

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Posanol Tablet 100mg

學名：posaconazole

事由：

衛生福利部中央健康保險署委請財團法人醫藥品查驗中心，就美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司建議將治療侵入性麴菌病之新劑型新藥 Posanol 錠劑(100 毫克)納入健保給付乙案，協助提供醫療科技評估資料，以供健保署研議後續事宜。

完成時間：民國 104 年 2 月 16 日

---

---

### 評估摘要

#### 一、療效評估結論

1. 本案申請藥品新劑型新藥 Posanol 錠劑，另有口服懸液劑劑型。查驗中心曾於 100 年 4 月 12 日和 103 年 4 月 28 日完成「Posanol 口服懸液劑」醫療科技評估報告兩份，其一乃針對 Posanol 口服懸液劑之三項適應症納入健保給付進行醫療科技評估，其二係針對廠商建議將 Posanol 口服懸液劑擴增給付範圍於急性骨髓性白血病(AML)或高危險骨髓再生不良症候群(MDS)病人接受誘導化學治療而引起長期嗜中性白血球減少症者之預防侵入性黴菌感染進行醫療科技評估，此擴增適應症之健保給付申請仍在審議中。
2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：  
加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 以及英國 NICE，均查無與 posaconazole 錠劑相關之醫療科技評估報告。
3. 相對療效與安全性實證資料來自於電子資料庫文獻搜尋所得兩篇文獻結果
  - (1) Jung 等人(2014)的研究，針對白血病人分析轉換不同 posaconazole 劑型治療的臨床表現。不同劑型是由 posaconazole 口服懸液劑 (400 毫克一天兩次或 200 毫克一天四次)改為錠劑 (300 毫克一天一次)治療，於治療七天後之 posaconazole 血中濃度結果進行分析。共納入 12 位病人研究，25%病人接受 posaconazole 做為預防之用、75%病人則接受黴菌感染之治療。預設目標之 posaconazole 血漿濃度標準(target serum posaconazole level)定義為：(a)用於「預防」目的時濃度大於 700 ng/ml，(b)用於「治療」目的時濃度大於 1,000 ng/ml。研究結果發現服用 posaconazole 錠劑和口服懸液劑，藥品血中濃度達到預防感染(>700 ng/ml)的比例分別為 97%和 57%，達到治療目標(>1,000 ng/ml)的比例分別為 83%和 24%。病人在接受錠劑治療時，其 posaconazole 血漿濃度中位數較接受口服懸液劑時為高。本試驗病人並未因 posaconazole 血漿濃度升高而經驗到 treatment-limiting 的肝毒性副作用。
  - (2) Percival 等人(2014)的研究，主要對於 posaconazole 不同劑型間的藥物動力學

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表現差異進行研究。結果發現，藥物動力學模型顯示緩釋劑型服用超過 400 毫克時(以每日兩次方式服用)，可能會超過其藥物安全標準。此外，緩釋錠劑提供持續穩定且較高的體內濃度，減少不同個體內藥物動力學和藥效學的差異(inter-subject variability)，並降低食物對藥物吸收的影響。

4. 本案建議者(廠商)的預算影響分析分別就 (1)侵入性黴菌症二線治療、(2)HSCT 植體宿主反應預防感染、以及(3)AML 或 MDS 病患使用誘導性化療之預防感染進行試算。健保目前已給付前兩項適應症於 Posaconazole 內服液劑(給付規範為 10.6.10.Posaconazole 內服液劑)，第三項尚在申請中。廠商估算若本品納入健保給付，未來 5 年內適應症(1)~(3) 每年分別會約有 30~40 人、20~30 人以及 250~730 人使用(總計約 300~800 人)，依廠商申請價格估算總藥費支出約 5200 萬元~1.17 億元，財務影響約為 1300 萬元~3300 萬元。查驗中心認為廠商預算影響分析之架構未說明錠劑(本品)和口服懸液劑未來的市場變化情形，且部份參數誤植及未考慮時效性，因此預算影響結果具有不確定性。
5. 查驗中心依據廠商所提供預算影響分析架構，在校正部分參數疑義重新分析後，結果顯示無論選擇口服懸液劑或錠劑，使用 posaconazole 產品之總病人數約為 300~810 人，年度藥費約為 5350 萬~1.22 億。預算影響部份，於適應症一或適應症二，在廠商建議給付價會使本品每療程費用皆高於口服懸液劑的情況下，本品勢必會帶來預算影響，但兩項產品未來的市場變化情形較難預估，查驗中心無法提供進一步的試算；惟若本品核價低於或與本品相近時則不會為健保帶來預算影響。於第三項適應症部份，目前尚未有任何產品給付，故年度藥費即為預算影響，然因誘導化學治療的定義未明，而具有較高的不確定性。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、 背景

