

全民健康保險藥事小組會議參考資料

膚淨婷唇皰疹乳膏 (Fenistil Pencivir Cream 10mg/g,2gm)

醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Fenistil Pencivir Cream 10mg/g,2gm	成分	penciclovir
廠商名稱	台灣諾華股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		
含量規格劑型	台灣諾華股份有限公司		
衛生署許可適應症	治療由單純皰疹病毒引起之復發性唇皰疹		
廠商申請健保給付之適應症內容	治療由單純皰疹病毒引起之復發性唇皰疹		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，		
廠商建議療程	每隔約 2 小時塗抹一次，治療需持續 4 天		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 參考品：考量本品之適應症、且具直接比較研究等因素，建議以 acyclovir 為核價參考品。目前具唇疤(皰)疹適應症、以 acyclovir 為主成份之藥品品項有二，Zovirax cold sore cream 5% (熱威樂素唇疤疹乳膏劑) 及 Acyclovir stada cream (樂舒怡唇疤疹乳膏劑)。前者為指示用藥，後者為健保收載之藥品。若考慮放寬適應症契合程度，則 acyclovir 另一原廠產品，熱威樂素乳膏劑自健保開辦即納入健保。
- 主要醫療科技評估組織之給付建議：澳洲 PBAC 及英國 NICE 查無評估報告，僅加拿大 CADTH 評估後建議不收載。

三、相對療效：

- 本品與 acyclovir cream (3%) 有一隨機分派、雙盲、多中心、平行組別之直接比較研究。共 248 名診斷為 herpes simplex facialis/labialis (HSFL) (包括原發性和復發) 的成年華人被隨機分派至兩個治療組的其中一組 (每組 124 名)。臨床療效評估之療效指標包括: 痊癒時間、症狀解除、水泡消失、新水泡停止出現、結痂產生、結痂消除等。
 - 在症狀解除、新水泡停止出現以及結痂消除的時間方面, 以 penciclovir 治療之原發性病人有縮短治療時間之趨勢, 但此差異在統計上並無顯著意義。
 - 使用 penciclovir 組在治療的第 5 和 7 天時, 病人在相關臨床症狀解除部份顯著優於 acyclovir 組治療。
 - 在第 7 天的評估中, 治療紀錄為使用 penciclovir 治療之病人有 75.4% 臨床上痊癒 (clinical cure), 使用 acyclovir 治療之病人則為 64.9%, 該差異在統計上並無顯著意義, 但 penciclovir 群組有較高的痊癒趨勢。
- 廠商陳送一份本品與 acyclovir (5%) 之直接比較研究。針對臨床確診的反復性唇疱疹病人 (一年內至少復發五次), 共收納 40 位病人, 病人被平均分為四組 (Group A to D), 每組 10 人, 再針對投予藥品時病灶所處時期, 分為兩種情況, 包括: Trial 1: Prodromal therapy (當病人一開始有唇疱疹症狀就投予藥品), 及 Trial 2: Disease therapy (當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品)。
 - 結果發現, 當病人一開始有唇疱疹症狀就投予藥品時, 在結痂產生的時間 (time to lesional crusting) 部份, 使用 penciclovir 1% cream 組較使用 acyclovir 5% cream 組提早兩天; 在疼痛解除之時間, 用 penciclovir 1% cream 組 (第 4 天) 較使用 acyclovir 5% cream 組 (第 5 天) 提早一天。而在當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品 (Trial 2) 時, 使用 penciclovir 1% cream 可以在結痂產生的時間減少 30% 及疼痛解除之時間提早了 20% ($P < 0.05$)。

四、成本效益：無本土成本效果研究可供參考。

五、健保財務衝擊：廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間, 年度藥費約介於 660 萬元到 1,390 萬元, 所帶來的預算衝擊約在 150 萬元至 320 萬元間。CDE 認為廠商估計略有低估之虞, 其分析結果受到學名藥市場變化的影響甚巨。經 CDE 調整試算, 基礎方案分析估計前五年的預算衝擊介於 454 萬元到 1,190 萬元, 且本品的年度藥費未達適用價量協議的條件 (2 億元)。敏感度分析估計逐年預算衝擊之高估計值約介於 1,909 萬元到 5,266 萬元間, 而年度藥費的高估計值亦未達適用價量協議的條件。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案申請藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Fenistil Pencivir (for cold sore) Cream	Zovirax Cream	Acyclovir stada cream
主成分/含量	Penciclovir	Acyclovir, 50mg/gm/2gm	Acyclovir, 50mg/gm/2gm
劑型/包裝	乳膏劑	乳膏劑	乳膏劑
ATC 碼	D06BB06	D06BB03	D06BB03
衛生署許可適應症	治療由單純皰疹病毒引起之復發性唇皰疹	由單純皰疹引起之感染	唇疱疹
使用族群	同適應症	同適應症	同適應症
健保給付條件	-	<p>10.7.抗病毒劑Antiviral drugs, 10.7.1. 抗疱疹病毒劑(98/11/1) 10.7.1.1. 全身性抗疱疹病毒劑, 3. Acyclovir、famciclovir及 valaciclovir除上述特別規定外, 使用療程原則以10天為限, 口服、注射劑及外用藥膏擇一使用, 不得合併使用。(95/6/1、100/7/1、101/5/1)</p> <p>10.7.1.2. 局部抗疱疹病毒劑(如Acyclovir外用製劑; tromantadine外用製劑): (97/12/1、98/11/1、100/7/1) 單純性疱疹(感染部位在頭頸部、生殖器周圍、嘴唇、口腔、陰部)3日內可使用tromantadine藥膏, 每次給予藥量限5公克以內。(100/7/1)</p>	<p>10.7.抗病毒劑Antiviral drugs, 10.7.1. 抗疱疹病毒劑(98/11/1) 10.7.1.1. 全身性抗疱疹病毒劑, 3. Acyclovir、famciclovir及 valaciclovir除上述特別規定外, 使用療程原則以10天為限, 口服、注射劑及外用藥膏擇一使用, 不得合併使用。(95/6/1、100/7/1、101/5/1)</p> <p>10.7.1.2. 局部抗疱疹病毒劑(如Acyclovir外用製劑; tromantadine外用製劑): (97/12/1、98/11/1、100/7/1) 單純性疱疹(感染部位在頭頸部、生殖器周圍、嘴唇、口腔、陰部)3日內可使用 tromantadine藥膏, 每次給予藥量限5公克以內。(100/7/1)</p>

健保給付價	廠商申請價：申請中	221 元/tube	47.8 元
仿單建議劑量與用法	每隔約 2 小時塗抹一次，治療需持續 4 天。	每隔約 4 小時塗抹一次，每天 5 次，治療需持續 5 天。	每隔約 4 小時塗抹一次，每天 5 次，治療需持續 5 天。
療程	每隔約 2 小時塗抹一次，治療需持續 4 天。	每隔約 4 小時塗抹一次，每天 5 次，治療需持續 5 天。	每隔約 4 小時塗抹一次，每天 5 次，治療需持續 5 天。
每療程花費	申請中	每療程處方一支，共 221 元	每療程處方一支，共 47.8 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓	✓
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			

註：若經全民健康保險藥事小組委員認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH（加拿大）	2007 年 4 月 CEDAC 決議不收載。
PBAC（澳洲）	2012 年 10 月 30 日止尚未查到報告
NICE（英國）	2012 年 10 月 30 日止尚未查到報告

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【膚淨婷唇皰疹乳膏】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 101 年 11 月 17 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請藥品之給付與核價決議。

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

一、疾病治療現況

唇皰疹 (herpes labialis, cold sore)，主要為第一型單純皰疹病毒 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 感染所造成[1]。唇皰疹平均每年之發生率為每千人口中約有 1.6 人新感染唇皰疹[2]，而其盛行率為平均每 1000 人有 2.5 人感染唇皰疹[2]。由研究指出，幾乎 3 分之一感染過唇皰疹的病人會再復發[3]。高的社會經濟地位和第一型單純皰疹病毒之低流行率有關[4]，一些橫斷性研究發現唇皰疹之危險因子 (risk factors) 包括了女性、年齡 (65 至 74 歲)、白色人種/人種特徵、經常性上呼吸道感染以及免疫力低下[5]，抽菸者發生唇皰疹的案例較不抽菸者少[6]。

