

# 抑肺纖 軟膠囊 100、150 毫克

## Ofev Soft Capsules 100、150mg

### 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	Ofev Soft Capsules 100、150mg	成分	nintedanib ethanesulfonate
建議者	臺灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
含量規格劑型	nintedanib ethanesulfonate 100mg /Soft Capsules nintedanib ethanesulfonate 150mg /Soft Capsules		
主管機關許可適應症	特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)		
建議健保給付之適應症內容	特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日二次，每次 150 mg (仿單建議劑量)		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥		
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：本案無適當療效或核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

主要臨床證據是二個均為 52 週、安慰劑對照的第三階段隨機對照雙盲試驗：INPULSIS-1 (N=515) 及 INPULSIS-2 (N=551)。

主要療效結果：

自治療開始至死亡的時間、因呼吸原因導致死亡的時間及肺移植的時間等，nintedanib 組和安慰劑組之間未能達到統計顯著差異；二試驗中試驗期 52 週後的調整後 FVC 衰退率 (The adjusted rate of decline in FVC) nintedanib 顯著低於安慰劑組。在 SGRQ 問卷量表方



面，INPULSIS-2 試驗中，nintedanib 組相較於安慰劑組在 SGRQ 問卷量表計分方面具有統計顯著差異，但在 INPULSIS-1 試驗及二試驗的統合分析則未呈現出統計顯著差異。發生第一次急性惡化的時間，在 INPULSIS-2 試驗中，nintedanib 相較於安慰劑組具統計顯著的下降，但在 INPULSIS-1 試驗或二試驗的統合分析中則未顯示具統計顯著差異。進行肺移植的病患比例在二個 INPULSIS 試驗的所有試驗組都很低。但病患的症狀及相關症狀的嚴重程度無論在 INPULSIS-1 試驗或 INPULSIS-2 試驗中均未具統計顯著差異。

安全性：

與治療相關之不良事件在 nintedanib 組較多(71% vs 28%)。因不良事件導致研究中止的比例在 nintedanib 組高於安慰劑組(19% vs 13%)。nintedanib 相較於安慰劑與更高的胃腸道不良事件比率具關連性(76% vs 40%)，最常見的不良事件是腹瀉(62% vs 18%)，其它包括噁心(24% vs 6.6%)、腹痛(8% vs 2.4%)、上腹部疼痛(6.4% vs 3.5%)及便秘(6.0% vs 4.0%)；體重降低的報告在 nintedanib 組也高於安慰劑組(9.7% vs 3.5%)。

Nintedanib 也與肝臟的不良事件具潛在關聯性。二試驗的統合分析顯示：有部份病患的肝酶升高到超出正常範圍值(nintedanib 組相較於安慰劑組分別為：27% vs 7.2% for AST; 21% vs 5.3% for ALT; 15% vs 6.8% for Alk-P; 39% vs 10% for  $\Gamma$ -GT; and 7.7% vs 5.3% for T-bilirubin)。

四、 醫療倫理：無相關文獻資料可供參考。

五、 成本效益：

建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，結果顯示相較於比較策略(NAC 以及 BSC)，NDB 有較高的治療費用。NDB 相較於 BSC 的 ICER 值約為每增加一個 QALY，需花費近新台幣 600 萬元 (增加 0.41QALY，成本增加新台幣 200 萬元)；NDB 相較於 NAC 的 ICER 值則約為每增加一個 QALY，需花費新台幣兩百萬元(增加 1.19QALY，增加成本約為新台幣 200 萬元)。

對於廠商所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計，均與廠商建議給付範圍大致相符，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有詳細說明，對於參數的不確定性也有清楚的探討，除幾項較有疑義之處外(詳參經濟評估報告)，整體而言其提供資訊之參考程度尚稱充分

六、 財務衝擊：

廠商預估若將本品收載於健保後，將做為 IPF 現有治療無效或無其他積極治療方式病人的選擇，預期在第一年至第五年(2017-2021 年)將新增約 370 名至 440 名病人接受本品治療。另根據廠商之本品建議價，將增加約 2.7 億至約 3 億的健保藥費支出，此藥費即為健保新增的藥費支出。若考量納入本品前後其他衍生的醫療費用，本品納入健保給付後預估將為健保帶來約 2.6 億至 3 億的整體醫療支出。

查驗中心對於建議者所做財務影響分析之評論請詳參報告內容。經校正盛行率、發生率、符合給付 IPF 病人比例、滲透率以及病人順從性等參數後，查驗中心認為第一年至第五年



新增之健保藥費約為 3.3 億至 7.8 億，遠高於建議者之預估。若考慮其他醫療費用，查驗中心預估納入本品後，第一年到第五年將為健保帶來 3.2 億至 7.5 億的整體醫療支出。惟由於與急性惡化相關之參數具高度不確定性，故整體醫療支出預估值之不確定性高。

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
商品名	Ofev Soft Capsules	--
主成分/含量	nintedanib ethanesulfonate/100mg	--
劑型/包裝	Soft capsule/1000 錠以下	--
WHO/ATC 碼	L01XE31	--
主管機關許可適應症	特發性肺纖維化	--
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	Ofev 建議劑量為一次 150mg， 一天兩次	--
療程	每日	--
每療程 花費	擬定中	--
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 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)	<p>2015 年 10 月</p> <p>基於兩個雙盲、隨機對照試驗(INPULSIS-1 [N = 515]及 INPULSIS-2 [N = 551])支持 nintedanib 150mg，每日兩次，病患的 FVC 相較於安慰劑，具有統計顯著的改善；及申請商提出的價格，nintedanib 的每年治療費用低於 pirfenidone。因而同意在符合以下臨床標準和條件的情形下，收載 nintedanib 用於特發性肺纖維化 (IPF) 的治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ FVC ≥ 50%。</li> <li>■ 在任何12個月期間內，若絕對肺活量下降 ≥ 10%，則 nintedanib 的治療需停止。</li> <li>■ 藥物計劃成本 nintedanib 不得超過 pirfenidone 成本。</li> <li>■ Nintedanib 不應與 pirfenidone 組合使用。</li> <li>■ 使用 pirfenidone 治療但失敗的病患，沒有使用 nintedanib 的證據，因此 CDEC 無法建議使用於此病患群。</li> <li>■ 開始治療前須排除所有其他任何原因導致之限制性肺疾病 (Restrictive lung diseases) (例如 collagen vascular disorders or hypersensitivity pneumonitis)</li> </ul>
NICE (英國)	預計將於 2015 年 10 月召開評議會會議，2016 年 1 月公佈評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 10 月 23 日止查無相關評估報告或給付建議。

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 2014 年 4 月併入 CADTH；

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。

## 【抑肺纖 軟膠囊】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 104 年 11 月 26 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。唯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 [1-7]

特發性肺纖維化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 為一種慢性、漸進性，病灶局限肺部的瀰漫性肺泡炎和肺泡周圍結構紊亂，最終導致肺間質纖維化表現的疾病。主要發生在老年人，臨床表現為呼吸困難和肺功能漸進性惡化，且預後差 [1-3]。

IPF 病因不明，發病機制亦未完全清楚，有一些研究顯示與遺傳和環境造成的免疫炎症損傷有關。[4] 許多對類固醇有較佳治療反應之慢性肺疾不易和 IPF 明確區分，美國胸腔醫學會、歐洲胸腔醫學會、日本胸腔醫學會和拉丁美洲胸腔醫學會於 2010 年針對 IPF 共同發表以實證為基礎的診治指引中，定義 IPF 須排除其他形式的間質性肺病 (Interstitial Lung Disease, ILD) 及其它與環境接觸、服用藥物，或全身性疾病相關之間質性肺炎(interstitial pneumonia, IP)。[5]

IPF的典型症狀主要為活動性呼吸困難及肺功能漸進性惡化。初次診斷後，大部分存活期的中位數為2.5-3.5年。5年存活期約為20-40%。病例即使早期對治療有反應，存活期的中位數一般也僅約5年。[1, 6]

台灣目前對於IPF的治療尚未有明確的治療指引(【2015 Idiopathic Pulmonary Fibrosis(特發性肺纖維化)診治指引】，制定中)；根據2015最新由美國胸腔學會、歐洲呼吸醫學會、日本呼吸學會、以及拉丁美洲胸腔學會針對特發性肺纖維化(I idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)共同發表的治療共識指引中，過去使用的部分治療選擇，包括Anticoagulation (warfarin)、Combination prednisone, azathioprine, N-acetylcysteine、Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)、Imatinib、Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)、Phosphodiesterase-5 inhibitor (Sildenafil)及N-acetylcysteine monotherapy等，均已建議禁止。本案申請藥品nintedanib已納入指引，建議視狀況使用。[6] NICE在2013年6月公佈之有關疑似特發性肺纖維化的診斷與管理臨床指引(CG163)建議不要使用以下藥物，包括ambrisentan; azathioprine; bosentan; cotrimoxazole; mycophenolate mofetil; prednisolone; sildenafil及warfarin等，作為IPF的單藥治療或聯合治療。[7]其他的支持治療方式尚包括戒菸、氧氣治療、肺部復健及低劑量類固醇治療。當病人有死亡率增加風險時可考慮肺臟移植。[6]

