



比樂舒活錠 200 毫克(Pirespa Tablets 200 mg)

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	Pirespa tablets	成分	Pirfenidone
建議者	台灣塩野義製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣塩野義製藥股份有限公司		
含量規格劑型	200 mg/tablet；膜衣錠		
主管機關許可適應症	治療特發性肺纖維化		
建議健保給付之適應症內容	治療特發性肺纖維化		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	一天三次，一次 200 mg（一日 600 mg）為初期投與量，並以 2 週為遞增週期，將每次投藥增量 200 mg，以期將投與量維持在一次 600 mg（一日 1800 mg）。		
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：

1. 參考品：

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據之後，本報告認為目前並無合適之活性對照藥品可為本案適應症之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

3. 相對療效與安全性（人體健康）：

- 直接比較部分

五項 RCT 試驗分別為第三期之 ASCEND、CAPACITY-1、CAPACITY-2、SP3，和第二期之 SP2 試驗。二項傳統 pairwise 統合分析分別為 Aravena 等人和 Rogliani 等人研究。在人種部分，SP3 和 SP2 試驗為以日本病人為研究對象，而 ASCEND、CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗雖為多國多中心的研究，但受試者仍以白人族群為主，佔九成以上。在試驗藥品治療期間，CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗治療 72 週、ASCEND 和 SP3 試驗治療 52 週、SP2 試驗治療 9 個月。直接比較證據結果顯示，pirfenidone 相較於安慰劑能顯著減緩 FVC 的下降程度、改善 6MWT 行走距離變化量和 PFS；但並不能改善 DLCO 變化量、UCSD 呼吸短促問卷分數變化量或急性惡化風險。在全死因死亡和 IPF 相關死亡，則未有足夠一致的證據。

- 間接比較部分

間接比較網絡統合分析結果顯示，pirfenidone 相較於 nintedanib 在全死因死亡、呼吸相關死亡、FVC 預期值百分比下降 10% 以上以及發生嚴重不良事件皆無統計上顯著差異。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

5. 成本效益：

- 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
- 加拿大、澳洲及英國等 HTA 組織皆曾對本品用於治療 IPF 提出相關的評估，除澳洲外，皆同意本品在各自境內進行相關給付，相關收載給付狀況簡要說明如下：

- (1) CDEC 於 2015 年 4 月公布一份共同藥物審查報告，報告中提及本品作為治療輕度至中度的 IPF 成人患者之治療用藥，經濟評估結果雖未達成本效益，但考量現行臨床上 IPF 患者的治療需求，故仍建議納入收載給付。
- (2) PBAC 於 2016 年 3 月公告有關本品用以治療輕度至中度的 IPF 成人患者之最終評估報告。PBAC 認為廠商所評估本品之效用值具不確定性，因此導致加入總成本後所進行之經濟評估結果亦具有較高的不確定性，故不建議收載給付本品。
- (3) NICE 在 2013 年 4 月發布本品用於治療 IPF 的科技評估指引，指引中認為本品針對 IPF 患者的治療上雖僅為中度效果，但臨床療效證據足以用於進行模型評估，在經濟模型架構合適且穩健，並採用廠商所提出的 2 號病人可近性方案下，所產生的評估結果符合成本效益，且相關不確定性的狀況皆在可接受的範圍，故 NICE 最終決議建議收載給付本品用於治療 FVC

50%到80%預期值的IPF患者。

6. 財務衝擊：

本報告認為建議者所作之財務影響分析架構大致清楚，臨床地位選擇合宜，但在可能患者數的估計上，本報告認為建議者的估算過程及市佔率的估計不甚合理，又在其他相關醫療費用的估算上，本報告認為不完全符合臨床現況，因此造成財務影響分析結果具有不確定性。本報告透過健保資料庫取得2011年至2015年IPF盛行患者數，進行迴歸分析估計未來的可能患者數，並進行IPF患者數的校正後，重新設定本品市佔率，估計本品納入健保後，可能接受本品治療的患者約為第一年的440位至第五年的560位。另在其他相關醫療費用估計上，本報告認為建議者所納入之相關藥品，並不符合台灣臨床治療現況，且本報告亦認為電腦斷層掃描及診察費用應不會因本品的納入而有所變化，故上述資料於分析中皆不納入考量。在本品是為新增關係的狀況下，各年度藥費即為財務影響，估計在本品納入健保後，年度財務影響約為第一年的2億7,000萬至第五年的3億4,100萬元。

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 1
商品名	Pirespa	無合適參考品
主成分/含量	Pirfenidone 200 mg/tablet	
劑型/包裝	116 膜衣錠/ PTP 28 錠（14 錠 x 2 片）/盒裝	
WHO/ATC 碼	L04AX05	
主管機關許可適應症	治療特發性肺纖維化	
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	<p>初次使用首兩週劑量為一天三次，一次 200 mg（一日 600 mg），飯後口服。一邊觀察病患狀況，並以 2 週為遞增週期，將每次投藥增量 200 mg。</p> <p>第 3 至 4 週為一天三次，每次 400 mg（一日 1200 mg）；至第 5 週後維持一天三次，每次 600 mg 一日 1800 mg）。</p> <p>劑量可視症狀做適當增減。（請參見附錄一）</p>	
療程	符合治療條件下，持續使用。	
每療程花費	擬訂中	
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 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)	於民國 101 年 10 月 5 日、民國 104 年 4 月 15 日公告。建議在符合限定的條件情況下，收載 pirfenidone 作為 IPF 之治療用藥。 條件：輕至中度 IPF (FVC \geq 50%預期值)、疾病穩定(前 12 個月內 FVC 下降程度 $<$ 10%)、治療 12 個月內若 FVC 下降 \geq 10%須停止使用。 情況：醫療人員須有 IPF 相關診斷和處置經驗、實惠的藥價調降。
PBAC (澳洲)	於民國 104 年 11 月、民國 105 年 3 月公告。委員會認為 pirfenidone 相較於安慰劑有較優的臨床療效以及不劣的安全性，但基於不可接受的高成本效果及不確定性，不建議收載 pirfenidone 作為 IPF 的治療用藥。此外，委員會提到目前仍不清楚 pirfenidone 的治療效果能持續多久，無法針對理想治療期間給予建議，且依據治療反應來訂定續用/停藥規則在臨床實務上有其困難性。
NICE (英國)	於民國 102 年 4 月 24 日公告。建議在符合限定的條件情況下，收載 pirfenidone 作為 IPF 之治療用藥。 條件：FVC 介於 50%至 80%預期值、病人用藥可近性方案提供折扣、治療 12 個月內若 FVC 下降 \geq 10%須停止使用。

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。

【比樂舒活錠 200 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 105 年 12 月 14 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

特發性肺纖維化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）為一種特定型式的慢性、漸進性纖維化間質性肺炎，其成因不明、主要發生於年長者、疾病範圍僅限於肺臟，而且具有尋常性間質性肺炎（usual interstitial pneumonia, UIP）的組織病理學和/或放射影像學型態。定義 IPF 須排除其他形式的間質性肺炎，及其它與環境暴露、服用藥品、或全身性疾病相關之間質性肺炎[1]。

IPF 主要發生在 50 歲以上男性，發生率與盛行率隨年齡增大而增加。發生率估計每年每 10 萬人約 4.6~16.3 人，盛行率每 10 萬人約 2~29 人，數據範圍寬廣可能是因為先前在鑑定 IPF 病例時所使用的定義不一致，以及試驗設計和族群有差異所致。目前仍不清楚 IPF 的發生率與盛行率，是否會受到地理、種族、文化等人口學因素影響[1]。根據一項台灣學者利用 1998 年至 2007 年健保資料庫進行的 IPF 回溯性流行病學研究[2]，分別以廣義定義與嚴格定義來分析。廣義 ITP 定義為：年紀大於等於 18 歲，且就醫紀錄使用 ICD-9 code 516.3 的診斷，且必須沒有其他間質性肺病的診斷。嚴格 ITP 定義為：必須符合廣義定義且再加上

診斷前，患者有接受過手術肺部切片或經支氣管肺部穿刺切片或者做過胸腔電腦斷層檢查。結果以寬鬆的定義來看盛行率為每 10 萬人 0.7 到 6.4，發生率為每 10 萬人 0.6 到 1.4；若以嚴格的定義來看盛行率為每 10 萬人 0.5 到 4.9，與發生率為每 10 萬人 0.5 到 1.2[3]。

雖然 IPF 的致病機轉目前仍不清楚，但過往研究已發現數項潛在的危險因子，包括吸菸、環境暴露於金屬、木材粉塵、病毒感染、胃食道逆流等。家族型 IPF 定義為原生家庭中有兩個以上成員確診個案，佔全部 IPF 病人不到 5%。研究發現家族型 IPF 與 ELMOD2 基因、肺表面張力蛋白 C (surfactant protein C) 基因突變、端粒酶 (telomerase) 相關基因突變、MUC5B 啟動子基因多型性有關 [1]。IPF 的典型臨床症狀為活動性呼吸困難、不明原因的乾咳、有囉音、杵狀指。IPF 一般預後不良，屬於致命性肺病，多數 IPF 病人的肺功能皆在數年內逐漸惡化，有些病人則病情保持穩定，而其他病人可能會迅速進展。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, 4]。而台灣的研究則顯示，台灣 IPF 病人的存活期中位數只有 0.7~0.9 年，推測可能原因為台灣 IPF 是病情較嚴重，或台灣 IPF 病人可能較晚被診斷，診斷後屬疾病末期 [2, 3]。

根據美國胸腔醫學會 (American Thoracic Society, ATS)、歐洲呼吸學會 (European Respiratory Society, ERS)、日本呼吸學會 (Japanese Respiratory Society, JRS)、以及拉丁美洲胸腔醫學會 (Latin American Thoracic Association, ALAT) 於 2011 年共同發表、於 2015 年更新以實證為基礎的 IPF 診治共識指引中，IPF 的診斷必須包括：

- (1) 已排除間質性肺病其他已知成因 (例如居家和職業環境暴露、結締組織疾病、及藥物毒性)。
- (2) 未接受外科手術肺切片的病人，於在高解析度電腦斷層掃描 (high-resolution computed tomography, HRCT) 影像呈現經常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 型態表現。
- (3) 接受外科手術肺切片的病人，同時考量其 HRCT 和切片結果符合特定的型態組合。

關於 IPF 的治療，於 2015 年發佈的台灣特發性肺纖維化實證診斷及處置指引 [3]，參考 ATS/ERS/JRS/ALAT 診治指引，針對 IPF 的治療建議整理如表三。對於 IPF 病人的臨床處置，臨床醫師必須花費充分的時間與病人討論其價值觀、偏好及預後，應讓病人知道所有當前可能可以進入的各期別臨床試驗。針對死亡風險較高的病人，應考慮肺臟移植；藥物治療的部分，nintedanib 及 pirfenidone 是有條件地建議使用的治療藥品；非藥品治療的部分，包括對低血氧病人給予氧氣補充療法，肺部復健。所有病人均應每 4~6 個月監測是否發生疾病進展或出現

併發症；若臨床上有必要時可以提前監測。對於急性惡化的病人，皮質類固醇是合適治療選項。針對多數因疾病進展而發生呼吸衰竭的病人，不建議施行機械通氣。治療目標為症狀控制著重於減少症狀（例如咳嗽和呼吸困難）以及使病患感到舒適，而非著重於治療病患的疾病[3]。

表三 台灣特發性肺纖維化實證診斷及處置指引依據 ATS/ERS/JRS/ALAT 診治指引針對 IPF 的治療建議[3]

相關治療或藥物	建議使用	證據等級 ^a	證據
長期氧氣療法治療曾發生顯著休息時低血氧患者	強烈建議使用	IV	
肺臟移植治療在符合條件的患者	強烈建議使用	III	
Nintedanib	有條件地建議使用	II	目前證據顯示：長期使用可顯著減少肺功能的惡化，可能可以減少死亡率與急性發作率。
Pirfenidone	有條件地建議使用	II	目前證據顯示：低劑量下無治療效果，高劑量長期使用則可顯著減少肺功能的惡化，增加六分鐘行走測試距離，可能可以減少死亡率與急性發作率。
肺部復健治療	有條件地建議使用	III	肺部復健適用於多數患者，但對於少數患者，不使用肺部復健亦為合理選擇。
制酸劑（H ₂ blockers & Proton pump inhibitors）	有條件地建議使用	IV	目前證據顯示：在 IPF 合併胃食道逆流的患者身上，使用可小幅減少肺功能惡化，但對急性惡化與死亡率沒有幫助。
使用皮質類固醇治療急性惡化患者	有條件地建議使用	IV	皮質類固醇適用於多數急性惡化患者，但對於少數患者，不使用皮質類固醇亦為合理選擇。

^a 證據等級代表對於確信效果估計值正確無誤之程度的評斷。委員會以 GRADE 系統進行評斷，並針對各項臨床結果都提出評斷。評斷時會以試驗設計的類型（區分隨機試驗和觀察性研究）、存在偏誤的風險、不同研究結果之間的一致性，以及不同研究之間整體估計值的精確性作為依據。每一項臨床結果的證據等級都將按照下列定義評為 I、II、III 或 IV：

I：進一步的研究不太可能改變對於效果估計值（estimate of effect）的信心。

II：進一步的研究可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且或許會改變估計值。

III：進一步的研究非常可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且可能改變估計值。

IV：對於估計值非常不確定。

相關治療或藥物	不建議使用	證據等級	證據
干擾素- γ 1b	強烈不建議使用	I	
抗凝血劑 (warfarin)	強烈不建議使用	III	目前證據顯示可能會增加死亡率, 不建議使用除非有其他適應症。
Imatinib	強烈不建議使用	II	目前證據顯示對預後無幫助, 還有可能增加相關副作用。
Etanercept	強烈不建議使用	II	
Prednisone、azathioprine 和 N-acetylcysteine 併用療法	強烈不建議使用	III	目前證據顯示可能會增加死亡率, 不建議使用除非有其他適應症。
選擇性內皮素受體拮抗劑 (ambrisentan)	強烈不建議使用	III	目前證據顯示對預後無幫助, 還有可能增加相關副作用。
使用皮質類固醇於穩定患者	強烈不建議使用	IV	
Colchicine	強烈不建議使用	IV	
Cyclosporine A	強烈不建議使用	IV	
皮質類固醇合併免疫調節劑	強烈不建議使用	III	
Sildenafil	有條件地不建議使用	II	目前證據顯示: 只能改善生活品質 (SGRQ) 和增加六分鐘行走測試距離, 對肺功能與死亡率沒有幫助, 右心衰竭患者使用可能更有好處, 因價格昂貴所以限制使用。
N-acetylcysteine	有條件地不建議使用	III	目前證據顯示對預後無幫助。
內皮素受體 (ER-A 和 ER-B) 雙重拮抗劑 (macitentan、bosentan)	有條件地不建議使用	III	目前證據顯示對預後無幫助。
使用機械通氣治療因 IPF 而發生呼吸衰竭之患者	有條件地不建議使用	III	機械通氣不適用於多數 IPF 患者, 但對於少數患者則為合理選擇。
伴隨 IPF 而出現的肺動脈高壓	有條件地不建議使用	IV	對於多數 IPF 患者不應治療肺動脈高壓, 但對於少數患者, 治療肺動脈高壓則為合理選擇。

相關治療或藥物	無法給予建議	證據等級 ^b 證據
IPF 引起肺高壓的藥物選擇	目前仍無足夠證據做出建議	-
選擇單肺或雙肺移植	目前仍無足夠證據證明單肺或雙肺移植何者較佳	-

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

比樂舒活[®] 錠 200 毫克 (Pirespa[®] tablets 200 mg) 之有效成分為 pirfenidone，是一種吡啶酮 (pyridone) 類化合物，可藉由不同的機轉去調節多種 cytokines 和生長因子，來達到抗纖維化、抗發炎、抗氧化的作用。可抑制產生發炎物質 cytokine (TNF- α 、IL-1、IL-6 等)、促進抗發炎性 cytokine (IL-10) 的產生、抑制 IFN- γ 減低的程度而調節 Th1 和 Th2 之間的平衡、同時抑制形成纖維化相關之生長因子 (TGF- β 1、b-FGF、PDGF)，進而抑制纖維母細胞生長及抑制膠原蛋白產生的作用[5]。本品於 2016 年 5 月 10 日經主管機關許可之適應症為用於「治療特發性肺纖維化」[6]。

Pirfenidone 的 ATC 分類碼為 L04AX05，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ immunosuppressants/ immunosuppressants/ other immunosuppressants 類別[7]，ATC 分類同屬 L04AX 者尚有其他 5 種成份，除本案申請藥品之外，並未有其他成分目前已經獲得我國上市許可用於特發性肺纖維化之治療。

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁[6]下，以「特發性肺纖維化」作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷。除本案藥品外，與本案申請藥品具類似許可適應症可用於「特發性肺纖維化」之治療藥品，僅有 1 種成分藥品“nintedanib ethanesulfonate”之 2 種規格含量，惟健保尚未收載該藥品成分[8]。

依據國際 IPF 診治共識指引以及我國特發性肺纖維化實證診斷及處置指引，針對 IPF 的藥物治療，除本案藥品 pirfenidone 外，僅有 nintedanib 因證據顯

^b證據等級代表對於確信效果估計值正確無誤之程度的評斷。委員會以 GRADE 系統進行評斷，並針對各項臨床結果都提出評斷。評斷時會以試驗設計的類型（區分隨機試驗和觀察性研究）、存在偏誤的風險、不同研究結果之間的一致性，以及不同研究之間整體估計值的精確性作為依據。每一項臨床結果的證據等級都將按照下列定義評為 I、II、III 或 IV：

I：進一步的研究不太可能改變對於效果估計值 (estimate of effect) 的信心。

II：進一步的研究可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且或許會改變估計值。

III：進一步的研究非常可能對於效果估計值的信心帶來重大影響，且可能改變估計值。

IV：對於估計值非常不確定。

示可顯著減少肺功能的惡化而有條件地建議使用於 IPF 的長期治療。綜合上述所有資料，與本案申請藥品具有相近治療地位者僅有 nintedanib ethanesulfonate，惟該藥品尚未收載於健保用藥品項。彙整各項成份之 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付規定等資料以供參考：

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AX05 Pirfenidone 本案藥品	治療特發性肺纖維化。	116 膜衣錠	200 mg/tab	建議收載中
L01XE31 Nintedanib ethanesulfonate	特發性肺纖維化。	132 軟膠囊劑	100 mg/cap、 150 mg/cap	健保未收載

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)	於 2012 年 10 月 5 日、2015 年 4 月 15 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 11 月、2016 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 4 月 24 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）之公開網頁尋獲 2 份分別於 2012 年 10 月 5 日 [9]、2015 年 4 月 15 日 [10] 公告之評估報告與本案相關。惟加拿大衛生部（Health Canada）許可上市之 pirfenidone 劑型劑量為 267 mg/cap，建議維持劑量為 2,403 mg/day，與我國許可之建議劑量與用法 1,800 mg/day 不同。委員會於兩份報告中，也將重點放在 pirfenidone 使用 2,403 mg/day 劑量的討論。

