

波賽特農縮輸注液 18 毫克/毫升 (posanol 18mg/mL Concentrate for Solution for infusion)

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	posanol 18mg/mL Concentrate for Solution for infusion	成分	posaconazole
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	18mg/ml for Solution for Infusion，每瓶注射液含 300 毫克 posaconazole 及 462 毫克的鈉，20 毫升玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。		
主管機關許可適應症	<p>(1) 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥(無效的定義是先前用過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 18 歲及 18 歲以上高危險病人，用於預防性侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。</p>		
建議健保給付之適應症內容	<p>建議同健保給付 Posaconazole 之給付之規範第 10 章 10.6.10. Posaconazole (如 Posanol):(101/1/1、104/7/1)</p> <p>(1)對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)。</p> <p>(2)用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重(grade III、IV)急性植體宿主反應(acute graft versus host reaction, GVHD)，而接受高劑量免疫抑制劑(prednisolone 使用劑量超過 0.8mg/kg/day)治療之 13 歲以上高危險病人，做為預防侵入性黴菌感染，使用期間以 3 個月為限。</p> <p>(3)急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia)或高危險骨髓化生不良症候群(myelodysplastic syndrome) 病人接受誘導性化學治療者，給付條件如下：(104/7/1)</p>		

	<p>I.用於初診斷之誘導性化學治療、誘導失敗進行第二次誘導性化學治療，或復發病患進行復發後第一次誘導性化學治療者。</p> <p>II.誘導性化學治療需使用「cytarabine(Ara-C)7天及anthracycline類藥物3天」、或「高劑量Ara-C」、或「老年人(>60歲)使用cytarabine(Ara-C)5天及anthracycline類藥物2天」、或較上述療法更強的化學治療。</p> <p>III.自化學治療第一天開始使用，當絕對嗜中性白血球數(absolute neutrophil count,ANC)大於500/mm³，或出現侵入性黴菌感染時應停止使用。每次療程投予posaconazole預防以一個月為限，最多給付2次誘導性化學治療療程。</p>
建議健保給付條件	<p><input checked="" type="checkbox"/>有</p> <p>1.限上列條件之一使用；</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>
建議療程	<p>適應症(1) 療程為8天。</p> <p>適應症(2)造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，採專家建議之42天，並以不超過三個月為限。AML/MDS預防療程採專家建議之14天療程，並以不超過一個月為限。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<p><input checked="" type="checkbox"/>非突破創新新藥</p> <p><input type="checkbox"/>突破創新新藥</p>
健保是否還有給付其他同成分藥品	<p><input type="checkbox"/>無同成分(複方)健保給付藥品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>有，藥品名為 <u>Posaconazole</u>，從民國101年1月起開始給付</p>

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：查驗中心建議可以 posaconazole 口服懸液劑、posaconazole 錠劑做為療效參考品，另建議 posaconazole 錠劑和懸浮液可做為急性骨髓性白血病(AML)/嚴重骨髓發育不良症(MDS)核價參考品；voriconazole 為造血幹細胞移植接受者(HSCT)植體宿主反應(GVHD)之核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

關於 posaconazole 濃縮輸注液的臨床效益，目前並無直接比較的臨床試驗結果，而是經由一項 Phase IB/3 Study P05520 藥物動力學的銜接試驗，與臨床效益已獲得證實

的 posaconazole 口服懸液劑相比較，經由測量藥品的血中濃度以瞭解其臨床上的抑菌效果。Study P05520 為一項開放性作業、多個試驗中心、平行、相繼接續的臨床試驗，研究 posaconazole 濃縮輸注液使用於易受侵犯性黴菌感染 (IFI) 之高危險群病患的藥物動力學 (PK) 和安全性，以及複合療效指標結果。試驗包括四個族群於相繼接續的 Phase IB (族群 Cohort 0, 1 and 2) 和 Phase 3 (族群 Cohort 3) 兩部分試驗中進行。試驗共收納 279 位高危險群病患，所有患者均接受經由中心導管之 90 分鐘輸注給藥方式的 posaconazole 輸注液：Cohort 0 接受單一劑量輸注液後改以口服懸液劑共治療 7 日；Cohort 1, 2 and 3 分別接受 5-14 天輸注液之後接續以口服懸液劑共治療 28 日。

主要的藥物動力學指標為 posaconazole 達到穩定之血中平均濃度 (C_{avg}) 和給藥前低谷的血中濃度 (C_{min})，以及藥物血中平均濃度介於 $C_{avg} \geq 500 \text{ ng/mL}$ and $\leq 2500 \text{ ng/mL}$ 之間的患者比例。複合的療效指標有：臨床的失敗率 (clinical failure) 包括由試驗主持人判定在藥品使用期間 IFIs 的發生率、至 Day 70 時的死亡事件、任何理由的退出試驗、以及經驗治療使用全身性抗黴菌藥品超過四天，與 Day 60 的存活評估 (介於 Day 60 to 70 的任一天)。試驗結果：

1. 藥物動力學指標

接受 posaconazole 濃縮輸注液 $300 \text{ mg} \geq 10$ 天以上的 49 位可評估患者的 PK 參數，達到藥物穩定血中平均濃度 C_{avg} 為 1500 ng/ml ，平均低谷濃度 C_{min} 為 1090 ng/ml ；有 94% 患者的藥物血中平均濃度介於 $C_{avg} \geq 500 \text{ ng/ml}$ 和 $\leq 2,500 \text{ ng/ml}$ 之間。約有 6% 病患的血中藥物濃度 C_{avg} 介於 $2,500 \sim \leq 3,650 \text{ ng/ml}$ 之間；並無病患的血中藥物濃度 C_{avg} 介於 $200 \sim 500 \text{ ng/ml}$ 之間，亦無患者血中藥物濃度達 $C_{avg} \geq 3,650 \text{ ng/ml}$ 以上。在接受 ≥ 6 天和 ≥ 8 天的 posaconazole 濃縮輸注液之後，患者的平均 C_{min} 分別為 1320 ng/ml (Day 6) 和 1297 ng/ml (Day 8)。

2. 複合的療效指標

Phase IB/3 試驗中共有 237 位病患接受 posaconazole 濃縮輸注液 300 mg 多次劑量給藥，其中有 75 位 (32%) 發生臨床上的失敗，退出試驗的 67 位患者中有五位是治療上的失敗 (treatment failure)，其中四位為可能的侵犯性黴菌感染 (possible IFIs)，一位為疑似的/經證實的侵犯性黴菌感染 (probable/proven IFI)。

有 3 位 (1%) 是經證實或疑似的侵入性黴菌感染 (proven or probable IFI)，大體而言，在 POS IV solution 之 P05520 試驗中 IFI 的發生率低，且和先前口服懸液劑的 PO1899 試驗與 C/I98-316 試驗相當。

有 6 位 (2.5%) 病人接受經驗療法 (empirical therapy) 使用全身性抗黴菌藥品治療超過四天，其中四位為 AML/MDS 患者，兩位為 HSCT 患者。

有89%的病人存活超過Day 65。

3. 安全性

Phase IB 研究中，與治療相關的不良事件發生率為 33%，分別以皮疹(rash)和噁心(nausea)最常見；因不良事件導致退出試驗者有 29%，包括細菌性敗血症、肝功能檢驗值升高、可能的肺部黴菌感染、肺部出血、中心靜脈導管附近發炎等。而在 Phase 3 研究中，與治療相關的不良事件有腹瀉(8%)、噁心(5%)、皮疹(5%)。共有三位病人發生經證實/可能的(proven/probable)侵入性黴菌感染。大體而言，posaconazole 濃縮輸注液的安全性與耐受性和口服懸液劑大致相當。

四、 醫療倫理：本藥品沒有特殊倫理議題。

五、 成本效益：無國內資料可供參考。

六、 財務衝擊：

建議者估算若依其建議給付條件擴增本品適應症，每年適用於侵入性麴菌症之病人有 48 人：適用於預防 HSCT 接受者發生嚴重急性植體宿主反應感染者有 39 人：適用於急性骨髓性白血病使用誘導性化療一次預防感染有 443-490 人：適用於急性骨髓性白血病，使用二次誘導性化療約有 190 人至 210 人：嚴重骨髓發育不良症候群，使用一次誘導性化療預防感染每年 94 人：嚴重骨髓發育不良症候群使用二次誘導性化療 40 人。使用本品導致之預算衝擊為 3 千 2 百萬至 7 千 1 百萬元。

查驗中心校正部分參數擬定重新分析後，假設調整預防造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)感染者病人數及推算方式；調整急性骨髓性白血病(AML)病人數推估方式及患者接受二次誘導治療之推算方式；調整嚴重骨髓發育不良症(MDS)病人數推估方式、標準性和二次誘導治療之比例及患者接受二次誘導治療之推算方式，得出發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)病人數約 20 人、急性骨髓性白血病(AML)患者接受標準性治療之人數約為 474-539 人，接受二次誘導之人數約為 142-162 人、嚴重骨髓發育不良症(MDS)患者接受標準性治療之人數約為 45-75 人，接受二次誘導之人數約為 18-30 人。預算影響介於 2 千 2 百萬至 1 億 1 千萬。此外，查驗中心根據不同腹瀉之比例及發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)治療天數觀察醫療費用增加的情形，主要影響藥費因素為腹瀉比例之多寡。由於推估二線使用人數缺少本土流行病學資料、造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)病人使用本品治療療程不確定性、急性骨髓性白血病(AML)/嚴重骨髓發育不良症(MDS)腹瀉比例，此推估具不確定性。

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	參考品 2	參考品 3
商品名	波賽特 Posonal [®]	波賽特 Posanol Tablets [®]	波賽特 Posanol Suspension [®]	徽飛 Vfend [®]
主成分/含量	Posaconazole 18 毫克/毫升	Posacoazole 100 毫克	Posaconazole 40mg/ml , 105ml	Voriconazole 200mg
劑型/包裝	濃縮輸注液，20 毫升玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。	錠劑，2~1000 錠以下鋁箔盒裝	懸浮液	輸注溶液/白色凍晶粉末 200 公絲小瓶，100 支以下盒裝
WHO/ATC 碼	J02AC04	J02AC04	J02AC04	J02AC03
主管機關許可適應症	<p>(1) 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥(無效的定義是先前用過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 18 歲及 18 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</p>	<p>(1) 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥(無效的定義是先前用過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，</p>	<p>(1) 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥(無效的定義是先前用過抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)。</p> <p>(2) 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染的第二線用藥。</p> <p>(3) 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</p>	<p>(1)治療侵入性麴菌症</p> <p>(2)治療嚴重之侵犯性念珠菌感染</p> <p>(3)治療足分枝菌和鐮刀菌之嚴重黴菌感染</p> <p>(4)預防高危險患者發生侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞的患者。</p>

	療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。	及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。	造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。	
健保給付條件	擬訂中	給付	給付	給付
健保給付價	擬訂中	696/每顆	13936/每瓶	4497/每瓶
仿單建議劑量與用法	適應症(1) 起始劑量為第一天二次，每次 300 毫克，之後每天一次，每次 300 毫克。 適應症(2) 用法與前者相同。	適應症(1) 起始劑量為第一天二次，每次 300 毫克(100 毫克三錠)一天兩次，之後每天 300 毫克，一天一次。 依照病人源發疾病嚴重程度、臨床表現及從免疫抑制恢復的情況，而決定治療期間。 適應症(2) 用法與前者相同，治療期間依照病人從白血球減少症或免疫抑制情況恢復所需要的時間而決定治療期間。對於急性骨髓性白血病或骨髓造血功	適應症(1) 每天二次每次 400 毫克(10ml)。治療期間應以原來疾病的嚴重度、從免疫抑制復原的情況、以及臨床反應為根據。 適應症(2) 每天二次每次 400 毫克(10ml)。 適應症(3) 200 毫克(5ml)每天三次。治療期間以嗜中性白血球減少症或免疫抑制之恢復為根據。對於骨髓性白血病及 myelodysplastic syndrome 患者，應在預期發生嗜中	起始劑量每 12 小時 6mg/kg 維持劑量 適應症(4) 每 12 小時 4mg/kg

		能不良症候群病人，使用本品預防感染的時間，應在預估開始出現白血球減少情況的數天前即開始使用，待白血球回升至 500 cell/mm ³ 時，在持續使用七天。	性白血球減少症數天之前開始使用本品預防，並在中性白血球計數超過 500 cell/mm ³ 後，持續治療 7 天。	
療程	每日	每日	每日	每日
每療程花費	擬訂中	第一日 4176 元，第二日起 2080 元	適應症(1)13936 元 /5 天 適應症(3)每周 13936 元/一周	成人 50kg 計算 第一日 13491 元 第二日起 8994 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）				
具間接比較 （indirect comparison）				
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的首選		✓	✓	✓
其他考量因素，請說明：				
註：若經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)	至民國 105 年 1 月 8 日止，查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 105 年 1 月 8 日止，查無資料。
NICE (英國)	至民國 105 年 1 月 8 日止，查無資料。

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。

【波賽特農縮輸注液 18 毫克/毫升】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 105 年 2 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。