原發性第一型單純皰疹病毒感染 (primary HSV-1) 在非免疫力低下的病人可能沒有症狀或引起可自癒性牙齦口腔炎[2]，病毒若潛伏在感覺性神經節，再活化時會導致唇皰疹。再活化的刺激包含暴露於紫外線之下[7]、發燒[7]、心理壓力[8]和經期[9]，唇皰疹的復發期是經常性、疼痛、持久且會影響到外觀 (disfiguring)[10]，免疫功能低病人的復發期經常較長且較嚴重，部位可能包含口腔或擴散至臉部[10]，在紅斑或丘疹形成前會有搔癢、灼熱感或皮膚感覺異常的復發前兆 (再活化症狀)。臨床進程的發展經水泡、膿包、潰瘍，最後結痂癒合 (scabbing)；大部分的病人在傷口 (lesion) 為水泡階段時，最高病毒含量 (peak

viral titres) 會於傷口 (lesion) 出現的 24 小時之後發生，其後水泡會減少，大部分的傷口 (lesion) 轉變為潰瘍或結痂[10]。

抗病毒藥品治療的目的在於阻止病毒複製，以使症狀發生期間縮短，加速傷口(lesion) 緩解。自復發 24 小時內之自癒過程開始後，須盡快給予治療以確保理想的治療效果[11]。治療唇皰疹之抗病毒藥品常見有兩類：包括外用局部給予的抗病毒藥膏和口服之抗病毒藥品等[11]。

唇皰疹診斷經常是根據病人的病況病史、臨床徵兆和症狀。然而，有些免疫功能低病人為非典型的臨床表現，則需要經由檢驗加以確認。有些症狀輕微的病人可能不需要接受藥品治療，唇皰疹會自癒[12]。

Penciclovir 是一種獨特的核苷類似物 (unique nucleoside analogue)，其藥效強度 (potency)、選擇性 (selectivity) 及抗病毒作用範圍與 acyclovir 相近[13]，而口服的抗病毒藥品 famciclovir 為 penciclovir 的前驅藥 (prodrug)。於體外試驗細胞培養中，penciclovir 對第一與第二型單純皰疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 皆有作用活性 (activity)。與 acyclovir 不同的是，於受單純性皰疹病毒感染的細胞內，penciclovir-triphosphate 具有較長的半衰期，在體外試驗的半衰期約為 10 至 20 小時 (至少為 acyclovir 的 10 至 20 倍)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 依 WHO ATC code 查詢[14]，penciclovir 的 ATC code，分別為局部使用劑型 D06BB06 (D06B CHEMOTHERAPEUTICS FOR TOPICAL USE) 及針劑 J05AB13 (J05AB Nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors)，與本申請藥品 penciclovir cream (D06BB06) 前五碼相同之 ATC code D06BB (Antivirals) 分類藥品有 idoxuridine 外用點眼液劑 (D06BB01)、tromantadine (D06BB02)、acyclovir (D06BB03)、podophyllotoxin (D06BB04)、inosine (D06BB05)、lysozyme (D06BB07)、ibacitabine (D06BB08)、edoxudine (D06BB09)、imiquimod (D06BB10)、docosanol (D06BB11)、sinecatechins (D06BB12) 及 acyclovir, combinations (D06BB53)[14]。
2. 由行政院衛生署食品藥物管理局「藥物許可證查詢作業」[15]，於適應症(藥品) 欄中輸入關鍵字「唇皰疹」或「唇疱疹」，除了本申請藥品外，另有 2 張相關適應症許可證，整理如表三。

表三、健保給付抗皰疹藥品整理 [14-17]

藥品	ATC code	主成分/規格量	衛生署許可適應症	健保給付價
Acyclovir stada cream (樂舒怡唇疱疹乳膏)	D06BB03	Acyclovir, 50mg/gm/2gm	唇疱疹。	47.8 元
Zovirax cold sore cream 5% (熱威樂素唇疱疹乳膏劑) ^a	D06BB03	Acyclovir, 50mg/gm/2gm	唇疱疹。	-
Fenistil Pencicvir (for cold sore) Cream (膚淨婷唇疱疹乳膏)	D06BB06	Penciclovir	治療由單純疱疹病毒引起之復發性唇疱疹。	-

- 於行政院衛生署中央健保局藥品查詢中，於成分處輸入關鍵字「Acyclovir」共有 123 筆資料，排除錠劑、針劑及懸浮液劑或眼膏劑等劑型外，共有 105 筆資料為乳膏劑等，而其適應症主要為「單純疱疹病毒引起之感染」或「單純疱疹病毒引起之皮膚感染。」等[16]。
- 健保相關給付規定如：10.7.抗病毒劑 Antiviral drugs，10.7.1. 抗疱疹病毒劑 (98/11/1) 10.7.1.1. 全身性抗疱疹病毒劑，3. Acyclovir、famciclovir及 valaciclovir除上述特別規定外，使用療程原則以10天為限，口服、注射劑及外用藥膏擇一使用，不得合併使用。(95/6/1、100/7/1、101/5/1) [17]
10.7.1.2. 局部抗疱疹病毒劑(如Acyclovir外用製劑；tromantadine外用製劑)：(97/12/1、98/11/1、100/7/1) [17]
 - 單純性疱疹(感染部位在頭頸部、生殖器周圍、嘴唇、口腔、陰部)3 日內可使用 tromantadine 藥膏，每次給予藥量限 5 公克以內。(100/7/1)
 - 口服、注射劑及外用藥膏擇一使用，不得合併使用[17]。
- Penciclovir1% cream 與 acyclovir 3% cream^b 針對 herpes simplex facialis/labialis (HSFL) 病人 (包括原發性與復發性) 有一隨機分派、雙盲、多中心之直接比較之研究。
- Penciclovir1% cream 與 acyclovir 5% cream 針對復發性唇疱疹病人有一直接比較研究 (在此文獻中並未提及病人組別的分派方式及是否為盲性試驗)。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

^a藥品類別為「醫師藥師藥劑生指示藥」

^b Acyclovir 3% cream 在國內之藥品適應症主要為「單純疱疹性角膜炎」。

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

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	2007 年 07 月。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 10 月 30 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 10 月 30 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

(一)CADTH (加拿大) [18]

Penciclovir 1% cream 在加拿大取得治療成年人之反覆性唇疱疹 (recurrent herpes labialis (cold sores)) 適應症。2007 年 4 月 CEDAC 基於以下理由決議不收載[18]。

- I. 相較於安慰劑組，使用 penciclovir 於反覆性之唇疱疹病人，可以顯著改善研究中相關的療效指標 (outcome)，但在臨床上改善的顯著性部份，兩組之差異有限，顯示其不確定性 (the clinical significance of the small differences noted is uncertain) [18]。
- II. 缺乏 penciclovir 與其他可用於治療反覆性唇疱疹藥品之直接比較之隨機分派研究[18]。

總結[18]

1. CEDAC 考量主要基於 penciclovir 用於反覆性唇疱疹 (recurrent herpes labialis (cold sores))之系統性文獻回顧的結果，發現有三個雙盲、安慰劑對照之隨機分派研究，共有 5,748 位病人符合納入系統性文獻回顧之條件分析，但並未發現 penciclovir 與其他可用於治療反覆性唇疱疹藥品之直接比較之隨機分派研究[18]。
2. 相較於安慰劑組，在以下試驗中的療效指標，使用 penciclovir 相較於安慰劑組可顯著改善：
 - 傷口癒合所需的中位數時間 (median times to healing) : 8.0 vs 7.0 days, reported in one RCT) ;
 - 水泡傷口消失所需的中位數時間 (median time to loss of the herpes

simplex lesion) : 6.0 vs 5.0 days, reported in each of the two RCTs; 8.0 vs 7.0 days, reported in one RCT ;

- 疼痛解除之中位數時間 (median time to loss of pain) : 4.1 vs 3.5 days and 3.5 vs 3.0 days in two RCTs ;
 - 病毒 shedding 停止之中位數時間(median time to cessation of viral shedding) : 4.0 vs 3.0 days, reported in each of two RCTs 。
3. 在三個納入分析之隨機分派研究，接受 penciclovir 治療組，在藥品的耐受性及不良事件發生率部份，與安慰劑組相較並無顯著差異[18]。