CADTH 於 2012 年 10 月 5 日公佈的報告 [9]，考量到基於兩項隨機分派安慰劑對照試驗（CAPACITY-1、CAPACITY-2）未有一致性結果，且當時未有足夠證據顯示 pirfenidone 是否能在死亡率或生活品質提供臨床益處，委員會不建議給付 pirfenidone 用於 IPF 之治療。

CADTH 於 2015 年 4 月 15 日公佈的報告 [10]，針對廠商提出的新事證進行再次評估，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

1. CADTH 建議

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）建議在符合下列條件情況下，收載 pirfenidone 作為輕、中度成年 IPF 病人之治療用藥。須同時滿足下列條件與情況：

條件：

- 輕至中度 IPF，定義為用力呼氣肺活量（forced vital capacity, FVC）大於或等於 50% 的預期值。
- 疾病穩定，定義為 FVC 的下降程度在前 12 個月內，並無大於等於 10%。
- 在治療期間，若 12 個月內 FVC 的下降程度大於或等於 10%，則須停止使用 pirfenidone。

情況：

- 病人須在有 IPF 相關診斷和處置經驗的專科醫師下接受照護。
- 實惠的藥價調降。

2. 建議理由（療效部分）

- 一項第三期、隨機分派、安慰劑對照試驗（ASCEND；n=555）結果顯示，在第 52 週時，以 pirfenidone 治療相較於安慰劑能臨床上顯著減緩 FVC 的下降程度（mean difference 4.8%；95% CI 2.4% 至 7.2%）。
- 一項基於 3 項隨機分派對照試驗（CAPACITY-1、CAPACITY-2 和 ASCEND）的統合分析結果顯示，在第 52 週時，以 pirfenidone 治療相

較於安慰劑能降低全死因死亡 (HR 0.52; 95% CI 0.31 至 0.87) 以及 IPF 相關死亡 (HR 0.42; 95% CI 0.22 至 0.81)。

3. 實證資料

CDEC 決策參酌的主要證據包括由共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 進行的系統性文獻回顧 (針對 pirfenidone 的隨機分派研究)、前次送審的評估報告、一項針對廠商提供之藥物經濟評估的評析 (critique) (請參見本報告六之 (二) 小節)、廠商提供的統合分析和開放性延伸試驗結果摘要, 以及病人代表團體提出的意見。

(1) 病人代表團體意見：以下內容源自一個病人代表團體提出的意見

- IPF 的病人會經歷呼吸困難、疲勞、失去活力、體能活動減少、和慢性咳嗽。IPF 會影響一個人維持體能活動、工作和參與社交活動的能力。由疾病診斷和預後產生的壓力, 會極大地影響病人的生活品質和精神健康。
- 由於 IPF 目前現有的治療方法有限, 因此對於能減緩疾病進展和改善生活品質的治療, 病人將願意忍受治療的副作用。
- 病人瞭解到使用 pirfenidone 並不在於治癒, 而是希望他能減緩疾病進展和症狀的惡化, 並讓他們能活得更久。

(2) 臨床試驗

系統性文獻回顧除了 2012 年 10 月報告納入的為期 72 週之 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗, 本次文獻回顧新納入一項為期 52 週之雙盲隨機分派安慰劑對照試驗 ASCEND, 三項試驗之詳細內容請參見三之 (四) 小節。

統合分析 CAPACITY-1、CAPACITY-2 和 ASCEND 試驗的結果顯示, 在第 52 週時, pirfenidone 相較於安慰劑能顯著降低全死因死亡風險 (HR 0.52; 95% CI 0.31~0.87) 以及 IPF 相關死亡風險 (HR 0.42; 95% CI 0.22~0.81)。次群組分析的結果顯示, 對於三種範圍的基期 FVC 病人 (> 80%、65%~80%、< 65%), 在 FVC 的改變也都有相似的療效。

在安全性部分, 至少發生一項嚴重不良事件的比率, pirfenidone 組 (19.8%) 低於安慰劑組 (24.9%)。至少發生一項不良事件的比率, pirfenidone 組 (99.6%) 和安慰劑組 (98.2%) 相近; pirfenidone 組最常見的不良事件為噁心、紅疹、呼吸困難、食慾不振和胃食道逆流。因不良事件退出試驗的比率, pirfenidone 組 (14.4%) 高於安慰劑組 (10.8%)。

4. 委員會其他考量要點

- 雖然 pirfenidone 於加拿大衛生部的許可適應症為用於輕度至中度成年 IPF 之治療，然而，委員會注意到 pirfenidone 有在許可適應症外使用的可能性（例如嚴重 IPF 之治療）。
- 委員會注意到現有收載藥品對於輕度至中度 IPF 診斷的給付條件需同時包括：FVC 介於 50% 至 80% 的預期 FVC、和一氧化碳瀟散量（diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO）百分比介於 30% 至 90% 之間的預期值。委員會考量了這些標準，並指出 DLCO 在應用和分析所面臨的挑戰，限制他在評估 IPF 嚴重度方面的效用。
- 病人需一天三次、一次服用 3 顆膠囊才能達到每日的建議維持劑量，雖然對病人而言是很大的 pill burden，但委員會認為輕度至中度的 IPF 病人，在這樣的疾病嚴重度下是可以順從此種治療方式的。
- 委員會注意到，關於 pirfenidone 的長期療效與安全性，報告發表當時仍未有足夠證據。

(二)PBAC（澳洲）

於澳洲衛生部（Department of Health）藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）之公開網頁，尋獲 2 份分別於 2015 年 11 月[11]和 2016 年 3 月[12]公告之評估報告與本案相關。

1. PBAC 2015 年 11 月

PBAC 於 2015 年 11 月公佈的報告[11]，委員會基於成本效果的不確定性，不建議收載 pirfenidone 作為 IPF 的治療用藥。

由於 nintedanib 當時尚未經澳洲醫療用品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）核准上市，且未收載於 PBS，廠商提出以最佳支持療法作為主要比較品，nintedanib 作為輔助比較品，並基於 3 項 pirfenidone 之安慰劑對照隨機分派試驗包括 CAPACITY-1、CAPACITY-2 和 ASCEND，進行 pirfenidone 與安慰劑直接比較之統合分析。

直接比較統合分析結果顯示，pirfenidone 相較於安慰劑在第 52 週時，能顯著減少 FVC 的下降程度，約 4% 的 FVC 預期值改變量；在整體存活期，雖然以 52 週作為資料截斷點（cut-off at 52 weeks）進行分析時，pirfenidone 能有較佳的整體存活期（HR 0.52；95% CI 0.13 至 0.87），但若以研究結束時存活狀態（vital status-end）進行分析，則 pirfenidone 相較於安慰劑於整體存活期未能達統計顯著差異（HR 0.75；95% CI 0.50 至 1.11）。

在 pirfenidone 與 nintedanib 的間接比較部分，由於研究間病人族群和結果的差異，間接比較的結果較難以解讀。依據 Loveman 等人 2015 的間接比較網絡統合分析結果，pirfenidone 相較於 nintedanib 在整體存活期似乎有較佳的趨勢(OR 1.39; 95% CI 0.70 至 2.82)，但在減緩 FVC 下降方面 nintedanib 則有較優的效益(OR 0.67; 95% CI 0.51 至 0.88)，在預防惡化(exacerbation)似乎也有較佳的趨勢。由於整體存活期和預防惡化的結果未有一致的方向，因此委員會認為兩種藥品有相似的臨床治療效果。

在安全性部分，委員會注意到 pirfenidone 相較於安慰劑較常出現皮膚和皮下組織（如光敏感、皮疹）、胃腸道異常（如胃不適、消化不良）不良反應、和胃食道逆流疾病；但也較少出現周邊水腫。

綜合上述實證資料，委員會認為 pirfenidone 相較於安慰劑有較優的臨床療效以及不劣的安全性。此外，委員會提到，2015 年美國胸腔醫學會的臨床指引指出，根據現有證據，目前仍不清楚 pirfenidone 的治療效果能持續多久，無法針對 pirfenidone 的理想治療期間給予建議。委員會認為，依據治療反應來訂定續用 IPF 治療的規則有其困難性，IPF 的治療目標在於減緩疾病惡化，一旦疾病進展肺功能不會改善，因此將無法得知病人是否對治療有反應，除非肺功能沒有惡化。

2. PBAC 2016 年 3 月

PBAC 於 2016 年 3 月公佈的報告[12]，廠商提出的 minor re-submission 基於 Nathan 等人 2015 的研究結果，在 FVC 下降 $\geq 10\%$ 的病人，持續使用 pirfenidone 治療相較於安慰劑能顯著降低死亡風險和增加疾病的穩定度。廠商宣稱於治療期間的疾病進展並不能代表治療失敗，因此廠商並未在其分析模型探討可能停止治療的病人數量。委員會也注意到要在臨床實務上實行停藥規則有其困難性。在療效與安全性部分，廠商並未提出新事證。最終，委員會仍基於不可接受的高成本效果，不建議收載 pirfenidone 作為 IPF 的治療用藥。

(三)NICE（英國）

於英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）之公開網頁，尋獲 2 份評估報告與本案相關，一份至 2016 年 11 月 14 日止仍在評估中[13]，另一份已於 2013 年 4 月 24 日公告[14]，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

1. 委員會建議

委員會建議在符合下列條件情況下，收載 pirfenidone 作為 IPF 病人的治療選擇。須同時符合下列條件：

- 病人的 FVC 為預期值的 50% 至 80% 之間。
- 廠商在病人用藥可近性方案 (patient access schemes, PAS) 同意提供折扣。

在治療期間內若病人有疾病進展的證據 (12 個月內 FVC 下降大於或等於 10%)，應停止使用 pirfenidone。若病人目前已有接受 pirfenidone 治療，但並不符合上述條件，病人可以選擇繼續使用 pirfenidone，直到病人和臨床醫師認為應該停止治療。

2. 實證資料

療效部分實證資料主要源自於 4 項隨機分派安慰劑對照試驗，分別為 CAPACITY-1、CAPACITY-2、SP3 和 SP2 試驗，詳細內容請參見三之 (四) 小節。此外，廠商亦提供了針對 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項試驗的合併分析 (pooled analysis)；以及 pirfenidone 與 N-acetylcysteine、azathioprine、corticosteroid 三種藥品併用療法的間接比較分析。

針對 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項試驗的合併分析的結果顯示，pirfenidone 組相較於安慰劑組，在治療 72 週時，FVC 預期值百分比的平均改變量能顯著下降 2.5% 的絕對差異 ($p=0.005$)，顯著降低疾病進展或死亡風險 26% (HR 0.74, 95% CI 0.57 至 0.96; $p=0.025$)、IPF 治療相關突發死亡風險 (HR 0.48, 95% CI 0.24 至 0.95; $p=0.030$)，以及 6 分鐘行走測試 (six-minute walk test, 6MWT) 距離改變量 (24 公尺; $p<0.001$)。然而，在 6 分鐘行走測試的最低血氧飽和濃度 (SpO₂)、呼吸困難、生活品質、急性惡化、治療至疾病惡化時間和整體死亡風險，則兩組間未達統計顯著差異。

3. 委員會考量要點 (療效部分)

- 在疾病治療現況的部分，委員會討論了 IPF 的治療路徑，臨床專家表示，由於 IPF 在國內仍缺乏公認的治療路徑，病人接受到的照護可能取決於是否在專業治療中心而會有所不同。現有的治療選擇包括 N-acetylcysteine、觀察、最佳支持療法和參與臨床試驗。臨床專家傾向在發生不可逆損傷之前，優先使用能改變疾病自然進程的藥品。委員會瞭解到對於能抑制疾病進展的新的有效治療選擇有其需求。專家表示，因為 IPF 的症狀會讓病人虛弱並需依賴氧氣療法，限制了病人的日常活動；因此，病人對於任何可能可以防止症狀惡化、減少氧氣依賴、延長存活或減少住院的新治療選項，會寄予很高的價值。

- 委員會認為 pirfenidone 似乎可減緩肺功能下降，但由於缺乏治療超過 72 週以上的試驗數據，因此 pirfenidone 對肺功能的益處是否能持續仍存在不確定性。
- 使用 pirfenidone 最常發生的不良事件（大於 10%）包括噁心、皮疹、疲勞、腹瀉、消化不良和光敏感反應。臨床專家表示，不良事件通常為短暫的，一般而言降低劑量或暫時停藥就能恢復。委員會認為對於像 IPF 的嚴重疾病，pirfenidone 的不良反應是可接受的，但考量到 pirfenidone 可能會長期使用，不良反應的影響也會是顯著的。
- 針對廠商進行的 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項試驗的合併分析，委員會注意到這兩項試驗在研究設計上相似，因此合併這兩項試驗的數據來進行分析為合理的，該項分析能作為 pirfenidone 用於 IPF 治療的臨床療效證據。
- 關於療效證據與 NHS 臨床實踐的相關性，委員會注意到臨床試驗的外推性問題。相較於英國臨床實務上常見的 IPF 病人，CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項臨床試驗中的病人族群，其 IPF 疾病嚴重度較輕微，且有較少的共病症。此外，針對廠商以 N-acetylcysteine、azathioprine、corticosteroid 三種藥品併用療法作為間接比較分析的比較參考品，委員會認為，這三種藥品的併用療法已不再是 IPF 病人常規使用的初始治療或最佳實踐，因此不再適合做為 pirfenidone 的比較品。
- 在實證資料部分，委員會注意到 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項試驗中，比較 pirfenidone 與安慰劑組，僅有 CAPACITY-1 於其主要療效指標（72 週時 FVC 預期值百分比的平均改變量）有達統計上顯著差異。在次要療效指標，兩個試驗皆僅有一項次要療效指標達統計顯著差異。由於考量到 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項試驗結果間的差異，且未能有長期的試驗數據，委員會對於使用 pirfenidone 治療是否能持續提供益處是不確定的。雖然注意到兩項試驗結果的不同，但委員會認為兩項試驗主要療效指標的合併分析，提供 pirfenidone 在短期整體療效的證據為可接受的。
- 委員會聽取專家意見，對於 FVC 小於或等於 80% 預期值做為開始治療 IPF 的閾值是可接受的，且易於臨床實踐中施行。委員會認為，儘管基於 FVC 預測值的次群組分析所得到的有效性估計值並未顯示統計上穩健的結果，但是考慮這些分析的結果是合理的。因為 FVC 小於或等於 80% 預期值的次群組，比起整體試驗族群更能反映國內的病人族群。
- 委員會同意在輕度至中度 IPF 病人中，72 週時平均 FVC 下降 2.5% 的絕對差異被認為在臨床上是顯著的。雖然 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 僅有短期試驗數據且兩項試驗結果間結果的差異，治療是否能持續提供益處是不確定的，但這也是現階段唯一可用於決策的證據。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，尋獲一份於 2013 年 8 月 12 日公告之評估報告[15]與本案相關，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

A. 委員會建議

委員會建議在限定條件下，收載 pirfenidone 作為輕度至中度 IPF 病人的治療用藥，病人須滿足 FVC 小於或等於 80% 預期值的臨床條件。根據兩項設計相似之第三期臨床試驗的合併分析果顯示，pirfenidone 與安慰劑相比能減少 IPF 相關肺功能參數的下降程度。委員會考量到病人用藥可近性方案 (patient access schemes, PAS) 可以改善 pirfenidone 的成本效果，此項建議是基於能持續提供病人可近性方案或相同或更低的藥價的情況下而建議的。

B. 相對療效與相對安全性實證資料

相對療效與相對安全性證據主要源自於 2 項隨機分派安慰劑對照試驗，包括 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗 (詳細內容請參見三之 (四) 小節)，以及針對兩項試驗的合併分析。

在臨床療效證據部分，合併分析 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗的結果顯示，在治療 72 週時，pirfenidone 組相較於安慰劑組，在 FVC 預期值百分比的下降程度顯著較少 (8.5% vs 11%)，也能顯著減少 6 分鐘行走測試 (six-minute walk test, 6MWT) 行走距離改變量；針對基期 FVC 小於等於 80% 病人群的次群組分析，也都有一致的結果。然而，對於全死因死亡和 IPF 相關死亡，整體合併分析結果顯示兩組未有統計上顯著差異，針對基期 FVC 小於等於 80% 病人群的次群組分析，則 pirfenidone 2,403 mg 能顯著降低全死因死亡和 IPF 相關死亡。

在安全性證據部分，合併分析 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗的結果顯示，使用 pirfenidone 2,403 mg 和安慰劑最常發生的不良事件包括噁心 (36% vs 17%)、皮疹 (32% vs 12%)、消化不良 (19% vs 7%)、頭暈 (18% vs 10%)、嘔吐 (14% vs 4%)、光敏感反應 (12% vs 2%) 和厭食 (11% vs 4%)。兩組出現嚴重不良事件的發生率相當 (33% vs 31%)。因不良事件而中斷治

療較常發生於 pirfenidone 組 (15% vs 9%)，大多是由於胃腸道和皮膚不良事件。

C. 委員會考量要點

- 目前在蘇格蘭 NHS，IPF 病人的主要治療方法為最佳支持療法。雖然過去有些病人會使用 N-acetylcysteine、azathioprine 和 prednisolone 三種藥品併用療法，但近年研究顯示，這三種藥品併用療法相較於安慰劑可能會增加死亡率，英國胸腔醫學會 (British Thoracic Society, BTS) 也於 2011 年建議，對於新診斷 IPF 的病人不應使用 azathioprine 合併 prednisolone 於初始治療。臨床專家表示，關於 IPF 的治療現況不太使用三種藥品併用療法，有些病人會使用 N-acetylcysteine 和/或低劑量 corticosteroid 治療，對於有效的 IPF 治療有未滿足的需求。目前 pirfenidone 相對於其他治療的潛在臨床治療地位尚不清楚。
- 關於評估 IPF 治療的最適療效指標，目前尚未有經驗證的替代指標，對於肺功能測量 (例如 FVC) 也沒有定義臨床顯著變化的閾值。儘管 FVC 的預期值百分比尚未被證明為死亡率的替代指標；但歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 提出以 FVC 預期值百分比作為評估 IPF 疾病進展和預後的公認方法，並認為 FVC 的變化趨勢能可靠地預測 IPF 的死亡率，而且是慢性疾病進展的最佳評估指標。
- 依據合併分析兩項試驗的結果顯示，在治療 72 週時，pirfenidone 能顯著減少 FVC 預期值百分比的下降程度，也能顯著減少 6MWT 距離改變量。然而 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項試驗間的結果卻不一致；FVC 預期值百分比的下降程度僅在 CAPACITY-2 試驗達顯著差異，6MWT 距離的改變量僅在 CAPACITY-1 試驗達顯著差異。因此，在臨床實踐中使用 pirfenidone 的益處大小仍具不確定性。此外，臨床試驗中的病人群，相較於蘇格蘭臨床實務上的 IPF 病人有較少的共病症，並且在臨床試驗中也禁止同時併用其他種 IPF 治療；所以試驗結果對蘇格蘭 IPF 病人的外推性也是不確定的。
- 一項開放式安全性研究追蹤，提供使用 pirfenidone 長達 4 年的長期治療證據，以 Kaplan Meier 估計存活期達 132 週。
- 在 CAPACITY-1 試驗中，主要療效指標的測量在第 12 至 48 週達顯著差異，但在第 60 和 72 週時則未有顯著差異，這可能代表治療效果會隨時間而減弱。因此試驗的整體研究期間不能充分表現 pirfenidone 的治療效果，且會導致用於決定停止治療時機參數的不確定性。EMA 參考 ATS/ERS 聯合聲明中關於「治療時間長度」的部分，並得出結論：應僅在病人有持續改善或穩定的客觀證據下，才得以持續使用 pirfenidone 治療。

