

得喜胃通緩釋膠囊 (Dexilant®)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Dexilant®	成分	dexlansoprazole
建議者	台灣武田藥品公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品公司		
含量規格劑型	30mg/delayed release capsule、60mg/delayed release capsule		
衛生署許可適應症	治療糜爛性逆流性食道炎 維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效 非糜爛性胃食道逆流疾病之症狀治療		
建議健保給付之適應症內容	治癒糜爛性逆流性食道炎 維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效 非糜爛性胃食道逆流疾病之症狀治療		
建議健保給付條件	■無		
建議療程	<p>治療糜爛性逆流性食道炎：</p> <p>建議劑量：60 mg，每日一次，使用 8 週</p> <p>維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效：</p> <p>建議劑量：30 mg，每日一次，使用 6 個月</p> <p>非糜爛性胃食道逆流疾病之症狀治療：</p> <p>建議劑量：30 mg，每日一次，使用 4 週</p> <p>肝功能輕度受損及腎功能受損病患不需調整 Dexilant®劑量</p> <p>肝功能中度受損(Child-Pugh 分級 B)病患，每日最高劑量為 30 mg</p> <p>現有臨床試驗未納入肝功能重度受損(Child-Pugh 分級 C)病患</p>		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分(複方)健保給付藥品		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議以 lansoprazole 或 esomeprazole 作為參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無相關給付之建議。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

與 lansoprazole 之比較

1. 在 2 個試驗期相同為 8 週，隨機、雙盲、非劣性假設(noninferiority)，活性藥物對照的試驗中，共有 4092 (n=2038 in study 1, n=2054 in study 2)位以內視鏡確診為糜爛性食道炎(EE)的患者被隨機分派至 dexlansoprazole 每日 60 mg、dexlansoprazole 每日 90 mg 或 lansoprazole 每日 30 mg 組，以評估在試驗 8 週時糜爛性食道炎(EE)被治癒的比例。試驗結果: dexlansoprazole 兩劑量組在第 8 週時的治癒率為 92-95%，lansoprazole 組為 86-92%；但此差異未達統計意義。試驗的結果分析中另以未採統計調整干擾因素之法分析相同的療效指標(crude rate)：兩個 dexlansoprazole 60mg 和 90mg 劑量組與 lansoprazole 組之差異則達統計顯著意義(分別為 P=0.004 及 P=0.001)。此外，若以病人依據 Los Angeles Classification 分級之等級為 C 或 D 的糜爛性食道炎(EE)為基線值，則在治療第 8 週時的癒合率(healing rates)為次要療效指標評估，事後分析顯示，dexlansoprazole 90 mg 組較 lansoprazole 30 mg 組具有更加顯著的治癒率(p < 0.05)，但 dexlansoprazole 60 mg 組則未發現優於 lansoprazole 組。三個治療組對於心灼熱的緩解及夜間症狀的緩解均有顯著改善，但組間無顯著差異。此兩試驗顯示 dexlansoprazole 不劣於 lansoprazole。三治療組間的不良反應相似，腹瀉是導致試驗中止的最主要原因 (dexlansoprazole 及 lansoprazole 組分別為 0.5% 及 0.2%)。研究限制包括使用未經驗證的心灼熱嚴重程度之計量表，此計量表又用以評估病患不良事件的通報。另一個潛在的研究限制是感染幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)的患者被排除在試驗外。
2. 在前述試驗完成後，試驗中任一治療組中已治癒的病患持續進行另一個試驗期為 6 個月的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，以進一步評估對於維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效及安全性。試驗結果：試驗 6 個月時，先前 EE 治癒試驗中治療劑量為每日 dexlansoprazole 90 mg 的病患較 dexlansoprazole 60 mg 或 lansoprazole 30 mg 的病患具有較高的維持治癒率，dexlansoprazole 組的病患維持治癒至再復發的時間也顯著較長，而 24-hour heartburn-free days 及 nights without heartburn 的比例也顯著較佳(p < 0.0025)；但 dexlansoprazole 不同劑量組間沒有顯著差異。
3. 安全性：三治療組間的不良反應相似，腹瀉是導致試驗中止的最主要原因 (dexlansoprazole 及 lansoprazole 組分別為 0.5% 及 0.2%)。但文獻作者認為此二試驗的研究限制包括使用未經驗證的心灼熱嚴重程度之計量表，此計量表又用以評估病患不良事件的通報；此外，研究中排除感染幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)的患

與 esomeprazole 之比較

1. 無直接比較資料。建議者提供一篇 2013 年 6 月於 Annual Health Technology Assessment International Meeting, Seoul 大會發表的研究報告，報告中間接比較 dexlansoprazole 與 esomeprazole 的相對療效。研究結果顯示在緩解 NERD 的心灼熱方面，dexlansoprazole 30mg 的效果優於 esomeprazole 20mg(RR: 2.01, 95% CI:1.15-3.51)及 40mg (RR: 2.17, 95% CI:1.39-3.38)，但 dexlansoprazole 60mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間無顯著差異(dexlansoprazole 60mg vs. esomeprazole 20mg RR: 1.43, 95% CI:0.81-2.52; dexlansoprazole 60mg vs. esomeprazole 40mg RR: 1.55, 95% CI:0.98-2.43)；至於在完全治癒 EE 之 Los Angeles Classification grades A 至 D，以及維持已治癒之 EE 等方面，dexlansoprazole 30mg/60mg/90mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間則均無顯著差異。

四、 醫療倫理：未查獲有關本案在醫療倫理相關議題之文獻。

五、 成本效益：無本土的成本效益研究證據可供參考。

六、 財務衝擊：建議者估計：dexlansoprazole 第 1 年之藥費約 500 萬元，第五年將成長至 5,000 萬元；並且本品納入健保給付可為健保節省藥費支出。查驗中心認為：建議者之分析合理。由於 dexlansoprazole 與其他氫離子幫浦阻斷劑屬於相互取代的地位，若各品項之每日藥費相似，則 dexlansoprazole 納入健保給付應不會對健保財務造成影響。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Dexilant	Nexium	Takepron
主成分/含量	Dexlansoprazole/30mg 及 60mg	Esomeprazole/ 20mg, 40mg	Lansoprazole / 15mg, 30mg
劑型/包裝	緩釋膠囊	錠劑	口溶錠
WHO/ATC 碼	A02BC06	A02BC05	A02BC03
衛生署許可 適應症	治療糜爛性逆流性食道 炎、 維持糜爛性逆流性食道 炎已治癒後之療效、 非糜爛性胃食道逆流疾 病之症狀治療	胃食道逆流性疾病 -糜爛性逆流性食道 炎之治療。 -胃食道逆流性疾病 之症狀治療。 與適當之抗菌劑療法 併用，以根除幽門螺 旋桿菌，及治療由幽 門螺旋桿菌引發之十 二指腸潰瘍。 需要持續使用非類固 醇抗發炎藥(NSAID) 之病患。-NSAID 治 療相關之胃潰瘍的治 療。-Zollinger-Ellison Syndrome(ZES)之治 療。 -預防消化性潰瘍再 出血之治療	胃潰瘍、十二指腸潰 瘍、胃食道逆流性疾 病-糜爛性逆流性食 道炎之治療，胃食道 逆流性疾病之症狀 治療。 Zollomger-Ellison 症 候群、合併抗生素治 療與幽門螺旋桿菌 (Helicobacter pylori) 相關的消化性潰 瘍、治療因 NSAID 類藥物引起之胃潰 瘍。
健保給付 條件	擬訂中	請參見附錄一、健保局給付規定 第 7 節	
健保給付價	擬訂中	40mg: 30 元 20mg: 23.6 元	30mg: 23.6 元 15mg: 20.4 元
仿單建議 劑量與用法	治療糜爛性逆流性食道 炎：60mg 每天一次，使 用達 8 週	<u>成人及 12 歲以上之 青少年</u>	逆流性食道炎： 通常，成人每日一

