

全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書(A1)

申請首頁

藥品名稱	中 文	
	英 文	
藥 品 成 分		
製 造 藥 商 及 國 別		
申 請 品 項 數	項	<input type="checkbox"/> 多種規格 <input type="checkbox"/> 多種劑型
新 藥 類 別	<input type="checkbox"/> 新成分 <input type="checkbox"/> 新複方	<input type="checkbox"/> 新劑型 <input type="checkbox"/> 新給藥途徑
自我評估是否屬 突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥(請填寫第一項至第十項) <input type="checkbox"/> 突破創新新藥 (同上,但也必須填寫第十一項及第十二項)	

※注意事項

依據「全民健康保險藥事小組委員審議案件迴避作業要點」規定，委員對於審議案件遇有程序外接觸，足以影響案件審議者，應予迴避，若同一議案有二位委員反應有程序外接觸者，得延緩該議案之審議。

本公司申請新藥收載及核價，所提供之證明文件資料均屬實，經查與事實不符而足以影響審議之結果，情節重大者，中央健康保險局得提醫、藥專家會議重新檢討其收載及核價。

藥商(公司)名稱：

印信戳記

負 責 人：

簽章

地 址：

電 話：

聯 絡 人 姓 名：

聯 絡 人 電 話：

申 請 日 期：

年 月 日

※ 以下資料請詳細填列，部份欄位倘無法填具，請述明理由，並請依附件目錄檢附相關文件。倘申請多品項或單一品項，請自行增減欄位

一、藥品基本資料(請提供許可證影本及中、英文仿單)：

	品項 1	品項 2
藥品許可證字號	衛署 字第 號	衛署 字第 號
健保藥品代碼		
主成分及含量		
規 格 量		
申 請 價 (元) / 單 位		
衛生署許可適應症		
藥商申請健保給付 之適應症內容		
許可證有效期限		

藥理 分類	AHFS 碼及名稱	
	WHO/ATC 碼及 名 稱	
劑 型 / 包 裝 型 態		
有 無 主 成 分 專 利		<input type="checkbox"/> 有(請提供證明並續填寫以下各欄) <input type="checkbox"/> 無(以下免填)
專 利 權 人		
第 一 個 取 得 主 成 分 專 利 之 國 別		<input type="checkbox"/> 台灣 <input type="checkbox"/> 美 <input type="checkbox"/> 英 <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> 加拿大 <input type="checkbox"/> 比利時 <input type="checkbox"/> 法 <input type="checkbox"/> 德 <input type="checkbox"/> 瑞士 <input type="checkbox"/> 瑞典 <input type="checkbox"/> 澳大利亞 <input type="checkbox"/> 其他： 申請日：_____年____月____日 專利號：_____
主成分中華民國專利期間		自_____年____月____日至_____年____月____日 證書號碼：_____
衛生署發予許可證時附 帶之條件或追蹤事項		

二、申請藥品相關資料：

(一)用法用量

1、每日劑量：(1)一般劑量：_____

(2)最大劑量：_____

2、藥費(以申請價計算)：(1)每_____日：_____

(2)單一療程：_____

(3)慢性病 28 日：_____

3、一般劑量、用法(對象、年齡或肝腎損傷時劑量用法之調整)：

(二)藥物作用機轉(請摘要說明並提供資料出處)

(三)藥物動力學與藥效學(請摘要說明並提供資料出處)

(四)藥品不良反應/發生率及治療禁忌(請摘要說明並提供資料出處)

(五)警語及使用注意事項

(六)藥品交互作用資訊(請簡述)

(七)製劑特色(劑型、含量、投藥途徑、頻率、方便性、賦型劑、製程)

三、核價/療效參考品相關資訊

(若申請多品項或有多項參考品，每一品項請填一份或自行增加欄位)

	申請藥品	參考品
商品名/劑型		
成分/含量		
賦形劑		
衛生署適應症		
健保局 給付規定	/	
ATC分類七碼		
主要副作用及 發生率		
劑量療程		
療效相等之 估計劑量		
申請價或參考 品現行健保支		
申請藥品或參 考品每日藥費		
資料來源		
參考品選取理由 (請打勾，文獻請另列於附件目錄十三)		
	具直接比較試驗(head-to-head comparison)	
	具間接比較試驗(indirect comparison)	
	為該類疾病現行最常用之治療用藥	
	為該類疾病現行最佳常用藥品	
	相同適應症	
	其他，請說明：	

四、參考國藥價資料

(若申請多品項或有多項參考品，每一品項請填一份或自行增加欄位)

國名	匯率	申請藥品該國			參考品 1		
		名稱	包裝規格	藥價	名稱	包裝規格	藥價
美國				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
英國				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
日本				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
德國				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
法國				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
比利時				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
加拿大				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
瑞士				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
瑞典				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
澳洲				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
原產國				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：
其他國家				外幣：			外幣：
				台幣：			台幣：

註 1：請檢附相關證明文件資料影印本

註 2：依受理日期保險人公告之匯率換算

五、本品於國外最新之給付規定(請列表說明，並附相關資料，無者免填)

國 別	給 付 規 定

六、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料

請說明該臨床試驗是否為針對國內種族特異性及安全性之研發及其規模，若無於國內實施種族特異性及安全性臨床試驗，則此節可以略過。文獻影本附於附件目錄八。

七、國內實施藥物經濟學研究資料

若無於國內實施藥物經濟學研究，則此節可以略過。文獻影本附於附件目錄九。

八、英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估(HTA)資料

請以中文摘述英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估(HTA)報告，無者免填。文獻影本附於附件目錄十。

九、經濟效益評估文獻摘述

非申請突破創新新藥之藥品(包含 2A 與 2B 兩類新藥)，若有國內外相關經濟評估研究文獻，請摘述其研究方法及結果。文獻影本附於附件目錄十一。若申請藥品屬於第一類突破創新新藥者，此節可以略過。

十、新藥申請藥費之財務衝擊分析資料(必填)

