

驅黴霸 100 毫克膠囊及 200 毫克注射劑 (Cresemba)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Cresemba	成分	isavuconazole
建議者	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	100 毫克膠囊與 200 毫克注射劑		
主管機關許可適應症	1. 侵犯性麴菌症(invasive aspergillosis) 2. 使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病 (mucormycosis) ※說明： 以上適應症僅適用成人。 應考量抗黴菌劑的正式適當使用準則。		
建議健保給付之適應症內容	1. 侵犯性麴菌症(invasive aspergillosis) 2. 使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病 (mucormycosis)		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	<u>靜脈注射劑型</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量：每 8 小時靜脈輸注 1 瓶(200 mg)，共 6 劑(48 小時) ● 維持劑量：每天靜脈輸注 1 瓶(200 mg)，自最後一劑起始劑量後 12 至 24 小時起開始維持劑量 <u>口服劑型</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量：每 8 小時口服 2 顆膠囊(200 mg)，共 6 劑(48 小時) ● 維持劑量：每天一次口服 2 顆膠囊(200 mg)，自最後一劑起始劑量後 12 至 24 小時起開始維持劑量 ※可接受靜脈注射劑型與口服劑型之間的轉換，因為已證明其生體相等性，劑型間轉換時不需給予起始劑量。 ※有關 6 個月後的長期治療，應謹慎考量利益與風險的平衡。		
建議者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		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<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		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

綜合考量 ATC 分類、我國許可適應症、健保收載與給付規定、抗黴菌劑抗菌範圍、國際治療指引建議及臨床療效比較證據後，本報告認為針對「侵犯性麴菌病」，主要參考品為 voriconazole；而針對「不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病」，參考品為 posaconazole (off-label use)；各藥品比較資料詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

另摘要主要醫療科技評估組織論及之相關議題如下：

- (一) 侵犯性麴菌症在臨床實際情況較侵犯性白黴菌病常出現，因此，voriconazole 在許多情況下仍是侵犯性黴菌症適當的初始治療選擇。
- (二) 侵犯性白黴菌病相當少見導致執行臨床試驗困難。本案藥品用於侵犯性白黴菌病的現有證據限制包括單臂的試驗設計以及侵犯性白黴菌病次族群人數少（37 人），臨床療效資料相當有限。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 侵犯性麴菌症

本報告主要參考一項第三期雙盲、不劣性設計、隨機對照試驗 SECURE，其旨在比較 isavuconazole 與 voriconazole 用於懷疑或證實有麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌感染症第一線治療時（最多使用 84 天），其相對療效與安全性表現^a。試驗設計及結果詳如內文表六及表七整理，並重點摘述於下：

1. 治療意向族群共 516 人，isavuconazole 組及 voriconazole 組的中位數使用時間分別為 45 天及 47 天。主要療效指標結果顯示，isavuconazole 組於「第 42 天的總死亡率」不劣於 voriconazole 組（18.6% vs 20.2%），調整後的組間療效差異（adjusted treatment difference）為 -1.0%（95% CI -7.8 至 5.7），95% 信賴區間上限（5.7%）小於預先設定的不劣性臨界值 10%。此外，兩組於治療結束時的整體反應率及第 84 天總死亡率亦為相似。
2. 安全性方面，isavuconazole 組較少有試驗藥品相關不良事件發生（42% vs. 60%），亦較少有病人因治療後出現的不良事件導致永久停用藥品（14% vs. 23%）。

(二) 白黴菌病

^a 值得注意的是，兩組退出試驗的病人比例很高（均超過 50%）；此外，由於試驗藥品做為第一線治療，故關於 isavuconazole 作為侵犯性麴菌症第一線治療失敗後之救援性治療的效果有不確定性。

本報告納入一項第三期開放標籤、單臂試驗 VITAL，其旨在評估 isavuconazole 用於侵犯性黴菌症（含白黴菌病）作為第一線治療、第一線治療失敗後之第二線治療或不耐受其他抗黴菌劑治療時（最多使用 180 天），其療效及安全性表現。試驗設計及結果詳如內文表八及表九整理；結果摘述如後：

1. VITAL 試驗納入 146 位病人，其中懷疑或證實有白黴菌感染者有 37 人，其治療時間中位數為 84 天。主要療效指標「第 42 天整體反應率」的結果為 11%（4 人）^b，均為部分緩解。另外，第 42 天及第 84 天的總死亡率分別為 38% 及 43%。
2. 而 Marty FM 等人於 2016 年發表在 *Lancet Infect Dis.* 的研究，將 VITAL 試驗中 21 位使用 isavuconazole 作為白黴菌病第一線治療的病人（case），與在 FungiScope 登錄資料庫中使用 amphotericin B 作為懷疑或證實為白黴菌病第一線治療的病人（control），以潛在疾病具血液腫瘤、白黴菌病嚴重程度、開始藥物治療有清創或切除病灶等條件進行配對，可提供相對療效比較資訊。結果顯示，未經校正的第 42 天總死亡率於 isavuconazole 組與 amphotericin B 組分別為 33% 與 39%（ $p=0.775$ ），經加權校正的第 42 天總死亡率則分別為 33% 與 41%（ $p=0.595$ ）。

四、醫療倫理：

本案無系統性收集之相關資訊；為彌補現有醫療倫理不足之處，本報告摘要呈現蘇格蘭 SMC 病人與臨床專業共同參與小組意見，以供參考：

- (一) 侵犯性黴菌症與白黴菌病為嚴重的黴菌感染，會影響免疫不全的病人且有很高的死亡率。Isavuconazole 提供替代且經核准的治療選項。
- (二) 針對不適合使用現有治療的病人（如可能發生藥物-藥物交互作用或先前有無法耐受情況等），有未被滿足的需求；而 isavuconazole 相比其他治療選項可能有較少的副作用與較少的藥物-藥物交互作用。

五、成本效益：

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者以健保署觀點採用決策樹模型評估 isavuconazole 用於治療可能感染侵犯性黴菌症成人患者之成本效用。模型架構設定比較策略為 voriconazole，與 isavuconazole 同為一線治療；病人於治療過程中若確診為侵犯性黴菌症 (invasive aspergillosis, IA)，則依治療反應決定後續治療，若確診為侵犯性白黴菌病 (invasive mucormycosis, IM)，以 voriconazole 治療的病人則轉換為以 L-AMB 及後續口服 posaconazole 進行治療；相關的療效及成本參數推估主要參考臨床試驗、相關研究、專家意見及健保給付價等資料。基礎分析結果顯示，isavuconazole 相較於 voriconazole 之 ICER 值為 187,525 元/QALYs。

本報告對於建議者所提國內藥物經濟學研究主要評論如下：

1. 目標族群設定：建議者納入評估之族群為 possible IA 病人，但本報告所諮詢之臨床專家表示 possible IM 病人之初始治療與 possible IA 並不相同；然而，考量 IM 病人

^b 包括 3 位使用 isavuconazole 作為第一線治療與 1 位作為其他藥品治療失敗後的第二線治療。

相對少數，因此本報告認為建議者目標族群設定尚屬符合。

2. 效用值設定：建議者以急性骨髓性白血症（AML）病人之效用值推估目標族群病人效用值，並參考一篇研究推估效用值範圍為 0.53~0.83；但本報告搜尋文獻發現，不同疾病階段 AML 病人之效用值可能遠低於建議者推估之範圍。
3. 成本推估：建議者在計算成本時將藥品費用及住院費用分開計算，但其所推估之住院費用可能含括藥費，可能會高估成本。

(二) 其他醫療科技評估報告

1. 加拿大 CADTH 於 108 年 5 月公告的評估報告中，指出在降價的條件下建議 isavuconazole 用於治療成人的侵犯性麴菌症以及侵犯性白黴菌病。報告中指出經校正後，isavuconazole 相較於 voriconazole 之 ICER 值為 73,036 加拿大幣/QALYs，isavuconazole 的價格需下降 20% 方可使 ICER 降至 50,000 加幣/QALYs。
2. 蘇格蘭 SMC 於 105 年 4 月公告一份評估報告，建議 NHS Scotland 給付 isavuconazole 用於治療侵入性麴菌症與不適合使用 amphotericin B 治療的白黴菌症成人病人。廠商提交一份最小成本分析，比較 isavuconazole 與其他治療選擇用於治療侵犯性麴菌症及白黴菌症之成本，並提交病人用藥可近性方案。

六、財務衝擊

(一) 侵犯性麴菌症（invasive aspergillosis, IA）適應症

1. 建議者推估未來五年（109 年至 113 年）本品使用人數為第一年約 10 人至第五年約 480 人，本品年度藥費為第一年約 340 萬元至第五年約 1.78 億元，財務影響為第一年約 90 萬元至第五年約 4,900 萬元。
2. 本報告認為建議者財務影響推估之主要不確定性在病人治療天數的預估；建議者推估病人的整體治療天數 84 天，靜脈注射藥品給藥天數 7 天，但本報告參考相關治療指引及臨床專家意見，認為 IA 治療天數在不同病人上之歧異度大。對此，臨床專家建議不要以臨床試驗的用藥天數推估財務影響，改採藥品使用量及取代率進行估算可能會較接近臨床上的真實用藥情形。
3. 本報告參考臨床專家建議進行財務影響推估校正，以建議者設定之取代率，推估未來五年（110 年至 114 年）本品年度藥費為第一年約 280 萬元至第五年約 1.58 億元，財務影響為第一年約 80 萬元至第五年約 4,300 萬元。

(二) 使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病(mucormycosis) 適應症

1. 建議者預估未來五年（109 年至 113 年）本品使用人數為第一年約 1 人至第五年約 24 人，本品年度藥費為第一年約 30 萬元至第五年約 1,100 萬元，財務影響為第一年節省約 12 萬元至第五年節省約 460 萬元。
2. 本報告認為建議者在取代藥品的設定上並不合理，建議者認為本品之被取代品為 L-AMB，但本品仿單適應症中不適合接受 amphotericin B 的病人應包含不適合接受

AMB-D 及 L-AMB 的病人，因此被取代藥品應為 posaconazole 較為適合。

3. 本報告經調整被取代藥品後，重新推估未來五年（110 年至 114 年）本品年度藥費為第一年約 10 萬元至第五年約 560 萬元，財務影響為第一年約 4 萬元至第五年約 230 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 109 年 9 月份藥品專家諮詢會議所提初核價格更新財務影響推估，預估未來五年本品於侵犯性麴菌症及白黴菌病兩適應症範圍之合計年度藥費為第一年約 246 萬元至第五年約 1 億 3,633 萬元，扣除取代藥費後之合計財務影響為第一年約 32.4 萬元至第五年約 1,810 萬元。若未來五年取代率為 1%、5%、10%、15% 及 20%，則財務影響在第一年約 32.4 萬元，第五年約 909.3 萬元。

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

	本案藥品	參考品 1 ^c	參考品 2 ^d
商品名	Cresemba	Vfend (以原開發廠為例)	Posanol
主成分/含量	Isavuconazole ; 100 毫克膠囊、200 毫克注射劑	Voriconazole ; 50 及 200 毫克錠劑、40 毫克/毫升口服懸液、200 毫克注射劑	Posaconazole ; 100 毫克錠劑及 18 毫克/毫升濃縮輸注液
劑型/包裝	膠囊劑、乾粉濃縮注射劑	膜衣錠、口服懸液劑、凍晶注射劑	錠劑、注射液劑
WHO/ATC 碼	J02AC05	J02AC03	J02AC04
主管機關許可適應症	<p>1. 侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis)</p> <p>2. 使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病 (mucormycosis)</p> <p>※說明： 以上適應症僅適用成人。 應考量抗黴菌劑的正式適當使用準則。</p>	<p>1. 治療侵犯性麴菌病。</p> <p>2. 治療嚴重之侵犯性念珠菌感染。</p> <p>3. 治療足分枝菌 (<i>Scedosporium spp.</i>) 和鐮刀菌 (<i>Fusarium spp.</i>) 之嚴重黴菌感染。</p> <p>4. 預防高危險患者發生侵入性黴菌感染，包括接受造血幹細胞移植 (HSCT) 的患者^e。</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. 適用於 13 歲以上高危險病人，用於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</p>

^c Voriconazole 為本案藥品用於侵犯性麴菌症時之參考品。

^d Posaconazole 為本案藥品用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病時之參考品。由於 posaconazole 經主管機關許可之適應症未包含白黴菌病，故臨床上因白黴菌病需使用 posaconazole 者，屬仿單外使用 (off-label use)。

^e Voriconazole 口服懸液劑未取得「預防高危險患者發生侵入性黴菌感染」之許可適應症，目前亦尚未納入健保給付。

			myelogenous leukemia (AML) 或高危險 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 ^f 。
健保給付條件	擬訂中	未訂定給付規定	<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) (略)</p> <p>(3) (略)</p> <p>(4) (略)</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>3. 注射劑限用於無法口服之病人。</p>
健保給付價	擬訂中	<ul style="list-style-type: none"> ● 200 mg 膜衣錠：1,155 元 ● 50 mg 膜衣錠：330 元 ● 200 mg 注射劑：4,046 元 	<ul style="list-style-type: none"> ● 100 mg 錠劑：630 元 ● 18 mg/ml 注射劑(每小瓶含 300 mg)：8,351 元
仿單建議劑量與用法	<u>靜脈注射劑型</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量：每 8 小時靜脈輸注 1 瓶(200 mg)，共 6 劑(48 小時) ● 維持劑量：每天靜脈輸注 	<u>靜脈注射劑型</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量：每 12 小時 6 mg/kg (最初 24 小時) ● 維持劑量：每 12 小時 4 mg/kg 	<u>靜脈注射劑型</u> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量為第一天二次，每次 300 mg。之後每天一次，每次 300 mg。 <u>口服劑型</u>

^f Posaconazole 注射液劑尚未取得 18 歲以下兒童之許可適應症。

	<p>1 瓶(200 mg)，自最後一劑起始劑量後 12 至 24 小時起開始維持劑量</p> <p><u>口服劑型</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量：每 8 小時口服 2 顆膠囊(200 mg)，共 6 劑(48 小時) ● 維持劑量：每天一次口服 2 顆膠囊(200 mg)，自最後一劑起始劑量後 12 至 24 小時起開始維持劑量 <p>※可接受靜脈注射劑型與口服劑型之間的轉換，因為已證明其生體相等性，劑型間轉換時不需給予起始劑量。</p> <p>※有關 6 個月後的長期治療，應謹慎考量利益與風險的平衡。</p>	<p><u>口服劑型</u></p> <p>患者體重≥40 公斤</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量：每 12 小時 400 mg (最初 24 小時) ● 維持劑量：每 12 小時 200 mg <p>患者體重<40 公斤</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量：每 12 小時 200 mg (最初 24 小時) ● 維持劑量：每 12 小時 100 mg <p>※Voriconazole 治療一開始第一天必須以靜脈注射的方法給予起始劑量，接著給予維持劑量療程，靜脈注射治療應持續至少 7 天，若病人臨床上改善，且能耐受口服藥物，才可使用口服錠劑。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 用藥第一天，起始劑量為 300 mg (100 mg 三錠)一天兩次，之後每天 300 mg，一天一次。
療程	<p><u>針對侵犯性麴菌症</u>，台灣臨床指引建議抗黴菌劑治療至少 6 至 12 週。參考 isavuconazole 用於侵犯性麴菌症之主要試驗(SECURE 試驗)，isavuconazole 的中位數使用時間為 45 天(約 6.4 週)。</p> <p><u>針對白黴菌病</u>，臨床上治療時間的差異很大。參考 isavuconazole 用於白黴菌病的主要試驗(VITAL 試驗)，isavuconazole 的中位數使用時間為 84 天(約 12 週)。</p>	<p><u>針對侵犯性麴菌症</u>，台灣臨床指引建議抗黴菌劑治療至少 6 至 12 週。</p>	<p><u>針對白黴菌病</u>，臨床上治療時間的差異很大。</p>
每療程花費	擬訂中	假設病人體重 65 公斤使用 12 週共 84 天，且前 7 天使用注射劑型，後 77 天使用	假設使用 12 週共 84 天，且前 7 天使用注射劑型，後 77 天使用口服劑型，共 212,338

		口服劑型，共 242,606 元	元
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：		抗菌範圍涵蓋麴菌屬	抗菌範圍涵蓋白黴菌病，且於國際與台灣之臨床指引建議作為不適合使用 amphotericin B 白黴菌病人之治療選項

註：若經審議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；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可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/pCODR (加拿大)	於民國 108 年 5 月 19 日公告，建議給付 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症與白黴菌病成年病人，惟須符合價格降低的條件。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 4 月 1 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	至民國 109 年 4 月 1 日止，查無相關報告。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【驅黴霸 100 毫克膠囊及 200 毫克注射劑】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 109 年 11 月 17 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，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（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案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案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、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建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，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

本案藥品建議納入健保給付的適應症範圍主要有兩項，包括（一）侵犯性麴菌症（invasive Aspergillosis）及（二）白黴菌病（mucormycosis），因此，本報告將依此兩項適應症分別進行摘要整理及評估。

（一）侵犯性麴菌症（invasive Aspergillosis）

麴菌症是指由麴菌（*Aspergillus*），一種常見的黴菌（mould），引起過敏、呼吸道或肺部侵犯、皮膚感染或肺部外散佈的病症，主要的致病菌種包括煙燻色麴菌（*Aspergillus fumigatus*）、黃麴菌（*Aspergillus flavus*）與泥色麴菌（*Aspergillus terreus*）。麴菌普遍存在於自然界中，大部分的人每天吸入麴菌孢子（conidia）卻未得病；然而，免疫系統虛弱或有肺部疾病的人在吸入麴菌孢子時，往往有較高得病的風險。麴菌症可依病人免疫系統狀態（免疫功能缺乏或過度敏感）與是否有肺部受損分為以下幾種不同疾病嚴重程度的類型：過敏性支氣管肺麴菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis）、過敏性麴菌鼻竇炎（allergic *Aspergillus* sinusitis）、麴菌瘤（aspergilloma）、慢性肺部麴菌症（chronic pulmonary aspergillosis）、皮膚麴菌症（cutaneous aspergillosis）與侵犯性麴菌症（invasive

aspergillosis) [1, 2]。

侵犯性麴菌症指麴菌侵犯組織，造成嚴重的感染，一般發生於免疫功能受到抑制的病人，如因血液惡性疾病接受化學治療的病人以及在骨髓或器官移植後使用免疫抑制劑的病人；最常影響肺部，但也可能擴散至身體其他部位[1]。

