

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Taigexyn Capsule 250mg

學名：Nemonoxacin Malate

事由：

本案經藥品專家諮詢會議與藥品共同擬訂會議審議，決議以 moxifloxacin (Avelox) 為核價參考品，按療程劑量比例法核算支付價予以收載。

醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)於 2017 年 3 月再次接獲健保署公文，針對廠商參考成本計算法，申請修改給付價格，以及台灣感染症醫學會提供之給付規定建議，協助進行醫療科技評估作業。基於本中心已於 2015 年 2 月完成完整之評估報告一份，此次將以補充報告格式，重點彙整 2015 年 1 月至今之實證資料，輔以更新之經濟評估結果，以供委員參考。

完成時間：民國 106 年 05 月 25 日

### 評估結論

#### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2017 年 4 月 27 日止，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 等機構，分別鍵入關鍵字“nemonoxacin”與“taigexyn”，並未搜尋到任何資料。

#### 2. 本報告在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“nemonoxacin”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之臨床試驗、系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 34 筆發表於 2015 至 2017 年間之資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入一篇發表於 2015 年的第二期臨床試驗，和一篇發表於 2016 年的研討會摘要進一步彙整。前者由中國科學技術部創新新藥發展計畫支持，太景生物科技公司提供試驗用藥，後者則由太景生物科技公司支持完成。

- (1) Liu 等人於 2015 年 9 月份在「微免與感染雜誌」發表的文獻，研究主題為「一項隨機分派、雙盲、多中心之第二期臨床試驗 - 比較口服 nemonoxacin 與口服 levofloxacin 在治療社區性肺炎病人的療效與安全性表現」。試驗主要收納年齡 18 至 70 歲，經臨床/實驗室診斷為輕至中度社區性肺炎病人。主要療效指標為 test-of-cure(TOC)訪視時評估之臨床反應率，次要療效指標為細菌學反應率等。所有受試者以 1:1:1 比例被隨機分派至 nemonoxacin 500mg 組、nemonoxacin 750mg 組以及 levofloxacin 500mg 組。試驗藥品每天服用一次，持續 7 至 10 天。分析結果顯示，針對全分析集族群，主要療效指標臨床反應率在三組的結果分別為 93.3% vs. 87.3% vs. 88.5% (nemonoxacin 500mg vs. nemonoxacin 750mg vs. levofloxacin 500mg)，三組表現並無顯著差異。
- (2) Cheng 等人在美國胸腔學會(The American Thoracic Society, ATC)2015 年年會發

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表的摘要，主題為「口服 nemonoxacin 在治療社區性肺炎的療效與安全性：一項與 levofloxacin 比較之隨機分派、雙盲、多中心第三期臨床試驗中的台灣受試者的次族群分析」。該試驗為一隨機分派、雙盲、活性對照(active-controlled)、多中心之第三期臨床試驗，目的係評估 nemonoxacin 用於治療社區性肺炎病人的療效及安全性表現。試驗主要納入 532 位輕至中度社區性肺炎病人，以 2:1 的比例，隨機分派至口服 nemonoxacin 500mg 組(357 人)或 levofloxacin 500mg 組(175 人)。受試者每天服用試驗藥品一次，持續 7 至 10 天。在結果部分，兩組的臨床治癒率(clinical cure rates)分別為 94.3%與 93.5% (rate difference 0.9%；95% CI 3.8% to 5.5%)。在台灣，共有 91 位病人接受隨機分派(nemonoxacin 組 60 人，levofloxacin 組 31 人)。兩組的臨床治癒率分別為 94.5%與 92.6% (rate difference 2.0%；95% CI 9.6% to 13.5%)。

### 3.財務影響

本報告認為建議者的財務分析整體而言架構清楚，相關參數之定義及假設皆有詳細描述，但醫院門診及診所使用 Quinolone 處方比率具有不確定性，另人口推估資料未更新。本報告依建議者對於目標族群之定義，重新估算目標族群人數，及使用本中心經健保資料庫分析後之新品項 Quinolone 使用比率之參數進行估算，預估本品納入健保給付後未來 5 年之使用人數，第 1 年約 3,500 人至第 5 年約 1 萬 5 千人；新情境藥費第 1 年約 1,268 萬元至第 5 年約 5,348 萬元；而各年度財務影響第 1 年約 1,145 萬元至第 5 年約 4,827 萬元。

敏感度分析：若將患者數增幅 50%時，財務影響為第 1 年約 1,723 萬元至第 5 年約 7,241 萬元；若將比較品以仿單之用法用量(原以取代藥品之平均組合價)進行估算之財務影響為第 1 年約 905 萬元至第 5 年約 3,807 萬元；若將患者數增幅 50%並將比較品以仿單之用法用量進行估算之財務影響為第 1 年約 1,358 萬元至第 5 年約 5,710 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