查驗中心於 2011 年 4 月 12 日與 2014 年 4 月 28 日分別完成「波賽特口服懸液劑」醫療科技評估報告兩份。第一份報告係針對 posanol 口服懸液劑之三項適應症納入健保給付進行醫療科技評估。第二份報告則係針對廠商建議將 posanol 口服懸液劑擴增給付範圍於「急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)或高危險骨髓再生不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症，使用 posanol 來預防侵入性黴菌感染，最多給付 2 次誘導性化療療程，每次療程投予 posanol 預防，以一個月為限。」進行醫療科技評估；此擴增適應症之健保給付申請仍在審議中。

此次廠商提出之健保給付申請為 posanol 錠劑 (delayed release/oral tablet)，主管機關許可之適應症內容請參閱表一。

表一 Posanol 口服懸液劑與錠劑之許可適應症及健保給付對照表

Posanol 口服懸液劑(40mg/ml)	Posanol 錠劑(100mg)
適應症	適應症
<ol style="list-style-type: none"> <li>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>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>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</li> </ol>	<p>(依據民國 103 年 8 月 22 日部授食字第 1026006250 號書函)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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>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> </ol> <p>Posaconazole 錠劑不適用於口咽念珠菌感染治療。有關口咽念珠菌感染治療，請參閱 posaconazole 口服懸液劑的仿單。</p>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

長期嗜中性白血球減少症。	
健保給付範圍	申請健保給付之範圍
<p>10.6.10.Posaconazole 內服液劑：</p> <p>1.限下列條件之一使用：</p> <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)用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重 (grade III、IV)急性植體宿主反應(acute graft versus host reaction, GVHD)，而接受高劑量免疫抑制劑 (prednisolone 使用劑量超過 0.8mg/kg/day)治療之 13 歲以上高危險病人，做為預防侵入性黴菌感染，使用期間以 3 個月為限。</p> <p>2.使用本藥須經感染症專科醫師會診確認需要使用，申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。</p>	<p>(申請中，廠商建議給付條件如下。)</p> <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. 用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重 (grade III、IV)急性植體宿主反應(acute graft versus host reaction, GVHD)，而接受高劑量免疫抑制劑 (prednisolone 使用劑量超過 0.8mg/kg/day)治療之 13 歲以上高危險病人，做為預防侵入性黴菌感染，使用期間以 3 個月為限。</p> <p>3. 急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML)或高危險骨髓再生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS)病人接受誘導化學治療而引起長期嗜中性白血球減少症，使用 Posanol 來預防侵入性黴菌感染，最多給付 2 次誘導性化學療程，每次療程投予 Posanol 預防，以一個月為限。</p>

## 二、療效評估

### 1. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等機構之醫療科技評估報告

在加拿大 CADTH[1]、pCODR[2]、澳洲 PBAC[3]、英國 NICE[4]等機構網頁，鍵入關鍵字“posaconazole”後，並未搜尋到劑型屬於錠劑之評估報告可供參考。惟於澳洲衛生部網頁，搜尋到 2015 年 3 月份 PBAC 會議議程一份，其內容顯示廠商提出 posaconazole 錠劑之給付申請，並建議給付範圍等同其

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

口服懸液劑之給付範圍[3]。

### 2. 其他醫療科技評估組織

#### ■ 蘇格蘭藥物委員會(SMC)之醫療評估報告

在 SMC 網頁，鍵入關鍵字“posaconazole”後，共搜尋到三筆資料，其中，與 posaconazole 錠劑相關者僅有一篇[5]。其內容重點如下：

#### (1). 委員會評估的適應症

##### A. 用於治療下列之成人黴菌感染：

- (A) 對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效或不能忍受之侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 成年病人。
- (B) 對 amphotericin B 治療無效或不能忍受之新月菌症 (Fusariosis) 成年病人。
- (C) 對 itraconazole 治療無效或不能忍受之著色芽生菌病 (chromoblastomycosis) 以及足分支菌病 (mycetoma) 成年病人。
- (D) 對 amphotericin B、itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之球黴菌症 (Coccidioidomycosis) 成年病人。

##### B. 用於預防下列病人之侵入性黴菌感染：

- (A) 急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 或高危險骨髓再生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 病人接受誘導化學治療而引起長期嗜中性白血球減少症，有高風險罹患侵入性黴菌感染者。
- (B) 用於接受造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 因發生植體宿主反應 (graft versus host disease, GVHD) 而接受高劑量免疫抑制劑，有高風險罹患侵入性黴菌感染者。

#### (2). 委員會建議

基於廠商之簡要送審資料 (abbreviated submission)，委員會建議給付 posaconazole 錠劑「用於有麴菌病感染 (*Aspergillus* infection) 特殊風險者，或者，當地微生物學家或感染科專家認為無法耐受 itraconazole 或 fluconazole 治療者」。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

