

## 全民健康保險藥事小組會議參考資料

波賽特口服懸液劑 (Posanol<sup>®</sup> 40mg/ml oral suspension)

## 醫藥科技評估報告

## 廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Posanol 40mg/ml oral suspension	成分	Posaconazole
廠商名稱	先靈葆雅企業股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	每毫升口服懸液含有 40 毫克 posaconazole，每瓶 105 毫升。		
廠商申請適應症	1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善) 2. 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善) 3. 適用於 13 歲以上高危險病人，用來預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。		
衛生署許可適應症	同衛生署許可適應症。		
廠商建議療程	適應症 1：一般劑量 800 毫克/天，每天分為二至四次使用。 適應症 2：一般劑量 800 毫克/天，每天分為二次使用。 適應症 3：一般劑量 600 毫克/天，每天分為三次使用，在預期發生嗜中性白血球減少症數日之前開始使用，在中性白血球計數超過 500 cell/mm <sup>3</sup> 後，繼續治療 7 天。		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商送審需求與主張	依先靈葆雅企業股份有限公司至中央健康保險局函文：		

	<p>1. 針對適應症 3，目前在台灣並無現有最佳藥品可供比較，可視為新藥分類中之第一類---突破創新新藥。</p> <p>2. 適應症 1~3 納入健保給付，整體而言，對健保局的預算可為節省的。</p>
<p>廠商自評是否屬突破創新新藥</p>	<p><input type="checkbox"/>非突破創新新藥</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>突破創新新藥</p>

## 醫藥科技評估報告摘要

### 摘要說明：

1. 核價參考品：本品因適應症 3 申請為第一類新藥，若委員認定本品可屬突破創新新藥，則不需核價參考品，但建議療效參考品為 fluconazole 口服劑。若認定為非突破創新新藥，則建議可採用 fluconazole、caspofungin 或 amphotericin B 為核價參考品。
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：請參見下表二。
3. 相對療效：

適應症 3 (預防侵入性真菌感染)：有兩篇隨機對照臨床試驗，主要與 fluconazole 比較。

- 試驗 1899 的主要療效指標經統計分析後，結果達到事前計畫之優越性 (superiority) 標準，顯示 posaconazole 在罹患 AML 或 MDS 而接受緩解誘導性化學治療且預期有長期嗜中性白血球減少症的病人群，預防「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的效果顯著優於傳統 azole 治療 (合併 fluconazole 和 itraconazole 數據)。事後分析比較 posaconazole 組與只使用 fluconazole 的次族群，兩組侵入性真菌感染的發生率分別為 2% (4/239) 和 8% (19/240)，絕對風險差的 95% 信賴區間介於 2.4% 到 10.1%，p 值為 0.001；若只跟使用 itraconazole 的次族群比較，兩組發生率分別為 5% (3/65) 和 10% (6/58)，絕對風險差的 95% 信賴區間介於 4% 到 20%，p 值為 0.22。
- 試驗 316 的主要療效指標經統計分析後，結果達到事前計畫之非劣性 (non-inferiority) 標準，顯示 posaconazole 在 allo-HSCT 後接受積極免疫抑制治療或 GVHD 嚴重度為第 II 到第 IV 級或為延伸慢性期的病人群，預防「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的效果不劣於 fluconazole。其中感染病原體以麴菌屬最多共 28 例，次為念珠菌屬 8 例；posaconazole 組與 fluconazole 組麴菌感染發生率分別為 2.3% (7/301) 和 7.0% (21/299)，勝算比為 0.31 (95% CI: 0.13~0.75, p = 0.006)。

適應症 1 (侵入性麴菌症) 部分：

- 有一篇 Walsh 等人在 2007 年發表之文獻。此研究為以 posaconazol 治療對傳統治療無效或無法耐受的侵入性麴菌症感染病人之多國、多中心、非隨機分派、歷史性世代比較之試驗。試驗結果顯示：在主要療效指標 (整體反應 global response) 上, posaconazole 組相對於比較組, 未經調整之勝算比為 2.11 (95% CI: 1.14~3.92, p = 0.018), 無論有或沒有調整的勝算比均顯示以 posaconazol 治療對傳統治療無效或無法耐受的侵入性麴菌症病人, 較 amphotericin B 及/或 itraconazole 治療具統計上顯著的改善。

適應症 2 (口咽念珠菌感染) 部分：

- Skiest 等人在 2007 年發表針對人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染的病人, 以 posaconazol 治療對口服 fluconazole 或 itraconazole 治療無效之口咽及/或食道念珠菌感染的多中心、第三期、開放標籤臨床試驗結果。試驗結果顯示: posaconazol oral suspension 400mg 一天兩次、使用 3 天, 然後一天一次、使用 25 天, 或 posaconazol oral suspension 400mg 一天兩次、共使用 28 天, 兩種治療方式達到治癒或改善的臨床反應比例分別為 75.3% 和 74.7%; 試驗開始時其分離株對 fluconazole 有抗藥性的病人, 其反應率為 73% (67/92)、對 itraconazole 有抗藥性者的反應率為 74% (49/66)、對 fluconazole 與 itraconazole 兩者皆有抗藥性者的反應率為 74% (42/57)。不過本試驗並未包括安慰劑或其他活性藥品組以比較 posaconazol 的療效。

4. 相對安全性：

- 廠商統合試驗 1899 和試驗 316 的結果, 顯示 posaconazole 組相對於傳統 azole 組, 治療相關之不良事件的相對風險、治療相關之嚴重不良事件和導致死亡之不良事件的相對風險類似, posaconazole 組導致治療中斷之不良事件的風險較傳統 azole 組低; 除此, posaconazole 組在瘀斑、缺氧和感染真菌不良事件的風險顯著較傳統 azole 組低。
- 試驗 1899 中, posaconazole 組、fluconazole 受試組和 itraconazole 受試者發生校正心後之 QT 間期延長的比率分別為 4% (12/304)、2% (5/240) 和 7% (4/58), 其中一例延長情況較嚴重的病人是在 posaconazole 組。其它治療相關心臟事件包括發生在 posaconazole 組各一例的心房纖維顫動、心室射出率減少和多型性心室性心律不整。Posaconazole 組和傳統 azole 組出現疑似或可能與治療相關之嚴重不良事件的發生率分別為 6% (19/304) 和 2% (6/298)。

5. 成本效益：無本土之成本效益研究證據。

6. 財務衝擊：廠商預估方法及邏輯合理, 但視本藥品獲給付條件不同、及各適應症可

能使用人數不確定性高，因此本品之預算衝擊具有相當不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2	核價參考品 3
商品名	Posanol	Diflucan	AmBisome	Cancidas
主成份/ 含量	Posaconazole 40 mg/ml	Fluconazole 50 mg /150 mg <sup>*</sup>	Amphotericin B liposome	Caspofungin 50 mg
劑型/包 裝	Oral suspension, 105ml per bottle	Capsule	Injection, 50 mg/vial	Injection, 50 mg/vial
ATC 碼	J02AC04	J02AC01	J02AA01	J02AX04
衛生署許可適應症	<p>1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)</p> <p>2. 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持</p>	<p>念珠菌局部或全身感染、囊球菌感染、預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。</p>	<p>1. 骨髓移植後併發腎毒性出現侵入性黴菌感染。</p> <p>2. 腎功能不全之麴菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感染病患。</p> <p>3. 治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV 患者。</p> <p>4. 治療麴菌屬、念珠菌屬或是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用 amphotericin B deoxycholate 治療的病患，或是腎功能不全或無法耐受 amphotericin B deoxycholate 所產生的毒性之</p>	<p>適用於其他治療方法無效或不能忍受的侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 治療之第二線用藥，食道念珠菌感染。併有及未併有嗜中性白血球減少現象之患者得侵入性念珠菌感染症，包括念珠菌血症 (invasive candidiasis)。對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。</p>

	<p>續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善)</p> <p>3. 適用於 13 歲以上高危險病人，用來預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。</p>		<p>病患。</p> <p>5. 治療臟器的利時曼氏病。在免疫不全且患有臟器的利時曼氏病之患者使用 AmBisome 治療，在初期寄生蟲清除後仍有高復發率。</p> <p>6. 對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。</p>	
<p>使用族群</p>	<p>同上</p>	<p>同下</p>	<p>同下</p>	<p>同下</p>
<p>健保給付條件</p>	<p>廠商所提給付條件同上。另根據臨床試驗資料提出「acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症」最大預防療程 28 天；「預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體</p>	<p>1. 全身黴菌感染之治療。</p> <p>2. 免疫不全病例，治療或預防黴菌感染時使用。</p> <p>3. 非愛滋病隱球菌腦膜炎患者使用，原則上使用 6 到 8 週，視病人臨床反應，抗原效價及培養結果調整</p>	<p>用於侵入性黴菌感染，且腎功能不全患者</p>	<p>限符合下列規定之一：</p> <p>1. 限用於其他黴菌藥物治療無效或有嚴重副作用之侵入性麴菌症、侵入性念珠菌感染症之第二線用藥。</p> <p>2. 經感染症專科醫師認定需使用者，惟治療食道念珠菌感染限用於 fluconazole 無效或有嚴重副作</p>

	宿主反應」最大療程 80 天。	療期，而治黴菌藥物之終止以效價下降四倍及兩次培養陰性為原則。 4. 用於念珠性陰道炎，限頑固性疾病或無性經驗病人無法使用塞劑治療者單一劑量使用。		用者。
健保給付價	廠商申請價： NT\$ 18,200 per bottle	92 元/ 150 mg 60 元/ 50 mg	6,641 元/vial	9,500 元/vial
仿單建議劑量與用法	適應症 1： 一般劑量 800 mg/day，每天分為二至四次使用。 適應症 2： 一般劑量 800 mg/day，每天分為二次使用。 適應症 3： 一般劑量 600 mg/day，每天分為三次使用，在預期發生嗜中性白血球減少症數天之前開始使用，在中性白血球計數超過 500 cell/mm <sup>3</sup> 後，繼續治療 7 天。	400 mg/day	3-5 mg/kg/day	第一天 70 mg，之後每天 50 mg
療程	<u>治療療程</u>	<u>預防療程</u>	<u>治療療程</u>	<u>治療療程</u>

	適應症 1: 56 天 (中位數, 1-372 天) 適應症 2: 28 天 <u>預防療程</u> 適應症 3: 1. GVHD: 80 天 2. AML/MDS: 28 天	1. GVHD: 75 天 2. AML/MDS: 25 天	需視病人潛在疾病嚴重度及臨床反應決定 (通常多於 14 天), 且必須在病人臨床症狀緩解後仍持續 7 天。	需視病人潛在疾病嚴重度及臨床反應決定 (通常多於 14 天), 且必須在病人臨床症狀緩解後仍持續 7 天。
每日療程 花費	適應症 1&2: 3,640 元 適應症 3: 2,600 元	304 元	26,564~39,846 元	第一天 19,000 元, 之後每天 9,500 元

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	建議不收載。
澳洲 PBAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2006 年 7 月通過以下給付建議：事先取得授權 (authority-required) 後，治療下列 13 歲 (含) 以上病人：1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無法耐受或無效的侵入性麴菌病；2. 對其他治療無法耐受或無效的 fusariosis、zygomycosis、coccidioidomycosis、chromoblastomycosis 和 mycetoma。</li> <li>- 2008 年 3 月通過以下給付建議：事先取得授權 (authority-required) 後，預防包括酵母菌 (yeasts) 和黴菌 (moulds) 的侵入性真菌感染；適用於這些感染的高危險群，包括嗜中性白血球減少症和植體宿主反應疾病患者。</li> </ul>
英國 (英格蘭及威爾斯) NICE	至 2011 年 4 月 6 日止查無資料。

## 【波賽特口服懸液劑】醫藥科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 100 年 4 月 12 日

前言：

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

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

### 一、疾病治療現況

隨著醫療技術日新月異，抗生素大量使用，各種侵入性醫療導管使用增加，更積極的化學治療或免疫抑制治療，免疫功能障礙（如遺傳免疫缺陷、愛滋病、血液性腫瘤、器官移植、造血幹細胞移植等）病例增加，伺機性真菌<sup>a</sup>〔含molds（黴菌）和yeasts（酵母菌）兩類〕感染罹病率亦隨之攀升。侵入性真菌感染症（invasive fungal infection）常見病原體為麴菌屬（*Aspergillus species*）和念珠菌屬（*Candida species*），如*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Candida albicans*、及*Candida glabrata*。其它菌屬亦可能造成侵入性的感染症，例如藻菌症（phycomycosis/zygomycosis）、隱球菌症（cryptococcosis）等[1]。麴菌造成感染的部位包括下呼吸道、鼻竇和皮膚，透過血行傳播或是局部感染聚落的直接侵犯，也可能感染中樞神經系統、心血管系統或其他組織。麴菌症分為三種類型，即侵入性麴菌病（invasive aspergillosis）、腐生性麴菌症（saprophytic aspergillosis）和過敏性麴菌症（allergic aspergillosis）[2]。念珠菌是人體常在菌叢之一，當人體免疫力降低時，念珠菌會大量繁殖，人體可感染範圍是廣泛的，從黏膜到任何器官

<sup>a</sup> 英文中的 fungus（真菌）與 mold（黴菌）是不完全相同的概念，但中文則有混稱為「黴菌」的用法。



的感染均可能發生，嚴重時會造成侵犯性或全身性感染 [3, 4]。

歐洲癌症研究與治療組織侵入性真菌感染協作組 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group, 以下簡稱 EORTC) 和美國國家過敏與感染疾病研究院真菌疾病研究組 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group, 以下簡稱 MSG) 為使癌症和骨髓幹細胞移植相關之免疫功能低下病人的臨床及流行病學研究有一致的標準，在 2002 年聯合發表一份國際共識。透過宿主因素、臨床表現和微生物學等證據考量，此共識將侵入性真菌感染之確定性程度分為三種等級：經證實 (proven)、疑似 (probable) 和可能 (possible) 感染 [5]；這三種級別經常是臨床處置策略的依據 [2]。

全身性抗真菌藥物主要分為四大類 [1, 6-8]，簡述於下；Thompson 等人回顧整理各藥品對相關真菌活性的抗菌圖譜，請參見附錄表一 [9]。

1. Polyene 類抗真菌藥可與真菌細胞膜中主要構成物質麥角醇 (ergosterol) 結合，而增加真菌細胞通透性，造成真菌細胞內物質流失損壞，如 deoxycholate amphotericin B 及與脂肪結合的 (lipid formulations) amphotericin B。後者，目前國際上市者有三種，即 amphotericin B colloidal dispersion、liposomal amphotericin B 及 amphotericin B lipid complex；台灣目前只有 amphotericin B colloidal dispersion 和 liposomal amphotericin B 取得上市許可。
2. Azoles 類抗真菌藥藉由抑制真菌 cytochrome P450 的 14- $\alpha$ -demethylase，抑制真菌細胞膜麥角醇 (ergosterol) 合成，進而改變真菌細胞通透力。依化學構造的不同，azoles 類抗真菌藥又可區分為 imidazoles 與 triazoles。Imidazoles 類，例如 miconazol 注射型可用於全身性感染症。Triazoles 類包括：fluconazole、itraconazole 與 voriconazole。Fluconazole 屬親水性藥物，約 80% 以原型從尿中排泄，主要用於治療全身性及局部性 *Candida* 感染、*Cryptococcus* 感染、預防免疫不全病患的真菌感染。肝功能不正常病患使用 itraconazole 或 voriconazole，須經醫師評估是否潛在效益高於肝臟受損之危險性。Posaconazole 是新一代 triazole 類藥品，99 年 10 月 6 日在台灣取得衛生署上市許可。Azoles 類藥品由於會影響肝臟代謝酵素 cytochrome P450 作用，因此容易與其它藥物產生交互作用，使用上應小心。
3. Pyrimidine 類抗真菌藥在真菌細胞內藉由 cytosine deaminase 轉化為 5-fluorouracil，干擾真菌去氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, 即 DNA) 的合成。Flucytosine 單獨使用，容易產生抗藥性，目前已較少單獨使用於治療真菌感染。
4. Echinocandins 類抗真菌藥抑制真菌細胞壁 1,3- $\beta$ -D-glucan 合成，破壞細胞壁的完整性，進而細胞滲透穩定性改變，使細胞裂解。因為人體不存在 1,3- $\beta$ -D-glucan，且此類藥品不影響 CYP 酵素，故使用上副作用較他類抗真菌

藥品少；如 caspofungin、micafungin 和 anidulafungin。

由於侵入性真菌感染能正確診斷是不容易的，因此有效治療成為一種挑戰 [1]。治療上依投藥時機分為治療性和預防性，治療性用藥細分為經驗性治療 (empirical therapy)、先發治療 (preemptive therapy) 和確定治療 (definite therapy) [10]。經驗治療通常是在適當給予細菌性抗生素治療之後，個案仍然發燒或對先前治療沒有反應，為了預防侵犯性真菌感染，展開抗真菌藥品治療。以往即使對於病原體投予適當活性藥品，但侵入性真菌感染的預後還是很差，首要肇因於感染診斷確立的時間偏遲，確定治療投予的時機過於延遲，因此臨床上逐漸發展出先發治療法，亦即對具有高度風險的病人，透過例行性檢驗，當發現陽性檢驗結果，在病人還沒有出現臨床症狀前給予先發制人的抗真菌治療 [1]。

美國感染症醫學會 (Infectious Disease Society of America, IDSA) 在 2008 年和 2009 年分別針對麴菌症 [2] 和念珠菌症 [4] 提出新版臨床診療指引，簡述於下。針對侵入性麴菌病部分，

- 基於一大型隨機對照臨床試驗證明 voriconazole 初級治療效果優於 deoxycholate amphotericin B，IDSA 建議以 voriconazole 做為侵入性麴菌病大部分病人的初級治療 (A-I<sup>b</sup>)。
- 一項隨機試驗比較兩種劑量 liposomal amphotericin B，顯示兩者有相似的療效，建議 liposomal amphotericin B 可以作為某些病人初級治療的替代性選擇 (A-I)。
- 救援治療 (salvage therapy) 的藥品選擇包括 lipid formulations amphotericin B (A-II)、posaconazole (B-II)、itraconazole (B-II)、caspofungin (B-II) 或 micafungin (B-II)。
- 經 voriconazole 治療失敗的病人，目前缺乏高品質的研究能據以給予任何建議。治療選擇包括更換藥品類別為 amphotericin B 或 echinocandin，例如 caspofungin (B-II)；要進一步使用 azoles 應考慮宿主因素和藥物動力學。難治性感染處置選擇包括更換為靜脈注射藥品治療、藥物濃度監測、更換藥品類別 (B-II) 和/或合併治療 (B-II)，唯合併療法在侵入性麴菌治療所扮演的角色尚無定論。

---

<sup>b</sup> Strength of recommendation:

- A Good evidence to support a recommendation for use;
- B Moderate evidence to support a recommendation for use;
- C Poor evidence to support a recommendation.