請預估新藥納入健保五年內，每年對健保可能造成之財務衝擊。

年 度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
新藥年度藥費預估 (I)					
現有治療被取代所 節省之藥費預估 (II)					
新藥年度藥費財務 衝擊預估 (I) - (II)					

註 1：請將試算說明與資料參考來源附於附件目錄十二。

註 2：新藥財務衝擊之預估方式不限，建議可依據填表說明一之「第十節 新藥申請藥費之財務衝擊分析」進行試算。

註 3：若新藥納入健保給付後可能導致其他醫療費用的節省，請另外詳細說明

※若自我評估申請藥品屬突破創新新藥時，請額外提供第十一節資料（以證明其療效顯著優於現行已收載之藥品）以及第十二節資料（以說明其國內外成本效益數據）。

十一、證明突破創新新藥之療效顯著性

若自我評估申請藥品屬突破創新新藥時，請於本節以系統性文獻回顧的方法學進行文獻搜尋，並選擇以直接比較（Direct Comparison）或間接比較（Indirect Comparison）的方式以證明申請藥品療效顯著優於現行已收載之藥品。引用之文獻全文，請依編號列於附件目錄十三內。

本節內容至少包括執行摘要（executive summary）與相對療效評估兩大部份。「執行摘要」部份請說明本節所進行的整個相對療效評估的思路邏輯以及執行步驟；而「相對療效評估」的部份，則請說明本藥品如何利用系統性文獻回顧方法學以及執行模式（即直接比較或間接比較），證明所欲申請藥品之療效或安全性顯著優於現行已收載之藥品。

可依申請藥品的個別狀況，選擇依照「填表說明」部份的建議內容，亦或是自行決定本節內容之呈現方式，惟仍須注意以系統性文獻回顧的方法學以及直接比較（Direct Comparison）或間接比較（Indirect Comparison）的方式進行整個相對療效評估的過程。

此處需要注意的地方是，如果申請藥品的適應症不只一個時，請針對每項適應症做一套上述評估步驟，即分別分析表列每一個適應症的療效顯著性，以利評估。

十二、突破創新新藥之國內外成本效益數據摘要與整合

若自我評估申請藥品屬突破創新新藥時，請儘量收集現有已發表的經濟評估文獻，不限定方法學標準也不限定經濟評估文章的篇數，並於本節摘要呈現各篇文獻的做法與結果。引用之文獻全文，請依編號列於附件目錄十三內。

全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書

附件目錄

標有星號為必檢附之資料

★一、藥品許可證正、反面影印本-----	第	頁
★二、藥品中、英文仿單-----	第	頁
三、主成分之專利資訊資料-----	第	頁
★四、申請藥品相關文獻資料-----	第	頁
★五、核價/療效參考品相關文獻資料-----	第	頁
六、本品與參考品十國藥價資料-----	第	頁
七、本品於國外之給付規定資料-----	第	頁
八、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料-----	第	頁
九、國內實施藥物經濟學研究資料-----	第	頁
十、英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估(HTA)資料-----	第	頁
十一、經濟效益評估文獻全文影本(第二類新藥)-----	第	頁
★十二、財務衝擊估算資料(第一、二類新藥)-----	第	頁
十三、療效與經濟效益評估文獻全文影本(第一類新藥)---	第	頁
十四、其他-----	第	頁

全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書

填表說明

一、第十節「新藥申請藥費之財務衝擊分析資料」之試算可參考下列說明

(一)請以過去兩年資料說明現有治療的市場規模 (現有治療包括前述所有參考品，可依健保資料或其他市場調查資料)

		資料參考來源及說明
依流行病學資料評估符合申請新藥適應症相同診斷的病人數(一年)	人	
以上人數當中現在已接受現有治療的病人數(每年)	人	
上述現有治療一年之藥物費用	元	

(二)在新藥沒有納入健保的狀況下，請推估現有治療未來五年的市場規模

年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
每年總藥費預估(元)					

(三)請根據臨床使用定位，申請新藥與現有治療的關係，(以下三種狀況擇一)

- (一)、**取代**現有治療：新申請藥品與現有已給付藥品治療相同病人群、相同嚴重程度、為相同的臨床使用定位，新申請藥品與已給付藥品臨床上只須擇一使用就可以。造成的財務衝擊為新藥與現有治療費用的差異。
(若為此項請一併填寫**第一部份**及**第二部份**以利比較)

(二)、**搭配**現有藥物作為**合併**治療：新申請藥品與當前使用的治療須搭配合併同時使用。將產生新的額外財務衝擊。
(若為此項請填寫**第一部份**，第二部份總費用 0)

(三)、做為現有治療的**救援**：新申請藥品使用在當前沒有其他積極治療方法或現有治療失效/失敗(loss of effect / fail)、病人無法耐受(intolerant)、病人為現有治療使用禁忌者(contraindication)時。將產生新的額外財務衝擊。
(若為此項請填寫**第一部份**，第二部份總費用 0)

第一部份、估算「申請新藥」五年內，每年所需總費用

		資料參考來源			
(a)每位病人一個月藥物費用	元/月				
(b)病人延續使用該治療的期間	月				
給付開始，每年使用該申請藥品的病人數預估					
年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
(c)該年度新開始使用申請藥品病人數					
該年度使用申請藥品病人年數 (含新開始、延續前年度使用者， 但不含當年不再使用者)					
(I) 一年總費用預估					

說明：(a)每位病人一個月所需藥物費用：請依照新藥臨床治療療程換算成平均每一個月費用。

(b)病人使用該治療的期間：請依照臨床資料估計病人使用藥物期間的平均值或中位數，例如 disease free survival、progression free survival、life expectancy；急性病只需一次治療者可以用 1 次代入。

(c)每年開始治療病人數：可考慮以下因素，台灣流行病學病人數的增加或減少，市場佔有率，新申請藥品使用量的成長。此處所做假設應明確描述出來並解釋其合理性。

第二部分、估算「現有治療」因申請新藥開始給付後被取代所節省之費用
無此部分者(II)一年費用預估請填入 0

		資料參考來源			
(d)每位病人一個月藥物費用	元/月				
(e)病人延續使用該治療的期間	月				
每年度現有治療被取代病人數 等同(c)					
年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
(II) 一年總費用預估					