美商默沙東藥廠股份有限公司臺灣分公司建議將治療黴菌感染藥品「波賽特濃縮輸注液 (Posanol 18mg/ml concentrate for solution for infusion)」納入健保收載，使用於「(1)對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)；以及(2)適用於 18 歲及 18 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。」之適應症，經衛生福利部中央健康保險署於民國 104 年 12 月 22 日函文，委託醫藥品查驗中心協助提供醫療科技評估資料，俾供參考。

一、疾病治療現況

侵入性黴菌感染症 (invasive fungal infections, IFIs) 常常容易發生在罹患嚴重疾病患者，諸如免疫功能不全病人，長期嗜中性白血球低下(neutropenia)合併不明原因發燒癌症病患，接受造血幹細胞移植 (hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) 因而發生嚴重的植體宿主反應(graft-versus-host disease,

GVHD)患者，或罹患急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)或高危險骨髓化生不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)接受誘導化學治療的病人等[1, 2]。依據台灣的流行病學資料顯示，由國家衛生研究院與台灣大學 Tang 2015 等人的研究結果，發現在 298 位 AML 接受誘導性化學治療病人的各種侵犯性黴菌感染(all-category IFIs)發生率大約為 34.6% (其中 5.7%為經證實的感染[proven IFIs]，5.0%為疑似感染[probable IFIs]，23.8%為可能的感染[possible IFIs])，且以下呼吸道感染 IFIs 最為常見約占 75.4%左右；在發生 IFI 的病患中有 30.2%為黴菌 (Mold, 包括 *Aspergillus* spp.)的感染，而有 4.4%為念珠菌(*Candida* spp.)感染[3]。另由陽明大學與台北榮總團隊 Liu 2015 等人的研究結果亦發現，在 421 位接受 HSCT 治療後的病人，約有 9.98% 發生 Grade III—IV 的植體宿主反應(GVHD)；而接受 HSCT 之後病人 IFIs 的發生率約為 7.4% (5.5% proven IFIs, 1.9% probable IFIs)，其中有 29%為麴菌屬(*Aspergillus* spp.)的感染，54.8%為念珠菌感染[4]。感染 IFIs 會造成高危險群病患的病情加重或者死亡，因此對於高危險群的患者，即時地給予抗黴菌藥品治療或者是預防性使用抗黴菌藥品可以提高患者的存活率[1, 2]。

侵入性黴菌感染症 (invasive fungal infections, IFIs) 的致病菌屬，常見的有麴菌屬(*Aspergillus* spp.)造成的侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)和念珠菌屬(*Candida* spp.)造成的侵入性念珠菌感染(invasive candidiasis)，其他侵入性黴菌感染症尚包括鐮孢菌症(fusariosis)、產色黴菌症(chromoblastomycosis)、足分枝菌症(mycetoma)、球黴菌症(coccidioidomycosis)、白黴菌症(mucormycosis)、囊球菌症(cryptococcosis)等[2]。Thompson III 2009 的回顧文獻中，針對不同的菌屬使用不同抗黴菌藥品之藥品活性，如附錄表一[5]；而在 Guarascio 2015 的文獻中，對於 triazole 類抗黴菌藥品抑制不同菌屬之 90% 微生物所需最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration that inhibits 90% of isolates, MIC₉₀ ug/ml)分析結果，可參見附錄表二[6]。

侵入性麴菌症(invasive aspergillosis)的治療，我國於 2010 年由台灣感染症醫學會、台灣血液病學會和台灣胸腔暨重症加護醫學會共同發表之抗黴菌藥品臨床治療指引[1]，其中對於侵入性麴菌症的治療分為經驗療法(empirical therapy)、先行治療(pre-emptive therapy)和確診治療(definite therapy)的藥品選擇建議如後：

- 經驗療法(empirical therapy)：建議使用 amphotericin B (AMB)、echinocandin、liposomal amphotericin B (L-AMB)；替代選擇藥品有 variconazole、itraconazole。
- 先行治療(pre-emptive therapy)：建議使用 deoxycholate amphotericin B (AMB-d)、variconazole、L-AMB；替代選擇藥品有 echinocandin、itraconazole。
- 確診治療(definite therapy)：在肺部和氣道的感染建議使用 variconazole、AMB-d；替代選擇藥品有 L-AMB、echinocandin、itraconazole。在中樞神經

系統的感染建議使用 variconazole、L-AMB；替代選擇藥品有 AMB-d、echinocandin、itraconazole。在心內膜炎、骨髓炎、竇室(sinus) 感染、皮膚和軟組織感染，建議使用 variconazole、AMB-d；替代選擇藥品有 L-AMB、echinocandin、itraconazole。

- 侵入性麴菌症的預防性用藥，建議選擇 AMB-d、itraconazole、echinocandin 作為治療藥品。

美國感染症學會(Infectious Disease Society of America, IDSA)對於各類重症患者罹患各種侵犯性黴菌感染症的治療，提出相關的臨床診療指引包括：侵入性麴菌症(invasive aspergillosis)臨床診療指引[7]、侵入性念珠菌感染之臨床診療指引[8]、嗜中性白血球低下的癌症病患之抗微生物製劑使用臨床指引[9]、表皮與軟組織的感染診療指引[10]及囊球菌症(cryptococcosis) 的診療指引[11]等。其中，IDSA 在 2008 年對侵入性麴菌症(invasive aspergillosis)的臨床診療指引建議^a如後 [7]：

- 建議以 voriconazole 做為侵入性麴菌症大部分病人的首選治療 (A-I)；而 L-AMB (A-II)、posaconazole(B-II)、itraconazole (B-II)、caspofungin (B-II) 或 micafungin (B-II) 可作為替代(救援)藥品之選擇。
- 中樞神經系統的侵入性麴菌症，建議以 voriconazole 作為首選治療(A-II)；而 itraconazole、posaconazole、L-AMB 可作為對 voriconazole 無法耐受或治療失敗的替代選擇(B-III)。
- 麴菌感染之心內膜炎、心包膜炎和心肌炎，建議以 D-AMB (deoxycholate amphotericin B)做為初始治療藥品(B-III)；若因感染性人工瓣膜置換後之預防使用，建議可以 voriconazole 或 posaconazole 作為藥品選擇(C-III)。
- 次發性的表皮麴菌感染(secondary cutaneous lesions)，建議以 variconazole 作為首選治療(A-I)；替代選擇藥品有 L-AMB (A-I)、posaconazole、itraconazole 或 echinocandin (B-II)。
- 接受造血幹細胞移植者(HSCT)發生植體宿主反應(GVHD)而成為侵入性麴菌症的高危險群病人，以及急性骨髓性白血病(AML)或高危險骨髓化生不良症候群(MDS)病人接受誘導化學治療而成為侵入性麴菌症的高危險群病人，其對於侵入性麴菌症的預防性用藥，建議以 posaconazole 做為首選藥品 (A-I)。

^a Strength of Recommendation:

A: Good evidence to support a recommendation for use; B: Moderate evidence to support a recommendation for *or against* use; C: Poor evidence to support a recommendation.

Quality of Evidence:

I: Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial;

II: Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments;

III: Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

此外，IDSA 在 2011 年發表的對於嗜中性白血球低下的癌症病患之抗微生物製劑使用臨床指引[9]，關於抗黴菌藥品使用之原則與選擇，部分建議摘錄如後：

- 嗜中性白血球低下(數目 $\leq 500/\text{mm}^3$)的癌症病患出現發燒($\geq 38.3^\circ\text{C}$)症狀時，首先應以 MASCC^b scoring system 進行高、低危險群的評估 (A-II)。
- 若高危險群病人已使用廣效性抗生素(antibiotics)治療四至七日後仍有持續性或反覆發燒症狀，且預期嗜中性白血球低下時間會超過七天，應考量使用抗黴菌藥品經驗療法(empirical)治療，並評估是否發生侵入性黴菌感染症(IFIs) (A-I)。
- 部分嗜中性白血球低下的高危險次族群病患可以使用先行治療(preemptive therapy)作為經驗療法的替代治療。
- 預防侵入性黴菌感染的藥品使用建議，在高危險群病患接受造血幹細胞移植者(HSCT)，或接受誘導化學治療的 acute leukemia 病人，建議給予預防侵犯性念珠菌感染的預防性用藥(A-I)；可以選擇的替代藥品為 fluconazole、itraconazole、variconazole、posaconazole、micafungin、caspofungin。
- 預防侵入性黴菌感染的藥品使用建議，在年齡 ≥ 13 歲之 AML/MDS 病人將接受誘導化學治療者，應考量以 posaconazole 預防侵入性麴菌感染(invasive aspergillus infection)發生(B-I)。

Posaconazole 為 triazole 類之抗黴菌藥品，作用機轉乃是經由抑制 lanosterol 14- α -demethylase 酵素，進而抑制麥角脂醇(ergosterol)的合成。Moore 2015 文獻中提出對於侵犯性黴菌感染的治療或預防，使用 posaconazole 不同劑型的治療選擇(therapy algorithm)，其中，posaconazole 輸注液與緩釋錠劑、口服懸液劑均適用於侵入性黴菌感染的初級預防性用藥選擇[2]。而 McKeage 2015 的文獻指出，posaconazole IV solution 相較於口服懸液劑具有較高且穩定的血中藥物濃度，且其耐受性(tolerability profiles)與口服懸液劑相當，故可提供做為無法使用 posaconazole 口服劑型的患者之替代治療[12]。

Posaconazole 口服懸液劑和錠劑已取得我國衛福部核准相關適應症，並經查驗中心醫療科技評估報告[13, 14]及健保署會議後，分別於 2012 年 1 月 1 日以及 2015 年 7 月 1 日納入健保收載給付。此 posaconazole 濃縮輸注液的適應症與 posaconazole 口服懸液劑/錠劑大致相同(參見表三)，惟用於預防侵入性黴菌感染時僅適用於 18 歲及 18 歲以上高危險病人，且無治療口咽念珠菌感染之適應症。

^b The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk-Index Score (MASCC score): 共八項分別為 Burden of febrile neutropenia with no or mild symptoms (weight: 5)、No hypotension (systolic blood pressure >90 mmHg) (weight: 5)、No chronic obstructive pulmonary disease (weight: 4)、Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection (weight: 4)、No dehydration requiring parenteral fluid (weight: 3)、Burden of febrile neutropenia with moderate symptoms (weight: 3)、Outpatient status (weight: 3)、Age <60 years (weight: 2)；The maximum value of the score is 26. MSACC score <21 為高危險群，MSACC score ≥ 21 為低危險群。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

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[15]，查詢到本案申請藥品 posaconazole 濃縮輸注液的 ATC 分類碼為 J02AC04，屬全身性抗黴菌製劑 (J02, Antimycotics for systemic use) 之下，全身性抗黴菌藥品 (J02A, Antimycotics for systemic use) 之 triazole 類抗黴菌藥品 (J02AC, Triazole derivatives)^c；在此 triazole 類層級於 WHO ATC/DDD 查詢，共有 fluconazole (J02AC01)^d、itraconazole (J02AC02)^e、voriconazole (J02AC03)^f、posaconazole (J02AC04) 與 isavuconazole (J02AC05)^g 五項不同成分藥品。經逐一查核，除本案申請藥品外，目前已經獲得我國上市許可且未註銷者共有 fluconazole、itraconazole、voriconazole 與 posaconazole 四項。

為了解我國現有對侵入性黴菌感染相關之治療藥品，在行政院衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 藥品許可證資料庫[16]，以「成人侵入性麴菌病」或「侵入性麴菌病」或「預防侵入性黴菌感染」作為關鍵字查詢未註銷 triazole 類藥品，共得到兩種不同成分 (posaconazole、voriconazole)、三種不同劑型 (口服懸液劑、錠劑、輸注液) 藥品，分別為 posaconazole 口服懸液劑、posaconazole 錠劑、Tyfend 輸注液和 VFEND 輸注液。

上述藥品於健保之收載狀態[17]，其中 voriconazole 健保署收載相同成份共有 6 品項藥品：即 VARICONAZOLE SANDOZ Film-coated Tablets 50mg/200mg、VORICONAZOLE MYLAN film-coated Tablet 200mg、VFEND film-coated Tablets 50mg/200mg、VFEND 200mg for solution for injection (膜衣錠 200mg, 50mg; 凍晶注射劑 200mg)；posaconazole 健保署收載同成份共有 2 品項藥品：為 POSANOL 40mg/ml oral suspension 和 POSANOL Tablet 100mg。

依據衛生福利部中央健康保險署公告之「全民健康保險藥品給付規定」[17] 查詢，與本案申請藥品適應症具相近治療地位，於我國已上市且已獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如表三。

^c 另有 imidazole 類 miconazole (J02AB01) 和 ketoconazole (J02AB02)；polyene 類 amphotericin B (J02AA01)；pyrimidine 類 flucytosine (J02AX01)；echinocandins 類 caspofungin (J02AX04)、micafungin (J02AX05)、anidulafungin (J02AX06)。

^d Fluconazole (J02AC01)：健保署收載同成份有 29 品項藥品；衛福部核准適應症為抗黴菌劑。

^e Itraconazole (J02AC02)：健保署收載同成份有 5 品項藥品；衛福部核准適應症為全身性或深部黴菌感染、甲癬 (Onychomycosis)、髮癬 (Tinea capitis)。

