

福星錠膜衣錠(Vocinti 20 mg、10 mg)

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	福星錠膜衣錠 Vocinti 20 mg、10 mg	成分	Vonoprazan
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1) 單位含量：10mg、20mg (2) 包裝規格量：一片 10 顆、三片一盒 (3) 劑型：膜衣錠		
主管機關許可適應症	糜爛性食道炎的治療及維持治療。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 參考健保「藥品給付規定通則」第七節條文，加入下底線之內容： 7.1 消化性潰瘍用藥 1. 藥品種類： (1)~(4) 略 (5) <u>鉀離子競爭型酸抑制劑：如 vonoprazan 等。</u> (6) 略 2. 使用規定： (1)~(2) 略 (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。 <u>鉀離子競爭型酸抑制劑使用期間以二個月為限。</u> (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		

	<p>瘍用藥一年，<u>鉀離子競爭型酸抑制劑使用期間以六個月為限</u>。</p> <p>另外，下列病患得比照辦理：</p> <p>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。</p> <p>(5)~(13) 略</p> <p>※備註：</p> <p>1. The Los Angeles Classification of Esophagitis</p> <p>Grade A: One or more mucosal break, each ≤ 5mm long, confined to the mucosal folds。</p> <p>Grade B: One or more mucosal break > 5mm long, confined to the mucosal folds but not continuous between the tops of two mucosal folds。</p> <p>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。</p> <p>Grade D: Mucosal breaks which involve less than 75% of the esophageal circumference。</p> <p>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。</p>
建議療程	<p>1. 糜爛性食道炎的治療：</p> <p>成人每日口服劑量為 20mg，每日一次，服藥期間通常不超過四週。然而，當療效不完全時，可給藥最多八週。</p> <p>2. 糜爛性食道炎癒合療效之維持治療：</p> <p>每日口服劑量為 10mg，每日給藥一次，然而，若藥效不充分，則口服劑量可增加至 20mg，每日給藥一次。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<p><input checked="" type="checkbox"/>非突破創新新藥</p> <p><input type="checkbox"/>突破創新新藥</p>
健保是否還有給付其他同成分藥品	<p><input checked="" type="checkbox"/>無同成分（複方）健保給付藥品</p> <p><input type="checkbox"/>有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付</p>

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

綜合考量許可證適應症、健保給付規定、ATC 分類、相對療效實證資料及健保資料庫的分析結果，本報告認為本案藥品的首選參考品為 lansoprazole^a。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）直接比較試驗

關於糜爛性食道炎的治療，相對療效證據主要來自 2 項雙盲、隨機對照、不劣性試驗(NCT01452698 及 NCT02388724)，分別於日本和其他四個亞洲國家(中國、韓國、馬來西亞、臺灣)執行，受試者以 1：1 的比例被隨機分派至接受 vonoprazan 20 毫克或 lansoprazole 30 毫克治療 8 週(皆每天一次，飯後服用)；主要療效指標為試驗第 8 週時，受試者病灶已癒合的比例。

1. NCT01452698 試驗共納入 409 位受試者^b，結果顯示治療第 8 週時，兩組潰瘍癒合的比例分別為 99.0% 及 95.5% (差異值 3.5%；95% CI 0.362 to 6.732，p for non-inferiority < 0.0001)，達到不劣性標準^c。
2. NCT02388724 試驗共納入 481 位受試者^d，結果顯示治療第 8 週時，兩組潰瘍癒合的比例分別為 92.4% 及 91.3% (差異值 1.1%；95% CI -3.82 to 6.09)，達到不劣性標準。

關於糜爛性食道炎癒合療效之維持治療，相對療效證據主要來自 2 項雙盲、隨機對照、不劣性試驗(NCT01459367 及 NCT02388737)，分別於日本和其他四個亞洲國家(中國、韓國、馬來西亞、臺灣)執行，受試者皆已在 vonoprazan 或 lansoprazole 治療後經內視鏡檢測確認病灶癒合，後以 1：1：1 的比例被隨機分派至接受 vonoprazan 10 毫克、20 毫克或 lansoprazole 15 毫克持續治療 24 週(皆每天一次，飯後服用)；主要療效指標為試驗 24 週期間，病灶經內視鏡確認復發的比例。

1. NCT01459367 試驗共納入 607 位受試者^e，結果顯示治療第 24 週時，三組受試者的復發比例分別為 5.1%、2.0%、16.8%；vonoprazan 10 毫克及 20 毫克的表現皆不劣於 lansoprazole 15 毫克(差異值分別為-11.8%及-14.8%；95% CI 分別

^a 我國目前已上市的鉀離子競爭性酸抑制劑僅 vonoprazan，日韓等國尚有 tegoprazan 與 revaprazan 兩項成分上市；現在正在進行臨床試驗者，尚有 DWP1402 與 X842 兩項成分。

^b 約有 64% 受試者屬洛杉磯食道炎分級 A/B 級、86% 屬於 CYP2C19 基因快速代謝型。值得注意的是，vonoprazan 與 lansoprazole 的表現差異在 C/D 級的病人及 CYP2C19 基因快速代謝型的病人更明顯。

^c 在此試驗中，如受試者於第 2、4 或 8 週時經內視鏡檢查確認潰瘍癒合，可進入 NCT01452776 試驗，再以隨機分派方式至接受 vonoprazan 10 毫克或 20 毫克治療 52 週作為維持療法；共納入 305 人，結果顯示第 52 週時，兩劑量組的復發比例分別為 9.4% 及 9.0%。

^d 約有 70% 受試者屬洛杉磯食道炎分級 A/B 級，此試驗未分析受試者之 CYP2C19 基因型與治療的關係。

^e 約有 80% 受試者屬洛杉磯食道炎分級 A/B 級、82% 受試者的 CYP2C19 基因屬於快速代謝型。

為-17.83 至-5.69 及-20.43 至-9.26，both p for non-inferiority < 0.0001)。

2. NCT02388737 試驗共納入 703 位受試者^f，分析數據目前尚未發表；參考 ClinicalTrials.gov 網頁公開資料，結果顯示治療第 24 週時，三組受試者的復發比例分別為 13.3%、12.3%、25.5%。

(二) 間接比較研究

關於糜爛性食道炎的治療，本報告納入 1 篇於 108 年發表於 *J Gastroenterol Hepatol* 的網絡統合分析研究，結果顯示 vonoprazan 20 mg 與 7 項 PPIs 類藥品相比，在治療 8 週後，受試者潰瘍已癒合的比例相近，僅具統計顯著優於 rabeprazole 20 mg (OR: 3.94; 95% credible interval 1.15 to 14.03)。次族群分析顯示在「重度」食道炎病人中，vonoprazan 20 mg 的表現具統計顯著較納入分析之大部分 PPIs 類藥物為佳；而 vonoprazan 20 mg 治療第 4 週時的結果則與其他 PPIs 類藥品無統計顯著差異。

關於糜爛性食道炎癒合療效之維持治療，本報告納入 1 篇於 2019 年發表於 *J Gastroenterol* 的網絡統合分析研究，vonoprazan 10 mg 作為維持治療評估病人症狀再復發的效益顯著優於 esomeprazole 10 mg 及 omeprazole 10 mg，vonoprazan 20 mg 則顯著優於 dexlansoprazole 30mg、rabeprazole 10 mg、lansoprazole 15 mg、esomeprazole 10 mg 及 omeprazole 10 mg/20 mg。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 尚未有相關評估報告。

六、財務衝擊

(一) 建議者認為本品納入健保給付會部分取代 dexlansoprazole 成分藥品，預估未來五年本品使用人數約為第一年 7.36 萬人至第五年 29.42 萬人，年度藥費約為第一年 4.71 億元至第五年 18.82 億元，扣除取代藥費及可節省之消化道內視鏡費用後，整體財務影響約減少為第一年 0.70 億元至第五年 2.80 億元。

(二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮如下：

1. 被取代品之設定：本報告經分析健保資料庫後，認為本品除會取代 dexlansoprazole 成分藥品外，亦有可能取代常用之 lansoprazole 及 esomeprazole 成分藥品。
2. 使用人數之推估：建議者推估目標族群所參考之文獻，除糜爛性食道炎病人外，亦含適應症範圍以外之非糜爛性逆流症及巴瑞特氏食道症，因此可能高估人數；而在 PPIs 藥物使用比例的推估上，建議者所參考文獻的研究對象與建議給付適應症並不相符。
3. 取代藥費之推估：建議者係以目前給付天數上限推估被取代品使用天數，但本報告經分析健保資料庫後，發現病人實際用藥天數遠低於給付天數上限，因此認為建議者可能高估取代藥費。

^f 約有 80% 受試者屬洛杉磯食道炎分級 A/B 級，未測量受試者的 CYP2C19 基因表現。

4. 其他醫療費用節省之推估：建議者認為使用本品有較低的復發率，可以減少上消化道內視鏡檢查費用，並推估以被取代品 dexlansoprazole 治療後的復發率在 LA 等級 A/B 及 C/D 分別為 11% 及 39%；然而，本報告經分析健保資料庫後，發現目前接受第一次 PPI 療程後複檢的比例僅約 1.4% 及 3.8%，因此認為建議可能高估其他醫療費用之節省。

(三) 本報告重新利用健保資料庫分析推估本品可能之用藥人數約為第一年 1.42 萬人至第五年 8.09 萬人，並依建議給付療程及價格推估本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 3.74 億元；而在被取代藥費的推估上，本報告重新設定可能取代之藥品包含 dexlansoprazole、esomeprazole 及 lansoprazole 成分藥品，並比照本品設定用藥天數，據此，本報告重新推估本品財務影響高推估為第一年 0.58 億元至第五年 3.33 億元，低推估為第一年 0.45 億元至第五年 2.56 億元。另外，建議者雖有計算可能節省之消化道內視鏡費用，但本報告分析健保資料庫發現目前病人複檢比例極低，因此暫不將此費用納入分析。最後，建議者本亦有提出還款方案，因此整體財務影響會再下降，但因屬商業機密，本報告不予揭露。

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
商品名	Vocinti	Takepron
主成分/含量	Vonoprazan/10 mg、20 mg	Lansoprazole/15 mg、30 mg
劑型/包裝	膜衣錠 / 錠鋁箔盒裝	錠劑 / 錠鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	A02BC08	A02BC03
主管機關許可適應症	糜爛性食道炎的治療及維持治療	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、Zollinger-Ellison 症候群、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、治療因 NSAID 類

		藥物引起之胃潰瘍。
健保給付條件	擬訂中	<p>7.1 消化性潰瘍用藥</p> <ol style="list-style-type: none"> 藥品種類 (略) 使用規定： <ol style="list-style-type: none"> (1)~(2) 略 (3) 消化性潰瘍及逆流性食道炎符合洛杉磯食道炎分級表 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。 (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 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。
健保給付價	擬訂中	<p>15 mg：10.4 元</p> <p>30 mg：12.4 元</p>
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> ● 糜爛性食道炎的治療 每日一次 vonoprazan 20 mg，服藥期間通常不超過 4 週；當療效不完全時，可給藥最多達 8 週。 ● 糜爛性食道炎癒合療效之維持治療 每日一次 10 mg；若效果不充分，則可增加至 20 	<ul style="list-style-type: none"> ● 短期治療糜爛性逆流性食道炎 適用於短期治療所有等級的糜爛性逆流性食道炎（達 8 週），以治癒及舒解症狀。 對於治療 8 週未癒合的病人，再治療 8 週可能有幫助。 如果糜爛性食道炎復發，可考慮再接受泰克胃通治療 8

	mg 每日一次。	週。
療程	4 週~8 週	8 週
每療程 花費	擬訂中	以 15 mg 計算，8 週：582.4 元 以 30 mg 計算，8 週：694.4 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/pCODR (加拿大)	至民國 109 年 2 月 12 日查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 2 月 12 日查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 109 年 2 月 12 日查無相關資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【福星定膜衣錠】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 109 年 03 月 04 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

一、疾病治療現況^a[1-21]

根據蒙特婁定義(Montreal Definition)，胃食道逆流疾病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的定義係指，胃的內容物逆流到食道並出現不舒服的症狀^b和/或併發症^c的情形[7, 20]。這類疾病有三種表現型，即糜爛性食道炎(erosive esophagitis, EE)、非糜爛性胃食道逆流疾病^d(non-erosive reflux disease, NERD)與巴瑞特氏食道^e(Barrett's esophagus)。

胃食道逆流疾病在全球的流行病學樣態，經過時間更迭已有轉變^f。2005 年

^a 針對 vonoprazan 此次建議納入健保給付之目標族群「糜爛性食道炎病人」，本報告使用”gastro-esophageal reflux disease”、“GERD”、“erosive esophagitis”、“胃食道逆流”、“糜爛性食道炎”等關鍵字進行網頁搜尋。主要獲得世界胃腸組織(World Gastroenterology Organisation, WGO) 2017 年版的指引[1]、亞太消化系醫學會(Asian Pacific Association of Gastroenterology, APAGE) 2004/2007/2016 年版的共識[2-4]、台灣消化系醫學會(The Gastroenterological Society of Taiwan) 2015 年版的共識[5]、日本消化系醫學會(The Japanese Society of Gastroenterology) 2016 年版的指引[6]。此處將重點摘要前述資料中與本案相關的內容以供參考。