委員會認為病人接受 posaconazole 治療後，服用錠劑病人的藥品血漿濃度較服用口服懸液劑病人的血漿濃度為高，因此，這兩種劑型不能直接互相取代使用(not to be used interchangeably)。當做為「治療」目的使用時，posaconazole 錠劑可以節省成本(cost saving)，但是，做為「預防」目的使用時，則錠劑的費用顯著高於口服懸液劑。

### 3. 電子資料庫文獻搜尋

#### (1). 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群(population)、治療方法(intervention)、療效對照品(comparator)、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：

<b>Population</b>	納入條件：未設定 排除條件：未成年病人
<b>Intervention</b>	posaconazole 錠劑
<b>Comparator</b>	posaconazole 其他劑型
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	(1). 系統性文獻回顧類 (2). 臨床試驗類(僅針對不同劑型間比較者)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 1 月 20 日，以 (posaconazole) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

#### (2) 搜尋結果

##### A. The Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字“posaconazole”後，共獲得 88 筆資料。如果將關鍵字修改為“posaconazole tablet”後，共獲得八筆[6-13]臨床試驗文獻。經過逐筆標題與摘要閱讀，這些文獻多為藥物動力學試驗，並沒有 posaconazole 不同劑型間的比較試驗可供參考。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### B. PubMed

在 PubMed 網頁下，經鍵入關鍵字“posaconazole”後，共獲得 1531 筆資料。如果將關鍵字修改為“posaconazole tablet”後，共獲得 24 筆資料。經過逐筆標題與摘要閱讀，共有兩篇[14, 15]文獻提及 posaconazole 不同劑型的表現被納入分析<sup>1</sup>。

### C. Embase

在 Embase 網頁下，經鍵入關鍵字“posaconazole”後，共獲得 4814 筆資料。如果將關鍵字修改為“posaconazole tablet”後，共獲得 43 筆資料。經過逐筆標題與摘要閱讀，共有兩篇[15, 16]文獻提及 posaconazole 不同劑型的表現被納入分析<sup>2</sup>。

### D. 電子資料庫文獻搜尋結果總結

在 The Cochrane Library、PubMed 以及 Embase 網頁下，經鍵入關鍵字“posaconazole tablet”後，共獲得 75 筆資料。經過逐筆標題與摘要閱讀，共有三篇[14-16]文獻提及 posaconazole 不同劑型的表現被納入分析。惟其中一篇[14]文獻無法獲得全文予以排除，以下將重點摘要納入的兩篇研究內容以供參考。

(A) “Switching from posaconazole suspension to tablets increases serum drug levels in Leukemia patients without clinically relevant hepatotoxicity” [15]

Jung 等人於 2014 年 11 月在 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 期刊發表的研究。基於目前尚無任何研究探討病人由 posaconazole 口服懸液劑轉為錠劑使用的情況，因此，作者針對白血病人分析他們轉換不同 posaconazole 劑型的臨床表現。所有作者皆揭露他們與廠商的利益衝突關係。

病人資料源自於 The University of Texas Anderson Cancer Center 醫院。主要收納年齡大於 18 歲之成年癌症病人，於 2013 年 12 月至 2014 年 1 月間，將其 posaconazole 口服懸液劑治療 (400 毫克一天兩次或 200 毫克一天四次)改為錠劑治療(300 毫

<sup>1</sup> 其餘被排除之 22 篇文獻多為藥物動力學試驗、posaconazole phase 1 臨床試驗或者以動物為研究對象之試驗。

<sup>2</sup> 此處所排除之 41 篇文獻多為藥物動力學試驗、posaconazole phase 1 臨床試驗、以動物為研究對象之試驗，或者，為 posaconazole 與其他藥物合併治療之研究。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

克一天一次)者。所有病人之血液 posaconazole 濃度係由高效能液相層析法(High performance liquid chromatography, HPLC)進行分析。Posaconazole 之濃度數據是在病人接受治療七天後獲得之結果，亦即無論口服懸液劑或錠劑此時應已達到藥物濃度之穩定階段；預設目標之 posaconazole 血漿濃度標準(target serum posaconazole level)定義為：(1)用於「預防」目的時濃度大於 700 ng/ml，(2)用於「治療」目的時濃度大於 1,000 ng/ml。

共有 12 位白血病人符合上述條件被納入研究，其中，六位病人嗜中性白血球低下<sup>4</sup>。五位病人接受過造血幹細胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)、三位病人有移植體抗宿主疾病(Graft-versus-host disease; GvHD)。年齡中位數 58 歲(範圍 25~73 歲)、67%為男性，25%病人接受 posaconazole 做為預防之用、75%病人則做為黴菌感染治療之用。

