

全民健康保險藥事小組會議參考資料

療紓疼速效膜衣錠(Norxicam Rapid F.C. Tablets 4mg 及 8mg)

醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Norxicam Rapid F.C. Tablets 4mg 及 8mg	成分	Lornoxicam
廠商名稱	瑩碩生技醫藥股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	Lornoxicam Rapid F.C. Tablets 4mg 及 8mg		
廠商申請適應症	輕度至中度急性疼痛之短期止痛		
衛生署許可適應症	輕度至中度急性疼痛之短期止痛。		
廠商建議療程	一般劑量：每次給予 8mg，每日最大劑量不得超過 16mg		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商送審需求與主張			
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		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：建議以 diclofenac、ibuprofen 或 ketorolac 為本案藥品之核價參考品。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：查無加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織評估報告或建議。
- 相對療效：
 - 與 diclofenac 比較：有一篇用於急性下背痛（共收納 220 位病人）之研究。其

結果顯示，以兩組達到疼痛緩解之時間 (the time to onset of pain relief) 的比值為指標，lornoxiam 8mg 組不劣於 diclofenac 50mg 組；而兩組達到疼痛緩解的時間，並沒有統計上顯著差異。

- 與 ibuprofen 比較：一篇 2011 年發表，收納 16 位接受智齒拔除手術病患之研究，發現病患在服用 ibuprofen 400mg 或 lornoxiam 8mg 後，於術後止痛效果或病患再使用其他止痛藥品作為救援治療之比率，兩組並無統計上顯著差異。另外在一篇 Cochrane 的系統性文獻回顧的分析結果裡，作者以此兩藥分別與安慰劑比較「緩解病人 50% 以上的疼痛感並持續 4 至 6 小時以上」的 NNT 相近，認為兩者為相等療效。
- 與 ketorolac 比較：查獲一篇於 1995 年發表，共收納 278 位下顎智齒拔除手術病患的隨機分派雙盲試驗，結果顯示：ketorolac 10mg 的止痛效果與 lornoxiam 8mg 及 16mg 相似。

4. 相對安全性：

- Cochrane 的系統性文獻回顧，發現 lornoxiam 或安慰劑組在不良事件 (adverse events) 的發生率上並無差異。

5. 成本效益：目前查無國內進行相關分析之成本效益資料。

6. 預算衝擊：

- 本藥品納入健保給付後將可能取代部份 NSAIDs 藥品，但由於 NSAIDs 藥品之成份及品項相當多，適應症又不盡相同，因而使得預算衝擊的估算困難且具高度不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2	核價參考品 3
商品名	Norxicam Rapid F.C. Tablets	Cataflam Sugar Coated Tablets	--†	--†
主成份/ 含量	Lornoxicam 4mg 及 8 mg /tablet	Diclofenac Potassium 25 mg 及 50 mg	Ibuprofen 100、 200、400、500 及 600 mg	Ketorolac 10 mg
劑型/ 包裝	116 膜衣錠	115 腸溶錠	110 錠劑	116 膜衣錠
ATC 碼	M01AC05	M01AB05	M01AE01	M01AB15
衛生署許可適應症	輕度至中度急性疼痛之短期止痛。	緩解發炎及因發炎反應引起之疼痛。	解熱、消炎、鎮痛（慢性關節痠麻質斯、關節痛、關節炎、神經痛、神經炎、腰背痛、手術及外傷之消炎鎮痛）	疼痛之短期療法。
使用族群	同適應症	同適應症	同適應症	同適應症
健保給付條件	無	無	無	無
健保給付價	廠商申請價： 4 mg 9.8 元/錠 8 mg 19.8 元/錠	25 mg 1.29 元/錠* 50 mg 1.28 元/錠*	平均值（最小值~最大值）（單位：元/錠） 100 mg: 0.75 (0.55~1) 200 mg: 0.82 (0.5~1) 400 mg: 1.14 (0.93~1.5) 500 mg: 2.27 (1.79~3.22) 600 mg: 3.05 (2.74~3.27)	平均值（最小值~最大值）（單位：元/錠） 10 mg: 7.54 (7.3~8.1)
仿單建議劑量與用	一般劑量：每次給予 8	治療疼痛： 起始劑量：口服	治療疼痛：必要時每 4 至 6 小時	治療疼痛（短期使用）：

法‡	mg，每日最大劑量不得超過 16 mg	100 mg，然後再每日三次，每次 50 mg。	給予 200 mg-400 mg。	起始劑量：20 mg，然後必要時每 4 至 6 小時給予 10 mg，最大劑量為 40 mg/day。
療程	短期使用	短期使用	短期使用	短期使用
每療程 花費	依仿單建議以每日 8~16 mg 計算，每日藥費 19.8~39.6 元/天； 依 head-to-head 臨床試驗之等效劑量計算，相對應於 diclofenac 100 mg、ibuprofen 400 mg 及 ketorolac 10 mg 之每日藥費分別為 39.6 元、19.8 元及 29.4 元	依仿單建議以每日 100~150 mg 計算，每日藥費 2.56~3.84 元/天*； 依 head-to-head 臨床試驗之等效劑量計算，每日劑量 100 mg 之藥費 2.56 元*	依仿單建議以每日 800~1600 mg 計算，每日藥費平均 3.28~4.56 元/天； 依 head-to-head 臨床試驗之等效劑量計算，每日劑量 400 mg 之藥費約 1.14 元	依仿單建議以每日 20~40 mg 計算，每日藥費平均 15.08~30.16 元/天； 依 head-to-head 臨床試驗之等效劑量計算，每日劑量 10 mg 之藥費約 7.54 元

