

鼎腹欣膜衣錠 200 毫克 (DIFICID)

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	Dificid film-coated tablets 200mg	成分	Fidaxomicin
廠商名稱	台灣浩鼎生技股份有限公司		
	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	Fidaxomicin 200mg /膜衣錠		
衛生署許可適應症	困難梭狀桿菌相關腹瀉 (C. difficile-associated diarrhea; CDAD)		
廠商申請健保給付之適應症內容	第一線藥物治療困難梭狀桿菌腹瀉(CDAD)失敗或復發後使用		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商建議療程	每日劑量： (1)一般劑量：連續 10 天，每天兩次，每次口服一顆 200 毫克 DIFICID 錠。 (2)最大劑量：400 毫克		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議以 vancomycin 做為本品之參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：均無相關給付建議。
- 三、 相對療效及安全性：

- 根據兩份雙盲隨機分派試驗(101.1.C.003 & 101.1.C.004)結果顯示，對於輕至重

度的困難梭狀桿菌感染病人，fidaxomicin 的治療成效不劣於(non-inferior) vancomycin，在藥物相關副作用方面，兩者的表現相當。然而，在降低病人感染復發方面，fidaxomicin 可能表現較佳。

- 系統性文獻回顧最終納入分析之 Drekonja 等人、Nelson 等人和 Butler 等人的三篇文獻結果顯示[16, 34, 39]，在臨床療效部份，對於初次感染的病人，將 vancomycin、metronidazole 與 bacitracin、nitazoxanide、fidaxomicin、(metronidazole, rifampin)等藥物相互比較之後，於治癒率、復發率、腹瀉治癒所需天數等療效指標上，沒有具統計顯著差異的結果顯示任何一種藥品其療效顯著優於另外一種藥品。僅有一個試驗顯示與 vancomycin 相比較，服用 fidaxomicin 的病人復發率較低。但各篇文獻所納入研究彼此之間異質性大，在參考上述結果時應審慎考量。
- 在藥物安全性方面，沒有特別需要注意的地方。

四、成本效益：無本土成本效果分析資料可供參考。

五、健保財務衝擊：廠商預估本品納入健保給付第一年至第五年之使用人數約 500~2,300 人，年度藥費淨衝擊約 4,000 萬元~1.9 億元，CDE 評估認為廠商之分析結果應屬可信。

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
商品名	Dificid	健保目前收載 vancomycin 品項共 12 項，此處僅呈現研發廠產品 Vancocin (穩可信)
主成分/含量	Fidaxomicin 200mg	vancomycin 500mg
劑型/包裝	膜衣錠	注射劑
ATC 碼	A07AA12	A07AA09
衛生署許可適應症	困難梭狀桿菌相關腹瀉 (C. difficile-associated diarrhoea, CDAD)	葡萄球菌感染所致之心內膜炎、骨髓炎、肺炎、敗血病、軟組織感染，腸炎，梭狀桿菌感染所致之假膜性結腸炎
健保給付條件	無	10.8.1. Teicoplanin 及 vancomycin : (88/3/1) 1. 對其他抗生素有抗藥性之革蘭氏陽性菌感染。 2. 病患對其他抗生素有嚴重過敏反應之革蘭氏陽性菌感染。 3. 治療抗生素引起之腸炎 (antibiotics-associated colitis)，經使用 metronidazole 無效者始可使用口服 vancomycin。 4. vancomycin 10 gm(溶液用粉劑)限骨髓移植病例使用。 5. 其他經感染症專科醫師認定需使用者。
健保給付價	申請中	130 元/500mg/瓶
仿單建議劑量與用法	建議劑量為連續 10 天，每天兩次，每次口服一顆 200mg Dificid 錠劑，可與食物併服。	成人建議劑量為一天 500mg~2g，分三到四次，投與 7~10 天
療程	連續 10 天	投與 7~10 天
每療程花費	申請中	以一天 500mg~2g，連續投與 10 天計算，療程費用為 1,300~5,200 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）	至民國 101 年 11 月 6 日止查無相關醫療科技評估報告。
PBAC（澳洲）	至民國 101 年 11 月 6 日止查無相關醫療科技評估報告。
NICE（英國）	至民國 101 年 11 月 6 日止，查無相關醫療科技評估報告。

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。

【鼎腹欣膜衣錠 200 毫克】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 27 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

經網頁搜尋，我們僅發現數篇國內疾病管制局委託之研究計劃報告[1, 2]，查無國內在困難梭狀桿菌感染方面相關的治療指引或共識。故而，此處將引用美國感染疾病學會(Infectious Disease Society of America, IDSA)於 2010 年所發表之治療指引[3]、歐洲藥品管理局評估報告內容[4]，並佐以國內發表的文獻內容[5]，簡要整理出困難梭狀桿菌感染之疾病治療現況，以供參考。

困難梭狀桿菌感染(Clostridium difficile infection, CDI)定義為，有相關症狀出現(通常為腹瀉)，以及糞便檢驗出困難梭狀桿菌毒素(或者產毒困難梭狀桿菌, toxigenic C. difficile)或經由結腸鏡檢或病理組織學檢查發現偽膜性結腸炎(pseudomembranous colitis)[3]。

困難梭狀桿菌是一種厭氧性革蘭陽性桿菌，在體外環境中(由其是醫療環境中)常常形成孢子體，透過醫療照護行為而傳播。困難梭狀桿菌感染通常肇因於病人結腸內困難梭狀桿菌的過度繁殖，而這樣的情形大部分是由於先前使用的抗

生素破壞了腸道正常的菌群所致，常見之易導致困難梭狀桿菌感染的抗生素包括 cephalosporins(頭孢菌素類)、fluoroquinolones(氟喹諾酮類)、clindamycin(克林達黴素)、ampicillin(安比西林，屬青黴素類)、以及 amoxicillin(安莫西林，屬青黴素類)，但是，幾乎任何抗生素都有可能引起困難梭狀桿菌感染。困難梭狀桿菌所產生的毒素會造成多種併發症，例如偽膜性結腸炎、中毒性巨結腸症(toxic megacolon)、結腸穿孔以及敗血症(sepsis)[4]。困難梭狀桿菌也可以孢子的形式持續停留在糞便內，造成病人在初次治療成功後，仍頻繁感染復發的情況。因為發生地點大部分是位於醫院、長期照護中心、日間照護機構及門診等地方，困難梭狀桿菌感染相關腹瀉，目前認為是一種與醫療照護相關疾病[5]。

在診斷困難梭狀桿菌感染方面，糞便培養是最具敏感度的檢驗，也是提供流行病學研究所不可或缺的資料(證據等級 A-II)^a。檢驗困難梭狀桿菌(或其毒素)，除非懷疑病人因困難梭狀桿菌導致腸阻塞(ileus)的情況發生，否則應使用腹瀉(未成形)的糞便進行檢驗(證據等級 B-II)[3]。

在治療部分，輕度的困難梭狀桿菌感染可以在停止繼續使用致病原因的抗生素治療後自行痊癒，但是，這樣的方法對於嚴重的案例則仍不足[4]。IDSA 治療指引對於處理困難梭狀桿菌感染有以下幾項建議[3]：

- 應盡速停用某些抗微生物藥物(inciting antimicrobial agents)，因為它們會影響困難梭狀桿菌再復發的風險(證據等級 A-II)。
- 當懷疑病人罹患的是重度或複雜性的困難梭狀桿菌感染，應在診斷後盡速啟動經驗療法(empirical treatment) (證據等級 C-III)。
- 當糞便毒素的檢查結果為陰性，此時應開始給予病人治療、終止治療、抑或是持續治療的決定，需依個別病人的情況而定(證據等級 C-III)。
- 如果狀況允許，應避免使用腸道抗蠕動劑(antiperistaltic agents)，因為它們可能減緩病人腹瀉的症狀，但卻促成中毒性巨結腸症發生(證據等級 C-III)。
- 對於輕至中度的困難梭狀桿菌感染初次發作，建議使用藥物為口服 metronidazole(甲硝唑)，劑量為每日 3 次、每次 500 mg 口服，持續使用 10-14 天(證據等級 A-I)。
- 對於重度的困難梭狀桿菌感染初次發作，建議使用藥物為口服 vancomycin(萬古黴素)，劑量為每日 4 次、每次 125 mg 口服，持續使用 10-14 天(證據等級 B-I)。
- 對於重度或複雜性的困難梭狀桿菌感染，建議使用藥物為口服 vancomycin 合併或不合併 metronidazole 靜脈注射；vancomycin 口服劑量為每日 4 次、每次 500mg，並每 6 小時以 vancomycin 做直腸保留

^a IDSA 治療指引所使用之證據等級分類，請參閱附錄一。

灌腸(rectum retention enema)，metronidazole 則每間隔 8 小時靜脈投予 500 mg (證據等級 C-III)。

- 對於病況嚴重(severely ill)的病人，可以考慮結腸切除術(colectomy) (證據等級 B-II)。
- 對於困難梭狀桿菌感染第一次復發之病人，通常會給予第一次發作時所使用的藥物(證據等級 A-II)；並依據疾病嚴重程度(mild-to-moderate, severe, or severe complicated)給予治療(證據等級 C-III)。
- 困難梭狀桿菌感染於第一次復發後或長期慢性治療，均不建議再使用 metronidazole，原因是長期治療有可能會造成神經毒性的累積(證據等級 B-II)。
- 對於第二次或多次復發(second or later recurrence)，建議給予病人使用 vancomycin (using a tapered and/or pulse regimen) (證據等級 B-III)。
- 對於因感染需要持續使用抗微生物藥物的病人，如何預防他們再次感染困難梭狀桿菌，目前仍尚未有任何具體建議 (證據等級 C-III)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. ATC Index 分類碼[6]

本中心經由 WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 網站搜尋，(搜尋日期：2012 年 10 月 4 日以及 2012 年 11 月 7 日)，未尋獲任何關於 fidaxomicin ATC 分類碼的資料。惟廠商於送審資料中所提供之 ATC 碼為 A07AA12，於此分類下，目前同做為梭狀桿菌感染用藥者為 A07AA09 vancomycin (rifaximin 無國內許可證)。以下為 ATC 碼相關資料：

