擇患病期較短者作為試驗對象。

主要排除條件為：

- (1) 眼睛病況已無法達到 15 個字的改善；
- (2) 由於類固醇治療產生的高眼壓或者目前需要服用一種以上的藥物控制眼壓；
- (3) 目前患有黃斑前膜(epiretinal membrane)、缺晶體眼(aphakia)、前房鏡植入(anterior chamber intraocular lens)、糖尿病視網膜病變(diabetic retinopathy)、脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization)、視網膜新生血管(retinal neovascularization)、視神經乳頭新生血管(disc neovascularization)等眼疾；
- (4) 患有任何無法控制的全身性疾病，目前正在服用或者預期將要服用全身性類固醇或抗凝血劑。

3. 試驗藥物：

受試者在首次訪視時被給予 DEX 700、DEX350 或者模擬對照。符合條件進入 6 個月非盲性延伸試驗期的病人*，則在第 180 天的訪視時開始新的治療，即被給予一次 DEX 700 注射治療並追蹤 6 個月(re-treated population)。有一些受試者僅在試驗開始的時候接受一次注射治療並被持續追蹤 12 個月(single treatment population)。

*在試驗第 180 天時，所有受試者原則上都可以進入下一階段的非盲性延伸試驗，除了(1)受試者最佳矯正視力分數大於等於 84 個字(約 20/20)，而且其視網膜厚度經由光學同調斷層掃描小於等於 250 μm (在黃斑中心區範圍)；或(2)試驗調查人員認為該名受試者如果繼續試驗將會有顯著的風險等會被排除於試驗之外。

4. 療效評估指標：

主要療效指標，在 Study-008 為意圖治療族群(intention to treat population, ITT)的最佳矯正視力分數在試驗的 90 天時，視力改善達 15 個字或以上的比例；在 Study-009 為意圖治療族群的最佳矯正視力分數在試驗的 180 天時，視力改善達 15 個字或以上的比例。

5. 試驗結果：(DEX 700 組 vs. DEX 350 組 vs. 模擬對照組)

	Study 206207-008	Study 206207-009
受試人數	201 vs. 196 vs. 202	226 vs. 218 vs. 224
基礎資料	<p>受試者平均年齡 65.5 歲，54.6% 為男性，約 4% 為亞洲受試者，約 65% 為 BRVO，約 50% 受試者黃斑部水腫發生在 90~179 天間，約 25% 受試者黃斑部水腫發生在 180~269 天之間。在 BRVO 受試者，有 5.6% 進入試驗前接受過藥物治療黃斑部水腫；而在 CRVO 受試者，則有 8.8% 進入試驗前接受過藥物治療黃斑部水腫。整體來說，12.5% 的受試者在進入試驗前曾接受過黃斑部水腫的治療，治療方式 93.2% 為視網膜雷射光凝治療法 (retinal laser coagulation)、5.4% 為血液稀釋 (haemodilution)、1 位受試者接受眼球內注射療法。</p>	<p>受試者平均年齡 63.6 歲，52.4% 為男性，約 14% 為亞洲受試者，約 65% 為 BRVO，約 55% 受試者黃斑部水腫發生在 90~179 天間，約 20% 受試者黃斑部水腫發生在 180~269 天之間。整體來說，8.5% 的受試者在進入試驗前曾接受過黃斑部水腫的治療，治療方式皆為視網膜雷射光凝治療法(除了 1 位受試者接受眼球內注射療法)。</p>
試驗結果	<p><u>療效</u>：</p> <p>意圖治療族群的最佳矯正視力分數，在試驗的 30、60、90 天時視力改善達 15 個字或以上的比例，DEX700 與 DEX350 組較模擬對照組明顯為佳。DEX700 與模擬對照組在試驗第 90 天的比較結果具統計顯著意義 (p=0.008)。DEX700 組與 DEX350 組間的表現則沒有差異。(詳細數據請參考下頁諸表)</p> <p><u>安全性</u>：</p> <p>在兩個樞紐試驗最初六個月試驗期間，大部分試驗組的受</p>	<p><u>療效</u>：</p> <p>意圖治療族群的最佳矯正視力分數，在試驗的 30、60、90 天時視力改善達 15 個字或以上的比例，DEX700 與 DEX350 組較模擬對照組明顯為佳。在試驗第 180 天時，DEX700 組與模擬對照組間的差異(95%信賴區間 6.5%，-0.9% to 13.9%; p=0.087)，以及 DEX350 組與模擬對照組間的差異(95%信賴區間 5.1%，-2.3% to 12.4%; p=0.180)，皆未達到統計顯著。DEX700 組與 DEX350 組間的表現亦未有所差異。(詳細數據請參考下頁諸表)</p>