^f Voriconazole (J02AC03)：健保署收載同成份有 6 品項藥品 (膜衣錠 200mg, 50mg; 凍晶注射劑 200mg)。衛福部核准適應症為一、治療侵犯性麴菌病 (invasive aspergillosis)；二、治療嚴重之侵犯性念珠菌感染 (serious invasive candida infections)；三、治療足分枝菌 (Scedosporium spp.) 和鐮刀菌 (Fusarium spp.) 之嚴重黴菌感染；四、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。

^g Isavuconazole (J02AC05)：未於我國核准上市。

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	衛福部許可適應症	健保收載 劑型	健保現行給付條件 (詳見附錄一)
J02AC04 Posaconazole [部授食字第 1026029771 號函文]	(1)對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天,感染惡化或未改善)(2)適用於 18 歲及 18 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。波賽特 18 毫克/毫升濃縮輸注液不適用於治療口咽念珠菌感染,口咽念珠菌感染之治療請參閱波賽特口服懸液劑之仿單。	濃縮輸注液 18 毫克/毫升	申請健保收載中
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 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天,感染惡化或未改善) 2. 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間:持續性黴菌血症 3 天,非黴菌血症型感染 7 天,食道念珠菌病 14 天,感染惡化或未改善) 3. 適用於 13 歲以上高危險病人,用來預防侵入性黴菌感染,包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應,而接受高劑量免疫抑制劑治療,及 acute myelogenous leukemia 或高危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療,而引起長期嗜中性白血球減少症。	口服懸液劑 40 mg/ml	1. 同核准適應症條件之一得使用。(1)做為成人口咽念珠菌感染,限使用口服懸液劑劑型。(2)用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重 (grade III、IV)急性植體宿主反應 (GVHD)的高危險病人,做為預防侵入性黴菌感染,使用期間以 3 個月為限。(3)AML/MDS 病人接受誘導性化學治療者,給付條件如下: (I).用於初診斷之誘導性化學治療、誘導失敗進行第二次誘導性化學治療,或復發病患進行復發後第一次誘導性化學治療者。 (II).誘導性化學治療需使用「cytarabine(Ara-C)7 天及 anthracycline 類藥物 3 天」、或「高劑量 Ara-C」、或「老年人(>60 歲)使用 cytarabine (Ara-C)5 天及 anthracycline 類藥物 2 天」、或較上述療法更強的化學治療。 (III).自化學治療第一天開始使用,當絕對嗜中性白血球數
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(invasive	錠劑 100mg/tablet	

ATC 分類碼 成分名	衛福部許可適應症	健保收載 劑型	健保現行給付條件 (詳見附錄一)
	aspergillosis)的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少7天,感染惡化或未改善)(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。		(absolute neutrophil count,ANC)大於500/mm ³ ,或出現侵入性黴菌感染時應停止使用。每次療程投予posaconazole預防以一個月為限,最多給付2次誘導性化學治療療程。 2. 使用本藥須經感染症專科醫師會診確認需要使用。
J02AC03 Variconazole	一、治療侵犯性麴菌病(invasive aspergillosis);二、治療嚴重之侵犯性念珠菌感染(serious invasive candida infections);三、治療足分枝菌(Scedosporium spp.)和鐮刀菌(Fusarium spp.)之嚴重黴菌感染;四、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。	凍晶注射液 200mg/solution for infusion	無給付條件限制

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)	至2016年1月8日止,查無相關評估報告。
PBAC(澳洲)	至2016年1月8日止,查無相關評估報告。
NICE(英國)	至2016年1月8日止,查無相關評估報告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)於2016年6月5日公布一份評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

在 CADTH/pCODR 於 2016 年 1 月 8 日進行查詢，僅獲得一份 Posaconazole (Spriafil™) oral suspension 的評估報告[18]，相關內容請參見查驗中心波賽特口服懸液劑醫藥科技評估報告[13]。

(二)PBAC (澳洲)

在澳洲政府衛生福利部於 2016 年 1 月 8 日進行查詢，僅獲得 Posaconazole (Noxafil®) oral suspension [19, 20]與 Posaconazole (Noxafil®) modified release tablet 的評估報告[21]，相關內容請參見查驗中心波賽特錠劑醫藥科技評估報告[14]。

(三)NICE (英國)

在 NICE 於 2016 年 1 月 8 日進行查詢，未查獲與 posaconazole 相關的醫療科技評估報告[22]。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC在2015年6月公布一份Posaconazole 300mg concentrate for solution for infusion (Noxafil®)的評估報告[23]，建議收載posaconazole濃縮輸注液使用於蘇格蘭地區之國民健康照護體系(NHS Scotland)。評估給付適應症包括：

- i. 治療成人罹患下列數種黴菌感染症：
 - 侵入性麴菌症 (invasive aspergillosis) 病患對於 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效或不能耐受者；
 - 鐮孢菌症 (fusariosis) 病患對 amphotericin B 治療無效或不能耐受者；
 - 產色黴菌症與足分枝菌症 (chromoblastomycosis and mycetoma) 病患對 itraconazole 治療無效或不能耐受者；
 - 球黴菌症 (coccidioidomycosis) 病患者對 amphotericin B、itraconazole 或

fluconazole 治療無效或不能耐受者。

ii. 預防侵入性黴菌感染症(invasive fungal infections, IFI)發生於下列高危險群的患者：

- 急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)或高危險骨髓化生不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)病人接受誘導化學治療，引起長期嗜中性白血球減少症及成為IFI的高危險群病人；
- 接受造血幹細胞移植者(hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT)因發生植體宿主反應(graft-versus-host disease, GVHD)而需使用高劑量免疫抑制劑治療以及成為IFI的高危險群病人。

SMC評估結果認為使用posaconazole 300mg濃縮輸注液的血中濃度(plasma concentration)將高於posaconazole口服懸液劑而與posaconazole錠劑大致相當。由於在蘇格蘭地區posaconazole濃縮輸注液的價格較口服劑型昂貴，故建議posaconazole濃縮輸注液適用於無法使用口服劑型的患者，且使用期間應盡可能縮短，當患者可以接受口服劑型時，應即時地轉換成posaconazole口服懸液劑或錠劑治療。

2. 電子資料庫相關文獻

本報告用於評估 posaconazole 輸注液劑型與現行標準治療相比較，使用於(a). 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥；以及(b).用於預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植(HSCT)接受者，及 AML/MDS 高危險病人接受誘導化學治療而引起長期嗜中性白血球減少症的患者，其臨床的相對效益與安全性。

(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：

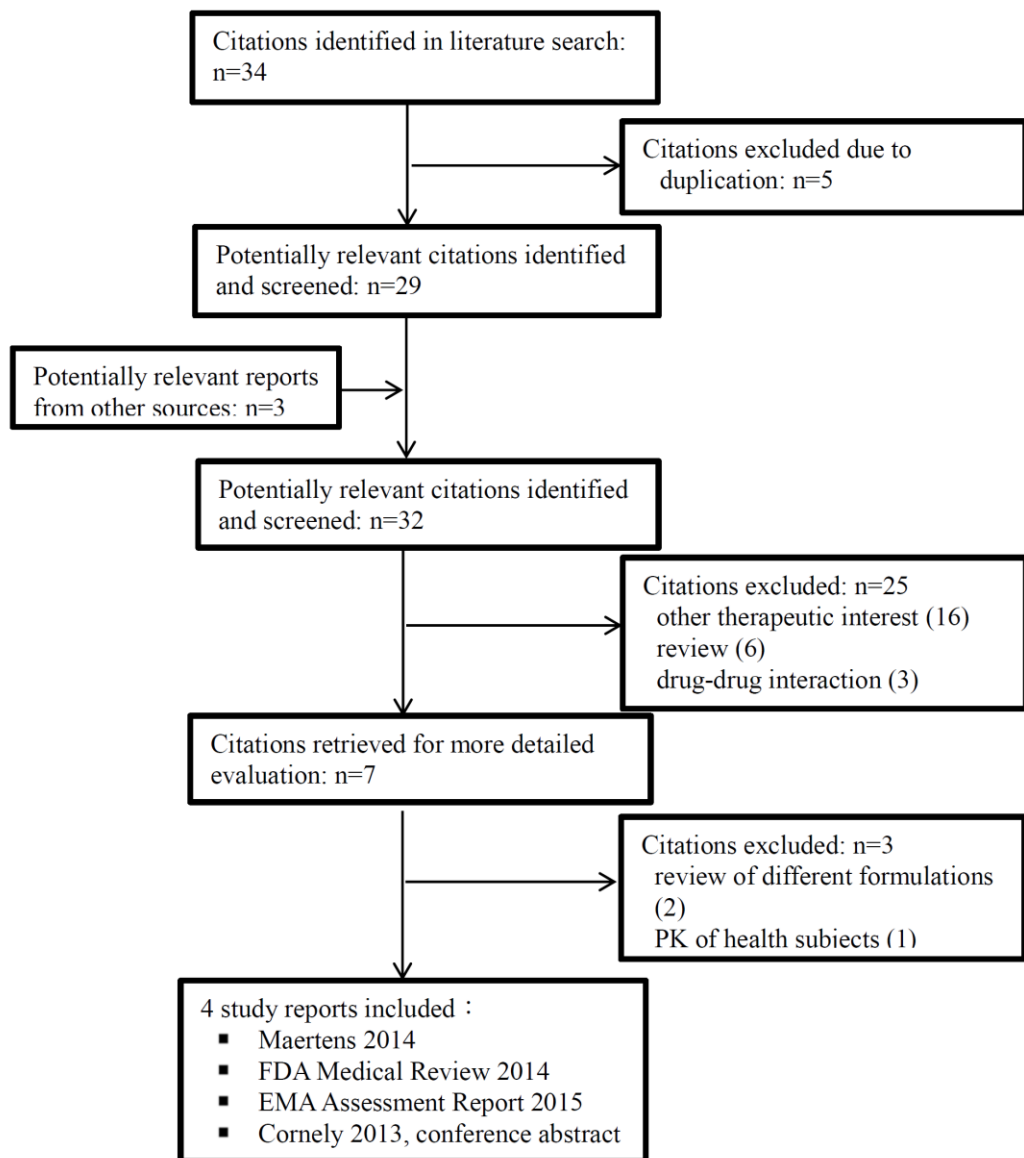
Population	<p>納入條件：侵入性麴菌症(invasive aspergillosis)的成人患者，或造血幹細胞移植(HSCT)接受者需使用高劑量免疫抑制劑病人，或 AML/MDS 高危險病人接受誘導化學治療而引起長期嗜中性白血球減少症的患者。</p> <p>排除條件：不符合上述納入條件的患者。</p>
-------------------	--

Intervention	Posaconazole solution for infusion
Comparator	未設限
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> ■ 藥物動力學參數指標(PK parameters)達到穩定之血中平均濃度(Cavg)和給藥前低谷的血中濃度(trough concentration, Cmin)。 ■ 藥物血中平均濃度介於Cavg\geq 500 ng/mL and \leq 2500 ng/mL之間患者比例。 ■ 複合療效指標：藥品使用期間 IFIs 的發生率，臨床的失敗率(clinical failure)，死亡事件，任何理由的退出試驗，經驗療法使用全身性抗黴菌藥品超過四天，存活評估。 ■ 安全性：死亡率、嚴重不良事件。
Study design	Randomized controlled trials 或 systematic review /meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase/Cochrane 等文獻資料庫，於 2016 年 1 月 7 日，以(posaconazole)、(injection)與 (intravenous solution) 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略與結果請見附錄二。

(2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫經鍵入關鍵字 (posaconazole)、(injection) 與 (intravenous solution)進行搜尋，並將 filter 設定為“human”相關試驗後，共獲得 29 篇研究文獻；在 Embase 電子資料庫經以上述關鍵字進行搜尋共獲得 2 篇研究文獻；在 Cochrane Library 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，結果獲得一篇關於口咽部念珠菌感染症的 Cochrane review 文獻但與本研究主題無關，3 篇為臨床試驗文獻，未查獲與 technology assessment 相關的文獻。此外，因查獲之相關文獻資料有限，故對於 Grey literature 進行搜尋，以關鍵字(posaconazole)分別在美國 Food and Drug Administration 和歐洲 European Medicines Agency 藥品資料庫查詢，並查詢學會相關的會議發表研究摘要。



圖一、Flow Diagram for Inclusion and Exclusion of Studies

上述 PubMed/Embase/Cochrane 資料庫共查獲 34 篇文獻，查獲之研究文獻由研究人員逐筆文獻標題及摘要閱讀，文獻的篩選流程如圖一；經排除重複 5 篇、屬於 review 性質者 6 篇、不符合研究主題者 16 篇、藥物交互作用研究 3 篇、posaconazole 不同劑型的 review 文獻 2 篇之後，與 posaconazole IV solution 相關的臨床試驗文獻僅有 Maertens 2014 [24]與 Kersemaeker 2015 [25]兩篇。此外，相關資料有 FDA 和 EMA 對於 posaconazole IV solution 的評估報告[26, 27]，以及一篇 Cornely 2013 於 ICAAC 會議公開發表與本案明顯相關(且為僅有的)第三期臨床試驗結果的摘要[28]。

Kersemaeker 2015 [25]文獻乃是對於健康志願者進行 posaconazole IV solution 藥物動力學(pharmacokinetics)和安全性的研究結果，故在此不贅言。