Quality of evidence:

- I Evidence from  $\geq 1$  properly randomized, controlled trial;
- II Evidence from  $\geq 1$  well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from  $>1$  center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments;
- III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

- 建議 posaconazole 可預防性使用於接受造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, 以下簡稱 HSCT) 並經歷植體宿主反應 (graft-versus-host disease, 以下簡稱 GVHD) 以及因急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia, 以下簡稱 AML) 或骨髓發育不良症候群 (myelodysplastic syndrome, 以下簡稱 MDS) 而發生嗜中性白血球減少而有感染侵入性麴菌症風險的病人 (A-I)。預防性療法應根據臨床狀況, 如宿主免疫抑制情形、潛在疾病、感染位置、抗黴菌藥品劑量、藥物濃度監測、轉換為靜脈注射藥品和/或轉換為另一類藥品採取個別性治療 (B-III)。其餘 詳細建議內容與藥品使用劑量請參見 Walsh 等人所發表之原文 [2]。

針對口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 部份, IDSA 建議:

- 輕微感染, 使用 clotrimazole 喉片、nystatin 懸液劑或 nystatin 錠 (B-II);
- 中到重度的感染, 可以使用 fluconazole (A-I);
- 對於 fluconazole 無效的感染, 可以使用 itraconazole 液劑或 posaconazole 懸液劑 (A-II);
- 當其他藥品治療無效時, 可使用 voriconazole 或 deoxycholate amphotericin B 懸液劑 (B-II); 靜脈注射 echinocandin 或 deoxycholate amphotericin B 可使用於難治型病人 (B-II)。

針對食道念珠菌感染部份:

- IDSA 建議採取全身性抗黴菌治療 (A-II), 可使用口服 fluconazole (A-I), 無法耐受口服者, 應使用靜脈注射 fluconazole、deoxycholate amphotericin B 或 echinocandin (B-II);
- 對於 fluconazole 無效的感染, 可使用 itraconazole 液劑、posaconazole 懸液劑或 voriconazole (A-III); micafungin、caspofungin、anidulafungin 或 deoxycholate amphotericin B 可做為替代藥品 (B-II)。

對於念珠菌感染高危險病人的預防性療法部分, 在引導性化學治療引起嗜中性白血球減少症期間, IDSA 建議可使用 fluconazole (A-I)、posaconazole (A-I) 或 caspofungin (B-II); 口服 itraconazole 是有效的替代品 (A-I), 但提供益處有限 [4]。

非嗜中性白血球低下的念珠菌血症病人, IDSA 建議:

- 使用 fluconazole 或 echinocandin 做為大部分病人的初始治療 (A-I)。專家小組建議 echinocandin 用於中重度到嚴重病情者, 或近期曾使用過 azole 的病人 (A-III); fluconazole 用於病情較穩定且近期沒有使用

過 azole 的病人 (A-III)；

- 當病人的病原體可能對 fluconazole 具敏感性 (如 *Candida albicans*) 且病情穩定，建議將 echinocandin 轉換為 fluconazole (A-II)；
- 若病原體為 *Candida glabrata*，建議使用 echinocandin (B-III)；若病原體為 *Candida parapsilosis*，建議使用 fluconazole (B-III)；
- 若無法耐受其他抗真菌藥品，deoxycholate amphotericin B 或 lipid formulations amphotericin B 可作為替代 (A-I)；voriconazole 對治療念珠菌血症是有效的，但只比 fluconazole 多提供些許好處，建議用於因 *Candida krusei* 感染的降階口服治療或對 voriconazole 有敏感性的 *Candida glabrata* 治療 (B-III)。

嗜中性白血球低下的念珠菌血症病人，IDSA 建議：

- 使用 echinocandin，如 caspofungin、micafungin 或 lipid formulations amphotericin B (A-II) 做為大部分病人的治療；
- 病情較穩定且近期沒有使用過 azole 的病人，fluconazole 是合理的替代品 (B-III)，voriconazole 可用於有其他真菌需要治療時 (B-III)；
- 當病原體為 *Candida glabrata*，建議使用 echinocandin (B-III)，lipid formulations amphotericin B 可作為替代 (B-III)；
- 當病原體為 *Candida parapsilosis*，fluconazole 或 lipid formulations amphotericin B 可作為初始治療 (B-III)；
- 當病原體為 *Candida krusei*，建議可使用 echinocandin、lipid formulations amphotericin B 或 voriconazole (B-III)。其它詳細建議內容與經驗治療建議請參見 Pappas 等人發表之原文 [4]。

台灣感染症醫學會、中華民國血液病學會和台灣胸腔暨重症加護醫學會基於實證醫學、本土流行病學與病原體敏感性型態等考量，在 2010 年聯合發表侵入性真菌感染抗真菌藥品使用指引，該指引分別依據治療念珠菌血症、侵入性麴菌症、侵入性藻菌症、侵入性隱球菌症，和預防侵入性念珠菌感染與麴菌症提出建議，本報告羅列數點如下，詳細建議內容請參見原文 [11]。

- 非嗜中性白血球低下的念珠菌血症病人的確定性治療 (definite therapy) 建議使用 deoxycholate amphotericin B、fluconazole 或 echinocandin；liposomal amphotericin B、voriconazole 為替代選擇；當病人的病原體可能對 fluconazole 具敏感性 (如 *Candida albicans*) 且病情穩定，建議將 echinocandin 轉換為 fluconazole；使用 voriconazole 作為 *Candida krusei* 感染的降階口服治療或對 voriconazole 有敏感性的 *Candida glabrata* 治療。
- 針對嗜中性白血球低下的慢性廣泛性念珠菌症 (chronic disseminated

candidiasis) 病人建議使用 fluconazole 或 deoxycholate amphotericin B ; liposomal amphotericin B、echinocandin 或 voriconazole 為替代選擇；治療應持續到病灶解決 (3-6 個月)；fluconazole (或特定情況下，voriconazole) 可用於穩定病人的降階治療。

- 針對口咽念珠菌感染建議使用 nystatin 懸液劑、fluconazole 口服劑型；口服 itraconazole、deoxycholate amphotericin B、echinocandin、voriconazole 為替代選擇；非複雜性成人感染建議治療 7 至 14 天。食道念珠菌感染建議使用 fluconazole、echinocandin、deoxycholate amphotericin B；itraconazole 口服劑型和 voriconazole 為替代選擇；治療 14 至 21 天直至臨床症狀改善。
- 侵入性麴菌感染肺部和氣道病人，建議使用 voriconazole、deoxycholate amphotericin B；liposomal amphotericin B、echinocandin 和 itraconazole 可為替代選擇。
- 預防侵入性念珠菌症，白血病化學治療期間可使用 nystatin；極高感染風險病人可使用 fluconazole，例如骨髓幹細胞移植接受者在移植前，肝臟、胰臟或小腸等實體器官移植接受者。
- 預防麴菌感染可使用 deoxycholate amphotericin B、itraconazole、echinocandin；限制用於極高感染風險病人，例如異體骨髓幹細胞移植接受者在移植前、病人發生 GVHD。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

世界衛生組織 2010 年版《解剖治療化學分類系統 (Anatomical Therapeutic Chemical classification)》(簡稱 ATC 分類碼) 將全身性真菌感染用藥分在 J02A 類 [12]，其下有四類分別為 J02AA (antibiotics)、J02AB (imidazole derivatives)、J02AC (triazole derivatives) 和 J02AX (other antimycotics for systemic use)。其中 hachimycin (J02AA02) 在 2006 年台灣已註銷登記 [13]，miconazole (J02AB01) 和 ketoconazole (J02AB02) 用於表淺性真菌感染 [13]，其餘 polyene 類 (amphotericin B/J02AA01)、pyrimidine 類 (flucytosine/J02AX01)、echinocandins 類 (caspofungin/J02AX04、micafungin/J02AX05、anidulafungin/J02AX06) 與 triazoles 類 (fluconazole/J02AC01、itraconazole/J02AC02、voriconazole/J02AC03、posaconazole/ J02AC04) 適用於侵入性真菌感染。上述九種相關侵入性真菌感染用藥 (包含本申請藥品 posaconazole) 之衛生署核可適應症與健康保險給付規定請參見附錄表二 [12-15]。

本申請案 Posanol<sup>®</sup> 40mg/ml oral suspension 提出三項適應症<sup>c</sup>申請。第一項適

<sup>c</sup> 行政院衛生署食品藥物管理局、美國食品暨藥物管理局和歐洲藥物管理局個別通過 posaconazole 的核可適應症請參見附錄表三。

應症是治療對amphotericin B或itraconazole或voriconazole無效或不能忍受之侵入性麴菌病，廠商建議參考品為caspofungin、liposomal amphotericin B和voriconazole。本中心諮詢感染專科醫師說明此類病人在治療流程上屬於確定性治療，依據我國指引建議可使用voriconazole、deoxycholate amphotericin B治療，liposomal amphotericin B、echinocandin和itraconazole可為替代選擇；依據IDSA指引建議侵入性麴菌病救援治療藥品選擇包括lipid formulation amphotericin B、posaconazole、itraconazole、caspofungin或micafungin，雖經voriconazole治療失敗的病人，目前缺乏實證數據，建議治療選擇包括更換藥品類別為amphotericin B或echinocandin；因此，對於amphotericin B或itraconazole或voriconazole治療無效或不能忍受之成人，依病原體敏感性、先前使用藥品與病人耐受性等考量，治療選擇除本品posaconazole外，可能包含amphotericin B、itraconazole、voriconazole、caspofungin或micafungin。另依據一歷史性外部對照研究（請參見廠商申請補充資料附件 4-1 [16]），顯示posaconazole組比傳統治療（amphotericin B及/或itraconazole）組的整體反應勝算比（odds ratio）達統計上顯著意義。總結以此適應症來看，建議主要療效比較品為amphotericin B和itraconazole。次要療效比較品為voriconazole、caspofungin或micafungin。

第二項適應症是治療對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人人口咽念珠菌感染，此部分廠商建議以 fluconazole 作為比較品。廠商引用補充資料附件 4-2 之臨床試驗支持此適應症療效，惟此試驗非隨機安慰劑或活性藥品對照之臨床試驗，無法獲得 posaconazole 的比較療效證據。另查無此適應症相關直接比較之隨機分派試驗。依據我國指引建議：念珠菌症確定性治療可使用 deoxycholate amphotericin B、fluconazole、echinocandin、liposomal amphotericin B 或 voriconazole；依據 IDSA 針對口咽念珠菌感染指引，建議對於 fluconazole 無效的感染，可以使用 itraconazole 液劑或 posaconazole 懸液劑；當其他藥品治療無效時可使用 voriconazole 或 deoxycholate amphotericin B 懸液劑或靜脈注射 echinocandin 或 deoxycholate amphotericin B。因此，對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人，依病原體敏感性、先前使用藥品與病人耐受性等考量，治療選擇除 posaconazole 外，比較品可能包含 voriconazole、amphotericin B、echinocandin、itraconazole 或 fluconazole。

第三項適應症是針對預防部份，依據我國指引建議：極高感染風險病人可以使用 fluconazole 預防侵入性念珠菌症，或使用 deoxycholate amphotericin B、itraconazole 或 echinocandin 預防麴菌感染；IDSA 建議可使用 fluconazole、posaconazole 或 caspofungin 預防高危險病人念珠菌感染，或使用 posaconazole 預防接受造血幹細胞移植並發生植體宿主反應以及因急性骨髓性白血病或骨髓發育不良症候群而發生嗜中性白血球減少症病人之麴菌感染；依據我國衛生署核可適應症與健康保險給付規定，目前用於預防侵入性真菌感染的藥品為 fluconazole 口服劑型（適應症包含預防後天免疫缺乏症候群或預防免疫不全病人的黴菌感

染等，給付條件為免疫不全病例治療或預防黴菌感染時使用。請詳見附錄表二)和 micafungin 注射劑 (適應症與給付條件包含預防接受造血幹細胞移植病患的念珠菌感染。請詳見附錄表二)。另有兩篇隨機對照臨床試驗 (請參見廠商申請補充資料附件 4-3 [17]與 4-4 [18])分別針對因治療急性骨髓性白血病或骨髓發育不良症候群而發生嗜中性白血球減少症病人，和接受造血幹細胞移植並發生植體宿主反應的病人，各比較 posaconazole 與 fluconazole、posaconazole 與 fluconazole 或 itraconazole 的療效。因此建議 fluconazole 為主要療效參考品，micafungin 為次要療效參考品。

上述三項適應症中，以第三適應症用於造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症的病人群預防侵入性真菌感染具有較高的證據等級支持 posaconazole 的比較性療效與臨床地位。

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

來源	報告日期
加拿大 CEDAC	2008 年 1 月 30 日。
澳洲 PBAC	2006 年 7 月和 2008 年 3 月。
英國 NICE	至 2011 年 4 月 6 日止查無資料。
其他	1. 蘇格蘭：2006 年 5 月 5 日和 2007 年 5 月 4 日； 2. 2011 年 3 月 24 日搜尋 PubMed 平台文獻資料； 3. 廠商資料。註：CDE/HTA 組於 2011 年 2 月 9 日受理本案，2011 年 3 月 18 日 (Day 38) 接到廠商之送審文件。

#### (一) 加拿大[19]

Spriafil® (posaconazole) 40mg/ml oral suspension 取得加拿大藥品許可證，適用於 13 歲以上病人：

- 治療對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效或不能忍受之侵入性麴菌病；
- 治療口咽念珠菌感染。

- 預防高危險病人發生麴菌和念珠菌感染，這些病人具長期嗜中性白血球減少症或是造血幹細胞移植接受者；

此適應症與我國略有不同。2008 年初藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC) 最終建議不收載本品，其理由羅列於下：