	維持已治癒糜爛性逆流性食道炎的療效：30mg 每天一次 非糜爛性胃食道逆流疾病之症狀治療：30mg 每天一次，持續 4 週	胃逆流性食道疾病 (GERD) -糜爛性逆流性食道炎之治療：40 mg 每天 1 次，為期 4 週。對食道炎尚未痊癒或尚有症狀之患者，建議另外再給予 4 週療程。 -胃食道逆流性疾病之症狀治療：對食道未發炎之患者 20 mg 每天 1 次；若 4 週後仍有症狀時，則應進一步檢查患者。一旦症狀獲得緩解後，可以每天 1 次 20 mg 之療法來做後續的症狀控制。就成人而言，如需要時，可以給予 20 mg 每天 1 次之療法。	次，口服 lansoprazole 30mg，連續服用 8 週。 治療逆流性食道炎復發的維持治療：每日一次，口服 lansoprazole 15mg。若效果不佳，可調整為每日一次，口服 lansoprazole 30mg。
每療程 花費	擬訂中	以 40mg 計算 4 週：840 元 8 週：1,680 元	以 30mg 計算 8 週：1,321.6 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			✓
具間接比較 （indirect comparison）		✓	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓	
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			
表二 主要醫療科技評估組織之給付建議			

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 相關評估報告資料。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 相關評估報告資料。
NICE (英國)	至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 相關評估報告資料。

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【得喜胃通緩釋膠囊】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 102 年 6 月 28 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受行政院衛生署委託，對於建議者向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付建議案件，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案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

胃食道逆流疾病（gastroesophageal reflux disease, GERD）的定義是指患者因胃酸不正常逆流至食道形成不適症狀，並可能引發後遺症及影響生活品質之疾病 [1]。

常見的逆流徵候（reflux symptoms）主要為胃酸逆流（acid regurgitation）及心灼熱（heart burn），但目前的診療共識中尚未決議是否一定要兩症狀併存，才判定為逆流徵候；其次，胸痛、吞嚥困難等亦為可能出現的次要症狀。典型逆流徵候（typical reflux symptoms）指符合逆流徵候的定義外，同時具有胸痛、打嗝、由特定的食物所誘發等常見的徵候特質。但由於逆流徵候並不一定就是胃食道逆流疾病，因此診斷上需小心鑑別病患描述的症狀、部位和感覺，以判定其背後所代表的意義，及考慮與其他食道疾病的重疊之處，有必要時以內視鏡作進一步的確認 [1]。

胃食道逆流疾病（gastroesophageal reflux disease, GERD）的內視鏡檢查結果

可概分為3種：非糜爛性逆流症（non-erosive reflux disease, NERD）、糜爛性食道炎（erosive esophagitis, EE），和更為嚴重的巴瑞特氏食道症（Barrett's esophagus）。糜爛性食道炎(erosive esophagitis, EE)的食道黏膜組織會因逆流而發炎、非糜爛性逆流症(non-erosive reflux disease, NERD)是有逆流症狀但內視鏡下無黏膜發炎破損的情況，巴瑞特氏食道症（Barrett's esophagus）的食道鱗狀上皮被柱狀上皮所取代[1, 2]。

胃食道逆流疾病的治療[2]

（一）生活型態的調整

生活型態的調整是治療GERD的重要步驟，一般認為體重過重、抽菸、喝酒和飲食不正常，以及攝食太多辛辣和油膩食物、咖啡、巧克力、碳酸飲料、果汁和薄荷，都是導致及加重GERD的危險因子。

（二）需注意可能會造成胃食道逆流症狀的藥物作用

例如鈣離子阻斷劑、 β -receptor agonist、anticholinergics等藥物可能減少下食道括約肌收縮力，alendronate、tetracycline、doxycycline quinidine、KCl、NSAID等藥物可能影響食道黏膜。

（三）藥物治療

處理GERD主要的治療方向在於抑制胃酸分泌、促進胃液從食道排空和加強下食道括約肌的張力。治療藥物包括：氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitor)、H₂受體拮抗劑 (histamine 2-receptor antagonists)、制酸劑 (antacids) 及調節胃腸蠕動藥物(promotility agent)等。

（1）氫離子幫浦抑制劑(PPI)：

PPI抑制胃酸分泌的效果最好，可以有效改善症狀和促進食道炎傷口的癒合，所以是目前用於治療GERD首選之藥物。PPI治療胃食道逆流症失敗的主要原因為服藥配合度不佳、胃排空(gastric emptying)較慢和食道過度敏感 (visceral hypersensitivity)、夜間酸突破現象(nocturnal acid breakthrough)、個人體質差異如:CYP2C19基因多型性(造成代謝過快)、IL-1 β 基因多型性(造成胃酸過高)和MDR1基因多型性(造成抗藥性)也可能是造成治療失敗的原因。關於傳統PPI治療失敗的問題，一些新的長效型PPI將來可能可以成為新的治療方式。

（2）H₂受體拮抗劑：

可以暫時緩解胃酸逆流症狀，對於治療夜間睡眠中的胃部不適感也有額外的幫助，但H₂受體拮抗劑只能治療輕度到中度的逆流性食道炎，且H₂受體拮抗劑的長期使用可能會產生身體耐受性，對於治療GERD的整體效果也不如PPI。

(3) 制酸劑：

制酸劑可用於緩解PPI治療過程中的陣發性疼痛，但制酸劑無法促進逆流性食道炎傷口的癒合。

(4) 調節腸胃蠕動藥物：

多為增加食道及胃的蠕動以加速胃之排空，藉由減少酸對食道的刺激來減緩症狀；但一些嚴重的副作用（心律不整、震顫、遲發性運動不能）也大大地限制這類藥物的使用。由於這類藥物發揮作用的時間較慢並且效果短暫，所以促胃腸蠕動藥物一般做為輔助性治療。

(四) 手術治療 (antireflux surgery)

如果病患在使用強效制酸藥物(PPI)後仍反覆出現逆流相關的症狀，或是本身存在不可逆的結構異常，則可能需要手術治療。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「dexlansoprazole」作為關鍵字查詢衛生署許可證查詢網頁，僅查獲本案藥品 30mg、60mg 二劑量品項[3]。

若以「逆流性食道炎」作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共獲 109 筆未註銷品項[3]。

若以「糜爛性逆流性食道炎」作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，除本案藥品 30mg、60mg 二劑量品項外，另有六品項(共二藥品成分之不同含量與劑型) [3]:

成分	商品名	含量/劑型	核准適應症
lansoprazole	Quitulcer®	30mg/ Capsules	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃食道逆流性疾病-糜爛性逆流性食道炎之治療、胃食道逆流性疾病之症狀治療、Zollinger-Ellison 症候群、合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌 (Helicobacter pylori) 相關的消化性潰瘍、治療因 NSAID 類藥物引起之胃潰瘍。
	Takepron®	15mg, 30mg / tablets	

esomeprazole magnesium trihydrate	Nexium®	20mg, 40mg / tablets	胃食道逆流性疾病-糜爛性逆流性食道炎之治療。-胃食道逆流性疾病之症狀治療。與適當之抗菌劑療法併用，以根除幽門螺旋桿菌，及治療-由幽門螺旋桿菌引發之十二指腸潰瘍。需要持續使用非類固醇抗發炎藥(NSAID)之病患。-NSAID 治療相關之胃潰瘍的治療。-Zollinger-Ellison Syndrome (ZES)之治療。預防消化性潰瘍再出血之治療。
esomeprazole magnesium (monohydrate)	Apo-Esomeprazole	40mg / Enteric Coated tablet	

