

Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe

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 | Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe | 成分 | icatibant |
| 建議者 | 夏爾生技醫藥股份有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 夏爾生技醫藥股份有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 每毫升溶液含 10 毫克 icatibant，皮下注射劑 | | |
| 主管機關許可適應症 ^a | Firazyr 適用於體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童，在其遺傳性血管性水腫(hereditary angioedema, HAE)急性發作時進行症狀治療。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 同許可適應症 | | |
| 建議健保給付條件 | <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____ | | |
| 建議療程 | 急性症狀發作時施打 1 至 3 劑 | | |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥 | | |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付 | | |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本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、相對療效比較證據後，認為無適合的療效參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：本品相對療效及安全性證據主要來自於 FAST-1、

^a本報告於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台，查無本案藥品之許可適應症。而本藥品經衛生福利部「罕見疾病及藥物審議委員會」同意認定適用於「罕見疾病防治及藥物法」之藥物，適應症為「Firazyr 適用於體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童，在其遺傳性血管性水腫(hereditary angioedema, HAE)急性發作時進行症狀治療」（衛授食字第 1071409137 號）。

FAST-3 兩項隨機分派、多國多中心、雙盲與開放性兩階段的第三期臨床樞紐試驗以及 FAST-2 支持性試驗，在結果部分，本品相較於安慰劑組可縮短 HAE 病人發作後用藥到症狀緩解的時間；本品相關的不良事件耐受性良好，試驗資訊詳如內文整理，指標數值重點摘要如後表：

| | FAST-1 樞紐 驗 | | FAST-3 樞紐試驗 | | FAST-2 支持性試驗 | |
|--|---|---------------------|---|----------------------|---|---------------------------|
| | 本品 (n=27) | 安慰劑 (n=29) | 本品 (n=43) | 安慰劑 (n=45) | 本品 (n=36) | Tranexamic Acid (n=38) |
| 主要療效指標 (小時, 四分位距) | | | | | | |
| 症狀緩解 所需的中 位時間* | 2.5 (1.1 至 6.0) | 4.6 (1.8 至 10.2) | 2.0 (1.5 至 3.0) | 19.8 (6.1 至 26.3) | 2.0 (1.0 至 3.5) | 12.0 (3.5 至 25.4) |
| | p=0.142 | | p<0.001 | | p<0.001 | |
| * 各試驗之主要療效指標結果。FAST-1 及 FAST-2 之症狀緩解是指用藥到症狀嚴重度緩解 30% 的中位時間；FAST-3 之症狀緩解是指用藥到症狀嚴重度緩解 50% 的中位時間。 | | | | | | |
| 不良事件 | <p>最常見的不良事件為：症狀未改善或再次發作 (31.9%)、頭痛 (19.4%) 與上呼吸道感染 (12.5%)。</p> | | <ol style="list-style-type: none"> 1. 本品與安慰劑組發生的不良事件比例分別為 41% (19 位/46 位) 及 52% (24 位/46 位)。 2. 本品最常見的不良事件為：注射部位反應、症狀未改善或再次發作、頭痛以及鼻咽炎，病人對本品不良反應的耐受性佳。 3. 視為與本品相關的嚴重不良事件為：心律不整 (n=1) 與非心臟相關的胸痛 (n=1)。 4. 有 1 位病人在本品治療後第 139 天因喉部發作而死亡。 | | <ol style="list-style-type: none"> 1. 最常見的不良事件為：症狀未改善或再次發作 (22.2%)。 2. 所有藥品相關的不良事件為輕微 (88.2%) 或中度 (11.8%)。 3. 沒有嚴重不良事件與藥品相關。 | |

四、醫療倫理：雖無相關系統性收集之資訊可供參考，本報告摘要諮詢臨床醫師的意見，以彌補現有醫療議題不足之處：在臺灣，臨床醫師認為，目前對於 HAE 病人急性發作未有治療藥品，只有新鮮冷凍血漿可供病人使用，必要時進行呼吸治療插管及氣管切開術；對於 HAE 病人短期或長期預防性的治療，為仿單外用法使用減弱性雄激素(如：Danazol)，但即便長期使用預防性藥品，病人仍可能因為面臨誘發因素而隨時導致疾病發作，屬未滿足的臨床需求。

五、成本效益：

1. CADTH 於 103 年公布一份報告，同意收載 icatibant 於治療 C1 酯酶抑制劑不足成人患者遺傳性血管性水腫之急性發作症狀，而該次廠商係提交一份最小成本分析報告，分析結果顯示 HAE 每發作一次使用 icatibant 的成本低於 Berinert[®]，但因在用藥量及實際注射成本推估的不確定性，在僅考慮藥物成本之情形下，若患者每次僅注射一劑，則 icatibant 與 Berinert[®] 成本相近。
2. PBAC 於 101 年 3 月的會議中指出 icatibant 具有高度醫療需求，雖成本效益分析之 ICER 值偏高，但可接受，並將本品列入 PBS 收載。後續，因考量 icatibant 實際總使用量低於原先預測，但實際每人使用支數高於原先預測，因此 PBAC 另於 105 年更新 icatibant 的成本效用分析，重新推估每人每年平均需治療的發作次數為 6.33 次及 5.49 次，ICER 值落在 45,000 至 75,000 澳幣/QALY 之間；此外，PBAC 於 106 年另公布一份報告，建議 icatibant 每次處方最多 12 支，以提升高頻率發作患者之回診次數。

六、財務衝擊：

1. 建議者參考台灣氣喘衛教學會 106 年所公布之確診人數，推估本品使用人數每年均約為 34 人，並參考國外文獻，推估每人每年平均使用本品 8.8 劑，據此推估未來五年本品年度藥費每年均約為 2,000 萬元，整體財務影響同年度藥費。
2. 本報告認為建議者之財務影響推估在用藥病人數及用藥次數的推估上具有不確定性，因建議者假設所有確診病數均會使用本品，未考慮到部分確診病人可能沒有症狀，另建議者引用國外文獻推估發病次數及使用劑量，未必能符合本土病人情況。然而，因 HAE 為罕見疾病，本土流行病學及研究資料較少，故本報告另外進行臨床專家意見諮詢；而臨床專家表示目前確診病人約有 70% 有症狀，但發作次數因人而異，不易估計發作及用藥次數。因此，本報告乃國參考臨床專家意見、建議者之假設以及相關文獻進行財務影響基礎案例分析，並調整用藥人數及次數進行敏感度分析，以了解財務影響可能範圍。
3. 本報告參考台灣 HAE 臨床診療指引之基因檢測確診人數，推估目標族群人數為每年約 36 人；而在本品用藥次數的推估上，假設每位確診病人每年平均持有本品 2 劑做為常備急救用藥，並假設確診病人有 70% 每年平均發作 8 次、平均每次使用本品約 1.1 劑，據此推估本品每年合計總使用量共 247 劑，年度藥費為每年約 1,600 萬元，整體財務影響同年度藥費。

4. 本報告參考罕病通報統計資料及專家意見調整本品使用人數及次數以進行敏感度分析，而在調降發病人數及發病需治療次數後，推估未來五年財務影響下修為第一年約530萬元至第五年約630萬元。

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 | 參考品 2 |
|------------------------|---|-------|-------|
| 商品名 | Firazyr | 無 | - |
| 主成分/含量 | 每毫升含有 10 毫克的 icatibant | - | - |
| 劑型/包裝 | 注射用溶液/預填充注射器 | - | - |
| WHO/ATC 碼 | B06AC02 | - | - |
| 主管機關許可適應症 ^b | Firazyr 適用於體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童，在其遺傳性血管性水腫(hereditary angioedema, HAE)急性發作時進行症狀治療。 | - | - |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | - | - |
| 健保給付價 | 擬訂中 | - | - |

^b而本藥品經衛生福利部「罕見疾病及藥物審議委員會」同意認定適用於「罕見疾病防治及藥物法」之藥物，適應症為「Firazyr 適用於體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童，在其遺傳性血管性水腫(hereditary angioedema, HAE)急性發作時進行症狀治療」（衛授食字第 1071409137 號）

| 仿單建議劑量與用法 | <ul style="list-style-type: none"> 成人的建議劑量為單次皮下注射 Firazyr 30 毫克。 <ul style="list-style-type: none"> 在大多數案例中，單次注射 Firazyr 即足以治療一次發作。如果症狀未充分緩解或是復發，可以在 6 小時後施行第二次 Firazyr 注射。如果在第二次注射後，仍觀察到症狀未充分緩解或是復發，可於再經過 6 小時後施行第三次 Firazyr 注射。請勿在 24 小時期間內施行超過 3 次 Firazyr 注射。 兒童及青少年（2 至 17 歲）的建議劑量依體重列於下表。此兒科族群尚未建立小於 2 歲或體重低於 12 公斤的兒童建議劑量。 <table border="1" data-bbox="443 925 1026 1377"> <thead> <tr> <th>體重</th> <th>用量（輸注量）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 至 25 公斤</td> <td>10mg（1.0 ml）</td> </tr> <tr> <td>26 至 40 公斤</td> <td>15mg（1.5 ml）</td> </tr> <tr> <td>41 至 50 公斤</td> <td>20mg（2.0 ml）</td> </tr> <tr> <td>51 至 65 公斤</td> <td>25mg（2.5 ml）</td> </tr> <tr> <td>大於 65 公斤</td> <td>30mg（3.0 ml）</td> </tr> </tbody> </table> | 體重 | 用量（輸注量） | 12 至 25 公斤 | 10mg（1.0 ml） | 26 至 40 公斤 | 15mg（1.5 ml） | 41 至 50 公斤 | 20mg（2.0 ml） | 51 至 65 公斤 | 25mg（2.5 ml） | 大於 65 公斤 | 30mg（3.0 ml） | | |
|--------------------------------------|--|----|---------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|----------|--------------|--|--|
| 體重 | 用量（輸注量） | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 至 25 公斤 | 10mg（1.0 ml） | | | | | | | | | | | | | | |
| 26 至 40 公斤 | 15mg（1.5 ml） | | | | | | | | | | | | | | |
| 41 至 50 公斤 | 20mg（2.0 ml） | | | | | | | | | | | | | | |
| 51 至 65 公斤 | 25mg（2.5 ml） | | | | | | | | | | | | | | |
| 大於 65 公斤 | 30mg（3.0 ml） | | | | | | | | | | | | | | |
| 療程 | 急性症狀發作時施打 1 至 3 劑 | - | - | | | | | | | | | | | | |
| 每療程花費 | 擬訂中 | - | - | | | | | | | | | | | | |
| 參考品建議理由（請打勾“✓”） | | | | | | | | | | | | | | | |
| 具直接比較試驗 （head-to-head comparison） | | - | - | | | | | | | | | | | | |
| 具間接比較 （indirect comparison） | | - | - | | | | | | | | | | | | |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品 | | - | - | | | | | | | | | | | | |
| 目前臨床治療指引建議的首選 | | - | - | | | | | | | | | | | | |
| 其他考量因素，請說明： | | - | - | | | | | | | | | | | | |