- 治療侵入性麴菌病：

委員會藉由一項納入具對照與非對照臨床試驗的系統性文獻回顧，評估以 posaconazole 治療對傳統抗真菌治療無效或不能忍受之侵入性麴菌病的療效。一非隨機分派試驗以 posaconazole 治療 107 位疑似有侵入性麴菌病的病人（來自 330 位使用 posaconazole 病人群中的次族群），並以這些病人比較來自於歷史性世代 (historical cohort) 配對的 86 位病人。試驗主要療效指標是在治療終止時，由資料審查委員會盲性評估整體反應率，結果顯示 posaconazole 組和對照組的反應率分別為 42% 和 26%，具統計上顯著差異。但是，大多數的療效差異是來自於部分反應率 (36% 相對於 16%)，而不是完全反應率 (7% 相對於 9%)。用以支持使用 posaconazole 治療侵入性麴菌病的證據是來自非隨機分派的試驗設計、對照組使用多種治療、以及使用回溯性對照組可能使研究結果具偏差 (bias)，其它相同適應症藥品療效的建立是透過隨機對照試驗，委員會認為沒有足夠證據確定 posaconazole 的療效和臨床地位。除此，以 posaconazole 治療侵入性麴菌病的建議劑量 (每天總劑量 800mg，分成 2 到 4 次使用) 計算，每天的治療成本加幣 188 元，高於 voriconazole (治療第一天加幣 190 元，隨後治療期間每天加幣 95 元) 和 itraconazole (每天加幣 16 到 35 元)。

- 治療口咽念珠菌感染：

委員會藉由一項僅納入隨機對照臨床試驗文獻的系統性文獻回顧，評估以 posaconazole 治療口咽念珠菌感染的療效。文獻回顧中，有一 posaconazole 比較 fluconazole 的隨機對照臨床試驗達到納入標準。此試驗證實 posaconazole 和 fluconazole 有類似的療效。然而，posaconazole 在此適應症的治療成本卻明顯高於 fluconazole (治療 14 天的成本分別為加幣 359 元與 62 元)。

- 預防麴菌病和念珠菌感染：

委員會藉由一項僅納入隨機對照臨床試驗文獻的系統性文獻回顧，評估 posaconazole 用在全身性真菌感染高風險的病人，有兩個臨床試驗達到文獻納入標準。其中一非盲性 (unblinded) 試驗比較 posaconazole (受試者 304 人) 與「fluconazole 或 itraconazole」〔fluconazole (240 人)，itraconazole (58 人)] 用於化學治療引起的嗜中性白血球減少症 (neutropenia) 之療效，受試者使用 fluconazole 或 itraconazole 是由研究機構研究員決定。此研究隨機分派為



itraconazole 組的病人太少，以致無法有意義的比較 posaconazole 和 itraconazole。另一臨床試驗是雙盲比較 (double-blind) posaconazole 及 fluconazole 用在 600 位接受造血幹細胞移植並發生植體宿主反應的病人。預防上，兩個臨床試驗均顯示 posaconazole 組具統計上顯著意義改善 [每投予藥物至 17 到 21 個病人，可預防一例侵入性麴菌病感染 (number needed to treat, NNT)]；只有上述第一個非盲性試驗報告，顯示 posaconazole 組顯著的減少侵入性真菌感染 (疑似/證實) 和所有死因的發生率。

委員會認為在高危險、嚴重嗜中性白血球減少的病人，posaconazole 可能較 fluconazole 更有效減少「經證實或疑似之侵入性麴菌病」的發生率。由於 fluconazole 對麴菌病缺乏活性，這是難以避免的；然而也沒有比較 posaconazole 和其它 (較便宜且對麴菌病具活性的) 抗真菌藥品的具品質研究。委員會認為 posaconazole 和 fluconazole 對高危險、嚴重嗜中性白血球減少的病人，在預防念珠菌感染上有類似的療效。

廠商針對此適應症送審的經濟評估是假設病人以 posaconazole 治療會有較低真菌感染的風險，因此相對於 fluconazole 可減少住院時間並有較低的醫療花費。基於上述治療效果的考量 (包括合適比較品的問題)，且原臨床試驗中並未測量住院時間長短，因此委員會認為 posaconazole 在此適應症的使用，並未證明符合成本效益。Posaconazole 在預防真菌感染建議劑量 (每次 200mg，一天三次) 的每日成本為加幣 141 元，明顯高於其它口服抗真菌劑。

委員會並提醒 posaconazole 是一種 cytochrome P450 (CYP3A4) 抑制劑，具有嚴重藥物交互作用的可能性，當併用 posaconazole 時需要小心的監測和管理。

## (二) 澳洲 [20, 21]

Noxafil® (posaconazole) 40mg/ml oral suspension 在 2006 年 3 月取得醫療產品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 的藥品許可證，主要可用於治療 13 歲 (含) 以上病人的侵入性真菌感染：

- 對替代治療不能忍受或對替代治療無效的侵入性麴菌病；
- 對替代治療不能忍受或對替代治療無效的鐮孢菌病 (fusariosis)、藻菌症 (zygomycosis)、球孢子菌病 (coccidioidomycosis)、產色黴菌病 (chromoblastomycosis) 和足分支菌病 (mycetoma)。

2008 年，Noxafil® 新增核可適應症：

- 治療免疫功能低下成人對 itraconazole 和 fluconazole 治療無效的口咽念珠菌

感染；

- 預防侵入性真菌感染〔適用於 13 歲（含）以上、侵入性真菌感染的高危險群，例如長期嗜中性白血球減少症或造血幹細胞移植接受者。〕

廠商分別在 2006 年和 2008 年向藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 提出收載申請案。2006 年 7 月申請案，PBAC 基於相較於其它合適救援治療雖高但可接受的成本效益比值，同意收載本品；給付對象為：在事先取得授權 (authority-required) 下，治療下列 13 歲（含）以上病人：1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無法耐受或無效的侵入性麴菌病；2. 對其他治療無法耐受或無效的 fusariosis、zygomycosis、coccidioidomycosis、chromoblastomycosis 和 mycetoma。由於財務考量，2006 年決議並未執行。2008 年廠商取得新適應症，並修正經濟與財務估計，重新提交申請案給委員會。2008 年 3 月委員會同意收載本品；給付對象如下：在事先取得授權下，預防包括酵母菌 (yeasts) 和黴菌 (moulds) 的侵入性真菌感染；適用於這些感染的高危險群，包括嗜中性白血球減少症和植體宿主反應疾病患者：

- 嗜中性白血球減少症

病人因急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia) 或骨髓發育不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 接受化學治療，預期嗜中性白血球減少症（絕對嗜中性白血球小於  $500 \text{ cells/mm}^3$ ）將持續至少 10 天，治療應持續直到嗜中性白血球計數高於（含）  $500 \text{ cells/mm}^3$ 。

先前曾發生侵入性真菌感染的病人，應在後續發作的嗜中性白血球減少症做二級預防。

- 植體宿主反應疾病

在異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 後，接受積極免疫抑制治療 (intensive immunosuppressive therapy)，發生急性植體宿主反應嚴重度分級為第 II 到第 IV 級、或為延伸性慢性 (extensive chronic GVHD) 病人。每次發作治療，PBS 補助不超過 6 個月。

以下針對 2006 年和 2008 年兩次評估中，有關臨床地位、比較品和臨床試驗與療效證據部分陳述：

### 臨床地位

- 治療：

Posaconazole 是一廣效性口服 triazole 類抗真菌劑，作為重病和/或具免疫功

能低下、且有侵入性真菌感染病人的救援治療 (salvage therapy)，這些病人必須是對抗真菌標準療法的初始治療無效或無法耐受。

▪ 預防：

Posaconazole 提供 13 歲（含）以上具發生侵入性真菌感染的高危險群，例如有長期嗜中性白血球低下的病人或造血幹細胞移植接受者，預防以減低難治之侵入性真菌感染的發生率。

### 比較品

▪ 治療：

申請書建議以 voriconazole 作為主要比較品，PBAC 認為其他救援治療藥品，包括 caspofungin、amphotericin B lipid complex 也適合做為比較品。

▪ 預防：

申請書建議以 fluconazole 和 itraconazole 作為主要比較品，PBAC 認為此建議適當。

### 臨床試驗與療效證據

▪ 治療：

2006 年廠商呈送 posaconazole 的療效證據來自一個單組非比較性試驗，和另一個以其它救援治療納入同組的試驗，兩試驗都是以摘要方式發表。Voriconazole 療效證據來自 3 個單組試驗。以下為參考報告所描述的試驗結果：

不論何種病原體，相對於接受其他救援治療的病人，以 posaconazole 治療的病人有顯著較高的治療反應率。當以麴菌 (*Aspergillus*) 為主要病原體時，posaconazole 達到較好的反應。計算藥物治療的反應勝算比(odds ratio)，調整預後變項（例如感染部位、年齡等）後的數值顯示，posaconazole 有較大的效益；若不調整變項，除了 *Aspergillus* 外，以 posaconazole 治療其它病原體，相對於其它救援藥品並未顯示有較好的反應；不過感染其他任一種病原體的病人偏少，缺乏檢定力以偵測任何可能存在的差異。

三個 voriconazole 試驗中只有兩個提供主要療效指標，即「整體反應 (global response)」的結果。對任何病原體及以 *Aspergillus* 為主要病原體的次族群，posaconazole 試驗有類似於 voriconazole 試驗的反應比例，整體反應分別約為 50% 和 40%。

廠商申請書宣稱 posaconazole 治療與 voriconazole 治療的存活率相近。由於試驗本質上的差異讓他們之間的比較具有不確定性，因此委員會認為其證據力無法支持此宣稱。廠商申請書宣稱相比於主要比較品 voriconazole，posaconazole 有類似的療效但較少或類似的毒性，因此臨床益處顯著超過 voriconazole；從調整與未調整預後變項的反應勝算比數值來看，PBAC 認為 posaconazole 對成人侵入性麴菌病和其它侵入性真菌感染的救援治療有效，並較其他救援治療更有效。

安全性部份在 P02387<sup>d</sup> 試驗（其他救援治療）中並未評估，因此除死亡事件外，無法進行 posaconazole 與 voriconazole 間的比較。相對於其他救援治療，因不良事件導致的死亡在 posaconazole 組是高的，不過 46 件的死亡案例中，只有 3 件導因於 posaconazole。申請書宣稱，posaconazole 組不良事件發生情形與 voriconazole 是類似的。

基於上述考量，2006 年 PBAC 接受 posaconazole 在威脅生命的真菌感染上具有救援治療的臨床角色，PBAC 也注意到 posaconazole 核可適應症並沒有針對 candidiasis，因此有可能發生適應症外使用的情形，而且其相關遞增成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 值也具相當不確定性。因此，PBAC 建議採取價量協議模式執行。除此，證據來自單一組別的試驗，這些試驗本身就有差異，且未針對可能干擾變項 (confounding variable) 進行統計分析，因此相較於 voriconazole 不能排除非劣性 (non-inferiority)。

■ 預防：

2008 年申請書在預防部份提供兩個隨機分派試驗作為主要證據來源，兩試驗是以 posaconazole 每天 600mg 分別比較：

- 試驗 316：fluconazole 每天 400mg 治療 GVHD 病人群；
- 試驗 1899：fluconazole 每天 400mg/itraconazole 每天 400mg 治療罹患急性骨髓性白血病和骨髓發育不良症候群且有嗜中性白血球減少症之病人群。

針對適用病人群部分，PBAC 注意到臨床試驗的病人群並未涵蓋實體器官（例如肝臟、肺臟和胰臟）移植的病人群。

兩個臨床試驗的主要療效指標是經證實或疑似為侵入性真菌感染的發生率。

---

<sup>d</sup> PBAC 發布的 Public Summary Document 中並未說明 P02387 試驗，CDE/HTA 查詢 ClinicalTrials.gov，Study P02387 為一 “Historical Control Study of Refractory IFI or Patients Intolerant to Standard Antifungal Therapy in Patients With Invasive Fungal Infections” 試驗，但未公佈研究結果（參考網址 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00230243>）。

試驗 1899，因為主要療效發生率間差異的信賴界限 (confidence limit) 上限值低於非劣性臨界值 (non-inferiority margin) 4%，因此 posaconazole 達到非劣性結果。主要療效指標的發生率，posaconazole 組顯著低於 fluconazole/itraconazole 組。此試驗總和 fluconazole/itraconazole 的結果以驗證 posaconazole 組的優越性 (superiority)。無論如何，以 posaconazole 治療組在經證實或疑似為侵入性真菌感染發生率的部份，均低於任一比較品 (fluconazole 和 itraconazole 的發生率分別為 8% 和 10%)，此結論應是合理的。

試驗 316，基於兩組主要療效發生率的差異為 15%，調整後勝算比的信賴界限上限值在非劣性臨界值範圍內，申請書以此點證明 posaconazole 的非劣性。此試驗中，兩組在主要療效指標之發生率的差異並未達到統計上顯著。PBAC 留意到以 posaconazole 治療的中位數時間為 111 天 (範圍為 1 到 138 天)。

兩臨床試驗整體上的結果，posaconazole 和 fluconazole/itraconazole 在安全性上是相當的。然而，治療相關的不良事件在 posaconazole 組較常見。

PBAC 考量 posaconazole 相對於 fluconazole 和 itraconazole，在臨床試驗病人群的表現是優越的，但相關治療效果要應用到收載申請的所有病人群<sup>o</sup>還是具有不確定性。

### (三) 英國

查無英國國家臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 對 posaconazole 的相關評估報告。

### (四) 其他

蘇格蘭 [22, 23]

Noxafil<sup>®</sup> (posaconazole) 40mg/ml oral suspension 於 2006 年 1 月在英國先取得「治療成人侵入性真菌感染」的相關核可適應症 (使用劑量主要是 400mg，每天口服兩次，隨餐服用)，包括

- 罹患侵入性麴菌病且對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效，或對上述藥品無法耐受的病人；

---

<sup>o</sup> 廠商此次申請的病人群包括 1. 嗜中性白血球缺乏症，2. 造血幹細胞移植、植體宿主反應病或高風險肺臟移植接受者，3. 高風險自體造血幹細胞移植、肝臟或脾臟移植接受者或接受高劑量類固醇治療的病人。

- 罹患鐮孢菌病 (fusariosis) 且以 amphotericin B 治療無效，或對 amphotericin B 無法耐受的病人；
- 罹患產色黴菌病 (chromoblastomycosis) 及足分支菌病 (mycetoma)、且對 itraconazole 治療無效，或對 itraconazole 無法耐受的病人；
- 罹患孢子菌病 (coccioidomycosis)、且對 amphotericin B、itraconazole 或 fluconazole 治療無效，或對上述藥物無法耐受的疾病。

針對上述真菌感染，2006年5月5日蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 通過本品用於治療對特定抗真菌製劑治療無效或是無法耐受的成人。

2006年12月1日，Noxafil® (posaconazole) 再取得「預防侵入性真菌感染」的相關核可適應症（使用劑量為200mg，每天口服三次，與食物併服）：

- 罹患急性骨髓性白血病和骨髓發育不良症候群的病人，接受緩解誘導性化學治療 (remission-induction chemotherapy) 預期會有長期嗜中性白血球減少症，以及是發生侵入性真菌感染的高危險群；
- 造血幹細胞移植接受者，並且因 GVHD 正處於高劑量免疫抑制治療中，並且是發生侵入性真菌感染的高危險群。

針對上述核可適應症，2007年5月4日 SMC 接受本品有條件使用於免疫功能低下病人，以預防侵入性真菌感染，適用病人群為對麴菌感染有特定風險，或是無法耐受 fluconazole 或 itraconazole 者。

### 比較品

- 治療：

在治療部分，因為適應症已核可 posaconazole 用於 amphotericin B / itraconazole / fluconazole 治療無效或無法耐受的病人，因此 SMC 認為不應該以上述三種藥品為比較品，而應以 caspofungin 及 voriconazole 為主要參考品。

- 預防：

Fluconazole 和 itraconazole。

### 臨床試驗與療效證據

- 治療：

療效證據主要是來自一個第三期、開放標籤、多中心、非比較性試驗。試驗

結果採用回溯病人病歷之外部對照 (external control) 的方式進行比較分析，兩組納入的病人群是罹患經證實或疑似為侵入性真菌感染、且對其它抗真菌治療無效或無法耐受的病人。治療無效的定義是指先前以有效抗真菌藥品維持治療劑量，治療至少 7 天後，感染惡化或是不再改善。Posaconazole 試驗中，病人住院中接受 posaconazole 200mg，一天四次，出院之後，接受 400mg，一天兩次，最長治療 12 個月；納入資格、試驗數據和整體反應是由外部設盲數據審查委員會評估；主要療效指標是治療結束時病人的整體反應；完全反應和部份反應歸為有反應者 (responder)，定義為解決或有臨床意義地改善，初始已呈現可歸因於真菌感染的症狀、徵候，和放射線學上、黴菌學上或支氣管鏡上的異常。