Dexlansoprazole 之 ATC code 為 A02BC06，相同類別之藥品成分 (A02BC alimentary tract and metabolism/drugs for acid related disorders/drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)/proton pump inhibitors) 除 dexlansoprazole 外另有 5 成分，均已於我國上市。上市劑型及核准適應症請參下表) [4]：

ATC code	成分	我國上市情形	核准適應症
A02BC01	omeprazole	V(共 37 筆資料) 上市劑型自錠劑膠囊至凍晶注射劑	十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎及 zollinger-Ellison 症候群。
A02BC02	pantoprazole	V(共 16 筆資料) 上市劑型自腸溶膜衣錠、凍晶注射劑至靜脈注射劑	合併二種適當之抗微生物製劑治療與幽門螺旋桿菌相關之消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、中度及嚴重逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群。
A02BC03	lansoprazole	V(共 21 筆資料) 上市劑型自膠囊、口溶錠至靜脈注射劑	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃食道逆食性疾病-糜爛性逆流性食道炎之治療、胃食道逆流性疾病之症狀治療。Zollinger-ellison 症候群、合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌(helicobacter pylori)相關的消化性潰瘍、治療因 NSAID 類藥物引起之胃潰瘍。

A02BC04	rabeprazole	V (共 6 筆資料) 上市劑型均為腸溶 膜衣錠	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、合併 抗生素治療與幽門螺旋桿菌 (<i>Helicobacter pylori</i>)相關的消 化性潰瘍、胃食道逆流疾病之 治療。
A02BC05	esomeprazole	V (共 8 筆資料) 上市劑型自錠劑、 腸衣錠至注射劑	胃食道逆流性疾病-糜爛性逆 流性食道炎之治療。-胃食道逆 流性疾病之症狀治療。與適當 之抗菌劑療法併用，以根除幽 門螺旋桿菌，及治療-由幽門螺 旋桿菌引發之十二指腸潰瘍。 需要持續使用非類固醇抗發炎 藥(NSAID)之病患。-NSAID 治 療相關之胃潰瘍的治療。 Zollinger-Ellison Syndrome (ZES) 之治療。預防消化性潰 瘍再出血之治療。
A02BC06	dexlansoprazole	V (共 2 規格含量) 本案藥品 劑型為緩釋膠囊	治療糜爛性逆流性食道炎 維持糜爛性逆流性食道炎已治 療後之療效 非糜爛性胃食道逆流疾病之症 狀治療

本案藥品 dexlansoprazole modified release (MR; Dexilant™)為 lansoprazole 的右旋異構物改良劑型。

本案廠商提出可做為本案參考品之藥品成分為 esomeprazole(Nexium®)。

本案藥品屬 proton pump inhibitors，中央健保局藥品對於氫離子幫浦阻斷劑腸胃藥物之給付規範如附件一[5]。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 相關評估報告資料。
PBAC（澳洲）	
NICE（英國）	
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）及 Cochrane 資料庫至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 相關評估報告資料。
	PubMed/Embase 的搜尋結果。
	建議者提供之資料

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

（一）CADTH（加拿大）

至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 用於逆流性食道炎之相關評估報告。

依據廠商資料，本案正同時向加拿大 CADTH 提出申請。

（二）PBAC（澳洲）

至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 用於逆流性食道炎之相關評估報告。

（三）NICE（英國）

至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 用於逆流性食道炎之相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2013 年 6 月 13 日止查無 dexlansoprazole 用於逆流性食道炎之相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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)、療效參考品 (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：[胃食道逆流疾病 (gastroesophageal refluxdisease, GERD)] 或 [非糜爛性逆流症 (non-erosive reflux disease, NERD)] 或 [糜爛性食道炎 (erosive esophagitis, EE)] 排除條件：未設限
Intervention	dexlansoprazole
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT 或 Systematic Review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/ Embase/ Pubmed 等文獻資料庫，於 2013 年 6 月 14 日，以 [dexlansoprazole] 做為關鍵字於 Cochrane 資料庫搜尋，Embase 及 Pubmed 資料庫之進行近五年資料搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	'dexlansoprazole'/exp OR dexlansoprazole
----	--

#2	#1 AND ('comparative study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) AND 'gastroesophageal reflux'/de AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND ('esomeprazole'/de OR 'proton pump inhibitor'/de) AND 'review'/it
----	--

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

#1	systematic[sb] AND "dexlansoprazole"[All Fields]) AND (systematic[sb] AND hasabstract[text] AND "2008/06/15"[PDat] : "2013/06/13"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
----	---

(2) 搜尋結果

至 2013 年 6 月 14 日止，於 Cochrane 資料庫中以前述搜尋策略未查獲 dexlansoprazole 用於胃食道逆流相關疾病之相關系統性文獻回顧評估報告或科技評估報告。

Embase 暨 Pubmed 資料庫中近五年有關 dexlansoprazole 用於 gastroesophageal reflux disease 或 non-erosive reflux disease 或 erosive esophagitis 之文獻僅 1 篇[6]。Abel 等人於 2010 發表該篇文獻為回顧 MEDLINE Ovid (1950-December 2009)及 EMBASE (1980-2009)中，所有以英語發表之有關 dexlansoprazole 在藥理、藥動學、療效和不良反應方面的系統性文獻回顧。文章摘述如下：

在藥物特性上，文章的結論認為 dexlansoprazole 是最新加入的 PPI 類製劑，被核准用於治療非糜爛性胃食道逆流疾病的心灼熱症狀(treatment of heartburn associated with nonerosive GERD)、各程度糜爛性食道炎的治癒(healing of all grades of EE)，及維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效(maintenance of healing of EE)。Dexlansoprazole 具有獨特的雙重緩釋配方，可分二個時間點釋放藥物：投藥後 1-2 個小時達到藥物釋放的第一個高峰，投藥後 4-5 小時達到第二個高峰。在 Phase 3 的成人臨床試驗中， dexlansoprazole 相較於 lansoprazole 可促進糜爛性食道炎的治癒以及維持治癒後的療效，緩解心灼熱症狀則在 dexlansoprazole 及 lansoprazole 二個治療組是類似的。常見的不良反應則與其他 PPIs 類藥物相似，包括腹瀉(diarrhea)、腹痛(abdominal pain)、噁心(nausea)、上呼吸道感染(upper respiratory infection)、嘔吐(vomiting)、和腸胃脹氣(Flatulence)。但文章也表示 dexlansoprazole 雖可提供治療糜爛性食道炎(EE)和心灼熱(heartburn)症狀的另一治療選擇，但考慮到 dexlansoprazole 的成本較為不利，還

需有更進一步的研究評估 dexlansoprazole 相較其他治療製劑的潛在優勢，以進一步定義 dexlansoprazole 於此些治療選擇中的角色。

在臨床療效及安全性的探討方面：

在 Abel 等人的分析中，其所有納入之有關 dexlansoprazole 有效性和安全性 (the treatment of GERD, NERD, and/or EE) 的臨床研究都是由 dexlansoprazole 的製造商所執行。