共有 21 份口服懸液劑之濃度數據以及 30 份錠劑濃度數據進入分析，達到血漿濃度定義之結果如表二所示：

表二 達到預設目標 posaconazole 血漿濃度標準的比例

	達到血漿濃度標準之比例 (%)	
	Posaconazole 口服懸液劑	Posaconazole 錠劑
做為「預防」用途 達到目標血漿濃度 (> 700 ng/ml)	12/21 (57%)	29/30 (97%)
做為「治療」用途 達到目標血漿濃度 (>1000 ng/ml)	5/21 (24%)	25/30 (83%)
口服懸液劑與 錠劑相互比較 <sup>5</sup>	病人在接受錠劑治療時，其 posaconazole 血漿濃度中位數較接受口服懸液劑時為高(1910ng/ml vs. 748ng/ml, p<0.01)。這些病人自口服懸液劑轉為錠劑治療時，血漿 posaconazole 濃度顯著上升(p<0.01)。眾所周知 GvHD、腹瀉與抑制胃酸分泌藥物皆會降低 posaconazole 口服懸液劑在血漿的濃度，但是，這些因素卻不會使得錠劑在血漿的濃度(中位數)降低至 1000ng/dl 以下(p>0.05)。	

<sup>4</sup> 指病人之絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count, ANC) < 500/ $\mu$ l。

<sup>5</sup> 此處所顯示之結果源自於 9 位病人，所排除之三位病人數據係因血漿濃度過早測量或者數據遺失。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者總結研究結果發現，將 posaconazole 口服懸液劑治療轉為錠劑治療可以增加病人血漿之 posaconazole 濃度，而這個結論也與先前發表之試驗結果相近(包括一篇針對健康受試者的試驗以及一篇針對白血病人的 1B 期試驗)。本試驗病人並未因 posaconazole 血漿濃度升高而經驗到 treatment-limiting 的肝毒性副作用。整體而言，針對重症病人之黴菌感染，使用 posaconazole 錠劑治療會較口服懸液劑有較佳的人體吸收表現。

### (B) “Update on posaconazole pharmacokinetics: Comparison of old and new formulations” [16]

Percival 等人於 2014 年 3 年在 Current Fungal Infection Reports 期刊發表的研究，主要說明 posaconazole 不同劑型間的藥物動力學表現差異。所有作者皆揭露他們與廠商的利益衝突關係。

作者於文獻當中分別討論 posaconazole 錠劑、口服懸液劑、緩釋錠劑以及靜脈注射劑型(IV formulation)的藥物動力學表現以及臨床結果。其中，有以下幾點值得注意：

- 藥物動力學模型結果顯示，緩釋劑型服用超過 400 毫克時(以每日兩次方式服用)，可能會超過其藥物安全標準。
- 緩釋錠劑與膠囊劑型提供了持續穩定且較高的體內濃度、減少不同個體內藥物動力學和藥效學的差異(inter-subject variability)，並降低食物對藥物吸收的影響。但是，這些改善是否有轉化為治療成果目前仍未知。
- 緩釋錠劑有一項侷限之處是，即無法剝半、壓碎或咀嚼，使得部分病況嚴重無法整顆吞服緩釋錠劑的病人不能使用此種劑型。
- 針對無法使用或不耐受口服劑型的病人，靜脈注射劑型將提供另外的選擇<sup>6</sup>。

#### 4. 療效評估結論

##### (1). 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等機構之醫療科技評估報告

<sup>6</sup> 經查證，美國食品藥物管理局於 2014 年 3 月核准靜脈注射劑型上市[17]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在加拿大 CADTH、pCODR、澳洲 PBAC、英國 NICE 等機構網頁，鍵入關鍵字“posaconazole”後，並未搜尋到劑型屬於錠劑之評估報告可供參考。惟於澳洲衛生部網頁，搜尋到 2015 年 3 月份 PBAC 會議議程一份，其內容顯示廠商提出 posaconazole 錠劑之給付申請，並建議給付範圍等同口服液劑之給付範圍。

### (2). 蘇格蘭藥物委員會(SMC)之醫療科技評估報告

基於廠商之簡要送審資料(abbreviated submission)，委員會建議給付 posaconazole 錠劑「用於有麴菌病感染(*Aspergillus* infection)特殊風險者，或者，當地微生物學家或感染科專家認為無法耐受 itraconazole 或 fluconazole 治療者」。

委員會認為病人接受 posaconazole 治療後，服用錠劑病人的藥品血漿濃度較服用口服液劑病人的血漿濃度為高，因此，這兩種劑型不能直接互相取代使用(not to be used interchangeably)。當做為「治療」目的使用時，posaconazole 錠劑可以節省成本(cost saving)，但是，做為「預防」目的使用時，則錠劑的費用顯著高於口服懸液劑。