†因此成份之單方錠劑膠囊劑學名藥商品眾多，故不另行列舉。

‡藥品仿單建議劑量與用法參考自 MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series) 網站

http://library2.mc.ntu.edu.tw/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/2F8424/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F99E51/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/ND_P/Main/PFDefaultActionId/hcs.main.KeywordSearch.Search

*依原廠藥 Cataflam Sugar Coated Tablets 之藥費計算。

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	至 100 年 03 月 11 日止查無資料
澳洲 PBAC	至 100 年 03 月 11 日止查無資料
英國 NICE	至 100 年 03 月 11 日止查無資料

【療紓疼速效膜衣錠】醫藥科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 100 年 03 月 16 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

急性疼痛在臨床上最常使用的止痛劑，大致可分為麻醉性鎮痛劑（鴉片類製劑）及非類固醇抗發炎藥品（nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs），非類固醇抗發炎藥品的主要作用為止痛、解熱、抗發炎，其機轉是抑制環氧酵素（COX, cyclooxygenase）的活性，減少前列腺素（PGs, prostaglandins）的生合成 [1-5]。而前列腺素是引起發炎的主要物質，因此，抑制 PGs 的形成，間接的抑制了發炎的產生。在 1990 年學者 Masterrer JL 提出環氧酵素有兩種類型（isoform）[1]：生理性環氧酵素（constitutive COX, or COX-1）與誘導性環氧酵素（inducible COX, or COX-2）[2-5]。COX-1 又稱 PGHS-1，存在於胃、腸、腎、平滑肌、血小板等，是合成 thromboxane A2 (TXA2) 的基本物質，具有促進血小板凝集與血管收縮作用[2-4]；COX-2 則是被發炎反應誘發出來的次物質，又稱 PGHS-2 [2-5]。

Lornoxicam 為 oxicam 類的非類固醇抗發炎藥品，為非選擇性的抑制 COX-1 及 COX-2 [6-8]，較其他 oxicam 類藥品（如：piroxicam、tenoxicam、meloxicam、isoxicam 及 sudoxicam 等），lornoxicam 有較短的半衰期（約 3 至 5 小時），目前

在歐洲 31 個國家、中東、遠東 (Far East) 及南美等地區上市 [7]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. Lornoxicam 的 ATC code 為 M01AC05 (M01AC Oxicams) [9]，健保已給付與 lornoxicam 之 ATC code 前五碼相同的口服藥品包括：piroxicam (M01AC01，共 72 筆)、tenoxicam (M01AC02，共 2 筆)、meloxicam (M01AC06，共 24 筆) [10]，針對部分非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品，相關全民健康保險藥品給付規定如第 1 章神經系統藥物，1.1.疼痛解除劑之 1.1.5.非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品 (如附件一) [10]。
2. 在手術後急性疼痛止痛部分，lornoxicam 與 ketorolac (M01AB15) 及 ibuprofen (M01AE01) 有直接比較 (head to head) 之研究 [11, 12]；在急性下背痛部分，lornoxicam 與 diclofenac (M01AB05) 有直接比較之研究 [13]，另外，有一篇為 lornoxicam 與同為 NSAIDs 藥品 (Voltaren[®] [diclofenac], Movalis[®] [meloxicam], Nimesil[®] [nimesulide] and Xefocam[®] [lornoxicam]) 於治療病患背部疼痛之症狀及病患動作常態化 (normalization of motor activities) 之療效比較 [14]，相關藥品名稱與適應症整理如下表 [1]。

藥品名稱	適應症	健保已給付之口服藥品品項
與 lornoxicam 之 ATC code 前五碼相同		
Piroxicam	類風濕性關節炎、骨關節炎 (關節炎、退化性關節炎) 僵直性脊椎炎、急性肌肉骨骼損傷、和急性痛風	10mg (38 個品項)； 20mg (24 個品項)
Tenoxicam	風濕性關節炎、變性關節病、關節黏連性脊椎炎、關節外疾病：腱炎、滑囊炎、肩部及臀部關節周圍炎、拉傷、扭傷、急性痛風	10mg (1 個品項)； 20mg (1 個品項)
Meloxicam	類風濕性關節炎、骨關節炎、及僵直性脊椎炎之症狀治療。	7.5 mg (14 個品項)； 15 mg (10 個品項)
與 lornoxicam 用於治療急性疼痛有直接比較之相關臨床試驗		
Ketorolac	疼痛之短期療法。	10 mg (7 個品項)

Ibuprofen	解熱、消炎、鎮痛（慢性關節僵麻質斯、關節痛、關節炎、神經痛、神經炎、腰背痛、手術及外傷之消炎鎮痛）	100 mg (8 個品項)； 200 mg (28 個品項)； 400 mg (51 個品項)； 500 mg (3 個品項)； 600 mg (14 個品項)；
Diclofenac	緩解發炎及因發炎反應引起之疼痛。	25 mg (59 個品項)； 50 mg (80 個品項)； 75 mg (6 個品項)； 100 mg (6 個品項)；