^b 例如典型的胃酸逆流與胸口灼熱症狀。全人口資料庫研究[20, 21](population-based studies)結果提示，「輕度症狀」指每週少於兩天出現不適的胃食道逆流症狀，「中度症狀」指每週出現 2-4 天不適症狀，「重度症狀」指每週出現不適症狀多於 4 天。

^c 如黏膜損傷(食道炎或巴瑞特氏食道)。

^d 指僅有胃內容物逆流症狀，但是內視鏡檢查並未發現食道黏膜發炎或破損。

^e 指食道的鱗狀上皮被柱狀上皮取代。

^f 值得注意之處是，不同年代不同作者進行的研究對於 GERD 的定義或診斷方式不盡相同。所以，此處援引的數字僅供

發表的研究[9]顯示，當時歐美地區的盛行率在 10~20%之間，亞洲地區的盛行率不及 5%。但是，2014 年發表的研究[10]則顯示，北美地區的盛行率上升至 18.1~27.8%，歐洲地區(8.8~25.9%)與東亞地區(2.5~7.8%)的盛行率皆呈現微幅上升態勢。一份[17]在 2019 年發表，針對亞洲地區七個國家^g進行的問卷調查結果顯示，胃食道逆流的盛行率在各國的差異達統計顯著^h。在台灣，胃食道逆流疾病的盛行率持續上升[5]，不過，不同研究呈現的胃食道逆流疾病的盛行率差異明顯(3.9~25%)，但以非糜爛性食道炎的病人居多ⁱ[2, 11, 12]、巴瑞特氏食道少見[5]。又基於全球的盛行率皆高於發生率，提示胃食道逆流屬慢性疾病[20]。

胃食道逆流疾病的典型症狀為胃酸逆流與心口灼熱，不典型症狀為喉嚨異物感、吞嚥困難、胸悶、喉炎等。這些症狀可能單獨出現，也可能同時發生[1, 20]。

臨床醫師使用的檢查方式有內視鏡檢查^j、24 小時食道酸鹼值測定、氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitor, PPIs)測試(PPI test)、食道鋇劑攝影、下食道括約肌檢測、病人自評問卷(Chinese GERDQ^k)等[2]。

病人經過初步檢查之後，為了減輕胃食道逆流疾病的症狀，並預防進一步發展出其他併發症，迅速且有效地抑制胃酸分泌至關重要。在內科處置部分，醫師將視病況輕重給予不同的藥物和治療時間長短建議。可以選擇的藥物有制酸劑^l、氫離子幫浦阻斷劑^m(PPIs)、H₂ 受體拮抗劑ⁿ (histamine 2 receptor antagonist, H₂RA)、胃黏膜保護劑等。上述藥品中，臨床較常使用者為氫離子幫浦阻斷劑。惟其藥效是漸進式出現，可能需要數天才能緩和相關症狀，而且，部分病人可能出現藥物抑制現象^o，導致治療成效不彰，故而，鉀離子競爭性酸抑制劑 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB) 被研發出來。

鉀離子競爭性酸抑制劑這類藥品^p最早在 1980 年代被研發出來。全球第一個

讀者參考，用以概略性呈現不同洲際間的流行病學樣態差異。

^g 包含日本、中國(上海、香港)、印尼、南韓、菲律賓、新加坡、泰國等國家。

^h 經內視鏡檢查被診斷為具症狀之糜爛性胃食道逆流的比例：中國(28%)、香港(46%)、印尼(15%)、日本(16%)、南韓(16%)、菲律賓(17%)、新加坡(25%)；被診斷為無症狀之糜爛性胃食道逆流的比例：中國(4%)、香港(16%)、印尼(27%)、日本(5%)、南韓(6%)、菲律賓(10%)、新加坡(17%)[17]。

ⁱ 在亞太地區，NERD 仍主導(78~93%)所有的逆流性疾病[2]。

^j “Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease”一書的作者 Michael F. Vaezi 認為，雖然根據蒙特婁定義，胃酸逆流與心口灼熱為典型之逆流症狀，當病人單獨出現這些症狀時，即可懷疑患有胃食道逆流疾病。但是，這些症狀真正預測病人是否罹患胃食道逆流的程度僅屬中等預測程度。一項涵蓋 33,000 人的大型世代研究，呈現具有典型症狀的病人經過內視鏡檢測後的結果，27.8%為糜爛性食道炎、9.1%為巴瑞特氏食道、3.7%為食管狹窄、44.8%為食道裂孔疝(hiatal hernia)、39%屬正常。另一項研究則顯示，對比病人的典型胃食道逆流症狀與內視鏡檢驗結果，這些典型症狀預測疾病的敏感度僅有 44%，但是特异性達 87% [20]。

^k 即 gastro-oesophageal disease symptom questionnaire。

^l 如 sodium bicarbonate、aluminum hydroxide、magnesium carbonate 等多種成分。

^m 如 esomeprazole、dexlansoprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、rabeprazole 等成分。

ⁿ 如 cimetidine、famotidine、nizatidine、ranitidine 等成分。

^o 主要原因是，做為氫離子幫浦阻斷劑類藥品在肝臟的代謝酶「細胞色素 P450 2C19 (CYP2C19)」，在不同個體具有不同的類型(如快代謝型[extensive metabolism]、慢代謝型[poor metabolism]、中間代謝型[intermediated metabolism])，因此導致藥效學上的表現差異。

^p 指 SCH28080 與 AZD0865[19]。

上市的 Revanex (revaprazan)，於 2005 年 9 月在韓國上市。之後，2014 年 12 月 vonoprazan 在日本上市，2018 年 7 月 tegoprazan 在韓國上市⁹[18]。

本案藥品 vonoprazan 在日本的適應症為治療成人之「與胃酸相關疾病 (acid-related disease)」，包括胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎 (reflux oesophagitis)、幽門螺旋桿菌感染等[13]；目前尚未獲得美國食品藥物管理局 [14](U.S. Food and Drug Administration, USFDA)與歐洲藥物管理局[15](European Medicines Agency, EMA)的上市許可。惟有一項隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗正在美國 22 個臨床試驗中心進行，預計 2020 年 8 月間完成；長期追蹤的安全性研究則預計在 2022 年初完成[16]。

在藥物治療部分，根據亞太消化系醫學會 (Asian Pacific Association of Gastroenterology, APAGE) 提出的共識[2-4]可瞭解到，胃食道逆流疾病的治療目標為治療食道炎、解除症狀、維持緩解狀態、預防併發症並改善病人生活品質。階梯式的治療原則 (stepwise therapy) 主要分為兩個面向：(1) 針對心口灼熱症狀每週出現少於兩次者，病人可以制酸劑或藻膠酸製劑 (alginate-antacid) 自行處置；(2) 針對每週出現兩次或以上症狀者，應評估是否需要接受抑制胃酸藥品 (如 PPIs、H2RA) 的長期治療。總結各項[1-6]指引的建議，病人經確診且評估需接受藥物治療時，可以先給予 PPIs 類藥品 (每日一次) 8~12 週作為起始治療，之後，再評估病況。如果症狀緩解可以停藥觀察變化，如果症狀沒有緩解，可以加重 PPIs 劑量 (一天兩次) 或更換為緩釋劑型 (modified-release PPIs) 處置。停藥一段時間之後，如果症狀再次出現，可以最低有效劑量處置。

值得注意之處是，在接受藥物治療之前，病人亦須同步調整日常生活習慣，例如進餐時細嚼慢嚥並避免暴飲暴食、避免菸酒等刺激物、飯後不宜直接平躺、維持正常體重、穿著寬鬆衣物並保持愉快心情等良好的生活習慣，也是改善胃食道逆流不可或缺的要素。。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[22-25]

針對 vonoprazan 目前在我國獲得的上市許可適應症「糜爛性食道炎」，本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心[22](WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面，查詢到它的 ATC 碼為 A02BC08，屬治療與胃酸分泌相關疾病類藥物 (A02, drugs for acid related disorders) 中，與消化性潰瘍和胃食道逆流疾病相關藥物 (A02B, drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease) 之氫離子幫浦阻斷劑 (A02BC, proton pump inhibitors)。此一分類層級共有 10 項成分，包含 omeprazole、pantoprazole、lansoprazole、rabeprazole、

⁹ 用於糜爛性食道炎以及非糜爛性胃食道逆流疾病。

esomeprazole、dexlansoprazole、dexrabeprazole、vonoprazan 等 8 項單方成分。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面 [23]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：糜爛性食道炎」，共獲得 5 筆資料，包含本案藥品、dexlansoprazole、esomeprazole 等成分。如果修改關鍵字為「註銷狀態：未註銷；適應症：胃食道逆流」，則可以獲得 50 筆資料，包含 lansoprazole、pantoprazole、rabeprazole、esomeprazole 等成分。如果進一步修改關鍵字為「註銷狀態：未註銷；適應症：逆流性食道炎」，可以獲得 123 筆資料，包含 omeprazole、esomeprazole、cimetidine、famotidine、nizatidine、ranitidine、aluminum hydroxide、magnesium carbonate、sucralfate 等成分。

總結上述搜尋結果，與本案藥品具有相近治療地位的藥品資訊如表三所示。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品[†] [22-24]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
A02BA01 cimetidine	胃酸過多症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍以及其他胃酸過多所致之疾患：食道炎、急、慢性胃炎之治療、促進潰瘍口之癒合。	錠劑、 注射劑	(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。 (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) 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。 (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 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：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)略 (6)對於症狀疑似逆流性食道炎之患者，但其上消化

[†] 此處僅表列已於我國上市之藥品資訊。許可適應症及健保給付等欄位僅表列與本案相關之內容。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
			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。 (7)~(13) 略
A02BA02 ranitidine	十二指腸潰瘍、良性胃潰瘍、邊緣性之消化性潰瘍、回流食道炎及高濃度胃酸分泌症候群	錠劑、 注射劑	同上
A02BA03 famotidine	上部消化管出血（消化性潰瘍、急性 stress 潰瘍、出血性胃炎而引起的）逆流性食道炎	錠劑、 注射劑	同上
A02BA04 nizatidine	逆流性食道炎	膠囊劑	同上
A02BC01 omeprazole	逆流性食道炎	錠劑、 注射劑 膠囊劑	同上
A02BC02 pantoprazole	中度及嚴重逆流性食道炎	錠劑、 注射劑 腸溶錠	同上
A02BC03 lansoprazole	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。	錠劑、 注射劑 膠囊劑	同上
A02BC04 rabeprazole	胃食道逆流疾病之治療。	腸溶錠	同上
A02BC05 esomeprazole	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。	錠劑、 注射劑 腸溶劑	同上
A02BC06 dexlansoprazole	治療糜爛性食道炎。維持糜爛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。	膠囊劑	同上
A02BC08 vonoprazan	糜爛性食道炎(EE)的治療及維持治療。	膜衣錠	本案藥品

值得注意之處是，與 vonoprazan 同屬鉀離子競爭性酸抑制劑的藥品尚有 tegoprazan 與 revaprazan 已在日本和韓國上市。而目前正在進行臨床試驗者，尚有 DWP1402^s與 X842^t兩個成分[25]。

^s 第二期臨床試驗已於 2018 年中完成。第三期臨床試驗尚未開始。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 2 月 12 日查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 2 月 12 日查無相關資料。
NICE (英國)	至 2020 年 2 月 12 日查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2020 年 1 月 15 日接獲建議者提出的送審資料一份

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [26]

2020 年 2 月 12 日，在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“vonoprazan”後，查無任何與本案相關的資料。

(二) PBAC (澳洲) [27]

2020 年 2 月 12 日，在 PBAC 網頁，鍵入關鍵字“vonoprazan”後，查無任何與本案相關的資料。

(三) NICE (英國) [28]

2020 年 2 月 12 日，在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“vonoprazan”後，查無任何與本案相關的資料。

^t 已於 2017 年底完成健康人體之耐受性與安全性試驗。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [29]

2020年2月12日，在SMC網頁，鍵入關鍵字“vonoprazan”後，查無任何與本案相關的資訊可以參考。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋Cochrane Library及PubMed電子資料庫之方法說明如下：

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

Population	納入條件：糜爛性食道炎之成年病人 排除條件：無
Intervention	vonoprazan
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1) 系統性文獻回顧/統合分析類文獻 (2) 隨機分派試驗類文獻

依照上述之PICOS，透過Cochrane Library與PubMed等文獻資料庫，於2020年2月12日，以(vonoprazan)做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2020年2月12日，在Cochrane Library網頁，鍵入關鍵字“vonoprazan”後，共得到193筆資料。進一步串聯關鍵字“esophagitis”後，共獲得10