### (3). 電子資料庫文獻搜尋

在 The Cochrane Library、PubMed 以及 Embase 網頁下，經鍵入關鍵字“posaconazole tablet”後，共獲得 75 筆以英文發表的文獻。經過逐筆標題與摘要閱讀，共有三篇[14-16]文獻提及 posaconazole 不同劑型的表現被納入分析。惟其中一篇[14]2015 年發表的文獻，無法找到全文被排除。另外兩篇發表於 2014 年的文獻內容重點如下：

A. Jung 等人於 2014 年 11 月在 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 期刊發表的研究，作者針對白血病人分析他們轉換不同 posaconazole 劑型的臨床表現。

病人資料源自於 The University of Texas Anderson Cancer Center 醫院。主要收納年齡大於 18 歲之成年癌症病人，於 2013 年 12 月至 2014 年 1 月間，將其 posaconazole 口服懸液劑治療(400 毫克一天兩次或 200 毫克一天四次)改為錠劑治療(300 毫克一天一次)者。所有病人之血液 posaconazole 濃度係由高效能液相層析法(HPLC)進行分析，posaconazole 之濃度數據是在病人接受治療七天後獲得之結果。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

共有 12 位白血病人符合上述條件被納入研究，年齡中位數 58 歲(範圍 25~73 歲)、67% 為男性，25% 病人接受 posaconazole 做為預防之用、75% 病人則做為黴菌感染治療之用。用於分析的數據包括 21 份口服懸液劑的濃度以及 30 份錠劑濃度數據。預設目標之 posaconazole 血漿濃度標準(target serum posaconazole level)定義為：(1)用於「預防」目的時濃度大於 700 ng/ml，(2)用於「治療」目的時濃度大於 1,000 ng/ml。研究結果發現服用 posaconazole 錠劑和口服懸液劑，藥品血中濃度達到預防感染(>700 ng/ml)的比例分別為 97% 和 57%，達到治療目標(>1,000 ng/ml)的比例分別為 83% 和 24%。

作者總結研究結果發現，將 posaconazole 口服懸液劑治療轉為錠劑治療可以增加病人血漿之 posaconazole 濃度，而這個結論也與先前發表之試驗結果相近。本試驗病人並未因 posaconazole 血漿濃度升高而經驗到 treatment-limiting 的肝毒性副作用。整體而言，針對重症病人之黴菌感染，使用 posaconazole 錠劑治療會較口服懸液劑有較佳的人體吸收表現。

B. Percival 等人於 2014 年 3 年在 Current Fungal Infection Reports 期刊發表的研究，主要說明 posaconazole 不同劑型(錠劑、口服懸液劑、緩釋錠劑、靜脈注射劑型)間的藥物動力學表現差異。相關內容有以下幾點值得注意：

- 藥物動力學模型結果顯示，緩釋劑型服用超過 400 毫克時(以每日兩次方式服用)，可能會超過其藥物安全標準。
- 緩釋錠劑與膠囊劑型提供了持續穩定且較高的體內濃度、減少不同個體內藥物動力學和藥效學的差異(inter-subject variability)，並降低食物對藥物吸收的影響。但是，這些改善是否有轉化為治療成果目前仍未知。
- 緩釋錠劑有一項侷限之處是，即無法剝半、壓碎或咀嚼，使得部分病況嚴重無法整顆吞服緩釋錠劑的病人不能使用此種劑型。
- 針對無法使用或不耐受口服劑型的病人，靜脈注射劑型(IV formation)將提供另外的選擇。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一)、 成本效益評估

##### 1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

##### 2. 其他經濟評估報告

於 2015 年 2 月 3 日止無查獲加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等機構之醫療科技評估報告，蘇格蘭藥物委員會(SMC) 於 2014 年 9 月 5 日公布 posaconazole 100mg 錠劑之醫療科技評估報告，詳細內容可參考前文療效評估章節。針對經濟部份，SMC 表示本品當做為「治療」目的使用時，posaconazole 錠劑可以節省成本(cost saving)，但是，做為「預防」目的使用時，則錠劑的費用顯著高於口服懸液劑，惟各國決策情境不同，結果不一定能外推於我國本土情境。

查驗中心進一步搜尋 CRD/Cochrane/PubMed，以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

<b>Population</b>	納入條件：未設定 排除條件：未成年病人
<b>Intervention</b>	posaconazole 錠劑
<b>Comparator</b>	未限制
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only) .