說明：(d)每位病人一個月所需藥物費用：請計算出各種現有治療混合後 (the current treatment mix)，依臨床治療療程換算成平均每一個月的費用。計算方式請以各種現有治療平均每個月的費用，以目前市場佔有率加權平均後求出。

(e)病人使用該治療的期間：請依照臨床資料估計病人使用藥物期間的平均值或中位數，例如 disease free survival、progression free survival、life expectancy；急性病只需一次治療者可以用 1 次代入。

第三部分、財務衝擊分析結果(必填)

無第二部份可取代節省之費用者，(II)的部分以 0 代替，財務衝擊總結等於(I)

年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
年度藥費財務衝擊總結 = (I) - (II)					

第四部份、敏感度分析(選填)

請就可能變動因素預估年度財務衝擊，不限一項，請依需要複製下表條列說明

變動因素	變動範圍說明				
	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
年度財務衝擊					

二、第十一節 「證明突破創新新藥之療效顯著性」

本節主要目的是呈現申請藥品的相對療效與安全性等方面的評估結果，共分為七大部份。11.0 是寫出所進行相對療效評估的執行摘要。11.1 部份是希望將所有納入分析的研究文獻以摘要方式呈現重點，藉以評估各篇文獻品質與呈現研究結果。11.2 部份是將所有納入分析的研究文獻結果以表格方式呈現，以方便所有文獻結果之比較，而能全面性瞭解治療效果。11.3 部份，如果選擇以直接比較方式呈現申請藥品之療效，則此部份進行統合分析。如果選擇以間接比較方式呈現申請藥品之療效，也於此部份進行間接比較分析。11.4 部份是呈現其他類型支持性研究文獻的證據。11.5 的部份則是希望能特別針對申請藥品在安全性方面問題進行相對證據的討論。11.6 部份則做整體結果之討論與結論，此部份主要希望可以一個綜合性的方式，對所申請藥品在相對療效及安全性等方面做出結論。

本節是希望能將所有與申請藥品相關之研究文獻，以建議的流程和順序完成送審資料的準備。因此，請在開始進行直接或間接比較分析之前，先參考第 13~14 頁圖 11.0.1 及 11.0.2，對整個執行過程有一個初步的瞭解。同時，根據所欲完成之分析步驟，完成文件一相對療效評估執行摘要的填寫。之後，再參考下列說明中所建議的文件順序，逐步完成整個流程。

- 文件一、相對療效評估執行摘要（詳見填表說明 11.0）
- 文件二、文獻篩選流程圖（詳見填表說明 11.1.2）
- 文件三、納入分析的文獻列表編號（詳見填表說明 11.1.3）
- 文件四、各篇文獻之摘要內容（詳見填表說明 11.1.4）
- 文件五、表格整合（詳見填表說明 11.2）
- 文件六、統合分析或間接比較之過程及結果（詳見填表說明 11.3.1 與 11.3.2）
- 文件七、其他支持性證據（詳見填表說明 11.4）
- 文件八、藥物安全性方面的討論（詳見填表說明 11.5）
- 文件九、討論及結論（詳見填表說明 11.6）
- 文獻全文影本（請依「文獻編號」順序排序，列於附件目錄十二）

如眾所周知，在比較某些治療藥物的相對療效時，一個設計良好的隨機分派臨床試驗能夠提供最令人信服的估計。然而，許多的治療藥物目前並不存在與其主要對照品的直接比較隨機分派臨床試驗，或者提出本申請當時還沒有直接比較臨床試驗研究結果。因此，當沒有直接比較的證據或者是證據不充分的時候，我們可以試著進行一個間接比較分析以估計申請藥品與主要對照品之間的相對療效大小。在搜尋過程中，如果沒有發現屬於直接比較的文獻，請於「相對療效評估執行摘要」的部份先明確寫出已經進行的直接比較文獻搜尋步驟，再描述間接比較之流程。

在證明申請新藥之療效顯著性時，無論所欲進行的分析方式為直接比較抑或是間接比較，請掌握以下主要精神：

- (1)執行直接比較分析時，應以系統性方式進行文獻回顧，統合各研究數據時注意同質性假設是否存在。
- (2)執行間接比較分析時，為避免一般常發生的分析偏差情形，所有納入分析的臨床試驗，應儘量注意符合以下三項重要假設：同質性假設（homogeneity assumption），相似性假設（similarity assumption），一致性假設（consistency assumption）。

11.0 相對療效評估執行摘要

為讓評估者能清楚了解相對療效評估的執行步驟，首先請在此處依據 PICOS 格式摘要說明下列各項資訊，並明確寫出已進行的直接比較文獻搜尋步驟，若缺乏，再描述間接比較之流程。最後做直接/間接比較療效顯著性分析結果之摘要說明。

1. 申請藥品所治療的病患群，或稱適應症或給付條件（population）。
2. 申請藥品之治療劑量/用法/療程（intervention）。除此之外，請將申請藥品未來進入市場以後，在該疾病的整個治療流程中的角色定位，即 place in therapy，給予清楚地描述。
3. 文件中建議的療效對照品（comparator），及選擇該藥品的原因。無論進行直接比較分析或是間接比較分析，療效對照品的選擇邏輯，可以參考下面之建議。

選擇療效對照參考品之邏輯

1. 界定新申請藥品的治療目標病人群。
(衛生署核可適應症、廠商申請給付條件、排除 off label use)
2. 這目標病人群目前使用的健保給付藥品有那些？
(健保已給付藥品，這些藥品是否有給付規定，這些藥品的給付規定與新申請藥品的使用目標使否有差異)
3. 剔除依規定使用條件不同的藥品後，剩下來的都是合理的比較品。若沒有完全相同的適應症描述，則以類似適應症當做參考。
4. 上述比較品項目眾多的時候再考慮以下選擇條件
 - 4.1 相同或比較近似的 ATC 前五碼類別(原則上以同藥理作用或是同治療類別之藥品為選取對象)
 - 4.2 有執行直接比較臨床試驗（head-to-head comparison）之藥品
 - 4.3 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品
 - 4.4 目前臨床治療指引建議的首選
 - 4.5 其他考量因素