吸入的麴菌孢子會遇到宿主先天用以防禦的吞噬細胞，尤其是呼吸道上皮細胞與肺泡巨噬細胞；巨噬細胞同時會清除麴菌孢子與產生次發性發炎反應，並在孢子發芽長出菌絲後辨識其細胞壁上的成分如 beta-D-glucan，進而分泌發炎調節因子，這些調節因子會徵召嗜中性球與啟動細胞免疫，作為主要消滅侵入性真菌菌絲的手段。當宿主本身的免疫功能或麴菌的微生物因子影響宿主清除麴菌孢子、產生發炎反應與消滅菌絲的能力時，將造成侵犯性麴菌症[2, 3]。

侵犯性麴菌症的風險因子包括嚴重且持續的嗜中性球低下、接受高劑量類固醇、其他藥品或情況導致細胞免疫反應受損（如因治療自體免疫疾病或預防器官排斥而使用免疫抑制劑或後天免疫缺乏症候群、血液腫瘤疾病本身與治療）[2]。

在台灣，根據 Huang 等人分析 2013 年健保資料庫，預估侵犯性麴菌症每年發生個案為 567 人（年發生率為每 10 萬人中有 2.43 人），其中，侵犯部位屬肺部者有 228 人，且侵犯性麴菌症最常出現於癌症病人身上。另外，研究顯示台灣最常見的侵犯性麴菌症致病菌種為 *Aspergillus fumigatus* 與 *Aspergillus flavus*[4]。

發生於肺部的侵犯性麴菌症病人會出現的臨床症狀包括發燒、胸痛、呼吸急促、咳嗽。在診斷方面，由於初期表現不具特異性、血液培養不會生長、缺乏足夠敏感之分子生物學診斷方法（偵測抗原、PCR 均不理想）、病灶檢體取得不易等因素導致診斷困難，有高達近七成的侵襲性麴菌症是死後才診斷，且須與其他伺機性黴菌感染、肺栓塞作鑑別診斷。確診侵犯性麴菌症的方法是取得痰液和/或透過支氣管肺泡灌洗術（bronchoalveolar lavage, BAL）取得檢體後進行麴菌培養與染色，合併菌絲組織侵犯的組織病理學檢查；其他可輔助診斷的方法包括病人臨床表徵、影像學與 galactomannan (GM) 與 beta-D-glucan 抗原檢測^a[5, 6]。綜上，可依宿主因素、病人臨床表徵與黴菌學證據，將侵犯性麴菌症診斷分為 possible、probable 與 proven^b[5, 7]。

在治療方面，根據歐洲臨床微生物和感染病學會（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID）、歐洲醫用真菌學聯盟（European Confederation of Medical Mycology, ECMM）及歐洲胸腔醫學會（European Respiratory Society, ERS）共同發布之 2017 年麴菌症診斷與治療指引[8]，建議醫師針對有麴菌感染風險因子的病人，在認為其有麴菌感染時，使用抗黴菌治療；在病人的臨床狀況與藥物動力學趨於穩定後，應考慮由靜脈注射轉換為口服治療；

^a 針對侵犯性麴菌症，可使用血清或 BAL 檢體進行抗原檢測；其中，galactomannan 相對 beta-D-glucan 有較佳的特異性，由於其他侵犯性黴菌感染包括念珠菌感染會出現 beta-D-glucan 陽性。

^b 此診斷分類為使臨床上與流行病學研究有一致共通的定義，不影響治療決策。

治療期間範圍很廣（3 週至超過 50 週），需視病人臨床反應、免疫重建與恢復狀況而定。針對侵犯性麴菌肺部感染病人的治療^c，指引強烈（strongly）建議第一線使用的抗黴菌劑為 voriconazole 或 isavuconazole，中度（moderately）建議使用 liposomal amphotericin B (L-AMB)，其他薄弱（marginally）建議的治療選項為 voriconazole, echinocandin^d 合併治療；若第一線使用的抗黴菌劑治療失敗，指引強烈建議轉換至不同機轉（another drug class）的抗黴菌劑，強烈建議的抗黴菌劑選項為 voriconazole，中度建議的選項包括 L-AMB、caspofungin 與 posaconazole，薄弱建議的治療選項包括脂質劑型的 AMB、micafungin、itraconazole。另外參考美國感染症醫學會（Infectious Diseases Society of America, IDSA）於 2016 年更新並發表之麴菌症診斷與治療指引[9]，建議在強烈懷疑病人為侵犯性麴菌肺部感染並進行診斷評估時，應及早開始抗黴菌治療；建議的第一線治療為 voriconazole，其他第一線治療的選項包括 L-AMB、isavuconazole^f，針對特定病人族群（如較嚴重的病人）可以考慮使用 voriconazole, echinocandin 合併治療；治療期間建議持續至少 6 至 12 週，不過仍依免疫抑制程度與時長、疾病位置、疾病改善證據等因素決定；若第一線使用的抗黴菌劑治療失敗，指引建議第二線救援性治療選擇有以下原則：1. 轉換至不同機轉的抗黴菌劑^g 2. 考慮減少免疫抑制狀態 3. 在特定病人以手術切除壞死的病灶；其中，不同機轉的抗黴菌劑選項包括脂質劑型的 AMB、micafungin、caspofungin、posaconazole、itraconazole。

最後，根據 2016 年台灣侵犯性黴菌症抗黴菌劑使用指引[10]，針對侵犯性麴菌肺部感染病人，第一線強烈建議使用 voriconazole；當 voriconazole 不能使用時，強烈建議的替代治療選項包括 amphotericin B deoxycholate (AMB-D) 與 L-AMB^h，薄弱建議的替代治療選項包括 itraconazole、posaconazole、echinocandinⁱ；治療期間建議持續至少 6 至 12 週；若第一線治療失敗，指引建議審視侵犯性麴菌症診斷證據、抗黴菌劑感受性測試結果、藥物交互作用、藥物血中濃度監測狀況，並在考慮減少免疫抑制劑劑量、手術切除壞死組織後，建議轉換至不同機轉的抗黴菌劑，或改為使用合併療法（combination therapy）。

值得注意的是，各指引均提及，在認為病人具侵犯性麴菌症使用第一線抗黴菌治療時，若考量肝臟毒性、藥物交互作用^j導致需要使用非 azole 類藥品，或者

^c 下述建議若有抗黴菌劑感受性測試(antifungal susceptibility testing)結果，則應依測試結果進行用藥選擇，如結果顯示 voriconazole 之最小抑菌濃度>2 mg/L，建議使用 L-AMB。

^d 如 caspofungin、micafungin 等藥品。

^f 指引中提及 isavuconazole 不同於其他 azole 類藥物有延長 QT 的副作用，它可以縮短 QT interval；另外，isavuconazole 的最小抑菌濃度與 voriconazole 的最小抑菌濃度高度相關，表示當病人因 azole 抗藥性導致治療失敗時，應謹慎轉換至其他機轉的抗黴菌劑。

^g 若考慮合併治療的情況下，可加入另一項抗黴菌劑於第一線治療中，或合併使用兩項與第一線治療藥物不同機轉的抗黴菌劑。

^h L-AMB 相較 AMB-D 有較少的輸注反應與腎毒性，且允許給予較高的劑量，可在中樞神經系統達到更好的濃度。

ⁱ 不建議 echinocandin 類藥品作為侵犯性麴菌症的第一線治療，卻是有效的第二線救援性治療。

^j Azole 類藥品會抑制 CYP3A4，可能導致經此酵素路徑代謝的藥品血漿濃度增加。

量病人近期曾接受 voriconazole 或其他 azole 類藥品治療而可能對 azole 類藥品具有抗藥性，抑或是懷疑/無法排除為白黴菌病時，建議一開始即使用 polyene 類藥品如 L-AMB、AMB-D 治療。

(二) 白黴菌病 (mucormycosis)

白黴菌病是由一類稱為白黴菌 (*mucormycetes*) 的黴菌 (mould)，所引起少見但嚴重的黴菌感染，最常感染的部位包括鼻眼窩腦白 (rhino-orbital-cerebral) 與肺部，主要的致病菌種屬於接合菌綱 (Zygomycetes) 中白黴菌目 (Mucorales) 的酒麴菌屬 (*Rhizopus*)、白黴菌屬 (*Mucor*) 與酒麴白黴菌屬 (*Rhizomucor*)；其中，以 *Rhizopus arrhizus* 最為常見。白黴菌 (指白黴菌目中的黴菌) 在自然界中無所不在，可以在腐敗的植物與土壤中發現，白黴菌菌絲在顯微鏡下有寬 (5 至 15 微米) 而不規則的分枝，且分節較少見；不同於麴菌菌絲具窄 (2 至 5 微米) 而規則的分枝，且分節常見[11, 12]。

病理生理學部分，酒麴菌屬 (*Rhizopus*) 有稱為酮體還原酶 (ketone reductase) 的酵素，使其可在高糖與酸性的環境下蓬勃生長，因此，糖尿病酮症酸中毒病人的血中環境會促進其生長。若吸入黴菌孢子，在健康的人身上纖毛會將孢子運送至咽部，接著由腸胃道清除；然而，在易感族群，感染通常由鼻甲或肺泡開始，導致鼻眼窩腦白與肺部白黴菌病。另外，由於白黴菌生長時需要鐵離子，用於治療鐵質沉著症的 deferoxamine 可螯合鐵離子，供白黴菌使用，促進其生長與致病。白黴菌病的風險因子包括糖尿病 (尤其是出現酮酸血症者)、使用類固醇、血液惡性疾病、骨髓移植、器官移植、使用 deferoxamine、後天免疫缺乏症候群等[12]。

在台灣，根據 Huang 等人分析 2013 年健保資料庫，預估白黴菌症每年發生個案為 66 人 (年發生率為每 10 萬人中有 0.28 人) [4]。

白黴菌症的病人由於其血管結構受到菌絲侵犯，導致出現組織梗死 (infraction) 與壞死的現象。鼻眼窩腦白受白黴菌感染常以急性鼻竇炎呈現，臨床症狀包括發燒、鼻塞、流鼻水、頭痛與鼻竇痛，並會出現鼻潰瘍或壞死；肺部受白黴菌感染的病人會出現發燒併有咳血的狀況[12]。

白黴菌症的診斷有賴影像學檢查、檢體直接鏡檢、免疫組織化學診斷以及黴菌培養；一般而言，透過檢體鏡檢的組織病理分析可提供確實的感染證據。值得注意的是，懷疑病人有侵犯性黴菌感染時使用的抗原檢測如 beta-D-glucan 與 *Aspergillus* galactomannan，由於白黴菌細胞壁未有該兩種成分，故僅受白黴菌感染的病人若接受上述抗原檢測，並不會出現陽性反應[12]。

治療白黴菌症的方法包括外科手術與藥物治療。根據歐洲醫學真菌學聯盟 (European Confederation of Medical Mycology, ECMM) 與真菌教育研究學會 (Mycoses Study Group Education and Research Consortium, MSGERC) 合作，於 2019 年發布的白黴菌症診斷與治療全球指引[13]，建議懷疑與確診為白黴菌症的

病人，及早完整的以切除或清創等外科方式清除病灶，以控制疾病與進行組織病理、分子生物診斷；並接受抗黴菌劑治療，第一線的抗黴菌治療指引強烈建議使用 L-AMB，中度建議使用靜脈注射 isavuconazole 或 posaconazole，薄弱建議使用 posaconazole 口服懸液，不建議使用 AMB-D；另外，如果是存在有腎功能不全問題的病人，指引強烈建議使用靜脈注射 isavuconazole 或 posaconazole；如果是有腦部侵犯或器官移植的病人，強烈建議使用 L-AMB^k。經第一線治療如果疾病穩定或有部分反應，指引建議維持第一線治療或轉換至口服治療，口服治療選項包括 isavuconazole 膠囊或 posaconazole 緩釋錠劑；如果疾病惡化，由於只有兩類抗黴菌劑被證實對白黴菌症有效；因此，指引建議轉換至不同機轉的抗黴菌劑，強烈建議的治療選項包括 isavuconazole、posaconazole 或 L-AMB。

本報告進一步參考 2016 年台灣侵犯性黴菌症抗黴菌劑使用指引[10]，針對侵犯性白黴菌症病人，指引建議治療應包含控制潛在疾病狀況（control of underlying conditions）如嗜中性球低下或糖尿病酮症酸中毒等、進行外科手術以及使用抗黴菌劑；在抗黴菌劑部分，由於當時在台灣可使用的藥品中僅 AMB 與 posaconazole 有對抗白黴菌的能力，故若為中樞神經感染，指引建議第一線使用 L-AMB，其他替代的治療選項包括 AMB-D 與 posaconazole；若為其他部位感染，指引建議第一線使用 AMB-D，其他替代的治療選項包括 L-AMB 與 posaconazole。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品「驅黴霸 100 毫克膠囊、200 毫克注射劑(Cresemba[®] 100 mg capsules, 200 mg powder for concentrate for solution for infusion)」之有效成分為 isavuconazole，可經由抑制將 lanosterol 轉化為 ergosterol 的 14-alpha-demethylase（細胞色素 P450 依賴性酵素），進而阻斷 ergosterol（為黴菌細胞膜的重要組成）的合成，導致細胞膜內甲基化固醇前驅物的累積與 ergosterol 的缺乏，進而減弱黴菌細胞膜的結構和功能，以顯示其殺黴菌作用。

本案藥品經我國主管機關許可之適應症包括「侵犯性麴菌症（invasive aspergillosis）」與「使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病（mucormycosis）」。基於建議者此次建議納入全民健康保險（以下簡稱健保）給付之適應症，本案藥品之治療目標病人群為「侵犯性麴菌症病人」以及「不適合接受 amphotericin B 的白黴菌病人」。依據建議者送審資料，本案藥品治療定位為單方使用可作為侵犯性麴菌症病人第一線治療的藥物，也可作為白黴菌病人第一線不適合接受 amphotericin B 時的治療藥物。

^k 指引建議使用 L-AMB 時要避免緩慢提升劑量(avoid slow escalation of doses)，一般建議劑量為一天 5 至 10 mg/kg，但針對腦部侵犯或器官移植的病人，建議劑量為一天 10 mg/kg。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[14]，查詢本案申請藥品 isavuconazole 之 ATC 分類碼為 J02AC05，屬於全身性抗黴菌劑 (J02A, antimycotics for systemic use) 中的 triazole 衍生物 (J02AC, triazole derivatives)。ATC 分類碼屬於 J02AC 者共有 5 種成分，除本案藥品外，尚有 4 種成分包括 fluconazole (J02AC01)、itraconazole (J02AC02)、voriconazole (J02AC03) 與 posaconazole (J02AC04)，上述 4 種成分目前均已取得我國藥品許可適應症核准用於黴菌感染，其中，voriconazole 與 posaconazole 之許可適應症內容有提及侵犯性麴菌症。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[15]，針對取得侵犯性麴菌症與白黴菌病許可適應症之藥品進行搜尋；由於兩項適應症均屬於黴菌病，故先以「黴菌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」或「口服劑型」¹，共尋獲 86 筆資料 (注射劑型 25 筆、口服劑型 61 筆)，經逐項篩選，在排除 griseofulvin 與 terbinafine 等兩種適應症僅為皮膚黴菌感染之成分後，除本案藥品外，共有 6 種成分之許可適應症涵括「黴菌感染」，包括 miconazole、fluconazole、itraconazole、voriconazole、posaconazole、amphotericin B；接續再以「麴菌」或「白黴菌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」或「口服劑型」，共尋獲 24 筆資料 (麴菌 23 筆、白黴菌 1 筆)，經逐項篩選，除本案藥品外，共有 5 種成分之許可適應症涵括「麴菌感染」，包括 itraconazole、voriconazole、posaconazole、amphotericin B、caspofungin；許可適應症涵括「白黴菌感染」者則僅有本案藥品 isavuconazole。

接著，由於主管機關核給抗黴菌劑之適應症常以「黴菌感染」為其內容，因此，進一步參考本案藥品 isavuconazole 的抗菌範圍。因本案藥品具獨特的化學結構 ([N-(3-acetoxypropyl)-N-methylamino]-carboxymethyl group)，使其更容易與黴菌的 14-alpha-demethylase 接合，故抗菌範圍同時涵蓋麴菌 (如 *Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus* 與 *Aspergillus terreus*) 與白黴菌。根據 The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2019 (熱病 2019) [16]，抗菌範圍^m涵蓋麴菌的抗黴菌劑除本案藥品外，包括 voriconazole、posaconazole 與 amphotericin B；抗菌範圍涵蓋白黴菌的抗黴菌劑除本案藥品外，包括 posaconazole 與 amphotericin B。

最後，參考歐洲[8, 13]、美國[9]與台灣[10]針對侵犯性麴菌症與白黴菌症治

¹ 此係考量本品有注射劑型與口服劑型，且針對侵犯性麴菌症與白黴菌症病人，臨床治療指引均建議以靜脈注射為主，在臨床狀況穩定後轉為口服治療，故本報告僅搜尋「注射劑型」與「口服劑型」之藥品許可證。

^m 此處抗黴菌劑抗菌範圍指熱病 2019 中，針對該菌種屬推薦(recommended,++)或有效(active,+)者，不包含在某些情況有效、某些情況無效之不一定有效者(variable,±)。而抗菌範圍涵蓋麴菌，但被列為不一定有效的抗黴菌劑包括 itraconazole、anidulafungin、caspofungin 與 micafungin。

療發布之相關臨床治療指引，針對侵犯性麴菌症，各指引建議第一線的首選與替代治療選項包括 voriconazole、isavuconazole、amphotericin B（包括 L-AMB 與 AMB-D）、itraconazole、posaconazole；針對白黴菌病，各指引建議第一線的首選與替代治療選項包括 amphotericin B（包括 L-AMB 與 AMB-D）、isavuconazole、posaconazole。

綜合上述資料，考量抗黴菌劑的抗菌範圍以及各國臨床治療指引建議內容，並參考健保收載情況[17]及藥品給付規定[18]，本報告彙整與本案藥品用於「侵犯性麴菌症病人」或「不適合接受 amphotericin B 的白黴菌病人」具有相近治療地位之藥品相關資訊於表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件*
Polyene 類				
J02AA01 amphotericin B (分為 AMB-D 與 L-AMB)	黴菌病性感染症、對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。	凍晶注射劑	50 mg/vial	健保已收載，未另訂給付規定
	1.骨髓移植後併發腎毒性出現侵入性黴菌感染。2.腎功能不全之麴菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感染病患。3.(略)。4.治療麴菌屬、念珠菌屬或是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用 amphotericin B deoxycholate 治療的病患，或是腎功能不全或無法耐受 amphotericin B deoxycholate 所產生的毒性之病患。5.(略)。6.對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。	微脂粒凍晶乾粉注射劑	50 mg/vial	限用於侵入性黴菌感染 (invasive fungal infection)，且腎功能不全患者。
Azole 類				