在一隨機，安慰劑對照的 3 期試驗中，由 Fass 等人評估之 dexlansoprazole 30mg 和 60mg 於 947 位病患治療 NERD 的療效和安全性試驗中[7]，病患經初步篩選後，隨機分派於 dexlansoprazole 每日 30mg，每日 60mg，或安慰劑組，連續 4 周。納入此試驗的病患主訴為心灼熱症狀至少 6 個月，排除目前正在使用 PPI，H2 受體拮抗劑，或抗酸劑者。主要療效指標為心灼熱症狀 24 小時的緩解率，患者使用電子日記，每日兩次於每晚睡前及每日晨起時評估其症狀。試驗結果：兩 dexlansoprazole 劑量組患者較安慰劑組有顯著 24 小時無心灼熱症狀的情形 ($P < 0.00001$)；而兩個治療組之間沒有顯著差異。兩 dexlansoprazole 劑量組患者亦較安慰劑組有顯著晚間心灼熱症狀減少的情形 ($P < 0.00001$)。其他療效評估指標包括心灼熱的嚴重程度，治療結束心灼熱的持續緩解情形及無使用救援藥品的天數。相較於安慰劑組，治療組在以上療效指標均有顯著改善 ($P < 0.00001$)；兩 dexlansoprazole 劑量組間則無顯著差異。緊急不良反應的報告在 dexlansoprazole 30mg、60mg 及安慰劑組，分別為 35%、32% 及 32%。最常見的不良反應包括腹瀉，頭痛，噁心和嘔吐。但此研究的限制在於患者應被告知勿改變其原本的日常飲食，但此相關資訊未含括在試驗報告中。

另在 2 個試驗期相同為 8 週，隨機、雙盲、非劣性假設(noninferiority)，活性藥物對照的試驗[8]中，共有 4092 ($n=2038$ in study 1, $n=2054$ in study 2)位以內視鏡確診為糜爛性食道炎(EE)的患者被隨機分派至 dexlansoprazole 每日 60 mg、dexlansoprazole 每日 90 mg 或 lansoprazole 每日 30 mg 組，以評估在試驗 8 週時糜爛性食道炎(EE)被治癒的比例。試驗結果: dexlansoprazole 兩劑量組在第 8 週時的治癒率為 92-95%，lansoprazole 組為 86-92%；但此差異未達統計意義。試驗的結果分析中另以未採統計調整干擾因素之法分析相同的療效指標(crude rate)：兩個 dexlansoprazole 60mg 和 90mg 劑量組與 lansoprazole 組之差異則達統計顯著意義 (分別為 $P=0.004$ 及 $P=0.001$)。此外，若以病人依據 Los Angeles Classification 分級之等級為 C 或 D 的糜爛性食道炎(EE)為基線值，則在治療第 8 週時的癒合率(healing rates)為次要療效指標評估，事後分析顯示，dexlansoprazole 90 mg 組較 lansoprazole 30 mg 組具有更加顯著的治癒率 ($p < 0.05$)，但

dexlansoprazole 60 mg 組則未發現優於 lansoprazole 組。三個治療組對於心灼熱的緩解及夜間症狀的緩解均有顯著改善，但組間無顯著差異。此兩試驗顯示 dexlansoprazole 不劣於 lansoprazole。三治療組間的不良反應相似，腹瀉是導致試驗中止的最主要原因 (dexlansoprazole 及 lansoprazole 組分別為 0.5% 及 0.2%)。但文章中也提出此二試驗的研究限制包括使用未經驗證的心灼熱嚴重程度之計量表，此計量表又用以評估病患不良事件的通報。另一個潛在的研究限制是感染幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)的患者被排除在試驗外。因為幽門螺旋桿菌的角色與胃食道逆流疾病(GERD)病患的治癒間的關係目前仍有爭議，感染幽門螺旋桿菌的病患可能服用 PPI 製劑會獲得更有利的結果而使試驗結果不同。

而在 2 個糜爛性食道炎(EE)治療試驗完成後，EE 治療試驗中任一治療組中已治癒的病患持續進行另一個試驗期為 6 個月、隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗 [9]，以進一步評估的 dexlansoprazole 維持治療之有效性及安全性。病患者被隨機分至 dexlansoprazole 每日 30 mg，dexlansoprazole 每日 60 mg，或安慰劑組。試驗結果的評估使用與 EE 治療試驗相同的療效指標。試驗結果：試驗 6 個月時，兩個 dexlansoprazole 組較安慰劑組有顯著的更多病患維持治癒 (P < 0.00001)，但維持治癒的比例則依先前 EE 治癒試驗中各 PPI 的使用劑量而有所不同；先前 EE 治癒試驗中治療劑量為每日 dexlansoprazole 90 mg 的病患較 dexlansoprazole 60 mg 或 lansoprazole 30 mg 的病患較高的維持治癒率，dexlansoprazole 組的病患維持治癒至再復發的時間也顯著較長，而 24-hour heartburn-free days 及 nights without heartburn 的比例也顯著較佳 (p < 0.0025)；但 dexlansoprazole 不同劑量組間沒有顯著差異。在安全性方面，與安慰劑組相較，GERD 症狀 (heartburn、acid regurgitation、dysphagia、belching 及 epigastric pain) 在 dexlansoprazole 的二個劑量組均顯著較少 (p < 0.0025)；上呼吸道感染是 dexlansoprazole 組的發生率顯著較高之唯一不良事件 (P < 0.05) (dexlansoprazole 30 mg (n = 14) or dexlansoprazole 60 mg (n = 17) compared to placebo (n = 1))；此外，安慰劑組有顯著較多的病患退出試驗 (placebo group (83%) vs. dexlansoprazole groups (34% for each; p < 0.001))。對於此試驗，文章也表示患者應被告知勿改變其原本的日常飲食，但此相關資訊未含括在試驗報告中。

三個主要試驗之設計與結果整理於下表：

References	Design	Diagnosis	Duration	Primary outcome	Intervention	n	Results
Fass (2009)[7]	RCT	NERD	4 wks	% 24-h heartburn-free	DEX 30 mg/day DEX 60 mg/day Placebo	294 289 290	54.9% ^a 50.0% ^a 18.5%
Sharma (2009)[8]	RCT	EE	8 wks	% pts. with	DEX 60 mg/day DEX 90 mg/day	641 642	98.3%/ 93.1% ^b 92.2%/ 94.9% ^b

				complete ly healed EE over 8 wks	LANS 30 mg/day	673	86.1%/ 91.5% ^b
Metz (2009)[9]	RCT	Healed EE	6 mo	% pts. who maintain ed healed EE at 6 mo	DEX 30 mg/day DEX 60 mg/day Placebo	140 158 147	74.9% ^{a,c} 82.5% ^{a,c} 27.2% ^{a,c}

a P<0.00001 vs. placebo

b Data presented from 2 trials with identical methodology(trial 1/trial2)

c Time-to-event(life-table) analysis

此外，文章中也針對 PPI 類藥物可能的藥物交互作用進行討論：由於 PPI 類藥物主要經肝臟酵素 cytochrome P450 異構酶代謝(包括 CYP2C19 及 CYP3A4)，因此需注意同樣經 CYP 450 異構酶代謝之其他併用藥品，例如 clopidogrel、diazepam、phenytoin、warfarin 間之藥物交互作用；此外，也由於 PPI 類藥物會影響胃部的 PH 值及抑制胃酸的分泌，因此吸收會受胃部 PH 值影響的藥物，例如 protease inhibitors、atazanavir、ketoconazole、digoxin、calcium、vitamin B₁₂、iron 及 vitamin C 等，若併用時亦需注意藥物間的交互作用。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供一篇間接比較 dexlansoprazole 與 esomeprazole 用於治療胃食道逆流疾病之療效分析(Wu 2013)[10]，一篇單盲探討 142 位每日兩次使用 PPI 藥品的病患，轉換使用 once-daily dexlansoprazole MR 30 mg 之心灼熱症狀控制的研究(Fass 2012)，一篇對於 dexlansoprazole MR 用於 gastroesophageal reflux disease 的評論(Behm 2011)，及一篇開放性試驗，比較緩釋型 dexlansoprazole 60 mg 相較於 esomeprazole 40mg 之胃內 pH 值(Katz 2007)。Behm 的評論認為 dexlansoprazole modified release (MR; Dexilant™)的雙重緩釋劑型可滿足目前的 PPIs 藥品使用之未滿足的需求。Wu 等人[10]對於 dexlansoprazole 與 esomeprazole 的間接比較研究及 Fass 等人於 2012 發表之每日兩次使用 PPI 藥品的病患，轉換使用 once-daily dexlansoprazole MR 30 mg 之心灼熱症狀控制的研究摘述於下：