3. 經查詢行政院衛生署藥物許可證查詢作業中於藥品成分處以“lornoxicam”查詢，國內同成份、同為口服劑型之藥品共有 4 筆，其中，包括本申請藥品 Norxicam Rapid F.C. Tablets 4mg 及 8mg，另外，還有 Xefo 4mg 及 8mg F. C. tablets。Xefo 4mg 及 8mg F. C. tablets 的適應症為「(1) 輕度至中度急性疼痛之短期止痛。(2) 退化性關節炎之症狀及徵象緩解」；而本申請藥品 Norxicam Rapid F.C. Tablets 其適應症為「輕度至中度急性疼痛之短期止痛」，與 Xefo F. C. tablets 的適應症略有不同 [15]。

4. 與本申請藥品有同成分之 Xefo 4mg 及 8mg F. C. tablets 曾提案申請健保藥品給付，並於 98 年 3 月提出申覆。此案於全民健康保險藥事小組第 8 屆第 4 次會議討論，該次會議最後所作結論重點摘要如 [16]：依據廠商所提供之發表文獻，lornoxicam 和 diclofenac 有 head-to-head comparison，另無充分證據顯示本藥為 selective 或 preferential COX-2 抑制劑，故以 diclofenac 為核價參考品並無爭議 [16]。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	到 100 年 03 月 16 日止未查到報告
澳洲 PBAC	到 100 年 03 月 16 日止未查到報告
英國 NICE	到 100 年 03 月 16 日止未查到報告
其他	Cochrane/PubMed/Embase/CEPS

（一）加拿大、澳洲、英國

查無口服 lornoxicam 相關臨床療效評估報告。

(二) 其他 (Cochrane/PubMed/ Embase/CEPS)

以關鍵字 “lornoxicam and randomized and pain” 、 “ (“lornoxicam”[Supplementary Concept] OR "lornoxicam"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields]) AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields])” 或 “lornoxicam and meloxicam” 搜尋Cochrane/PubMed/Embase/CEPS等資料庫及網站，查無本申請藥品 “Norxicam Rapid F.C. Tablets” 相關臨床療效評估報告。而與本申請藥品同成分之口服 “lornoxicam” 與其他相同為NSAIDs藥品直接比較 (head-to-head comparison) 之相關臨床療效評估研究重點摘要整理如後；而其中有一篇為納入2520位病患使用 lornoxicam與rofecoxib之直接比較試驗 (COLOR Study) [8]，病患平均接受藥品的治療天數為25天，但因rofecoxib在臺灣已下市，所以，在此份報告中未將此研究的結果整理呈現。

1. Cochrane 研究團隊執行系統性文獻回顧 [7]，針對 「給予單一劑量 (single dose oral) 之lornoxicam以治療成人急性手術後疼痛 (acute postoperative pain) 的療效及安全性」，搜尋CENTRAL、MEDLINE、Embase及PubMed等資料庫 (文獻搜尋日期至2009年6月)，回顧結果重點摘要如下 [7]：

1.1 主要結果：

此報告有三個試驗為評估lornoxicam用於智齒拔除手術後 (third molar extraction) 緩解疼痛的效果，共收納628位病患 [12, 17, 18]，其中，434位病患接受lornoxicam的劑量範圍為2mg至32mg，118位病患為安慰劑對照組 (placebo)，76位為接受其他藥品治療 (active therapies)，研究期間為8至24小時。在「緩解病患50%以上的疼痛感」部分，給予單一劑量lornoxicam 8mg SR後，和安慰劑組比較，relative benefit (RB) 為4.7 (95% CI, 2.7 to 8.1)；而在「緩解病人50%以上的疼痛感並持續6小時以上」這項指標上，其NNT (number needed to treat to benefit) 為2.9 (95% CI, 2.3 to 4.0) (如表三)。另外，病患接受lornoxicam或安慰劑組，兩組在不良事件 (adverse events) 的發生率上並無差異 [7]。

表三、Lornoxicam與安慰劑在「緩解病人50%以上的疼痛感並持續6小時以上」這項指標上之比較 [7]

藥品劑量	研究篇數	病患 總人數	Lornoxicam (%)	Placebo (%)	NNT (95% CI)
Lornoxicam 4mg	2	151	40	17	4.3 (2.7 to 11)
Lornoxicam 8mg SR	3	273	46	11	2.9 (2.3 to 4.0)

1.2 與其他NSAIDs之NNT的間接比較 (indirect comparisons) [7]

因Cochrane 研究團隊之前也以相同的研究方法 (identical methods)，系統性文獻回顧 ibuprofen 200mg [19]、paracetamol 1000mg [20]、celecoxib 400mg [21] 及etoricoxib [22] 等藥品在給予單一劑量後治療手術後疼痛的之相關療效評估，因此，作者將此篇的研究結果 [7] 與其他藥品作間接比較 [19-22]，在「緩解病人50%以上的疼痛感並持續4至6小時以上」這項指標上，其結果為：

1.2.1 Ibuprofen 200mg與安慰劑組比較，其NNT為2.7 [95% CI, 2.5 to 3.0] [19]，而lornoxicam 8mg與安慰劑組比較，其NNT為2.9 [95% CI, 2.3 to 4.0]，lornoxicam 8mg與ibuprofen 200mg 有相等 (equivalent) 的療效 [7]；

1.2.2 Paracetamol 1000mg與安慰劑組比較，其NNT為3.6 [95% CI, 3.4 to 4.0] [20]；lornoxicam 8mg較paracetamol 1000mg，療效較佳 [7]；

1.2.3 Celecoxib 400mg與安慰劑組比較，其NNT為2.1 [95% CI, 1.8 to 2.5] [21]；lornoxicam 8mg較celecoxib 400mg，療效較差 (less effective) [7]。