(二)PBAC (澳洲)

至 2012 年 10 月 30 日止，查無 penciclovir 1% cream 相關臨床療效評估報告。

(三)NICE (英國)

至 2012 年 10 月 30 日止，查無 penciclovir 1% cream 相關臨床療效評估報告。

(四)其他

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

1. 搜尋條件

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

Population	納入條件：單純皰疹病毒引起之復發性唇皰疹需使用抗病毒藥品作為治療者
Intervention	使用 penciclovir 1% cream 作為治療
Comparator	安慰劑或其他抗病毒藥品
Outcome	痊癒時間 (times to healing)、臨床癢兆和病症如

	疼痛、搔癢和灼熱感、丘疹、水皰性丘疹 (papulovesicles) 和水泡的改善、疼痛解除時間 (median time to loss of pain) 等
Study design	隨機分派研究、雙盲試驗

2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於民國 101 年 10 月 30 日，經以 (penciclovir and herpes labialis and randomized controlled trials^c) 做為關鍵字進行搜尋，共有 11 筆文獻紀錄。繼而由研究人員逐一閱讀上述文獻紀錄之摘要，評斷符合收錄條件之文章；並就收錄文章申請文獻全文，再從全文中擷取實驗設計、執行時間、療效測量指標、評估結果等變項，彙整各項介入治療的療效與安全性資料。在結果部份，排除綜論及動物或體外試驗等文獻外，共有四篇其中，兩篇為 penciclovir cream 與安慰劑對照之臨床研究及一篇為 penciclovir cream 與 acyclovir 直接比較之臨床試驗研究，及另有一篇 Raborn GW 等人統整 penciclovir cream 與安慰劑比較之前瞻性、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組 (雙組) 試驗[19]，以下摘要 penciclovir cream 與 acyclovir 直接比較之臨床試驗研究及 Raborn GW 等人統整兩篇 penciclovir cream 與安慰劑對照之研究。

I. Penciclovir cream與acyclovir直接比較研究 [20]

此為一隨機分派、雙盲、多中心及以acyclovir為對照之平行組別研究。比較 penciclovir cream (1%) 與 acyclovir cream (3%)^d 用於治療 herpes simplex facialis/labialis (HSFL) 的華人 (Chinese population) 之療效比較。共248名診斷有 HSFL之病人被隨機分派至兩個治療組的其中一組 (每組n = 124) [20]。

納入病人的條件[20]

18至65歲，臨床診斷為herpes simplex facialis/labialis (HSFL) 的病人。

根據病人之病史，藥品治療研究必須在疾病傷口 (lesion) 出現的24小時內給予。

^c ("penciclovir"[Supplementary Concept] OR "penciclovir"[All Fields]) AND ("herpes labialis"[MeSH Terms] OR ("herpes"[All Fields] AND "labialis"[All Fields]) OR "herpes labialis"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields])

^d CDE/HTA 註 Acyclovir 3% cream 在國內之藥品適應症主要為「單純疱疹性角膜炎」，為眼藥膏。

主要排除條件[20]

- 嚴重的全身性疾病或腎/肝功能失調，
- 免疫功能低下，或
- 感染擴散性HSV而有全身性症狀。

研究設計和過程

- 參與之病人分為原發性 (primary) 和非原發性 (復發) 兩組，原發性組為第一次出現症狀之病人，非原發性 (復發) 組為有HSFL病史的病人。
- 病人依照指示於患部 (lesion) 使用研究藥品，一天五次，使用超過七天。

臨床療效評估 (Clinical assessment)

臨床癢兆和病症如疼痛、搔癢和灼熱感、丘疹、水皰性丘疹 (papulovesicles)、水泡、erosion 和 crusting，以上臨床癢兆和病症分為 0 至 3 等級。且於第 3、5 和 7 天進行客觀評估[20]。

療效 (efficacy) 的定義為[20]：

- 痊癒 (cure)：傷口再上皮化而有些許殘餘之色素沉澱，臨床徵兆和症狀完全解除 (100% reduction in sum of scores)，
- 顯著改善 (marked improvement)：臨床徵兆和症狀減少超過總等級的 60% 以上，但小於 100%，
- 改善 (improvement)：臨床徵兆和症狀減少總等級的 30 至 60%，
- 治療失敗 (failure)：治療無明顯反應，為症狀減輕小於 30% 之總等級。

臨床評估以意圖治療 (intent-to-treat) 為主。

結果[20]

1. 參與研究之病人總共為 248 人，隨機分派至兩個治療組，排除 23 名一開始接受治療但追蹤失敗之病人，225 名病人 (114 名為 penciclovir 組，111 為 acyclovir 組) 將評估其接受藥品治療藥品之療效[20]。
2. 兩個治療組因個人原因取消治療之參與者比例接近。兩組之年齡、性別或治療前等級並無顯著不同，顯示整體來說兩個群組的個人和疾病特徵是可比較的[20]。

臨床療效 (Clinical outcomes) [20]

臨床療效評估是以proportional hazards analysis評估兩群組間的療效指標 (efficacy endpoints)，包括：痊癒時間 (times to healing)、症狀解除 (resolution of all symptoms)、水泡消失 (absence of blisters)、新水泡停止出現、結痂產生 (time to crusting)、結痂消除 (time to loss of crust) 等[20]。

1. 在症狀解除、新水泡停止出現以及結痂消除的時間方面，以penciclovir治療之

原發性病人有縮短治療時間之趨勢 ($p \leq 0.08$)，但此差異在統計上並無顯著意義。非原發性病人或同時考慮非原發性和原發性病人時發現的差異在統計上也無顯著意義[20]。

2. 以proportional hazards analysis比較原發性和非原發性感染HSFL之療效指標時，在不考慮給予何種藥品治療之下，發現原發性和非原發性的感染在各個療效指標部分顯示沒有明顯的差異 (表四) [20]。
3. 在第0天 (治療前) 和第3、5和7天，原發性 (penciclovir 組 $n = 23$ ，acyclovir 組 $n = 20$) 和非原發性 (penciclovir 組和 acyclovir 組皆為 $n = 91$) 的 HSFL，給予 penciclovir 組或 acyclovir 組之療效分析結果，如表五及表六所示。四個群組中，以 penciclovir 或 acyclovir 治療，在臨床療效數據上 (clinical score) 的改善相對於基準有明顯的降低 ($p < 0.01$)；且在原發性感染之 HSFL 病人 (表五)，在第5和7天的治療，使用 penciclovir 治療之病人的臨床療效數據上 (clinical score) 較使用 acyclovir 治療之病人的臨床療效數據上 (clinical score) 低 (分別為 $p < 0.01$ 和 $p < 0.05$) (表五)，顯示，使用 penciclovir 組在治療的第5和7天時，病人在相關臨床症狀解除部份顯著優於 acyclovir 組治療 [20]。
4. 在第7天的評估中，治療紀錄為使用 penciclovir 治療之病人有 75.4% 臨床上痊癒 (clinical cure)，使用 acyclovir 治療之病人則為 64.9%，該差異在統計上並無顯著意義，但 penciclovir 群組有較高的痊癒趨勢 ($\chi^2 = 3.01$ ， $p = 0.08$) (表七) [20]。

表四、比較原發性和非原發性感染HSFL之療效指標 [20]

Parameters	Hazard ratio	95% CI	P value	Episode type*	
				Primary (n=43)	Recurrence (n=182)
痊癒時間	0.89	0.63 to 1.26	0.51	6.0 (5.6)	6.0 (5.3)
症狀解除時間	1.00	0.71 to 1.39	0.99	3.0 (3.2)	3.0 (3.1)
水泡消失時間	1.08	0.77 to 1.50	0.67	3.0 (3.5)	3.0 (3.6)
新水泡停止出現的時間	0.89	0.64 to 1.25	0.50	2.0 (2.0)	2.0 (1.8)
結痂 (crust) 產生	1.04	0.74 to 1.45	0.82	2.0 (2.6)	3.0 (2.7)
結痂(crust)消除	1.03	0.72 to 1.46	0.88	6.0 (5.6)	6.0 (5.5)

*Values are expressed as mean of days in parentheses.