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 於 103 年公布，同意收載 icatibant 於治療 C1 酯酶抑制劑不足成人患者遺傳性血管性水腫之急性發作症狀；使用本品治療之患者須為 (1) 中度以上之急性非喉部發作患者或 (2) 急性喉部發作患者。給付條件如下： (1) 自行施打患者每次限注射一劑。 (2) 本品需經由具有治療 HAE 經驗的醫師開立處方。 (3) 廠商須降低本品價格。 |
| PBAC (澳洲) | PBAC 評估報告中指出，基於高度的臨床需求，雖成本效益分析之 ICER 值偏高，但可接受，同意收載 icatibant 於治療 C1 酯酶抑制劑不足 (C1-esterase-inhibitor deficiency) 成人患者遺傳性血管性水腫之急性發作症狀，給付建議如後： (1) 需確診為 C1 酯酶抑制劑不足。 (2) 經評估是否因遺傳性血管水腫急性發作而產生重大風險。 (3) 症狀需由免疫專科醫師/呼吸專科醫師/過敏專科醫師或具照護 HAE 急性發作患者之經驗的醫師進行評估。 (4) 每次處方的最大使用量限制在注射 12 次。 |
| NICE (英國) | 至 108 年 6 月 3 日止未查獲相關評估報告。 |

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。

【Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe】

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 108 年 06 月 06 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

（一）疾病簡介 [1][2]

遺傳性血管性水腫 (hereditary angioedema, HAE) 於 2017 年列為我國衛生福利部公告之罕見疾病，ICD-10-CM 診斷代碼 D84.1 [3]。在西方國家，HAE 的盛行率高達五萬分之一，目前台灣 HAE 的盛行率則約為七十萬分之一。根據國民健康署統計：107 年 5 月通報個案數為 7 人，2018 年 6 月至 2019 年 3 月通報個案數增加為 8 人。HAE 為罕見的補體缺陷之原發性免疫不全症，主要為 C1 酯酶抑制物基因 (C1-INH, SERPING1) 發生突變，導致 C1 酯酶抑制物缺乏的一種體染色體顯性遺傳性疾病，目前已知有超過 150 種的 C1 INH 基因突變。致病機轉為先天抗原性 C1-INH 和/或功能缺乏低下造成凝血功能、補體與訊息聯繫路徑的調節失能，包含：(1) 凝血因子 XI 和 IX 持續活化而產生大量的纖維蛋白，或(2) 補體 C4 和 C2 持續活化而產生大量 C3a, C5a 和膜攻擊複合物，或(3) 激肽釋放素持續活化高分子量激酶原，間接產生大量的緩激肽 (bradykinin)，造成病人血管

擴張、微血管通透性增加、血管外水分滲出以及皮下水腫。

(二) 疾病分類 [2, 4]

遺傳性血管性水腫可分為三種亞型：

1. 第一型 HAE：佔病例的 85%，特徵在於 C1 酯酶抑制物缺乏和/或功能低下，C3 蛋白質濃度正常，C4 蛋白質濃度低。
2. 第二型 HAE：佔病例的 15%，特徵在於血漿中 C1 酯酶抑制物濃度正常/升高但功能低下，C3 蛋白質濃度正常，C4 蛋白質濃度低。
3. HAE nC1-INH 為第三型：特徵在於血漿中 C1 酯酶抑制物、C3 蛋白質與 C4 蛋白質濃度與功能活性皆正常，但有遺傳家族史（家族中有兩位以上反覆發作的 HAE 病人）且本人臨床上呈現反覆性血管性水腫。

(三) 臨床症狀 [5] [2]

HAE 會反覆發作，並且發作時的嚴重性、頻率與持續時間皆不可預測。主要臨床表現為：全身各處皆可能產生局部皮下或粘膜下水腫，包含皮膚、腹部、上呼吸道以及少數發生在其他器官。發作原因可為自發性或經由危險因子（包括牙科手術、外科手術和緊張壓力性事件等）而誘發，而粘膜下水腫如果涉及喉頭水腫，則會危及病人生命。國外病人的腹部發作較常見（約有 93% 的患者），台灣 HAE 病人在腹部發作的比例比較少（34.62%），較常發生在面部或喉頭水腫（69.23%）。

(四) 疾病治療指引 [2, 4]

1. 2017 年世界過敏組織 (world allergy organization, WAO) 與歐洲過敏與臨床免疫研究院 (the European academy of allergy and clinical immunology, EAACI) 認為：
 - (1). 第一型與第二型的 HAE 疾病發作不可預測、發作時很痛苦，更會對生命造成威脅，建議病人本身、照顧者或家人應備有「需求性治療藥品」(on demand treatment) 以及接受自行用藥的訓練，以因應在發作時盡早用藥。
 - (2). 第一線需求性治療藥品建議為：C1 酯酶抑制物、ecallantide、icatibant (建議強度高/證據等級 A)。短期的預防性藥品建議為：C1 酯酶抑制物、減弱性雄激素或冷凍血漿，長期預防性藥品建議為：C1 酯酶抑制物 (建議強度中度/證據等級 A) 或減弱性雄激素 (建議強度中度/證據等級 C)，但是隨著病人的個體差異、發作頻率、生活品質與對治療藥品的反應，至少每年應調整 1 至 2 次。值得注意的是，即便使用長期性預防性藥品，任何部位的 HAE 發作都還是有可能會發生，因此，「需求性治療藥品」的持有仍是必須的。

2. 2019 年台灣氣喘衛教學會 (Taiwan association of asthma education) 對 HAE 所提出的診療指引指出：
- (1). HAE 確診方式主要藉由臨床症狀與檢驗數值確認 (C1-INH, C3 蛋白質濃度, C4 蛋白質濃度)，但鼓勵病人進行基因檢查。
 - (2). 所有 HAE 發作導致人體虛弱、功能障礙、或涉及面部頸部或腹部的發作，都應考慮進行「需求性治療」，並且越早使用越好。
 - (3). 需求性治療藥品建議為：C1 酯酶抑制物、ecallantide、icatibant。急性發作的治療藥物建議為：血漿製成的 C1 酯酶抑制物 (Berinert®)、基因重組製成的 C1 酯酶抑制物 (Ruconest®) 及激肽通路調節劑 (Kalbitor®、Firazyr®) 或新鮮冷凍血漿。短期預防性藥品建議為：tranexamic acid (TA) 及減弱性雄激素 (Danazol)。長期預防性藥品建議為：血漿製成的 C1 酯酶抑制物 (Berinert®、Haegarda®、Cinryze®)、減弱性雄激素 (Danazol) 以及激肽通路調節劑 (單株抗體 Takhzyro®)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本報告於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台，查無本案藥品之許可適應症。

而本藥品經衛生福利部「罕見疾病及藥物審議委員會」同意認定適用於「罕見疾病防治及藥物法」之藥物，適應症為「Firazyr 適用於體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童，在其遺傳性血管性水腫 (hereditary angioedema, HAE) 急性發作時進行症狀治療」(衛授食字第 1071409137 號)。

本品作用在緩激肽第 2 型 (B2) 受體上的選擇性競爭拮抗劑[6]，緩激肽濃度增加是 HAE 臨床症狀形成的關鍵媒介[7]。

(一)、 WHO ATC 分類碼 [8]

本案藥品 icatibant 的 ATC 編碼^a為 B06AC02，藥品治療分類屬 drugs used in hereditary angioedema / other hematological agents / other hematological agents / blood and blood forming organs。除本品之外，同屬 ATC 分類前五碼 B06AC 之成分尚有四種：plasma-derived C1-inhibitor、ecallantide、conestat alfa 及 lanadelumab。

(二)、 食品藥物管理署藥物許可證查詢 [9]

^a 世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 所制定的 ATC 編碼 (anatomical therapeutic chemical, ATC code)

在我國食品藥品管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁以「ATC 前五碼 B06AC」或「HAE 的適應症」進行查詢，並限制許可證種類為未註銷狀態之藥品，查詢結果顯示未有任何成分獲得我國 HAE 治療許可證。

(三)、 中央健康保險署健保用藥品項查詢 [10]

目前未有任何 ATC 前五碼為 B06AC，或適應症為 HAE 的成分獲健保收載。

綜上所述，根據世界過敏組織、歐洲過敏與臨床免疫研究院，以及台灣氣喘衛教學會針對 HAE 之急性治療建議用藥，包含本品共有四種成分：C1 INH、ecallantide、conestat alfa、icatibant。然而，我國健保尚未收載本品或與本品具有相近治療地位之 HAE 藥品。

本報告經諮詢臨床醫師後認為：在台灣，目前對於 HAE 病人急性發作未有治療藥品，只有新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma, FFP) 可供病人使用，必要時進行呼吸治療插管及氣管切開術；對於 HAE 病人短期或長期預防性的治療，為仿單外用法使用減弱性雄激素 (danazol)，但即便長期使用預防性藥品，病人仍可能因為面臨誘發因素，而隨時導致疾病發作。說明如表三。