依照上述之 PICOS，於 2015 年 2 月 3 日進行搜尋(搜尋策略請見附錄表二)，未蒐集到任何以 posaconazole 錠劑作為介入藥品之經濟評估分析。

##### 3. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者共提供 3 篇經濟評估文獻[18-20]，Al-Badriyeh 等(2010)和

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Michallet 等(2011)針對 AML 病患使用 posaconazole 和 voriconazole[18]或是傳統azole 類抗真菌劑(itraconazole/fluconazole) [19]預防侵入性黴菌症進行成本效益分析，然而模式評估之 posaconazole 皆為口服懸液劑產品。Luong 等(2013)為一篇系統性文獻回顧文章，作者所蒐集之 posaconazole 文獻所使用的療效證據皆源自於口服懸液劑的臨床試驗[21, 22]。

### (二)、 財務影響

本案建議者(廠商)的預算影響分析分別就 3 項建議給付適應症(詳見表一)進行試算，以下簡稱(1)侵入性黴菌症二線治療、(2)HSCT 植體宿主反應預防感染、以及(3)AML 或 MDS 病患使用誘導性化療之預防感染。健保目前已給付前兩項適應症於 Posaconazole 內服液劑(給付規範為 10.6.10.Posaconazole 內服液劑)，第三項尚在申請中。廠商估算若本品納入健保給付，未來 5 年內適應症(1)~(3)每年分別會約有 30~40 人、20~30 人以及 250~730 人使用，依廠商申請價格估算總藥費支出約 5200 萬元~1.17 億元，廠商假設本品將取代口服懸液劑產品，因本品價格較高，將造成財務影響約為 1300 萬元~3300 萬元。以下分就三項適應症說明：

#### 1. 侵入性黴菌症二線治療

- (1) 適用族群人數：廠商依據經建會 99 年所發佈 2010~2060 年台灣人口推計：中推估、文獻預估罹患侵入性黴菌症病人數和使用一線治療 voriconazole 後無效或無法忍受副作用者之參數預估可能會使用本品的病人數。
- (2) 使用本品人數：假設上述病患未來 5 年內僅有部份比例會接受本品治療。
- (3) 使用療程：依據仿單和健保給付規定，以每日使用 20 ml，使用期間以 180 天估算。
- (4) 藥費和預算影響：將使用本品人數乘上使用療程，若以廠商建議價格計算，年度藥費介於 1600 萬元~2150 萬元，廠商並假設若使用本品族群原本係使用口服懸液劑，則將為健保帶來 150 萬元~200 萬元的藥費預算影響。

#### 2. HSCT 植體宿主反應預防感染

- (1) 適用族群人數：廠商依據中華民國血液及骨髓移植學會 2012 年報取得每年造血幹細胞移植接受者病人數，並以平均值估算假設未來五年適用族群病人數。依據專家意見和文獻估算嚴重 GvHD 人數約為 10%。
- (2) 使用本品人數：假設上述病患未來 5 年內僅有部份比例會接受本品治療。
- (3) 使用療程：依據仿單和健保給付規定，以每日使用 15 ml，使用期間以 3 個月估算。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (4) 藥費和預算影響：將使用本品人數乘上使用療程，若以廠商建議價格計算，年度藥費介於 640 萬元~850 萬元，廠商並假設若使用本品族群原本係使用口服懸液劑，則將為健保帶來 200 萬元~300 萬元的藥費預算影響。
3. AML 或 MDS 病患使用誘導性化療之預防感染
- (1) 適用族群人數：AML 僅考慮新發個案，參數以台灣癌症登記資料作為依據，以線性迴歸外推未來每年新發個案人數。MDS 則同時考慮新發個案以及盛行個案，依據專家意見假設 MDS 存活中位數為 3.5 年，並搭配癌症登記申報人數來推估各年病患人數。
- (2) 使用本品人數：以民國 100 年癌症登記年報，推估有 73.98% 的 AML 病患接受化學治療，以及民國 99 年和民國 100 年平均有 18.97% 的 MDS 病患接受化學治療。假設上述病患未來 5 年內僅有部份比例的病患會接受本品治療。
- (3) 使用療程：依據 NCCN 指引和專家意見，廠商建議健保給付規定為最多給付 2 次誘導性化療療程，每次療程以 1 個月為限。廠商推估 AML/MDS 病患接受 1 次誘導性化學治療者佔 70%；接受 2 次誘導性化學治療者佔 30%。
- (4) 使用金額：將使用本品人數乘上使用療程的比例和天數，若以廠商建議價格計算，年度藥費介於 2950 萬元~8800 萬元，廠商並假設若使用本品族群原本係使用口服懸液劑，則將為健保帶來 940 萬元~2800 萬元的藥費預算影響。