主要分析是基於修訂意圖治療分析族群 (modified intention-to-treat population)，以 posaconazole 治療者有 238 人，外部對照組有 218 人。治療結束時，posaconazole 組治療有反應的人有 119 人 (50%)，外部對照組有反應者為 96 人 (44%)，勝算比為 1.75 (95% CI: 1.01~3.02,  $p = 0.046$ )；*Aspergillus* 為最常見的病原體，posaconazole 組感染者為 45% (107/238)，外部對照組為 39% (86/218)，大部份有麴菌症的病人對先前治療無效，治療無效的比例兩組分別為 88% 和 79%，這些病人至少有 90% 已經接受過 amphotericin B 治療，40-50% 接受過 itraconazole 治療。達治療反應者在 posaconazole 組和外部對照組的比例分別為 42% (45/107) 和 26% (22/86)，未經調整的勝算比為 2.11 (95% CI: 1.14~3.92,  $p = 0.018$ )，調整後的勝算比為 4.06 (95% CI: 1.50~11.04,  $p = 0.006$ )，大部份的反應都是屬於部份反應，posaconazole 組和外部對照組中完全反應者分別只有 7 和 8 人。依據 Kaplan-Meier 存活分析，posaconazole 組的存活利益顯著優於外部對照組 ( $p < 0.001$ )。其他病原菌的反應率在 posaconazole 組和外部對照組分別為：鐮孢菌病 (fusariosis) 為 39% 對 50%，產色黴菌病 (chromoblastomycosis) 或足分支菌病 (mycetoma) 為 82% 對 0%，球孢子菌病 (coccidioidomycosis) 為 69% 對 43%，隱球菌 (cryptococcus) 為 48% 對 58%；相對於麴菌症，其它這些病原菌感染的病人是相當少的。

在安全性上，posaconazol 在侵入性真菌感染的病人具有不錯的耐受性。在以每天  $\geq 800$ mg 治療侵入性真菌感染完全失敗的 428 位病人，與治療相關之不良事件的發生率為 38%；posaconazole 潛在可能發生 QT 間期延長；posaconazole 較 voriconazole 少影響視力，但這兩個藥的影響都是溫和並可恢復的。除此之外，posaconazole 是一種 CYP3A4 抑制劑，與受此同功異構酶 (isoenzyme) 代謝的藥品共用時應謹慎並/或列為禁忌症；許多其他 triazole 類的抗真菌藥品也會透過其他細胞色素 (cytochrome) P450 同功異構酶，如 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 產生交互作用。

療效證據是來自上述開放標籤、非比較性的試驗，試驗組與回溯的外部對照組之間作比較；因為缺乏前瞻性隨機對照的試驗，所以其風險利益評估的可信度

有限，數據解釋上應該要謹慎處理。上述試驗的病人群先前使用藥品主要是 amphotericin B，因此證實在 amphotericin B 治療無效病人群的療效，數據也呈現 itraconazole 治療失敗之病人的效果。然而，卻很少有數據顯示對 voriconazole 或 caspofungin 有抗藥性之感染的治療效果，因此對於 posaconazol 在存活利益上的宣稱應該要謹慎視之，應該要有隨機對照試驗來確認。

▪ 預防：

預防部分療效主要來自兩個臨床試驗。第一個臨床試驗是納入年齡至少 13 歲的異體造血幹細胞移植接受者，有 GVHD 情形並接受高劑量免疫抑制治療中，這些病人以 1:1 與分層方式，隨機分派為 posaconazol oral suspension (200mg, 一天三次) 或 fluconazole oral solid dose (400mg, 每天一次)，持續治療最多至 16 週，然後再額外追蹤 8 週。主要療效指標採用 EORTC/MSG 的標準，即經證實或疑似有侵入性真菌感染的發生率，由獨立數據審查委員會在隨機分派後 16 週、設盲評估所有經隨機分派的病人；在 16 週治療期間，posaconazol 組和 fluconazole 組的真菌感染發生率分別為 5.3% (16/301) 和 9.0% (27/299)，勝算比為 0.56 (95% CI: 0.30~1.07)，信賴區間上界落在先前定義非劣性臨界值內 (1.15)；侵入性真菌感染最常見的是病原菌 *Aspergillus*，其感染發生率分別為 2.3% 和 7.0%，勝算比為 0.31 (95% CI: 0.13~0.75)，顯示在預防 *Aspergillus* 造成之侵入性真菌感染的療效上，posaconazol 顯著優於 fluconazole。次要療效指標之一是觀察使用第一個劑量到最後劑量後 7 天之間的感染發生率，結果 posaconazol 組和 fluconazole 組「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的發生率分別為 2.4% (7/291) 和 7.6% (22/288)，勝算比為 0.30 (95% CI: 0.12~0.71)。此段時間內，病原體為 *Aspergillus* 的感染發生率為 1.0% (3/291) 和 5.9% (17/288)，勝算比為 0.17 (95% CI: 0.05~0.57)，在使用藥物期間預防侵入性真菌感染和預防由 *Aspergillus* 造成的感染，posaconazol 顯著優於 fluconazole。

第二個試驗是開放標籤但評估者為設盲評估的臨床試驗，納入年齡至少 13 歲、因急性骨髓性白血病、第一次復發的急性骨髓性白血病、或骨髓發育不良症候群接受緩解誘導性化學治療導致嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球小於 500 cells/mm<sup>3</sup>) 的病人，以 1:1 的方式隨機分派為 posaconazol oral suspension (200mg, 一天三次) 或標準 azole 治療組(由治療中心決定，可能為 fluconazol oral suspension 400mg 每天一次、或 itraconazole 200mg 一天兩次)，治療 12 週或直到嗜中性白血球減少症消失。主要療效指標是經證實或疑似有侵入性真菌感染的發生率，由獨立數據審查委員會依據 EORTC/MSG 的標準，在治療期間設盲評估所有經隨機分派病人的數據；posaconazol 組相比標準 azole 治療組，有顯著較低的發生率，分別為 2.3% (7/304) 和 8.4% (25/298)，兩組的絕對風險差 (absolute risk reduction, ARR) 為 6% (95% CI: 2.5%~9.7%)；經證實或疑似由 *Aspergillus* 造成的侵入性真菌感染之發生率，兩組分別為 0.66% 和 6.7%，兩組絕對風險差為



6% (95% CI: 3.1%~9.1%)。次要療效指標是觀察在隨機分派後 100 天感染的發生率，兩組分別為 4.6% (14/304) 和 11% (33/298)，絕對風險差為 6.4% (95% CI: 2.2%~10.8%)。以使用 itraconazole 為標準用藥的數據來作主要療效指標的次族群分析，經證實或疑似有侵入性真菌感染的發生率在 posaconazol 組與 itraconazole 組分別為 4.6% (3/65) 和 10% (6/58)，沒有達到統計上顯著差異，小樣本要確認有無統計差異的檢定力是不足的。

在預防感染失敗上，第一個試驗定義臨床失敗率為：發生「經證實或疑似之侵入性真菌感染」、死亡、經驗性投予 (empirical use) 全身性抗真菌治療超過 4 天、或受試者失去追蹤 (loss to follow-up)。結果在隨機分派後 16 週期間，posaconazol 組和 fluconazole 組的失敗發生率接近，各為 33% (99/301) 和 37% (110/299)；用藥期間的失敗發生率分別為 17% 和 18%。第二個試驗隨機分派後 100 天期間 posaconazol 組和標準 azole 治療組，預防失敗之發生率各為 52% (158/304) 和 64% (191/298)；用藥期間兩組發生率分別為 27% (82 人) 和 42% (126 人)；第二個試驗預防失敗的計算亦納入發生和試驗用藥可能或疑似相關之不良事件而造成治療中斷的發生率，從隨機分派到最後劑量投予後 7 天期間，兩組發生率分別為 36% (109/304) 和 46% (138/298)。

死亡率的部份，posaconazol 組和 fluconazole 組在用藥期間的死亡率分別為 7.3% (22/301) 和 8.0% (24/299)；隨機分派後 16 週期間死亡率為 19% (58) 和 20% (59)；整個 24 週觀察期間(包含 16 週用藥期)的死亡率為 25% (76 人) 和 28% (84 人)。整個 24 週試驗期間，由研究者判斷為與侵入性真菌感染有關的死亡，兩組分別為 1.3% (4/301) 和 4.0% (12/299)，兩組間的差別為統計學上的邊緣差異 ( $p = 0.046$ )。Posaconazol 組和標準 azole 治療組在第二個臨床試驗隨機分派後 100 天期間的整體死亡率分別為 14% (44/304) 和 21% (64/298)，整個試驗期間的死亡率分別為 16% (49 人) 和 22% (67 人)；以 Kaplan-Meier 分析 100 天期間任何死因到死亡的時間，顯示 posaconazol 組具存活益處 ( $p = 0.04$ )；整個試驗期間，由研究者判斷為與侵入性真菌感染有關的死亡，兩組分別為 1.6% (5/304) 和 5.4% (16/298)，posaconazol 組顯著較低；兩組接受試驗藥品的平均天數小於 30 天，將近 60% 病人接受試驗藥品只在化學治療的一個療程間 (即不到 28 天的治療)；以 Kaplan-Meier 分析隨機分派後 30 天的存活率，兩組沒有統計差異。

在安全性上，posaconazol 組常見的不良事件包括胃腸道不適、疹子、肝功能檢查指數上升。上述兩個臨床試驗的不良事件記錄與其他 triazole 類 (fluconazole、itraconazole) 抗真菌藥劑相似。

PubMed 平台文獻資料

本報告於民國 100 年 3 月 24 日以 posaconazole 或 SCH 56592 為關鍵字搜尋

PubMed資料庫平台，並限制Type of Article為Clinical Trial, Phase II、Clinical Trial, Phase IV、Clinical Trial, Phase III或Randomized Controlled Trial後<sup>f</sup>，獲得 31 篇文獻，扣除探討交互作用、藥物動力學、血漿濃度、生體利用率、預防性使用之經濟評估等 24 篇和 1 篇 voriconazole 的臨床試驗，剩餘 6 篇文獻，進一步排除 1 篇治療性使用的受試者非先前治療無效或無法耐受者 (Vazquez et al., 2006 [24]) 與 1 篇事後分析報告 (Hachem et al., 2008 [25]) 後，剩餘 4 篇。四篇中兩篇 posaconazol 用於預防，廠商申請案補充資料已詳細說明 (請見廠商補充資料附件目錄十三)；另兩篇與治療相關，其中一篇亦收載於廠商補充資料附件 4-2，另一篇簡述於下：

Ullmann 等人在 2006 年發表一篇探討 posaconazol 用於 98 位經證實、疑似或可能有侵入性真菌感染的持續發熱性嗜中性白血球減少症 (febrile neutropenia, FN) 成人，或是經 amphotericin B、fluconazole、itraconazole、ketoconazole 或 flucytosine 治療 7 到 90 天沒效的難治性侵入性真菌感染成人 (簡稱 rIFI，此群受試者符合本申請案之適應症 1 或 2) 的藥物動力學、安全性與療效文獻 [26]。所有試驗病人依黏膜炎惡化因子與 FN/rIFI 分層後，隨機分派為三組治療 (人數與試驗藥品口服方式如下)，直到嗜中性白血球恢復 (FN) 或治療最長 6 個月 (rIFI)，86% 病人使用 posaconazol 小於 (含) 三個月，只有 7 位病人使用超過 (含) 6 個月。隨機分派 (all randomized) 三組中，屬於 rIFI 的病人數分別為 12 人、10 人和 10 人 (共計 32 人)；其中至少接受試驗藥品一個劑量並完成結果評估者人數 (efficacy evaluable) 分別為 9 人、6 人和 6 人 (共計 15 人)。

組一 (FN 與 rIFI 合計 35 人)：一天四次，每次 200 mg 共 9 個劑量，然後一天兩次，每次 400 mg；

組二 (FN 與 rIFI 合計 31 人)：一天四次，每次 400 mg 共 9 個劑量，然後一天兩次，每次 600 mg；

組三 (FN 與 rIFI 合計 32 人)：一天兩次，每次 800 mg 共 5 個劑量，然後一天一次，每次 800 mg。

rIFI 的 32 位病人，其感染病原體分別 *Aspergillus* spp.(17 人)、*Fusarium* spp.(3 人)、*Zygomycetes* (3 人)、*Chromoblastomycosis* (1 人) 和其他菌種 8 人。分析結果顯示對治療有反應者共 11 人，失敗者為 21 人 (請參見表三)；對治療有反應的 11 人中，對 *Aspergillus* spp.、*Fusarium* spp.、*Zygomycetes*、*Chromoblastomycosis* 和其他菌種有反應者分別為 4 人 (4/17，完全反應和部分反應各為 2 人)、2 人 (2/3，部分反應 2 人)、1 人 (1/3，部分反應 1 人)、1 人 (1/1，完全反應 1 人) 和 3 人 (3/8，部分反應 3 人)。

<sup>f</sup> 搜尋策略如下：

("posaconazole"[Supplementary Concept] OR "posaconazole"[All Fields] OR "sch 56592"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp])

安全性部份，24% (24/98)受試者因不良事件中斷治療，判定與治療藥物無關。沒有受試者發生校正心律後之 QT 間期超過 500 毫秒。46%受試者發生嚴重不良事件，判定與治療藥物無關。整體死亡率為 22% (22/98)，rIFI 次族群受試者死亡率為 47% (15/32)，判定與治療藥物無關。

表三 難治性侵入性真菌感染成人試驗結束時的臨床反應

臨床反應	病人人數 (%)							
	組一		組二		組三		全部	
	Efficacy evaluable (9 人)	All randomized (12 人)	Efficacy evaluable (6 人)	All randomized (10 人)	Efficacy evaluable (6 人)	All randomized (10 人)	Efficacy evaluable (21 人)	All randomized (32 人)
Responder	5 (56)	6 (50)	1 (17)	1 (10)	3 (50)	4 (40)	9 (43)	11 (34)
Complete	0	0	0	0	2 (33)	3 (30)	2 (10)	3 (9)
Partial	5 (56)	6 (50)	1 (17)	1 (10)	1 (17)	1 (10)	7 (33)	8 (25)
Failure	4 (44)	6 (50)	5 (83)	9 (90)	3 (50)	6 (60)	12 (57)	21 (66)
Stable disease	1 (11)	1 (8)	1 (17)	1 (10)	1 (17)	1 (10)	3 (14)	3 (9)
Clinical failure	3 (33)	3 (25)	2 (33)	2 (20)	1 (17)	1 (10)	6 (29)	6 (19)
Unable to determine	0	0	1 (17)	1 (10)	1 (17)	1 (10)	2 (10)	2 (6)
Missing	0	2 (17)	1 (17)	5 (50)	0	3 (30)	1 (5)	10 (31)

說明：complete response: resolution of all attributable symptoms, signs, and radiographic or bronchoscopic abnormalities; partial response: clinically meaningful improvement in attributable symptoms, signs, and radiographic or bronchoscopic abnormalities; stable disease: no improvement in attributable symptoms, signs, and radiographic or bronchoscopic abnormalities; clinical failure: deterioration in clinical or radiographic abnormalities necessitating alternative antifungal therapy or resulting in death. If for any reason the response could not be assessed, the patient was considered to have a nonsuccessful outcome.

參考來源：Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Posaconazole in Patients with Persistent Febrile Neutropenia or Refractory Invasive Fungal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:658-66.