表三 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 |
|---|--|-------|-------------------------------|----------|
| B06AC02 Icatibant (本品) [7] | 我國罕見疾病防治藥物同意認定：適用於體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童，其在遺傳性血管性水腫急性發作時進行症狀治療。 | 注射用溶液 | 每毫升溶液含有 10 毫克 icatibant | 正申請收載程序中 |
| B06AC01 Plasma-derived C1-inhibitor [11] | 我國尚未上市 | 凍晶注射劑 | 每毫升溶液含有 50 IU C1-inhibitor 凍晶 | 健保未收載 |
| B06AC03 Ecallantide [12] | 我國尚未上市 | 注射用溶液 | 每毫升溶液含有 10 毫克 ecallantide | 健保未收載 |
| B06AC04 | 我國尚未上市 | 凍晶注射 | 每毫升溶液 | 健保未收載 |

| | | | | |
|-----------------------|--|----|---------------------------------|----------------------------|
| Conestat alfa [13] | | 劑 | 含有 150 IU C1-inhibitor 凍晶 | |
| G03XA01 Danazol | 子宮內膜異位症、早發春機發動、囊狀慢性乳腺炎、乳腺肥大、乳漏、月經過多、纖維性囊腫性乳房疾患 | 膠囊 | 100 毫克, 200 毫克 | 1. 子宮內膜異位 2. 纖維性囊腫乳房性疾患 |

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) | 2014 年 12 月的最終評議結果為：有條件建議本品使用於體內 C1 酯酶抑制劑缺乏的成人在 HAE 急性發作治療。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2010 年、2011 年、2012 年、2016 年及 2017 年公布相關評估報告。 |
| NICE (英國) | 至 2019 年 5 月止 NICE 尚未公布本品相關評估報告。 |
| 其他實證資料 | 2018 年 4 月公布的評估報告建議本品使用在：體內 C1 酯酶抑制劑缺乏的 2 歲以上兒童、青少年及成人在 HAE 急性發作治療。 |
| | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者送審資料於 2019 年 5 月 28 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。 |

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [14]

加拿大藥物專家委員會於 2014 年 12 月公告的最終評議結果為：建議有條

件收載本品使用於體內 C1 酯酶抑制劑缺乏的成人在 HAE 之急急性發作治療。建議條件為：

1. 用於臨床症狀為急性喉部發作，或至少中度嚴重的非喉部急性發作之治療。
2. 自行注射患者每次限施打一劑。
3. 本品需經由具有治療 HAE 經驗的醫師開立處方。
4. 廠商須降低本品價格。

委員會建議納入本品的理由為：

1. 在非喉部急性發作方面，根據隨機分派臨床試驗 FAST-3 的結果，本品相較於安慰劑可縮短：病人非喉部急性發作時，發作到症狀開始緩解的時間、發作到主要症狀緩解的時間、發作到最早出現的症狀開始改善的時間，以及發作到所有症狀幾乎都緩解的時間。
2. 在喉部急性發作方面，兩個隨機分派臨床試驗 FAST-1 與 FAST-3 無法充分證明本品的相對療效結果；然而，臨床專家與病人均表示 HAE 喉部急性發作將可能危及生命，屬於未滿足的臨床需求。(FAST-1 和 FAST-3 臨床試驗的結果，將於本報告電子資料庫相關文獻段落描述)
3. 委員會認為在急性發作時，本品使用在體重 50 公斤至 75 公斤病人的藥費會比使用 Berinert® 藥品昂貴；本品使用在體重 75 公斤至 100 公斤病人的藥費會比 Berinert® 藥品便宜。

(二)PBAC (澳洲)

本品於 2010 年 9 月通過 TGA (Therapeutic Goods Administration) 核准，作為成人遺傳性血管性水腫之急急性發作治療藥品。

澳洲藥物給付審議委員會對本品建議納入的相關評估報告重點摘要如後：

1. 2012 年 PBAC 公告：PBAC 會議中指出本品具有高度醫療需求，成本效益分析結果雖 ICER 值偏高但可接受，並將本品列入 PBS 收載，作為確診為 C1-INH 缺乏之 HAE 患者的急性症狀發作治療藥品，須由免疫專科或相關專科醫師開立；此外，醫師須提供選擇自行注射 (self-administration) 之患者治療計畫，以確保患者適當使用藥品[15]。
2. 2017 年 7 月委員會公告：同意將本品每次處方的最大使用量限制在注射 12 次，提高發作頻率較高患者回診的次數，並接受進一步的診察或考慮使用 C1-INH 進行預防性治療。初始使用必須在有管理 HAE 經驗的免疫學專家、呼吸系統專業醫師、過敏專業醫師或家庭醫師的諮詢或處方之下進行，用於 C1 酯酶抑制劑缺乏的 HAE 成人患者之預期急性發作治療。臨床療效與安全性證據主要根據 FAST-1、FAST-2 和 FAST-3 臨床試驗 (試驗結果將於本報告電子資料庫相關文獻段落摘要) [16]。

PBAC 對於本品的評估與建議歷程補充說明如後：

1. 2016 年 11 月委員會未同意：建議者申請將原有風險分攤方案之財務上限由 1 千萬至 2 千萬澳幣調高至 3 千萬至 6 千萬澳幣 [17]。
2. 2011 年 7 月委員會未同意納入本品使用於 C1 酯酶抑制劑缺乏的 HAE 成人患者之預期急性發作治療，因委員會認為病人自主管理使用之臨床效益具有不確定性，並且高成本效用比值未被接受 [18]。
3. 2010 年 7 月委員會不同意本品使用在 HAE 病人的急性發作，原因是本品臨床地位的證據不足，並且成本效益不確定[19]。

(三)NICE (英國)

至 2019 年 5 月 8 日為止，未有相關醫療科技評估報告。

(四)其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭)

2018 年 4 月委員會公布的醫療科技評估報告建議本品使用在體內 C1 酯酶抑制劑缺乏的 2 歲以上兒童、青少年及成人的 HAE 急性發作治療 [20]。

2012 年 2 月委員會公告建議本品使用在體內 C1 酯酶抑制劑缺乏成人的 HAE 急性發作治療。相對療效與安全性證據主要根據 FAST-1、FAST-2 和 FAST-3 臨床試驗的結果[21]。

1. 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：遺傳性血管性水腫病人 排除條件：未設限 |
| Intervention | Icatibant 30 mg |

| | |
|--------------|-------------------------|
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | 隨機分派對照臨床試驗、系統性文獻回顧或統合分析 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 05 月 14 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 與 Embase 電子資料庫平台的系統性文獻回顧、統合分析、隨機分派對照臨床試驗之相關文獻，經逐筆篩選其標題摘要及內文，得到 19 篇相關文獻，排除針對臨床個案討論、第一期及第二期臨床試驗以及年份較舊的系統性文獻回顧後，共摘錄 4 篇討論 icatibant 相對療效與安全性證據的文獻。

- a. 兩篇由 Lumry R. 等人於 2011 年及 2015 年發表於 *Ann Allergy Asthma Immunol.* 討論本品療效及安全性的 FAST-3 樞紐試驗文獻：

| 作者/年份 | 試驗特性 | 介入 | 試驗指標 |
|----------------------------|--|------------------|---|
| Lumry R. et al., 2011 [22] | <ul style="list-style-type: none"> FAST-3：雙盲、多國多中心的第三期臨床試驗 (NCT00912093) 納入 18 歲以上、診斷為 HAE 第一型或第二型、嚴重度為中度以上之腹部/皮膚發作以及輕度以上喉部發作的病人 (n=98) 意向治療分析 (ITT) 及事後分析 (post hoc) | Icatibant (n=43) | <ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標：用藥到症狀嚴重度緩解 50% 的中位時間 (以視覺類比量表 visual analogue scale, VAS 量表評量) 次要療效指標：用藥到主要症狀緩解 50% 的中位時間、用藥到幾乎所有症狀都緩解的中位時間、用藥到最早有症狀開始緩解的中位時間 |
| | | 安慰劑 (n=45) | |

試驗方法

- 試驗先後進行雙盲 (n=93) 與開放性試驗 (n=82) 兩階段。
- 受試者以 VAS 量表量測症狀嚴重度，測量時點為：治療前、治療後 4 小時內每 30 分鐘量測一次，第 5, 6, 8, 12 小時每小時量測一次，第 2, 3 天每天量測 3 次以及第 4, 5 天每天量測 1 次。
- 雙盲的控制試驗期間，受試者根據中度以上喉部發作 (n=5) 與腹部/皮下發作 (n=88) 部位分成兩組，各組再以 1:1 比例隨機分派使用本品 (n=43) 或安慰劑對照組 (n=45) 治療的人數。進入雙盲試驗期間，有發作的病人會進入開放性試驗階段，並且使用 icatibant 治療。
- 嚴重的喉部發作病人，將跳過雙盲階段，直接進入開放性試驗 (n=5)。

相對療效

(1). 腹部或皮膚發作的病人 (意向治療分析結果, n=88)

a. 主要療效指標：

- 本品較安慰劑可顯著縮短用藥後到症狀緩解的中位時間 (以 VAS-3 量表量測，使用本品及安慰劑治療後，達 50% 症狀緩解分別需時 2.0 小時，四分位距 1.5 至 3.0 vs. 19.8 小時，四分位距 6.1 至 26.3; $p < 0.001$)

b. 次要療效指標：

- 本品可顯著縮短主要症狀開始緩解的中位時間 (1.5 小時，四分位距 1.0 至 2.0 vs. 18.5 小時，四分位距 3.6 至 23.9, $p < 0.001$)
- 本品可顯著縮短用藥到所有症狀幾乎都緩解的中位時間 (8.0 小時 vs. 36.0 小時, $p = 0.012$)
- 給藥 2 小時後，使用本品與安慰劑的病人，在皮膚症狀消失或變輕微的比例分別為 68% 與 46%，在腹部症狀消失或變輕微的比例分別為 88% 與 57%。