	<p>試者(72%)都經驗過至少一次的副作用反應。最常見的副作用是眼內壓增高。如果將兩個試驗的資料綜合起來看，DEX700 組的副作用生率 5.0% (21/421)，DEX350 組的副作用發生率 6.6% (27/412)，模擬對照組為 5.9% (25/423)。受試眼睛的副作用發生率也在第二次 DEX700 注射後有所增加(所有的副作用比例，初始治療期 79% vs. 非盲性延伸試驗期 85%)。但是，目前並無證據顯示眼內壓有持續累積的情形，而大部分眼內壓升高的受試者並不需要給予手術治療，僅以降眼壓藥保守處置即可。</p>	<p><u>安全性</u>： 詳見左欄說明。</p>
--	--	--------------------------------

Study 206207-008 / 206207-009

受試者接受藥物試驗之眼睛，其最佳矯正視力改善 15 個字或以上的比例，與基線值比較之結果* (意圖治療族群數據)

組別	Study 008			Study 009			Difference / P-Value					
	D7	D3	S	D7	D3	S	D7 vs. S		D3 vs. S		D7 vs. D3	
人數	N=201	N=196	N=202	N=226	N=218	N=224	Study 008	Study 009	Study 008	Study 009	Study 008	Study 009
30 天	19.9	14.8	7.4	22.6	20.6	7.6	12.5 <0.001	15.0 <0.001	7.4 0.019	13.1 <0.001	5.1 0.180	1.9 0.622
60 天	28.9	25.5	10.4	29.6	31.2	12.1	18.5 <0.001	17.6 <0.001	15.1 <0.001	19.1 <0.001	3.3 0.454	-1.5 0.723
90 天	22.4	20.9	12.4	21.2	25.7	13.8	10.0 0.008	7.4 0.039	8.5 0.022	11.8 0.002	1.5 0.722	-4.4 0.268
180 天	19.4	16.3	18.3	23.5	22.0	17.0	1.1 0.780	6.5 0.087	-2.0 0.600	5.1 0.180	3.1 0.424	1.4 0.719

*表格內之數值皆省略百分比符號； D7: DEX700 組; D3: DEX350 組; S: Sham 組；

Study 206207-008 / 206207-009

受試者接受藥物試驗之眼睛，其最佳矯正視力改善 15 個字或以上的比例，與基線值比較之結果* (重複治療族群數據)

	Study 206207-008			Study 206207-009		
組別	DEX700/700	DEX350/700	Sham/700	DEX700/700	DEX350/700	Sham/700
人數	N=162	N=156	N=159	N=179	N=173	N=168
IT Day 30	17.9	13.5	7.5	22.9	18.5	5.4
IT Day 60	28.4	25.0	9.4	31.3	31.2	10.1
IT Day 90	17.9	19.9	9.4	18.4	23.1	10.7
IT Day 180	14.2	12.2	15.7	17.9	17.3	11.3
OL Day 30	22.8	30.1	21.4	30.7	33.5	23.2
OL Day 60	29.0	32.1	26.4	34.1	31.8	25.0
OL Day 90	31.5	33.3	26.4	27.4	31.8	28.0
OL Day 180	25.3	22.4	18.9	22.3	23.7	23.2

*表格內之數值皆省略百分比符號； D7: DEX700 組; D3: DEX350 組; S: Sham 組； IT: 起始治療； OL: 公開標籤

Study 206207-008 / 206207-009

受試者接受藥物試驗之眼睛，其最佳矯正視力改善 15 個字或以上的比例，與基線值比較之結果* (僅接受一次注射治療族群的數據)

	Study 206207-008			Study 206207-009		
組別	DEX700	DEX350	Sham	DEX700	DEX350	Sham
人數	N=34	N=41	N=43	N=46	N=42	N=53
IT Day 30	29.4	19.5	9.3	21.7	31.0	15.1
IT Day 60	35.3	26.8	14.0	21.7	33.3	18.9
IT Day 90	44.1	26.8	23.3	32.6	38.1	24.5
IT Day 180	44.1	31.7	30.2	45.7	42.9	34.0
OL Day 30	44.1	31.7	23.3	37.0	40.5	41.5
OL Day 60	41.2	31.7	32.6	37.0	40.5	39.6
OL Day 90	44.1	36.6	30.2	39.1	47.6	39.6
OL Day 180	41.2	41.5	37.2	37.0	50.0	45.3