表五、 Median (mean) and significance levels for efficacy (clinical score) assessment

on days 0, 3, 5 and 7 for penciclovir 1% cream and acyclovir 3% cream by episode type [20]

評估時間點 (天)	原發性 (Primary patients)		
	Penciclovir (n=23)	Acyclovir (n=20)	p-value ^a
治療前	13.0 (13.8)	14.0 (14.4)	NS
治療後的第 3 天	5.0 (4.8) p < 0.01 ^b	7.0 (7.0) p < 0.01	NS
治療後的第 5 天	1.0 (1.5) p < 0.01 ^b	3.0 (3.5) p < 0.01	<0.01
治療後的第 7 天	0.0 (0.2) p < 0.01 ^b	0.0 (1.2) p < 0.01	<0.05

^a. Within-treatment change from previous assessment expressed as p-value; therefore, p-value on day 3 relates to change from pretreatment; p-value on day 5 relates to change from day 3, etc, by Mann–Whitney test.

^b. Differences between the two treatment groups by Mann–Whitney test.

NS: not significant.

表六、Median (mean) and significance levels for efficacy (clinical score) assessment on days 0, 3, 5 and 7 for penciclovir 1% cream and acyclovir 3% cream by episode type [20]

評估時間點 (天)	非原發性 (Non-Primary patients)		
	Penciclovir (n=91)	Acyclovir (n=91)	p-value ^a
治療前	13.0 (13.2)	13.0 (12.6)	NS
治療後的第 3 天	6.0 (6.2) p < 0.01	6.0 (5.9) p < 0.01	NS
治療後的第 5 天	2.0 (2.8) p < 0.01	2.0 (2.6) p < 0.01	NS
治療後的第 7 天	0.0 (0.9) p < 0.01	0.0 (0.8) p < 0.01	NS

^a. Within-treatment change from previous assessment expressed as p-value; therefore, p-value on day 3 relates to change from pretreatment; p-value on day 5 relates to change from day 3, etc, by Mann–Whitney test.

^b. Differences between the two treatment groups by Mann–Whitney test.

NS: not significant.

表七、Comparison of clinical effectiveness between penciclovir and acyclovir at day 7 [20]

治療	Number	Clinical effectiveness			
		痊癒 (rate %) ^a	顯著改善	改善	治療失敗
Penciclovir	114	86 (75.4)	23	5	0
Acyclovir	111	72 (64.9)	37	2	0

^aDifference in clinical cure rates between the two groups: $\chi^2 = 5.301$, $p = 0.08$.

結論 [20]

1. 使用 1% penciclovir cream 和 3% acyclovir cream 一天五次，超過 7 天的外用藥品治療，對於治療 HSFL 的效果是相當的 (equally effective)，其臨床治癒率 (clinical cure rates) 分別為 75.4% 和 64.9% [20]；
2. 使用 penciclovir 之原發性感染病人在第 5 和 7 天的症狀和徵兆等級較使用 acyclovir 之原發性感染病人低，並在所有症狀、新水泡停止出現和結痂消除的時間上有改善的趨勢 ($p < 0.08$) [20]。

II. Raborn GW 等人統整兩篇 penciclovir cream 與安慰劑對照之研究結果 Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream Combined results of two trials [19]

Raborn GW 等人統整 penciclovir cream 與安慰劑比較之前瞻性、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組 (雙組) 試驗[19]，其中包括：第一項試驗納入 2,364 名受試者，分別來自歐洲、加拿大與新加坡等地的 43 所試驗中心；及第二項試驗則納入另外 2,209 名受試者，分別來自美國地區的 31 所試驗中心 [21]。

納入病人的條件[19]

1. 兩試驗的納入對象均為年滿 18 歲且整體健康狀況良好的男性及女性。
2. 臨床確診的 herpes simplex labialis (HSL) 病史，且至少一年內復發三次；此外，所有的復發事件中，超過 50% 必須先行出現前驅症狀 (prodromal symptoms) 並產生典型病灶 (classical lesions)。病人身上若經常 (頻率超過 25%) 出現「假性」前驅症狀 (“false” prodromes)、或發育階段未超過丘疹期之病灶 (亦稱為「中止病灶」 (“aborted lesions”))，將排除於試驗之外。
3. 在開始使用試驗藥品的前 30 天內，禁止使用抗病毒療法和全身性皮質類固醇

治療。同時，也不允許對病灶區域進行任何其他製劑的外用藥品治療。

試驗藥品[19]：

試驗藥品為下列兩者擇一：

- 採用 cetomacrogol 乳膏基底（含 40% 丙二醇）的 1% penciclovir 製劑，
- 以及相對應之安慰劑（除 penciclovir 外，成分均與受測藥品相同的賦形劑對照乳膏）。

使用藥品劑量，第一天必須至少施用乳膏六次，且往後於清醒時每兩小時施用一次乳膏，共持續四天。

療效評估[19]：

臨床療效指標包含：

1. 主要療效指標：

典型病灶如水泡 (vesicles)、潰瘍 (ulcers) 與硬痂 (hard crusts) 的癒合情形。

治療對癒合的影響係以兩種方式進行評估：

- 典型病灶消失所經時間 (time to loss of a classical lesion)，
- 以及在第 6 天及第 8 天時身上典型病灶已消退的受試者比例。

2. 病灶處疼痛的消退情形 (resolution of lesion pain)，

3. 病毒釋出 (viral shedding) 期的時間長短。

此研究以「病灶疼痛的消退」與「病毒釋出的中止」作為「事件發生前所經時間」(time-to-event) 類型之變項，並加以分析。

統計分析：

此研究針對兩項 penciclovir 臨床試驗，進行一項統合後受試者族群之分析。療效分析之對象為意圖治療 (intent-to-treat) 族群[19]。

不同療法之間的差異，係以 Cox proportional hazards regression model 進行分析。將接受 penciclovir 治療者身上唇皰疹消退的速率與接受安慰劑治療者進行比較，並以 hazard ratio (HR) 及其 95% 信賴區間 (CI) 加以表示[19]。

針對試驗第 6 天與第 8 天時身上典型病灶已消退的受試者比例，不同療法在此比例上的差異乃透過 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定法加以分析，並表示成 odds ratio (OR) 及其 95% 信賴區間[19]。

對於 HR 及 OR 而言，大於 1 的數值代表治療效果上 penciclovir cream 較安慰劑組具優勢[19]。

結果[19]

1. 共 4573 名受試者進入此兩項試驗，其中，3057 名受試者曾因 HSL 復發事件而給予試驗藥品（1516 名使用 penciclovir，而 1541 名使用安慰劑）。在這些受試者之中，83% 身上出現典型病灶（共 2537 名；1254 名使用 penciclovir，

而 1283 名使用安慰劑) [19]。

- 對於使用 penciclovir 治療的受試者而言，其平均年齡為 39 歲，且族群組成以女性 (74%)、白人 (97%) 為主[19]。
- 在 97% 的受試者中，其過去發生的 HSL 事件通常會有前驅症狀，且大部分發展成典型病灶。平均而言，受試者最早發生此疾病的時間已距今超過 20 年又多一點，而復發頻率為每年 6 次 (表八) [19]。
- 無論是由試驗主持人判定 (HR=1.22；95% CI=1.13 至 1.33)，或是由受試者判定 (HR=1.31；95% CI=1.20 至 1.42)，penciclovir 組的病灶癒合速度均顯著高於安慰劑組 (P=0.0001) (表九) [19]。

表八、Penciclovir 組與安慰劑組病人特性之比較[19]

	Penciclovir 組 (n=1,516)	安慰劑組 (n=1,541)
女性 (%)	74	74
Mean age in years (range)	39 (18-84)	38 (18-82)
Herpes Labialis History		
Mean disease duration in years (range)	22 (0-70)	21 (1-72)
Mean recurrences per year (range)	6 (1-99)	6 (2-50)
Prodrome ≥ most of time (%)	97	98
Classical lesions ≥ most of time (%)	97	97

表九、病灶癒合速度 (Resolution of healing, by group) [19]

Variables	Penciclovir 組 (n=1516)	安慰劑組 (n=1541)	Hazard ratio (95% confidence interval)	P value
Cases Healed*				
n	1,254	1,283		
Days	5	6	1.22	0.0001