2. Lornoxicam和ibuprofen之直接比較 [11]

此為Lustenberger等人於2011年發表一隨機分派、雙盲及平行交叉試驗 (crossover pilot study) 的結果 [11]，此研究主要比較病患在接受智齒拔除手術後 (after third molar surgery)，lornoxicam 8mg (Xefo[®]) 與ibuprofen 400mg (Brufen[®]) 之療效與耐受性比較 [11]。

2.1 方法：

共收納16位病患（男性：11位，女性：5位；平均年齡為23.12歲），分別接受 ibuprofen 400mg 或 lornoxicam 8mg。監測術後2, 6, 24, 48, 及72小時疼痛 (postoperative analgesic) 及其他救援藥品 (rescue medication) 使用的情況。

病患術後疼痛的評估為依據視覺類比評分法 (visual analogue scale, VAS)，0mm=0%，表示不滿意；100mm=100%，表示完全滿意 (complete satisfaction)。

2.2 主要療效指標 (primary efficacy parameters)：

2.2.1 疼痛強度 (pain intensity)：AUC₂₋₇₂ PI

2.2.2 在治療期間，治療藥品 (lornoxicam 或 ibuprofen) 使用的總量與其他救援之止痛藥品 (rescue medication) 使用總量的比值 (Total analgesic/rescue medication consumption [SUMstudy/SUMrescue])

2.3 結果：

病患在服用 ibuprofen 400mg 或 lornoxicam 8mg 後，於術後止痛效果或病患再使用其他止痛藥品作為救援治療之比率，兩組並無統計上顯著差異 (如表四) [11]。

表四、病患於術後在服用 ibuprofen 400 mg 或 lornoxicam 8 mg 之主要療效指標比較 [11]

	Lornoxicam Median and IQR	Lornoxicam 95% CI	Ibuprofen Median and IQR	Ibuprofen 95% CI	P 值
AUC ₂₋₇₂ PI	1116.9 (783.4-2221.2)	1032 to 2130.6	1509.7 (712.36-2444.65)	1078.7 to 2156.5	0.32
SUMstudy analgesia (藥品顆粒 數 / 4天)	7 (3.75-9)	7.7 to 4.9	7.5 (4.25-8)	4.6 to 7.7	0.34
SUMrescue analgesia (藥品顆粒 數 / 4天)	0	-0.7 to 2.7	0	-0.6 to 4.6	0.5

IQR: interquartile range (first-third quartile)

3. Lornoxicam 和 ketorolac 10mg 之直接比較 [12]

Norholt 等人於 1995 年發表一隨機分派、雙盲、有關不同劑量之口服 lornoxicam (4mg 至 32mg)，在下顎智齒拔除手術後 (removal of mandibular third molars)，相較於安慰劑或口服 ketorolac 10mg 之療效，及 lornoxicam 不同劑量的藥品安全性之比較 [12]。

3.1 共278位病患 (男性：160位，女性：118位，平均年齡：26歲)，被隨機分派至6組 (lornoxicam 4, 8, 16, 32mg, ketorolac 10mg及安慰劑組)。

主要療效評估指標 (primary efficacy parameter)：為服藥6小時後，病患疼痛的緩解 (total pain relief, TOTPAR)

3.2 結果 [12]：

3.2.1 所有接受藥品治療後 (active treatment)，病患疼痛的緩解皆顯著優於安慰劑組；

3.2.2 Lornoxicam 16mg及32mg在療效部分顯著優於lornoxicam 4mg；

3.2.3 Ketorolac 10mg的療效與lornoxicam 8mg及16mg相似。

3.2.3 在此六組中，共有37件不良事件發生，其中有3件為病患或醫療人員認為是嚴重的，但在停藥後，不良事件就可緩解 (如表五)。

表五、藥品不良反應發生的情形 (adverse effects in the six treatment groups) [12]

	總 合	安 慰 劑 (n=48)	LNX 4mg (n=43)	LNX 8mg (n=45)	LNX 16mg (n=48)	LNX 32mg (n=48)	Ketorolac (n=46)
眩暈 (dizziness)	8	1	1	2	3	1	-
嘔心或嘔吐	7	-	-	2	1	3	1
腹痛或 腹部不適	5	-	3	1	-	-	1
頭痛	5	1	1	-	-	1	2
發燒	3	3	-	-	-	-	-
不適 (discomfort)	3	-	-	-	1	1	1
其他	6	2	-	-	1	-	2
總合	37	7	5	5	6	6	7

LNX: lornoxicam

4. Lornoxicam和diclofenac之直接比較 [13] (僅參考英文摘要，無全文)

Yakhno等人於2006年發表一隨機分派、雙盲、多中心試驗的結果，有關速釋劑型之lornoxicam (quick-release formulation) 與diclofenac用於治療急性下背痛 (acute low back pain) 之療效比較。

4.1 此試驗共收納220位急性下背痛病患，病患被隨機分派至接受lornoxicam (第一天給予24mg，然後，再給予一天兩次，每次8mg的lornoxicam，連續給予5天)，或diclofenac第一天給予150mg，然後，再給予一天兩次，每次50mg的diclofenac，連續給予5天)；

4.2 結果：

4.2.1 兩組達到疼痛緩解之時間 (the time to onset of pain relief) 的比值

4.2.1.1 Diclofenac/lornoxicam為1.03 (95% CI, 0.91 to 1.26) (intention-to-treat [ITT])；

4.2.1.2 Diclofenac/lornoxicam為1.05 (95% CI, 0.93 to 1.29) (per-protocol [PP])。

4.2.1.3 Lornoxicam組不劣於diclofenac組 (defined by lower limits of the 95% CI >0.80).

4.2.2 達到疼痛緩解之時間 (time to onset of pain relief)