4. 報告中之主要療效測量指標（outcome），並說明其合適性。（視情形測量指標可不只一項；如選擇替代性指標做為主要療效測量指標，請說明合適性。）
5. 所有納入評估的臨床試驗文獻，其試驗設計與方法（methods）。

6. 請詳細說明本送審資料中評估申請藥品療效之做法，擬以直接比較或間接比較方式進行、總共包含多少篇納入彙整分析的文獻。若採間接比較方式進行，請說明原因，包括簡述之前已經執行直接比較文獻搜尋的過程。最後請說明所選定的共同參考品，並繪出申請藥品、主要對照品、共同參考品之間的關係圖。下列關係圖為一範例。

(A) 共同參考品數目 = 1 時

申請藥品 A

主要對照品 B

共同參考品 C

申請藥品、主要對照品以及共同參考品之間的關係

A vs. C; C vs. B 或

A—C	C—B
-----	-----

(B) 共同參考品數目 > 1 時

申請藥品 A

主要對照品 B

共同參考品一 C

共同參考品二 D

申請藥品、主要對照品以及共同參考品之間的關係

A vs. C; C vs. D; D vs. B 或

A—C	C—D	D—B
-----	-----	-----

7. 直接/間接比較療效顯著性分析結果之摘要說明。

圖 11.0.1 執行直接比較 (direct comparison) 分析之流程圖

A : 申請藥品 B : 主要對照品

步驟	文件	填表說明
針對申請藥品，選定主要對照藥品 B		
↓		
進行申請藥品與主要對照藥品之直接比較相關文獻搜尋		11.1.1
↓		
繪出篩選文獻的流程圖，列入	文件二	11.1.2
↓		
將擬納入分析的文獻予以編號，列入	文件三	11.1.3
↓		
完成各篇文獻之摘要內容，列入	文件四	11.1.4
↓		
將所有搜集到的數據以表格方式整合於	文件五	11.2
↓		
進行統合分析，過程與結果呈現於	文件六	11.3.1
↓		
如果有其他支持性證據，請呈現證據與分析結果於 (如果沒有其他支持性證據，此步驟可略過)	文件七	11.4
↓		
藥物安全性方面的討論，結果呈現於	文件八	11.5
↓		
討論與結論	文件九	11.6

圖 11.0.2 執行間接比較 (indirect comparison) 分析之流程圖

A : 申請藥品 B : 主要對照品 C : 共同參考品一 D : 共同參考品二

步驟	填表說明
針對申請藥品，選定主要對照藥品 B	
↓	
進行直接比較文獻搜尋過程 (已在總結摘要部份呈現)	
↓	
文獻搜尋結果發現無法進行直接比較，決定執行間接比較	
↙	
共同參考品數目 = 1 (A vs. C; C vs. B)	共同參考品數目 > 1 (A vs. C; C vs. D; D vs. B)
繪出申請藥品、主要對照品、共同參考品之間的關係圖，列入「總結摘要」部份呈現	
↓	↓
進行 A vs. C; C vs. B 的間接比較文獻搜尋、繪出篩選文獻圖並列入文件二	進行 A vs. C; C vs. D; D vs. B 的間接比較文獻搜尋、為每一對比較繪出個別的流程圖並列入文件二
↓	11.1.2
將擬納入分析的文獻予以編號，列入	文件三 11.1.3
↓	
完成各篇文獻之摘要內容，列入	文件四 11.1.4
↓	
將所有搜集到的數據以表格方式整合於	文件五 11.2
↓	
進行間接比較，過程與結果呈現於	文件六 11.3.2
↓	
如果有其他支持性證據，請呈現證據與分析結果於 (如果沒有其他支持性證據，此步驟可略過)	文件七 11.4
↓	
藥物安全性方面的討論，結果呈現於	文件八 11.5
↓	
討論與結論	文件九 11.6

11.1 主要臨床研究之摘要

本節主要是希望能將所有納入分析的研究文獻以摘要的方式，讓評估者可以快速地对這些文獻有一個初步地瞭解。正向、負向及無統計差異之試驗結果都可以呈現。若沒有直接比較的文獻，請明確寫出已經進行的搜尋步驟再執行間接比較之流程。需要注意的地方是，在下列各步驟說明過程中所使用的表格僅為建議的格式，可依申請藥品之個別情況調整表格格式。

11.1.1 文獻搜尋

請描述運用哪些搜尋策略(search strategies)查詢到所有隨機分派臨床試驗之文獻，以利評估者能在最短的時間內，以相同的方式搜尋並得到相同的搜尋結果。搜尋策略的內容，建議至少包括搜尋的資料庫為何、搜尋開始的日期、全部搜尋的時程、搜尋時所使用的字串等資訊。所採用搜尋方法必須呈現公平性與公正性，建議採用系統性回顧之標準方法學，至少查詢 PubMed 及 Cochrane Library。建議以 PICOS 作為搜尋條件，即搜尋符合具有申請新藥給付條件的主要適應症、有直接比較新藥與主要對照藥品、同時病人群符合新藥將來會治療群體的研究文獻。

若採用系統性回顧沒有搜尋到相關的直接比較性隨機分派臨床試驗，則必須擴大文件的搜尋條件範圍，以確認出所有隨機分派試驗可用來做申請藥品和其重要對照藥品之間接比較。此時的納入條件須擴大，讓包含共同參考品(common reference)的所有臨床隨機分派試驗都能容納進來。此共同參考品(C)是指一種藥品或安慰劑治療，有與所申請新藥(A)或主要對照品(B)在不同試驗中比較過(A vs. C, C vs. B)。由於無法事先確定共同參考品是哪一個藥，在個別搜尋申請藥品以及主要對照藥品在相同適應症或治療病人群的所有隨機分派臨床試驗後，才可能找出共同參考品。