*表格內之數值皆省略百分比符號； D7: DEX700 組; D3: DEX350 組; S: Sham 組； IT: 起始治療； OL: 公開標籤

6. CHMP 委員會考量要點：

在評估報告 2.4.6 章節臨床療效討論部分(page 39~41/58)，委員會提出以下意見：

- (1) 廠商進行兩個第三期樞紐試驗用以證明 Ozurdex 療效。兩個試驗的結果一致，僅顯示在試驗第 90 天具統計顯著的療效，試驗第 180 天的結果則否。非盲性延伸試驗期的數據結果是在評估過程中才提供的。
- (2) 委員會同意，由試驗結果，了解到受試者在接受過第二次注射後獲得了視力改善(或預防視力喪失)的效益，但是，由於廠商並沒有針對接受超過兩劑注射病人的臨床療效表現提供相關資料，所以，委員會在商品特性總結章節(summary of product characteristics, SPC)陳述此一情況，並要求廠商應執行一項觀察性研究(即 risk management plan 內容)以提供此一部分的資料。
- (3) 基於廠商所提供的資料，無論是已經長時間患有黃斑部水腫的病人抑或是患病期較短的病人，使用 Ozurdex 後其最佳矯正視力分數與基線值相近(平均值)，故而，無法找出最適合使用之次族群。
- (4) 委員會進一步試圖找出可能經由重複治療(repeated doses)而獲益之族群。基於廠商的資料，委員會總結認為，病人接受過第二次注射後，在視力的改善以及預防視力喪失方面，有明顯的獲益。在眼內壓增高部分，病況容易被控制而且並無證據顯示眼壓有持續累積的現象。雖然，廠商有自行提出重複注射治療(re-implantation)的標準，但是，委員會建議，此一標準的訂定應根據現行臨床處置情況並同時符合臨床試驗的內容而定(依據目前臨床實際情況，光學同調斷層掃描評估並未常規被用來做為治療的標準)。委員會建議重複治療的標準應為，病人對於先前的治療有反應，之後，經驗到視力敏感度喪失的情形，而醫師也認為再次注射治療將使該病人獲益。總結來說，關於重複治療的問題，委員會做出以下建議：(此一部分內容將被放置於 4.2 商品特性總結章節, SPC)

“The recommended dose is one OZURDEX implant to be administered intra-vitreally to the affected eye. Administration to both eyes concurrently is not recommended.

Repeat doses should be considered when a patient experiences a response to treatment followed subsequently by a loss in visual acuity and in the physician’s opinion may benefit from retreatment without being exposed to significant risk.

Patients who experience and retain improved vision should not be retreated. Patients who experience a deterioration in vision, which is not slowed by OZURDES, should not be retreated.

There is only very limited information on repeat dosing intervals less than 6 months. There is currently no experience of repeat administrations beyond 2 implants in Retinal Vein Occlusion.

Patients should be monitored following the injection to permit early treatment if an infection or increased intraocular pressure occurs.”

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20120827	'ozurdex'/exp OR ozurdex AND [2009-2013]/py	20499
		2009-2013	
EMBASE	20120827	'ozurdex'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [english]/lim AND [2009-2013]/py	339
		2009-2013	
EMBASE	20120827	'ozurdex'/exp AND 'brvo'/exp AND 'crvo'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [english]/lim AND [2009-2013]/py	3
		2009-2013	
Cochrane Library	20120827	Dexamethasone intravitreal implant	1
		1800-2012	

附錄表二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20120822	#1 dexamethasone OR Ozurdex OR Posurdex #2 macular oedema #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	2
EMBASE 1980-2012	20120822	#1 dexamethasone OR Ozurdex OR Posurdex #2 macular oedema #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 retinal vein occlusion #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	13
Cochrane Library 1800-2012	20120822	Dexamethasone Limited to 'economic evaluation' Limited to 'technology assessment' Limited to 'edema'	12 6 3
NHS Center for Reviews and Dissemination	20120822	dexamethasone limited to 'edema'	203 5
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20120822	dexamethasone limited to 'edema' limited to 'eye' OR '眼'	971+89 48+6 9+2