4.2.2.1 Lornoxicam組：30分鐘；

4.2.2.2 Diclofenac組：36分鐘。

4.2.2.3 兩組達到疼痛緩解的時間沒有統計上顯著差異 (ITT analysis)

4.2.3 耐受性：

Lornoxicam組與diclofenac組皆具有良好的藥品耐受性。

5. Lornoxicam 與 diclofenac, meloxicam, nimesulide, lornoxicam 之比較 [14] (僅參考英文摘要，原文為俄羅斯文) [14]

5.1 此篇研究共收納140位病患，比較同為NSAIDs藥品 (Voltaren[®] [diclofenac], Movalis[®] [meloxicam], Nimesil[®] [nimesulide] and Xefocam[®] [lornoxicam]) 於治療病患背部疼痛之症狀及病患動作常態化 (normalization of motor activities)。

疼痛的測量為：Visual Analogue Scale and the modified Waddel scale

5.2 結果：

Lornoxicam (Xefocam[®]) 與其他同為NSAIDs藥品 (Voltaren[®] [diclofenac], Movalis[®] [meloxicam], Nimesil[®] [nimesulide] and Xefocam[®] [lornoxicam]) 相比較，對於緩解背痛最為有效 (the most effective) 且耐受性良好。

(醫藥品查驗中心認為由於此篇文獻僅參考英文摘要，對於個別藥品的使用劑量及頻次等因素皆無法確定。)

6. Lornoxicam (4mg或8mg) 和diclofenac 50mg 之直接比較 [23]

此為一隨機分派、雙盲之平行試驗，共收納 135 位髖關節及/或膝關節之退化性關節炎 (osteoarthritis, OA) 病患 (平均年齡為 63 歲，46% 為男性)。病患被隨機分派至 lornoxicam 4 mg 一天三次 (L1)、lornoxicam 8 mg 一天二次 (L2) 或 diclofenac 50 mg 一天三次 (D)，治療時間為 12 週。共有 85 位病患完成 12 週的藥品治療，然後這些病患再繼續服用 L1 或 L2 至第 40 週，主要追蹤這些病患對 lornoxicam 的耐受性 [23]。在此試驗中 lornoxicam 並非用於短期止痛，列出其結果主要是要呈現其安全性資料。

6.1 主要療效指標：

病患之退化性關節炎嚴重程度之功能指數 (functional index of severity of OA scores)，在服用治療藥品 12 週後與基線 (baseline) 之比較。

6.2 結果 [23]：

6.2.1 在治療第 12 週時，L1 及 L2 組與 D 組的療效相當 (ITT) (表六) [23]。

L1 vs. L2, 相等性統計(pairwise equivalence testing)檢定之機率 $p=0.0125$

L2 vs. D, $p=0.0023$

L1 vs. D, $p=0.0153$

(比預定的機率值 [<0.033] 小表示組間的差異較小，具有較高的相等性 [greater equivalence])

表六、在治療第 12 週時，三組對於髕關節及/或膝關節之退化性關節炎嚴重程度之功能指數 (functional index of severity) 之比較 [23]

	Lornoxicam 12mg/day (L1)	Lornoxicam 16mg/day (L2)	Diclofenac 150 mg/day (D)
<u>髕關節 (n=32)</u>			
基線 (baseline)	11.1 ± 4.4	10.6 ± 2.2	10.1 ± 1.8
差異 (difference)	-2.4 ± 4.2 (n=15)	1.7 ± 5.9 (n=8)	-2.7 ± 2.2 (n=9)
<u>膝關節 (n=103)</u>			
基線 (baseline)	10.5 ± 2.2	10.3 ± 2.3	10.8 ± 2.1
差異 (difference)	-1.5 ± 2.7 (n=31)	-2.2 ± 3.2 (n=36)	-1.8 ± 2.9 (n=36)
<u>全部 (n=135)</u>			
基線 (baseline)	10.7 ± 3.1	10.3 ± 2.2	10.7 ± 2.1
差異 (difference)	-1.8 ± 3.3	-1.5 ± 4.0	-1.9 ± 2.8

6.2.2 在藥品耐受性部分，lornoxicam 組與 diclofenac 組並無差異 (如表七) [23]，且有 85 位病患在持續服用 lornoxicam 第 40 週後，L1 組有 85.4% 的患者及 L2 組有 86.4% 的患者對於藥品的耐受性表示“good”，而主要的副作用發生事件如表八 [23]。

表七、在治療第 12 週後，三組主要發生不良事件的次數及比率 [23]

	Lornoxicam 12mg/day (L1) n=46	Lornoxicam 16mg/day (L2) n=44	Diclofenac 150 mg/day (D) n=45
頭痛	11 (23.9%)	5 (11.4%)	11 (24.4%)
消化不良	9 (11.6%)	9 (20.5%)	5 (11.1%)
腹瀉 (diarrhea)	5 (10.9%)	2 (4.5%)	2 (4.4%)
腹痛 (abdominal pain)	2 (4.3%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)

表八、在治療第 40 週後，給予不同劑量之 lornoxicam 主要發生的不良事件的次數及比率 [23]