Maertens 2014 [24]文獻為一項針對 posaconazole IV solution 使用於易受侵犯性黴菌感染之危險群病患的 Phase IB/3 (Study P05520) 試驗設計中，關於 Phase IB 之藥物動力學(PK)和安全性的研究結果；與此一試驗相關之 Phase 3 部分，其試驗結果除了見諸於 FDA 和 EMA 的評估報告[26, 27]之外，目前已發表僅有 Cornely 2013 研究結果摘要[28]。關於 posaconazole IV solution 的臨床效益，目前並無直接比較的臨床試驗結果，而是經由此項兩部份的 Phase IB/3 藥物動力學 (PK)銜接試驗(bridging study)，與臨床效益已獲得證實的 posaconazole 口服懸液劑相比較患者的血中藥物濃度，進而推測瞭解其臨床上的抑菌效果；茲將相關文獻重點摘要敘述於後。

Study P05520: Phase IB/3 Trial [24, 26-28]

此為一項開放性作業(open-label)、多個試驗中心、平行、相繼接續(sequential and parallel-group)的臨床試驗，研究對於侵犯性黴菌感染症(IFIs)的高危險群患者，預防性的使用 posaconazole (POS) IV solution 之後，患者血中達到有效的藥物濃度。試驗包括四個族群(Cohort 0, 1, 2 and 3) 於相繼接續的 Phase IB (Cohort 0, 1 and 2) 和 Phase 3 (Cohort 3)兩部分試驗中進行。試驗共收納 279 位高危險群病患，所有患者均接受經由中心導管之 90 分鐘輸注給藥方式的 POS 輸注液。

參與試驗的病人 [24]

- 年齡 ≥ 18歲以上的急性骨髓性白血病患(AML)、骨髓化生不良症候群(MDS)病人或次發性白血病(secondary leukemia)病人開始接受誘導化學治療者；
- 受試者具有嗜中性白血球減少症(absolute neutrophil counts [ANC] < 500/mm³ [0.5 x 10⁹/L])，或經由試驗主持人判斷開始化學治療後將於五日內發生嗜中性白血球減少症，且neutropenia預測將持續超過七日；
- 接受造血幹細胞移植病人 (HSCT; 僅有在 Cohort 3)[27]；
- 患者需有中心靜脈導管的裝置用以接受治療；
- 體重需大於34公斤。

排除參與試驗的病人[24]

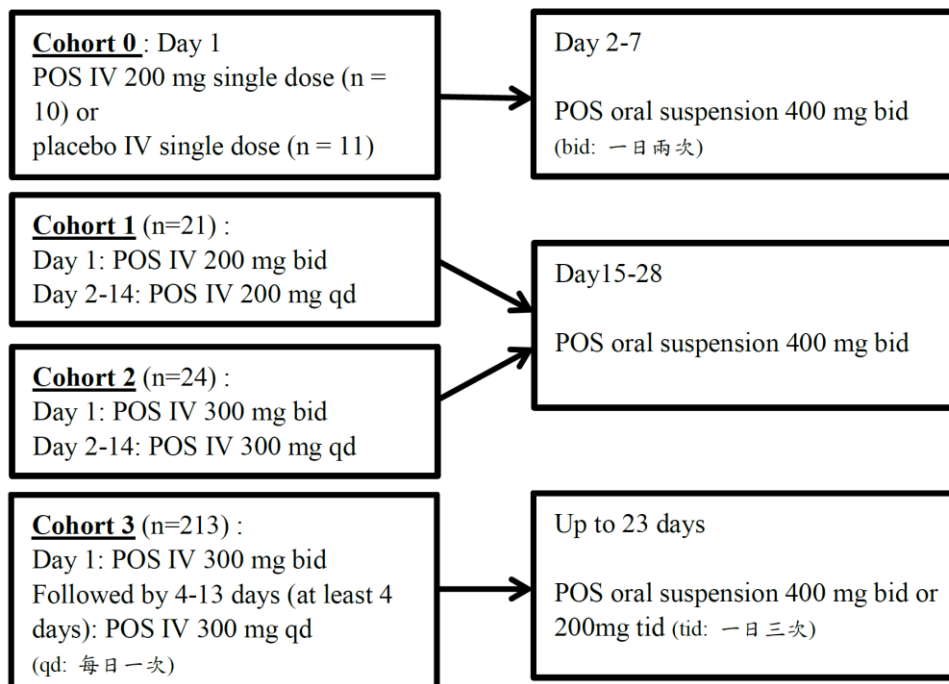
- 病人已患有或懷疑罹患侵犯性黴菌感染、第一型過敏症病史 (type I hypersensitivity) 或具有對於azoles類藥品會發生特異性反應(idiosyncratic reaction)的病史、中重度的肝功能不全(AST or ALT levels > 3x ULN and total bilirubine level of > 2x ULN)、心臟QTc interval 延長 (> 500 ms)、或腎功能

不佳(creatinine clearance rate of < 50 ml/min)者；

- 參與試驗前10日內使用過口服的Posaconazole，或參與試驗前30日接受過全身性的抗黴菌藥品治療而並非預防性的用藥。

治療期間與給藥方式 (如圖二) [24, 26, 27]

- Cohort 0 (單一劑量族群，posaconazole [POS] n=10，placebo n=11): POS 200mg IV 或安慰劑，單一劑量，接著在Day 2-7 以POS口服懸液劑 400mg 一日兩次給予共6天；
- Cohort 1 (多次劑量族群，n=21): POS 200mg IV (Day 1: 200mg一日兩次，接著在Day 2-14 每日200mg給藥共13天)，接續在Day 15-28 以POS口服懸液劑 400mg一日兩次給予共14天；
- Cohort 2 (多次劑量族群，n=24): POS 300mg IV (Day 1: 300mg一日兩次，接著在Day 2-14 每日300mg給藥共13天)，接續在Day 15-28 以POS口服懸液劑 400mg一日兩次給予共14天；
- Cohort 3 (多次劑量族群，n=213): POS 300mg IV (Day 1: 300mg一日兩次，接著每日300mg給藥至少4天)，接續以POS口服懸液劑 200mg 一日三次或400mg一日兩次，連同IV輸注液總共達到28天的治療。



圖二、研究 P05520 的 Phase IB/3 試驗設計: Cohort 0, 1, 2 and 3

主要的試驗指標[24, 26-28]

- 主要的藥物動力學參數指標(primary PK parameters)：為posaconazole達到穩定之血中平均濃度(C_{avg}^h)和給藥前低谷的血中濃度(trough concentration, C_{min})。同時，針對藥物血中平均濃度(C_{avg})的目標值設定為介於 $C_{avg} \geq 500$ ng/mL and ≤ 2500 ng/mL之間的患者比例。
- 主要療效指標：針對Cohort 3，複合的療效指標有(1)臨床的失敗率(clinical failure)包括由試驗主持人判定在藥品使用期間IFIs的發生率、至Day 70時的死亡事件、任何理由的退出試驗、以及經驗治療使用全身性抗黴菌藥品超過四天等；與(2).Day 60的存活評估(介於Day 60 to 70的任一天)。
- 安全性評估：Cohort 1 and 2 分別在試驗的基礎期，Day 1 (劑量投予前)，Day3、7、14或EOT (IV治療期結束)，Week 3、4或EOT (口服藥品治療期結束)，及追蹤期間(最後一次劑量給藥後的七天之後)評估。對於Cohort 3則在試驗的基礎期，Day 1 (劑量投予前)，Day3、6、8、10 (± 2 days)、15 (± 3 days)、22 (± 3 days)、28或EOT，以及追蹤期間(最後一次劑量給藥後的七天之後)評估其安全性。

試驗結果[24, 26-28]

- I. 藥物動力學指標：PK參數主要以 C_{avg} 做為和口服懸液劑比較的銜接參數指標。
 - Maetens 2014 之 Phase IB (Cohort 1, 2)的研究結果(參見表四)，顯示所欲達到藥物穩定血中平均濃度(mean steady-state C_{avg} , ~1,200ng/ml)在200 mg qd (每日一次給藥)劑量組為1,180 mg/ml，在300 mg qd 劑量組為1,430 mg/ml；同時在預期達到藥物血中濃度介於 $C_{avg} \geq 500$ ng/ml和 $\leq 2,500$ ng/ml之間的患者比例 $\geq 90\%$ 的目標之下，於200 mg qd劑量組有94%患者達到 $C_{avg} \geq 500$ ng/ml and $\leq 2,500$ ng/ml之間，而在300 mg qd 劑量組有95%患者達成。安全性結果顯示posaconazole的耐受性良好。由Phase IB的試驗呈現的結果，故以posaconazole 300 mg qd做為Phase 3的試驗藥物劑量選擇[24]。
 - Cornely 2013 之 Phase 3 研究結果(參見表四)，顯示在合併Cohort 2+3族群當中，接受posaconazole IV solution 300mg ≥ 10 天以上的49位可評估患者的PK參數，達到藥物穩定血中平均濃度 C_{avg} (steady-state C_{avg})為1500 ng/ml，平均低谷濃度 C_{min} 為1090 ng/ml；有94% (46/49)患者的 C_{avg} 為 ≥ 500 ng/ml和 $\leq 2,500$ ng/ml之間。在AML/MDS (1470ng/ml)和HSCT (1560ng/ml)兩次族群病人的steady-state C_{avg} 相當。而在接受 ≥ 6 天和 ≥ 8 天的posaconazole IV之後，患者的平均 C_{min} 分別為1320ng/ml (Day 6)和1297ng/ml (Day8) [28]。

^h C_{avg} was the exposure parameter used in studies with POS oral suspension; therefore, it was the major bridging PK parameter.

- Phase IB/3之Cohort 1, 2 and 3族群，其Cavg的血中濃度達到Cavg ≥ 500 ng/ml and ≤ 2,500 ng/ml的患者比例均達94%，約有6%病患的血中藥物濃度Cavg介於2,500 ~ ≤ 3,650 ng/ml之間；並無病患的血中藥物濃度Cavg介於200 ~ 500 ng/ml之間，亦無患者血中藥物濃度Cavg ≥ 3,650 ng/ml以上，如表五所示[24, 27, 28]。

表四、Study P05520 給予posaconazole IV solution之後，可評估患者血中藥物動力學參數的結果 [24, 27, 28]

	<i>Cohort 1</i>	<i>Cohort 2</i>	<i>Cohort 1</i>	<i>Cohort 2</i>	<i>Cohort 2+3</i>	<i>Cohort 2+3</i>	<i>Cohort 2+3</i>
	<i>n=20</i>	<i>n=22</i>	<i>n=14</i>	<i>n=19</i>	<i>All subjects</i>	<i>AML/MDS</i>	<i>HSCT</i>
					<i>n=49</i>	<i>n=30</i>	<i>n=19</i>
	Day 1		Day 14		Day 10/14		Day 10
Posaconazole 劑量	200mg bid	300mg bid	200mg qd	300mg qd	300mg qd	300mg qd	300mg qd
Cmax (mean CV% ^a) (ng/ml)	990 (47)	1,590 (61)	1,950 (50)	2,610 (39)	3,280 (74)	3,230 (77)	3,390 (71)
AUC ^b (mean [CV%]) (ng·ml)	5,390 (29)	8,240 (26)	28,200 (51)	34,300 (42)	36,100 (35)	35,400 (38)	37,500 (31)
Cavg ^c (mean [CV%]) (ng/ml)	NA	NA	1,180 (51)	1,430 (42)	1,500 (35)	1,470 (38)	1,560 (31)
Cmin (mean [CV%]) (ng/ml)	NA	NA	958 (63)	1,068 (50)	1,090 (44)	1,050 (46)	1,170 (39)
Accumulation ratio ^d (mean [CV%])	NA	NA	3.6 (44)	2.8 (31)	NA	NA	NA
Cavg of ≥500 and ≤2,500 ng/ml (%)	NA	NA	94	95	94	93	95

^a CV, coefficient of variation; Cmax, maximum observed concentration; AUC, area under concentration-time curve; Cavg, average concentration at steady state; Cmin, minimum plasma concentration.

^b AUC from 0 to 12 h (AUC 0–12 h) presented for day 1; AUC 0–24 h presented for day 14.

^c Cavg = AUC 0–24 h/dose interval, based on Cmax.

^d Accumulation ratio based on AUC 0–24 h.