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [8-10]

本申請藥品nintedanib ethanesulfonate於國內無其他同成分藥品。[8]

至2015年10月23日止尚查無nintedanib ethanesulfonate之WHO/ATC碼。據本案申請商之申請資料，nintedanib之WHO/ATC碼為L01XE31。同屬為antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / other antineoplastic agents / protein kinase inhibitors類別(L01XE)，且已於健保給付的品項除本案nintedanib ethanesulfonate (L01XE31)外，另有多項藥品成份，但均未給付於「特發性肺纖維化」適應症。[9-10]

ATC 分類碼	藥品成份	許可適應症(摘錄)
L01XE01	imatinib	慢性骨髓性白血病(CML) 惡性胃腸道基質瘤 急性淋巴性白血病 骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD) 系統性肥大細胞增生症(SM) 嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)

		隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)	
L01XE02	gefitinib	肺腺癌第二線用藥 非小細胞肺癌(NSCLC)第一線治療	
L01XE03	erlotinib	非小細胞肺癌(NSCLC) 局部晚期或轉移性肺腺癌	
L01XE04	sunitinib	腸胃道間質腫瘤 晚期或轉移性腎細胞癌 胰臟神經內分泌腫瘤	
L01XE05	sorafenib	晚期肝細胞癌(HCC) 晚期腎細胞癌(RCC) 分化型甲狀腺癌(DTC)。	
L01XE06	dasatinib	慢性骨髓性白血病	
L01XE07	lapatinib	轉移性乳癌	
L01XE08	nilotinib	慢性骨髓性白血病(CML)	
L01XE09	temsirolimus	晚期腎細胞癌 淋巴瘤	
L01XE10	everolimus	預防腎臟或心臟移植或肝臟移植之免疫器官排斥作用。	
L01XE11	pazopanib	晚期腎細胞癌 晚期軟組織肉瘤(STS)	
L01XE12	vandetanib		--
L01XE13	afatinib	非小細胞肺癌(NSCLC)	
L01XE14	bosutinib		--
L01XE15	vemurafenib	黑色素瘤	
L01XE16	crizotinib	晚期非小細胞肺癌	
L01XE17	axitinib	晚期腎細胞癌	
L01XE18	ruxolitinib	骨髓纖維化	
L01XE19	ridaforolimus		--
L01XE21	regorafenib	大腸直腸癌 腸胃道間質腫瘤	
L01XE22	masitinib		--
L01XE23	dabrafenib		--
L01XE24	ponatinib		--
L01XE25	trametinib		--
L01XE26	cabozantinib		--
L01XE27	ibrutinib		--
L01XE28	ceritinib		--

另查詢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，於適應症(藥品)部分以關鍵字「特發性肺纖維化」或「idiopathic pulmonary fibrosis」查詢，僅本案藥品100/150mg二品項。[7]

美國胸腔學會、歐洲呼吸醫學會、日本呼吸學會、以及拉丁美洲胸腔學會針對特發性肺纖維化(IPF)共同發表的治療共識指引及NICE在2013年6月公佈之有關疑似特發性肺纖維化的診斷與管理臨床指引(CG163)中，除本案申請藥品nintedanib外，另被提及的藥品有pirfenidone，但pirfenidone未在我國上市。而N-acetylcysteine於我國之核准適應症為「減少呼吸道粘膜分泌的粘稠性」，未取得「特發性肺纖維化」適應症。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	October 15, 2015
NICE (英國)	預計將於 2015 年 10 月召開評議會，2016 年 1 月公佈評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 10 月 23 日止查無相關評估報告或給付建議。
其他實證資料	SMC October 12, 2015
	Cochrane/ 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) [11]

加拿大pCODR於2015年10月公佈nintedanib用於Idiopathic Pulmonary

Fibrosis(IPF)治療之評估報告。

基於兩個雙盲、隨機對照試驗(INPULSIS-1 [N = 515]及INPULSIS-2 [N = 551])支持nintedanib 150mg，每日兩次，病患的FVC相較於安慰劑，具有統計顯著的改善；及申請商提出的價格，nintedanib的每年治療費用低於pirfenidone。因而同意在符合以下臨床標準和條件的情形下，收載nintedanib用於特發性肺纖維化(IPF)的治療：

- FVC $\geq$  50%。
- 在任何12個月期間內，若絕對肺活量下降 $\geq$  10%，則nintedanib的治療需停止。
- 藥物計劃成本nintedanib不得超過pirfenidone成本。
- Nintedanib不應與pirfenidone組合使用。
- 使用pirfenidone治療但失敗的病患，沒有使用nintedanib的證據，因此CDEC無法建議使用於此病患群。
- 開始治療前須排除所有其他任何原因導致之限制性肺疾病(Restrictive lung diseases) (例如 collagen vascular disorders or hypersensitivity pneumonitis)

CDEC對於本案的審議考量主要來自nintedanib之系統性隨機對照試驗文獻回顧、nintedanib的關鍵樞紐研究，製造商的藥物經濟學報告及IPF病患的意見反應。

四個病人群體提供了他們的觀點，包括The Lung Association of Saskatchewan, The Ontario Lung Association, The Canadian Pulmonary Fibrosis Foundation及The British Columbia Lung Association and Lung Groups。後者在2015年和2014年進行的調查，收集IPF病患和護理人員二群組的觀點，其中使用nintedanib的病患有28位。其他協會則是借鑒員工與IPF病患直接或經常聯繫的專業知識。以下是病人群體提供的觀點摘要：

- IPF疾病是漸進性及危及生命的疾病，無法治愈。IPF病患常發生呼吸困難、疲勞、能量損失，體力活動降低及慢性咳嗽症狀；其他症狀還包括胸痛或胸悶、迅速消瘦、下肢腫脹、氣喘及抗感染力下降。除症狀治療外，病患和醫護人員也必須對IPF相關心理問題進行管理，嚴重影響病患的生活品質。
- 目前可用於IPF症狀管理的支持治療很有限，諸如氧氣治療、N-acetylcysteine、prednisone、azathioprine及肺部復健；但這些處理往往只對部份病患稍微有效，且藥物治療往往伴隨著副作用(如體重增加，情緒波動，精神錯亂，睡眠困難及腸道方面的問題)。
- 病患理解nintedanib無法治愈IPF，但期望其可提供一個用藥的選擇，且若目前的治療沒有很好的耐受性，此藥物可增加耐受性及延緩IPF的進展，至少部分解決病患所面臨的嚴重症狀。病患願意承擔相關的副作用，只要該副作

用不是比病患目前的病情更惡劣且為不可逆的。

CDR系統性文獻回顧所納入的臨床試驗主要為二個均為52週、安慰劑對照的第三階段隨機對照雙盲試驗：INPULSIS-1 (N=515) 及INPULSIS-2 (N=551)。病患隨機 (3:2) 分配至nintedanib組(150mg, 每日兩次)或安慰劑組。在發生不良事件的情況下, nintedanib的劑量可調降至100 mg。此兩試驗所納入的病患為40歲以上, 過去五年內依據美國胸科學會/歐洲呼吸學會/日本呼吸學會/拉丁美洲胸科協會診療指引, 確診為IPF且FVC基礎值 $\geq 50\%$ , 同時一氧化碳肺瀰散量 (carbon monoxide diffusing capacity, DLCO) 在30%~79%的病患。

INPULSIS-1及INPULSIS-2二試驗的主要療效指標為52週試驗期後的FVC情形。兩試驗的主要的次要療效指標是自基礎值至試驗期52週的SGRQ問卷量表計分(St. George's Respiratory Questionnaire)及第一次報告發生急性IPF發作的時間。

試驗結果：

- 自治療開始至死亡的時間、因呼吸原因導致死亡的時間及肺移植的時間等, nintedanib組和安慰劑組之間未能達到具統計顯著的差異。INPULSIS-1及INPULSIS-2二試驗的統合分析風險比如下：
  - Time to death: 0.70 (95% confidence interval [CI], 0.43 to 1.12);  $P = 0.1399$
  - Time to death due to respiratory cause: 0.74 (95% CI, 0.41 to 1.34);  $P = 0.3435$
  - Time to on-treatment death: 0.68 (95% CI, 0.39 to 1.19);  $P = 0.1599$
  - Time to death or lung transplant: 0.70 (95% CI, 0.44 to 1.10);  $P = 0.1185$
  - Time to death or lung transplant or qualifying for lung transplant: 0.80 (95% CI, 0.60 to 1.06);  $P = 0.1233$ .
- 二試驗中試驗期52週後的調整後FVC衰退率(The adjusted rate of decline in FVC) nintedanib顯著低於安慰劑組：
  - INPULSIS-1: 125.26 mL per year (95% CI, 77.68 to 172.84);  $P < 0.0001$
  - INPULSIS-2: 93.73 mL per year (95% CI, 44.78 to 142.68);  $P = 0.0002$
  - Pooled: 109.94 mL per year (95% CI, 75.85 to 144.03);  $P < 0.0001$ .
- 二試驗中自基礎值至試驗期52週的FVC絕對變化在nintedanib組顯著低於安慰劑組：
  - INPULSIS-1: 109.93 mL (95% CI, 71.27 to 148.59)及3.22 (95% CI, 2.11 to 4.33)
  - INPULSIS-2: 109.77 mL (95% CI, 70.92 to 148.62)及3.06 (95% CI, 1.87 to 4.25)
- 二試驗中, 病患的FVC衰退率低於5%的比例, 在nintedanib治療組(二試驗分別為52.75%與53.19%)顯著高於安慰劑組(38.24%與39.27%); FVC衰退率低