A Alimentary tract and metabolism		
A07 Anti-diarrheals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents		
A07A Intestinal anti-infectives		
A07AA Antibiotics		
A07AA01 neomycin	A07AA02 nystatin	A07AA03 natamycin
A07AA04 streptomycin	A07AA05 polymyxin B	A07AA06 paromomycin
A07AA07 amphotericin B	A07AA08 kanamycin	A07AA09 vancomycin
A07AA10 colistin	A07AA11 rifaximin	
A07AA51 neomycin, combinations		
A07AA54 streptomycin, combinations		

另外，根據治療指引建議，治療初次發作之輕至中度困難梭狀桿菌感染用藥 metronidazole(甲硝唑)，其 ATC 碼共有 10 種，其中，與本案較相關者為

A01AB17，即：

A Alimentary Tract and Metabolism
A01 Stomatological Preparations
A01A Stomatological Preparations
A01AB Antiinfectives and antiseptics for local oral treatment
A01AB17 metronidazole

2.衛生署藥品許可證查詢[7] / 健保用藥品項查詢[8]

在行政院衛生署官網「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，

(A) 經鍵入成分「fidaxomicin」後，共獲得 1 筆資料，即本案申請藥品。

(B) 經鍵入適應症「梭狀桿菌」、註銷狀態「未註銷」、單/複方別「單方」後，共獲得 23 筆資料，其中包含成分有「vancomycin」、「teicoplanin」、「fidaxomicin」；藥物劑型有注射劑(22 筆)與膜衣錠(1 筆，即本案申請藥品)兩種。

綜合我們在 WHO 網站查獲的 ATC 分類碼資料以及在衛生署網站查獲的許可證資料，將之與中央健康保險局所公告之「健保用藥品項查詢」內容相互勾稽，獲得以下結果：

成份	適應症	健保給付價 / 品項數
Vancomycin	葡萄球菌感染所導致之心內膜炎、骨髓炎、肺炎、敗血病、軟組織感染、腸炎、梭狀桿菌感染所導致之偽膜性結腸炎。	500mg (9) NT79~130*
		1GM (3) NT382/409*
		*目前健保給付之品項皆為注射劑型
Teicoplanin	葡萄球菌感染所致之心內膜炎、骨髓炎、肺炎、敗血症、軟組織感染、腸炎、梭狀桿菌感染所致之假膜性結腸炎。	100mg (3) NT459*
		200mg (15) NT630~811*
		400mg (11) NT1311~1803*
		*目前健保給付之品項皆為注射劑型

metronidazole	治療陰道滴蟲所引起之陰道炎、白帶、阿米巴痢疾、阿米巴肝膿腫及對 METRONIDAZOLE 具有感受性之厭氧菌所引起之嚴重感染	250mg (37) NT1.29~2.15*
		*此處選取之品項為錠劑或膠囊
fidaxomicin	困難梭狀桿菌相關腹瀉 (C. difficile-associated diarrhea; CDAD)	本案申請藥品(錠劑)

3.健保局藥品給付規定

根據健保局網站所公告之「全民健康保險藥品給付規定(101年版)[9]」第十章抗微生物劑內容，摘錄與本案相關之內容如下：

10.1. 抗微生物劑用藥給付規定通則：

1. 凡醫師診斷為感染症，確有臨床需要者得適當使用抗微生物製劑。
2. 門診使用抗微生物製劑以不超過三日份用量為原則。如有必要，每次以七日為限；慢性骨髓炎病患得視病情需要延長抗微生物製劑給藥日數，惟每次門診處方仍以兩週為上限(87/7/1)。
3. 略
4. 使用抗微生物製劑，宜以同療效、價廉為原則。使用三種抗微生物製劑(含)以上，需附微生物培養及藥物敏感試驗報告，藥物敏感試驗報告應包括第一線及第二線抗微生物製劑及各類常用藥物；同類同抗菌範疇之抗微生物製劑，若未能都進行藥物敏感性試驗時，得以其中之一種藥物的敏感性試驗結果做為使用其他同類同抗菌範疇藥物合理性之判定參考。(87/4/1)
5. 使用抗微生物製劑應以本保險規定之第一線抗微生物製劑優先使用，如欲使用第一線以外之抗微生物製劑，需依規定第6、7項辦理。
6. 醫師得按下列病情及診斷於進行微生物培養及藥物敏感試驗後直接使用第一線以外抗微生物製劑，惟若微生物培養證明第一線抗微生物製劑有效，應考慮改用第一線抗微生物製劑。(91/4/1)
 - (1) 感染病情嚴重者，包括：
 - I. 敗血症 (sepsis) 或敗血性休克 (septic shock)
 - II. 中樞神經感染
 - III. 使用呼吸器者。
 - (2) 免疫狀態不良併發感染者：
 - I. 接受免疫抑制劑。
 - II. 接受抗癌化學療法。
 - III. 白血球數在 1000/cumm 以下或多核白血球數在 500/cumm 以下。

- (3) 經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者（申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料）（86/10/1、92/9/1）。
 - (4) 手術中發現有明顯感染病灶者。
 - (5) 脾臟切除病人有不明原因發熱者。
 - (6) 臟器穿孔。
 - (7) 嚴重污染傷口病人。
 - (8) 患疑似感染之早產兒及新生兒（出生二個月以內）。
 - (9) 發生明確嚴重院內感染症者。
 - (10) 常有厭氧菌與非厭氧菌混合感染之組織部位感染時（如糖尿病足部壞疽併感染、骨盆腔內感染），得直接使用可同時治療厭氧菌與非厭氧菌多重感染之單一非第一線抗微生物製劑。
7. 醫師得按下列病情改用第一線以外抗微生物製劑：
 - (1) 使用第一線抗微生物製劑超過 72 小時，經微生物培養及藥物敏感試驗證實對第一線抗微生物製劑具抗藥性，確有需要使用者，並請檢附該檢驗報告。
 - (2) 每 72 小時更換第一線抗微生物製劑一次，歷經 7 日以上仍無效，由其他醫療機構轉送至有微生物培養室醫院病人者。
 - (3) 嬰幼兒（出生二個月以上至滿五足歲）患疑似感染疾病，在使用第一線抗微生物製劑 72 小時仍無明顯療效者。
 8. 略
 9. 略
 10. 本保險第一線抗微生物製劑範圍暫訂如附表一，並得視實際需要予以增減。
 11. 使用本表以外之抗微生物製劑超過七日時，除需附微生物培養與敏感試驗報告外，尚需附相關檢驗報告（如血、尿...等）與 TPR chart 影本並註明使用抗微生物製劑之規格、劑量、使用日期以利審核。
 12. 非第一線抗微生物製劑其於本藥品給付規定中另訂有規定者，依各該規定給付之。

10.8. 其他 Miscellaneous

10.8.1. Teicoplanin 及 vancomycin：(88/3/1)

1. 對其他抗生素有抗藥性之革蘭氏陽性菌感染。
2. 病患對其他抗生素有嚴重過敏反應之革蘭氏陽性菌感染。
3. 治療抗生素引起之腸炎 (antibiotics-associated colitis)，經使用 metronidazole 無效者始可使用口服 vancomycin。
4. vancomycin 10 gm(溶液用粉劑)限骨髓移植病例使用。
5. 其他經感染症專科醫師認定需使用者。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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)	至民國 101 年 11 月 6 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 11 月 6 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 11 月 6 日止，查無相關醫療科技評估報告。僅發現一篇發表於 2012 年 7 月 13 日對於新藥實證資料的簡要描述。
其他	SMC (Scottish Medicines Consortium, 蘇格蘭) 醫療科技評估報告(08 June 2012)
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
	廠商申請資料
	最新研究結果

1. CADTH (加拿大) [10]

至民國 101 年 11 月 6 日止，查無相關醫療科技評估報告。惟根據 Common Drug Review submission status 內容所示，CADTH 於 2012 年 7 月 17 日接獲廠商送審資料，8 月 1 日接獲病友團體所提供的意見資料。在 45 個工作天後，CADTH 評估報告完成並於 10 月 2 日交付廠商提供意見，廠商之回覆意見於 10 月 5 日提交 CADTH。CDEC 會議預定於 2012 年 11 月 21 日舉行審議此案，最終會議結論公告日期，將視廠商是否提送申覆申請而定。若廠商未提申覆意見，則會議結論預計將於 12 月底左右公布。

2. PBAC (澳洲) [11]

至民國 101 年 11 月 6 日止，查無相關醫療科技評估報告。

3. NICE (英國) [12]

至民國 101 年 11 月 6 日止，查無相關醫療科技評估報告。在文獻搜尋過程中，僅發現一篇對於新藥實證資料的簡要描述(Evidence summary: new

medicine)^b。發表於 2012 年 7 月 13 日，在該份新藥實證資料的簡要描述中，主要說明以下要點：

Fidaxomicin 為新型的大環內酯類抗菌藥物(macrocylic antibiotics)，最近通過歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)評估，獲得上市許可，用於治療困難梭狀桿菌感染。目前，英國健康預防照護局(Health Protection Agency, HPA)指引建議，使用 metronidazole 做為治療輕至中度困難梭狀桿菌感染之第一線用藥，使用 vancomycin 做為治療重度感染患者。尚未有任何臨床試驗直接比較 fidaxomicin 與 metronidazole 可供參考。

根據兩份雙盲隨機分派試驗結果顯示^c，對於輕至重度的困難梭狀桿菌感染病人，fidaxomicin 的治療成效不劣於(non-inferior) vancomycin，在藥物相關副作用方面，兩者的表現相當。然而，在降低病人感染復發方面，fidaxomicin 可能表現較佳。

當考慮使用 fidaxomicin 時，各地區決策者應綜合考量此藥物潛在的利益、醫療的需要以及治療的風險等因素，除此之外，與其他藥物相比 fidaxomicin 的相對高價也應予以考慮。