	Lornoxicam 12mg/day (L1) (n = 41)	Lornoxicam 16mg/day (L2) (n = 44)
頭痛	2(4.9%)	7 (15.9%)
消化不良	2 (4.9%)	10 (22.7%)
腹瀉 (diarrhea)	3 (7.3%)	0 (0%)
痔瘡 (hemorrhoids)	0 (0%)	5 (11.4%)

四、療效評估結論

1. 查英加澳三國均沒有口服 lornoxicam 的療效評估報告。
2. Lornoxicam 的 ATC code 為 M01AC05 (M01AC Oxicams)，與 ketorolac (M01AB15) 及 ibuprofen (M01AE01) 有直接 (head to head) 比較之研究 (針對手術後急性疼痛止痛); 在急性下背痛部分, lornoxicam 與 diclofenac (M01AB05) 有直接比較之研究。

2.1 Lornoxicam 和 ibuprofen 之直接比較

此為一隨機分派、雙盲及平行交叉試驗，於 2011 年發表，共收納 16 位接受智齒拔除手術病患，在結果部分，病患在服用 ibuprofen 400mg 或 lornoxicam 8mg 後，於術後止痛效果或病患再使用其他止痛藥品作為救援治療之比率，兩組並無統計上顯著差異。

2.2 Lornoxicam 和 ketorolac 10mg 之直接比較

此為一隨機分派、雙盲試驗，於 1995 年發表，共收納 278 位下顎智齒拔除手術病患，結果顯示：ketorolac 10mg 的止痛效果與 lornoxicam 8mg 及 16mg 相似。

2.3 Lornoxicam 8mg 和 diclofenac 50mg 之直接比較

此為一隨機分派、雙盲、多中心試驗，共收納 220 位急性下背痛病患，結果顯示：針對兩組達到疼痛緩解之時間 (the time to onset of pain relief) 的比值進行分析，lornoxicam 組不劣於 diclofenac 組；而兩組達到疼痛緩解的時間，並沒有統計上顯著差異。

3. 另外，有一篇為 lornoxicam 與同為 NSAIDs 藥品 (Voltaren[®] [diclofenac]),

Movalis[®] [meloxicam], Nimesil[®] [nimesulide] and Xefocam[®] [lornoxicam]), 於治療病患背部疼痛之症狀及病患動作常態化 (normalization of motor activities) 之療效比較；但因本篇全文為俄羅斯文，於英文摘要中無法得知各藥品給予的劑量與頻次等資訊。

4. Cochrane 研究團隊針對「給予單一劑量 (single dose oral) 之 lornoxicam 以治療成人急性手術後疼痛 (acute postoperative pain) 的療效及安全性」進行系統性文獻回顧。在主要結果部分，對於在給予單一劑量 lornoxicam 8mg SR 後，在「緩解病人 50% 以上的疼痛感並持續 4 至 6 小時以上」這項指標上，與安慰劑相比，其 NNT (number needed to treat to benefit) 為 2.9 [95% CI, 2.3 to 4.0]；作者進一步將 lornoxicam 與其他 NSAIDs 作間接比較，結果為：

4.1 Ibuprofen 200mg 與安慰劑組比較，其 NNT 為 2.7 [95% CI, 2.5 to 3.0]，而 lornoxicam 8mg 與安慰劑組比較，其 NNT 為 2.9 [95% CI, 2.3 to 4.0]，lornoxicam 8mg 與 ibuprofen 200mg 有相等 (equivalent) 的療效；

4.2 Paracetamol 1000mg 與安慰劑組比較，其 NNT 為 3.6 [95% CI, 3.4 to 4.0]；lornoxicam 8mg 較 paracetamol 1000mg，療效較佳；

4.3 Celecoxib 400mg 與安慰劑組比較，其 NNT 為 2.1 [95% CI, 1.8 to 2.5]；lornoxicam 8mg 較 celecoxib 400mg，療效較差 (less effective)。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關報告
澳洲 PBAC	至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關報告
英國 NICE	至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關報告
其他	SMC—至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關報告 PubMed、Cochrane Library—至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關報告

（一）加拿大 CADTH

至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關經濟評估報告。

（二）澳洲 PBAC

至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關經濟評估報告。

（三）英國 NICE

至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關經濟評估報告。

（四）其他

1. 英國蘇格蘭 SMC：至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關經濟評估報告。
2. PubMed、Cochrane Library：至 100 年 03 月 11 日止尚未查到相關經濟評估報告。

六、我國之適用性

（一）核價參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 M01AC05，屬「M01A—non-steroids antiinflammatory and antirheumatic products」的「M01AC—oxicams」類，而同屬 oxicams 類且目前納入健保給付的品項尚有 piroxicam (M01AC01)、tenoxicam (M01AC02)及 meloxicam (M01AC06)等三種藥品，但目前均未有針對本次申請適應症與本品直接比較之 head-to-head 臨床試驗。而與本品同屬 M01A 且目前納入健保給付的藥品中，則有三種藥品曾針對短期止痛適應症（如急性下背痛、牙痛等）與本品有 head-to-head 臨床試驗，包括 diclofenac (M01AB05)、ketorolac (M01AB15) 及 ibuprofen (M01AE01) [11-13]。根據具有 head-to-head 臨

床試驗列為重要參考品的原則，CDE/HTA 建議以此三種 NSAIDs 藥品作為本品之核價參考藥品。根據 2008 年健保系統抽樣檔，在此三種藥品中，diclofenac 不論門診或住院均為最常見之 NSAIDs 藥品，而 ibuprofen 次之，因此 CDE/HTA 建議以 diclofenac 作為本品之核價參考藥品，ibuprofen 則作為第二核價參考藥品，ketorolac 列為第三核價參考藥品。