#### 廠商資料

本案申請三個適應症，廠商僅針對第三適應症進行系統性文獻回顧，第一和第二適應症廠商各提出一篇臨床試驗文獻以支持產品療效，CDE/HTA 整理如下：

治療侵入性麴菌症

Walsh 等人在 2007 年（請參見廠商申請補充資料附件 4-1 [16]）發表以 posaconazol 治療對傳統治療無效或無法耐受的侵入性麴菌症感染病人之多國多中心、非隨機分派試驗。Posaconazol 組（納入時間：1999-2001 年）病人依據 EORTC/MSG 標準確定診斷是侵入性麴菌症，並對傳統抗真菌治療至少 7 天依然沒有改善或是惡化，或是因腎功能缺損、有嚴重注射相關毒性、其他器官功能障礙、潛在疾病具發生毒性之高危險或同時接受具腎毒性藥品治療等不能耐受傳統治療；受試者住院時接受 posaconazol oral suspension 200mg 一天四次，出院後則為 400mg 一天兩次。比較組來自回溯病歷（納入時間：1996-2001 年）符合上述要求，EORTC/MSG 標準為確定診斷或是疑似侵入性麴菌症者，但排除救援治療開始後 72 小時內死亡者與排除基準點接受呼吸器（mechanical ventilation）者；受試者接受各中心各自常規的救援治療藥品（接受任何 amphotericin B 者 80 人；接受 itraconazole 者 49 人；接受 amphotericin B 也接受 itraconazole 者 45 人；接受其他藥品者 36 人）。

依據試驗前定義之修訂意圖治療（modified intent-to-treat）標準，最後經設盲資料審查委員會認定納入分析之 posaconazol 組與比較組各有 107 位和 86 位受試者，兩組受試者屬於無法耐受者各為 13 人（12%）和 18 人（21%），屬於治療無效者各為 55 人（51%）和 48 人（56%），兼具無法耐受與無效者各為 39 人（36%）和 20 人（23%）；posaconazol 組試驗前使用的抗黴菌藥品為 deoxycholate amphotericin B、lipid formulations amphotericin B、itraconazole、voriconazole 或 micafungin〔治療無效和/或不能耐受之人數分別為 deoxycholate amphotericin B 33 人、lipid formulations amphotericin B 71 人、itraconazole 48 人、voriconazole 5 人和 micafungin（與 amphotericin B 併用）5 人；詳細內容請見原文 Table 2〕，比較組試驗前使用的抗黴菌藥品為 deoxycholate amphotericin B、lipid formulations amphotericin B 或 itraconazole（治療無效和/或不能耐受之人數分別為 deoxycholate amphotericin B 31 人、lipid formulations amphotericin B 41 人和 itraconazole 31 人；詳細內容請見原文 Table 2）。Posaconazol 組和比較組接受試驗用藥治療的中位時間分別為 56 天（1-372 天）和 22 天（3-360 天）。Posaconazol 組病人中，79 位為血液腫瘤病人、13 位為非血液腫瘤病人、28 位為後天免疫不全病人、2 位為先天免疫不全患者、有 55 位病人接受骨髓幹細胞移植、12 位接受實體器官移植。

表四 Walsh 等人研究中兩組對麴菌之治療反應

麴菌菌種	Posaconazol 組 107 人(%)	比較組 86 人(%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12/29 (41)	12/34 (35)
<i>Aspergillus flavus</i>	10/19 (53)	3/16 (19)
<i>Aspergillus terreus</i>	4/14 (29)	2/13(15)

<i>Aspergillus niger</i>	3/5 (60)	2/7 (29)
<i>Aspergillus ochraceus</i>	1/2 (50)	0/0
<i>Aspergillus ustus</i>	1/1 (100)	0/0
<i>Aspergillus nidulans</i>	2/2 (100)	0/0
<i>Aspergillus versicolor</i>	0/1 (0)	0/0
<i>Aspergillus glaucus</i>	0/0 (0)	0/1 (0)
Unidentified <i>Aspergillus</i> species	3/9 (33)	0/4 (0)

參考來源：Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:2-12.

經分析 posaconazole 組與比較組，治療結束達到主要療效指標—整體反應（即 global response，文獻定義為 the data review committee—adjudicated global response at the end of therapy）者分別為 45 人（42%）和 22 人（26%），未經調整的勝算比為 2.11（95% CI: 1.14~3.92， $p = 0.018$ ），經調整無效及不能耐受狀態、感染部位、嗜中性白血球等基線值後，勝算比為 4.06（95% CI: 1.50~11.04， $p = 0.006$ ）。比較組接受任何 amphotericin B、接受 itraconazole、接受 amphotericin B 也接受 itraconazole、接受其他藥品者達到整體反應者各為 16 人（20%）、14 人（29%）、10 人（22%）和 11 人（31%）。兩組治療對麴菌各菌種達成功反應（successful response）的人數與百分比請參見表四。

安全性部份，posaconazol 組 107 人中，47 人（44%）經分析有與治療相關的不良事件—胃腸道不良事件 [噁心（12%），嘔吐（5%），厭食（3%），以及腹部疼痛（2%）]、肝功能不良事件 [肝臟酵素值上升（3%），丙胺酸轉胺酶增加（2%）] 和 疹子（4%）；posaconazol 治療未發現有延長校正心律後之 QT 間期（rate-corrected QT interval）或減弱心臟收縮力（negative inotropic effect）的結果。

本試驗結果無論是經調整或未經調整的勝算比，均顯示以 posaconazol 治療對傳統治療無效或無法耐受的侵入性麴菌症病人，較 amphotericin B 及/或 itraconazole 治療具統計上顯著的改善，惟此臨床試驗並非隨機分派對照試驗。比較組多數病人先前已對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效，此文獻未具體說明先前無效者再使用 amphotericin B 或/及 itraconazole 治療的反應率，比較組整體反應率偏差是可預期的。Posaconazol 組只有極少數受試者先前對 voriconazole 或 micafungin 治療無效，此文獻並未提供 posaconazol 用於先前對 voriconazole 或 micafungin 治療無效者的反應率；除此之外，比較組缺乏曾經使用 voriconazole 或 micafungin 的受試者。

#### 治療口咽念珠菌症

Skiest 等人在 2007 年（請參見廠商申請補充資料附件 4-2 [27]）發表針對人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染的病人，以 posaconazol 治療對口服 fluconazole 或 itraconazole 治療無效之口咽及/或食道念珠菌感染的多中心、第三期、開放標籤臨床試驗的結果。受試者需年滿 18 歲且確定為 HIV 感染者，其餘納入條件為 1. 確定感染口咽念珠菌或食道念珠菌，2. 黏膜念珠菌在接受 fluconazole（至少連續 10 天，每天使用至少 100mg 劑量）或 itraconazole（口咽念珠菌感染連續至少 10 天，每天使用 200mg 劑量治療或食道念珠菌治療至少 3 週）治療後，沒有改善或惡化；3. 預期可存活至少 6 個月。排除 1. 進入試驗前 7 天內接受全身性治療或是進入試驗前兩天內曾使用局部性口服抗真菌藥劑顯示有改善；2. 全身性真菌感染、懷孕或哺乳；3. 伴隨可能會干擾試驗用藥評估的醫療狀況；4. 進入試驗前 30 天內開始用蛋白酶抑制劑治療；5. 實驗室檢驗異常，如丙胺酸轉胺酶、天門冬胺酸轉胺酶、鹼性磷酸酶、總膽紅素、血清肌酸酐、血小板計數、凝血酶原時間或校正心電後之 QT 間期延長。

依意圖治療標準（至少接受一劑試驗藥品）之受試者共有 199 人，分派為兩組：A 組 103 人，治療方式為 posaconazol oral suspension 400mg 一天兩次、使用 3 天，然後一天一次、使用 25 天；B 組 96 人，治療方式為 posaconazol oral suspension 400mg 一天兩次、共使用 28 天。依據修訂版意圖治療標準（微生物學確定為抗藥性之黏膜念珠菌症，或先前曾接受 azole 類藥品治療症狀持續或惡化之口咽念珠菌及/或食道念珠菌，且至少接受一劑試驗藥品）則共為 176 位受試者。先前治療無效的藥品分別為 fluconazole（87 人）、itraconazole（10 人）、fluconazole 與 itraconazole 兩者（72 人）。

依據修訂版意圖治療分析，治療 28 天後，132 位受試者（75%）達到臨床反應（治癒或改善），A 組和 B 組達到臨床反應的比例分別為 75.3% 和 74.7%。試驗開始時其分離株對 fluconazole 有抗藥性的病人，其反應率為 73%（67/92）、對 itraconazole 有抗藥性者的反應率為 74%（49/66）、對 fluconazole 與 itraconazole 兩者皆有抗藥性者的反應率為 74%（42/57）。132 位有臨床反應者中，80 位在治療結束後追蹤 28 天，發現整體臨床復發率為 74%（59/80），A 組和 B 組分別為 80%（32/40）和 68%（27/40）。

治療期間發生與治療相關之不良事件比例為 49%（98/199），發生率至少 5% 以上之常見不良事件為腹瀉 11%（21/199）、嗜中性白血球減少 7%（13/199）、噁心 6%（12/199）、胃腸脹氣 6%（11/199）、腹痛 5%（10/199）、頭痛 5%（9/199）、嘔吐 5%（9/199）。共有 45 例中斷治療，包括 4 例判斷與 posaconazole 無關之死亡；與治療相關之治療中斷（A 組 22 例，B 組 23 例）情形包括治療失敗 8 人（4%）、不良事件 8 人（包括校正心電後之 QT 間期延長、流鼻血、疹子、水腫、過敏反應和嘔吐）、及實驗室檢驗值異常 3 人（如凝血酶原時間延長）。28 例發生疑似或可能與 posaconazol 相關的嚴重不良事件，其中嗜中性白血球減少症最常見，

共有 10 例。

試驗結果顯示：posaconazol oral suspension 400mg 一天兩次、使用 3 天，然後一天一次使用 25 天，或 posaconazol oral suspension 400mg 一天兩次、共使用 25 天，這兩種治療方式達到治癒或改善的臨床反應比例分別為 75.3% 和 74.7%；分離株對 fluconazole 有抗藥性之病人的反應率為 73% (67/92)、對 itraconazole 有抗藥性者的反應率為 74% (49/66)、對 fluconazole 與 itraconazole 兩者皆有抗藥性者的反應率為 74% (42/57)。本試驗並未包括安慰劑或其他活性藥品組以比較 posaconazol 的療效。

### 預防侵入性真菌感染

此部分廠商提供詳盡的系統性文獻回顧，經系統性文獻搜尋，得到兩篇隨機對照臨床試驗—試驗 1899 與試驗 316 (請參見廠商申請補充資料附件 4-3 [17] 與 4-4 [18])，分別是針對罹患 AML 或 MDS 而接受緩解誘導性化學治療、預期會有長期嗜中性白血球減少症，與 allo-HSCT 後接受積極免疫抑制治療或 GVHD 嚴重度為第 II 到第 IV 級或為延伸慢性期之病人群所執行的臨床試驗，廠商表示因受試者上述潛在疾病不同未進行統合分析 (meta-analysis)，僅針對安全性數據進行統合分析，詳細內容請參見廠商送審補充資料附件目錄十三。兩試驗中試驗組與對照組用藥之劑量與用法如下：

試驗 316	試驗組	Posaconazole	—口服懸液劑，每日劑量 600mg，分成一天三次；合併安慰劑膠囊一天一次。	—平均用藥 79±43 天，中位數 109 天，範圍為 1 到 135 天。
	對照組	Fluconazole	—口服膠囊，每日劑量 400mg，一天一次；合併懸液型安慰劑一天三次。	—平均用藥 75±43 天，中位數 103 天，範圍為 1 到 130 天。
試驗 1899	試驗組	Posaconazol	—口服懸液劑，每日劑量 600mg，分成一天三次。	—平均用藥 29±21 天，中位數 23 天，範圍為 1 到 110 天。
	對照組	Fluconazole	—口服懸液劑，每日劑量 400mg，一天一次。	—平均用藥 25±17 天，中位數 20 天，範圍為 1 到 80 天。
		Itraconazole	—口服懸液劑，每日劑量 400mg，分成一天兩次。	

以下主要療效指標摘錄自 Cornely 等人 [17] 和 Ullmann 等人 [18] 發表之文獻與廠商送審資料附件目錄十三。

試驗 1899 的主要療效指標經統計分析後，結果達到事前計畫之優越性 (superiority) 標準，顯示 posaconazole 在罹患 AML 或 MDS 而接受緩解誘導性化學治療且預期有長期嗜中性白血球減少症的病人群，預防「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的效果顯著優於傳統 azole 治療（合併 fluconazole 和 itraconazole 數據）。事後分析比較 posaconazole 組與只使用 fluconazole 的次族群，兩組侵入性真菌感染的發生率分別為 2% (4/239) 和 8% (19/240)，絕對風險差的 95% 信賴區間介於 2.4% 到 10.1%，p 值為 0.001；若只跟使用 itraconazole 的次族群比較，兩組發生率分別為 5% (3/65) 和 10% (6/58)，絕對風險差的 95% 信賴區間介於 4% 到 0.20%，p 值為 0.22。麴菌屬是常見侵入性真菌感染之病原體，此試驗對照組 80.5% 之受試族群是使用對麴菌缺乏敏感性的 fluconazole 治療；此試驗發生「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的病原體以麴菌屬最多共 22 例，posaconazole 組與傳統 azole 治療組發生率各為 1% (2/304) 和 7% (20/298)，絕對風險差的 95% 信賴區間介於 3.1% 到 9.1%，p 值小於 0.001。

試驗 316 的主要療效指標經統計分析後，結果達到事前計畫之非劣性 (non-inferiority) 標準，顯示 posaconazole 在 allo-HSCT 後接受積極免疫抑制治療或 GVHD 嚴重度為第 II 到第 IV 級或為延伸慢性期的病人群，預防「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的效果不劣於 fluconazole。其中感染病原體以麴菌屬最多共 28 例，次為念珠菌屬 8 例；posaconazole 組與 fluconazole 組麴菌感染發生率分別為 2.3% (7/301) 和 7.0% (21/299)，勝算比為 0.31 (95% CI: 0.13~0.75, p = 0.006)。

表五 主要療效指標—發生「經證實或疑似之侵入性真菌感染」

	實驗組		對照組		RR	RD	OR	NNT
	Posaconazole n/N (%)	Fluconazole n/N (%)	Fluconazole/ Itraconazole <sup>§</sup> n/N (%)					
試驗 316	16/301 (5.3)	27/299 (9.0)			0.59 (0.32, 1.07) P=0.08	-0.04 (-0.08, 0.00) P=0.08	0.56 (0.30, 1.07) P=0.07	25
試驗 1899	7/304 (2.3)		25/298 (8.4)		0.27 (0.12, 0.62) P=0.002	-0.06 (-0.097, -0.025) P<0.001		16

說明：

RR: relative risk; RD: risk reduction; OR: odds ratio; NNT: number needed to treat.

<sup>§</sup>Fluconazole 組總人數為 240 人，itraconazole 組總人數為 58 人；其中發生證實或疑似之侵入性真菌感染之人數分別為 19 人和 6 人。



安全性部份，廠商統合試驗 1899 和試驗 316 的結果（註：未說明以哪種統計方法），顯示隨機效應(random-effect)模式下，posaconazole 組相對於傳統 azole 組，治療相關之不良事件的相對風險 (relative risk, RR) 為 0.95 (95% CI: 0.82~1.11)，導致治療中斷之不良事件 RR 為 0.85 (95% CI: 0.73~0.99)，治療相關之嚴重不良事件 RR 為 1.87 (95% CI: 0.86~4.10)，導致死亡之不良事件 RR 為 0.80 (95% CI: 0.61~1.05)。Posaconazole 組相對於傳統 azole 組，將治療相關之不良事件個別統合分析，結果顯示其中瘀斑 (ecchymoses) RR 為 0.43 (95% CI: 0.20~0.94)，缺氧 (hypoxia) RR 為 0.61 (95% CI: 0.40~0.93) 和真菌感染 (fungal infection) RR 為 0.51 (95% CI: 0.30~0.88)，皆達統計上顯著。廠商另統計曾使用 posaconazole 的 2400 位案例（受試者包含健康人與病人），最常見的不良事件為噁心 (6%) 和頭痛 (6%)。試驗 1899 中，posaconazole 組、fluconazole 組和 itraconazole 組發生校正心律後之 QT 間期延長的比率分別為 4% (12/304)、2% (5/240) 和 7% (4/58)，其中一例延長情況較嚴重的病人是在 posaconazole 組。其它治療相關之心臟事件包括發生在 posaconazole 組各一例的心房纖維顫動 (atrial fibrillation)、心室射出率 (ejection fraction) 減少和多型性心室性心律不整 (torsades de pointes)。Posaconazole 組和傳統 azole 組出現疑似或可能與治療相關之嚴重不良事件的發生率分別為 6% (19/304) 和 2% (6/298)，p 值為 0.01。

#### 四、療效評估結論

1. 第一適應症「對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)」基於治療指引與直接比較的臨床試驗結果，在此適應症可建議主要療效比較品為 amphotericin B 或 itraconazole。次要療效比較品為 voriconazole、caspofungin 或 micafungin。
2. 第二適應症「對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善)」基於治療指引，此適應症可建議療效比較品為 voriconazole、deoxycholate amphotericin B、echinocandin、itraconazole 或 fluconazole。
3. 第三適應症「適用於 13 歲以上高危險病人，用來預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。」基於治療指引與直接比較的臨床試驗結果，此部份則建議 fluconazole 為主要療效參考品，micafungin 為次要療效參考品。