(2). 喉部發作的病人 (事後分析結果, n=21)

a. 主要療效指標：

以 VAS-5 量表量測，使用本品到 50% 症狀緩解的中位時間為

| | <p>2.0 小時 (95% CI: 1.5 至 3.5)</p> <p>b. 次要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> 以 VAS-5 量表量測，使用本品到主要症狀開始緩解的中位時間為 1.8 小時 (95% CI: 1.5 至 2.5) 以 VAS-5 量表量測，使用本品到幾乎所有症狀都緩解的中位時間為 6.0 小時 (95% CI: 2.2 至 24.3) 以主觀判斷，使用本品到最早有症狀開始緩解的中位時間，病人自評為 0.7 小時 (95% CI: 0.5 至 0.8)，醫師評量為 0.8 小時 (95% CI: 0.5 至 1.1) 以複合症狀量表 (Symptom Score) 量測，使用本品到症狀緩解的中位時間，病人自評為 2.3 小時 (95% CI: 2.0 至 4.0)，醫師評量為 2.0 小時 (95% CI: 2.0 至 2.1) <p>相對安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 本品與安慰劑組發生的不良事件比例分別為 41% (19 位/46 位) 及 52% (24 位/46 位)。 本品最常見的不良事件為：注射部位反應、症狀未改善或再次發作、頭痛以及鼻咽炎 (nasopharyngitis)，病人對本品的耐受性佳。 <p>救援治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 非喉部發作病人，使用本品者 (0 位/43 位) 不須救援治療，使用安慰劑者有 36% (16 位/ 45 位) 需要救援治療。 喉部發作病人，5 位病人中有 2 位需要救援治療，分別在治療組與安慰劑組。 | | |
|------------------------------|---|----------------------------|---|
| 作者/年份 | 試驗特性 | 介入 | 試驗指標 |
| William R. et al., 2015 [23] | <ul style="list-style-type: none"> FAST-3：雙盲、多國多中心的第三期臨床試驗的延伸性試驗 (NCT00912093) | Icatibant (n=43) 比較品 | <ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標：用藥到症狀開始緩解的中位時間 次要療效指標：用藥到 |

| | | | |
|--|--|---------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> 試驗期間為 2009 年 7 月至 2012 年 7 月(分析結果納入 88 位試驗中曾接受本品治療的病人) 最終分析限於前 5 次發作的結果 | 安慰劑 (n=45) | <p>主要症狀開始緩解的中位時間</p> <ul style="list-style-type: none"> 用藥到幾乎所有症狀都緩解的中位時間 |
| <p>試驗方法</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗方法同 FAST-3 試驗。在開放性試驗階段，病人每次發作至多可使用 3 次 icatibant 藥品治療。 試驗療效分析範圍，僅擷取前五次經 icatibant 藥品治療的發作，包含雙盲階段及開放性試驗階段、非喉部發作與喉部發作的病人 (n=88)。用藥後 16 天以內的不良事件，為試驗安全性分析範圍。 <p>相對療效 (橫跨雙盲試驗與開放性試驗數據)</p> <p>(1). 經本品治療且不分部位發作的前五次發作分析結果 (共計 281 次，佔試驗中經本品治療發作次數的 57.7%) 如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> 用藥到症狀開始緩解的中位時間為 1.9 至 2.1 小時 用藥到主要症狀開始緩解的中位時間為 1.5 至 2.0 小時 用藥到幾乎所有症狀都緩解的中位時間為 3.5 至 19.7 小時 醫師評估用藥到最早有症狀緩解的中位時間為 0.6 至 0.9 小時 有 40.0% 至 48.9% 比例的病人屬於皮下發作，有 35.5% 至 45.7% 的病人屬於腹部發作。 有 92.7% 至 100.0% 比例的病人，在每次發作時需要注射本品的次數為 1 次。 <p>(2). 經本品治療的喉部發作病人 (n=27)，前五次發作的事後分析結果如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> 用藥到症狀開始緩解的中位時間為 1.0 至 2.0 小時 用藥到主要症狀開始緩解的中位時間為 1.0 至 2.0 小時 用藥到幾乎所有症狀都緩解的中位時間為 1.5 至 8.1 小時 用藥到最早有症狀緩解的中位時間皆小於 1 小時 喉部發作 5 次病人的喉部發作總次數中，有 96.1% (49 次/ 51 次) 需要注射本品一次，有 2 次發作 (2 位病人各 1 次) 需要 | | | |

| | |
|--|--|
| | <p>第二次注射，沒有需要第 3 次注射的病人。</p> <p>相對安全性 (橫跨雙盲試驗與開放性試驗數據)</p> <p>(1). 常見的不良事件為：症狀未改善或再發作、頭痛以及鼻咽炎。</p> <p>(2). 本品相關的嚴重不良事件為：心律不整 (n=1) 與非心臟相關的胸痛 (n=1)。</p> <p>(3). 有 1 位病人在本品治療後第 139 天因喉部發作而死亡。</p> |
|--|--|

- b. 一篇由 Malbran A. 等人於 2014 年發表於 *Clinical and Experimental Immunology* 討論本品療效及安全性的 FAST-1 樞紐試驗文獻：

| 作者/年份 | 試驗特性 | 介入 | 試驗指標 |
|----------------------------|---|------------------|--|
| Malbran A. et al., 2014[5] | <ul style="list-style-type: none"> FAST-1：隨機分派、雙盲、多國多中心的第三期臨床試驗；具雙盲控制階段與開放性兩階段 (NCT00097695) 納入 18 歲以上、患有 HAE 第一型或第二型的病人 描述統計分析及事後分析 | Icatibant (n=27) | <ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標：用藥到一個主要症狀開始緩解的中位時間 次要療效指標：用藥到幾乎所有症狀都緩解的中位時間、醫師與病人評估用藥到最早有症狀開始緩解的中位時間 |
| | | 安慰劑 (n=29) | |
| | <p>試驗方法</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗先後進行雙盲與開放性試驗兩階段。 受試者以 VAS 量表量測症狀嚴重度。 描述統計範圍為：開放性階段中，前 10 次的非喉部發作病人以及每次的喉部發作病人數據。 事後分析範圍為：橫跨雙盲與開放性試驗階段中，發作大於 5 次的病人數據。 安全性分析資料為用藥後至 24 周數據。 <p>相對療效</p> <p>(1). 主要療效指標：本品較安慰劑可縮短用藥後到症狀緩解的中</p> | | |

| | |
|--|---|
| | <p>位時間 (2.5 小時，四分位距 1.1 至 6.0 vs. 4.6 小時，四分位距 1.8 至 10.2; $p=0.142$)^b。</p> <p>(2). 次要療效指標：本品較安慰劑可縮短用藥後到症狀幾乎完全緩解的中位時間 (8.5 小時，四分位距 2.5 至 31.5 vs. 19.4 小時，四分位距 10.2 至 55.7; $p=0.079$)^c。</p> <p>(3). 開放性階段經本品治療之<u>非喉部</u>發作：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標：用藥後到單一主要症狀緩解的中位時間為 1.0 至 2.0 小時。 • 次要療效指標：用藥後到幾乎症狀都緩解的中位時間為 4.7 至 55.0 小時。用藥後到最早症狀開始緩解的中位時間為 0.4 至 0.8 小時。 <p>(4). 開放性階段經本品治療之<u>喉部</u>發作 (19 位病人共 37 次發作)：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 病人自評結果：用藥後到最早症狀開始緩解的中位時間為 0.1 至 5.3 小時。 • 醫師評估結果：用藥後 4 小時症狀開始緩解，用藥後 24 小時症狀變輕微或幾乎消失。 <p>(5). 橫跨雙盲與開放性試驗階段，經本品治療且發作大於 5 次的病人 (n=26)，事後分析結果如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標：用藥後到單一主要症狀緩解的中位時間為 1.1 至 2.5 小時，隨發作次數的增加具有可比較性。 • 次要療效指標：用藥後到幾乎症狀都緩解的中位時間為 5.0 至 26.6 小時，隨發作次數的增加具有可比較性。用藥後到最早症狀開始緩解的中位時間為 1.5 至 2.0 小時。 <p>相對安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 最常見的不良事件為：症狀未改善或再次發作 (31.9%)、頭痛 (19.4%) 與上呼吸道感染 (12.5%)。 <p>救援治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有 5.3% (18 次/ 340 次) 的發作需要救援治療 (使用 C1-INH 及症狀治療)，其中包含 9 次腹部發作、7 次皮下發作以及 2 次 |
|--|---|

^b資料來源為 clinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00097695>

^c資料來源為 clinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00097695>

| | |
|--|---|
| | 喉部發作。 • 事後分析結果：在前 5 次發作中，病人需要大於 1 次注射本品的比例為 0 至 23.1%。 |
|--|---|

