



格立得植入劑 (Gliadel Wafer)

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 | Gliadel Wafer | 成分 | Carmustine |
| 建議者 | 百博生技有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 百博生技有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 每一片含可生物分解的聚酸酐共聚合物 192.3 毫克及雙氯乙基亞硝脲素 (carmustine = 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea or BCNU) 7.7 毫克。植入劑/8 片盒裝。 | | |
| 主管機關許可適應症 | 作為新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma) 之手術與放射治療輔助； 作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | <p>依據建議者函送健保署的《全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書》申請「作為新診斷與復發性之惡性神經膠質瘤手術與放射治療輔助」。</p> <p><u>查驗中心註：本案建議藥品之適應症僅限於「復發性多形性神經膠母細胞瘤」，廠商建議給付適應症「復發性之惡性神經膠質瘤」超過許可適應症範圍，以下評估內容依許可適應症執行。</u></p> <p>依據建議者在 2014 年 7 月 3 日函送健保署未具文號的函文，說明為申請：</p> <p>(1) 作為新診斷的惡性神經膠質瘤病人的手術與放射治療輔助；作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助。</p> <p>(2) Gliadel Wafer 與 temozolomide 准予合併使用於「新診斷的惡性神經膠質瘤」病患。</p> <p>查驗中心註：經查與本案建議適應症相近的診斷碼，包括腦部惡性腫瘤 (ICD-9-CM code 為 191.9, ICD-10-CM code 為 C71.9)。</p> | | |
| 建議健保給付條件 | <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____ | | |
| 建議療程 | 每一片 Gliadel® Wafer 含 carmustine 7.7 mg，手術植入八片等於投與劑量 61.6 mg。一般建議劑量，於腦癌摘除手術後所造成的腔室內植入 GLIADEL® Wafer 八片，如果空間不足以植入八片，則盡可能地多植入些。目前尚無單次手術植入 GLIADEL® Wafer 八片以上的臨床經驗，因此不建議這麼做。 | | |

| | |
|-----------------|---|
| 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 type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 <u>BICNU (carmustine (BCNU)) 100MG</u> ，藥品代碼 B006292255 從民國 84 年 3 月 1 日起開始給付（衛署藥輸字第 006292 號已於 94 年 6 月 3 日因未展延而註銷），藥品代碼 X000042255 從民國 90 年 3 月 1 日起開始給付，給付價格為 1,800 元。 此外，格立得植入劑（Gliadel® Wafer，carmustine 7.7 mg，百博生技有限公司）曾於 100 年 2 月 1 日到 102 年 9 月 30 日間獲健保收載，支付價介於 36,636 元/片（100 年 2 月 1 日起）到 27,627 元/片（102 年 1 月 1 日起）。 |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若審議認定不為第一類新藥，則查驗中心綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因素，雖然 temozolomide 的給付範圍與本案建議藥品訴求略有不同，但仍建議以 temozolomide 為最相近的核價參考品選項，而 bevacizumab 亦為可能的核價參考品選項之一。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證係經系統性文獻蒐尋之結果：(1). 查無 carmustine wafer 合併 temozolomide 使用於新診斷惡性神經膠質瘤的系統性文獻回顧或隨機分派對照臨床試驗；(2). 共查獲 3 篇系統性文獻回顧之文獻，有 2 篇文獻為分析 carmustine wafer 用於新診斷或復發性高度惡性神經膠質瘤的療效（Hart 2011 和 Perry 2007 研究），1 篇文獻分析 carmustine wafer 之安全性（Sabel 2008 研究）；(3). 前述 3 篇系統性文獻回顧的文獻皆引用 2 項以新診斷病人群為受試者的隨機分派對照臨床試驗（Valtonen 1997 試驗和 Westphal 2003 試驗），以及 1 項以復發性病人群為受試者的隨機分派對照試驗（Brem 1995 試驗）。

1. Hart 2011 研究：系統性文獻回顧與統合分析

此為一項 Cochrane Library 的系統性文獻回顧，旨在評估 Gliadel® wafer 於初次診斷與復發性的高度惡性神經膠質瘤（high-grade malignant glioma）之治療效果，主要的治療處置是手術切除併植入 carmustine wafer 至腫瘤切除後之腔室，比較措施

為手術切除併植入 placebo wafer 至腫瘤切除後之腔室或沒有植入 wafer。主要評估之療效指標為存活期。經過條件篩選有 3 項臨床試驗符合收錄標準。

- Valtonen 1997 研究：此試驗是一前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，以新診斷之高度惡性神經膠質瘤病人為受試者，病人以區段 (block) 大小為 4 的方式隨機分派為接受 carmustine wafers 或 placebo wafers，試驗期間僅納入 32 位病人。主要療效指標為術後至死亡的時間，並針對其中 27 位第 4 級神經膠質瘤進行次族群分析。
- Westphal 2003 研究：此試驗為一前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗。以新診斷之高度惡性神經膠質瘤病人為受試者，240 位病人經手術間病理診斷確認為惡性神經膠質瘤後，以醫療中心內區段大小為 4 的方式分層隨機分派為接受 carmustine wafers 或 placebo wafers，追蹤至少 12 個月，最長 30 個月。主要療效指標為以治療意向方式分析最後 1 位病人納入後 12 個月的整體存活期，此外亦就多形性膠質母細胞瘤的次族群進行整體存活期分析。
- Brem 1995 試驗是一前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗。以復發的惡性神經膠質瘤病人為受試者，222 位病人以機構分層隨機分派為接受 carmustine wafers 或 placebo wafers，主要療效指標是以治療意向方式 (ITT) 分析植入 wafers 後的存活期。
- 新診斷病人群的統合分析 (納入 2 項隨機分派對照試驗，Valtonen 1997 和 Westphal 2003)，經固定效應模式分析，顯示 carmustine wafer 治療相較於 placebo wafer 治療的死亡風險比(hazard ration, HR) 為 0.65 (95% 信賴區間: 0.48~0.86); 隨機效應模式分析則顯示兩組的死亡風險比為 0.49 (95%信賴區間: 0.19~1.23)。
- 在復發病人群部分 (僅有 1 項隨機分派對照試驗數據，Brem 1995)，顯示 carmustine wafer 治療相較於 placebo wafer 治療並沒有較多的存活獲益，死亡風險比為 0.83 (95%信賴區間: 0.62~1.10)。

2. Perry 2007 研究：此為一項系統性文獻回顧，目的在評估 carmustine wafer 治療新診斷或復發性惡性神經膠質瘤之安全性與療效。惟 Perry 2007 研究僅敘述性說明各研究的個別分析結果，並未進行統合分析。

3. Sabel 2008 研究

為一項系統性文獻回顧，目的在評估手術切除併 carmustine wafer 植入的安全性。共彙整 3 項隨機分派對照臨床試驗和 21 項非第三期臨床試驗有關新診斷和復發性病人群的不良事件發生率。

- 新診斷病人群在隨機分派對照臨床試驗顯示 carmustine wafer 治療顯著較

placebo wafer 治療有較高的病人比率發生顱內高壓 ($p = 0.019$)。其餘不良事件發生率相當，carmustine wafer 治療常見的不良事件包括癲癇發作、腦水腫、傷口癒合異常、深部靜脈栓塞等。針對非第三期臨床試驗研究彙整的不良事件顯示比隨機分派對照臨床試驗有較少的趨勢。

- 復發性病人群在隨機分派對照臨床試驗顯示 carmustine wafer 治療顯著較 placebo wafer 治療有較高的病人比率發生傷口癒合異常 ($p < 0.005$)。其餘不良事件發生率相當，比新診斷病人群不良事件的發生率有減少的趨勢，常見的不良事件包括癲癇發作、傷口癒合異常。針對非第三期臨床試驗研究彙整的不良事件發生率，除傷口癒合異常的發生率 (15.5%) 仍偏高外，其餘不良事件顯示比隨機分派對照臨床試驗有較少的趨勢。

四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效果研究結果可供參考。

六、 財務衝擊：廠商依目標病人群、健保給付規定提供各情境的分析結果，估計 carmustine 植入劑納入健保的前五年，逐年年度藥費的上限介於 6,900 萬元到 7,400 萬元間，逐年預算衝擊的上限介於 1,000 萬元到 1,200 萬元間。查驗中心依健保申報資料統計結果，並調整誤植或高度不確定的假設，則敏感度分析結果如下：

1. 在新發病人群中，年度藥費可能介於 6,800 萬元到 7,300 萬元間，預算衝擊依給付規定而異：若僅准予單用 carmustine 植入劑，則預算衝擊介於-5,400 萬元到-5,900 萬元間(藥費節省)；若准予併用 carmustine 植入劑與 temozolomide，則預算衝擊等同年度藥費。
2. 在復發病人群中，年度藥費可能介於 1,800 萬元到 1,900 萬元間，預算衝擊依治療現況與給付規定而異：若病人在原給付情境中使用 temozolomide，且給付規定明訂復發後不得併用 temozolomide，則預算衝擊介於 1,200 萬元到 1,300 萬元間；若病人在原給付情境中使用 bevacizumab，且給付規定明訂復發後不得併用 bevacizumab，則預算衝擊介於-1,500 萬元到-1,600 萬元間(藥費節省)；惟若准予先、後併用 carmustine 植入劑與現有治療選項 (temozolomide 或 bevacizumab)，則預算衝擊等同年度藥費。

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 | 格立得植入劑 | 帝盟多膠囊等藥品 | 癌思停注射劑 |
| 主成分/含量 | carmustine/7.7 mg/片 | temozolomide/5 mg, 20 mg, 100 mg/粒 | Bevacizumab/100 mg/小瓶 |
| 劑型/包裝 | 植入劑/8 片盒裝 | 膠囊劑/玻璃瓶裝 | 注射劑/小瓶裝 |
| WHO/ATC 碼 | L01AD01 | L01AX03 | L01XC07 |
| 主管機關許可適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 作為新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma) 之手術與放射治療輔助； 2. 作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助。 | <p>新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射治療同步進行，然後作為輔助性治療。</p> <p>給予標準治療後復發性或惡化之惡性神經膠質瘤，例如多形神經膠母細胞瘤或退行性星狀細胞瘤。</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. 轉移性大腸直腸癌（內文略）； 2. 轉移性乳癌（內文略）； 3. 惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤 Avastin 單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 Temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤 (Glioblastoma Multiforme)復發之成人患者。 4. 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌（內文略）。 |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | <p>（請參見附錄一）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 經手術或放射線治療後復發之下列病人： <ol style="list-style-type: none"> (1) 退行性星狀細胞瘤 (AA-anaplastic astrocytoma) | <p>（請參見附錄一）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 轉移性大腸或直腸癌（內文略） 2. 惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：單獨 |

| | | | |
|-----------|--|---|--|
| | | <p>(2)多形神經膠母細胞瘤(GBM -Glioblastoma multiforme)</p> <p>(3)退行性寡樹突膠質細胞瘤(anaplastic oligodendroglioma)</p> <p>2.新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射線治療同步進行，然後作為輔助性治療。</p> <p>3.需經事前審查核准後使用。</p> <p>4.若用於退行性寡樹突膠質細胞瘤，每日最大劑量 200mg/m²。每次申請事前審查之療程以三個月為限，再次申請時需附上治療後相關臨床評估資料並檢附 MRI 或 CT 檢查，若復發之惡性膠質細胞瘤有惡化之證據，則必須停止使用。</p> | <p>使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤 (Glioblastoma multiforme)復發之成人患者。</p> <p>3.本藥須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</p> |
| 健保給付價 | 擬訂中 | <p>研發廠藥品藥價</p> <p>216 元/5 mg</p> <p>838 元/20 mg</p> <p>3,983 元/100 mg</p> | 9,125 元/小瓶 |
| 仿單建議劑量與用法 | 每一片 Gliadel® Wafer 含 carmustine 7.7 mg，手術植入八片等於投與劑量 61.6 mg。一般建議劑量，於腦癌摘除手術後所 | <p>(請參見附錄二)</p> <p>1. 新診斷的多形神經膠母細胞瘤的成年病人</p> <p><u>1.1 同步治療期</u></p> <p>每療程 42 天，每天 75 mg/</p> | <p>建議劑量是靜脈輸注給予 10 毫克/公斤(體重)，每兩週一次；或 15 毫克/公斤(體重)，每三週一次。</p> <p>建議應持續以 Avastin</p> |

| | | | |
|--|---|---|-----------------------|
| | <p>造成的腔室內植入 Gliadel® Wafer 八片，如果空間不足以植入八片，則盡可能地多植入些。目前尚無單次手術植入 Gliadel® Wafer 八片以上的臨床經驗，因此不建議這麼做。</p> | <p>m^2BSA，與放射治療(60 Gy，分成 30 次投予)同步進行，接著給予六個療程的輔助治療。</p> <p>符合全數條件者，同步治療期可延長到 49 天：絕對嗜中性白血球計數大於等於每公升十五億個 ($1.5 \times 10^9/L$)，血小板計數大於等於每公升一千億個 ($100 \times 10^9/L$)，以及通用毒性標準 (CTC) 的非血液學毒性小於等於第一級 (除了禿髮、噁心、嘔吐以外)。</p> <p>治療期間每週須測量一次全血球計數。同步治療期間應根據表一的血液學和非血液學毒性標準，中斷或停止投予 TEMODAL。</p> <p><u>1.2 輔助治療期</u></p> <p>同步治療期之後四週，再給予六個療程的輔助性治療。</p> <p>第一個 (輔助性) 療程的劑量是 TEMODAL 口服 $150 \text{ mg}/m^2$BSA，每天一次，投予五天，接著二十三天不用服藥。</p> <p>開始第二個療程時，如果第一個療程的 CTC 非血液學毒性小於等於第二級 (除了禿髮、噁心、嘔吐以外)，絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 大於等於每公升十五億個 ($1.5 \times 10^9/L$)，血小板計數大於等於每公升一千億個 ($100 \times 10^9/L$)，便可將治療劑量增加為每天 $200 \text{ mg}/m^2$BSA。</p> <p>如果劑量在第二個療程沒有增加，以後的療程就不應該增加劑量。</p> <p>以後每個療程最初五天的劑量要保持在每天 $200 \text{ mg}/m^2$BSA，除非毒性出</p> | <p>治療至潛在疾病發生惡化為止。</p> |
|--|---|---|-----------------------|

| | | | |
|-----------|------|--|--|
| | | <p>現。</p> <p>輔助性治療期間，應該根據表二和表三來降低劑量。</p> <p>在治療期間，第二十二天（投予第一次 TEMODAL 劑量的二十一天後）要測量全血球計數。應該根據表三來降低 TEMODAL 的劑量或停藥。</p> <p>2. 患有復發性或進行性神經膠質瘤的成人</p> <p>先前未曾接受過化學治療的病人：每二十八天為一個療程，投予五天，每天一次，口服 TEMODAL 200 mg/m² BSA。</p> <p>先前接受過化學治療的病人：在第一個療程投予初始劑量 TEMODAL 每天 150 mg/m² BSA，在第二個療程的第一天，如果絕對嗜中性白血球計數大於等於每公升十五億個 (1.5×10⁹/L)，而且血小板計數大於等於每公升一千億個 (100×10⁹/L)，便可將治療劑量增加為每天 200 mg/m² BSA。</p> <p>TEMODAL 的劑量調整應依據取決於最低絕對嗜中性白血球計數和血小板計數之毒性。</p> | |
| 療程 | 每次手術 | 每療程 | 每療程 |
| 每療程 花費 | 擬訂中 | <p>假設病人 BSA 約為 1.6 m²，則</p> <p>1. 新診斷的多形神經膠母細胞瘤的成年病人：</p> <p>同步治療期 75 mg/m²，約</p> | <p>假設病人體重約為 70 kg，則</p> <p>每兩週一個療程，每個療程建議劑量 10 mg/kg，約為 700 mg，每療程藥費 63,875 元。</p> |

| | | | |
|---|--|---|---|
| | | <p>為 120 mg/day，每日藥費 4,821 元，42 天到 49 天，療程藥費 202,482 元到 236,229 元。</p> <p>輔助治療期 150 mg/m² 到 200 mg/m²，約為 240 mg/day 到 320 mg/day，每日藥費 9,642 元到 12,787 元，5 天，療程藥費 48,210 元到 69,935 元，六個療程，輔助治療期藥費 289,260 元到 367,885 元^{註1}。</p> <p>2. 患有復發性或進行性神經膠質瘤的成人</p> <p>150 mg/m² 到 200 mg/m²，約為 240 mg/day 到 320 mg/day，每日藥費 9,642 元到 12,787 元，5 天，療程藥費 48,210 元到 69,935 元。</p> | |
| 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： | | | |
| <p>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。</p> <p>註1：輔助治療期藥費的下限，是以 1.6 m²、150 mg/m²、每個療程 5 天，六個療程估計之；而上限值是以 1.6 m²，第一個療程 150 mg/m²，其後五個療程 200 mg/m²，每個療程 5 天。</p> | | | |

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) | 至民國 103 年 7 月 4 日止查無資料。 |
| PBAC (澳洲) | <p>新診斷：民國 94 年 11 月會議通過限制性給付 Gliadel[®] (carmustine 7.7 mg, 8 片) 於新診斷的多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme) 以作為手術與放射治療的輔助(限制 carmustine wafer 和 temozolomide 不可先後申請使用。最大給付量 1 次, 不可重複申請)。民國 95 年 12 月 1 日修正為「在初次手術當下疑似 (suspected) 或確診 (confirmed) 為多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme)」。民國 95 年 3 月 PBAC 不推薦收載 carmustine implants 用於「高度惡性的神經膠質瘤」。</p> <p>復發性：不推薦收載。</p> |
| NICE (英國) | <p>新診斷：民國 96 年 6 月公布推薦 carmustine implants 可做為治療新診斷高度惡性 glioma 病人的治療選擇, 且這些病人腫瘤的切除範圍必須至少高達 90% 或以上; 此外 carmustine implants 的治療只能在專業醫療中心執行, 以及必須在神經外科專家的督導下執行, 這些神經外科專家需有至少 50% 的臨床治療活動是在神經腫瘤外科方面, 醫療專家們應該是多個專科團隊以便能夠在術前確定病人最大的可能切除範圍, 可透過磁振攝影在術前協助辨識病人最大的可切除範圍, 在術中可利用影像定位技術, 例如神經導航系統來幫助達到最大的切除範圍; carmustine implants 不推薦用於新診斷高度惡性 glioma 的病人且腫瘤切除大小不足 90% 者。指引未就 temozolomide 和 carmustine implants 的治療順序形成建議。</p> <p>復發性：民國 97 年 6 月公布因許可證持有廠商未提供證據, 故無法針對復發性多形性神經膠母細胞瘤形成指引建議。</p> |

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫, 於 2014 年 4 月併入 CADTH；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【格立得植入劑】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 103 年 8 月 8 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

原發性腦部腫瘤包含良性與惡性腫瘤。惡性腫瘤通常成長快速，會侵襲健康的腦組織，甚至侵犯脊髓，但罕見擴散至身體其他部位。原發性腦腫瘤有許多類型，主要是依據細胞組織類型或在腦部生長的位置而命名[1]，以神經組織發生病變的神經膠質瘤（glioma）最常見，約占原發性腦腫瘤的 45%，其次為腦膜瘤（meningioma）約占 25% [2]，其他原發性腦腫瘤包括垂體腺瘤（pituitary adenoma）、神經鞘瘤（Schwannoma）及其他先天性腫瘤或血管瘤則占極少數。

世界衛生組織（World Health Organization, WHO）將中樞神經系統的腫瘤依據細胞來源分為星狀細胞(astrocytes)或寡樹突膠質細胞(oligodendrocytes)的腫瘤；依據細胞組織學特徵區分為四級，通常第 I 和第 II 級通稱為低度惡性（low-grade），第 III 和第 IV 級通稱為高度惡性（high-grade）[3,4]：

- 第 I 級：病灶的增殖性低，散生性，具有手術切除治癒的可能性。
- 第 II 級：病灶呈現浸潤，有絲分裂活動慢，局部治療後復發的機會比第 I 級高。
- 第 III 級：病灶具惡性組織學證據，如非典型細胞核（nuclear atypia），

有絲分裂活動增加，有未分化組織與浸潤能力。

- 第 IV 級：有絲分裂活躍，病灶多處壞死，進展快速，有致死性。

神經膠質瘤(glioma)包含星狀細胞瘤 (astrocytoma)、寡樹突膠質細胞瘤 (oligodendroglioma) 與室管膜瘤 (ependymoma)。惡性神經膠質瘤(malignant glioma)則包含 WHO 第 III 級的退行性星狀細胞瘤(anaplastic astrocytoma)、混合退行性寡星狀細胞瘤(mixed anaplastic oligoastrocytoma)與退行性寡樹突膠質細胞瘤(anaplastic oligodendroglioma)，以及 WHO 第 IV 級的多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) [4]。膠質母細胞瘤是致命的腫瘤，大約只有三分之一的病人能活 1 年，5 年存活率不到 5%[5]。