Wu 等人於 2013 年 6 月發表於 Annual Health Technology Assessment

International Meeting, Seoul 的研究報告[10]，以系統性回顧與間接比較的方式，比較 dexlansoprazole 與其他 PPI 藥品用於治療胃食道逆流疾病之療效分析。研究中共納入 11 篇發表於 2001~2009 年與研究主旨相關之 RCT 試驗，及 6 篇發表於 2008-2013 年之相關的其他支持性文獻進行分析。研究結果：dexlansoprazole 與 lansoprazole 之直接比較結果請參考前述章節--Abel 等人(2010)[6]的系統性文獻回顧分析，而針對 dexlansoprazole 或 esomeprazole 與安慰劑或另一種 PPI (lansoprazole)比較品的間接比較，研究結果顯示在緩解 NERD 的心灼熱方面，dexlansoprazole 30mg 的效果優於 esomeprazole 20mg (RR: 2.01, 95% CI:1.15-3.51) 及 40mg (RR: 2.17, 95% CI:1.39-3.38)，但 dexlansoprazole 60mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間無顯著差異(dexlansoprazole 60mg vs. esomeprazole 20mg RR: 1.43, 95% CI:0.81-2.52; dexlansoprazole 60mg vs. esomeprazole 40mg RR: 1.55, 95% CI:0.98-2.43)；至於在完全治癒 EE 之 Los Angeles Classification grades A 至 D，以及維持已治癒之 EE 等方面，dexlansoprazole 30mg/60mg/90mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間則均無顯著差異。

Fass 等人於 2012 發表之研究為單盲、多中心之試驗，納入 178 位每日兩次使用 PPI 藥品(omeprazole total 20mg, pantoprazole total 40mg, lansoprazole total 30mg, rabeprazole total 20mg, esomeprazole total 40mg)以控制 GERD 症狀的成人病患，有 163 位病患完成研究，其中 142 位符合療效分析的標準。經 6 周的篩選及治療期，病人以電子日記每日兩次紀錄心灼熱症狀。心灼熱症狀控制良好的病患之後轉換使用 dexlansoprazole MR 30 mg 及安慰劑再治療六週。試驗結果：在轉換 once-daily dexlansoprazole MR 30 mg 後，有 88% 病患的心灼熱症狀仍維持良好的控制(125 of 142)(原使用其他類 PPI 而成功維持症狀控制的比例：omeprazole 88.1(74/84), pantoprazole 100.0(14/14), lansoprazole 85.7(12/14), rabeprazole 87.5(7/8), esomeprazole 84.0(21/25))。依據 PAGI-SYM 及 PAGI-QOL 量表量測結果，這些病患仍然能夠維持其 GERD 相關症狀的程度控制及生活品質。試驗結論認為大多數每日兩次使用 PPI 藥品控制心灼熱症狀的 GERD 病人能夠成功的轉換至 once-daily dexlansoprazole MR 30 mg。

衛生署食品藥物管理局同意本藥品可免除國內種族特異性銜接試驗。

四、療效評估結論

1. 參考品：建議以 lansoprazole (dexlansoprazole 60mg/day vs. lansoprazole 30mg/day) 或 esomeprazole (dexlansoprazole 30mg/day vs. esomeprazole 20mg/ 40mg/ day) 作為療效參考品：

本案藥品 dexlansoprazole 之同類藥品(ATC code A02BC)另有 5 成分--omeprazole、pantoprazole、lansoprazole、rabeprazole 及 esomeprazole 於我國均有上市，其中以 lansoprazole 及 esomeprazole 之核准適應症與本案藥品最為近似(胃食道逆食性疾病-糜爛性逆流性食道炎之治療、胃食道逆流性疾病之症狀治療)。Dexlansoprazole 為 lansoprazole 的右旋異構物改良劑型。Dexlansoprazole 60mg/day vs. lansoprazole 30mg/day 在治癒及維持糜爛性食道炎方面有直接比較的臨床研究。Dexlansoprazole 30mg/day vs. esomeprazole 20mg/40mg/day 則有間接比較研究顯示在緩解 NERD 的心灼熱方面，dexlansoprazole 30mg 的效果優於 esomeprazole 20mg 及 40mg，但 dexlansoprazole 60mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間無顯著差異；至於在完全治癒 EE 之 Los Angeles Classification grades A 至 D，以及維持已治癒之 EE 等方面，dexlansoprazole 30mg/60mg/90mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間則均無顯著差異。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：三國至 2013 年 6 月 13 日止均查無 dexlansoprazole 用於逆流性食道炎之相關評估報告。(依據廠商資料，本案目前僅於美國及加拿大上市，現正同時向加拿大 CADTH 提出評估申請。)
3. 相對療效與安全性 (人體健康)：

直接比較：

非糜爛性胃食道逆流疾病之症狀治療

於 947 位主訴為心灼熱症狀至少 6 個月，排除目前正在使用 PPI，H2 受體拮抗劑，或抗酸劑的病患，比較 dexlansoprazole 每日 30mg、每日 60mg 及安慰劑治療 NERD 的療效和安全性試驗，試驗期 4 周。試驗結果：兩 dexlansoprazole 劑量組患者較安慰劑組有顯著 24 小時無心灼熱症狀的情形 ($P < 0.00001$)；而兩個治療組之間沒有顯著差異。兩 dexlansoprazole 劑量組患者亦較安慰劑組有顯著晚間心灼熱症狀減少的情形 ($P < 0.00001$)。其他療效評估指標包括心灼熱的嚴重程度，治療結束心灼熱的持續緩解情形及無使用救援藥品的天數。相較於安慰劑組，治療組在以上療效指標均有顯著改善 ($P < 0.00001$)；兩 dexlansoprazole 劑量組間則無顯著差異。緊急不良反應的報告在 dexlansoprazole 30mg、60mg 及安慰劑組，分別為 35%、32% 及 32%。最常見的不良反應包括腹瀉，頭痛，噁心和嘔吐。但文獻作者評論此試驗中的患者應被告知勿改變其原本的日常飲食，但此相關資訊未含括在試驗報告中。