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件*
J02AC02 itraconazole (分為注射劑、膠囊劑與口服液劑)	治療下列菌種之一所致之全身性黴菌感染： (1)麴菌病、 (2)念珠菌病、 (3)隱球菌病(略)、 (4)組織漿菌病。	注射劑	10 mg/ml	1. 限用於第一線治療藥物 amphotericin B 治療無效或有嚴重副作用之侵入性麴菌症、侵入性念珠菌感染症、組織漿病菌之第二線用藥使用，以 14 日為限。 2. 因病情需要，經感染症專科醫師會診確認需要使用者(申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料)。
	全身性或深部黴菌感染、甲癬(Onychomycosis)、髮癬 (Tinea Capitis)。	膠囊劑	100 mg	1. 全身性或侵入性黴菌感染(經組織切片、微生物或抗原檢測確定之全身性或侵入性黴菌感染，且經感染症專科醫師或皮膚科專科醫師判定需使用本劑者，以 12 週至 24 週為原則)。 2. 每次門診時，應註明使用日期，目前已使用週數及預定停藥日期。 3. 病人接受本品治療期間，不得併用其他同類藥品。
	治療 HIV 陽性反應及其它免疫功能不全病人的口腔念珠菌感染和/或食道念珠菌感染。	內服液劑	10 mg/ml	限用於念珠菌感染。
J02AC03 voriconazole	1. 治療侵犯性麴菌病。 2. 治療嚴重之侵犯性念珠菌感染。 3. 治療足分枝菌 (Scedosporium spp.) 和鐮刀菌 (Fusarium spp.) 之嚴重黴菌感染。	凍晶注射劑	200 mg/vial	健保已收載，未另訂給付規定
		膜衣錠	50、 200 mg	

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件*
	4.預防高危險患者發生侵入性黴菌感染，包括接受造血幹細胞移植(HSCT)的患者。	口服懸液 [†]	40 mg/ml	
J02AC04 posaconazole	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的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善) 2.適用於 13 歲以上高危險病人，用於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 (AML) 或高危險 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。	濃縮注射劑 [‡]	18 mg/ml	1. 限用於對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)。 2. 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。 3. 注射劑限用於無法口服之病人。
		錠劑	100 mg	
J02AC05 isavuconazole (本案藥品)	1.侵犯性麴菌症 2.使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病	注射劑	200 mg/vial	建議收載中
		膠囊	100 mg	

* 僅摘要與治療侵入性麴菌症或侵入性黴菌感染相關的健保給付條件。

[†] Voriconazole 口服懸液未取得「預防高危險患者發生侵入性黴菌感染」之許可適應症。

[‡] Posaconazole 注射液劑尚未取得 18 歲以下兒童之許可適應症。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；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/pCODR (加拿大)	於 2019 年 5 月 19 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 4 月 1 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	至 2020 年 4 月 1 日止，查無相關報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2016 年 4 月 11 日公告。 AWMSG (威爾斯) 醫療科技評估報告：於 2016 年 12 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2020 年 3 月收訖。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2019 年 5 月在經共同藥物審查 (common drug review, CDR) 後公告一份與本案相關之評估報告[19]，相關重點整理於下。

1. 委員會建議

建議給付 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症與白黴菌病成年病人，惟須符合價格降低的條件。

2. 建議理由

- (1) 在一項納入麴菌屬或其他絲狀真菌引起侵犯性黴菌感染成年病人的第三期、雙盲、隨機對照試驗 (SECURE 試驗，病人數 527) 之結果顯示，isavuconazole 在第 42 天的總死亡率 (all-cause mortality) 不劣於 voriconazole，且兩組在治

- 療結束時有相似的整體治療反應 (overall treatment response)。不論是按計畫書執行族群 (per-protocol)、修正意向治療族群 (modified intention-to-treat)，或是真菌意向治療族群 (mycological intention-to-treat)，第 42 天總死亡率的結果與主要分析結果一致，且第 84 天的總死亡率結果在四個族群也一致。
- (2) 在 SECURE 試驗中，治療後出現不良事件與發生嚴重不良事件的病人比例在 isavuconazole 組與 voriconazole 組相似。Isavuconazole 組因不良事件退出試驗的病人比例相較 voriconazole 組數值上較低。
 - (3) 在廠商提出的價格下，isavuconazole 用於治療懷疑是侵犯性麴菌症的病人不具成本效果。根據共同藥物審查重新分析，isavuconazole 相較 voriconazole 的遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 為每健康生活品質校正生命年 73,036 加幣；然而，此數值仍有相當大的不確定性。Isavuconazole 的價格需要調降至少 20% 才會在願付閾值 (willingness-to-pay threshold) 為每健康生活品質校正生命年 50,000 加幣的情況下具有成本效果。

3. 考量要點

- (1) 侵犯性麴菌症在臨床實際情況較侵犯性白黴菌症常出現，因此，voriconazole 在許多情況下仍是侵犯性黴菌症適當的初始治療選擇。
- (2) 針對侵犯性麴菌症，SECURE 試驗中的 voriconazole 是相當合適的參考品，由於臨床治療指引建議其為侵犯性麴菌症的第一線治療；然而，沒有找到臨床試驗將 isavuconazole 與其他潛在可作為侵犯性麴菌症第一線治療的參考品如 itraconazole 或 AMB 進行比較。
- (3) 由於侵犯性白黴菌症相當少見導致執行臨床試驗困難，因此，在缺乏與合適參考品如 (AMB)ⁿ 之直接比較證據的情況下，相對療效有不確定性。
- (4) Isavuconazole 用於侵犯性白黴菌症的現有證據侷限於單臂 VITAL 試驗中樣本數少的次族群 (病人數為 37 人)。在該次族群中，僅有 21 人使用 isavuconazole 作為侵犯性白黴菌症的第一線治療，其總死亡率與過去一個病人族群接受 amphotericin B 治療觀察到的結果相似，分別為 33% 與 39%。另外，未治療的侵犯性白黴菌症有很高的死亡率。
- (5) Isavuconazole 是加拿大唯一有治療侵犯性白黴菌症適應症的口服抗黴菌劑；然而，委員會提及口服 posaconazole 於臨床實務中有被用於治療侵犯性白黴菌症。

4. 委員會評估資料

- (1) 經系統性文獻回顧納入兩項臨床試驗，分別為雙盲、多中心、不劣性的

ⁿ 與我國情境不同的是，加拿大衛生部 (Health Canada) 核准 isavuconazole 用於白黴菌症之許可適應症未限制其用於不適合接受 amphotericin B 的病人，故於加拿大給付情境中，amphotericin B 可為參考品。

SECURE 試驗與單臂的 VITAL 試驗。SECURE 試驗納入懷疑 (probable、possible) 或證實 (proven) 為麴菌屬或其他絲狀真菌引起侵入性黴菌感染的病人 (n=527)，並將其隨機分派至使用 isavuconazole 或 voriconazole，最多 84 天，主要療效結果指標為第 42 天的總死亡率；VITAL 試驗分析懷疑 (probable) 或證實 (proven) 為侵犯性白黴菌症病人 (n=37) 以及懷疑 (probable、possible) 或證實 (proven) 為侵犯性麴菌症病人 (n=24) 使用 isavuconazole 最多 180 天的療效與安全性，主要指標為第 42 天的整體反應。

- (2) SECURE 試驗的研究限制包括退出試驗的病人比例很高 (isavuconazole 組與 voriconazole 組分別為 54.3% 與 53.5%)，不確定是否會因此影響結果的有效性，不僅如此，基於試驗並未針對先前治療失敗的病人進行療效比較，故不確定是否能將 SECURE 試驗中 isavuconazole 與 voriconazole 的相對療效結果外推至先前治療失敗的病人。另外，SECURE 試驗結果的外推性受限於排除後天免疫缺乏症候群、肝功能不正常以及預防性使用 azole 類抗黴菌劑的病人。
- (3) VITAL 試驗的研究限制包括單臂的試驗設計 (缺乏對照組) 以及侵犯性白黴菌症與侵犯性麴菌症等次族群的樣本數少 (分別僅 37 人與 24 人)。
- (4) 針對懷疑或證實為麴菌屬或其他絲狀真菌引起侵入性黴菌感染的病人，第 42 天的總死亡率在 isavuconazole 組與 voriconazole 組分別為 18.6% 與 20.2%，校正後之組間差異 -1.0% (95% CI -7.8% 至 5.7%)，95% 信賴區間上限 (5.7%) 小於預先設定的不劣性臨界值 10%。
- (5) 在 VITAL 試驗中，懷疑或證實為侵犯性白黴菌症病人於第 42 天與第 84 天的總死亡率分別為 37.8% 與 43.2%；另外將 VITAL 試驗中使用 isavuconazole 作為侵犯性白黴菌症第一線治療病人之總死亡率 (7/21, 33%) 與資料庫中 (FungiScope registry database) 使用 AMB 作為侵犯性白黴菌症第一線治療病人之總死亡率 (13/33, 39%) 比較，發現組間沒有統計上顯著差異 (p=0.775)。
- (6) 間接比較部分，一項網絡統合分析 (network meta-analysis) 顯示針對侵犯性麴菌症病人，isavuconazole 在總死亡率與整體反應方面與 voriconazole 或 L-AMB 相似，惟基於各種限制 (尤其是方法學上與臨床上的潛在異質性以及稀少的試驗)，故相對療效的結論不太可信；另外，沒有找到比較 isavuconazole 與 posaconazole、itraconazole 或 caspofungin 用於侵犯性麴菌症的網絡統合分析，也沒有找到侵犯性白黴菌症病人使用抗黴菌劑相關的網絡統合分析。

(二) PBAC (澳洲)

2020 年 4 月 1 日於 PBAC 網頁鍵入關鍵字「isavuconazole」進行搜尋，並未尋獲與本案相關之評估報告。

(三) NICE (英國)

2020年4月1日於NICE網頁鍵入關鍵字「isavuconazole」進行搜尋，並未尋獲與本案相關之評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於2016年4月11日公告一份評估報告 (SMC 1129/16) 與本案相關[20]，摘要與本案相關之療效部份內容如下。

A. 委員會建議

建議收載 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症以及不適合使用 amphotericin B 的白黴菌病成年病人，上述建議是考量病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 可以改善 isavuconazole 的成本效果，且須持續符合蘇格蘭國民健康服務 (NHS Scotland) 核准的 PAS 或提供更低的牌價 (list price) 方能生效。

B. 建議理由

一項第三期、隨機分派、雙盲、不劣性研究顯示，針對侵犯性麴菌症治療，isavuconazole 在第 42 天的總死亡率不劣於 triazole 抗黴菌劑，且在治療結束時 (end of treatment) 有相似的整體反應。一項第三期、開放標籤、單臂研究顯示，針對白黴菌症治療，isavuconazole 在總死亡率與整體反應顯示有治療效果，且該治療效果與外部對照試驗 (control studies) 使用 polyene 抗黴菌劑相比被認為是相當的。

C. 考量要點

a. 參考品

針對侵犯性麴菌症，參考品包括 voriconazole、L-AMB、posaconazole；針對不適合使用 amphotericin B 的白黴菌病，參考品為 posaconazole (off-label use)。

b. 相對療效

Voriconazole 被建議作為侵犯性麴菌症的第一線治療，而 L-AMB 為替代治療，其他治療選項則包括 caspofungin、itraconazole 與 posaconazole。L-AMB 目前被建議作為白黴菌病的第一線治療，posaconazole 為替代治療。

委員會主要參酌的臨床證據源自兩項研究，分別為第三期、隨機分派、多中心、雙盲、不劣性的 SECURE 試驗與第三期、開放標籤、單臂、多中心 VITAL 試驗。VITAL 試驗納入需要第一線治療侵犯性麴菌症且腎功能不全（creatinine clearance < 50 mL/min）的病人、第一線治療或對現有治療失敗/無法耐受的侵犯性黴菌症病人（由少見黴菌、酵母菌或雙態性真菌引起）、治療白黴菌症的病人；其中，有 37 人為治療白黴菌症病人，具白黴菌目（Mucorales）黴菌感染。

SECURE 試驗顯示，針對侵犯性麴菌症，使用 isavuconazole 治療在第 42 天的總死亡率不劣於 voriconazole，且兩者於治療結束時有相似的整體反應；然而，治療相關不良事件以 isavuconazole 較少，因此，認為 isavuconazole 在安全性方面可為治療侵犯性麴菌症時帶來效益。

值得注意的是，針對侵犯性麴菌症，沒有將 isavuconazole 與 L-AMB 或 posaconazole 進行直接比較的研究。廠商提供藉由三項研究進行的網絡統合分析，比較 isavuconazole、voriconazole、AMB-D 與 L-AMB 治療侵犯性麴菌症，總死亡率與整體反應的療效結果顯示 isavuconazole 與其他參考品沒有重要的差異（95%信賴區間重疊），且在總死亡率方面，isavuconazole 排名最佳的機率為第一或第二（依不同情境分析有所不同）；在整體反應方面，isavuconazole 排名最佳的機率為第二或第三，但此項網絡統合分析受限於病人族群、反應量測時間點以及整體反應定義的異質性。

VITAL 試驗顯示，針對白黴菌病，isavuconazole 在整體反應與總死亡率顯示有治療效果；然而，由於樣本數小，臨床療效資料相當有限。Isavuconazole 用於白黴菌病相關的 VITAL 試驗為單臂研究，因此，缺乏藥物與藥物間直接比較的隨機對照試驗。另外，委員會認為 VITAL 試驗中 isavuconazole 的療效與外部對照試驗中觀察到 AMB 的療效相當。

c. 相對安全性

在 SECURE 試驗中，isavuconazole 組與 voriconazole 組發生藥物相關不良事件的比例分別為 42%（109/257）與 60%（155/259）、嚴重藥物相關不良事件的比例均為 11%；因藥物相關不良事件導致治療停止在 isavuconazole 較少發生（isavuconazole：8.2%；voriconazole：14%），且委員會注意到在大部分系統器官分類（system organ classes），isavuconazole 均有較少的治療後出現不良事件。Isavuconazole 於 SECURE 試驗中最常見的不良事件為噁心、嘔吐、腹瀉與發熱。

在 VITAL 試驗中，isavuconazole 被認為在腎功能不全的病人群是良好耐受且適合長期使用的。

d. 病人與臨床專業共同參與小組彙整（Summary of patient and clinician

engagement)

- 侵犯性麴菌症與白黴菌病為嚴重的黴菌感染，會影響免疫不全的病人且有很高的死亡率。
- Isavuconazole 提供侵犯性麴菌症與白黴菌病替代且經核准的治療選項。
- 針對不適合使用現有治療的病人（如可能發生藥物-藥物交互作用或先前有無法耐受情況等），有未被滿足的需求。
- Isavuconazole 相比其他治療選項可能有較少的副作用與較少的藥物-藥物交互作用。
- Isavuconazole 一天一次的使用頻次具方便性，且口服治療不需與食物併服。

(2) AWMSG (威爾斯)

全威爾斯藥物策略組織 (All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG) 於 2016 年 12 月公告一份評估報告 (Reference No. 2433) 與本案相關[21]，摘要與本案相關之療效部份內容如下。

A. 組織建議

建議威爾斯國民健康服務 (NHS Wales) 給付 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症以及不適合使用 amphotericin B 的白黴菌病成年病人，上述建議惟有符合核准的威爾斯病人用藥可近性方案 (Wales patient access scheme, WPAS) 或提供更低的牌價方能生效。

B. 考量要點

針對侵犯性麴菌症，威爾斯指引建議核准的第一線治療選項包括 voriconazole、L-AMB、caspofungin；然而，廠商提出的參考品為 voriconazole、L-AMB 與 posaconazole，並未考慮 caspofungin 為合適的參考品，因其認為只有不適合使用 amphotericin B 的侵犯性麴菌症病人才會於第二線使用 caspofungin。另外，沒有 isavuconazole 與 amphotericin B、posaconazole 或 caspofungin 直接或間接比較安全性的資料。

針對白黴菌病，廠商提出的參考品為 L-AMB 與 posaconazole，包含了 amphotericin B (L-AMB)；然而，isavuconazole 只有在不適合使用 L-AMB 時才會使用，故先使用 amphotericin B 再降階成 posaconazole 可能不是最合適的參考治療。除了 amphotericin B 外，目前沒有其他核准的治療可用於白黴菌病。臨床專家意見表示當不適合使用 amphotericin B 治療白黴菌症時，會 off-label 使用

posaconazole，不過，廠商未提供 isavuconazole 與 posaconazole 比較的相關證據。

白黴菌病沒有藥品的隨機對照試驗，且相關證據相當有限。雖然沒有隨機對照試驗，但廠商將 VITAL 試驗與資料庫（European FungiScope registry）中的資料進行配對對照組分析（matched control analysis），儘管此方法有所限制，不過委員會認為此分析結果顯示 isavuconazole 在改善病人存活方面與 amphotericin B 有相近治療效果。

使用 isavuconazole 治療時不像其他的參考品需要例行性的監測肝腎功能，且腎功能不全或輕度至中度肝功能不全的病人不需調整劑量。針對中度至嚴重腎功能不全的病人，可以靜脈注射 isavuconazole 但不能靜脈注射 voriconazole。另外，isavuconazole 的維持治療療程為固定劑量、口服、一天服用一次，且不需藥物血中濃度監測。

C. 臨床專家意見彙整（Clinical Expert Summary）

在疾病盛行率/發生率部分，專家提及在血液腫瘤病人，證實有麴菌症者不常見，但懷疑有麴菌症者相對常見；在一個血液腫瘤中心，一年約有 20 位病人因麴菌症使用 voriconazole 或 posaconazole。

在現有治療部分，針對侵犯性麴菌症，專家們表示 voriconazole 是現行最常使用的藥品，其次為 L-AMB 與 posaconazole；一位專家提及會先使用 voriconazole 或 L-AMB 接著降階使用口服的 voriconazole 或 posaconazole；多數專家認為 caspofungin 只有在第二線或救援性治療才會使用。針對白黴菌症，專家們表示 L-AMB 是現有唯一治療；一位專家提及現行白黴菌症治療會使用 L-AMB，接著降階使用口服 posaconazole（off-label use）；而不適合使用 amphotericin B 的白黴菌症病人，現有唯一的治療選項為 off-label 使用 posaconazole。

在未被滿足的需求部分，一位專家建議有新的治療選擇可用於侵犯性黴菌感染是更好的。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/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：