- c. 一篇由 Bas M. 等人於 2013 年發表於 *Allergy* 討論本品療效及安全性的 FAST-2 試驗文獻：

| 作者/年份 | 試驗特性 | 介入 | 試驗指標 |
|------------------------------|--|------------------------|---|
| Bas M. et al., 2013 [24, 25] | <ul style="list-style-type: none"> FAST-2：隨機分派、雙盲、多國多中心的第三期臨床試驗；具雙盲控制階段與開放性兩階段 (NCT00500656) 納入 18 歲以上、患有 HAE 第一型或第二型的病人 (n=85) 描述統計分析及事後分析 | Icatibant (n=36) | <ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標：用藥到症狀緩解的中位時間 次要療效指標：用藥到幾乎所有症狀都緩解的中位時間 |
| | | 比較品 | |
| | | Tranexamic acid (n=38) | |
| | 試驗方法 (1). 試驗先後進行雙盲與開放性試驗兩階段。 (2). 受試者以 VAS 量表及 symptom 量表量測症狀嚴重度。 (3). 描述統計範圍為所有發作數據。 (4). 事後分析範圍為：開放性階段中發作大於 5 次的病人數據。 (5). 安全性分析資料為用藥後至 24 周數據。 | | |
| | 摘要結果 (1). 病人特性 <ul style="list-style-type: none"> 試驗有 54 位經本品治療的病人，共計發作 374 次 (176 次皮下發作、168 次腹部發作、30 次喉部發作)。 試驗有 83.8% 經本品治療的病人發作次數在 5 次以下。 試驗有 24 位病人接受本品的單一注射治療，有 30 位病人接受本品的多次治療。 | | |

| | |
|--|---|
| | <p>(2). 相對療效</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本品較安慰劑對照組可顯著縮短用藥到症狀緩解的中位時間 (2.0 小時，四分位距 1.0 至 3.5 vs. 12.0 小時，四分位距 3.5 至 25.4; $p < 0.001$)^d。 • 本品較安慰劑對照組可顯著縮短用藥到症狀幾乎完全緩解的中位時間 (10.0 小時，四分位距 2.8 至 23.2 vs. 51.0 小時，四分位距 12.0 至 79.5; $p \leq 0.001$)^e。 • 使用本品的非喉部發作病人，症狀緩解中位時間為 2.0 至 2.5 小時，喉部發作病人為 0.3 至 4.0 小時。 • 事後分析結果顯示：整體從用藥後到症狀緩解的中位時間為 2.0 小時。有 89.8% 的發作於本品的一次注射後緩解。 • 用藥後到單一主要症狀緩解的中位時間隨發作次數的增加具有可比較性。皮下發作為 2.5 至 2.9 小時，腹部發作為 1.0 至 2.7 小時。 <p>(3). 相對安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 最常見的不良事件為：症狀未改善或再次發作 (22.2%)。 • 所有藥品相關的不良事件為輕微 (88.2%) 或中度 (11.8%)。 • 沒有嚴重不良事件與藥品相關。 |
|--|---|

(五)建議者提供之資料

Firazyer 藥品許可證、給付規定建議表、罕見疾病及藥物審議委員會同意函、罕藥專案進口許可函、流病及臨床試驗資料、藥品中文仿單、國際醫療科技組織評估報告 (加拿大、澳洲、英國)、國際治療指引以及療效相關文獻 3 篇。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

基於建議者所申請 Firazyr® (icatibant) 適用於體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童其在 HAE 急性發作時進行症狀治療，本報告認為我國健保尚未收載與本品具有相近治療地位之 HAE 藥品，無合適的療效參考品。

^d資料來源為 clinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00500656>

^e資料來源為 clinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00500656>

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. CADTH 於 2014 年 12 月公告：建議有條件收載本品使用於體內 C1 酯酶抑制劑缺乏的成人在 HAE 之急急性發作治療。
2. PBAC 於 2012 年 8 月公告：基於高度的臨床需求，建議將本品納入 PBS，使用於 C1 酯酶抑制劑缺乏的 HAE 成人患者之預期急性發作治療。
3. NICE 至 2019 年 5 月 8 日為止未有相關醫療科技評估報告。
4. SMC 於 2018 年 4 月公布的評估報告建議本品使用在：體內 C1 酯酶抑制劑缺乏的 2 歲以上兒童、青少年及成人在 HAE 急性發作時治療。

(三) 相對療效與安全性

本品 icatibant 相對療效及安全性來自於 FAST-1 及 FAST-3 樞紐試驗以及 FAST-2 臨床試驗，皆為隨機分派、多國多中心、雙盲與開放性兩階段的第三期臨床試驗。主要評估指標為用藥到症狀開始緩解的中位時間，次要評估指標為用藥到主要症狀開始緩解的中位時間、用藥到幾乎所有症狀都緩解的中位時間。

1. 本品較安慰劑可縮短症狀緩解時間，相對療效摘要如下表：

| | FAST-1 樞紐試驗 | | FAST-3 樞紐試驗 | | FAST-2 支持性試驗 | |
|--|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | 本品 (n=27) | 安慰劑 (n=29) | 本品 (n=43) | 安慰劑 (n=45) | 本品 (n=36) | TA (n=38) |
| 主要療效指標 (小時, 四分位距) | | | | | | |
| 症狀緩解所需的中位時間* | 2.5 (1.1 至 6.0) | 4.6 (1.8 至 10.2) | 2.0 (1.5 至 3.0) | 19.8 (6.1 至 26.3) | 2.0 (1.0 至 3.5) | 12.0 (3.5 至 25.4) |
| p值 | p=0.142 | | p<0.001 | | p<0.001 | |
| * 摘錄各試驗之主要療效指標結果。FAST-1 及 FAST-2 之症狀緩解是指用藥到症狀嚴重度緩解 30% 的中位時間；FAST-3 之症狀緩解是指用藥到症狀嚴重度緩解 50% 的中位時間。 | | | | | | |

在樞紐試驗的次要療效指標方面，FAST-3 試驗結果顯示：對於非喉部發作的病人，本品可顯著縮短主要症狀開始緩解的中位時間 (1.5 小時 vs. 18.5 小時, $p<0.001$)，本品可顯著縮短用藥到所有症狀幾乎都緩解的中位時間 (8.0 小時 vs. 36.0 小時, $p=0.012$)；對於喉部發作的病人，使用本品與安慰劑之用藥到所有症狀幾乎都緩解的中位時間分別為 2.5 小時及 3.2 小時。FAST-1 試驗結果顯示：本品縮短非喉部發作病人用藥後到主要症狀開始緩解的中位時間範圍為 1.0 至 2.0 小時，本品縮短喉部發作病人用藥後到最早開始有症狀緩解的中位時間範圍為 0.3 至 1.2 小時。

2. 本品的耐受性良好，安全性結果摘要如下表：

| FAST-1 樞紐試驗 | FAST-3 樞紐試驗 | FAST-2 支持性試驗 |
|---|--|---|
| <p>最常見的不良事件為：症狀未改善或再次發作 (31.9%)、頭痛 (19.4%) 與上呼吸道感染 (12.5%)。</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 本品與安慰劑組發生的不良事件比例分別為 41% (19 位/46 位) 及 52% (24 位/46 位)。 2. 本品最常見的不良事件為：注射部位反應、症狀未改善或再次發作、頭痛以及鼻咽炎，病人對本品的耐受性佳。 3. 本品相關的嚴重不良事件為：心律不整 (n=1) 與非心臟相關的胸痛 (n=1)。 4. 有 1 位病人在本品治療後第 139 天因喉部發作而死亡。 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 最常見的不良事件為：症狀未改善或再次發作 (22.2%)。 2. 所有藥品相關的不良事件為輕微 (88.2%) 或中度 (11.8%)。 3. 沒有嚴重不良事件與藥品相關。 |

(四) 醫療倫理

雖無相關系統性收集之資訊可供參考，本報告摘要諮詢臨床醫師的意見，以彌補現有醫療議題不足之處：在台灣，目前對於 HAE 病人急性發作未有治療藥品，只有新鮮冷凍血漿可供病人使用，必要時進行呼吸治療插管及氣管切開術；對於 HAE 病人短期或長期預防性的治療，為仿單外用法使用減弱性雄激素 (如：danazol)，但即便長期使用預防性藥品，病人仍可能因為面臨誘發因素而隨時導致疾病發作，屬未滿足的臨床需求。臨床專家建議臉部、眼睛、耳朵及喉部發作以及目前有使用減弱雄性激素治療的病人為高危險群病人，建議隨身備有急救藥品。

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 2014 年公布相關評估報告 |
| PBAC (澳洲) | 於 2010 年、2011 年、2012 年、2016 年及 2017 年公布相關評估報告。 |
| NICE (英國) | 經搜尋 NICE 網站，至 2019 年 5 月止 NICE 尚未公布本品相關評估報告。 |
| 其他醫療科技評估組織 | 蘇格蘭 SMC 於 2012 年及 2018 年公布相關評估報告。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者並未針對本次給付建議提出相關的成本效益評估 |

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) [14]

CADTH 於 2014 年公布一份報告，同意收載 icatibant 於治療 C1 酯酶抑制劑不足 (C1-esterase-inhibitor deficiency) 成人患者遺傳性血管性水腫 (hereditary angioedema, 簡稱為 HAE) 之急性發作症狀，接受本品治療患者須符合下列診斷：(1) 中度以上之急性非喉部發作患者，或 (2) 急性喉部發作患者。CDEC 並提出收載條件如下：(1) 自行注射患者每次限施打一劑、(2) 須由具 HAE 治

療經驗的醫師開立本品，以及（3）廠商須降低本品價格。

廠商以最小成本分析進行分析，比較品為 Berinert[®]。兩種藥品療效相等之假設來自一篇廠商資助的間接比較研究；最小成本分析採用付費者觀點，模型週期為 HAE 一次發作時間（假設為 96 小時）。廠商模型中假設患者每發作一次給予一次治療，而基礎分析設定 icatibant 治療組是給予 1 劑皮下注射，且可由患者在家中自行注射，而 Berinert[®] 治療組則是依臨床試驗 FAST-1 及 FAST-2 中患者體重給予，但病患多在醫療院所注射。考量訓練成本、藥物管理監視及支持治療等成本，分析結果顯示 HAE 每發作一次使用 icatibant 的成本低於 Berinert[®]。

CDR 指出廠商的經濟評估具有以下限制：

- Icatibant 及 Berinert[®] 的相對療效具有不確定性。
- 廠商計算時並未考慮不同體重患者所用的 Berinert[®] 劑量不同；例如僅考慮藥物成本，且每次症狀發作本品使用劑量皆為一劑的情形下，76-100 公斤患者使用本品相對於使用 Berinert[®] 可節省費用，但 51-75 公斤患者使用本品成本較高。
- Icatibant 及 Berinert[®] 皆可由患者自行注射；雖然臨床專家意見認為 icatibant 之藥費管理成本、訓練成本或支持治療成本低於 Berinert[®]，委員會認為廠商低估自行注射 Berinert[®] 比例。