(1) 治癒糜爛性逆流性食道炎

於 4092 位以內視鏡確診為糜爛性食道炎(EE)的病患，比較 dexlansoprazole 每日 60 mg、dexlansoprazole 每日 90 mg 或 lansoprazole 每日 30 mg 治療 8 週時糜爛性食道炎(EE)被治癒的比例。試驗結果：dexlansoprazole 兩劑量組在第 8 週時的治癒率為 92-95%，lansoprazole 組為 86-92%；但此差異未達統計意義。試驗的結果分析中另以未採統計調整干擾因素之法分析相同的療效指標(crude rate)：兩個 dexlansoprazole 60mg 和 90mg 劑量組與 lansoprazole 組之差異則達統計顯著意義（分別為 $P=0.004$ 及 $P=0.001$ ）。此外，若以病人依據 Los Angeles Classification 分級之等級為 C 或 D 的糜爛性食道炎(EE)為基線值，則在治療第 8 週時的癒合率(healing rates)為次要療效指標評估，事後分析顯示，dexlansoprazole 90 mg 組較 lansoprazole 30 mg 組具有更加顯著的治癒率 ($p < 0.05$)，但 dexlansoprazole 60 mg 組則未發現優於 lansoprazole 組。3 治療組對於心灼熱的緩解及夜間症狀的緩解均有顯著改善，但組間無顯著差異。此兩試驗顯示 dexlansoprazole 不劣於 lansoprazole。三治療組間的不良反應相似，腹瀉是導致試驗中止的最主要原因 (dexlansoprazole 及 lansoprazole 組分別為 0.5% 及 0.2%)。但文獻作者認為此二試驗的研究限制包括使用未經驗證的心灼熱嚴重程度之計量表，此計量表又用以評估病患不良事件的通報；此外，研究中排除感染幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)的患者，作者認為幽門螺旋桿菌的角色與胃食道逆流疾病(GERD)病患的治癒間的關係目前仍有爭議，感染幽門螺旋桿菌的病患可能服用 PPI 製劑會獲得更有利的結果而使試驗結果不同。

(2) 維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效

在前述 2 個治癒糜爛性逆流性食道炎的試驗完成後，試驗中任一治療組中已治癒的病患持續進行另一個試驗期為 6 個月的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，以進一步評估的 dexlansoprazole 每日 30 mg、60 mg 或安慰劑對於維持糜爛性逆流性食道炎已治癒後的療效及安全性。試驗結果：試驗 6 個月時，兩個 dexlansoprazole 組較安慰劑組有顯著的更多病患維持治癒 ($P < 0.00001$)，但維持治癒的比例則依先前 EE 治癒試驗中各 PPI 的使用劑量而有所不同；先前 EE 治癒試驗中治療劑量為每日 dexlansoprazole 90 mg 的病患較 dexlansoprazole 60 mg 或 lansoprazole 30 mg 的病患有較高的維持治癒率，dexlansoprazole 組的病患維持治癒至再復發的時間也顯著較長，而 24-hour heartburn-free days 及 nights without heartburn 的比例也顯著較佳 ($p < 0.0025$)；但 dexlansoprazole 不同劑量組間沒有顯著差異。在安全性方面，與安慰劑組相較，GERD 症狀 (heartburn、acid regurgitation、dysphagia、belching 及 epigastric pain) 在 dexlansoprazole 的二個劑量組均顯著較少 ($p < 0.0025$)；上呼吸道感染是 dexlansoprazole 組的發生率顯著較高之唯一不良事件 ($P < 0.05$)

(dexlansoprazole 30 mg (n = 14) or dexlansoprazole 60 mg (n = 17) compared to placebo (n = 1))；此外，安慰劑組有顯著較多的病患退出試驗(placebo group (83%) vs. dexlansoprazole groups (34% for each; $p < 0.001$)。對於此試驗，但文獻作者也表示此試驗中的患者應被告知勿改變其原本的日常飲食，但此相關資訊未含括在試驗報告中。

間接比較：

建議者提供一篇 2013 年 6 月發表於 Annual Health Technology Assessment International Meeting, Seoul 的研究報告，報告中間接比較 dexlansoprazole 與 esomeprazole 的相對療效。研究結果顯示在緩解 NERD 的心灼熱方面，dexlansoprazole 30mg 的效果優於 esomeprazole 20mg(RR: 2.01, 95% CI:1.15-3.51)及 40mg (RR: 2.17, 95% CI:1.39-3.38)，但 dexlansoprazole 60mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間無顯著差異(dexlansoprazole 60mg vs. esomeprazole 20mg RR: 1.43, 95% CI:0.81-2.52; dexlansoprazole 60mg vs. esomeprazole 40mg RR: 1.55, 95% CI:0.98-2.43)；至於在完全治癒 EE 之 Los Angeles Classification grades A 至 D，以及維持已治癒之 EE 等方面，dexlansoprazole 30mg/60mg/90mg 與 esomeprazole 20mg/40mg 間則均無顯著差異。

每日兩次使用 PPI 藥品的病患，轉換使用 once-daily dexlansoprazole MR 30 mg 之心灼熱症狀控制研究：

在一單盲、多中心之研究中，納入 178 位每日兩次使用 PPI 藥品 (omeprazole total 20mg, pantoprazole total 40mg, lansoprazole total 30mg, rabeprazole total 20mg, esomeprazole total 40mg)以控制 GERD 症狀的成人病患，有 163 位病患完成研究，其中 142 位符合療效分析的標準。經 6 周的篩選及治療期，病人以電子日記每日兩次紀錄心灼熱症狀。心灼熱症狀控制良好的病患之後轉換使用 dexlansoprazole MR 30 mg 及安慰劑再治療六週。試驗結果：在轉換 once-daily dexlansoprazole MR 30 mg 後，有 88% 病患的心灼熱症狀仍維持良好的控制(125 of 142)(原使用其他類 PPI 而成功維持症狀控制的比例：omeprazole 88.1(74/84), pantoprazole 100.0(14/14), lansoprazole 85.7(12/14), rabeprazole 87.5(7/8), esomeprazole 84.0(21/25))。依據 PGI-SYM 及 PGI-QOL 量表量測結果，此些病患仍然能夠維持其 GERD 相關症狀的程度控制及生活品質。試驗結論認為大多數每日兩次使用 PPI 藥品控制心灼熱症狀的 GERD 病人能夠成功的轉換至 once-daily dexlansoprazole MR 30 mg。

4. 醫療倫理：未查獲有關本案在醫療倫理相關議題之文獻。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	至 2013 年 5 月 28 日止查無資料
PBAC (澳洲)	至 2013 年 5 月 28 日止查無資料
NICE (英國)	至 2013 年 5 月 28 日止查無資料
其他醫療科技評估組織及 電子資料庫相關文獻	
SMC (蘇格蘭)	至 2013 年 5 月 28 日止查無資料
CRD/INAHTA/Cochrane	至 2013 年 5 月 28 日止查無資料
PubMed	查無正式的經濟評估研究
建議者提供之資料	1 篇相關研究

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

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

1. CADTH (加拿大)、PBAC (澳洲)、NICE (英國)

至 2013 年 5 月 28 日止查無 dexlansoprazole 相關之經濟評估報告。

2. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2013 年 5 月 28 日止查無 dexlansoprazole 相關之經濟評估報告。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：未設限 排除條件：未設限
Intervention	Dexlansoprazole
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost analysis or cost effectiveness analysis or cost utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2013 年 5 月 28 日，以 dexlansoprazole 及 cost (或 economic) 做為關鍵字進行搜尋，僅於 PubMed 電子文獻資料庫搜尋到 1 篇文章；惟該篇文章為回顧性質的文章[6]，內容僅呈現各 PPI 於美國的單價比較表，並非正式的成本效果分析。

4. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇於墨西哥進行的成本效益分析（查驗中心註：該研究以海報性質發表於 ISPOR 之研討會中[11]），研究主要針對糜爛性食道炎，探討 dexlansoprazole 與 esomeprazole; omeprazole, pantoprazole, rabeprazole 等其他氫離子幫浦阻斷劑相比的成本效益。該研究以決策分析模式進行，療效指標為食道癒合率，成本項目包含藥物療程、諮詢、內視鏡、手術、及住院費用等，其數據主要來自於官方或公開的資料來源。研究結果顯示：dexlansoprazole 為優勢選項，療效較佳且成本較低。研究結論認為：站在墨西哥政府組織的立場，dexlansoprazole 用於糜爛性食道炎為優勢選項，其與其他氫離子幫浦阻斷劑相比，治療效果較佳且花費較低。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

胃食道逆流疾病的診斷以病人出現心口灼熱及胃酸逆流等症狀為主，過去的文獻顯示：GERD 在西方國家的盛行率約 10%~20%，在亞洲地區則較低，約小於 5%[12]。

GERD 會影響病人的生活品質[13]，經常發作的 GERD 會使病人的生理機能下降，工作的請假次數增加，工作生產力下降，並影響病人的睡眠品質。一項於美國進行的研究估計[14]：GERD 造成的疾病負擔，在直接醫療成本方面為 1,435 美金，生產力喪失方面為 3,143 美金。

關於台灣的 GERD 盛行率，若採用較嚴格的 GERD 定義 (ICD-9-CM code 為 530.11 或 530.81，且服用氫離子幫浦阻斷劑大於 30 天者)，Tsai 等人分析 2006 年的健保資料庫發現：3.9%的被保險人符合 GERD 的診斷 [15]。然而，若採用較寬鬆的 GERD 定義，2009 年的一項問卷調查結果發現：台灣一般民眾的 GERD 盛行率可能高達 25% [16]。本品建議者提供鍾等人的健保資料庫分析結果顯示：2011 年國內 GERD 的病人人數推估為 154,882 人 (定義為 ICD-9-CM code 為 530.81 者)，其中使用氫離子幫浦阻斷劑的人數約占全體 GERD 病人數的 36.69%，估計為 56,833 人。

(二)核價參考品之建議

查驗中心建議以 esomeprazole 或 lansoprazole 做為本品之核價參考品，因為上述兩藥品與本品皆用於相似的適應症，ATC 分類碼相同 (dexlansoprazole: A02BC06; esomeprazole: A02BC05; lansoprazole: A02BC03)，且皆為目前國內較多病人使用之藥品。另外，兩藥品與本品皆有療效比較證據，esomeprazole 與本品為間接比較證據(發表於 2013 年 6 月 Health Technology Assessment international Meeting 年會)，lansoprazole 與本品為直接比較證據。

(三)財務影響

本品若納入健保給付，建議者預估第一年至第五年的使用人數，約從 2,000

人成長至 20,000 人左右；以每人每年平均使用 56.1 天估計，本品納入健保給付第一年的藥費約 500 萬元，第五年將成長至 5,000 萬元。建議者進一步陳述：本品之臨床試驗顯示，病人使用本品一天一次即可有效控制症狀，僅有約 16% 病患可能需要使用一天兩次的劑量，故建議者估計本品之每天處方顆數為 1.16 顆 (84%*1 顆+16%*2 顆)；而透過健保資料庫分析，建議者估計其他氫離子幫浦阻斷劑每天的處方顆數約為 1.38 顆，因此，建議者認為本品納入健保，可節省健保藥費支出，第一年至第五年可為健保節省 38 萬元至 366 萬元。

查驗中心認為：建議者之財務衝擊分析邏輯合理，且分析中各項數據及假設說明清楚，故其分析結果應屬可信。此外，由於目前健保已給付多種氫離子幫浦阻斷劑於胃食道逆流的治療，若本品與其他氫離子幫浦阻斷劑之每日藥費相似，其納入健保給付應不會對健保財務造成影響。

七、經濟評估結論

1. 建議者並未提出 dexlansoprazole 於本土的藥物經濟學評估報告。
2. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆未查到 dexlansoprazole 之醫療科技評估報告。
3. 在財務衝擊方面，建議者估計：dexlansoprazole 第 1 年之藥費約 500 萬元，第五年將成長至 5,000 萬元；並且本品納入健保給付可為健保節省藥費支出。查驗中心認為：建議者之分析合理。由於 dexlansoprazole 與其他氫離子幫浦阻斷劑屬於相互取代的地位，若各品項之每日藥費相似，則 dexlansoprazole 納入健保給付應不會對健保財務造成影響。

參考資料

1. 張扶陽, 胃食道逆流疾病的治療---台灣消化系醫學會共識會議之介紹. 台灣醫界. 2009, Vol.52, No.1
2. 郭昭宏, 淺談胃食道逆流疾病及其治療. 高雄醫師會誌 Journal of kaohsiung medical association 2012. vol.20, No. 4
3. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署.
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM1_p01.aspx?class_no=471&now_fod_list_no=471&level_no=1&doc_no=76642. Accessed June 13, 2013.
4. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2012. Accessed June 13, 2013.
5. 中央健保局 藥品給付規定
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919 Accessed June 13, 2013.
6. Abel C, Desilets AR, Willett K: Dexlansoprazole in the treatment of esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *The Annals of pharmacotherapy* 2010, 44(5):871-877.
7. Fass R, Chey WD, Zakko SF, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1261-72.
8. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation--results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:731-41.
9. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:742-54.
10. Wu MS, Tan SC, Xiong T. Comparative efficacy of Dexlansoprazole versus Esomeprazole in Treatment of gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Indirect Comparison of randomized Controlled Trials. Annual Health Technology Assessment International Meeting, Seoul, June 2013
11. Valencia-Romero A., Gay-Molina J.G., Chiu-Ugalde J., Figueroa-Rodriguez A., López- Alvarenga J.C., Sánchez-Kobashi R., J.A. V: Cost-effectiveness analysis of dexlansoprazole for the treatment of erosive esophagitis compared to conventional proton pump inhibitors. *Value in Health* 2012, 15(7):A329.
12. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S: Epidemiology of

- gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005, 54(5):710-717.
13. Katz PO, Gerson LB, Vela MF: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2013, 108(3):308-328; quiz 329.
 14. Wagner JS, DiBonaventura MD, Balu S, Buchner D: The burden of diurnal and nocturnal gastroesophageal reflux disease symptoms. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2011, 11(6):739-749.
 15. Tsai MC, Lin HL, Lin CC, Lin HC, Chen YH, Pfeiffer S: Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2010, 22(10):1169-1173.
 16. Hung LJ, Hsu PI, Yang CY, Wang EM, Lai KH: Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a general population in Taiwan. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2011, 26(7):1164-1168.