於10%的比例在INPULSIS-1也觀察到有統計顯著差異，但在INPULSIS-2試驗則無。FVC衰退率低於5%及低於10%的風險比(odds ratios)如下：

- INPULSIS-1: 1.85 (95% CI, 1.28 to 2.66)及1.914 (95% CI, 1.32 to 2.79)
- INPULSIS-2: 1.79 (95% CI, 1.26 to 2.55)及1.286 (95% CI, 0.89 to 1.86).
- INPULSIS-2試驗中，nintedanib組相較於安慰劑組在SGRQ問卷量表計分方面具有統計顯著差異，但在INPULSIS-1試驗及二試驗的統合分析則未呈現出統計顯著差異。自基礎值至試驗期52週之平均變化差異如下：
  - INPULSIS-1: - 0.05 (95% CI, - 2.50 to 2.40);  $P = 0.9657$
  - INPULSIS-2: - 2.69 (95% CI, - 4.95 to - 0.43);  $P = 0.0197$
  - Pooled: - 1.43 (95% CI, - 3.09 to 0.23);  $P = 0.2081$ .
- 發生第一次急性惡化的時間，在INPULSIS-2試驗中，nintedanib相較於安慰劑組在具統計顯著的下降，但在INPULSIS-1試驗或二試驗的統合分析中則未顯示具統計顯著差異：
  - INPULSIS-1: 1.15 (95% CI, 0.54 to 2.42);  $P = 0.6728$
  - INPULSIS-2: 0.38 (95% CI, 0.19 to 0.77);  $P = 0.005$
  - Pooled: 0.64 (95% CI, 0.39 to 1.05);  $P = 0.0823$ .
- 進行肺移植的病患比例在二個INPULSIS試驗的所有試驗組都很低(i.e., 0% to 1.3% with nintedanib and 0.5% to 0.9% with placebo)
- 病患的症狀及相關症狀的嚴重程度為治療IPF的重要臨床療效指標，但無論在INPULSIS-1試驗或INPULSIS-2試驗中均未觀察到治療組相較於對照組具有統計顯著差異。

安全性方面：

- 二試驗中，nintedanib和安慰劑組最常見的嚴重不良事件為IPF。經歷至少一次以上嚴重不良事件的病患比例如下：
  - INPULSIS-1: 31.1% with nintedanib and 27.0% with placebo
  - INPULSIS-2: 29.8% with nintedanib and 32.9% with placebo.
- Nintedanib組最常見的不良事件是腹瀉（發生率分別為61.5%及63.2%）（安慰劑組為18.6%與18.3%）。其它胃腸道不良事件（例如噁心、食慾下降、嘔吐及體重減輕）也較安慰劑組更頻繁發生於nintedanib。經歷了至少一次以上不良事件的病患比例：
  - INPULSIS-1: 96.4% with nintedanib and 88.7% with placebo
  - INPULSIS-2: 94.5% with nintedanib and 90.4% with placebo.
- 因不良事件而退出試驗的病患比例：
  - INPULSIS-1: 21.0% with nintedanib and 10.8% with placebo
  - INPULSIS-2: 17.6% with nintedanib and 15.1% with placebo.

其他討論要點：

- Nintedanib及pirfenidone的作用機制不同；但沒有證據評估二者結合使用的療效和安全性。
- 兩個間接比較認為nintedanib及pirfenidone的療效相似；但由於所納入進行比較的RCT存在異質性，因此有關此二種治療之安全性與有效性的比較存在不確定性。
- 兩個INPULSIS試驗均未排除正常肺功能的人，而比較pirfenidone相較於安慰劑的ASCEND試驗則有設定FVC的上限。此導致INPULSIS和ASCEND試驗間在基礎點之FVC的臨床意義有差異。在基礎點之疾病嚴重程度差異亦可能影響的死亡事件在試驗中的次數及影響，並影響觀察nintedanib降低死亡率的能力。
- nintedanib每日兩次給藥方案較pirfenidone方便。
- 無法耐受pirfenidone的病患可考慮使用nintedanib治療。

## (二) NICE (英國)

預計將於2015年10月召開評議會議，2016年1月公佈評估報告。

## (三) PBAC (澳洲)

至2015年10月23日止查無相關評估報告或給付建議。

## (四) 其他實證資料

### 1. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [12]

蘇格蘭藥物委員會(SMC)於2015年9月公佈nintedanib(Ofev®)100mg及150mg用於Idiopathic Pulmonary Fibrosis(IPF)治療之評估報告。

SMC亦是基於INPULSIS-1及INPULSIS-2兩雙盲、隨機對照試驗中，nintedanib相較於安慰劑對IPF病患的FVC具有統計顯著的改善；及申請商提出的價格具有

成本效益的好處，因而同意收載nintedanib用於特發性肺纖維化(IPF)的治療，但限定使用於FVC≤ 80%的IPF病患。

此建議有將病患及臨床醫師的意見納入PACE會議進行考量。且此評估決議係基於罕藥的評議程序。

由於INPULSIS-1及INPULSIS-2二試驗在前述章節已有摘要報告，故此處不再對試驗設計及療效結果與安全性資料重複贅述。主要療效結果請參下表：

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
Change in FVC (ml) Difference (95% CI)	-114.7	-239.9	-113.6	-207.3
	125.3 (77.7 to 172.8), p<0.001		93.7 (44.8 to 142.7), p<0.001	
Exacerbations HR (95% CI) time to first	6.1% (19/309)	5.4% (11/204)	3.6% (12/329)	9.6% (21/219)
	1.15 (0.54 to 2.42), p=0.67		0.38 (0.19 to 0.77), p=0.005	
Change in SGRQ total Difference (95%CI)	4.34	4.39	2.80	5.48
	-0.05 (-2.50 to 2.40), p=0.97		-2.69 (-4.95 to -0.43), p=0.02	

安全性方面，INPULSIS-1 和 INPULSIS-2 試驗的統合分析顯示：nintedanib組和安慰劑組之大多數病患都有不良事件發生的報告(分別為 96% (609/638)及 90% (379/423))，與治療相關之不良事件在 nintedaninb 組較多 71% (455/638)相較於 28% (120/423))。嚴重不良事件在 nintedanib 組及安慰劑組類似(分別為 27%與 23%)，因不良事件導致研究中止的比例在 nintedanib 組高於安慰劑組(分別為 19% (123/638)與 13% (55/423))。

Nintedanib相較於安慰劑與更高的胃腸道不良事件比率具關連性(76% (488/638) versus 40% (168/423))，最常見的不良事件是腹瀉(62% versus 18%)，其它包括噁心(24% versus 6.6%)、腹痛(8% versus 2.4%)、上腹部疼痛(6.4% versus 3.5%)及便秘(6.0% versus 4.0%)；體重降低的報告在nintedanib組也高於安慰劑組(9.7% versus 3.5%)。

Nintedanib也與肝臟的不良事件具潛在關聯性。二試驗的統合分析顯示：有部份病患的肝酶升高到超出正常範圍值(nintedanib組相較於安慰劑組分別為：27% versus 7.2% for aspartate aminotransaminase; 21% versus 5.3% for alanine aminotransaminase; 15% versus 6.8% for alkaline phosphatase; 39% versus 10% for

gamma glutamyl transferase; and 7.7% versus 5.3% for total bilirubin)。

其他臨床療效議題考量：

IPF是一種罕見疾病，疾病特徵為肺間質纖維化，導致肺功能逐漸下降，常因呼吸衰竭導致死亡。病患間對於疾病進展速率的變化不同，有一些病患的病情發展相對穩定，但有一些病患則病情會快速惡化。跨研究間的平均存活期為2~5年，目前的治療選擇很有限，肺移植可提升某些病患的存活率。第一個核准用於IPF的藥品為pirfenidone，核准用於輕度至中度的IPF成人病患，並限制使用於FVC≤80%的病患，pirfenidone在三個樞紐試驗中已顯示可降低FVC的惡化，因此可顯著降死亡率；其他治療則包括類固醇、免疫抑制劑及N-acetylcysteine，但此些治療未核准用於IPF，療效也存在不確定性，因此在此治療領域仍存在未滿足的需求。