Population	侵犯性麴菌症或白黴菌病
Intervention	isavuconazole
Comparator	其他抗黴菌劑
Outcome	總死亡率、整體反應、安全性結果
Study design	系統性文獻回顧或統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 4 月 7 日，以「isavuconazole」、「aspergillosis」、「mucormycosis」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，透過上述關鍵字，於 Cochrane Library 並未尋獲任何一筆 Cochrane Review；於 PubMed 與 Embase 分別尋獲 25 筆與 14 筆資料，經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 3 篇研究，其中 1 篇為 isavuconazole 與 voriconazole 相比作為由麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌疾病第一線治療的隨機對照試驗 (SECURE 試驗)、1 篇為 isavuconazole 用於白黴菌病的單臂試驗 (VITAL 試驗) 與病例對照分析研究、最後 1 篇為系統性文獻回顧與網絡統合分析比較 isavuconazole 與其他參考品如 AMB-D、L-AMB、voriconazole 用於侵犯性麴菌症病人的臨床結果。

以下本報告將先就侵犯性黴菌疾病之診斷定義，以及抗黴菌劑臨床試驗分析族群之概念及定義分作說明，如表四及表五；後續再重點摘要說明納入之研究與本案相關資訊，並將 SECURE 試驗設計摘要整理如表六、研究結果整理如表七，將 VITAL 試驗設計摘要整理如表八、白黴菌病次族群研究結果整理如表九。

《侵犯性黴菌疾病診斷定義》

基於侵犯性黴菌疾病確診不易，醫師於臨床上判斷病人是否有侵犯性黴菌感染時，會依宿主因素、臨床條件、真菌學證據以懷疑 (possible/probable) 病人具有侵犯性黴菌感染，並依病灶組織檢體鏡檢或培養以證實 (proven) 病人具有侵犯性黴菌感染，診斷定義如表四[7]。

表四 侵犯性黴菌疾病 (invasive fungal disease, IFD) 診斷定義

診斷	定義
----	----

Possible IFD	個案具有適當的宿主因素*且有足夠的臨床條件†支持 IFD，但沒有真菌學證據‡
Probable IFD	個案具有宿主因素*、臨床條件†與真菌學證據‡
Proven IFD	個案的病灶組織須經鏡檢或(原無菌處)培養證明確實有黴菌感染
<p>* 宿主因素包括：1.近期有暫時的嗜中性球低下(<500/cumm 超過 10 天) 2.接受異體幹細胞移植 3.長期使用類固醇(平均最低劑量為每天 prednisone 0.3 mg/kg 超過 3 週) 4.於過去 90 天內有使用 T 細胞免疫抑制劑如 cyclosporin、TNF-α blockers 等 5.遺傳性嚴重免疫不全(如慢性肉芽腫病)</p> <p>† 臨床條件包括：1.下呼吸道黴菌疾病 2.支氣管炎 3.鼻竇感染 4.中樞神經感染 5.散播性念珠菌病</p> <p>‡ 真菌學證據包括：1.直接測試如痰液、支氣管肺泡沖提液、支氣管刷出液、鼻竇吸出存在黴菌或培養出黴菌 2.間接測試如抗原檢測，包括針對麴菌的 galactomannan 抗原檢測及針對其他侵犯性黴菌疾病(不包含隱球菌與接合菌)的 beta-D-glucan 檢測。</p>	

《抗黴菌劑臨床試驗分析族群之概念與定義》

由於抗黴菌劑治療侵犯性黴菌疾病的臨床試驗在納入受試者的當下無法確定病人是否確實有黴菌感染，因此，在評估抗黴菌劑的療效與安全性時有不同定義的分析族群，本報告將其概念與定義列如表五。

表五 抗黴菌劑臨床試驗分析族群之概念與定義

分析族群	概念與定義
ITT	懷疑(possible/probable)或證實(proven)為由麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌感染的病人，在隨機分派後接受至少一劑試驗藥物
mITT	ITT 族群中，經資料審查委員會 (data review committee) 懷疑 (probable) 或證實 (proven) 有侵犯性黴菌感染者 (IFD)。具適當宿主因素且有臨床條件的病人，會根據 galactomannan 抗原檢測的真菌學證據考慮是否為懷疑 (probable) 侵犯性黴菌感染。
myITT	mITT 族群中，經資料審查委員會懷疑 (probable) 或證實 (proven) 有侵犯性麴菌感染者。
縮寫：ITT, intention-to-treat; mITT, modified intention-to-treat; myITT, mycological intention-to-treat; IFD, invasive mould disease	

《納入之研究與本案相關資訊》

A. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial (**SECURE 試驗**) [22]

(a) 目的

針對由麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌感染，將靜脈注射及口服劑

型的 isavuconazole 相比 voriconazole 作為第一線治療的療效與安全性。

(b) 病人族群與特性

共 527 位懷疑 (possible/probable) 或證實 (proven) 有麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌感染病人接受隨機分派, 其中有 11 人未接受任何試驗藥物, 故 ITT 族群共有 516 人, isavuconazole 組與 voriconazole 組分別有 258 人; mITT 族群由 143 位 isavuconazole 組病人與 129 位 voriconazole 組病人組成; 而 myITT 族群則由 123 位 isavuconazole 組病人與 108 位 voriconazole 組病人組成。在 ITT 族群, 最常見的潛在疾病為血液腫瘤 (433 人, 84%), 共有 105 人 (20%) 接受異體造血幹細胞移植、338 人 (66%) 有嗜中性球低下; 另外, isavuconazole 組男性比例較少, 而 voriconazole 組急性骨髓性白血病的病人較多。

在 ITT 族群中, isavuconazole 的中位數使用時間為 45 天 (四分位距 13 至 83 天; 包含 5 劑靜脈注射與 60 劑口服), voriconazole 的中位數使用時間為 47 天 (四分位距 13 至 83 天; 包含 5 劑靜脈注射與 53 劑口服); 共有 400 人 (78%) 由靜脈注射轉為口服劑型 (isavuconazole 組 194 人、voriconazole 組 206 人)。值得注意的是, 在 258 位接受 isavuconazole 的病人中, 有 118 位完成治療、140 位停止治療; 在 258 位接受 voriconazole 的病人中, 有 120 位完成治療、138 位停止治療。

(c) 主要療效指標結果

在 ITT 族群中, isavuconazole 組從開始第一劑試驗藥物至第 42 天的總死亡率為 19% (48 人), voriconazole 組則為 20% (52 人), 調整後的組間療效差異 (adjusted treatment difference) 為 -1.0% (95% CI -7.8 至 5.7); 調整後組間差異的 95% 信賴區間上限 (5.7%) 小於預先設定的不劣性臨界值 10%^o。

(d) 次要療效指標結果

在 mITT 族群中, 治療結束時 (end of treatment, EOT) 經資料審查委員會綜合臨床、真菌學與影像學結果評估的整體反應於 isavuconazole 組與 voriconazole 組相似, 治療成功 (success, 包含 complete response 與 partial response) 的病人比例分別為 35% (50/143) 與 36% (47/129)。

在 ITT 族群與 mITT 族群中, isavuconazole 組與 voriconazole 組在開始第一劑試驗藥物至第 84 天的總死亡率相似, ITT 族群之組間差異為 -1.4% (95% CI

^o 依計畫書執行的分析(per-protocol analysis)結果顯示, isavuconazole 組與 voriconazole 組從開始第一劑試驗藥物至第 42 天的總死亡率分別為 15%(26/172)與 18%(31/175), 調整後的組間差異為 -2.6%(95% CI -10.3 至 5.1)。

-9.2 至 6.3)、mITT 族群之組間差異為-5.5% (95% CI -16.1 至 5.1)。

(e) 安全性結果

Isavuconazole 組與 voriconazole 組最常見的五項發生率達 5% 以上之不良事件為噁心、嘔吐、腹瀉、發熱 (pyrexia) 與低血鉀；兩組在大部分系統器官分類的不良事件有相似的發生比例，然而，isavuconazole 組有顯著較低的病人比例出現肝膽、眼睛及皮膚或皮下組織方面異常。另外，isavuconazole 組相較 voriconazole 組有顯著較少的病人出現經研究人員判斷與試驗藥物相關的不良事件 (42% vs 60%, $p < 0.001$)；因治療後出現不良事件導致永久停用藥物的病人比例也以 isavuconazole 組較少 (14% vs 23%)。

(f) 結論

針對由麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌病人，使用 isavuconazole 作為第一線治療的療效不劣於 voriconazole；且相對於 voriconazole，isavuconazole 有更好的耐受性與較少的試驗藥物相關不良事件。

B. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis (VITAL 試驗) [23]

(a) 目的

此項開放標籤、單臂試驗主要目的為評估 isavuconazole 用於白黴菌症的療效，並將 isavuconazole 與 amphotericin B 以病例對照分析的方式比較死亡率結果。

(b) 病人族群與特性

納入 5 位懷疑 (probable) 與 32 位證實 (proven) 有白黴菌感染的病人共 37 位，其中，21 位使用 isavuconazole 作為其白黴菌病的第一線治療，11 位因使用其他抗黴菌劑治療失敗轉而使用 isavuconazole，其餘 5 位則因無法耐受其他抗黴菌劑而使用 isavuconazole。最常見的潛在疾病為血液腫瘤 (22 人, 59%)；白黴菌症最常發生於肺部 (22 人, 59%)。共有 24 人停用 isavuconazole，最主要的原因為死亡 (11 人, 30%)，其他原因包括不良事件、遵醫囑性不佳、治療反應不足等。

在 37 位白黴菌病人中，isavuconazole 的中位數使用時間為 84 天 (四分位距 19 天至 179 天，範圍從最少 2 天至最多 882 天，有 7 位病人使用試驗藥物超過 180 天)；其中，21 位使用 isavuconazole 作為白黴菌病第一線治療的病人，isavuconazole 的中位數使用時間為 102 天 (四分位距 27 天至 180 天)。

(c) 主要療效指標結果

在治療的第 42 天，4 位（11%）病人經資料審查委員會依臨床狀況、真菌學與影像學評估整體反應，認為其對 isavuconazole 有部分反應（partial response，包括 3 位使用 isavuconazole 作為第一線治療與 1 位作為失敗後的第二線治療）；16 位病人（43%）經資料審查委員會評估整體反應屬於穩定；1 位病人疾病惡化；另有 13 位（41%）死亡與 3 位資料缺失。

(d) 次要療效指標結果

於治療的第 84 天，在 37 為白黴菌病人中，有 2 位（5%）出現完全反應、5 位（14%）有部分反應、11 位（30%）疾病穩定；於治療結束時，在 35 位白黴菌病人中（2 位病人使用 isavuconazole 超過 180 天，治療結束時並未經資料審查委員會評估其反應），有 5 位（14.5%）病人出現完全反應。

第 42 天的總死亡率為 38%（14/37），於第 84 天的總死亡率為 43%（16/37）；其中，使用 isavuconazole 作為第一線治療白黴菌病的病人，第 42 天的總死亡率為 33%（7/21）、第 84 天的總死亡率為 43%（9/21）。

(e) 病例對照分析

21 位在 VITAL 試驗中使用 isavuconazole 作為懷疑或證實為白黴菌病第一線治療的病人（case），配對^P到來自 17 個中心共 33 位在 FungiScope 登錄資料庫中使用 amphotericin B 作為懷疑或證實為白黴菌病第一線治療的病人（control），amphotericin B 組中主要使用的藥物為 L-AMB（22 人，67%），AMB-D 則有 7 人使用（21%），並有 12 人（36%）使用 amphotericin B 後轉換至 posaconazole；使用 amphotericin B 治療的中位數時間為 18 天（四分位距 13 至 34），而使用 amphotericin B 接著使用 posaconazole 的整體治療中位數時間為 34 天（四分位距 14 至 111 天）。

未經校正的第 42 天總死亡率（crude all-cause mortality）於試驗組（isavuconazole）與對照組（amphotericin B）相似，分別為 33% 及 39%（7/21 vs 13/33, $p=0.775$ ）、經加權校正的第 42 天總死亡率（weighted all-cause mortality）於試驗組與對照組則分別為 33% 與 41%（ $p=0.595$ ）。

(f) 安全性結果

Isavuconazole 常見的不良事件依序為嘔吐、腹瀉、噁心、發熱與便秘，並未

^P 以潛在疾病具血液腫瘤、白黴菌病嚴重程度、開始藥物治療有清創或切除病灶等條件進行配對。

有特定器官出現特別嚴重的不良事件；另外，使用 isavuconazole 治療期間，有 25% 病人出現 QT 延長超過 30 毫秒、42% 病人出現 QT 短超過 30 毫秒。

(g) 結論

Isavuconazole 作為白黴菌症第一線治療的效果與 amphotericin B 相似，且具有良好的耐受性。

C. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive aspergillosis [24]

(a) 目的

Voriconazole、amphotericin B 與 isavuconazole 均為指引中推薦用於侵犯性麴菌症的治療選項，但 isavuconazole 與 amphotericin B 的相對療效並未有直接比較研究。此研究欲探討針對懷疑或證實為侵犯性麴菌症病人，使用 isavuconazole 相比 AMB-D、L-AMB 與 voriconazole 之相對療效。

(b) 研究結果

共納入 4 篇研究，研究 1 比較 L-AMB 與 AMB-D、研究 2 比較標準劑量的 L-AMB (3 至 5 mg/kg/day) 與高劑量的 L-AMB (10 mg/kg/day)、研究 3 比較 voriconazole 與 AMB-D、研究 4 比較 isavuconazole 與 voriconazole。

網絡統合分析結果顯示，isavuconazole 在總死亡率與整體反應方面^q，統計學上顯著優於 AMB-D (odds ratio 分別為 1.00, 95% CI 0.26 至 1.74; -1.39, 95% CI -2.21 至 -0.63)；然而，isavuconazole 與標準劑量 L-AMB、高劑量 L-AMB 及 voriconazole 在總死亡率沒有統計學上顯著差異 (odds ratio 分別為 0.18, 95% CI -1.17 至 1.53; 0.50, 95% CI -1.11 至 2.13; 0.32, 95% CI -0.19 至 0.84)，在整體反應也沒有統計學上顯著差異 (odds ratio 分別為 -0.99, 95% CI -2.21 至 0.29; -0.89, 95% CI -2.41 至 0.65; 0.06, 95% CI -0.43 至 0.57)。

(c) 結論

此項研究顯示治療侵犯性麴菌症時，isavuconazole 的療效優於 AMB-D，且與 L-AMB、voriconazole 具相近治療效果。

^q 在總死亡率方面，isavuconazole 與對照組間的 odds ratio 越大(往正向)越 favor isavuconazole；在整體反應方面，isavuconazole 與對照組間的 odds ratio 越小(往負向)越 favor isavuconazole。

表六 SECURE 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	SECURE (2016)
試驗編號	NCT00412893
研究設計	第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、活性對照、不劣性
試驗地點	107 個試驗中心；26 個國家 (亞洲地區包含中國、南韓、馬來西亞、泰國、印度，未包含台灣)
病人族群 (主要納入條件)	年齡 18 歲以上、懷疑(possible/probable)或證實(proven)為由麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌感染
納入病人數	527 人
試驗組 (n=258,平均 51.1 歲)	在第 1 天與第 2 天靜脈注射 isavuconazole 200 mg 一天三次，接著靜脈注射或口服使用 isavuconazole 200 mg 一天一次，最多使用 84 天
對照組 (n=258,平均 51.2 歲)	在第 1 天靜脈注射 voriconazole 6 mg/kg 一天兩次，第 2 天靜脈注射 voriconazole 4 mg/kg 一天兩次，接著靜脈注射 voriconazole 4 mg/kg 一天兩次或口服 voriconazole 200 mg 一天兩次，最多使用 84 天
追蹤	在 screening 與使用靜脈注射的前 3 天之後，於第 7、14、28、42、63 天、第 84 天或治療結束(若在 84 天前)，以及治療結束後的第 4 週進行評估
主要療效指標	ITT 族群於第 42 天的總死亡率
次要療效指標	治療反應，包括整體反應 [*] (overall response)、臨床反應 [†] (clinical response)、真菌學反應 [‡] (mycological response)與影像學反應 [▮] (radiological response)
<p>縮寫：ITT, intention-to-treat。</p> <p>* 整體反應為綜合考量臨床、真菌學與影像學反應的結果，治療成功(treatment success)定義為完全或部分反應(complete or partial response)、治療失敗(treatment failure)定義為疾病穩定或惡化(stable or progressive)。</p> <p>† 臨床反應(治療成功,success)指黴菌感染相關臨床症狀與生理發現(physical findings)均緩解(resolution)或部分緩解(partial resolution)。</p> <p>‡ 真菌學反應(治療成功,success)指真菌清除或推定清除(presumed eradication)。</p> <p>▮ 影像學反應(治療成功,success)指如果治療結束於 42 天之前，相較基期改善≥25%或如果治療結束於 42 天之後，相較基期改善≥50%。</p>	

表七 SECURE 試驗結果整理

		SECURE 試驗					
		Isavuconazole (n=258)		Voriconazole (n=258)			
療效指標結果—總死亡率 (all-cause mortality)							
第 42 天的總死亡率							
分析族群	人數	死亡數(%)	人數	死亡數(%)	調整後療效差異* % (95% CI)		
ITT	258	48 (18.6)	258	52 (20.2)	-1.0 (-7.8 至 5.7)		
PP	172	26 (15.1)	175	31 (17.7)	-2.6 (-10.3 至 5.1)		
mITT	143	28 (19.6)	129	30 (23.3)	-2.6 (-12.2 至 6.9)		
myITT	123	23 (18.7)	108	24 (22.2)	-2.7 (-12.9 至 7.5)		
第 84 天的總死亡率							
ITT	258	75 (29.1)	258	80 (31.0)	-1.4 (-9.2 至 6.3)		
PP	172	43 (25.0)	175	48 (27.4)	-2.8 (-11.9 至 6.2)		
mITT	143	43 (30.1)	129	48 (37.2)	-5.5 (-16.1 至 5.1)		
myITT	123	35 (28.5)	108	39 (36.1)	-5.7 (-17.1 至 5.6)		
療效指標結果—整體反應 (overall response)							
mITT 族群於 EOT 時經 DRC 評估反應 (isavuconazole 143 人； voriconazole 129 人)							
治療成功, n (%)	50 (35.0)		47 (36.4)		1.6 (-9.4 至 12.6)		
完全反應	17 (11.9)		13 (10.1)				
部分反應	33 (23.1)		34 (26.4)				
治療失敗, n (%)	93 (65.0)		82 (63.6)				
疾病穩定	42 (29.4)		33 (25.6)				
疾病惡化	51 (35.7)		49 (38.0)				
臨床反應, n (%)	85/137 (62.0)		73/121 (60.3)		0.4 (-10.6 至 11.5)		
真菌學反應, n (%)	54/143 (37.8)		53/129 (41.1)		3.8 (-7.4 至 15.1)		
影像學反應, n (%)	41/141 (29.1)		42/127 (33.1)		5.7 (-4.9 至 16.3)		
ITT 族群經 DRC 評估反應(isavuconazole 231 人； voriconazole 237 人) [†]							
EOT 時治療成功, n (%)	91/231 (39.4)		98/237 (41.4)				
第 42 天治療成功, n (%)	89/231 (38.5)		95/237 (40.1)				
第 84 天治療成功, n (%)	71/231 (30.7)		81/237 (34.2)				
療效指標結果—住院天數							
分析族群	人數	平均	中位數	人數	平均	中位數	
ITT	245	19.7 天	13.0 天	250	19.4 天	14.0 天	
mITT	134	18.8 天	12.0 天	124	20.5 天	14.0 天	