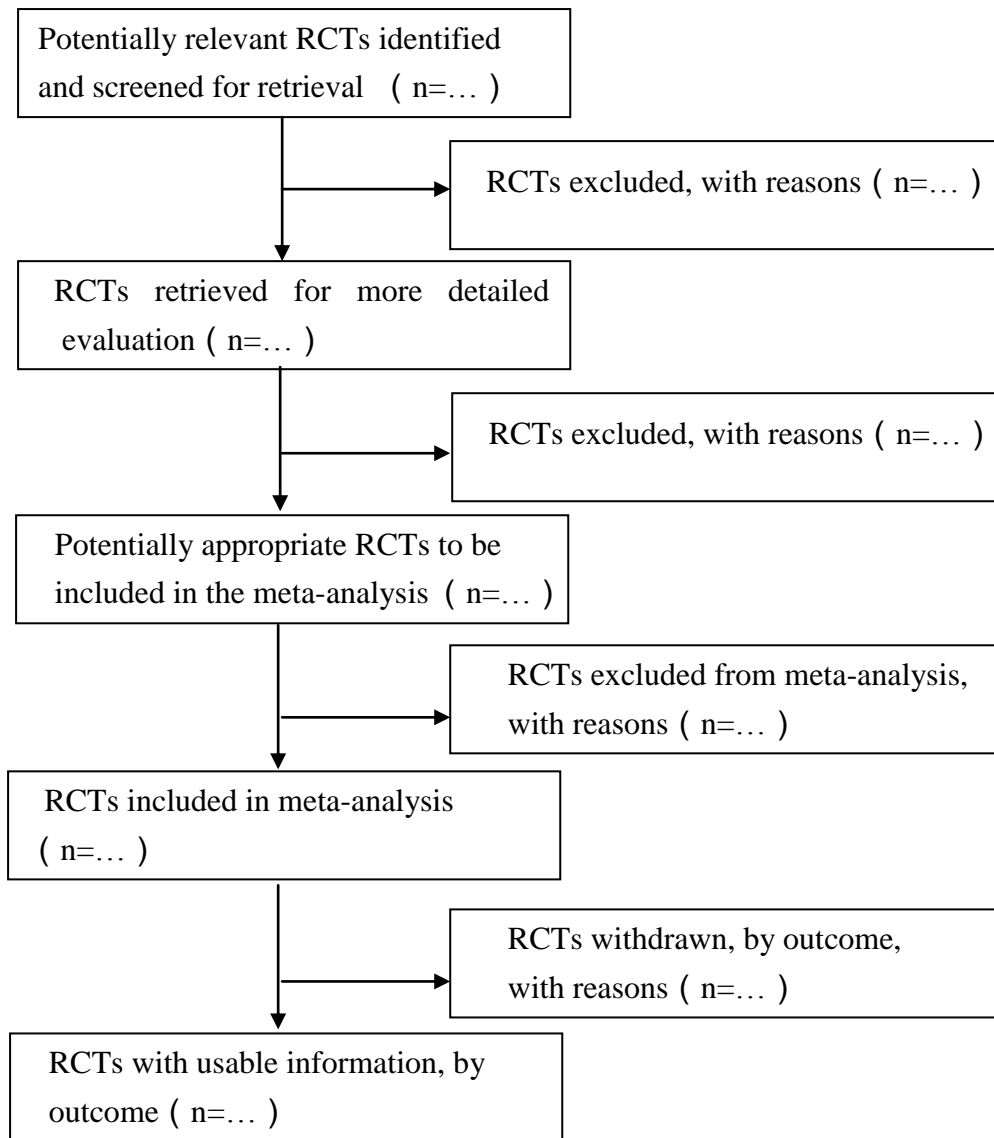
11.1.2 繪出篩選文獻的流程圖

當完成文獻搜尋後，如果決定進行直接比較分析，請繪製篩選文獻的流程圖，以說明先前所進行的文獻搜尋步驟，並將之列入文件二。流程圖的形式可以參考第 17 頁圖 11.1.2.1 的範例，或根據個別情況自行調整。

另外，如果完成文獻搜尋後，決定進行間接比較分析，則請依共同參考品的數目多寡，為每一對比較繪製個別的篩選文獻流程圖。舉例來說，如果有兩個共同參考品 C、D，則 A vs. C 有一個流程圖，C vs. D 有一個流程圖，D vs. B 有一個流程圖。同樣地，請為此間接比較分析繪製篩選文獻的流程圖，並將之列入文件二。流程圖形式可以參考 16 頁圖 11.1.2.1 的範例，或根據個別情況自行調整。

圖 11.1.2.1 文獻篩選流程圖（範例）

（無論執行直接比較分析抑或是間接比較分析，請將篩選研究文獻的過程，以流程圖的方式呈現出來。建議以 QUOROM 或者是 PRISMA 的格式呈現。需要注意的地方是，如果選擇執行間接比較分析，當共同參考品數目大於一個時，請為每一對比較分別繪出其相對應的文獻篩選流程圖。舉例來說，如果有兩個共同參考品 C、D，則 A vs.C 有一個流程圖，C vs. D 有一個流程圖，D vs.B 有一個流程圖。）



Progress through the stages of a meta-analysis for RCTs*

* David Moher, Deborah J Cook, Susan Eastwood et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: QUOROM statement. Lancet 1999; 354: 1896-900

11.1.3 文獻編號

請將擬納入分析的研究文獻依其用途歸類編號，並列入文件三。如果文獻搜尋以及文獻篩選的過程已經完成，您可以將所有欲納入分析的研究文獻，依用途分類並依第 17 頁表 11.1.3.1 範例的建議，分別表列這些文獻的相關資訊。例如用於「統合分析」章節的研究文獻歸一類，用於「其他支持性證據」的其他類型研究文獻歸一類。值得注意的地方是，您可以自行選擇依「文獻編號」或者是「作者年代」的方式來整理這些研究文獻，唯兩種文獻編號方式，僅能選擇其中一種使用。如果採用文獻