### 一、背景

本案申請藥品 nemonoxacin (Taigexyn<sup>®</sup>)於 2014 年 12 月獲得我國上市許可適應症，用於「治療成人對 nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎」。廠商在同一時間申請健保給付。醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)接獲健保署委託進行醫療科技評估作業，並於 2015 年 2 月完成評估報告一份。

本案經藥品專家諮詢會議與藥品共同擬訂會議審議，決議以 moxifloxacin (Avelox)為核價參考品，按療程劑量比例法核算支付價予以收載。惟委員「基於本案藥品較氟喹諾酮類抗生素(fluoroquinolone)有較好之抗菌活性、較不會誘導產生抗藥性之特性，以及對於新型抗微生物劑的保護」，認為本案藥品應置於後線治療使用，相對應於適應症之第一線使用建議，有所不同，建請感染症醫學會進一步表示意見。

本中心於 2017 年 3 月再次接獲健保署公文，針對廠商參考成本計算法，申請修改給付價格，以及台灣感染症醫學會提供之 nemonoxacin 給付規定建議，協助進行醫療科技評估作業。基於本中心已於 2015 年 2 月完成完整之評估報告一份，此次將以補充報告格式，重點彙整 2015 年 1 月至今之實證資料，輔以更新之經濟評估結果，以供委員參考。

### 二、療效評估

#### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

##### (1) CADTH/pCODR[1]

2017 年 4 月 27 日，在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“nemonoxacin”，未查獲任何資料。如果將關鍵字修改為“taigexyn”，亦未獲得任何資料。

##### (2) PBAC[2, 3]

2017 年 4 月 27 日，在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑[2]，鍵入關鍵字“nemonoxacin”，未搜尋到任何資料。之後，我們進一步在澳洲衛生福利部網頁[3]，再次鍵入“nemonoxacin”與“taigexyn”等關鍵字，仍舊未搜尋到任何資料。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (3) NICE[4]

2017年4月27日，在NICE網頁，鍵入關鍵字“nemonoxacin”，並未得到任何資料。如果將關鍵字修改為“taigexyn”，亦未獲得任何資料。

### (4) SMC[5]

2017年4月27日，在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，並未獲得任何資料。如果將關鍵字修改為“taigexyn”，亦未獲得任何資料。

## 2. 歐洲藥物管理局[6](EMA)與美國食品藥物管理局[7](US FDA)審查資料

在歐洲藥物管理局網頁之“European public assessment reports” [6]頁面，鍵入關鍵字“nemonoxacin”或“taigexyn”，並未搜尋到任何審查報告。如果進入整個官網內搜尋，當鍵入關鍵字“nemonoxacin”，獲得9筆資料，文章主題包含「Tavaic(levofloxacin)的評估」、「多重抗藥性的研究與相關抗菌藥物研發的報告」等<sup>1</sup>，並無與本案藥品直接相關之內容可以參考。

在美國食品藥物管理局網頁之“FDA Approved Drug Products” [7]頁面，鍵入關鍵字“nemonoxacin”或“taigexyn”，並未搜尋到任何審查報告。如果進入整個官網內搜尋，鍵入關鍵字“nemonoxacin”或“taigexyn”後，亦未尋獲任何資料。

## 3. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋Cochrane Library/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	<u>納入條件：</u> 適合門診治療之輕度社區型肺炎病人。
------------	-----------------------------------

<sup>1</sup> 9筆資料中，包含5筆以德文呈現之資料無法閱讀。另外4筆資料分別為前述兩個主題重複刊登之文章。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	排除條件： 無
Intervention	nemonoxacin
Comparator	未設定
Outcome	未設定
Study design	(1) 系統性文獻回顧與統合分析類文獻。 (2) 臨床試驗類文獻。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 4 月 27 日，以 (nemonoxacin) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

### (2) 搜尋結果

#### A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，得到 10 筆資料，皆屬臨床試驗類(trials)文獻。其中，有三篇[8-10]發表於 2015~2016 年間。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有一篇[10]分析台灣受試者的研討會摘要被納入進一步彙整。排除之兩篇[8, 9]研究，主題皆為 nemonoxacin 用於健康中國人之藥物動力學試驗結果。

總結在 Cochrane Library 的搜尋結果，共納入一篇研討會摘要進一步彙整。

#### B. PubMed

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，共得到 41 筆資料。當進一步設限文獻發表年代介於 2015 至 2017 年間者，則獲得 10 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，僅有一篇[11]第二期臨床試驗與本案研究主題相符，被納入進一步彙整。所排除者，皆為藥物動力學相關之研究。

總結在 PubMed 的搜尋結果，共納入一篇第二期臨床試驗進一步彙整。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### C. EMBASE

在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，共得到 99 筆資料。當進一步設限研究對象為人類、以英文發表於 2015~2017 年間者，則獲得 21 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未納入任何研究。所排除者包含，與 Cochrane Library 及 PubMed 搜尋結果重複者、藥物動力學研究、抗生素研發的研究、嚴重感染的流行病學研究等。