另外有一項資訊值得注意，在 NICE 此份簡要描述報告的「證據強度與限制(evidence strength and limitations)」章節(原文第 9 頁)，內容提到：兩項樞紐試驗中，僅有其中一個試驗納入歐洲的受試者，而且這兩個試驗的受試者所罹患的是不同的困難梭狀桿菌菌株(different *C. difficile* strains)。舉例來說，較容易致死的 ribotype 027 基因型，在北美洲比歐洲流行。雖然兩個樞紐試驗整體的結果大致相同，但是，在歐洲的受試者有很大一部分比例並沒有確認其感染菌株的基因型，所以，也無法將試驗結果與感染菌株的關連性建立起來。

4. 其他醫療科技評估組織

1. SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)於 2012 年 6 月 8 日公布其評估結果，建議有條件收載 fidaxomicin。

(1) 評估之適應症內容：

^b查驗中心註：根據報告內容所述，fidaxomicin 被認為不適合進行 NICE 科技評估，目前也尚未被 NICE 其他工作計劃納入評估範疇。

^c查驗中心註：NICE 此處所指的兩份雙盲隨機分派試驗即 fidaxomicin 的樞紐試驗(101.1.C.003 以及 101.1.C.004)，此份簡要描述中，未列出詳細試驗相關資訊。本中心依歐洲藥品管理局的評估報告，重點摘要此兩份樞紐試驗內容於附錄二。

用以治療成人困難梭狀桿菌感染(Clostridium difficile infections, CDI)，即困難梭狀桿菌相關腹瀉(C. difficile-associated diarrhea, CDAD)。

(2) 給付限制內容：

經由當地微生物學家或傳染病專家建議之下，用以治療困難梭狀桿菌感染第一次復發(first CDI recurrence)之成年病患。

(3) 評估報告總結：

Fidaxomicin 顯示出，在臨床上治癒困難梭狀桿菌感染不劣於(non-inferiority)另外一種抗生素，並在降低復發率方面的表現優於它^d。

廠商並未在送審資料中呈現充份穩健的經濟分析結果，故未能獲得 SMC 委員會給予 fidaxomicin 給付用於罹患嚴重困難梭狀桿菌感染成年病患之第一線治療用藥。

(4) 治療指引建議：

根據英國國家衛生服務部(National Health Service) 於 2009 年 9 月所出版的國家服務指導(National Services Scotland Guidance)，針對蘇格蘭地區預防和控制困難梭狀桿菌感染的指引內容，建議第一次和第二次困難梭狀桿菌感染發作之治療用藥如下：

在可能的情況下，停止病人使用任何非用於治療困難梭狀桿菌感染的抗生素治療，以及任何抗腸道蠕動劑和胃酸抑制劑。治療方案的選擇是根據病人症狀的評估以及以下疾病嚴重程度指標(disease severity markers)而定：

- 體溫>38.5°C
- 主要的風險因素(住在加護病房、免疫抑制的病人)
- 疑似罹患偽膜性結腸炎、中毒性巨結腸症、腸阻塞
- 電腦斷層掃描或腹部 X 光顯示，結腸擴張大於 6 公分

^d查驗中心註：SMC 評估報告中所稱「另外一種抗生素」，係指 vancomycin。

- 白血球 > 15 cells/mm³
- 肌酐值大於 1.5 倍基線值

治療方案 —

未具有嚴重程度指標：

口服 metronidazole 400mg 或 500mg 一天 3 次持續 10~14 天。如果病情在 5 天後沒有進步，改為使用口服 vancomycin 125mg 一天 4 次持續 10~14 天。

具有大於等於 2 項嚴重程度指標：

口服 vancomycin 125mg 一天 4 次持續 10~14 天。如果腸阻塞的症狀出現，再加上靜脈注射 metronidazole 500mg 一天 3 次直到症狀消失。

(5) 比較藥品：

口服 vancomycin 做為治療嚴重(severe)之困難梭狀桿菌感染以及嚴重的第一次復發(severe first recurrent)之困難梭狀桿菌感染病人第一線用藥的比較藥品。

口服 metronidazole 做為治療輕至中度第一次復發之困難梭狀桿菌感染病人用藥的比較藥品。

(6) 臨床療效議題：

在評估 fidaxomicin 臨床療效表現時，SMC 委員考量以下幾項議題：

- Fidaxomicin 被核予上市許可，用於「治療成人困難梭狀桿菌之感染」，但是廠商申請給付用於「嚴重的困難梭狀桿菌感染成年病人第一線治療用藥」以及「第一次復發的困難梭狀桿菌感染成年病人的治療用藥(任何嚴重程度皆可)」。
- 兩份樞紐試驗中，病人感染嚴重程度的定義與歐洲臨床微生物和傳染病學會(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)以及蘇格蘭治療指引的定義不同。如果根據 ESCMID 的定義，大約 25% 調整後意向分析族群(modified intention-to-treatment analysis, mITT)中的受試者應被歸類為嚴重的困難梭狀桿菌感染，而根據樞紐試驗的定義則有 37% 的受試者屬此分類。

- 因為樞紐試驗中排除較嚴重感染的病人，故而，此一部分的結果有限。試驗中僅 5 位病人被診斷有偽膜性結腸炎。
- 在蘇格蘭，罹患困難梭狀桿菌感染的病人年齡層要比樞紐試驗中的病人年齡層為大。樞紐試驗受試者的平均年齡為 60~64 歲，然而，蘇格蘭地區困難梭狀桿菌感染好發於 70~80 歲的長者。在 2010 年，新診斷困難梭狀桿菌感染病人年齡在 15~64 歲者有 692 人，年齡大於 64 歲者有 2,219 人。樞紐試驗數據合併的次族群分析顯示，使用 fidaxomicin 的臨床效果(與 vancomycin 相比)，在年長者和其他受試者間相近。
- 廠商遞送一份間接比較分析(adjusted indirect comparison)，此項分析主要試圖比較 fidaxomicin 與 metronidazole 兩者之間，在治療非嚴重困難梭狀桿菌感染病人療效上的差異，並以 vancomycin 做為共同比較品。共納入 fidaxomicin 的樞紐試驗以及一份 metronidazole 試驗進行分析。結果顯示在臨床治癒率和降低復發率等兩項指標上，fidaxomicin 與 metronidazole 的表現沒有差異；然而，持續治癒的勝算比(the odds of sustained cure)的結果卻顯示 fidaxomicin 有較高的勝算比值。整體來說，這份間接比較之內在效度(internal validity)與外在效度(external validity)等方面皆有一些限制。除此之外，在文獻搜尋時，廠商雖然發現一些 metronidazole 試驗的文獻，但是，因為僅有一份研究曾依照病人感染程度進行分析，所以，只納入此一篇文獻數據做為間接比較的基礎。

最終，SMC 委員參考統計專家意見，認為執行間接比較(mixed treatment comparison)時，應納入該藥品所有相關的臨床試驗數據，以期能產出一份較穩健的間接比較結果以供參考。

- SMC 臨床專家指出，困難梭狀桿菌感染的治療選擇有限，特別是針對感染程度較嚴重的病人以及再次復發的病人。專家們建議，fidaxomicin 將會是一項有用的額外治療選項，但是應保留給再次復發或嚴重感染的病人。

5. 其他

1. Cochrane Library/EMBASE 文獻搜尋結果

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

(1) 搜尋策略

透過 Cochrane Library/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 11 月 9 日，用”fidaxomicin”做為關鍵字，並設定以英文發表於 2009~2013 年之研究，進行文獻搜尋的步驟。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。搜尋策略請參閱附錄表二。

(2) 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：困難梭狀桿菌感染之病人 排除條件：未設限
Intervention	fidaxomicin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(a) 系統性文獻回顧或統合分析類 (b) 隨機分派臨床試驗類

(3) 搜尋結果

首先，遵循上述之搜尋策略，在 EMBASE 電子資料庫，共得到系統性文獻回顧或統合分析類文獻 6 篇[14-19]，隨機分派臨床試驗類文獻 13 篇[20-32]。之後，經過摘要(abstract)閱讀並篩選，在系統性文獻回顧或統合分析類文獻共納入 1 篇研究進行分析[16](所排除者為其研究結果歸納自 fidaxomicin 之兩個樞紐試驗以及第二期臨床試驗結果之分析)；在隨機分派臨床試驗類文獻方面，則未納入任何研究進行進一步分析(最主要原因為，這 13 篇文獻所討論者皆為 fidaxomicin 之樞紐試驗，而樞紐試驗內容已於附錄二中詳述，故而，此處未納入任何研究結果以供參考)。

其次，遵循前述之搜尋策略，在 Cochrane Library 電子資料庫，僅得到系統性文獻回顧類文獻 1 篇[33]。為免遺漏，更換搜尋之關鍵字為”clostridium difficile infection”，得到系統性文獻回顧類 6 篇文章[34-39]。故而，再次更換搜尋之關鍵字為”clostridium difficile-associated diarrhea”，得到系統性文獻回顧類 5 篇文章[34, 35, 37, 38, 40]。之後，將所有搜尋到的 12 篇文獻，經過標題與摘要閱讀，共納入 2 篇文獻進行分析[34, 39] (所排除者為研究主題與本案相距較遠者)。

總結整個文獻搜尋步驟，最終被納入分析的 3 篇[16, 34, 39]文獻所顯示的結果，在臨床療效部份，可以得到以下結論(各篇文獻相關內容摘要請參閱附錄表三)：

- 較嚴重之困難梭狀桿菌感染病人通常都被排除於試驗之外。
- 對於初次感染的病人，將 vancomycin、metronidazole 與 bacitracin、nitazoxanide、fidaxomicin、(metronidazole, rifampin) 等藥物相互比較之後，於治癒率、復發率、腹瀉治癒所需天數等療效指標上，沒有具統計顯著差異的結果顯示任何一種藥品其療效顯著優於另外一種藥品。僅有一個試驗顯示服用 fidaxomicin 的病人，復發率較低(與 vancomycin 相比)。對於嚴重感染的病人，metronidazole 與 vancomycin 的療效相當。
- 以下藥物彼此之間的療效比較，未發現具有統計顯著的差異：(vancomycin vs. metronidazole)、(vancomycin vs. fusidic acid)、(vacnomycin vs. nitazoxanide)、(vancomycin vs. rifaximin)、(metronidazole vs. nitazoxanide)、(metronidazole vs. fusidic acid)
- 在最初的細菌學反應(initial bacteriologic response)指標上，vancomycin 的療效顯著優於 bacitracin(具統計顯著差異)。
- 在最初的細菌學反應以及治癒率等指標上，teicoplanin 的療效顯著優於 vancomycin(具統計顯著差異)。
- 合併 rifampin 以及 metronidazole 治療，其病人死亡率顯著高於 metronidazole 單方治療結果(具統計顯著差異)。
- 在藥物安全性方面，沒有特別需要注意的地方。