由於用藥量及實際注射成本具有不確定性，假設每次發作時患者僅注射本品一劑，本品的財務影響可能為成本節省或增加成本。僅考慮藥物成本之情形，若患者每次僅注射一劑，本品成本與 Berinert[®] 相近，但患者若須施打第二劑或第三劑，不論患者體重，使用本品成本高於 Berinert[®]。

CDEC 另提出下列討論事項：

- 在 HAE 急性發作事件中，多數患者施打本品一劑，即可達到緩解症狀之效果。以 FAST-3 患者所進行的 Open-label extension 中，所有患者共 435 次發作中，約有 95% 僅需一劑 icatibant 即可達到緩解效果。
- 臨床專家指出許多 HAE 患者以低劑量 Danazol 作為預防治療，以避免急性發作，然而治療 HAE 並非 Danazol 核准之適應症。
- 本品也可做為成人預防治療或兒童 HAE 患者急性發作治療藥物，然而截至 2014 年 11 月本品尚未取得此兩項適應症。

- 本品臨床試驗 FAST-1 及 FAST-3 未評估自行注射 icatibant 之情境。不過，一篇非隨機分配的開放式試驗結果顯示自行注射本品患者，其 TOSR (time to onset of symptom relief, 症狀開始緩解前所經時間) 與 FAST-3 之結果相近。
- 臨床試驗 FAST-1 中，安慰劑組患者接受救援治療的比例較高 (45% 患者接受 C1-INH 等藥物的治療)，可能產生本品與安慰劑相比療效無顯著差異之結果；且主要試驗指標 (症狀開始緩解前所經時間) 的選擇可能無法呈現患者發作期間的症狀。
- 幾乎所有接受 icatibant 治療患者中皆經歷過注射部位紅腫等反應，而安慰劑組注射部位發生反應的比例較低。此現象可能使患者及研究者注意到研究分配之組別。

2. PBAC (澳洲) [15-19]

本品於 2010 年 9 月通過 TGA (Therapeutic Goods Administration) 核准，作為成人遺傳性血管性水腫之急性發作治療藥品。PBAC 於 2012 年會議中同意收載本品，參考 PBAC 於 2017 年所公布之報告，本品的給付條件為 (1) 患者需確診為 C1 酯酶抑制劑不足 (C1-esterase-inhibitor deficiency) 且 (2) 患者需經評估是否因遺傳性血管水腫急性發作而產生重大風險，並症狀需由 (1) 免疫專科醫師、(2) 呼吸專科醫師、(3) 過敏專科醫師，或 (4) 具照護 HAE 急性發作患者之經驗的醫師評估。

廠商於 2010 年提出第一次申請，將本品列為遺傳性血管性水腫急性發作治療藥品，但因臨床療效證據不足及成本效益分析具有不確定性，因此 PBAC 未同意此提案。於 2011 年 PBAC 報告中，廠商模型的介入組為患者自行注射 icatibant，對照組則為最佳支持治療，並於有需要時給予 C1-INH 治療；模型分析時間為一年，循環週期為一周，健康狀態分為四類，包含：未發作、皮膚發作、腹部發作及喉部發作，模型中未包含死亡，而發作時間皆假設為一周，症狀發作後一周患者即會回到未發作階段，症狀不會持續兩周。此次分析中並未包含患者住院觀察或急性治療之成本。分析結果顯示以 icatibant 治療 HAE，ICER 值約為 45,000 至 75,000 澳幣/QALY。另估計本品財務影響，本品列入 PBS 後第五年，使用本品患者約 10,000 人以下，支出約為 1,000 萬澳幣以下。PBAC 評估此次分析並未針對特定部位發作或發作嚴重程度，並假設自行注射本品的患者皆遵循合適的治療計畫；在限制較多之情形下，是否與實際使用本品之情境相符，具有不確定性。此外，在不同部位發作時，所給予的最佳支持治療也有所不同，可能會使模型產生不確定性，並高估 icatibant 的益處。因此 PBAC 認為實際 ICER 值可

能高於廠商估計。由於患者自行施打本品療效具有不確定性，且 ICER 值超出可接受閾值，因此未接受此次提案。

2011 年提案未通過後，廠商另提交兩份次要申請案 (minor re-submission)，僅降低本品價格，未更動其餘部分。2012 年 3 月 PBAC 會議中指出本品具有高度醫療需求，成本效益分析結果雖 ICER 值偏高但可接受，並將本品列入 PBS 收載，作為確診為 C1-INH 缺乏之 HAE 患者的急性症狀發作治療藥品，須由免疫專科或相關專科醫師開立；此外，醫師須提供選擇自行注射 (self-administration) 之患者治療計畫，以確保患者適當使用藥品。

2015 年 DUSC 藥物使用次委員會提出本品的實際用量低於預測用量，實際每人使用支數也高於預測，因此 2016 年 PBAC 公布一份報告，更新本品的成本效用分析，作為額外用量之成本效益分析，並作為重新協商風險分擔計畫 (RSA, risk sharing arrangement) 之證據。更新後的模型中，分析時間仍為一年，循環週期則為每日，並將嚴重程度納入考慮，健康階段分為九項，將未發作 (attack-free)、發作階段 (within attack) 及恢復期 (recovery period/post attack) 依照輕度、中度及重度分為九項；成本效益分析之結果易受到需治療的發作次數影響；以微觀模擬模型 (microsimulation analysis) 及世代分析 (cohort analysis) 估計，每人每年平均需治療的發作次數分別為 6.33 及 5.49 次，ICER 值皆落在 45,000 至 75,000 澳幣/QALY；此結果顯示廠商所提經濟評估無法支持超出預測用量的 icatibant 符合成本效益，因此未更動 PBS 給付條件。2017 年 PBAC 另公布一份報告，建議本品每次處方最多 12 支，提高發作頻率較高患者回診的次數。

3. NICE (英國)

至 2019 年 5 月 20 日止，於 NICE 網站未尋獲與本品相關之醫療科技評估報告。建議者提供一份 NHS 管理局 (NHS Commissioning Board) 於 2013 年 4 月公布之遺傳性血管水腫治療建議[26]。NHS CB 之建議報告中提出兩份 icatibant 之經濟評估，其中一份為蘇格蘭 SMC 所公布之報告，指出與使用 Berinert[®] 相比，使用本品可節省費用，因此 SMC 同意收載本品；另一份則為 AWMSG (全威爾斯藥物策略組, All Wales Medicines Strategy Group) 所公布之報告，廠商提交一份最小成本分析，以 Berinert[®] 為比較品，在本品由患者自行施打而 Berinert[®] 在急診室由醫護人員施打之情形下，使用本品的成本約較 Berinert[®] 低 600 元英鎊；但此模型易受 Berinert[®] 使用劑量之影響，若依體重給予建議劑量，Berinert[®] 的藥費則較本品低 200 元英鎊；AWMSG 同意收載本品於 NHS Wales 作為 2 歲以上兒童及成人 HAE 患者用藥。

NHS 管理局的報告中另提出本品之財務影響，假設一位 70 公斤之 HAE 患者需要接受藥物治療，依標準劑量計算則藥費由低至高依序為 Cinryze[®]/ Berinert[®]/ icatibant/ conestat alfa。然而因患者體重具有不確定性，依建議用量計算可能無法反映實際使用情形；報告中估計英國 HAE 患者一年約發生 1,500 至 6,250 次急性發作，並假設 HAE 患者平均體重為 70 公斤，且 75% 的急性發作會使用藥物治療，及藥物不能開瓶共用之情形下，HAE 急性治療藥物之費用預估如下：

| 藥物 | 所需劑量 (以 70 公斤計算) | 費用 |
|-----------------------|---------------------|--|
| icatibant | 1 vial | 160 萬至 650 萬英鎊 |
| conestat alfa | 2 vials | 630 萬至 2,630 萬英鎊 |
| Cinryze [®] | 2 至 4 vials | (施打 2 劑之情境) 150 萬至 630 萬英鎊 |
| Berinert [®] | 3 vials | (施打 2 劑之情境) 120 萬至 770 萬英鎊 (施打 3 劑之情境) 180 萬至 770 萬英鎊 |

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [20,21]

SMC 於 2012 年公布一份報告，同意收載本品為 C1 酯酶抑制劑不足之成人，HAE 症狀急性發作治療用藥。另於 2018 年公布報告，同意本品擴增於治療 2 歲以上兒童及青少年。

廠商所提經濟評估以成本效用分析進行 icatibant 與比較品 Berinert[®] 之比較。然而委員會認為因為使用本品所得的 QALY 較小，故此分析可視為最小成本分析。模型循環時間為 HAE 一次急性發作的時間（假設為 96 小時），列入模型患者為中度或重度的喉部發作或非喉部(含皮膚、腹部)發作，患者包含在急診接受治療或自行注射患者。QALYs 以計算症狀開始緩解與兩個健康階段（發作期間及症狀緩解期間）的效用權重進行間接比較，效用值則來自八位醫師對治療患者發作之經驗所填答之 EQ-5D 問卷估計。成本包含藥物成本、管理及監視成本、進行支持治療之成本、副作用成本及指導患者自行注射之訓練成本等。以 PAS 協議價格計算，使用本品與使用 Berinert[®] 相比，每位患者可節省 813 英鎊的成本，而間接比較之結果顯示使用本品所獲得的 QALY 與比較品無顯著差異。

廠商另進行財務影響分析，適用本品患者約為第一年 95 人至第五年 115 人，市占率數據則未公開，年度藥費約為第一年 24.2 萬至第五年 42.7 萬英鎊；本品

與現行使用之治療藥品^a相比可節省費用，約為第一年節省 1.6 萬至第五年節省 2.8 萬英鎊。若以 PAS 協議價格計算，則節省費用會提高。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

| | |
|---------------------|--|
| Population | 納入條件：hereditary angioedema 排除條件：無 |
| Intervention | icatibant |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | cost |
| Study design | cost effective analysis, cost benefit analysis |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 5 月 10 日，以 hereditary angioedema、icatibant 及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