本案的兩個樞紐試驗及二期的核可劑量試驗中，nintedanib相較於安慰劑組均可顯著減少FVC的下降幅度。但FVC並非直接的健康結果，亦未經驗證可作為任何直接健康結果的替代性療效指標。但肺功能下降的變化無法透過病患直接感知，因此，次要療效指標中，對於病患生活品質的效益及急性發作的減少成為關鍵數據。在INPULSIS-2試驗中，nintedanib組相較於安慰劑組在SGRQ問卷量表計分及發生第一次急性惡化的時間等二方面都具有統計顯著差異，但在INPULSIS-1試驗或二試驗的統合分析中則未顯示具統計顯著差異(The HR for time to first exacerbation was 0.38 (95% CI: 0.19 to 0.77) and 0.16 (95% CI: 0.04 to 0.71) in the INPULSIS-2)。至於SGRQ量表的計分，nintedanib與安慰劑之間的差異在二個試驗中分別為2.69與 6.12，此計分的最小重要差異性尚未被定義(在COPD為4分)，在生活品質影響的臨床意義亦尚未知。

在INPULSIS研究中，nintedanib的劑量可以調降以進行藥物毒性管理，此劑量調降作業頻繁發生於nintedanib組。但次群組分析中，發現FVC下降在兩組有相似性，其療效並不受nintedanib減量或中斷影響。證據的另一個限制是，主要的二期和三期臨床試驗的試驗期為一年，雖然患者可以持續進行延伸研究，但試驗的平均療程為大約6個月，此外，此些研究也排除FVC小於50%的病患，因此療效與安全性數據不夠充足；相對於唯一獲得IPF適應證許可的pirfenidone，也沒有直接比較的數據。

若以Bayesian網絡統合分析比較nintedanib, pirfenidone及N-acetylcysteine在整體存活率、IPF急性發作與肺功能喪失(decline in percent predicted FVC≥10%)等方面的效益，以及嚴重心臟和胃腸道不良事件與因不良事件中斷試驗的比例，但有一些缺點，包括輸入數據的品質和結果或分析的異質性，以及對於時間的定義等，此外，有一些結果與發表的結果間有不一致性，以上都對研究結果的信效

度有所限制。

此案有邀請病患團體及臨床醫師召開會議表達意見，主要觀點如下：

- 特發性肺纖維化（IPF）會導致肺功能的漸進性損失，同時伴隨越來越多的症狀、殘疾及對於氧氣的依賴。若未經治療，中位存活期自診斷開始不到三年的時間。隨著病情的進展，病人會更佳呼吸困難，並且日常生活需要各方面的協助。
- 目前可用的主要治療，pirfenidone，具有與nintedanib類似功效的證據，但並非所有病患都有療效反應或可容忍其副作用。臨床醫師認為大約有20%病患無法忍受pirfenidone的副作用，相較於nintedanib試驗中，無法耐受藥物不良反應的病患約5%，能有一個不同耐受模式及不同藥物作用機制的治療選擇是有益的。
- SMC限制Pirfenidone使用於FVC低於80%的病患，臨床醫生表示，在臨床實務中，他們需要等待病患病情惡化才可以使用pirfenidone，仍存在未滿足的醫療需要。nintedanib顯示可減緩肺功能的惡化，可以早期在疾病過程而展開處理，以防止肺功能下降，此有利於病患的生理和心理層面，並有助於其肺功能可維持更長時間。
- IPF會因急性惡化加重病情，死亡率大於50%；pirfenidone 未能減少這些問題，但nintedanib已顯示可減少急性惡化的發生。

SMC認為主要的比較品為pirfenidone及N-acetylcysteine。

## 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：

<b>Population</b>	納入條件：idiopathic pulmonary fibrosis 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	nintedanib ethanesulfonate
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限

Study design	RCT 或 Systematic Review
--------------	-------------------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/Pubmed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 10 月 23 日進行搜尋。

由於 CADTH 與 SMC 的評估報告均於 2015 年 10 月中旬公告，因此在文獻資料庫查詢中，僅針對 2015 年新增文獻進行查詢。

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

("nintedanib"[Supplementary Concept] OR "nintedanib"[All Fields]) AND ("2010/09/20"[PDat] : "2015"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

Embase 資料庫之搜尋策略：

#2	#1 AND ('phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND 'fibrosing alveolitis'/de AND (2015:py) AND 'nintedanib'/de
#1	nintedanib ethanesulfonate

## (2) 搜尋結果

以 nintedanib ethanesulfonate 作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2015 年 10 月 23 日止僅查無用於 idiopathic pulmonary fibrosis 相關系統性文獻回顧報告。

Pubmed 及 Embase 資料庫中查無 nintedanib ethanesulfonate 用於 idiopathic pulmonary fibrosis 與其他藥品之直接比較臨床文獻；除加拿大與蘇格蘭作為主要評估依據的 nintedanib 的關鍵樞紐試驗 (INPULSIS-1 及 INPULSIS-2 試驗)[13] 外，查獲一篇 Loveman 等人於 2015 年四月發表之 idiopathic pulmonary fibrosis 治療用藥之網絡統合分析[14]。

Loveman 等人針對 IPF 治療用藥之網絡統合分析共納入 11 篇文獻進行分析，與安慰劑相較，僅有 pirfenidone (odds ratio 0.62, 95% CI 0.52, 0.74) 及 nintedanib (0.41, 95% CI 0.34, 0.51) 可產生具有統計意義之 FVC 下降速度減緩的效果。本研究亦進行間接比較探討，間接比較結果顯示，nintedanib 的 FVC 下降減緩效果顯著優於 pirfenidone (odds ratio 0.67, 95% CI 0.51, 0.88)。而死亡率的間接比較則 nintedanib 與 pirfenidone 無顯著差異。

## (五)建議者提供之資料

本案申請者提供 23 篇有關特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)相關的文獻，但大多為 IPF 疾病介紹、流行病學探討、疾病負擔等探討文獻，臨床療效證據方面僅提供 nintedanib 之 INPULSIS 試驗[13]及 Loveman 等人對於 IPF 治療用藥之網絡統合分析[14]共二篇文獻，另提供 ATS/ERS/JRS/ALAT 於 2011 年及 2015 年針對 IPF 的治療指引。相關內容已說明於前述章節，此處不再贅述。

## 四、療效評估結論

### 1. 參考品：

查詢衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢網頁，核准用於「特發性肺纖維化」或「idiopathic pulmonary fibrosis」適應症之藥品僅本案藥品 nintedanib 100 mg 及 150 mg 二品項。

與 nintedanib ethanesulfonate 同屬為 antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / other antineoplastic agents / protein kinase inhibitors 類別 (L01XE)，且已於健保給付的品項除本案 nintedanib ethanesulfonate (L01XE31)外，另有多項藥品成份，但均未給付於「特發性肺纖維化」適應症。

美國胸腔學會、歐洲呼吸醫學會、日本呼吸學會、以及拉丁美洲胸腔學會針對特發性肺纖維化(IPF)共同發表的治療共識指引及 NICE 在 2013 年 6 月公佈之有關疑似特發性肺纖維化的診斷與管理臨床指引(CG163)中，除本案申請藥品 nintedanib 外，另被提及的藥品有 pirfenidone，但 pirfenidone 未在我國上市。而 N-acetylcysteine 於我國之核准適應症為「減少呼吸道黏膜分泌的粘稠性」，未取得「特發性肺纖維化」適應症。

本案二樞紐試驗均為安慰劑對照之試驗。查無 nintedanib 與其他治療藥品比較之臨床文獻。

本案無適當的療效參考品。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 pCODR  
2015 年 10 月

基於兩個雙盲、隨機對照試驗(INPULSIS-1 [N = 515] 及INPULSIS-2 [N = 551])支持nintedanib 150mg，每日兩次，病患的FVC相較於安慰劑，具有統計顯著的改善；及申請商提出的價格，nintedanib的每年治療費用低於pirfenidone。因而同意在符合以下臨床標準和條件的情形下，收載nintedanib用於特發性肺纖維化（IPF）的治療：

- FVC $\geq$  50%。
- 在任何12個月期間內，若絕對肺活量下降 $\geq$  10%，則nintedanib的治療需停止。
- 藥物計劃成本nintedanib不得超過pirfenidone成本。
- Nintedanib不應與pirfenidone組合使用。
- 使用pirfenidone治療但失敗的病患，沒有使用nintedanib的證據，因此CDEC無法建議使用於此病患群。
- 開始治療前須排除所有其他任何原因導致之限制性肺疾病(Restrictive lung diseases) (例如 collagen vascular disorders or hypersensitivity pneumonitis)

英國 NICE  
預計將於2015年10月召開評議會會議，2016年1月公佈評估報告。

澳洲 PBAC  
至 2015 年 10 月 23 日止查無相關評估報告或給付建議。

蘇格蘭 SMC  
2015 年 9 月

SMC亦基於INPULSIS-1及INPULSIS-2兩雙盲、隨機對照試驗中，nintedanib相較於安慰劑對IPF病患的FVC具有統計顯著的改善；及申請商提出的價格具有成本效益的好處，因而同意收載nintedanib用於特發性肺纖維化(IPF)的治療，但限定使用於FVC $\leq$  80%的IPF病患。