			(1.13 to 1.33)	
Cases Healed†				
n	1,272	1,289	-	-
Days	4.6	5.4	1.31 (1.20 to 1.42)	0.0001
Cases Healed*				
n	1,272	1,289	-	-
Day 6	69%	58%	1.57 (1.23 to 1.99)	< 0.001
Day 8	84%	76%	1.58 (1.18 to 2.11)	0.002
*由試驗主持人判定 (Investigator-assessed data)				
† 受試者判定 (Patient-assessed data)				

第 6 天時已痊癒的受試者比例 [19]

- 而在試驗主持人的界定之下，第 6 天時已痊癒的受試者比例，在 penciclovir 組(70%)中顯著($P = 0.001$)高於安慰劑組(59%)($HR=1.52$ ；95% $CI=1.19$ 至 1.94)。
- 若由受試者於第 6 天時界定，也有類似的發現 ($P<0.001$)， penciclovir 組為 69%，而安慰劑組為 58% ($HR=1.57$ ；95% $CI = 1.23$ 至 1.99)。

第 8 天時已痊癒的受試者比例 [19]

- 在試驗主持人的界定之下，第 8 天時已痊癒的受試者比例，在 penciclovir 組 (85%) 中顯著 ($P = 0.012$) 高於安慰劑組 (78%) ($HR=1.48$ ；95% $CI=1.09$ 至 2.00)。
- 若由受試者於第 8 天時界定，也有類似的發現 ($P=0.002$)，penciclovir 組為 84%，而安慰劑組為 76% ($HR = 1.58$ ；95% $CI = 1.18$ 至 2.11)。

疼痛消退前所經天數：

Penciclovir 組 (3.5 天) 與安慰劑組 (4.2 天) 之間存在顯著差異 ($P=0.0001$ ； $HR=1.28$ ；95% $CI=1.17$ 至 1.39) [19]。

早期與晚期病灶時期的治療[19]：

若針對「開始投予藥品」時病灶所處時期的分析，將「刺癢」(前驅症狀或紅斑)階段下的藥品施用視為「早期」開始投予藥品，而病灶出現後的藥品使用(丘疹期或更晚)視為「晚期」開始投予藥品 [19]。

無論是早期 ($P=0.001$ ； $HR=1.22$ ；95% $CI=1.09$ 至 1.38)、晚期 ($P=0.0001$ ；

HR=1.38；95% CI=1.22 至 1.57) 或水泡時期 (P=0.0115；HR=1.39；95% CI=1.08 至 1.79)，penciclovir 組的癒合情形皆顯著優於安慰劑組[19]。

病灶疼痛的消退[19]

而在病灶疼痛的消退方面，無論是早期 (P=0.0004；HR=1.25；95% CI=1.10 至 1.41)、晚期 (P=0.0001；HR=1.36；95% CI=1.19 至 1.55) 或水泡時期 (P=0.0023；HR=1.51；95% CI=1.16 至 1.96)，penciclovir 組也都顯著優於安慰劑組。在出現中止病灶的病人比例上，兩組則無差異[19]。

在結果部份，發現較晚期治療所獲得之效益 (benefit)，與早期啟用治療者身上所觀察到的效益 (benefit) 程度相當。

藥品的耐受性 (Compliance with study medication) [19]：

72%的受試者展現出令人滿意的耐受性 (每天至少 6 劑，持續 4 天) [19]。

此研究在對試驗藥品耐受性高與耐受性低的受試者身上，分別評估了 penciclovir 治療的療效[19]。

在結果部份，接受 penciclovir 治療時耐受性高的受試者次族群 (最初 4 天內每天至少使用 6 次藥品者)，相較於接受安慰劑治療，在病灶癒合前所經時間及疼痛緩解前所經時間上，均顯著較短[19]。

3. 廠商送審之相關臨床試驗資料

廠商於送審資料中呈現 penciclovir cream (1%) 與國內常用乳膏劑型 5% acyclovir cream 之直接比較研究，但因文獻中並未註明病人組別的分派方式是否為隨機分派或雙盲試驗，所以，CDE 研究人員在文獻搜尋紀錄中並未呈現。

Penciclovir cream (1%) 與 acyclovir (5%) 直接比較之研究 [22]

此為針對臨床確診的反復性唇疱疹病人 (一年內至少復發五次)，共收納 40 位病人 (男性：24 位，女性：16 位)，年齡之中位數為 21 歲 (範圍 21 至 47 歲)。臨床療效指標為：結痂產生 (time to lesional crusting) 及疼痛解除之時間 (time to cessation of pain)。

病人被平均分為四組^e (Group A to D)，每組 10 人，再針對投予藥品時病灶所處時期，分為兩種情況，包括：Trial 1: Prodromal therapy (當病人一開始有唇疱疹症狀就投予藥品)，及 Trial 2: Disease therapy (當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品)。藥品投予的頻率為每兩小時投予一次，連續給藥 4 日，其中：

Trial 1：當病人一開始有唇疱疹症狀就投予藥品 (prodromal therapy)

Group A: acyclovir 5% cream

Group B: penciclovir 1% cream

Trial 2：當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品 (disease therapy)

Group C：acyclovir 5% cream

^e 註：原文中並未提及病人組別的分派方式及是否為盲性試驗

Group D : penciclovir 1% cream

3.1 結果[22] :

Trial 1 : 當病人一開始有唇疱疹症狀就投予藥品 (prodromal therapy)

- 結痂產生 (time to lesional crusting)
 - Group A (acyclovir 5% cream) : 第6天
 - Group B (penciclovir 1% cream) : 第4天
 - 疼痛解除之時間 (time to cessation of pain)
 - Group A (acyclovir 5% cream) : 第5天
 - Group B (penciclovir 1% cream) : 第4天
- (chi square: P=0.002041)

Trial 2 : 在當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品 (Disease therapy)

- Group A (acyclovir 5% cream): the clinical evolution and symptomatology were similar to those seen in the absence of any therapy^f.
- Group B (penciclovir 1% cream): benefitted from a reduction of 30% in the time to lesional crusting and a 20% reduction of the duration of pain (P< 0.05)^g.

3.2 小結[22]:

當病人一開始有唇疱疹症狀就投予藥品時，在結痂產生的時間 (time to lesional crusting) 部份，使用penciclovir 1% cream組較使用acyclovir 5% cream組提早兩天；在疼痛解除之時間，用penciclovir 1% cream組 (第4天) 較使用acyclovir 5% cream組(第5天) 提早一天。而在當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品 (Trial 2) 時，使用penciclovir 1% cream可以在結痂產生的時間減少30%及疼痛解除之時間提早了20% (P< 0.05) [22]。

四、療效評估結論

- 1 在主要醫藥科技評估組織之給付建議部分，加拿大 CEDAC 於 2007 年 4 月審核 Penciclovir 1% cream，並決議不收載。CEDAC 考量主要基於以下兩點:
 - 1.1 penciclovir 用於反覆性唇疱疹 (recurrent herpes labialis (cold sores)) 之系統性文獻回顧的結果，發現有三個雙盲、安慰劑對照之隨機分派研究，共有 5,748 位病人符合納入系統性文獻回顧之條件分析，但並未發現 penciclovir 與其他可用於治療反覆性唇疱疹藥品之直接比較之隨機分派研究。相較於安慰劑組，在試驗中的療效指標 (如痊癒時間、水泡消失的時間、疼痛解除時間及病毒 shedding 停止之中位數時間，使用 penciclovir 相較於安慰劑組可顯著改善，但在臨床上改善的顯著性部份，兩組之差異有限，顯示其不確定性。