根據腫瘤的大小、部位、浸潤的程度，中樞神經系統腫瘤可能會引發病人頭痛、噁心、嘔吐、水腫、癲癇 (seizure)、內分泌失調 (endocrinopathy)、疲憊、精神障礙、血栓栓塞 (thromboembolism)、視覺障礙、說話與語言能力受損、認知障礙、功能性能力受損等併發症，進而影響病人的生活品質[5, 7]。治療處置需要結合跨領域專家如神經內外科、放射治療科、腫瘤科、或神經放射科等醫師，以擬定適合病人的治療計劃[5]。原發性腦瘤的治療通常需要考量組織學和腦腫瘤的解剖位置[8]，外科手術可以協助確認診斷、緩解顱內壓增高或壓迫之症狀、增加存活率、減少類固醇用量，手術後分次體外放射線治療 (external-beam radiation therapy, EBRT) 是高度惡性神經膠質瘤的標準輔助治療，合併化學放射治療 (chemoradiation) 對染色體缺少 1p 和 19q 的退行性寡樹突膠質細胞瘤以及非老年之膠質母細胞瘤是較新的治療方式[4,5]。對某些罹患高度惡性神經膠質瘤病人而言，可嘗試於手術切除腫瘤之後植入 carmustine 藥片合併術後體外放射線治療 (external-beam radiation therapy, EBRT) [8]。

國際上相關臨床診療指引包括 2014 年歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)發表針對 high-grade glioma 的診療指引[4]，以及 2014 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 公告 Version 1.2014 版本之診療指引[5]。以下僅摘述 NCCN 在中樞神經系統腫瘤診療指引中提出幾點相關建議[5]：

1. 針對懷疑高度惡性神經膠質瘤的第一線治療為手術切除，若術中冷凍切片檢查確診為高度惡性神經膠質細胞瘤，植入 carmustine 藥片可為治療選擇[推薦強度 2B^a]。

^a NCCN categories of Evidence and Consensus[5]:

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

2. 針對染色體同時缺少 1p 和 19q 的退行性寡樹突膠質細胞瘤 (anaplastic oligodendoglioma) 和退行性寡星狀細胞瘤 (anaplastic oligoastrocytoma) 的輔助治療為分次 EBRT 併先導性 (neoadjuvant) 或輔助性 (adjuvant) PCV 化學治療 (即 lomustine 併 procarbazine 併 vincristine) [推薦強度 1], 或分次 EBRT 併 temozolomide 化學治療, 或施以 PCV 或 temozolomide 化學治療[推薦強度 2B]。而針對染色體僅缺少 1p 或 19q, 或皆未缺少之 anaplastic oligodendoglioma、anaplastic oligoastrocytoma 和 anaplastic astrocytoma 病人, 輔助治療為 EBRT[推薦強度 1], 或 EBRT 併 temozolomide 化學治療, 或以 PCV 或 temozolomide 的化學治療。若病人體能狀態 <60 分, 則予寡分次放射治療 (hypofractionated radiotherapy)、PCV 或 temozolomide 化學治療[推薦強度 2B]、或採緩和醫療或最佳支持療法。
3. 針對膠質母細胞瘤(glioblastoma)術後輔助治療的選擇, 需要依據病人的體能狀態(performance status, PS)和年齡判斷。柯氏體能狀態(Karnofsky PS) $\geq 60^b$ 分, 且年齡 ≤ 70 歲者, 分次 EBRT 同時併輔助性 temozolomide 是推薦首選[推薦強度 1]; 年齡 > 70 歲者的治療選擇包括分次 EBRT 合併 temozolomide[推薦強度 2A]、寡分次放射治療[推薦強度 1]、化學治療併延遲放射治療 (deferred radiotherapy), 若病人有 MGMT^c 甲基化情形, 化學治療藥品應為 temozolomide; 若病人 Karnofsky PS <60^b 分, 治療選擇包括分次 EBRT、或化學治療、或採緩和醫療或最佳支持療法。
4. 局部腫瘤復發時, 再切除可合併或不合併 carmustine 藥片植入, 切除後或不適合切除與體能狀況不佳者, 應採取緩和醫療或最佳支持療法, 若體能狀態適合, 應給予全身性化學治療, 若先前放射線治療達到良好反應, 可考慮再次放射線治療[推薦強度 2B], 若病人是膠質母細胞瘤復發可考慮以電位治療 (electric field therapy) 作為治療替代選擇[推薦強度 3]; 對於瀰漫性或多處復發病灶, 治療選擇有 1. 體能不佳的病人採緩和醫療或最佳支持療法, 2. 全身性化學治療, 3. 手術緩解腫瘤效果, 或 4. 膠質母細胞瘤病人可考慮電位治療[推薦強度 3]。
5. 膠質母細胞瘤的輔助性化學治療為 temozolomide; 復發或救援性化學治療除 temozolomide 外, 尚有 bevacizumab、bevacizumab 合併化學治療藥品 (如 irinotecan、lomustine/carmustine、temozolomide、carboplatin [carboplatin 的推薦強度 2B])、lomustine 或 carmustine、PCV 處方、cyclophosphamide[推薦強度 2B]、含鉑處方。

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

^b NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2014 中, GLIO-3 頁面之流程圖示 KPS 以 ≥ 60 或 <60 區分, 然於 MS-11 頁面之文中敘述 KPS 乃以 ≥ 70 或 <70 區分。

^c MGMT, methylguanine-methyltransferase (甲基鳥嘌呤甲基轉移酶)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Gliadel[®] wafer 的設計將亞硝尿素類的 carmustine 釋放至腦癌摘除手術後所造成的腔室內，當藥品被置於水溶性的腦腔內，共聚合物中的酸酐鍵被水解，釋放出 carmustine 並擴散至周邊腦組織，藉由對去氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)及核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)的烷基化作用而發揮抗惡性腫瘤作用[9]。Carmustine 的 ATC 分類碼為 L01AD01，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ antineoplastic agents/ alkylating agents/nitrosoureas 類別[10]。相較於植入劑型，carmustine 的乾粉注射劑^d已在 2005 年 6 月因未展延而逾期註銷。

ATC 分類同屬 L01AD 尚有其他 6 種成分：lomustine(L01AD02)^e、semustine(L01AD03)、streptozocin(L01AD04)、fotemustine(L01AD05)、nimustine(L01AD06)、ranimustine(L01AD07)，其中 semustine、streptozocin、fotemustine、ranimustine 於我國未上市，lomustine^f雖於我國曾經上市，然在 2000 年之前皆已註銷，nimustine^g雖亦曾於我國上市，惟 2004 年之前亦皆已註銷[11]。

參考 NCCN 指引針對高度惡性神經膠質瘤或膠質母細胞瘤建議的相關非手術或非放射線治療，包括 PCV 處方(lomustine 併 procarbazine 併 vincristine)、temozolomide、bevacizumab、或 cyclophosphamide、irinotecan、或 carboplatin，經搜尋《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》平台，其中 lomustine 和 procarbazine^h皆已註銷，irinotecanⁱ和 carboplatin^j無相關適應症，其餘 temozolomide、bevacizumab、或 cyclophosphamide 的許可適應症與健保給付規定請參見表三。

^d Carmustine 乾粉注射劑型於我國衛生主管機關許可適應症為「單獨使用時為緩解藥劑、與其他化學療劑併用時、主治腦瘤、多發性骨髓瘤、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤」。

^e 括弧內為 ATC 分類碼。

^f Lomustine 於我國衛生主管機關許可適應症包括「單獨使用時作為緩解藥劑、與其他化學療劑併用時主治腦瘤、何杰金氏疾病」或「治抗惡性腫瘤」或「腦瘤：原發之轉移性已接受過外科及放射線治療、何杰金氏病：作為二度治療」。

^g Nimustine 於我國衛生主管機關許可適應症包括「腦腫瘍、消化器癌(胃癌、肝癌、結腸癌、直腸癌)肺癌惡性淋巴腫瘤、慢性白血病等疾患、自覺或他覺症狀之緩解」。

^h Procarbazine 於我國衛生主管機關許可適應症包括「抗癌細胞」。已於 1998 年之前註銷。

ⁱ Irinotecan 於我國衛生主管機關許可適應症為「晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有表皮生長因子接受體(EGFR)表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物」。

^j Carboplatin 於我國衛生主管機關許可適應症為「卵巢癌」。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品許可適應症與給付條件

| ATC 分類碼 成分名[10] | 我國許可適應症[11] | 劑型 [11] | 單位含量 [11] | 健保現行給付條件[12, 13] |
|-------------------------|--|---|--|--|
| L01AD01 Carmustine | (1 項產品) 作為新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma) 之手術與放射治療輔助; 作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助。 | 200 植入劑 | 7.7 mg/wafer | 健保曾經在 2011 年 2 月 1 日收載 carmustine 植入劑 (Gliadel Wafer), 給付條件為: 1. 作為復發性多形神經膠母細胞瘤病人的手術輔助, 且不得與 temozolomide 併用。 2. 需經事前審查核准後使用。 |
| L01AX03 Temozolomide | (16 項產品) 新診斷的多形神經膠母細胞瘤, 與放射治療同步進行, 然後作為輔助性治療。給予標準治療後復發性或惡化之惡性神經膠質瘤, 例如多形神經膠母細胞瘤或退行性星狀細胞瘤。 | 130 膠囊劑 (15 項) 243 凍晶注射劑 (1 項) | 5 mg/capsule (2 品項) 20 mg/capsule (3 品項) 100 mg/capsule (3 品項) 140 mg/capsule (2 品項) 180 mg/capsule (2 品項) 250 mg/capsule (3 品項) 100 mg/vial (1 品項) | 健保已收載 8 品項。5 mg/capsule 之給付價為 216 元, 20 mg/capsule 給付價介於 638 元至 838 元, 100 mg/capsule 給付價介於 3015 元至 3983 元, 250 mg/capsule 給付價為 6571 元。 限用於 1. 經手術或放射線治療後復發之下列病人: (1) 退行性星狀細胞瘤 (AA-anaplastic astrocytoma) (2) 多形神經膠母細胞瘤 (GBM -Glioblastoma multiforme) (3) 退行性寡樹突膠質細胞瘤 (anaplastic oligodendroglioma) 2. 新診斷的多形神經膠母細胞瘤, 與 |

| ATC 分類碼 成分名[10] | 我國許可適應症[11] | 劑型 [11] | 單位含量 [11] | 健保現行給付條件[12, 13] |
|------------------------|---|------------|--------------|---|
| | | | | 放射線治療同步進行，然後作為輔助性治療。 3.需經事前審查核准後使用。 4.若用於退行性寡樹突膠質細胞瘤，每日最大劑量 200mg/m ² 。每次申請事前審查之療程以三個月為限，再次申請時需附上治療後相關臨床評估資料並檢附 MRI 或 CT 檢查，若復發之惡性膠質細胞瘤有惡化之證據，則必須停止使用。 |
| L01XC07 Bevacizumab | (2 項產品) 1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC) Avastin(Bevacizumab) 與含有 irinotecan/5-fluorouracil/Leucovorin 或 5-fluorouracil/Leucovorin 之化學療法合併使用，可作為轉移性大腸或直腸癌患者之第一線治療。Avastin 與含有 5-fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin 之化學療法合併使用，可作為先前接受過以 Fluoropyrimidine 為基礎之化學療法無效且未曾接受過 Avastin 治療之轉移性大腸或直腸癌患者之治療。Avastin 與含有 Fluoropyrimidine-oxaliplatin 之化學療法合併使用，可作為第一線已接受過 Avastin 併用 Fluoropyrimidine-irinotecan 為基礎之化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌患者之第二線治療。 2. 轉移性乳癌 (mBC) Avastin 與 Paclitaxel 合併使用，可作為 HER2 (-)轉移性乳癌患者之第一線治療。 3. 惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤 Avastin 單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 Temozolomide 在內之化學藥 | 270 注射劑 | 25 mg/mL | 健保已收載 2 品項。25 mg/mL，4mL 包裝給付價為 9125 元。 限用於 1.略 (請參見附錄一)。 2.惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤 (Glioblastoma multiforme)復發之成人患者。 3.本藥須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證 |

| ATC 分類碼 成分名[10] | 我國許可適應症[11] | 劑型 [11] | 單位含量 [11] | 健保現行給付條件[12, 13] |
|-----------------------------|--|---|---|--|
| | <p>物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤 (Glioblastoma Multiforme)復發之成人患者。</p> <p>4. 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC) Avastin 與 Carboplatin 及 Paclitaxel 合併使用，可作為無法切除之晚期、轉移性或復發性非小細胞肺癌患者之第一線治療。</p> | | | 實無惡化，才可繼續使用。 |
| L01CA02 Vincristine | <p>(3 項產品)</p> <p>白血病、霍杰金氏病、淋巴肉瘤、網細胞肉瘤、橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、威耳姆士氏瘤及腦部、肺部、肺部之腫瘤</p> <p>白血病—急性白血病、慢性白血病：(包括由急性轉化成慢性) 惡性淋巴腫—霍氏惡性肉芽腫、細網肉腫、小兒腫瘍—神經母細胞瘤、威氏胚性癌肉瘤、橫紋肌肉瘤、睪丸胎兒性癌、血管肉瘤等及其他各種腫瘍</p> <p>可單獨使用或與其他化療藥品一起併用治療以下疾病：1. 急性淋巴球性白血病 2. 惡性淋巴瘤，包括霍杰金與非霍杰金氏淋巴瘤 3. 小細胞肺癌 4. 伊汶氏肉瘤、胚胎型橫紋肌肉瘤、威爾姆氏腫瘤及神經母細胞瘤</p> | <p>240 乾粉 注射 劑(1 項)</p> <p>270 注射 劑(2 項)</p> | <p>1 mg/vial (1 項)</p> <p>1 mg/mL (2 項)</p> | 基於我國主管機關許可適應症，健保已收載3品項，惟無另行規範給付條件。1 mg/mL, 1 mL 包裝給付 306 元，2 mL 包裝給付 315 元，5 mL 包裝給付 735 元。 |
| L01AA01 Cyclophosphamide | <p>(4 項產品，共 6 種規格產品)</p> <p>防治癌症</p> <p>惡性淋巴腺腫瘤、多發性骨髓瘤、白血病、固體惡性瘤等症之緩解</p> <p>淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發。</p> | <p>119 糖衣 錠(2 項)</p> <p>240 乾粉 注射 劑(1 項)</p> <p>270 注射 劑(1 項)</p> | <p>53.5 mg/tablet (2 項)</p> <p>213.8 mg/vial (1 項)</p> <p>534.5 mg/vial (2 項)</p> <p>1069.0 mg/vial (1 項)</p> | 基於我國主管機關許可適應症，健保已收載4品項，惟無另行規範給付條件。53.5 mg/tablet 給付 5.9 元，270 注射劑之 213.8 mg/vial 給付 78 元，534.5 mg/vial 給付 158 元。 |

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 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) | 至 2014 年 7 月 4 日止查無資料。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2005 年 11 月、2006 年 3 月、2006 年 7 月、2007 年 3 月、2008 年 7 月的相關公告。 |
| NICE (英國) | 於 2007 年 6 月、2008 年 6 月的相關公告。 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 於 2005 年 11 月的公告。 |
| | Cochrane/PubMed 搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 查驗中心在收案後第 26 日曆天收到建議者完整送審資料。 |

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 7 月 4 日止，於加拿大藥物與醫療科技評估處 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 及 CADTH 內之加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 公開網站皆查無 Gliadel® Wafer (carmustine) 的相關評估資料[14,15]。

(二)PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付顧問委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 在 2005 年 11 月的會議通過限制性給付 Gliadel® (carmustine 7.7 mg, 8 片) 於新診斷的多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme) 以作為手術與放射治療的輔助 (並限制 carmustine wafer 和 temozolomide 不可先後申請使用。最大給付量 1 次，不可重複申請) [16]。2006 年 7 月 PBAC 同意廠商就 carmustine 給付條件字意上的變更，自 2006 年 12 月 1 日生效為「在初次手術當下疑似 (suspected) 或確診 (confirmed) 為多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme)」[17]。2014 年 7 月 4 日於健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits

Scheme, PBS) 公開網頁查詢，當前 PBS 限制給付病人群為「在初次手術當下疑似或確診為多形性膠質母細胞瘤」[18]。以下擷錄廠商首次申請於 2005 年 PBAC 的會議結論，以及 2006 年、2007 年、和 2008 年有關擴增適應症申請未通過的療效因素說明：

2005 年廠商申請書建議以 temozolomide 作為參考品，PBAC 認為訴求合適。此次申請，廠商提出的療效證據是依據植入 carmustine wafers 合併腫瘤切除與放射線治療的標準治療比較植入安慰劑合併標準治療的臨床試驗 (T-301 試驗/Westphal 2003[19])、temozolomide 合併放射線治療比較單獨放射線治療的臨床試驗 (Stupp 2005[20])，以及基於上述臨床試驗以無症狀毒性之品質校正時間 (Quality-Adjusted Time Without Symptoms and Toxicity, Q-TWiST) 方法分析的間接比較結果。Westphal 2003 研究和 Stupp 2005 研究的整體存活期(overall survival, OS) 主要療效指標分析結果請參見表四，Q-TWiST 分析結果請參見表五。PBAC 認為廠商聲稱局部植入相較於 temozolomide 有相同或較少的全身性毒性看來合理，不過 Q-TWiST 分析呈現的是治療效果的不同期間，而不是治療毒性的不同嚴重度；不過整體而言基於廠商的申請資料，PBAC 總結以 carmustine 植入治療 glioblastoma multiforme 不比 temozolomide 治療差。此外 PBAC 注意到 carmustine wafers 需要冷儲，這可能會增加損耗的風險，藥品供應者應提供相關教育資料以解決此類問題[16]。

表四 PBAC 提供 Westphal 2003 研究與 Stupp 2005 研究的整體存活期分析結果 [16]

| 指標結果 | Westphal 2003 研究 [‡] | | Stupp 2005 研究 [¶] | |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------|
| | Carmustine 植入併腫瘤切除與放射線治療 (120 人) | Placebo 植入併腫瘤切除與放射線治療 (120 人) | Temozolomide 併放射線治療 (287 人) | 放射線治療 (286 人) |
| 中位數存活月數 (95% CI) | 13.9 (12.1~15.3) | 11.6 (10.2~12.6) | 14.6 (13.2~16.8) | 12.1 (11.2~13.0) |
| 相較於對照組，存活期增加之中位月數 | 2.3 | | 2.5 | |
| 相較於對照組，未調整之死亡 HR (95% CI, p value) | 0.73 (0.56~0.95, 0.018) | | 0.63 (0.52~0.75, < 0.001) | |
| 相較於對照組，死亡風險相對減 | 27% (5%~44%) | | 37% (25%~48%) | |

| | | |
|--|------------------|------------------|
| 少比率(95% CI) | | |
| 相較於對照組，調整後 [‡] 之死亡HR (95% CI) | 0.75 (0.57~0.99) | 0.62 (0.51~0.75) |

[‡] carmustine 植入併腫瘤切除與放射線治療組有 84% 病人的腫瘤類型為多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme)。

[†] temozolomide 併放射線治療組有 83% 病人曾接受腫瘤切除，放射線治療組有 85% 病人曾接受腫瘤切除。92% 病人的腫瘤類型為 glioblastoma multiforme。

[‡] 調整預後因子 (如年齡、柯氏體能分數、腫瘤類型) 或存活變異來源 (如國家)。

CI, confidence interval (信賴區間); HR, hazard ratio (風險比)。

表五 PBAC 提供 Westphal 2003 研究與 Stupp 2005 研究的 Q-TWiST 分析結果[16]

| 指標結果 | Westphal 2003 研究 | | Stupp 2005 研究 | |
|---|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------|
| | Carmustine 植入併腫瘤切除與放射線治療 (120 人) | Placebo 植入併腫瘤切除與放射線治療 (120 人) | Temozolomide 併放射線治療 (287 人) | 放射線治療 (286 人) |
| 無症狀毒性之品質校正天數 (Q-TWiST 分析 [†]) | 430.0 | 378.8 | 354.4 | 292.5 |
| 相較於對照組，增加之無症狀毒性之品質校正天數 | 51.2 | | 61.9 | |

[†] Q-TWiST 分析是假設無症狀毒性期間的效用值 (utility) 為 1.0，接受治療產生的毒性與副作用期間 (time-with-toxicity) 的效用值為 0.5，疾病復發 (relapse) 的效用值為 0.5。

2006 年 3 月 PBAC 針對廠商申請擴增適應症至高度惡性的神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma)，而非限於 glioblastoma multiforme 提出說明，在申請書中廠商提供 Westphal 2003 研究 (T-301 試驗) 與 Stupp 2005 研究作為療效證據，PBAC 注意到 Westphal 2003 研究中有 16% 的病人非診斷為 glioblastoma multiforme，病人數不足以確認 carmustine 植入對第 3 級的惡性神經膠質瘤的治療反應，此外對於第 3 級的惡性神經膠質瘤尚有其他治療選擇，最後 PBAC 以在增加存活或改善生活品質、或成本效果上缺乏足夠獲益證據而拒絕廠商擴增給付適應症的申請[21]。

2006 年 7 月 PBAC 同意廠商就 carmustine 條件給付字意上的變更為「在初次手術當下疑似 (suspected) 或確診 (confirmed) 為多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme)」，並自 2006 年 12 月 1 日生效[17]。

2007 年 3 月 PBAC 針對廠商提出擴增適應症至適合手術切除的復發性 glioblastoma multiforme。廠商申請書建議以口服 temozolomide 作為參考品，PBAC 認為有關復發型 glioblastoma multiforme 的標準治療包括手術切除、局部放射線治療（focal radiotherapy）、或其他化學治療（如 carboplatin 和 etoposide），這些治療也可作為次要參考品。此次申請，廠商提出的療效證據分為兩部份，(A) 一項為針對適合再手術的復發性惡性神經膠質瘤植入 carmustine wafers 合併腫瘤切除與放射線治療的標準治療比較植入安慰劑合併標準治療的臨床試驗，於 1989 年至 1992 年間納入 222 位病人，並以 6 個月的整體存活率為主要療效指標(8802 試驗/Brem 1995[22])；(B) 另一項為針對首次復發位於大腦天幕上（supratentorial）之 glioblastoma multiforme 或膠質肉瘤（gliosarcoma）以 temozolomide 治療比較以 procarbazine 治療的臨床試驗，於 1995 年至 1997 年間納入 225 位病人，並以第 6 個月的無惡化存活率（progression-free survival）為主要療效指標（Yung 2000[23]）。

Brem 1995 研究和 Yung 2000 研究的 6 個月整體存活率比較請參見表六。廠商假設 procarbazine 對於 glioblastoma multiforme 的治療並沒有顯著的存活效果而可視為安慰劑，然 PBAC 認為廠商提供的證據不足以支持此論點。PBAC 注意到 Brem 1995 研究和 Yung 2000 研究的預後因子分布不一致、缺乏共同比較品、主要療效指標的不同，因而無法就 carmustine wafers 與 temozolomide 治療復發性 glioblastoma multiforme 的療效進行比較；此外，PBAC 同意經濟評估次委員會（Economics Sub-Committee, ESC）有關各組間並非完全可比較，且間接比較與 carmustine wafer 不比 temozolomide 差的宣稱中依然存有明顯的不確定性。另一方面，從 1989 年以來腦腫瘤的病理診斷標準已經改變，特別是以染色體缺少 1p 和 19q 來辨別退行性寡樹突膠質細胞瘤（anaplastic oligodendroglioma）表現型的部分，有些病人在納入試驗當時可能因此被錯誤分類，再者新的影像檢查技術更能協助確認復發診斷，手術技術的進步和現今病人是以多重整合治療（multimodality treatment）方式為主，前述各點狀況皆與 1989 年有所不同。總結 PBAC 拒絕廠商擴增適應症的申請[24]。

表六 PBAC 提供 Brem 1995 研究與 Yung 2000 研究的整體存活分析結果[24]

| 指標結果 | Brem 1995 研究，僅含其中 65% 診斷為 GBM 的病人群(145 人) | | Yung 2000 研究，包含 91% GBM 和 9% 非 GBM 病人群 (220 人) | |
|---------------|---|------------------------------|--|----------------------|
| | Carmustine 植入併腫瘤切除與放射線治療 (72 人) | Placebo 植入併腫瘤切除與放射線治療 (73 人) | Temozolomide (110 人) | Procarbazine (110 人) |
| 6 個月存活率 (95%) | 56% (NR) | 36% (NR) | 60% | 44% |

| | | | | |
|---|---|-------------------------------|--|----------------------|
| CI) | | | (51%~70%) | (35%~53%) |
| p value | 0.020 | | 0.019 | |
| 相較於對照組，調整後 ^ξ 之 RR (95% CI) | 0.53 (0.33~0.83) | | 0.73 (0.58~0.96) | |
| 相較於對照組，調整後 ^ξ 的死亡 HR (95% CI) | 0.67 (0.48~0.95) | | NR | |
| 指標結果 | Brem 1995 研究，包含 65% GBM 和 35% 非 GBM 病人群 (222 人) | | Yung 2000 研究，包含 91% GBM 和 9% 非 GBM 病人群 (220 人) | |
| | Carmustine 植入併腫瘤切除與放射線治療 (110 人) | Placebo 植入併腫瘤切除與放射線治療 (112 人) | Temozolomide (110 人) | Procarbazine (110 人) |
| 6 個月存活率 (95% CI) | 60% (51%~69%) | 47% (38%~57%) | 60% (51%~70%) | 44% (35%~53%) |
| p value | 0.061 | | 0.019 | |
| 相較於對照組，調整後之死亡 RR (95% CI) | 0.58 (0.39~0.86) | | 0.73 (0.58~0.96) | |
| 中位數整體存活月數 | 7.24 (6.05~8.54) | 5.42 (4.73~6.44) | 7.2 (NR) | 5.7 (NR) |
| 相較於對照組，存活期增加之中位月數 (p value) | 1.82 (0.297) | | 1.50 (0.33) | |
| 相較於對照組，未調整之死亡 HR (95% CI, p value) | 0.83 (0.63~1.10, 0.19) | | 0.69 (NR, 0.019) | |

^ξ 調整治療藥品、柯氏體能分數、局部放射線或全腦放射線治療、活躍型或靜止型、先前有無以 nitrosourea 類藥品治療、切除範圍 > 75% 或 < 75%、年齡、距離先前切除之間距、腫瘤類型。GBM, glioblastoma multiforme (多形性膠質母細胞瘤); CI, confidence interval (信賴區間); RR, risk ratio (危險比); HR, hazard ratio (風險比); NR, not reported (未提供)。

2008 年 7 月 PBAC 針對廠商提出擴增適應症至『適合手術切除的復發性 glioblastoma multiforme、和 temozolomide 治療 6 個月內復發或為 temozolomide 的禁忌症或無法耐受 temozolomide 副作用者。』。廠商申請書建議以安慰劑作為主要參考品，PBAC 認為就此給付條件為合理，但單以手術切除和放射線治療，或合併化學治療亦可作為次要參考品。此次申請，廠商提出的療效證據主要為一

項針對適合再手術的復發性惡性 glioma 植入 carmustine wafer 合併腫瘤切除與放射線治療的標準治療比較植入安慰劑合併標準治療的臨床試驗，於 1989 年至 1992 年間納入 222 位病人，並以 6 個月的整體存活率為主要療效指標（8802 試驗/Brem 1995[22]），以及針對其中 glioblastoma multiforme 次族群病人的事後分析。廠商宣稱 carmustine wafer 比安慰劑在效果上有利且毒性反應具可比較性，然 PBAC 並不接受 carmustine wafer 治療於先前曾接受 temozolomide 者的治療效果，廠商申請給付條件中的大部份病人並未包括於主要的臨床試驗；此外在毒性方面，carmustine 的治療可能比安慰劑增加癒合不良事件（包括腦脊髓液滲漏、傷口裂開和滲液）和疼痛，廠商提供的數據並不足以支持毒性可比性的宣稱；另外雖然整體試驗族群和 glioblastoma multiforme 次族群在調整預後因子後具有存活獲益，但難以避免事後選擇預後因子分析可能發生的偏差。PBAC 說明現今已知許多病人對 temozolomide 無效是因腫瘤有 MGMT 的表現或過度表現，這也是對 carmustine 產生抗藥性的主要機轉，因此實際獲益可能比 Brem 1995 研究觀察到的更少。基於臨床獲益的不確定性，PBAC 拒絕廠商擴增適應症的申請[17]。

(三)NICE（英國）

由於許可證持有廠商未提供證據，故 NICE 於 2008 年 6 月的 TA149 報告中說明無法針對以 carmustine implants 植入治療復發性多形性神經膠母細胞瘤形成指引建議[25]。

NICE 在 2007 年 6 月公布的 TA121 指引說明 NICE 委員會已分別審評 temozolomide 和 carmustine implants 用於治療新診斷之高度惡性神經膠質瘤（glioma），基於呈送給委員會的證據，針對新診斷之高度惡性神經膠質瘤使用 temozolomide 和 carmustine implants 的治療順序並不能做出建議。TA121 指引基於 carmustine implants 的核可適應症，推薦 carmustine implants 可做為治療新診斷高度惡性 glioma 病人的治療選擇，且這些病人腫瘤的切除範圍必須至少高達 90% 或以上^k；此外 carmustine implants 的治療只能在專業醫療中心執行，以及必須在神經外科專家的督導下執行，這些神經外科專家需有至少 50% 的臨床治療活動是在神經腫瘤外科方面，醫療專家們應該是多個專科團隊以便能夠在術前確定病人最大的可能切除範圍，可透過磁振攝影（magnetic resonance imaging, MRI）在術前協助辨識病人最大的可切除範圍，在術中可利用影像定位技術，例如神經導航（neuronavigation）來幫助達到最大的切除範圍；carmustine implants 不推薦用於新診斷高度惡性 glioma 的病人且腫瘤切除的大小不足 90% 者[7]。

^k 推薦原文為 Carmustine implants, within their licensed indications, are recommended as an option for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma only for patients in whom 90% or more of the tumour has been resected.

就 carmustine implants 的相對療效考量上，NICE 委員會的決策主要是根據兩項 carmustine implants 比較安慰劑的隨機分派對照臨床試驗（沒有研究以 carmustine implants 比較 temozolomide、或比較其他抗癌藥品，如 PCV 處方）。以下簡略說明兩項隨機分派對照臨床試驗（randomized controlled trial, RCT）研究[7]：

一項多國隨機分派臨床試驗（以下簡稱大型臨床試驗）最少追蹤 12 個月，納入 240 位第 3 和第 4 級惡性神經膠質瘤病人，病人年齡介於 18 至 65 歲，柯氏體能分數（KPS）至少在 60 分或以上，病人隨機分派為接受 carmustine implants 或 placebo implants，並接受 55 至 60 Gy 的放射線治療（30 至 33 次）。評估小組注意到美國食品暨藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration）對此試驗有幾項評論：試驗組別的腫瘤類型不平均；廠商的惡化時間分析視死亡為事件，再分析則視神經症狀和體能狀態惡化為事件，死亡為設限（censoring）資料；廠商的整體存活分析資料以國家分層分析，再分析結果為無分層的結果。評估小組主要採用未分層分析的結果[7]：

1. Carmustine implants 組和 placebo implants 組的中位數存活期依序為 13.8（95% CI: 12.1~15.1）個月和 11.6（95% CI: 10.2~12.7）個月，風險比（hazard ratio, HR）為 0.77（95% CI: 0.57~1.03, $p = 0.08$ ）[7, 26]；56 個月長期追蹤之分析結果，顯示 HR 為 0.73（ $p = 0.02$ ）；1 年存活率依序為 59.2% 和 49.6%、2 年存活率依序為 15.8% 和 8.3%、3 年存活率依序為 9.2% 和 1.7%[7]。（上述數據與 Westphal 2003 研究[19]數據略有差異）
2. Carmustine implants 組和 placebo implants 組的無惡化存活期（progression-free survival, PFS）沒有顯著差異。分析的結果 carmustine implants 組和 placebo implants 組的 PFS 中位數依序為 5.9（95% CI: 4.4~8.3）個月和 5.9（95% CI: 4.7~7.4）個月。廠商分析至 KPS 分數惡化時間與至神經症狀惡化時間的結果顯示 carmustine implants 組顯著改善，但 FDA 再分析則顯示這些指標的無惡化存活期無顯著差異，並發現兩組間的差異是來自兩組存活的差異。
3. 多形性膠質母細胞瘤（GBM）病人的次族群分析，結果顯示 carmustine implants 組和 placebo implants 組的中位數存活期依序為 13.5（95% CI: 11.4~14.8）個月和 11.4（95% CI: 10.2~12.6）個月，HR 為 0.82（95% CI: 0.55~1.11, $p = 0.20$ ）[7, 26]；在 GBM 次族群中兩組別的無惡化存活期（PFS）沒有顯著差異（ $p = 0.62$ ）。（查驗中心註：上述 HR 與 Westphal 2003 研究[19]數據略有差異，惟 p 值皆大於 0.05）
4. 廠商另就接受至少 90% 腫瘤切除的高度惡性神經膠質瘤做非計畫性之次族群分析，未分層結果顯示次族群中 carmustine implants 組相較於 placebo implants 組的平均（mean）整體存活增加 4.2 個月，中位數

(median) 存活期增加 2.15 個月 ($p = 0.0061$)。藉由放射影像評估的無惡化存活期 (PFS) 平均增加 0.3 個月，藉由 KPS 惡化評估 PFS 平均增加 2.6 個月，藉由神經症狀表現的 PFS 平均增加 3.06 個月。切除範圍未達到 90% 的次族群分析則顯示兩組相當。

5. 顱內高壓 (intracranial hypertension) 是唯一 carmustine implants 組顯著高於 placebo implants 組的不良事件，發生率依序為 9.2% 和 1.7% ($p = 0.02$)。

第二個隨機分派對照臨床試驗的研究設計和病人收案標準相似於前述臨床試驗，最少追蹤 24 個月，因研究者未能提供足夠 carmustine implants 而提早終止試驗，只有納入 32 位病人，兩組病人診斷為多形性膠質母細胞瘤 (GBM) 的比率不平均，carmustine implants 組為 69%，placebo implants 組為 100%。carmustine implants 組和 placebo implants 組的中位數存活期依序為 13.4 個月 (未提供完整信賴區間值) 和 9.2 (95% CI: 8.7~10.4) 個月，兩組具統計上顯著差異 ($p = 0.01$)。1 年存活率依序為 62.5% 和 18.8%、2 年存活率依序為 31.3% 和 6.3% (查驗中心註：Valtonen 1997 研究[27]原文未說明 1 年和 2 年存活率)。兩組的無惡化存活期無顯著差異[7]。

委員會就相對療效證據的相關討論與意見臚列於下[7]：

1. 委員會考量臨床專家與照護者針對惡性神經膠質瘤於生活品質影響的建議，接受在初次診斷與治療到進一步發生惡化期間，生活品質是極為重要的。
2. 臨床專家提供以 PCV 處方治療的統合分析顯示有小幅獲益的證據，不過也考慮到 PCV 處方獲益幅度小且可能有顯著毒性反應的狀況，評估當下並沒有 carmustine implants 比較其他化學治療處方的臨床試驗。
3. 委員會了解在臨床試驗中 carmustine implants 組的平均存活期增幅，不過也注意到 FDA 和評估小組對大型臨床試驗的分析的意見，特別是有關分層分析的差異，委員會特別就 FDA 有關以國家分層的結果、無惡化存活其設限資料的定義、試驗族群於第 3 級和第 4 級神經膠質瘤重複的程度討論。委員會考量以國家分層是試驗計畫內的分析，委員會總結以國家分層分析是適當的分析，並接受臨床試驗顯示 carmustine implants 組的整體存活期具有小幅但顯著的獲益結果。
4. 臨床專家認為以影像技術評估無惡化存活期可能受到採用何種影像檢查的影響，也可能與神經狀況或功能表現狀況或病人對生活品質的認知無關，功能表現狀況也可能受腫瘤在生理與認知功能的惡化影響。委員會理解測量神經膠質瘤病情惡化的困難度。委員會注意到大型臨床試驗的 carmustine implants 組並沒有顯示影像檢查上的無惡化存活期獲益、至功能惡化的時間增加、廠商分析至神經表現惡化的時間具顯著獲益，

雖然委員會知道 FDA 對於神經或功能表現的分析並未顯示 carmustine implants 組顯著獲益，但可以接受廠商納入死亡做為事件資料的分析方法。

5. 委員會注意到 FDA 認定 placebo implants 組比 carmustine implants 組有稍多的第 4 級神經膠質瘤病人，且不平衡的狀況隨 FDA 要求第三病理師評估組織病理資料而增加，不過委員會最終接受臨床試驗的病理診斷可以反映臨床現況，並認為廠商初始的病理組織分類適當。
6. 雖然腫瘤切除範圍大小非計畫性之次族群分析，但委員會接受腫瘤本身的切除度是預後因子且可能具有治療效益，不管其他共同或輔助性治療狀況下，能切除最大範圍的腫瘤將有最大的存活效益，故接受腫瘤切除範圍至少 90% 或以上的病人會有平均整體存活的獲益，這部分臨床專家認為具有生物上的合理性。委員會注意到廠商遞送的次族群分析，顯示 carmustine implants 組對腫瘤切除範圍不到 90% 的病人並沒有整體存活期或無惡化存活期的獲益。因此委員會總結為了獲得 carmustine implants 的臨床效果，在手術過程中要能精確評估腫瘤的最大切除範圍是必要的。
7. 委員會總結為了在常規治療下能確信切除的範圍，病人應該只能在具有適當外科技術與經驗的專科醫療中心進行手術，包括手術過程中測量的技術要能幫助神經外科醫師判斷切除範圍。委員會總結在英國國民健康服務系統（National Health Service, NHS）下，carmustine implants 用於治療切除最大範圍的次族群病人是具有成本效益的。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）在 2005 年 11 月公布接受 Gliadel®（carmustine 7.7 mg implant）收載於蘇格蘭國民健康服務系統（National Health Service, NHS），作為新診斷高度惡性神經膠質瘤（glioma）手術與放射線治療輔助。相對療效與安全性的證據主要是來自 2 項隨機分派安慰劑對照的臨床試驗，其中主要樞紐試驗的結果顯示 carmustine implants 相對於安慰劑減少 29% 的死亡風險，相當於中位數存活期 2.3 個月[28]。

SMC 主要參酌兩項 RCTs[19, 27]及一項探討蘇格蘭醫學中心參加前項臨床試驗病人與未參加臨床試驗病人的預後因子分析（Whittle 2003[29]），兩項 RCTs 與 NICE 委員會所討論者相同，請參見 NICE 一節或請參見附錄四，引用 Whittle 2003 研究目的在探討蘇格蘭的合適病人群，於此不再深述。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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)、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： 1. Patient with newly diagnosed high-grade glioma 2. Patient with recurrent glioblastoma multiforme 排除條件：不設限 |
| Intervention | Gliadel(carmustine 7.7 mg implant)with or without temozolomide |
| Comparator | 不設限 |
| Outcome | 存活期、症狀改善、不良事件、生活品質 |
| Study design | systematic review/meta-analysis of randomized controlled trials |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2014 年 7 月 22 日，以 carmustine 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請參見本報告附錄三。

(2) 搜尋結果

PubMed 電子資料庫獲得 16 篇文獻，經標題與摘要篩選排除 10 篇不符合 PICOS 的文章，進一步瀏覽全文篩選，排除 1 篇無法獲得全文之文章[30]、1 篇為 NICE 評估小組的執行摘要[26] (已於 NICE 一節中呈現)，以及排除 1 篇所納入的局部治療處方試驗混雜 cisplatin depot polymer 的試驗結果[31]，剩餘 3 篇系統性文獻回顧的文獻[32-34]。Cochrane Library 電子資料庫獲得 4 篇文獻，其中 3 篇與 PubMed 電子資料庫結果相同而排除，另 1 篇文獻因病人群是針對 follicular lymphoma 亦予排除，剩餘 0 篇文獻。本報告未獲得有關症狀改善或生活品質方面的系統性文獻回顧的文獻。

三篇系統性文獻回顧所引用的隨機分派對照臨床試驗 (RCTs) 皆是來自相同的 RCTs[19, 22, 27, 35]，無論是新診斷或復發性病人群，這 3 項 RCTs 所納入的病人皆為惡性神經膠質瘤，亦即包含第 3 級與第 4 級的神經膠質瘤。本案建

議藥品所欲申請的健保給付適應症，在疾病新診斷方面是針對「惡性神經膠質瘤病人」；在疾病復發性方面是針對「多形性神經膠母細胞瘤病人」，其中在復發性所欲申請的病人群僅為臨床試驗病人群的次族群。

三項 RCTs 所納入病人群的腫瘤特徵皆是發生在單側、單病灶的惡性神經膠質瘤[19, 22, 27, 35] (請參見附錄四之 三. 病人收案標準)。復發性病人群的 RCT 未納入 carmustine wafer 治療後復發的病人，搜尋過程中亦未發現有關 carmustine wafer 治療後復發再次植入 carmustine wafer 治療的 RCT 臨床試驗，亦即缺乏再次植入 carmustine wafer 治療的相對療效證據。

本案建議藥品欲申請「與 temozolomide 准予合併使用於新診斷的惡性神經膠質瘤」病患，惟三篇系統性文獻回顧所引用的三項 RCT 皆未與 temozolomide 合併使用。本報告進一步嘗試將搜尋 PubMed 電子文獻資料庫的結果 (請參見附錄三) 限制在 2010 年後出版的 Randomized Controlled Trial 類別文獻 (基於 Hart 2011 研究[32]之搜尋截止日為 2010 年 11 月)，並搜尋 PubMed 電子文獻資料庫尚在處理中的文獻，結果皆未獲得 carmustine wafer 合併 temozolomide 使用於新診斷惡性神經膠質瘤的隨機分派對照臨床試驗。

以下擷錄三篇系統性文獻回顧與本案相關的結果 (3 項 RCTs 請參見附錄四)：

Hart 2011 研究[32]

Hart 2011 研究是一項 Cochrane Library 的系統性文獻回顧，目的在評估 Gliadel® wafer 在初次診斷與復發性的高度惡性神經膠質瘤 (glioma) 之治療效果，主要的治療處置是手術切除併植入 carmustine wafer 至腫瘤切除後之腔室，比較措施為手術切除併植入 placebo wafer 至腫瘤切除後之腔室或沒有植入 wafer。主要評估之療效指標為存活期，次要療效指標為至惡化的時間長度、生活品質、症狀控制、不良事件、死亡率。Hart 2011 研究系統性搜尋至 2010 年 11 月止之 Cochrane Central Register of Controlled Trials、Medline、Embase 等電子資料庫，並搜尋納入研究的參考文獻清單和 Neuro-Oncology 雜誌，詢問 Gliadel® wafer 相關廠商以及聯絡相關 RCTs 的作者與專家。研究的篩選、數據的擷取和研究品質評估皆由兩位評估員獨立完成。不限制文獻的語言種類。經過條件篩選有 3 項臨床試驗符合收錄標準，在新診斷部分有 2 項研究 (3 篇文獻[19, 27, 35])，在疾病復發部分有 1 項臨床試驗[22]，此 3 項臨床試驗擷錄資料請參見附錄四。

- a. 在新診斷部分的統合分析，經 generic inverse variance 固定效應模式分析顯示 carmustine wafer 組和 placebo wafer 組死亡的 HR 為 0.65 (95% CI: 0.48~0.86, $p = 0.003$)，異質性分析顯示 chi-square 為 3.75 ($p = 0.05$)， I^2 為 73%；隨機效應模式分析則顯示 HR 為 0.49 (95% CI: 0.19~1.23, $p = 0.13$)。

Hart 2011 研究未分析無惡化存活期、生活品質或症狀控制。

- b. 在復發部分，僅有一項臨床試驗數據顯示，Gliadel[®] wafer 相較於 placebo wafer 並沒有較好的存活好處，HR 為 0.83 (95% CI: 0.62~1.10, p = 0.2)。Hart 2011 研究未分析無惡化存活期或生活品質。

Perry 2007 研究[33]

Perry 2007 研究是一項系統性文獻回顧，目的在評估 carmustine wafer 治療新診斷或復發性惡性神經膠質瘤 (glioma) 之安全性與療效。Perry 2007 研究系統性搜尋 1990 年至 2006 年的相關電子文獻資料庫，如 Medline、Embase、Cochrane Library、CANCERLIT(至 2002 年 10 月)，並搜尋 Physician Data Query clinical trials database 臨床試驗資料庫，以及美國臨床腫瘤醫學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 自 1997 年至 2005 年的會議報告，另搜尋上述來源文獻之參考文獻清單。文獻的收錄標準為 carmustine wafer 比較安慰劑或替代治療的隨機分派對照臨床試驗 (RCTs) 與基於 RCTs 形成的系統性文獻回顧，且具全文文獻，納入治療惡性膠質瘤的安全性與療效者；排除 letter 和 editorial 形式的文章，亦排除非英文文獻。Perry 2007 研究最後納入 3 項 RCTs ([19, 27, 35]) 和 1 項歷史對照的前瞻性世代研究 (Subach 1999[36])，其中在新診斷部分有 2 項研究 (3 篇文獻[19, 27, 35])，在復發部分有 1 項臨床試驗[22]和世代研究[36]，惟 Perry 2007 研究僅敘述性說明各研究的個別分析結果，並未進行統合分析。3 項 RCTs 的擷錄資料請參見附錄四，Subach 1999 研究為非隨機分派研究，請詳見原文[36]。

Sabel 2008 研究[34]

Sabel 2008 研究是一項系統性文獻回顧，目的在評估手術切除併 carmustine wafer 植入的安全性。Sabel 2008 研究系統性搜尋 1996 年至 2008 年的相關電子文獻資料庫，如 Medline、Embase、BIOSIS，亦搜尋美國與歐洲相關會議的線上摘要。無語言限制。Sabel 2008 研究最後納入 3 項 RCTs ([19, 27, 35]) 和 26 項非第三期臨床試驗的研究 (包含 15 項會議摘要和 11 項已發表文獻)，26 項研究的總病人數為 887 人，包括診斷為惡性膠質瘤者 185 人、復發性神經膠質瘤者 470 人、混合新診斷與復發病人群或未特定惡性膠質瘤類別者 232 人。Sabel 2008 研究分別彙整仿單針對 2 項樞紐試驗[19, 22] 的不良事件發生率和 21 項非第三期臨床試驗有關新診斷和復發性病人群的不良事件發生率，本報告擷錄於表七和表八。非第三期臨床試驗研究併發症的發生率彙整可觀察到新診斷病人群的腦水腫、顱內高壓、傷口癒合異常、顱內感染、血栓栓塞事件等發生率比較樞紐試驗有較低的趨勢，而在復發性病人群腦水腫和傷口癒合異常的發生率仍有相當的比率。

表七 新診斷和復發性神經膠質瘤樞紐試驗的不良事件發生率[34]

| 不良事件 | 新診斷 | | 復發性 | |
|---------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | carmustine wafer, % n = 120 | placebo wafer, % n = 120 | carmustine wafer, % n = 110 | placebo wafer, % n = 112 |
| 腦水腫 | 23 | 19 | 4 | 1 |
| 顱內高壓 | 9 | 2* | 4 | 6 |
| 傷口癒合異常† | 16 | 12 | 14 | 5‡ |
| 腦脊髓液滲漏 | 5 | 0.8 | - | - |
| 顱內感染§ | 5 | 6 | 4 | 1 |
| 癲癇發作 | 33 | 38 | 19 | 19 |
| 血栓栓塞事件 | | | | |
| 深部靜脈栓塞 | 10 | 9 | - | - |
| 肺栓塞 | 8 | 8 | - | - |

* p = 0.019

† 傷口裂開、傷口延遲癒合、硬腦膜下、帽狀腱膜下、或傷口滲液、腦脊髓液滲漏

‡ p < 0.05

§ 腦膿瘍或腦膜炎

表八 新診斷和復發性神經膠質瘤非第三期臨床試驗研究的併發症發生率[34]

| 併發症 | 新診斷 | | | | 復發性 | | | |
|---------|----------------|----------|-----|------------------|----------------|----------|-----|-----------------|
| | 整體發生率, % | 研究報告之併發症 | | | 整體發生 率, % | 研究報告之併發症 | | |
| | 病人總數為 185 人 | 病人數 | 研究數 | 中位數(範圍), % | 病人總數為 470 人 | 病人數 | 研究數 | 中位數(範圍), % |
| 腦水腫 | 1.1 | 34 | 2 | 16.7 (0~33.3) | 4.0 | 266 | 4 | 2.9 (0~8.1) |
| 顱內高壓 | - | - | - | - | 0.4 | 46 | 2 | 2.4 (0~4.8) |
| 傷口癒合異常† | 4.3 | 131 | 6 | 4.4 (0~30.8) | 15.5 | 423 | 9 | 21.3 (4.8~55.6) |
| 腦脊髓液滲漏 | - | - | - | - | 2.8 | 151 | 6 | 9.1 (4.8~33.3) |
| 顱內感染§ | 2.7 | 108 | 4 | 6.3 (0~22.2) | 2.8 | 161 | 7 | 4.8 (0~22.2) |
| 癲癇發作 | 4.3 | 43 | 3 | 11.1 (10.7~66.7) | 5.1 | 317 | 6 | 9.2 (4.3~50.0) |
| 血栓栓塞事件 | | | | | | | | |
| 深部靜脈栓塞 | 4.3 | 93 | 4 | 13.1 (2.2~16.7) | 1.3 | 49 | 3 | 11.1 (5.9~17.4) |
| 肺栓塞 | 3.8 | 70 | 3 | 11.1 (7.1~12.1) | - | - | - | - |
| 水腦症 | - | - | - | - | 1.1 | 56 | 2 | 14.3 (6.4~22.2) |

† 傷口裂開、傷口延遲癒合、硬腦膜下、帽狀腱膜下、或傷口滲液、腦脊髓液滲漏

§ 腦膿瘍、腦膜炎或其他

(五)建議者提供之資料

建議者-百博生技有限公司(以下簡稱百博公司)在其2014年7月3日函送健保署的《全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書》(以下簡稱申請書)自評屬於「突破創新新藥」,惟百博公司在同日函送健保署未具文號的函文中說明「Gliadel Wafer 應屬於第2A新藥」。此函文申請 Gliadel Wafer 納入全民健康保險藥品給付:

- (1) 給付範圍依主管機關核准之適應症為:「作為新診斷的惡性神經膠質瘤病人的手術與放射治療輔助」以及「作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助」。
- (2) Gliadel Wafer 與 temozolomide 准予合併使用於「新診斷的惡性神經膠質瘤」病患。

在《全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書/五、本品於國外最新給付規定》小節,百博公司說明「日本於2013年健保核准 Gliadel 與 Temodal 合併使用」,惟未提供厚生労働省醫療保險給付規定的原文來源。

在《全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書/三、核價/療效參考品相關資訊》小節,百博公司基於具直接比較試驗、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、相同適應症等理由,提出「新診斷的惡性神經膠質瘤」的參考品為 temozolomide,「復發性多形性神經膠母細胞瘤」的參考品為 bevacizumab。

百博公司在2014年5月20日函送健保署未具文號的函文中有幾點相對療效與安全性聲明,本報告彙整臚列於下:

- (1) 『Gliadel wafer 具有相當臨床療效,安全性與順從性亦較目前唯一藥品 temozolomide 佳,特別是對年紀較大與對 temozolomide 有抗藥性的病人』,百博公司提供一篇2010年10月發表在 CNS Annual Meeting 的海報論文支持上述聲明(請參見申請書附件二)。此海報論文是由 Chaichana 等人回溯1997年至2007年間,年齡至少65歲或以上,曾接受手術治療的133位顱內多形性膠質母細胞瘤(GBM)病人,其中45位曾以 carmustine wafer 治療,並透過年齡、KPS 分數、切除範圍、放射線治療、temozolomide 配對出45位未曾接受 carmustine wafer 治療的病人,全部病人的平均(\pm 標準差)年齡為 73 ± 5 歲,全部病人的中位數存活期為5.9個月。Chaichana 等人說明無論有無接受 carmustine wafer 治療的病人,術前和術中的變項相當(未說明是否兩組變項亦相當)。

存活分析顯示接受 carmustine wafer 治療的病人顯著 ($p = 0.007$) 比未接受者要較長的存活中位月數，依序為 8.7 個月和 5.5 個月；70 歲以上病人或 75 歲以上病人的次族群分析亦顯示 carmustine wafer 治療有較長的存活期。Chaichana 等人的海報論文非隨機分派對照臨床試驗，海報中未提供 2 組配對病人是否有對 temozolomide 產生抗藥性的說明及其分布，未說明 ≥ 65 歲病人的用藥安全性[37]。

- (2) 『Gliadel wafer 符合全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十四條之第一類新藥，與現行最常用藥品之藥品-藥品直接比較 (head to head comparison) 或臨床試驗文獻間接比較 (indirect comparison)，都顯示 Gliadel wafer 可顯著減少危險副作用，沒有一般癌症藥品的全身性副作用 (i. e. hematological toxicity)，可增加病人的順從性及病人生活品質，臨床療效有明顯改善』，百博公司未執行《全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書/十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》，僅提供一篇一般回顧性文獻(Bota 2007[38]，請參見申請書附件三)和一篇在 2014 年 3 月發表在 NCCN 第 19 屆 Annual Conference 的海報論文 (Ryken 2014[39]，請參見申請書附件四)。此海報論文是由 Ryken 等人進行文獻回顧，納入 60 篇有關新診斷或復發性高度惡性膠質瘤病人使用 carmustine wafer 治療的文章(40 篇)或摘要(22 篇)，其中接受 carmustine wafer 治療的人數為 3162 人，使用其他治療或未使用者的人數為 1736 人。Ryken 等人的海報論文未提供所納入研究的病人特徵、研究設計、研究特徵、研究設計品質等資訊，未提供統合分析或間接比較的方法學，未提供研究內與研究間病人族群的異質性分析結果。Bota 2007 和 Ryken 2014 兩篇文獻皆未提供有關病人順從性及生活品質的相對比較結果。
- (3) 『根據 2013 年 3 月發表於 Neuro-Oncology，由 A. Gutenberg 等人針對新診斷惡性神經膠質瘤病人進行的前瞻性、隨機分派、安慰劑對照之跨國多中心臨床試驗 (樣品數：450 人)，研究結果發現 Gliadel wafer 治療組之存活時間中位數為 13.9 個月，安慰劑組之存活時間中位數為 11.6 個月；與 temozolomide 比較，temozolomide 治療組之存活時間中位數為 14.6 個月，而安慰劑組之存活時間中位數為 12.1 個月。在 GMB (glioblastoma multiforme) 病人開刀時用了 Gliadel wafer 經過放射線治療，三週後再加 temozolomide 之存活時間中位數字可改善為 20.7 個月，24 個月存活率增加為 36%』，百博公司提供 Gutenberg 等人發表的文獻支持其聲明 (請參見申請書附件六)。Gutenberg 等人執行的是一項系統性文獻回顧(Gutenberg 2013[40])，百博公司引用的 13.9 個月和 11.6 個月是來自 Gliadel wafer 的隨機分派安慰劑對照臨床試驗在治療惡性 glioma 病人的結果 (即 Westphal 2003[19]，請參考本報告附錄四)；百博公司引用的 14.6 個月和 12.1 個月是來自 temozolomide 的隨機分派安

慰劑對照臨床試驗在治療新診斷 glioblastoma 病人的結果（即 Stupp 2005[20]，請參考本報告三、(二) PBAC 小節）；百博公司引用 20.7 個月和 36% 是來自 McGirt 等人執行回溯性研究針對 33 位新診斷 GMB 病人（平均年齡 60 ± 10 歲，其中 3 位大於 70 歲）在 2004 年至 2006 年間接受手術切除植入 Gliadel wafer 併放射線治療與 temozolomide 治療的存活分析結果（McGirt 2009[41]）。Gutenberg 等人針對新診斷高度惡性神經膠質瘤採用手術切除植入 Gliadel wafer 併放射線治療與 temozolomide 治療的系統性文獻搜尋過程中，共計獲得 8 篇回溯性研究文獻（其中 4 篇為單一組別），以及 4 篇單組臨床研究，Gutenberg 等人未進行統合分析[40]。

- (4) 『根據 2012 年發表於 Surgical Oncology 的 Julien Duntze 等人針對新診斷性惡性神經膠質瘤病人（GBM）的跨國多中心臨床研究結果，單獨使用 Gliadel wafer（median overall survival-13.9 個月）比安慰劑改善 2.3 個月；單獨使用 temozolomide（median overall survival-14.6 個月），比安慰劑改善 2.5 個月。而 Gliadel wafer 與 temozolomide 併用，median overall survival 值-18.8 個月，二年存活率為 37%』，百博公司提供 Duntze 等人發表的文獻支持其聲明（請參見申請書附件七）。Duntze 等人在 2007 年 7 月至 2009 年 1 月間執行一項多中心前瞻性觀察性研究（Duntze 2013[42]），單獨使用 Gliadel wafer 的中位數存活期 13.9 個月是 Duntze 等人引用 Westphal 2003 研究[19]的數據，單獨使用 temozolomide 的中位數存活期 14.6 個月是 Duntze 等人引用 Stupp 2005 研究[20] 的數據，並非直接與 Gliadel wafer 與 temozolomide 併用比較。

四、療效評估結論

1. 療效參考品：

鑒於國際相關臨床診療指引針對新診斷第 3 級、第 4 級的惡性神經膠質瘤的治療除手術或放射線治療外，可選擇於手術時植入 carmustine wafer、或術後以 temozolomide 治療、或以 lomustine 併 procarbazine 併 vincristine 治療(PCV 處方)；局部腫瘤復發在腫瘤切除時可考慮併或不合併植入 carmustine wafer，化學治療的選擇則包括 bevacizumab、lomustine 或 carmustine、PCV 處方、cyclophosphamide、或含鉑處方；參酌 carmustine wafer 的隨機分派對照臨床試驗僅以安慰劑為比較品，以及考量國內核可適應症、健保收載與否等條件，查驗中心認為除了安慰劑，temozolomide 或者是 bevacizumab 亦或可為療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 新診斷之惡性神經膠質瘤：

- a、 至 2014 年 7 月 4 日止，查無加拿大公布 Gliadel[®] (carmustine) 之相關評估資料。
- b、 2005 年 11 月澳洲 PBAC 會議通過限制性給付 Gliadel[®] (carmustine 7.7 mg, 8 片) 於新診斷的多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme) 以作為手術與放射治療的輔助 (限制 carmustine wafer 和 temozolomide 不可先後申請使用。最大給付量 1 次，不可重複申請)。民國 95 年 12 月 1 日修正為「在初次手術當下疑似 (suspected) 或確診 (confirmed) 為多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme)」。2006 年 3 月 PBAC 不推薦收載 carmustine implants 用於「高度惡性的神經膠質瘤」。
- c、 2007 年 6 月英國 NICE 公布推薦 carmustine implants 可做為治療新診斷高度惡性神經膠質瘤(malignant glioma)病人的治療選擇，且這些病人腫瘤的切除範圍必須至少高達 90%或以上；此外 carmustine implants 的治療只能在專業醫療中心執行，以及必須在神經外科專家的督導下執行，這些神經外科專家需有至少 50%的臨床治療活動是在神經腫瘤外科方面，醫療專家們應該是多個專科團隊以便能夠在術前確定病人最大的可能切除範圍，可透過磁振攝影在術前協助辨識病人最大的可切除範圍，在術中可利用影像定位技術，例如神經導航系統來幫助達到最大的切除範圍；carmustine implants 不推薦用於新診斷高度惡性神經膠質瘤的病人且腫瘤切除大小不足 90%者。指引未就 temozolomide 和 carmustine implants 的治療順序形成建議。
- d、 2005 年 11 月蘇格蘭 SMC 公布收載 Gliadel[®] (carmustine 7.7 mg implant) 作為新診斷高度惡性神經膠質瘤 (glioma) 手術與放射線治療輔助。

(2) 復發性多形性神經膠母細胞瘤：

- a、 至 2014 年 7 月 4 日止，查無加拿大公布 Gliadel[®] (carmustine) 之相關評估資料。」
- b、 2007 年 3 月澳洲 PBAC 不推薦收載 carmustine implants 用於「適合手術切除的復發性 glioblastoma multiforme」。2008 年 7 月不推薦收載 carmustine implants 用於「適合手術切除的復發性 glioblastoma multiforme、和 temozolomide 治療 6 個月內復發或為 temozolomide 的禁忌症或無法耐受 temozolomide 副作用者」。
- c、 2008 年 6 月英國 NICE 公布因許可證持有廠商未提供證據，故無法針對復發性多形性神經膠母細胞瘤形成指引建議。
- d、 至 2014 年 7 月 4 日止，查無蘇格蘭 SMC 公布 Gliadel[®] (carmustine)

於復發性多形性神經膠母細胞瘤之相關評估資料。

3. 相對療效與安全性（人體健康）：經系統性文獻蒐尋，查無 carmustine wafer 合併 temozolomide 使用於新診斷惡性神經膠質瘤的系統性文獻回顧或隨機分派對照臨床試驗。有 2 篇系統性文獻回顧分析 carmustine wafer 用於新診斷或復發性高度惡性神經膠質瘤的療效（Hart 2011 和 Perry 2007 研究），1 項系統性文獻回顧分析 carmustine wafer 之安全性（Sabel 2008 研究）；3 篇系統性文獻回顧皆引用 2 篇新診斷病人群的隨機分派對照試驗（Valtonen 1997 試驗和 Westphal 2003 試驗），以及 1 篇復發性病人群的隨機分派對照試驗（Brem 1995 試驗）；Perry 2007 研究僅提供描述性說明，Hart 2011 研究提供統合分析結果（3 項試驗之存活分析結果請參見附錄四之四）：
 - a、新診斷病人群的統合分析（納入 2 項隨機分派對照試驗），經 generic inverse variance 固定效應模式分析，顯示 carmustine wafer 治療相較於 placebo wafer 治療的死亡 HR 為 0.65（95% CI: 0.48~0.86, $p = 0.003$ ），異質性分析顯示 chi-square 為 3.75（ $p = 0.05$ ）， I^2 為 73%；隨機效應模式分析則顯示 HR 為 0.49（95% CI: 0.19~1.23, $p = 0.13$ ）。Hart 2011 研究未分析無惡化存活期、生活品質或症狀控制。
 - b、在復發病人群部分（僅有一項隨機分派對照試驗數據），顯示 carmustine wafer 治療相較於 placebo wafer 治療並沒有較多的存活獲益，HR 為 0.83（95% CI: 0.62~1.10, $p = 0.2$ ）。Hart 2011 研究未分析無惡化存活期或生活品質。

Sabel 2008 研究彙整 3 項隨機分派對照臨床試驗和 21 項非第三期臨床試驗有關新診斷和復發性病人群的不良事件發生率，結果顯示

- a、新診斷病人群在隨機分派對照臨床試驗顯示 carmustine wafer 治療顯著較 placebo wafer 治療有較高的病人比率發生顱內高壓（ $p = 0.019$ ）。其餘不良事件發生率相當，carmustine wafer 治療常見的不良事件包括癲癇發作、腦水腫、傷口癒合異常、深部靜脈栓塞等（依據 Westphal 2003 試驗：carmustine wafer 治療發生腦脊髓液滲漏的比率略高於 placebo 組，兩組於神經系統常見的不良事件為單側癱瘓、癲癇發作、精神紊亂、腦水腫、失語症、憂鬱等）。針對非第三期臨床試驗研究彙整的不良事件顯示比隨機分派對照臨床試驗有較少的趨勢。
- b、復發性病人群在隨機分派對照臨床試驗顯示 carmustine wafer 治療顯著較 placebo wafer 治療有較高的病人比率發生傷口癒合異常（ $p < 0.005$ ）。其餘不良事件發生率相當，比新診斷病人群不良事件的發生率有減少的趨勢，常見的不良事件包括癲癇發作、傷口癒合異常。針對非第三期臨床試驗研究彙整的不良事件發生率，除傷口癒合異常的發生率

(15.5%) 仍偏高外，其餘不良事件顯示比隨機分派對照臨床試驗有較少的趨勢。

4. 醫療倫理：無相關證據可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

本案建議者（廠商）未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究，僅提供一個簡略的成本效益分析表格（附件 11）[43]。

廠商分析可能以「新診斷的多型神經膠母細胞瘤」病人為對象（廠商資料未說明其評估對象），評估以下三個治療策略的成本效益：1. 單用 carmustine 植入劑；2. 單用 temozolomide 藥品；或 3. 併用 carmustine 植入劑及 temozolomide 藥品。該分析選用的療效指標是存活時間中位數，成本僅納計健保可能支付的藥費；並假設使用 carmustine 植入劑者，每個療程的用量皆為 8 片，每人僅接受一個療程，又使用 temozolomide 藥品者，每個人皆會完整接受同步治療期（42 天）與輔助治療期（6*28 天）的療程。惟該分析未說明評估觀點、觀察/模擬時間，及引用數據來源與相關假設。

廠商分析結果顯示，相較於單用 temozolomide 藥品，單用 carmustine 植入劑的效果略差（存活期少 0.2 個人月^a），但成本略低，每犧牲一單位存活人年約可節省台幣 1,758 萬元；另一方面，相較於單用 temozolomide 藥品，併用 carmustine 植入劑及 temozolomide 藥品的效果略佳（存活期多 6.6 個人月^b），但成本略高，每延長一單位存活人年約需增加藥費 53 萬元。

查驗中心認為廠商分析欠缺對應說明，致使讀者無法判定該分析的評估觀點、目標族群及研究設計，致使驗證工作略有窒礙難行之處。就執行品質與反應

^a 本案建議廠商在其檢附的附件 11 未說明比較療效證據的出處。經查廠商可能分別引用 Westphal 2003 試驗[19]數據：carmustine 植入劑組的中位數存活期為 13.9 個月，placebo wafer 組的中位數存活期為 11.6 個月，得計 carmustine 植入劑組相較於 placebo wafer 組獲益 2.3 個月；Stupp 2005 試驗[20]數據：temozolomide 組的中位數存活期為 14.6 個月，placebo 組的中位數存活期為 12.1 個月，得計 temozolomide 組相較於 placebo 組獲益 2.5 個月；再以 placebo 組為共同對照品（common comparator），估計 carmustine 植入劑與 temozolomide 的比較療效。查驗中心認為上述試驗所納入的病人特徵、研究設計、手術切除與放射線治療劑量等皆不盡相同，若間接比較分析採用未校正的差值，恐有偏誤。

^b 本案建議廠商在其檢附的附件 11 未說明比較療效證據的出處。經查廠商可能分別引用 McGirt 2009 回溯性研究[41]的數據，其中 33 位新診斷 GMB 病人以 carmustine 植入劑併 temozolomide 治療的中位數存活期為 20.7 個月；Westphal 2003 試驗[19]數據：placebo wafer 組的中位數存活期為 11.6 個月，假設前二研究可相比擬，得計 carmustine 植入劑併 temozolomide 相較於 placebo wafer 組獲益 9.1 個月；Stupp 2005 試驗[20]數據—temozolomide 組的中位數存活期為 14.6 個月，placebo 組的中位數存活期為 12.1 個月，temozolomide 組相較於 placebo 組獲益 2.5 個月；再以 placebo 組為共同對照品（common comparator），估計 carmustine 植入劑與 temozolomide 相對於 temozolomide 的比較療效。查驗中心認為上述試驗所納入的病人特徵、研究設計、手術切除與放射線治療劑量等皆不盡相同，若間接比較分析採用未校正的差值，恐有偏誤。

國情的程度來看，該分析結果作為政策制定參考的可行性相當受限。

(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 Library/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) | 至 2014 年 7 月 4 日止查無資料。 |
| PBAC (澳洲) | 共有四則公開摘要文件，依序發布於 2005 年 11 月、2006 年 3 月、2007 年 3 月及 2008 年 7 月。 |
| NICE (英國) | 共有兩則單一醫療科技評估指引，分別發布於 2007 年 6 月及 2008 年 6 月。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告，發布於 2005 年 11 月。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析或成本分析。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者未提供本案建議藥品 carmustine 植入劑之經濟評估文獻。 |

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)

截至 2014 年 7 月 4 日止，未尋獲加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)或加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee，以下簡稱 CDEC)針對 carmustine 植入劑之醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC) 就 carmustine 植入劑，先後發布四則公開摘要文件：

(1) 在新診斷的病人群，2005 年 11 月建議收載 carmustine 植入劑用於「新

診斷之多形性神經膠母細胞瘤 (glioblastoma multiforme, 簡稱 GBM) 病人之手術與放射治療輔助」, 同時規定病人不得先後申請 carmustine 植入劑與 temozolomide 化學治療處方[44];

- (2) 其後 2006 年 3 月拒絕放寬適用條件到「所有新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma) 病人」[45];
- (3) 在復發的病人群, 2007 年 3 月拒絕擴增給付條件到「復發性 GBM 病人的手術輔助」[46];
- (4) 其後 2008 年 7 月拒絕擴增給付條件到「復發性 GBM 且不適用 temozolomide 化學治療處方 (六個月內用過 temozolomide 仍復發、具 temozolomide 禁忌症或無法耐受治療副作用) 病人的手術輔助」[47]。

四則公開摘要文件的經濟證據與 PBAC 形成建議的經濟考量分列如下:

在新診斷的病人群, 2005 年公布的公開摘要文件中[44], 廠商提供一則伴隨臨床試驗執行的成本效用分析, 比較 carmustine 植入劑與標準治療的成效, 結果顯示, 相較於標準治療, carmustine 植入劑的效果較佳但成本較高, 若平均每人使用六片 carmustine 植入劑, 則 ICER^c 值約介於 105,000 澳幣/QALY^d 到 200,000 澳幣/QALY 間 (或 75,000 澳幣/LY^e 到 105,000 澳幣/LY 間); 若平均每人使用八片 carmustine 植入劑 (仿單建議劑量, 亦為最大劑量), 則 ICER 值上修到 200,000 澳幣/QALY 以上 (上修到 105,000 澳幣/LY 以上)。

此外, 廠商補充分析「temozolomide+放療」與「單用放療」的成效。結果指出, 相較於「單用放療」, 「temozolomide+放療」的效果較佳但成本較高, ICER 值約介於 75,000 澳幣/QALY 到 105,000 澳幣/QALY 間 (或 75,000 澳幣/LY 到 105,000 澳幣/LY 間)。

PBAC 委員會注意到廠商未提供直接比較 carmustine 植入劑與 temozolomide 的經濟分析, 又事後比對兩則成本效用分析結果, 相較於 carmustine 植入劑, temozolomide 似乎為具成本效益優勢 (效果較佳且成本較低) 的治療策略; 即便 PBAC 委員會在看過臨床療效評估證據已歸結 carmustine 植入劑的療效不劣於 temozolomide, 但是在 carmustine 植入劑的建議價格下其經濟效益仍居劣勢。PBAC 委員會同時注意到廠商未提供模型基礎的成本效用分析, 但考量關鍵試驗追蹤時間足以捕捉多數受試者的存活時間, 故認為廠商僅提供試驗基礎的成本效用分析應屬合理。

^c ICER 值是 incremental cost-effectiveness ratio 的縮寫, 意指遞增成本效果比值。

^d QALY 是 quality-adjusted life-year 的縮寫, 意指經校正健康生活品質之存活人年數。

^e LY 是 life-year 的縮寫, 意指未經校正之存活人年數。

在預算衝擊的部分，廠商估計 carmustine 植入劑經收載後第二年的用量低於 10,000 人，PBAC 認為廠商估計有低估之虞。另外，PBAC 注意到廠商建議給付規定未有明文規定病人不得先後使用 carmustine 植入劑與 temozolomide，因此認為 carmustine 植入劑取代 temozolomide 藥費支出，使 PBS 節省藥費支出的立論可能性極低。

故 PBAC 委員會考量在 GBM 的次族群中，carmustine 植入劑與 temozolomide 的療效相當，並經最低成本分析，驗證 carmustine 植入劑（八片）的成本約與 temozolomide 相當，故建議收載 carmustine 植入劑限用於 GBM 的病人，並規定病人不得先後申請 carmustine 植入劑與 temozolomide 化學治療處方。

其後，廠商於 2006 年建議放寬適用條件到「所有新診斷之惡性神經膠質瘤（high-grade malignant glioma）病人」，因為依循次要申請案（minor submission）審查途徑，故未檢附經濟評估與預算衝擊分析結果。而 PBAC 拒絕這項申請的理由是基於臨床比較療效，未提及經濟相關考量[45]。

在復發的病人，2007 年公布的公開摘要文件中[46]，廠商提供一則伴隨臨床試驗執行的最低成本分析，以 temozolomide 為比較策略。但是 PBAC 委員會認為該臨床試驗的資訊不足，以致後續分析引用多項假設與參數來源分歧且變異極大。該分析經 PBAC 經濟證據次委員會（Economics Sub-Committee，簡稱 ESC）討論，ESC 不同意 temozolomide 藥費計算的假設，同時指出試驗未能支持 carmustine 植入劑可延長存活時間之宣稱，故認為廠商估計 carmustine 植入劑延長存活時間的遞增成本並不適切。

在預算衝擊的部分，廠商估計 carmustine 植入劑經擴增給付適應症後第一年的用量低於 10,000 人，逐年預算衝擊低於 1,000 萬澳幣。

而 PBAC 拒絕這項申請的相關經濟考量包括以下三點：(1) ESC 認為廠商引援的比較療效證據不確定性甚高^f，致使 carmustine 植入劑不劣於 temozolomide 的宣稱存有疑慮。(2) PBAC 認為 carmustine 植入劑的成本應以八片為計，以反應產品包裝可能造成的浪費（八片裝，剩餘量難以儲存）。(3) PBAC 認為 temozolomide 的成本估計尚有疑慮，估計療程數的不確定性高；但由於 PBAC 認為參考品可為標準治療（例如手術切除腫瘤或放療），故此項疑慮並不是拒絕擴增給付規定的主因。

^f 廠商執行一項間接比較分析，收納兩則隨機分派病例對照試驗：其中一則試驗[48]的收案條件為第一次復發 GBM 病人，比較經放療後接受 temozolomide 或 procarbazine 兩組病人的存活時間；另外一則試驗[49]的收案條件則為復發型 GBM 病人，比較 carmustine 植入劑、標準治療（例如手術切除腫瘤或放療）或 安慰劑植入劑、標準治療兩組病人的存活時間。PBAC ESC 認為廠商執行的間接比較分析缺乏共同比較組（common comparator），且兩則試驗的收案條件、受試者病情不一，致使 carmustine 植入劑不劣於 temozolomide 的宣稱存有疑慮。

最後在 2008 年公布的公開摘要文件[47]，討論廠商建議擴增給付於復發病人被拒的申復案，廠商補充一則伴隨試驗執行的成本效果分析，相較於安慰劑植入劑，carmustine 植入劑的 ICER 值介於 45,000 澳幣/人年到 75,000 澳幣/人年。PBAC 委員會注意到廠商未提供決策分析模型的成本效用分析，但是因為前述經濟分析所援引的臨床試驗觀察時間已充分反應治療的所有效果與成本，故認為廠商檢附資料合宜。

在預算衝擊的部分，廠商估計 carmustine 植入劑經擴增給付適應症後逐年的用量低於 10,000 人，逐年預算衝擊低於 1,000 萬澳幣。

而 PBAC 拒絕這項申請的經濟考量是 carmustine 植入劑的 ICER 值過高且具相當的不確定性，依復發型 GBM 病人是否曾接受 temozolomide 治療，分列兩個次族群的經濟考量如下：(1) 就曾接受 temozolomide 治療的次族群，因為現有試驗的收案對象未含這個次族群，其臨床效益證據仍具相當的不確定性；PBAC 重新評估 carmustine 植入劑的成本效益，若採用較有利於 carmustine 植入劑的比較療效證據，則其 ICER 值約介於 45,000 澳幣/人年到 75,000 澳幣/人年間，略高於基礎方案分析結果；若採用未經校正的比較療效證據，則其 ICER 值可能再提高到 45,000 澳幣/人年到 105,000 澳幣/人年間。(2) 就「未曾接受 temozolomide 治療的、或是無法耐受 temozolomide 治療」的次族群，現有試驗的臨床效益證據相對穩健，但是 carmustine 植入劑的 ICER 值介於 45,000 澳幣/人年到 75,000 澳幣/人年，仍高於 PBAC 可接受的閾值。

3. NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE) 先後發布兩則評值指引：

- (1) 首先 2007 年 6 月發布的多項科技評值指引 (technology appraisal guidance 121) 建議收載 carmustine 植入劑作為新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade glioma) 之手術與放射治療輔助，惟限用於經手術可切除 90% 以上腫瘤的病人群；同時，該指引未就 carmustine 植入劑與 temozolomide 先後處方之治療策略形成建議[50]；
- (2) 其後 2008 年 6 月發布的單一科技評值指引 (technology appraisal guidance 149)，討論「carmustine 植入劑作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助」之議題，最後因藥物許可證持有廠商未提供相關證據，未能形成建議[51]。

在 2007 年 6 月發布的多項科技評值指引 (technology appraisal guidance 121) [50]，carmustine 植入劑藥物許可證持有廠商提供一則成本效用分析，比較

「carmustine 植入劑+放療」與「安慰劑+放療」兩治療策略的成本效益。該分析將病人區分為「術後、無症狀期」、「術後、有症狀期」及「死亡」共三個健康狀態，主要的療效證據（包括存活時間與疾病無惡化期間）皆取自一項隨機分派病例對照試驗，該分析假設病人術後無症狀期的健康效用權重為 0.8，疾病惡化後（有症狀期）的健康效用權重損失為定值（constant，未報告點估計值），並假設平均每位病人使用 6.54 片，成本與效用皆不折現。

分析結果顯示，相較於「安慰劑+放療」，「carmustine 植入劑+放療」的療效較佳（約可增加 0.16 QALY）但成本略高，其 ICER 值約為 28,000 英鎊/QALY。機率性敏感度分析結果顯示，若以 20,000 英鎊/QALY 為閾值，則「carmustine 植入劑+放療」符合成本效益的機率約為 28%；若閾值提高到 30,000 英鎊/QALY 則符合成本效益的機率提高到 57%。

同時，該廠商補充其他藥品的成本效用分析，估計相較於「單用放療」，「temozolomide+放療」的 ICER 值約為 53,700 英鎊/QALY；相較於「單用放療」，「PCV^g化療+放療」的 ICER 值約為 34,200 英鎊/QALY。

評估團隊（Evidence Review Group，ERG^h）另外建構一個馬可夫模型，以週為循環週期模擬病人術後五年的成效，該模型由六個健康狀態組成，包括手術期、術後復原期、放射治療期、疾病穩定/無惡化期、疾病惡化期及死亡。主要的療效證據亦是取自前述隨機分派病例對照試驗，惟超過試驗觀察時間的部分（術後 2 年），該分析假設存活曲線與疾病無惡化存活曲線皆呈現線性遞減。

評估團隊估計相較於「安慰劑+放療」，「carmustine 植入劑+放療」的療效較佳（約可增加 0.122 QALY）但成本略高，其 ICER 值約為 54,500 英鎊/QALY。若以 30,000 英鎊/QALY 為閾值，機率性敏感度分析顯示「carmustine 植入劑+放療」符合成本效益的機率為 11%；若閾值下修到 20,000 英鎊/QALY，則機率下降到 0%。

評估團隊另外補充幾項情境敏感度分析與次族群分析，調整術後疾病惡化的操作型定義（由 neurological performance scores 降低改為 functional status 降低），或限於手術切除腫瘤達 90% 以上的次族群，或限於疾病嚴重度較高的 GBM 次族群。在手術切除腫瘤達 90% 以上的次族群，並以 neurological performance 降低為疾病惡化指標，則「carmustine 植入劑+放療」的 ICER 值可望下修到 23,100 英鎊/QALY。

綜合廠商申請資料與 ERG 評估報告，評議委員會就 carmustine 植入劑的經

^g PCV 是 procarbazine, lomustine, vincristine 化學治療處方的縮寫。

^h 協助 NICE 多項科技評估過程中審閱廠商申請資料的小組，委外由外部學術卓越中心組成，本案係由 Peninsula Technology Assessment Group（PenTAG）承接評估。

濟考量形成以下結論：整體而言，評議委員會認為 ERG 評估報告的經濟分析較為妥適，並基於該分析結果，認為「carmustine 植入劑+放療」在所有新診斷之惡性神經膠質瘤病人群可能不符合成本效益 (ICER 值約為 54,500 英鎊/QALY)。評議委員會進而思考各種療效較佳或成效較佳的次族群，歸結在手術切除腫瘤達 90% 以上的次族群，其 ICER 值可望下降到符合成本效益的水平 (ERG 估計值約為 23,100 英鎊/QALY)，故建議收載 carmustine 植入劑並限用於手術切除腫瘤達 90% 以上的病人群。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

依據蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2005 年 11 月發布的第 215/05 號建議[52]，建議收載 carmustine 植入劑作為新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma) 手術與放射治療之輔助治療。

廠商提供一則成本效用分析，評估並用 carmustine 植入劑為輔助的手術與放射治療，相較於單用手術與放射治療的成本效益。基礎方案分析引用一則樣本數較多的隨機分派病例對照試驗之受試者個體資料，以試驗中兩組病人的症狀緩解期 (symptom-free survival) 預測兩組病人的整體存活期長短，模擬結果指出並用 carmustine 植入劑可望延長整體存活期達 2.6 個月，估計 ICER 值約為 19,200 英鎊/人年，或為 28,000 英鎊/QALY。

SMC 認為廠商研究的優勢在於直接引用隨機分派對照試驗的受試者存活資料，但仍有幾項重要限制。包括 A. 廠商主觀假設症狀緩解期的健康效用權重為 0.8，此項假設恐致高估 QALY 之虞；B. 廠商提供的敏感度分析不充分，未以單維敏感度分析呈現「存活期」或「健康效用權重」等參數的不確定性。

除了基礎方案分析外，另外執行一項間接比較分析，評估 carmustine 植入劑，相較於其他術後治療選項，例如 PCV^g 或 temozolomide 化學治療。相較於 temozolomide 化學治療，carmustine 植入劑的存活結果略佳且成本相對較低 (因為 carmustine 植入劑的副作用或毒性風險較低)；相較於 PCV，carmustine 植入劑約可延長存活期達三週，但是成本略高出 1,769 英鎊/病人，未報告 ICER 值。

在預算衝擊的部分，估計約有 25% 的惡性神經膠質瘤病人適用 carmustine 植入劑，逐年使用人數約介於 51 例到 80 例，逐年的預算衝擊約介於 21.0 萬英鎊到 33.8 萬英鎊間。

最後，SMC 形成建議的經濟考量包括：A. 前述資訊佐證 carmustine 植入劑在蘇格蘭國家醫療保健服務體系可能是符合成本效益的治療選項；B. carmustine

植入劑所致的預算衝擊是可接受的。

5. 彙整各國醫療科技評估組織建議

綜合上述，彙整 carmustine 植入劑在我國的核准適應症、及各國醫療科技評估組織的建議，同時補充 temozolomide 在我國中央健康保險署收載適應症，詳情參見表九。

表九 彙整各國醫療科技評估組織建議

| carmustine 植入劑：廠商建議我國中央健康保險署收載適應症 | temozolomide：我國中央健康保險署收載適應症 | carmustine 植入劑 在其他國家 HTA 組織的收載建議 | | | |
|---|--|-------------------------------------|--|---|------------|
| | | 加拿大 pCODR 或 CADTH | 澳洲 PBAC | 英國 NICE | 蘇格蘭 SMC |
| 1. 作為新診斷之惡性神經膠質瘤（high-grade malignant glioma）之手術與放射治療輔助； | 2. 新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射線治療同步進行，然後作為輔助性治療。（97/1/1） | 無評估記錄。 | 建議收載，惟限縮適應症於多形性神經膠母細胞瘤病人，同時規定病人不得先後申請 carmustine 植入劑與 temozolomide 化學治療處方。 | 建議收載，惟限用於經手術可切除 90% 以上腫瘤的病人群；同時，該指引未就 carmustine 植入劑與 temozolomide 先後處方之治療策略形成建議。 | 建議收載。 |
| 2. 作為復發性多形性神經膠母細胞瘤（glioblastoma multiforme）病人的手術輔助。 （本案建議藥品曾獲健保收載，給付於此適應症） | 1. 經手術或放射線治療後復發之下列病人： (1) 退行性星狀細胞瘤(AA-anaplastic astrocytoma) (2) 多形神經膠母細胞瘤(GBM-Glioblastoma multiforme) (3) 退行性寡樹突膠質細胞瘤(anaplastic oligodendroglioma) (98/9/1) | 無評估記錄。 | 不建議收載。 | 因藥物許可證持有廠商未提供相關證據，未能形成建議。 | 無評估記錄。 |

6. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、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 | Patients with high grade malignant gliomas/glioma or glioblastoma multiforme |
| Intervention | ‘carmustine’ OR ‘Gliadel’ |
| Comparator | 不設限 |
| 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 (Taiwan only). |
| Exclusion criteria | Journal article only. Chinese and English only. |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 7 月 3 日進行搜尋，搜尋關鍵字與記錄請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

就本案建議藥品 carmustine 植入劑未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析或成本分析。若放寬國家或健康照護體系的設限，則有兩則以英國國家健康服務（National Health Service，簡稱 NHS）的觀點切入，評估 carmustine 植入劑用於新診斷之惡性神經膠質瘤（high-grade glioma）的成本效益，惟兩則文獻的研究團隊皆為 NICE 委託之 ERG，其研究結果已摘錄於(二)其他經濟評估報告之 3. NICE（英國）段落，在此不重複贅述。

7. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本案建議藥品 carmustine 植入劑之經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

腦部腫瘤是一種發生率較低的腫瘤類別，然而其預後結果通常不盡理想。根據一項在台灣多個醫學中心調查的研究顯示，具有第三級惡性神經膠質瘤的病人其預期存活期約為 2 年；罹患第四級神經膠質瘤的病人其預期存活期則僅為 1 年[53]。台灣男性腦部腫瘤發生率為每十萬人口 3.31、女性腦部腫瘤發生率為每十萬人口 2.54 人；死亡率排名男性腫瘤第 13 位、女性腫瘤第 11 位。腦部惡性腫瘤約佔全部惡性腫瘤 0.75%，並佔全部惡性腫瘤死亡人數的 1.21%[54]。2011 年共計 698 人初次診斷為腦部惡性腫瘤者，而該年有 516 人死因為腦部惡性腫瘤者。進一步分析，腦部惡性腫瘤個案中 86.10%經細胞學或組織病理證實，而個案當中有 39.11%為多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme)，其次 16.91%為惡性星形細胞瘤(Malignant astrocytoma)。

在醫療財務風險，癌症的相關治療所費不貲。70%以上的腦部惡性腫瘤個案都須接受手術治療，全民健康保險依據患部的大小每次須給付 23,106 點到 40,869 點[55]。此外，腫瘤的治療費用節節攀升，全民健康保險在 2010 年支出於抗腫瘤藥與免疫調節藥物的費用近 186 億元，較前一年 151 億多出 35 億，成長率高達 23%[24]。其中用以治療神經膠質瘤的化療藥物 temozolomide 為例，其 2009 年的年度藥費為 2.9 億，成長率為 15.5%[24]。

(二)核價參考品之建議

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說明。

首先，本案建議藥品 carmustine 在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 L01AD01，屬「L01A：alkylating agents」的「L01AD：nitrosoureas」類[56]。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[17]與健保用藥查詢系統[24]，同屬 L01AD 類、未經註銷且獲健保收載的產品僅有本案建議藥品。

考量相近治療地位的藥品，國內持有未經註銷許可證，且具「惡性神經膠質瘤」的藥品共有 20 項，分屬本案建議藥品 carmustine (1 筆)、temozolomide (L01AX03, 16 筆，含膠囊與凍晶注射劑型)、bevacizumab (L01XC07, 2 筆) 及 5-aminolevulinic acid (顯影劑, 1 筆)，其中 temozolomideⁱ的適應症與本案建

ⁱ Temozolomide 的適應症為「新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射治療同步進行，然後作為輔助性治療。給予標準治療後復發性或惡化之惡性神經膠質瘤，例如多形神經膠母細胞瘤或退行性星狀細胞瘤」。

議藥品相近，而 bevacizumab^j的適應症則與本案建議藥品略有不同，屬復發性 GBM 病人的後線治療選項[17]。

進而查詢健保藥品給付規定[51]，目前經健保收載的 temozolomide 產品共有 8 筆[24]，在現行給付條件（9.25）下，temozolomide 的給付病人群與本案建議藥品之目標病人群略有重疊，在新發病人群的適應症相對較窄（temozolomide 限用於多形神經膠母細胞瘤），在復發病人群的適應症相對較廣（temozolomide 另可用於復發的退行性星狀細胞瘤或退行性寡樹突膠質細胞瘤病人群）。若限縮於復發性 GBM 病人，則 bevacizumab 的給付病人群與本案建議藥品之目標病人群亦有重疊。考量具臨床對照試驗（head-to-head comparison）的藥品，曾以 cintredekin besudotox 為臨床治療對照（active comparators）[57]，但是健保未收載 cintredekin besudotox，故不是合適的核價參考品選擇。

綜觀上述，查驗中心瞭解 temozolomide 的給付範圍與本案建議藥品訴求略有不同，但仍建議以 temozolomide 為最相近的核價參考品選項，而 bevacizumab 亦為可能的核價參考品選項之一。

(三)財務影響

依據本案建議者（廠商）提供的預算衝擊分析，若依廠商建議給付條件收載 carmustine 植入劑，目標病人群有二，分別是新發與復發病人群。

在新發病人群中，廠商假設目標病人群的治療現況是單用 temozolomide 治療，並依可能的給付條件，提供兩種情境的分析結果，包括：

1. 准予單用 carmustine 植入劑：將取代單用 temozolomide，廠商假設逐年市場滲透率為一常數（廠商機密資料，故未摘錄於本報告），估計 carmustine 植入劑納入健保後之第一年到第五年間，逐年年度藥費約在 5,300 萬元到 5,700 萬元間，因為單用 carmustine 植入劑的療程藥費較單用 temozolomide 低廉，故逐年預算衝擊約介於-5,300 萬元到-5,700 萬元間。
2. 准予合併使用 carmustine 植入劑與 temozolomide 治療：將新增 carmustine 植入劑，廠商假設逐年市場滲透率為一常數（廠商機密資料，故未摘錄於本報告），估計逐年年度藥費約在 2,600 萬元到 2,900 萬元間，若不考慮降低復發風險所致的醫療費用節省，則逐年預算衝擊等同於年度藥費；若合併治療可望降低 60% 的復發風險，可望節省復發所致的醫療費

^j Bevacizumab 在腦癌相關適應症為「惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)- 神經膠母細胞瘤 Avastin 單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤 (Glioblastoma Multiforme)復發之成人患者。」

用，則廠商估計逐年預算衝擊約介於-1,500 萬元到-1,600 萬元間。

在復發病人群中，廠商依目標病人群的治療現況，提供兩個情境的分析結果，包括：

1. 若治療現況為單用 temozolomide：則 carmustine 植入劑將取代 temozolomide，廠商假設逐年市場滲透率為一常數（廠商機密資料，故未摘錄於本報告），估計逐年年度藥費約在 1,600 萬元到 1,700 萬元間，因為單用 carmustine 植入劑的療程藥費較單用 temozolomide 低廉，故逐年預算衝擊約介於-1,600 萬元到-1,700 萬元間。
2. 若治療現況為單用 bevacizumab：則 carmustine 植入劑將取代 bevacizumab，廠商假設逐年市場滲透率為一常數（廠商機密資料，故未摘錄於本報告），估計逐年年度藥費約在 1,600 萬元到 1,700 萬元間，因為單用 carmustine 植入劑的療程藥費較單用 bevacizumab 低廉，故逐年預算衝擊約介於-2,600 萬元到-2,800 萬元間。

綜合兩個病人群、數種情境交錯所得的預測結果，廠商估計 carmustine 植入劑納入健保的前五年，逐年年度藥費的上限介於 6,900 萬元到 7,400 萬元間，逐年預算衝擊的上限介於 1,000 萬元到 1,200 萬元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 目標市場規模，廠商採用病人數估計法，分別估計新發與復發病人數：
 - (1) 新發惡性神經膠質瘤且適用本品的病人數，是採用以下三個步驟估計而得：A. 引用我國癌症登記資料庫統計腦部惡性腫瘤人數，以 2007 年的病人數為基礎，佐以 2002 年到 2006 年間病人數的複合年成長率，推估未來五年的病人數；B. 假設腦部惡性腫瘤個案中，約有 35% 為惡性神經膠質瘤；C. 假設惡性神經膠質瘤病人中，約有 80% 會接受手術治療。綜合以上因素，層層套疊後估計逐年適用本案建議藥品的潛在病人數約介於 180 例到 200 例間。
 - (2) 復發惡性神經膠質瘤且適用本品的病人數，是採用以下三個步驟估計而得：A. 承(1)A 及(1)B，估計逐年惡性神經膠質瘤新發個案數；B. 假設復發比例為 80%；C. 假設復發的惡性神經膠質瘤病人中，約有 30% 會接受手術治療。綜合以上因素，層層套疊後估計逐年適用本案建議藥品的潛在病人數約介於 50 例到 60 例間。
2. 市場滲透率，廠商依目標病人群與給付情境分別估計，惟五年市場滲透率為一定值，不隨時間而異。在新發病人群中，廠商主觀預測若健保署收載

carmustine 植入劑為單用治療選項，則市場滲透率較高，若健保署收載 carmustine 植入劑為合併治療選擇，則市場滲透率較低。另外，在復發病人群中，廠商主觀假設取代兩種現有藥品的市場滲透率相當。

3. 療程藥費，廠商分別就 carmustine 植入劑、temozolomide 與 bevacizumab 三部分估計藥費。
 - (1) carmustine 植入劑：仿單建議劑量為八片，佐以建議支付價格（廠商機密資料，故未摘錄於本報告），故得以估計每療程藥費。
 - (2) temozolomide：新發病人部分，依仿單建議的同步治療期與輔助治療期處方劑量（詳請參見表一），假設病人體表面積為 1.6 m^2 ，病人接受 42 天的同步治療後續用 6 個月的輔助治療，佐以健保支付價格，得計期間藥費約為 586,092 元。復發病人部分，廠商主觀假設其療程藥費與新發病人相當。
 - (3) bevacizumab：仿單建議劑量為 10 mg/kg 每兩週一個療程，假設病人體重 70 kg，持續治療六個月，佐以健保支付價格，得計期間藥費約為 766,500 元。
 - (4) 在復發病人群中，廠商假設 carmustine 植入劑可能取代 temozolomide 或 bevacizumab，但未依兩項現行治療的市場佔有率估計現有治療選項的加權平均藥費。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析分列兩個病人群，並考慮各種給付情境，嘗試多方提供政策制定所需資訊；惟其分析架構、參數資料來源、相關假設皆欠缺對應說明，致使驗證工作實有窒礙難行之處。
2. 就目標病人群及現有治療，相關疑義如下：
 - (1) 在新發病人群的部分，查驗中心注意到 carmustine 植入劑與 temozolomide 的適應症略有不同，首先 carmustine 植入劑可用於新診斷之惡性神經膠質瘤，而 temozolomide 僅可用於新診斷的多形神經膠母細胞瘤；其次 carmustine 植入劑必為手術治療植入，而 temozolomide 則作為放射治療的輔助。因此 carmustine 植入劑的適用病人群中，可能有部分病人在原給付情境中不適用 temozolomide，未有 temozolomide 藥費支出；廠商主觀假設所有新發病人的原治療情境皆為 temozolomide，恐有低估預算衝擊之虞。
 - (2) 在復發病人群的部分，查驗中心注意到 carmustine 植入劑的目標病人群

為多形性神經膠母細胞瘤，而非惡性神經膠質瘤。廠商以復發性惡性神經膠質瘤為目標病人群，恐有偏誤。

- (3) 承(2)，查驗中心注意到廠商建議給付條件未明文規範不得併用 carmustine 植入劑、temozolomide 與 bevacizumab，carmustine 植入劑與另兩項現有治療選項可能先、後使用，取代關係的不確定性甚高。因此，廠商主觀假設 carmustine 植入劑可取代 temozolomide 或 bevacizumab，恐有低估預算衝擊之虞。

3. 就參數與假設，相關疑義如下：

- (1) 未來五年的新發惡性腦瘤病人數，廠商使用 2013 年到 2017 年的預測病人數，而非 2014 年到 2018 年的預測病人數，疑為誤植，故於查驗中心執行之敏感度分析校正此估計值。
- (2) 腦部惡性腫瘤個案中惡性神經膠質瘤的比例，廠商主觀假設為 35%，經查此參數的上限值可能達到 38.0%[58]到 43.9%[59]，具相當的不確定性，故於查驗中心執行之敏感度分析探測此估計值對分析結果的影響。
- (3) 在新發病人群、准予併用 carmustine 植入劑與 temozolomide 的情境中，廠商假設相較於單用 temozolomide，併用 carmustine 植入劑與 temozolomide 可降低復發風險達 60%，但未說明療效證據出處。查驗中心認為此項假設缺乏療效證據支持，不確定性甚高，故於查驗中心執行之敏感度分析移除此項假設。
- (4) 在復發病人群，廠商假設 temozolomide 的療程藥費比照其用於新發病人群之療程藥費。查驗中心對照 temozolomide 仿單的建議劑量，在新發與復發病人群的用法、劑量皆不相同，重新試算復發病人群的每月藥費僅介於 48,210 元到 69,935 元，高估被取代藥品的藥費恐致低估預算衝擊，故於查驗中心執行之敏感度分析調整此估計值。
- (5) 承(4)，在復發病人群中，過去文獻報告 temozolomide 與 bevacizumab 的無惡化存活期平均數分別為 2.1 個月[60]及 4.2 個月[61]，對照廠商假設兩藥可連續治療 6.0 個月，高估被取代藥品的藥費恐致低估預算衝擊，故於查驗中心執行之敏感度分析調整此估計值。

4. 查驗中心注意到 carmustine 植入劑是腦瘤切除手術的輔助治療，若植入藥物的醫療費用內含在腦瘤切除手術（83017B、83018B 或 83019B，介於 23,106 點到 40,869 點間）中，則不會有額外的預算衝擊；反之，若植入藥物得以申報額外的醫療服務費用，則可能有額外的預算衝擊。

5. 最後，查驗中心比對健保申報資料統計結果，並佐以敏感度分析，評估收載

本案建議藥品 carmustine 植入劑的年度藥費與預算衝擊：

- (1) 在新發病人群，查驗中心比對健保申報資料統計結果（temozolomide 申報量與申報金額）及國民健康署癌症登記統計，推論廠商估計年度藥費恐有低估之虞。經調整前述可能誤植或高度不確定的假設，在准予單用 carmustine 植入劑的情境中，年度藥費介於 6,800 萬元到 7,300 萬元間，假設 90% 病人在原給付情境中使用 temozolomide（部分取代 temozolomide 藥費），則預算衝擊介於-5,400 萬元到-5,900 萬元間。
- (2) 承(1)，在准予併用 carmustine 植入劑與 temozolomide 的情境中，年度藥費介於 6,800 萬元到 7,300 萬元間，未取代 temozolomide 藥費支出，則預算衝擊等同於年度藥費。
- (3) 在復發病人群，查驗中心比對健保申報資料統計結果（本案建議藥品 carmustine 植入劑曾於 2011 年 2 月到 2013 年 9 月間獲健保給付於此適應症），認為廠商估計年度藥費大抵合理。經調整前述可能誤植或高度不確定的假設，則年度藥費介於 1,800 萬元到 1,900 萬元間，假設 100% 病人在原給付情境中使用 temozolomide，且給付規定明訂復發後不得併用 temozolomide（完全取代 temozolomide 藥費），則預算衝擊介於 1,200 萬元到 1,300 萬元間。
- (4) 承(3)，若 100% 病人在原給付情境中使用 bevacizumab，且給付規定明訂復發後不得併用 bevacizumab（完全取代 bevacizumab 藥費），則預算衝擊介於-1,500 萬元到-1,600 萬元間。

綜合上述，查驗中心認為廠商分析的不確定性甚高，敏感度分析結果如下：

在新發病人群中，年度藥費可能介於 6,800 萬元到 7,300 萬元間，預算衝擊依給付規定而異：若僅准予單用 carmustine 植入劑，則預算衝擊介於-5,400 萬元到-5,900 萬元間（藥費節省）；若准予併用 carmustine 植入劑與 temozolomide，則預算衝擊等同年度藥費。

在復發病人群中，年度藥費可能介於 1,800 萬元到 1,900 萬元間，預算衝擊依治療現況與給付規定而異：若病人在原給付情境中使用 temozolomide，且給付規定明訂復發後不得併用 temozolomide，則預算衝擊介於 1,200 萬元到 1,300 萬元間；若病人在原給付情境中使用 bevacizumab，且給付規定明訂復發後不得併用 bevacizumab，則預算衝擊介於-1,500 萬元到-1,600 萬元間（藥費節省）；惟若准予先、後併用 carmustine 植入劑與現有治療選項（temozolomide 或 bevacizumab），則預算衝擊等同年度藥費。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究或相關文獻，查驗中心亦未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
2. 回顧其他國家 HTA 組織的建議與經濟考量：
 - (1) 澳洲 PBAC 建議收載 carmustine 植入劑用於「新診斷之多形性神經膠母細胞瘤 (glioblastoma multiforme) 病人之手術與放射治療輔助」，同時規定病人不得先後申請 carmustine 植入劑與 temozolomide 化學治療處方。形成建議的經濟考量是根據一則最低成本分析，在這個次族群中 carmustine 植入劑的療效不劣於 temozolomide 化學治療，且 carmustine 植入劑（八片）的成本約與 temozolomide 相當，故建議收載並明確訂定給付規定。
 - (2) 澳洲 PBAC 不建議擴增給付規定於「所有新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma) 病人」、「復發性 GBM 病人的手術輔助」或「復發性 GBM 且不適用 temozolomide 化學治療處方（六個月內用過 temozolomide 仍復發、具 temozolomide 禁忌症或無法耐受治療副作用）病人的手術輔助」，形成建議的經濟考量包括臨床效益缺乏穩健實證、ICER 值過高且具相當的不確定性。
 - (3) 英國 NICE 建議收載 carmustine 植入劑作為新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade glioma) 之手術與放射治療輔助，惟限用於經手術可切除 90% 以上腫瘤的病人群；同時，該指引因為缺乏證據而未就 carmustine 植入劑與 temozolomide 先後處方之治療策略形成建議。形成建議的經濟考量是在手術切除腫瘤達 90% 以上的次族群中，carmustine 植入劑的 ICER 值可望下降到符合成本效益的水平（ERG 估計值約為 23,100 英鎊/QALY），故建議收載 carmustine 植入劑並明確訂定給付規定。
 - (4) 英國 NICE 在「carmustine 植入劑作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助」議題未能形成結論，原因是藥物許可證持有廠商未提供相關證據。
 - (5) 蘇格蘭 SMC 建議收載 carmustine 植入劑作為新診斷之惡性神經膠質瘤 (high-grade malignant glioma) 手術與放射治療之輔助治療。形成建議的經濟考量包括：A. 前述資訊佐證 carmustine 植入劑在蘇格蘭國家醫療保健服務體系可能是符合成本效益的治療選項；B. carmustine 植入劑所致的預算衝擊是可接受的。
3. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因

素，雖然 temozolomide 的給付範圍與本案建議藥品訴求略有不同，但仍建議以 temozolomide 為最相近的核價參考品選項，而 bevacizumab 亦為可能的核價參考品選項之一。

4. 在預算衝擊部分，廠商依目標病人群、健保給付規定提供各情境的分析結果，估計 carmustine 植入劑納入健保的前五年，逐年年度藥費的上限介於 6,900 萬元到 7,400 萬元間，逐年預算衝擊的上限介於 1,000 萬元到 1,200 萬元間。查驗中心依健保申報資料統計結果，並調整誤植或高度不確定的假設，則敏感度分析結果如下：

- (1) 年度藥費可能介於 6,800 萬元到 7,300 萬元間，預算衝擊依給付規定而異：若僅准予單用 carmustine 植入劑，則預算衝擊介於-5,400 萬元到 -5,900 萬元間（藥費節省）；若准予併用 carmustine 植入劑與 temozolomide，則預算衝擊等同年度藥費。
- (2) 在復發病人群中，年度藥費可能介於 1,800 萬元到 1,900 萬元間，預算衝擊依治療現況與給付規定而異：若病人在原給付情境中使用 temozolomide，且給付規定明訂復發後不得併用 temozolomide，則預算衝擊介於 1,200 萬元到 1,300 萬元間；若病人在原給付情境中使用 bevacizumab，且給付規定明訂復發後不得併用 bevacizumab，則預算衝擊介於-1,500 萬元到-1,600 萬元間（藥費節省）；惟若准予先、後併用 carmustine 植入劑與現有治療選項（temozolomide 或 bevacizumab），則預算衝擊等同年度藥費。

參考資料

1. Brain Tumors: Tumor Grades and Types. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/brain/page3>. Accessed July 4, 2014.
2. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. Chapter 52A Cancer and the Nervous System. In: Bradley's Neurology in Clinical Practice , Sixth Edition: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2012.
3. Classification of Adult Brain Tumors. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/HealthProfessional/page2>. Accessed July 4, 2014.
4. R. Stupp, M. Brada, M. J. van den Bent, J.-C. Tonn, G. Pentheroudakis. High-Grade Malignant Glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014; 00:1-9. <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/CNS-Malignancies>. Accessed July 30, 2014.
5. Central Nervous System Cancers Version 1.2014. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf. Published 2014. Accessed July 4, 2014.
6. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2): 97-109.
7. TA121: Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA121/chapter/1-guidance>. Accessed July 4, 2014.
8. Adult Brain Tumors Treatment (PDQ®): Treatment Option Overview. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/HealthProfessional/page3>. Accessed July 4, 2014.
9. 格立得植入劑 GLIADEL® Wafer (polifeprosan 20 with carmustine implant) 仿單. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(rlhvfj55ydeihk55t0rlmk45\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02024777&Seq=007&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(rlhvfj55ydeihk55t0rlmk45))/ShowFile.aspx?LicId=02024777&Seq=007&Type=9). Accessed July 22, 2014.
10. ATC/DDD Index 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed July 4, 2014.
11. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.