此評估決議係基於罕藥的評議程序。

### 3. 相對療效與安全性（人體健康）：

主要臨床證據是二個均為 52 週、安慰劑對照的第三階段隨機對照雙盲試驗：INPULSIS-1（N=515）及 INPULSIS-2（N=551）。

在發生不良事件的情況下，nintedanib 的劑量可自 150mg（每日兩次）調降至 100 mg。兩試驗所納入的病患均為 40 歲以上，過去五年內依據 ATS/ERS/JRS/ALAT 診療指引，確診為 IPF 且 FVC 基礎值 $\geq$ 50%，同時一氧化碳肺瀰散量（carbon monoxide diffusing capacity, DLCO）在 30%~79% 的病患。主要療效指標為 52 週試驗期後的 FVC 情形。主要的次要療效指標是自基礎值至試驗期 52 週的 SGRQ 問卷量表計分及第一次報告發生急性 IPF 發作的時間。

#### 主要療效結果：

自治療開始至死亡的時間、因呼吸原因導致死亡的時間及肺移植的時間等，nintedanib 組和安慰劑組之間未能達到具統計顯著的差異；二試驗中試驗期 52 週後的調整後 FVC 衰退率(The adjusted rate of decline in FVC) nintedanib 顯著低於安慰劑組。在 SGRQ 問卷量表方面，INPULSIS-2 試驗中，nintedanib 組相較於安慰劑組在 SGRQ 問卷量表計分方面具有統計顯著差異，但在 INPULSIS-1 試驗及二試驗的統合分析則未呈現出統計顯著差異。發生第一次急性惡化的時間，在 INPULSIS-2 試驗中，nintedanib 相較於安慰劑組具統計顯著的下降，但在 INPULSIS-1 試驗或二試驗的統合分析中則未顯示具統計顯著差異。進行肺移植的病患比例在二個 INPULSIS 試驗的所有試驗組都很低。但病患的症狀及相關症狀的嚴重程度無論在 INPULSIS-1 試驗或 INPULSIS-2 試驗中均未觀察到治療組相較於對照組具統計顯著差異。

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
Change in FVC (ml)	-114.7	-239.9	-113.6	-207.3
Difference (95% CI)	125.3 (77.7 to 172.8), p<0.001		93.7 (44.8 to 142.7), p<0.001	
Exacerbations	6.1% (19/309)	5.4% (11/204)	3.6% (12/329)	9.6% (21/219)
HR (95% CI) time to first	1.15 (0.54 to 2.42), p=0.67		0.38 (0.19 to 0.77), p=0.005	
Change in	4.34	4.39	2.80	5.48

SGRQ total	-0.05 (-2.50 to 2.40), p=0.97	-2.69 (-4.95 to -0.43), p=0.02
Difference		
(95%CI)		

#### 安全性：

與治療相關之不良事件在nintedanib組較多71% (455/638)相較於28% (120/423)。因不良事件導致研究中止的比例在nintedanib組高於安慰劑組(分別為19% (123/638)與13% (55/423))。nintedanib相較於安慰劑與更高的胃腸道不良事件比率具關連性(76% (488/638) versus 40% (168/423))，最常見的不良事件是腹瀉(62% versus 18%)，其它包括噁心(24% versus 6.6%)、腹痛(8% versus 2.4%)、上腹部疼痛(6.4% versus 3.5%)及便秘(6.0% versus 4.0%)；體重降低的報告在nintedanib組也高於安慰劑組(9.7% versus 3.5%)。

Nintedanib也與肝臟的不良事件具潛在關聯性。二試驗的統合分析顯示：有部份病患的肝酶升高到超出正常範圍值(nintedanib組相較於安慰劑組分別為：27% versus 7.2% for aspartate aminotransaminase; 21% versus 5.3% for alanine aminotransaminase; 15% versus 6.8% for alkaline phosphatase; 39% versus 10% for gamma glutamyl transferase; and 7.7% versus 5.3% for total bilirubin)。

#### CADTH與SMC對療效證據的其他相關考量：

- Nintedanib及pirfenidone的作用機制不同；但沒有證據評估二者結合使用的療效和安全性。
- 兩個間接比較認為nintedanib及pirfenidone的療效相似；但由於所納入進行比較的RCT存在異質性，因此有關此二種治療之安全性與有效性的比較存在不確定性。
- 兩個INPULSIS試驗均未排除正常肺功能的人，而比較pirfenidone相較於安慰劑的ASCEND試驗則有設定FVC的上限。此導致INPULSIS和ASCEND試驗間在基礎點之FVC的臨床意義有差異。在基礎點之疾病嚴重程度差異亦可能影響的死亡事件在試驗中的次數及影響，並影響觀察nintedanib降低死亡率的能力。
- 本案的兩個樞紐試驗中，nintedanib相較於安慰劑組均可顯著減少FVC的下降幅度。但FVC並非直接的健康結果，亦未經驗證可作為任何直接健康結果的替代性療效指標。但肺功能下降的變化無法透過病患直接感知，因此，次要療效指標中，對於病患生活品質的效益及急性發作的減少成為關鍵數據。在INPULSIS-2試驗中，nintedanib組相較於安慰劑組在SGRQ問卷量表計分及發生第一次急性惡化的時間等二方面都具有統計顯著差異，但在

INPULSIS-1試驗或二試驗的統合分析中則未顯示具統計顯著差異(The HR for time to first exacerbation was 0.38 (95% CI: 0.19 to 0.77) and 0.16 (95% CI: 0.04 to 0.71) in the INPULSIS-2)。至於SGRQ量表的計分，nintedanib與安慰劑之間的差異在二個試驗中分別為2.69與 6.12，此計分的最小重要差異性尚未被定義(在COPD為4分)，在生活品質影響的臨床意義亦尚未知。

- 二臨床試驗的試驗期為一年，雖然患者可以持續進行延伸研究，但試驗的平均療程為大約6個月，此外，這些研究也排除FVC小於50%的病患，因此療效與安全性數據不夠充足。

## 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

建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，採中央健康保險署觀點(簡稱健保署)來探討 nintedanib(以下簡稱NDB)用於特發性肺纖維化病人第一線治療之成本效益。分析方式為成本效果分析(cost-effectiveness analysis)，評估期間以終生為基準。此模型採用之介入策略為每日服用兩次 nintedanib 150mg(一日總計量為300mg)。比較策略包括：

- (1) 最佳支持療法(Best Supportive Care, BSC)
- (2) 每日服用三次N-acetylcysteine (以下簡稱NAC) 600mg

此分析應用馬可夫模型(Markov model)模擬病人的健康結果與醫療成本，分析對象係以INPUSIS試驗的收案條件為基礎，模擬病人族群起始年齡為66.76歲(收案病人平均年齡)，模擬病人疾病嚴重程度分佈亦參考INPUSIS收案病人病徵。模型以三個月為循環週期，並依「疾病急性惡化與否」將健康狀態(health states)分為急性惡化(exacerbation)以及無急性惡化(no exacerbation)；在每一健康狀態下又依「用力肺容量百分比預測值(FVC% predicted)」做為肺功能指標，細分為8個健康狀態：FVC% predicted $\geq$ 110%；FVC% predicted =100%-109.9%；FVC% predicted =90%-99.9%；FVC% predicted =80%-89.9%；FVC% predicted =70%-79.9%；FVC% predicted =60%-69.9%；FVC% predicted =50%-59.9%以及FVC% predicted =40%-49.9%。此模型的成本及效用年折現率皆為3%，以2013年新台幣為成本計算單位。

模型應用的比較療效證據包含整體存活期、急性惡化(acute exacerbation)<sup>a</sup>的風險、疾病惡化(progression)<sup>b</sup>的風險以及治療安全性-包含與心血管以及消化道相

---

<sup>a</sup> 特發性肺纖維化急性發作定義(Acute exacerbations of IPF): Acute exacerbations of IPF are defined as acute, clinically significant deteriorations of unidentifiable cause in patients with underlying IPF. Proposed diagnostic criteria include subjective worsening over 30 days or less, new bilateral radiographic opacities, and the absence of infection or another identifiable etiology. The potential pathobiological roles of infection, disordered cell biology, coagulation, and genetics are discussed, and future research directions are proposed.