根據目前針對短期止痛適應症與本品相比較之 head-to-head 臨床試驗結果顯示，lornoxiam 16 mg 與 diclofenac 100 mg [13] 及 lornoxiam 8 mg 與 ibuprofen 400 mg [11] 之療效無顯著差異，而 ketorolac 10 mg 之療效則介於 lornoxiam 8 mg 與 lornoxiam 16 mg 之間，且三者無顯著差異 [12]。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並無證據顯示本品用於哪些病人群較符合成本效益。

(三) 疾病負擔

由於本品可適用於多種疾病所引起的疼痛短期緩解，並無特殊的疾病族群，因此根據健保資料庫進行分析以呈現此類藥品目前之使用情況。

根據 2008 年之健保系統抽樣檔，其中排除非口服錠劑之劑型，及非使用於止痛之藥品（包括 glucosamine (M01AX05)、benzydamine (M01AX07)、chondroitin sulfate (M01AX25)），可推估 NSAIDs 類口服錠劑藥品於 2008 年之門診及住院處方頻次與健保支出藥費。2008 年全年 NSAIDs 使用人次約為 5,798 萬人次，健保藥費支出約為 22.3 億元。在門診及住院中最常見三種的 NSAIDs 處方藥品依序為 diclofenac (33.7%)、mefenamic acid (20.5%)、ibuprofen (17.9%)。須注意的是，此部份的估算其中僅有部份為使用於短期止痛之適應症，但其比例難以估算。

(四) 預算衝擊部份

廠商於申請文件中雖提供預估的預算衝擊，第一年為 2,350 萬至第五年為 3,250 萬元，但申請文件中並未提供任何估算說明，因此無法評估其合理性。

本藥品納入健保給付後將可能取代部份 NSAIDs 藥品，但由於 NSAIDs 藥品之成份及品項相當多，且臨床上被廣泛使用於止痛、解熱與抑制發炎等相關適應症，本藥品申請適應症僅為常見適應症之某部份，因此 CDE/HTA 認為本藥品未來進入市場後取代原有 NSAIDs 之市佔率應有限，但其比例不確定性高，再加上 NSAIDs 類藥品整體市場相當大，使其可能帶來的預算衝擊相當難以估算，不確定性極高。

根據前述臨床試驗結果 [11-13] 所顯示之 lornoxiam 與其他三種 NSAIDs 藥品之等效劑量，並折衷以 lornoxiam 12 mg 作為 ketorolac 10 mg 之等效劑量，可將各藥品之每日藥費整理如下表九。由表九可知本品依申請價計算之每日藥費遠高出其他藥品，約為其他藥品的 4 倍至 19 倍不等。此外，若依藥品仿單建議之每日劑量與用法 [24] 來計算各藥品之每日藥費，本品依申請價計算之每日藥

費亦遠高於 diclofenac 及 ibuprofen，而與 ketorolac 較接近，但每日藥費仍高出 ketorolac 約 4.7 元至 9.4 元不等（見表十）。

表九 依臨床試驗結果進行 lornoxicam 與 diclofenac、ibuprofen、ketorolac 之每日藥費比較

參考品	Diclofenac [13]	Ibuprofen [11]	Ketorolac [12]
參考品每日劑量	100 mg	400 mg	10 mg
本品等效劑量	16 mg	8 mg	12 mg
參考品平均每日藥費 (最小值, 最大值)	2.1 (1.2-3.0) 元 ^a / 2.56 元 ^b	1.15 (0.93-1.5) 元	7.54 (7.3-8.1) 元
本品每日藥費†	39.6 元	19.8 元	29.4 元

†依廠商申請價計算。

^a含原廠藥及學名藥。

^b僅含原廠藥。

表十 依仿單建議每日劑量進行 lornoxicam 與 diclofenac、ibuprofen、ketorolac 之每日藥費比較†

參考品	Diclofenac	Ibuprofen	Ketorolac
參考品每日劑量 [24]	100-150 mg	800-1600 mg	20-40 mg
本品每日劑量 [24]	8-16 mg	8-16 mg	8-16 mg
參考品平均每日藥費	2.1-3.15 元 ^a / 2.56-3.84 元 ^b	3.28-4.56 元	15.08-30.16 元
本品每日藥費‡	19.8-39.6 元	19.8-39.6 元	19.8-39.6 元

†藥品仿單建議劑量與用法參考自 MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series) 網站 [24]。

‡依廠商申請價計算。

^a含原廠藥及學名藥。

^b僅含原廠藥。

表十一列出健保局提供 2010 年 diclofenac、ibuprofen 及 ketorolac 等藥品錠劑型之健保藥費支出，若僅考慮 lornoxicam 對此三種藥品的取代效應，並假設僅有 1% 的市場被取代，依臨床試驗結果之等效劑量估算本品納入健保後，預估將帶來約 3 千一百萬元的預算衝擊，若依仿單建議之每日劑量估算，則約帶來一千三百萬元的預算衝擊。以上估算中，本品藥費均依廠商申請價計算。但須注意此推估結果應屬較保守之估計，且存在有高度的不確定性。

表十一 2010 年 diclofenac、ibuprofen、ketorolac 健保藥費支出與本品納入健保後可能之預算衝擊推估†

可能被取代藥品	2010 年藥費 (千萬)	依臨床試驗結果 估算之預算衝擊 (千萬)‡	依仿單建議 估算之預算衝擊 (千萬)‡
Diclofenac	13.6 ^a	2.4 ^a	1.1 ^a
Ibuprofen	2.9	0.5	0.2
Ketorolac	5.6	0.2	0.0
合計	22.1	3.1	1.3