	SECURE 試驗		
	Isavuconazole (n=258)	Voriconazole (n=258)	
安全性結果, n (%) [‡]			
治療後出現不良事件≥1	247 (96.1)	255 (98.5)	
嚴重不良事件≥1	134 (52.1)	149 (57.5)	
因不良事件退出試驗	37 (14.4)	59 (22.8)	
死亡	81 (31.5)	87 (33.6)	
肝功能異常	4 (1.6)	9 (3.5)	
心搏過速	12 (4.7)	21 (8.1)	
視力受損	4 (1.6)	19 (7.3)	
縮寫：ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; mITT, modified intention-to-treat; myITT, mycological intention-to-treat; EOT, end of treatment; DRC, data review committee。			
備註：此試驗結果表格中部份內容擷取自加拿大 CADTH 之醫療科技評估報告。			
* 總死亡率的療效差異為 isavuconazole 減去(minus) voriconazole；整體、臨床、真菌學、影像學反應的療效差異為 voriconazole 減去(minus) isavuconazole，另外，調整療效差異是採用分層 Cochran-Mantel-Haenszel 方法計算。			
† ITT 族群中，經 DRC 認為屬懷疑或證實有由麴菌屬或絲狀真菌引起侵犯性黴菌症者共 468 人(65 人 proven、207 人 probable、196 人 possible)。			
‡ 安全性分析族群於 isavuconazole 組有 257 人、於 voriconazole 組有 259 人；因為有 1 位隨機分派至 voriconazole 組的病人使用 7 天 voriconazole 再轉至口服 isavuconazole，此病人療效分析算在 isavuconazole 組，而安全性分析算在 voriconazole 組。			

表八 VITAL 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	VITAL (2016)
試驗編號	NCT00634049
研究設計	第三期、單臂、開放標籤、多中心
試驗地點	97 個試驗中心；19 個國家 (亞洲地區包含南韓、黎巴嫩、泰國、印度，未包含台灣)
病人族群 (主要納入條件)	<p>年齡 18 歲以上符合下列任一條件的男性或女性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 懷疑(possible/probable)或證實(proven)為侵犯性麴菌症且併有腎功能不全($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$) ● 由少見黴菌、酵母菌或雙態性真菌(rare moulds, yeast, dimorphic fungi)引起之證實或因培養陽性懷疑(probable)為侵犯性黴菌症 ● 懷疑(probable)或證實(proven)為侵犯性白黴菌症且需要治療 ● 由少見黴菌、酵母菌或雙態性真菌引起之證實或因培養陽性懷疑(probable)為侵犯性黴菌症，且經目前治療失敗 ● 證實或因培養陽性懷疑(probable)為侵犯性黴菌症，且無法耐受目前治療
納入病人數	總病人數 146 人，其中，屬侵犯性白黴菌症者有 37 人
試驗組* (n=37, 年齡中位數 50 歲)	<ul style="list-style-type: none"> ● 起始劑量(使用 2 天)：靜脈注射或口服 200 mg isavuconazole，一天 3 次 ● 維持劑量：靜脈注射或口服 200 mg isavuconazole，一天 1 次，最多使用 180 天
對照組	無
追蹤	於第 1、2、3、7、14、28、42、84 天進行評估，若治療需要超過 84 天，則後續每個月評估一次；另外，也於治療結束時以及治療結束後兩個月每個月一次評估
主要療效指標	第 42 天的整體反應 [†]
次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> ● 第 84 天與治療結束時的整體反應 ● 第 42 天與第 84 天的臨床反應、真菌學反應、影像學反應 ● 第 42 天與第 84 天的總死亡率
<p>縮寫：CrCl, creatinine clearance。</p> <p>*主要敘述 isavuconazole 用於侵犯性白黴菌症之治療效果。</p> <p>† 整體反應為綜合考量臨床、真菌學與影像學反應的結果，治療成功(treatment success)定義為完全或部分反應(complete or partial response)、治療失敗(treatment failure)定義為疾病穩定或惡化(stable or progressive)。</p>	

表九 VITAL 試驗結果整理

VITAL 試驗中屬侵犯性白黴菌症之病人族群使用 isavuconazole				
	作為第一線治療 (n=21)	目前治療失敗 後使用(n=11)	無法耐受目前 治療使用(n=5)	總人數(n=37)
療效指標結果—整體反應				
於第 42 天經 DRC 評估整體反應, n (%)				
完全反應	0	0	0	0
部分反應	3 (14)	1 (9)	0	4 (11)
疾病穩定	9 (43)	4 (36)	3 (60)	16 (43)
疾病惡化	1 (5)	0	0	1 (3)
死亡	7 (33)	4 (36)	2 (40)	13 (35)
資料缺失	1 (5)	2 (18)	0	3 (8)
於第 84 天經 DRC 評估整體反應, n (%)				
完全反應	1 (5)	1 (9)	0	2 (5)
部分反應	1 (5)	3 (27)	1 (20)	5 (14)
疾病穩定	9 (43)	0	2 (40)	11 (30)
疾病惡化	0	1 (9)	0	1 (3)
死亡	9 (43)	4 (36)	2 (40)	15 (41)
資料缺失	1 (5)	2 (18)	0	3 (8)
於 EOT 時經 DRC 評估整體反應, n (%)*				
完全反應	3/19 (16)	2 (18)	0	5/35 (14)
部分反應	3/19 (16)	2 (18)	1 (20)	6/35 (17)
疾病穩定	6/19 (32)	2 (18)	2 (40)	10/35 (29)
疾病惡化	7/19 (37)	5 (45)	2 (40)	14/35 (40)
於 EOT 時經 DRC 評估治療成功比例, n (%)				
臨床反應	10/18 (56)	2/9 (22)	2/4 (50)	14/31 (45)
真菌學反應	6/19 (32)	4/11 (36)	2/5 (40)	12/35 (34)
影像學反應	3/18 (17)	2/10 (20)	1/5 (20)	6/33 (18)
療效指標結果—總死亡率				
第 42 天總死亡率, n (%)				
	7 (33)	5 (45)	2 (40)	14 (38)
第 84 天的總死亡率, n (%)				
	9 (43)	5 (45)	2 (40)	16 (43)
安全性結果, n (%)				
不良事件≥1	20 (95)	10 (91)	5 (100)	35 (95)
因不良事件 停用治療	2 (10)	4 (36.4)	0	6 (16)

VITAL 試驗中屬侵犯性白黴菌症之病人族群使用 isavuconazole				
	作為第一線治療 (n=21)	目前治療失敗 後使用(n=11)	無法耐受目前 治療使用(n=5)	總人數(n=37)
嘔吐	6 (29)	5 (45)	1 (20)	12 (32)
腹瀉	5 (24)	3 (27)	2 (40)	10 (27)
縮寫：DRC, data review committee; EOT, end of treatment				
*有兩位病人接受 isavuconazole 治療超過 180 天，使其於 EOT 時未經 DRC 評估整體反應				

(五) 建議者提供之資料

本案為美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司提出之 Cresemba[®]（isavuconazole）驅黴霸 100 毫克膠囊與 200 毫克申請案，建議健保給付之適應症內容與主管機關許可適應症相同，用於治療侵犯性麴菌症與不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病。

在送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者，為附件五「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」中針對新藥之療效評估相關資料，內容為納入文獻之中文摘要與英文全文，惟建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

建議者納入的文獻包括本案藥品 isavuconazole 用於侵犯性麴菌症之試驗 SECURE、用於白黴菌病之試驗 VITAL，上述試驗均已整理於報告內文，故在此不贅述。

另外，建議者檢附 1 篇整理 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症與白黴菌病現有證據、安全性、療效與臨床建議之回顧性研究(review study)，以及 1 篇發表於第 25 屆歐洲臨床微生物和感染病研討會之研究，探討 isavuconazole 用於侵犯性麴菌症，比較病人有無腎功能不全對治療的安全性與療效是否有異，以下將摘述此 2 篇研究。

1. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations [25]

摘要：

侵犯性麴菌症與侵犯性白黴菌症為免疫不全癌症病人診斷有侵犯性黴菌病之大宗。儘管即時使用有效的治療，死亡率仍相當高。現有可用以治療此類侵犯性黴菌感染的抗黴菌劑包括 triazoles、polyenes 與 echinocandins。

直到最近，posaconazole 才成為 triazoles 中唯一具廣效抗黴菌能力，可同時對抗麴菌屬與白黴菌目的抗黴菌劑。其他臨床上可用的 triazoles 如 voriconazole 與 itraconazole 對抗白黴菌目的效果很差，且有顯著的藥物交互作用與 triazoles 共有的副作用。Polyenes 包括脂質劑型具有輸注相關副作用、電解質不平衡與腎毒性。Echinocandins 對白黴菌目沒有效果，但核准做為侵犯性麴菌症治療無效時的救援治療。基於所有可使用的現有抗黴菌劑均有其限制，故在取得具有廣效抗黴菌能力且有良好藥物特性的抗黴菌劑方面，現有未被滿足的需求。

根據開始於 2006 年的第三期臨床試驗，isavuconazole 似乎為可滿足需求的合適抗黴菌劑。Isavuconazole 是第一個經美國食品藥品監督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, US FDA) 核准可同時用於治療侵犯性麴菌症與侵犯性白黴菌症的 triazole 抗黴菌劑。

在體外感受性測試提及，isavuconazole 可以對抗麴菌屬黴菌包括 *A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. terreus*、*A. niger*，且有機會可以對抗對 caspofungin 或 amphotericin B 有抗藥性的麴菌屬黴菌。另外，isavuconazole 對於白黴菌目黴菌之最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 變化很大 (0.015 至 8 µg/mL)，故臨床上出現白黴菌感染時，在某些情況有進行 isavuconazole 感受性測試的必要。

在藥物相互作用的部分提及，isavuconazole 相比 voriconazole 與 posaconazole 有較少的藥物相互作用。Isavuconazole 是輕度至中度的 CYP3A4 抑制劑且是輕度的 CYP2B6 誘導劑；與其他 azoles 不同的是其對 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6、CYP2D6 幾乎沒有作用。

2. Safety and outcomes in invasive aspergillosis patients with renal vs. no renal impairment treated with isavuconazole: experience from the SECURE (randomised) and VITAL trials [26]

(1) 目的

基於 triazoles 為治療侵犯性麴菌症的主要抗黴菌劑，但 voriconazole 與 posaconazole 的靜脈注射劑型中含有賦形劑 cyclodextrin，使其在中度至重度腎功能不全病人中的使用受限；isavuconazole 則不含 cyclodextrin 且於第一期臨床試驗中顯示其暴露量在腎功能不全病人、末期腎臟疾病病人與具正常腎功能之健康受試者間不具臨床上有意義的差異，故 isavuconazole 用於腎功能不全或末期腎臟病病人不需調整劑量；此研究目的為分析 SECURE 試驗與 VITAL 試驗中腎功能不全與腎功能正常之侵犯性麴菌症病人，在使用 isavuconazole 的療效與安全性上是否有差異。

(2) 病人族群與特性

納入 SECURE 試驗與 VITAL 試驗中共 143 位懷疑或證實 (proven / probable) 為侵犯性麴菌症且使用 isavuconazole 的病人；其中，有 31 人 (22%) 為腎功能不全 (eGFR < 60 mL/min)、112 人 (78%) 沒有腎功能不全；於基期時，腎功能不全組病人之 eGFR 為 41±12 mL/min、沒有腎功能不全組病人之 eGFR 則為 125±56 mL/min。

(3) 療效指標結果

第 42 天的總死亡率在腎功能不全組與沒有腎功能不全組相似，分別為 13% 與 19%；第 84 天的總死亡率也相似，分別為 26% 與 29%。

治療結束時資料審查委員會評估整體反應屬於成功的比例在腎功能不全組與沒有腎功能不全組也相似，分別為 32% 與 36%。

(4) 安全性結果

31 位(100%)腎功能不全的病人和 107 位(96%)沒有腎功能不全的病人有發生 1 次以上治療後出現之不良事件。兩組最常見的嚴重治療後出現不良事件為感染(32% vs 22%)、呼吸道、胸腔與縱膈腔疾病(16% vs 19%)。血中肌酸酐倍增可見於 3% 腎功能不全的病人與 13% 沒有腎功能不全的病人。

(5) 結論

在 SECURE 試驗與 VITAL 試驗中，isavuconazole 用於侵犯性麴菌症併有腎功能不全的病人是安全且有效的，支持了先前試驗中 isavuconazole 用於腎功能不全病人不需調整劑量的發現。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 Cresemba[®] (isavuconazole) 驅黴霸 100 毫克膠囊與 200 毫克目前於我國主管機關取得的許可適應症內容為「1. 侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis) 2. 使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病 (mucormycosis)」；而本次建議者所訴求的健保給付適應症內容與主管機關許可適應症相同，因此，本案藥品之治療目標病人群為「侵犯性麴菌症病人」以及「不適合接受 amphotericin B 的白黴菌病人」。

本報告對於許可適應症「不適合接受 amphotericin B 的白黴菌病人」，深究其所指 amphotericin B 是否同時包含 L-AMB 與 AMB-D 兩種劑型。而基於下述考量，本報告認為 isavuconazole 在我國核准之適應症內容「不適合接受 amphotericin B 的白黴菌病人」中，其所指 amphotericin B 同時包含 L-AMB 與 AMB-D 兩種劑型。

1. 歐洲藥物管理局核准 isavuconazole 的適應症內容與我國一致（美國食品藥物管理局核准 isavuconazole 用於白黴菌症之許可適應症則未限制不適合接受 amphotericin B 的病人）。
2. 參考蘇格蘭與威爾斯發布的醫療科技評估報告，針對 isavuconazole 使用於白黴菌病人，SMC 認為 posaconazole (off-label use) 為 isavuconazole 的參考品；AWMSG 認為廠商提出的參考品 L-AMB 與 posaconazole，包含了 amphotericin B (L-AMB)，然而，isavuconazole 只有在不適合使用 L-AMB 時才會使用。
3. 參考歐洲醫用真菌學聯盟與真菌教育研究學會合作，於 2019 年發布的白黴菌症診斷與治療全球指引，第一線的抗黴菌治療指引強烈建議使用 L-AMB，中度建議使用靜脈注射 isavuconazole 或 posaconazole，另外，如果是存在有腎功能不全問題的病人，指引則強烈建議使用靜脈注射 isavuconazole 或 posaconazole。
4. 根據 The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2019 (熱病 2019) 中抗黴菌劑之抗菌範圍涵蓋白黴菌病者包括 isavuconazole、posaconazole 與 amphotericin B；不過，其中只有 amphotericin B 對白黴菌病屬於推薦 (recommended, ++)，另外兩者為有效 (active, +)。

目前在我國經核准可用於侵犯性麴菌症治療的藥品除本案藥品外，包括 itraconazole、voriconazole、posaconazole、amphotericin B、caspofungin，前述藥品均已收載於健保。經核准可用於不適合接受 amphotericin B 白黴菌病人的藥品除本案藥品外，目前無其他治療選項。根據抗微生物劑用藥給付規定通則，此類藥品可在經感染症專科醫師會診後，用於確認有感染症需使用者。

臨床上使用抗黴菌劑時，一般考量其抗菌範圍，故本報告亦參考抗黴菌劑的抗菌範圍。根據熱病 2019，抗菌範圍涵蓋白黴菌的抗黴菌劑除本案藥品 isavuconazole 外，包括 posaconazole 與 amphotericin B；另外，抗菌範圍涵蓋麴菌的抗黴菌劑除本案藥品外，包括 voriconazole、posaconazole 與 amphotericin B。

本報告進一步參考國際與台灣之侵犯性麴菌症與白黴菌病臨床治療指引，針對侵犯性麴菌症，各指引建議第一線的首選與替代治療選項包括 voriconazole、isavuconazole、amphotericin B(包括 L-AMB 與 AMB-D)、itraconazole、posaconazole；針對白黴菌病，各指引建議第一線的首選與替代治療選項包括 amphotericin B(包括 L-AMB 與 AMB-D)、isavuconazole、posaconazole。

綜合考量我國許可適應症、健保給付規定、抗黴菌劑抗菌範圍、國際臨床指引及臨床療效比較資料，本報告認為針對侵犯性麴菌症，最主要的療效參考品為 voriconazole（有執行直接比較試驗），次要的療效參考品則包括 amphotericin B（包含 L-AMB 及 AMB-D）、itraconazole 與 posaconazole；針對不適合接受 amphotericin B 的白黴菌病，最主要的療效參考品為 posaconazole (off-label use)。

（二）主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2020 年 4 月 1 日在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「isavuconazole」進行搜尋，僅於加拿大 CADTH 尋獲一份與本案藥品 isavuconazole 相關之醫療科技評估報告，建議給付 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症與白黴菌病成年病人，惟須符合價格降低的條件。

本報告進一步參考其他醫療科技組織包括蘇格蘭 SMC 與威爾斯 AWMSG 針對本案藥品 isavuconazole 的給付建議：蘇格蘭 SMC 建議收載 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症以及不適合使用 amphotericin B 的白黴菌病成年病人，上述建議是考量病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）可以改善 isavuconazole 的成本效果，且須持續符合蘇格蘭國民健康服務（NHS Scotland）核准的 PAS 或提供更低的牌價（list price）方能生效；威爾斯 AWMSG 建議威爾斯國民健康服務（NHS Wales）給付 isavuconazole 用於治療侵犯性麴菌症以及不適合使用 amphotericin B 的白黴菌病成年病人，上述建議惟有符合核准的威爾斯病人用藥可近性方案（Wales patient access scheme, WPAS）或提供更低的牌價方能生效。

（三）相對療效與安全性

整體而言，針對懷疑（possible/probable）或證實（proven）為由麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌感染之病人，使用 isavuconazole 作為第一線治療