<sup>b</sup> 在 INPUSIS 臨床試驗中，疾病惡化(progression)的定義為當病人 predicted FVC 有 10% 的減少則視為疾病惡化。

關的不良事件和由於不良事件而停止治療之情形。模型以一篇網絡統合分析(network meta-analysis)還有相關臨床試驗(INPULSIS 及 TOMORROW)為主要依據，並假設各種積極療法的治療效果不因病人病程而改變。成本主要包括治療費用(藥物費用、監測病情費用以及治療不良反應的花費)、基本追蹤費用、氧氣使用費用、急性惡化費用、以及臨終照護費用。所有費用皆參考臨床試驗、以英國為情境之模型以及全民健康保險資料庫。

效用方面，在此模型中建議者分為急性惡化前、後兩組。模型中亦考慮了因急性惡化及不良反應而造成的效用損失(utility decrements)。效用參數主要根據臨床試驗 INPULSIS trial 中病人在試驗起點、第 12 週、24 週以及 52 週所填寫的生活品質量表(EQ-5D)，參考英國標準換算成實際效用值。

建議者的成本效用分析結果顯示，相較於比較策略(NAC 以及 BSC)，NDB 有較高的治療費用。NDB 相較於 BSC 的 ICER 值約為每增加一個 QALY，需花費近新台幣 600 萬元 (增加 0.41QALY，成本增加新台幣 200 萬元)；NDB 相較於 NAC 的 ICER 值則約為每增加一個 QALY，需花費新台幣兩百萬元(增加 1.19QALY，增加成本約為新台幣 200 萬元)。

在與 BSC 及 NAC 比較的決定性敏感度分析中，病人進展至各狀態之轉移機率(transition probabilities)是主要的影響，其中以死亡率影響最大。當死亡率的相對勝算比(odds ratio)為敏感度分析範圍最小值，NDB 相較 BSC 是更符合成本效益；但當相對勝算比為敏感度分析範圍最大值時，BSC 較符合成本效益。NDB 與 NAC 比較的決定性敏感度分析結果則顯示，NDB 較 NAC 較具成本效益，唯隨著死亡率相對勝算比(odds ratio)由最小值變化到最大值，ICER 值自約每 QALY 花費新台幣 1100 萬元減少到約每 QALY 新台幣 100 萬元。

由機率敏感度分析結果顯示，若將閾值設為一倍到三倍的人均國內生產毛額(per capita GDP)，本品與BSC比較下，達到符合成本效益的可能性極低；本品與NAC比較下，有0%~56%的可能性符合成本效益。在情境敏感度分析中，模型模擬當predicted FVC達到50%(stopping level)即停止治療的情境，分析結果顯示，設定停止治療規則對於成本效用結果無顯著影響。

由此份國內藥物經濟學研究分析的結果顯示，若以一倍到三倍的GDP per capita為閾值分析，相較於最佳支持療法(BSC)，本品可能不具成本效益；但相較於NAC，則較具成本效益。

## 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計，均與建議者建議給付範圍大致相符，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限

制皆有詳細說明，對於參數的不確定性也有清楚的探討，惟有以下幾項較有疑義之處，但整體而言其提供資訊之參考程度尚稱充分：

- (1) 報告中未說明研究者與贊助者之間的關係及研究經費來源。
- (2) 療效、生活品質參數與不良事件之發生比例援引國外臨床試驗研究結果及國外文獻，惟未針對該數據是否能適切反應我國特發性肺纖維化病人，如疾病惡化發生率、死亡發生率、病人生活品質以及不良事件發生頻率是否相似等進行闡述。
- (3) 報告中並未說明本土特發性肺纖維化流行病學資訊，亦未就國內外之間的差異性進行說明與討論，如國內外病人嚴重程度分佈、年齡分佈、競爭死因或自然死亡發生率是否相近等。
- (4) 文中主要參數均引用一篇網絡統合分析報告，惟建議者並未提供此篇報告全文。此外，建議者也並未提供模型(如Excel試算表)，故查驗中心無法就參數合理性進行驗證。
- (5) 報告中詳細說明了藥費成本及其餘醫療成本參數依據，惟建議者並未解釋其定義不同醫療費用項目的原因。例如專科門診以及一般門診定義的邏輯策略。

## (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)	於 2015 年 10 月 15 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 11 月 6 日查無報告
NICE (英國)	預計於 2016 年 1 月公告
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2015 年 10 月 12 日公告醫療科技評估 報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

加拿大 CADTH 於 2015 年 10 月公佈之報告中基於臨床試驗結果本品相較於 pirfenidone 有顯著改善病人 FVC，且年度藥費較 pirfenidone 便宜而建議收載 nintedanib 用於 FVC 大於 50% 的 IPF 病人。詳細收載條件已於本評估報告第三部分「療效評估報告（含文獻回顧摘要）」詳細說明。

廠商的申請文件採取成本效用分析(cost-utility analysis)，比較 nintedanib 加上最佳支持治療(Best Supportive Care, BSC)與僅最佳支持治療比較。最佳支持治療包括病人監測、氧氣以及合併治療(concomitant)-包括質子幫浦抑制劑治療(proton pump inhibitor)、支氣管擴張劑(bronchodilator)以及抗止咳治療(antitussive treatment)，以 INPULSIS 試驗中的控制組為代表。此外，建議者也從公共付費者(public-payer perspective)觀點比較本品與 pirfenidone、N-acetylcysteine 終生用於特化性肺纖維化成人的治療。死亡的風險、急性發作、使用基礎治療而喪失肺功能的風險數據來自 INPULSIS 以及 TOMORROW 試驗，並以數學模型來預測長期效果。建議者以網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)來估算治療間相對的效果與危害，並為 INPULSIS 試驗中病人的 predicted FVC 層級賦予生活品質的數值。

共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)指出建議者的藥物經濟模型有以下的限制:

- (1) 以一年的臨床試驗數據來估算 30 年後的情形，即使以不同的數據來了解存活的情形，但研究的方式得到存活率的有很大的差異。
- (2) 參考案例(reference case)使用點(point estimate)估計存活率，不論在臨床試驗或是網絡統合分析 (network meta-analysis) 皆沒有統計學上顯著的意義。
- (3) 建議者假設短時間的隨機臨床試驗觀察到的治療結果差異可用來推估終身的結果。
- (4) 基礎案例分析結果顯示，本品相較於最佳支持治療，遞增成本效用值 ICUR( Incremental cost-utility analysis)為 248,186 加幣/QALY。當本品與 pirfenidone 相比時，由於價格較便宜，故符合成本效果。以本品建議的劑量 (150mg，一天兩次)，nintedanib 價格低於 pirfenidone，故若僅考慮藥價，相較於使用 pirfenidone，nintedanib 能減少相當程度的醫療花費。

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)就建議者的分析結果提出幾點討論：

- (1) 雖然有兩個間接比較(indirect comparison)說明 pirfenidone 和 nintedanib 的藥效與安全性很類似，但由於 RCT 之間存在許多的異質性(heterogeneity)，CDEC 仍覺得此兩藥物的藥效與安全性有許多的不確定性 (uncertainty)。
- (2) nintedanib 一天使用兩次較一天三次、一次服用三顆的 pirfenidone 用法方便

許多。

(3) CDEC 認為對 pirfenidone 無耐受性的病人應該能考慮使用 nintedanib。總結而言，CDEC 指出建議者的分析報告主要有兩點研究缺口(research gap)：建議者並未提供直接比較 nintedanib 和 pirfenidone 在特化性肺纖維治療的研究亦未提供 nintedanib 用於 pirfenidone 治療後失敗病人的治療證據。

CADTH 報告中與本品主要比較者為 pirfenidone，因國內並未給付 pirfenidone，故本報告中討論之情境與此次申請案情境不相符。

## 2. PBAC (澳洲)

至 2015 年 11 月 6 日查無報告。

## 3. NICE (英國)

預計於 2016 年 1 月公告。

## 4. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭) [12]

SMC 於 2015 年 10 月公佈建議 nintedanib 有條件地用於 FVC 在 80% (含) 以下的 IPF 病人。建議者的申請文件採取成本效用分析(cost-utility analysis)，主要比較本品與 SMC 唯一收載可用於治療 IPF 之藥品 pirfenidone。次要的分析則包含本品與最佳支持治療和 N-acetylcysteine (NAC) 治療之間的比較。次要分析的情境可用於了解不納入 pirfenidone 給付範圍之病人(FVC>80%)是否有額外的選擇。

建議者建立評估其為終身的馬可夫模型來進行藥物經濟學的研究。模型的特色以肺功能與急性發作(exacerbation)來模擬隨著時間轉變的病情發展。健康狀態依據 FVC% 分類，以 10% 為範圍來定義每個健康狀態。模型週期為三個月，狀態的轉換依據週期來衡量，病人能夠停留在同一個狀態、轉到 FVC 較低的狀態，或者經歷呼吸困難發作情形。此模型假設病人病情進展到較糟的情形則無法回復到較好的狀態，模型也包含死亡率。主要的臨床數據來源來自於兩個 nintedanib (INPULSIS) 試驗及網絡統合分析(network meta-analysis)。nintedanib、pirfenidone 和 NAC (N-acetylcysteine) 的相對療效值是依據網絡統合分析中的勝算比(odds ratio)，並且假設維持恆定的關係。此分析中的藥費包括 pirfenidone 和 NAC，BSC 組別則沒有藥費。

許多的敏感度分析(sensitivity analyses)顯示 nintedanib 的治療在所有的情境分析中佔優勢，但是當網絡統合分析的結果改變時，遞增成本較果比值

ICER(Incremental cost-effectiveness ratio)值會升高到 30,000 至 40,000 鎊/QALY。當本品與 NAC 和 BSC 比較時，結果將隨著預估的整體存活期(overall survival)及外推方式不同而導致 ICER 大幅度改變。

SMC 指出建議者模型中的幾點限制:

- A. 基礎案例分析得到的 QALY 主要是來自網絡統合分析中效果與安全性的數字差異。修正分析移除數據上的差異後發覺 nintedanib 仍是較優的選擇。此分析主要假設 nintedanib 在改善急性發作與減緩肺功能喪失的效果顯著優於 pirfenidone，然而，NMA 卻沒有證實這樣的結果。
- B. 成本效用分析顯示，比較結果對於整體存活期的改變十分敏感，當使用不同模擬方式預估出的整體存活期時，ICER 也會有大幅度改變，強調了整個分析的不確定性。
- C. 網絡統合分析結果中，BSC 相較於 NAC，具有較佳的整體存活期，故在模型中 BSC 的 QALY 較 NAC 佳，然而 SMC 認為此分析充滿不確定性。
- D. 此份分析報告的生活品質參數欠缺效度(validity)。處於嚴重狀態的病人，仍有很高的效用數值，SMC 認為此情形仍需額外研究方法確認。