編號的方式，請按序號一直編列下去，如表 11.1.3.1 所示。如果選擇使用「作者年代」方式分類者，則無此限。另一方面，如果有同一篇文獻會同時使用在兩個不同的章節，如「統合分析」與「藥物安全性方面的討論」，則請分別在「統合分析」與「藥物安全性方面的討論」兩處同時表列該篇文獻的相關資訊，但請勿重複編號，請統一使用一個文獻編號，使用「作者年代」方式分類者，則不在此限。

表 11.1.3.1 文獻整理表（範例）

（請將文獻依用途分類，並以一致的格式表列，以下的範例是以 NEJM 格式為例。請注意，所有的研究文獻雖然依用途不同而予以分開，但是，在文獻編號的部份，則仍請按序號一直編列下去。如果欲採用以「作者年代」的方式表列各相關文獻，則僅需依用途去分類，將各類文獻分開呈現即可。）

所有用於「統合分析」章節的研究文獻

文獻編號/作者年代	出 處
1/作者年代	Thomas T. Tsai, Brahmajee K. Nallamothu, Abhiram Prasad et al. A Change of Heart. N Engl J Med 2009;361:1010-6.
2/作者年代	
3/作者年代	

所有用於「其他支持性證據」章節的研究文獻

文獻編號/作者年代	出 處
4/作者年代	
5/作者年代	
6/作者年代	

所有用於「藥物安全性方面的討論」章節的研究文獻

文獻編號/作者年代	出 處
7/作者年代	
8/作者年代	
9/作者年代	

11.1.4 文獻摘要

本節主要針對隨機分派臨床試驗，包括(1)國內查驗登記用之樞紐性隨機分派對照臨床試驗(pivotal trials)報告；(2)其他已發表之隨機分派對照臨床試驗(randomized controlled trials, RCTs)文獻；(3)其他未發表之隨機分派對照臨床試驗報告，建議依下列 8 項建議（包含 PICOS 與文獻品質等部份），依序將各篇臨床研究的研究設計與結果以清楚、簡潔的形態寫成摘要並列入文件四。這裡需要注意的地方是，無論進行直接或間接比較，各篇研究文獻都需要完成一份文獻摘要。摘要內容請以中文書寫。在完成摘要後，請依文獻編號順序，將各篇文獻摘要次第排入文件四中。文獻全文影本則請依文獻編號順序列入附件目錄十三。除此之外，如果欲進行間接比較分析時，建議將文獻可比較性的資訊，依照第 18 頁表 11.1.4.1 的形式填寫清楚。再者，由於進行間接比較時，各隨機分派試驗之間的異質性，例如病患特質、試驗執行的時間及地點等因素，可能會造成最終分析的偏差，因此，在實際進行比較之前，應確定各隨機分派試驗間是否可以相互比較以及產生異質性的可能因素。當試驗間出現明顯差異時，建議針對此一情形給予說明，使得評估者可以對於所有納入研究

文獻異質性的問題有一個清楚的了解。

建議摘要內容可包括下列項目之描述：

- (1) 臨床試驗之文獻編號；
- (2) P (participants)：受試者納入與排除條件；研究樣本之特性(各組開始人數、人口學特性、疾病嚴重度、共病情形<co-morbidities>，各組完成研究樣本數)，研究進行前，試驗組與控制組參與者之特質的分布是否有差異，若有差異，請說明差異處；服藥配合度之結果，以及退出試驗的人數比例與主要原因；
- (3) I (intervention)：各組治療劑量、用法與療程，各組除了介入治療外，是否有其他會造成兩組治療差異之因素？若有，請說明；
- (4) C (comparison)：試驗中，對照組所給予的藥物，即療效對照品 (comparator) 為何；
- (5) O (outcome)：主要及次要臨床療效測量指標，應說明相對應之測量時間點、測量方式；(詳細測量結果、差異大小及統計顯著性等資料請於 11.2 節部份呈現)
- (6) S (methods)：臨床試驗設計，請說明包括隨機分派(randomization)、隱匿(concealment)和遮盲(blinding)的過程；病患追蹤的流程(如：採用 Intent-to-treat 模式，退出者是否有追蹤且追蹤多久?)，追蹤期限是多久；
- (7) 研究品質的判斷：請簡單描述判斷依據為何(例如，若選擇 SIGN 50 做為評估工具，則註明此一情形，並說明簡要評估結果將以 ++, +, - 等方式呈現之)。建議將較詳細之描述性討論置於此小節，屬於簡要評估結果之 ++, +, - 等符號，則在表 11.2.2 「研究結果療效之比較資訊」處呈現。詳細之 SIGN 50-section 1、2、3 評估表可附於本摘要後；
- (8) 本臨床試驗結果的外推性描述。

表 11.1.4.1 文獻可比較性 (適用於間接比較分析時) (範例)

發表文獻*	文獻編號	簡要描述	可比較性及原因**
共同參考品一			
申請藥品			
作者 年代	文獻編號	研究主題	是/否，原因
作者 年代	文獻編號	研究主題	是/否，原因
主要對照藥品			
作者 年代	文獻編號	研究主題	是/否，原因
共同參考品二			
...			

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

*同一臨床試驗若發表文獻有二篇以上，應全數列出；但於進行統合分析時，請注意避免分析偏差的產生。

**某臨床試驗不適合做間接比較的原因，建議從以下各點開始考慮：(1) 試驗的品質問題，(2) 試驗的病患特質及試驗環境問題，(3) 試驗所用的藥物劑量、用法、療程等問題，(4) 試驗的療效結果測量的議題等。

11.2 所有證據以整合表格陳列，列出申請新藥與對照藥品臨床研究的結果

將有做直接比較臨床研究之文獻整理出需要資訊，以數據整合表格方式做摘要。表 11.2.1 及表 11.2.2 為表格格式的一種範例。如果選擇進行間接比較分析，除了建議以表 11.2.1 及表 11.2.2 呈現研究結果之外，另外可依表 11.2.3 的範例，填寫相關數據資料。這裡需要注意的地方是，您可依情況調整表格格式，以期能以最好的方式呈現研究結果，並請將整理完成的表格呈現於文件五。