於第 42 天的總死亡率不劣於 voriconazole；其中，voriconazole 為在 isavuconazole 尚未上市以前，臨床治療指引建議用於侵犯性麴菌症治療的首選。值得注意的是，在 isavuconazole 相比 voriconazole 用於侵犯性麴菌症治療的臨床試驗中，兩組退出試驗的病人比例皆很高（均超過 50%），且由於試驗藥品做為第一線治療，故關於 isavuconazole 作為第一線治療失敗後之救援性治療的效果有不確定性。針對白黴菌病人使用 isavuconazole 的相關證據來自一項單臂、開放標籤臨床試驗中的其中一部分病人群（37 位白黴菌症病人），包括使用 isavuconazole 作為白黴菌病的第一線治療（21 人）、第一線治療失敗後的第二線治療（11 人）或不耐受其他抗黴菌劑時的治療（5 人），在第 42 天時，整體反應屬成功者有 4 人（11%），均為部分緩解，此臨床試驗受限於沒有對照組且樣本數少。

1. 侵犯性麴菌症

SECURE 試驗納入由麴菌屬或其他絲狀真菌引起之侵犯性黴菌感染的病人，使用靜脈注射及口服劑型的 isavuconazole 或 voriconazole 作為第一線治療，結果顯示在 ITT 族群中，isavuconazole 組從開始第一劑試驗藥物至第 42 天的總死亡率為 19%（48 人），voriconazole 組則為 20%（52 人），調整後的組間療效差異（adjusted treatment difference）為 -1.0%（95% CI -7.8 至 5.7）；由於調整後組間差異的 95% 信賴區間上限（5.7%）小於預先設定的不劣性臨界值 10%，表示 isavuconazole 作為侵犯性麴菌症第一線治療在第 42 天的總死亡率不劣於 voriconazole。

兩組最常見的五項發生率達 5% 以上之不良事件為噁心、嘔吐、腹瀉、發熱（pyrexia）與低血鉀；isavuconazole 組有顯著較低的病人比例出現肝膽、眼睛及皮膚或皮下組織方面異常。另外，isavuconazole 組相較 voriconazole 組有顯著較少的病人出現經研究人員判斷與試驗藥物相關的不良事件（42% vs 60%, $p < 0.001$ ）以及因治療後出現的不良事件導致永久停用藥物的病人比例也以 isavuconazole 組較少（14% vs 23%）。

2. 白黴菌病

VITAL 試驗納入 37 位白黴菌病人，包括使用 isavuconazole 靜脈注射與口服劑型作為白黴菌症第一線治療、第一線治療失敗後之第二線治療或不耐受其他抗黴菌劑時的治療，結果顯示在治療的第 42 天，4 位（11%）病人經資料審查委員會依臨床狀況、真菌學與影像學評估整體反應，認為其對 isavuconazole 有部分反應（partial response，包括 3 位使用 isavuconazole 作為第一線治療與 1 位作為失敗後的第二線治療）。

將 21 位在 VITAL 試驗中使用 isavuconazole 作為懷疑或證實為白黴菌病第一線治療的病人（case），配對到來自 17 個中心共 33 位在 FungiScope 登錄資料庫

中使用 amphotericin B 作為懷疑或證實為白黴病症第一線治療的病人(control)，兩組相比的結果顯示，未經校正的第 42 天總死亡率 (crude all-cause mortality) 於試驗組 (isavuconazole) 與對照組 (amphotericin B) 相似，分別為 33% 及 39% (7/21 vs 13/33, $p=0.775$)、經加權校正的第 42 天總死亡率 (weighted all-cause mortality) 於試驗組與對照組則分別為 33% 與 41% ($p=0.595$)。

Isavuconazole 常見的不良事件依序為嘔吐、腹瀉、噁心、發熱與便秘，並未有特定器官出現特別嚴重的不良事件。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述主要及其他醫療科技組織發布之評估報告中的病人及臨床醫師意見供作參考。侵犯性黴菌症一般發生於血液腫瘤病人、免疫缺乏病人如長期服用類固醇或免疫抑制劑者，且死亡率相當高。參考全威爾斯藥物策略組織中的臨床專家意見，認為治療白黴菌病時，當 amphotericin B 無法使用，病人只能 off-label 使用 posaconazole；在未被滿足的需求部分，一位專家建議有新的治療選擇可用於侵犯性黴菌感染是更好的。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提供一份國內情境的藥物經濟學研究，採健保署觀點，以成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 及成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 方法，針對可能感染侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis, IA) 患者，比較使用 isavuconazole 或 voriconazole 治療之成本效益。經濟學研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	18 歲以上可能具侵犯性麴菌感染 (possible invasive aspergillosis) 之病人
介入策略	Cresemba [®] (isavuconazole)
比較策略	voriconazole
模型架構	以決策樹模型進行分析。
評估期間	終生。
折現率	成本及效果折現率皆為 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、情境敏感度分析、機率性敏感度分析。

該研究以決策樹模型進行分析，針對可能感染侵犯性麴菌症且尚未確定感染菌種 (可能為侵犯性麴菌或白黴菌) 的成年病人。模型假設以 isavuconazole (ISAV) 或 voriconazole (VORI) 進行一線治療；治療過程中若確診為 IA，則依治療反應決定持續用藥或改以 L-AMB→VORI (L-AMB 後續口服 voriconazole) 進行二線治療；若治療過程中確診為侵犯性白黴菌病 (invasive mucormycosis, IM)，則一線使用 VORI 的病人會改用 L-AMB→VORI 治療，一線使用 ISAV 的病人可能持續用藥或改以 L-AMB→POSA (L-AMB 後續口服 posaconazole) 進行二線治療。模型中的 IM 病人假設占 11.6%，當中僅 10% 的病人會被確診為 IM。

納入之成本包含藥品費用、住院費用、肝功能監測與相關費用以及處理不良事件費用。療效指標為死亡率，並假設病人預期壽命與我國急性骨髓性白血症 (acute myeloid leukemia, AML) 病人相同，效用值則參考 AML 病人在癌症治療後仍存活者的效用值。參數假設主要依據臨床試驗 SECURE trail、VITAL study、仿單、國內外相關研究、專家意見及健保給付價，並進行單因子敏感度分析、情境敏感度分析及機率性敏感度分析。

基礎分析結果顯示，ISAV 相較於 VORI 之遞增成本效果比值 (incremental

cost-effectiveness ratio, ICER) 為每增加一個經健康生活品質調整年 (quality-adjusted life years, QALYs) 約增加花費 187,525 元，低於一個 GDP (740,310 元)。

2. 本報告評論

此份報告的研究設計大致合宜，研究架構完整，模型中所使用的假設與參數多數皆有詳細且合理之說明，有助於瞭解本品於我國給付情境下之成本效益。然而該報告存有部分疑義與限制，本報告依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整如下：

1. 目標族群：此次建議本品給付於兩個適應症上，包含(1)侵犯性麴菌症(IA)；(2)使用不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病(IM)。但建議者提出之本土經濟學研究報告之目標族群只包含可能罹患侵犯性黴菌症 (possible IA) 患者，雖其中有部分患者於治療過程中確診為 IM，但針對可能罹患白黴菌病 (possible IM) 的病人則未涵蓋在內。惟依據我國健保資料庫相關研究結果，IA 患者與 IM 患者之比例約為 10:1[4]，依比例原則，故本報告認為尚屬符合。
2. 效用值 (健康生活品質校正權重)：建議者引用文獻中 AML 存活者之效用值作為基礎分析值[27]，並參考一篇系統性文獻回顧[28]，針對處於不同疾病階段 AML 患者之效用值範圍 (0.53 至 0.83) 進行敏感度分析。本報告搜尋文獻後發現，不同疾病階段 AML 病人之 utility 可能遠低於建議者引用之範圍 [29]，建議可進行調整或說明模型中不調整之理由。
3. 住院費用：在估算其他醫療成本中的住院費用時，所引用之數值經與該研究作者確認乃包含藥品費用[30]，使得此部分有高估的情形。
4. 分析結果之正確性：建議者並未提供可操作之分析模板，故無法進一步驗證結果計算之正確性。

綜上所述，建議者提出之國內藥物經濟學研究雖未完全涵蓋此次申請之適應症，且部分參數誤植或者未清楚說明理由，但尚在可接受之範圍內。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 5 月 19 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 4 月 1 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 4 月 1 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2016 年 4 月 11 日公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	除前述資料外，另提供一篇成本效益評估文獻。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [19]

加拿大藥物專家審查委員會 (CADTH Canadian Drug Expert Committee 以下簡稱 CDEC) 於 2019 年 5 月公告有關 isavuconazole 的最終建議結果，建議只有在價格調降後方可將 Cresemba® (isavuconazole, ISA) 用於治療成人的侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis, IA) 以及侵犯性白黴菌病 (invasive mucormycosis, IM)。

廠商建議 ISA 的價格為 400 加幣/200mg (靜脈注射劑型) 以及 78.83 加幣/100mg (口服劑型)。8 週的療程費用為 24,000 加幣 (靜脈劑型) 或 9,640 加幣 (口服劑型)，治療天數與臨床反應有關，一般來說，兩種劑型皆會使用。

廠商遞交了一份成本效用分析，比較 ISA 與 voriconazole (VRC) 用於治療可能感染侵犯性麴菌症的患者 (當中約 5.75% 感染侵犯性白黴菌病)。使用決策樹分析，採取加拿大公共衛生照護付費者觀點，評估期間為終生 (17 年)。病人進入模型時懷疑可能感染 IA，一線治療使用 ISA 或 VRC。若停止一線治療，則轉換為二線治療；感染 IA 的患者，假設二線治療使用 liposomal AmB，接著使用口服 posaconazole 或 VRC (比例為 50:50)；可能感染 IM 的患者，則假設二線治療使用 liposomal AmB，接著使用口服 posaconazole。主要臨床參數為第 84 天的全死因死亡率以及轉換為二線治療的機率，參數來源為臨床試驗 SECURE (感染 IA 的患者) 及臨床試驗 VITAL (感染 IM 的患者)。模型並假設第 84 天仍存活的患者，將繼續存活 (17 年)。此模型的基本分析結果顯示，可能感染 IA 的病人，若使用 ISA 治療相較於使用 VRC 之遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 為 10,154 加拿大幣/QALYs。

CADTH 認為廠商的分析有以下幾項限制：

- 模型中假設第 84 天仍存活的患者將繼續存活 (17 年)，可能使得 ISA

的存活效益被高估。

- 模型中的治療路徑與臨床實務不一致。例如感染侵犯性黴菌症 (invasive fungal disease, IFD) 患者的初始治療乃依據病人的臨床表癥，當顯示可能為 IM 感染時，將會以 liposomal AmB 治療而非 VRC。
- 沒有感染 IFD 的患者，可能高估基礎效用值；感染 IFD 的患者，則可能低估負效用 (disutility) 的值(0.11)。
- 可能低估某些副作用的治療費用，增加了 VRC 治療的相關費用。
- 未估算靜脈注射導致的藥物浪費，使得靜脈注射的成本被低估。

CADTH 針對前述限制(例如存活效益、效用值、副作用治療成本、靜脈注射的藥物浪費)重新分析，結果顯示，與 VRC 相比，使用 ISA 治療，ICUR 為 73,036 加幣/QALYs；ISA 的價格需下降 20% 方可使 ICUR 降至 50,000 加幣/QALYs。當願付費閾值為 50,000 加幣/QALYs 時，ISA 需降價 70% 才能使得 ISA 治療具成本效益的機率達到 80%。

2. PBAC (澳洲)

至 2020 年 4 月 1 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2020 年 4 月 1 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [20]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium 以下簡稱 SMC) 於 2016 年 4 月公告一份評估報告，建議 NHS Scotland 給付 isavuconazole 用於治療侵入性麴菌症 (IA) 與不適合使用 amphotericin B 治療的白黴菌症 (IM) 成人患者。

廠商遞交了一份最小成本分析結果，比較 isavuconazole、voriconazole 與 liposomal amphotericin B (AmBisome[®]) 接著使用口服 posaconazole 治療侵犯性麴菌症之成本；亦比較 isavuconazole 與 liposomal amphotericin B (AmBisome[®]) 接著使用口服 posaconazole 治療白黴菌症之成本。

針對 IA，廠商假設比較品中，voriconazole 占 75%，liposomal amphotericin B (AmBisome[®]) 占 25%，據此估算加權平均費用，評估期間為臨床試驗 SECURE trial 的平均治療天數 46.7 天 (直至黴菌完全清除)。針對 IA，模型中的參數來自

臨床試驗 SECURE trial 與 NMA^a結果，SECURE 試驗結果顯示，在全死因死亡率部分，voriconazole 不劣於 isavuconazole。針對 IM，臨床試驗 VITAL study 的次族群結果顯示，isavuconazole 與 liposomal amphotericin B (AmBisome[®]) 的存活效益相近。模型中納入的成本包含藥物取得、住院、監測、靜脈注射的準備及處方、副作用治療費用。

IA 部分的分析結果顯示，若使用 isavuconazole 治療，每位病人花費 15,917 英鎊，若使用比較品則需花費 16,019 英鎊，故 isavuconazole 是較佳的治療方案，每位病人可節省 102 英鎊，其中有 75 英鎊來自於處理不良反應費用之節省。

IM 部分的分析結果顯示，若使用 isavuconazole 治療，每位病人花費 25,982 英鎊，若使用 liposomal amphotericin B (AmBisome[®]) 接者使用口服 posaconazole 則需花費 37,254 英鎊，故 isavuconazole 是較佳的治療方案，每位病人可節省 11,272 英鎊，其中約 8,000 英鎊來自於藥費的節省，約 3,000 英鎊來自於住院費用之節省。

廠商有提交病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，由病人用藥可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 進行評估。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/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)、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：罹患侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis)、白黴菌病 (mucormycosis) 之患者
Intervention	Cresemba [®] (isavuconazole)
Comparator	侵犯性麴菌症：Voriconazole、amphotericin B、posaconazole、itraconazole；

^a以 Bayesian network meta-analysis(NMA)方法，利用三個研究的結果，比較 isavuconazole、voriconazole 及 amphotericin B deoxycholate 及 liposomal amphotericin B(AmBisome[®]) 治療侵犯性麴菌症。

	白黴菌病：Posaconazole
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis; cost-consequence analysis; cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 4 月 15 日，以 (invasive aspergillosis) 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase 及 Cochrane 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，發現與本品此次申請的建議給付條件相關且比較品相同之經濟評估研究，共 6 篇。

A. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole vs. voriconazole as first-line treatment for invasive aspergillosis [31]

本研究經費由藥廠贊助 (Astellas Pharma Global Development, Inc.)。作者以決策樹模型進行成本效益分析。目標族群為住院病患且懷疑 (probable、possible) 或證實 (proven) 為麴菌屬或其他絲狀真菌感染的住院病人 (與 SECURE trial 受試者一致)。採美國醫院觀點，比較 isavuconazole 與 voriconazole 用於一線治療之成本效益，評估期間為住院期間，不考慮折現率。最初住院時間、再住院發生率、臨床反應、整體存活率與不良反應之參數來自臨床試驗 SECURE trial，單位成本來自文獻，單一病人之成本包含藥費、處理不良事件及住院費用。除基本分析外，並進行決定性及機率性敏感度分析。

研究結果顯示，isavuconazole 與 voriconazole 相比，單一病人費用節省 7,418 美元，且在避免一個病人死亡之邊際成本以及增加一個臨床反應的成本部分，isavuconazole 皆為優勢策略。研究結果相當穩健，大部分的決定性敏感度分析結果皆顯示 isavuconazole 較 voriconazole 節省費用且為優勢策略。機率性敏感度分析結果則顯示 isavuconazole 有 80.2% 的機率會節省費用，當願付費閾值為 5 萬美元時，isavuconazole 有 82.0% 的機率較 voriconazole 具成本效益。本研究的結論為：對於住院的侵犯性麴菌症病人，本品是具成本效益的治療策略。

B. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole for the

treatment of patients with possible invasive aspergillosis in Sweden [32]

本研究經費由藥廠贊助 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)。作者以決策樹模型，比較 isavuconazole 與 voriconazole 用於治療可能感染侵犯性麴菌患者之成本效益。模型假設患者中有 6% 為白黴菌病，治療過程中僅 50% 的病人可確定感染何種病菌，對於一線治療無反應的病人則改以 liposomal amphotericin B 進行二線治療。模型中的資料及臨床定義來自臨床試驗 SECURE trial 及 VITAL study。以機率性敏感度分析評估參數之不確定性，以決定性敏感度分析及情境分析檢查模型假設之穩健度。採取瑞典健康照護觀點，只考慮直接醫療成本。

基本分析結果顯示，與 voriconazole 比較，isavuconazole 之 ICER 值為每增加一個 QALY (quality adjusted life-year) 需多花費 174,890 瑞典克朗，這是由於 isavuconazole 可治療 IA (侵犯性麴菌症) 與 IM (白黴菌病)，但 voriconazole 僅可治療 IA。敏感度及情境分析結果顯示，平均 ICER 值低於願付費閾值 17 萬瑞典克朗/QALYs。當願付費閾值為 17 萬瑞典克朗/QALYs 時，isavuconazole 具成本效益的機率是 50%，若願付費閾值為 50 萬瑞典克朗/QALYs 時，此機率為 100%。結論為以瑞典健康照護付費者觀點來看，與 voriconazole 比較，使用 isavuconazole 治療可能感染 IA 的病人較具成本效益。

C. Economic impact of treating invasive mold disease with isavuconazole compared with liposomal amphotericin B in the UK [33]

本研究經費由藥廠贊助 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)。針對侵犯性真菌病 (invasive mold disease, IMD)，已核准之藥物包含 voriconazole (VORI)、liposomal amphotericin B (L-AMB)、posaconazole (POSA)、isavuconazole (ISAV)。作者以英國為基礎的經濟模型探究 ISAV 相對於 L-AMB→POSA (L-AMB 後續使用 POSA) 用於治療 IMD 之成本。使用最小成本法，採取健康照護系統觀點，成本包含藥品取得、處方、監測以及住院費用。以 ISAV 或以 L-AMB→POSA 治療的病人，每人費用分別為 14,842 英鎊及 18,612 英鎊。費用之節省主要與藥品取得、處方及監測費用有關。結論為在治療 IMD 時，使用 ISAV 相對於 L-AMB→POSA 可節省較多的治療費用。

D. The cost-effectiveness of isavuconazole compared to the standard care in the treatment of patients with invasive fungal infection prior to differential pathogen diagnosis in the United Kingdom [34]

本研究經費由藥廠贊助 (Pfizer)。作者採取 UK NHS 觀點，使用決策樹模型，

比較 isavuconazole 與 voriconazole 治療感染侵犯性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 且尚未確診感染哪種真菌的病人。模型假設病人中有 7.8% 感染白黴菌，治療過程中僅 50% 病人可確定感染何種病菌，並以患者本身的基本健康狀態估算預期存活率並外推。模型估計 isavuconazole 與 voriconazole 用於第一線治療所增加之成本，包含藥品、實驗室檢驗、住院及處理不良反應之費用，增加之臨床效益則包含生命年 (life year, LY)、QALY。以決定性與機率性敏感度分析評估分析結果之穩健度。