委員會認為 nintedanib 與 BSC 和 NAC 的比較結果不夠穩健，而無法同意其用於與藥物許可證相同的治療範圍。然而，由於 nintedanib 為罕見藥物等級的藥物，委員會能接受經濟分析中不確定性。因此委員會建議此藥可被收載於蘇格蘭，但僅能使用在肺功能 FVC 在 80%（含）以下的 IPF 病人。

## 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：

<b>Population</b>	納入條件：Idiopathic Pulmonary Fibrosis
<b>Intervention</b>	Nintedanib
<b>Comparator</b>	無設限
<b>Outcome</b>	Cost-effectiveness , cost-benefit

Study design	meta-analysis, RCT, Cost-effectiveness analysis
--------------	---

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 11 月 5 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed 以及 Embase 資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀且刪除重複記錄後，在 Embase 得到四篇文獻[15-18]，此四篇主題類似且作者群相同標題類似，比較市面上使用的藥物 nintedanib，pirfenidone，N-acetylcysteine，sildenafil，thalidomide，azathioprine 的臨床效果與成本效用，由於臨床療效，研究主題與國情不符合不以討論；在 PubMed 搜尋到兩篇，其中一篇與 Embase 相同[18]，另一篇則是間接比較 nintedanib 和 pirfenidone，以下將就間接比較 nintedanib 和 pirfenidone 的文獻[14]進行重點摘要：

Loveman E. et al.在 2015 年發表一篇使用 fixed-effect model [14]的統合分析研究。經由系統性文獻回顧方式及網絡統合分析(network meta-analysis)研究特發性肺纖維化的治療。選取的文獻間研究規模，病人族群很類似，整體而言品質良好的。研究結果顯示僅 pirfenidone 和 nintedanib 在延緩病人 FVC 惡化的效果，具有統計學上的意義。

由間接比較 (indirect comparison) 的研究分析結果顯示，nintedanib 在治療上顯著優於 pirfenidone，在延緩肺功能下降的部分具有顯著的統計意義，且經敏感性分析 (sensitivity analysis) 及 random effect model 分析檢測證明期穩固性。此外，間接比較結果顯示，死亡率是 pirfenidone 優於 nintedanib，然而在統計學上不具意義。

由本篇研究結果顯示，pirfenidone 和 nintedanib 在特化性肺纖維化的病人皆有治療的益處，兩者的間接比較顯示 nintedanib 在延緩肺功能惡化上佔有優勢。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者僅提供一篇研究已在上述討論中。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

特發性肺纖維化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)相較於美國及歐洲，在亞

洲發生率較低。根據 2012 年發表之台灣本土 IPF 大型研究結果[19]，台灣自 2000 年到 2007 年，在廣義定義<sup>c</sup>下之 IPF 病人，其發生率由每 10 萬人 0.9 成長到每 10 萬人 1.4，而盛行率則成長超過三倍，由每 10 萬人 1.7 成長為每 10 萬人 6.4；在狹義定義下之 IPF 病人，其發生率由每 10 萬人 0.6 成長到每 10 萬人 1.2，而盛行率則由每 10 萬人 1.2 成長到每 10 萬人 4.9，成長超過四倍。分析全民健康保險抽樣歸人檔中因 IPF(ICD-9 碼為 516.3)而就診的資料，推估在 2010 年到 2012 年平均門住診人數約為 1,050 人，據臨床專家意見，目前台灣約有 1,300 多名 IPF 病人。

## (二)核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經藥事小組委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。

倘若本品尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下面說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 查無編碼[9]。參考 WHO ATC/DDD 網站公佈確定於 2016 年收錄之藥品編碼列表[9]以及本案申請資料，本品之 WHO/ATC 碼為 L01XE31，屬「L01—Antineoplastic Agents」「L01X—Other Antineoplastic Agents」的「L01XE—Protein Kinase Inhibitors」類，經查衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[8]，同屬 Protein Kinase Inhibitors 類且已於健保給付的品項另有 27 種成分，但均未給付於「特發性肺纖維化」適應症，各成分已於本評估報告「疾病治療藥品於我國之收載現況」段落列表說明。因此，以 ATC 碼觀點來看，無合適之參考藥品。若以藥理作用或治療類別角度來看，經諮詢數名具臨床治療特發性肺纖維化病人之醫師，亦無合適之參考品。綜觀上述，查驗中心無建議之核價參考品。

## (三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估若將本品收載於健保後，將做為 IPF 現有治療無效或無其他積極治療方式病人的選擇，預期在第一年至第五年(2017-2021 年)將新增約 370 名至 440 名病人接受本品治療。另根據建議者之本

<sup>c</sup>根據 2012 年發表之台灣本土流行病學報告之研究設計，其 IPF 廣義定義為(1)在 1997 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日至少有一次 ICD-9 診斷碼為特化性肺纖維化(516.3)就診紀錄。(2)符合(1)描述且在診斷為 IPF 後未再有其他間質性肺炎診斷紀錄(符合(1)及(2)之描述即視為 IPF 案例發生)。(3)病人在診斷為 IPF 時年紀已超過 18 歲。該研究中 IPF 嚴格定義為除符合廣義定義的條件外，病人在診斷為 IPF 前至少有一項下列之醫療處置健保紀錄-surgical lung biopsy、transbronchial lung biopsy 或是胸腔電腦斷層(computed tomography of the thorax)。

品建議價，將增加約 2.7 億至約 3 億的健保藥費支出，此藥費即為健保新增的藥費支出。若考量納入本品前後其他衍生的醫療費用，本品納入健保給付後預估將為健保帶來約 2.6 億至 3 億的整體醫療支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品收載於健保後，將用於 prednisolone、acetylcysteine、colchicine 治療無效或目前無其他積極治療方法的病人。查驗中心認為應屬合理。
2. 可能病人數：
  - (1) 建議者根據國家發展委員會之人口推估資料[20]，推算 2017-2021 年全國 18 歲以上人口總數，並根據台灣本土 IPF 流行病學研究結果中，嚴格定義的 IPF 盛行率每十萬人 4.9 及發生率每十萬人 1.2 估算每年現有的病人數及新增病人數，另以建議者推估病人每年死亡率 19% 計算每年因 IPF 而死亡病人數，依此推估每年 IPF 總病人數。
  - (2) 依據國際診斷指引，IPF 確診須以高解析度電腦斷層掃描(High Resolution Computed Tomography, HRCT)檢測，根據專家意見假設 HRCT 檢測率約 70%-78%，故推測出每年確診病人數，建議者以樞紐試驗(INPULSIS I&II)收案條件(inclusion criteria)做標準，假設符合給付 nintedanib 規定之 IPF 患者約占總確診病人數的七成，以上述邏輯策略換算病人數，推估在 2017-2021 年間，約有 400-600 名 IPF 患者適用 nintedanib 建議給付規定。
3. 市場占有率：建議者推估每年 nintedanib 在市場的滲透率約占八成，故預期在第一年至第五年(2017-2021 年)將新增約 370 名至 440 名病人接受本品治療。
4. 本品每人年用量及年度藥費：依仿單建議，IPF 患者每日使用 nintedanib 150mg 兩錠，建議者推估病人的用藥配合度約為 70%，以建議者申請之給付價錢計算每人一年(365 天)之藥費。
5. 其他醫療費用：建議者考慮 IPF 急性惡化會造成之醫療花費。建議者推測每年約有兩成之 IPF 病人會發生急性惡化的症狀，且假設病人會因發生急性惡化而送進急診、加護病房，故會產生額外的醫護費用，依健保支付標準計算，可以推得因急性惡化而產生之健保支出費用。建議者進一步推估，當本品納入給付後，每年因用藥而減少急性惡化的病人約有七成，因此建議者亦可得知本品納入後因急性惡化而產生之健保支出。由納入本品前後之健保花費差異，便得到引進新藥可節省之其他醫療費用。

查驗中心針對建議者所作的財務影響分析之評論如下：

1. 臨床使用地位：查驗中心認為應屬合理。
2. 可能病人數：
  - (1) 每年現有及新生病人數：建議者根據 2012 年發表之 IPF 本土流行病學報告

- [19]，嚴格定義 IPF 之盛行率及發生率計算可能病人數，查驗中心認為應屬合理，惟應以 2016 年作為本品納入健保之第一年較為恰當。
- (2) 每年病人數：建議者計算每年病人數，是將現有病人數與新病人數相加後扣除每年死亡人數而得。惟查驗中心認為應以現有病人數與新病人數相加後扣除前一年死亡病人數較為恰當，而非扣除當年死亡人數。
  - (3) HRCT 檢測率：由於在建議者所引用之文獻中，嚴格定義之 IPF 病人皆已經 HRCT 確診，故查驗中心認為建議者再次考慮 HRCT 的檢測率，恐有低估病人的疑慮。
  - (4) 符合給付規定之 IPF 患者：建議者另考慮了以樞紐試驗收案條件作為符合給付 nintedanib 規定之 IPF 患者比例。惟建議者所申請之給付條件並未就 IPF 患者做進一步條件限縮，經諮詢臨床專家後，查驗中心認為所有經 HRCT 確診之 IPF 病人應均為適用 nintedanib 之病人。
  - (5) 滲透率(Penetration rate)：若本品納入健保給付，在第一年(2016 年)時本品滲透率應低於建議者假設之比例。
3. 用藥配合度：建議者認為病人使用 nintedanib 配合度約為 70%。惟詢問臨床醫師後認為病人順從性應高於七成，故建議者以 70% 計算可能有低估使用藥量的疑慮。
4. 其他醫療費用：
- (1) 經諮詢臨床專家意見，查驗中心認為，建議者對 IPF 病人發生急性惡化的比例，及服藥後減少急性惡化之比例推斷應屬合理。
  - (2) 建議者假設每位病人一年僅會發生一次急性惡化的狀況。惟臨床專家認為急性惡化發生的頻率可能依病人狀況而不同，故可能會發生一次以上急性惡化的狀況。
  - (3) 經請教臨床醫師，IPF 病人發生急性惡化狀況不一，依病人就診之肺功能做不同的醫療處置，不一定需要加護病房，甚至可能不需要住院。故建議者以所有發生急性惡化的病人皆須住加護病房之假設情境計算醫療費用，可能有高估費用的情形。
  - (4) 由於建議者未提供目前對於台灣急性惡化發生之原因、台灣 IPF 病人發生急性惡化相關流行病學參考文獻，且由於因 IPF 而產生之急性惡化並未有對照的 ICD-9 診斷碼，亦無法由健保資料庫分析，故查驗中心較難進行病人急性惡化發生頻率，以及因急性惡化而產生的醫療費用驗算，因此建議者就本品納入健保前後 IPF 病人其他醫療費用之計算不確定較高。
5. 查驗中心根據上述討論，校正盛行率、發生率、符合給付 IPF 病人比例、滲透率以及病人順從性等參數，經校正後第一年至第五年新增之健保藥費約為 3.3 億至 7.8 億，遠高於建議者之預估。若考慮其他醫療費用，查驗中心預估納入本品後，第一年到第五年將為健保帶來 3.2 億至 7.5 億的整體醫療支出。惟由於與急性惡化相關之參數具高度不確定性，故整體醫療支出預估值之不確定性高。

綜合上述，查驗中心認為建議者的財務影響分析架構大致清楚，惟其中對疾病盛行率、發生率、滲透率、病人順從性、急性惡化醫療處置，以及急性惡化發生頻率等參數之推估有高估、低估的情形，或較具不確定性。查驗中心嘗試針對這些參數進行校正後，發現可能適用本品治療的病人數及其帶來的健保藥費影響皆較建議者原來的推估值要高出許多。因此，查驗中心認為建議者就納入本品產生之藥費所造成的財務影響分析有低估的可能。另外，由於急性惡化相關參數不確定性高，故關於整體醫療支出之預估，查驗中心僅能就建議者假設情境進行計算，因此整體醫療支出之推估有高度不確定性。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者提供一則適用於國內情境之成本效用分析報告，在中央健康保險署觀點(簡稱健保署)下，探討 nintedanib 150mg(以下簡稱 NDB)用於特發性肺纖維化病人第一線治療之成本效益。相較於最佳支持療法(BSC)，本品 ICER 值為新台幣 600 萬元/QALY;相較於 NAC,本品 ICER 值為新台幣 200 萬元/QALY。
2. 對於建議者所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計，均與建議者建議給付範圍大致相符，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有詳細說明，對於參數的不確定性也有清楚的探討，整體而言其提供資訊之參考程度尚稱充分。
3. 加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織僅加拿大曾發表對 nintedanib 用於治療特發性肺纖維化的評估報告。加拿大 CADTH 於加拿大 CADTH 於 2015 年 10 月公佈之報告中基於臨床試驗結果本品相較於 pirfenidone 有顯著改善病人 FVC，且年度藥費較 pirfenidone 便宜而建議收載 nintedanib 用於 FVC 大於 50% 的 IPF 病人。
4. 蘇格蘭 SMC 在 2015 年 10 月公佈建議 nintedanib 有條件地用於 FVC 在 80%(含)以下的 IPF 病人。建議者的申請文件採取成本效用分析(cost-utility analysis)，主要比較本品與 SMC 唯一收載可用於治療 IPF 之藥品 pirfenidone。次要的分析則包含本品與最佳支持治療和 N-acetylcysteine (NAC) 治療之間的比較。由於 nintedanib 屬罕見藥物等級，故委員會接受經濟分析中不確定性並建議此藥可被收載於蘇格蘭，但僅能使用在病人肺功能 FVC 在 80% (含) 以下的病人。
5. 依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估若將本品收載於健保後，將做為 IPF 現有治療無效或無其他積極治療方式病人的選擇。在第一年至第五年(2017-2021 年)，預期將新增約 370 名至 440 名病人接受本品治療。另根據建議者之本品建議價計算，將增加約 2.7 億至約 3 億的健保藥費支出，此藥費即為健保新增的藥費支出。若考量納入本品前後其他衍生的醫療費用，本品納入健保給付後預估將為健保帶來約 2.6 億至近 3 億的醫療支出。
6. 查驗中心認為建議者的財務影響分析架構大致清楚，惟其中對疾病盛行率、

發生率、病人順從性、急性惡化醫療處置，以及急性惡化發生頻率等參數之推估有高估、低估的情形，或較具不確定性。查驗中心嘗試針對這些參數進行校正後，第一年至第五年新增之健保藥費約為 3.3 億至 7.8 億，遠高於建議者之預估。適用本品治療的病人數及其帶來的健保藥費影響皆較建議者原來的推估值要高出許多。因此，查驗中心認為建議者就納入本品產生之藥費所造成的財務影響分析有低估的可能。另外，由於急性惡化相關參數不確定性高，故關於整體醫療支出之預估，查驗中心僅能就建議者假設情境進行計算，因此整體醫療支出之推估有高度不確定性。

## 參考資料

1. 林承志, 病因不明性肺纖維化診斷與治療新知, 內科學誌2013;24:446-452
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
3. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
4. Mahendran S, Sethi T. Treatments in idiopathic pulmonary fibrosis: time for a more targeted approach? *QJM* 2012; 105: 929-34.
5. Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An official ATS/ERS/ JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis:evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
6. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;19 月 2):e3-e19. 【An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline.】
7. Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. June 2013 (CG163). The National Institute for health and Care Excellence (NICE)
8. 衛生福利部食品藥物管理署. 藥物許可證暨相關資料查詢作業. (Accessed Nov. 02, 2015)
9. WHO ATC/DDD Index 2015. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (Accessed Nov. 02, 2015)
10. 全民健康保險藥品給付規定. 行政院衛生署中央健康保險局. 健保局網頁最新版. (Accessed Nov. 02, 2015)
11. CADTH CDEC FINAL RECOMMENDATION--NINTEDANIB(Ofev — Boehringer Ingelheim Canada Ltd.) October 15, 2015
12. nintedanib 100mg and 150mg capsules (Ofev®)(Boehringer Ingelheim) SMC No. (1076/15) 4 September 2015
13. Richeldi L, Bois RM, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82.
14. Loveman E, Copley VR, Scott DA, et al. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015 Apr 18;15:37.
15. Loveman, E., Copley, VR, Colquitt, J., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2015 Vol 19, 20
16. Loveman, E., Copley, VR, Colquitt, J., et al. Treatments for idiopathic

- pulmonary fibrosis (IPF): A systematic review, network meta-analysis and economic evaluation *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014 Vol 189
17. Loveman, E., Copley, VR, Colquitt, J., et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: Systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014 Vol 15 (63-)
  18. Loveman, E., Copley, VR, Colquitt, J., et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: Systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation *BMC Pharmacology and Toxicology* 2015 (1-13)
  19. Lai, C.C., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study*. *Respir Med*, 2012. **106**(11): p. 1566-74.
  20. 國家發展委員會人力發展處, *中華民國人口推計*, 2014.

## 附錄一 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2015.11.05	1	"nintedanib" [Supplementary Concept] OR "nintedanib" [All Fields]	181
		2	idiopathic pulmonary fibrosis[MeSH Terms] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "idiopathic pulmonary fibrosis"[All Fields]	5880
		3	cost-benefit analysis[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]	95108
		4	meta-analysis[Publication Type] OR "meta-analysis as topic" [MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]	98412
		5	#1 AND #2 AND #4	2
Embase	2015.11.05		'nintedanib' /exp OR 'nintedanib'	903
			idiopathic AND pulmonary AND ('fibrosis' /exp OR fibrosis)	9511
			cost AND effectiveness	147329
			#1 AND #2 AND #3	8
			network AND 'meta analysis'	4194
			#1 AND #2 AND #5	6