筆資料。

B. PubMed

2020年2月12日，在PubMed網頁，鍵入關鍵字“vonoprazan”後，共得到127筆研究對象為人類且具全文之文獻。如果進一步串聯關鍵字“esophagitis”，則可以獲得26筆資料。

C. 電子資料庫搜尋總結

針對「vonoprazan用於糜爛性食道炎治療」此一主題，本報告在Cochrane Library與PubMed兩大電子資料庫，以“vonoprazan”及“esophagitis”為關鍵字，搜尋研究對象為人類且具全文之文獻。沒有文獻發表年代和語文的限制，共搜尋到36筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入16篇研究進一步彙整。所排除者，包含回溯性研究、成本效用研究以及研究主題不符者。納入之16篇文獻包含2篇系統性文獻回顧與14篇臨床試驗類研究。這些文獻發表於2015~2019年間，其中10篇文獻由廠商支持完成。

基於進行快速系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及無法進行文獻品質評估等局限，解讀「總結摘要」時宜謹慎。

總結摘要

(a) 系統性文獻回顧類/統合分析類文獻

2篇[30, 31]由廠商支持、發表於2019年的系統性文獻回顧，作者在PubMed與Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)搜尋2015年11月前發表的文獻。主要納入以英文或日文發表的雙盲隨機分派試驗。研究對象為成年胃食道逆流病人，試驗藥物包含vonoprazan、PPIs類藥品與其他藥品，主要評估指標包含「經內視鏡檢測、使用藥物8週後受試者潰瘍已癒合的比例(healing rate)」，以及「接受維持治療後症狀再復發的比例」，次族群分析則聚焦於「重度」食道炎受試者治療8週時的表現，以及所有受試者治療第4週時的結果。

在搜尋到的4,001筆資料中，共納入43項試驗進一步分析。這些試驗所使用的藥品除vonoprazan (10 mg/20 mg)外，尚有7項PPIs類藥品(dexlansoprazole、esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、S-pantoprazole、rabeprazole)、5項H2RA類藥品(cimetidine、famotidine、lafutidine、nizatidine、ranitidine)以及安慰劑。

研究結果顯示，作為一般治療時，vonoprazan 20 mg與7項PPIs類藥品

相比，在治療 8 週後，受試者潰瘍已癒合的比例相近，僅具統計顯著優於 rabeprazole 20 mg (OR: 3.94; 95% credible interval 1.15 to 14.03)。次族群分析則顯示，vonoprazan 20 mg 治療「重度」食道炎病人的表現具統計顯著較納入分析之 5 項 PPIs 類藥物^v為佳；但在另一項分析，觀察所有受試者治療第 4 週時的結果，則 vonoprazan 20 mg 與 7 項 PPIs 類藥品的表現皆未達統計顯著差異。

做為維持療法的分析，比較接受 vonoprazan、6 項 PPIs、1 項 H2RA 與安慰劑治療後，受試者症狀再復發的情況^w。研究結果顯示，vonoprazan 10 mg 做為維持療法的效益具統計顯著優於納入評估中的 2 項 PPIs 類藥品^x，vonoprazan 20 mg 做為維持療法的效益具統計顯著優於納入評估中的 5 項 PPIs 類藥品^y。

(b) 臨床試驗類文獻

本次系統性文獻回顧共納入 14 篇與本案研究主題相符之臨床試驗類文獻，包含「劑量探索試驗」、「申請上市之不劣性試驗」、「做為需求性治療 (on-demand therapy)^z的效益評估」、「做為維持治療 (maintenance therapy) 的效益評估」、「用於 PPIs 類藥品治療無效 (PPIs-resistant) 病人的效益評估」、「用於非糜爛性胃食道逆流疾病的效益評估」、「vonoprazan 與病人高胃泌素血症 (hypergastrinemia) 的關係」、「用於亞洲病人的療效評估」、「vonoprazan 每隔一天使用一次的臨床試驗計畫書」等多項主題。

此處主要以摘要方式呈現 5 項雙盲隨機分派第 III 期臨床試驗內容，其餘研究結果將擇重點說明。

■ 5 項雙盲隨機分派第 III 期臨床試驗 (由廠商支持完成)

NCT01452698、NCT01452776、NCT01459367、NCT02388724 與 NCT02388737 等 5 項隨機分派試驗的分析結果，除 NCT02388737 的數據尚未發表外，其餘試驗結果已在 2015~2019 年間發表[32-34]^{aa}。各項試驗的重

^v 指 dexlansoprazole 60 mg/90 mg、esomeprazole 20 mg/40 mg、lansoprazole 30 mg、omeprazole 20 mg 與 rabeprazole 20 mg 等 5 項藥品。

^w 不同試驗呈現的復發數據評估截止時間點不同，但此處皆引用「最近之觀察時間」的數據，範圍在 24~260 週之間。

^x 指 esomeprazole 10 mg 與 omeprazole 10 mg 等 2 項藥品。

^y 指 dexlansoprazole 30 mg、esomeprazole 10 mg、rabeprazole 10 mg、lansoprazole 15 mg 與 omeprazole 10 mg/20 mg 等 5 項藥品。

^z 指病人視病情需要時才服用藥物。

^{aa} NCT01452698、NCT01452776 的試驗結果發表在同一份文獻；受試者皆為日本人，前者觀察 vonoprazan 做為一般治療的成效，後者則觀察做為維持療法的結果。NCT02388724 與 NCT02388737 則納入除日本外之 4 個亞洲國家的病人，前者觀察 vonoprazan 做為一般治療的成效，後者則觀察做為維持療法的結果。

點內容如附錄表二所示。總結這些研究結果於以下 5 項要點^{bb}。

- ◆ 這些臨床試驗主要在亞洲進行，包含日本、韓國、中國、馬來西亞以及台灣等國家^{cc}。納入之受試者人數在 305~607 人之間，包含為期 2、4 或 8 週之一般治療以及為期 24 或 52 週之維持治療評估。
- ◆ 受試者超過 7 成為男性、平均年齡約 55 歲、洛杉磯食道炎分級屬 A/B 者^{dd}在 64%~80%之間、沒有幽門螺旋桿菌感染者皆超過 8 成、CYP2C19 基因屬快代謝型(extensive metabolizer)者亦皆超過 8 成。受試者完成試驗的比例皆超過 9 成。
- ◆ 在一般治療部分，兩項^{ee}試驗評估的主要療效指標結果皆顯示，受試者治療第 8 週時潰瘍已癒合的比例，vonoprazan 20 mg 組的表現不劣於 lansoprazole 30 mg 組^{ff}。但是，兩項試驗評估試驗第 2 或 4 週時的結果，則兩組表現多未達統計顯著差異。藥物安全性的結果兩組表現相近。Vonoprazan 組受試者接受治療後出現的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)多屬輕度，最常見者為鼻咽炎。生活品質評估兩組表現未達統計顯著差異。
- ◆ 在維持治療部分，由表四可瞭解到，有三項試驗評估受試者在完成 8 週一般治療後，繼續接受維持療法至第 12、24 或 52 週時，病灶再復發的比例。整體而言，評估日本受試者的前兩項試驗結果皆顯示，vonoprazan 10 mg 或 20 mg 的表現不劣於 lansoprazole 15 mg。雖然，NCT01459367 試驗涵蓋其他亞洲國家的分析目前尚未正式發表^{gg}，但是，根據廠商於 2020 年 2 月 21 日在 ClinicalTrials.gov 上傳的初步數據，可看到中韓台馬等國家受試者的表現，與日本受試者表現差異明顯。

表四、NCT01452776、NCT01459367 與 NCT02388737 試驗受試者復發的結果彙整表

復發比例		vonoprazan 10 mg	vonoprazan 20 mg	lansoprazole 15 mg
NCT01452776	試驗第 24 週	6.0%	4.1%	---

^{bb} 此外，有兩點值得注意之處：(1) 各篇文獻皆未呈現受試者進入試驗前，曾經接受過的藥物史，(2) 三項單純在日本進行的試驗 NCT01452698、NCT01452776、NCT01459367，其納入受試者的年齡皆為≥ 20 歲，但是，在亞洲多個國家進行的 NCT02388724 與 NCT02388737 試驗，其受試者為≥ 18 歲之病人。

^{cc} NCT01452698 與 NCT01452776 試驗在日本 39 個臨床試驗中心進行，NCT01459367 試驗在日本 55 個臨床試驗中心進行，NCT02388724 與 NCT02388737 試驗在台灣 11 個、中國 27 個、韓國 12 個、馬來西亞 6 個臨床試驗中心進行。

^{dd} 病灶之內視鏡檢驗結果依照洛杉磯食道炎分級(The Los Angeles Classification of Esophagitis)區分嚴重度，A 級嚴重度最輕、D 級最重。

^{ee} 指 NCT01452698 與 NCT02388724。

^{ff} NCT01452698：vonoprazan 99.0% vs. lansoprazole 95.5%，差異 3.5% (95% CI 0.362%~6.732%)，P<0.0001。
NCT02388724：vonoprazan 92.4% vs. lansoprazole 91.3%；差異 1.1% (95% CI -3.822%~6.087%)，符合不劣性標準。

^{gg} NCT02388737 試驗主要觀察日本、韓國、中國、馬來西亞、台灣等國家的糜爛性食道炎受試者，接受 vonoprazan 或 lansoprazole 做為維持療法 24 週的表現差異。試驗自 2015 年 4 月 1 日開始進行，直到 2018 年 12 月 31 日始結束。

復發比例		vonoprazan 10 mg	vonoprazan 20 mg	lansoprazole 15 mg
	試驗第 52 週	9.4%	9.0%	---
NCT01459367	試驗第 12 週	2.5%	1.0%	12.2%
	試驗第 24 週	5.1%	2.0%	16.8%
NCT02388737	試驗第 12 週	27.8%	10.0%	35.0%
	試驗第 24 週	13.3%	12.3%	25.5%

- ◆ 在維持治療部分，雖然試驗中觀察到 vonoprazan 20 mg 組受試者在試驗期間血清胃泌素濃度升高，但是，胃黏膜的組織學檢驗結果提示，52 週維持治療期間，試驗藥物並沒有對神經內分泌細胞產生顯著的影響。後續研究亦會持續追蹤這個問題。

■ 其餘 9 篇臨床試驗類文獻之研究結果

除上述 5 項雙盲隨機分派試驗之外，尚有 9 篇與本案研究主題相關的文獻值得關注。總結各篇研究結果於以下 6 項要點。

- ◆ 共有 4 篇[35-38]發表於 2017 年間的文獻，探討 vonoprazan 20 mg 用於接受 8 週 PPIs 類藥品處置後^{hh}，潰瘍病灶仍無法癒合病人的治療成效。各項研究受試人數在 8~24 人之間，試驗類型有隨機分派試驗(1)、前瞻性試驗(2)以及回溯性試驗(1)。

➤ 病灶癒合

2 項[35, 37]試驗結果顯示，病人在接受 4 週 vonoprazan 後，有將近 9 成病人的內視鏡檢測呈現病灶已癒合的結果；再繼續接受維持療法者中，有近 8 成的病人沒有出現復發。

➤ 症狀改善

2 項[35, 36]試驗結果顯示，病人臨床症狀有具統計顯著改善。

➤ 胃酸檢測

2 項[37, 38]試驗結果顯示，與基礎值相比，病人 24 小時胃酸檢測值 $\text{PH} \geq 4$ 的持續時間比例，有具統計顯著改善；惟 1 篇[38]試驗觀察「食道」之 $\text{PH} \geq 4$ 的持續時間比例，結果未達統計顯著差異。

^{hh} 在日本，PPIs 類藥品的標準療法指每天接受 lansoprazole 30 mg、rabeprazole 10 mg 或 esomeprazole 20 mg 持續 8 週。

- ◆ 1 篇[39]發表於 2018 年的雙盲隨機分派試驗文獻，探討 vonoprazan 相對於 lansoprazole 在治療糜爛性食道炎病人之心口灼熱症狀的表現差異。

32 位經內視鏡檢測確認患有糜爛性食道炎、每週至少出現 1 次心口灼熱症狀的病人，被隨機分派至 vonoprazan 20 mg 組或 lansoprazole 30 mg 組持續治療 14 天。每天早晚使用 Likert scale 量表評估心口灼熱情況。

研究結果顯示，vonoprazan 組有較高比例病人沒有出現新口灼熱的症狀 (31.3% vs. 12.5%， $P < 0.01$)。

- ◆ 1 篇[40]發表於 2018 年的前瞻性研究，觀察 vonoprazan 20 mg 做為「輕度」逆流性食道炎病人在需求性治療(on-demand therapy)時的表現。

29 位已持續接受 PPIs 類藥品治療超過 1 年的病人，經內視鏡檢測確認疾病屬緩解狀態，試驗的 6 個月期間每月給予 28 顆 vonoprazan，可於症狀出現時服用 1 次ⁱⁱ。