^f CDE/HTA 註：原文中並未提及實際的人數

^g CDE/HTA 註：原文中並未提及實際的人數

- 1.2 缺乏 penciclovir 與其他可用於治療反覆性唇疱疹藥品之直接比較之隨機分派研究。
- 2 由行政院衛生署食品藥物管理局「藥物許可證查詢作業」，於適應症(藥品)欄中輸入關鍵字「唇皰疹」或「唇疱疹」，除了本申請藥品外，另有 2 張相關適應症許可證，為 Acyclovir stada cream (樂舒怡唇疱疹乳膏)及 Zovirax cold sore cream 5% (熱威樂素唇疱疹乳膏劑)，但 Zovirax cold sore cream 5% (熱威樂素唇疱疹乳膏劑)為指示用藥。
 - 3 在 penciclovir cream (1%)與 acyclovir cream (3%) 之隨機分派、雙盲、多中心、平行組別之直接比較研究中，共 248 名診斷為 herpes simplex facialis/labialis (HSFL) (包括原發性 (primary) 和非原發性 (復發)) 的成年華人 (Chinese population) 被隨機分派至兩個治療組的其中一組 (每組 n = 124)。臨床療效評估是以 proportional hazards analysis 評估兩群組間的療效指標 (efficacy endpoints)，包括：痊癒時間 (times to healing)、症狀解除 (resolution of all symptoms)、水泡消失 (absence of blisters)、新水泡停止出現、結痂產生 (Time to crusting)、結痂消除 (Time to loss of crust) 等。在結果部份，
 - 3.1 在症狀解除、新水泡停止出現以及結痂消除的時間方面，以 penciclovir 治療之原發性病人有縮短治療時間之趨勢 ($p \leq 0.08$)，但此差異在統計上並無顯著意義。
 - 3.2 使用 penciclovir 組在治療的第 5 和 7 天時，病人在相關臨床症狀解除部份顯著優於 acyclovir 組治療。
 - 3.3 在第 7 天的評估中，治療紀錄為使用 penciclovir 治療之病人有 75.4% 臨床上痊癒 (clinical cure)，使用 acyclovir 治療之病人則為 64.9%，該差異在統計上並無顯著意義，但 penciclovir 群組有較高的痊癒趨勢 ($\chi^2 = 3.01$ ， $p = 0.08$)。
 - 4 Raborn GW 等人統整 penciclovir cream 與安慰劑比較之前瞻性、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組 (雙組) 試驗，其中包括：第一項試驗納入 2364 名受試者，分別來自歐洲、加拿大與新加坡等地的 43 所試驗中心。及第二項試驗則納入另外 2209 名受試者，分別來自美國地區的 31 所試驗中心。共 4573 名受試者進入此兩項試驗，其中，3057 名受試者曾因 HSL 復發事件而給予試驗藥品 (1516 名使用 penciclovir，而 1541 名使用安慰劑)。在結果部份，無論是由試驗主持人判定 ($HR=1.22$ ；95% $CI=1.13$ 至 1.33)，或是由受試者判定 ($HR=1.31$ ；95% $CI=1.20$ 至 1.42)，penciclovir 組的病灶癒合速度均顯著高於安慰劑組 ($P=0.0001$)。
 - 5 在廠商送審之 penciclovir cream (1%) 與 acyclovir (5%) 直接比較研究中，針對臨床確診的反復性唇疱疹病人 (一年內至少復發五次)，共收納 40 位病人，病人被平均分為四組^h (Group A to D)，每組 10 人，再針對投予藥品時病灶所處時期，分為兩種情況，包括：Trial 1: Prodromal therapy (當病人一開

^h 註：原文中並未提及病人組別的分派方式及是否為盲性試驗

始有唇疱疹症狀就投予藥品)，及 Trial 2: Disease therapy (當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品)。在結果部份，當病人一開始有唇疱疹症狀就投予藥品時，在結痂產生的時間 (time to lesional crusting) 部份，使用 penciclovir 1% cream 組較使用 acyclovir 5% cream 組提早兩天；在疼痛解除之時間，用 penciclovir 1% cream 組 (第 4 天) 較使用 acyclovir 5% cream 組 (第 5 天) 提早一天。而在當病人已經產生囊泡 (vesiculation) 才投予藥品 (Trial 2) 時，使用 penciclovir 1% cream 可以在結痂產生的時間減少 30% 及疼痛解除之時間提早了 20% ($P < 0.05$)ⁱ。

ⁱ 註：原文中並未提及實際的人數

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane 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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	發布於 2007 年 4 月 26 日。
PBAC（澳洲） NICE（英國） SMC（英國蘇格蘭）	至 2012 年 10 月 31 日止查無資料。
其他	1. PubMed、Embase、CRD、Cochrane Library 與 CETD & CEPS 資料庫，未尋獲符合收錄條件的成本效果分析。 2. 廠商未提供依國內政策情境執行之成本效果分析。

（一）CADTH（加拿大）

依據加拿大專家藥物諮詢委員會（Canadian Expert Drug Advisory Committee，以下簡稱 CEDAC）於 2007 年 4 月發布的最終建議[18]，建議不收載 penciclovir 用於復發性唇皰疹。形成建議的理由如下：1. 雖然 penciclovir 用於治療復發性唇皰疹在數項試驗指標上皆顯著優於安慰劑，然而 penciclovir 幾項試驗指標的改善程度在臨床的意義未明。2. 未有隨機分派對照試驗得以支持 penciclovir 與其他臨床治療選項（active comparators）之比較療效，無證據支持 penciclovir 優於其他臨床治療選項；但是 penciclovir 的單位藥價高於 acyclovir 軟膏（每公克單價各為 14.32 加幣與 4.23 加幣），且 penciclovir 的成本近似於 valacyclovir 每日兩次 2000 mg 口服錠劑（25.96 加幣）。

回顧其中決策相關的經濟考量，公告文件並未提及成本效果分析（cost-effectiveness analysis）與成本效用分析（cost-utility analysis），僅提及 penciclovir 的單位藥價高於 acyclovir 軟膏。

（二）PBAC（澳洲）、NICE（英國）與 SMC（蘇格蘭）

截至民國 101 年 10 月 31 日止，澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee）、英國國家臨床卓越研究院（National Institute for Health and Clinical Excellence）與蘇格蘭 Scottish Medicines Consortium 均未尋獲

針對 penciclovir 進行之醫療科技評估報告。

(三)其他

本報告回顧廠商申請資料與相關經濟評估文獻，以瞭解成本效益研究結果。經搜尋 PubMed、Embase、Cochrane Library、NHS CRD (Center for Reviews and Dissemination) 與 CETD & CEPS (Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service) 電子資料庫，並依本案收案條件 (如下表)，於 2012 年 10 月 31 日進行搜尋 (搜尋記錄請參見附錄表一)。經排除重複或不符收案條件之文獻，未查獲評估 penciclovir 的成本效果分析或國內之成本分析。

Population	Patients with recurrent herpes labialis
Intervention	penciclovir OR Fenistil OR Vectavir OR Denavir
Comparator	未設限
Outcome	cost estimates, cost-effectiveness.
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only), quality of life studies.
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2012 編碼為 D06BB06，屬皮膚用藥之「D06B：chemotherapeutics for topical use」的「D06BB：Antivirals」類，而同屬 D06BB 類的藥品共有 13 項，包括 idoxuridine、tromantadine、aciclovir、podophyllotoxin、inosine、lysozyme、ibacitabine、edoxudine、imiquimod、docosanol、sinecatechins 及 aciclovir, combinations[14]。

經查詢衛生署藥物許可證查詢網站[15]，上述成分在我國持有未註銷藥證且為外用劑型產品者，包括 tromantadine、acyclovir^a、podophyllotoxin 及 imiquimod；

^a acyclovir 為美國通用藥物成分名稱，其國際非專利藥物成分名稱為 aciclovir，ATC 碼為

惟 podophyllotoxin 及 imiquimod 的適應症為生殖器疣，與本案申請適應症不符合。

而 tromantadine 及 acyclovir 的適應症多為單純皰疹病毒引發之（皮膚）感染或唇皰疹，與本案申請適應症相近[15]；繼而考慮 acyclovir 與本案申請藥品具有符合申請適應症的直接比較（head-to-head comparison）隨機分派對照試驗[20]。據此，CDE 建議以 acyclovir 為可能的參考品選擇。

惟 acyclovir 成分的外用劑型產品相當多，其中以熱威樂素唇疱疹乳膏劑（衛署藥輸字第 023993 號，Zovirax cold sore cream 5%，研發廠）與樂舒怡唇疱疹乳膏（衛署藥輸字第 022120 號，Acyclovir Stada cream，學名藥）兩項產品具「唇疱（皰）疹」適應症，契合本品申請適應症[15]。