表五、Study P05520 給予多次劑量posaconazole IV solution之後，可評估患者的血中穩定藥物平均濃度Cavg達到預期目標值比例 [24, 27, 28]

	<i>Cohort 1</i>	<i>Cohort 2+3</i>	<i>Cohort 2+3</i>	<i>Cohort 2+3</i>
	<i>AML/MDS</i>	<i>All subjects</i>	<i>AML/MDS</i>	<i>HSCT</i>
	<i>n=15</i>	<i>n=49</i>	<i>n=30</i>	<i>n=19</i>
Posaconazole IV solution 劑量	200mg qd	300mg qd	300mg qd	300mg qd
<i>n (%) of subjects</i> Cavg of ≥200 and <500 ng/ml	0	0	0	0
<i>n (%) of subjects</i> Cavg of ≥500 and ≤2,500 ng/ml	14 (94%)	46 (94%)	28 (93%)	18 (95%)
<i>n (%) of subjects</i> Cavg of >2,500 and ≤3,650 ng/ml	1 (6%)	3 (6%)	2 (7%)	1 (5%)
<i>n (%) of subjects</i> Cavg of >3,650 ng/ml	0	0	0	0

AML/MDS: acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndromes; HSCT: hematopoietic stem cell transplant

- Phase 3 研究中的 Cohort 3，共有213位患者分別接受至少五日的POS IV solution之後，繼而以1:1比例分派至200 mg tid (一日三次)或400mg bid (一日兩次) POS oral suspension組接續治療(step down therapy)。Posaconazole的血中低谷濃度值Cmin，當由IV solution轉換成口服懸液劑時明顯降低，而200mg tid 劑量組的Cmin (974 ng/ml)略高於400mg bid劑量組(657 ng/ml)，如表六所示[27]。

表六、Study P05520 (Cohort 3) 投予posaconazole IV solution 至少五日後轉換成口服懸液劑血中藥物低谷濃度Cmin值試驗結果[27]

			<i>Cohort 3 IV solution</i>		<i>Cohort 3 IV transit to Oral</i>		<i>Cohort 3 IV transit to Oral</i>	
Posaconazole劑量			300mg qd (POS IV solution)		300mg qd (POS IV solution) followed by 200mg tid (POS oral suspension)		300mg qd (POS IV solution) followed by 400mg bid (POS oral suspension)	
			Cmin (%CV)	% Cmin*** <500ng/mL	Cmin (%CV)	% Cmin <500ng/mL	Cmin (%CV)	% Cmin <500ng/mL
Day*	3	n=169	1073 (42)	7	—	—	—	—
	6	n=108	1320 (44)	6	—	—	—	—
	8	n=56	1297 (44)	5	—	—	—	—
Day**	1-3	n=117	—	—	1253 (57)	15	—	—
	4-6	n=12	—	—	974 (58)	33	—	—
	7-10	n=37	—	—	1072 (74)	19	—	—
	>10	n=68	—	—	1126 (80)	28	—	—
Day**	1-3	n=103	—	—	—	—	1245 (55)	9
	4-6	n=10	—	—	—	—	657 (64)	30
	7-10	n=45	—	—	—	—	765 (55)	31
	>10	n=72	—	—	—	—	765 (59)	42

*: on POS IV solution; **: after transition to POS oral suspension;

***: % of subjects with mean Cmin concentration below 500 mg/mL.

II. 療效指標 [26, 27]

複合的療效指標有：臨床的失敗率(clinical failure)包括由試驗主持人判定在藥品使用期間IFIs的發生率、至Day 70時的死亡事件、任何理由的退出試驗、以及經驗治療使用全身性抗黴菌藥品超過四天，以及在Day 60的存活評估(介於Day 60 to 70的任一天)。

- Phase IB/3之Cohort 2+3族群中，共有237位病患接受POS IV solution 300mg 多次劑量給藥，其中有75位 (32%)發生臨床上的失敗(clinical failure)，退出試驗的67位患者中有五位是治療上的失敗(treatment failure)，其中四位為possible IFIs，一位為probable/proven IFI；大部份導致退出試驗的原因並非由於治療上的失敗(treatment failure)，結果參見表七。

- 在300mg劑量組(Cohort 2+3)有3位(1%)是經證實或疑似的侵入性黴菌感染(proven or probable IFI)，大體而言，在POS IV solution之P05520試驗中IFI的發生率低，且和先前口服懸液劑的PO1899試驗與C/I98-316試驗相當。
- 在300mg劑量組(Cohort 2+3)有6位(2.5%)病人接受經驗療法(empirical therapy)使用全身性抗黴菌藥品治療超過四天，其中四位為AML/MDS患者，兩位為HSCT患者。
- 在300mg劑量組(Cohort 2+3)有89%的病人存活超過Day 65。

表七、Study P05520 (Cohort 2 and 3) 臨床上失敗率及原因[26, 27]

	<i>Cohort 2</i> <i>n=24</i>		<i>Cohort 3</i> <i>n=213</i>		<i>Cohort 2+3</i> <i>n=237</i>	
Posaconazole劑量	300mg qd (POS IV solution) followed by 400mg bid (POS oral suspension)		300mg qd (POS IV solution) followed by 200mg tid or 400mg bid (POS oral suspension)		300mg qd (POS IV solution) followed by 200mg tid or 400mg bid (POS oral suspension)	
	n	%	n	%	n	%
整體臨床上失敗率 (overall clinical failure)	9	38	66	31	75	32
經證實或可能的 IFI	1	4	2	1	3	1
使用抗黴菌藥品經驗療法	1	4	5	2.3	6	2.5
死亡確診	3	12	13 [16*]	6	16 [19*]	7
退出繼續治療	7	29	60	28	67	28

[16*]和[19*]為美國 FDA報告中的死亡個案數。

III. 安全性

- 在Maertens 2014之Phase IB研究中，於 IV solution 300mg qd劑量組，與治療相關的不良事件發生率為33% (8/24)，分別以皮疹(rash)和噁心(nausea)最常見；因不良事件導致退出試驗者(AE s leading to discontinuation)有29% (7/24)，包括細菌性敗血症、肝功能檢驗值升高、可能的肺部黴菌感染、肺部出血、中心靜脈導管附近發炎等。而在Cornely 2013之Phase 3研究中，與治療相關的不良事件有腹瀉(8%)、噁心(5%)、皮疹(5%)。共有三位病人發生經證實/可能的(proven/probable)侵入性黴菌感染。大體而言，posaconazole IV solution的安全性(safety profile)與耐受性和口服懸液劑大致相當。

(五)建議者提供之資料

查驗中心在2015年12月22日收到本案廠商《藥物納入全民健康保險給付建議

書》彙整資料，其中主要為藥品posaconazole (Posanol)的仿單及相關療效與安全性分析等英文參考文獻。療效與安全性分析等參考文獻相關重點已整理於報告內文，在此段落不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 臨床治療地位與參考品

本案藥品 posaconazole 濃縮輸注液的適應症與 posaconazole 口服懸液劑/錠劑大致相同，惟用於預防侵入性黴菌感染時僅適用於 18 歲及 18 歲以上高危險病人，且本品並無治療口咽念珠菌感染患者之適應症。Posaconazole 口服懸液劑和錠劑已先後分別納入健保收載給付。依據一項 Phase IB/3 藥物動力學銜接試驗結果，posaconazole 濃縮輸注液相較於口服懸液劑具有較高且血中穩定藥物濃度 (steady-state C_{avg})，且其安全性與耐受性與口服懸液劑相當，故可提供做為無法使用 posaconazole 口服劑型的患者之替代治療。綜上，查驗中心建議可以 posaconazole 口服懸液劑、posaconazole 錠劑做為療效參考品。

(二) 相對療效與安全性

關於 posaconazole IV solution 的臨床效益，目前並無直接比較的臨床試驗結果，而是經由一項 Phase IB/3 Study P05520 兩部份試驗設計的藥物動力學(PK)銜接試驗(bridging study)，與臨床效益已獲得證實的 posaconazole 口服懸液劑相比較，經由測量藥品的血中濃度以瞭解其臨床上的抑菌效果。

Study P05520 為一項開放性作業(open-label)、多個試驗中心、平行、相繼接續(sequential)的臨床試驗，研究 posaconazole IV solution 使用於易受侵犯性黴菌感染(IFI)之高危險群病患的藥物動力學(PK)和安全性，以及複合療效指標結果。試驗包括四個族群(Cohort 0, 1, 2 and 3) 於相繼接續的 Phase IB (Cohort 0, 1 and 2) 和 Phase 3 (Cohort 3)兩部分試驗中進行。試驗共收納 279 位高危險群病患，所有患者均接受經由中心導管之 90 分鐘輸注給藥方式的 posaconazole 輸注液：Cohort 0 接受單一劑量輸注液後改以口服懸液劑共治療 7 日；Cohort 1, 2 and 3 分別接受 5-14 天輸注液之後接續以口服懸液劑共治療 28 日(如圖二)。

主要的藥物動力學指標為 posaconazole 達到穩定之血中平均濃度 (steady-state C_{avg})和給藥前低谷的血中濃度(trough concentration, C_{min})，以及藥物血中平均濃度介於 $C_{avg} \geq 500 \text{ ng/mL}$ and $\leq 2500 \text{ ng/mL}$ 之間的患者比例。複合的療效指標有：(1).臨床的失敗率(clinical failure)包括由試驗主持人判定在藥品使用期間 IFIs 的發生率、至 Day 70 時的死亡事件、任何理由的退出試驗、以及經驗治療使用全身性抗黴菌藥品超過四天；與(2).Day 60 的存活評估(介於 Day 60 to

70 的任一天)。試驗結果：

1. 藥物動力學指標

- 接受posaconazole IV solution 300mg ≥ 10天以上的49位可評估患者的PK參數，達到藥物穩定血中平均濃度Cavg為1500 ng/ml，平均低谷濃度Cmin為1090 ng/ml；有94% (46/49)患者的藥物血中平均濃度介於Cavg ≥ 500ng/ml和 ≤ 2,500ng/ml之間。約有6%病患的血中藥物濃度Cavg介於2,500 ~ ≤ 3,650 ng/ml之間；並無病患的血中藥物濃度Cavg介於200 ~ 500 ng/ml之間，亦無患者血中藥物濃度達Cavg ≥ 3,650 ng/ml以上，如表四、五所示。
- 在AML/MDS (1470ng/ml)和HSCT (1560ng/ml)兩次族群病人的steady-state Cavg相當。
- 在接受≥ 6天和≥ 8天的posaconazole IV之後，患者的平均Cmin分別為1320ng/ml (Day 6)和1297ng/ml (Day8)。當由IV solution轉換成口服懸液劑時，其Cmin明顯降低，而在200mg tid 劑量組的Cmin (974 ng/ml)略高於400mg bid劑量組(657 ng/ml)，如表六所示。

2. 複合的療效指標

- Phase IB/3之Cohort 2+3族群中，共有237位病患接受POS IV solution 300mg 多次劑量給藥，其中有75位(32%)發生臨床上的失敗(clinical failure)，退出試驗的67位患者中有五位是治療上的失敗(treatment failure)，其中四位為possible IFIs，一位為probable/proven IFI；大部份導致退出試驗的原因並非由於治療上的失敗(treatment failure)。
- 在300mg劑量組(Cohort 2+3)有3位(1%)是經證實或疑似的侵入性黴菌感染(proven or probable IFI)，大體而言，在POS IV solution之P05520試驗中IFI的發生率低，且和先前口服懸液劑的PO1899試驗與C/I98-316試驗相當。
- 在300mg劑量組(Cohort 2+3)有6位(2.5%)病人接受經驗療法(empirical therapy) 使用全身性抗黴菌藥品治療超過四天，其中四位為AML/MDS患者，兩位為HSCT患者。
- 在300mg劑量組(Cohort 2+3)有89%的病人存活超過Day 65。

3. 安全性

- Phase IB 研究中，與治療相關的不良事件發生率為 33% (8/24)，分別以皮疹(rash)和噁心(nausea)最常見；因不良事件導致退出試驗者(AEs leading to discontinuation)有 29% (7/24)，包括細菌性敗血症、肝功能檢驗值升高、可能的肺部黴菌感染、肺部出血、中心靜脈導管附近發炎等。而在 Phase 3 研究中，與治療相關的不良事件有腹瀉(8%)、噁心(5%)、皮疹(5%)。共有三位病人發生經證實/可能的(proven/probable)侵入性黴菌感染。大體而言，

posaconazole IV solution 的安全性與耐受性和口服懸液劑大致相當。

(三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC 與英國 NICE，至 2016 年 1 月 8 日止，均查無相關評估報告。
2. 蘇格蘭 SMC 在 2015 年 6 月公布一份 Posaconazole 300mg concentrate for solution for infusion (Noxafil®) 的評估報告[23]，建議收載 posaconazole 濃縮輸注液使用於蘇格蘭地區之國民健康照護體系(NHS Scotland)。評估給付適應症包括：
 - (1) 治療成人罹患下列數種黴菌感染症：
 - 侵入性麴菌症 (invasive aspergillosis) 病患對於 amphotericin B 或 itraconazole 治療無效或不能耐受者；
 - 鐮孢菌症 (fusariosis) 病患對 amphotericin B 治療無效或不能耐受者；
 - 產色黴菌症與足分枝菌症 (chromoblastomycosis and mycetoma) 病患對 itraconazole 治療無效或不能耐受者；
 - 球黴菌症 (coccioidomycosis) 病患者對 amphotericin B、itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能耐受者。
 - (2) 預防侵入性黴菌感染症 (invasive fungal infections, IFI) 發生於下列高危險群的患者：
 - 急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 或高危險骨髓化生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 病人接受誘導化學治療，引起長期嗜中性白血球減少症及成為 IFI 的高危險群病人；
 - 接受造血幹細胞移植者 (hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) 因發生植體宿主反應 (graft-versus-host disease, GVHD) 而需使用高劑量免疫抑制劑治療以及成為 IFI 的高危險群病人。

SMC 評估結果認為使用 posaconazole 300mg 濃縮輸注液的血中濃度 (plasma concentration) 將高於 posaconazole 口服懸液劑而與 posaconazole 錠劑大致相當。由於在蘇格蘭地區 posaconazole 濃縮輸注液的價格較口服劑型昂貴，故建議 posaconazole 濃縮輸注液適用於無法使用口服劑型的患者，且使用期間應盡可能縮短，當患者可以接受口服劑型時，應即時地轉換成 posaconazole 口服懸液劑或錠劑治療。