研究結果顯示，25 位(86.2%)病人維持症狀緩解狀態，4 位出現復發。試驗半年期間，病人服用的 vonoprazan 中位數為 33 顆(範圍 24 至 50 顆)。

- ◆ 1 篇[41]發表於 2018 年的前瞻性多中心研究，比較傳統 PPIs 類藥品與 vonoprazan，觀察是否 vonoprazan 會導致更多病人出現高胃泌素血症(hypergastrinemia)。

納入接受 PPIs 類藥品(212 人)或 vonoprazan (86 人)治療超過 8 週的病人。觀察兩組病人的萎縮性胃炎嚴重程度、藥物使用劑量、使用時間長短等資訊。

研究結果顯示，無論藥物使用時間長短，屬輕度或沒有萎縮性胃炎的 vonoprazan 組病人，有較高的血中胃泌素濃度^{jj}，但是，屬嚴重程度萎縮性胃炎的病人群中，則觀察不到兩組病人的血中胃泌素濃度差異。

- ◆ 1 篇[42]發表於 2018 年的臨床試驗計畫書，呈現一項隨機分派、公開標籤之多中心試驗，探究每隔一天使用一次 vonoprazan 做為糜爛性胃食道逆流疾病的維持療法的表現。試驗預計納入 120 位病人^{kk}。

ⁱⁱ 每月回診 1 次，重新發給 28 顆 vonoprazan。

^{jj} 具統計顯著差異。

^{kk} 文獻內提出的試驗註冊號碼為 UMIN000034701，本報告在 Google 網頁查詢日本臨床試驗登錄資訊。惟此一試驗號碼所進行的研究主題係「在 tadalafil 之外加上 dutasteride 用於良性前列腺肥大病人治療」，與本案無關[43]。

- ◆ 1 篇[44]發表於 2016 年的雙盲、隨機分派、安慰劑對照之多中心第三期臨床試驗，呈現 vonoprazan 用於「非糜爛性」胃食道逆流疾病的療效與安全性表現。

共納入 827 位患有心口灼熱之非糜爛性食道炎病人，以 1:1:1 比例隨機分派至 vonoprazan 10 mg 組(278 人)、vonoprazan 20 mg 組(271 人)或安慰劑組(278 人)。各組受試者接受 4 週治療後，會有 1 週追蹤期(全部接受安慰劑處置)。受試者不得合併使用 PPIs、H2RA 類藥品。主要療效指標為沒有出現心口灼熱感的天數。

試驗結果顯示，三組受試者沒有出現新口灼熱的天數(中位數)分別為，vonoprazan 10 mg 組 10.3 天、vonoprazan 20 mg 組 12.0 天、安慰劑組 7.4 天，兩個劑量的 vonoprazan 組與安慰劑組的表現未達統計顯著差異 ($P=0.2310$ ， $P=0.0504$)。

(五) 建議者提供之資料 (療效評估部分)

建議者自評 vonoprazan 為「非突破創新新藥」，並於送審資料中提供仿單與多項文獻用以說明其效益。其中，與本案藥品之相對療效評估較相關者，為 4 項^{ll}隨機分派試驗文獻。

整體而言，送審資料內容說明清楚，但是，對於提供的文獻的納入/篩選標準未給予任何說明。本報告無法清楚瞭解這些文獻，是否足以代表目前可以獲得的實證資料，用以支持建議者的所有論述。舉例來說，在公文的第一頁至第八頁論述中，有以下 3 個問題值得再探究：

1. 第二頁之第二點「縮短福星定膜衣錠的給付療程^{mmm}」

目前，與 vonoprazan 用於糜爛性食道炎相關的第三期隨機分派臨床試驗，已有多篇文獻發表。縱觀這些研究的試驗方法，皆為 vonoprazan 與比較品 lansoprazole 「持續」使用[2、4 或 8 週]^{mm}或[24、52 週]^{oo}的結果。

雖然，分析結果顯示，部分受試者的潰瘍病灶可以在第 2 週或第 4 週時即已癒合，但是，NCT01452698 試驗日本受試者的表現，兩組差異僅在第 2 週時達到統計顯著，第 4 週的結果未達統計顯著差異；NCT02388724

^{ll} 與本報告「主要」彙整之 3 篇文獻差異之處為一項劑量探索試驗文獻。

^{mmm} 目前健保給付之消化性潰瘍藥品的給付時間，係依據病灶之洛杉磯分級程度分為 4 個月或 1 年[24]。廠商建議本案藥品之給付時間縮短為 2 個月或 6 個月。

ⁿⁿ 做為一般性治療。

^{oo} 做為維持療法。

針對台韓中馬等 4 國受試者的試驗結果，兩組在第 2 週與第 4 週的差異皆未達到統計顯著。

綜合上述資訊可瞭解到，建議者提出之縮短療程建議與各項臨床試驗設計並不相同，而且，已發表文獻中，亦未呈現 vonoprazan 組與對照組實際用藥數量的差異，無法具體支持其論述。故而，縮短福星定膜衣錠給付療程的適切性，值得再探究。

2. 第二頁之第三點「核價參考品的選擇^{PP}」

HTA 評估報告遴選一項案件之參考品的要件，包含「ATC 分類」、「相對療效之實證資料」、「國內臨床使用量」、「臨床指引建議首選」或其他考量因素。每個案件的比較品選擇皆有其特殊性，故而，上述因素的著重度並非一成不變。但是，如若一項藥品之相對療效實證資料已具備直接比較數據，則會以此為選擇考量之最重點。其原因在於，健保署考量一項新成分新藥是否納入給付的決定，立基於該項藥品的相對療效為「優於」或「不劣於」目前已給付藥品之上，爾後，才考量預算衝擊大小等其他問題。

建議者此番提出「僅具間接比較」結果之 dexlansoprazole 做為參考品的論證基礎並不充分。

首先，建議者自行提出的實證資料中，與 dexlansoprazole 相關的文獻有兩篇。分別是一篇在 2009 年發表的研究，比較 dexlansoprazole 緩釋劑型 60 mg 與 90 mg 相對於 lansoprazole 30 mg，用於治療糜爛性食道炎成年病人的表現差異，以及一篇發表於 2019 年的安全性研究，呈現 dexlansoprazole 用於治療糜爛性食道炎之青少年病人的表現。這兩篇文獻與建議者應於送審資料中呈現之「vonoprazan 與 dexlansoprazole 之相對療效」並不相關。

再者，根據本報告之快速電子資料庫文獻搜尋結果，2 項發表於 2019 年之系統性文獻回顧研究，針對 vonoprazan 與 PPIs 類藥品用於 GERD 治療進行統合分析。亦即，如果依照建議者選取比較品的邏輯^{qq}，則目前臨床使用之所有 PPIs 類藥品皆可做為比較品，無法充分支持其選擇 dexlansoprazole 為主要比較品的論述。

第三，針對本報告之健保資料庫分析結果，dexlansoprazole 並非目前國內臨床使用量最大之藥品。

^{PP} 廠商建議之首選參考品為 dexlansoprazole。

^{qq} 依據「ATC 分類、治療類別、近五年收載」等因素。

綜合以上資訊，本報告建議，建議者除在送審資料中給予「與 dexlansoprazole 無直接比較證據」的描述之外，應進一步提出其他實證資料，使得「選取 dexlansoprazole 為主要比較品」的立論基礎更為穩健。

3. 第三頁之第五點「福星定膜衣錠之療效與安全性」

- (1) 第(一)點論述的問題，同第 1 題。
- (2) 第(二)點論述所援引的文獻，為附件 16-6。該文獻於 2000 年發表，主要目的係觀察 lansoprazole 與 rabeprazole 給藥期間，受試者 CYP2C19 基因型對胃內 pH 值的影響。共納入 36 位沒有胃腸或肝膽疾病、沒有服用任何藥物之健康男性受試者。

該文獻中並未提及任何廠商於第(二)點中提出的數據。此一情形應為標示文獻時，引用至錯誤的文獻。建議者所欲援引者，應為 Ashida 等人[33]於 2018 年發表的文獻。

- (3) 第(三)點論述所援引的文獻(附件 16-9)亦有上述問題。建議者所欲援引者，應為 Xiao 等人[34]於 2019 年發表的文獻。

另外值得注意之處是，雖然誠如建議者所述，「特別是在 C/D 級的病人群，相較於 lansoprazole，vonoprazan 的治癒率顯著較高」，但是，由試驗數據可瞭解到，兩組差異在第 2、4 與 8 週時皆未達統計顯著。

四、療效評估結論

1. 參考品

針對建議者本次申請之健保給付範圍「糜爛性食道炎」ⁱⁱ，目前已給付的治療藥品有制酸劑、氫離子幫浦阻斷劑(PPIs)、H2 受體拮抗劑(H2RA)、胃黏膜保護劑等。本案藥品 vonoprazan 屬新作用機轉之鉀離子競爭性酸抑制劑。目前，鉀離子競爭性酸抑制劑在我國僅 vonoprazan 上市，日韓等國尚有 tegoprazan 與 revaprazan 兩項成分上市；現在正在進行臨床試驗者，尚有 DWP1402 與 X842 兩項成分。

根據本報告在兩個電子資料庫的快速文獻搜尋結果，主要用以呈現本案藥品之相對療效表現者，包含 2 篇系統性文獻回顧與 3 篇隨機分派試驗文

ⁱⁱ Vonoprazan 在日本的適應症為治療成人之「與胃酸相關疾病(acid-related disease)」，包括胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎(reflux oesophagitis)、幽門螺旋桿菌感染等疾病。

獻。

(1) 直接比較：

在隨機分派試驗中，vonoprazan 無論做為一般治療或維持療法，皆以 lansoprazole 為比較品。

(2) 間接比較：

系統性文獻回顧進行的間接比較，納入的比較品包含 7 項 PPIs 類藥品以及 5 項 H2RA 類藥品^{ss}。

綜合考量本報告目前可以獲得的實證資料強度以及健保資料庫的分析結果，本案參考品的首選為 lansoprazole。

2. 相對療效與相對安全性評估

針對「vonoprazan 用於糜爛性食道炎治療」此一主題，本報告在 Cochrane Library 與 PubMed 兩大電子資料庫，以“vonoprazan”及“esophagitis”為關鍵字，搜尋研究對象為人類且具全文之文獻。沒有文獻發表年代和語文的限制，共搜尋到 36 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入 16 篇研究進一步彙整。所排除者，包含回溯性研究、成本效用研究以及研究主題不符者。納入之 16 篇文獻包含 2 篇系統性文獻回顧與 14 篇臨床試驗類研究。這些文獻發表於 2015~2019 年間，其中有 10 篇文獻由廠商支持完成。

這些文獻中，主要用以呈現本案藥品之相對療效表現者，為 2 篇系統性文獻回顧與 3 篇隨機分派試驗文獻(共 5 項隨機分派試驗)，彙整結果如下：

(1) 系統性文獻回顧

研究結果顯示，作為一般治療時，vonoprazan 20 mg 與 7 項 PPIs 類藥品相比，在治療 8 週後受試者潰瘍已癒合的比例相近，僅具統計顯著優於 rabeprazole 20 mg (OR: 3.94; 95% credible interval 1.15 to 14.03)。次族群分析則顯示，vonoprazan 20mg 治療「重度」食道炎受試者的表現具統計顯著較納入分析之 5 項 PPIs 類藥物^{tt}為佳，但在另一項分析，觀察所有受試者治療第 4 週時的結果，則 vonoprazan 20mg 與 7 項 PPIs 類藥品的表現皆未達統計顯著差異。

^{ss} 7 項 PPIs 類藥品為 dexlansoprazole、esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、S-pantoprazole、rabeprazole，5 項 H2RA 類藥品為 cimetidine、famotidine、lafutidine、nizatidine、ranitidine。

^{tt} 指 dexlansoprazole 60 mg/90 mg、esomeprazole 20 mg/40 mg、lansoprazole 30 mg、omeprazole 20 mg 與 rabeprazole 20 mg 5 項藥品。

做為維持療法的分析，比較接受 vonoprazan、6 項 PPIs、1 項 H2RA 與安慰劑受試者的復發情況^{uu}。研究結果顯示，vonoprazan 10 mg 做為維持療法的效益具統計顯著優於納入評估中的 2 項 PPIs 類藥品^{vv}，vonoprazan 20mg 做為維持療法的效益具統計顯著優於納入評估中的 5 項 PPIs 類藥品^{ww}。

(2) 隨機分派試驗

5 項隨機分派試驗中，已有 4 項試驗結果在 2015~2019 年間發表。各項試驗的重點內容如附錄表二所示。

這些試驗主要在亞洲進行，包含日本、韓國、中國、馬來西亞以及台灣等國家。納入之受試者人數在 305~607 人之間，包含為期 2、4 或 8 週之一般治療以及為期 24 或 52 週之維持治療評估。

受試者超過 7 成為男性、平均年齡約 55 歲、洛杉磯食道炎分級屬 A/B 者在 64%~80% 之間、沒有幽門螺旋桿菌感染者皆超過 8 成、CYP2C19 基因屬快代謝型者皆超過 8 成。受試者完成試驗的比例皆超過 9 成。