不過由於各篇系統性文獻回顧所納入之研究彼此之間異質性大，文獻品質之證據等級不高，故而，在參考上述結果時應審慎考量此一因素。

2. 廠商送審資料

(1) 療效部分，實證資料的問題：

- (A) 根據送審資料第 16 頁「證明突破創新新藥之療效顯著性」章節以及「附件目錄」中的資料顯示，廠商並未進行系統性文獻回顧或者文獻搜尋的步驟。

查驗中心註：此一部份之說明，主要目的僅為表明送審資料中，療效部份實證資料來源之篩選原則為何，並非對於廠商是否執行系統性文獻回顧或者文獻搜尋步驟表達任何評價之意，特此說明。

(B) 在提供臨床療效證據部份，廠商提供 22 篇文獻以供參考。其中，包括 fidaxomicin 的樞紐試驗文獻、困難梭狀桿菌感染臨床治療指引、流行病學研究、治療進展等主題的文獻。

(2) 療效部分，參考品選擇的問題：

根據送審資料第 12 頁的說明，廠商說明未選取參考品的理由為「1. 申請藥品 DIFICID 屬突破創新新藥，係基於其四大創新藥理作用機轉：(1)抑制困難梭菌的 RNA 聚合酶，(2)窄效性抗生素，(3)抑制困難梭菌的孢子形成，(4)抑制困難梭菌的毒素製造。上述四大藥理作用，為已上市藥品中未見的嶄新轉機。2.Fidaxomicin 之衛生署適應症為困難梭狀桿菌腹瀉(C. difficile-associated diarrhea, CDAD)，但目前無其他藥品有相同適應症。3.目前臨床實務常使用 metronidazole 或 vancomycin 治療困難梭菌感染，但此治療法被證實會造成萬古黴素腸球菌(vancomycin-resistant enterococcus; VRE)增生，且無法針對困難梭菌產生殺菌作用，亦無法抑制其毒素與孢子生成，因此不選取 metronidazole 與 vancomycin 為參考品。」

然，本案經查驗中心評估，現行之困難梭菌感染在 IDSA 治療指引下，建議以 metronidazole 或 vancomycin 分別依據疾病嚴重程度 (mild-to-moderate, severe, or severe complicated) 給予治療 (詳參本報告第 4 頁疾病治療現況)；且 SMC 於 2012.06.08 核准有限制的給付條件之下，其參考的兩項樞紐試驗(101.1.C.003 & 101.1.C.004)，亦主要以 vancomycin 作為對照參考藥品 (詳參本報告第 11 頁及附錄二)；再者，國內已獲許可證且為健保給付之治療藥品品項有 vancomycin、metronidazole 和 teicoplanin，其中以 vancomycin 與本案具有相同之 ATC 前四碼；故衡量國內現況、疾病現行最佳治療方式以及樞紐試驗設計之比較品選擇，查驗中心建議以 vancomycin 作為相對療效之比較藥品。

3. 最新研究結果

根據美國感染疾病學會(Infectious Disease Society of America, IDSA)於 2012 年 10 月 19 日年會上發表的最新研究結果顯示(Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Transplantation) for Clostridium difficile infection – A Single Center Experience)，68 位平均年齡 66 歲，罹患中度復發困難梭狀桿菌感染，或者，罹患嚴重/猛爆型困難梭狀桿菌感染對傳統治療沒有反

應，在美國亨利福特醫療體系(Henry Ford Health System)就診的病患，被選入進行腸道菌群移植(Intestinal Microbiota Transplantation, IMT)的試驗。該試驗的主要療效指標為病人臨床情況改善的程度(即腹瀉改善的情況)，次要療效指標為試驗 100 天內病情復發的比例。研究結果顯示，這 68 位病人完全耐受腸道菌群移植的處置，沒有任何相關副作用發生，所有病人在接受移植後的 1~4 天顯著復原，於處置後 100 天內，也沒有任何病人有困難梭狀桿菌復發的情況發生。

除此之外，我們也在文獻搜尋過程中，發現許多相關研究結果，其中，包括一篇 The Cochrane Library 正在進行的系統性文獻回顧[40]。相信假以時日，會有更多關於腸道菌群移植的實證資料出現以供臨床醫師參考。

四、療效評估結論

1. 三國評估報告總結

(1) 加拿大 CADTH

CDEC 會議預定於 2012 年 11 月 21 日舉行審議此案，最終會議結論公告日期將視廠商是否提送申覆而定。若廠商未提申覆意見，則會議結論預計將於 12 月底左右公布。

(2) 澳洲 PBAC

查無相關醫療科技評估報告。

(3) 英國 NICE

至民國 101 年 11 月 6 日止，查無相關醫療科技評估報告。在文獻搜尋過程中，僅發現一篇對於新藥實證資料的簡要描述(Evidence summary: new medicine)^b。根據報告內容所述，fidaxomicin 被認為不適合進行 NICE 科技評估，目前也尚未被 NICE 其他工作計劃納入評估範疇。

發表於 2012 年 7 月 13 日，在該份新藥實證資料的簡要描述中，主要說明以下要點：

目前，英國健康預防照護局(Health Protection Agency, HPA)指引建議，使用 metronidazole 做為治療輕至中度困難梭狀桿菌感染之第一線用藥，使用 vancomycin 做為治療重度感染患者。尚未有任何

臨床試驗直接比較 fidaxomicin 與 metronidazole 可供參考。

根據兩份雙盲隨機分派試驗結果顯示，對於輕至重度的困難梭狀桿菌感染病人，fidaxomicin 的治療成效不劣於 (non-inferior) vancomycin，在藥物相關副作用方面，兩者的表現相當。然而，在降低病人感染復發方面，fidaxomicin 可能表現較佳。

當考慮使用 fidaxomicin 時，各地區決策者應綜合考量此藥物潛在的利益、醫療的需要以及治療的風險等因素，除此之外，與其他藥物相比 fidaxomicin 的相對高價也應予以考慮。

2. 蘇格蘭 (SMC) 之蘇格蘭醫藥協會 (Scottish Medicines Consortium) 於 2012 年 6 月 8 日公布其評估結果，建議有條件收載 fidaxomicin，用以治療成人困難梭狀桿菌感染 (Clostridium difficile infections, CDI)，即困難梭狀桿菌相關腹瀉 (C. difficile-associated diarrhea, CDAD)。給付限制須經由當地微生物學家或傳染病專家建議之下，用以治療困難梭狀桿菌感染第一次復發 (first CDI recurrence) 之成年病患。

3. EMBASE/Cochrane Library 文獻搜尋結果

總結整個文獻搜尋步驟，最終被納入分析的 3 篇 [16, 34, 39] 文獻所顯示的結果，在臨床療效部份，可以得到以下結論 (各篇文獻相關內容摘要請參閱附錄表三)：

- 較嚴重之困難梭狀桿菌感染病人通常都被排除於試驗之外。
- 對於初次感染的病人，將 vancomycin、metronidazole 與 bacitracin、nitazoxanide、fidaxomicin、(metronidazole, rifampin) 等藥物相互比較之後，於治癒率、復發率、腹瀉治癒所需天數等療效指標上，沒有具統計顯著差異的結果顯示任何一種藥品其療效顯著優於另外一種藥品。僅有一個試驗顯示服用 fidaxomicin 的病人，復發率較低 (與 vancomycin 相比)。對於嚴重感染的病人，metronidazole 與 vancomycin 的療效相當。
- 以下藥物彼此之間的療效比較，未發現具有統計顯著的差異：(vancomycin vs. metronidazole)、(vancomycin vs. fusidic acid)、(vancomycin vs. nitazoxanide)、(vancomycin vs. rifaximin)、(metronidazole vs. nitazoxanide)、(metronidazole vs. fusidic acid)
- 在最初的細菌學反應 (initial bacteriologic response) 指標上，vancomycin 的療效顯著優於 bacitracin (據統計顯著差異)。
- 在最初的細菌學反應以及治癒率等指標上，teicoplanin 的療效顯著優

於 vancomycin(據統計顯著差異)。

- 合併 rifampin 以及 metronidazole 治療，其病人死亡率顯著高於 metronidazole 單方治療結果(據統計顯著差異)。
- 在藥物安全性方面，沒有特別需要注意的地方。

但由於各篇系統性文獻回顧所納入之研究彼此之間異質性大，文獻品質之證據等級不高，故而，在參考上述結果時應審慎考量此一因素。

4. 療效參考品選擇

根據美國感染疾病學會(Infectious Disease Society of America, IDSA)指引的建議以及文獻搜尋的結果，並綜合國內情況(獲得衛生署上市許可證且為健保局給付之藥品)，應有 vancomycin、metronidazole 以及 teicoplanin 等藥品可以做為比較藥品。但是，由於 vancomycin 與本案申請藥品具有相同 ATC 碼前四碼，且有直接比較之臨床試驗，故而本中心建議，在臨床療效部分以 vancomycin 為比較藥品。

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/PubMed 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）	評估中，CADTH 預計於 2013 年 1 月召開會議評議
PBAC（澳洲）	無，截至民國 101 年 11 月 7 日查無相關經濟評估報告
NICE（英國）	有，Evidence summaries 報告一份（非正式 NICE 指南），2012 年 6 月公布
SMC（蘇格蘭）	有，評估報告一份，2012 年 6 月公布
PubMed	無