(四) 醫療倫理

本藥品沒有特殊倫理議題。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(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 CRD/INAHTA/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)	至 2016 年 1 月 1 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 1 月 1 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 1 月 1 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2015 年 6 月 5 日公布醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供資料

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

於 2016 年 1 月 1 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲)

於 2016 年 1 月 1 日止查無資料。

3. NICE (英國)

於 2016 年 1 月 1 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [23]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2015 年 6 月 5 日公布其醫療科技評估，建議(Area Drug and Therapeutic Committees, ADTC)蘇格蘭區域使用本品注射劑型。

建議使用的適應症為以下：

A. 治療：

(A)對 amphotericin B 或 itraconazole 治療無反應或是不能忍受之成人侵入性麴菌病。

(B)對 itraconazole 無反應或是不耐受之黴菌病或足黴菌病人。

(C)對 amphotericin B, itraconazole 或 fluconazole 不耐受之球黴菌病病人。

B. 預防：

(A)急性骨髓性白血病(AML)或嚴重骨髓發育不良症候群(MDS)接受誘導性化學治療引起之可預期持久性嗜中性白血球低下且為侵入性黴菌感染之高危險群。

(B)造血幹細胞移植接受者(HSCT)接受高劑量免疫抑制療法來治療急性植體宿主反應(GVHD)且發生侵入性黴菌感染之高危險群。

Posaconazole 300mg 濃縮輸注溶液相較於口服懸浮液能產生較高的血漿中濃度(plasma concentration)，預期能達到與口服錠劑相近的血漿中濃度。然而輸注溶液價格高於口服劑型，僅用於病人無法接受口服製劑時使用且盡量以最低的劑量使用，當病人能使用口服劑型時應轉以口服製劑。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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：Invasive Aspergillosis，AML/MDS 排除條件：
Intervention	posaconazole IV Infusion
Comparator	posaconazole suspension, posaconazole tablets, voriconazole
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, Cost-effectiveness
Study design	Cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 1 月 7 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依照上述之 PICOS，於 2016 年 1 月 7 日進行搜尋。PubMed 查尋到 9 篇文獻[12,25, 29-35]，閱讀標題及摘要，僅有兩篇提及 Posaconazole IV infusion，一篇為回顧性文章，另一篇為第一期臨床試驗，內容非藥物經濟學研究。Embase 查詢到 4 篇文獻，一篇與 PubMed 重複，閱讀 3 篇標題及摘要[36-38]查詢一篇以成本效益為標題之研究，此研究 posaconazole 劑型非注射劑型，不在此贅述其內容。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本品之成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據最新之民國 101 年癌症登記報告[39]，初次診斷為急性骨髓性白血病 (ICD-O-FT, ICD-O-3)者共有 782 人(男性 460 人，女性 322 人)，以化學治療比

例最高，占 71.61%，年齡中位數男性 61 歲；女性 57 歲。診斷為骨髓造血不良症候群者共有 258 人，男性個案數 174 人，女性 84 人。首次療程以化學治療比例最高占 52.7%。

在醫療資源耗用方面，台灣造血幹細胞移植之醫療利用與存活研究分析 2003 年至 2006 年健保資料顯示，移植當次之住院天數中位數為 42 天，費用中位數為 875,177 元；移植一年內總住院天數中位數為 71 天，移植內總醫療費用(含門診)中位數為 1,399,816 元[40]。

本土流行病學研究顯示[4]，造血幹細胞移植後發生侵入性黴菌感染的危險因子有：移植的種類、使用抗黴菌藥物之種類、急性與慢性植體宿主反應之嚴重度、類固醇的使用。由於台灣天氣溫暖潮濕，移植接受者發生侵入性黴菌感染之機率持續上升。於 TRANSNET 資料庫分析，預估造血幹細胞移植後一年後感染麴菌之存活率為 25%。2002 至 2013 年侵入性黴菌感染之整體累積發生率(overall cumulative incidence)為 7.4%，自接受移植後至診斷出侵入性黴菌感染的天數中位數為 139 天。無急性或低危險植體宿主反應者發生侵入性黴菌感染之機率為 3.2%，中高危險性植體宿主反應發生侵入性黴菌感染之機率為 35.1%。

(二)核價參考品之建議

建議者申請本案藥品為第 2 類藥品，查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，核價參考品之考量如下：

經查詢 WHO ATC/DDD Index 2015[15]，本案藥品編碼為 J02AC04，屬「antimycotics for systemic use」類，ATC 前 5 碼相同的藥品共有 4 品項：fluconazole、itraconazole、voriconazole、isavuconazole。查詢我國食品藥物管理屬西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢網頁[16]，目前領有我國許可證的藥物包括 fluconazole、itraconazole、voriconazole。根據本品申請之適應症內容篩選其他適應症相同的健保給付規定藥物，本品注射劑型之適應症與本品之懸浮液劑型相似。

由於本藥品尚未與其他藥品及本品其他劑型進行直接比較(head-to-head comparison)之臨床對照試驗，查驗中心參照全民健康保險藥品給付項目及支付標準及臨床使定位及臨床醫師建議，建議 posaconazole 錠劑和懸浮液可做為急性骨髓性白血病(AML)/嚴重骨髓發育不良症(MDS)核價參考品；voriconazole 為造血幹細胞移植接受者(HSCT)植體宿主反應(GVHD)之核價參考品。

(三)財務影響

本案建議者的預算衝擊分析提供 3 種不同給付範圍的試算，以下簡稱(1)侵入性黴菌症二線治療(2)造血幹細胞移植接受者(HSCT)植體宿主反應(GVHD)預防感染、以及(3)急性骨髓性白血病(AML)或嚴重骨髓發育不良症(MDS)病患使用誘導性化療之預防感染。健保目前給付口服懸浮液及口服藥品用於前三項適應症。

若依建議者給付條件收載本品，每年將有 48 位患者因侵入性黴菌症需使用二線用藥治療，39 位造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)；443 位急性骨髓性白血病(AML)病人，使用一次誘導性化療，190 位急性骨髓性白血病(AML)人使用二次誘導性化療；94 位嚴重骨髓發育不良症(MDS)病人，使用一次誘導性化療，40 位嚴重骨髓發育不良症(MDS)病人使用二次誘導性化療。依建議者申請價格估算，總藥費支出約 3 千 2 百萬至 7 千 1 百萬元。

建議者採用的主要假設與理由分別如下：

臨床使用地位：此次申請的適應症為侵入性黴菌症二線用藥，造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染，急性骨髓性白血病(AML)及嚴重骨髓發育不良症(MDS)接受一次及二次誘導性化療以預防感染，病人族群為此四大治療疾病的範圍。

1. 侵入性黴菌症二線用藥治療：

(1)病人數推估：建議者以經建會 99 年 9 月發布 2010 至 2060 年台灣人口推計中推估值來預估年中人口數，以法國國家醫院資料庫研究數據，罹患侵入性黴菌症病人數每十萬人有 1.41 人為參數作為罹患侵入性黴菌症病人數推估；以比利時研究，使用 voriconazole 後無效或無法忍受副作用者 14.58%做為二線病人數推估。得出 2017 年至 2021 年之人數皆為 48 人。

(2)使用療程及劑量：侵入性黴菌症二線用藥治療根據專家的建議為八天的療程，第一天起始劑量使用 2 支，維持劑量 1 支，共使用 9 支；

(3)治療比例：2017 年至 2021 年分別為 80%至 100%。

(4)藥費和預算影響：將使用人數與治療療程的比例、使用劑量與價格相乘，若以建議者之建議價估算總藥費，年度藥費約為 467 萬元至 585 萬元。

2. 造血幹細胞移植接受者(HSCT)接受者發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染：

(1)病人數推估:造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生急性植體宿主反應(GVHD)病患數選自中華民國血液及骨髓移植學會 2012 年報數據，並將 2009 至 2012 年的數據得出平均值作為 2013 年至 2021 年的人數推估。依據專家及 Chen et al 2008 研究發生嚴重 GVHD 人數為總人數的 10%。得出 2017 年至 2021 年之人數皆為 39 人。

(2)使用療程及劑量:根據專家建議為 42 天的療程，第一日起始劑量使用兩劑，維持劑量 1 劑，共使用 43 劑；

(3)治療比例:2017 年至 2021 年分別為 80%至 100%。

(4)藥費和預算影響:將使用人數與治療療程的比例、使用劑量與價格相乘，若以建議者之建議價估算總藥費，年度藥費約為 1 千 7 百萬元至 2 千 2 百萬元。

侵入性麴菌症二線用藥治療和造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染藥費總估算為 2 千 2 百萬至 2 千 8 百萬元。

3. 急性骨髓性白血病預防感染(AML):

(1)病人數推估:建議者選取民國 94 年到 101 年台灣癌症登記報告中的各年罹患急性骨髓性白血病人數，將人數與年份做線性回歸得出公式推算未來發生人數。再以民國 94 年到 101 年台灣癌症登記報告中各年罹患急性骨髓性白血病(AML)及接受化學治療人數得出平均接受化學治療比例，作為往後 2014 年至 2021 年接受化學治療比例的推算。接受一次誘導的病人依據專家意見有 70%，將接受化學治療人數乘以 70%作為一次誘導之病人數。接受二次誘導病人依據專家意見有 30%，接受化學治療人數乘以 30%為二次誘導的病人數。2017 年至 2021 年接受一次誘導之病人數為 443-490 人，接受二次誘導之病人數為 190-210 人。

(2)使用療程及劑量:一次預防感染，根據專家的建議 14 日的療程，第一日起始劑量使用兩劑，維持劑量 1 劑，共 15 劑藥品使用量。使用(二次)誘導性化療於防感染根據專家的建議為 28 日的療程，第一天起始劑量兩劑，維持劑量 1 劑，共 29 劑藥品使用量。

(3)治療比例:依據專家意見，急性骨髓性白血病(AML)患者預估約有 5%和 20%患者有嚴重腹瀉症狀；估算時將總人數分別乘以 5%及 20%，作為病人數推估之最少人數與最多人數。

(4)藥費和預算影響:接受一次誘導與二次誘導之病人數，分別與治療療程比例(分別為 5%，20%)、使用劑量與價格相乘，分別得出 5%及 20%之藥費呈現預算衝擊。

4. 嚴重骨髓發育不良症候群(MDS):

(1)病人數推估:建議者選取民國 94 年至 101 年台灣癌症登記報告中病患數得出平均人數作為往後每年之新發生數;依據專家意見假設嚴重骨髓發育不良症候群(MDS)存活中位數為 3.5 年推出存活個案數,推估歷年來存活人數再加上新發生個案數為 MDS 總病人數。接受化學治療人數之比例為民國 99 至 100 年之平均值 18.97% 推算每年接受化學治療之比例。使用一次誘導性化療預防感染之比例為接受化學治療人數之 70%,使用二次誘導性化療預防感染為化學治療人數之 30%。2017 年至 2021 年接受一次誘導之病人數皆為 94 人,接受二次誘導之病人數皆為 40 人。

(2)使用療程及劑量、(3)治療比例、(4)藥費與預算衝擊影響皆與 AML 適應症相同。由上述計算方式得出,5%治療比例之急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)患者總藥費預算約為 995 萬元至 1 千萬元;20%治療比例之急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)患者總藥費預算約為 3 千 9 百萬元至 4 千 3 百萬元。

總藥費預算為急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)加上侵入性麴菌症二線用藥治療和造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染藥費,以 5%為比例治療急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症候群(MDS)之總藥費約為 3 千 2 百萬至 3 千 9 百萬元;以 20%為比例治療之總藥費約為 6 千 2 百萬至 7 千 1 百萬元。

查驗中心針對建議者前述假設評論如下:

查驗中心經確認參數來源、諮詢臨床專家等,針對建議者之病人數推估、使用比例、使用療程以及預算影響等部分提出評論,茲分述如下:

1. 臨床使用地位:查驗中心認為病人群應屬合理。

2. 健保給付情形:建議者將侵入性麴菌症二線用藥治療及造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染兩適應症列為已給付,本劑型尚未獲得給付許可,故敘述應為未給付。

3. 侵入性麴菌症二線用藥治療:

(1)病人數推估:建議者推估侵入性麴菌二線病人之人數以民國 99 年度之人數為推算依據應屬合理。疾病盛行率及適用本品之比例皆以歐洲流行病學資料推估,缺乏亞洲或本土流行病學資料。

(2)使用療程及劑量:查驗中心認為應屬合理。

(3)治療比例:查驗中心諮詢臨床專家之意見，應屬合理。

(4)藥費和預算影響:查驗中心認為應屬合理。

4.造血幹細胞移植接受者(HSCT)接受者發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染:

(1)病人數推估:建議者推估發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)病人數以骨髓及血液學會 2009 至 2012 年之平均人數為 2013 至 2021 每年之新發病人數，未考慮人數成長情形，可能有低估發生人數之虞。診斷為嚴重 GVHD 之比例，查驗中心經查詢本土流行病學研究[3]與臨床專家之建議，與建議者提出之數據大致相同，惟臨床專家建議嚴重 GVHD 患者須使用注射劑型為嚴重 GVHD 患者之 50%。查驗中心調整後得出 2017 至 2021 年約 20 人。