表 11.2.1、臨床研究之設計與病人資訊比較（範例）

文獻編號/ 作者年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數		
		收納病人總數	試驗組治療方法*	實際治療/收納
				對照組治療方法*

*若有 2 組以上，請自行加“列”。

表 11.2.2、研究結果療效之比較資訊（範例）

文獻編號/ 作者年代*	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)**	次要療效與數值 (95% CI)**	不良事件 及 發生率 ***	研究品質	備註

* 可以納入分析文獻的數量多寡，自行選擇以“文獻編號”或“作者年代”方式標示各篇文獻。

** 次要療效與數值可呈現不只一項，依申請藥品之需求，可選擇僅列一項或者自行延伸表格。

*** 可依申請藥品之需求，決定不良事件及發生率的呈現方式，即可於此處簡要呈現結果，亦可於 11.5 節以描述性的方式詳細呈現結果。

表 11.2.3 執行間接比較之隨機試驗的摘要(範例)

文獻編號/ 作者年代*	申請藥品	共同參考品				主要對照藥品
		安慰劑	藥品 C	藥品 D	藥品 E	
試驗 1/ 作者年代	劑量/用法	安慰劑	—	—	—	—
試驗 2/ 作者年代	劑量/用法	安慰劑	—	—	—	—
試驗 3/ 作者年代	—	安慰劑	—	—	—	劑量/用法
試驗 4/ 作者年代	—	安慰劑	劑量/用法	—	—	—
試驗 5/ 作者年代	—	—	劑量/用法	劑量/用法	—	—
試驗 6/ 作者年代	—	—	—	劑量/用法	劑量/用法	—
試驗 7/ 作者年代	—	—	—	—	劑量/用法	劑量/用法

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

* 可以納入分析文獻的數量多寡，自行選擇以“文獻編號”或“作者年代”方式標示各篇文獻。

11.3 直接比較之統合分析或各隨機臨床分派試驗之間接比較

本節主要的目的是將所有搜集到的研究結果做一個綜合性的整理與分析，分為 11.3.1 直接比較之統合分析與 11.3.2 間接比較兩部份。無論以何種方式進行分析，請將最終整理完成的結果呈現於文件六。

11.3.1 直接比較之統合分析

在進行過系統性文獻回顧及摘要、相關療效資訊列表之後，如果各研究經評估具有同質性，則請利用合適的統計方法，將各個研究的療效結果統合成一個數值及其信賴區間，即「統合分析」。

建議以圖表方式呈現結果，例如：

(1) 二元性的結果測量(dichotomous outcomes)：

表 11.3.1.1、二元性研究結果療效之直接比較資訊（以相對危險性 relative risk 為例）

文獻編號/作者年代	申請藥品組	主要參考品組	Forest plot	相對危險性 RR (95% CI)
試驗 1/作者年代	n_1/N_1^* (%)	n_2/N_2^* (%)		
試驗 2/作者年代				
Pooled result from random effect model				
Chi-square (Q) for heterogeneity: $P=$ I^2 statistic with 95% uncertainty level =				

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

*: n:發生某事件（如 response、cure 等）的人數；N: 該組總人數

表 11.3.1.2、二元性研究結果療效之直接比較資訊（以相差危險性 risk difference 為例）

文獻編號/作者年代	申請藥品組	主要參考品組	Forest plot	相差危險性 RD (95% CI)
試驗 1/作者年代	n_1/N_1^* (%)	n_2/N_2^* (%)		
試驗 2/作者年代				
Pooled result from random effect model				
Chi-square (Q) for heterogeneity: $P=$ I^2 statistic with 95% uncertainty level =				

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

*: n:發生某事件（如 response、cure 等）的人數；N: 該組總人數

(2) 連續變項的結果測量(continuous data)：

表 11.3.1.3、研究結果療效（連續變項）之直接比較資訊（以兩組平均值差異為例）

文獻編號/ 作者年代	申請藥品組		主要參考品組		Forest plot	平均值差異** mean difference (95% CI)
試驗 1/ 作者年代	n_1/N_1^* (%)	Mean ₁ (SD ₁)	n_2/N_2^* (%)	Mean ₂ (SD ₂)		
試驗 2/ 作者年代						
Pooled result from random effect model						
Chi-square (<i>Q</i>) for heterogeneity: $P=$ I^2 statistic with 95% uncertainty level =						

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

*: n:有報告結果數值的人數；N: 該組總人數

**：此處可以是兩組某指標數值的平均值差異、或各組某指標數值改變(change)的平均值差

(3) 序位變項或類別變項：

可以先試著如同上述連續變項的方式進行分析，或徵詢統計專家的意見，視個案情形選擇合適的方式。

(4) 存活資料(time-to-event)：

請視資料的完整性，及各研究之間的可比性等，徵詢統計專家的意見，選擇合適的方式將資料整合。如果指標是 Hazard Ratio，則建議可以採用下表的方式呈現

表 11.3.1.4

文獻編號/作者年代	Hazard ratio (95% CI)	Log rank <i>P</i> -value
試驗 1/作者年代		
試驗 2/作者年代		
Pooled		-----

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

11.3.2 各隨機分派臨床試驗之間接比較

建議可依下列步驟進行分析，第 22 頁表 11.3.2.1 為呈現分析結果的一個範例：

- (1) 評估在同一個共同參考品之下，各隨機分派臨床試驗療效結果是否有重要差異。這過程也算是探討可比較性，理想上，在類似病患給予相同之共同參考品治療，使用類似之療效結果測量應該有類似的結果數值。
- (2) 若資料性質符合條件，接下來請以間接比較方式計算出申請藥品與主要對照品間療效比較的結果（建議參考加拿大 CADTH 所發布的間接比較方法學，