4. 加拿大 CEDAC 在 2008 年 1 月 30 日會議，建議不收載 Spriafil® (posaconazole)。
5. 澳洲 PBAC 在 2006 年 7 月基於相較於其它合適救援治療雖高但可接受的成本效益，同意收載 Noxafil® (posaconazole)，在事先取得授權 (authority-required) 下，治療下列 13 歲 (含) 以上病人：1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無法耐受或無效的侵入性麴菌病；2. 對其他治療無法耐受或無效的 fusariosis、zygomycosis、coccidioidomycosis、chromoblastomycosis 和 mycetoma。由於財務考量，2006 年決議並未執行。2008 年廠商因新增核可適應症，修正經濟與財務估計，重新提交申請案給委員會。2008 年 3 月委員會同意收載本品，在事先取得授權下，預防包括酵母菌 (yeasts) 和黴菌 (moulds) 的侵入性真菌感染；適用於這些感染的高危險群，包括嗜中性白血球減少症和植體宿主反應疾病患者。
6. 至 2011 年 3 月 11 日止查無英國 (英格蘭及威爾斯) NICE 資料。
7. 英國 (蘇格蘭) SMC 在 2006 年 5 月 5 日通過 Noxafil® (posaconazole) 用於治療下列真菌感染 (侵入性麴菌病、鑛孢菌病、產色黴菌病、足分支菌病及球孢子菌病)、且對特定抗真菌製劑治療無效或是無法耐受的成人。因新增核可適應症，2007 年 5 月 4 日通過本品有條件使用於免疫功能低下病人以預防侵入性真菌感染，適用病人群為對麴菌感染有特定風險 (包括嗜中性白血球減少症和植體宿主反應疾病)，或是無法耐受 fluconazole 或 itraconazole 者。
8. 治療侵入性麴菌症部分，廠商提供 Walsh 等人在 2007 年發表以 posaconazol 治療對傳統治療無效或無法耐受的侵入性麴菌症感染病人之多國、多中心、非隨機分派、歷史性世代比較之試驗以支持 posaconazol 療效。試驗結果顯示：在主要療效指標—整體反應 (global response) 上，posaconazole 組相對於比較組，未經調整之勝算比為 2.11 (95% CI: 1.14~3.92, p = 0.018)，無論有或沒有調整的勝算比均顯示以 posaconazol 治療對傳統治療無效或無法耐受的侵入性麴菌症病人，較 amphotericin B 及/或 itraconazole 治療具統計上顯著的改善，惟此臨床試驗在證據力上稍顯薄弱：首先，此研究並非隨機分派對照試驗；比較組多數病人先前已對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效，此文獻未具體說明先前無效者再使用 amphotericin B 或/及 itraconazole 治療的反應率，比較組整體反應率偏差是可預期的；Posaconazol 組只有極少數受試者先前對 voriconazole 或 micafungin 治療無效，此文獻並未提供 posaconazol 用於先前對 voriconazole 或 micafungin 治療無效者的反應率；除此之外，比較組缺乏曾經使用 voriconazole 或 micafungin 的受試者。
9. 治療口咽念珠菌感染部分，廠商提供 Skiest 等人在 2007 年發表針對人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染的病人，以 posaconazol 治療對口服 fluconazole 或 itraconazole 治療無效之口咽及/或食道念珠菌感染的多中心、第三期、開放標籤臨床試驗結果，以支持 posaconazol 療效。試驗結果顯示：posaconazol oral suspension 400mg, 一天兩次、使用 3 天，然後一天一次、使用 25 天，或 posaconazol oral suspension 400mg, 一天兩次、共使用 28 天，兩種治療方式

達到治癒或改善的臨床反應比例分別為 75.3%和 74.7%；試驗開始時其分離株對 fluconazole 有抗藥性的病人，其反應率為 73% (67/92)、對 itraconazole 有抗藥性者的反應率為 74% (49/66)、對 fluconazole 與 itraconazole 兩者皆有抗藥性者的反應率為 74% (42/57)。然而本試驗並未包括安慰劑或其他活性藥品組以比較 posaconazol 的療效。

10. 預防侵入性真菌感染部分，廠商提供詳盡的系統性文獻回顧，經系統性文獻搜尋，得到兩篇隨機對照臨床試驗，廠商表示因受試者潛在疾病不同未進行統合分析，僅針對安全性數據進行統合分析。試驗 1899 的主要療效指標經統計分析後，結果達到事前計畫之優越性 (superiority) 標準，顯示 posaconazole 在罹患 AML 或 MDS 而接受緩解誘導性化學治療且預期有長期嗜中性白血球減少症的病人群，預防「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的效果顯著優於傳統 azole 治療 (合併 fluconazole 和 itraconazole 數據)。事後分析比較 posaconazole 組與只使用 fluconazole 的次族群，兩組侵入性真菌感染的發生率分別為 2% (4/239) 和 8% (19/240)，絕對風險差的 95%信賴區間介於 2.4%到 10.1%，p 值為 0.001；若只跟使用 itraconazole 的次族群比較，兩組發生率分別為 5% (3/65) 和 10% (6/58)，絕對風險差的 95%信賴區間介於 4%到 20%，p 值為 0.22。試驗 316 的主要療效指標經統計分析後，結果達到事前計畫之非劣性 (non-inferiority) 標準，顯示 posaconazole 在 allo-HSCT 後接受積極免疫抑制治療或 GVHD 嚴重度為第 II 到第 IV 級或為延伸慢性期的病人群，預防「經證實或疑似之侵入性真菌感染」的效果不劣於 fluconazole。其中感染病原體以麴菌屬最多共 28 例，次為念珠菌屬 8 例；posaconazole 組與 fluconazole 組麴菌感染發生率分別為 2.3% (7/301) 和 7.0% (21/299)，勝算比為 0.31 (95% CI: 0.13~0.75, p = 0.006)。
11. 安全性部份，廠商統合試驗 1899 和試驗 316 的結果，顯示 posaconazole 組相對於傳統 azole 組，治療相關之不良事件的相對風險、治療相關之嚴重不良事件和導致死亡之不良事件的相對風險類似，posaconazole 組導致治療中斷之不良事件的風險較傳統 azole 組低；除此，posaconazole 組在瘀斑、缺氧和感染真菌不良事件的風險顯著較傳統 azole 組低。廠商另統計曾使用 posaconazole 的 2400 位案例 (受試者包含健康與病人)，最常見的不良事件為噁心(6%)和頭痛(6%)。Walsh 試驗中 posaconazole 組曾發生肝臟酵素值上升、丙胺酸轉胺酶增加和疹子等與治療相關不良事件。Skiest 試驗中曾有受試者因發生校正心律後之 QT 間期延長、流鼻血、疹子、水腫、過敏反應、嘔吐或凝血酶原時間延長等中斷治療，並有 28 例發生疑似或可能與 posaconazol 相關的嚴重不良事件，包含 10 例嗜中性白血球減少。試驗 1899 中，posaconazole 組、fluconazole 受試組和 itraconazole 受試者發生校正心律後之 QT 間期延長的比率分別為 4% (12/304)、2% (5/240)和 7% (4/58)，其中一例延長情況較嚴重的病人是在 posaconazole 組。其它治療相關心臟事件包括發生在 posaconazole 組各一例的心房纖維顫動、心室射出率減少和多型性心室

性心律不整。Posaconazole 組和傳統 azole 組出現疑似或可能與治療相關之嚴重不良事件的發生率分別為 6% (19/304) 和 2% (6/298)。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	January 30, 2008
澳洲 PBAC	July, 2006 & March, 2008
英國 NICE	到 100 年 03 月 20 日止尚未查到報告
其他	1. 蘇格蘭：May 5, 2006 & May 4, 2007 2. 10 篇藥物經濟研究

### （一）加拿大 [19]

CEDAC 建議不收載 posaconazole，並分別就廠商所提的 3 個適應症提出以下意見：

#### 1. 當預防麴菌及念珠菌感染時-

廠商遞交 CEDAC 的經濟評估中，假設接受 posaconazole 的病人會比接受 fluconazole 的病人有較低的黴菌感染風險，也因此會有較短的住院時間（及較低的費用）。但委員會認為 posaconazole 的療效證據不足，且相關的臨床試驗也都未量測住院時間，因此無法判斷 posaconazole 治療此適應症是具成本效益的。

在建議劑量下 (200 mg，一日 3 次)，posaconazole 的藥費是每日 141 加幣，皆比其它口服抗黴菌劑貴。

#### 2. 當治療侵入性麴菌病時-

在建議劑量下 (800 mg，分成一日 2 或 4 次)，posaconazole 的藥費是每日 188 加幣，皆比 voriconazole (第 1 天 190 加幣，之後則每日 95 加幣) 及 itraconazole (則每日 16~35 加幣) 貴。

#### 3. 當治療口咽念珠菌感染時-

14 天的療程藥費，posaconazole 為 359 加幣，比 fluconazole (62 加幣) 貴。

## (二) 澳洲 [20, 21]

承療效資料，以下為 PBAC 分就廠商於 2006 及 2008 年不同申請適應症、所作的經濟評估，考量，與相關建議：

1. 2006/07 [20]，治療 13 歲 (含) 以上有侵入性黴菌感染、且對其它治療無反應，或無法耐受的病人，PBAC 認為
  - (1) 廠商以最小成本法來呈現 posaconazole 與 voriconazole 比較的成本效益並不合宜，因資料來自無對照組的 single arm 試驗，且未運用統計方法處理其它可能的干擾因素，因此該療效結果無法確定。
  - (2) 廠商比較 posaconazole 与其它救援治療 (salvage therapies) 的成本效果，醫療資源考慮了藥費，治療反應比例及存活率，也運用統計方法處理其它潛在干擾因素，因此合理；其結果顯示：不論麴菌或所有黴菌，每多一位反應者 (responder) 則需多花費 200,000 澳幣。
  - (3) 另一項經濟模式分析，以 2 年存活為結果，考慮藥費及存活率，在 2 情境下的成本效果結果是合理的。分別為-

**情境 1**，以麴菌為主要病原體， posaconazole 治療比其它救援治療、每多一個存活年需多出的花費在 15,000~45,000 澳幣之間。

**情境 2**，若 posaconazole 与其它救援治療療效相當 (converge)，每多一個存活年需多出的花費在 15,000~45,000 澳幣之間。若病原體包含所有黴菌，在情境 1 下， posaconazole 治療的好處則減少，相對於其它救援治療則每多一個存活年需多出的花費在 45,000~75,000 澳幣之間。

基於每位病人一年平均使用 15 packs、及不考慮對部分有反應者的持續治療下，廠商推估 posaconazole 收載後第 3 年的病人數是 <10,000 人/年，費用則 <10,000,000 澳幣/年。

PBAC 認為 posaconazole 的成本效果高、但可接受，建議收載。但考量某些非 TGA 核准適應症，如念珠菌 (candidiasis) 感染，有可能會使用本藥，及遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio) 存在許多不確定性，因此建議與廠商進行價量協商。

2. 2008/03 [21]，廠商申請擴增適應症於預防 13 歲 (含) 以上可能的高危險群病人受侵入性黴菌感染。

PBAC 認為廠商所遞交以臨床試驗為基礎 (trial-based) 的成本效果分析是合理的。

- (1) 短期的決策主要考量高危險群病人受侵入性黴菌感染 (IFI) 事件、IFI 相關死亡，及所有原因死亡；分別採用試驗 1899 及 316 中，嗜中性白血球減少及植體宿主反應疾病的療效資料；考慮藥費及因 IFI 住院費用，並以每拯救一個存活年所遞增的成本為結果。
- (2) 承(1)，凡存活者則進入長期的馬可夫模式分析中。

分析結果皆顯示 posaconazole 在嗜中性白血球減少模式中優於 (dominant) fluconazole /itraconazole；而在植體宿主反應疾病模式中優於 fluconazole。

PBAC 雖然接受廠商的成本效果分析，但注意到廠商所宣稱節省的住院費用，是基於小樣本且分佈極不常態的病人費用資料，具不確定性。

且 PBAC 認為廠商所引用試驗中的人群並不能代表 PBS 未來將給付此藥的所有人群，例如接受肝、肺及脾臟移植病人，因此建議給付應限制於試驗 1899 及 316 中已證實有益的病人，即有延長嗜中性白血球減少及嚴重植體宿主反應疾病、而可能受侵入性黴菌感染的高危險群病人。PBAC 並建議當給付 posaconazole 於嚴重植體宿主反應疾病時，應根據試驗 316 中的治療期間中位數 111 天(1-138 天)，將給付時間限於 6 個月；PBAC 也建議移除年齡限制，讓有需要的病童也能使用；及建議政府與廠商簽署風險分攤協議，以處理可能的非適應症使用。

對廠商所預估 posaconazole 收載後第 5 年的可能病人數是<10,000 人/年，費用介於 10,000,000~30,000,000 澳幣/年，PBAC 認為上述預算衝擊不正確，因廠商所預估的 posaconazole 使用量存有不確定性。

### (三) 英國

到民國 100 年 03 月 20 日止尚未查到相關 posaconazole 的報告。

### (四) 其他

蘇格蘭 SMC 分別針對 posaconazole 的不同申請適應症而進行以下 2 份經濟評估報告 [22, 23]：

#### 1. May 5, 2006 [22]

承已核可適應症 (詳見本報告第 21-22 頁)，SMC 認為 posaconazole 的核准適應症是對 amphotericin B / itraconazole / fluconazole 治療無效或無法耐受的病人，因此不應該以上述藥品為比較品，而應以 caspofungin 及 voriconazole 為

主。下表是相關比照品的藥費比較：

Drug	Dose	Cost/day
Posaconazole (Noxafil®)	400mg orally twice daily or 200mg four times daily	£95
Caspofungin (Cancidas®)	70mg IV on day 1 then 50mg daily maintenance dose	£417 £328
Voriconazole IV (Vfend®)	6mg/kg 12 hourly on day 1 4mg/kg 12 hourly maintenance dose	£309 <65kg £463 >65kg £309
Voriconazole oral (Vfend®)	400mg twice daily on day 1 200mg twice daily maintenance dose	£158 £79

Prices for voriconazole taken from eVadis drug dictionary, NHS National Services Scotland (1/3/06).  
Prices for posaconazole and caspofungin not available from eVadis and taken from MIMS March 2006.

而廠商所遞交的經濟報告主要是進行最小成本分析，當治療侵入性麴菌病、且罹患以 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效或無法耐受的病人時，在假設各種治療結果相當（整體反應率約 42-45%）下，「posaconazole 口服懸液」可較「caspofungin 靜注」或「voriconazole 靜注、並換為口服製劑」治療節省藥費超過 4,000 英鎊/每人；比「口服 voriconazole 口服錠劑」節省少許費用；但比「caspofungin 口服懸液」費用略高。雖然 SMC 接受廠商對於各藥療效相當的假設，但認為治療期間長短是影響各藥成本的主要因素，而廠商所使用的各藥治療期間中位數有相當大的變異，因此很難估計各藥的相對費用。

## 2. May 4, 2007 [23]

根據已核可適應症（詳見本報告第 22 頁），廠商分別就預防 AML/MDS 及 GVHD 病人受侵入性黴菌感染，而呈送短期確定性模式 (deterministic model) 經濟報告，療效資料皆引用試驗中的侵入性黴菌感染 (IFI) 率、IFI 相關死亡，及其它原因死亡率；而資源花費及生活品質資料則採專家意見。經短期治療後的存活者則進入長期的馬可夫模式分析。

- (1) 就 AML/MDS 分析時，比較品有 fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin 及 liposomal amphotericin。posaconazole 皆優於其它治療。且 posaconazole 較 fluconazole/itraconazole 具成本效益，即便適度調整各參數值，該結果也不敏感（不改變）。雖然 itraconazole 似乎比 fluconazole 更合適作為參考品，但引用試驗中的病人多使用 fluconazole，故目前資料仍不足以結論 posaconazole 比 itraconazole 具成本效益。
- (2) 就 GVHD 分析時，比較品有 fluconazole, voriconazole 及 caspofungin。分析結果較不確定，主要因為 fluconazole 的治療時間或許會延長，posaconazole 較 fluconazole 的成本效益估計值為每增加一個生活品質年需多花費 27,907 英鎊；該結果對各參數值的調整相當敏感。同樣地，

itraconazole 似乎也比 fluconazole 更合適作為參考品。

Fluconazole 及 itraconazole 都是在英國已給付、用於預防免疫功能低下病人受黴菌感染的 triazole 藥物，但 itraconazole 是限於標準治療無效後才可使用，且 Committee for Safety of Medicines 也建議 itraconazole 於心衰竭高風險病人使用時應格外小心。另外，許多臨床醫師也提到，voriconazole 及 amphotericin 有被使用於核准適應症外的病人預防侵入性黴菌感染，如對 itraconazole 無法耐受的病人。

下表是 posaconazole 與各藥物費用比較：

Drug	Dose	Cost per month (£)
Posaconazole	200mg po <sup>a</sup> three times daily	2,003
Fluconazole	50-400mg po <sup>a</sup> daily	66-532
Itraconazole	2.5mg/kg po <sup>a</sup> twice daily	363 <sup>c</sup>
Itraconazole	200mg po <sup>b</sup> once or twice daily	55-109
Fluconazole	50-400mg po <sup>b</sup> daily	8-35

Costs are from the eVadis database accessed on 19<sup>th</sup> February, 2007. Doses are shown for general comparison and do not imply therapeutic equivalence; po = oral administration; iv = intravenous; a = oral suspension; b = oral solid dose formulation; c = based on a patient weighing 80kg.