在一般治療部分，兩項試驗評估的主要療效指標結果皆顯示，受試者治療第 8 週時的潰瘍癒合比例，vonoprazan 20 mg 組的表現不劣於 lansoprazole 30 mg 組。但是，在第 2 或 4 週時的結果，則兩組表現多未達統計顯著差異。藥物安全性的評估結果顯示兩組表現相近。Vonoprazan 組受試者出現的不良事件 (TEAE) 多屬輕度，最常見者為鼻咽炎。生活品質評估兩組表現未達統計顯著差異。

在維持治療部分，由表四可瞭解到，有三項試驗評估受試者在完成 8 週一般治療後，繼續接受維持療法至第 12、24 或 52 週時，病灶再復發的比例。整體而言，評估日本受試者的前兩項試驗結果皆顯示，vonoprazan 10 mg 或 20 mg 的表現不劣於 lansoprazole 15 mg。雖然，NCT01459367 試驗涵蓋其他亞洲國家的分析目前尚未正式發表，但是，根據廠商於 2020 年 2 月 21 日在 ClinicalTrials.gov 上傳的初步數據，可看到中韓台馬等國家受試者的表現，與日本受試者表現差異明顯。

除上述彙整結果之外，尚有 4 篇發表於 2017 年間的文獻，探討 vonoprazan 20 mg 用於接受 8 週 PPIs 類藥品處置後潰瘍病灶仍無法癒合者的治療成效。惟基於樣本數過少，此處略過研究結果。另外 1 篇發表於 2016 年的雙盲、隨機分派、安慰劑對照之多中心第 III 期臨床試驗，欲呈現

^{uu} 不同試驗呈現的復發數據截止時間點不同，但皆以納入最近之觀察時間的數據，範圍在 24 至 260 週之間。

^{vv} 指 esomeprazole 10 mg 與 omeprazole 10 mg 等 2 項藥品。

^{ww} 指 dexlansoprazole 30 mg、esomeprazole 10 mg、rabeprazole 10 mg、lansoprazole 15 mg 與 omeprazole 10 mg/20 mg 等 5 項藥品。

vonoprazan 用於 827 位「非糜爛性」胃食道逆流病人治療的療效與安全性表現。惟主要療效指標未達統計顯著差異。

3. 主要醫療科技評估組織的給付建議

2020 年 2 月 12 日在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等主要醫療科技評估組織機構網頁，都未查詢到與本案藥品相關的資料。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

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/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 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/pCODR (加拿大)	至 2020 年 2 月 18 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 2 月 18 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 2 月 18 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2020 年 2 月 18 日止於 SMC (蘇格蘭) 查無資料
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [26]

至 2020 年 2 月 18 日止，鍵入關鍵字“vonoprazan”（以下簡稱本品），查無任何與本品相關資料。

2. PBAC (澳洲) [27]

至 2020 年 2 月 18 日止，鍵入關鍵字“vonoprazan”，查無任何與本品相關資料。

3. NICE (英國) [28]

至 2020 年 2 月 18 日止，鍵入關鍵字“vonoprazan”，查無任何與本品相關

資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [29]

至 2020 年 2 月 18 日止，鍵入關鍵字“vonoprazan”，查無任何與本品相關資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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：Gastroesophageal reflux disease 排除條件：non- erosive esophagitis
Intervention	vonoprazan
Comparator	無設限
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, economic evaluation

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 2 月 18 日，以 gastroesophageal reflux disease、vonoprazan 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

截至 2020 年 2 月 18 日止，本報告於 Cochrane/PubMed/Embase 共查獲 8 篇文獻，經審視標題及內文，排除與搜尋條件不符合之文獻後，最終收錄 2 篇文獻 [45, 46]，以下摘述文獻內容。

A. Habu, Y, 2018 [45]

此篇文獻主要比較本品(vonoprazan)與 lansoprazole 用於 LA 等級 A/B^a的 GERD^b病人之成本效益分析(cost-effectiveness analysis)。

作者以日本作為分析情境，並建立馬可夫模型模擬病人開始用藥後一年內的食道炎治癒率(healing rate)及直接成本(direct cost)。模型包含三種健康狀態：用藥期、復發、緩解；以四週為一週期。其中，作者根據一篇多中心隨機分派試驗的結果顯示，本品用藥四週後的治癒率與 lansoprazole 用藥八週的治癒率相近，故在用藥的時間上，本品為一次用藥四週，而 lansoprazole 為一次八週。直接成本計算項目包含藥費、醫師診察費、生化檢驗費用、消化道內視鏡檢查費用等。

分析結果顯示，本品與 lansoprazole 的平均每人用藥時間為 65 天及 114 天，而本品相較於 lansoprazole 可增加 2 天的緩解時間，且同時可減少約 2,900 日幣。據此，作者認為本品相較於 lansoprazole 用於 GERD 是具有成本效益。

B. Yokoya, Y, et al., 2019 [46]

此篇文獻目的為比較本品(vonoprazan)與現有氫離子幫浦阻斷劑(如 esomeprazole 或 rabeprazole)作為 GERD 第一線治療的成本效用分析(cost-utility analysis)。

作者以日本作為分析情境，並建立一個馬可夫模型，分析期間為五年，以四週為一週期。首先，病人進入模型會先接受治癒治療(healing therapy)，之後再經內視鏡檢查若發現尚未痊癒，原接受 vonoprazan 病人則可以考慮接受更長的用藥時間，原接受 rabeprazole 的病人可調高劑量，而原接受 esomeprazole 或已用到最高劑量 rabeprazole 的病人則可選擇換藥至 vonoprazan 等。然而，已接受治癒治療後痊癒的病人則會持續給予相同劑量治療或是調低劑量。再次復發的病人則須由治癒治療重頭開始。模型中的轉移機率主要參考間接比較文獻(network meta-analysis)，而成本計算觀點為日本付費者觀點(Japanese payer perspective)，效用值則引用已發表文獻。

分析結果顯示，vonoprazan、esomeprazole，及 rabeprazole 的總成本分別為 36,194 日幣、76,719 日幣，及 41,105 日幣；vonoprazan 相較於 esomeprazole 或 rabeprazole 分別可增加約 0.014 及 0.003 個 QALYs^c，因此 vonoprazan 相較於 esomeprazole 或 rabeprazole 用於 GERD 第一線治療是符合成本效益的，且敏感

^a洛杉磯食道炎等級表 (The Los Angeles Classification of Esophagitis)，簡稱 LA 等級，依疾病嚴重程度區分為 ABCD 四級。

^b Gastroesophageal reflux disease (胃食道逆流症)，簡稱 GERD。

^c Quality-adjusted life years (品質校正生活年)，簡稱 QALYs。

度分析亦呈現相近的結果。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

本報告挑選兩篇年份較近的我國學者發表之文獻[47, 48]。首先，第一篇文獻中彙整 2008 年間曾至單一醫學中心接受健康檢查的一般民眾，其內視鏡檢查結果顯示約 26% 民眾被確診為糜爛性食道炎，但其中僅有 25% 民眾自覺有相關症狀[47]；另一篇文獻為蒐集因病情需要曾至單一醫學中心接受消化道內視鏡檢查的病人，當中被確診為糜爛型食道炎的比例由 2002 年 20.7% 上升至 2007 年 51%[48]。

本報告另進行健保資料庫分析，擷取 2015 年至 2019 年間糜爛性食道炎新發個案^d，探討其疾病嚴重程度分布比例、用藥情形及復發率等，分析結果如下說明：

1. 新發個案人數

糜爛性食道炎新發個案人數約為 2015 年 96 萬人至 2019 年 141 萬人。以 2019 年糜爛性食道炎新發個案為例，僅約 21% 病人會再進一步接受內視鏡檢查^e，又其中約 80% 病人會在內視鏡檢查後被處方任一氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitor, PPI)成分品項^f。

2. 疾病嚴重程度分布

若以用藥情形推估 LA 等級的人數比例^g，約 85% 病人為 LA 等級 A/B，約 15% 為 LA 等級 C/D。

d 2015 年至 2019 年間曾在門住院被診斷一次以上糜爛性食道炎(ICD-9-CM=530.11 或 ICD-10-CM=K21.0)，且 2015 年之前未曾被診斷過的新發個案。

e 醫療服務代碼：28016C (上消化道泛內視鏡檢查)；33009B (上胃腸與小腸系統特殊造影)。

f PPI 成分品項包括 omeprazole、pantoprazole、lansoprazole、rabeprazole、esomeprazole、dexlansoprazol。

g 參考 7.1 消化性潰瘍用藥的健保給付規定，針對不同 LA 等級的用藥期間限制，以新發病人的第一次 PPI 療程的用藥天數若不超過 120 天作為 LA 等級 A/B，反之為 LA 等級 C/D。處方間隔不超過一個月內則屬於同一次療程處方。處方間隔=下一筆處方開立日-上一筆處方結束日。

3. 一次療程每人平均處方天數

LA 等級 A/B 約每人 50 天(1.7 個月)及 LA 等級 C/D 約每人 160 天(5.3 個月)。

4. 各種 PPI 成分品項使用比例

各種 PPI 成分品項的使用比例在 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 兩組間皆大致相同，以使用 lansoprazole 最多(約 32%)，再者依序為 esomeprazole(約 29%)、dexlansoprazole (約 15%)、pantoprazole (約 10%)、rabeprazole (約 10%)及 omeprazole (約 5%)。其中，pantoprazole、omeprazole 及 rabeprazole 的使用比例從 2015 年至 2019 年間皆呈現持平。

5. 復發率^h

LA 等級 A/B 病人接受第一次療程後復發比例約 1.4%，而 LA 等級 C/D 約 3.8%。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 之編碼為 A02BC08，屬「A02BC：Proton pump inhibitors」類，除本品之外，同屬 A02BC 另有 7 種成分，如 omeprazole、pantoprazole、lansoprazole、rabeprazole、esomeprazole、dexrabeprazole，及 dexlansoprazole 等 [22]。

經查詢於食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」[23]，omeprazole、pantoprazole、lansoprazole、rabeprazole、esomeprazole 及 dexlansoprazole 等 6 種成分品項尚未註銷，且核准適應症為胃食道逆流或糜爛性食道炎(又稱逆流型食道炎)。再經查詢健保收載品項中[24]，以上所有成分品項皆已收載，且與本品有相似的給付條件。

另外，在實證資料部分，本品僅有和 lansoprazole 有直接比較證據[32-34]。而實際藥品使用量上，分析健保資料庫顯示，lansoprazole 於糜爛性食道炎病人的使用數量最多。

統整以上，本品與健保已收載 PPI(如 omeprazole、pantoprazole、rabeprazole、lansoprazole、esomeprazole、及 dexlansoprazole)有相似藥理機轉及適應症，但有鑑於本品僅於 lansoprazole 有直接比較證據[32-34]，且 lansoprazole 為目前糜爛性

^h 復發病人定義為完成第一次 PPI 療程後再接受第二次消化道內視鏡之病人。以當年度接受複檢的人數除以當年度糜爛型食道炎新發個案處作為復發率。

食道炎病人使用數量最多的 PPI 成分藥品，故本報告認 lansoprazole 可能屬於本品的核價參考品。

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響，本品若納入健保給付會部分取代健保已收載 dexlansoprazole 成分品項，未來五年(2021 年至 2025 年)使用人數約為第一年 7.36 萬人至第五年 29.42 萬人，年度藥費約為第一年 4.71 億元至第五年 18.82 億元，被取代品年度藥費約為第一年 3.77 億元至第五年 15.04 億元。另外，建議者考量本品相較於被取代品有較低的復發率，可進一步減少因治療復發的額外藥費，及須檢附消化道內視鏡的醫療服務費等。整體預估本品納入健保給付後的未來五年財務影響，約減少為第一年 0.70 億元至第五年 2.80 億元；另外，建議者亦提出還款方案，但因屬商業機密，因此本報告不予揭露。

以下進一步說明建議者推算之邏輯及假設：

1. 臨床地位

建議者根據以下理由，認為本品若納入健保給付可能部分取代 dexlansoprazole。

- (1) Dexlansoprazole 與本品同樣可用於糜爛性食道炎的治療及維持，且同屬於較強效的胃酸抑制劑，主要目標族群為 LA 等級 C/D，次要目標族群為 LA 分及 A/B；此外，dexlansoprazole 與本品的主要通路同為醫學中心。
- (2) 建議者提及，雖然只有 lansoprazole 與本品有直接比較證據，但由於 lansoprazole 主要用於 LA 等級 A/B 病人及醫學中心以外的醫療院所，故排除本品可能會取代 lansoprazole。

2. 目標族群

建議者根據國家發展委員會公告 2021 年至 2025 年總人口數中推估，及引用文獻中胃食道逆流(Gastroesophageal reflux disease, GERD)盛行率約 8.5%[49]，推算 GERD 病人數在未來五年維持在每年約 200 萬人，並設定 37% 病人會使用 PPI 治療[50]，推算本品目標族群約為每年約 74 萬人。