進而考慮目前我國健保收載之藥品[16]與給付規定[17]：首先，熱威樂素唇疱疹乳膏劑為指示用藥，而健保不收載指示用藥。其次，樂舒怡唇疱疹乳膏（藥品代碼 B022120312）自 87 年 8 月起納入健保給付，目前支付價為 47.8 元。另一方面，考量健保收載藥品中用以治療單純性疱疹（感染部位在頭頸部、生殖器周圍、嘴唇、口腔、陰部）的外用製劑，若放寬適應症契合程度，則 acyclovir 另一原廠產品，熱威樂素乳膏劑（藥品代碼 B013476312）自健保開辦即納入健保，目前支付價為 221 元。

綜合上述，CDE 根據全民健康保險新藥收載及核價作業須知，建議以熱威樂素乳膏劑與樂舒怡唇疱疹乳膏兩項產品作為可能的參考品選擇，並列供醫、藥專家審議^b。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

針對本案申請藥品，未有依國內政策情境執行之成本效果分析，查無支持國內、外特定病人群較符合成本效益之相關證據。

(三) 疾病負擔

經查詢 PubMed、CETD & CEPS 與衛生統計資料，未得國內對唇皰疹或單純皰疹病毒（herpes simplex virus，以下簡稱 HSV）之流行病學研究或相關統計數據。

D06BB03。

^b 全民健康保險新藥收載及核價作業須知，五、核價參考品選取原則之（四）若新藥經醫、藥專家審議認定有臨床價值者，依選取參考品之同成分規格之原開發廠藥品為核算基準。

以"Herpes Labialis/epidemiology"[Mesh]搜尋 PubMed 資料庫，近年來，法、美、德與義大利四國皆有相關調查研究，以下分別說明 HSV 感染與唇皰疹疾患之流行病學數據，並彙整唇皰疹對健康生活品質或疾病負擔的影響：

首先關於 HSV 感染盛行率，法國一項伴隨隨機分派對照試驗（The Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants study，簡稱 SU VI MAX 試驗）執行之調查研究，由試驗對象（35-60 歲健康女性與 40-65 歲健康男性，共 13,017 人）中隨機抽樣方式選取 4,410 人提供血液樣本，檢驗結果指出，HSV-1 陽性率近 67.0%，HSV-2 陽性率近 17.2%[23]。

美國在 1988 年到 1994 年執行第三次國民健康營養調查（the Third National Health and Nutrition Examination Survey），在 18-64 歲的 13,744 位受訪者中，共有 12,655 位提供血液樣本。調查結果顯示，HSV-1 抗體陽性率約為 76.4%，白人、黑人與墨西哥裔美國人的盛行率各為 61%、77%與 89%[24]。

而德國曾就 18-67 歲之健康捐血者（捐血當天自述無唇皰疹或生殖器疣），共 653 位，調查 HSV 抗血陽性率，同時收集 29 個唇皰疹病人之患處檢體，以檢測 HSV 感染與型別分布。調查結果顯示健康捐血者中 HSV-1 抗體陽性率高達 77%，HSV-2 抗體陽性率僅 7.4%；相較於 28 歲以上者，18-22 歲捐血者的 HSV-1 與 HSV-2 陽性率較低[25]。在唇皰疹患處檢體中，全數具 HSV-1 DNA，且全數未偵得 HSV-2 DNA[25]。

其次關於唇皰疹盛行率與風險因子，法國 SU VI MAX 試驗的試驗對象中，有 7,821 人在追蹤兩年後回覆黏膜皮膚疾病相關問卷，在回覆問卷的受試對象中，共有 2,583 位自述曾罹患唇皰疹相關症狀，粗估盛行率約為 38.1%[26]；又以女性略高於男性（42.1% versus 32.4%），65 歲以上者略低於 45-54 歲者（30.8% versus 43.4%），且以 HSV-1 抗體陽性者風險較高[26]。

法國在 2002 年執行一項皮膚疾病與健康生活品質調查，以分層隨機抽樣方式選取 10,000 個家戶，經由訪問或郵遞問卷調查，共得 18,137 家戶成員的資料；調查結果顯示約有 18.9%的研究對象自述過去兩年間曾罹患唇皰疹[27]。

其後在 2003 年，法國另一項口顏部皰疹調查，同樣以分層隨機抽樣方式選取法國國境內成年（≥18 歲）居民，共 10,263 人，其中 9,342 人參與面訪；調查結果指出約有 14.8%的研究對象自述過去一年間曾罹患口顏皰疹，其中過去一年間僅發生一到兩次者約占 62.2%、發生三到五次者約占 24.9%，發生六次以上者占 12.9%；女性盛行率略高於男性（18.6% versus 11.3%），65 歲以上者略低於 18-34 歲者（9.0% versus 18.6%）[28]。

前述美國第三次國民健康營養調查（1988-1994 年）亦指出約有 18.6%的受

訪者自述過去一年內罹患唇皰疹：相較於白人，黑人與西班牙裔美國人的風險較低（勝算比各為 0.27 與 0.50）；過去一年間上呼吸道感染次數越多者風險越高；且 HSV-1 抗體陽性者風險較高（勝算比 7.53）[24]。

而義大利在 2005 年以電腦輔助調查系統，採立意抽樣針對 14 歲以上民眾進行面訪（ $n=2,000$ ），結果顯示約有 45% 的受訪者表示過去曾罹患唇皰疹，且女性較常罹患唇皰疹（勝算比 1.42）[29]。

最後關於唇皰疹患者之健康生活品質與疾病負擔，根據前述 2003 年在法國執行之口顏部皰疹調查，約有 23% 的患者瞭解自身的病徵，其中 46.2% 曾就醫，就醫科別以家庭醫師與牙醫為主；其中一年發生六次以上唇皰疹症狀者，就醫比例較高（69.2% versus 42.8%）[28]。最後，在 Short Form 36 量表的八個構面與兩個面向^c中，相較於健康對照或發生頻率低的患者，一年發生六次以上唇皰疹者的健康生活品質皆較低[28]。

根據前述 2005 年在義大利執行之調查研究，在曾罹患唇皰疹的受試者中，81% 的患者有一種以上的行為反應，包括 61.4% 的患者塗抹藥膏、9.7% 尋求醫師診療、12.2% 尋求藥師意見或其他健康產品；該研究同時指出女性較傾向因唇皰疹尋求醫療服務（勝算比 1.38）[29]。

(四) 預算衝擊部份

依據廠商提供之預算衝擊分析，若依廠商申請給付條件收載本品，比較唇皰疹病人的治療現況（acyclovir）與新給付情境（acyclovir 與 penciclovir 並存），其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素：1. 以 penciclovir 取代 acyclovir，兩者藥費差異；及 2. 收載 penciclovir 後，兩者市佔率之消長。基於前述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，年度藥費約介於 660 萬元到 1,390 萬元，所帶來的預算衝擊約在 150 萬元至 320 萬元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 假設本品獲健保收載後，將取代 acyclovir 原廠藥 Zovirax 的部分使用量，不影響其他 acyclovir 學名藥的市場。
2. 廠商參考一項市場調查報告，統計 2008 年到 2012 年間台灣 Zovirax 藥物銷售量為基礎，計算期間的平均年成長率。繼而以 2012 年銷售量為基礎，佐以

^c Short Form 36 量表包括八個構面：生理功能（physical functioning）、生理角色限制（physical role limitation）、身體疼痛（bodily pain）、一般自覺健康（general health）、活力（vitality）、社會功能（social functioning）、情緒角色限制（emotional role limitation）、心理健康（mental health），又可分為兩個面向：生理構面（Physical Component Summary）和心理構面（Mental Component Summary）。

前述年成長率參數預測 2013 年到 2017 年間的銷售量。

3. 其中 penciclovir 藥費依申請價格試算，而 Zovirax 藥費則依支付價格試算。
4. 預估 penciclovir 第一年至第五年的市佔率約介為 30% 到 50%。

CDE 針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. CDE 認為廠商預算衝擊分析之架構清楚且合宜，並提供市場調查報告之統計結果供參，有助於驗證工作進行。
2. CDE 比對健保申報資料統計結果，認為廠商所估算之年成長率應屬合理，惟其年使用量略有高估，故 CDE 另以健保統計資料為基礎，試算五年內的年度藥費與預算衝擊供參。
3. CDE 考量 acyclovir 學名藥之市佔率，認為廠商假設收載 penciclovir 將不影響其他 acyclovir 學名藥市場，其不確定性極高，故 CDE 提供敏感度分析結果供參。
4. CDE 認為廠商提出之市佔率假設（30% 到 50%）可接受；惟 CDE 考量市佔率缺乏實證支持，提供敏感度分析結果供參。