在預算衝擊方面，如果假設有 600 位 AML/MDS 病人符合使用資格，每位病人接受約 30 天的預防治療，而 posaconazole 有 20% 的市佔率，則 posaconazole 的每年藥費約 25 萬英鎊；扣除掉未用 fluconazole 及 itraconazole 而所能節省、約 5 萬英鎊的藥費，給付 posaconazole 將會增加約 20 萬英鎊的費用。

對 GVHD 方面，如果假設有 60 位病人符合使用資格，每位病人接受約 60 天的預防治療，而 posaconazole 有 20% 的市佔率，則 posaconazole 的每年藥費約 6.9 萬英鎊；扣除掉未用 fluconazole 而所能節省、約 1.9 萬英鎊的藥費，給付 posaconazole 將會增加約 5 萬英鎊的費用。

此外，廠商也嘗試系統性搜尋 posaconazole 的藥物經濟評估，共摘錄 10 篇相關研究摘要的結果與討論（詳見廠商送件資料-附件目錄十三(1)之 94~99 頁）；10 篇經濟評估皆比較 posaconazole 與其它 azole 類藥物在預防 AML/MDS 或 GVHD 病人受侵入性黴菌感染的成本效用（果），posaconazole 在不同的研究情境下皆顯示較優、或可接受的遞增成本效用（果）比值。

## 六、我國之適用性

### (一) 核價參考藥品選擇之建議依據

1. 如果接受廠商以突破創新新藥提出申請，則不需選擇核價參考藥品。



2. 如果以一般新藥申請案處理，則可先分別由本藥品的申請適應症及藥品分類，選擇其它已受健保給付之合適藥品（須符合藥品給付規定第十章抗微生物劑規定，請參考附錄表一），以下詳述：

(1) 適應症 1 -對amphotericin B或itraconazole或voriconazole治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病（invasive aspergillosis）的第二線用藥。如表六所列，Posanol 可以參考caspofungin或 amphotericin B注射劑 (IV)，或itraconazole或voriconazole口服 (PO) 或注射劑。加上直接比較的臨床試驗，此適應症部份可建議以amphotericin B注射劑 (IV)，或itraconazole為主要參考品。

表六 適應症 1 之現有藥品選擇

第一線	amphotericin B i.v.	itraconazole	voriconazole
第二線	caspofungin (IV), itraconazole (IV/PO), voriconazole (IV/PO)	amphotericin B (IV), caspofungin (IV), voriconazole (IV/PO)	amphotericin B (IV), caspofungin (IV), itraconazole (IV/PO)

- a. amphotericin B 指脂黴素微脂粒凍晶乾粉注射劑；
- b. 根據 IDSA 建議[2]，當 azoles 類藥使用無效後，應先換成非 azoles 類藥；除非是考慮宿主因素和藥物動力學才會再用 azoles 類藥。因此上表中第一線藥物 itraconazole 或 voriconazole 無效時，voriconazole 或 itraconazole 都是最後才考慮。

(2) 適應症 2 -對itraconazole或fluconazole治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染的第二線用藥。如表七所列，Posanol 可以參考amphotericin B (IV)，caspofungin (IV)，itraconazole (IV/PO)，voriconazole (IV/PO) 或 anidulafungin (IV)。但上述藥物皆沒有與Posanol直接比較的臨床試驗。

表七 適應症 2 之現有藥品選擇

第一線	itraconazole	fluconazole
第二線	amphotericin B (IV), caspofungin (IV), anidulafungin (IV), voriconazole (IV/PO)	amphotericin B (IV), caspofungin (IV), anidulafungin (IV), itraconazole (IV/PO), voriconazole (IV/PO)

- a. amphotericin B 指脂黴素微脂粒凍晶乾粉注射劑；
- b. 根據 IDSA 建議，當 azoles 類藥使用無效後，應先換成非 azoles 類藥；除非是考慮宿主因素和藥物動力學才會再用 azoles 類藥。因此上表中第一線藥物 itraconazole 或 fluconazole 無效時，voriconazole 或 itraconazole 都是最後才考慮。

(3) 適應症 3 -預防 13 歲以上高危險病人之侵入性黴菌感染。

健保符合此適應症之用藥只有 fluconazol (P), 或 micafungin (IV) ; 但只有 fluconazol 與 Posanol 直接比較的臨床試驗。

此外，仍應考量下列各點：

- a. 優先由同是 azole 類藥物、且使用途徑類似之產品選擇。
- b. 不論適應症，現有 head-to-head 療效比較皆是 Posanol 比上其它 azole 類藥物。而現有藥物經濟研究皆以 Posanol 與其它 azole 類藥物在預防 IFI 上的成本效用 (果) 比較，但國內只有 fluconazol (P) 是唯一具此適應症之 azole 類藥物。
- c. 經諮詢醫學中心感染科醫師，若將 Posanol 定位為適應症 1 及 2 的救援治療，則臨床上應該要取代注射針劑的 voriconazole, amphotericin B 或 caspofungin。
- d. 承 c.，可選擇近三年來、(IV) 藥品用量較大的參考品 (請參考疾病負擔(2)之說明及表八)。其中 caspofungin, amphotericin B 及 voriconazole 針劑醫令金額皆佔各年度針劑類藥總金額的第一、二及三位，尤其是 caspofungin 及 amphotericin B，佔去 70% 的總市場金額。然而表中各參考品的給付條件或有不同，此數據有相當高的不確定性。

因此，若以一般新藥申請案處理，綜合上述療效與經濟證據，本報告傾向將 Posanol 主要定位於適應症 3 的預防用藥，採 fluconazole 口服劑為主要核價參考品；但若就適應症 1 及 2 而論，則以 caspofungin 及 amphotericin B 注射劑做為核價參考品；此與廠商所提核價參考品類似。

## (二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並未尋獲 Posanol 治療適應症 1 及 2 的經濟研究報告。而根據國外資料，在適應症 3-預防侵入性黴菌感染上，Posanol 比其它 azole 類藥物更具成本效益(果)。請詳見廠商送件資料-附件目錄十三(1) 之 94~99 頁。

## (三) 疾病負擔

### 1. 適應症 1 及 2 -

根據疾病治療現況一節的介紹，可了解侵入性麴菌病及口咽念珠菌感染並非病人的主要罹病，而是因為宿主本身疾病或接受治療所導致的免疫功能減弱或障礙而產生；因此很難由現有資料清楚區分出國內因此類疾病的盛行狀況，或醫療消耗情形。又受限於國內相關流行病學資料不足情況下，以下為本報告收集相關資訊的方式及可能發生的缺失：

- (1) 行政院衛生署所提供的「98 醫療統計年報」的住院資料中，只粗略統計傳染病及寄生蟲病一類 (ICD9 碼為 001-139) 資料；扣除結核病 (ICD9 碼為 010-018) 及病毒性肝炎 (ICD9 碼為 070) 後的住院人數及花費為 222,539 人及 5,407,126 千點。但本品的適應症只涵蓋 ICD9 碼為 117.3 麴菌病，與 112.0 口咽念珠菌感染，因此由該年報資料推估，將太過度高估本品適應症的疾病負擔。
- (2) 由健保局統計中心所提供民國 97-99 年使用 amphotericin B, caspofungin, itraconazole, voriconazole 及 anidulafungin 各式針劑的醫令數量與金額估計此類疾病負擔，如表八；但因各針劑此估計亦屬高估。

表八 民國 97-99 年相關針劑之醫令金額 (\*單位：百萬)

	97 年		98 年		99 年	
	醫令金額*	%	醫令金額*	%	醫令金額*	%
amphotericin B	66.6	36.6	97.5	37.6	106.6	35.2
caspofungin	73.4	40.3	103.4	39.9	113.1	37.4
itraconazole	3.2	1.8	2.4	0.9	0.4	0.1
voriconazole	39.0	21.4	53.1	20.5	65.1	21.5
anidulafungin	-----	-----	2.8	1.1	17.7	5.8
總計	182.3		259.2		302.8	
年增加率				42.2		16.8

- (3) 連結 2008 年健保資料庫歸人檔的「住院醫療費用清單明細檔」與「住院醫療費用醫令清單明細檔」，先找出曾使用目前第二線用藥病人後，再由其 5 個住院診斷碼中找出 117.3 及 112.0 的人數。結果顯示，2008 年住院檔中的 1,349 筆第二線用藥紀錄裡，只有 2 筆 (1 人) 第一診斷為 117.3，其它第二~五診斷皆無此診斷。而第一~五診斷為 112.0 分別為 0, 1, 2, 6 及 10 筆。誠如上述，麴菌病與口咽念珠菌感染很可能不是主要疾病診斷，因此極可能低估。另一方面，此類疾病並非盛行疾病，若以歸人檔資料做全國疾病負擔的推估，將產生嚴重的偏差。

就上述(1)~(3)討論，本報告傾向採用 (2) 來估計適應症 1 及 2 的疾病負擔。

## 2. 適應症 3-

與廠商估計方式相同，分別以國健局歷年的癌症登記年度報告推估未來五年 AML 盛行人數 (詳見廠商附件 12-4)；及以 Chen 等人 [28] 及 Bai 等人 [29] 所發表數據估算每年因 GVHD、而需接受高劑量免疫抑制劑治療的人數 (詳見附件廠商 12-2, 12-3)。

#### (四) 預算衝擊部份

本報告認為廠商所推估的五年預算衝擊應屬合理，以下分別就其所提的藥品價格，使用人數及預算衝擊進行討論：

1. 藥品價格：由於三個適應症（參考品）分屬於二不同的臨床定位，且價格差異極大，因此在單一核價原則下，應先決定該藥品的主要臨床定位及給付範圍後，才能決定合理的參考品，乃至價格。若委員認定本品為第一類新藥，則本品可以國際中位價核定，然考慮廠商自行提出較低價格，則單價以廠商申請價計算無誤。但若未被認定為第一類新藥，則其核定藥品單價可能有所不同。
2. 使用數量（人日）：若就適應症 1 及 2 討論，該病人群使用數量很難由現有流行病學資料推估，廠商由Posanol可能逐步取代目前可用藥物的市佔率、來推估藥品的使用人日，或許是唯一較可行的推估方式；惟 (1)目前可選擇藥物不應該只有caspofungin<sup>®</sup>，amphotericin B<sup>®</sup>及voriconazole<sup>®</sup>，可詳見表六及七（現有藥品選擇表）。(2) 以Posanol的使用方便性及可抑制菌種的廣效性，非常容易取代現有可用藥物；因此廠商預估對各藥品的市場取代率極可能會低估。

但就適應症 3 言，本報告認為廠商所推估的使用數量合理。

此外，如果考量 Posanol 的劑型便利性及廣效性，該藥的確可因免去病人靜脈注射而節省住院需求與費用，並提供其它重病者所需資源；但相對的，也可能因此有濫用的風險，因此在使用量上的不確定性高。

3. 整體預算衝擊：承上述 1 及 2 的討論，廠商所估計的預算衝擊不確定性極高，而主要的不確定因素除來自Posanol的臨床主要定位尚未確立外，適應症 1 及 2 的藥品使用量不確定性極高；尤其當Posanol 取代的是較便宜的<sup>®</sup>/<sup>®</sup>藥品時，則是增加健保藥費支出。因此廠商所假設「Posanol只取代較高價caspofungin<sup>®</sup>與amphotericin B<sup>®</sup>，所以可節省藥費」部份仍有待商榷。

#### 七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH 認為 posaconazole 無論在預防麴菌及念珠菌感染，治療侵入性麴菌病，或治療口咽念珠菌感染時，雖相關療效證據不足，但皆比其它azole類藥費貴，因此建議不收載。
2. 澳洲 PBAC 認為 posaconazole 在「治療 13 歲（含）以上有侵入性黴菌感染、且對其它治療無反應，或無法耐受的病人」的成本效果雖高、但可接受，建

議收載。但考量某些非 TGA 核准適應症有可能會使用本藥，及遞增成本效果比值存在許多不確定性，因此建議與廠商進行價量協商。其並於 2 年後建議擴增 posaconazole 適應症於預防有延長嗜中性白血球減少及嚴重植體宿主反應疾病、而可能受侵入性黴菌感染的高危險群病人，除將給付時間限於 6 個月外，亦建議政府與廠商簽署風險分攤協議。

3. 英國並未有相關 posaconazole 的經濟評估報告。
4. 蘇格蘭 SMC 接受廠商對 posaconazole 口服懸液與 caspofungin (iv) 或 voriconazole (iv) 在治療「侵入性麴菌病、且罹患以 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效或無法耐受的病人」療效相當的假設，雖然很難估計各藥間的相對費用，但接受「posaconazole 口服懸液」應該可比「caspofungin 靜注」或「voriconazole 靜注」節省成本。而 posaconazole 在預防「AML/MDS 病人受侵入性黴菌感染」上較 fluconazole/itraconazole 具成本效益；在預防「GVHD 病人受侵入性黴菌感染」上，posaconazole 較 fluconazole 的成本效益中間估計值為每增加一個生活品質年需多花費 27,907 英鎊，但成本效益估計值相當敏感。
5. 另有 10 篇藥物經濟研究，比較 posaconazole 與其它 azole 類藥物在預防 AML/MDS 或 GVHD 病人受侵入性黴菌感染的成本效用 (果)，posaconazole 在不同的研究情境下皆顯示較優、或可接受的遞增成本效用 (果) 比值。
6. 本申請案廠商推估 Posanol 在第一~五年預算衝擊為節省 8,700 萬元~4 億 8,600 萬元，但因為該藥涉及三個適應症、臨床定位未明，且治療療程與人數難估計，因此存在極高的不確定性。

## 參考資料

1. de Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;32:S167-S71.
2. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:327-60.
3. 蔡睦宗, 許清曉, 孔祥祺, 陳宜君. 第五十二章 念珠菌症. In: 行政院衛生署疾病管制局、中華民國比較病理學會、台灣感染症醫學會、台灣醫院感染管制學會, ed. 人畜共通傳染病臨床指引. 台北市: 行政院衛生署疾病管制局; 2009.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:503-35.
5. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem

- Cell Transplants: An International Consensus. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:7-14.
6. 黃莉茵, 王春玉, 張藏能. 黴菌感染治療新趨勢. *感染控制雜誌* 2005;15:153-61.
  7. 楊玉鳳, 鄧新棠, 黃玉成. 抗黴菌藥物合併治療可行嗎?. *感染控制雜誌* 2006;16:124-30.
  8. 孔祥琪, 陳宜君. 全身性抗黴菌藥物治療的最新進展. *內科學誌* 2001;12:132-41.
  9. Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of Antifungal Agents. *Clinics in chest medicine* 2009;30:203-15.
  10. 陳宜君. 第九十章 抗微生物製劑使用原則. In: 行政院衛生署疾病管制局、中華民國比較病理學會、台灣感染症醫學會、台灣醫院感染管制學會, ed. 人畜共通傳染病臨床指引. 台北市: 行政院衛生署疾病管制局; 2009.
  11. Guidelines for the Use of Antifungal Agents in Patients with Invasive Fungal Infections in Taiwan--Revised 2009. *Journal of microbiology, immunology, and infection* 2010;43:258-63.
  12. ATC/DDD Index 2011. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (Accessed March 19, 2011, at [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).)
  13. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed March 19, 2011, at <http://203.65.100.151/DO8180.asp>.)
  14. 藥品給付規定內容(最新版): 第十章抗微生物劑之 10.6 結抗黴菌劑. 行政院衛生署中央健康保險局, 2011. (Accessed March 18, 2011, at [http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital\\_file/chap10.doc](http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap10.doc).)
  15. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed March 22, 2011, at [http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=3&menu\\_id=58&WD\\_ID=58](http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=3&menu_id=58&WD_ID=58).)
  16. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:2-12.
  17. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *New England Journal of Medicine* 2007;356:348-59.
  18. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine* 2007;356:335-47.
  19. Posaconazole (Spriafil<sup>TM</sup> -Schering-Plough Canada Inc.) Canadian Expert Drug

