

速必一乳膏 (Fespixon cream)

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	Fespixon cream	成分	1.25%到手香萃取物 (PA-FA, 02.5%)與積雪草萃取物(S1, 1%)
建議者	合一生科技股份有限公司		
藥品許可證持有商	合一生科技股份有限公司		
含量規格劑型	15 克/條乳膏，0.25%到手香萃取物與 1%積雪草萃取物/克		
主管機關許可適應症	糖尿病足部傷口潰瘍。		
建議健保給付之適應症內容	糖尿病足部傷口潰瘍。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	於患部每日塗抹兩次，須完全覆蓋傷口。塗抹藥膏後以紗布覆蓋傷口潰瘍區域，並儘量保持患部通風。直至潰瘍完全癒合。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
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：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不須核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告綜合參考臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保給付情形、ATC 分類及相對療效實證資料後，認為本案藥品無合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：

有關 1.25%到手香萃取物(PA-FA, 02.5%)與積雪草萃取物(S1, 1%)乳膏（下稱 ON101）用於糖尿病足部潰瘍，證據資料來自一項第三期開放性隨機對照試驗，試驗包括 16 週治療區間加上 12 週追蹤區間，受試者按 1：1 比例隨機分派接受 ON101 或

Aquacel Hydrofiber 敷料治療。受試者族群為 20 歲至 80 歲糖尿病足病人，潰瘍傷口無感染、屬於 Wagner 潰瘍分級第 I 與第 II 級且傷口大小介於 1 至 25 平方公分，並排除傷口出現壞死且無法清創、急性 Charcot 關節病變者。結果如後：

病人特性	<ul style="list-style-type: none"> 共納入 236 名病人，平均年齡 57.0 歲、25.8% 為女性。 61.0% 有十年以上糖尿病史、49.2% 具截肢病史。 49.6% 傷口位於足底、傷口平均面積為 4.8 平方公分。 				
相對療效	<ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標為治療期間受試者傷口完全癒合的比例，而在 16 週治療期間，ON101 組受試者相較於敷料組傷口完全癒合率顯著較高；另外，依 HbA1c 大於 9%、潰瘍面積大於 5 平方公分以及潰瘍持續時間大於 6 個月等差異的次族群分析(詳如內文表八)結果亦為一致。 次要療效指標包括傷口表面積平均變化量及第 10 次訪視時傷口表面積縮小 50% 人數比例，兩組均無顯著差異。 				
		ON101 (n=122)	敷料 (n=114)	Odds Ratio (95% CI)	p 值
	傷口完全癒合, n (%)	74 (60.7%)	40 (35.1%)	2.84 (1.66 至 4.84)	<0.001
	傷口表面積變化(%), mean(SD)	-78.0 (42.6%)	-78.0(34.9%)	NA	0.89
第 10 次訪視時傷口表面積縮小 50%, n (%)	101(82.8%)	98 (86.0%)	0.80 (0.36 至 1.62)	0.53	
相對安全性	<ul style="list-style-type: none"> 試驗追蹤期間，ON101 組相較於敷料組在傷口感染人數 (6 人 vs. 7 人)、潰瘍復發人數比例 (20.3% vs. 17.5%) 均無統計上顯著差異。 ON101 組與敷料組的不良事件發生率 (62.3% vs. 67.5%)、嚴重不良事件發生率 (11.5% vs. 7.9%)、治療相關不良事件發生率 (5.7% vs. 4.4%) 與治療相關嚴重不良事件發生率 (0% vs. 0.9%) 亦無統計上顯著差異。 				

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資料可供參考。

五、成本效益

建議者提交一份國內藥物經濟學研究報告，評估 Fespixon 用於糖尿病足潰瘍治療之成本效益。建議者以馬可夫模型進行成本效用分析，模型中包含 6 種健康狀態 (未感染糖尿病足潰瘍、感染性糖尿病足潰瘍、初級癒合、壞疽、截肢後癒合，以及死亡)，介入策略為 Fespixon 併用標準照護，比較策略為標準照護，健康狀態轉移機率、藥費成本、相關治療成本以及生活品質效用值等參數則參考臨床試驗、國內外相關研究及專家意見等進行推估。基礎分析結果顯示，Fespixon 合併標準照護相較於標準照護具有較

低成本 (3,354 元) 以及可獲得較高效果 (0.04 QALYs)，Fespixon 合併標準照護是具有優勢之策略 (dominant strategy)，而機率敏感度分析顯示在願付價格為 83.9 萬元時，Fespixon 合併標準照護具有成本效益的機率為 50.4%。

本報告對於建議者之國內藥物經濟學研究報告主要疑慮包含(1)對於各項健康狀態轉移機率的推估未清楚說明資料來源及計算方式，(2)對於藥費成本的計算未清楚說明本土病人傷口面積的推估，且模型中設定的本案藥品價格低於本次建議價，以及(3)其他醫療成本的計算與假設未就引用國外研究進行本土外推性進行說明；因此，本報告綜合評估結果為品質受限。

六、財務衝擊

(一) 建議者參考相關資料推估糖尿病足潰瘍盛行人數，並參考專家意見假設 Wagner 第一、二級占比為 35%，以及自行推估本案藥品未來五年市占率為第一年 10%至第五年 70%，以此計算本案藥品未來五年使用人數為第一年 727 人至第五年 5,060 人、年度藥費(即為藥費財務影響)約為第一年 0.28 億元至 1.98 億，扣除降低截肢風險的花費後，總額財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 1.46 億元。

(二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為：

1. 目標族群推估：建議者參考專家意見假設糖尿病足潰瘍病人屬 Wagner 第一、二級的占比為 35%，本報告認為具有不確定性。
2. 市占率推估：因目前健保尚未給付用治療糖尿病足潰瘍的藥品，因此本報告預期本案藥品納入給付後之市占率應不會太低，故認為建議者設定之市占率可能低估。
3. 藥費推估：建議者僅計算病人發生潰瘍的單次治療藥費，但未考量病人癒合後仍可能復發，故本報告認為復發的治療藥費亦應納入計算。

(三) 本報告經校正相關參數後，推估本案藥品未來五年使用人數為第一年 2,153 人至第五年 4,996 人、年度藥費(即為藥費財務影響)約為第一年 1.01 億元至 2.35 億，扣除降低截肢花費後之總額財務影響約為第一年 0.93 億元至第五年 2.15 億元。而本報告針對不確定參數另有進行敏感度分析，分析結果詳見內文。

健保署台灣首發新藥核價專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 112 年 3 月份健保署台灣首發新藥核價專家諮詢會議建議本品納入之給付條件，及廠商建議價，更新財務影響推估，預估未來五年本品用藥人數約第一年 1,500 人至第五年 2,600 人，年度藥費 (即財務影響) 約為第一年 2,900 萬元至第五年 5,100 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
商品名	速必一乳膏（Fespixon cream）	-
主成分/含量	到手香萃取物 0.25%，積雪草萃取物 1%/克	-
劑型/包裝	乳膏劑	-
WHO/ATC 碼	D03AX14	-
主管機關許可適應症	糖尿病足部傷口潰瘍。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	於患部每日塗抹兩次，須完全覆蓋傷口。塗抹藥膏後以紗布覆蓋傷口潰瘍區域，並儘量保持患部通風。直至潰瘍完全癒合。	-
療程	持續塗抹至潰瘍完全癒合	-
每療程花費	擬訂中	-
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 111 年 3 月 24 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 111 年 3 月 24 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 111 年 3 月 24 日止，查無相關資料。

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。

【速必一乳膏】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 112 年 04 月 11 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

糖尿病足（diabetic foot）為糖尿病病人常見的併發症之一，根據國際糖尿病足工作小組（international working group on the diabetic foot, IWGDF）定義，糖尿病足為糖尿病病人因下肢神經病變及/或周邊血管病變導致足部出現潰瘍、感染或組織傷害[1]。造成糖尿病足部潰瘍的致病機轉，主要是感覺運動神經病變（Sensorimotor Polyneuropathy）與周邊動脈血管疾病（Peripheral Arterial Disease）。糖尿病神經病變一方面會導致感覺保護作用喪失，因無法正常察覺肢體末梢異常或不適感，而容易受傷；另一方面足部自主神經症狀會造成足部汗腺與油脂腺分泌減少，破壞皮膚先天保濕能力。皮膚變得乾燥便容易破損受傷與感染。周邊動脈血管病變加上糖尿病人持續性的高血糖狀態，導致血管內皮細胞失去功能及血管平滑肌異常。其他造成糖尿病足部潰瘍的致病原因包括過度的足底壓力以及反覆性創傷。前者在神經病變的狀況下影響運動神經與肌肉伸展，導致足部結構變形並產生異常足部壓力點，壓迫使足底軟組織破損，進而產生潰瘍；後者使足部軟組織反覆創傷，也容易引起潰瘍[2]。

根據統計，糖尿病足部潰瘍在糖尿病人族群的終生發生率介於 25% 至 34%[3,

4]。而在台灣，糖尿病足在第 1 型糖尿病病人族群之盛行率介於 1.0%至 2.5%，第 2 型糖尿病病人族群盛行率 1.03%至 1.36%[5,6]。而糖尿病足病人最後需要截肢的比例為 1.2%至 7.0%[3]。而若是發生糖尿病足部潰瘍的病人，據統計癒合後 1 年、3 年與 5 年復發率分別約為 40%、60%與 65%，也因此對於傷口癒合後的病人，臨床建議視為緩解 (remission) 而非治癒 (healed) [7]。糖尿病足部潰瘍的主要風險因子包括高齡、男性、吸菸、老繭等癒合組織、周邊神經病變、周邊血管病變、視覺受損、創傷、糖尿病史超過 10 年、HbA1c 大於 7.5%、下肢截肢病史以及終期腎病等[2, 3, 8-11]。IWGDF 也針對糖尿病足列出風險分級系統與對應建議追蹤區間，如表三[11]，而英國國家健康與照顧卓越研究院(The National Institute for Health and Care. Excellence, NICE)亦針對不同程度風險的病人建議追蹤區間，如表四[9]。

表三、IWGDF 糖尿病足風險評估與追蹤區間建議

分類	潰瘍風險	風險特徵	追蹤區間
0	極低	無 LOPS 且無 PAD	每年 1 次
1	低	LOPS 或 PAD	6 至 12 個月 1 次
2	中	LOPS 且 PAD，或 LOPS 且足部結構變形，或 PAD 且足部結構變形	3 至 6 個月 1 次
3	高	LOPS 或 PAD，且具下列至少 1 項條件： -足部潰瘍病史 -下肢截肢 (輕微或嚴重) -末期腎病	1 至 3 個月 1 次

LOPS, loss of protective sensation 喪失感覺保護作用；PAD, peripheral artery disease 周邊動脈病變

表四、NICE 糖尿病足風險評估與追蹤區間建議[9]

潰瘍風險	風險特徵	追蹤區間
低度	— 除癒合組織外無其他風險。	每年 1 次
中度	— 足部結構變形，或 — 神經病變，或 — 非嚴重性肢端缺血。	3 至 6 個月 1 次
高度	— 潰瘍病史，或 — 截肢病史，或 — 接受腎臟替代療法，或 — 神經病變且同時具非嚴重性肢端缺血，或 — 神經病變併有癒合組織且/或結構變形，或 — 非嚴重性肢端缺血合併癒合組織且/或結構變形。	無緊急顧慮時 1 至 2 個月 1 次； 具緊急顧慮時 1 至 2 週 1 次

潰瘍風險	風險特徵	追蹤區間
現有糖尿病足狀態	<ul style="list-style-type: none"> - 潰瘍，或 - 蔓延性感染症，或 - 嚴重肢端缺血，或 - 壞疽，或 - 疑似急性 Charcot 關節病變或足部原因不明紅腫發熱。 	即時治療

預防糖尿病足部潰瘍的發生，除規律回診追蹤足部健康狀況外，首重病人日常生活的衛教。衛教時應持續對病人強調穩定控制血糖是預防糖尿病足部潰瘍的基礎，其他的衛教內容包括每日自我檢測是否有紅腫熱痛或出現傷口、清潔足部並保持乾燥、適度修剪指甲與繭、避免赤足行走以及選擇寬鬆不造成足部壓迫的鞋款等[2, 8, 9, 11]。若評估有需要，可進一步選擇可降低足底壓力、具良好吸震能力、可降低足部組織剪力、可因應足部變形調整、強化足部穩定與支撐以及步行時可提供流暢力量轉移的治療性鞋具[2]。

糖尿病病人若於足部發現潰瘍傷口，應針對潰瘍部位進行詳細特徵描述以分類。目前主流的傷口分類方法有以傷口深度與組織壞死程度判斷的 Wagner 潰瘍分類系統，以及納入缺血與感染狀態的德州大學分類系統(The University of Texas diabetic wound classification system)，兩種分類系統如表五及表六[2, 12]。

表五、Wagner 潰瘍分類系統

分級	傷口
0	無開放性病灶，可能有足部結構變形或蜂窩性組織炎
1	表層潰瘍
2	潰瘍已侵犯到韌帶、肌腱、關節滑液囊或筋膜，但無膿瘍或骨髓炎
3	深層潰瘍且有膿瘍或骨髓炎
4	前足或足跟局部壞疽
5	足部廣泛性壞疽

表六、德州大學分類系統^a

Stage/Grade	0	1	2	3
A	表皮傷口，或癒合後傷口	淺層傷口，未影響肌腱、滑液囊或骨頭	傷口侵犯至肌腱或滑液囊	傷口侵犯至骨頭或關節
B	有感染	有感染	有感染	有感染

^a 表格參考：Boulton AJM, Whitehouse RW. The Diabetic Foot. [Updated 2020 Mar 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

Stage/Grade	0	1	2	3
C	有缺血	有缺血	有缺血	有缺血
D	有感染併缺血	有感染併缺血	有感染併缺血	有感染併缺血

確認傷口狀態後，接著必須針對傷口進行必要之處置。對於局部潰瘍傷口，NICE 指出標準照護包括以下幾個治療選項，並提出相關治療建議[9]：

- 傷口減壓
 - ◆ 對於神經病變、無缺血且未感染的前足或中足潰瘍傷口使用不可拆除式石膏給予足部減壓；若病人無法打石膏，先提供其他減壓輔具直到能夠打石膏。
 - ◆ 參考 NICE 的壓力性傷口治療指引，使用壓力分散輔具與照護策略讓壓力性潰瘍的發生風險降至最低。
 - ◆ 選擇傷口減壓輔具與敷料的使用時，應將傷口狀況、病人偏好以及醫療成本納入考量。
- 感染控制
 - ◆ 若懷疑發生傷口感染，應進行培養確認感染菌種，並選用合適的抗生素治療。
 - ◆ 若傷口深度很深或屬於慢性傷口，可能代表病人有骨髓炎的狀況。
- 缺血控制
- 傷口清創
 - ◆ 在醫院中清創處置應由跨專科足部照護小組執行。
 - ◆ 在社區中清創處置應由具相關訓練經驗的專業醫療照護者執行。
- 傷口敷料使用
 - ◆ 在跨專科照護小組建議下，可考慮在清創後使用負壓傷口療法（negative pressure wound therapy）促進傷口復原。
 - ◆ 在傷口癒合不佳且跨專科小組建議下，可考慮使用人工皮或人工組織作為標準照護的輔助治療

同時 NICE 建議不可使用電療、濃厚血小板凝膠、再生醫學材料、dalteparin、生長激素以及高壓氧療法治療無感染的糖尿病足部潰瘍。並且在考量病人接受治療的場域（醫院或社區）、整體健康狀況、傷口癒合情形下，制定合適的照護以及追蹤計畫。

IWGDF 傷口復原照護指引[11, 13]建議標準照護應做到以下項目：

- 由專業照護者規律評估傷口情形，頻率依傷口嚴重度、傷口病理、是否感染、滲液狀況與傷口照護模式而定。

- 由外科執行傷口清創、移除壞死組織與老繭，若有需要可重複執行。
- 依照傷口滲液狀況、維持傷口濕潤原則、病人舒適度與合理花費原則選用適當的敷料。
- 不可讓傷口持續浸泡，以避免傷口出現浸潤（maceration）。
- 考慮使用負壓傷口療法輔助手術後傷口癒合。

若傷口在 4 至 6 週後仍無法癒合，可考慮加上以下輔助治療選項：

- 含八硫酸基蔗糖（sucrose-octasulfate）成分的敷料用於感染且神經病變—缺血性但癒合狀況不佳的糖尿病足部潰瘍
- 含自體白血球、血小板與纖維蛋白的多層貼片用於可能有中度缺血的傷口。
- 胎盤膜移植（placental membrane allograft）用於可能有中度缺血的傷口。
- 全身性高壓氧療法用於血管重建後仍癒合困難的缺血性潰瘍傷口。

不建議使用以下治療選項輔助傷口癒合：

- 使用局部氧氣療法（topical oxygen therapy）以促進縮減傷口面積。
- 使用生物活性產品（膠原蛋白、生長激素或生物工程組織）治療神經病變潰瘍。
- 使用含銀或含抗生素敷料治療無感染的潰瘍傷口。
- 使用宣稱能透過改變物理環境以促進傷口癒合的療法，如電療、磁能治療、超音波或震波治療，來替代標準照護。
- 使用透過改變營養狀態以促進傷口癒合的療法，如蛋白質補充、維生素與稀有元素補充或促血管新生藥物等，來取代標準照護。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品速必一（Fespixon）乳膏 1.25%/克之有效成分為到手香萃取物（0.25%/克）以及積雪草萃取物（1%/克），由植物萃取而成。其成分可抑制 M1 巨噬細胞，活化 M2 巨噬細胞，轉換傷口微環境促進血管新生、纖維母細胞增生並產生胞外基質沉積，促進傷口癒合[14]。

本案藥品建議之用法用量為每日兩次完整塗抹覆蓋傷口，並以紗布覆蓋傷口潰瘍區域，直至傷口完全癒合。本案藥品於 2021 年取得我國藥品許可證，許可適應症為「糖尿病足部傷口潰瘍」[14, 15]。建議者本次申請健保給付之適應症與藥品許可證之適應症相同。

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistic Methodology）網站[16]，查詢本案藥品成分 *Plectranthus amboinicus* extract（到手香萃取物）以及 *Centella asiatica* extract（積雪草萃取物）後，前者尚未納入 ATC 分類表，後者之 ATC 分類碼為 D03AX14，屬 DERMATOLOGICALS/PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS/CICATRIZANTS/Other cicatrizants 類別，同屬「D03AX」者尚有其他 12 種成分^b，但未有其他同類成分取得「糖尿病足傷口潰瘍」之許可適應症。

於衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業網站[15]於適應症（藥品）部分以「糖尿病足」、「傷口」以及「潰瘍」等關鍵字查詢，未搜尋到其他藥品取得與本案藥品相同之許可適應症。

根據治療指引與臨床專家意見，目前對於糖尿病足部潰瘍的治療主要透過傷口清創、足部減壓、傷口護理照護以促進傷口癒合，並且避免傷口感染，除非傷口發生感染需要抗生素治療外，無特定可用於促進傷口癒合的藥品。而搜尋我國許可適應症網站，雖有可用於糖尿病足傷口感染的藥品，但針對無感染的糖尿病足潰瘍傷口照護則尚無許可品項。因此綜合參考臨床治療指引、藥品許可適應症以及現行健保給付規定等資訊，本案藥品用於糖尿病足部傷口潰瘍無其他療效參考品。

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 2022 年 3 月 24 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 3 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2022 年 3 月 24 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。

^b ATC 前五碼為 D03AX 的成分包括 cadexomer iodine、dextranomer、dexpanthenol、calcium pantothenate、hyaluronic acid、becaplermin、crlanomer、enoxolone、sodium chlorite、trolamine、Betulae cortex、Centella asiatica herba 以及 trafermin，共 13 種成分。

	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2022 年 2 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) [17]

至 2022 年 3 月 24 日止，查無本案藥品相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲) [18]

至 2022 年 3 月 24 日止，查無本案藥品相關評估報告。

(三) NICE (英國) [15]

至 2022 年 3 月 24 日止，查無本案藥品相關評估報告。另搜尋到一篇於 2015 年發表並於 2022 年更新之糖尿病足問題之預防與治療建議 (diabetic foot problems: prevention and management [NG19]) [9]，已於本報告疾病治療現況章節摘錄，不再重複說明。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

至 2022 年 3 月 24 日止，查無本案藥品相關評估報告。

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	Diabetic foot
Intervention	ON101 (到手香與積雪草萃取物)

Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機分派試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 24 日止，以 “diabetic foot”、“diabetes”、“ulcer”、“ON101”、“centella asiatica”以及“plectranthus amboinicus”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

在 PubMed、Embase 與 Cochrane library 等電子文獻資料庫進行搜尋並排除重複文獻，共獲得 13 篇文獻。進一步排除重複以及與本案無關之研究，共納入 1 篇以三期臨床試驗研究發表之文獻[20]。經搜尋臨床試驗登錄網站 clinicaltrials.gov，搜尋到一項在美國進行的雙盲設計賦形劑對照之第三期隨機分派臨床試驗(NCT04962139)，比較糖尿病足潰瘍病人使用本案藥品或藥膏賦形劑治療 20 週後傷口完全癒合的人數比例，此試驗預計於 2023 年 8 月完成[21]。

此外，在 ON101 第三期臨床試驗發表的文獻中提到，本案藥品另外曾進行兩項臨床試驗，其中一項招募了 24 名 Wagner 潰瘍分級第 3 級病人接受 ON101 乳膏治療 2 週，受試者平均傷口面積為 359 平方公釐（範圍 20 至 2352），受試者傷口在 2 週內平均縮小 20%[22]；另一項試驗招募 30 名 Wagner 潰瘍分級第 1 級病人接受 12 週 ON101 乳膏治療，平均傷口面積 577 平方公釐（範圍 303 至 1225），12 週治療後有 50%的受試者傷口獲得改善[23]。

以下重點摘錄 ON101 乳膏第三期臨床試驗[20]內容。

在一項多國多中心開放性操作之活性對照第三期隨機分派臨床試驗中，納入 20 至 80 歲糖尿病足病人，以一比一的比例隨機分派接受 ON101 或 Aqualcel Hydrofiber^c敷料治療。主要納入條件包括分派前 3 個月內 HbA1c 小於 12%、目標足之踝肱血壓指數（ankle brachial pressure index, ABI）0.8 以上、潰瘍傷口無感染、屬於 Wagner 潰瘍分類第 1 或 2 級且傷口大小介於 1 至 25 平方公分。主要排除條件包括傷口出現壞死、化膿或軟組織破口且無法進行清創、急性 Charcot 關節病變及隨機分派前四週內曾接受血管重建等。

^c 根據衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業網站查詢網站，此款敷料已取得我國許可證，效能限醫療器材管理辦法「親水性創傷覆蓋材(I.4018)」第一等級鑑別範圍。而根據健保特殊材料品項查詢網站，此品項須符合給付規定代碼 A217-3，並未包括糖尿病足部潰瘍之傷口照護。

受試者以一比一的比例隨機分派至 ON101 組或敷料組後，須持續 16 週，每 2 週回診一次進行換藥與傷口評估。ON101 組受試者須每天塗抹 2 次藥膏，藥膏須完全覆蓋傷口且厚度應小於 2 毫米；敷料組受試者則須依照指示以及傷口滲液情形每週替換 2 至 3 次。受試者可持續服用各類藥物，但不可在傷口使用其他含抗生素或抗菌劑之藥膏。受試者進入試驗後應每 2 週回診一次，直到傷口癒合、退出試驗或完成第 10 次治療結束訪視；並且於後續 12 週接受 4 次追蹤訪視，觀察療效持續與潰瘍復發情形。

主要療效指標為治療期間受試者傷口完全癒合的比例，完全癒合的定義指潰瘍傷口經獨立致盲評估者評估，連續兩次訪視均完全形成表皮覆蓋傷口。次要療效指標包括傷口達成完全癒合所需時間、傷口表面積變化百分比、傷口表面積癒合達 50% 的受試者人數比例以及目標傷口感染發生率。

研究共納入 236 名受試者，包括 175 名男性，平均年齡為 57.0 歲（標準差 10.9），平均 HbA1c 百分比為 8.1%（標準差 1.6%）。ON101 組與敷料組分別有 122 人與 114 人，兩組受試者在各項特徵上均無統計上顯著差異。受試者特徵資料如表七。

表七、ON101 第 III 期臨床試驗受試者特徵

	ON101 組 (n=122)	敷料組 (n=114)	整體 (N=236)
平均年齡 (y), mean (SD)	57.4 (10.6)	56.6 (11.3)	57.0 (10.9)
女性, n (%)	29 (23.8)	32 (28.1)	61 (25.8)
第二型糖尿病, n (%)	121 (99.2)	113 (99.1)	234 (99.2)
糖尿病病史十年以上, n (%)	67 (54.9)	77 (67.5)	144 (61.0)
HbA1c (%), mean(SD)	8.1 (1.5)	8.1 (1.8)	8.1 (1.6)
HbA1c > 9%, n (%)	32 (26.2)	32 (28.1)	64 (27.1)
高血壓病史, n (%)	78 (63.9)	73 (64.0)	151 (64.0)
心血管病史, n (%)	25 (20.5)	23 (20.2)	48 (20.3)
ABI 指數, mean(SD)	1.1 (0.2)	1.1 (0.1)	1.11 (0.1)
截肢病史, n (%)	56 (45.9)	60 (52.6)	116 (49.2)
Wagner 潰瘍分級 1 級, n (%)	29 (23.8)	23 (20.2)	52 (22.0)
Wagner 潰瘍分級 2 級, n (%)	93 (76.2)	91 (79.8)	184 (78.0)
潰瘍傷口面積(cm ²), mean(SD)	5.0 (4.4)	5.1 (4.7)	4.8 (4.4)
潰瘍傷口大於 5 cm ² , n (%)	33 (27.0)	36 (31.6)	69 (29.2)
潰瘍持續時間(mon), mean(SD)	7.2 (13.0)	7.3 (13.9)	7.15 (13.4)
潰瘍持續 6 個月以上, n (%)	36 (29.5)	35 (30.7)	71 (30.1)
足底潰瘍, n (%)	64 (52.5)	53 (46.5)	117 (49.6)
足底潰瘍接受減壓治療, n (%)	33 (51.6)	34 (64.2)	67 (57.3)

主要療效指標結果顯示，ON101 組經過 16 週治療後，有 74 名受試者(60.7%)的傷口達到完全癒合，敷料組為 40 人(35.1%)，勝算比(odds ratio, OR)為 2.84 (95% CI 1.66 至 4.84, $p < 0.001$)。而作為輔助分析的調整治療意向(modified intention to treat, mITT)分析結果也相似，ON101 組 118 名受試者中 73 人(61.9%)傷口達完全癒合，敷料組為 112 人中 38 人(33.9%)傷口完全癒合，勝算比 3.15 (95% CI 1.82 至 5.43, $p < 0.001$)。研究亦針對潰瘍持續時間(以 6 個月為切點)、潰瘍傷口大小(以 5 平方公分為切點)以及 HbA1c 基礎值(9%為切點)為變數進行次族群分析，其結果均偏好 ON101 組。

次要療效指標中，ON101 組達到半數受試者傷口完全癒合的所需時間為 98 天，而敷料組直到第 10 次訪視時達到傷口完全癒合者仍未達半數。傷口平均癒合面積(78.0% vs 78.0%)、第 10 次訪視時傷口面積癒合達 50%的人數比例(82.8% vs 86.0%)以及傷口感染發生率(4.9% vs 6.1%)均未達統計顯著。追蹤訪視期間，ON101 組的潰瘍復發人數為 15 人(20.3%)，敷料組為 7 人(17.5%)，同樣未達統計顯著 ($p = 0.81$)。各項療效指標結果如表八。

表八、ON101 第 III 期臨床試驗療效安全性指標結果

	ON101 組 (n=122)	敷料組 (n=114)	勝算比 (95% CI)	p 值
傷口完全癒合, n (%)	74 (60.7)	40 (35.1)	2.84 (1.66 至 4.84)	<0.001
HbA1C < 9%	50/90 (65.6)	33/82 (40.2)	2.81 (1.50 至 5.26)	<0.001
HbA1C \geq 9%	15/32 (46.9)	7/32 (21.9)	3.14 (1.04 至 9.50)	0.04
潰瘍面積 < 5 cm ²	55/88 (62.5)	31/77 (40.3)	2.46 (1.31 至 4.61)	0.005
潰瘍面積 \geq 5 cm ²	18/33 (54.5)	8/36 (22.2)	4.09 (1.42 至 11.80)	0.009
潰瘍持續時間 < 6 個月	62/86 (72.1)	36/79 (45.6)	3.07 (1.59 至 5.95)	<0.001
潰瘍持續時間 \geq 6 個月	12/36 (33.3)	4/36 (11.4)	3.99 (1.09 至 14.63)	0.04
傷口表面積變化(%), mean(SD)	-78.0 (42.6)	-78.0 (34.9)	NA	0.89
第 10 次訪視時傷口表面積縮小 50%, n(%)	101 (82.8)	98 (86.0)	0.80 (0.36 至 1.62)	0.53
傷口感染, n(%)	6 (4.9)	7 (6.1)	NA	0.78
潰瘍復發, n(%)	15/74 (20.3)	7/40 (17.5)	NA	0.81
不良事件發生人數, n(%)	76 (62.3)	77 (67.5)	NA	0.42
治療相關不良事件發生人數, n(%)	7 (5.7)	5 (4.4)	NA	0.77
嚴重不良事件發生人數, n(%)	14 (11.5)	9 (7.9)	NA	.039
治療相關嚴重不良事件發生人數, n(%)	0	1 (0.9)	NA	<0.48

安全性方面，ON101 組與敷料組分別有 76 人與 77 人在治療期間發生不良事件，並分別有 7 人與 5 人的不良事件可能與治療相關。ON101 組有 1 起嚴重

不良事件，病人因敗血性休克、急性腎衰竭與急性呼吸衰竭死亡，但與治療或潰瘍惡化無關；敷料組則是有 1 起骨髓炎嚴重不良事件與治療相關。

（五）建議者提供之資料

建議者共提供一篇本案藥品與 Aquacel Hydrofiber 親水性敷料對照之第三期臨床試驗結果[20]與 2 年追蹤數據，以及一項系統性文獻回顧報告，惟 2 年追蹤數據以及系統性文獻回顧報告為未公開資訊，故不於本報告摘述。

四、療效評估結論

（一）療效參考品

建議者此次申請本案藥品速必一（Fespixon）乳膏 1.25%/克納入健保給付用於治療「糖尿病足部傷口潰瘍」。

本報告經查詢我國許可上市藥品，未尋獲與本案藥品同樣核可用於相關許可適應症之品項。根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistic Methodology）網站，查詢本案藥品成分 *Plectranthus amboinicus* extract（到手香萃取物）以及 *Centella asiatica* extract（積雪草萃取物）後，前者尚未納入 ATC 分類表，後者之 ATC 分類碼為 D03AX14，屬 DERMATOLOGICALS/PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS/CICATRIZANTS/Other cicatrizants 類別，同屬「D03AX」者尚有其他 12 種成分，但未有其他同類成分取得「糖尿病足傷口潰瘍」之許可適應症。

因此本報告認為針對本案目標給付族群，目前尚未有臨床地位相似之健保給付藥品可作為療效參考品。

（二）主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2022 年 3 月 24 日止，未尋獲主要醫療科技評估組織針對本案藥品進行之評估報告。

（三）相對療效與安全性

經搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 等電子資料庫，針對本案藥品用於治療「糖尿病足部潰瘍」，本報告尋獲 1 項針對「Wagner 潰瘍分類第 1 或 2 級且傷口大小介於 1 至 25 平方公分」第三期隨機對照試驗結果發表的文獻。

此第三期臨床試驗為開放性活性對照試驗，對照組使用的治療為 Aquacel Hydrofiber 敷料，受試者須為傷口無感染、無關節病變且近期末接受血管重建。

納入的 236 名受試者中，122 名接受 ON101 治療，114 名接受敷料治療。經過 16 週治療以及 12 週追蹤後，ON101 組與敷料組的主要療效指標傷口完全癒合率分別為 60.7% 與 (35.1%)，勝算比 2.84 (95% CI 1.66 至 4.84, $p < 0.001$)，達統計顯著意義。但其他次要療效指標包括傷口表面積變化平均 (-78.0% : -78.0%, $p = 0.89$)、第 10 次訪視時傷口表面積縮小 50% 人數 (82.8% : 86.0%, $p = 0.53$)、傷口感染人數 (4.9% : 6.1%, $p = 0.78$) 以及潰瘍復發人數比例 (20.3% : 17.5%, $p = 0.81$) 均無統計上顯著差異。

治療相關不良事件 (7 人 : 5 人, $p = 0.77$) 與治療相關嚴重不良事件發生人數 (0 人 : 1 人, $p < 0.48$) 亦無統計上顯著差異。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

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

建議者提交一份藥物經濟學研究，採用健保署觀點評估 Fespixon 併用標準照護相較於標準照護用於糖尿病足潰瘍治療之成本效益。研究相關資訊如下：

項目	內容
分析方法	成本效用分析
目標族群	糖尿病足潰瘍 Wanger 第一級至第二級病人
介入策略	Fespixon 併用標準照護
比較策略	標準照護
模型架構	馬可夫模型，包含六種健康狀態（未感染糖尿病足潰瘍、感染性糖尿病足潰瘍、初級癒合、壞疽、截肢後癒合，以及死亡）
評估期間及週期	5 年、循環週期 1 個月
折現率	就成本與效果分別進行 3% 折現
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

此研究之療效數據主要來自 Fespixon 第三期臨床試驗以及國外文獻，建議者首先依據 Fespixon 第三期臨床試驗顯示之 Fespixon 相較於標準照護僅在癒合率具有統計差異，以此假設模型中兩組僅於「未感染性潰瘍」轉換至「癒合」的轉移機率具有差異。其餘轉移機率为參考國外研究統計之標準照護轉移機率，並以 Fespixon 第三期臨床試驗中求得勝算比 (ORR)，轉換為 1 個月的 ORR 計算介入組「未感染性潰瘍」轉換至「癒合」的轉移機率。Fespixon 藥費成本為參考 Fespixon 第三期臨床試驗，以台灣病患傷口大小中位數、平均癒合時間、使用數量以及每條價格推估每日藥費。其他醫療費用則參考 1 篇國內健保資料庫分析研究以及 1 篇國外研究，經對照同項目醫療成本後，以此比例將國外醫療費用轉換成國內費用。效用值則參考 1 篇國內研究以及國外研究。

基礎分析結果顯示，Fespixon 合併標準照護相較於標準照護具有較低成本（3,354 元）以及可獲得較高效果（0.04 QALYs），Fespixon 合併標準照護是具有優勢之策略（dominant strategy）。根據單因子敏感度分析結果，ORR、Fespixon 藥費以及未感染糖尿病足潰瘍發生感染之機率为較大影響參數。在機率性機率敏感度分析部分，經進行重複 10,000 次的抽樣，在願付價格設定為 83.9 萬元時，

Fespixon 合併標準照護相較於標準照護具有 50.4% 的機率符合成本效益；若願付價格設定為 251.7 萬元時，符合成本效益的機率則為 62.9%。在情境分析部分，將評估期間縮短為 1 年，Fespixon 合併標準照護仍為具有優勢之策略；若將 ORR 設定為 1.2，Fespixon 合併標準照護相較於標準照護具有較高成本以及較高效果，ICER 值為 1,580 萬元/QALY gained，Fespixon 合併標準照護為不具成本效益之選擇。

2. 查驗中心評論

對於建議者提出的國內藥物經濟學研究，本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，模型中的參數多有提供文獻來源，然部分參數與假設具有不確定性，且建議者亦未額外提供可操作之模型供驗證，因此本報認為品質受限；本報告相關評論如後：

- (1) 轉移機率部分，建議者陳述模型中轉移機率多為參考國外文獻，然於其轉移機率參數表中並未清楚標示每一轉移機率的參考資料來源及計算方式，且本報告檢視建議者陳述的文獻資料，也不易進行驗證；此外，由於評估期間設定為 5 年，病人存活會受其他死因影響，但建議者未將自然死亡率納入模型。而在反映國情部分，建議者未就相關參數進行說明與討論。
- (2) 藥費成本部分，建議者陳述依據本案藥品第三期臨床試驗以台灣病人傷口面積中位數以及試驗平均癒合時間推算每療程藥膏使用量，對此，本報告無法透過公開文獻驗證台灣病人傷口面積，而建議者也未額外提供不同族群病人傷口數據，亦未針對台灣病人與整體族群傷口面積之差異進行詳細說明。另外，若參考試驗整體病人傷口平均面積換算療程藥膏使用量，則會高於建議者原先假設，再者，模型中設定之本案藥品價格低於建議者本次提出之建議價。基於上述，本報告對於建議者的藥費成本推估具有較大疑慮。
- (3) 其他醫療成本部分，建議者於糖尿病足截肢與住院費用推估為參考 1 篇國內健保資料庫研究，其餘健康狀態醫療費用則參考 1 篇國外文獻，建議者經對照 2 篇文獻中同項目之治療費用，以此比例將國外費用轉換成國內費用，並考慮通貨膨脹以及換算成每個月費用。對此，本報告考量不同保險體系之照護方式及醫療成本應具有差異，故認為建議者以國外費用進行轉換的方式具有疑慮。
- (4) 撰寫報告部分，報告內文多項表格貨幣單位與文中敘述不一致。

(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 2022 年 3 月 14 日止，查無相關資料
PBAC (澳洲)	至 2022 年 3 月 14 日止，查無相關資料
NICE (英國)	至 2022 年 3 月 14 日止，查無相關資料
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 至 2022 年 3 月 14 日止，查無相關資料
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 共搜尋到 1 篇 相關文獻
建議者提供之資料	建議者未提供相關文獻

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)

至 2022 年 3 月 14 日止，查無相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2022 年 3 月 14 日止，查無相關評估報告。

3. NICE (英國)

至 2022 年 3 月 14 日止，查無相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2022 年 3 月 14 日止，查無相關評估報告。

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：diabetic foot 排除條件：無
Intervention	Fespixon (ON101)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 25 日止，以“diabetic foot”、“Fespixon”、“ON101”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

根據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋，共有 1 篇與 Fespixon 相關之經濟評估研討會摘要，內容摘要如後：

Su H 等人的 2021 年研究[26]，以健保署觀點比較 Fespixon 併用標準照護 (standard care，以下簡稱 SC) 相較於 SC 用於治療糖尿病足潰瘍 (diabetic foot ulcer, DFU) 之成本效益。建立之馬可夫模型包括六種健康狀態 (未感染 DFU、感染性 DFU、DFU 癒合、截肢、壞疽以及死亡)，評估期間為 5 年，循環週期為 1 個月，成本與效果之年折現率為 3%。各健康狀態之轉移機率為參考 Fespixon 第三期臨床試驗，成本與效用值則參考已發表文獻以及使用台灣健保資料庫進行分析。第三期臨床試驗結果顯示，Fespixon 併用 SC 相較於 SC 具有較高癒合率以及較短癒合時間，故基礎分析顯示 Fespixon 併用 SC 相較於 SC 具有較低總成本 (14,270 美元相較於 22,135 美元)，以及獲得較高 QALYs (3.565 QALYs 相較於 3.545 QALYs)，敏感度分析亦說明估計結果的穩健性。因此，Fespixon 與 SC 相比有更佳療效，且能帶來費用節省。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他相關成本效益資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據中華民國糖尿病學會 2019 年發表之臺灣糖尿病年鑑[5]，2000 年至 2014 年間，第二型糖尿病盛行個案併發糖尿病足比率，由 1.36%逐年減少至 1.05%，2014 年盛行個案數約為 2.3 萬人，年齡多位於 60 歲至 79 歲之間。足部感染以及截肢比率也呈現逐年下降的趨勢，足部感染比率由 96.26%下降至 94.94%，截肢比率則由 26.62%下降至 17.50%。而足部感染中，2014 年合併壞疽比率為 12.71%、骨髓炎比率為 45.83%、蜂窩組織炎/膿腫比率則為 59.77%。參考一篇國內健保資料庫研究[7]，採用 2001 年至 2015 年兩百萬歸人檔進行分析，患有糖尿病足潰瘍病人因糖尿病足住院天數中位數為 13 天，每年住院醫療費用從 2001 年的 926 美元，上升至 2015 年的 1,949 美元。

(二) 核價參考品之建議

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十七條之一，「在我國為國際間第一個上市，且具臨床價值之新藥，得自下列方法，擇一訂定其支付價格：一、參考市場交易價。二、參考成本計算法。廠商須切結所提送之成本資料無誤，且須經保險人邀集成本會計、財務及醫藥專家審議。三、參考核價參考品或治療類似品之十國藥價，且不得高於該十國藥價中位價。前項具臨床價值之範圍，包括增進療效、減少不良反應或降低抗藥性。」如上述，若本案藥品符合此項規定，且使用前兩項任一方法訂定支付價格，則不需核價參考品，若不符合本項規定或採用第三項訂定支付價格，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查本案藥品在 WHO ATC/DDD Index 2022 尚未有編碼[16]。本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證」查詢網頁[26]，以本案藥品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「糖尿病足部傷口潰瘍」為適應症關鍵字查詢，目前於我國未註銷之品項中，僅本案藥品具有此適應症。而在目前於我國健保已收載品項[27]，未具有已收載用於「糖尿病足部傷口潰瘍」之藥品。綜合上述，本報告認為本案無合適核價參考品。

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響，針對 Fespixon（以下簡稱本品）建議納入給付用於糖尿病足傷口潰瘍的治療，建議者預估未來五年（2023 年至 2027 年）本品使用人數為第一年 727 人至第五年 5,060 人，本品年度藥費約為第一年 0.28 億元至第五年 1.98 億元，由於本品臨床使用地位為新增關係，故藥費財務影響即為本品年度藥費。若考量因使用本品而減少後續截肢醫療費用之節省，總額財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 1.46 億元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 本品臨床使用地位

建議者表示，本品臨床使用地位為針對糖尿病足潰瘍病人 Wagner 第一級、第二級直接使用，現行無任何醫療科技適用於糖尿病足潰瘍病人，因此本品臨床使用地位為新增關係。

2. 符合適應症之病人數推估

建議者依據 2016 年至 2019 年健保資料庫，以糖尿病足潰瘍就醫病人占台灣總人數之比例，計算 2016 年至 2019 年糖尿病足潰瘍平均盛行率為 0.0884%，並參考國家發展委員會發布之人口推計報告[28]，以人口中推計結果為基礎，推估未來五年糖尿病足潰瘍盛行病人數為第一年 20,764 人至第五年 20,653 人。建議者進一步參考專家意見，假設糖尿病足潰瘍病人屬 Wagner 第一、二級占比為 35%，推估符合適應症之病人數為第一年 7,267 人至第五年 7,228 人。

3. 本品使用人數推估

建議者根據銷售市場假設本品未來五年市占率為第一年 10%至第五年 70%，本品使用人數為第一年 727 人至第五年 5,060 人。

4. 本品年度藥費

建議者根據本品第三期臨床試驗[20]，陳述台灣病人潰瘍面積中位數為 2.4 至 2.9 平方公分與平均數為 4.4 平方公分，以潰瘍面積相對應平均癒合時間 73 天保守假設一個完整療程使用本品數量為 4 條。建議者以本品建議支付價、每人每年使用 4 條推估本品年度藥費約為第一年 0.28 億元至 1.98 億元。

5. 被取代藥品年度藥費

由於本品臨床使用地位為新增關係，故無被取代藥品藥費。

6. 其他醫療費用

建議者認為使用本品痊癒的病人不會接受截肢，故以截肢費用作為可節省之其他醫療費用。建議者參考本品第三期臨床試驗中，台灣受試者完全癒合且後續無再復發之完全癒合率 50%，假設不需要接受後續截肢的比例。再依據健保資料庫計算截肢占糖尿病足潰瘍病人比例平均 13.96%，以及因糖尿病足截肢之醫療費用平均為 14.7 萬元，以此推估使用本品可節省之其他醫療費用為第一年節省 750 萬元至第五年節省 5,190 萬元。

7. 財務影響

本品臨床地位為新增關係，年度藥費即藥費財務影響，約為第一年增加 0.28 億元至第五年增加 1.98 億元；若考量其他醫療費用（可節省之截肢醫療費用），總額財務影響約為第一年增加 0.21 億元至第五年增加 1.46 億元。

8. 情境分析

建議者於情境分析之其他醫療費用，改計算使用本品可減緩潰瘍感染症狀而節省抗生素與清瘡費用。感染機率为參考本品第三期臨床試驗，對照組 90 人中有 5 人發生感染，假設使用本品可減少之感染機率为 5.56%，推估減少感染病人數為第一年 40 人至第五年 281 人。抗生素費用為軟組織感染與骨髓炎治療療程之加權費用，清瘡費用則為深部複雜創傷處理平均支付價格，合計抗生素與清瘡手術成本每人約為 5.4 萬元。建議者推估可減少之抗生素及清瘡費用約為第一年 220 萬元至第五年 1,500 萬元，總額財務影響約為第一年增加 0.26 億元至第五年 1.83 億元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚且多數有詳述緣由，惟對部分假設與參數存有疑慮。

本報告針對建議者財務影響假設及估算評論如下：

1. 本品臨床使用地位

糖尿病足潰瘍治療會依據潰瘍程度視情況處理感染、清瘡、減壓治療或接受外科手術[2]。本報告參考健保給付規定[27]，目前未具有已給付藥品用於糖尿病足潰瘍的治療，故本報告認為建議者預期本品臨床地位為新增關係應屬合理。

2. 符合適應症之病人數推估

建議者依據 2016 年至 2019 年健保資料庫，以糖尿病足潰瘍就醫病人數占總人口之平均盛行率 0.0884%，推估未來五年糖尿病足潰瘍盛行病人數為第一年 20,764 人至第五年 20,653 人。然本報告檢視建議者提交之財務影響計算過程，

2016 年至 2019 年糖尿病足潰瘍平均盛行率應為 0.0873%，若以此比率校正，盛行病人數則為第一年 20,503 人至第五年 20,393 人。參考中華民國糖尿病學會 2019 年發表之臺灣糖尿病年鑑[5]，2014 年第二型糖尿病盛行個案併發糖尿病足人數約為 2.3 萬人，本報告認為建議者於校正前後之盛行病人數應在可接受範圍。

建議者進一步參考專家意見，以糖尿病足潰瘍病人屬 Wagner 第一級至第二級比例 35% 估算符合適應症之病人數。依據建議者提交之建議給付規定，建議者並無針對病人足部潰瘍嚴重程度進行設限。本報告考量糖尿病足潰瘍較嚴重病人（Wagner 第三級至第五級），臨床會視情況處理感染、清創、減壓或藉由外科手術治療[2]，且目前仍缺少本品用於潰瘍屬 Wagner 第三級至第五級病人之療效證據，故本報告暫依建議者方式估算，並於後續進行敏感度分析。本報告推估符合適應症之病人數為第一年 7,176 人至第五年 7,137 人。

3. 本品使用人數推估

建議者預估本品未來五年市占率依序為 10%、25%、40%、55% 以及 70%。基於目前無與本品具有同等地位之治療藥品，本報告認為建議者可能低估本品初期市占率，故調整未來五年市占率為 30%、40%、50%、60% 以及 70%，推估本品使用人數為第一年 2,153 人至第五年 4,996 人。考量市占率具有不確定性，將於後續進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費

建議者根據本品第三期臨床試驗，以台灣病人潰瘍面積中位數、潰瘍面積相對應平均癒合時間 73 天，保守計算一個完整療程本品使用數量為 4 條，並以本品建議支付價、每人每年使用 4 條推估本品年度藥費。

本報告無法透過公開文獻驗證台灣病人潰瘍面積中位數，且建議者未額外提供第三期臨床試驗各族群潰瘍面積數據，若以試驗中整體族群潰瘍平均面積（4.8 平方公分）推算每療程本品使用數量為 4 至 5 條，故本報告認為建議者假設每療程使用數量應屬合理。然而，發生糖尿病足部潰瘍的病人，癒合後容易再次復發，據統計癒合後 0.5 年、1 年、3 年與 5 年累積復發率分別約為 20%、40%、60% 與 65%[7]。本品第三期臨床試驗中，本品治療組約 20% 病人癒合後再次復發，據此，本報告認為建議者未將復發納入計算可能低估本品年度藥費。本報告將再次復發納入考量，假設 20% 病人將在一年內因再次發生潰瘍而於當年度合計使用兩個療程，推估本品年度藥費約為第一年 1.01 億元至第五年 2.35 億元。

5. 被取代藥品年度藥費

由於本品臨床使用地位為新增關係，故無被取代藥品藥費。

6. 其他醫療費用

建議者認為使用本品痊癒的病人不會接受截肢，故以截肢費用作為可節省之其他醫療費用。建議者參考本品第三期臨床試驗中，台灣受試者完全癒合且後續無再復發之完全癒合率 50%，假設不需要接受後續截肢的比例。再依據健保資料庫計算截肢占糖尿病足潰瘍病人比例平均 13.96%，以及平均因糖尿病足截肢之醫療費用 14.7 萬，推估使用本品可節省之其他醫療費用。

本報告認為建議者透過健保資料庫應無法取得足潰瘍病人屬 Wagner 第一級至第二級進展至截肢的機率，此外，以第三期臨床試驗之台灣受試者短期追蹤數據，推估後續不需要額外截肢機率具有較大不確定性。據此，本報告參考建議者提供試驗兩年追蹤數據，經校正本品治療組與對照組的每年截肢發生率後，依建議者假設截肢費用，推估本品治療組相較於對照組可節省之醫療費用約為第一年節省 850 萬元至第五年節省 1,980 萬元。

7. 財務影響

本品臨床地位為新增關係，年度藥費即藥費財務影響，約為第一年增加 1.01 億元至第五年增加 2.35 億元；若考量其他醫療費用（可節省之截肢醫療費用），總額財務影響約為第一年增加 0.93 億元至第五年增加 2.15 億元。

8. 敏感度分析

(1) Wagner 第一級與第二級比例

考量目標族群 Wagner 第一級與第二級比例之不確定性，本報告參考建議者提交之專家意見進行敏感度分析。經調整比例為 25%（低推估），本品使用人數為第一年 1,538 人至第五年 3,569 人，藥費財務影響約為第一年 0.72 億元至第五年 1.68 億元，總額財務影響約為第一年 0.66 億元至第五年 1.54 億元。若調整比例為 45%（高推估），本品使用人數為第一年 2,768 人至第五年 6,424 人，藥費財務影響約為第一年 1.30 億元至第五年 3.02 億元，總額財務影響約為第一年 1.19 億元至第五年 2.77 億元。

(2) 本品市占率

考量本品市占率之不確定性，本報告以建議者假設進行敏感度分析。經調整市占率為第一年 10% 至第五年 70%，本品使用人數為第一年 718 人至第五年 4,996 人，藥費財務影響約為第一年 0.34 億元至第五年 2.35 億元，總額財務影響約為第一年 0.31 億元至第五年 2.15 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提交一份藥物經濟學研究，評估 Fespixon 併用標準照護相較於標準照護用於糖尿病足潰瘍治療之成本效益。在基礎分析結果，Fespixon 合併標準照護是具有優勢之策略；在情境分析部分，若縮短評估期間為一年，Fespixon 合併標準照護仍為具有優勢之策略；若將勝算比降低至 1.2，Fespixon 合併標準照護相較於標準照護之 ICER 值為 1,580 萬元/QALY gained，Fespixon 合併標準照護則不具成本效益。

在轉移機率部分，本報告未能就建議者推估之健康狀態轉移機率進行驗證，且建議者相關參數多引用國外文獻，但未就本土外推性提出說明。而在成本推估部分，模型中設定之本品藥價與建議支付價不一致，且建議者透過比例將國外醫療費用換成國內醫療費用，其是否能反映國內情形具有較大疑慮。

2. 目前加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 均尚未有相關評估報告。

3. 電子資料庫相關文獻搜尋，查獲一篇與本品相關之研究，研究結果顯示 Fespixon 與 SC 相比有更佳之療效，且能帶來費用的節省。

4. 財務影響

(1) 建議者推估本品使用人數為第一年 727 人至第五年 5,060 人，本品年度藥費約為第一年 0.28 億元至第五年 1.98 億元，由於本品臨床使用地位為新增關係，故藥費財務影響即為本品年度藥費。若考量因使用本品而減少後續截肢醫療費用之節省，總額財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 1.46 億元。

(2) 本報告於目標族群推估修正平均盛行率，其餘較大調整包括：調高本品市占率、納入再次發生潰瘍機率，以及調整其他醫療費用之截肢機率。本報告重新推估本品使用人數為第一年 2,153 人至第五年 4,996 人，本品年度藥費約為第一年 1.01 億元至第五年 2.35 億元，由於本品臨床使用地位為新增關係，故藥費財務影響即為本品年度藥費；若考量可節省之醫療費用，總額財務影響約為第一年 0.93 億元至第五年 2.15 億元。本報告另進行敏感度分析，經調整 Wagner 第一級與第二級比例，總額財務影響約為第一年 0.66 至 1.19 億元至第五年 1.54 至 2.77 億元；若調整本品市占率，總額財務影響約為第一年 0.31 億元至第五年 2.15 億元。

健保署台灣首發新藥核價專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 3 月份健保署台灣首發新藥核價專家諮詢會議討論，建議本品納入健保給付用於治療糖尿病足潰瘍，並進一步限縮建議給付條件內容。本報告依台灣首發新藥核價專家諮詢會議建議之給付條件，摘要如後表。

1.	限整形外科或皮膚科專科醫師使用。
2.	限用於糖尿病足傷口潰瘍(Wagner grade 2 級)，接受積極血糖控制及清創手術後，其治療最大傷口面積不超過 5cm ² ，且應符合下列所有條件，該傷口不得併用其他局部抗生素藥膏： <ul style="list-style-type: none"> (1) 糖尿病足部傷口潰瘍，傷口深及肌肉層且經抗生素藥膏或燙傷藥膏治療及使用傷口敷料 12 週後，該傷口癒合面積小於 50%。 (2) HbA1c < 12.0 %、albumin ≥ 2.5 g/dL。 (3) 治療前 ABI (Ankle Brachial Index) ≥ 0.9。
3.	每人每年限用 2 支。
4.	排除條件： <ul style="list-style-type: none"> (1) 急性發炎感染不穩定之傷口。 (2) 周邊動脈阻塞(peripheral artery disease, PAD)病人未施行經皮血管擴張術(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)治療者。
5.	需經事前審查核准後使用，應附有相隔 12 週清創前後照片、ABI 及 albumin 以及血糖控制前後之 HbA1c 資料。
6.	再次申請需加附前次治療後該傷口完全癒合之照片、HbA1c、ABI 及 albumin 資料。

根據更新後建議給付條件，其對於財務影響推估的主要差異如後表所示。

財務影響推估的主要差異		參數調整內容
本報告原計算情境	更新後計算情境	
Wagner grade 第 1、2 級	Wagner grade 第 2 級	經諮詢臨床專家，Wagner grade 第 2 級約佔 Wagner grade 第 1 至 2 級 65%；敏感度分析採 80%計算。

財務影響推估的主要差異		參數調整內容
本報告原計算情境	更新後計算情境	
不設限本品的治療線別	本品作為經抗生素藥膏或燙傷藥膏及敷料治療 12 週後仍癒合不佳(傷口癒合面積小於 50%)的後線治療	<ol style="list-style-type: none"> 參考 ON101 第三期試驗之敷料組的分析結果： <ol style="list-style-type: none"> 治療 16 週後的傷口完全癒合比例 35%：即 <u>65%</u> 病人無法完全癒合。 治療 16 週後的傷口面積縮小 50% 之比例 86%：即 <u>14%</u> 病人之傷口面積縮小 < 50%。 為此假設約 40% 病人經第一線治療 12 週仍癒合不佳，而須使用本品^a；而敏感度分析則以 <u>65%</u> 做計算。
<ol style="list-style-type: none"> 以平均傷口面積計算本品每次療程所需數量約 4 支。 另計算當年度約 20% 病人會因復發須接受兩次療程。 	每人每年限用 2 支本品	不再額外計算同年度復發病人數，僅以每人每年使用 2 支計算藥費。

據此，本報告重新計算未來五年（2024 年至 2028 年）本品用藥人數約第一年 550 人至第五年 1,280 人，本品年度藥費（即財務影響）約為第一年 1,100 萬元至第五年 2,500 萬元；另考量「市佔率^b」、「Wagner grade 第 2 級」、「治療 12 週後仍癒合不佳」等參數有較高不確定性，將予以調整成高推估並進行敏感度分析，重新計算的未來五年用藥人數分別為第一年 1,500 人至第五年 2,600 人，本品年度藥費(即財務影響)為第一年 2,900 萬元至第五年 5,100 萬元。

^a 40% ≈ (65% + 14%) / 2

^b 調高前三年本品市占率每年約 5% 至 10%，故未來五年市占率高推估分別為 40%、50%、55%、60%、70% (基礎分析為 30%、40%、50%、60%、70%)。

參考資料

1. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2020; 36(S1): e3268.
2. 沈惠民, 林東亮, 鍾進燈, 許惠恒. 糖尿病足之臨床評估與治療. *內科學誌* 2011; 22(4): 254-265.
3. Tai C-H, Hsieh T-C, Lee R-P, Lo S-F. Prevalence and Medical Resource of Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study for 2001–2015 in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021; 18(4): 1891.
4. Deborah J Wexler. Evaluation of the diabetic foot. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
5. 社團法人中華民國糖尿病衛教學會. 臺灣糖尿病年鑑 2019 第 2 型糖尿病: 社團法人中華民國糖尿病衛教學會; 2019.
6. 社團法人中華民國糖尿病衛教學會. 臺灣糖尿病年鑑 2020 第 1 型糖尿病: 社團法人中華民國糖尿病衛教學會; 2020.
7. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(24): 2367-2375.
8. Committee ADAPP. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021; 45(Supplement_1): S185-S194.
9. Excellence NifHaC. Diabetic foot problems: prevention and management [NG19]; 2019.
10. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2020; 36(S1): e3273.
11. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2020; 36(S1): e3266.
12. R.G. Frykberg. Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management. *American Family Physician* 2002; 66(9): 1655-1662.
13. Gerry Rayman, Prashant Vas, Ketan Dhatariya, et al. IWGDF Guideline on interventions to enhance healing of foot ulcers in persons with diabetes: International Working Group of the Diabetic Foot; 2019.
14. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review

- and Network Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021; 21(4): 216-223.
15. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. CLL-139: Acalabrutinib ± Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: ELEVATE-TN 4-Year Follow-up. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021; 21: S318-S319.
 16. ATC/DDD Index 2021. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2021. Accessed Mar 09, 2022.
 17. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 18. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Ascend: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(25): 2849-2861.
 19. Jacob A, Ghia P, Pluta A, et al. Acalabrutinib (Acala) vs Idelalisib plus Rituximab (IdR) or Bendamustine plus Rituximab (BR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): ASCEND Final Results. *British Journal of Haematology* 2021; 193(SUPPL 1): 141-142.
 20. Huang YY, Lin CW, Cheng NC, et al. Effect of a Novel Macrophage-Regulating Drug on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2021; 4(9): e2122607.
 21. 藥品給付規定 第九節 抗腫瘤藥物. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2021. Accessed Oct 21, 2021.
 22. The Pharmacokinetic Study of WH-1 Ointment in Subjects With Chronic Diabetic Foot Ulcers [NCT02353273]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02353273?term=ON101&draw=2&rank=6>. Published 2015. Accessed March 18, 2022.
 23. Clinical Evaluation of DCB-WH1 in Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers [NCT00709514]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00709514?term=WH-1&draw=2&rank=2>. Published 2008. Accessed March 22, 2022.
 24. Su H, Yang CY, Ou HT, Kuo S. PDB15 Cost-Effectiveness of a NOVEL Treatment for Diabetic Foot Ulcer Among Patients with Diabetes: A Modeling Study. *Value in Health* 2021; 24: S80.
 25. Tai CH, Hsieh TC, Lee RP, Lo SF. Prevalence and Medical Resource of

Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study for 2001-2015 in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(4):1891.

26. 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://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Mar 09, 2022.
27. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed Mar 09, 2022.
28. 中華民國人口推估(2020年至2070年). 國家發展委員會. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70>. Accessed Mar 09, 2022.

附錄

附錄一、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022年03月22日)		
#1	diabetic foot	17,681
#2	diabetes	863,329
#3	ulcer	274,689
#4	(diabetes) AND (ulcer)	16,327
#5	(diabetic foot) OR ((diabetes) AND (ulcer))	24,636
#6	ON101	1
#7	centella asiatica	1,010
#8	Plectranthus amboinicus	90
#9	(centella asiatica) AND (Plectranthus amboinicus)	2
#10	(ON101) OR ((centella asiatica) AND (Plectranthus amboinicus))	3
#11	((diabetic foot) OR ((diabetes) AND (ulcer))) AND ((ON101) OR ((centella asiatica) AND (Plectranthus amboinicus)))	2
納入篇數		1
EMBASE (搜尋日期：2022年03月22日)		
#1	'diabetic foot'/exp OR 'diabetic foot'	21,323
#2	'centella asiatica'	2,159
#3	'plectranthus amboinicus'	296
#4	#2 AND #3	15
#5	on101	4
#6	#4 OR #5	19
#7	'diabetes mellitus'	1,087,622
#8	'ulcer'	281,720
#9	#7 AND #8	18,008
#10	#1 OR #9	34,902
#11	#6 AND #10	5
納入篇數		1

Cochrane Library (搜尋日期：2022年03月24日)		
#1	diabetic foot	3,758
#2	diabetic ulcer	1,966
#3	centella asiatica	123
#4	plectranthus amboinicus	6
#5	ON101	4,007
#6	#1 OR #2	2
#7	#3 AND #4	6
#8	#5 OR #7	6
#9	#6 AND #8	6
納入篇數		1

附錄二、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2022.03.25	#1	diabetic foot	17,688
		#2	Fespixon OR ON101	1
		#3	#1 AND #2	1
Embase	2022.03.25	#1	diabetic foot	18,527
		#2	Fespixon OR ON101	4
		#3	#1 AND #2	3
Cochrane library	2022.03.25	#1	diabetic foot	3,758
		#2	Fespixon OR ON101	4
		#3	#1 AND #2	4
CRD	2022.03.25	#1	(diabetic foot) AND (Fespixon OR ON101)	0
INAHTA	2022.03.25	#1	(diabetic foot) AND (Fespixon OR ON101)	0