（一）CADTH（加拿大）

CADTH 進行評估中，預計於 2013 年 1 月召開會議評議 fidaxomicin。

（二）PBAC（澳洲）

截至 2012 年 11 月 8 日，查無 fidaxomicin 相關之經濟評估報告。

（三）NICE（英國）[12]

NICE 於 2012 年 6 月公布 fidaxomicin 的 evidence summaries，該報告彙整 fidaxomicin 目前相關的實證資料，但並非 NICE 指南(guidance)。

該報告總結認為：當考慮使用 fidaxomicin 時，決策者需考量病人的醫療需要、治療風險以及相對較高的醫療花費。

在 CDI 的治療上，目前可做為第一線治療的選擇包含：

1. 針對輕微至中度的 CDI: metronidazole 400~500 mg 一天三次，持續治療 10 到 14 天。
2. 針對嚴重的 CDI: vancomycin 125 mg 一天四次，持續治療 10 到 14 天。

各治療的療程費用(10 天)如下：

1. metronidazole 400mg 一天三次：2.53 英鎊。
2. vancomycin 125 mg 一天四次：188.27 英鎊。
3. fidaxomicin 200mg 一天兩次：1,350 英鎊。

目前的實證資料顯示：在預防 CDI 的復發上，fidaxomicin 比 vancomycin 較有優勢，故對於 CDI 復發或有高復發風險的病人，fidaxomicin 可能是有用的治療選擇，較可能符合成本效益。然而，目前較難預測 CDI 復發的可能性 (likelihood)，故在缺乏良好監測系統的情況下，欲合理化 fidaxomicin 較高的治療費用是有困難的。

(四)其他醫療科技評估組織

1、 SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭 SMC 於 2012 年 6 月，建議 NHS Scotland 收載 fidaxomicin，其建議之給付規定為：在微生物學家或感染科專家的建議下，fidaxomicin 可用於第一次 CDI 復發的成人。

廠商向蘇格蘭 SMC 提供一個成本效用分析，主要比較 fidaxomicin 及 vancomycin 的第一線治療，用於嚴重 CDI 病人及第一次 CDI 復發成人的成本效益。廠商之分析採用馬可夫模型，分析時限一年。CDI 病人接受 10 天療程的 fidaxomicin 或 vancomycin 後，可能轉至「CDI 治癒」的健康狀態，或「治療失敗」的健康狀態。若病人對起始治療沒有反應，會假設病人後續的治療為：增加 vancomycin 劑量、vancomycin 減量療程(vancomycin taper regimen)、靜脈注射免疫球蛋白或 rifampicin 直到有治療反應。

各治療的療程藥費如下表。

藥品	療程用法	療程藥費
fidaxomicin	200mg 一天兩次， 持續 10 天	1,350 英鎊
vancomycin	125 mg 一天四次， 持續 7~10 天	88-126 英鎊
metronidazole	400mg 一天三次， 持續 7 天	1.52 英鎊。

模型的療效數據主要來自 fidaxomicin 與 vancomycin 比較的兩個第三期樞紐試驗。根據臨床試驗結果，模型假設兩組病人的治癒率相同，而針對嚴重 CDI 病人的次族群，使用 fidaxomicin 比 vancomycin 有較低的 CDI 復發率。病人的生活品質數據來自一個臨床試驗，該試驗主要探討住院 CDI 病人的生活品質。

廠商分析結果如下表

次族群	遞增成本	遞增品質校正生活年 (Quality-adjusted life year)	遞增成本 效益比值
嚴重 CDI	171 英鎊	0.01 QALY	16,529 英鎊/ QALY gained
第一次 CDI 復發	節省 391 英鎊	0.019 QALY	Fidaxomicin 占優勢

SMC 認為廠商之經濟分析有某些限制：

1. 模型使用的療效數據有缺陷，療效試驗的次族群病人無法完全符合廠商所提之經濟分析情境，且第一次 CDI 復發病人群的復發率未達統計顯著差異。
2. 臨界值分析（threshold analysis）顯示：經濟分析結果易受到復發率的影響，小幅度的復發率改變即會導致 ICER 值超過 30,000 英鎊/QALY gained。
3. 由於不清楚病人的住院是否可全部歸因於 CDI，故模型中使用的住院天數可能高估。廠商提供額外校正過的敏感度分析，其分析結果顯示：對於嚴重 CDI 病人，ICER 增加至 48,000 英鎊/QALY gained；對於第一次 CDI 復發的病人，ICER 增加至 10,000 英鎊/QALY gained。

SMC 總結認為：由於經濟分析的結果(ICER 值)容易受到復發率及住院天數的影響，故 fidaxomicin 符合成本效益的情況僅適用於第一次 CDI 復發的病人群。

(五)其他

本報告用於搜尋 PubMed 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）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：Clostridium difficile infection 或 Clostridium difficile-associated diarrhea 排除條件：未設限
Intervention	fidaxomicin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost analysis; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis

2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於民國 101 年 11 月 9 日，以 fidaxomicin 及 cost (或 economic) 做為關鍵字進行搜尋，共搜尋到 10 篇文章，其中 1 篇研究討論本品於美國的合理價格[41]，然而，美國的醫療環境及成本結構與我國不同，我國可能無法參考其研究結果。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

本品 (fidaxomicin) 欲向健保申請第 1 類新藥 (突破創新新藥)，若藥事小組委員認可本品屬於第 1 類新藥，則根據「全民健康保險新藥收載及核價作業須知」，本品將以十國藥價中位數核價，不需核價參考品。然而，根據廠商提供資料顯示：目前國際上可查到本品藥價之國家僅美國及英國，「全民健康保險新藥收載及核價作業須知」提及：若有藥價之國家少於或等於 5 國，須自新藥核定生效之次年起，逐年於每年第 4 季檢討國際藥價，至有藥價之國家多於 5 國之次年或國際藥價業檢討 5 次為止。

若藥事小組委員認為本品不屬於第 1 類新藥，則 CDE 建議以 vancomycin 作為本品之核價參考品，因為臨床上常使用 vancomycin 治療 CDAD，且本品與 vancomycin 有直接比較的隨機對照臨床試驗 (註：臨床試驗使用的 vancomycin 為口服製劑，目前國內的 vancomycin 皆為注射劑型)。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前缺乏本土的經濟評估證據來選擇本品較符合成本效益的次族群。SMC 的評估報告指出，fidaxomicin 用於第一次 CDI 復發的病人群，可能符合成本效益。

(三) 疾病負擔

疾病管制局於 2007 年分析其建置之台灣院內感染監視資訊系統發現[2]：該系統於 2003~2007 年共收集困難腸梭菌院內感染個案 225 人，其中男女比例為 1.6：1，平均年齡為 66 歲；2003~2007 年困難腸梭菌院內感染人數有明顯增加的趨勢，5 年內個案數增加 5.6 倍，並以老年人為主要危險族群。另外根據 IMS 之統計資料，2009 年台灣醫院申報 CDAD 診斷碼者 (ICD9 code 為 00845) 共計有 7,788 人次。

許等人於 2003 年利用台大醫院的住院病人資料，欲探討 CDAD 的臨床表徵及風險因子[42]。該研究於 2003 年 9 月至 2003 年 12 月收納過去六週曾使用抗

生素，且找不出其他病因導致腹瀉(antibiotic-associated diarrhea, AAD)的病人為研究個案，若病人糞便中檢測出 Clostridium difficile toxin A 則確診為 CDAD。許等人的研究最後共收納 48 位病人，5,930 個抗生素使用人日，研究結果顯示：AAD 的發生率為 1/100 個抗生素使用人日，其中 CDAD 佔所有 AAD 的 12.5%。此外，多變項回歸分析結果發現：「抗黴菌藥物的使用」為 CDAD 的主要風險因子。

鍾等人於 2007 年 1 月至 2008 年 3 月，以回溯性研究方式收集成功大學醫院的 CDI 個案，用以了解 CDI 的臨床表徵[43]。其研究最後收納 86 個 CDI 個案，其中腹瀉、發燒、腹脹之個案數分別為 82 人(95.3%)、47 人(54.7%)及 29 人(33.7%)。鍾等人的研究發現：CDI 發生率為 42.6 例/每十萬個病人日，加護病房的發生率最高（110.6 例/每十萬個病人日）。CDI 病人 30 天的全死因死亡率為 23.3%。

在疾病負擔方面，本中心目前未查獲本土相關研究。Dubberke 等人回顧相關文獻發現[44]：併發 CDI 的病人會比沒有併發 CDI 病人增加 2.8~6.4 天的住院天數，增加之醫療花費則因為各研究之設計方式不同而有所差異，每個 CDI 案例約增加醫療花費 3,006 美金~15,397 美金，在美國，CDI 之年度醫療花費估計為 10 億~48 億美金。

(四)預算衝擊部份

廠商估計本品納入健保給付，第一年至第五年本品之使用人數約 500~2,300 人，年度藥費約 4,000 萬~1.9 億元，且因為本品並不會取代現行治療造成節省，故本品之年度藥費等同本品之年度藥費淨衝擊（約 4,000 萬元~1.9 億元）。

CDE 評估認為：廠商之分析邏輯合理，且各參數有清楚的資料來源並引用正確，其分析結果應屬可信。

七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH 之評估進行中，預計於 2013 年 1 月開會評議 fidaxomicin。英國 NICE 於 2012 年 6 月公布之 evidence summaries（非 NICE 指南）總結認為：當考慮使用 fidaxomicin 時，決策者需考量病人的醫療需要、治療風險以及相對較高的醫療花費。
2. 蘇格蘭 SMC 於 2012 年 6 月，基於成本效果分析的結果，建議 NHS Scotland 收載 fidaxomicin，其給付規定為：在微生物學家或感染科專家的建議下，fidaxomicin 可用於第一次 CDI 復發的成人。
3. 在財務衝擊方面，廠商預估本品納入健保給付第一年至第五年之使用人數約 500~2,300 人，年度藥費淨衝擊約 4,000 萬元~1.9 億元，CDE 評估認為廠商之分析結果應屬可信。