3. 本品使用人數

依據建議者自行假設本品市佔率(本品於 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 的市佔率相同)，推算本品使用人數約為第一年 7.36 萬人至第五年 29.42 萬人，其中，

於 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 分別皆為第一年 3.68 萬人至第五年 14.71 萬人。

4. 本品年度藥費

建議者以本品 20 mg 建議給付價格、建議給付規定中 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 的給藥時間，與復發比例計算年度藥費，約為第一年 4.71 億元至第五年 18.82 億元，如下說明：

(1) LA 等級 A/B

參照上述本品於 LA 等級 A/B 使用人數及建議者提出本品於 LA 等級 A/B 的給藥時間為 2 個月計算，本品年度藥費約為第一年 1.13 億元至第五年 4.53 億元。

另外，建議者引用文獻中本品於 LA 等級 A/B 病人的 24 週復發率約 1.3% [33]，算得復發人數約第一年 0.05 萬人至第五年 0.19 萬人，進而計算復發病人使用本品的年度藥費約為第一年 0.02 億元至第五年 0.06 億元。

加總以上，本品用於 LA 等級 A/B 病人的年度藥費約為第一年 1.15 億元至第五年 4.59 億元。

(2) LA 等級 C/D

參照上述本品用於 LA 等級 C/D 使用人數及建議者提出本品於 LA 等級 C/D 的給藥時間為 6 個月計算，本品年度藥費約為第一年 3.40 億元至第五年 13.59 億元。

另外，建議者引用文獻中本品於 LA 等級 C/D 病人的 24 週復發率約 4.7% [33]，算得復發人數約第一年 0.17 萬人至第五年 0.69 萬人，進而計算復發病人的年度藥費約為第一年 0.16 億元至第五年 0.64 億元。

加總以上，本品用於 LA 等級 C/D 病人的年度藥費約為第一年 3.56 億元至第五年 14.23 億元。

5. 被取代品年度藥費

依據建議給藥時間及復發比例計算被取代品(dexlansoprazole)年度藥費，約為第一年 3.77 億萬元至第五年 15.04 億元，如下說明：

(1) LA 等級 A/B

參照上述 LA 等級 A/B 的本品用藥人數，及給付 dexlansoprazole 給藥時間為

4 個月計算，被取代品的年度藥費約為第一年 0.71 億元至第五年 2.85 億元。

另外，建議者引用文獻中 lansoprazole 於 24 週的復發率(約 11%)替代為 dexlansoprazole 的復發率[33]，算得復發人數約第一年 0.41 萬人至第五年 0.16 萬人，進而計算復發病人的年度藥費約為第一年 0.08 億元至第五年 0.31 億元。

加總以上，本品用於 LA 等級 A/B 病人的年度藥費約為第一年 0.79 億元至第五年 3.16 億元。

(2) LA 等級 C/D

參照上述 LA 等級 C/D 的本品用藥人數，及給付 dexlansoprazole 給藥時間為 12 個月計算，被取代品的年度藥費約為第一年 2.14 億元至第五年 8.55 億元。

另外，建議者同樣引用文獻中 lansoprazole 於 24 週的復發率(約 39%)替代為 dexlansoprazole 的復發率[33]，算得復發人數約第一年 1.43 萬人至第五年 5.73 萬人，進而計算復發病人的年度藥費約為第一年 0.83 億元至第五年 3.33 億元。

加總以上，本品用於 LA 等級 C/D 病人的年度藥費約為第一年 2.98 億元至第五年 11.89 億元。

6. 其他醫療費用

建議者認為本品比起被取代品有較低的復發率，進而可以減少要開立第二次療程所需檢附的上消化道內視鏡檢查，計算可節省的上消化道內視鏡檢查醫療服務費用約第一年 0.24 億元至第五年 0.97 億元。

7. 財務影響

加總本品與被取代品年度藥費差異，未來五年財務影響約為第一年 0.94 億元而第五年 3.77 億元。另外，若考量本品可減少因治療復發的額外藥費，及須檢附消化道內視鏡的醫療服務費等，未來五年的財務影響約減少為第一年 0.70 億元至第五年 2.80 億元。另外，若搭配建議者提出的還款方案，本品的財務影響應為更低。

本報告認為，建議者在參數引用及推算邏輯有諸多可議之處，以下會針對各項目逐一討論，並進行調整與校正：另外，若以下有利用健保資料庫分析結果進行驗證或引用，其資料庫分析方法已於上一章節『(一) 疾病負擔』第二段內文中說明。針對建議者計算之財務影響的評論及重新調整內容如下所列：

1. 本品臨床地位

(1) 建議者提出的本品臨床地位證據薄弱

建議者提出本品會取代 dexlansoprazole 的理由略顯薄弱，且無提供任何相關實證資料佐證。經本報告查證目前並無任何本品與 dexlansoprazole 的直接比較證據，即便是目前已發表的間接比較文獻[30, 31]，dexlansoprazole 與本品是否具有同等療效並無一致結果。且對於 lansoprazole 多用於 LA 等級 A/B、dexlansoprazole 與本品多使用在醫學中心之說詞，建議者也無提出佐證資料。

(2) 本報告調整內容

依健保資料庫分析結果可知，各種 PPI 成分藥品的使用比例在 LA 等級 A/B 或是 C/D 者為大致相同，不同於建議者提出 lansoprazole 多用於 LA 等級 A/B 其中，以使用 dexlansoprazole、lansoprazole 及 esomeprazole 三種成分品項佔最多數；另外，dexlansoprazole 於 2014 年首次納入健保給付後，pantoprazole、omeprazole 及 rabeprazole 三者的近五年市占率仍呈現持平，且使用比例為最少數，故推測即便本品納入健保給付後，取代以上三種 PPI 成分品項的機率亦不大；再考量本品僅於 lansoprazole 有直接比較證據，最終，本報告認為若本品納入健保給付後，dexlansoprazole、esomeprazole 及 lansoprazole 都可能被本品部分取代。

2. 目標族群

(1) 針對建議者計算內容之評論

A. GERD 盛行率具有不確定性

本品的目標族群為「糜爛性食道炎」，且建議給付規定中載明申報一次 PPI 療程費用時「需檢附內視鏡檢查結果」。但建議者所引用的 GERD 盛行率[49]，其中除了糜爛性食道炎病人，可能還包含另外兩類 GERD，分別為非糜爛性逆流症(non-erosive reflux disease, NERD) 及巴瑞特氏食道症(Barrett's Esophagus)ⁱ。建議者亦無說明所引用的 GERD 盛行率是否可直接套用在糜爛性食道炎。此外，文獻中的 GERD 盛行率計算方式，多主要透過電話訪問或直接面談等方法，經由被訪者自述是否有心灼熱或胃酸逆流等症狀來推論可能的潛在病人，而非經內視鏡檢查確診。綜整以上，建議者直接引用文獻的盛行率可能有高估之虞。

B. PPI 用藥比例具有不確定性

建議者所引用的 PPI 使用比例 37%，來自同一建議者於 2013 年提交 dexlansoprazole (Dexilant[®]) 健保給付建議書[50]所附之研究，其為鍾等人進行的健

ⁱ GERD 分為三大類，包括糜爛性食道炎(erosive esophagitis, EE)、非糜爛性逆流症(non-erosive reflux disease, NERD) 及巴瑞特氏食道症(Barrett's Esophagus)等。其中，糜爛性食道炎(erosive esophagitis, EE) 又稱逆流性食道炎(reflux esophagitis, RE)。

保資料庫分析，擷取 2011 年間曾被註記 ICD-9-CM 編碼 530.81 之病人數，再進一步計算其中約 37% 病人曾處方 PPI。然而，本報告查證 ICD-9-CM 編碼 530.81 的定義為：gastroesophageal reflux, excludes reflux esophagitis (530.11)，與本次建議者主張給付適應症為「糜爛性食道炎」並不吻合⁹。

(2) 本報告調整內容

根據以上評論，本報告依據健保資料庫進行分析結果，糜爛性食道新發個案數約為 2015 年 96 萬人至 130 萬人，其中約 21% 有經過內視鏡檢查確診，再其中約 80% 會接受 PPI 治療；重新推估，未來五年(2021 年至 2025 年)接受 PPI 治療的糜爛性食道炎病人數約為第一年 28 萬人至第五年 40 萬人，少於建議者計算的每年約維持 74 萬人。

3. 本品使用人數

(1) 針對建議者計算內容之評論

A. 計算過程錯誤

建議者推算未來五年 GERD 病人數分別為 LA 等級 A/B 維持約每年約 60 萬人，而 LA 等級 C/D 維持每年約 15 萬人，再假設本品於 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 有相同市佔率；根據以上建議者提出的邏輯推算，本品於 LA 等級 A/B 的未來五年使用人數應為第一年約 3 萬人至第五年 12 萬人，而 LA 等級 C/D 約為第一年 1 萬人至第五年 3 萬人，而非建議者計算本品於 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 未來五年使用人數皆為第一年 4 萬人至第五年 15 萬人。

B. 重複計算復發病人數

建議者引用文獻所計算的盛行病人數當中[49]，並無區分是否為復發病人，若其包含復發病人，而建議者又再額外計算，可能導致後續計算年度藥費有高估之虞。

C. 本品市占率設定應屬合理

雖然建議者在闡述本品臨床地位時提及，本品的主要目標族群為 LA 等級 C/D，而 LA 等級 A/B 為次之，但建議者又在計算中假設 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 的本品市占率相同，可見論述上有前後矛盾之處。藉此，本報告進一步經由上述的健保資料庫分析結果驗證，發現各種 PPI 成分藥品的使用比例在 LA 等級 A/B 或是 C/D 者為大致相同，並無明顯差異，因此認為建議者在計算中假設 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 的本品市占率相同應屬合理。

另外，dexlansoprazole 於 2014 年甫納入健保，為目前最新已給付 PPI 成分品項，本報告假想本品未來五年市佔率應與 dexlansoprazole 納入健保給付後五年的市佔率相差不遠。本報告分析健保資料庫進行驗證，結果顯示 dexlansoprazole 納入健保給付後五年的市佔率與建議者假設的本品市占率相近，故本報告認為建議者提出的本品市占率應屬合理。

(2) 本報告調整內容

本報告根據前述調整之未來五年目標族群人數，並依建議者提出的本品市占率計算，未來五年本品使用人數約為第一年 1.42 萬人至第五年 8.09 萬人，其中 LA 等級 A/B 為第一年 1.13 萬人至第五年 6.47 萬人，LA 等級 C/D 為第一年 0.28 萬人至第五年 1.61 萬人。

4. 本品年度藥費

(1) 針對建議者計算內容之評論

不確定性在於建議者計算復發病人年度藥費的「復發率」引用有所疑慮，對此有以下兩點值得討論：

- A. 建議者所引用的文獻中是以 lansoprazole 作為比較藥品[33]，而非財務影響計算中所設定的本品取代品 dexlansoprazole；對此，建議者亦無檢附說明 dexlansoprazole 與 lansoprazole 兩者療效是否相似。再者，此篇文獻的研究設計為所有受試者先接受 8 週本品治療痊癒後，再區分兩組人分別接受本品及 lansoprazole 治療 24 週後再評估其復發率差異；由於，此研究設計之情境與我國臨床使用情形不相符，故亦無法單憑此篇文獻結果證明本品在實際臨床使用上可降低復發率。
- B. 參照本報告分析健保資料庫的結果顯示，以 2019 年為例，LA 等級 A/B 及 C/D 病人接受第一次 PPI 療程後複檢的比例僅約 1.4% 及 3.8%，遠低於建議者引用文獻中 lansoprazole 復發率於 LA 等級 A/B 及 C/D 分別為 11% 及 39%；可能造成實際複檢率較低的原因有以下兩點：1) 病人服藥依順性普遍不佳，並不會在預定的處方天數內服藥完畢；2) 病人對於處方下一次療程需再次接受消化道內視鏡檢查有所排斥，而不會定期回診。

(2) 本報告調整內容

根據以上評論以及復發病人數有重複計算之虞，本報告暫不計算復發病人年度藥費。根據本報告調整後之本品使用人數、本品 20 mg 建議給付價格及使用頻

次/療程天數計算^j，未來五年本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 3.74 億元，其中 LA 等級 A/B 為第一年 0.37 億元至第五年 2.13 億元，而 LA 等級 C/D 為第一年 0.28 億元至第五年 1.60 億元。

5. 被取代品年度藥費

(1) 針對建議者計算內容之評論

根據健保資料庫分析，糜爛性食道炎 LA 等級 A/B 及 LA 等級 C/D 病人的 PPI 一次療程平均處方天數分別約為 50 天(1.6 個月)及 160 天(5.3 個月)，遠低於目前給付條件中的用藥期間上限^k，故若以目前給付條件中的用藥期間計算可能會高估被取代品年度藥費。