查驗中心針對廠商前述假設評論如下：

1. 廠商預算影響分析之架構未說明錠劑(本品)和口服懸液劑未來的市場變化情形，僅分析可能的病人族群全部使用錠劑或是全部使用口服懸液劑來估算本品藥費和預算影響，因此廠商所提供預算影響分析結果，於前兩項適應症應解讀為本品全面取代口服懸液劑可能的藥費費用與預算影響。第三項適應症部份，由於口服懸液劑尚在申請健保給付階段，因此本品之年度藥費即為預算影響。
2. 部分參數未注意正確性與時效性，如：口服懸液劑之藥費計算瓶數時應考慮採無條件進位法到下一個整數、錠劑之藥費計算應注意起始劑量與維持劑量不同、民國100年癌症登記年報AML病患接受化學治療比例誤植男性數據、或是人口推計可參採國家發展委員會所公布中華民國人口推計103至150年之最新資訊等。此外，在第三項適應症依據專家意見假設誘導性化學治療的療程次數與比例部份，因未有清楚說明誘導性化學治療的定義，而易使預算分析具有較大的不確定性。
3. 綜合上述，查驗中心依據廠商所提供預算影響分析架構，在校正部分參數疑義重新分析後，結果顯示無論選擇口服懸液劑或錠劑，使用 posaconazole 產品之總病人數約為300~810人，年度藥費約為5350萬~1.22億（各項適應症結

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

果詳見表三)。預算影響部份，於適應症一或適應症二，在廠商建議給付價會使本品每療程費用皆高於口服懸液劑的情況下，本品勢必會帶來預算影響，但未來兩項產品的市場變化情形若要推估有相當難度；惟若本品核價低於口服懸液劑或與口服懸液劑相近時則不會為健保帶來預算影響。於第三項適應症部份，目前尚未有任何產品給付，故年度藥費即為預算影響，然因誘導化學治療的定義未明，而具有較高的不確定性。

表三、廠商與查驗中心於不同適應症之年度使用人數、藥費與預算影響結果

適應症	廠商預估 <sup>a</sup>			查驗中心敏感度分析	
	人數	年度藥費 (萬元)	預算影響	人數	年度藥費 (萬元)
(1)侵入性黴菌症二線治療	30~40	1600~2150	150~200	30~40	1620~2160
(2)HSCT 植體宿主反應預防感染	20~30	650~850	200~300	20~30	650~870
(3)AM/MDS 病患使用誘導性化療之預防感染	250~730	2950~8800	950~2800	250~740	3080~ 9200
總人數	300~800	5200 萬 ~1.18 億元	1300~3300	300~810	5350 萬 ~ 1.22 億元

<sup>a</sup>所有數據表示第一年~第五年。

### (三)、 經濟評估結論

1. 建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 未搜尋到加拿大CADTH、澳洲PBAC、英國NICE等機構關於posaconazole錠劑之醫療科技評估報告。蘇格蘭藥物委員會SMC表示本品當做為「治療」目的使用時，posaconazole錠劑可以節省成本(cost saving)，但是，做為「預防」目的使用時，則錠劑的費用顯著高於口服懸液劑，惟各國決策情境不同，其決定不一定能外推於我國本土情境。
3. 本案建議者（廠商）的預算影響分析分別就 (1)侵入性黴菌症二線治療、(2)HSCT植體宿主反應預防感染、以及(3)AML或MDS病患使用誘導性化療之預防感染進行試算。健保目前已給付前兩項適應症於Posaconazole內服液劑（給付規範為10.6.10.Posaconazole內服液劑），第三項尚在申請中。廠商估算若本品納入健保給付，未來5年內適應症(1)~(3) 每年分別會約有30~40人、20~30人以及250~730人使用（總計約300~800人），依廠商申請價格估算總藥費支出約5200萬元~1.17億元，財務影響約為1300萬元~3300萬元。查驗

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中心認為廠商預算影響分析之架構未說明錠劑(本品)和口服懸液劑未來的市場變化情形，且部份參數誤植及未考慮時效性，因此預算影響結果具有不確定性。