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	納入條件：特發性肺纖維化病人
Intervention	pirfenidone
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 11 月 28 日，以 idiopathic pulmonary fibrosis、pirfenidone 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對 IPF 病人使用 pirfenidone 治療之有效性，共尋獲五項直接比較之隨機分派對照試驗以及二項統合分析，皆為安慰劑對照之研究設計。

針對 IPF 病人比較 pirfenidone 與他種 IPF 治療藥品之相對療效與安全性證據，僅尋獲三項間接比較之網絡統合分析，未尋獲直接比較證據。

以下將分別針對直接和間接比較證據，個別摘要經電子資料庫尋獲之相對療效與安全性結果：

A. 直接比較證據

a. 隨機分派對照試驗

五項隨機分派對照試驗分別為：ASCEND(2014 年)[16]、CAPACITY-1(2011 年)、CAPACITY-2 (2011 年) [17]、SP3 (2010 年) [18]和 SP2 (2005 年) [19]。

五項 RCT 之試驗設計摘要請參見表五。Pirfenidone 試驗組受試者的基礎臨床特性請參見表六。五項 RCT 試驗之研究結果請參見表七。

其中 ASCEND、CAPACITY-1、CAPACITY-2 和 SP3 為隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，旨在針對 IPF 病人確認使用 pirfenidone 治療於延緩肺功能下降和疾病惡化的影響。SP2 試驗為隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第二期臨床試驗，研究目的旨在探討使用 pirfenidone 治療對於運動後 SpO₂ 的變化以及肺功能測試的影響。

五項試驗皆有依據國際共識指引標準來診斷 IPF 病人，惟僅 ASCEND 試驗有提及使用統一 HRCT 或切片標準來集中確診 IPF。此外 ASCEND 和 CAPACITY 試驗有使用肺功能測試標準 FVC、DL_{CO} 或 FEV₁/FVC 作為納入排除條件，而 SP3 和 SP2 試驗則使用 SpO₂ 做為病人納入條件。

在人種部分，SP3 和 SP2 試驗為以日本病人為研究對象，而 ASCEND、CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗雖為多國多中心的研究，但受試者仍以白人族群為主，佔九成以上（ASCEND 試驗於 9 個國家進行，其中含有 1 個亞洲國家；CAPACITY 試驗於 13 個國家進行，但其中並未含亞洲國家）。

在病人族群部分，五項試驗的受試者大多數為男性、年齡 65 歲以上的輕度至中度 IPF 病人。兩項 CAPACITY 試驗約有五成的受試者罹病時間小於 1 年，ASCEND 試驗罹病時間平均為 1.7 年，而日本的兩項研究 SP2 和 SP3 約有 3 成受試者罹病時間小於 1 年，4 成以上受試者罹病 3 年以上。

依據受試者於基期時的肺功能測試，日本的兩項試驗納入的病人相對更為「輕度」，基期時 FVC 預期值百分比約 76%~82%，DL_{CO} 預期值百分比約 52%~58%。相對於 CAPACITY 試驗受試者基期時 FVC 預期值百分比約 75%，DL_{CO} 預期值百分比約 46%~48%。而 ASCEND 相較於 CAPACITY 試驗，由於將 DL_{CO} 納入條件下限從 35% 降低至 30%，因此納入更多疾病進展風險可能較高的病人，受試者基期時 FVC 預期值百分比約 68%，DL_{CO} 預期值百分比約 44%。

在 pirfenidone 試驗藥品劑量部分，於日本進行的 SP3 和 SP2 試驗，以 pirfenidone 1,800 mg/day 為主要使用劑量，符合我國主管機關許可之仿單建議使用劑量，另外 SP3 試驗還多了一組使用低劑量 1,200 mg/day。CAPACITY-1、CAPACITY-2 和 ASCEND 試驗使用的 pirfenidone 主要劑量 2,403 mg/day，為基於日本研究 1,800 mg/day 的標準化劑量，並依據歐美人種預期體重調整所訂定，但 CAPACITY-1 還多了一組使用低劑量 1,197 mg/day。在試驗藥品治療期間，CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗治療 72 週、ASCEND 和 SP3 試驗治療 52 週、SP2 試驗治療 9 個月。

CAPACITY、ASCEND 和 SP3 試驗之主要療效指標皆為 FVC 預期值百分比或 FVC 相較於基期的變化量，次要療效指標包括 PFS、6MWT 行走距離等。雖然 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 兩項試驗間的結果略有差異，但 ASCEND、SP3、SP2 以及合併分析兩項 CAPACITY 試驗的結果呈現一致性，試驗證據顯示，pirfenidone 相較於安慰劑能顯著減緩 FVC 預期值的下降程度，6MWT 行走距離變化量，並改善無疾病惡化存活期。但對於 DL_{CO} 變化量、UCSD 呼吸短促問卷（Shortness of Breath Questionnaire, SOBQ）分數變化量或急性惡化則未有顯著差異。五項 RCT 試驗之研究結果請參見表七。

於日本進行的 SP2 第二期臨床試驗，由於安慰劑組在急性惡化的發生頻率顯著高於 pirfenidone 有效治療組，試驗因而提前終止而數據不完整。雖然 SP2 因急性惡化顯著差異提前終止，但在 SP3 試驗中不管對於高劑量或低劑量相較於安慰劑在急性惡化都沒有顯著差異。

在安全性部分，pirfenidone 較常出現的不良事件包括肝轉胺酶升高、胃腸道和皮膚相關不良事件，但大多為輕至中度，很少因此而導致中斷治療。

以下將重點摘要各項 RCT 之研究設計、療效與安全性結果：

- (a) CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗（Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes）[17]

CAPACITY-1 與 CAPACITY-2 兩項試驗皆為多國多中心（未含亞洲國家）、隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗。兩項試驗之設計大抵相同，納入年齡 40~80 歲、過去 48 個月內診斷 IPF、前 1 年疾病嚴重度未改善、FVC ≥ 50% 預期值、DLCO ≥ 35% 預期值、FVC 或 DLCO ≤ 90% 預期值、6MWT 行走距離 ≥ 150 m 的 IPF 病人。CAPACITY-1 試驗將病人以 2:1:2 的比例隨機分派至 pirfenidone 2,403 mg/day、pirfenidone 1,197 mg/day 或安慰劑組；CAPACITY-2 試驗將病人以 1:1 的比例隨機分派至 pirfenidone 2,403 mg/day 或安慰劑組。試驗分析之主要療效指標為第 72 週時 FVC 預期值百分比相較於基期的變化量，並以意圖治療（intention-to-treat）病人群進行分析。

結果 CAPACITY-1 試驗共納入 435 位病人中，有 174 位接受 pirfenidone 2,403 mg/day、87 位接受 pirfenidone 1,197 mg/day、174 位接受安慰劑治療；CAPACITY-2 共納入 344 位病人中，有 171 位接受 pirfenidone 2,403 mg/day、173 位接受安慰劑治療。

分析結果顯示，在 CAPACITY-1 試驗中 pirfenidone 2,403 mg/day 與安慰劑相比可顯著減少 FVC 降低（ $p=0.001$ ）。於第 72 週時 FVC 預期值百分比相較於基期的變化量，pirfenidone 2,403 mg/day 組為 - 8.0%（SD 16.5），安

慰劑組為 - 12.4% (SD 18.5)，兩組相差 4.4% (95% CI 0.7~9.1)；FVC 預期值百分比絕對下降 10% 以上的比率，兩組分別為 20% 和 35% (p=0.001)。治療效果自治療第 24 週開始達顯著並能持續至 72 週。但在 CAPACITY-2 試驗，第 72 週時 FVC 預期值百分比相較於基期的變化量分別為 - 9.0% (SD 19.6) 和 - 9.6% (SD 19.1)，兩組相差 0.6% (-3.5~4.7)，並未達顯著差異 (p=0.501)，但自治療開始至第 48 週之間能有顯著治療效果 (p=0.005)。

此外，兩試驗在某些次要療效指標的結果並不一致，例如使用 pirfenidone 延長無疾病惡化存活期僅於 CAPACITY-1 試驗達顯著差異，6MWT 行走距離變化量僅於 CAPACITY-2 試驗達顯著差異；針對其他次要指標包括 DL CO 預期值百分比變化量、6MWT 最低 SpO2 變化量和 UCSD 呼吸短促問卷 (Shortness of Breath Questionnaire, SOBQ) 分數變化量，兩組皆未有顯著差異。

在安全性部分，pirfenidone 2,403 mg/day 組較安慰劑組常發生的不良事件包括噁心 (36% vs 17%)、消化不良 (19% vs 7%)、嘔吐 (14% vs 4%)、食慾不振 (11% vs 4%)、光敏感 (12% vs 2%)、皮疹 (32% vs 12%)、頭暈 (18% vs 10%)。

(b) ASCEND 試驗 (Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis) [16]

ASCEND 試驗為多國多中心 (含 1 個亞洲國家)、隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗。ASCEND 試驗相較於 CAPACITY 在研究設計上的差異，對於 IPF 的診斷需經由 HRCT 或切片中央統一標準確診，且收錄疾病進展風險較高的病人。調整的納入條件包括排除 FEV1/FVC < 0.8 的病人、以及修改病人 DLCO 下限從 35% 調整至 30%。病人以 1:1 隨機分派至接受 pirfenidone 2,403 mg/day 或安慰劑治療。試驗分析之主要療效指標為意圖治療病人群於第 52 週時 FVC 預期值百分比相較於基期的變化量。次要療效指標包括 6MWT 行走距離、PFS、呼吸困難、全死因死亡率、和 IPF 相關死亡率。

結果 pirfenidone 與安慰劑相比，可顯著減少 FVC 降低 (p<0.001)，治療效果自第 13 週開始達顯著至 52 週。Pirfenidone 顯著減少 47.9% FVC 預期值百分比絕對下降 10% 以上或死亡的病人比例 (16.5% vs 31.8%；p<0.001)；也可相對增加 132.5% FVC 預期值百分比沒有下降的病人比例 (22.7% vs 9.7%；p<0.001)。此外，pirfenidone 可顯著減少 6MWT 行走距離下降 50 公尺以上的病人比率 (25.9% vs 35.7%；p=0.04)，並改善無疾病惡化存活期 (p<0.001)；但對於 UCSD SOBQ 分數變化 (p=0.16)、全死因

死亡 ($p=0.10$) 和 IPF 相關死亡 ($p=0.23$) 則兩組未有顯著差異。然而，合併分析 CAPACITY-1、CAPACITY-2 和 ASCEND 試驗的結果顯示，pirfenidone 組相較於安慰劑能顯著降低全死因死亡 ($p=0.01$) 和 IPF 相關死亡 ($p=0.006$) 風險。安全性部分，pirfenidone 組較常出現胃腸道和皮膚相關不良事件，大多為輕至中度，但很少因此而導致中斷治療。

(c) SP3 試驗[18]

SP3 試驗為於日本進行的隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗，依據 ATS/ERS 共識指引診斷標準納入 275 位年齡 20~75 歲的 IPF 病人，以 2:1:2 隨機分派至接受 pirfenidone 高劑量 1,800 mg/day、低劑量 1,200 mg/day 或安慰劑治療。受試者需先使用跑步機 6MET 試驗 (6-minute steady-state exercise test)，並確認運動時 SpO₂ 最低值不得少於 85%，且受試者在休息狀態時 SpO₂ 的值與運動時 SpO₂ 相差 5% 以上。試驗評估之主要療效指標為第 52 週時 VC 相較於基期的變化量，次要療效指標包括 PFS、6MET 最低 SpO₂ 等。結果試驗有 108 位接受 pirfenidone 1,800 mg/day、55 位接受 pirfenidone 1,200 mg/day、104 位接受安慰劑治療。依據肺功能測試結果，受試者為相對輕度功能損傷的病人。

分析結果顯示，pirfenidone 高劑量 1,800 mg/day 和低劑量 1,200 mg/day 組相較於安慰劑組，都可顯著減緩 52 週內 VC 衰退速率 (高劑量 -0.09 L vs -0.16 L, $p=0.0416$ ；低劑量 -0.08 L vs -0.16 L, $p=0.0394$)。Pirfenidone 高劑量也能顯著改善無疾病惡化存活期 (惡化定義為死亡或 VC 下降 $\geq 10\%$) ($p=0.0280$)。但對於 DL CO 變化量、6MET 最低 SpO₂ 變化量和急性惡化則未有顯著差異。在安全性部分，pirfenidone 較常出現的不良事件包括光敏感、食慾不振和肝轉胺酶升高。不過此項試驗具有重大限制，例如納入病人其血氧飽和度下降的依據是來自於效力未經確立之運動檢查，且因病人需能完成運動檢查才得以納入，可能有選擇性偏差 (selection bias) 的風險導致納入相對較輕度功能損傷的受試者；此外，試驗的主要評估指標曾在解盲之前更動，可能因此影響到病患族群的篩選。

(d) SP2 試驗[19]

SP2 試驗為於日本進行的隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第二期臨床試驗，共納入 107 位 IPF 病人進行分析 (pirfenidone 1,800 mg/day 組 72 位；安慰劑組 35 位)。結果顯示，在主要療效指標基期至 9 個月 6MET 最低 SpO₂ 的變化，兩組並未有顯著差異 ($p=0.0722$)；於次要療效指標，pirfenidone 治療 9 個月相較於安慰劑能顯著減少 VC 下降 ($p=0.0366$)。但該試驗由於安慰劑組在急性惡化的發生頻率顯著高於 pirfenidone 有效治療組，試驗因

而提前終止而數據不完整。

表五 五項 RCT 之試驗設計摘要

	ASCEND[16]	CAPACITY-1[17]	CAPACITY-2[17]	SP3[18]	SP2[19]
發表年份	2014	2011	2011	2010	2005
研究設計	多國多中心 (含亞洲國家 [§])、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗	多國多中心 (未含亞洲國家 [*])、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗		日本、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗	日本、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第二期臨床試驗
納入/排除條件	納入：年齡 40~80 歲、經 HRCT 或切片標準確診 IPF、FVC 介於 50%~90% 預期值、DL _{CO} 介於 30%~90% 預期值、FEV1/FVC ≥ 0.8、6MWT 行走距離 ≥ 150 m	納入：年齡 40~80 歲、過去 48 個月內診斷 IPF、前 1 年疾病嚴重度未改善、FVC ≥ 50% 預期值、DL _{CO} ≥ 35% 預期值、FVC 或 DL _{CO} ≤ 90% 預期值、6MWT 行走距離 ≥ 150 m 排除：阻塞性氣道疾病、結締組織疾病、其他成因造成間質性肺病、列於肺移植等候名單中		納入：年齡 20~75 歲、經 HRCT 或切片標準確診 IPF、6MET SpO ₂ 差異 ≥ 5%、6MET 最低 SpO ₂ ≥ 85% 排除：前 6 個月症狀減緩、前 3 個月使用免疫抑制劑和/或 corticosteroids 劑量 >10 mg/day、其他成因造成間質性肺病、合併肺高壓、氣喘、結核病、支氣管擴張症、麴菌病或嚴重呼吸道感染	納入：年齡 20~75 歲、經 HRCT 或切片標準確診 IPF、PaO ₂ ≥ 70%、exertion SpO ₂ ≤ 90% 排除：前 6 個月症狀減緩、前 3 個月使用免疫抑制劑和/或 corticosteroids 劑量 >10 mg/day、其他成因造成間質性肺病、合併肺氣腫、肺高壓、氣喘、結核病、支氣管擴張症、麴菌病或呼吸道感染、未控制的糖尿病、其他共病症等

	ASCEND[16]	CAPACITY-1[17]	CAPACITY-2[17]	SP3[18]	SP2[19]
治療分組	pirfenidone 2,403 mg/day (n=278) [†]	pirfenidone 1,197 mg/day (n=87) [†] pirfenidone 2,403 mg/day (n=174) [†]	pirfenidone 2,403 mg/day (n=171) [†]	pirfenidone 1,200 mg/day (n=55) [‡] pirfenidone 1,800 mg/day (n=108) [‡]	pirfenidone 1,800 mg/day (n=73) ^{**}
對照組	placebo (n=277)	placebo (n=174)	placebo (n=173)	placebo (n=104)	placebo (n=36)
治療期間	52 週	72 週	72 週	52 週	9 months
結果指標	主要：基期至 52 週 FVC 預期值百分比的變化 次要：6MWT 行走距離、PFS、呼吸困難 [¶] 、全死因死亡率、IPF 相關死亡率	主要：基期至 72 週 FVC 預期值百分比的變化 次要：FVC、PFS、IPF 惡化、呼吸困難 [¶] 、6MWT 行走距離、6MWT 最低 SpO ₂ 、DL _{CO} 預期值百分比、纖維化、死亡	主要：基期至 52 週 VC 的變化 次要：PFS、6MET 最低 SpO ₂ 、PaO ₂ 、PA-aO ₂ 、TLC、DL _{CO} 、急性惡化、間質性肺炎指標、症狀	主要：6MET 最低 SpO ₂ 的變化 次要：VC、TLC、DL _{CO} 、PaO ₂ 的變化、急性惡化、IPF 惡化	
企業資助	Intermune	Intermune	None	None	Shinogi & Co.