- [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(0b3orw2e0kqswve2qb2o14ez\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(0b3orw2e0kqswve2qb2o14ez))/H0001.aspx). Accessed July 4, 2014.
12. 藥品給付規定內容(最新版): 第九節 抗腫瘤藥物. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap9.doc. Accessed July 21, 2014.
 13. 健保用藥品項網路查詢服務. 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 July 4, 2014.
 14. pCODR Homepage. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) <http://www.cadth.ca/en/products/pcodr>. Accessed July 4, 2014.
 15. CADTH Homepage. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/>. Accessed July 4, 2014.
 16. Carmustine, implant, 7.7 mg, Gliadel® , November 2005. Department of Health. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/661A84690F5466DACA257BF0001DADD3/\\$File/carmustine.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/661A84690F5466DACA257BF0001DADD3/$File/carmustine.pdf). Accessed July 4, 2014.
 17. Carmustine, implant, 7.7 mg, 8, Gliadel® , July 2008. Department of Health. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0FE90DDCB5E3B618CA257BF00018CBD6/\\$File/Carmustine%20Final%20%20PSD%20Orphan.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0FE90DDCB5E3B618CA257BF00018CBD6/$File/Carmustine%20Final%20%20PSD%20Orphan.pdf). Accessed July 4, 2014.
 18. PBS carmustine 7.7 mg implant, 8. Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8898H>. Accessed July 4, 2014.
 19. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003; 5(2): 79-88.
 20. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(10): 987-996.
 21. Carmustine, implant, 7.7 mg, Gliadel® , March 2006. Department of Health. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EA160628A113BD61CA257BF0001FE983/\\$File/carmustine.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EA160628A113BD61CA257BF0001FE983/$File/carmustine.pdf). Accessed July 4, 2014.
 22. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *The Lancet* 1995; 345(8956): 1008-1012.
 23. Yung WKA, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83(5): 588-593.
 24. Carmustine, implant, 7.7 mg, Gliadel® , March 2007. Department of Health.

- [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F754FC64CA951C79CA257BF0001E45BB/\\$File/Carmustine.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F754FC64CA951C79CA257BF0001E45BB/$File/Carmustine.pdf). Accessed July 4, 2014.
25. TA149: Carmustine implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. National Institute for Health and Care Excellence.
<http://www.nice.org.uk/guidance/TA149/chapter/advice>. Accessed July 4, 2014.
 26. Garside R, Pitt M, Anderson R, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract). *Health Technology Assessment* 2007; (45): 1-242.
Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12008008024/frame.html>.
 27. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial Chemotherapy with Carmustine-loaded Polymers for High-grade Gliomas: A Randomized Double-blind Study. *Neurosurgery* 1997; 41(1): 44-49.
 28. Carmustine implant (Gliadel®). Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Carmustine_Gliadel_Implant_215-05.pdf. Accessed July 4, 2014.
 29. Whittle I, Lyles S, Walker M. Gliadel therapy given for first resection of malignant glioma: a single centre study of the potential use of Gliadel. *British Journal of Neurosurgery* 2003; 17(4): 352-354.
 30. Bregy A, Shah AH, Diaz MV, et al. The role of Gliadel wafers in the treatment of high-grade gliomas. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2013; 13(12): 1453-1461.
 31. Spiegel BR, Esrailian E, Laine L, Chamberlain M. Clinical Impact of Adjuvant Chemotherapy in Glioblastoma Multiforme. *CNS Drugs* 2007; 21(9): 775-787.
 32. Hart Michael G, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K, Grant R. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (3). DOI: 10.1002/14651858.CD007294.pub2.
Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007294.pub2/abstract>
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007294.pub2/asset/CD007294.pdf?v=1&t=hy53m318&s=78f55ae9a654c38d3a0bbfd5d2c3f362ddf1eb49>.
 33. Perry J, Chambers A, Spithoff K, Laperriere N. Gliadel® Wafers in the Treatment of Malignant Glioma: A Systematic Review; 2007.

34. Sabel M, Giese A. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(11): 3239-3257.
35. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel® wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(3): 269-275.
36. Subach BR, Witham TF, Kondziolka D, Lunsford LD, Bozik M, Schiff D. Morbidity and Survival after 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-Nitrosourea Wafer Implantation for Recurrent Glioblastoma: A Retrospective Case-matched Cohort Series. *Neurosurgery* 1999; 45(1): 17.
37. Chaichana KL, Zaidi H, Pendleton C, et al. 1730 The Efficacy of Carmustine Wafers for Older Patients with Glioblastoma Multiforme: Prolonging Survival In: 2010 CNS Annual Meeting; October 16-21, 2010; San Francisco, California; October 16-21, 2010.
38. Bota D, Desjardins A, Quinn J, Affronti M, Friedman H. Interstitial chemotherapy with biodegradable BCNU (Gliadel) wafers in the treatment of malignant gliomas. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3(5): 707-715.
39. Ryken T, Chowdhary S, Newton H. Guidelines on the Use of Polymeric Chemotherapy in the Management of Glioblastoma: Meta-Analysis of Survival Outcomes and Safety[NCCN 19th Annual Conference: Poster Abstract.] *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2014; 12: 607-608.
40. Gutenberg A, Lumenta CB, Braunsdorf WEK, et al. The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol* 2013; 113(2): 163-174.
41. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *Journal of Neurosurgery* 2009; 110(3): 583-588.
42. Duntze J, Litré C-F, Eap C, et al. Implanted Carmustine Wafers Followed by Concomitant Radiochemotherapy to Treat Newly Diagnosed Malignant Gliomas: Prospective, Observational, Multicenter Study on 92 Cases. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(6): 2065-2072.
43. 百博生技有限公司. 附件 11. 成本效益分析(Gliadel Wafer v.s. Temolozomide); 2014.
44. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: CARMUSTINE, implant, 7.7 mg, Gliadel® for he treatment of newly-diagnosed high-grade malignant glioma

patients as an adjunct to surgery and radiation. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/661A84690F5466DACAA257BF0001DADD3/\\$File/carmustine.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/661A84690F5466DACAA257BF0001DADD3/$File/carmustine.pdf). Published 2005.

Accessed June 20, 2014.

45. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Carmustine, implant, 7.7 mg, Gliadel[®] for expanding the patient population of the current Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) restriction for carmustine to include high grade malignant gliomas rather than limiting treatment to patients with glioblastoma multiforme. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
[https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EA160628A113BD61CA257BF0001FE983/\\$File/carmustine.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EA160628A113BD61CA257BF0001FE983/$File/carmustine.pdf). Published 2006.
Accessed June 20, 2014.
46. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Carmustine, implant, 7.7 mg, Gliadel[®] for expanding the current restricted benefit listing to include the treatment of recurrent glioblastoma multiforme in patients for whom surgical resection is indicated. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F754FC64CA951C79CA257BF0001E45BB/\\$File/Carmustine.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F754FC64CA951C79CA257BF0001E45BB/$File/Carmustine.pdf). Published 2007. Accessed June 20, 2014.
47. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Carmustine, implant, 7.7 mg, Gliadel[®] for expanding the current restricted benefit listing to include the treatment of recurrent glioblastoma multiforme (GBM) in patients for whom surgical resection is indicated and recurrence has occurred within 6 months of temozolomide or where temozolomide is contraindicated or not tolerated due to side effects. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0FE90DDCB5E3B618CA257BF00018CBD6/\\$File/Carmustine%20Final%20%20PSD%20Orphan.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0FE90DDCB5E3B618CA257BF00018CBD6/$File/Carmustine%20Final%20%20PSD%20Orphan.pdf). Published 2008. Accessed June 20, 2014.
48. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83(5): 588-593.
49. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; 345(8956): 1008-1012.
50. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA 121 Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed

- high-grade glioma. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA121/Guidance/pdf/English>. Published 2007. Accessed June 20, 2014.
51. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA 149 Carmustine implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme (terminated appraisal). National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA149/Guidance/pdf/English>. Published 2008. Accessed June 20, 2014.
52. Scottish Medicines Consortium. Carmustine implant (Gliadel®) for Newly diagnosed high-grade malignant glioma patients as an adjunct to surgery and radiation. No. (215/05). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Carmustine_implant_Gliadel_174_/Carmustine_implant_Gliadel_. Published 2005. Accessed June 20, 2014.
53. Huang YC, Wei KC, Chang CH, et al. A retrospective survey of patients with malignant gliomas treated in the neuro-oncological care system under the Universal National Health Insurance program in Taiwan. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2011; 18(6): 784-788.
54. 中華民國 100 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. Published 2014. Accessed July 14, 2014.
55. 中央健康保險署，全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準. 行政院衛生福利部. http://www.nhi.gov.tw/query/query2.aspx?menu=20&menu_id=710&webdata_id=3633&WD_ID=900. Published 2013. Accessed July 15, 2014.
56. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2014. Accessed June 17, 2014.
57. Kunwar S, Chang S, Westphal M, et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2010; 12(8): 871-881.
58. General Information About Adult Brain Tumors. National Cancer Institute at the National Institutes of Health, USA. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/HealthProfessional/page1>. Published 2014. Accessed.
59. 金秋華，詹前隆，陳敏雄. 疾病簡介- 腦 瘤 brain tumors. 台北榮民總醫院神經醫學中心神經外科. <http://homepage.vghtpe.gov.tw/~nc/contents/2-3-1.htm>. Published 2004.

Accessed.

60. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001; 12(2): 259-266.
61. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(28): 4733-4740.

附錄

附錄一 神經膠質瘤相關藥品治療之健保給付規定[12]

第 9 節 抗癌藥物 Antineoplastics drugs

9.25.Temozolomide (如 Temodal)：(94/3/1、97/1/1、98/9/1) 附表八之二 限用於

- 1.經手術或放射線治療後復發之下列病人：
 - (1)退行性星狀細胞瘤(AA- anaplastic astrocytoma)
 - (2)多形神經膠母細胞瘤(GBM -Glioblastoma multiforme)
 - (3)退行性寡樹突膠質細胞瘤(anaplastic oligodendroglioma) (98/9/1)
- 2.新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射線治療同步進行，然後作為輔助性治療。(97/1/1)
- 3.需經事前審查核准後使用。
- 4.若用於退行性寡樹突膠質細胞瘤，每日最大劑量 200mg/m²。每次申請事前審查之療程以三個月為限，再次申請時需附上治療後相關臨床評估資料並檢附 MRI 或 CT 檢查，若復發之惡性膠質細胞瘤有惡化之證據，則必須停止使用。(98/9/1)

9.35.carmustine 植入劑 (如 Gliadel Wafer)：(100/2/1)附表八之四

- 1.作為復發性多形神經膠母細胞瘤病人的手術輔助，且不得與 temozolomide 併用。
- 2.需經事前審查核准後使用。

9.37.Bevacizumab (如 Avastin)：(100/6/1) (101/05/1)附表九之十

- 1.轉移性大腸或直腸癌：
 - (1)Bevacizumab 與含有 irinotecan/ 5-fluorouracil/ leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。
 - (2)使用總療程以 24 週為上限。
- 2.惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：

單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)復發之成人患者。(101/05/1)
- 3.本藥須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

附錄二 本案可能的參考品之一：temozolomide 仿單建議劑量

1. 新診斷的多形神經膠母細胞瘤的成年病人

1.1 同步治療期

每療程 42 天，每天 $75 \text{ mg/m}^2 \text{BSA}$ ，與放射治療（60 Gy，分成 30 次投予）同步進行，接著給予六個療程的輔助治療。

符合全數條件者，同步治療期可延長到 49 天：絕對嗜中性白血球計數大於等於每公升十五億個（ $1.5 \times 10^9/\text{L}$ ），血小板計數大於等於每公升一千億個（ $100 \times 10^9/\text{L}$ ），以及通用毒性標準（CTC）的非血液學毒性小於等於第一級（除了禿髮、噁心、嘔吐以外）。

治療期間每週須測量一次全血球計數。同步治療期間應根據表一的血液學和非血液學毒性標準，中斷或停止投予 TEMODAL。

1.2 輔助治療期

同步治療期之後四週，再給予六個療程的輔助性治療。

第一個（輔助性）療程的劑量是 TEMODAL 口服 $150 \text{ mg/m}^2 \text{BSA}$ ，每天一次，投予五天，接著二十三天不用服藥。

開始第二個療程時，如果第一個療程的 CTC 非血液學毒性小於等於第二級（除了禿髮、噁心、嘔吐以外），絕對嗜中性白血球計數（ANC）大於等於每公升十五億個（ $1.5 \times 10^9/\text{L}$ ），血小板計數大於等於每公升一千億個（ $100 \times 10^9/\text{L}$ ），便可將治療劑量增加為每天 $200 \text{ mg/m}^2 \text{BSA}$ 。

如果劑量在第二個療程沒有增加，以後的療程就不應該增加劑量。

以後每個療程最初五天的劑量要保持在每天 $200 \text{ mg/m}^2 \text{BSA}$ ，除非毒性出現。

輔助性治療期間，應該根據表二和表三來降低劑量。

在治療期間，第二十二天（投予第一次 TEMODAL 劑量的二十一天後）要測量全血球計數。應該根據表三來降低 TEMODAL 的劑量或停藥。

2. 患有復發性或進行性神經膠質瘤的成人

先前未曾接受過化學治療的病人：每二十八天為一個療程，投予五天，每天一次，口服 TEMODAL $200 \text{ mg/m}^2 \text{BSA}$ 。

先前接受過化學治療的病人：在第一個療程投予初始劑量 TEMODAL 每天 $150 \text{ mg/m}^2 \text{BSA}$ ，在第二個療程的第一天，如果絕對嗜中性白血球計數大於等於每公升十五億個（ $1.5 \times 10^9/\text{L}$ ），而且血小板計數大於等於每公升一千億個（ $100 \times 10^9/\text{L}$ ），便可將治療劑量增加為每天 $200 \text{ mg/m}^2 \text{BSA}$ 。

TEMODAL 的劑量調整應依據取決於最低絕對嗜中性白血球計數和血小板計數之毒性。

附錄三 相對療效之搜尋策略

1. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果 (搜尋日期：2014 年 7 月 22 日)

| Search | Query | Items found |
|--------|---|-------------|
| #10 | #5 AND #10 AND inprocess[sb] | 2 |
| #9 | #1 AND #6 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2010/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])) | 1 |
| #8 | #1 AND #6 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) | 16 |
| #7 | 1 AND #6 | 847 |
| #6 | #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 47960 |
| #5 | "high-grade malignant glioma" | 41 |
| #4 | "Glioma"[Majr] | 46296 |
| #3 | "glioblastoma multiforme" | 6885 |
| #2 | "Glioblastoma"[Majr] | 11230 |
| #1 | carmustine | 4163 |

2. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果 (搜尋日期：2014 年 7 月 22 日)

| No. | Query | Results |
|-----|---|---|
| #1 | carmustine in Title, Abstract, Keywords | Cochrane Database of Systematic Reviews : 1 Issue 7 of 12, July 2014 |
| | | Cochrane Central Register of Controlled Trials : 3 Issue 3 of 12, March 2014 |

附錄四 carmustine wafer 用於治療新診斷或復發高度惡性神經膠質瘤的隨機分派安慰劑對照臨床試驗

一. 新診斷之高度惡性神經膠質瘤

1. Valtonen 1997 研究[27]

受試對象：在 1992 年 3 月至 1993 年 3 月間於芬蘭 3 所醫院和挪威 1 所醫院收納病人，原定納入 100 位病人，病人腫瘤經電腦斷層 (computed tomography, CT) 或磁振攝影 (MRI) 符合發生於單側、單病灶內生性腫瘤，跨過中線之直徑至少要在 1.0 cm 以內者，病人年齡介於 18 至 65 歲，柯氏體能分數 (Karnofsky performance score^a, KPS) 至少 60 分或以上，手術間經冷凍切片組織病理學 (由當地神經病理學專家與病理師確認) 診斷為高度惡性神經膠質瘤 (第 3 或第 4 級)。

排除標準：排除有證據顯示腎或肝功能障礙者，如血液中尿素氮 (BUN)、肌酸酐 (creatinine)、血清天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸轉胺酶 (alanine aminotransferase, AST)、乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH)，膽紅素的檢驗值高於正常上限值 2 倍；有其他危急生命的疾病；血小板計數小於 $100 \times 10^9/L$ ，或白血球計數少於 $4.0 \times 10^9/L$ ；懷孕者；對 CT 或 MRI 檢查使用的介質過敏。

研究設計：Valtonen 1997 試驗是一前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，病人以區段 (block) 大小為 4 的方式隨機分派為接受 carmustine wafers 或 placebo wafers，並持續維持盲化至試驗納入最後 1 位病人的 2 年後 (文章未說明隨機序號產生方法、分派隱匿過程、評估者是否盲化)。原定納入 100 位病人 (文章未說明樣本數與檢定力估計)，但因治療藥品無法取得而提早終止試驗，期間僅納入 32 位病人。術後至死亡的時間為主要療效指標，首先以未調整影響因子和治療意向方式 (intention to treat, ITT) 分析，並針對其中 27 位第 4 級神經膠質瘤進行次族群分析，第二步調整可能影響存活時間的因子，如年齡、性別、柯氏體能分數 (KPS)、腫瘤大小、腫瘤類型、放射線治療累計總體劑量。

治療方式：在最大的腫瘤範圍切除後置入 carmustine wafer。除 wafer 外，每位病人接受標準放射線治療，以及手術前後之皮質類固醇 (corticosteroids)。

- Carmustine 組 (16 人)：病人接受 8 片 (每片含 carmustine 7.7 mg，最

^a Karnofsky Performance Status

A standard way of measuring the ability of cancer patients to perform ordinary tasks. The Karnofsky Performance scores range from 0 to 100. A higher score means the patient is better able to carry out daily activities.