(2) 本報告調整內容

本報告設定本品納入健保給付後可能的被取代品有 dexlansoprazole、esomeprazole 及 lansoprazole，以及暫不計算復發病人年度藥費，重新計算被取代品年度藥費之過程如下說明：

考量目前相關被取代藥品實際一次療程平均處方天數遠低於給付規定上限天數，因此本報告暫比照本品使用天數，調整被取代品使用天數分別為 LA 等級 A/B 為 2 個月，及 LA 等級 C/D 為 6 個月，而單位價格則取最高劑量品項的平均給付價格。另外，由於本品對於以上三種 PPI 成分品項的個別取代率難以推計，故以下設定本品單獨取代 dexlansoprazole、esomeprazole 及 lansoprazole 等三種情境，以計算年度藥費的高低值範圍，計算結果如表五所列：高推估為第一年 0.21 億元至第五年 1.17 億元，而低推估為第一年 0.07 億元至第五年 0.41 億元。

6. 其他醫療費用(上消化道內視鏡檢查費用)節省

(1) 針對建議者計算內容之評論

如上所述，糜爛性食道炎於實際臨床上的複檢率偏低，遠少於建議者所引用的文獻之參數，且建議者所用來佐證本品能減少復發率之文獻尚有不確定性。

(2) 本報告調整內容

可量現行臨床上的複檢率偏低，因此本報告重新計算的財務影響暫不納入本品對於上消化道內視鏡檢查費用的節省。

^j 根據建議者提出的本品建議給付規定，LA 等級 A/B 病人以每天服用一顆，用藥 2 個月，而 LA 等級 C/D 病人以每天服用一顆，用藥 6 個月作計算。

^k LA 等級 A/B 為 4 個月及 LA 等級 C/D 病人為 12 個月。

7. 財務影響

綜述以上，本報告重新計算結果如表五所示。本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 3.74 億元，而依據本品對於 dexlansoprazole、esomeprazole 及 lansoprazole 取代率之不同，本品財務影響的高推估為第一年 0.58 億元至第五年 3.33 億元，而低推估為第一年 0.45 億元至第五年 2.56 億元。若再搭配建議者提出的還款方案，本品財務影響應為更低。

表五、本報告重新計算後的財務影響分析結果

被取代品 (單位價格)	Esomeprazole (6 元)	Lansoprazole (12.4 元)	Dexlansoprazole (17.3 元)
本品之年度藥費 (元)			
合計(A)=(A1)+(A2)	0.65 億-3.74 億		
(A1) LA 等級 A/B	0.37 億-2.13 億		
(A2) LA 等級 C/D	0.28 億-1.60 億		
被取代品之年度藥費 (元)			
合計(B)=(B1)+(B2)	0.07 億-0.41 億	0.15 億-0.84 億	0.21 億-1.17 億
(B1) LA 等級 A/B	0.04 億-0.23 億	0.08 億-0.48 億	0.11 億-0.67 億
(B2) LA 等級 C/D	0.03 億-0.17 億	0.07 億-0.36 億	0.09 億-0.50 億
財務影響 (A)-(B)	0.58 億-3.33 億	0.51 億-2.89 億	0.45 億-2.56 億

進一步比對本報告重新計算的財務影響及建議者提出之差異，首先，在本品年度藥費計算上，主要為建議者在目標族群設定並非為「經內視鏡確診的糜爛性食道炎」病人，導致人數有高估之虞，進而使本品年度藥費計算上多於本報告重新調整後數據；另外，建議者提出本品可減少部分費用有以下兩點：1) 本品能降低復發率，進而減少復發病人的本品年度藥費及上消化道內視鏡檢查費用；2) 本品使用天數僅為被取代品的一半。然而，建議者所用來佐證本品能減少復發率之文獻尚有不確定性，且健保資料庫分析結果顯示，實際臨床上的複檢率遠低於文獻中數據；另外，健保資料庫分析結果亦顯示，目前已給付 PPI 成份品項的平均每人使用天數與建議者提出本品建議用藥期間相近。據此，本報告暫排除計算復發病人年度藥費及上消化道內視鏡檢查費用節省，及調整被取代品用藥天數後，建議者計算的財務影響仍大致落在本報告重新計算的範圍。

七、經濟評估結論

1. 核價參考品

本報告有鑑於本品僅於 lansoprazole 有直接比較證據[32-34]，且根據健保資料庫分析，lansoprazole 亦為目前糜爛性食道炎病人使用比例數量的 PPI 成分藥品，故認為 lansoprazole 可能屬於本品的核價參考品。

2. 財務影響

(1) 建議者提出

本品若納入健保給付會部分取代健保已收載 dexlansoprazole 成分品項，未來五年(2021年至2025年)使用人數約為第一年 7.36 萬人至第五年 29.42 萬人，年度藥費約為第一年 4.71 億元至第五年 18.82 億元，被取代品年度藥費約為第一年 3.77 億元至第五年 15.04 億元，未來五年財務影響約為第一年 0.94 億元而第五年 3.77 億元。另外，若考量本品相較於被取代品有較低的復發率，可進一步減少因治療復發的額外藥費，及須檢附消化道內視鏡的醫療服務費等，未來五年的財務影響約減少為第一年 0.70 億元至第五年 2.80 億元。另外，若搭配建議者提出的還款方案，本品的財務影響應為更低。

(2) 本報告重新計算

本報告認為本品納入健保給付後可能部分取代的品項包括 dexlansoprazole、esomeprazole 及 lansoprazole。重新計算的本品使用人數約為第一年 1.42 萬人至第五年 8.09 萬人，本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 3.74 億元，因應不同被取代品而計算的年度藥費高推估為第一年 0.21 億元至第五年 1.17 億元，而低推估為第一年 0.07 億元至第五年 0.41 億元。據此，本品財務影響的高推估為第一年 0.58 億元至第五年 3.33 億元，而低推估為第一年 0.45 億元至第五年 2.56 億元。

進一步比對本報告重新計算的財務影響及建議者提出之差異，首先，在本品年度藥費計算上，主要為建議者在目標族群設定並非為「經內視鏡確診的糜爛性食道炎」病人，導致人數有高估之虞，進而使建議者計算的本品年度藥費高於本報告重新調整後數據；另外，建議者提出本品可減少部分費用有以下兩點：1) 本品能降低復發率，進而減少復發病人的本品年度藥費及上消化道內視鏡檢查費用；2) 本品使用天數僅為被取代品的一半。然而，建議者所用來佐證本品能減少復發率之文獻尚有不確定性，且健保資料庫分析結果顯示，實際臨床上的複檢率遠低於文獻中數據；另外，健保資料庫分析結果亦顯示，目前已給付 PPI 成份品項

的平均每人使用天數與建議者提出本品建議用藥期間相近。據此，本報告暫排除計算復發病人年度藥費及上消化道內視鏡檢查費用節省，及調整被取代品用藥天數後，建議者計算的財務影響仍大致落在本報告重新計算的範圍。

參考資料

1. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(6): 467-478.
2. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65(9): 1402-1415.
3. Fock KM, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(1): 8-22.
4. Fock KM, Talley N, Hunt R, et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(4): 357-367.
5. Sheu B-S, Chiu C-T, Lee Y-C, et al. Consensus of gastroesophageal reflux disease in Taiwan with endoscopy-based approach covered by National Health Insurance. *Advances in Digestive Medicine* 2015; 2(3): 85-94.
6. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51(8): 751-767.
7. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1900-1943.
8. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2018; 12(1): 7-16.
9. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54(5): 710-717.
10. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63(6): 871-880.
11. Chang F-Y. Variations in the reported prevalence of gastroesophageal reflux disease in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2012; 75(3): 91-92.
12. Hung L-J, Hsu P-I, Yang C-Y, Wang EM, Lai K-H. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a general population in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(7): 1164-1168.
13. Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs* 2015; 75(4):

- 439-443.
14. Medical Reviews. U.S. Food & Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed Feb. 12th 2020.
 15. European Public Assessment Report. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Accessed Feb. 13th, 2020.
 16. ClinicalTrial.gov. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed Feb. 15th 2020.
 17. Hojo M, Nagahara A, Hahm K-B, et al. Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Asian Countries: Results of a Questionnaire Survey. *Digestion* 2020; 101(1): 66-79.
 18. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 12-22.
 19. Oshima T, Miwa H. Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24(3): 334-344.
 20. Vaezi MF. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Springer International Publishing; 2016.
 21. Kumar S, Sharma S, Norboo T, et al. Population based study to assess prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in a high altitude area. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30(3): 135-143.
 22. ATC / DDD Index 2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2020. Accessed Feb. 17th 2020.
 23. 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品、藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Feb. 17th 2020.
 24. 健保藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2020. Accessed Feb. 14th 2020.
 25. Efficacy and Safety of Vonoprazan Compared to Lansoprazole in Participants With Erosive Esophagitis. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04124926>. Published 2020. Accessed Feb. 12th 2020.
 26. Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Published 2020. Accessed Feb. 12th 2020.
 27. Public Summary Documents. The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health.

- <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2020. Accessed Feb. 12th 2020.
28. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Published 2020. Accessed Feb. 12th 2020.
 29. Medicines advice. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Published 2020. Accessed Feb. 12th 2020.
 30. Miyazaki H, Igarashi A, Takeuchi T, et al. Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(8): 1316-1328.
 31. Miwa H, Igarashi A, Teng L, Uda A, Deguchi H, Tango T. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2019; 54(8): 718-729.
 32. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(2): 240-251.
 33. Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2018; 24(14): 1550-1561.
 34. Xiao Y, Zhang S, Dai N, et al. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2020; 69(2): 224-230.
 35. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, et al. Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. *Digestion* 2017; 95(2): 156-161.
 36. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Vonoprazan 10 mg daily is effective for the treatment of patients with proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Biomed Rep* 2017; 7(3): 231-235.
 37. Yamashita H, Kanamori A, Kano C, et al. The Effects of Switching to Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, on Gastric Acidity and Reflux Patterns in Patients with Erosive Esophagitis Refractory to Proton Pump Inhibitors. *Digestion* 2017; 96(1): 52-59.
 38. Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, et al. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv*

- Gastroenterol* 2017; 10(6): 439-451.
39. Oshima T, Arai E, Taki M, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49(2): 140-146.
 40. Umezawa M, Kawami N, Hoshino S, et al. Efficacy of On-Demand Therapy Using 20-mg Vonoprazan for Mild Reflux Esophagitis. *Digestion* 2018; 97(4): 309-315.
 41. Kojima Y, Takeuchi T, Sanomura M, et al. Does the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Cause More Hypergastrinemia than Conventional Proton Pump Inhibitors? A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study. *Digestion* 2018; 97(1): 70-75.
 42. Kato M, Ito N, Demura M, Kubo K, Mabe K, Harada N. Study for every other day administration of vonoprazan in maintenance treatment of erosive GERD: study protocol for a multicentre randomised cross-over study. *BMJ Open Gastroenterol* 2018; 5(1): e000197-e000197.
 43. UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧. University hospital medical information network. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000039563. Accessed Feb. 24th 2020.
 44. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2016; 81-82: 1-7.
 45. Habu Y. Vonoprazan versus Lansoprazole for the Initial Treatment of Reflux Esophagitis: A Cost-effectiveness Analysis in Japan. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2019; 58(17): 2427-2433.
 46. Yokoya Y, Igarashi A, Uda A, Deguchi H, Takeuchi T, Higuchi K. Cost-utility analysis of a 'vonoprazan-first' strategy versus 'esomeprazole- or rabeprazole-first' strategy in GERD. *Journal of gastroenterology* 2019; 54(12): 1083-1095.
 47. Wang FW, Tu MS, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI. Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors. *Digestive diseases and sciences* 2010; 55(5): 1320-1324.
 48. Chen MJ, Lee YC, Chiu HM, Wu MS, Wang HP, Lin JT. Time trends of endoscopic and pathological diagnoses related to gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: eight years single institution experience. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2010; 23(3): 201-207.

49. Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2011; 17(1): 14-27.
50. 財團法人醫藥品查驗中心. 得喜胃通緩釋膠囊 (Dexilant[®]) 醫療科技評估報告. Published 2013. Accessed March 3rd, 2020.

附錄

附錄表一、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2020	20200212	#1 MeSH descriptor: [Esophagitis] explode all trees	777
		#2 vonoprazan	193
		#3 #1 and #2	10
PubMed 1950-2020	20200212	"1 5 2 fluorophenyl 1 pyridin 3 ylsulfonyl 1h pyrrol 3 yl n methylethylamine"[Supplementary Concept] OR "1 5 2 fluorophenyl 1 pyridin 3 ylsulfonyl 1h pyrrol 3 yl n methylethylamine"[All Fields] OR "vonoprazan"[All Fields	127
		(("1 5 2 fluorophenyl 1 pyridin 3 ylsulfonyl 1h pyrrol 3 yl n methylethylamine"[Supplementary Concept] OR "1 5 2 fluorophenyl 1 pyridin 3 ylsulfonyl 1h pyrrol 3 yl n methylethylamine"[All Fields]) OR "vonoprazan"[All Fields]) AND (((((((("esophageal"[All Fields] OR "esophagic"[All Fields]) OR "esophagitis"[MeSH Terms]) OR "esophagitis"[All Fields]) OR "esophagitides"[All Fields]) OR "oesophagal"[All Fields]) OR "oesophageal"[All Fields]) OR "oesophagic"[All Fields]) OR "oesophagitis"[All Fields])	26

附錄表二、Vonoprazan 之五項第三期隨機分派試驗內容彙整表

試驗號碼	發表年代	執行地區	受試人數	試驗目的	試驗設計與方法	試驗結果
(1) NCT01452698	2015 [32]	日本	409 人	驗證 vonoprazan 20 mg (V 藥) 治療糜爛性食道炎的表現不劣於 lansoprazole 30 mg (L 藥)。	<p>本試驗為一為期八週之雙盲、隨機分派、平行分組、多中心之不劣性試驗。主要納入年齡≥ 20 歲、經內視鏡確診為(洛杉磯分類 A 至 D)糜爛性食道炎的病人。試驗期間病人不允須接受試驗藥物之外的其他治療。</p> <p>受試者以 1:1 比例被隨機分派至 V 藥組或 L 藥組，每天早餐後口服一次，持續 2、4 或 8 週。如果內視鏡檢查確認潰瘍癒合則完成試驗。如果治療 8 週後病灶仍未癒合，則可以非隨機分派方式，再接受 V 藥 40 mg 4 或 8 週。</p> <p>主要療效指標為試驗第 8 週時，受試者病灶已癒合的比例。次要指標則為，第 2~4 週時病灶已癒合的比例、安全性指標等。</p>	<p>本試驗於 2011 年 10 月~2012 年 8 月在日本的 39 間臨床醫院執行。409 位受試者平均年齡為 58 ± 14 歲、71% 為男性、64% 屬洛杉磯分類 A/B 級、不具食道裂孔疝者占 30%、沒有幽門螺旋桿菌感染者占 87%、CYP2C19 基因屬快代謝型占 86%。401 位受試者完成試驗。</p> <p>治療第 8 週時，兩組潰瘍癒合的比例分別為 99.0% vs. 95.5%，差異值 3.5% (95%CI 0.362 to 6.732, $P < 0.0001$)，達到不劣性標準。治療第 2 週時，兩組的表現差異(8.8%)達統計顯著，惟第 4 週的差異(4.1%)未達統計顯著。值得注意之處是，V 藥與 L 藥的表現差異，在 C/D 級的病人以及 CYP2C19 基因快代謝型的病人更明顯。</p> <p>所有安全性相關指標，兩組表現相近。絕大多數之 TEAE 皆屬輕度等級，最常見者為鼻咽炎，且為 V 組唯一之 TEAE 發生率$\geq 2\%$者。</p>
(2) NCT01452776	2015 [32]	日本	305 人	驗證 vonoprazan 做為維持療法時的長期療效與安全性表現。	<p>上述試驗之受試者在試驗第 2、4 或 8 週時，如果糜爛性食道炎復原，則進入本試驗以隨機分派方式再接受 vonoprazan 10 mg 或 20 mg 52 週做為維持療法。本試驗一直維持雙盲設計，直到第 24 週遞送期中分析結果至審查單位之時才解盲，之後仍維持單盲設計模式。</p>	<p>進入試驗之 305 位病人，被隨機分派至 V 藥 10 mg 組(154 人)或 V 藥 20 mg 組(151 人)。兩組分別有 88% 與 85% 病人完成試驗。沒有完成試驗最主要的原因是因為藥物副作用影響($n=8$ [42%] vs. $n=12$ [55%])。</p> <p>與藥物相關之 TEAE 發生率為 10% vs. 17%，中重度 TEAE 比例為 12% vs 11%，嚴重 AE 比例為 5% vs. 7%，</p>

試驗號碼	發表年代	執行地區	受試人數	試驗目的	試驗設計與方法	試驗結果
					主要療效指標為 TEAEs 的發生率，次要療效指標為病人復發的比例等。	嚴重與藥物相關 AE 比例為 0.6% vs. 1.3%。第 52 週時，兩組的復發比例分別為 10 mg 9.4% vs. 20 mg 9.0%。雖然試驗中觀察到 V 藥 20 mg 組病人在試驗期間血清胃泌素濃度升高，但是，胃黏膜的組織學檢驗結果提示，52 週維持治療期間，試驗藥物並沒有對神經內分泌細胞產生顯著的影響。後續研究會持續追蹤這個問題。
(3) NCT01459367	2018 [33]	日本	607 人	做為糜爛性食道炎維持療法，比較 vonoprazan 10mg 與 20mg 相對於 lansoprazole 15mg 的表現差異。	本試驗為一為期 24 週之雙盲、隨機分派、平行分組、多中心試驗。主要納入年齡≥ 20 歲、經內視鏡確診為(洛杉磯分類 A 至 D)糜爛性食道炎的病人。試驗期間病人不允須接受試驗藥物之外的其他治療。試驗之初始階段，受試者接受 V 藥 20mg 最多 8 週(每天一次)。如果在試驗第 2、4 或 8 週時，內視鏡檢測確認病灶已癒合，則隨即以 1:1:1 比例分至 V 藥 10 mg、20 mg 或 L 藥 15 mg(每日一次)持續治療至 24 週。如果第 8 週時病灶未癒合，或維持治療期間疾病復發，則退出試驗。主要療效指標為試驗 24 週期間，病灶經內視鏡確認復發的比例。次要指標則為，試驗 12 週時	本試驗於 2011 年 11 月~2013 年 3 月在日本的 55 間臨床醫院執行。共有 607 位受試者進入隨機分派，93% 完成試驗。退出試驗的主因為先前治療藥物的副作用和自願退出。受試者的平均年齡約 57 歲、76% 為男性、約 80% 屬洛杉磯食道炎分級 A/B 級、不具有食道裂孔疝者約 30%、沒有幽門螺旋桿菌感染者占 85%、CYP2C19 基因屬快代謝型者占 82%。治療 24 週時，三組受試者的復發比例分別為 5%、2% 及 17%。V 藥 10mg 與 20mg 的表現皆不劣於 L 藥 15mg，事後分析結果則提示差異達統計顯著，但 V 藥 10mg 與 20mg 的差異則未達統計顯著；試驗 12 週的結果亦如是。事後分析的次族群分析結果，在年齡< 65 歲、任何性別與洛杉磯食道炎分級、沒有幽門螺旋桿菌感染者、CYP2C19 基因屬快代謝型者等次族群，V 藥的兩個劑

試驗號碼	發表年代	執行地區	受試人數	試驗目的	試驗設計與方法	試驗結果
					的復發比例以及安全性指標。	量表現具統計顯著優於 L 藥。 維持治療期間各組的安全性表現相近。Vonoprazan 組沒有特別的安全性不良事件需要注意。試驗期間受試者血清胃泌素濃度升高的問題，需要更長期的試驗監測。
(4) NCT02388724	2019 [34]	中國(27)、 韓國(12)、 馬來西亞 (6)、台灣 (11)	481 人	驗證 vonoprazan 20 mg 用於亞洲人 之糜爛性食道 炎治療 8 週的 成效不劣於 lansoprazole 30 mg。	試驗設計與 NCT01452698 試驗相同。差異之處在於納入之受試者不僅限於日本病人，療效評估指標亦納入生活品質評估等其他項目。此外，對於「完成試驗」的定義亦不相同。在本試驗中，如果受試者順利完成 8 週的治療，即使內視鏡檢驗潰瘍未癒合，亦納入完成試驗之範疇進行分析。再者，本試驗亦未分析納入受試者之 CYP2C19 基因型與治療的關係。	本試驗於 2015 年 3 月~2017 年 6 月在亞洲的四個國家的 56 間臨床醫院執行。共有 481 位受試者接受隨機分派至兩組。在這些病人中，來自中國者占 57%、南韓 22%、台灣 11%、馬來西亞 10%。平均年齡 54±13 歲、男性占 74%、洛杉磯食道炎分級屬 A/B 占 70%。兩組受試者完成試驗者皆約 95%。 試驗第 8 週時兩組受試者的潰瘍癒合比例相近(92.4% vs. 91.3%；差異 1.1%；95%CI -3.82%~6.09%)，符合不劣性標準。試驗第 2 與 4 週時的表現，則兩組差異皆未達統計顯著。兩組受試者的安全性表現相近，僅在「與試驗藥物相關之 TEAE」指標，V 藥組發生率稍高(15% vs 12%)。沒有發現新的不良事件需要關切。生活品質評估兩組表現亦未達統計顯著差異。
(5) NCT02388737	尚未發表	同上	703 人	做為糜爛性食 道炎維持療 法，比較 vonoprazan 與	上述試驗之受試者在試驗第 2、4 或 8 週時，如果病灶復原，則進入本試驗以隨機分派方式接受 vonoprazan 10 mg、20 mg 或 lansoprazole 15 mg 24 週做為維持療法。本試驗於 2015 年 4	目前尚未有任何文獻發表。廠商於 2020 年 2 月 21 日在 ClinicalTrials.gov 網頁[25]，上傳初步的試驗數據以供參考。V 藥 10mg 組納入 235 人、20mg 組 226 人、L 藥 15mg 組 242 人。各組約 75%受試者完成試驗，退出試驗的主

試驗號碼	發表年代	執行地區	受試人數	試驗目的	試驗設計與方法	試驗結果																												
				lansoprazole。	月 1 日開始進行，直到 2018 年 12 月 31 日結束。主要療效指標為維持治療 24 週後，受試者經內視鏡檢測，病灶出現復發的比例，次要療效指標則為試驗第 12 週時評估的結果以及出現不良事件的受試者比例。	<p>要原因為藥物副作用或試驗偏差 (major protocol deviation)。平均年齡 52.8 歲、73.8% 為男性、中國人佔 70%、台灣人佔 9% (64 人)、洛杉磯食道炎分級屬 A/B 佔 80%、沒有幽門螺旋桿菌感染者佔 88.5%，未測量受試者的 CYP2C19 基因表現。</p> <p>主次要療效指標結果如下：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>V 藥 10mg</th> <th>V 藥 20mg</th> <th>L 藥 15mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24 週復發 (%)</td> <td>13.3</td> <td>12.3</td> <td>25.5</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(8.7-19.1)</td> <td>(7.8-18.2)</td> <td>(19.4-32.5)</td> </tr> <tr> <td>12 週復發 (%)</td> <td>27.8</td> <td>10.0</td> <td>35.0</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(9.7-53.5)</td> <td>(1.2-31.7)</td> <td>(15.4-59.2)</td> </tr> <tr> <td>不良事件 (%)</td> <td>66.8</td> <td>69.0</td> <td>65.3</td> </tr> <tr> <td>嚴重 AE (%)</td> <td>4.3</td> <td>3.5</td> <td>5.0</td> </tr> </tbody> </table>		V 藥 10mg	V 藥 20mg	L 藥 15mg	24 週復發 (%)	13.3	12.3	25.5	(95% CI)	(8.7-19.1)	(7.8-18.2)	(19.4-32.5)	12 週復發 (%)	27.8	10.0	35.0	(95% CI)	(9.7-53.5)	(1.2-31.7)	(15.4-59.2)	不良事件 (%)	66.8	69.0	65.3	嚴重 AE (%)	4.3	3.5	5.0
	V 藥 10mg	V 藥 20mg	L 藥 15mg																															
24 週復發 (%)	13.3	12.3	25.5																															
(95% CI)	(8.7-19.1)	(7.8-18.2)	(19.4-32.5)																															
12 週復發 (%)	27.8	10.0	35.0																															
(95% CI)	(9.7-53.5)	(1.2-31.7)	(15.4-59.2)																															
不良事件 (%)	66.8	69.0	65.3																															
嚴重 AE (%)	4.3	3.5	5.0																															

附錄表三、經濟評估文獻搜尋紀錄

步驟	搜尋策略 (搜尋時間：2020/2/18)	篇數
PubMed		
#1	Gastroesophageal reflux disease	34,554
#2	vonoprazan	226
#3	(((((Cost-consequence analysis) OR cost-effectiveness analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-utility analysis) OR cost studies) OR economic evaluation	277,605
#4	#1 AND #2 AND #3	4
Cochrane		
#1	vonoprazan	192
#2	(((((Cost-consequence analysis) OR cost-effectiveness analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-utility analysis) OR cost studies) OR economic evaluation	1,503
#3	#1 AND #2	4
Embase		
#1	'vonoprazan'/exp OR vonoprazan	483
#2	Gastroesophageal AND reflux AND disease	40,554
#3	(((((('cost consequence' AND analysis OR 'cost effectiveness') AND analysis OR 'cost benefit') AND analysis OR 'cost utility') AND analysis OR cost) AND studies OR economic) AND evaluation	67,480
#4	#1 AND #2 AND #3	0