* 試驗於 13 個國家進行，包括澳洲、比利時、加拿大、法國、德國、愛爾蘭、義大利、墨西哥、波蘭、西班牙、瑞士、英國、美國，其中未包含亞洲國家。

§ 試驗於 9 個國家進行，包括澳洲、巴西、克羅地亞、以色列、墨西哥、紐西蘭、秘魯、新加坡、美國，其中新加坡為亞洲國家。

[†] 試驗藥物一日分三次與食物一起投予，於 2 週內劑量遞增至全劑量。

[‡] 試驗藥物劑量以 2 週為遞增週期一日分三次投予，第 1 至 2 週高劑量組 600 mg/day、低劑量組 600 mg/day、安慰劑組 0 mg/day，第 3 至 4 週高劑量組 1200 mg/day、低劑量組 600 mg/day、安慰劑組 0 mg/day，第 5 週起高劑量組 1800 mg/day、低劑量組 1200 mg/day、安慰劑組 0 mg/day。

^{**} 試驗藥物劑量第 1 至 2 日為一天三次，一次 200 mg；第 3 至 4 日為一天三次，一次 400 mg；自第 5 日起維持一天三次，每次 600 mg。

[¶] 以 UCSD 呼吸短促問卷（University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire, UCSD SOBQ）分數變化評估。

表六 五項 RCT 試驗中 pirfenidone 組受試者的基礎臨床特性

試驗名稱	ASCEND[16]	CAPACITY-1[17]	CAPACITY-2[17]	SP3[18]		SP2[19]
治療分組	pirfenidone 2,403 mg (n=278)	pirfenidone 2,403 mg (n=174)	pirfenidone 2,403 mg (n=171)	pirfenidone 1,800 mg (n=108)	pirfenidone 1,200 mg (n=55)	pirfenidone 1,800 mg (n=72)
年齡, mean	68.4 ± 6.7	65.7 ± 8.2	66.8 ± 7.9	65.4 ± 6.2	63.9 ± 7.5	64.0 ± 7.1
男性, %	79.9%	68%	72%	78.7%	85.5%	86%
人種	white: 91.7%	white: 97%	white: 99%	Asian: 100%	Asian: 100%	Asian: 100%
罹病時間, 年	1.7 ± 1.1	≤ 1 year: 48%	≤ 1 year: 58%	< 1 year: 35.2% 1-3 year: 26.9% > 3 year: 38.0%	< 1 year: 36.4% 1-3 year: 23.6% > 3 year: 40.0%	< 1 year: 28% 1-3 year: 24% > 3 year: 49%
surgical lung biopsy, %	30.9%	49%	55%	24.1%	29.1%	21%
FVC, % predicted	67.8 ± 11.2	74.5 ± 14.5	74.9 ± 13.2	77.3 ± 16.8*	76.2 ± 18.7*	81.6 ± 20.3*
6MWD, 公尺	415.0 ± 98.5	411.1 ± 91.8	378.0 ± 82.2	NA	NA	NA
DL _{CO} , % predicted	43.7 ± 10.5	46.4 ± 9.5	47.8 ± 9.8	52.1 ± 16.8	53.6 ± 19.1	57.6 ± 17.2
smoking history, %						
never	NA	32%	35%	20.4%	21.8%	11%
former	66.2%	63%	65%	75%	60%	79%
current	NA	5%	0%	4.6%	18.2%	10%

* VC % predicted ; NA, not analysed ◦

表七 五項 RCT 試驗之研究結果

試驗名稱	n	分析 時間	pirfenidone			安慰劑	與安慰劑組之比較 (95% CI)	P value
			2,403 mg/day	1,800 mg/day	1,200 mg/day			
FVC 預期值百分比(%)或 FVC(L)變化量								
ASCEND	278/277	52 週	-0.235 L			-0.428 L	0.193 L (96~289)	<0.001
CAPACITY-1	174/174	72 週	-8.0% (SD 16.5)			-12.4% (SD 18.5)	4.4% (0.7~9.1)	0.001
CAPACITY-2	171/173	72 週	-9.0% (SD 19.6)			-9.6% (SD 19.1)	0.6% (-3.5~4.7)	0.501
Pooled CAPACITY	345/347	72 週	-8.5%			-11.0%	2.5%	0.005
SP3	104/54/103	52 週		-0.09 L (SD 0.02)*	-0.08 L (SD 0.03)*	-0.16 L (SD 0.02)*	high dose: 0.07 L (SD 0.03)* low dose: 0.09 L (SD 0.04)*	0.0416 0.0394
SP2	72/35	9 月		-0.03 L (0.22)		-0.13 L (0.19)	0.10 L	0.0366
FVC 預期值百分比絕對下降 10% 以上的比率, n (%)								
ASCEND	278/277	52 週	46 (16.5%)			88 (31.8%)	15.3%	<0.00001
CAPACITY-1	174/174	72 週	35 (20%)			60 (35%)	14.4% (7.4~21.3)	0.001
CAPACITY-2	171/173	72 週	39 (23%)			46 (27%)	3.8% (-2.7~10.2)	0.440
Pooled CAPACITY	345/347	72 週	74 (21%)			106 (31%)	9.1% (4.3~13.9)	0.003
SP2	72/35	9 月		9 (13%)		12 (36%)		0.003

表七 五項 RCT 試驗之研究結果 (續)

試驗名稱	n	分析 時間	pirfenidone			安慰劑	與安慰劑組之比較 (95% CI)	P value
			2,403 mg/day	1,800 mg/day	1,200 mg/day			
PFS, n								
ASCEND	278/277	52 週	144			113	HR 0.57 (0.43~0.77)	0.001
CAPACITY-1	174/174	72 週	138			116	HR 0.64 (0.44~0.95)	0.023
CAPACITY-2	171/173	72 週	126			123	HR 0.84 (0.58~1.22)	0.355
Pooled CAPACITY	345/347	72 週	264			239	HR 0.74 (0.57~0.96)	0.025
SP3	106/55/104	52 週		45	26	40	HR not reported	high dose: 0.0280 low dose: 0.0655
DL _{CO} 預期值百分比(%)或 DL _{CO} 變化量								
CAPACITY-1	174/174	72 週	-7.9%			-9.9%	2.0 (-0.4~4.4)	0.145
CAPACITY-2	171/173	72 週	-9.8%			-9.2%	-0.5 (-3.2~2.2)	0.996
Pooled CAPACITY	345/347	72 週	-8.8%			-9.6%	0.7 (-1.1~2.5)	0.301
SP3	96/51/98	52 週		-0.88	-0.51	-1.36	high dose: 0.48 low dose: 0.85	high dose: 0.2317 low dose: 0.0768
SP2	72/35	9 月		-0.57 ± 2.15		-1.19 ± 2.30	NR	0.2120

表七 五項 RCT 試驗之研究結果 (續)

試驗名稱	n	分析時間	pirfenidone			安慰劑	與安慰劑組之比較 (95% CI)	P value
			2,403 mg/day	1,800 mg/day	1,200 mg/day			
6MWT 行走距離變化量(m)或行走距離減少 50 m 以上的比率(%)								
ASCEND	278/277	52 週	25.9%			35.7%	-9.8%	0.04
CAPACITY-1	174/174	72 週	-60.4			-76.8	16.4 (-10.9~43.7)	0.171
CAPACITY-2	171/173	72 週	-45.1			-76.9	31.8 (3.2~60.4)	0.0009
Pooled CAPACITY	345/347	72 週	-52.8			-76.8	24.0 (4.3~43.7)	0.0009
6MWT 或 6MET 最低 SpO ₂ 變化量, %								
CAPACITY-1	174/174	72 週	-1.5			-2.3	0.8 (-0.2~1.8)	0.087
CAPACITY-2	171/173	72 週	-1.9			-1.3	-0.5 (-1.7~0.7)	0.893
Pooled CAPACITY	345/347	72 週	-1.7			-1.8	0.1 (-0.7~0.9)	0.261
SP3	99/53/100	52 週		-1.70 ± 0.35	-0.84 ± 0.48	-1.53 ± 0.35	high dose: -0.17 ± 0.50 low dose: 0.69 ± 0.59	high dose: 0.7393 low dose: 0.2485
SP2	72/35	9 月		0.4697 ± 3.8838		-0.9355 ±3.3559	NR	0.0722

表七 五項 RCT 試驗之研究結果 (續)

試驗名稱	n	分析 時間	pirfenidone			安慰劑	與安慰劑組之比較 (95% CI)	P value
			2,403 mg/day	1,800 mg/day	1,200 mg/day			
UCSD SOBQ 分數 [†] 變化量或分數增加 20 分以上的比率(%)								
ASCEND	278/277	52 週	29.1%			36.1%	7%	0.16
CAPACITY-1	174/174	72 週	12.1			15.2	-3.1 (-8.5, 2.3)	0.509
CAPACITY-2	171/173	72 週	11.9			13.9	-2.0 (-7.6~3.6)	0.604
Pooled CAPACITY	345/347	72 週	12.0			14.5	-2.5 (-6.4~1.4)	0.405

* VC 變化量

[†] UCSD 呼吸短促問卷 (University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire, UCSD SOBQ) 分數範圍為 0 至 120，分數越高代表呼吸短促越嚴重，顯示重要差異的最低變化量為 5~11 分。

b. 統合分析

經電子資料庫搜尋，尋獲二項傳統 pairwise 統合分析比較 pirfenidone 與安慰劑於 IPF 治療之療效與安全性，分別為 Aravena 等人(2015 年)[20, 21]和 Rogliani 等人(2016 年)[22]研究。二項統合分析皆有納入前述 5 項 RCT 試驗包括 ASCEND、CAPACITY-1、CAPACITY-2、SP3 和 SP2，並使用隨機效應模式 (random-effects model) 進行數據合併分析。

傳統 pairwise 統合分析比較 pirfenidone 與安慰劑於 IPF 治療之療效與安全性指標結果請參見表八。統合分析結果顯示，使用 pirfenidone 相較於安慰劑能減緩 FVC 下降、改善 6MWT 行走距離變化和 PFS，但並不能改善發生急性惡化的風險。針對全死因死亡和 IPF 相關死亡，則兩研究結果較不一致。在安全性部分，使用 pirfenidone 顯著較常發生肝轉胺酶升高和皮膚相關不良事件，但對整體不良事件或嚴重不良事件的發生率並無顯著差異。

表八 傳統 pairwise 統合分析比較 pirfenidone 與安慰劑於 IPF 治療之療效與安全性指標結果

結果指標	Aravena 等人 2015[20, 21]	Rogliani 等人 2016[22]
pirfenidone vs placebo	Relative risk, RR (95% CI)	Mean difference or risk difference (95% CI)
全死因死亡	0.53 (0.32 to 0.88) *	-0.01 (-0.02 to 0.01)
IPF 相關死亡	0.32 (0.14 to 0.75) *	-0.01 (-0.02 to 0.00) [†]
PFS	0.82 (0.73 to 0.92) *	
急性惡化	0.59 (0.19 to 1.84)	-0.01 (-0.05 to 0.03)
IPF 惡化 [‡]	0.64 (0.50 to 0.83) *	
6MWT 行走距離變化量	0.74 (0.64 to 0.86) *	
FVC 預期值百分比變化量		0.26 (0.15 to 0.37) *
FVC 變化量		0.09 (0.06 to 0.13) *
FVC 預期值百分比絕對下降 10% 以上的比率	0.63 (0.47 to 0.85) *	-0.10 (-0.14 to -0.06) *
不良事件	1.02 (0.93 to 1.11)	
嚴重不良事件		0.00 (-0.02 to 0.02)
肝轉胺酶升高	2.26 (1.33 to 3.83) *	
皮膚相關不良事件	4.92 (2.10 to 11.53) *	

*達統計顯著差異

[†]因呼吸道原因死亡

[‡]IPF 惡化為複合性指標，包括 IPF 急性惡化、IPF 相關死亡、肺臟移植或因呼吸道原因住院

B. 間接比較證據

針對 IPF 病人比較 pirfenidone 與他種 IPF 治療藥品之相對療效與安全性證據，並未尋獲直接比較證據，僅尋獲三項間接比較之網絡統合分析，分別為 Rochweg 等人（2016 年）[22]、Canestaro 等人（2016 年）[23]和 Loveman 等人（2015 年）[24]研究。

三項網絡統合分析分別與 pirfenidone 比較之他種 IPF 治療藥品包括 ambrisentan、azathioprine、bosentan、etanercept、imatinib、IFN γ -1 β 、macitentan、N-acetylcysteine、nintedanib、sildenafil、合併使用 prednisone, azathioprine, N-acetylcysteine、合併使用 azathioprine, N-acetylcysteine、vitamin K antagonist。依據國際 IPF 診治共識指引以及我國特發性肺纖維化實證診斷及處置指引，針對 IPF 的藥物治療，除本案藥品 pirfenidone 外，僅有 nintedanib 因證據顯示可顯著減少肺功能的惡化而有條件地建議使用於 IPF 的長期治療，惟該藥品尚未收載於健保用藥品項。因此，以下僅簡要提供 pirfenidone 與 nintedanib 間接比較之網絡統合分析以供參考。

間接比較網絡統合分析結果顯示，雖然在 Loveman 等人（2015 年）[24]的研究中，nintedanib 相較於 pirfenidone 在減緩 FVC 下降有較佳的結果（OR 0.67；95% CI 0.51~0.88）；但三項網絡統合分析皆顯示 pirfenidone 相較於 nintedanib 在全死因死亡、呼吸相關死亡、FVC 預期值百分比下降 10% 以上以及發生嚴重不良事件皆無統計上顯著差異。Pirfenidone 比較他種 IPF 治療藥品於 IPF 治療之間接比較網路統合分析結果請參見表九。

表九 Pirfenidone 比較他種 IPF 治療藥品於 IPF 治療之間接比較網路統合分析結果

參考文獻	納入試驗數	分析方法	Pirfenidone vs													
			Ambrisen-tan	AZA	bosentan	etanercept	imatinib	IFN γ -1 β	Maciten-tan	NAC	nintedanib	sildenafil	triple therapy†	NAC+AZA	VKA	placebo
全死因死亡																
Rochweg 2016[22]	5	Bayesian	OR 3.63 (1.07-15.9)		OR 1.48 (0.56-3.92)		OR 1.24 (0.30-4.99)		OR 1.23 (0.15-14.55)	OR 1.66 (0.61-5.21)	OR 1.05 (0.45-2.78)	OR 0.44 (0.08-2.28)	OR 19.76 (2.29-741.5)		OR 9.65 (2.12-61.05)	OR 1.55 (0.88-3.04)
Canestaro 2016[23]	5	Bayesian fixed effects	OR 0.29 (0.10-0.78)	OR 0.26 (0.06-0.96)	OR 0.67 (0.30-1.49)	OR 0.34 (0.04-2.09)	OR 0.88 (0.29-2.75)	OR 0.70 (0.41-1.19)	OR 0.59 (0.13-2.10)	OR 0.83 (0.15-3.66)	OR 0.98 (0.53-1.81)			OR 0.21 (0.05-0.75)	OR 0.66 (0.28-1.54)	OR 0.69 (0.45-1.04)
		Bayesian random effects	OR 0.29 (0.04-1.85)	OR 0.26 (0.02-2.58)	OR 0.67 (0.08-6.67)	OR 0.35 (0.03-2.54)	OR 0.89 (0.15-6.34)	OR 0.70 (0.24-2.10)	OR 0.55 (0.05-4.60)	OR 0.80 (0.09-10.89)	OR 1.01 (0.43-2.38)			OR 0.21 (0.03-1.20)	OR 0.66 (0.05-7.42)	OR 0.69 (0.09-5.32)
Loveman 2015[24]	5	Bayesian									OR 1.39 (0.70-2.82)*					OR 0.50 (0.29-0.84)
呼吸相關死亡																
Canestaro 2016[23]	5	Bayesian fixed effects	OR 0.27 (0.08-0.82)	OR 0.26 (0.05-1.23)	OR 0.34 (0.06-1.35)	OR 0.65 (0.06-6.84)		OR 0.60 (0.30-1.16)	OR 0.82 (0.19-3.62)*	OR 0.85 (0.15-4.22)	OR 0.92 (0.42-2.04)			OR 0.15 (0.03-0.65)	OR 0.75 (0.28-1.99)	OR 0.58 (0.33-1.00)
		Bayesian random effects	OR 0.24 (0.02-2.24)	OR 0.23 (0.02-1.86)	OR 0.32 (0.03-3.03)	OR 0.61 (0.03-11.45)		OR 0.56 (0.03-11.25)	OR 0.85 (0.04-18.48)	OR 0.85 (0.27-2.52)	OR 0.96 (0.15-5.33)			OR 0.13 (0.01-1.08)	OR 0.72 (0.11-4.20)	OR 0.54 (0.15-1.79)
Loveman 2015[24]	5	Bayesian									OR 2.10 (0.77-6.17)*					OR 0.30 (0.12-0.68)

表九 Pirfenidone 比較他種 IPF 治療藥品於 IPF 治療之間接比較網路統合分析結果 (續)

參考文獻	納入試驗數	分析方法	Pirfenidone vs													
			Ambrisen-tan	AZA	bosentan	etanercept	imatinib	IFN γ -1 β	Maciten-tan	NAC	nintedanib	sildenafil	triple therapy†	NAC+ AZA	VKA	placebo
FVC 預期值百分比下降 10% 以上																
Canestaro 2016[23]	5	Bayesian fixed effects					OR 0.47 (0.19-1.10)					OR 0.86 (0.60-1.20)				OR 0.52 (0.41-0.67)
		Bayesian random effects					OR 0.46 (0.17-1.23)					OR 0.87 (0.48-1.66)				OR 0.51 (0.33-0.74)
Loveman 2015[24]	5	Bayesian										OR 1.21 (0.86-1.72)*				OR 0.50 (0.39-0.65)
FVC 變化量																
Loveman 2015[24]	5	Bayesian										OR 0.67 (0.51-0.88)*				OR 0.62 (0.52-0.74)
嚴重不良事件																
Rochweg 2016[22]	5	Bayesian method	OR 1.61 (0.63-4.15)		OR 0.84 (0.39-1.82)		OR 0.95 (0.31-2.90)		OR 0.87 (0.32-2.50)	OR 1.30 (0.48-3.70)	OR 0.96 (0.45-1.95)	OR 0.85 (0.27-2.75)	OR 4.17 (1.29-14.51)		OR 2.14 (0.70-6.78)	OR 1.00 (0.60-1.70)

AZA, azathioprine ; IFN, interferon ; NAC, N-acetylcysteine ; VKA, vitamin K antagonist

† triple therapy 為合併使用 prednisone, azathioprine, N-acetylcysteine

* 比較品 vs pirfenidone

粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

(五)建議者提供之資料

本案為台灣塩野義製藥股份有限公司之比樂舒活[®]錠 200 毫克 (Pirespa[®] tablets 200 mg) 申請案，建議者以「突破創新新藥」提出收載及核價之申請，建議健保給付之適應症同主管機關許可適應症為「治療特發性肺纖維化」。

依據建議者提供之資料，本案藥品未有國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料。在三國醫藥科技評估資料，建議書有摘述英國 NICE 及加拿大 CADTH 建議收載本案藥品之醫藥科技評估報告；惟未提供澳洲 PBAC 不建議收載本案藥品之相關評估報告資料。

關於本品之新藥臨床使用定位，建議者提出目前健保給付藥品中，未有給付 IPF 適應症的藥品和非藥品，故比樂舒活[®]錠 200 毫克 (Pirespa[®] tablets 200 mg) 之臨床使用定位為新增關係，預期將用於目前無其他積極治療方法的 IPF 病人。本報告認為建議者提出之本品臨床使用定位是適當的。

在證明突破創新新藥之療效顯著性的實證資料，建議者有以系統性文獻回顧的方法學進行文獻搜尋，並詳述其系統性文獻回顧之執行步驟摘要。於相對療效評估的部份，主要納入五項 RCT 進行分析（即為三（四）2 小節的 ASCEND、CAPACITY-1、CAPACITY-2、SP3 和 SP2 試驗），並以整合表格陳列藥品臨床研究結果。惟建議者僅對結果做資料陳述，未將各 RCT 研究結果以統計方法進行統合分析；且並未納入證據等級更高之系統性回顧類型研究。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