CDE 根據前述評論調整部份參數假設，試算可能的預算衝擊結果如下：

1. 若改採健保申報資料之統計結果，假設 penciclovir 逐年取代 acyclovir 原廠藥市場之 30% 到 50%，並假設 penciclovir 逐年取代 acyclovir 學名藥市場之 15% 到 25%，則前五年的預算衝擊介於 454 萬元到 1,190 萬元，且 penciclovir 的年度藥費未達適用價量協議（2 億元）的條件。
2. 若以廠商分析為基礎，加計 penciclovir 對 acyclovir 學名藥市場的影響，分析相關假設如下：(1) 以 2008 年到 2012 年相關藥物總量為基礎，扣除原廠藥部分，試算學名藥之平均年成長率，繼而估計學名藥 2013 年到 2017 年的銷售量；(2) 考慮相關學名藥的適應症較廣，假設 penciclovir 逐年取代學名藥的比例介於 15% 到 25%；(3) 考量學名藥支付價之變異，採用 2 公克包裝學名藥最高支付價格 47.8 元為憑，進行試算。分析結果顯示，若加計 penciclovir 對 acyclovir 學名藥市場的影響，估計前五年的預算衝擊介於 1,909 萬元到 5,266 萬元。
3. 若以廠商分析為基礎，試算市佔率上下調整 25% 之結果，若將第一年到第五年間的市場滲透率下修 25%，則逐年市佔率介於 23% 到 38%，歷年預算衝擊介於 114 萬元到 240 萬元；反之若將市場滲透率上修 25%，則逐年市佔率介於 38% 到 63%，歷年預算衝擊介於 190 萬元到 400 萬元間。

綜合上述，CDE 認為廠商估計略有低估之虞，其分析結果受到學名藥市場變化的影響甚巨。經 CDE 調整試算，基礎方案分析估計前五年的預算衝擊介於 454 萬元到 1,190 萬元，敏感度分析估計逐年預算衝擊之高估計值約介於 1,909

萬元到 5,266 萬元間；在前述試算中 penciclovir 的年度藥費皆未達適用價量協議（2 億元）的條件。

七、經濟評估結論

1. 回顧各國形成建議的經濟考量：加拿大 CADTH 建議不收載 penciclovir 作為復發性唇皰疹治療藥物，形成決策的經濟考量可能是 penciclovir 的單位藥費高於 acyclovir，但在形成決策之際缺乏證據支持其療效優越之處。
2. 關於核價參考品，CDE 綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因素，建議以 acyclovir 為可能的參考品選擇。進一步考慮我國健保收載藥品與給付規定，並列熱威樂素乳膏劑與樂舒怡唇疱疹乳膏兩項產品供醫、藥專家審議。
3. 在成本效益部分，未查獲在我國政策情境下評估 penciclovir 用於治療復發性唇皰疹的經濟評估或成本分析研究。
4. 在預算衝擊部分，CDE 認為廠商估計略有低估之虞，其分析結果受到學名藥市場變化的影響甚巨。經 CDE 調整試算，基礎方案分析估計前五年的預算衝擊介於 454 萬元到 1,190 萬元，敏感度分析估計逐年預算衝擊之高估計值約介於 1,909 萬元到 5,266 萬元間；在前述試算中 penciclovir 的年度藥費皆未達適用價量協議（2 億元）的條件。

參考資料

1. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. *Journal of Clinical Virology* 2012; 53(1): 6-11.
2. Opstelten W, Neven AK, Eekhof J. Treatment and prevention of herpes labialis. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1683-1687.
3. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J* 1975; 113(7): 627-630.
4. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 107-121.
5. Cunningham AL, Taylor R, Taylor J, Marks C, Shaw J, Mindel A. Prevalence of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in Australia: a nationwide population based survey. *Sexually transmitted infections* 2006; 82: 164-168.
6. Parks CG, Andrew ME, Blanciforti LA, Luster MI. Variation in the WBC differential count and other factors associated with reporting of herpes labialis: a population-based study of adults. *FEMS immunology and medical microbiology* 2007; 51: 336-343.
7. Spruance SL. Pathogenesis of herpes simplex labialis: experimental induction of lesions with UV light. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 366-368.
8. Stock C, Guill é n-Grima F, de Mendoza JH, Marin-Fernandez B, Aguinaga-Ontoso I, Krämer A. Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 885-890.
9. Lorette G, Crochard A, Mimaud V, Wolkenstein P, Stalder J-F, El Hasnaoui A. A survey on the prevalence of orofacial herpes in France: the INSTANT Study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 55: 225-232.
10. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 57: 737-763.
11. Spruance SL, Overall Jr JC, Kern ER, Krueger GG, Pliam V, Miller W. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy. *N Engl J Med* 1977; 297: 69-75.
12. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: part I superficial mucosal lesions. *Am Fam Physician* 2007; 75: 501-506.
13. Boyd MR, Safrin S, Kern ER. Penciclovir: a review of the spectrum of activity, selectivity, and cross resistance patent. *Antiviral Chem Chemother* 1993;

- 4(supplement 1): 3-11.
14. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2012. Accessed October 31, 2012.
 15. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>. Accessed October 31, 2012.
 16. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局. http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703. Accessed October 31, 2012.
 17. 藥品給付規定：第十章抗微生物劑. 行政院衛生署中央健康保險局. http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=713&webdata_id=2919. Accessed October 31, 2012.
 18. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). Penciclovir (Denavir™ - Novartis Consumer Health Canada Inc.) Indication: Recurrent Herpes Labialis (cold sores) in Adults . Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Denavir_e_April-26-2007.pdf. Published 2007. Accessed October 31, 2012.
 19. Raborn GW, Martel AY, Lassonde M, et al. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(3): 303-309.
 20. Lin L, Chen XS, Cui PG, et al. Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis: a randomized, double-blind, multicentre, aciclovir-controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2002; 13(2): 67-72.
 21. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277(17): 1374-1379.
 22. Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent herpes labialis: efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir (aciclovir). *Oral diseases* 2001; 7(1): 31-33.
 23. Malkin JE, Morand P, Malvy D, et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sexually transmitted infections* 2002; 78(3): 201-203.
 24. Parks CG, Andrew ME, Blanciforti LA, Luster MI. Variation in the WBC differential count and other factors associated with reporting of herpes labialis: a population-based study of adults. *FEMS immunology and medical microbiology* 2007; 51(2): 336-343.

25. Juhl D, Mosel C, Nawroth F, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in plasma of patients with primary but not with recurrent infection: implications for transfusion medicine? *Transfusion medicine (Oxford, England)* 2010; 20(1): 38-47.
26. Malvy D, Ezzedine K, Lancon F, et al. Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France: results of the HERPIMAX study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2007; 21(10): 1398-1403.
27. Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S, Ruszczyński S, Roujeau JC, Revuz J. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Archives of dermatology* 2003; 139(12): 1614-1619; discussion 1619.
28. Lorette G, Crochard A, Mimaud V, Wolkenstein P, Stalder JF, El Hasnaoui A. A survey on the prevalence of orofacial herpes in France: the INSTANT Study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 55(2): 225-232.
29. Pica F, Volpi A. Public awareness and knowledge of herpes labialis. *Journal of medical virology* 2012; 84(1): 132-137.

附錄

附錄表一、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20121031	#1 penciclovir OR Fenistil OR Vectavir OR Denavir #2 "Herpes Labialis"[Mesh] #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	2
EMBASE 1980-2012	20121031	#1 penciclovir OR Fenistil OR Vectavir OR Denavir #2(Herpes Simplex AND Labial) OR (Labial Herpes Simplex) OR (Cold Sore) OR (Cold Sores) OR (Sore AND Cold) OR (Sores AND Cold) OR (Fever Blister) OR (Blister AND Fever) OR (Blisters AND Fever) OR (Fever Blisters) #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3 filter publication type as 'article'	2
Cochrane Library 1800-2012	20121031	penciclovir OR Fenistil OR Vectavir OR Denavir Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20121031	penciclovir limited to 'NHS EED'	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20121031	penciclovir limited to '疹'	CEPS3 CETD0