總結在 EMBASE 的搜尋結果，並未納入任何研究進一步彙整。

### D. 電子資料庫搜尋總結

針對 nemonoxacin 用於「治療成人對 nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“nemonoxacin”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之臨床試驗、系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 34 筆發表於 2015 至 2017 年間之資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入一篇發表於 2015 年的第二期臨床試驗，和一篇發表於 2016 年的研討會摘要進一步彙整。前者由中國科學技術部創新新藥發展計畫支持，太景生物科技公司提供試驗用藥，後者則由太景生物科技公司支持完成。

這兩篇研究的重點內容摘要如下，惟基於系統性文獻搜尋可能產生的各種偏差，解讀結果時宜謹慎。

#### 臨床試驗類[11]

Liu 等人於 2015 年 9 月份在「微免與感染雜誌<sup>2</sup>」發表的文獻，研究主題為「一項隨機分派、雙盲、多中心之第二期臨床試驗 - 比較口服 nemonoxacin 與口服 levofloxacin 在治療社區性肺炎病人的療效與安全性表現」。

試驗主要收納年齡 18 至 70 歲，經臨床/實驗室診斷為輕至中度社區性肺炎病人<sup>3</sup>。主要療效指標為 test-of-cure(TOC)訪視評估之臨床

<sup>2</sup> 「微免與感染雜誌(Journal of Microbiology, Immunology and Infection)」係為台灣微生物醫學會、中華民國免疫學會、台灣感染症醫學會以及台灣寄生蟲學會之官方期刊。

<sup>3</sup> 排除之病人包括患有其他肺部疾病者、心理疾病、嚴重肺炎、免疫狀態不全者、進入試驗前兩週曾使用過喹諾酮類抗

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

反應率<sup>4</sup>，次要療效指標為細菌學反應率等。

所有受試者以 1:1:1 比例被隨機分派至 nemonoxacin 500mg 組、nemonoxacin 750mg 組以及 levofloxacin 500mg 組。試驗藥物每天服用一次，持續 7 至 10 天。

試驗結果顯示，共有 192 位來自中國 21 個臨床試驗中心之受試者進入試驗。各組受試者之年齡<sup>5</sup>、性別、吸菸/飲酒史相近，最常見之共病為高血壓(5.0 至 7.1%)。針對全分析集<sup>6</sup>(full analysis set)的分析結果，三組受試者使用試驗藥物的時間相近，平均約為 9.4 天(範圍 7.7 至 11.1 天)。

分析結果顯示，針對全分析集族群，主要療效指標臨床反應率在三組的結果分別為 93.3% vs. 87.3% vs. 88.5% (nemonoxacin 500mg vs. nemonoxacin 750mg vs. levofloxacin 500mg)，三組表現並無顯著差異。亦即，nemonoxacin 500mg 與 750mg 的療效表現不劣於 (noninferior to) levofloxacin 500mg。依據計劃書族群<sup>7</sup>(per protocol set)的分析也有方向一致的結果。在次要療效指標細菌學反應率部分，三組的成功率分別為 83.3% (15/18) vs. 83.3% (15/18) vs. 80.0% (16/20)<sup>8</sup>。與治療相關的不良事件發生率三組表現相近，分別為 30.6% vs. 35.6% vs. 25.0% (p>0.05)。這些不良事件多屬輕度與暫時性，主要為胃腸道相關症狀。

表一、Nemonoxacin 第二期臨床試驗主要療效指標結果[11]

	Levofloxacin 500mg	Nemonoxacin 500mg			Nemonoxacin 750mg		
	N (%)	N (%)	Treatment difference(%)	P (95% CI)	N (%)	Treatment difference(%)	P (95% CI)
全分析集	46 (88.5)	56(93.3)	4.9	0.569 (-5.86, 15.61)	48 (87.3)	-1.2	0.71(-13.56, 11.18)
依計劃書族群分析	40 (88.9)	53(93.0)	4.1	0.851 (-7.23, 15.42)	46 (93.9)	5.0	0.62 (-6.39, 16.36)

生素者、肝腎功能異常者等。

<sup>4</sup> 此處 test-of-cure 訪視係指接受治療後第 7-10 天的訪視。臨床反應(clinical response)的分析係依據病人的肺炎病徵和症狀評估，分為三類：臨床治癒(clinical cure)定義為所有肺炎的病徵和症狀都完全消失(complete resolution)，或者，恢復至治療前的狀態；臨床失敗(clinical failure)定義為治療後所有肺炎的病徵和症狀都持續或加重，或者，有其他肺炎相關的症狀出現，和/或使用其他治療肺炎之抗菌藥物；無法評估(unevaluable)定義為治療後的數據缺失，或者，使用本試驗不允許之其他全身性抗菌藥物以治療其他共病，或者，與試驗藥物無關之其他因素退出試驗。

<sup>5</sup> 各組受試者平均年齡將近 40 歲(範圍 23-55 歲)。

<sup>6</sup> 全分析集涵蓋所有接受過試驗藥物之受試者，排除非輕~中度社區性肺炎病人、服藥配合度不佳者、在首次訪視後即失去聯繫者。

<sup>7</sup> 依計劃書族群係納入所有全分析集族群，排除已納入之受試者中符合排除條件的受試者、接受試驗藥物治療但未評估屬於治療失敗時即要求其他抗生素治療者、用藥配合度不佳者(服用劑量<80%或>120%)。

<sup>8</sup> 針對全分析集族群中，首次痰液或血液培養結果陽性者的分析結果。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 研討會摘要[10]

Cheng 等人在美國胸腔學會(The American Thoracic Society, ATC)2015 年年會發表的摘要，主題為「口服 nemonoxacin 在治療社區性肺炎的療效與安全性：一項與 levofloxacin 比較之隨機分派、雙盲、多中心第三期臨床試驗中的台灣受試者的次族群分析」。

本試驗為一隨機分派、雙盲、活性對照(active-controlled)、多中心之第三期臨床試驗結果，目的係評估 nemonoxacin 用於治療社區性肺炎病人的療效及安全性表現<sup>9</sup>。

試驗主要納入輕至中度社區性肺炎病人，以 2:1 的比例，隨機分派至口服 nemonoxacin 500mg 組或 levofloxacin 500mg 組。病人每天服用試驗藥物一次，持續 7 至 10 天。評估指標有臨床反應率、細菌學反應率、不良事件比例等。

整個試驗共有 532 位受試者被隨機分派至兩組(nemonoxacin 組 357 人，levofloxacin 組 175 人)。兩組的臨床治癒率(clinical cure rates)分別為 94.3%與 93.5% (rate difference 0.9% ; 95% CI 3.8% , 5.5%)。

在台灣，共有 91 位病人接受隨機分派(nemonoxacin 組 60 人，levofloxacin 組 31 人)。兩組的臨床治癒率分別為 94.5%與 92.6% (rate difference 2.0% ; 95% CI 9.6% , 13.5%)。在細菌學成功率(bacteriological success rates)部分，兩組皆為 100%。不良事件比例、嚴重不良事件比例與因不良事件中斷試驗的比例皆低，且兩組差異未達統計顯著差異。總結來說，試驗結果顯示，nemonoxacin 對台灣受試者的療效不劣於 levofloxacin。

#### 4. ClinicalTrials.gov 資料[12]

在 ClinicalTrials.gov 網頁，鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，共獲得 10 筆資料。試驗主題包含「蘋果酸奈諾沙星膠囊(nemonoxacin malate capsule)對健康受試者的研究」、「蘋果酸奈諾沙星膠囊用於肝功能不全病人的藥物動力學研究」、「蘋果酸奈諾沙星膠囊用於腎功能不全病人的藥物動力學研究」、「奈諾沙星用於糖尿病足感染的研究」、「奈諾沙星用於社區性肺炎的相對療效研究(與 levofloxacin 比較)」等。

<sup>9</sup> 主要評估以 test-of-cure 訪視時，校正後之意圖治療族群受試者(modified intent-to-treat)之臨床治癒率(clinical cure rate)，nemonoxacin 表現不劣於(non-inferiority) levofloxacin。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

上述這些臨床試驗，除了用於糖尿病足感染的試驗收納 40 位來自美國、南非、台灣與泰國的受試者之外，其餘的試驗多在中國實行。部分試驗已有文獻或研究報告發表。

### 5. 建議者提供之資料(療效部分)

廠商自評 Taigexyn(nemonoxacin)為我國在國際間第一個上市，且臨床療效有明顯改善之新成分新藥<sup>10</sup>。於再次送審資料中，主要提出藥價之成本計算法相關說明、新的財務影響分析。療效部分共提出 16 篇文獻，包含 nemonoxacin 相關文獻 11 篇，levofloxacin 相關文獻 4 篇，gemifloxacin 相關文獻 1 篇。

與 nemonoxacin 相關的 11 篇文獻中，屬於相對療效研究者有兩篇，即發表於 2010 年(Rensburg 等人)及 2015 年(Liu 等人)之第二期臨床試驗。其餘者多屬藥物動力學研究和體外活性研究。

上述各篇文獻皆附中文摘要，惟送審資料第七節「證明新藥之療效顯著性」章節並無任何內容。故而，我們無法明確瞭解文獻搜尋與篩選相關步驟是否合宜，又或者，是否有新的(或正在進行的)實證資料可以進一步支持廠商的訴求。

再者，廠商於送審資料第 10~11 頁宣稱「...，太捷信已獲得 FDA 優先審核的『快速通道』待遇，以及上市後為期十年的專賣權力，....」，「...，目前太景已與俄羅斯 R-Pharm 製藥簽訂商業協定，未來即將會在其覆蓋區域的 13 個國家上市。在 2016 年 8 月份，和中南美洲的 Carnot 製藥簽訂中南美洲的商業協議，將太捷信推廣到 17 個國家。...」，基於送審資料中並未提供此一部分相關證明文件，本中心於歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(USFDA)網頁並未搜尋到任何與本案相關之資料，如果廠商能夠補強這個部分的資料，將使其訴求更為穩健。

### 6. 療效評估結論

#### (1) 主要醫療科技評估組織之給付建議

2017 年 4 月 27 日，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 等機構，分別鍵入關鍵字“nemonoxacin”與“taigexyn”，並未搜尋到任何資料。

<sup>10</sup> 亦即，適用全民健康保險給付項目及支付標準第十七條之一。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (2) 電子資料庫文獻搜尋結果

針對 nemonoxacin 用於「治療成人對 nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“nemonoxacin”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之臨床試驗、系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 34 筆發表於 2015 至 2017 年間之資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入一篇發表於 2015 年的第二期臨床試驗，和一篇發表於 2016 年的研討會摘要進一步彙整。前者由中國科學技術部創新新藥發展計畫支持，太景生物科技公司提供試驗用藥，後者則由太景生物科技公司支持完成。

總結來說，這兩篇研究的結果如下，惟基於系統性文獻搜尋可能產生的各種偏差，解讀時宜謹慎。

Liu 等人於 2015 年 9 月份在「微免與感染雜誌」發表的文獻，研究主題為「一項隨機分派、雙盲、多中心之第二期臨床試驗 - 比較口服 nemonoxacin 與口服 levofloxacin 在治療社區性肺炎病人的療效與安全性表現」。試驗主要收納年齡 18-70 歲，經臨床/實驗室診斷為輕~中度社區性肺炎病人。主要療效指標為 test-of-cure(TOC)訪視時評估之臨床反應率，次要療效指標為細菌學反應率等。

所有受試者以 1:1:1 比例被隨機分派至 nemonoxacin 500mg 組、nemonoxacin 750mg 組以及 levofloxacin 500mg 組。試驗藥物每天服用一次，持續 7 至 10 天。

分析結果顯示，針對全分析集族群，主要療效指標臨床反應率在三組的結果分別為 93.3% vs. 87.3% vs. 88.5% (nemonoxacin 500mg vs. nemonoxacin 750mg vs. levofloxacin 500mg)，三組表現並無顯著差異。依據計劃書族群(per protocol set)的分析也有方向一致的結果。在次要療效指標細菌學反應率部分，三組的成功率分別為 83.3% (15/18) vs. 83.3% (15/18) vs. 80.0% (16/20)。與治療相關的不良事件發生率三組表現相近，分別為 30.6% vs. 35.6% vs. 25.0% ( $p>0.05$ )。這些不良事件多屬輕度與暫時性，主要為胃腸道相關症狀。

作者認為試驗結果顯示，患有社區性肺炎的中國受試者每天口服一次 nemonoxacin 500mg 或 750mg 持續 7 至 10 天，可以獲得高的臨床反應率及細菌學成功率。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Cheng 等人在美國胸腔學會(The American Thoracic Society, ATC)2015 年年會發表的摘要，主題為「口服 nemonoxacin 在治療社區性肺炎的療效與安全性：一項與 levofloxacin 比較之隨機分派、雙盲、多中心第三期臨床試驗中的台灣受試者的次族群分析」。

該試驗為一隨機分派、雙盲、活性對照(active-controlled)、多中心之第三期臨床試驗，目的係評估 nemonoxacin 用於治療社區性肺炎病人的療效及安全性表現。

試驗主要納入輕至中度社區性肺炎病人，以 2:1 的比例，隨機分派至口服 nemonoxacin 500mg 組或 levofloxacin 500mg 組。受試者每天服用試驗藥物一次，持續 7 至 10 天。評估指標有臨床反應率、細菌學反應率、不良事件比例等。

整個試驗共有 532 位受試者被隨機分派至兩組(nemonoxacin 組 357 人，levofloxacin 組 175 人)。兩組的臨床治癒率(clinical cure rates)分別為 94.3%與 93.5% (rate difference 0.9% ; 95% CI 3.8% , 5.5%)。

在台灣，共有 91 位病人接受隨機分派(nemonoxacin 組 60 人，levofloxacin 組 31 人)。兩組的臨床治癒率分別為 94.5%與 92.6% (rate difference 2.0% ; 95% CI 9.6% , 13.5%)。在細菌學成功率(bacteriological success rates)部分，兩組皆為 100%。不良事件比例、嚴重不良事件比例與因不良事件中斷試驗的比例皆低，且兩組差異未達統計顯著差異。試驗結果顯示，nemonoxacin 對台灣受試者的療效不劣於 levofloxacin。

作者總結試驗結果，認為每天口服一次 nemonoxacin 與 levofloxacin，在治療社區性肺炎的療效與安全性相當，次族群分析結果支持其做為台灣罹患社區性肺炎病人的新治療選項。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 疾病負擔

衛生福利部公布 104 年度全民健康保險醫療統計年報之門診就診率統計 [13]，當年度因肺炎 (ICD9 code：480-486) 使用門診資源人數約 802,207 人，男性為 405,669 人，女性為 396,538 人，約花費 1,315,141 千點。

#### (二) 核價參考品之建議

Nemonoxacin (以下稱為本品) 在 WHO ATC/DDD Index 2017[14]編碼為 J01MB08，屬「J01M：QUINOLONE ANTIBACTERIALS」的「J01MB：Other quinolones」類，同屬「J01MB：Other quinolones」類尚有 rosoxacin、nalidixic acid、piromidic acid、pipemidic acid、oxolinic acid、cinoxacin 及 flumequine 等 7 種成分，經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[15]與健保用藥查詢系統[16]，上述相同成分藥品僅 nalidixic acid 及 pipemidic acid 有納入健保給付，但考量其適應症與本品不符，因此，以 ATC 碼觀點並無合適之參考藥品。

另就本品許可適應症查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[15]，以「社區型肺炎」、「社區性肺炎」及「社區肺炎」適應症進行搜尋，排除已註銷的藥品後，除本品外尚有 levofloxacin、moxifloxacin、ceftaroline 及 gemifloxacin 等 4 種成分藥品。另查詢健保用藥查詢系統[16]後，考量 ceftaroline 未納入健保給付，故本報告建議以 levofloxacin、moxifloxacin 及 gemifloxacin 做為核價參考品選項。

#### (三) 財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，若依其建議給付條件收載，針對治療成人對 Nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎。建議者依據衛生福利部全民健康保險醫療統計年報，以診斷為肺炎 (ICD9 code：480~486) 之門診件數，推算 2018 年至 2022 年，18 歲以上之初診病患，並排除病毒性肺炎 (ICD9 code：480) 之患者，依其設定之市佔率估計本品未來五年使用人數，第 1 年人數約 3,325 人至第 5 年人數約 13,254 人。依本品用法用量進行年度藥費，估計本品未來 5 年藥費，第 1 年年度藥費約 718 萬元至第 5 年約 2,863 萬元。另建議者考量其他新品項 Quinolone 類藥品之取代費用，推估第 1 年可節省約 143 萬元至第 5 年 573 萬元。故將上述相關節省成本納入考量，估計本品未來 5 年所造成的財務影響，第 1 年約 574 萬元至第 5 年 2,290 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

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

### 1. 臨床地位：

在建議者之給付規定下，本品適應症為治療成人對 Nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎。以健保署觀點應為取代關係。

### 2. 可能患者數推估：

建議者藉由 2007 年至 2014 年衛生福利部全民健康保險醫療統計年報，從「表十五、門診件數統計」之肺炎發生件數推算 2018 年至 2022 年醫院門診件數及診所門診件數。以 2000 年至 2011 年之 200 萬人健保資料庫同時考量人口老化變數後，推算 18 歲以上在醫院門診及診所門診之比率，分別為 46% 和 43%；根據肺炎臨床診療指引，排除過去 14 日內有因肺炎住院之患者，推估符合社區型肺炎定義之比率，於醫院門診及診所門診分別為 84.9% 和 98.8%；並排除醫院門診及診所門診中病毒性肺炎（ICD9 code：480）之患者數（醫院門診及診所門診之比率 99.6% 和 96.1%）；再以健保資料庫推估醫院門診及診所門診使用 Quinolone 類抗生素之比率分別為 20%、6%；並考量使用新品項 Quinolone 抗生素（Levofloxacin、Moxifloxacin 及 Gemifloxacin）之比率 80%。最後建議者預估使用人次第 1 年約 4.7 萬人至第 5 年 5.3 萬人。

### 3. 使用人數推估：

建議者預期本品納入健保後未來 5 年，市佔率從第 1 年約 7% 至第 5 年約 25%，推估以本品進行治療社區性肺炎之人次第 1 年約 3,300 人次至第 5 年約 13,300 人次。

### 4. 本品年度藥費：

建議者依 Levofloxacin、Moxifloxacin 及 Gemifloxacin 之臨床使用情形作參考，以每日 1 次，1 次兩錠，共 6 日，並依建議給付價及上述推估使用人次進行年度藥費估算，估計本品在未來 5 年之年度藥費，第 1 年約 718 萬元至第 5 年約 2,863 萬元。

### 5. 本品取代藥費：

建議者以 Levofloxacin、Moxifloxacin 及 Gemifloxacin 作為本品之取代藥品，以健保資料庫估計原情境藥品市佔率 47%、38% 及 15%，並計算每人次所使用之

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

類數為實際治療劑量進行估算，預估未來 5 年取代藥費，第 1 年約 144 萬元至第 5 年約 573 萬元。

### 6. 財務影響：

依據上述所估算之本品年度藥費、本品取代藥費，推估本品健保給付後未來 5 年內之財務影響，第 1 年約增加 574 萬元至第 5 年約增加 2,290 萬元。

### 7. 敏感度分析：

因統計年報中之門診件數不包含次診斷碼，可能低估病人次數，故將病人次數增加 50% 後，估計未來 5 年之財務影響第 1 年約增加 1,077 萬元至第 5 年約增加 4,294 萬元。

本報告針對建議者前述假設的評論如下：

1. 建議者所做之財務影響分析架構大致清楚，對於相關參數皆有詳細說明其定義與假設，惟參數未更新，且因缺乏流行病學資料，部分參數仍具有不確定性。

### 2. 臨床地位：

建議者在臨床地位之假設為取代關係，主要取代 Levofloxacin、Moxifloxacin 及 Gemifloxacin，其判斷上應屬合理。

### 3. 可能患者推估：

(1) 經查詢衛生福利部全民健康保險醫療統計年報後，發現建議者使用之資料並未更新至最新版本。

(2) 對於只用主診斷碼估計患者數，經諮詢臨床醫師後，認為用主診斷碼估計會有低估患者數之狀況。其餘建議者提出 18 歲以上比率、符合社區性肺炎之比率、符合適應症規定之比率，應屬合理。

(3) 建議者提出醫院門診及診所使用 Quinolone 處方比率，經諮詢臨床醫師，表示 Quinolone 類抗生素之使用率偏低，尤其基層診所之使用狀況更低。故建議者之參數，有其合理性，但因缺乏相關流行病學資料，故仍具有不確定性。

(4) 建議者提出新品項 Quinolone 使用比率之參數，經諮詢臨床醫師，價格較高之 Quinolone 類抗生素，使用情形會較低，基層診所更是如此。經本中心以健保資料庫進行分析後，認為診所會有較低之使用情形，故以本中心估算之參數進行

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

後續估算。

(5) 本報告依據衛生福利部全民健康保險醫療統計年報中「表十五、門診件數統計」進行估計，相關參數，如 18 歲以上比率、符合社區性肺炎之比率、符合適應症規定之比率及醫院門診及診所使用 Quinolone 處方比率皆引用建議者提供之參數，惟新品項 Quinolone 使用比率之參數以本中心經健保資料庫分析後之參數進行估算，並以複合成長率作為預估模型，推估未來 5 年醫院門診病患人數為第 1 年約 4 萬 3 千人至第 5 年約 5 萬 2 千人；診所病患人數為第 1 年約 7,300 人至第 5 年約 7,900 人；總共病患數為第 1 年約 5 萬人至第 5 年約 5 萬 9 千人。

#### 4. 使用者人數推估：

考量目前 Quinolone 類抗生素之發展情形以及用藥習慣等因素，認為建議者所提出未來 5 年之市佔率可能有高估之情形。根據此市佔率，推估使用人數於醫院門診為第 1 年約 3,000 人至第 5 年約 1 萬 3 千人；診所為第 1 年約 500 人至第 5 年約 2,000 人；總數為第 1 年約 3,500 人至第 5 年約 1 萬 5 千人。

#### 5. 本品年度藥費：

經諮詢臨床醫師，認為本品之使用方式應依照仿單為參考依據，故以仿單之用法用量，每日 1 次，1 次兩錠，至多 10 日，並依建議給付價及上述推估使用人數進行年度藥費估算，估計本品在未來 5 年之年度藥費，於醫院門診為第 1 年約 1,083 萬元至第 5 年約 4,640 萬元；於診所為第 1 年約 185 萬元至第 5 年約 708 萬元；總藥費為第 1 年約 1,268 萬元至第 5 年約 5,348 萬元。

#### 6. 本品取代藥費：

建議者以健保資料庫計算原情境藥品市佔率，另計算每人每療程使用顆數做為用法用量進行估算，因非參照仿單之用法用量，在無進一步資訊下，無法得知是否有其他因素造成，此部分仍具不確定性。本報告使用健保資料庫估計原情境藥品市佔率，另參考建議者之用法用量，依醫院門診及診所分別進行平均組合價之估計，預估未來 5 年取代藥費，於醫院門診為第 1 年約 111 萬元至第 5 年約 474 萬元；於診所為第 1 年約 12 萬元至第 5 年約 46 萬元；總取代藥費為第 1 年約 123 萬元至第 5 年約 520 萬元。

#### 7. 財務影響：

經上述之估算，預估本品在未來 5 年之財務影響，第 1 年約 1,145 萬元至第 5 年約 4,827 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

### 8. 敏感度分析：

建議者敏感度分析中之財務影響並未扣除取代藥費。經依上述參數重新估計，並將患者數提升 50% 之幅度後，其總使用人數預估為第 1 年約 5,300 人至第 5 年約 2 萬 2 千人；本品年度藥費為第 1 年約 1,908 萬元至第 5 年約 8,021 萬元；取代藥費為第 1 年約 185 萬元至第 5 年約 781 萬元；財務影響為第 1 年約 1,723 萬元至第 5 年約 7,241 萬元。

考量以健保資料庫計算每療程使用顆數做為用法用量進行估算，而非以仿單進行估算，仍具有不確定性，若本品與比較品均以仿單用法用量進行估算，預估本品未來 5 年財務影響第 1 年約 905 萬元至第 5 年約 3,807 萬元；另外同時考量本品與比較品均以仿單用法用量及患者數低估之問題（即將估數之病人次數增加 50%）後，預估本品未來 5 年財務影響第 1 年約 1,358 萬元至第 5 年約 5,710 萬元。

### 四、經濟評估結論

整體而言，本報告認為建議者的財務分析架構清楚，相關參數之定義及假設皆有詳細描述，但醫院門診及診所使用 Quinolone 處方比率仍具有不確定性，另人口推估資料未更新。本報告依建議者對於目標族群之定義，重新估算目標族群人數，依據建議者提出之 18 歲以上比率、符合社區性肺炎之比率、符合適應症規定之比率及醫院門診及診所使用 Quinolone 處方比率等參數，及使用本中心經健保資料庫分析後之新品項 Quinolone 使用比率之參數進行估算，預估本品納入健保給付，未來 5 年之使用人數，第 1 年約 3,500 人至第 5 年約 1 萬 5 千人；新情境藥費第 1 年約 1,268 萬元至第 5 年約 5,348 萬元；而各年度財務影響第 1 年約 1,145 萬元至第 5 年約 4,827 萬元。

本報告針對相關參數進行敏感度分析，若將患者數增幅 50% 時，財務影響為第 1 年約 1,723 萬元至第 5 年約 7,241 萬元；若將比較品以仿單之用法用量進行估算之財務影響為第 1 年約 905 萬元至第 5 年約 3,807 萬元；若將患者數增幅 50% 並將比較品以仿單之用法用量進行估算之財務影響為第 1 年約 1,358 萬元至第 5 年約 5,710 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. Common Drug Review. <https://www.cadth.ca/>. Accessed April 27th, 2017.
2. Public Summary Document. Australian Government Department of Health, The Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed April 27th, 2017.
3. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>. Accessed April 27th, 2017.
4. Technology Assessment. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed April 27th, 2017.
5. SMC Advice. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Accessed April 27th, 2017.
6. Assessment Reports. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed May 02nd, 2017.
7. FDA Approved Drug Products. U.S. Food & Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed May 02nd, 2017.
8. Zhang YF , Dai XJ , Yang Y , et al. Effects of probenecid and cimetidine on the pharmacokinetics of nemonoxacin in healthy Chinese volunteers. *Drug design, development and therapy* 2016; 10(357).
9. Wu XJ , Zhang J , Guo BN , et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple-dose intravenous nemonoxacin in healthy Chinese volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015; 59(3): 1446.
10. Cheng S L , Wu R G , Hsu Z , et al. Efficacy and safety of oral nemonoxacin in treatment of community-acquired pneumonia: Subgroup analysis results in Taiwanese patients in a randomized, double-blind, multi-center, phase III comparative study with levofloxacin. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015; 191.
11. Yang Liua, Yingyuan Zhanga, Jufang Wua, et al. A randomized, double-blind, multicenter Phase II study comparing the efficacy and safety of oral nemonoxacin with oral levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 15.
12. ClinicalTrials.gov - Search for Studies. U.S. Department of Health and Human

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

- Services. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>. Accessed May 02nd, 2017.
13. 衛生福利部統計處. 104 年醫療統計年報. <http://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-1925-113.html>. Accessed April 13, 2017.
  14. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed April 13, 2017.
  15. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(c4ajqe55uorson453yfgvzfu\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(c4ajqe55uorson453yfgvzfu))/H0001.aspx). Accessed April 13, 2017.
  16. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu\\_id=712&WD\\_ID=831](http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831). Accessed April 13, 2017.

### 附錄

#### 附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2017	20170427	#1 nemonoxacin	11
PubMed 1950-2017	20170502	"nemonoxacin"[Supplementary Concept] OR "nemonoxacin"[All Fields] ("nemonoxacin"[Supplementary Concept] OR "nemonoxacin"[All Fields]) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT])	41 10
Embase 1950-2017	20170502	#1 'nemonoxacin'/exp OR nemonoxacin #2 'nemonoxacin'/exp OR nemonoxacin AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [2015-2017]/py	99 21

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、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017.04.13	1	"nemonoxacin"[Supplementary Concept] OR "nemonoxacin"[All Fields]	41
		2	"pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields]	133,293
		3	"costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields]	270,685
		4	#1 and #2 and #3	1
Cochrane Library	2017.04.13	1	'pneumonia and nemonoxacin and cost analysis in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	1
CRD	2017.04.13	1	(pneumonia) AND (nemonoxacin) AND (cost analysis) IN DARE, NHSEED, HTA	0