以上述關鍵字搜尋共有 17 篇研究，排除無全文之文獻，並經標題及摘要閱讀後，共有 2 篇與本品相關之經濟分析。

- Blasco 等人的研究[27]比較 icatibant 兩種給藥模式之經濟影響，分別為 (1) 策略一：僅由醫療人員施打或 (2) 策略二：可選擇由醫療人員施打或自行施打。此研究以決策樹模型進行分析，並假設醫護人員施打與自行施打療效相同，進行最小成本分析。模型分析時間為一年，另進行付費者 (Spanish National Health System) 觀點及社會觀點兩種分析。西班牙 HAE 盛行率約

^a 包含 conestat alfa (基因重組製成的 C1-INH)、Human C1-INH (血清製成的 C1-INH，如 Berinert[®])、danazol (off-label use) 及 tranexamic acid。

為 2/100,000，推估約有 758 名患者，共發生 4,545 次急性發作。以社會觀點分析，策略一與策略二每治療一次急性發作事件成本分別為 1,315 歐元及 1,193 歐元，故採取策略二，每治療一名患者一次急性發作約可節省 121 歐元，推估若採取策略二治療所有 HAE 患者，則每年約可節省 55 萬歐元的成本。若以付費者觀點進行分析，採取策略二治療一次急性發作之成本約可節省 89 歐元，整體而言每年約可節省 41 萬歐元的成本。此研究認為 icatibant 由患者自行注射，可於症狀發生之際即進行治療，減輕患者對於症狀不定時發作之壓力並提升生活品質。

- Federici 等人的研究[28]探討義大利 HAE 患者採取不同的 HAE 急性治療方式之成本及療效。此研究於 Milan angioedema centre 進行前瞻性觀察研究，分析時間為一年，並採用付費者觀點，治療方式分為 icatibant、血清製成的 C1-INH 及支持性治療三種，療效結果以症狀持續時間評估，成本則計算各種療法之直接成本。此研究共納入 167 名患者，研究期間內共 133 名患者發生 1,508 次急性發作，平均每人每年約發生 11 次急性發作。研究期間內所有研究對象的醫療成本約為 158 萬元，每人每年成本約 11,900 元，平均每一次急性發作之成本約 1,183 元；其中成本包含藥物成本、急診費用及診斷費用。而藥費成本對 HAE 醫療支出影響最大，控制發作部位及嚴重程度後，以本品治療 HAE 之成本仍比 C1-INH 治療高出 54%。另在療效部分，本品與 C1-INH 緩解症狀的時間皆低於支持治療，而本品緩解症狀時間又低於 C1-INH。整體而言本品與 C1-INH 相比雖成本較高，但療效也較佳。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

遺傳性血管性水腫為罕見疾病，全世界盛行率約為 1/50,000（估計實際盛行率約 1/10,000 至 1/150,000 之間）。根據台灣氣喘衛教學會 2019 年所發布之診療指引[29]，HAE 在台灣的盛行率約為 1/640,000，截至 2019 年 5 月止台灣約有 36 名患者，其中以第一型患者佔多數。因 HAE 容易有誤診或延遲診斷等問題，因此實際盛行率可能較接近高推估[30]；一篇台灣的病例報告[31]中整理各國 HAE 文獻之盛行率，亞洲族群盛行率低於白人族群。而一篇追蹤 158 名中國 HAE 患者的研究中[32]，發現中國患者發生腹部症狀的頻率低於西方國家，但與亞洲國家相近，因此推測 HAE 在不同種族可能有不同症狀表現。

(二)核價參考品之建議

Firazyr[®] (icatibant) 在 WHO ATC/DDD Index 之編碼為 B06AC02[8]，同屬「B06AC：drugs used in hereditary angioedema」之藥物包含 B06AC01 (C1-INH, plasma derived)、B06AC03 (ecallantide)、B06AC04 (conestat alfa) 及 B06AC05 (lanadelumab)；HAE 的治療藥物包含急性症狀治療及長期預防，其中與本品同樣用於急性期治療的藥物包含 pdC1-INH 中的 Berinert[®]，以及 ecallantide、conestat alfa；然而上述藥品皆未納入健保給付，也未取得台灣食品藥物管理署藥物許可證；目前台灣用於治療 HAE 急性發作的方法僅有新鮮冷凍血漿，因此本報告認為本品無合適的核價參考品。

(三)財務影響

建議者估計本品納入健保給付後，將增加健保藥費支出每年約 2,000 萬元，建議者所提財務影響之假設如下：

1. 臨床地位：

建議者認為由於目前台灣對於急性期遺傳性血管水腫的治療僅有新鮮冷凍血漿，故本品納入健保給付後未取代其他藥品，臨床地位為新增關係。

2. 目標族群推估：

根據本品仿單，適用本品患者為體內 C1 酯酶抑制劑不足的成人、青少年及 2 歲以上兒童；建議者參考台灣氣喘衛教學會 2017 年所公布之診療指引 [29]，推估台灣 HAE 盛行率約為 1/700,000，並假設各年齡層盛行率相同，以及假設 HAE 患者未來不會有顯著增加之情況，並以「中華民國人口推計數據—中推計」人口數，推估本品適用人數約為每年 34 人，其中 2 歲以下兒童及青少年共 5 人，18 歲以上成人共 29 人。

3. 用藥量推估：

建議者參考 Wilson 等人的研究 [33]，每位患者每年平均經歷 26.9 次急性發作 (attacks)，其中有 69.4% 患者未就醫，因此建議者假設有 30.6% 患者發作時會接受治療，估計每位患者每年平均發生須接受治療之發作約為 8 次 ($=26.9 \times 30.6\%$)。另參考 Floccard [34] 等人的研究，假設多數患者每次發作時約使用一劑 icatibant 即可減緩症狀，但約有 10% 患者需要第二次劑量，據此，建議者估算每人每年需使用本品 8.8 劑。此外，本品用於兒童及青少年時需依照體重給予建議劑量，然而本品 Firazyr[®] 注射器僅供單次使用，因此

每人每次治療使用劑量仍以 1 劑計算。綜上所述，建議者估計 34 名 HAE 患者每年發作次數約 272 次，每年約使用本品 299 劑。

4. 年度藥費估計：

建議者估計本品每年使用劑量約為 299 劑，並依據建議者建議給付價格計算，推估每年藥費約為 2,000 萬元。

5. 財務影響：

本品臨床地位為新增關係，因目前台灣對於急性期遺傳性血管水腫的治療僅有新鮮冷凍血漿，本品納入健保給付後不會取代其他藥品；因此年度藥費即為財務影響，約為每年增加健保支出 2,000 萬元。

本報告認為建議者所提之財務影響架構清楚且詳細說明參數假設之理由，然而 HAE 為罕見疾病，本土流行病學及相關研究資料較少，因此建議者之相關假設及推估可能具有不確定性。本報告經諮詢臨床專家後，對建議者之財務影響推估之評論及細部調整如下：

1. 臨床地位：

由於目前台灣僅有新鮮冷凍血漿可治療 HAE 患者急性症狀，因此本品納入健保給付後為新增關係。

2. 目標族群推估：

根據台灣 HAE 臨床指引[2]，截至 2019 年 5 月止台灣約有 12 個家族共 36 名經基因檢查確診為 HAE 之患者；而參考國民健康署 2019 年 4 月公布之罕見疾病個案通報統計[1]，僅有 9 名通報為 HAE 之患者。因上述兩項資料所統計之 HAE 患者數差異頗大，因此本報告認為目標族群人數之推估具有不確定性，因此本報告另進行諮詢；而依據臨床專家之意見，認為兩者差異可能原因為部分患者雖經基因檢測確診，卻無症狀或未經歷嚴重發作，因此未被通報為罕見疾病個案。另諮詢臨床專家，目前兒童及青少年患者僅佔少數，且臨床專家認為兒童發作頻率與成人相似，因此本報告未分別計算成人及 2 歲以上 18 歲以下兒童及青少年人數。

3. 用藥量推估：

根據 2018 年發佈之 HAE 國際臨床指引[4]，建議患者每次發生急性發作時皆須接受按需治療（on-demand treatment, ODT），然而經諮詢臨床專家，若發作時自覺症狀不嚴重，多數患者不會就醫接受治療；且患者發作頻率具有

不確定性，因此患者每年平均發作次數不易估計。經諮詢臨床專家，本報告估計本品使用量之方法如下：

- (1) 目前臨床上較嚴重患者皆有接受以雄激素 Danazol 進行之預防治療，然而預防治療無法完全預防 HAE 急性發作；依據國際臨床指引[4]，每位患者應至少準備 2 劑急救藥物，因此無症狀或症狀不嚴重患者，仍需估計其可能用藥量。
- (2) 臨床醫師指出目前台灣約有 30%無症狀之 HAE 患者，故假設有 25 名患者為可能發作並需藥物治療患者，而 11 名無症狀患者仍需預備急救藥物。
- (3) 根據建議者之假設，以 Wilson 等人的研究[33]進行推估，HAE 患者每人每年平均發作 8 次。
- (4) 根據 Floccard 等人之研究[34]，89%的發作事件施打一劑即可緩解症狀，而 10%的發作需要施打第二劑，1%的發作需要施打第三劑以緩解症狀。以此估算，若患者每年可能發生 8 次急性發作，則需要施打本品 8.96 劑；因本品每劑注射器僅限一次注射，故假設有症狀之 HAE 患者，每人每年需使用本品 9 劑。

根據上述假設，若有症狀之 HAE 患者每年平均發生 8 次急性發作，並估算無症狀患者所需預備用藥劑量，則未來五年本品使用量約為每年約 247 劑。

4. 年度藥費估計：

本品可經醫師評估，在經專業醫護人員的皮下注射技術相關訓練後由患者或其照顧者自行施打，其過程中可能產生成本，然而本報告僅計算本品對健保財務之影響，故不列入考慮。依據建議者建議給付價格計算，若每年使用 247 劑，年度藥費約為每年 1,600 萬元。