結果顯示，isavuconazole 與 voriconazole 比較，前者可增加 0.48 個 LY，0.39 個 QALY，及 3,228 英鎊的費用，故每增加一個 LY 需增加 8,242 英鎊的費用，每增加一個 QALY 需增加 6,759 英鎊的費用，主要因為 voriconazole 對白黴菌病無效所致。分析之結果對於 IA 病人的死亡率及治療時間敏感。研究結論為，當願付費閾值為 3 萬英鎊/QALYs 時，與 voriconazole 相比，使用 isavuconazole 治療未經病理確診之 IFI 病人，較具成本效益。

E. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis in the Czech Republic [35]

作者以決策樹模型，針對可能感染 IA 且尚未確定感染菌種的病人（可能為 IA 或 IM），比較在捷克使用 isavuconazole 與 voriconazol 治療之成本效益。採取健康照護付費者觀點；成本來自建議售價及給付價；治療效益、短期死亡率及不良作用參數來自臨床試驗；以病人基本健康狀態（例如罹患 AML）的平均壽命預測值及生活品質外推至終生；成本與效果皆折現 3%；進行單因子敏感度分析、情境分析及機率性敏感度分析；願付費閾值設定為 4.7 萬歐元/QALYs。

研究結果顯示，評估期間為終生時，isavuconazole 較 voriconazole 治療增加 0.30 個 QALY (7.80 vs. 7.50)；費用亦增加 3,049 歐元 (18,664 歐元 vs. 15,605 歐元)；ICER 值為 10,251 歐元/QALYs。敏感度分析結果顯示，與 voriconazole 比較，使用 isavuconazole 治療，較具成本效益的機率為 75%。單因子敏感度分析及情境分析結果證實基本分析的結果穩健，而死亡率與白黴菌的盛行率是對於結果影響最大的參數。研究結論為在捷克的願付費閾值下，isavuconazole 較 voriconazole 具成本效益。

F. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole sulfate compared to voriconazole for the treatment of invasive aspergillosis in U.S. hospitals [36]

作者以美國醫院觀點，比較醫院病人以 isavuconazol (ISAV) 與 voriconazol (VORI) 作為 IA 第一線治療藥物之成本效益。評估期間為住院時間。自首次住院起之住院時間、不良反應、再住院發生率來自 ISAV 之第三期臨床試

驗；效益包含臨床反應及整體存活率，亦來自同一個臨床試驗。不良反應僅考慮在臨床試驗中兩組病人有顯著差異的項目（例如眼睛、皮膚及肝膽方面的異常）。再住院天數來自次級資料分析結果。藥品、住院及處理不良反應的費用來自文獻。模型假設不同治療之間，處理不良反應的單位費用、再住院天數、以及病人的基本疾病狀態沒有差異。

基本分析結果顯示，每位病人使用 ISAV 治療的成本較使用 VORI 治療低 7,377 美元。每減少一個死亡與每增加一個臨床反應的邊際成本部分，ISAV 治療皆較 VORI 治療具優勢。敏感度分析的結果顯示，研究結果穩健；決定性敏感度分析的結果顯示，只有在模型假設 ISAV 組病人的初始住院天數、死亡率或臨床反應率劣於基本分析假設值時，ISAV 才不再具優勢；機率性敏感度分析的結果顯示，ISAV 治療組每位病人的平均費用有 80.1% 的機率會低於 VORI 治療組。結論為針對住院病人治療 IA 時，ISAV 較 VORI 具成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

5PSQ-045 Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole [37]

為了將醫院藥品處方清單中的 voriconazole 取代為 isavuconazole，必須進行成本效益評估。分析資料來自 SECURE trial；治療 42 天的成功率來自外推後結果。作者建立決策樹模型，考慮治療成功、因治療失敗而死亡或其他原因而死亡。住院、藥費及處理不良事件費用皆來自義大利醫院照護資料。參考 NICE 治療指引，選擇兩種願付費閾值：3 萬歐元及 5 萬歐元。

兩藥品之分析結果相近，故需估算 ICER 值及 NMB 值。Isavuconazole 及 voriconazole 治療成功率分別為 84.88% 及 81.09%。考慮到所有的成功與失敗率，isavuconazole 及 voriconazole 的成本分別為 3,610.89 歐元及 2,249.67 歐元。ICER 值為 35,925.07 歐元。若願付費閾值為 5 萬歐元，則 NMB 值為 533.78 歐元，故建議將 isavuconazole 納入醫院處方清單中；若願付費閾值為 3 萬歐元，則結果相反。結論為若願付費閾值為 5 萬歐元，則 isavuconazole 較 voriconazole 具成本效益，可將之納入醫院藥品清單中。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

在台灣，黃等人[4]曾利用 2013 年健保資料庫進行研究，結果發現該年度侵犯性麴菌症的新發個案數為 567 人，發生率為每十萬人中有 2.43 人；侵犯性麴菌症中，以肺部麴菌病的比例最高，約占 40%。白黴菌的新發個案數為 66 人，發生率為每十萬人中有 0.28 人。

孫等人[30]曾經分析 2002 至 2012 年健保資料庫，發現肺部麴菌症之男性病人比例略高（63.14%），患者平均年齡 53.15 歲，多數病人罹患血液腫瘤疾病（53.07%）或糖尿病（18.43%）；致死率為 30.22%且男性略高於女性（32.67% vs. 28.79%）；住院時間中位數為 35 天，每位病人住院費用（含藥費）中位數約 15,045 美元（IQR=7,127-27,743）。若一年以 567 名侵犯性麴菌病人計算，假設皆住院治療且費用以 15,045 美元計算，則一年的住院費用約 850 萬美元（約 2.6 億台幣），此部分尚不包含出院後以口服抗真菌藥物進行維持治療的費用。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品申請納入健保之給付規定同主管機關適應症：(1) 侵犯性麴菌症（invasive aspergillosis）。(2) 使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病（mucormycosis）。

本報告首先查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）頁面，查詢本案藥品成分 ATC/DDD Index 編碼[14]，其 ATC 分類碼為 J02AC05，屬於全身性抗黴菌劑（J02A, antimycotics for systemic use）中的 triazole 衍生物（J02AC），此分類下之其他成分包含 fluconazole（J02AC01）、itraconazole（J02AC02）、voriconazole（J02AC03）與 posaconazole（J02AC04），皆已於我國取得藥品許可證核准用於治療黴菌感染，其中 itraconazole、voriconazole、posaconazole 適應症中有提及麴菌症或侵犯性麴菌症，但皆未提及白黴菌病；進一步查詢健保藥品給付規定[18]及目前給付項目[17]，前述四項 triazole 衍生物成分藥品，目前健保皆有給付。

其次，參考歐洲、美國與台灣治療侵犯性麴菌症與白黴菌症之臨床治療指引[8-10, 13]，在侵犯性麴菌症部分，建議第一線首選與替代治療藥物包含 voriconazole、isavuconazole、amphotericin B（包含 AMB-D, L-AMB）、itraconazole 及 posaconazole。在白黴菌病部分，建議第一線首選與替代治療選項包含 amphotericin B（包含 AMB-D、L-AMB）、posaconazole 及 isavuconazole。

在我國，由於健保給付規定對於臨床上用藥選擇具相當程度之影響力，故本報告除參考 ATC 藥品分類碼[14]、健保藥品給付規定[18]、健保藥品給付項目[17]、歐洲及美國治療指引[8, 9, 13]外，更進一步以 2016 年台灣侵犯性黴菌症抗黴菌劑治療指引[10]為主，進行核價參考品建議之選擇。

針對侵犯性麴菌症（多數為肺部感染病人），該指引建議之第一線治療藥物為 voriconazole（強烈建議），替代治療藥物為 L-AMB 及 AMB-D（強烈建議），其次為 itraconazole、posaconazole 及 echinocandin（薄弱建議）；因此，同為 triazole 衍生物之 voriconazole 應適合作為核價參考品。

針對白黴菌病，若為中樞神經感染，該指引建議之第一線治療藥物為 L-AMB，替代治療藥物為 AMB-D 及 posaconazole；若為其他部位感染，該指引建議之第一線治療藥物為 AMB-D，替代治療藥物為 L-AMB 及 posaconazole；由於本品適應症限制使用於不適合接受 amphotericin B（包含 L-AMB 及 AMB-D）之白黴菌病者，則同屬 triazole 衍生物之 posaconazole 雖未取得白黴菌病適應症，但考慮健保藥品給付規定於抗微生物劑用藥給付規定通則，「經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者」[18]即可使用，故 posaconazole 應為適合之核價參考品。

(三) 財務影響

以下分述 2 個建議適應症之財務影響評估。

適應症 1：侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis, IA)

建議者提出的財務影響評估結果中，預估未來五年第一年（2020 年）使用本品人數約 10 人，第五年（2024 年）約 480 人，財務影響在第一年約 90 萬元，第五年約 4,900 萬元。建議者之假設及推算過程如下：

1. 臨床地位：建議者根據本品仿單適應症與美國治療侵犯性麴菌症之臨床指引 [9]，假設本品將主要取代 voriconazole 注射劑後續搭配同成分口服劑型，憶及部分 L-AMB 注射劑後續搭配 posaconazole 口服劑型。
2. IA 病人數目：建議者首先依據國家發展委員會「中華民國 1960 年至 2065 年人口推計」報告之人口推計-中推計數[38]，取得未來第一年（2020 年）至第五年（2024 年）人口數。其次，引用一篇健保資料庫研究[4]，假設 2013 年 IA 發生率為 2.13/每 10 萬人，再參考建議者內部資料以及 IMS 藥品市場統計資料（IMS National Sales Audit，以下簡稱 IMS 資料），推估每年 IA 發生率的平均成長率，據此推估未來五年 IA 病人數，為第一年約 910 人，第五年約 1,200 人。
3. 本品市占率：建議者依據感染科專家意見及內部估算結果，假設未來第一年市占率約 1%，至第五年約 40%。
4. 治療天數：美國[9]與台灣[10]治療指引建議至少需治療 6-12 週，但多位臨床醫師實務經驗為治療時間長短不一，最後建議者假設需治療 12 週(84 天)；

其中，靜脈注射天數乃參考比較品 Vfend[®] 仿單[39]及臨床醫師意見（應持續至少 7 天），故假設為 7 天，後續 77 天則假設處方口服劑型藥物。

5. 本品藥費：

- (1) 用法用量參考本品樞紐試驗 SECURE trial[22]及仿單，藥品價格以建議價計算。
- (2) 最初 48 小時內，每 8 小時靜脈給藥 200mg，之後每 24 小時 1 次靜脈或口服給藥 200mg。7 日靜脈給藥需 11 瓶（200mg/瓶），77 日口服給藥需 154 顆（100mg/顆），每人藥費約 37.5 萬元。
- (3) 本品年度藥費：以預估之本品使用人數及每人年度藥費，估算年度藥費為第一年約 340 萬元，第五年約 1.78 億元。

6. 被取代品藥費：

- (1) 用法用量參考台灣治療指引[10]及藥品仿單。藥品價格以健保給付價計算。
 - (2) 患者體重依據 2013-2016 年國民營養調查報告[40]，以成人平均體重 64.2 公斤進行估算。
 - (3) Voriconazole 的每人藥費推估部分，用法用量為最初 24 小時的 loading dose 為每 12 小時靜脈給藥 400mg，之後每 12 小時靜脈或者口服給藥 200mg；藥品價格以 Vfend[®] 健保給付價計算，注射劑每瓶 4,046 元（200mg/瓶），口服劑每顆 1,155 元（200mg/顆）。因此，84 天的療程共需靜脈注射 16 瓶（200mg/瓶）及口服 154 顆（200mg/顆），每人藥費約 24.3 萬元。
 - (4) L-AMB 注射劑的每人藥費推估部分，用法用量為每日給予 3-5mg/kg，取中間值 4mg/kg 計算，每日 6 瓶（50mg/瓶），故 7 日靜脈注射需使用 42 瓶，每瓶 5,881 元；後續口服 posaconazole 部分，第 1 天 2 次，每次 300mg，第 2 天起每日 1 次，每次 300mg，77 天療程共需 234 顆，每顆 630 元（100mg/顆），以此推估每人藥費合計約 39.4 萬元。
 - (5) 建議者依據台灣 IMS 資料，假設被取代品中，voriconazole 注射劑後續搭配同成分口服劑型的用量約占 80%，L-AMB 注射劑後續搭配 posaconazole 口服劑型的用量約占 20%，則被取代品藥費部分，每人約 27.3 萬元。
 - (6) 被取代品年度藥費：本品使用人數在原情境下使用 Voriconazole 療程或 L-AMB 療程的合計年度藥費為第一年約 250 萬元，第五年約 1.30 億元。
7. 財務影響：第一年約 90 萬元，第五年約 4,900 萬元。
8. 敏感度分析：建議者並針對 IA 治療天數進行敏感度分析，假設 IA 治療天數縮短為 6 週（42 天），則財務影響在第一年約 56 萬元，第五年約 2,900

萬元。

本報告針對建議者所做的財務影響分析評論如下：

1. 建議者之財務影響分析架構清楚且說明完整。
2. 治療天數：建議者提及，相關治療指引中，建議至少需治療 6-12 週，臨床專家實務經驗則認為治療時間長短不一，顯示 IA 治療天數在不同病人上之歧異度大，具有不確定性。本報告諮詢相關臨床專家亦獲得同樣意見，專家同時建議進行財務估算時，不要以臨床試驗的用藥天數，並建議改採藥品使用量及取代率進行估算可能會較接近臨床上的真實用藥情形。
3. 靜脈注射天數：建議者提及，仿單及專家意見建議靜脈注射應至少持續 7 天，顯示靜脈給藥天數可能超過 7 天，建議者假設所有病人皆以靜脈給藥 7 天具有不確定性。
4. 被取代品：建議者僅考慮 voriconazole 注射及口服劑、L-AMB 注射劑及後續口服 posaconazole。本報告參考台灣治療指引[10]建議之治療藥品，並參考健保給付藥品項目[17]，認為除前述藥品外，AMB-D（注射劑）、itraconazole（口服劑）及 posaconazole（注射及口服劑）皆可能作為被取代品（諮詢臨床專家意見，echinocandin 類藥品主要乃抑制菌絲生長，治療效果並不理想，多半在使用其他藥品後，患者情況仍不理想時，與他藥合併進行治療，故暫不納入被取代品）。

本報告參考臨床專家意見，考慮到臨床上 IA 病人的治療天數及靜脈注射天數長短不一，每位病人間歧異度大，故調整以健保申報量進行財務影響估算，估算方式及參數假設如下：

1. 臨床地位：參考台灣治療指引[10]、健保用藥品項[17, 18]及臨床專家意見，認為本品可能取代之藥品如下：
 - (1) 注射劑型：voriconazole、L-AMB、AMB-D 及 posaconazole。
 - (2) 口服劑型：voriconazole、posaconazole 及 itraconazole。
2. 每日處方量：
 - (1) 部分藥品之 loading dose 及維持劑量不同，由於 loading dose 僅 1-2 天，且難以由健保申報資料判斷，故暫時以仿單中建議之維持劑量進行估算，同時參考台灣治療指引與臨床專家意見。
 - (2) 平均體重：參考 2013-2016 年國民營養調查報告[40]，成年男性平均體重 70.4 公斤，女性 58.0 公斤，並依據本品臨床試驗 SECURE trial[22]中所有受試者之性別比例估算平均體重約 65.4 公斤。

- (3) Voriconazole 注射劑(200mg/瓶):參考仿單,第二天起每12小時給藥200mg,假設每日處方2瓶。
- (4) L-AMB 注射劑(50mg/瓶):參考仿單,每日處方3-5mg/kg,則每日需處方4-7瓶,取中間值,假設每日劑量5.5瓶。
- (5) AMB-D 注射劑(50mg/瓶):參考仿單建議,每日劑量不可超過1.5mg/kg,憶及最多2瓶;參考臨床專家意見,1.5mg/kg的劑量副作用多,一般會以1mg/kg為目標劑量。故假設每日處方2瓶。
- (6) Posaconazole 注射劑(300mg/瓶):參考仿單,第2天起每日給予300mg。故假設每日處方1瓶。
- (7) 本品注射劑(200mg/瓶):參考仿單,第3日起,每日給予200mg,故假設每日處方1瓶。
- (8) Voriconazole 口服劑(50mg/顆、200mg/顆):參考仿單,第2天起每12小時給予200mg,故假設每日處方8顆含量50mg者,或2顆含量200mg者。
- (9) Posaconazole 口服懸液劑(4200mg/瓶):參考仿單,每日給予800mg,故假設每日處方0.2瓶。
- (10)Posaconazole 口服劑(100mg/顆):參考仿單,第2天起每天給予300mg,故假設每日處方3顆。
- (11)Itraconazole 口服劑(100mg/顆):參考仿單,每日給予200~400mg;參考2019年健保申報資料,假設每日處方3顆。
- (12)本品口服劑(100mg/顆):參考仿單,第3日起,每日給予200mg,故假設每日處方2顆。

3. 原情境用藥天數:

- (1) 分析2015至2019年健保住院、門診及藥局申報資料,診斷碼為IA的病人(ICD-9-CM=117.3, 484.6; ICD-10-CM=B44.1, B44.2, B44.7, B44.89, B44.9, B48.4, B44.0),所有被取代藥品之申報量,並以每日假設處方量換算為處方天數後推估未來五年處方天數。
- (2) Voriconazole 注射劑(200mg/瓶):未來第一年約4,800天,第五年約6,500天。
- (3) L-AMB 注射劑(50mg/瓶):未來第一年約810天,第五年約1,040天。
- (4) AMB-D 注射劑(50mg/瓶):未來第一年約650天,第五年約1,000天。
- (5) Posaconazole 注射劑(300mg/瓶):未來第一年約200天,第五年約350天。