針對本案申請藥品比樂舒活[®]錠 200 毫克 (Pirespa[®] tablets 200 mg) 此次建議健保給付之適應症「治療特發性肺纖維化」，除本案申請藥品之外，目前僅有 1 種成分藥品於我國具有類似許可適應症，即 nintedanib ethanesulfonate。且依據國際 IPF 診治共識指引以及我國特發性肺纖維化實證診斷及處置指引，對於 IPF 的藥品治療，除本案藥品 pirfenidone 外，僅有 nintedanib 因證據顯示可顯著減少肺功能的惡化而有條件地建議使用於 IPF 的長期治療。綜合上述資料，目前與本案申請藥品具有相近治療地位者僅有 nintedanib ethanesulfonate，惟該藥品尚未收載於健保用藥品項。因此，查驗中心認為目前並無合適之活性對照藥品可為本案適應症之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- 加拿大 CADTH 於 2015 年 4 月 15 日公告的報告，建議在符合限定的條件情況下，收載 pirfenidone 作為 IPF 之治療用藥。
條件：輕至中度 IPF (FVC \geq 50% 預期值)、疾病穩定 (前 12 個月內 FVC 下降程度 $<$ 10%)、治療 12 個月內若 FVC 下降 \geq 10% 須停止使用。
情況：醫療人員須有 IPF 相關診斷和處置經驗、實惠的藥價調降。
- 澳洲 PBAC 於 2015 年 11 月和 2016 年 3 月公告的報告，委員會認為 pirfenidone 相較於安慰劑有較優的臨床療效以及不劣的安全性，但基於不可接受的高成本效果及不確定性，不建議收載 pirfenidone 作為 IPF 的治療用藥。此外，委員會提到目前仍不清楚 pirfenidone 的治療效果能持續多久，無法針對理想治療期間給予建議，且依據治療反應來訂定續用/停藥規則在臨床實務上有其困難性。
- 英國 NICE 於 2013 年 4 月 24 日公告的報告，建議在符合限定的條件情況下，收載 pirfenidone 作為 IPF 之治療用藥。
條件：FVC 介於 50% 至 80% 預期值、病人用藥可近性方案提供折扣、治療 12 個月內若 FVC 下降 \geq 10% 須停止使用。
- 蘇格蘭 SMC 於 2013 年 8 月 12 日公告報告，建議在符合限定的條件下，收載 pirfenidone 作為輕度至中度 IPF 病人的治療用藥。
條件：FVC \leq 80% 預期值、病人可近性方案或相同或更低的藥價。

3. 相對療效與安全性

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，針對 IPF 病人使用 pirfenidone 治療之有效性，共尋獲五項直接比較之隨機分派對照試驗以及二項統合分析，皆為安慰劑對照之研究設計。

- 五項 RCT 試驗分別為第三期之 ASCEND、CAPACITY-1、CAPACITY-2、SP3，和第二期之 SP2 試驗。二項傳統 pairwise 統合分析分別為 Aravena 等人和 Rogliani 等人研究。
- 五項試驗的受試者大多數為男性、年齡 65 歲以上的輕度至中度 IPF 病人。但試驗間受試者的罹病時間及疾病的嚴重程度略有差異。在人種部分，SP3 和 SP2 試驗為以日本病人為研究對象，而 ASCEND、CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗雖為多國多中心的研究，但受試者仍以白人族群為主，佔九成以上。
- 在試驗藥品劑量部分，僅有於日本進行的 SP3 和 SP2 試驗，以 pirfenidone 1,800 mg/day 為主要使用劑量，符合我國主管機關許可之仿單建議使用劑量。其他三項試驗使用的主要劑量 2,403 mg/day，為基於日本研究的標準化劑量，依據歐美人種預期體重調整所訂定。

- 在試驗藥品治療期間，CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 試驗治療 72 週、ASCEND 和 SP3 試驗治療 52 週、SP2 試驗治療 9 個月。
- 直接比較證據顯示，pirfenidone 相較於安慰劑能顯著減緩 FVC 的下降程度、改善 6MWT 行走距離變化量和 PFS；但並不能改善 DLCO 變化量、UCSD 呼吸短促問卷分數變化量或急性惡化風險。在全死因死亡和 IPF 相關死亡，則未有足夠一致的證據。
- 在安全性部分，pirfenidone 較常出現的不良事件包括肝轉胺酶升高、胃腸道和皮膚相關不良事件，但大多為輕至中度，很少因此而導致中斷治療。

針對 IPF 病人比較 pirfenidone 與他種 IPF 治療藥品之相對療效與安全性證據，僅尋獲三項間接比較之網絡統合分析，未尋獲直接比較證據。

- 間接比較網絡統合分析結果顯示，pirfenidone 相較於 nintedanib 在全死因死亡、呼吸相關死亡、FVC 預期值百分比下降 10% 以上以及發生嚴重不良事件皆無統計上顯著差異。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 4 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 4 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2013 年 7 月公告醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	期刊論文 1 篇

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) [10]

加拿大藥物專家審查委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2015 年 4 月公布一份共同藥物審查報告 (Common Drug Review, CDR)，報告中提及 Pirfenidone (以下簡稱本品) 作為治療輕度至中度的特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 成人患者之治療用藥，經濟評估結果雖未達成本效益，但考量現行臨床上 IPF 患者的治療需求，故仍建議納入收載給付。CDEC 對於本品之臨床治療條件、經濟評估以及其他相關意見之評論陳述如下：

(1) 臨床治療條件

- 經判定其用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 大於等於 50% 預期值之輕度至中度的 IPF 患者。
- 若過去 12 個月患者 FVC 的下降不超過 10% 的預期值，則定義為穩定狀態。
- 若在接受本品治療的任一 12 個月的區間中，患者之 FVC 的下降大於等於 10%，則停止服用本品。

(2) 經濟評估

廠商提供了一份以 pirfenidone (以下簡稱本品) 為介入策略，以最佳支持性療法 (包含症狀緩解、肺復健、併發症管理、臨終照護 (含給氧治療)) 做為比較策略，針對輕度至中度的特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 成人患者的成本效用分析。該分析的評估期間為終生，採健康照護付費者的觀點進行。關於使用本品之患者存活期間以及疾病進程等療效數據，取自於 ASCEND 臨床試驗、CAPACITY 臨床試驗以及 RECAP 擴展試驗 (extension trial)；另最佳支持療法的相關存活數據則引用自己發表的觀察性研究。數學模型被用以估計長期的相對療效 (患者存活時間與疾病進程)。在生活品質的部分首先根據聖喬治醫院的呼吸問卷 (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire, SGRQ) 確認患者的疾病狀態分級，後續再比對至 EQ-5D 的分數。廠商最後的分析結果指出，在與最佳支持性療法相較之下所得的結果，本品每獲得一個生活品質校正年 (quality-adjusted life-year, QALY) 需額外付出 \$78,024 元。

(3) 相關意見之評論

CDR 針對廠商所提出的申請以及相關分析結果，提出下列幾點評論：

- 廠商假定隨著時間的流轉，使用本品的 IPF 患者停藥的比例會逐漸上升，例如：4 年後本品的停藥比例為 50%，但到 10 年後停藥比例上升到 85%。在廠商設定這樣極高的停藥率的狀況下，此部份的成本估計是模型中影響成本的最主要因子，故可能會導致藥物的購置成本被低估。此外，另一個值得注意的地方在上述這樣高比例停藥率的設定下，廠商所模擬的長期相對療效就變的不合邏輯，因患者早已不再使用本品。如果停藥率在開始服用本品後的兩年間固定維持在 25%，則與最佳支持性療法相較之下，本品每獲得一個 QALY 需額外付出加幣 \$124,672 元。
- 廠商以觀察性研究去評估接受最佳支持性療法患者的死亡率，以隨機分派臨床試驗以及擴展試驗去評估接受本品治療患者的存活期間。模型所估計的存活期間預測與臨床試驗所預估的結果類似 (超出臨床試驗的試驗期間)，但擬合存活曲線 (fitted survival curves) 卻被同時用以估計介入組與比較組的長期存活狀況。上述的估計結果應是無法反映實際的狀況，因兩組間患者的終生存活狀況應是有差異的。上述的論點是研究中最主要的研究限制，因為

主要的 QALY（以及預估的生命年獲得）是發生在服用本品五年以後。若相對療效隨著時間衰減，那麼本品遞增成本效用比值就有較大的可能變得更大。

CDR 使用廠商所提供的臨床試驗數據，確認 IPF 患者使用本品治療後最初兩年的存活狀態，並假設兩組間在相關風險與住院期間方面並無差異，另在安寧照護的部分上也假設其所花費的成本類似，CDR 透過上述資料最終分析本品相較於最佳支持性療法，每獲得一個 QALY 需多付出加幣\$79,758 元。另 CDR 認為本品在臨床療效上具有不確定性，故透過停藥率進行相關分析，在本品停藥率設定在 2 年 25% 的狀況下時，其每獲得一個 QALY 需多付出加幣\$136,744 元；若設定在 1.5 年 15% 的狀況下時，其每獲得一個 QALY 需多付出加幣\$143,569 元。

CDEC 認為本品用以治療輕度至中度的 IPF 患者並不符合成本效益，但考量患者在臨床上的治療需求，仍建議納入收載給付。

2. PBAC（澳洲）[12]

澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC）於 2016 年 3 月公告有關 pirfenidone（以下簡稱本品）用以治療輕度至中度的特發性肺纖維化（Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）成人患者之最終評估報告。PBAC 認為廠商所評估本品之效用值具不確定性，因此導致加入總成本後所進行之經濟評估結果亦具有較高的不確定性，故不建議收載給付本品。PBAC 針對廠商所提供之經濟評估及其他相關意見評論摘要重點如下：

(1) 經濟評估

廠商於 2015 年提交了一份 pirfenidone 的成本效用分析，PBAC 以下列 5 點理由拒絕申請收載給付：

- 對於停止條件的納入是否會改變本品的成本效益之結果，PBAC 認為具有不確定性。
- 與最佳支持性療法相關的整體存活率外推之適合性問題。
- 經濟分析時所採時間區間的適合性問題。
- 疾病發展進程中所對應之效用值加權的適合性問題。
- 在 5 年數據排他期（five-year data exclusivity period）結束後，廠商假設本品價格會下降並納入經濟模型與財務估計的適合性問題。

廠商於 2016 年重新提交一份申請，於經濟相關分析中將數據排他期期滿後本品價格下降之假設移除、並提高建議折扣百分比，以及提供 10 年及 16 年兩種經

濟模型評估期間的選擇（原本經濟模型僅分析 10 年期）。在其他條件皆與原設定相同之狀況下，重新計算遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）的結果，在以 10 年為評估期間的條件下，其 ICER 值為每獲得一個生活品質校正年（quality adjusted life year, QALY）需花費澳幣\$45,000-75,000 元；另以 16 年為評估期間的條件下，其 ICER 值亦為每獲得一個 QALY 需花費澳幣\$45,000-75,000 元。廠商重新遞交的最佳基礎值分析所計算的 ICER 值已經被秘書處（the Secretariat）核實。

(2) 相關意見之評論

- PBAC 認為本品評估的效用值具不確定性，因此導致加入總成本後所進行之經濟評估結果亦具有較高的不確定性，故不建議將本品收載於 PBS 做為治療 IPF 患者使用。
- PBAC 指出廠商此次再次遞交之相關評估文件中，未嘗試探討在以臨床試驗做為基礎之下，有多少的患者可能會中途中斷治療，以及在廠商所提出的經濟模型中，亦未考量治療失敗的階段。此份再次送審的文件中，廠商所爭辯的論點為在患者使用本品，且其用力肺活量（forced vital capacity, FVC）的下降 $\geq 10\%$ 的預期值時，與安慰劑組相比，使用本品持續治療可顯著降低死亡風險以及增加疾病的穩定性。另 PBAC 亦認為在臨床實務中實施停止規則是較困難的。
- PBAC 指出在重新送審的文件中並未有新的資料加入，故 PBAC 回顧 2015 年的評估結果，維持當初的結論認為本品的療效是相較於安慰劑為佳。
- 關於 2015 年初次審核的相關評估結果，PBAC 認為在經濟模型中以歷史資料去代表進行最佳支持性療法組別整體存活率的外推，上述外推結果若與試驗結果比較，可能會低估了該組患者的存活情況。PBAC 指出在重新送審的文件中有以歷史資料為基礎去呈現試驗中兩組 IPF 患者存活資料的 Kaplan-Meier 曲線分析。PBAC 認為以歷史資料所呈現之存活情況應與註冊資料所呈現的狀態類似，故是為可以接受的範圍之內。
- PBAC 提及廠商有申請針對每月的藥費成本上給予折扣，此部分的折扣將會對成本效益分析以及財物影響評估產生實質性的影響。
- PBAC 提起 2015 年廠商的經濟評估中，其評估期間設為 16 年似乎太過理想化。此次廠商重新送審的資料，在經濟評估模型的部分將評估期間設為 10 年及 16 年（成本估算方面包括上述廠商所申請之折扣方案）。在評估期間設定為 10 年之 ICER 值為每獲得一個 QALY 需付出澳幣\$45,000 - \$75,000 元；另在評估期間設定為 16 年之 ICER 值亦為每獲得一個 QALY 需付出澳幣\$45,000 - \$75,000 元。
- PBAC 憶及 2015 年初審本品的主要顧慮為本品適應症具有潛在較高的 IPF 發生率以及本品收載給付前一年的盛行 IPF 患者的估計具有限制，故目前適用本品的目標族群應有低估的可能，此外以政府的角度出發，住院淨成本上

的計算有較大的可能會低估。PBAC 的評估結果亦提及還有其他額外因子（如：本品治療持續率中潛在重複計算之死亡人數）可能會更進一步的造成低估的效果。PBAC 認為此次重新送審的資料並沒有很充分的回答上述問題，且因缺乏停止規則而使得效益的估計有潛在上升的可能。

就目前模型校正後所產生最可信的 ICER 值範圍約在每獲得一個 QALY 需花費澳幣\$45,000 - \$75,000 元。PBAC 認為重新送審的資料完整的完成本品的成本效益分析，特別是在過高的整體成本以及未能解決的效益估計不確定性。就算廠商有提供折扣方案，但 PBAC 仍認為無法充分的解決這些問題。

3. NICE（英國）[14]

英國國家健康及照護卓越研究院（National institute for health and care excellence, NICE）在 2013 年 4 月發布 Pirfenidone（以下簡稱本品）用於治療特發性肺纖維化（Idiopathic pulmonary Fibrosis, 以下簡稱為 IPF）的科技評估指引（Technology appraisal guidance 338），指引中認為本品針對 IPF 患者的治療上雖僅為中度效果，但臨床療效證據足以用於進行模型評估，在經濟模型架構合適且穩健，並採用廠商所提出的 2 號病人可近性方案下，所產生的評估結果符合成本效益，且相關不確定性的狀況皆在可接受的範圍，故 NICE 最終決議建議收載給付本品用於治療 FVC 50%到 80%預期值的 IPF 患者。NICE 針對本品所陳述之臨床治療條件、經濟評估及其他相關意見評論摘要重點如下：

(1) 臨床治療條件

- 經判定其用力肺活量（forced vital capacity, FVC）位於 50%-80%預期值之間，且
- 廠商提出一個病人可近性方案（patient access scheme），提供本品價格的折扣。

根據上述之規定 IPF 患者可用本品進行治療，然當患者的病況有惡化的證據時（若在接受本品治療的任一 12 個月的區間中，患者之 FVC 的下降大於等於 10%的預期值即視為惡化），則需停止以本品進行治療。

(2) 經濟評估

A. 廠商模型陳述

廠商提交一份 de novo 微模擬模型（de novo microsimulation model），針對輕度至中度 IPF 患者，以本品作為介入策略，以最佳支持性療法作為比較策略，進行成本效益分析。基礎值分析的資料來源是以 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 的

病人彙總資料以及針對 FVC 需小於或等於 80% 預期值 IPF 患者進行次族群分析。廠商分析時分別採用 NHS、個人以及社會服務等觀點，以終生（60 年）作為分析期間，並針對健康效益以及成本進行折現，折現率定為 3.5%。

廠商後來更新了上述的分析模型，增加了三聯治療（triple therapy）以及彙總比較品（pooled comparator）。彙總比較品分析是以廠商針對英國境內未來五年三聯治療與最佳支持性療法相關使用的預測為基礎進行。

廠商提及其有進一步改良上述的第 2 號模型，相關說明如下：

- 廠商另使用 ASCEND 延展試驗去進行停藥率的估算，該試驗的資料是蒐集在 CAPACITY-1 與 CAPACITY-2 後第 72 週-192 週的數據。
- 微模擬模型中本品平均使用顆數已被修正。
- 與 IPF 無關之安寧治療成本已於模型中排除。
- 額外增加一組次族群進入模型分析：該次族群的設定條件為去除邊界阻塞性疾病（borderline obstructive disease）（上述疾病定義為 FEV1/FVC 比值小於 0.8）的 FVC 小於或等於 80% 預期值的 IPF 患者。

在廠商所提交的微模擬模型中，廠商從 CAPACITY-1 與 CAPACITY-2 等兩試驗共 692 位患者中，抽出具有所有基礎特徵（包含性別、年齡、FVC 以及 6 分鐘走路距離測驗）記錄之 647 位患者。該模型所蒐集的資料中採樣了每模型週期患者 24 週 FVC 變化量以及 6 分鐘走路距離測驗去模擬呈現治療效果，並估計與 IPF 相關的死亡風險、所有原因住院風險以及生活品質。由於在 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 中相關死亡數據上的限制，故廠商將 GIPF-007 的資料也納入分析。該分析是以 IPF 患者做為目標族群，以干擾素 gamma 作為介入策略，以安慰劑作為比較策略之研究，雖然在介入及比較策略上與本分析所設定的條件不同，但該研究的研究分析確與 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 類似。在將 GIPF-007 納入分析後，本分析中估計長期間接受最佳支持性療法的 IPF 患者之存活狀態將會更加的準確。廠商另外解釋在每個週期的最後，將會以患者的年齡、性別、FVC 以及 6 分鐘走路距離測驗去進行下列 6 個患者疾病狀態轉移的預測：

- 與 IPF 相關的死亡（住院）
- 與 IPF 無關的死亡（住院）
- 與 IPF 相關的死亡（無住院）
- 與 IPF 無關的死亡（無住院）
- 存活（住院）
- 存活（無住院）

在 1 號與 2 號模型中，廠商估計 24 週與 IPF 相關的死亡機率是以邏輯斯迴歸分析進行，該分析納入了 FVC 及 6 分鐘走路距離測驗做為自變項。廠商認為上

述分析結果在與 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 相較之下，該分析低估了最佳支持性療法組別在 72 週的死亡機率。另一方面，本品以邏輯斯迴歸估計 72 週死亡機率之結果與上述臨床試驗相較之下，則是呈現高估的結果。廠商針對本品以及最佳支持性療法兩組別以上述兩臨床實驗作為基準，植入校正因子進行 72 週死亡機率的相關校正。