附件

附件一、健保局給付規定 第 7 節 腸胃藥物

第 7 節 腸胃藥物 Gastrointestinal drugs

7.1 消化性潰瘍用藥：

1. 藥品種類：

(1) 制酸懸浮劑：

各廠牌瓶裝、袋裝制酸懸浮劑及袋裝顆粒制酸劑。

(2) 乙型組織胺受體阻斷劑：

各廠牌乙型組織胺受體阻斷劑之口服製劑與針劑。

(3) 氫離子幫浦阻斷劑：

各廠牌氫離子幫浦阻斷劑。

(4) 細胞保護劑：如 gefarnate、cetraxate、carbenoxolone 等。

(5) 其他消化性潰瘍用藥：

dibismuth trioxide, sucralfate, pirenzepine HCl, Gaspin, Caved-S, misoprostol, proglumide 及其他未列入之同類藥品，價格與其相當者比照辦理。

2. 使用規定：

- (1) 使用於治療活動性 (active) 或癒合中 (healing) 之消化性潰瘍及逆流性食道炎。(92/10/1)
- (2) 癒痕期 (scar stage) 之消化性潰瘍復發預防，其劑量依照醫理減量使用。
- (3) 消化性潰瘍及逆流性食道炎符合洛杉磯食道炎分級表 (The Los Angeles Classification of Esophagitis※備註) Grade A 或 Grade B 者，欲使用消化性潰瘍用藥，其使用期間以四個月為限，申報費用時需檢附四個月內有效之上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影報告，其針劑限使用於消化道出血不能口服之病人急性期替代療法。(92/10/1)
- (4) 經上消化道內視鏡檢查，診斷為重度逆流性食道炎，且符合洛杉磯食道炎分級表 (The Los Angeles Classification of Esophagitis※備註) Grade C 或 Grade D 者，得經消化系專科醫師之確認後可長期使用消化性潰瘍用藥一年。另外，下列病患得比照辦理：(92/10/1)
 - I. 胃切除手術縫接處產生之潰瘍。
 - II. 經消化系專科醫師重覆多次 (三次以上) 上消化道內視鏡檢查確認屬難治癒性之潰瘍。經診斷確定為 Zollinger-Ellison 症候群之病患，得長期使用氫離子幫浦阻斷劑而不受一年之限制。
- (5) 需使用 NSAIDs 而曾經上消化道內視鏡或 X 光攝影證實有過潰瘍，得於

使用 NSAIDs 期間內，經消化系專科醫師之確認後可使用消化性潰瘍用藥。(92/10/1)

- (6)對於症狀疑似逆流性食道炎之患者，但其上消化道內視鏡檢查無異常，若欲使用消化性潰瘍用藥，則需檢附其他相關檢查（如 24 小時 pH 監測）的結果。(92/10/1)
- (7)消化性潰瘍穿孔病人經手術證實者，且所施手術僅為單純縫合，未作胃酸抑制相關手術者，可檢附手術記錄或病理檢驗報告，申請使用消化性潰瘍用藥，但以四個月內為限，如需繼續使用，仍請檢附胃鏡檢查或上腸胃道 X 光檢查四個月內有效報告影本。(92/10/1)
- (8)嚴重外傷、大手術、腦手術、嚴重燙傷、休克、嚴重胰臟炎及急性腦中風者為預防壓力性潰瘍，得使用消化性潰瘍藥品。此類藥物之針劑限使用於不能口服之前述病患短期替代療法。
- (9)消化性潰瘍病患得進行初次幽門螺旋桿菌消除治療，使用時需檢附上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影報告並註明初次治療。(92/10/1)
- (10)幽門螺旋桿菌之消除治療療程以二週為原則，特殊病例需延長治療或再次治療，需檢附相關檢驗報告說明理由。
- (11)下列病患若因長期服用 NSAIDs 而需使用前列腺素劑(如 misoprostol)，得免附胃鏡報告：(99/7/1)
- I 紅斑性狼瘡。
 - II 五十歲以上罹患類風濕性關節炎或僵直性脊椎炎之病患。
- (12)經消化系專科醫師上消化道內視鏡檢查，並經病理切片確診為 Barrett' s esophagus 之病患，可使用消化性潰瘍用藥一年，一年內至少須經上消化道內視鏡檢查追蹤一次。(101/1/1)

備註：

1.The Los Angeles Classification of Esophagitis

- Grade A: One or more mucosal break,each ≤ 5 mm long,confined to the mucosal folds。
- Grade B: One or more mucosal break > 5 mm long, confined to the mucosal folds but not continuous between the tops of two mucosal folds。
- Grade C: One or more mucosal break continuous between the tops of two or more mucosal folds but which involve less than 75% of the esophageal circumference。
- Grade D: Mucosal breaks which involve less than 75% of the esophageal circumference。

2. 醫療院所使用單價新台幣四元(含)以下之消化性潰瘍用藥時，得由醫師視病情決定是否需要上消化道內視鏡檢查。(92/10/1)

7.2.止吐劑 Antiemetic drugs

- 7.2.1.Serotonin antagonists(如 ondansetron、granisetron、tropisetron、ramosetron、

palonosetron 等) (93/2/1、93/9/1、98/9/1、99/5/1、101/4/1)

1. 血液幹細胞移植患者接受高劑量化學治療時。
2. 惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病 (如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、貝西氏症、皮膚炎/多發性肌炎、硬皮症、血管炎等) 患者接受化學治療時，依下述情形使用：(98/9/1、99/5/1)
 - (1) 前述患者處方高致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32 mg、granisetron 1~3 mg、tropisetron 5 mg、ramosetron 0.3 mg 一日劑量。必要時其使用以不得超過五日為原則。若發生嚴重延遲性嘔吐，得直接使用，每療程使用不得超過五日為原則。
 - (2) 前述患者處方中致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32 mg、granisetron 1~3 mg、tropisetron 5 mg、ramosetron 0.3 mg 一日劑量。若發生嚴重延遲性嘔吐，使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之病例，每療程使用以不得超過五日為原則。病歷需有使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之記錄。
 - (3) 血液腫瘤病患接受化學治療，需使用中、高致吐性抗癌藥品時，得依患者接受抗癌藥品實際使用天數使用本類製劑。(93/9/1)
 - (4) Palonosetron 限於中、高致吐化學治療之前使用。(99/5/1)
3. 接受腹部放射照射之癌症病人，得依下列規範使用 ondansetron、granisetron 等藥品：(93/9/1)

(1) Total body or half body irradiation

(2) Pelvis or upper abdominal region of single irradiation dose > 6 Gy

(3) 腹部放射治療中產生嘔吐，經使用 dexamethasone、metoclopramide 或 prochlorperazine 等傳統止吐劑無效，仍發生嚴重嘔吐之患者。

7.2.2. Neurokinin-1 receptor antagonist (如 aprepitant、fosaprepitant) (94/10/1、101/02/1、101/4/1、101/12/1)

1. 與其他止吐藥劑併用，以防止由高致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。(101/2/1)
2. 口服製劑限用三天，每日限用一顆。注射製劑限於化療第一天使用。(101/4/1、101/12/1)
3. 本品除第一天外，不得併用 5-HT₃ 之藥物。(101/4/1)

備註：

1. 高致吐性藥物：cisplatin (>50 mg/m²/day)、carmustine (≥250 mg/m²/day)、cyclophosphamide (>1500 mg/m²/day)、methotrexate (≥1.2 gm/m²/day)、中致吐劑量之 anthracycline 藥物合併另一中致吐性藥物。(101/02/1、101/4/1)。
2. 中致吐性藥品：(101/4/1)
cisplatin (≥30 mg/m²/day, ≤50 mg/m²/day)、carmustine (<250 mg/m²/day)、cyclophosphamide (≤1500 mg/m²/day)、doxorubicin (≥45

mg/m²/day)、epirubicin (≥ 70 mg/m²/day)、irinotecan、idarubicin (≥ 10 mg/m²/day)、daunorubicin (≥ 60 mg/m²/day)、dactinomycin (actinomycin-D)、arsenic trioxide、melphalan (≥ 50 mg/m²/day)、cytarabine、carboplatin、oxaliplatin、ifosfamide、mitoxantrone、dacarbazine 且其使用劑量為一般公認治療劑量或上述規定劑量時。

7.3.其他 Miscellaneous

7.3.1.Mesalazine (如 Asacol)、balsalazide (如 Basazyde)(94/5/1)：

限潰瘍性結腸炎、庫隆氏症病例使用。

7.3.2.益生菌類藥物 Antidiarrheal microorganisms：

限用於接受放射治療、化學療法患者，治療期間造成的腹瀉。(97/8/1)