4. 查驗中心依據廠商所提供預算影響分析架構，在校正部分參數疑義重新分析後，結果顯示無論選擇口服懸液劑或錠劑，使用posaconazole產品之總病人數約為300~810人，年度藥費約為5350萬~1.22億。預算影響部份，於適應症一或適應症二，在廠商建議給付價會使本品每療程費用皆高於口服懸液劑的情況下，本品勢必會帶來預算影響，但兩項產品未來的市場變化情形較難預估，查驗中心無法提供進一步的試算；惟若本品核價低於或與本品相近時則不會為健保帶來預算影響。於第三項適應症部份，目前尚未有任何產品給付，故年度藥費即為預算影響，然因誘導化學治療的定義未明，而具有較高的不確定性。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Planer JD, Hulverson MA, Arif JA, Ranade RM, Don R, Buckner FS. Synergy testing of FDA-approved drugs identifies potent drug combinations against *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(7): e2977.
2. Gedik H, Simsek F, Yildirmak T, et al. Primary or secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies: efficacy and damage. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 305-312.
3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Agenda - March 2015 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. [www.pbs.gov.au/indus...a/pdf/pbac-meeting-agenda-march-2015.docx](http://www.pbs.gov.au/indus...a/pdf/pbac-meeting-agenda-march-2015.docx) Published 2015. Accessed Jan. 19th 2015.
4. Chatelain E. Chagas Disease Drug Discovery: Toward a New Era. *J Biomol Screen* 2015; 20(1): 22-35.
5. Sung AH, Marcella S, Xie Y. An Update to the Cost-Effectiveness of Posaconazole versus Fluconazole or Itraconazole in the Prevention of Invasive Fungal Disease among Neutropenic Patients in the United States. *J Med Econ* 2014: 1-14.
6. Krishna G, Parsons A, Kantesaria B, Mant T. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. *Journal* 2007; 23(3): 545-552. DOI: 10.1185/030079906X167507. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/068/CN-00641068/frame.html>.
7. Krishna G, Ma L, Martinho M, Preston RA, O'Mara E. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *Journal* 2012; 67(11): 2725-2730. DOI: 10.1093/jac/dks268. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/441/CN-00848441/frame.html>.
8. Krishna G, Ma L, Martinho M, O'Mara E. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Journal* 2012; 56(8): 4196-4201. DOI: 10.1128/AAC.00222-12. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/568/CN-00848568/frame.html>.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

9. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Journal* 2004; 57(2): 218-222. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/667/CN-00471667/frame.html>.
10. Elewski B, Pollak R, Ashton S, Rich P, Schlessinger J, Tavakkol A. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. *Journal* 2012; 166(2): 389-398. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10660.x. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/289/CN-00841289/frame.html>.
11. Krishna G, Sansone-Parsons A, Kantesaria B. Drug interaction assessment following concomitant administration of posaconazole and phenytoin in healthy men. *Journal* 2007; 23(6): 1415-1422. DOI: 10.1185/030079907X187937. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/653/CN-00705653/frame.html>.
12. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Journal* 2003; 47(9): 2788-2795. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/136/CN-00440136/frame.html>.
13. Wexler D, Courtney R, Richards W, Banfield C, Lim J, Laughlin M. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *Journal* 2004; 21(5): 645-653. DOI: 10.1016/j.ejps.2004.01.005. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/269/CN-00489269/frame.html>.
14. McKeage K. Posaconazole: A Review of the Gastro-Resistant Tablet and Intravenous Solution in Invasive Fungal Infections. *Drugs* 2015.
15. Jung DS, Tverdek FP, Kontoyiannis DP. Switching from posaconazole suspension to tablets increases serum drug levels in leukemia patients without clinically relevant hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(11): 6993-6995.
16. Percival KM, Bergman SJ. Update on posaconazole pharmacokinetics: Comparison of old and new formulations. *Current Fungal Infection Reports*

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- 2014; 8(2): 139-145.
17. Drug@FDA (FDA approved drug products) - Drug details. U.S. Food and Drug Administration.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Published 2014. Accessed Jan. 26th 2015.
  18. Al-Badriyeh D, Slavin M, Liew D, et al. Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole versus posaconazole for antifungal prophylaxis in acute myeloid leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(5): 1052-1061.
  19. Michallet M, Gangneux JP, Lafuma A, et al. Cost effectiveness of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in acute leukaemia patients for the French healthcare system. *J Med Econ* 2011; 14(1): 28-35.
  20. Luong ML, Husain S, Rotstein C. Pharmacoeconomic assessment of therapy for invasive aspergillosis. *Mycoses* 2013; 56(3): 338-349.
  21. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 2007; 356(4): 335-347.
  22. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine* 2007; 356(4): 348-359.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	20150120	'posaconazole'	88
		'posaconazole tablet'	8
1800-2015			
PubMed	20150120	"posaconazole"[Supplementary Concept] OR "posaconazole"[All Fields]	1531
		("posaconazole"[Supplementary Concept] OR "posaconazole"[All Fields]) AND ("tablets"[MeSH Terms] OR "tablets"[All Fields] OR "tablet"[All Fields])	24

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄表二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2015	20150203	#1 (posaconazole) OR noxafil #2 (cost) OR costs #3 #1 AND #2	66
Cochrane Library 1800-2015	20150203	posaconazole Limited to 'economic evaluation'	20
NHS Center for Reviews and Dissemination	20150203	posaconazole limited to 'NHS EED'	20