及 indirect treatment comparison <ITC>統計軟體以 Bucher 方法計算)；並盡可能以下列方式呈現結果：

- (a)二元性的結果測量(dichotomous outcomes)：各隨機試驗之申請藥品與共同參考品或對照品與共同參考品，結果以相對危險(relative risk)及其 95%信賴區間呈現。
 - (b)存活分析的測量結果(time-to-event outcomes)：各隨機試驗之結果以危險性比例(hazard ratio)及其 95%信賴區間表示。
 - (c)當在相同之共同參考品之下有多個隨機臨床試驗時，應使用隨機效果模式(random effects model)分別整合申請藥品與共同參考品的治療效果，以及對照藥品與共同參考品的治療效果之相對危險(或危險比例)及其 95%信賴區間。
 - (d)計算間接比較效果預估值(indirect estimate of effect)時，以相對危險之比例(或風險比例之比例)及其 95%信賴區間表示。
- (3) 在效果強度(magnitude of effect)及其 95%信賴區間的計算，若採用另外方法量化間接比較之結果時，須清楚記錄其做法與參考來源。隨機臨床試驗之間接比較結果的呈現方式，可參考表 11.3.2.1。
 - (4) 若適當，可再考慮先前認為不太能比較的臨床試驗(主要因為受試者特質或使用劑量而被排除者)，若加入後對間接比較結果的影響。

表 11.3.2.1 摘要隨機分派臨床試驗之間接比較結果 (範例)

文獻編號/ 作者年代	申請藥品之臨床試驗			主要對照藥之臨床試驗			間接比較 之效果 ^c RR (95%CI)
	治療效果 ^a RR (95%CI)	申請藥品 n with effect/N (%)	共同參考 品 n with effect/N (%)	共同參考 品 n with effect/N (%)	對照品 n with effect/N (%)	治療效果 ^b RR (95%CI)	
試驗 1/ 作者年代							—
試驗 2/ 作者年代							—
							—
Pooled ^d		—	—	—	—		

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

CI：confidence interval；n：number with event；N：number in group；RR：relative risk

a：proposed drug over common reference b：main comparator over common reference

c：inferred as proposed drug over main comparator d：pooled using the random effects model

11.4 其他支持性證據的呈現

比較所申請新藥與主要對照藥品之間在療效上的差異時，證據力最強的是直接比較臨床試驗(head-to-head trial)研究。如果在搜尋過程中發現申請藥品有下列所示其他類型的研究文獻，請在本節以描述性方式呈現各個文獻之研究背景、方法、過程以及結果等內容，並將相關證據與分析結果呈現於文件七。同時，請在附件目錄十三附上所引

用每篇文章的影本。

- (1)系統性回顧(systematic reviews)或統合分析(meta-analyses)。應特別重視所分析文章的納入與排除條件、以及主要的療效指標；
- (2)前瞻性效果試驗(large sample prospective effectiveness trials)；
- (3)以健康相關生活品質為主要療效之前瞻性研究。這些研究所使用之測量工具應有之前的研究證實其信度與效度；
- (4)較高品質之世代研究(cohort studies)或病例對照研究(case-control studies)。

11.5 藥物安全性方面的討論

本節主要希望能將與申請藥品安全性相關之問題在此部份單獨呈現。請以最適當的形式進行討論，無論選擇以描述性、表格或其他形式呈現研究問題與結果，都非常歡迎。請將討論結果呈現於文件八。同時，請在附件目錄十三附上所引用文章的影本。

11.6 討論與結論

本節的目的，除了希望能扼要敘述所有與申請藥品相關之研究結果外，更期待可以一個綜合性的方式去討論關於申請藥品的療效以及安全性等方面的問題（risk/benefit balance），以證明申請藥品的療效顯著優於現行已收載之藥品，應獲得突破創新新藥給付。

在結論部份，應對申請藥品與主要對照藥品之間的療效比較做總結。依據臨床評估的結果，以最能表現申請藥品療效或安全性結果的方式呈現，譬如說：申請藥品在相對療效和相對安全性等方面，優於對照藥品。這可以用下表的形式來呈現。

請將討論的結果與結論呈現於文件九。

表 11.6.1 申請藥品與對照藥品之相對療效與安全性的分類（範例）

相對安全性	相對療效			
	較差	不確定	不差於	優於
較差				
不確定				
不差於				
優於				

本表格引用自 Australian Government Department of Health and Ageing “Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.2)”

三、第十二節「國內外成本效益數據摘要與整合」

請在此節開始部分先總結說明所收集新藥經濟評估文獻的重要研究發現。這一節強調儘量收集現有已發表的經濟評估文獻，因此，不會限定方法學標準也不限定經濟評估文章的篇數。但健保局與 HTA 小組會依據分析文章執行與報告內容書寫之標準，來判斷每一篇的品質與效度。

針對下列(1)~(5)類別的經濟評估文獻，用下列建議的摘要內容寫成摘要呈現。由於新藥品與主要對照藥品間的直接比較臨床試驗能夠提供最佳的比較實證，因此經濟評估也優

先考慮參照此類研究中與主要對照藥品比較之成本效益分析結果，並優先選擇採用實際最終療效結果(final outcomes)的研究，其次才考慮參照使用替代療效指標(surrogate endpoint)的研究。當研究結果的推論需引用部分假設或資料有不確定性(例如研究結果的信賴區間很寬，或是研究中各次族群的分析結果不一致)存在時，應進行敏感度分析並詳細描述，以釐清這些假設與不確定性資料對結果的推論所可能發生的可能差別，並對能否應用到台灣病人群的情形給予意見。在附件內，附上所討論或引用每篇文章的影本。

- (1) 前瞻性成本-有效性試驗(Prospective cost-efficacy trials)；
- (2) 經濟模式研究(Economic modeling studies)；
- (3) 相關成本效益研究(Cost minimization, cost-benefit, cost-consequence)；
- (4) 橫斷性或回溯性成本分析，治療形態分析，或經濟評估(Cross-sectional or retrospective costing studies, treatment pattern studies or economic evaluations)；
- (5) 系統回顧性經濟分析文章(Systematic review economic articles)。

請注意，請將本節所有相關資料以及引用的文獻以下列順序整理。

文件一、納入分析的文獻列表編號（可參考第 17 頁表 11.1.3.1 的格式）

文件二、各篇文獻之摘要內容

文獻全文影本（請依「文獻編號」順序排列，全文列於附件目錄十三中）