在比較本品與三聯療法的部分，死亡機率的估算有以 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 兩試驗的 72 週 IPF 相關死亡機率以及 PANTHER 研究 60 週全死因死亡率進行校正。廠商發現以上述方法所推估整體存活期的效果很好，並認為在以同樣方式所進行最佳支持性療法之中位數存活期，亦具臨床上的真實性。未與 IPF 相關的死亡機率則以英國總人口所有死因死亡率為基礎進行估計。24 週住院機率的估算則是以邏輯斯迴歸進行，並以 FVC 及 6 分鐘走路距離測驗做為自變項。

為回應諮詢之結果，廠商遞交了第 3 號模型，該模型增加了性別與年齡作為獨立的共變項，並以更新後的模型去估計 IPF 相關死亡率、住院風險以及聖喬治醫院的呼吸問卷分數 (St George's Respiratory Questionnaire scores)。廠商指出 3 號模型並未改善 IPF 相關死亡率以及住院率在迴歸分析中的適合度。

廠商陳述生活品質的資料是取自本品臨床試驗之資料，但只有 72 週的資料可用；聖喬治醫院的呼吸問卷分數則是根據一個以 FVC 及 6 分鐘走路距離測驗做為自變項的線性迴歸模型進行預測，之後再將結果於經濟模型中使用；經濟模型中效用值的估算是以上述聖喬治醫院的呼吸問卷分數預測結果，配合從慢性阻塞性肺病患者所得到的資料透過演算法所得之 EQ-5D 互相比對而得。模型中未納入不良反應的負向效用值，因廠商認為此部份的效應對於生活品質應不會有太大的影響。另廠商並未針對三聯療法效用值的取得作進一步的解釋與說明。

為回應諮詢之結果，廠商嘗試調整模型，降低生活品質估計的不確定性。廠商將原本來自慢性阻塞性肺病的患者資料更新為 IPF 患者資料，再透過演算法取得 EQ-5D，並重新與聖喬治醫院的呼吸問卷分數預測結果進行比對。當廠商加入性別與年齡作為模型中獨立的共變項進入 3 號模型後，結果發現確實可以改善聖喬治醫院的呼吸問卷分數預測的適合度。相關方法與比對結果在此需保密。

本品各循環中治療相關費用的計算，除了包含本品費用外，亦有包含給氧治療及監測費用，而在最佳支持性治療的組別則僅包含給氧治療及監測費用。為回應諮詢結果，廠商提出了 2 號病人可近性方案 (second patient access scheme) 於 3 號經濟模型中使用，該方案提供本品一個折扣後的優惠價格，但在此亦需保密。在模型相關條件皆維持相同的條件下，2 號病人可近性方案的試算結果優於 1 號。在上述試算結果，廠商假設當中沒有任何的成本是與實施或操作該可近性

方案有關。在三聯療法的年度成本花費上則是參考醫療專科每月指數 (Monthly index of medical specialities) (針對 Prednisolone 以及 azathioprine 的部分) 和專家意見 (針對 N-acetylcysteine 部分)。給氧治療以及監測費用是取自於 NHS 參考成本 (NHS reference costs 2009/10)、Etanercept、Infliximab 及 Adalimumab 用於乾癬性關節炎 (Psoriatic arthritis) 的治療 (NICE 科技評論指引 199) 以及 NHS 區域藥物和治療中心。

廠商計算疾病發展中 6 個不同健康狀態的成本花費是包含了治療成本、給氧治療、監測、住院以及安寧治療 (安寧治療需視患者的死亡是否與 IPF 相關而定)。在最佳支持性療法部分, 健康狀態的成本花費範圍自 £800 (仍存活但未住院) 至 £24,456 (因 IPF 而造成的死亡且住院) 元。至於以本品治療之各健康狀態成本在此需保密。廠商建議彙總比較品的總成本應包括相同的參數; 另廠商並未述及三聯療法的總成本估算。住院成本的部分是以個人社會服務研究單位的數據 (Personal Social Services Research Unit data) 為基礎去進行, 廠商另外有陳述相較於臨床試驗, 上述數據的本品的平均住院期間是較短的, 安寧治療相關成本是以國家審計署 (National Audit Office) 2008 年的報告, 並根據通膨狀況將幣值調整至與 2011 年的價值相同。廠商陳述盡可能的使用 NHS 參考成本 (NHS reference costs 2009/10)。

本品不良反應的相關管理治療成本並未被納入在此次的分析中, 主要原因是因為廠商認為此部份的成本並不會對總成本有顯著的影響。另廠商指出任何巨大的成本支出之資料都將於住院期間內被蒐集, 然廠商並未討論三聯療法相關不良反應管理成本之資料是如何被納入模型之中。

廠商陳述該經濟模型經校準後, 可精確的複製 CAPACITY-1 與 CAPACITY-2 臨床試驗 IPF 72 週相關死亡率的資料, 在最佳支持性療法為 7.2%; 在本品的部分則為 3.9%, 相關風險比值 (hazard ratio) 為 0.53。廠商陳述其預期在模型套用 ASCEND 較長評估期間的資料時, 風險比值之數值並不會因此而產生改變。廠商強調模型中 IPF 的死亡率高於臨床試驗的死亡率對於最佳支持性療法與本品的治療的模型模擬無關。上述解釋是反應臨床實務上在 CAPACITY-1 與 CAPACITY-2 患有其他共病症的患者已於模型中排除。廠商同時也提出本品與最佳支持性療法在模型中根據聖喬治醫院的呼吸問卷分數所預測的生活品質的變化是被低估的, 但廠商認為上述的模型預估結果並不會具有太大的影響, 主要的原因是因兩種治療方式間的相對差異 (relative difference) 以及絕對值 (absolute value) 是相當近似的。另廠商並未討論模型中關於三聯療法之生活品質預測好壞。

為回應諮詢結果, 廠商有提供以 3 號模型進行推估之 FVC 80% 或以下的預期值之患者的外推整體存活曲線。上述曲線和在 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 服

用安慰劑的組別以及 CAPACITY-1、CAPACITY-2 延續至 ASCEND 服用本品的組別所構成的 Kaplan – Meier 曲線進行比對。研究者指出本品的的外推整體存活曲線是非常接近以本品相關臨床試驗繪製的 Kaplan – Meier 曲線，持續的時間約為 204 週；而安慰劑的外推存活曲線則約維持 72 週（但由於安慰劑組人數上的損耗，故相關資料於 72 週後即被視為無法信任的）。廠商認為其所預測安慰劑組的中位數存活估計是較為保守的，因為臨床專家以及已出版的文獻認為上述估算的中位數存活之結果之數值較高。

廠商並未提供 1 號病人可近性方案對於所有輕度至中度 IPF 患者之成本效益分析相關估計，但廠商有提供在 FVC 80% 或以下的預期值患者的次族群基礎值分析。本品與最佳支持性療法相較，其遞增成本效益比值（incremental cost-effectiveness ratios, ICERs）為每獲得一個生活品質校正年（quality adjusted life year, QALY）需花費£36,327 元；若與三聯療法相較，其 ICER 值則為每增加一個 QALY 需花費£16,560 元；若與彙總比較品相較，其 ICER 值則為每獲得一個 QALY 需花費£29,467 元。此部份的遞增成本與遞增 QALY 之數值需保密。

廠商以 1 號病人可近性方案，FVC 80% 或以下的預期值患者作為目標次族群，使用 2 號模型之參數進行單因子敏感度分析。廠商針對分析結果進行說明，提及敏感度分析中最敏感的因子有二，分別為針對成本與效果的折舊率設定以及每日本品的服用顆數。在情境分析部分，廠商移除了患者接受本品或最佳支持性療法治療後與計算 IPF 相關死亡率校正因子的效果，並指出 ICER 值對此即具敏感性。然廠商未進行最佳支持性療法以及本品治療相關校正因子一併同時移除之分析。除此之外，在本品與三聯療法比較的部分，廠商提及在以校正因子進行 IPF 相關死亡率的複製時是具有較低的敏感性。

為回應諮詢結果，廠商以 FVC 80% 或以下的預期值患者作為主要次族群分析對象，使用 3 號模型並以 2 號病人可近性方案進行基礎值分析。在本品與最佳支持性療法比較下，決定性及機率性 ICER 值分別為每獲得一個 QALY 需付出£25,969 元及£24,062 元。此部份的遞增成本與遞增 QALY 之數值需保密。另廠商未進行整體輕度至中度 IPF 患者的成本效益分析。

為回應諮詢結果，廠商重新進行機率性敏感度分析，針對 FVC 80% 或以下的預期值患者作為主要次族群，使用 3 號模型並包含 2 號病人可近性方案進行額外的結構與情境分析。在上述所進行額外分析的部分，包含了迴歸方程式中有關 IPF 相關死亡率的參數、住院期間、聖喬治醫院的呼吸問卷分數、校準因子以及聖喬治呼吸問卷比對係數。廠商納入 2 號病人可近性方案，針對 FVC 80% 或以下的預期值患者作為主要次族群所進行的機率性敏感度分析，因有保密協議，故在本報告中不便公開。

B. 證據審查小組 (Evidence review group, ERG) 意見

ERG 認為廠商所提出的成本效益分析符合 NICE 針對案件申請的要求，且大致適當。ERG 述及廠商於 2 號模型所作的調整相當合理，包括：更新停藥率、增加抽樣族群中的患者數等，對於原先所設定之死亡率假設前提保持不變，且提及對於 ICER 值的影響很小。ERG 驗證廠商 2 號模型進行分析之結果，與最初版本的分析結果一致，但對於停藥率以及每日服用本品顆數的資料無法重新進行確認。

ERG 指出廠商的經濟模型中所假設的輕度到中度 IPF 患者之模擬資料是來自於各別的臨床試驗，但是上述試驗的患者可能無法代表全英國的實際狀況，主要的原因是因為試驗中所納入的患者可能為較輕度的 IPF 患者。

ERG 提及最佳支持性療法（而非積極性治療）在英國是常規進行使用的，因此適合在經濟模型中作為比較品。

ERG 對於廠商於其 2 號經濟模型中本品與三聯療法比較的信用度有所質疑。ERG 認為模型中取自 PANTHER 研究中的停藥率具有不確定性，且用以作為間接比較的資料證據性薄弱。此外，ERG 進一步又質疑在檢查過三聯療法的分析結果後，廠商是如何將上述研究的資料合併用於 2 號經濟模型。ERG 指出在 PANTHER 研究中約有 11% 的接受三聯療法的患者於接受治療後 6 個月內死亡，然建議者的模型中所預測的死亡比例則遠高於上述比例（此比例在此需保密）。另 ERG 提及廠商以 FVC 80% 或以下的預期值患者以及同上述條件並排除邊界性阻塞性肺病患者後分別所作的次族群分析，皆有假設在接受三聯療法 6 個月後有較高的死亡率（此數值在此需保密）。

ERG 指出在廠商所提供的模型中三聯療法的總支出比最佳支持性療法的總支出少（因為降低了與較低住院成本相關的整體存活率），並同意上述成本可合理反應 2 號模型的假設。然而，因為 PANTHER 研究中的存活率與廠商更新的模型中使用的存活率之間的不一致，故 ERG 最後認定廠商所呈現關於三聯療法的分析是有所缺陷的。

ERG 回顧了彙總比較品的納入原則，該比較品的組成是以廠商對於三聯療法相對使用的預測以及在未來 5 年英國境內的最佳支持性療法。雖然臨床專家給予 ERG 對於三聯療法現階段在臨床上的使用建議相當分歧，但 ERG 認為廠商對於現階段的使用以及預計未來使用的下降走勢預測是合理的。然而，ERG 表達出其對彙總比較品的關聯性的評價，認為彙總比較品並無法有效的提供進行決策時的情境。ERG 解釋在完整的遞增分析中，各種的介入治療模式皆被認為彼此之間是互斥的，亦即接受其中一個介入治療將會排除其他介入治療選項，因此所有患者都必須接受相同的治療。ERG 進一步的評論到完整的遞增分析可以確認出

最具成本效益的介入治療模式，在評估健康科技時可提供最有效的資訊供決策參考。ERG 因此推薦在比較品的部分應以完整的遞增分析去進行結果闡述，而非以彙總比較品的方式呈現。

ERG 提及在廠商的 1 號以及 2 號經濟模型的單因子以及機率性敏感度分析中，並未包括所有的模型參數，僅包含了與整體存活率、住院以及生活品質等主要參數。ERG 認為在廠商所提供的資訊下模型的不確定性無法完整呈現。

依據廠商根據諮詢結果所提供的回應資料，ERG 發現在廠商在 3 號模型的決定性敏感度分析中有包含了最具影響力的參數以及結構性的假設檢驗。然而，ERG 亦指出上述資料並未說明風險比值相關的不確定性。此外，關於決定性以及機率性敏感度分析的範圍廠商亦未提供。ERG 最終的結論為在廠商所提供的決定性與機率性敏感度分析結果，不論是在信度或效度上皆無法進行評論。

ERG 指出在以 FVC 80% 或以下的預期值患者以及同上述條件並排除邊界性阻塞性肺病患者後分別所作的次族群成本效益分析之結果具有不確定性。主要的原因是因 ERG 認為廠商所提供關於 IPF 患者相關死亡率的估計方式看似合理，但相關執行細節說明有限，且為事後分析。最終 ERG 的結論為關於上述次族群分析的結果闡述應予以留意，具有不確定性。

ERG 指出雖然廠商陳述病人可近性方案是可適用於所有輕度至中度的 IPF 患者，但在廠商的分析中並未將整體 IPF 患者群納入，僅納入兩個次族群進行分析（分別為 FVC 80% 或以下的預期值患者以及同上述條件並排除邊界性阻塞性肺病患者）。ERG 確認合併 1 號病人可近性方案的折扣後的次族群分析的結果，並思考結果是否與其他未納入病人可近性方案之次族群分析結果一致。然而 ERG 最終結論為因缺乏足夠穩健的證據，故這些結果的闡述應需小心。

依據廠商根據諮詢結果所提供的回應資料，ERG 確認 3 號模型所產出之結果並分析更新後聖喬治呼吸問卷比對方程式之各別影響。相關結果細節在此需保密。ERG 無法確認當年齡與性別作為一個獨立的共變項時個別產生的影響，因為那些改變都是在視覺基本編碼（visual basic coding）範圍內，且無法在時間內進行複製，並建議不必期待在 ICER 值上看到顯著的效果。

C. ERG 執行之探索分析

ERG 使用廠商之原始模型額外執行了幾組探索分析，目的是為確認用以估計治療效果、與 IPF 相關的死亡率、生活品質以及住院期間等變項之相關迴歸係數的不確定性。

ERG 指出廠商的原始模型中所納入被用來估計存活、住院以及生活品質的

迴歸係數，並未進行相關敏感度分析。ERG 以原始模型中各迴歸係數的上下限範圍重新執行分析以探索各係數間可能造成的影響變異。分析結果發現 ICER 值的變化相當大，且大於廠商在情境分析中所呈現的結果範圍（此處 ICER 值的數值需保密）。當模型是以所有迴歸係數的上限進行分析，ERG 發現 ICER 值是呈現下降的（此處的 ICER 值需保密），另 ERG 並未同時以所有迴歸係數的下限進行分析。

ERG 以 72 週 IPF 相關死亡率風險比值的 95% 信賴區間之上下限重新進行分析，觀察所產生的相關影響（風險比值為 0.53，95% 信賴區間為 0.288-1.028）。使用本品治療校正因子之不同估計值所獲得 IPF 相關死亡率風險比的相關數值，並同時保持最佳支持性療法的基礎校正因子恆定。在 95% 信賴區間的下限，ERG 指出本品與最佳支持性療法比較產生的 ICER 值數值下降了；另若使用 95% 信賴區間的上限，ICER 值則上升（相關數值在此需保密）。

ERG 發現 ICER 值對於患者的生活品質呈現高度的敏感性。使用聖喬治呼吸問卷係數以及 EQ-5D 係數的 95% 信賴區間的上下限去估計患者的生活品質，常有高估或低估之情形發生。使用廠商的原始模型，會高估生活品質，使得本品與最佳支持性療法相較所產生的 ICER 值會下降；反之若是低估生活品質，則所產生的 ICER 值則會上升。若假設以本品進行治療之介入組與以最佳支持性療法進行治療之對照組兩組間的住院期間假設為相等，則對於 ICER 值的影響甚小（相關 ICER 值在此需保密）。

ERG 套用 1 號病人可近性方案於輕度至中度的 IPF 患者，所得到的 ICER 值為每獲得一個 QALY 需付出比£36,327 元還要高的價錢（實際的價格需保密；僅能被陳述在 1 號病人可近性方案之前提下，此數值相較於廠商以 FVC 80% 或以下的預期值患者為目標族群所進行本品與最佳支持性療法比較所產生的 ICER 值為大）。ERG 提出他們認為本品可符合成本效益的區間範圍為每獲得一個 QALY 需花費£20,000-30,000 元。

依據廠商根據諮詢結果所提供的回應資料，ERG 採用 3 號經濟模型，以 2 號病人可近性方案為前提，套用在輕度至中度的 IPF 患者群，所產生的確定性 ICER 值為每獲得一個 QALY 需花費大於£25,969 元（實際的價格需保密；僅能被陳述在 2 號病人可近性方案之前提下，此數值相較於廠商以 FVC 80% 或以下的預期值患者為目標族群所進行本品與最佳支持性療法比較所產生的 ICER 值為大）。

(3) 相關意見之評論

NICE 討論廠商所提供之一般性方法所發展之經濟模式。NICE 認為該模型具有不確定性，主要的原因為不明白為何要以使用個人患者的資料所進行之微模擬模型取代追蹤模型，如此一來將加深分析之複雜度且缺乏透明度。廠商指出這

個評估模型有考量疾病上的異質性，並使用 FVC 及 6 分鐘步行距離測驗作為共變項去預測 IPF 相關死亡率的效果相較於使用試驗中計算的存活率進行預測的效果為佳。廠商陳述會有上述結論的主要理由為在最初的 72 週有較少的死亡人數（小於 10%），且在患者已知自己被進行追蹤時，患者數就開始減少。NICE 接受使用年齡、性別、FVC 以及 6 分鐘步行距離測驗做為微模擬模型中的共變項去進行存活狀況的預測，且對於模擬 IPF 自然疾病發展進程，此方法是為一個合理可接受的方法。NICE 最後總結該模型的結構遵循 NICE 參考案例進行，並可用於評估本品的成本效益。