- (6) Voriconazole 口服劑 (200mg/顆)：未來第一年約 52,000 天，第五年約 74,000 天。
- (7) Voriconazole 口服劑 (50mg/顆)：未來第一年約 3,100 天，第五年約 3,900 天。
- (8) Posaconazole 口服懸液劑 (4200mg/瓶)：此藥品自 2018 年 12 月起健保不予給付，使用天數併入口服劑 (100mg/顆) 中。
- (9) Posaconazole 口服劑 (100mg/顆)：未來第一年約 6,100 天，第五年約 8,700 天。
- (10) Itraconazole 口服劑 (100mg/顆)：未來第一年約 4,300 天，第五年約 4,900 天。
- (11) 注射劑之用藥天數在未來第一年約 6,500 天，第五年約 8,800 天。口服劑之用藥天數在未來第一年約 65,000 天，第五年約 91,000 天。
4. 本品取代率：參考建議者之市占率，假設未來第一年約 1%，至第五年約 40%。則本品用藥天數在第一年約 60 天 (注射劑) 及 650 天 (口服劑)，第五年約 3,500 天 (注射劑) 及 37,000 天 (口服劑)。
5. 被取代品每日藥費：參考每日處方量及健保給付價，估算每日藥費：
- (1) 注射劑：voriconazole 約 8100 元，L-AMB 約 32,000 元，AMB-D 約 1,200 元，posaconazole 約 8,400 元。
- (2) 口服劑：voriconazole 約 2,300 元 (200mg/顆) 及 2,600 元 (50mg/顆)，posaconazole 約 1,900 元，itraconazole 約 60 元。
6. 原情境年度藥費：
- (1) 注射劑型：第一年約 6,700 萬元，第五年約 9,000 萬元。
- (2) 口服劑型：第一年約 1.4 億元，第五年約 2.0 億元。
- (3) 藥費合計：第一年約 2.1 億元，第五年約 2.9 億元。
7. 新情境年度藥費：
- (1) 注射劑型：第一年約 6,700 萬元，第五年約 9,500 萬元。
- (2) 口服劑型：第一年約 1.4 億元，第五年約 2.4 億元。
- (3) 藥費合計：第一年約 2.1 億元，第五年約 3.3 億元，其中本品年度藥費為第一年約 280 萬元，第五年約 1.58 億元。
8. 財務影響：第一年約 80 萬元，第五年約 4,300 萬元。

9. 敏感度分析：參考臨床專家意見，感染症的新藥，臨床上的取代速度並不快，故本報告另假設未來五年的取代率為 1%、5%、10%、15%及 20%，則財務影響在第一年約 80 萬元，第五年約 2,200 萬元。

適應症 2：使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病 (mucormycosis)

建議者參考歐洲及台灣臨床指引[10, 13]，IM 的治療藥物除本品外尚有 L-AMB、AMB-D 及 posaconazole，建議者認為本品的適應症中所稱使用於不適合接受 amphotericin B 的病人僅包含 AMB-D，並不包含 L-AMB，加上 posaconazole 未於我國取得相關適應症，故認為本品之被取代品為 L-AMB，據此進行財務影響估算，預估未來第一年（2020 年）使用本品人數約 1 人，第五年（2024 年）約 24 人，本品年度藥費為第一年約 30 萬元，第五年約 1,100 萬元，財務影響在第一年節省約 12 萬元，第五年節省約 460 萬元。

本報告經詢問衛生福利部食品及藥物管理署，確認本品適應症中所謂 amphotericin B 乃不論劑型，只要為該成分藥品皆包含在內，故 AMB-D 及 L-AMB 皆屬之，故被取代品應為 posaconazole 而非建議者假設之 L-AMB。

由於建議者所假設之被取代品並不符合適應症，故不於此贅述其財務影響之架構及參數假設。

本報告參考臨床專家意見，以藥品使用量及本品取代率進行財務影響估算，估算過程及參數假設如下：

1. 臨床地位：本品將取代 posaconazole（注射劑型及口服劑型）。
2. 每日處方量：
 - (1) 本品及被取代品之 loading dose 及維持劑量不同，由於 loading dose 僅 1-2 天，且難以由健保申報資料判斷，故暫時以仿單中建議之維持劑量進行估算，同時參考台灣治療指引[10]。
 - (2) Posaconazole 注射劑（300mg/瓶）：參考仿單，第 2 天起每日給予 300mg。故假設每日處方 1 瓶。
 - (3) 本品注射劑（200mg/瓶）：參考仿單，第 3 日起，每日給予 200mg，故假設每日處方 1 瓶。
 - (4) Posaconazole 口服懸液劑（4200mg/瓶）：參考仿單，每日給予 800mg，故

假設每日處方 0.2 瓶。

- (5) Posaconazole 口服劑 (100mg/顆)：參考仿單，第 2 日起每日給予 300mg，故假設每日處方 3 顆。
- (6) 本品口服劑 (100mg/顆)：參考仿單，第 3 日起，每日給予 200mg，故假設每日處方 2 顆。

3. 處方天數：

- (1) 分析 2015 至 2018 年健保住院、門診及藥局申報資料，診斷碼為 IM 的病人 (ICD-9-CM=117.7; ICD-10-CM=B46.0~B46.5, B46.8, B46.9)，posaconazole 成分藥品之申報量，並以每日假設處方量換算為處方天數後推估未來五年處方天數。
 - (2) Posaconazole 注射劑 (300mg/瓶)：第一年約 35 天，第五年約 62 天
 - (3) Posaconazole 口服懸液劑 (4200mg/瓶)：此藥品自 2018 年 12 月起健保不予給付，使用天數併入口服劑 (100mg/顆) 中。
 - (4) Posaconazole 口服劑 (100mg/顆)：第一年約 3,300 天，第五年約 4,500 天。
4. 取代率：參考建議者之市占率，假設未來第一年約 1%，至第五年約 37%。則本品用藥天數在第一年約 0.4 天 (注射劑) 及 33 天 (口服劑)，第五年約 23 天 (注射劑) 及 1,660 天 (口服劑)。
5. 被取代品每日藥費：參考每日處方量及健保給付價，估算每日藥費：

(1) Posaconazole 注射劑 (300mg/瓶) 約 8,400 元。

(2) Posaconazole 口服劑 (100mg/顆) 約 1,900 元。

6. 原情境年度藥費：

- (1) 注射劑型：第一年約 30 萬元，第五年約 52 萬元。
- (2) 口服劑型：第一年約 620 萬元，第五年約 850 萬元。
- (3) 藥費合計：第一年約 650 萬元，第五年約 900 萬元。

7. 新情境年度藥費：

- (1) 注射劑型：第一年約 30 萬元，第五年約 60 萬元。
- (2) 口服劑型：第一年約 620 萬元，第五年約 1,100 萬元。
- (3) 藥費合計：第一年約 650 萬元，第五年約 1,100 萬元，其中本品藥費為第一年約 10 萬元，第五年約 560 萬元

8. 財務影響：第一年約 4 萬元，第五年約 230 萬元。
9. 敏感度分析：參考臨床專家意見，感染症的新藥，臨床上的取代速度並不快，故本報告另假設未來五年的取代率為 1%、5%、10%、15% 及 20%，則財務影響在第一年約 4 萬元，第五年約 120 萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究：此份研究以健保署觀點，評估本品與 voriconazole 用於治療可能感染侵犯性麴菌症成人患者之成本效用。基礎分析結果顯示， ISAV 相較於 VORI 之 ICER 值為 187,525 元/QALYs。本報告該報告的研究架構完整，目標族群雖未完全涵蓋此次申請之適應症，且部分參數誤植或者未清楚說明理由，但尚在可接受之範圍內。
2. 加拿大、澳洲、英國、蘇格蘭的醫療科技評估組織中，加拿大 CADTH 於 2019 年 5 月公布一份報告，建議只有在價格調降後方可將本品用於治療成人的侵犯性麴菌症以及侵犯性白黴菌病。蘇格蘭 SMC 則於 2016 年 4 月公布的報告中建議給付本品用於治療侵入性麴菌症與不適合使用 amphotericin B 治療的白黴菌症成人患者
3. 建議者之財務影響評估結果，在侵犯性麴菌症部分，第一年約 90 萬元，第五年約 4900 萬元；在白黴菌病部分，財務影響在第一年節省約 12 萬元，第五年節省約 460 萬元。
4. 本報告重新估算後，在侵犯性麴菌症部分，第一年約 80 萬元，第五年約 2,200 萬元至 4,300 萬元；在白黴菌病部分，財務影響在第一年約 4 萬元，第五年約 120 萬元至 230 萬元。
5. 建議者以罹病人數及每人治療天數進行財務影響估算，本報告則參考臨床醫師建議，以藥品使用量及取代率進行估算。本報告與建議者之財務影響估算結果差異如下所述：
 - (1) 侵犯性麴菌症：因估算架構不同所致。
 - (2) 白黴菌病部分：除估算架構不同外，被替代品之選擇亦不同。建議者假設之被替代品 L-AMB 不符合適應症，由於被替代品之每人藥費高於本品，故呈現費用節省的情形；本報告選擇之被替代品為 posaconazole，每日藥費低於本品，故呈現費用增加的情形。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2020 年 6 月及 9 月的健保署藥品專家諮詢會議討論，建議本案藥品納入健保給付，並加算國內進行藥物經濟學研究提出初核價格建議，因此本報告依據專家諮詢會議初核價格重新估算財務影響。

侵犯性麴菌症部分，本品年度藥費為第一年約 237 萬元，第五年約 1 億 3,170 萬元；財務影響為第一年約 29.9 萬元，第五年約 1,680 萬元。敏感度分析部分，參考臨床專家意見，感染症的新藥，臨床上的取代速度並不快，故本報告另進行敏感度分析，假設未來五年的取代率為 1%、5%、10%、15% 及 20%，則財務影響在第一年約 29.9 萬元，第五年約 839.3 萬元。

白黴菌病部分，本品年度藥費為第一年約 9 萬元，第五年約 463 萬元；財務影響為第一年約 2.5 萬元，第五年約 130 萬元。敏感度分析部分，參考臨床專家意見，感染症的新藥，臨床上的取代速度並不快，故本報告另進行敏感度分析，假設未來五年的取代率為 1%、5%、10%、15% 及 20%，則財務影響在第一年約 2.5 萬元，第五年約 70.1 萬元。

侵犯性麴菌症及白黴菌病本之品合計年度藥費為第一年約 246 萬元，第五年約 1 億 3,633 萬元，合計財務影響為第一年約 32.4 萬元，第五年約 1,810 萬元；若未來五年取代率為 1%、5%、10%、15% 及 20%，則財務影響在第一年約 32.4 萬元，第五年約 909.3 萬元。

參考資料

1. About Aspergillosis. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/definition.html>. Accessed April 1st, 2020.
2. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis/print>. Accessed April 1st, 2020.
3. Segal BH. Aspergillosis. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(18): 1870-1884.
4. Huang Y-S, Denning DW, Shih S-M, et al. Fungal Diseases in Taiwan—National Insurance Data and Estimation. *Journal of fungi* 2019; 5(3): 78.
5. Diagnosis of invasive aspergillosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-invasive-aspergillosis>. Accessed April 1st, 2020.
6. 麴菌症 (Aspergillosis). 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/ListPage/td5p-dfWjcmswzVRT0MPOA>. Accessed April 1st, 2020.
7. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46(12): 1813-1821.
8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; 24: e1-e38.
9. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63(4): e1-e60.
10. Kung H-C, Huang P-Y, Chen W-T, et al. 2016 guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal diseases in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology and infection* 2018; 51(1): 1-17.
11. About Mucormycosis. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/definition.html>. Accessed April 1st, 2020.
12. Mucormycosis (zygomycosis). UpToDate.

- <https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis>. Accessed April 1st, 2020.
13. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases* 2019.
 14. ATC/DDD Index 2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed April 1st, 2020.
 15. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed April 1st, 2020.
 16. Gilbert DN. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019.
 17. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed April 1st, 2020.
 18. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-最新版藥品給付規定內容. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed April 1st, 2020.
 19. isavuconazole. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/isavuconazole>. Published 2019. Accessed April 1st, 2020.
 20. isavuconazole, 200mg powder for concentrate for solution for infusion and 100mg hard capsules (Cresemba®) Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isavuconazole-cresemba-fullsubmission-112916/>. Published 2016. Accessed April 1st, 2020.
 21. isavuconazole (Cresemba®). All Wales Medicines Strategy Group. Published 2016. Accessed April 1st, 2020.
 22. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10020): 760-769.
 23. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7): 828-837.
 24. Herbrecht R, Kuessner D, Pooley N, Posthumus J, Escrig C. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive

- aspergillosis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(12): 2187-2195.
25. Natesan SK, Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infection and drug resistance* 2016; 9: 291.
 26. Mullane K, Aoun M, Franks B, et al. Safety and outcomes in invasive aspergillosis patients with renal vs. no renal impairment treated with isavuconazole: experience from the SECURE (randomised) and VITAL trials. In: 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 2015; 2015.
 27. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *European journal of haematology* 2014; 93(3): 198-206.
 28. Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2018; 10: 83-92.
 29. Stein EM, Yang M, Guerin A, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health and quality of life outcomes* 2018; 16(1): 193.
 30. Sun KS, Tsai CF, Chen SC, Huang WC. Clinical outcome and prognostic factors associated with invasive pulmonary aspergillosis: An 11-year follow-up report from Taiwan. *PloS one* 2017; 12(10): e0186422.
 31. Harrington R, Lee E, Yang H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis. *Advances in therapy* 2017; 34(1): 207-220.
 32. Floros L, Kuessner D, Posthumus J, Bagshaw E, Sjolin J. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole for the treatment of patients with possible invasive aspergillosis in Sweden. *BMC infectious diseases* 2019; 19(1): 134.
 33. Bagshaw E, Enoch DA, Blackney M, Posthumus J, Kuessner D. Economic impact of treating invasive mold disease with isavuconazole compared with liposomal amphotericin B in the UK. *Future microbiology* 2018; 13: 1283-1293.
 34. Floros L, Pagliuca A, Taie AA, et al. The cost-effectiveness of isavuconazole compared to the standard of care in the treatment of patients with invasive fungal infection prior to differential pathogen diagnosis in the United Kingdom. *Journal of medical economics* 2020; 23(1): 86-97.
 35. Hajickova B MT, Dolezal T, Charbonneau C, Sung A, Vothova P, Mazan P, Billova S. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole for the treatment of

- invasive aspergillosis in the Czech Republic. *Value in Health* 2018; 21: S232.
36. Harrington R. YH, Lee E., Wei J., Azie N., Spalding J. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole sulfate compared to voriconazole for the treatment of invasive aspergillosis in U.S. hospitals. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2015; 21: S18-S19.
 37. Pirrone A BF, Gambitta L, Marini V. 5PSQ-045 Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2018; 25: A185.
 38. 國家發展委員會. 人口推估查詢系統.
<https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70>. Accessed Mar. 20th, 2020.
 39. 輝瑞大藥廠股份有限公司. 徽飛® 膜衣錠 50 毫克/200 毫克。徽飛® 凍晶注射劑 200 毫克。
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02023648>. Accessed Mar. 11th., 2020.
 40. 潘文涵. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2013-2016 年. 衛生福利部國民健康署委託研究計畫.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Accessed Mar. 15th, 2019.

附錄

附錄一 療效評估文獻回顧搜尋策略

1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/4/7	"isavuconazole" (Title Abstract Keyword)	50
納入篇數：0			

2. PubMed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/4/7	"isavuconazole" [Supplementary Concept] OR "isavuconazole"[All Fields]	449
#2	2020/4/7	"Aspergillosis/drug therapy"[Mesh] OR "Aspergillosis/therapy"[Mesh]	6,533
#3	2020/4/7	"Mucormycosis/drug therapy"[Mesh] OR "Mucormycosis/therapy"[Mesh]	1,632
#4	2020/4/7	#1 AND (#2 OR #3) AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "trial"[tiab])	25
納入篇數：3			

3. Embase

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/4/7	'aspergillosis'/exp	27,980
#2	2020/4/7	'mucormycosis'/exp	6,612
#3	2020/4/7	isavuconazole:ab,ti OR isavuconazonium:ab,ti	693
#4	2020/4/7	(#1 OR #2) AND #3	298
#5	2020/4/7	#4 AND ([article]/lim AND [english]/lim AND [humans]/lim)	96
#6	2020/4/7	#5 AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'open study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	14
納入篇數：3 (與 PubMed 搜尋結果重複)			

附錄二 經濟評估文獻回顧搜尋策略

1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/4/15	invasive aspergillosis	270
#2	2020/4/15	Invasive mucormycosis	21
#3	2020/4/15	isavuconazole OR cresemba	52
#4	2020/4/15	'cost effectiveness' or 'cost utility' or 'cost benefit' or 'cost minimization' or 'cost consequence'	36,128
#5	2020/4/15	#1 AND #3 AND #4	1
#6	2020/4/15	#2 AND #3 AND #4	0
納入篇數：0			

2. Pubmed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/4/15	(((((("invasibility"[All Fields] OR "invasible"[All Fields]) OR "invasion"[All Fields]) OR "invasions"[All Fields]) OR "invasive"[All Fields]) OR "invasively"[All Fields]) OR "invasiveness"[All Fields]) OR "invasives"[All Fields]) OR "invasivity"[All Fields]) AND (("aspergillosis"[MeSH Terms] OR "aspergillosis"[All Fields]) OR "aspergilloses"[All Fields])	7,546
#2	2020/4/15	(((((("invasibility"[All Fields] OR "invasible"[All Fields]) OR "invasion"[All Fields]) OR "invasions"[All Fields]) OR "invasive"[All Fields]) OR "invasively"[All Fields]) OR "invasiveness"[All Fields]) OR "invasives"[All Fields]) OR "invasivity"[All Fields]) AND (("mucormycosis"[MeSH Terms] OR "mucormycosis"[All Fields]) OR "mucormycoses"[All Fields])	1,168
#3	2020/4/15	"isavuconazole"[Supplementary Concept] OR "isavuconazole"[All Fields] OR "isavuconazole"[Supplementary Concept] OR "isavuconazole"[All Fields] OR "cresemba"[All Fields] OR "isavuconazonium"[All Fields]	463
#4	2020/4/15	"economical"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields] OR "economically"[All Fields] OR "economics"[MeSH	982,057

		Subheading] OR "economization"[All Fields] OR "economize"[All Fields] OR "economized"[All Fields] OR "economizes"[All Fields] OR "economizing"[All Fields]	
#5	2020/4/15	#1 AND #3 AND #4	7
#6	2020/4/15	#2 AND #3 AND #4	5
納入篇數：4			

3. Embase

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/4/15	'invasive aspergillosis'/exp OR 'invasive aspergillosis' OR (invasive AND ('aspergillosis'/exp OR aspergillosis))	11,678
#2	2020/4/15	invasive AND mucormycosis	2,008
#3	2020/4/15	isavuconazole OR cresemba	1,140
#4	2020/4/15	'cost effectiveness' AND analysis OR ('cost utility' AND analysis) OR ('cost benefit' AND analysis) OR ('cost minimization' AND analysis) OR ('cost consequence' AND analysis) OR (cost AND studies)	326,162
#5	2020/4/15	#1 AND #3 AND #4	13
#6	2020/4/15	#2 AND #3 AND #4	11
納入篇數：2 (與 Pubmed 搜尋結果重複)			