(2)使用療程及劑量:療程經諮詢專家建議，治療四周後可能因其他併發症導致使用本品之需求性減少。

(3)治療比例:查驗中心諮詢臨床專家之意見，應屬合理。

(4)藥費和預算影響:查驗中心認為計算方式應屬合理，惟人數差異，年度藥費約為 9 百萬元至 1 千 1 百萬元。

5. 急性骨髓性白血病預防感染(AML):

(1)病人數推估:查驗中心與臨床專家建議急性骨髓性白血病(AML)病人數推估以複合成長率推估較人數與年份之線性回歸合理。接受化學治療之平均比例計算方式合理。查驗中心諮詢臨床專家，一次誘導化學治療之名稱以標準化學治療較為合適；接受標準誘導性化學治療及二次誘導化學治療之比例 70%及 30%屬合理；推算二次誘導化學治療之人數以標準誘導性化學治療之人數計算較為妥當，建議者推算自接受化學治療人數，有可能高估人數。查驗中心調整後得出 2017 至 2021 年接受標準誘導性化學治療人數約 474 至 539 人，二次誘導化學治療人數約 142 至 162 人。

(2)使用療程及劑量:查驗中心諮詢臨床專家之意見，應屬合理。

(3)治療比例:建議者依據專家意見，提出急性骨髓性白血病(AML)約有 5%及 20%病人有嚴重腹瀉，查驗中心諮詢臨床專家，建議者以嚴重腹瀉症狀為使用注射劑型之比例屬合理，惟提出之比例 5%及 20%低估可能使用之人數，臨床上可高達 50%之比例因腹瀉需要使用此劑型。

6. 嚴重骨髓發育不良症(MDS):

(1)病人數推估:建議者推估嚴重骨髓發育不良症(MDS)病人數未將 2012 年癌登報告之最新人數納入未來人數之推估,可能影響人數推估之精確度;每年新發病人數皆引用至 2011 年之平均人數,未以人數成長推估每年之新發生數,可能有低估發生人數之虞。接受化學治療之比例計算未考慮 2012 年數據,可能影響人數推估之精確度。查驗中心與臨床專家認為嚴重骨髓發育不良症(MDS)病人經診斷後於當年接受化學治療搭配本品使用預防感染至多二次,人數推估僅以當年新發生數即可,建議者之計算涵蓋歷年存活人數,有高估病人之可能性。查驗中心諮詢臨床專家,一次誘導化學治療之名稱以標準化學治療較為合適;查驗中心諮詢臨床專家認為接受標準誘導性化學治療比例為化學治療之 50%,接受二次誘導為接受標準誘導性化學治療之 20%。建議者以 70%及 30%數據推估,及以 30%接受標準化學治療人數推估接受二次誘導化學治療之結果有可能高估病人數。查驗中心調整後得出 2017 至 2021 年接受標準誘導性化學治療人數約 45 至 75 人,接受二次誘導化學治療人數約 18 至 30 人。

(2)使用療程及劑量:查驗中心諮詢臨床專家之意見,應屬合理。

(3)治療比例:建議者依據專家意見,提出嚴重骨髓發育不良症(MDS)約有 5%及 20%病人有嚴重腹瀉,查驗中心諮詢臨床專家,建議者以嚴重腹瀉症狀為使用注射劑型之比例屬合理,惟提出之比例 5%及 20%低估可能使用之人數,臨床上可高達 50%之比例因腹瀉需要使用此劑型。

(4)經由上述,查驗中心重新估算後得出 5%治療比例之急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)患者總藥費預算約為 840 萬元至 997 百萬元;20%治療比例之急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)患者總藥費預算約為 3 千 3 百萬元至 3 千 9 百萬元。

7. 總藥費和預算影響:查驗中心重新估算後 5%治療比例之急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)加上侵入性麴菌症二線用藥治療和造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染藥費約為 2 千 2 百萬至 2 千 7 百萬元;20%治療比例之急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)加上侵入性麴菌症二線用藥治療和造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染藥費約為 4 千 7 百萬至 5 千 7 百萬元;50%治療比例之急性骨髓性白血病(AML)與嚴重骨髓發育不良症(MDS)加上侵入性麴菌症二線用藥治療和造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)預防感染藥費約為 9 千 7 百萬至 1 億 1 千萬元。

查驗中心根據前述評論,校正部分參數擬定重新分析後,假設調整發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)病人數及推算方式、急性骨髓性白血病(AML)病人數

推估方式及病患接受二次誘導治療之推算方式，嚴重骨髓發育不良症(MDS)病人數推估方式、標準性和二次誘導治療之比例及患者接受二次誘導治療之推算方式，預算影響介於2千2百萬至1億1千萬。此外，查驗中心根據不同腹瀉之比例及造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)治療天數觀察醫療費用增加的情形，主要影響藥費因素為腹瀉比例之多寡。

綜合上述，查驗中心認為建議者預算衝擊分析之架構清楚，充分說明各項參數假設及參數之來源與出處，並提供參數預算影響分析之計算過程，有助於查驗中心驗證。查驗中心認為建議者提出之部分參數與假設係採用專家意見，惟專家意見取得方法及專家背景無提供進一步資料，合理性評估較為困難，流行病參數採用國外，估計具不確定性，其結果將受二線治療人數、造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)治療天數，腹瀉病人使用比例等影響。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之藥物經濟學研究。
2. 三國皆未提及本案濃縮輸注液劑型之醫藥科技評估報告，惟蘇格蘭藥物委員會接受本品用於蘇格蘭地區。蘇格蘭區域本品之口服劑型價格低於注射劑型，使用條件僅限於無法使用口服製劑時且以最少的天數使用，當臨床症狀能使用口服劑型時應盡快轉以口服製劑。本品於台灣之價格策略與蘇格蘭相反，故此建議不適用於台灣。
3. 查驗中心建議核價參考品為 posaconazole 口服懸浮液和錠劑及 voriconazole 針劑。
4. 依據建議者所提供之財務分析情形，若依據建議者建議給付條件擴增本品適應症，每年適用於侵入性麴菌症之病人有 48 人；適用於預防造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)感染者有 39 人；適用於急性骨髓性白血病(AML)病人接受誘導性化療一次預防感染有 443-490 人；適用於急性骨髓性白血病(AML)病人接受誘導性化療二次預防感染約有 190-210 人；嚴重骨髓發育不良症候群(MDS)，使用一次誘導性化療預防感染每年固定為 94 人；嚴重骨髓發育不良症候群(MDS)使用二次誘導性化療 40 人。使用本品導致之預算衝擊為 3 千 2 百萬至 7 千 1 百萬元。
5. 查驗中心認為建議者預算衝擊分析之架構清楚，充分說明各項參數假設及參數之來源與出處，並提供參數預算影響分析之計算過程，有助於查驗中心驗證。查驗中心校正部分參數擬定重新分析後，假設調整預防造血幹細胞移植接受者

(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)感染者病人數及推算方式；調整急性骨髓性白血病(AML)病人數推估方式及患者接受二次誘導治療之推算方式；調整嚴重骨髓發育不良症(MDS)病人數推估方式、標準性和二次誘導治療之比例及患者接受二次誘導治療之推算方式，得出發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)病人數約 20 人、急性骨髓性白血病(AML)患者接受標準性治療之人數約為 474-539 人，接受二次誘導之人數約為 142-162 人、嚴重骨髓發育不良症(MDS)患者接受標準性治療之人數約為 45-75 人，接受二次誘導之人數約為 18-30 人。預算影響介於 2 千 2 百萬至 1 億 1 千萬。此外，查驗中心根據不同腹瀉之比例及發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)治療天數觀察醫療費用增加的情形，主要影響藥費因素為腹瀉比例之多寡。由於推估二線使用人數缺少本土流行病學資料、造血幹細胞移植接受者(HSCT)發生嚴重急性植體宿主反應(GVHD)病人使用本品治療療程不確定性、急性骨髓性白血病(AML)/嚴重骨髓發育不良症(MDS)腹瀉比例，此推估具不確定性。

參考資料

1. The Infectious Diseases Society of Taiwan; The Hematology Society of Taiwan; Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine. Guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal infections in Taiwan--revised 2009. *J Microbiol Immunol Infect*, 2010; 43(3):258-63.
2. Moore JN, Healy JR, Kraft WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8(3):321-34.
3. Tang JL, Kung HC, Lei WC, et al. High Incidences of Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Induction Chemotherapy without Systemic Antifungal Prophylaxis: A Prospective Observational Study in Taiwan. *PLoS One*. 2015; 10(6):e0128410.
4. Liu YC, Chien SH, Fan NW, et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;00: 1-8.(article in press)
5. Thompson GR 3rd, Cadena J, Patterson TF, et al. Overview of antifungal agents. *Clin Chest Med*. 2009. 30(2): 203-15.
6. Guarascio AJ, Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(2):208-19.
7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(3): 327-60.
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al., Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5):503-35.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
10. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147-59.
11. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3):291-322.

12. McKeage K. Posaconazole: a review of the gastro-resistant tablet and intravenous solution in invasive fungal infections. *Drugs*. 2015; 75(4): 397-406.
13. 財團法人醫藥品查驗中心. 波賽特口服懸液劑 Posanol 40mg/ml oral suspension—財團法人醫藥品查驗中心醫療科技評估報告(2011/4/12).
14. 財團法人醫藥品查驗中心. 波賽特錠劑 Posanol tablet—財團法人醫藥品查驗中心醫療科技評估報告(2015/2/16).
15. WHO. WHO ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
16. 行政院衛生福利部. 食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx>. (Accessed 2015/1/7).
17. 行政院衛生福利部, 中央健康保險署. <http://www.nhi.gov.tw/>.(Accessed 2015/1/7).
18. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Posaconazole (Spriafil™) oral suspension, final recommendation: January 30, 2008. <https://www.cadth.ca/posaconazole-6> (Accessed 2016/1/8)
19. PBAC. Posaconazole, oral suspension, 40 mg per mL, 105 mL, Noxafil® , July 2006. Page last updated: 27 October 2006. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/posaconazole>. (Accessed 2016/1/8)
20. PBAC. Posaconazole, oral suspension, 40 mg per mL, 105 mL, Noxafil, March 2008. Page last updated: 04 July 2008 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-posaconazole-mar08>. (Accessed 2016/1/8)
21. PBAC. Posaconazole; 100 mg modified release tablet; Noxafil® . March 2015. Page last updated: 3 July 2015. www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/posaconazole-noxafil-psd-03-2015. (Accessed 2016/1/8)
22. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/search?q=posaconazole>. (Accessed 2016/1/8)
23. SMC. Scottish Medicines Consortium: Posaconazole concentrate for solution for infusion (Noxafil®). Date published: 13 July 2015. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1067_15_posaconazole_Noxafil_Abbreviated/posaconazole_Noxafil_Abbreviated. (Accessed 2016/1/8)
24. Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, et al. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(7): 3610-7.

25. Kersemaekers WM, van Iersel T, Nassander U, et al. Pharmacokinetics and safety study of posaconazole intravenous solution administered peripherally to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(2):1246-51.
26. U.S. FDA. Food and Drug Administration: NOXAFIL (Posaconazole), Drug Approval Package (approval date: 13 March 2014) -Medical Review. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NOXAFIL>.(Accessed 2016/1/8)
27. EMA. European Medicines Agency Assessment Report: Noxafil EMA/CHMP/75051/2015. Noxafil, INN-posaconazole. 24 July 2014.
28. Cornely OA, Jaider S, Grigg A, et al. Phase 3 Pharmacokinetics (PK) and Safety Study of Posaconazole (POS) IV in Patients (Pts) at Risk for Invasive Fungal Infection (IFI). Interscience conference of antimicrobial agents chemotherapy. [abstract no. A-292] Denver, CO; 2013. http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/A/2013_A-292.htm. (Accessed 2016/1/8)
29. Chaftari AM, Hachem RY, Ramos E, et al. Comparison of posaconazole versus weekly amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2012; 94(3): 302-308.
30. Glockner A. [Innovative antifungals for treatment of invasive fungal infections]. *Der Internist* 2011; 52(9): 1118-1124, 1126.
31. Krishna G, Vickery D, Ma L, et al. Lack of pharmacokinetic drug interaction between oral posaconazole and caspofungin or micafungin. *Journal of clinical pharmacology* 2011; 51(1): 84-92.
32. Lazzaro C. [Economic evaluation of posaconazole in prophylaxis of invasive fungal infections in Italian neutropenic patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome]. *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive* 2010; 18(2): 91-103.
33. Mimouni O, Curto CL, Danvin JB, Thomassin JM, Dessi P. Sinonasal mucormycosis: case report. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 2010; 127(1): 27-29.
34. Muhammed M, Coleman JJ, Carneiro HA, Mylonakis E. The challenge of managing fusariosis. *Virulence* 2011; 2(2): 91-96.
35. Scheinfeld N. A review of the new antifungals: posaconazole, micafungin, and anidulafungin. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2007; 6(12): 1249-1251.