†假設 lornoxicam 納入健保後僅取代 diclofenac、ibuprofen、ketorolac 1% 的市場佔有率。

‡依廠商申請價計算。

^a藥費計算包含 diclofenac 之原廠藥及學名藥。

七、經濟評估結論

1. 不論加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、英國蘇格蘭 SMC 或 PubMed、Cochrane Library 等，均查無本品之相關經濟評估報告。
2. 不論根據 head-to-head 臨床試驗結果而得的等效劑量或藥品仿單建議之每日劑量進行估算，依廠商申請價求得之 lornoxicam 的每日藥費均高出其他三種 NSAIDs 藥品 (包括 diclofenac、ibuprofen、ketorolac) 許多。
3. 本藥品納入健保給付後將可能取代部份 NSAIDs 藥品，但由於 NSAIDs 藥品之成份及品項相當多，適應症又不盡相同，因而使得預算衝擊的估算困難且具高度不確定性。

參考資料

- [1] Masferrer JL ZB, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. J Clin Invest 1990; 86:1375-9.
- [2] DeWitt DL ME, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Med 1993; 95:40S-4S.
- [3] Meade EA SW, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Biol Chem 1993; 268:6610-4.
- [4] Simon LS GT. NSAID-induced gastrointestinal toxicity. Bull Rheum Dis 1995;

44:1-5.

[5] Takeuchi K, Tanaka A, Kato S, Amagase K, Satoh H. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411:459-66.

[6] Berg J FH, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res* 1999; 48:369-79.

[7] Hall PE DS, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7:CD007441.

[8] Rose P, Steinhauser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clinical Drug Investigation: ADIS International Limited*, 2004:227-36.

[9] WHO 藥品 ATC code 查詢 [cited 2011 Mar 14]. Available from <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BX>.

[10] 健保用藥品項查詢網頁 [cited 2011 Mar 14]. Available from http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1_list.asp.

[11] Lustenberger FD GK, Mutzbauer TS. Efficacy of ibuprofen versus lornoxicam after third molar surgery: a randomized, double-blind, crossover pilot study. *Oral Maxillofac Surg* 2011; 15:57-62.

[12] Norholt SE S-PS, Bugge C, Branbjerg PE, Ersboll BK, Bastian HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *Journal of clinical pharmacology* 1995; 35:606-14. .

[13] Yakhno N GA, Skoromets A, Spirin N, Strachunskaya E, Ternavsky A, Olsen KJ, Moller PL. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2006; 26 267-7.

[14] Koval'chuk VV EM. Efficacy and tolerability of short courses of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsalgia: results of the comparative study. . *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2010; 110:55-8.

[15] 行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁 . [cited 2011 Mar 14]. Available from <http://203.65.100.151/DO8180A.asp> .

[16] 全民健康保險藥事小組第 8 屆第 4 次會議紀錄.

<http://www.nhi.gov.tw/webdata/AttachFiles/Attach_13968_1_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E8%97%A5%E4%BA%8B%E5%B0%8F%E7%B5%84%E7%AC%AC8%E5%B1%86%E7%AC%AC4%E6%AC%A1%E6%9C%83%E8%AD%B0%E7%B4%80%E9%8C%84.doc>.

- [17] MAMller PL NS. Analgesic efficacy of quick-release versus standard lornoxicam for pain after third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose trial. *Clin Drug Investig* 2008; 28:757-66. .
- [18] Patel A SA, Kohn H, Preiskel HW. Double-blind placebo-controlled comparison of the analgesic effects of single doses of lornoxicam and aspirin in patients with postoperative dental pain. *Br Dent J* 1991; 170:295-9.
- [19] Derry C DS, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8:CD001548.
- [20] Toms L DS, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 21:CD001547.
- [21] Derry S BJ, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8:CD004233.
- [22] Clarke R DS, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15:CD004309.
- [23] Kidd B FW. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:1605-11.
- [24] MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series). (Accessed 11th March, 2011, at http://library2.mc.ntu.edu.tw/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/2F8424/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F99E51/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/ND_P/Main/PFDefaultActionId/hcs.main.KeywordSearch.Search.)

附錄

非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品健康保險藥品給付規定 [10]

第 1 章 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.1. 疼痛解除劑 Drugs used for pain relief

1.1.5. 非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品 (如 celecoxib、nabumetone、meloxicam、etodolac、nimesulide) (90/7/1、97/9/1) etoricoxib (96/1/1、99/10/1)

1. 本類製劑之使用需符合下列條件之一者(99/10/1)：

- (1) 年齡大於等於六十歲之骨關節炎病患。
- (2) 類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癬性關節炎等慢性病發炎症關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。
- (3) 合併有急性嚴重創傷、急性中風及急性心血管事件者 (97/2/1)。
- (4) 同時併有腎上腺類固醇之患者。
- (5) 曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。
- (6) 同時併有抗凝血劑者。
- (7) 肝硬化患者。

2. 使用本類製劑之病患不得預防性併用乙型組織胺受體阻斷劑、氫離子幫浦阻斷劑及其他消化性潰瘍用藥，亦不得合併使用前列腺素劑 (如 misoprostol)

3. Nimesulide 限用於急性疼痛緩解，其連續處方不得超過 15 日 (97/9/1)。