NICE 質疑廠商實施上述方法去模擬 IPF 相關的死亡率的效度。NICE 指出廠商使用了 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 兩試驗的彙總資料，但由於 IPF 相關死亡率在 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 中較低，故廠商透過 GIPF-007 試驗之研究資料作為上述兩試驗的資料的補充。NICE 對於廠商確保 CAPACITY-1 和 CAPACITY-2 於 72 週時的死亡率比對之正確性所進行的校正的方法表示懷疑。NICE 陳述在進行校正之前，患者接受最佳支持性療法的 IPF 相關死亡率於模型中是低估的，然而在模型中預測本品治療後的 IPF 相關死亡率卻是為高估的狀況。NICE 觀察透過 GIPF-007 試驗所增加的資料，造成 FVC 及 6 分鐘步行距離測驗進行模擬預測的死亡率上升，而使不確定性下降的結果，被使用校正因子校正後的 72 週死亡率所產生的額外治療效果給否定，並指出廠商可以類似的方式去校正 CAPACITY-1、CAPACITY-2 以及 ASCEND 的原始方程式。NICE 亦質疑廠商假設本品的治療效果會一直維持直至死亡，主要的原因是因為此次廠商所提交之使用本品後超過 72 週後的療效證據有限。NICE 亦獲知療效專家們的意見，認為廠商所提供在不同目標族群中的生命年獲得估計是較一般臨床實務上的經驗來的高。NICE 進一步指出，因為在產生最終估計前每一階段所累積的誤差，故死亡率估計的不確定性將增加。NICE 亦質疑雖然廠商將 ASCEND 延展試驗（該研究的患者具有高度的堅持性）於模型中使用，並增加本品停藥率，分析期間自 72 週延長至 192 週，以 72 週的資料為基礎所計算的存活風險比值，在輕度至中度的 IPF 患者及 FVC 80% 或以下的預期值患者之次族群的存活風險比值皆被維持。NICE 最終結論為廠商模型中所產出的存活率估計具有不確定性，故對於使用上述資料進行成本效益分析的結果於進行闡述時需予以留意。

NICE 討論模型中關於成本估計使用的議題。NICE 指出本品治療費用的成本估計是以其使用顆數進行計算，而非包裹計算，而如此的計算方式將會低估真實的治療成本。此外 NICE 亦對於目標族群之間不同住院期間的長度有所質疑，主要原因在於患者群中有少數的患者之住院期間是顯著與族群不同，可能會造成潛在平均值錯估的可能。然而，此部分的質疑經 ERG 以相同的住院期間重新進行分析，結果顯示住院期間的長短對於 ICER 值的影響甚微。委員會最終結論在藥物治療費用與健康狀態成本的估計上具不確定性，但預期不至於對於成本效益的結果有太大的影響。

NICE 討論生活品質如何被納入模型中。NICE 質疑為何廠商未直接使用臨床上所蒐集的生活品質資料，反而是以 FVC 以及 6 分鐘步行距離測驗去進行聖喬治呼吸問卷的分數估計。NICE 指出在各健康效果被選入模型進行估計時，就已經包含了估計的不確定性，當在預測聖喬治呼吸問卷的分數時，使用了年齡、性別、FVC 以及 6 分鐘步行距離測驗等參數，之後再用預測出來的分數與 EQ-5D 去進行比對。NICE 更進一步指出，使用基於 IPF 而不是慢性阻塞性肺病患者的演算法，進行聖喬治呼吸問卷分數與 EQ-5D 的比對，所產生對於廠商的 3 號模型結果的影響。NICE 觀察到 ERG 的情境分析使用患者間不同生活品質的結果去描述原始模型中的不確定性，而上述的不確定性將會在敏感度分析中所產生的 ICER 值呈現。委員會從 ERG 得知，廠商在第 3 號模型中對健康影響的估計所做的更改，可降低了不確定性，因為演算法是在更合適的患者群上發展的。NICE 亦提到模型中針對患者的不良反應所造成的影響，不會扣除掉生活品質的分數，此部分是廠商為回應諮詢而進行具名患者程序分析時所發現。NICE 最終結論為雖然廠商使用的模型中所估計的生活品質項目是具有不確定性，但是這部分的影響不大，分析結果仍適合用以進行決策參考。

NICE 意識到模型中本品的服用期間的設定是為在患者未主動停止服藥或是醫師建議換藥的狀況下，患者可持續服藥直至死亡。NICE 以臨床建議作為結論根據，說明臨床患者只要在服用本品後可明顯感受到治療效益，就會持續使用。反之，若藥物已經顯著的對於疾病沒有效果，則建議停藥。臨床專家也向告知臨床上進行基本治療之前所測得之 FVC 下降 10% 或更多的預期值時，將會視為疾病惡化，同時點出本品的停藥率很有可能會高於那些來自 ASCEND 研究所取得的資料。NICE 最終結論為在臨床實務上若有疾病惡化的證據出現，(疾病惡化之定義為任一 12 個月之期間，FVC 下降 10% 或更多的預期值，即視為疾病惡化)，患者就有可能停止使用本品治療。

NICE 討論關於廠商所提供之與探索 3 號模型相關不確定性的機率性敏感度分析。NICE 注意到廠商為回應諮詢結果有提供的額外分析，以量化與估計的治療效果 (存活率、住院以及生活品質) 相關的不確定性。雖然已經探索與治療效果影響相關的治療校正因子之不確定性，但 NICE 觀察到對於 IPF 相關死亡率校正因子的不確定性尚未被決定。NICE 提及 ERG 發現決定性敏感度分析涵蓋所由最具影響力的參數以及架構假設，但 ERG 無法針對決定性及機率性敏感度分析的信度或效度去進行評論，因為上述分析的參數變動範圍廠商並未提供。NICE 最終結論為模型中本品的治療效果估計、IPF 相關死亡率的不確定性、生命年或得以及 QALY 的估計皆具有不確定性，但是上述不確定性的程度仍屬可接受的範圍，故分析結果仍可作為決策分析的依據。

NICE 回顧在經濟模型中三聯療法是如何與本品進行比較。NICE 指出 ERG 認為這個分析是有缺陷的。臨床專家表示模型中所估計出的死亡率不論是在以輕度

至中度的IPF患者作為目標族群或是以FVC 80%或以下的預期值患者作為目標族群，其估計值皆不合理。此外為了進行本品與三聯療法的間接比較而納入風險比值是具有相當明確的不確定性。NICE最終結論為由於本品與三聯療法的比較具有不真實性與不確定性，因此此分析結果不應被採信。

NICE討論在廠商經濟模型中彙總比較品的使用。NICE指出ERG建議使用遞增成本分析可在進行健康科技評估時提供更多有用的資訊。NICE亦認為三聯療法的間接比較具不確定性且模型上具有缺陷。NICE最終結論為本品與彙總比較品的比較具有不真實性、不確定性與不合適性，因此此分析結果不應被採信。

NICE審議了由廠商與ERG所提出最合理的ICER值。委員會認為以FVC 80%或以下的預期值患者去進行次族群分析的結果是可以作為英國臨床實務上治療決策的參考，且上述分析所採用的目標族群是最適合進行評估的目標族群。委員會認為在NHS之下對於IPF患者進行起始治療來說，三聯療法不再被視為一個常規治療或是最佳的臨床治療方式，故最佳支持性療法應該被視為與本品比較時唯一的比較品。NICE因此同意最可信的ICER值是以FVC 80%或以下的預期值患者作為目標族群，2號病人可近性方案為前提，以本品與最佳支持性療法進行比較所產生的ICER值。NICE指出廠商所提供的機率性ICER值為每獲得一個QALY需付出£24,000元。NICE最終結論為上述的評估方式提供了一個合理的成本效益估計值，也可更進一步的去思考該數值之意涵。

NICE討論本品是否為一個創新治療。NICE認為本品對於IPF的治療有一個創新的機轉，且觀察到本品是已經顯示對IPF具有影響的第一種藥物，其在改善結果方面沒有免疫抑制劑的長期副作用。NICE聽聞本品被視為一個可滿足未滿足的醫療需求上具有價值的新興醫療。就目前現有的證據來說，NICE並不打算將本品的使用納入原本治療IPF患者的既定的治療進程中，主要的原因本品在治療的短期間內僅可達中度的效果。NICE觀察在QALY計算的方面並沒有額外的QALY增加，且模型中在效用值的估計上，並未納入不良反應所造成的影響。NICE最終結論為最後並沒有額外的QALY被考量進入經濟模型及成本效益的評估。

NICE討論在NHS的資源提供下，以本品治療IPF患者使否具有成本效益一事進行討論。NICE同意臨床療效證據（雖然僅為中度效果）足以支持描述健康效益。經思考所有遞交的經濟證據，NICE認為經濟模型的架構相當的合適且足夠穩健，該模型資料的納入以及假設合理可信，該模型反映了範圍中指定的決策問題，並且探索了其結構不確定性。將所有面向納入考慮，委員會思考廠商以FVC 80%或以下的預期值患者作為目標族群，2號病人可近性方案為前提，以本品與最佳支持性療法進行比較所產生的機率性ICER值，每獲得一個QALY需付

出£24,000 元，且認為以 2 號病人可近性方案進行評估是可信的。因通常上述的 ICER 值會落在 NHS 資源成本效益的使用範圍內，且該模型的評估結果其相關不確定性的結果視為可接受的，故委員會最終決議建議收載給付本品用於治療 FVC 50%到 80%預期值的 IPF 患者。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish medicines consortium, SMC) 於 2013 年 7 月發布第 835/13 號建議報告，報告中針對 Pirfenidone (以下簡稱本品) 用於治療輕度至中度的特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 成年患者進行成本效益分析。SMC 評估的結論認為雖然本品經濟分析的結果具不確定性，但以本品進行治療確實能夠改善目標族群患者之預期壽命，且目前 IPF 患者亦缺少適合的治療選項，故 SMC 建議收載本品於蘇格蘭當地有限制性的使用。SMC 對於本品之臨床治療條件、經濟評估以及相關意見之評論陳述如下：

(1) 臨床治療條件

輕度至中度特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 成年患者，其用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 需小於或等於 80%的預期值。

● 經濟評估

廠商提供了一份本品與最佳支持性療法在治療 IPF 患者的成本效用分析。該分析將目標族群設定在 IPF 患者的 FVC 小於等於 80%的預期值，分析期間設定為 18.5 年，約等於在模型中進行 40 次的循環。

療效證據的主要來源為 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 兩個隨機分派臨床試驗所蒐集共 72 週的患者層級匯總資料 (pooled patient level data)，2 試驗皆是以本品做為介入策略，以安慰劑做為比較品，所納入的族群與上述目標族群所設定之條件相同。廠商建立了一個循環週期為 24 週的微觀模型 (microsimulation model)，用以估計 IPF 相關死亡率的結果，各種原因之住院情況以及健康相關生活品質皆是以聖喬治醫院的呼吸問卷 (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire) 去進行測量。建議者在使用安慰劑患者相關臨床表現資料的部分亦是取自上述兩個臨床試驗，使用一系列的迴歸方程式去估計 FVC 與主要觀測結果的關係，並以 6 分鐘行走測驗距離 (six-minute walking test distance) 做為獨立的預測因子。為了將匯總兩臨床試驗資料納入模型後所產生的存活資料預測進行校正，廠商引入了一個關於死亡率的校正參數。迴歸方程式的估計結果、FVC 值以及 6 分鐘行走測驗距離值被使用在本品與安慰劑兩個組別去估計 IPF 相關死

亡率每個循環的風險比值 (hazard ratio, HR)、每個循環的住院機率以及對於聖喬治醫院的呼吸問卷分數的影響。

在效用值的估計部分，廠商透過臨床試驗中 IPF 患者的資料，採用 de novo 演算法去進行聖喬治醫院的呼吸問卷以及 EQ-5D 的分數比對。本品的成本是以 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 試驗中本品每日劑量的設定以及所估計的停藥率為基礎去進行計算。研究中未納入不良反應的成本，主要是因為不良反應的成本甚低。在相關醫療資源使用部分，納入給氧治療以及病人監控（門診患者訪視、檢測），上述資源使用相關資料則是藉由諮詢醫師取得。住院所需費用則由 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 兩試驗中接受本品治療及安慰劑治療兩組病人之估計住院期間進行推估。在病人安寧治療的部分，則是以已發表文獻中患者因呼吸或心臟衰竭而死亡的患者為估計依據。單位成本來自公認出版來源並分別針對成本以及效益折現，折現率皆定為 3.5%。

廠商提供了一份病人可近性方案 (patient access scheme) 予病人可進性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group)，在這具保密協定的病人可近性方案內，一旦本品經 NHS 收載給付，該廠商將會提供一個折扣後的價格，而該價格與相關效益所產生的遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為每獲得一個生活品質校正年 (quality adjusted life year, QALY) 需花費 £27,575 元。

廠商提出關於臨床效益最主要的影響因子為本品所帶來的 IPF 相關死亡率的下降。

廠商亦有進行相關的情境與敏感度分析。在相關參數進行調整後產生不同的效用值，且於病人可近性方案的條件下重新進行分析，所對應的 ICER 值約在每獲得一個 QALY 需花費 £23,700 - £34,400 元。在單因子敏感度分析中最具敏感性的成本變項為每日服用本品幾顆。如果假設本品介入組與安慰劑組在模型中的住院期間長度相等，ICER 值則會增加至每獲得一個 QALY 需花費 £32,600 元。若使用以試驗為基礎所計算之為期 72 週的 HR，在 PAS 下所計算之 ICER 值的範圍在每獲得一個 QALY 需付出 £24,900 (較低的信賴區間值：0.16) - £36,300 (較高的信賴區間值：0.74) 元。另廠商亦呈現在迴歸模型中未放入校正死亡率的相關因子所估算的結果，去校正以試驗為基礎所產生的 HR，所重新計算的 ICER 值為每獲得一個 QALY 需付出 £42,700 元。而其他的成本以及結構參數對於 ICER 值的影響並不劇烈。

● 相關意見之評論

SMC 提出本品在與最佳支持性療法進行比較時所存在的一些弱點與限制：

SMC 認為由於相關研究在調查死亡率的效果上以及所提供的資料皆為觀察性數據，故其證據力相對較薄弱，因此本品在模型中進行長期治療效益的估計時會產生不確定性。如上所述，在針對與存活獲得（survival gains）之相關參數敏感度分析後，所產生的 ICER 值範圍約在每獲得一個 QALY 需付出 £24,900-£36,300 元。

SMC 對於 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 的資料應用在 IPF 相關死亡率之信度上是有所存疑的。在經濟分析中可能比較偏好使用全死因死亡率，因為其與臨床研究中 IPF 相關死亡率信度無關。在 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 內目標族群的相關數據中，本品介入組與安慰劑組之全死因死亡率在統計上有達到顯著差異。而敏感度分析中以全死因死亡率進行分析，在病人可近性方案之條件限制下，所產生的 ICER 值為每獲得一個 QALY 需花費 £29,218 元。

SMC 指出廠商所提供的模擬模型是以線性迴歸分析的方式執行，然而預測 IPF 相關死亡率的成效不佳。SMC 認為以臨床試驗相關數據去進行校正是有用的，但長期死亡率的估計是以比例風險（proportional hazards）為前提下進行，故所進行估計的結果可能不盡然反應真實，故整體來說模型所估計存活效益是具有不確定性的。雖然一直以來使用 CAPACITY-1 及 CAPACITY-2 等臨床試驗資料進行擬合的參數曲線分佈，用以相關分析估計是具有意義的，但針對上述之建議，廠商部分則宣稱他們有進行上述分析但卻沒有產出具有意義的結果。

研究設定予 IPF 患者一段為期 10 年的短期預後期間，重新計算 ICER 值的結果呈現些微的成長，變成每獲得一個 QALY 需花費 £29,391 元。

在效用值估算部分是以一個聖喬治醫院的呼吸問卷對應 EQ-5D 的映射函數（mapping function）為基礎進行，然就算是使用 IPF 患者之資料，此函數的預測強度仍較低。若修正此映射函數的輸入值進行敏感度分析，其 ICER 值將會上升到每獲得一個 QALY 需付出 £34,363 元。

在住院成本估算部分，其使用的資料是採未經蘇格蘭臨床實務（Scottish clinical practice）驗證之臨床試驗資料。若假設本品介入組與安慰劑組之間的住院期間沒有差異，則 ICER 值將會上升至每獲得一個 QALY 需花費 £32,644 元。

在最佳基礎值的設定中，肺部移植的成本以及效益未被考量在內。然而廠商有提供額外的分析說明將移植相關參數納入模型後的影響，在使用全死因死亡率的資料下所產生的 ICER 值為每獲得一個 QALY 需花費 £28,337 元。

分析中並未包含任何停止規則（stopping rules），但若是可看到將停止規則納入分析中所帶來的影響，SMC 認為將會帶來一些幫助。廠商提供額外關於停止規則的敏感度分析。上述敏感度分析採最佳基礎值進行，使用全死因死亡率並

包含移植津貼。停止規則以歐洲公眾評估報告（European public assessment reports）準則為主，分別設定停止規則在第 6 及第 12 個月，所產生的 ICER 值為每獲得一個 QALY 需花費£28,164、£28,631 以及 £28,883 元。

SMC 認為本品所進行之成本效益分析，其產生之分析結果具有不確定性。但 SMC 考量本品所確實能夠改善目標族群患者之預期壽命，且目前針對 IPF 患者亦缺少適合的治療選項。基於上述考量，故 SMC 建議收載本品於蘇格蘭當地有限制性的使用。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed 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：Patient with mild-to-moderate idiopathic pulmonary fibrosis 排除條件：
Intervention	Pirfenidone
Comparator	-
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 11 月 2 日，以 Pirfenidone 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查獲 2 篇與本品相關之經濟研究，經檢視比對兩篇之作者群、研究方法及結果均相同，故僅以發表年代較近的一篇呈現。上述研究之結論說明雖然本品對於 IPF 的治療確實具有臨床療效，但由於證據上的限制，並無法判斷本品是否有符合成本效益，茲將上述研究之研究方法及重點發現摘錄如下：

The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation[25]

本篇為 Loveman, E. et al. 等人於 2015 年發表。特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一種會縮短生命長度的肺部疾病，主要患病族群為超過 60 歲以上的老人。主要產生的症狀為呼吸短促與咳嗽，對日常生活有很大的影響，且現今可進行治療的方式較少。本研究的目的為進行 IPF 臨床療效的文獻回顧，並透過文獻回顧的結果建立關於 IPF 的經濟模型，用以進行相關成本效益分析。本研究透過 11 個資料庫，以 2013 年 7 月做為文獻搜尋的時間終點，相關文獻清單已經諮詢臨床專家確認。由兩位回顧者負責審閱相關文獻、萃取相關資料並評論資料品質，評價可能造成誤差之風險。針對文獻中介入策略的選擇，本研究有進行相關的專家諮詢，並達成相關研究上的需求共識。本研究亦有以統合分析進行敘述性文獻回顧 (Narrative review)，另亦有執行網絡性統合分析 (Network meta-analysis, NMA)。研究者建立了一個決策分析馬可夫模型去評估各種 IPF 藥物治療的成本效益。相關參數值的來源則取自上述敘述性文獻回顧與 NMA 的結果，模型的觀點是採國家衛生服務 (National health service) 及個人社會服務 (Personal social services) 兩種觀點，針對成本以及效益指標進行折舊，折舊率設定在 3.5%，並進行單因子及機率性敏感度分析確認模型是否穩健。結果共有 14 篇的治療 IPF 相關藥物的療效文獻被納入文獻回顧，包含 1 篇 Azathioprine、3 篇 N-acetylcysteine (NAC)、4 篇 Pirfenidone、1 篇 Nintedanib、1 篇 Sildenafil、1 篇 Thalidomide、2 篇 Pulmonary rehabilitation 以及 1 篇疾病管理計畫 (Disease management programme)。本研究所產生之品質良好，有較低的誤差風險。現有的證據指出現階段部分治療具有臨床效益 (包含本品及 Nintedanib)。經濟模型進行基礎值分析之結果顯示有五種藥物治療相較於最佳支持性療法可增加存活情況，同時成本也跟著上升。由於證據基礎上的限制無法進行成本效益的一般性建議。本研究中所納入進行直接比較的文獻甚少，透過 NMA 的間接比較雖有被執行，但對於間接比較的結果闡釋需留意。另研究者在經濟模型中有進行一個假設，藥物治療對預測的強制肺活量下降的相對百分比具有不變的影響。該研究最終的結論為在治療 IPF 上，有達臨床上顯著意義的治療方式並不多，另目前亦缺乏 IPF 緩和照護治療 (Palliative care approaches) 的相關文獻，在臨床上需要更進一步關於 Thalidomide 以及肺復健 (Pulmonary rehabilitation) 的相關研究，吸入式 NAC 的治療亦需要等待更完整的臨床試驗研究去支持他在