參考資料

1. 高俊偉、魏孝倫. 台灣困難梭狀桿菌流行狀況之研究. 行政院衛生署疾病管制局. Published 2008. Accessed November, 2012.
2. 高俊偉、魏孝倫、邱乾順等. 台灣困難梭狀桿菌流行狀況之研究計畫. 行政院衛生署疾病管制局. Published 2009. Accessed November, 2012.
3. Stuart H. Cohen, Dale N. Gerding, Stuart J, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5): 431-455.
4. European Medicines Agency - Assessment Report_fidaxomicin. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002087/human_med_001511.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2011. Accessed Oct. 04, 2012.
5. 洪元斌、李致毅、柯文謙. 困難梭狀桿菌腹瀉：治療困難之處. *內科學誌* 2011; 22: 133-137.
6. WHO ATC/DDD Index. World Health Organization.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2012. Accessed Oct. 04, 2012.
7. 行政院衛生署西藥、化妝品、含藥化妝品許可證查詢. 行政院衛生署.
<http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180.asp>. Accessed November, 2012.
8. 行政院衛生署中央健康保險局健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局.
http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831. Accessed November, 2012.
9. 全民健康保險藥品給付規定-101 年版. 行政院衛生署中央健康保險局.
<http://www.nhi.gov.tw/search/search.aspx>. Accessed November, 2012.
10. Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/en/products/cdr?q=FIDAXOMICIN>. Accessed November, 2012.
11. Public Summary Document. Australian Government Department of Health and Ageing.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>. Accessed November, 2012.
12. ESNM1 *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin. National Institute for Health and Clinical Excellent.

- <http://www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesnewmedicines/PublishedESN M.jsp>. Published 2012. Accessed November, 2012.
13. Scottish Medicines Consortium Advice - fidaxomicin. Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/791_12_fidaxomicin_dificlir/fidaxomicin_Dificlir. Published 2012. Accessed November, 2012.
 14. Crook D. W., Sarah Walker A., Kean Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for clostridium difficile infection: Meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clinical Infectious Disease* 2012; 22(SUPPL.2): 93-103.
 15. Pegues D. A. Commentary. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156(8): JC4-9.
 16. Drekonja D. M., Butler M., MacDonald R, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: A systematic review. *Annals of Internal Medicine* 2011; 155(12): 839-847.
 17. McFarland L. V. Emerging therapies for Clostridium difficile infections. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2011; 16(3): 425-439.
 18. Laupland K. B. and Fisman D. N. A new paradigm for clinical trials in antibiotherapy? *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2011; 22(2): 39-42.
 19. Sullivan K. M. and Spooner L. M. Fidaxomicin: A macrocyclic antibiotic for the management of Clostridium difficile infection. *Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44(2): 352-359.
 20. Sears P., Crook D.W., Louie T. J, et al. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with clostridium difficile infection. *Clinical Infectious Disease* 2012; 55(SUPPL.2): S116-S120.
 21. Nerandzic M. M., Mullane K., Miller M. A, et al. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and Candida species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for clostridium difficile infection. *Clinical Infectious Disease* 2012; SUPPL.2(S121-126).
 22. Figueroa I., Johnson S., Sambol S. P, et al. Relapse versus reinfection: Recurrent clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. *Clinical Infectious Disease* 2012; SUPPL.2: s104-109.
 23. Cornely O. A., Miller M. A., Louie T. J, et al. Treatment of first recurrence of clostridium difficile infection: Fidaxomicin versus vancomycin. *Clinical Infectious Disease* 2012; SUPPL.2: S154-161.
 24. Chen L. F, and Anderson D. J. Efficacy and safety of fidaxomicin compared with oral vancomycin for the treatment of adults with Clostridium difficile-associated diarrhea: Data from the OPT-80-003 and OPT-80-004

- studies. *Future Microbiology* 2012; 7(6): 677-683.
25. Crook D., Cornely O., Esposito R, et al. Clostridium difficile in 7 European countries and north American: Fidaxomicin vs vancomycin therapy. *International Journal of Infectious Diseases* 2012; 16(SUPPL 1): e242.
 26. Cornely O.A., Crook D., Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europea, Canada, and the USA: A double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2012; 12(4): 281-289.
 27. Cornely O.A, Crook D, Esposito R, et al. Clostridium difficile infection in seven European countries and North America: Fidaxomicin vs. vancomycin therapy. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; SUPPL.3: 113.
 28. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clinical Infectious Disease* 2011; 53(5): 440-447.
 29. Bauer M.P., Miller M., Gerding D. N, et al. Renal failure, fever, and leukocytosis all predict treatemt failure in Clostridium difficile infection (CDI), but renal failure is the only predictor of recurrent CDI. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; 17(SUPPL. 4): A2-A3.
 30. Louie T.J., Miller M.A., and Mullane K, M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(5): 422-431.
 31. Tannock G.W., Munro K., Taylor, C., et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin. *Microbiology* 2010; 156(11): 3354-3359.
 32. Citron D.M., Babakhani F., Goldstin E.J. C, et al. Typing and susceptibility of bacterial isolates from the fidaxomicin (OPT-80) phase 2 study for C. difficile infection. *Anaerobe* 2009; 15(6): 234-236.
 33. Richard L Nelson, Philippa Kelsey, Hayley L, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *The Cochrane Library* 2011; (9).
 34. Nelson R L, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-asociated diarrhea in adults (Review). *The Cochrane Library* 2011; (9).
 35. Brad C Johnston and Kristian T. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile associated diarrhea in adults and children (Protocol). *The Cochrane Library* 2009; (1).

36. Dinah J. Gould, Donna Moralejo, Nicholas Drey, and Jane H C. Intervention to improve hand hygiene compliance in patient care (Review). *The Cochrane Library* 2011; (8).
37. Peter Davey, Erwin Brown, Lynda F, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane Library* 2009; (2).
38. Mical Paul, Dafna Yahav, Assaf B, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: a comparison of beta-lactams. *The Cochrane Library* 2010; (11).
39. Butler M, Bliss D, Drekonja D, et al. Effectiveness of early diagnosis, prevention, and treatment of Clostridium difficile infection (Structured abstract). *Centre for Reviews and Dissemination* 2011.
40. Hundal R, Kassam Z, and Johnstone J, et al. Fecal transplantation for recurrent or refractory Clostridium difficile diarrhea (Protocol). The Cochrane Library. Published 2011. Accessed November, 2012.
41. Sclar DA, Robison LM, Oganov AM, Schmidt JM, Bowen KA, Castillo LV. Fidaxomicin for Clostridium difficile-associated diarrhoea: epidemiological method for estimation of warranted price. *Clinical drug investigation* 2012; 32(8): e17-24.
42. Hsu MS, Wang JT, Huang WK, Liu YC, Chang SC. Prevalence and clinical features of Clostridium difficile-associated diarrhea in a tertiary hospital in northern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2006; 39(3): 242-248.
43. Chung CH, Wu CJ, Lee HC, et al. Clostridium difficile infection at a medical center in southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2010; 43(2): 119-125.
44. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of Clostridium difficile on the healthcare system. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55 Suppl 2: S88-92.

附錄

附錄一 Definitions of the strength of recommendations and the quality of the evidence supporting them [3]

Category and grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from at least 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than 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

附錄二

Fidaxomicin (Dificid) 樞紐試驗 (101.1.C.003 & 101.1.C.004) [4]

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)所公布的評估報告，2011年9月22日，fidaxomicin 獲得於歐盟國家的上市許可，適應症內容為「Dificid indicated in adults for the treatment of Clostridium difficile infections (CDI) also known as C. Difficile-associated diarrhoea (CDAD).」，核准的用法用量為，針對成年人以及年齡大於等於65歲以上的患者，每天服用2次200mg fidaxomicin (間隔12小時服用1次)，持續使用10天。*

*美國FDA於2011年5月27日核准fidaxomicin上市，核准的適應症內容為「Dificid is a macrolide antibacterial drug indicated in adults (≥ 18 years of age) for treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea.」，核准的用法用量與歐洲藥品管理局所核准者相同。

1. 試驗目的：

執行101.1.C.003以及101.1.C.004兩項試驗主要用以證明，與vancomycin (500mg/day)相比，fidaxomicin(400mg/day)在治療困難梭狀桿菌感染病人的療效和安全性表現。

2. 試驗設計：

101.1.C.003以及101.1.C.004兩項試驗的試驗設計相同，皆為第三期、隨機分派、雙盲、平行組、不劣性(non-inferiority)試驗。004試驗的試驗中心來自於歐洲和北美(亞裔族群占1.8%)，而003試驗的試驗中心則分布在美國和加拿大(亞裔族群占0.6%)。

各個試驗中心內，將病人隨機分為兩組，一組為病人在過往3個月內曾有過一次困難梭狀桿菌感染，另一組為病人在過往3個月內沒有過困難梭狀桿菌感染。

3. 受試者主要納入/排除標準：

納入標準：

患有困難梭狀桿菌感染之成年男女病患(包括門診與住院病人)。困難梭狀桿菌感染的定義為：

■腹瀉：在試驗隨機分派前24小時內，出現排便習慣改變，並伴隨大於3次

的未成形排便(unformed bowel movements, UBMs), 或者是, 排出大於 200 毫升的未成形糞便(在有直腸收集裝置《rectal collection device》的情況下); 和

- 在試驗隨機分派前 48 小時內, 糞便內出現困難梭狀桿菌毒素 A、B 或 C(metronidazole 治療失敗者*); 或者是, 在試驗隨機分派前 96 小時內, 曾接受 CDI 治療不滿 24 小時者。

*指病人在接受過完整 3 天以上的 metronidazole 治療, 但是沒有任何顯著臨床症狀上的改善(且糞便檢驗仍呈現細菌毒素陽性反應), 並符合納入本試驗條件者。

困難梭狀桿菌感染病情嚴重度分級標準:

輕度 CDI: 4-5 UBMs or WBC < 12000/mm³

中度 CDI: 6-9 UBMs or WBC > 12001 - 15000/mm³

重度 CDI: 10+ UBMs or WBC > 15001/mm³

只要病人的症狀符合上述分級標準中, 單一等級中之一項條件, 即可將該病人歸入該等級, 但是, 當症狀同時符合兩個等級的標準時, 選擇以較嚴重的等級分類。

排除標準:

病人屬猛爆型(fulminant CDI)或者是危及生命的困難梭狀桿菌感染者, 抑或是, 罹患中毒性巨結腸症(toxic megacolon)的病人, 都被排除於試驗之外。另一方面, 病人出現多次困難梭狀桿菌感染者(定義為在過去 3 個月內, 出現超過 1 次以上的困難梭狀桿菌感染者), 以及罹患克隆氏症(Crohn's disease)的病人, 也都會被排除於試驗之外。

4. 試驗藥物與治療方式:

試驗組: fidaxomicin 200mg 一天 2 次 (另外 2 次給予安慰劑)

對照組: vancomycin 125mg 一天 4 次

5. 療效指標:

主要療效指標:

- 展現病人在接受過 fidaxomicin 治療後的治癒率(cure rate)，不劣於 (non-inferior) vancomycin。
- 評估困難梭狀桿菌感染病人對於 fidaxomicin 耐受性以及藥物安全性方面的表現。

次要療效指標：

- 與 vancomycin 相比，fidaxomicin 在病人復發率以及整體治癒率方面的表現。

6. 試驗結果：

在試驗 003，共納入 629 位受試者，其中，有 623 位受試者接受試驗(323 位屬 vancomycin 組，300 位屬 fidaxomicin 組)，54 位受試者退出試驗(32 位[9.8%]屬 vancomycin 組，22 位[7.3%]屬 fidaxomicin 組，其中，因藥物副作用退出者，vancomycin 組佔 4.6%，fidaxomicin 組佔 4.0%)。

在試驗 004，共納入 535 位受試者，其中，有 524 位受試者接受試驗(260 位屬 vancomycin 組，264 位屬 fidaxomicin 組)，79 位受試者退出試驗(34 位[12.8%]屬 vancomycin 組，45 位[16.7%]屬 fidaxomicin 組，其中，因藥物副作用退出者，vancomycin 組佔 6.0%，fidaxomicin 組佔 5.6%)。

兩個試驗受試者的基礎資料大致相近，主要差異之處在於，試驗 004 的受試者有較多屬於住院病人，且其疾病嚴重程度屬嚴重困難梭狀桿菌感染者較多，另一方面，試驗 004 的受試者，進入試驗前曾經使用過抗生素治療的人數為試驗 003 的 2 倍。所有受試者進入試驗時的基礎資料請參考下表：(部分內容)

	101.1.C.003			101.1.C.004		
	Fidaxomicin (N=287)	Vancomycin (N=309)	All patients (N=596)	Fidaxomicin (N=252)	Vancomycin (N=257)	All patients (N=509)
Sex, n, %						
Female	164(57.1)	169(54.7)	333(55.9)	148(58.7)	162(63.0)	310(60.9)
Male	123(42.9)	140(45.3)	263(44.1)	104(41.3)	95(37.0)	199(39.1)
Pts status, n, %						
Inpatient	167(58.2)	187(60.5)	354(59.4)	174(69.0)	173(67.3)	347(68.2)
Outpatient	120(41.8)	122(39.5)	242(40.6)	78(31.0)	84(32.7)	162(31.8)
Stratum, n, %						
No prior episode	239(83.3)	255(82.5)	494(82.9)	212(84.1)	221(86.0)	433(85.1)
Single prior episode	48(16.7)	54(17.5)	102(17.1)	40(15.9)	36(14.0)	76(14.9)
Baseline disease severity, n, %						
Mild	64(22.3)	80(25.9)	144(24.2)	77(30.6)	95(37.0)	172(33.8)
Moderate	111(38.7)	106(34.3)	217(36.4)	82(32.5)	73(28.4)	155(30.5)
Severe	112(39.0)	123(39.8)	235(39.4)	90(35.7)	88(34.2)	178(35.0)
Missing	0	0	0	3(1.2)	1(0.4)	4(0.8)
Metronidazole failure, n, %						
Yes	13(4.5)	17(5.5)	30(5.0)	12(4.8)	8(3.1)	20(3.9)
No	274(95.5)	292(94.5)	566(95.0)	240(95.2)	249(96.9)	489(96.1)

除了上述資料之外，廠商被要求提供受試者當中罹患偽膜性結腸炎的人數。據廠商提供的補充資料，共有 8 位受試者罹患偽膜性結腸炎(3 位在 vancomycin 組，5 位在 fidaxomicin 組)。另一方面，送審資料中也沒有提供受試者因感染需要住進加護病房(ICU)治療之人數。因為較嚴重病人的資料非常有限，所以，這一部分的病人將透過上市後的風險管理計劃(Risk Management Plan)監控。

試驗結果在主要療效指標部份(治癒率)，試驗 003 與 004 的調整後意向分析(modified intention-to-treatment analysis)以及實際治療分析(per-protocol analysis)結果相近，95%信賴區間的下限值(lower limit)大於不劣性的邊界(non-inferiority margin) -10%，即 fidaxomicin 療效不劣於 vancomycin。

	101.1.C.003			101.1.C.004			Pooled 003 & 004		
	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %
PP 95%CI	244/265(92.1) (88.1,94.8)	254/283(89.8) (85.6,92.8)	2.3 (-2.6,7.1)	198/216(91.7) (87.1,94.7)	213/235(90.6) (86.1,93.8)	1.0 (-4.3,6.3)	442/481(91.89) (89.02,94.07)	467/518(90.15) (87.20,92.49)	1.74 (-1.84,5.28)
mITT 95%CI	253/287(88.2) (83.8,91.4)	265/309(85.8) (81.4,89.2)	2.4 (-3.1,7.8)	221/252(87.7) (83.0,91.2)	223/257(86.8) (82.0,90.4)	0.9 (-4.9,6.7)	474/539(87.94) (84.84,90.48)	488/566(86.22) (83.06,88.87)	1.72 (-2.25,5.67)

試驗結果在次要療效指標部份(復發率)，fidaxomicin 組的復發率在兩個試驗都顯著低於 vancomycin 組，95%信賴區間未包含零，即在復發風險方面，fidaxomicin 的表現優於(superiority) vancomycin。對於受試者復發時間的分析，結果顯示 fidaxomicin 組的病人復發時間較晚，即預估 10%服用 vancomycin 的病人，在服藥後(post-dose)8 天再次復發，而服用 fidaxomicin 的病人則在服用後 20 天才再復發(p=0.003)。詳細試驗結果如下表：

	101.1.C.003			101.1.C.004			Pooled 003 & 004		
	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %
mITT 95%CI	39/253(15.4) (11.5,20.4)	67/265(25.3) (20.4,30.9)	-9.9 (-16.6,-2.9)	28/221(12.7) (8.9,17.8)	60/223(26.9) (21.5,33.1)	-14.2 (-21.4,-6.8)	67/474(14.14) (11.22,17.65)	127/488(26.02) (22.25,30.19)	-11.89 (-16.83,-6.84)
p-value			0.005			<0.001			<0.001
PP 95%CI	28/211(13.3) (9.3,18.6)	53/221(24.0) (18.8,30.1)	-10.7 (-17.9,-3.3)	23/180(12.8) (8.6,18.5)	46/182(25.3) (19.5,32.1)	-12.5 (-20.3,-4.4)	51/391(13.04) (9.99,16.85)	99/403(24.57) (20.53,29.10)	-11.52 (-16.83,-6.09)
p-value			0.004			0.002			<0.001

與上述結果相似，在另外一項次要指標「整體治癒率」部分，fidaxomicin 組的表現優於 vancomycin 組(據統計顯著)，詳細試驗結果如下表：

	101.1.C.003			101.1.C.004			Pooled 003 & 004		
	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %	Fidaxoicin n/N, %	Vancomycin n/N, %	Difference 95%CI, n/N, %
mITT 95%CI	214/287(74.6) (69.2, 79.3)	198/309(64.1) (58.6, 69.2)	10.5 (3.1, 17.7)	193/252(76.6) (71.0,81.4)	163/257(63.4) (57.4, 69.1)	13.2 (5.2, 20.9)	407/539(75.51) (71.62, 79.02)	361/566(63.78) (59.66, 67.71)	11.73 (6.32,17.04)
p-value			0.006			0.001			<0.001
PP 95%CI	206/265(77.7) (72.3, 82.3)	190/283(67.1) (61.5, 72.3)	10.6 (3.1,17.9)	172/216(79.6) (73.7, 84.5)	154/235(65.5) (59.2, 71.3)	14.1 (5.9, 22.1)	378/481(78.59) (74.61, 82.09)	344/518(66.41) (62.15, 70.42)	12.18 (6.66,17.59)
p-value			0.006			<0.001			<0.001

Fidaxomicin 對於降低病人感染復發的能力，主要在治療停止的最初兩周，即 7.4% 一開始接受 fidaxomicin 的病人出現復發的情況，19.3% 一開始接受 vancomycin 的病人出現復發的情況($p < 0.001$)。在隨後的兩周，兩組病人的復發率相近，即 6.6% 一開始接受 fidaxomicin 的病人出現復發的情況，8.1% 一開始接受 vancomycin 的病人出現復發的情況($p = 0.402$)。綜合前述結果我們瞭解到，fidaxomicin 可以降低病人早期的復發(治療結束後兩周)。

次族群分析指出有一些參數與治癒率相關，例如年齡(年長者癒後較差)、疾病嚴重度、合併使用全身性的抗菌藥物(有使用者癒後較差)、病人的狀態(住院病人癒後較差)、最初感染困難梭狀桿菌的菌株種類(BI 型癒後較差)。這樣的分析結果和一般的臨床經驗相近，也在兩組病人中被觀察到。然而，這些參數對於病人治癒率的影響，卻未在兩組間顯著的呈現出來。一份附加的分析，將所有受試者分為嚴重感染者與非嚴重感染者，結果發現在治癒率此一指標，非嚴重感染者的表現較佳(無論是使用 fidaxomicin 抑或是使用 vancomycin 治療)；在復發率方面，fidaxomicin 組無論疾病嚴重與否，復發率相近，而 vancomycin 組則嚴重感染的病人較有可能復發。