5. 財務影響：

由於本品臨床地位為新增關係，因此年度藥費即為財務影響，約為第一年至第五年每年增加健保支出 1,600 萬元。

6. 敏感度分析：

根據國健署罕病統計[1]，截至 2019 年 4 月止共有 9 名 HAE 患者，而臨床專家認為納入個案通報之患者可能為症狀較嚴重，已有接受預防治療之患者；因此本報告假設本品初納入健保時，僅有已納入罕病統計之嚴重個案使

用本品，而其餘患者會因本品進入市場，提高治療症狀較輕發作事件之意願，故使用本品人數將逐年提高，估計第一年至第五年使用本品人數約 9 人至 25 人。另根據臨床經驗，目前台灣症狀較嚴重之 HAE 患者因症狀發作而住院治療次數約每人每年 1 至 2 次，故假設嚴重患者每年平均發作 2 次，所需劑量約為每年 3 劑；而無症狀或不嚴重患者，則需每年 2 劑常備急救用藥；以此估計本品每年使用量約 81 劑至 97 劑，年度藥費約為第一年 530 萬至第五年 630 萬；年度藥費即為財務影響。

七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估報告對 Firazyr[®] 評估建議如下：
 - (1) 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 皆同意收載本品，用於遺傳性血管性水腫急性發作症狀治療。CADTH 及 PBAC 未說明本品是否給付於兒童患者，SMC 則同意收載本品用於治療兒童患者。
 - (2) 英國 NICE 網站尚未公布本品相關醫療科技評估報告。
 - (3) CADTH 建議本品用於中度或重度非喉部發作或急性喉部發作患者，而 PBAC 則建議使用本品患者需確診為 C1-INH 不足且需評估患者 HAE 發作時是否對患者產生風險，並且本品需由相關專科醫師開立。
2. 本報告估計本品財務影響約為每年增加健保支出 1,600 萬元；經諮詢臨床專家意見，由於 HAE 進行預防治療仍會發生急性發作，且每年發作次數因人而異，因此不易估計發作次數；臨床專家建議本品使用頻率應以患者於急性發作時有藥物可立即使用為考量；因此本報告參考專家意見進行敏感度分析，本品財務影響約為第一年增加健保支出 530 萬至第五年增加 630 萬。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署. 罕見疾病通報個案統計表 (107年5月至108年4月). <https://www.hpa.gov.tw/Pages/TopicList.aspx?nodeid=1559>. Published 2019. Accessed May 22, 2019.
2. 台灣氣喘衛教學會. 遺傳性血管性水腫台灣診療指引 (第六版). http://www.asthma-edu.org.tw/asthma/member1_b.aspx?itemID=20190513092455. Published 2019. Accessed May 22, 2019.
3. 衛生福利部國民健康署. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=43&pid=1065>. Published 2019. Accessed May 22, 2019.
4. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8): 1575-1596.
5. Malbran A, Riedl M, Ritchie B, et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clinical and experimental immunology* 2014; 177(2): 544-553.
6. 衛生福利部. Firazyr 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物審議委員會同意認定函; 2018.
7. Shire Orphan Therapies L. FIRAZYR® (icatibant) 藥品仿單. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022150s0071bl.pdf. Published 2015. Accessed May 28, 2019.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index (B06AC02). https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2018. Accessed May 28, 2019.
9. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢 (ATC: B06AC). . <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Published 2019. Accessed May 28, 2019.
10. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢. Published 2019. Accessed May 28, 2019.
11. CSL Behring GmbH. Berinert® (C1 esterase inhibitor [human]) 藥品仿單. <http://labeling.csllabehring.com/PI/US/Berinert/EN/Berinert-Prescribing-Information.pdf>. Published 2017. Accessed May 28, 2019.
12. Dyax Corp. Kalbitor® (ecallantide) 藥品仿單. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125277s0711bl.pdf. Published 2014. Accessed May 28, 2019.
13. Pharming Group N.V. Ruconest® (C1 esterase inhibitor [recombinant]) 藥品

- 仿單. <https://www.fda.gov/media/89212/download>. Published 2014. Accessed May 28, 2019.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDEC final recommendation: icatibant (Firazyr- Shire Human Genetics Therapies [Canada] Inc.) Indication: Hereditary Angioedema (Acute Attacks). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0375_Firazyr_Dec-23-14.pdf. Published 2014. Accessed May 28, 2019.
 15. PBAC. March 2012 PBAC Outcomes - Positive Recommendations: Icatibant, injection, 30 mg in 3 mL (as acetate), single use pre-filled syringe, Firazyr® Shire Australia Pty Ltd. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations>. Published 2012. Accessed May 09, 2019.
 16. PBAC. Icatibant: Injection 30 mg (as acetate)in 3 mL single use pre-filled syringe; Firazyr® . <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/icatibant-psd-july-2017>. Published 2017. Accessed May 08, 2019.
 17. PBAC. Public summary document: Icatibant, injection, 30 mg in 3 mL (as acetate), single use pre-filled syringe, Firazyr® Shire Australia Pty Ltd. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/icatibant-psd-november-2016>. Published 2016. Accessed May 09, 2019.
 18. PBAC. Public summary document: Icatibant, injection, 30 mg in 3 mL (as acetate), single use pre-filled syringe, Firazyr® Shire Australia Pty Ltd. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-07/Icatibant_FIRAZYR_Shire_PSD_7-6_2011-07_FINAL.pdf. Published 2011. Accessed May 09, 2019.
 19. PBAC. Public summary document: Icatibant, injection, 30 mg in 3 mL (as acetate), single use pre-filled syringe, Firazyr® Shire Australia Pty Ltd. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/Icatibant_FIRAZYR_Shire.pdf. Published 2010. Accessed May 09, 2019.
 20. SMC. icatibant acetate, 30mg, solution for injection in pre-filled syringe (Firazyr®) SMC No 1332/18. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3405/icatibant-acetate-firazyr-abbreviated-final-april-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed May 08, 2019.
 21. SMC. icatibant acetate, 30mg, solution for injection in pre-filled syringe (Firazyr®) SMC No 476/08. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/icatibant-firazyr-resub>

- [mission-47608/](#). Published 2012. Accessed May 08, 2019.
22. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2011; 107(6): 529-537.
 23. Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, et al. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *International archives of allergy and immunology* 2015; 168(1): 44-55.
 24. Bas M, Greve J, Hoffmann TK, et al. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy* 2013; 68(11): 1452-1459.
 25. Shire Orphan Therapies L. Subcutaneous Treatment With Icatibant for Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) (FAST2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00500656>. Published 2015. Accessed May 19, 2019.
 26. NHS Commissioning Board. Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema(Adult). <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Treatment-of-acute-attacks-in-hereditary-angiodema-adult.pdf>. Published April 2013. Accessed May 19, 2019.
 27. Blasco, A.J., et al., *Social costs of icatibant self-administration vs. health professional-administration in the treatment of hereditary angioedema in Spain*. *Health Econ Rev*, 2013. **3**(1): p. 2.
 28. Federici, C., et al., *Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients*. *BMJ Open*, 2018. **8**(7): p. e022291.
 29. 徐世達, 遺傳性血管性水腫 (HAE) 台灣診療指引簡版. 台灣氣喘衛教學會會刊, 2017(46): p. 24-28.
 30. Lumry, W.R., *Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema*. *Am J Manag Care*, 2013. **19**(7 Suppl): p. s103-10.
 31. Lei, W.T., et al., *Type I hereditary angioedema in Taiwan -- clinical, biological features and genetic study*. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2011. **29**(4): p. 327-31.
 32. Xu, Y.Y., et al., *Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: new findings and differences from other populations*. *Eur J Dermatol*, 2013.

- 23**(4): p. 500-4.
33. Wilson, D.A., et al., *Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2010. **104**(4): p. 314-320. e2.
 34. Floccard, B., et al., *An evidence-based review of the potential role of icatibant in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema type I and II*. *Core evidence*, 2012. **7**: p. 105.

附錄

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

| 資料庫 | 查詢日期 | # | 關鍵字 | 篇數 |
|--------|-----------|---|--|----|
| PubMed | 2019/5/14 | 1 | ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "hereditary angioedemas"[All Fields] OR ("hereditary"[All Fields] AND "angioedema"[All Fields]) OR "hereditary angioedema"[All Fields])) AND ("icatibant"[Supplementary Concept] OR "icatibant"[All Fields]) AND Clinical Trial, Phase III[ptyp] | 10 |
| | | 2 | ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] | 1 |
| | | 3 | ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "hereditary angioedemas"[All Fields] OR ("hereditary"[All Fields] AND "angioedema"[All Fields]) OR "hereditary angioedema"[All Fields])) AND ("icatibant"[Supplementary Concept] OR "icatibant"[All Fields]) AND systematic[sb] | 4 |
| | | 4 | HAE[All Fields] AND ("icatibant"[Supplementary Concept] OR "icatibant"[All Fields]) AND Meta-Analysis[ptyp] | 1 |

| | | | | |
|--------|------------|---|---|---|
| Embase | 2019/05/14 | 1 | ('hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema') AND icatibant:jt | 0 |
|--------|------------|---|---|---|

附錄表二 經濟文獻搜尋紀錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|---------------------|-----------|--|---------|
| Pubmed | 2019/5/10 | #1 hereditary angioedema [MeSH Terms] | 1,859 |
| | | #2 icatibant OR Firazyr [All fields] | 1,328 |
| | | #3 cost AND cost analysis [All fields] | 308,242 |
| | | #4 #1 AND #2 AND #3 | 9 |
| Embase | 2019/5/10 | #1 hereditary angioedema [All fields] | 19,667 |
| | | #2 icatibant[All fields] | 2,916 |
| | | #3 cost AND cost analysis[ti,ab] | 333,915 |
| | | #4 #1 AND #2 AND #3 | 34 |
| Cochrane Library | 2019/5/10 | #1 hereditary angioedema [ti,ab,kw] | 283 |
| | | #2 icatibant [ti,ab,kw] | 91 |
| | | #3 “cost analysis” [ti,ab,kw] | 33,275 |
| | | #4 #1 AND #2 AND #3 | 0 |