- Advisory Committee, 2008. (Accessed February 22, 2011, at [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Spriafil\\_January-30-2008.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Spriafil_January-30-2008.pdf).)
20. Posaconazole, oral suspension, 40 mg per mL, 105 mL, Noxafil®, July 2006. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2006. (Accessed February 15, 2011, at [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/51CF9CD0E39B9C31CA25720B007ADAC5/\\$File/posaconazole.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/51CF9CD0E39B9C31CA25720B007ADAC5/$File/posaconazole.pdf).)
  21. Posaconazole, oral suspension, 40 mg per mL, 105 mL, Noxafil®, March 2008. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2008. (Accessed February 15, 2011, at [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/16A9FEA16F2346E8CA2574720002D5CA/\\$File/pbac-psd-posaconazole-mar08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/16A9FEA16F2346E8CA2574720002D5CA/$File/pbac-psd-posaconazole-mar08.pdf).)
  22. posaconazole 40mg/ml oral suspension (Noxafil®) No: 256/06. Scottish Medicines Consortium, 2006. (Accessed February 15, 2011, at [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/posaconazole\\_Noxafil\\_May06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/posaconazole_Noxafil_May06.pdf).)
  23. posaconazole 40mg/ml oral suspension (Noxafil®) No: 379/07. Scottish Medicines Consortium, 2007. (Accessed February 15, 2011, at [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/posaconazole\\_40mgmloralsuspension\\_Noxafil\\_37907.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/posaconazole_40mgmloralsuspension_Noxafil_37907.pdf).)
  24. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A Multicenter Randomized Trial Evaluating Posaconazole versus Fluconazole for the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis in Subjects with HIV/AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:1179-86.
  25. Hachem RY, Langston AA, Graybill JR, et al. Posaconazole as salvage treatment of invasive fungal infections in patients with underlying renal impairment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;62:1386-91.
  26. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Posaconazole in Patients with Persistent Febrile Neutropenia or Refractory Invasive Fungal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:658-66.
  27. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the Treatment of Azole-Refractory Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis in Subjects with HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:607-14.
  28. Chen PM, Hsiao LT, Tang JL, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in Taiwan: past, present, and future. *Hong Kong Med J* 2009;15:13-6.
  29. Bai L, Chiou T, Liu J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia-experience of an institute in Taiwan. *Ann Hematol* 2004;83:38-43.
  30. NOXAFIL: Label Information. U.S. Food and Drug Administration. (Accessed

Posanol 40mg/ml oral suspension

March 22, 2011,

at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022003s008,022027s0011bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022003s008,022027s0011bl.pdf).)

31. Posaconazole SP: Product information: 04/12/2008 Posaconazole SP

-EMA/H/C/000611 -II/0011. European Medicine Agency. (Accessed March 22, 2011,

at [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000611/human\\_med\\_000980.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000611/human_med_000980.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).)



**附錄**

附錄表一 抗黴菌活性圖譜 [9]

	AMB	FLU	ITR	VOR	POS	5FC	CAS	MFG	ANI
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	-	+	+	+	-	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	+/-	-	+	+	+	-	+	+	+
<i>Aspergillus terreus</i>	-	-	+	+	+	-	+	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	+	-	+/-	+	+	-	+	+	+
<i>Aspergillus nidulans</i>	+	-	+/-	+	+	-	+	+	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Candida glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+
<i>Candida krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+/-	+	+	+
<i>Candida tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	+	+	+	+/-	+	+	+	+/-	+/-
<i>Candida guilliermondii</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-
<i>Candida lusitaniae</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Cryptococcus</i> spp.	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Blastomycoses	+	+	+	+	+	-	+/-	+/-	+/-
Histoplasmosis	+/-	+	+	+/-	+	-	-	+/-	+/-
Coccidioidomycosis	+	+	+	-	+	-	-	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	+/-	-	-	+	+	-	-	-	-
Phaeohyphomycoses	-	+	+	+	+	-	-	+	+
<i>Pichia</i> spp.	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+
<i>Saccharomyces</i> spp.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Scedosporium apiospermum</i>	+/-	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon</i> spp.	+/-	+	+	-	+	+	+	-	-
Zygomycetes	+/-	-	-	-	+	-	-	-	-

說明：+表示對菌株有活性；+/-表示依菌株個別性有不同活性；-表示對該菌株活性有限或沒有活性。縮寫對照：AMB, amphotericin；ANI, anidulafungin；CAS, caspofungin；FLU, fluconazole；ITR, itraconazole；MFG, micafungin；POS, posaconazole；VOR, voriconazole；5FC, flucytosine。參考來源：Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of Antifungal Agents. *Clinics in chest medicine* 2009;30:203-15.

附錄表二 本國上市與健保給付治療全身性黴菌感染藥品

成份名	ATC 分類碼[12]	成份含量	劑型	衛生署許可適應症[13]	中央健保局給付規定[14]	藥證張數	給付價格(元)[15]
		100mg	錠劑	口腔內之念珠菌症。	非健保已收載藥品	1	無
		50mg	凍晶注射劑	黴菌病性感染症、對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。		1	575
		50mg	凍晶注射劑 (colloidal dispersion)	黴菌病性感染症、對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。		1	0
Amphotericin B	J02AA01	50mg	乾粉注射劑 (liposomal)	1.骨髓移植後併發腎毒性出現侵入性黴菌感染。2.腎功能不全之麴菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感染病患。3.治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV 患者。4.治療麴菌屬、念珠菌屬或是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用 Amphotericin B Deoxycholate 治療的病患，或是腎功能不全或無法耐受 Amphotericin B Deoxycholate 所產生的毒性之病患。5.治療臟器的利時曼氏病。在免疫不全且患有臟器的利時曼氏病之患者使用 ambisome 治療，在初期寄生蟲清除後仍有高復發率。6.對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。	限用於侵入性黴菌感染（invasive fungal infection），且腎功能不全患者	1	6641

Posanol 40mg/ml oral suspension

Miconazole	J02AB01	125mg	錠劑	頰與咽腔、及胃腸道之黴菌感染症。		1	13.2
		250mg		頰與咽腔及胃腸道之黴菌感染症。	非健保已收載藥品	2	無
		10mg/ml	注射劑	由具感受性黴菌引起之全身感染症及慢性粘膜與皮膚念珠菌症	非健保已收載藥品	1	無
Fluconazole	J02AC01	50mg	膠囊劑	念珠球菌局部及全身感染、囊球菌感染、預防免疫不全病人的黴菌感染、皮膚黴菌感染		1	無
				念珠菌局部或全身感染、囊球菌感染，預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。	1. 全身黴菌感染之治療。	4	48.7, 49.3, 50, 57, 58
				念珠球菌局部或全身感染、囊珠菌感染、預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染	2. 免疫不全病例，治療或預防黴菌感染時使用。	1	60
		150mg	膠囊劑	念珠球菌局部及全身感染、囊球菌感染、預防免疫不全病人的黴菌感染、皮膚黴菌感染	3. 非愛滋病隱球菌腦膜炎患者使用，原則上使用 6 到 8 週，視病人臨床反應，抗原效價及培養結果調整療期，而治黴菌藥物之終止以效價下降四倍及兩次培養陰性為原則。	3	無, 74, 86
				念珠菌局部或全身感染、囊珠菌感染、預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染		4	無, 74, 86, 92
				念珠球菌局部或全身感染、囊球菌感染、預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。		1	74
				抗黴菌劑	4. 用於念珠性陰道炎，限頑固性疾病或無性經驗病人無法使用塞劑治療者單一劑量使用。	1	無
		200mg	膠囊劑	念珠菌局部或全身感染、囊球菌感染，預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。		1	142
				念珠菌局部或全身感染、囊球菌感染，預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。		1	336
			錠劑	念珠菌局部或全身感染、囊球菌感染，預防後天免疫缺乏症候群病人的黴菌感染。		1	336

Posanol 40mg/ml oral suspension

		50mg/5ml				1	無
		200mg/5ml	懸液用粉劑	念珠球菌局部及全身感染、囊球菌感染、預防免疫不全病人之黴菌感染。	非健保已收載藥品	1	無
		2mg/ml, 50ml				7	無, 330, 352, 352, 403, 403, 504
Fluconazole	J02AC01	2mg/ml, 100ml	注射劑	抗黴菌劑。	1. 已證實為全身性黴菌感染(經組織或培養證實)病例使用。 2. 非愛滋病隱球菌腦膜炎患者使用，原則上使用 6 到 8 週，視病人臨床反應，抗原效價及培養結果調整療期，而治黴菌藥物之終止以效價下降四倍及兩次培養陰性為原則。	9	481, 481, 481, 552, 552, 553,
		2mg/ml, 200ml				4	1233, 1233, 1233, 1233,
		10mg/ml, 150ml	內服液劑	治療 HIV 陽性反應及其它免疫功能不全病人的口腔念珠菌感染和/或食道念珠菌感染。	限用於 HIV 陽性反應及其它免疫功能不全病人的口腔念珠菌感染及食道念珠菌感染者。	2	無, 1153
Itraconazole	J02AC02	100mg	膠囊劑	口咽念珠菌、陰道念珠菌、花斑、癬菌、各類黴菌引起之皮膚、頭髮、指(趾)甲感染及深部或全身黴菌感染	全身性或侵入性黴菌感染(經組織切片、微生物或抗原檢測確定之全身性或侵入性黴菌感染，且經感染症專科醫師或皮膚科專科醫師判定需使用本劑者，以 12 週至 24 週為原則)。	1	無
				全身性或深部黴菌感染、甲癬(Onychomycosis)、髮癬(Tineacapitis)。		3	25.1, 25.1, 30.6

Itraconazole	J02AC02 10 mg/ml	注射劑	<p>治療下列菌種之一所致之全身性黴菌感染:(1)麴菌病、(2)念珠菌病、(3)隱球菌病(包括隱球菌腦膜炎),對於罹患隱球菌病的免疫功能不全病人及中樞神經系統罹患隱球菌病的病人,僅得在第一線治療無法使用或無效的情況下方得使用本靜脈注射品項、(4)組織漿菌病。</p>	<p>1. 限用於第一線治療藥物 amphotericin B 治療無效或有嚴重副作用之侵入性麴菌症、侵入性念珠菌感染症、組織漿菌病之第二線用藥使用,以 14 日為限。 2. 限用於第一線治療藥物無法使用或無效的免疫功能不全及中樞神經系統罹患隱球菌病(包括隱球菌腦膜炎)的病人,並以 14 日為限。 3. 因病情需要,經感染症專科醫師會診確認需要使用者(申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料)。</p>	2	無, 3968
Voriconazole	J02AC03	膜衣錠	<p>一、治療侵犯性麴菌症(invasive aspergillosis)、二、治療嚴重之侵犯性念珠菌感染(Serious invasive Candida infections)、三、治療足分枝菌(Scedosporium spp.)和鐮刀菌(Fusarium spp.)之嚴重黴菌感染。</p>	<p>非健保已收載藥品</p>	1	390
	200mg		<p>1.治療侵犯性麴菌症(invasive aspergillosis)2.治療嚴重之侵犯性念珠菌感染(Serious invasive Candida infections)3.治療足分枝菌(Scedosporium spp.)和鐮刀菌(Fusarium spp.)之嚴重黴菌感染。</p>		1	1404
	40mg/ml	懸液用粉劑			1	無

Voriconazole	J02AC03	200mg	凍晶注射劑	<p>一、治療侵犯性麴菌病(Invasive Aspergillosis)；二、治療嚴重之侵犯性念珠菌感染(Serious Invasive Candida Infections)；三、治療足分枝菌(Scedosporium Spp.)和鐮刀菌(Fusarium Spp.)之嚴重黴菌感染。</p>		2	無, 4894
Posaconazole 本申請藥品	J02AC04	40mg/ml, 105ml	口服懸液用 粉劑	<p>1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天, 感染惡化或未改善)</p> <p>2. 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善)</p> <p>3. 適用於 13 歲以上高危險病人，用來預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。</p>	未定	1	未定

Flucytosine	J02AX01 500mg	錠劑	白色黴菌病、黴菌性肺炎及產色黴菌病。	限用於 Cryptococcus infection 的病患。	1	83
Caspofungin	50mg	凍晶注射劑	適用於其他治療方法無效或不能忍受的侵入性麴菌病(Invasive Aspergillosis)之第二線用藥。食道念珠菌感染。併有及未併有嗜中性白血球減少現象之患者的侵入性念珠菌感染症，包括念珠菌血症(Invasive Candidiasis)。對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。	1. 限用於其他黴菌藥物治療無效或有嚴重副作用之侵入性麴菌症、侵入性念珠菌感染症之第二線用藥。 2. 經感染症專科醫師認定需使用者，惟治療食道念珠菌感染限用於 fluconazole 無效或有嚴重副作用者。	1	9500
	70mg				1	無
Micafungin	J02AX05 50mg	凍晶注射劑	治療 16 歲以上成人的食道念珠菌感染。預防接受造血幹細胞移植病患的念珠菌感染。治療念珠菌血症與其他念珠菌感染。	1. 治療 16 歲以上成人的食道念珠菌感染。 2. 預防接受造血幹細胞移植病患的念珠菌感染。 3. 治療念珠菌血症與其他侵襲性之念珠菌感染。	1	1962
anidulafungin	J02AX06 100mg	凍晶注射劑	治療非白血球低下之成人念珠菌血症，念珠菌腹膜炎及念珠菌腹腔內膿瘍。	限用於治療非白血球低下之成人念珠菌血症、念珠菌腹膜炎及念珠菌腹腔內膿瘍。	1	3924

附錄表三 美國、歐盟暨我國法規單位核可 posaconazole 之適應症內容

法規單位	核可適應症內容
FDA [30] 2010/09/08	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prophylaxis of invasive <i>Aspergillus</i> and <i>Candida</i> infections in patients, 13 years of age and older, who are at high risk of developing these infections due to being severely immunocompromised, such as HSCT recipients with GVHD or those with hematologic malignancies with prolonged neutropenia from chemotherapy. (1.1)</li> <li>▪ the treatment of oropharyngeal candidiasis (OPC), including OPC refractory (rOPC) to itraconazole and/or fluconazole. (1.2)</li> </ul>
EMA [31] 2009/07/31	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Posaconazole SP is indicated for use in the treatment of the following fungal infections in adults (see section 5.1): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasive aspergillosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B or itraconazole or in patients who are intolerant of these medicinal products;</li> <li>- Fusariosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B or in patients who are intolerant of amphotericin B;</li> <li>- Chromoblastomycosis and mycetoma in patients with disease that is refractory to itraconazole or in patients who are intolerant of itraconazole;</li> <li>- Coccidioidomycosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B, itraconazole or fluconazole or in patients who are intolerant of these medicinal products;</li> <li>- Oropharyngeal candidiasis: as first-line therapy in patients who have severe disease or are immunocompromised, in whom response to topical therapy is expected to be poor.</li> </ul> <p>Refractoriness is defined as progression of infection or failure to improve after a minimum of 7 days of prior therapeutic doses of effective antifungal therapy.</p> </li> <li>▪ Posaconazole SP is also indicated for prophylaxis of invasive fungal infections in the following patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients receiving remission-induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia (AML) or myelodysplastic syndromes (MDS) expected to result in prolonged neutropenia and who are at high risk of developing invasive fungal infections;</li> <li>- Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients who are undergoing high-dose immunosuppressive therapy for graft versus host disease and who are at high risk of developing invasive fungal infections.</li> </ul> </li> </ul>



法規單位	核可適應症內容
TFDA [13] 2010/10/06	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="363 253 1417 387">▪ 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)</li><li data-bbox="363 398 1417 577">▪ 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善)</li><li data-bbox="363 589 1417 772">▪ 適用於 13 歲以上高危險病人，用來預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。</li></ul>

說明：

FDA：U.S. Food and Drug Administration，即美國食品暨藥物管理局；EMA：European Medicine Agency，即歐洲藥物管理局；TFDA：Taiwan Food and Drug Administration，即行政院衛生署食品藥物管理局。