	Fidaxomicin		Vancomycin		95% CI
	N	n (%)	N	n (%)	
Clinical Cure Rates					
Overall	539	474(87.9)	566	488(86.2)	(-2.3, 5.7)
Severe CDI	135	102(75.6)	144	108(75.0)	(-9.5, 10.6)
Non-severe CDI	404	372(92.1)	422	380(90.0)	(-1.9, 5.9)
Recurrence Rates					
Overall	474	67(14.1)	488	127(26.0)	(-16.8, -6.8)
Severe CDI	102	14(13.7)	108	33(30.6)	(-27.4, -5.6)
Non-severe CDI	372	53(14.2)	380	94(24.7)	(-16.0, -4.8)
Global Cure Rates					
Overall	539	407(75.5)	566	361(63.8)	(6.3, 17.0)
Severe CDI	135	88(65.2)	144	75(52.1)	(1.6, 24.2)
Non-severe CDI	404	319(79.0)	422	286(67.8)	(5.2, 17.1)

除了上述等臨床療效資料之外，歐洲藥品管理局也討論到其他相關的問題點，例如，目前臨床的治療上，對於先前已經有過數次復發之困難梭狀桿菌感染病人，仍有不足之處，而此一部分病人也被排除在此次試驗之外，這樣的情形歐洲藥品管理局將會在仿單中商品特性總結章節(Summary of Product Characteristics, SmPC)內予以描述。此外，目前也沒有任何資料說明重複使用 fidaxomicin 的臨床療效如何。

附錄表一 全民健康保險醫療常用第一線抗微生物製劑品名表 [9]

口 服	注 射
Amoxicillin	Amphotericin B
Ampicillin	Ampicillin
Bacampicillin	Benzathine penicillin
Cefadroxil	Cefazolin
Cephalexin	Cephalexin (87/7/1)
Cephradine	Cephaloridine
Clindamycin	Cephalothin
Cloxacillin	Cephapirin
Colistin	Cephradine
Dicloxacillin	Clindamycin
Doxycyclin	Cloxacillin
Ethambutol (EMB)	Doxycycline
Griseofulvin	Gentamicin
Hetacillin	Hetacillin
Isoniazid(INH)	Kanamycin
Ketoconazole	Lincomycin (限用 10ml 包裝)
Methacycline	Metronidazole
Metronidazole	Oxacillin
Minocycline	Oxytetracycline
Mycostatin	Penicillin
Nalidixicacid	Rifamycin sv inj (限用於結核菌感染症)
Neomycin	Rolitetracycline
Nitrofurantoin	Streptomycin
Nitroxoline	Flucloxacillin (94/3/1)
Oxytetracycline	
Penicillin	
Pyrazinamide (PZA)	
Rifampicin (限用於結核菌感染症)	
Tetracycline	
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	
Cefatrizine (97/9/1)	

附錄表二 療效評估部份文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20121113	'fidaxomicin'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [english]/lim AND [2009-2013]/py	6
	2009-2013		
EMBASE	20121113	'fidaxomicin'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [2009-2013]/py	13
	2009-2013		
Cochrane Library	20121113	"fidaxomicin"	1
	1800-2012		
Cochrane Library	20121113	"Clostridium difficile infection"	9
	1800-2012		
Cochrane Library	20121113	"Clostridium difficile-associated diarrhea"	5
	1800-2012		

附錄表三 EMBASE/Cochrane Library 文獻搜尋資料彙整 [16, 34, 39]

1.Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments – A systematic review	
資料來源	MEDLINE, AMED, ClinicalTrials.gov, and Cochrane databases
搜尋年代	Inception through August 2011
納入篇數/人數	11 trials that included 1463 participants
比較藥品	metronidazole vs. vancomycin (3 trials) metronidazole or vancomycin vs. other agents* (8 trials) *other agents included bacitracin, nitazoxanide, fidaxomicin, (metronidazole, rifampin)
研究結果	No study comparing 2 antimicrobial agents demonstrated a statistically significant difference for initial cure; all comparisons were of low to moderate strength of evidence. Moderate strength evidence from 1 study demonstrated that recurrence was decreased with fidaxomicin versus vancomycin. Subgroup analysis of a single study comparing metronidazole with vancomycin for patients who have severe CDI showed no difference by intention-to-treat analysis; this was rated as insufficient-strength evidence. Harms, when reported, did not differ between treatments in any study.
研究資金來源	U.S. Department of Health and Human Services
2.Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults (Review)	
資料來源	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane IBD/FBD Review Group Specialized Trials Register
搜尋年代	MEDLINE (1966 to March 24, 2010); EMBASE (1980 to March 24, 2010)
納入篇數/人數	15 studies (total of 1152 participants) with CDAD were included.
比較藥品	Vancomycin, metronidazole, fusidic acid, nitazoxanide, teicoplanin, rifampin, rifaximin, facitracin and fidaxomicin
研究結果	The risk of bias was rated as high for 12 of 15 included studies. Patients with severe CDAD were often excluded from the

	<p>included studies.</p> <p>No statistically significant differences in efficacy were found between vancomycin and metronidazole, vancomycin and fusidic acid, vancomycin and nitazoxanide, or vancomycin and rifaximin. No statistically significant differences in efficacy were found between metronidazole and nitazoxanide or metronidazole and fusidic acid. Vancomycin was significantly superior to bacitracin for initial bacteriologic response.</p> <p>Teicoplanin, an antibiotic of limited availability and great cost, was significantly superior to vancomycin for initial bacteriologic response and cure. Initial bacteriologic response was achieved in 62% of vancomycin patients compared to 87% of teicoplanin patients (2 studies; 110 patients; RR 1.43; 95%CI 1.14 to 1.81). Bacteriologic cure was achieved in 45% of vancomycin patients compared to 82% of teicoplanin patients (2 studies; 110 patients; RR 1.82; 95%CI 1.19 to 2.78). These results should be interpreted with caution due to the small number of patients and the high risk of bias in the two studies in the pooled analysis. Teicoplanin was significantly superior to metronidazole for initial bacteriologic response. Initial bacteriologic response was achieved in 71% of metronidazole patients compared to 93% of teicoplanin patients (1 study; 59 patients; RR 0.76; 95%CI 0.60 to 0.98). This result should be interpreted with caution due to the small number of patients and high risk of bias in the study.</p> <p>Adverse events including surgery and death occurred infrequently in the included studies.</p>
研究資金來源	None
3.Effectiveness of early diagnosis, prevention, and treatment of Clostridium difficile infection (Comparative effectiveness review)	
資料來源	<p>Clinical trial: MEDLINE, AMED, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov</p> <p>Systematic review: MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and the Web sites of the National Institute for Clinical Excellence, Guidelines.gov, and the National Health Service Health Technology Assessment</p>

	Program
搜尋年代	No date limits were applied.
研究問題	<p>(1) What are the comparative effectiveness and harms of different antibiotic treatments?</p> <p>(a) Does effectiveness vary by disease severity or strain?</p> <p>(b) Does effectiveness vary by patient characteristics: age, gender, comorbidity, hospital- versus community-acquired setting?</p> <p>(c) How do prevention and treatment of CDI affect resistance of other pathogens?</p> <p>(2) What are the effectiveness and harms of nonstandard adjunctive interventions?</p> <p>(a) In patients with relapse/recurrent CDI?</p>
納入篇數/人數	<p>(1) Eleven RCTs were identified that evaluated different antimicrobials (or different doses of a single drug) available for treatment of CDI in the United States. These 11 studies enrolled 1463 patients and reported efficacy analysis on 1239 patients.</p> <p>(2) Five RCTs on nonstandard adjunctive treatments of CDI and 13 studies that addressed prevention of CDI formed the basis of this analysis.</p>
研究結果	<p>(1) Overall, study quality is low.</p> <p>Moderate-strength evidence from one large, high-quality study demonstrated that vancomycin and fidaxomicin performed equally well for initial cure, but that recurrence was significantly decreased with fidaxomicin versus vancomycin. No other head-to-head trial demonstrated superiority of any single antimicrobial for initial clinical cure, clinical recurrence, or mean days to resolution of diarrhea. Combination therapy with rifampin and metronidazole resulted in significantly higher mortality when compared to treatment with metronidazole only.</p> <p>Harms were not reported with sufficient detail to compare the risks of any particular antimicrobial with another antimicrobial. When harms were reported, they were generally not serious (e.g. nausea, emesis) and transient.</p>

	<p>A single study assessed initial cure and recurrence by strain, categorized as North American pulsed-field gelelectrophoresis type 1 (NAP1) versus non-NAP1. Strain data was available for 324 of 629 (51.5%) participants. For initial cure, no significant difference was observed, regardless of strain. However, among patients with non-NAP1 strains, those treated with vancomycin (10% vs. 28%; $P < 0.001$), whereas among patients with the NAP1 strain, recurrence was similarly frequent regardless of treatment.</p> <p>(2) Overall, study quality was low. Definitions of CDI with regard to diarrhea, that is, number and consistency of stools, were inconsistent across studies.</p> <p>Four of the studies on treatment of CDI compared a nonstandard intervention with an active control, that is, a standard antibiotic treatment for CDI, oral vancomycin or metronidazole. One study compared a nonstandard intervention with placebo. All of the 13 prevention studies compared the nonstandard intervention with placebo rather than with another intervention, reflecting the current state of the science in this area.</p> <p>For treatment of CDI, C. difficile immune whey that binds C. difficile toxin A is similar to metronidazole in a small study of 38 patients with recurrent CDI. Colestipol, an absorptive resin, is not more effective in treating CDI than placebo. Probiotics administered as an adjunct to antibiotic treatment were not more effective than treatment with antibiotics alone.</p> <p>There is limited moderate-strength evidence from 1 study that monoclonal antibodies are effective in preventing recurrence of CDI.</p>
研究資金來源	USA Department of Health & Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality