

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

成份 vancomycin 藥品針劑之部分市場。

表一、困難梭狀芽孢桿菌感染治療藥品之給付規定彙總表

<p>第 10 節 抗微生物劑 Antimicrobial agents</p> <p>10.8.其他 Miscellaneous</p> <p>10.8.1.Teicoplanin 及 vancomycin : (88/3/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.對其他抗生素有抗藥性之革蘭氏陽性菌感染。 2.病患對其他抗生素有嚴重過敏反應之革蘭氏陽性菌感染。 3.治療抗生素引起之腸炎(antibiotics-associated colitis)，經使用 metronidazole 無效者始可使用口服 vancomycin。 4.vancomycin 10 gm(溶液用粉劑)限骨髓移植病例使用。 5.其他經感染症專科醫師認定需使用者。
<p>10.8.8. Fidaxomicin(如 Dificid) : (103/9/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.限用於經第一線藥物 metronidazole 及 vancomycin 治療無效或復發，且細菌培養或毒素分析(toxin assay)報告證實為困難梭狀桿菌相關腹瀉 (<i>C. difficile</i>-associated diarrhoea, CDAD)，並經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者。 2.申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

2、目標病人群

建議者在推估目標病人群時，所引用困難梭狀芽孢桿菌感染(*Clostridium difficile* infection, 以下簡稱 CDI)發生率，其主要來自報告中所分析 2000 年至 2007 年台灣健保資料庫之結果，分析年度距今相差 13 至 20 年且報告中表示分析結果遠低於西方國家，作者於研究期間與合作醫院互動過程，推測可能是醫療人員在照護過程未考慮到困難梭狀芽孢桿菌及醫院設備沒有辦法檢驗，將使健保資料庫分析結果可能有被低估之虞，因此本報告認為此參數可能無法反應現今台灣 CDI 發生率。

另，許等人[8]指出 CDAD 主要是一種醫療照護相關疾病，因為發生地點大多在醫院、長期照護中心、日間照護機構，因此本報告認為建議者依人口中推估作為估算基礎，可能無法反應本品真正的目標病人群，另考量 65 歲以上老年 CDI 發生率較高[9]，且本品在成人與兒童的治療方式也不太相同，因此本報告改以 2015-2019 年健保資料庫中具困難梭狀芽孢桿菌感染相關腹瀉診斷碼 (ICD-9-CM : 008.45 或 ICD-10-CM : A04.7) 併有以 vancomycin 針劑藥品治療之病人數為基礎，再依病人年齡分為成人 (18 歲 (含) 以上) 與兒童 (18 歲以

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

下) 進行分析, 以迴歸模型預測未來五年 (2021 年至 2025 年) 成人之目標病人群為第一年約 1,100 人至第五年約 1,700 人, 及兒童之目標病人群為第一年約 26 人至第五年約 40 人, 加總後第一年約 1,100 人至第五年約 1,700 人。

3、本品使用人數

經諮詢臨床專家, 本品若納入健保給付於臨床之使用情形, 其表示因目前並無其他 vancomycin 成份之口服劑型, 若本品納入健保給付, 則 CDAD 且使用 vancomycin 針劑泡製後口服治療困難梭狀芽孢桿菌感染相關腹瀉的病人群將全部會轉換使用本品, 因此本報告認為建議者對本品市佔率之假設可能低估之虞。但考量本品市場滲透率受許多因素影響, 因此仍具高度不確定性, 且本報告難以驗證, 因此本報告暫依建議者之假設, 後續再將此參數依專家意見以敏感度分析呈現。

依建議者假設本品市場滲透率第一年為 50% 至第五年約 90% 推估未來五年本品使用人數, 成人為第一年約 540 人至第五年約 1,490 人, 及兒童為第一年約 13 人至第五年約 36 人, 加總後本品使用人數為第一年約 560 人至第五年約 1,520 人。

4、本品年度藥費

雖然 CDAD 好發於接受抗生素治療及免疫低下之病人群, 如 65 歲以上老人等, 但無法完全排除兒童接受本品之可能性, 因此建議者未考慮本品用於治療兒童之可能性外, 在本品年度藥費估算上, 只考慮成人之用法用量; 除此, 建議者在本品用法用量之推估上是依專家意見, 假設常規使用量及高劑量使用量進行推估, 但不管常規使用量與高劑量使用量均與 2020 年台灣感染症醫學會發表的「困難梭狀芽孢桿菌感染之成人患者的治療建議」之「首次復發」和「兩次以上復發」之用法用量略有不同, 考量學會所發表之指引將成為專科醫師主要治療參考來源, 因此本報告依指引之建議進行推估 (詳如表二)。另指引在本品用於兒童所建議的用法用量是以兒童體重作為估算基楚, 但考量兒童體重變異性很大, 易造成估算之偏差, 因此本報告採保守估計, 均依每次最大使用量及最大用藥天數進行推估。

除此, 本報告依據 2015-2019 年健保資料庫中困難梭狀芽孢桿菌感染相關腹瀉診斷碼 (ICD-9-CM: 008.45 或 ICD-10-CM: A04.7) 並使用 vancomycin 針劑藥品代碼進行分析成人與兒童之就診人次, 顯示在成人就診人次中約 14% 至 16% 是屬於「兩次以上復發」, 而兒童就診人次中約 0% 至 36% 是屬於「兩次以上復發」。因此本報告依上述推估未來五年成人與兒童屬 CDAD 之首次復發接受本品

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治療人次為第一年約 560 人次及第五年約 1,520 人次，而未來五年成人與兒童屬 CDAD 「兩次以上復發」接受本品治療人次為第一年約 120 人次至第五年約 340 人次。

綜合上述，推估未來五年成人與兒童屬 CDAD 之首次復發接受本品治療的年度藥費為第一年 270 萬元至第五年 730 萬元，成人與兒童屬 CDAD 之兩次以上復發接受本品治療的年度藥費為第一年 150 萬元至第五年 420 萬元，加總首次復發與兩次以上復發接受本品治療的本品年度藥費為第一年約 410 萬元至第五年約 1,150 萬元。

表二、2020 年台灣感染症醫學會發表的「困難梭狀芽孢桿菌感染之成人患者的治療建議」中成人與兒童於首次復發和兩次以上復發之 vancomycin 建議的用法用量

臨床症狀	成人	兒童
首次復發	本品 125mg 一天 4 次，持續使用 10 天	口服本品 125 mg (最大劑量) 一天 4 次，持續 10 天
兩次以上復發	Vancomycin extended regimen：即口服本品 125mg 一天 4 次，持續使用 14 天，然後口服本品 125 mg 一天 2 次，持續使用 7 天，後續每隔一天口服 125 mg，持續 7 天，接下來每三天一次口服 125 mg，持續 7-21 天 (總共 6-8 週)	Vancomycin extended regimen：口服本品 125 mg (最大劑量) 一天四次，持續 10-14 天，然後為 125 mg (最大劑量) 一天 2 次，持續一週 (7 天)，接續為 125 mg(最大劑量) 一天 1 次，持續一週 (7 天)，最後 125 mg (最大劑量)，每 2 天或 3 天 1 次，持續 2-8 週 (14-56 天)

5、整體財務影響

- (1) 情境一、若本品納入健保給付為新增關係，本品的年度藥費即為整體的財務影響，未來五年整體財務影響為第一年約 410 萬元至第五年約 1,150 萬元。
- (2) 情境二：若本品納入健保給付，將取代同成份 vancomycin 藥品針劑之部分市場。

A、取代藥品年度藥費：本品將可能取代同成份 vancomycin 藥品針劑之部分市場，由於 vancomycin 藥品針劑泡製一般建議是 25 mg/ml (500 mg/vial 加 20 ml 生理食鹽水 (normal saline) 進行配製)，每次喝 5 ml，即與口服劑型 125 mg 規格量相同，同時配製完成溶液可於冰箱 2-8 度保存 14 天，因此本報告假設

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

vancomycin 成分 500 mg 針劑將取代 4 顆本品 125 mg 規格量，再依 vancomycin 500 mg 含量之針劑製劑之健保給付價推估取代藥品之年度藥費為第一年約 70 萬元至第五年約 200 萬元。

B、整體財務影響：本報告將本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，推估未來五年整體財務影響為第一年約 340 萬元至第五年約 950 萬元。

6、敏感度分析

由於本品市場滲透率之參數具有高度不確定性，本報告依專家意見假設全部目標病人群將使用本品，推估未來五年本品使用人數，成人為第一年約 1,100 人至第五年約 1,700 人，及兒童為第一年約 26 人至第五年約 40 人，加總後本品使用人數為第一年約 1,100 人至第五年約 1,700 人。

未來五年成人與兒童屬 CDAD 之首次復發接受本品治療的年度藥費為第一年 530 萬元至第五年 810 萬元，成人與兒童屬 CDAD 之兩次以上復發接受本品治療的年度藥費為第一年 300 萬元至第五年 470 萬元，加總首次復發與兩次以上復發接受本品治療的本品年度藥費為第一年約 830 萬元至第五年約 1,280 萬元，而兩種情境預估之財務影響如下：

- (1) 情境一、若本品納入健保給付為新增關係，則本品的年度藥費即為整體的財務影響，未來五年整體財務影響為第一年約 830 萬元至第五年約 1,280 萬元。
- (2) 情境二：若本品納入健保給付，將取代同成份 vancomycin 藥品針劑之部分市場，本報告將本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，推估未來五年整體財務影響為第一年約 690 萬元至第五年約 1,060 萬元。

藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2021 年 2 月健保署藥品專家諮詢會議紀錄結論，以本品初核價格更新財務影響推估如下：

- (1) 情境一：若本品納入健保給付為新增關係，本品的年度藥費即為整體的財務影響，未來五年整體財務影響為第一年約 211 萬元至第五年約 586 萬元。
- (2) 情境二：若本品納入健保給付，將取代同成份 vancomycin 藥品針劑之部分市場，當本品的年度藥費扣除被取代藥品年度藥費後，未來五年整體財務影響為第一年約 142 萬元至第五年約 394 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 國家發展委員會. 國家發展委員會人口推估查詢系統. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/queryList.aspx?uid=59&pid=59>. Published 2020. Accessed June 16, 2020.
2. 魏孝倫, 邱乾順, 魏嵩璽, et al. 台灣困難梭狀桿菌流行狀況之研究計畫 (DOH98-DC-2014). 台北市: 衛生福利部疾病管制署; 2009.
3. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018; 66(7): e1-e48.
4. McFarland LV, Beneda HW, Clarridge JE, Raugi GJ. Implications of the changing face of Clostridium difficile disease for health care practitioners. *American Journal of Infection Control* 2007; 35(4): 237-253.
5. Wu K-S, Syue L-S, Cheng A, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of Clostridioides difficile infection in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2020; 53(2): 191-208.
6. 台灣諾華股份有限公司. 萬克黴"山德士"凍晶注射劑仿單. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=02025967&Seq=004&Type=9>. Published 2013. Accessed June 16, 2020.
7. 鄭惠欣. 實證藥學—以實證手法探討使用不同抗生素治療困難梭狀桿菌感染所致腹瀉之臨床效益. 高雄市立小港醫院. http://www.kmsh.org.tw/edu/st_paper/%E6%B8%AF%E9%86%AB%E8%97%A5%E8%A8%8A%E7%AC%AC%E4%BA%8C%E5%8D%81%E4%B8%80%E5%8D%B7%E7%AC%AC%E4%B8%89%E6%9C%9F.pdf. Published 2018. Accessed June 16, 2020.
8. 許盛榮, 陳英貞, 林明興. 困難梭狀芽孢桿菌感染的診斷與治療. *家庭醫學與基層醫療* 2016; 31(1): 2-8.
9. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2010; 31(5): 431-455.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、2020 年台灣感染症醫學會針對困難梭狀芽孢桿菌感染之成人患者的治療建議

Clinical Condition	Recommendation	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
First episode	Metronidazole 500 mg tid PO for 10 days	Strong/High (1A)
	Vancomycin 125 mg qid PO for 10 days	Strong/High (1A)
	Fidaxomicin 200 mg bid PO for 10 days	Weak/High (2A)
First recurrence without risk factors	Vancomycin 125 mg qid PO for 10 days, (especially when metronidazole was used for the first episode)	Strong/Moderate (1B)
	Fidaxomicin 200 mg bid PO for 10 days, (especially when vancomycin was used for the first episode)	Weak/Moderate (2B)
	Teicoplanin 100–200 mg bid PO for 10 days, (especially when vancomycin was used for the first episode)	Weak/Low (2C)
First recurrence with risk factors for subsequent recurrences	Treat as first recurrence without risk factors if previously not treated with a standard 10-day course of vancomycin, fidaxomicin, or teicoplanin	Weak/Low (2C)
	Vancomycin extended regimen: 125 mg qid PO for 14 days, then 125 mg bid PO for 7 days, 125 mg qd PO for 7 days, 125 mg qod PO for 7 days, 125 mg q3d PO for 7–21 days (a total of 6–8 weeks)	Weak/Low (2C)
	Fidaxomicin extended regimen: 200 mg bid PO for 5 days, then 200 mg qod PO for 20 days (on day 7–25)	Weak/Moderate (2B)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

Clinical Condition	Recommendation	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Second and subsequent recurrences	Vancomycin extended regimen: 125 mg qid PO for 14 days, then 125 mg bid PO for 7 days, 125 mg qd PO for 7 days, 125 mg PO qod for 7 days, 125 mg q3d PO for 7–21 days (a total of 6–8 weeks) if vancomycin extended regimen was not previously used	Strong/Moderate (1B)
	Fidaxomicin extended regimen: 200 mg bid PO for 5 days, then 200 mg qod PO for 20 days (on day 7–25) if fidaxomicin extended regimen was not previously used	Weak/Low (2C)
	Teicoplanin 100–200 mg bid PO for 10–14 days if teicoplanin was not previously used	Weak/Very low (2D)
	Adjunctive fecal microbiota transplantation (FMT)	Strong/Moderate (1B)
Severe	Vancomycin 125 mg qid PO for 10 days	Strong/High (1A)
	Fidaxomicin 200 mg bid PO for 10 days	Weak/High (2A)
	Teicoplanin 200 mg bid PO for 10 days	Weak/Low (2C)
Fulminant	Vancomycin 125–500 mg qid PO plus metronidazole 500 mg q8h intravenous	Strong/Low (1C)
	Vancomycin 125–500 mg qid PO plus vancomycin 0.25–1 gm bid-qid per rectum	Weak/Very low (2D)
	Prompt surgical evaluation	Strong/Low (1C)

CDI: *Clostridioides difficile* infection; PO: per oral; tid: three times per day; qid: four times per day; bid: twice per day; qd: once per day; qod: every other day; q3d: every 3 days; FMT: fecal microbiota transplantation; q8h: every 8 h.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄二、2020 年台灣感染症醫學會針對困難梭狀芽孢桿菌感染之兒童的治療建議

Clinical Condition	Recommendation	Pediatric Dose	Maximum Dose	Strength of Recommendation/Quality of Evidence
First episode or first recurrence, non-severe	Metronidazole PO for 10 days	7.5 mg/kg/dose tid or qid	500 mg tid or qid	Weak/Low (2C)
	Vancomycin PO for 10 days	10 mg/kg/dose qid	125 mg qid	Weak/Low (2C)
First episode, severe or fulminant	Vancomycin PO or PR for 10 days, with or without metronidazole IV for 10 days	10 mg/kg/dose tid or qid	500 mg qid	Strong/Moderate (1B)
		10 mg/kg/dose q8h	500 mg q8h	Weak/Low (2C)
Second or subsequent recurrences	Vancomycin extended regimen ³ OR			Weak/Low (2C)
	Adjunctive fecal microbiota transplantation (FMT)			Weak/Very low (2D)

CDI: *Clostridioides difficile* infection; PO: per oral; tid: three times per day; qid: four times per day; PR: per rectum; IV: intravenous; q8h: every 8 h.

³ Vancomycin extended regimen: vancomycin 10 mg/kg with maximum dose of 125 mg 4 times per day for 10–14 days, then 10 mg/kg with maximum dose of 125 mg 2 times per day for a week, then 10 mg/kg with maximum dose of 125 mg once per day for a week, and then 10 mg/kg with maximum of 125 mg every 2 or 3 days for 2–8 weeks.