大劑量為 61.6 mg)，有 2 位病人未使用到最大劑量，其中 1 位使用 38.5 mg (5 片)，1 位使用 48.2 mg (6.26 片)。放射線治療的累積中位數計量為 54.92 Gy，1 位病人未接受放射線治療。

- Placebo 組 (16 人)：放射線治療的累積中位數計量為 54.03 Gy。

研究結果：

- (1) Gliadel 組和 placebo 組的女性病人各占 50% 和 62.5%；年齡中位數依序為 55.5 和 53.0 歲；腫瘤重量的中位數皆為 20 mg，範圍依序介於 12.0 至 38.5 mg 和 6.25 至 28.0 mg；柯氏體能分數 (KPS) 的中位數依序為 75 (範圍介於 60 至 100 分) 和 90 分 (範圍介於 40 至 100 分)。
- (2) 經病理師確認腫瘤樣本後，Carmustine 組的診斷包括 11 位膠質母細胞瘤 (glioblastomas)、2 位退行性星狀細胞瘤 (anaplastic astrocytomas)、2 位惡性寡樹突膠質細胞瘤 (oligodendrogliomas)、1 位惡性室管膜瘤 (ependymoma)；placebo 組 16 位病人皆確認為膠質母細胞瘤 (glioblastomas)。
- (3) Carmustine 組和 placebo 組自手術至死亡的中位週數依序為 58.1 週 (95% CI: 42.0~無法估計上界) 和 39.9 週 (95% CI: 37.6~45.0)，carmustine 組顯著 ($p = 0.012$) 比 placebo 組有較長的存活時間。Cox model 分析的死亡風險比 HR 為 0.27 (95% CI: 0.11~0.68, $p = 0.006$)。(Cox model 分析的結果未說明是單變量或多變量分析結果)
- (4) Carmustine 組的 16 位病人中有 11 位診斷為第 4 級的膠質母細胞瘤，placebo 組則 16 位全為第 4 級的膠質母細胞瘤。Carmustine 組次族群和 placebo 組次族群自手術至死亡的中位週數依序為 53.3 週 (95% CI: 40.1~77.7) 和 39.9 週 (95% CI: 37.6~45.0)，carmustine 組次族群顯著 ($p = 0.008$) 比 placebo 組次族群有較長的存活時間。Cox model 分析的死亡風險比 HR 為 0.27 (95% CI: 0.10~0.71, $p = 0.008$)。(Cox model 分析的結果未說明是單變量或多變量分析結果)
- (5) 不良事件方面：
 - a、手術期間無人死亡。
 - b、Carmustine 組和 placebo 組各有 12 人和 9 人報告或發生不良事件。共有 9 位病人發生 15 件嚴重且未預期的不良事件；carmustine 組有 5 位病人發生 10 件，包括傷口感染、合併腦膜炎的 (meningismus) 感染性炎症、腦脊髓液白血球增多症 (leukocytosis) 併水腦症 (hydrocephalus)、深部靜脈栓塞併肺栓塞、肺炎併失語症 (aphasia)、視力障礙、單側癱瘓 (hemiparesis)；placebo 組有 4 位病人發生 5 件，包括肺栓塞、腦膜炎、傷口感染、深部靜脈栓塞併肺栓塞。Carmustine 組出現與治療相關最常見的不良事件為單側癱瘓、癲癇發作 (convulsion)、失語症、視野缺損，各占 38%、19%、13%、13%；

placebo 組為單側癱瘓和癲癇發作，依序占 25% 和 13%。

2. Westphal 2003 研究[19]與 Westphal 2006 研究[35]

受試對象：在 1997 年 12 月至 1999 年 6 月間收納 240 位病人，病人腫瘤須在手術切除期間經冷凍切片確認為惡性神經膠質瘤。病人年齡介於 18 至 65 歲，經 MRI 影像證據顯示腫瘤為單一、對比增強、單側、大腦天幕上（supratentorial）顱內腫瘤，備於 MRI 檢查後 2 週內治療。柯氏體能分數（KPS）至少 60 分或以上[19]。

排除標準：先前曾接受腫瘤減積治療（cytoreductive therapy）或腦部放射線治療、曾有腦部多病灶性疾病、已知對亞硝脲素類（nitrosoureas）藥物過敏、臨床實驗室數據明顯異常（由研究者判斷）者[19]。

研究設計：Westphal 2003 試驗是一前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、14 國 38 所醫療中心參與的臨床試驗。240 位病人經手術間病理診斷（由當地神經病理專家判斷，之後樣本在送中央實驗室再由神經病理專家追認，若有一為多形性膠質母細胞瘤，再由第 3 神經病理專家確認）確認為惡性神經膠質瘤後，以醫療中心內區段大小為 4 的方式分層隨機分派為接受 carmustine wafers 或 placebo wafers，預計追蹤至少 12 個月，最長 30 個月（文章未說明隨機序號產生方法、分派隱匿過程。Westphal 2003 未說明評估者是否盲化，但在此試驗的長期追蹤研究 Westphal 2006 文章另說明病人、治療醫師和其同僚、任何結果指標評估者皆接受盲化作業[35]）。主要療效指標為以治療意向方式（ITT）分析最後 1 位病人納入後 12 個月的整體存活期（從隨機分派日至任何原因死亡日或最後連絡日），此外亦就多形性膠質母細胞瘤（glioblastoma multiforme）的次族群進行針對治療意向方式分析整體存活期；次要療效指標包括至 KPS 惡化的時間（在 7 至 30 天的短期追蹤時間內連續 2 次評估分數小於 60，或在 1 至 12 個月的長期追蹤間有任何 1 次評估分數小於 60）、至神經系統惡化的時間（由 11 項神經表現狀態測量的結果，包括生命徵象、意識程度、個性、語言、視覺、眼底檢查、第 3、第 4、第 6 對腦神經檢查、其他腦神經檢查、感覺狀態、小腦檢查、及其他症狀查；臨床醫師將神經功能檢查結果區分為 1 分正常、2 分輕微異常、3 分中度異常、4 分嚴重異常、5 分不能執行、6 分未做；惡化是指在 7 至 30 天的短期追蹤時間內連續 2 次評估程度下降或在 1 至 12 個月的長期追蹤間有任何 1 次評估程度下降）；疾病惡化（由放射學和臨床測量組成）是基於臨床惡化或新的神經症狀發展或影像檢查改變所構成；惡化診斷是基於腫瘤變大（截面積最大區域相較於術後的 MRI 至少增加 25%）或出現新的病灶，若無法獲得 MRI 檢查（如有禁忌狀況），則依據臨床和神經系統惡化紀錄判定。生活品質數據採用歐洲癌症研究與治療組織（European Organization for

Research and Treatment of Cancer, EORTC) 的生活品質核心問卷 (QLQ-C30) 和腦癌模組問卷 (BCM-20)，試驗病人因死亡損失或不能配合填寫問卷導致數據缺失而導致無法作出結論[19]。

治療方式：每位病人接受標準治療，意即在手術切除後接續以體外放射治療 (external beam radiotherapy)。每位病人最多接受 8 片 wafers，並於 wafers 植入後 14 天施予總計 55 至 60 Gy 限制照野於腫瘤部位及其術後周邊範圍的放射線。除了病理報告確定為退行性寡樹突膠質細胞瘤 (anaplastic oligodendrogliomas) 外，試驗計畫書禁止所有病人接受全身性化學治療直至腫瘤復發，納入病人中 4 位 carmustine 組病人和 1 位 placebo 組病人在復發前接受全身性化學治療，另有 1 位診斷為退行性寡星狀膠質細胞瘤 (anaplastic oligoastrocytoma) 的 carmustine 組病人在復發前接受全身性化學治療[19]。

- Carmustine 組 (120 人)：每位病人最多接受 8 片 wafers。
- Placebo 組 (120 人)：每位病人最多接受 8 片 wafers。

研究結果：(首次分析截止日期為 2000 年 6 月 30 日，長期追蹤分析截止日期為 2002 年 8 月 16 日[35])

- (1) Carmustine 組和 placebo 組的女性病人各占 36.7% 和 30.0%；平均年齡依序為 52.6 和 53.6 歲；腫瘤大小的平均值 (mean) 和平均值標準誤 (standard error of the mean, SEM) 依序為 $66.8 \pm 5.9 \text{ cm}^3$ 和 $50.8 \pm 5.3 \text{ cm}^3$ ，carmustine 組顯著比 placebo 組的體積大 ($p = 0.047$)；比較術前與術後 MRI 的腫瘤大小，腫瘤切除的平均比率 (\pm SEM) 兩組相當，依序為 $89.9 \pm 1.3\%$ 和 $88.3 \pm 1.6\%$ 。柯氏體能分數 (KPS) 基線值為 60 分者皆占兩組的 13.3% (16/120)，其餘皆大於 60 分[19]。240 位病人中有 2 位病人失去聯繫，1 位病人收回同意書[19]；進入長期追蹤分析的病人為 239 位[35]。
- (2) glioblastoma multiforme 的病理診斷結果，在 carmustine 組占 84.2% (101/120)，在 placebo 組占 88.3% (106/120) [19]。
- (3) 主要療效指標：
 - a. 以 ITT 方式進行主要療效指標分析，結果顯示 carmustine 組顯著比 placebo 組有較長的整體存活時間，carmustine 組和 placebo 組依序為 13.9 個月和 11.6 個月；1 年存活率依序為 59.2% 和 49.6%；死亡風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.71 (95% CI: 0.52~0.96, $p = 0.03$) [19]。
 - b. 長期追蹤的整體存活分析顯示 carmustine 組亦顯著比 placebo 組有較長的整體存活時間，carmustine 組和 placebo 組依序為 13.8 (95% CI: 12.1~15.1) 個月和 11.6 (95% CI: 10.2~12.7) 個月，死亡風險比 HR 為 0.73 (95% CI: 0.56~0.95, $p = 0.018$)。1 年存活率依序為 59.2% 和 49.2%、

2 年存活率依序為 15.8% 和 8.3%、3 年存活率依序為 9.2% 和 1.7% [35]。

- (4) 整體存活分析經調整 KPS、年齡、腫瘤組織病理診斷、性別、植入 wafer 數目等預後因子 (prognostic factors), HR 為 0.72 (95% CI: 0.53~0.98, $p = 0.03$) [19]。長期追蹤病人群經調整 KPS 分數、年齡、腫瘤組織病理診斷, HR 為 0.75 (95% CI: 0.57~0.99, $p = 0.045$) [35]。
- (5) Carmustine 組和 placebo 組各有 29% 和 25% 的病人因腫瘤惡化再手術, 平均到再手術的時間依序為 272 天和 218 天 ($p = 0.10$); 針對再手術, Westphal 2003 研究者認為此點可能影響存活期, 故將再手術時間點視為設限 (censoring) 再分析, 結果顯示 carmustine 組和 placebo 組的中位數存活期依序為 14.8 個月和 11.4 個月, HR 為 0.64 (95% CI: 0.45~0.92, $p = 0.02$)。Carmustine 組和 placebo 組再手術的病人中, 各有 35 位和 28 位在再次手術時接受復發之全身性化學治療 [19]。
- (6) Carmustine 組和 placebo 組各有 101 位和 106 位診斷為 glioblastoma multiforme。
 - a. 在此次族群的存活分析顯示 carmustine 組次族群的中位數存活期相當於 placebo 組次族群, 依序為 13.5 個月和 11.4 個月, HR 為 0.76 (95% CI: 0.55~1.05, $p = 0.10$); 經調整預後因子 (Westphal 2003 研究未詳細說明), HR 為 0.69 (95% CI: 0.49~0.97, $p = 0.04$) [19]。
 - b. 長期追蹤病人群的次族群分析亦顯示 carmustine 組次族群與 placebo 組次族群的存活期中位數相當 ($p = 0.08$), 依序為 13.1 (95% CI: 11.4~14.7) 個月和 11.4 (95% CI: 10.2~12.6) 個月; 經調整 KPS 分數、年齡預後因子, 相對於 placebo 組次族群的死亡風險比 HR 為 0.78 (95% CI: 0.58~1.05, $p = 0.10$) [35]。
- (7) Carmustine 組和 placebo 組至 KPS 惡化的中位數時間依序為 11.9 個月和 10.4 個月, 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 為 10.4 個月至 13.7 個月。在首次術後的 1 年內免於惡化的比率依序為 47.5% 和 39.3%, HR 為 0.74 (95% CI: 0.55~1.0, $p = 0.05$) [19]。
- (8) Carmustine 組和 placebo 組病人在 11 項神經表現狀態評估至神經系統惡化的時間分析, 顯示除視覺狀態外, 其餘生命徵象、意識程度、個性、語言、眼底狀態、第 2、第 4、第 6 對腦神經、其他腦神經、運動狀態、感覺狀態、小腦狀態至惡化的時間評估, 皆顯示 carmustine 組顯著比 placebo 組時間長 (詳細數據請參見原文 [19])。
- (9) 依放射線學與臨床指標評估之無惡化存活期 (progression-free survival) 分析, 結果顯示 carmustine 組和 placebo 組具有可比較性的結果, 約為 5.9 個月 ($p = 0.90$) [19]。
- (10) 不良事件方面: Carmustine 組和 placebo 組的不良事件相當, 神經系統

不良事件相當，發生率大於 5% 的不良事件除顱內高壓（intracranial hypertension）外，其餘 2 組亦相當。Carmustine 組顯著（ $p = 0.019$ ）比 placebo 組有較多人發生顱內高壓，發生率依序為 9.2%（11/120）和 1.7%（2/120），其中 carmustine 組有 9 人發生在 6 個月後。Carmustine 組發生腦脊髓液滲漏的比率略高於 placebo 組，依序為 5%（6/120）和 0.8%（1/120）。兩組於神經系統常見的不良事件為單側癱瘓、癲癇發作、精神紊亂、腦水腫、失語症、憂鬱等，在 carmustine 組的發生率依序為 40.8%（49/120）、33.3%（40/120）、23.3%（28/120）、22.5%（27/120）、17.5%（21/120）、15.8%（19/120）[19]。

二. 復發的惡性神經膠質瘤 1. Brem 1995 研究[22]

受試對象：在 1989 年 3 月至 1992 年 1 月間收納 222 位復發的惡性神經膠質瘤（glioma）病人。腫瘤發生於單側、單一病灶，且經 CT 或 MRI 影像檢查顯示至少為 1.0 cm^3 大小。柯氏體能分數（KPS）至少 60 分或以上。已完成體外放射線治療，進入試驗前 6 週內未接受亞硝尿素類（nitrosoureas）治療及 4 週內未接受其他全身性化學藥物治療。

研究設計：Brem 1995 試驗是一前瞻性、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、27 所醫療中心參與的臨床試驗。222 位病人以機構分層隨機分派為接受 carmustine wafers 或 placebo wafers，研究者和研究監測者不接觸治療分派，試驗中途由第 3 方進行期中安全性評估，在所有收案病人術後 6 個月後是第 1 次分析（1992 年 7 月），Brem 1995 研究的內容為 1993 年 9 月分析的結果（文章未說明隨機序號產生方法、分派隱匿過程、評估者是否盲化、樣本數與檢定力估計）。主要療效指標是以治療意向方式（ITT）分析植入 wafers 後的存活期（若病人在 1993 年 9 月 4 日仍存活性者視為設限數據；死因為全死因），次要療效指標包括併發症發生率、毒性反應、生活品質。存活分析擬就病理類型、柯氏體能分數（KPS）、前次首術的範圍、年齡、先前使用 nitrosoureas 類藥品調整模型。

治療方式：在最大的腫瘤範圍切除後置入 wafers，最多植入 8 片（最大劑量為 62 mg）。在植入 wafers 後 2 週病人可接受全身性化學治療。

- Carmustine 組（110 人）
- Placebo 組（112 人）

研究結果：

- (1) Carmustine 組和 placebo 組的女性病人各占 32.7% 和 38.4%；平均年齡依序為 48.1 和 47.6 歲；基線柯氏體能分數（KPS）平均值（ \pm 標準差）依序為 77.0 ± 13.1 分和 74.6 ± 12.1 分；簡易智能狀態（mini-mental state examination,

- MMSE) 平均分數為 24.1 ± 7.2 分和 22.6 ± 8.5 分 (Brem 1995 研究未說明細節)。從第 1 次手術以來的月數中位值依序為 12.9 個月和 11.3 個月; 98.2% 的病人其放射線治療劑量等於或大於 45 Gy; carmustine 組和 placebo 組曾接受化學治療的比率依序為 52.7% 和 48.2%，曾接受免疫治療者依序占 6.4% 和 4.5%，曾接受近接治療 (brachytherapy) 者占 1.8% 和 4.5%。再手術時切除範圍大於 75% 者於兩組依序占 79.9% (88/110) 和 78.0% (87/112)。
- (2) glioblastoma 的組織病理診斷結果，在 carmustine 組占 65.5% (72/110)，在 placebo 組占 65.2% (73/112)。退行性星狀細胞瘤 (anaplastic astrocytoma) 依序占 13.6% (15/110) 和 14.3% (16/112)。
 - (3) 植入 wafers 後 6 個月內，carmustine 組和 placebo 組各有 11.8% 和 11.6% 再手術；各有 25.5% 和 18.8% 的病人接受全身性化學治療。
 - (4) Carmustine 組和 placebo 組的中位數存活期依序為 31 週和 23 週，6 個月的死亡率依序為 40% (44/110) 和 53% (59/112)，未達顯著差異 ($p = 0.061$)；針對 glioblastoma 病人的次族群分析顯示 carmustine 組次族群顯著 ($p = 0.020$) 比 placebo 組次族群有較低的死亡率，依序為 44% (32/72) 和 64% (47/73)。
 - (5) 單變項分析結果顯示整體治療效果 HR 為 0.83 ($p = 0.19$)；經調整 KPS 分數是否大於 70 分、放射線治療類型、活躍型或靜止型、先前有無接受 nitrosoureas、種族、切除範圍是否大於 75%、年齡、腫瘤類型等預後因子，則顯示 carmustine 組相較於 placebo 組有較低的 HR ($=0.67$, 95% CI: 0.51~0.90, $p = 0.006$)，並達到統計上顯著差異 (詳細的多變項分析結果請參見原文 [22])。
 - (6) 在 145 位 glioblastoma 診斷的病人中，carmustine 組次族群相較於 placebo 組次族群的死亡風險具可比性，HR 為 0.81 ($p = 0.22$)。經調整 KPS 分數是否大於 70 分、放射線治療類型、活躍型或靜止型、先前有無接受 nitrosoureas、種族、前次手術以來的時間長度等預後因子，顯示 carmustine 組次族群相較於 placebo 組次族群有較低的 HR ($=0.67$, 95% CI: 0.48~0.95, $p = 0.02$)。
 - (7) 不良事件方面：
 - a、術後追蹤期間，carmustine 組和 placebo 組發生貧血的比率依序為 7% 和 11%，兩組發生血小板減少症的比率為 2%；carmustine 組有 1% 病人發生白血球減少症。carmustine 組和 placebo 組癲癇發作的比率依序為 37.3% (41/110) 和 28.6% (32/112)，兩組無顯差異 ($p = 0.199$)。
 - b、整體發生嚴重顱內感染的比率依序為 3.6% (4/110) 和 0.9% (1/112)，兩組無顯差異。

三. 病人收案標準

| | Valtonen 1997 研究[27] | Westphal 2003 研究[19] | Brem 1995 研究[22] |
|------|---|---|--|
| 納入標準 | 病人腫瘤經電腦斷層 (CT) 或磁振攝影 (MRI) 符合發生於單側、單病灶內生性腫瘤，跨過中線之直徑至少要在 1.0 cm 以內者，病人年齡介於 18 至 65 歲，柯氏體能分數 (KPS) 至少 60 分或以上，手術間經冷凍切片組織病理學 (由當地神經病理學專家與病理師確認) 診斷為高度惡性神經膠質瘤 (第 3 或第 4 級)。 | 病人腫瘤須在手術切除期間經冷凍切片確認為惡性神經膠質瘤。病人年齡介於 18 至 65 歲，經 MRI 影像證據顯示腫瘤為單一、對比增強、單側、大腦天幕上 (supratentorial) 顱內腫瘤，備於 MRI 檢查後 2 週內治療。柯氏體能分數 (KPS) 至少 60 分或以上。 | 復發的惡性神經膠質瘤 (glioma)。腫瘤發生於單側、單一病灶，且經 CT 或 MRI 影像檢查顯示至少為 1.0 cm ³ 大小。柯氏體能分數 (KPS) 至少 60 分或以上。已完成體外放射線治療，進入試驗前 6 週內未接受亞硝尿素類 (nitrosoureas) 治療及 4 週內未接受其他全身性化學藥物治療。 |
| 排除標準 | 排除有證據顯示腎或肝功能障礙者，如血液中尿素氮 (BUN)、肌酸酐 (creatinine)、血清天門冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙氨酸轉胺酶 (AST)、乳酸脫氫酶 (LDH)，膽紅素的檢驗值高於正常上限值 2 倍；有其他危急生命的疾病；血小板計數小於 $100 \times 10^9/L$ ，或白血球計數少於 $4.0 \times 10^9/L$ ；懷孕者；對 CT 或 MRI 檢查使用的介質過敏。 | 先前曾接受腫瘤減積治療 (cytoreductive therapy) 或腦部放射線治療、曾有腦部多病灶性疾病、已知對亞硝尿素類 (nitrosoureas) 藥物過敏、臨床實驗室數據明顯異常 (由研究者判斷) 者 | 未報告。 |

四、三項 RCTs 之存活分析彙整

| 病人群 | 新診斷 | | | | 復發性 | |
|-------------|---|-------------------------------|--|-----------|---------------------------------------|--------------|
| | Valtonen 1997 研究 | | Westphal 2003 研究 | | Brem 1995 研究 | |
| | Carmustine 組 | Placebo 組 | Carmustine 組 | Placebo 組 | Carmustine 組 | Placebo 組 |
| 高度惡性神經膠質瘤 | N = 16 | N = 16 | N = 120 | N = 120 | N = 110 | N = 112 |
| | 58.1 週 (95% CI: 42.0~) | 39.9 週 (95% CI: 37.6~45.0) | 13.9 個月 | 11.6 個月 | 31 週 | 23 週 |
| | HR = 0.27 (95% CI: 0.11~0.68, p = 0.006) | | HR = 0.71 (95% CI: 0.52~0.96, p = 0.03) | | p = 0.061 | |
| | | | | | 6 個月的存活率 60% | 6 個月的存活率 47% |
| | | | | | 調整前, HR = 0.83 (p = 0.19) | |
| | | | | | 調整後, HR = 0.67 (0.51~0.90, p = 0.006) | |
| 第 4 級膠質母細胞瘤 | n = 11 | n = 16 | n = 101 | n = 106 | n = 72 | n = 73 |
| | 53.3 週 (95% CI: 40.1~77.7) | 39.9 週 (95% CI: 37.6~45.0) | 13.5 個月 | 11.4 個月 | | |
| | HR = 0.27 (95% CI: 0.10~0.71, p = 0.008) | | HR = 0.76 (95% CI: 0.55~1.05, p = 0.10) | | | |
| | | | | | 6 個月的存活率 56% | 6 個月的存活率 36% |
| | | | | | 調整前, HR = 0.81 (p = 0.22) | |
| | | | | | 調整後, HR = 0.67 (0.48~0.95, p = 0.02) | |

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|--|----------|--|-------------------------|
| PubMed 1950-2014 | 20140703 | #1 carmustine OR Gliadel #2 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 "Glioma"[Mesh] #4 #1 AND #2 AND #3 | 8 |
| EMBASE 1980-2014 | 20140703 | #1 carmustine OR Gliadel #2 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 Glioma #3 #1 AND #2 AND #3 filter publication type as 'article' or 'article in press' | 18 |
| Cochrane Library 1800-2014 | 20140703 | carmustine OR Gliadel Limited to 'economic evaluation' | 4 |
| Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service | 20140703 | #1 carmustine OR Gliadel | CEPS1 CETD0 CJTD0 |