36. Yañez L, Fernandez N, Bermudez A, Insunza A, Richard C, Conde E. Efficacy and cost-effectiveness of a different schedule for the prevention of fungal infections during the early phase of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50: S404-S405.
37. Hamadani M, Craig M, Phillips GS, et al. Higher busulfan dose intensity does not improve outcomes of patients undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation following fludarabine, busulfan-based reduced toxicity conditioning. *Hematological Oncology* 2011; 29(4): 202-210.
38. von Bonin M, Wermke M, Platzbecker U, et al. Therapy of acute graft-versus-host disease. *Cellular Therapy and Transplantation* 2010; 2(6).
39. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 101 年癌症登記報告;2015.
40. Chia-Lu Yuan. On the Medical Utilization and Survival Rate of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Taiwan, 臺灣博碩士論文知識加值系統 2009

附錄

附錄一「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定內容(最新版)：

第 10 節 抗微生物劑 Antimicrobial agents (摘錄)

10.6.抗黴菌劑 Antifungal drugs

10.6.1.Fluconazole oral (如 Diflucan oral)：(85/10/1、87/4/1)

限

- 1.全身黴菌感染之治療。
- 2.免疫不全病例，治療或預防黴菌感染時使用。
- 3.非愛滋病隱球菌腦膜炎患者使用，原則上使用 6 到 8 週，視病人臨床反應，抗原效價及培養結果調整療期，而治黴菌藥物之終止以效價下降四倍及兩次培養陰性為原則。
- 4.用於念珠性陰道炎，限頑固性疾病或無性經驗病人無法使用塞劑治療者單一劑量使用。

10.6.2.Fluconazole Inj (如 Diflucan inj)：(85/10/1)

限

- 1.已證實為全身性黴菌感染(經組織或培養證實)病例使用。
- 2.非愛滋病隱球菌腦膜炎患者使用，原則上使用 6 到 8 週，視病人臨床反應，抗原效價及培養結果調整療期，而治黴菌藥物之終止以效價下降四倍及兩次培養陰性為原則。

10.6.3.Itraconazole：(85/1/1、91/4/1、91/8/1、96/6/1、96/8/1、96/10/1、98/8/1)

10.6.3.1.Itraconazole 膠囊劑 (如 Sporanox cap)：(85/1/1、91/4/1、91/8/1、98/8/1、104/1/1)

限

- 1.甲癬病人使用。使用時，手指甲癬限用 84 顆，每顆 100mg (以 itraconazole 100mg 計算，每日服用 2 顆)，需於 9 週內使用完畢。足趾甲癬限用 168 顆，需於 17 週內使用完畢。治療結束日起算，並各在 6 及 12 個月內不得重複使用本品或其他同類口服藥品。(91/4/1、98/8/1)
- 2.念珠性陰道炎(限頑固性疾病或無性經驗病人無法使用塞劑治療病人)。
- 3.其他頑固性體癬。
- 4.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)。(91/8/1、98/8/1)
- 5.用於復發性汗斑之治療，每日使用 200mg 治療 7 天為一療程，每月以一療程為限。(104/1/1)
- 6.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。

7.病人接受本品治療期間，不得併用其他同類藥品。

10.6.3.2.Itraconazole 注射劑 (如 Sporanox inj.): (96/6/1、96/8/1、99/10/1)

- 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.限用於第一線治療藥物無法使用或無效的免疫功能不全及中樞神經系統罹患隱球菌病(包括隱球菌腦膜炎)的病人，並以 14 日為限。
- 3.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)。(96/8/1、99/10/1)

10.6.3.3.Itraconazole 內服液劑 (如 Itrazole oral solution): (96/10/1)

限用於 HIV 陽性反應及其它免疫功能不全病人的口腔念珠菌感染及食道念珠菌感染者。

10.6.4.Terbinafine (如 Lamisil tab): (85/1/1、91/4/1、98/8/1)

限

- 1.手指甲癬及足趾甲癬病例使用，每日 250 mg，手指甲癬限用 42 顆，需於 8 週內使用完畢。足趾甲癬限用 84 顆，需於 16 週內使用完畢。治療結束日起算，各在 6 及 12 個月內不得重複使用本品或其他同類口服藥品。(98/8/1)
- 2.其他頑固性體癬及股癬病例使用，每日一次，最長使用 2 週，治療期間不得併用其他同類藥品。
- 3.頭癬病例使用，每日一次，最長使用 4 週，若確需延長治療時間，需於病歷詳細載明備查。(98/8/1)

10.6.5.Amphotericin B Injection colloidal dispersion 及 liposomal complex 劑型 (如 Amphocil Injection、AmBisome for Injection): (91/8/1、93/2/1)

限用於侵入性黴菌感染 (invasive fungal infection)，且腎功能不全患者

10.6.6.Caspofungin Injection 劑型 (如 Cancidas Injection 50mg): (92/8/1、94/1/1、96/7/1、99/10/1)

限符合下列規定之一：

- 1.限用於其他黴菌藥物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之第二線用藥。
- 2.經感染症專科醫師認定需使用者，惟治療食道念珠菌感染限用於 fluconazole 無效或有嚴重副作用者。(99/10/1)

10.6.7.Micafungin Injection 劑型(如 Mycamine for Injection): (96/4/1) (97/10/1)

限用於

- 1.治療 16 歲以上成人的食道念珠菌感染。
- 2.預防接受造血幹細胞移植病患的念珠菌感染。
- 3.治療念珠菌血症與其他侵襲性之念珠菌感染。(97/10/1)

10.6.8.Flucytosine (如 Flusine Tablets)(96/6/1)

限用於 Cryptococcus infection 的病患。

10.6.9.Anidulafungin 注射劑 (如 Eraxis for Injection) (97/10/1)

限用於治療非白血球低下之成人念珠菌血症、念珠菌腹膜炎及念珠菌腹腔內膿瘍。

10.6.10. Posaconazole (如 Posanol) : (101/1/1、104/7/1)

1. 限下列條件之一使用：

- (1) 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)。
 - (2) 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善) 限使用口服懸液劑劑型。(104/7/1)
 - (3) 用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重(grade III、IV)急性植體宿主反應 (acute graft versus host reaction, GVHD)，而接受高劑量免疫抑制劑 (prednisolone 使用劑量超過 0.8mg/kg/day) 治療之 13 歲以上高危險病人，做為預防侵入性黴菌感染，使用期間以 3 個月為限。
 - (4) 急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia) 或高危險骨髓化生不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 病人接受誘導性化學治療者，給付條件如下：(104/7/1)
 - I. 用於初診斷之誘導性化學治療、誘導失敗進行第二次誘導性化學治療，或復發病患進行復發後第一次誘導性化學治療者。
 - II. 誘導性化學治療需使用「cytarabine(Ara-C)7 天及 anthracycline 類藥物 3 天」或「高劑量 Ara-C」或「老年人(>60 歲)使用 cytarabine (Ara-C)5 天及 anthracycline 類藥物 2 天」、或較上述療法更強的化學治療。
 - III. 自化學治療第一天開始使用，當絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count, ANC) 大於 500/mm³，或出現侵入性黴菌感染時應停止使用。每次療程投予 posaconazole 預防以一個月為限，最多給付 2 次誘導性化學治療療程。
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。

附錄二 療效評估文獻搜尋策略 (Literature search via PubMed/Embase/Cochrane Library)

1. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果 (7 Jan. 2016)

No.	Query	Results
#1	"posaconazole"[Supplementary Concept] OR "posaconazole"[All Fields]	1703
#2	("injections"[MeSH Terms] OR "injections"[All Fields] OR "injection"[All Fields]) OR "intravenous solution"[All Fields]	640203
#3	Search #1[TI] AND #2[TI] Schema: all	0
#4	Search #1 AND #2	43
#5	#1 AND #2 AND "humans"[MeSH Terms]	29
#6	Search #5 AND "randomized controlled trial" Filters: Humans	2

2. Embase 文獻資料庫搜尋策略與結果 (8 Jan. 2016)

No.	Query	Results
#1	'posaconazole'/exp OR posaconazole	5,444
#2	'posaconazole injection'	0
#3	'posaconazole injection' OR 'posaconazole intravenous solution'	2

3. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果 (8 Jan. 2016)

No.	Query	Results
#1	posaconazole in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews	1
#2	'posaconazole intravenous solution':ti,ab,kw in Title, Abstract, Keywords in Trials	2
#3	'posaconazole injection' :ti,ab,kw in Title, Abstract, Keywords in Trials	2
#4	#2 OR #3	3
#5	'posaconazole injection' in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments	0

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 1 of 12, January 2016.
There is 1 result from 9214 records for your search on 'posaconazole in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 12 of 12, December 2015.
There are 2 results from 912712 records for your search on 'posaconazole intravenous solution' in Title, Abstract, Keywords in Trials.
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 12 of 12, December 2015.
There are 2 results from 912712 records for your search on 'posaconazole injection' in Title, Abstract, Keywords in Trials.
 - Health Technology Assessment Database : Issue 4 of 4, October 2015
There are 0 results from 15612 records for your search on 'posaconazole injection' in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'.
4. Grey Literature search:
- Select international regulatory agencies:
Food and Drug Administration (FDA): www.fda.gov
European Medicines Agency (EMA):
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp
 - Conference abstract:
The American Society for Microbiology (AMS): <http://www.asm.org/>
Interscience Conference of Antimicrobial Agents Chemotherapy (ICAAC) :
<http://www.icaac.org/>

附錄三 經濟評估文獻搜尋策略 (Literature search via PubMed/Embase/Cochrane Library)

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2016/1/7	1	("posaconazole"[Supplementary Concept] OR "posaconazole"[All Fields]) AND intravenous[All Fields] AND ("solutions"[MeSH Terms] OR "solutions"[All Fields] OR "solution"[All Fields] OR "pharmaceutical solutions"[MeSH Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "solutions"[All Fields]) OR "pharmaceutical solutions"[All Fields])	8
		2	invasive[All Fields] AND ("aspergillosis"[MeSH Terms] OR "aspergillosis"[All Fields])	5636
		3	"cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields]	83448
		4	#1AND #2 AND#3	0
Embase	2016/1/7	1	'posaconazole'/exp OR posaconazole AND iv AND ('infusion'/exp OR infusion)	4
		2	cost effectiveness analysis	113319
		3	#1 AND#2	0
Cochrane	2016/1/7	1	Posaconazole	1

附錄表一 抗黴菌藥品與藥品活性 [5]

	AMB	FLU	ITR	VOR	POS	CAS	MFG	ANI	5FC
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus flavus</i>	+/-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus terreus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus niger</i>	+	-	+/-	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus nidulans</i>	+	-	+/-	+	+	+	+	+	-
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Candida glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+
<i>Candida krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+	+	+	+/-
<i>Candida tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	+	+	+	+/-	+	+	+/-	+/-	+
<i>Candida guilliermondii</i>	+	+	+	-	+	+	-	-	+
<i>Candida lusitanae</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Cryptococcus spp.</i>	+	+	+	-	+	+	-	-	+
<i>Blastomycoses</i>	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	-
<i>Histoplasmosis</i>	+/-	+	+	+/-	+	-	+/-	+/-	-
<i>Coccidioidomycosis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	-
<i>Fusarium spp.</i>	+/-	-	-	+	+	-	-	-	-
<i>Phaeohyphomycoses</i>	-	+	+	+	+	-	+	+	-
<i>Pichia spp.</i>	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+
<i>Saccharomyces spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Scedosporium apiospermum</i>	+/-	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon spp.</i>	+/-	+	+	-	+	+	-	-	+
<i>Zygomycetes</i>	+/-	-	-	-	+	-	-	-	-

Source : Thompson GR, et al. (2009).

AMB, amphotericin ; ANI, anidulafungin ; CAS, caspofungin ; FLU, fluconazole ; ITR, itraconazole ; MFG, micafungin ; POS, posaconazole ; VOR, voriconazole ; 5FC, flucytosine 。

+：表示對菌株有活性。 +/-：表示依菌株個別性有不同活性。 -：表示對該菌株活性有限或沒有活性。

附錄表二 Triazole 類抗黴菌藥品之最低抑菌濃度(MIC₉₀ ug/ml) [6]

黴菌菌屬	藥品最低抑菌濃度(MIC ₉₀ ug/ml)			
	Posaconazole	Voriconazole	Itraconazole	Fluconazole
<i>Filamentous fungi</i>				
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.5	0.5	2	—
<i>Aspergillus flavus</i>	0.5	1	1	—
<i>Aspergillus niger</i>	1	2	2	—
<i>Aspergillus terreus</i>	0.25	1	0.5	—
<i>Fusarium sp</i>	≥8	>8	>8	>8
<i>Rhizopus sp</i>	2	—	—	—
<i>Mucor sp</i>	1	—	—	—
<i>Candida sp</i>				
<i>C. albicans</i>	0.13–0.25	0.06	0.05–0.5	2
<i>C. glabrata</i>	1–2	1	1–4	32–128
<i>C. parapsilosis</i>	0.06–0.13	0.06	0.12–0.25	1–2
<i>C. tropicalis</i>	0.12–1	2	0.12–1	1–16
<i>C. krusei</i>	0.5	1	0.5–1	>64
<i>C. lusitaniae</i>	0.06–0.13	0.06	0.25	2–4

Source: Guarascio AJ, et al. (2015).

MIC₉₀: minimum inhibitory concentration that inhibits 90% of isolates.