IPF 的相關療效。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇成本效益相關研究資料，但由於與上段文獻搜尋所納入的研究相同，故在此不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

相較於歐美國家，本土針對 IPF 的流行病學研究較缺乏，根據 2012 年賴等人[2]所發表本土情境健保資料庫分析之 2000 年至 2007 年 IPF 流行病學研究，結果顯示在廣義定義下，IPF 的發生率由每 10 萬人會有 0.9 位新發個案上升至 1.4 位，在盛行率的部分則從每 10 萬人會有 1.7 位盛行患者上升至 6.4 位；另在狹義定義下，IPF 的發生率由每 10 萬人會有 0.6 位新發個案上升至 1.2 位，在盛行率的部分則從每 10 萬人會有 1.2 位盛行患者上升至 4.9 位。另本報告委託健保署進行 2011 年至 2015 年全民健康保險抽樣歸人檔中因 IPF (ICD-9 編碼：516.3) 就診資料，結果顯示每年平均門住診人數約為 1,200 人。

(二) 核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定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列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 L04AX05[7]，屬「L04A: IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AX: Other immunosuppressants」類，同屬「L04AX: Other immunosuppressants」類尚有 Azathioprine、Thalidomide、Methotrexate、Lenalidomide 及 Pomalidomide。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[6]與健保用藥查詢系統[8]，上述相同成分藥品之所屬適應症，沒有任何一個藥品與本品適應症相同。

另以本品適應症「特發性肺纖維化」作為查詢的關鍵字，查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[6]，與本品適應症同為特發性肺纖維化的治療藥品僅有 Nintedanib，但由於該藥尚未納入健保給付，故不適合作為

核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者所提供的財務分析，若依其建議給付條件收載給付，本品的目標族群為特發性肺纖維化（Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）患者。建議者透過 2005 年至 2011 年的健保資料庫進行每年盛行個案之分析，並參考賴等人以及大野等人之研究結果進行相關人數的校正，再藉由本品過去在日本銷售時之市佔經驗計算出可能使用本品之人數，預期本品納入健保後第 1-5 年 IPF 患者可能使用人數為 20-320 人。由於現行並未有任何治療 IPF 的藥品納入健保給付，故若本品納入健保給付對於健保署來說是為新增關係，推估未來 5 年所造成年度藥費增加約為 1,400 萬-1 億 9,200 萬元。另建議者參考 2011、2015 年 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF 治療指引，納入 acetylcystetine 等 6 種建議使用的治療藥物進行分析，然由於上述藥品在我國的健保給付規定中並未針對 IPF 的治療進行給付，故建議者將上述藥品費用列為其他醫療成本，並再納入診療費、電腦斷層等相關費用進行計算，估計本品納入健保後未來 5 年各年度財務影響約增加 1,400 萬-1 億 9,100 萬元。

建議者所採用的主要假設與理由分別如下：

1. 臨床地位：由於現行健保給付規定並未納入任何治療 IPF 之藥品進行給付，故建議者定義若本品納入健保給付，則對於健保署而言應屬新增關係。
2. 可能患者數：
 - (1) 建議者進行 2005 年-2011 年之健保資料庫分析，以 ICD-9 編碼 516.3 分析各年度 IPF 的盛行患者之看診人次，並假設 IPF 是為慢性病患者，預期每年看診 4 次（每 3 個月看診 1 次），故將人次數同除以 4 作為各年度實際看診人數。另依分析之各年度盛行患者數進行線性迴歸，將線性迴歸之結果進行患者數年度成長率的估算。
 - (2) 將 2007 年所分析出的盛行患者數，與 2012 年賴等人所發表之廣義定義 IPF 盛行患者數估計比較，取兩盛行患者數的平均值作為患者數估計之起始，並根據 2007 年大野等人之研究結果，認為以 ICD-9 編碼 516.3 所進行健保資料庫撈取之患者數中，僅有約 85% 的患者是為 IPF 之患者，故再將各年度的患者數估計進行限縮，限縮之後的人數再根據前段所計算出的成長率進行後續各年度盛行患者的估算。
 - (3) 最後建議者根據本品在日本的銷售經驗，定義在本品納入健保後的未來 5 年，其所屬市佔率約為 5%-35%，又考量目前有另一同樣針對 IPF 進行治療的藥物同時進行健保給付之申請，故將上述市佔率的估計減半，所計算出本

品納入健保後未來 5 年，其第一年可能使用人數約 20 人至第五年可能使用人數約 320 人。

3. 本品年度藥費：建議者以本品在日本之售價直接進行匯率換算，作為本品在台之售價，並依仿單上之建議用法用量作為使用之標準，預估本品在納入健保後未來 5 年，其第一年年度藥費總支出約 1,400 萬至第五年年度藥費總支出約 1 億 9,200 萬元。
4. 其他相關醫療費用節省：建議者參考 2011、2015 年 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF 治療指引中之建議用藥，納入 Acetylcysteine、Prednisolone、Methylprednisolone、Colchicine、Azathioprine、Cortisone acetate 等 6 種藥進行健保資料庫的分析，以瞭解 IPF 患者實際用藥情況，並依文獻所述之用法用量，對照現行藥品健保價，計算所需費用。估計在本品納入健保給付後未來 5 年各年度其他相關醫療費用節省約為 13 萬-175 萬元。另，建議者針對使用本品之患者，納入診察費以及電腦斷層費用進行計算，估計本品在納入健保後未來 5 年，其各年度其他相關醫療費用將會增加 11 萬-155 萬元。故綜合上述，建議者估計在本品納入健保後未來 5 年，其第一年其他相關醫療費用將會節省 2 萬元至第五年其他相關醫療費用將會節省 20 萬元。
5. 財務影響：依據上述所估算之本品年度藥費以及其他相關醫療費用的增加，推估本品納入健保未來 5 年內財務影響，其第一年約增加 1,400 萬至第五年約增加 1 億 9,100 萬元。

本報告對建議者財務影響分析所作評論：

1. 建議者所作之財務影響分析架構大致清楚，臨床地位選擇合宜，但在可能患者數的估計上，本報告認為建議者的估算過程及市佔率的估計不甚合理，又在其他相關醫療費用的估算上，本報告認為不完全符合臨床現況，因此造成財務影響分析結果具有不確定性。
2. 臨床地位：本報告同意建議者所述，若本品納入健保，則是為新增關係。
3. 可能患者數：
 - (1) 本報告認為建議者以各年度盛行患者的看診人次數，再以每人每年看診次數的假設進行相除，所得到盛行患者數的估計具有不確定性。另建議者在計算線性迴歸後，非以線性迴歸的結果進行後續的估算，反而使用該結果進行成長率的計算，此部分也非一般年成長率計算的常用方式。在 IPF 患者數校正方面，經本報告諮詢臨床醫師，臨床醫師表示由於 IPF 的診斷複雜，在診斷過程中是有誤判之可能，故認為建議所引用大野等人研究中之實際 IPF 患者數校正比例應屬合理。另本品的目標族群是針對輕度至中度的 IPF 患者，但建議者未就此部分的數據進行患者數估計的說明，故本報告認為此部分的估計可能具有高估的不確定性。又考量本品是為新增關係的藥品，在現階段沒

有其他藥物可供 IPF 患者治療下，本品一旦納入健保，其市佔率應較建議者所假設來的略高，且由於 Nintedanib 尚未納入健保給付，在不考慮其可能的市佔影響下，本報告將本品之市佔率提高至 25%-85%。

- (2) 本報告委託健保署重新進行 2011-2015 IPF 患者數分析，定義在 ICD-9 編碼 516.3 的註記下，累積門診檔紀錄 2 次以上或是住院檔 1 次紀錄以上之患者即視為盛行患者。本報告再以各年度的患者數進行迴歸分析，估算未來各年度可能的盛行患者數，並採建議者之參數，透過大野等人研究之結果[26]，限縮以 ICD-9 編碼 516.3 所撈取之結果，呈現較可能的實際 IPF 患者。又根據臨床專家之建議，在本品納入健保之後，約有 3 成左右的患者是符合本品治療的輕度至中度 IPF 患者群，接著再根據上述市佔率的假設，本報告估計在本品納入健保後的未來 5 年內，可能接受本品治療的患者約為第一年的 440 位至第五年的 560 位。
4. 本品年度藥費：此部分依建議者原先之設定，配合前段所估計之人數重新進行計算，本報告估計在本品納入健保後的未來 5 年，年度藥費約為第一年的 2 億 7,000 萬至第五年的 3 億 4,100 萬元。
5. 其他相關醫療費用：經諮詢臨床醫師，臨床醫師表示建議者在此部分所提出的相關藥品，在我國或許還有一些醫師在使用，但就國際上臨床治療指引來說，大多皆已不建議使用。其次雖然有些藥品，如皮質類固醇類藥品，會被用以治療急性惡化的 IPF 患者，但就本品是針對輕度至中度的 IPF 患者群進行治療來說，當患者發生急性惡化時，實際在臨床上的處置也可能是以相同的藥品進行。考量上述藥品經計算後所帶來的財務影響不大，且在臨床上的使用不確定性較高，故本報告基於上述理由，認為此部分相關藥品的費用應可不用納入計算。另建議者在原情境中假設沒有患者進行非藥品組合之治療，故在診察費及電腦斷層費用的成本估計上沒有任何花費，但在本品的相關醫療費用則納入上述費用，此部分因建議者未詳加說明，本報告認為具有不確定性。本報告根據 2015 年 IPF 診斷指引，內容述及 IPF 患者確診前都會進行電腦斷層掃描，再加上若將 IPF 視為慢性病患者，就診之頻率應為類似，故不論本品是否納入健保給付，上述電腦斷層及診察費用在原給付情境及新給付情境應該同時皆被考慮，故相互抵消後財務影響的影響範圍應是甚低，故在本報告中亦忽略不計。
6. 財務影響：在本品納入健保給付之後，因本品對於健保署而言是為一新增關係，故年度藥費即為財務影響，估計在本品納入健保後的未來 5 年，各年度的財務影響約為第一年的 2 億 7,000 萬至第五年的 3 億 4,100 萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
2. 加拿大、澳洲及英國等 HTA 組織皆曾對本品用於治療 IPF 提出相關的評估，除澳洲外，皆同意本品在各自境內進行相關給付，相關收載給付狀況簡要說明如下：
 - (1) CDEC 於 2015 年 4 月公布一份共同藥物審查報告，報告中提及本品作為治療輕度至中度的 IPF 成人患者之治療用藥，經濟評估結果雖未達成本效益，但考量現行臨床上 IPF 患者的治療需求，故仍建議納入收載給付。
 - (2) PBAC 於 2016 年 3 月公告有關本品用以治療輕度至中度的 IPF 成人患者之最終評估報告。PBAC 認為廠商所評估本品之效用值具不確定性，因此導致加入總成本後所進行之經濟評估結果亦具有較高的不確定性，故不建議收載給付本品。
 - (3) NICE 在 2013 年 4 月發布本品用於治療 IPF 的科技評估指引，指引中認為本品針對 IPF 患者的治療上雖僅為中度效果，但臨床療效證據足以用於進行模型評估，在經濟模型架構合適且穩健，並採用廠商所提出的 2 號病人可近性方案下，所產生的評估結果符合成本效益，且相關不確定性的狀況皆在可接受的範圍，故 NICE 最終決議建議收載給付本品用於治療 FVC 50% 到 80% 預期值的 IPF 患者。
3. SMC 於 2013 年 7 月發布第 835/13 號建議報告，報告中針對本品用於治療輕度至中度的 IPF 成年患者進行成本效益分析。SMC 評估的結論認為雖然本品經濟分析的結果具不確定性，但以本品進行治療確實能夠改善目標族群患者之預期壽命，且目前 IPF 患者亦缺少適合的治療選項，故 SMC 建議收載本品於蘇格蘭當地有限制性的使用。
4. 綜合而言，本報告認為建議者所作之財務影響分析架構大致清楚，臨床地位選擇合宜，但在可能患者數的估計上，本報告認為建議者的估算過程及市佔率的估計不甚合理，又在其他相關醫療費用的估算上，本報告認為不完全符合臨床現況，因此造成財務影響分析結果具有不確定性。本報告透過健保資料庫取得 2011 年至 2015 年 IPF 盛行患者數，進行迴歸分析估計未來的可能患者數，並進行 IPF 患者數的校正後，重新設定本品市佔率，估計本品納入健保後，可能接受本品治療的患者約為第一年的 440 位至第五年的 560 位。另在其他相關醫療費用估計上，本報告認為建議者所納入之相關藥品，並不符合台灣臨床治療現況，且本報告亦認為電腦斷層掃描及診察費用應不會因本品的納入而有所變化，故上述資料於分析中皆不納入考量。在本品是為新增關係的狀況下，各年度藥費即為財務影響，估計在本品納入健保後，年度財務影響約為第一年的 2 億 7,000 萬至第五年的 3 億 4,100 萬元。

參考資料

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011; 183(6): 788-824.
2. Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respiratory medicine* 2012; 106(11): 1566-1574.
3. 特發性肺纖維化實證診斷及處置指引. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. Accessed Nov 2, 2016.
4. 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(6): 446-452.
5. 比樂舒活錠 200 毫克仿單. 台灣塩野義製藥股份有限公司. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52026734&Seq=001&Type=9>. Accessed Nov 3, 2016.
6. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Nov 3, 2016.
7. ATC/DDD Index 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Nov 3, 2016.
8. 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=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed Nov 3, 2016.
9. Pirfenidone. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/pirfenidone-11>. Accessed Nov 3, 2016.
10. Pirfenidone. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/pirfenidone-12>. Accessed Nov 7, 2016.
11. Pirfenidone: 267 mg capsule, 270, Esbriet®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/pirfenidone-esbrietpsd-11-2015>. Accessed Nov 10, 2016.
12. Pirfenidone: 267 mg capsules, 270, Esbriet®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/pirfenidone-esbrietpsd-03-2016>. Accessed Nov 10, 2016.
13. Idiopathic pulmonary fibrosis - pirfenidone (review TA282) [ID837]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag504>. Accessed Nov 15, 2016.

14. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282>. Accessed Nov 15, 2016.
15. pirfenidone (Esbriet®). Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/835_13_pirfenidone_Esbriet/pirfenidone_Esbriet. Accessed Nov 16, 2016.
16. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine* 2014; 370(22): 2083-2092.
17. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet (London, England)* 2011; 377(9779): 1760-1769.
18. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal* 2010; 35(4): 821-829.
19. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171(9): 1040-1047.
20. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Correction: Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10(10): e0140288.
21. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10(8): e0136160.
22. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC medicine* 2016; 14: 18.
23. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2016; 149(3): 756-766.
24. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC pulmonary medicine* 2015; 15: 37.
25. 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. 2015.
26. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. [Nationwide epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias using clinical personal records]. *Nihon Kokyuki Gakkai zasshi= the journal of the Japanese Respiratory Society* 2007; 45(10): 759-765.

附錄

附錄一 Pirfenidone 於治療特發性肺纖維化仿單建議之劑量調整與用法用量注意事項

1. 本藥以 1 次 200 mg (1 日 600 mg) 為初期投與量，並以 2 週為遞增週期，將每次投藥增量 200 mg，以期將投與量維持在 1 次 600 mg (1 日 1800 mg)。
2. 空腹投與的血中濃度比飯後投與的數值高，可能因此會有副作用的考量，故請飯後服用。
3. 劑量調整
 - (1) 因服藥後出現明顯的不良反應(例如：腸胃不適、光過敏反應或發疹)，建議暫時性地減低劑量或中斷給藥，以緩解症狀。
當患者出現肝功能指數或膽紅素 (bilirubin) 升高時可依下列建議調整劑量：
 - A. 若病患 ALT 及/或 AST 大於 3 倍但小於等於 5 倍的正常值上限 (upper limit of normal, ULN)，且未伴隨症狀或高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia) 時：
 - 停止給予其他造成干擾的藥物，排除其他因素，並且密切監測病患狀態。
 - 依臨床需求，重複肝功能檢查。
 - 視病人臨床狀況調整，可考慮維持每日建議劑量、減量，或暫停服藥 (直到肝功能指數回復正常)，之後再以建議的遞增週期，依病人的耐受程度，調整至建議劑量。
 - B. 若病患 ALT 及/或 AST 大於 3 倍但小於等於 5 倍的 ULN，且伴隨症狀或高膽紅素血症時：
 - 永久停用本藥。
 - 不可以再次給予病患本藥。
 - C. 若病患 ALT 及/或 AST 大於 5 倍的 ULN 時：
 - 永久停用 Pirespa。

- 不可以再次給予病患本藥。

胃腸道不良事件的劑量調整：

常見的胃腸道不良事件是噁心、腹瀉、嘔吐、消化不良。發現有胃腸道不良事件時，視需要減低劑量或暫時停止治療。而當胃腸道症狀緩解時，依據前述 1. 的方式逐漸增加劑量至每日建議劑量。

(2) 因藥物交互作用建議之劑量調整

如與強效 CYP1A2 抑制劑（例如：fluvoxamine、enoxacin）併用時，本品需調降至 1 錠一天三次。若與中效 CYP1A2 抑制劑（例如：750 mg Ciprofloxacin 一天兩次）併用時，本品需調降至 2 錠一天三次。

附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2016/11/28	1	"pirfenidone"[NM] OR "pirfenidone "[tiab]	653
		2	"Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[tiab]	5,719
		3	#1 AND #2	334
		4	#1 AND #2 Filters: Randomized Controlled Trial	21
		5	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis	11
		6	#1 AND #2 Filters: Systematic Reviews	38
Cochrane Library	2016/11/28		"pirfenidone":ti,ab,kw and Idiopathic Pulmonary Fibrosis:ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	2

附錄三 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2016.11.2	1	"pirfenidone"[Supplementary Concept] OR "pirfenidone"[All Fields]	654
		2	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "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]	778,478
		3	#1 and #2	13
Cochrane Library	2016.11.2	1	pirfenidone (Economic evaluations)	0
CRD	2016.11.2	1	((pirfenidone)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	4