

欣銳擇注射劑 (CYRAMZA injection)

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	CYRAMZA injection	成分	ramucirumab
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣禮來股份有限公司		
含量規格劑型	100 mg/10 mL 溶液、500 mg/50 mL 溶液，注射劑		
主管機關許可適應症	1. 胃癌:(略) 2. 非小細胞肺癌(NSCLC):(略) 3. 大腸直腸癌:(略) 4. 肝細胞癌(HCC): 單一療法適用於接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein(AFP) \geq 400 ng/mL 之肝細胞癌病人。		
建議健保給付之適應症內容	單一療法適用於治療接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP) \geq 400 ng/mL 之肝細胞癌病人。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議劑量為 8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，每次輸注約 60 分鐘。持續使用，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：綜合考量 ATC 分類、許可適應症、健保收載現況、療效實證比較資料及臨床治療指引建議後，本報告認為本案藥品的主要療效參考品為具間接比較研究之 regorafenib；藥品比較資料詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二（尚無相關資料可供參考）。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）直接比較試驗

本報告主要參考 REACH-2 試驗整體族群結果，輔以 REACH 試驗次族群分析

結果；兩項試驗皆為第三期多國多中心、隨機分派、安慰劑對照、雙盲設計，皆納入接受過 sorafenib 治療(因疾病惡化或無法耐受而停藥)、Child-Pugh A 之晚期肝細胞癌成年病人，主要差異處在於 REACH-2 試驗額外限制病人須為 alpha-fetoprotein [AFP]≥400 ng/ml，與本案目標給付族群較為相符。主要療效指標皆為 OS；試驗設計及結果詳如內文表七及表八整理，另摘要結果如下：

1. REACH 試驗共納入 565 位病人，結果顯示 ramucirumab 組相較於安慰劑組未能顯著改善 OS (HR 0.87 [95% CI 0.72 to 1.05]; p=0.14)。此試驗另預設依基期 AFP 數值進行次族群分析，結果顯示在 AFP≥400 ng/ml 病人中，兩組 OS 中位數分別為 7.8 個月及 4.2 個月；而在 AFP<400 ng/ml 病人中，兩組 OS 中位數則分別為 10.1 個月及 11.8 個月。
2. 隨後進行的 REACH-2 試驗共納入 292 位 AFP≥400 ng/ml 的病人，結果顯示 ramucirumab 組相較於安慰劑組顯著改善 OS (中位數分別為 8.5 個及 7.3 個月; HR 0.710 [95% CI 0.531 to 0.949]; p=0.0199);在校正兩組基期 AFP 數值後(安慰劑組數值較低)，結果仍支持 ramucirumab 的效益(HR 0.697 [95% CI 0.520 to 0.934]; p<0.0156)。次要療效指標方面，ramucirumab 組亦顯著改善 PFS (兩組中位數分別為 2.8 個月及 1.6 個月；HR 0.452 [95% CI 0.339 to 0.603]; p<0.0001)，兩組 ORR 則為相似(5% 及 1%；p=0.1697)，至肝癌症狀或 ECOG 體能狀態惡化時間亦無顯著差異。

(二) 間接比較研究

本報告納入 1 項旨在探討晚期肝細胞癌第二線治療藥品療效及安全性之網絡統合分析研究；共包括 13 項隨機分派試驗(5,076 位病人)，皆以安慰劑為對照組；在其 11 項比較藥品中，已於我國取得肝細胞癌許可適應症者包括 ramucirumab、regorafenib 及 cabozantinib。療效分析結果顯示，以 everolimus 作為比較品，regorafenib 以及 cabozantinib 有顯著較佳的 OS 及 PFS 結果，而 ramucirumab 則有延長 OS 的傾向及顯著較佳的 PFS 結果。安全性分析結果顯示，以安慰劑作為比較品，3 項藥品出現第三至第五級不良事件及因不良事件退出試驗比例皆顯著較高；詳如內文表四及表五。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資料可參考。

五、成本效益：

(一)加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 目前皆未有 regorafenib 用於 AFP≥400 ng/mL 晚期肝癌病人二線治療之相關評估報告。

(二)Zheng 等人發表的研究為以美國醫療照護付費者觀點評估 ramucirumab 作為接受過 sorafenib 治療且 AFP≥400 ng/mL 之晚期肝細胞癌病人二線治療的成本效益，採用評估期間為 10 年的馬可夫模型進行預估，推估 ramucirumab 相較於安慰劑產生的遞增成本為 54,747 美元，遞增效益為 0.07 個 QALY，ICER 為 782,104 美元/QALY gained。惟此研究與我國本土國情並不相同，因此參考價值有限。



六、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本案藥品納入健保給付將會取代 regorafenib 及 nivolumab 的部分市場，並依據相關資料各自推估的 regorafenib 及 nivolumab 使用人數，預估未來本案藥品使用人數為第一年約 1,000 人至第五年約 1,400 人，並以各藥品用藥時間均約 3 個月試算藥費成本，預估未來五年本案藥品年度藥費為第一年約 2 億 4,200 萬至第五年約 3 億 3,800 萬元，扣除 regorafenib 及 nivolumab 被取代藥費後的整體財務影響為第一年約節省 4,600 萬元至第五年約節省 5,200 萬元。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮如下：
1. 取代藥品的設定：因 nivolumab 已於民國 109 年 4 月 1 日起不再給付用於治療晚期肝癌病人(不含原已核定用藥且符合續用條件者)，故本報告認為取代藥品僅有 regorafenib。另外建議者將 regorafenib 及 nivolumab 於不同情境下推估的使用人數進行加總，會重複計算部分病人而高估整體用藥病人數。
 2. 對 regorafenib 的取代率設定：建議者認為 ramucirumab 將會全部取代 regorafenib 用於目標族群病人的全部市場，但檢視兩藥品之療效，本報告認為 ramucirumab 完全取代的可能性較低。
 3. 用藥時間的推估：雖 REACH-2 試驗治療組的 PFS 為 2.8 個月，但日本次族群的 PFS 為 4.2 個月，因此在用藥時間的推估上具有不確定性。
- (三) 本報告重新進行健保資料庫分析並參考專家意見及相關研究，先以建議者設定之 regorafenib 完全取代情境預估未來本案藥品使用人數為第一年約 900 人至第五年約 1,000 人，年度藥費為第一年約 2 億 100 萬至第五年約 2 億 2,900 萬元，扣除 regorafenib 被取代藥費後的整體財務影響為第一年約節省 600 萬元至第五年約節省 700 萬元。另外，本報告針對具不確定性之參數進行敏感度分析，以了解財務影響可能範圍；預估當調降對於 regorafenib 的取代率時，財務影響仍為節省效果，但若將用藥時間調整為 4.2 個月時，財務影響將提高為第一年約增加 9,400 萬至第五年約增加 1 億 700 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	CYRAMZA [®]	Stivarga [®]
主成分/含量	Ramucirumab；10 mg/mL	Regorafenib；40mg/tab
劑型/包裝	注射劑；100 及 500 毫克小瓶裝	膜衣錠；塑膠瓶裝
WHO/ATC 碼	L01XC21	L01XE21
主管機關許可適應症	1. 胃癌：(略) 2. 非小細胞肺癌(NSCLC)：(略) 3. 大腸直腸癌：(略) 4. 肝細胞癌(HCC)：單一療法適用於接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein(AFP) ≥ 400 ng/mL 之肝細胞癌病人。	1. 大腸直腸癌：(略) 2. 腸胃道間質腫瘤：(略) 3. 肝細胞癌：適用於治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病患。
健保給付條件	擬訂中	1. 轉移性大腸直癌(mCRC)：(略) 2. 胃腸道間質腫瘤：(略) 3. 肝細胞癌(HCC)： <ol style="list-style-type: none"> (1) 適用於曾接受 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者。 (2) 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。 (3) 每日至多處方 4 粒。
健保給付價	擬訂中	每錠 885 元
仿單建議劑量與用法	8 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次	一個服藥週期為 28 天，建議劑量為每個週期的前 21 天，每日一次口服 160 mg STIVARGA (四顆 40 mg 藥錠)。

療程	持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性	持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性
每療程 花費	擬訂中	74,340 元 (28 天花費)
參考品建議理由 (請打勾“✓”)		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		
具間接比較 (indirect comparison)		✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至民國 109 年 4 月 7 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 4 月 7 日止查無資料。
NICE (英國)	民國 108 年 10 月聲明，無法針對 ramucirumab 用於治療先前使用過 sorafenib 且疾病惡化或無法耐受 sorafenib 之無法切除肝細胞癌的病人提出建議，因為建議者(禮來公司)並未提出申請。

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

【欣銳擇注射劑】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 109 年 05 月 06 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。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

根據台灣 2016 年癌症登記報告，當年度肝及肝內膽管惡性腫瘤發生率排名於男性為第 2 位、女性為第 5 位；死亡率排名於男女皆為第 2 位。發生個案數占總惡性腫瘤發生個案數的 10.46%，占全惡性腫瘤死亡人數的 17.49%。此外，在當年度新發的 11,075 位肝及肝內膽管惡性腫瘤個案中，經細胞學證實或組織病理證實者為 5,455 位，以肝細胞癌最多，占男性個案之 90.16%、女性個案之 83.68% [1]。

約有 90% 的肝癌可找到一或多種危險誘發因子，其主要危險因素如慢性 B 型或 C 型肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝。其他的原因包括遺傳性血鐵沉積症 (hemochromatosis)、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、自體免疫性肝炎、紫質症和威爾森氏症。肝癌病人的危險因素根據地理區域、種族或民族族群有很大差異。在非洲及亞洲有 60% 是因為 B 型肝炎感染而導致，在西方國家則大部份是由 C 型肝炎導致，B 型肝炎只有約 20%。這些危險因子可能導致肝硬化，而約 80 至 90% 進展成肝癌 [2]。

晚期肝癌的臨床症狀可見上腹痛、體重減輕、吃不多容易飽 (early satiety)、在上腹部觸診到腫塊，嚴重可見黃疸、發燒、化膿性肝膿瘍 (罕見)。在血液檢查

中可以觀察GOT或GPT，抑或是alpha-fetoprotein (alpha-胎兒蛋白，AFP)等指數是否上升。而其中胎兒蛋白被視為是腫瘤標記，如果升高 ≥ 400 ng/mL，就須懷疑肝癌。然而肝臟在發炎後、細胞再生時，胎兒蛋白數值也可能會升高；懷孕婦女的胎兒蛋白數值也會升高；因此檢驗結果仍須與其他檢查(如影像學)一起判斷，互相輔助才能達到正確診斷。而在影像學部分，以腹部超音波、電腦斷層、血管攝影以及核磁共振為主。另外還有病理組織檢查以及肝切片[3]。

本案藥品限用於AFP ≥ 400 ng/mL之病人族群，AFP被用為確診中的輔助檢查角色已毋庸置疑，另亦可用來追蹤治療的反應以及預測肝細胞癌病人預後結果。根據台灣一篇2017年研究，回溯性評估81位無法耐受或接受sorafenib卻無效之病人，給予oxaliplatin為基礎之治療，這些病人皆於接受治療前以及治療後2至4週檢測AFP數值；結果顯示，AFP數值逐漸下降的病人群，其中位數無疾病惡化存活期(progression-free survival, PFS)為7.0個月，中位數整體存活期(overall survival, OS)為12.3個月；相較於AFP數值無明顯降低病人群，其中位數PFS為2.3個月和中位數OS為3.0個月；兩組病人之中位數整體存活期達統計上差異($p < 0.005$)。該研究總結AFP能有效追蹤治療以及預測病人存活結果[4]。

關於晚期肝細胞癌的治療，可採取手術切除、肝臟移植、經導管動脈化學藥物栓塞治療、局部消融術以及全身性化療。根據2020年美國NCCN肝癌指引[5]，建議在晚期肝細胞癌且經sorafenib治療後疾病惡化之第二線治療給予本案藥品ramucirumab，但僅限於AFP ≥ 400 ng/mL族群(證據及共識分級1)^a；此外同樣是證據及共識分級1的藥品中，亦可考慮regorafenib以及cabozantinib，兩者皆限於Child-Pugh Class A族群。根據歐洲ESMO於2018年所更新之指引[6]，亦建議給予本案藥品、cabozantinib以及regorafenib用於第二線治療(建議等級 I；實證等級 A)^b。此外，泛亞地區(由台灣癌症學會聯盟[Taiwan oncology society, TOS]以及ESMO倡議，且獲得其他亞洲地區學會如中國[CSCO]、印度[ISMPO]、日本[JSMO]、韓國[KSMO]、馬來西亞[MOS]以及新加坡[SSO]等國家認可)於2020年依據ESMO建議更新之指引[7]亦指出，針對晚期肝細胞癌，本案藥品建議可考慮用作第二線治療，且侷限於AFP ≥ 400 ng/mL、ECOG PS 0至1分以及肝臟功能良好之病人族群(建議等級 I；實證等級 A)。

Cyramza[®] (ramucirumab)是人類血管內皮生長因子受體 2 (VEGFR 2)抑制劑，為結合之人類重組 IgG1 單株抗體，分子量大約是 147 kDa，由基因工程哺乳動物 NS0 細胞生產。Ramucirumab 能抑制配體(ligand)刺激 VEGFR 2 活化，進而抑制配體誘發的增生活動及人類內皮細胞的移動。Ramucirumab 在體內動物試驗中顯現抑制血管新生作用[8]。

^a 關於 NCCN 證據及共識分類說明，詳如附錄一。

^b 關於 ESMO 證據等級及建議分級說明，詳如附錄一。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[9]，查得本案藥品 ramucirumab 之 ATC 碼為 L01XC21，屬於單株抗體類的抗腫瘤製劑 (L01XC: ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ ANTINEOPLASTIC AGENTS/ OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS/ Monoclonal antibodies)。ATC 分類同屬 L01XC 的其他藥品成分共計有 29 項，其中僅有 nivolumab 及 pembrolizumab 已於我國取得肝細胞癌之許可適應症[10]。

其次在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[10]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：肝細胞癌」進行搜尋，共查獲 11 筆資料，除本案藥品外，尚包括 sorafenib、lenvatinib、regorafenib、cabozantinib、nivolumab、pembrolizumab 等藥品成分。

本報告另參考健保現行給付條件，以及各國國際治療指引建議，彙整與本案藥品具相近治療地位之藥品相關資料於下，如表三所示。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品^c

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含 量	健保現行給付條件
L01XE21 Regorafenib	適用於治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病患。	膜 衣 錠	40 mg/tab	肝細胞癌(HCC)： 1. 適用於曾接受 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者。 2. 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。 3. 每日至多處方 4 粒。
L01XE26 Cabozantinib	曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病	膜 衣	20、 40、60	限用於腎細胞癌

^c 此處僅列載與肝細胞癌相關之許可適應症及健保給付條件。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含 量	健保現行給付條件
	人。	錠	mg/tab	
L01XC17 Nivolumab	適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人	注射劑	10 mg/mL	<p>1. 得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於晚期肝細胞癌患者，需同時符合下列所有條件：</p> <p>(1) Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。</p> <p>(2) 先前經 T.A.C.E. 於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。</p> <p>(3) 已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。</p> <p>(4) 未曾進行肝臟移植。</p> <p>(5) 於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。</p> <p>2. 使用條件：</p> <p>(1) 病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)</p> <p>(2) NYHA Functional Class I 或 II</p> <p>(3) Creatinine $< 1.5\text{mg/dL}$ 且 $\text{eGFR} > 60\text{mL/min/1.73m}^2$</p> <p>3. 每位病人個適應症限使用一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，亦可合併用標靶藥物，無效後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。</p> <p>4. 使用總療程以 2 年為上限。</p>
L01XC18 Pembrolizumab	肝細胞癌 治療先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC) 病人。	注射劑	25 mg/mL 、50 mg/vial	限用於黑色素瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌
L01XC21 Ramucirumab (本案藥品)	單一療法適用於接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP) $\geq 400\text{ ng/mL}$ 之肝細胞癌病人。	注射劑	10 mg/mL	建議收載中

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 3 月 31 日止未查獲相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 3 月 31 日止未查獲相關評估報告。
NICE (英國)	於 2019 年 10 月 30 日公告評議終止(因建議者未提出申請)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2019 年 11 月 11 日公告無法建議給付 (因建議者未提出申請)。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2020 年 3 月 26 日接獲廠商送審資料一份。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [11]

以本案藥品「ramucirumab」查詢加拿大 CADTH 網頁[11]，至 2020 年 3 月 31 日止共獲得 5 筆資料，但未查獲與本案相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲) [12]

以本案藥品「ramucirumab」查詢澳洲 PBAC 網頁[12]，至 2020 年 3 月 31 日止共獲得 5 筆資料，但未查獲與本案相關評估報告。

(三) NICE (英國) [13]

以本案藥品「ramucirumab」查詢英國 NICE 網頁，至 2020 年 3 月 31 日止共獲得 8 筆資料，於其中一份 2019 年 10 月 30 日發表之評估報告(TA609)，NICE 聲明無法針對 ramucirumab 用於治療先前使用過 sorafenib 且疾病惡化或無法耐受

sorafenib 之無法切除肝細胞癌的病人提出建議，因為建議者(禮來公司)並未提出申請；對此，建議者回覆暫無申請納入給付的意願，因為本案藥品無法符合英國國民健康服務(National Health Service, NHS)所期待之成本效益[13]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

以本案藥品「ramucirumab」查詢蘇格蘭 SMC 網頁，至 2020 年 3 月 31 日止共獲得 4 筆資料，於其中一份 2019 年 11 月 11 日發表之評估報告，因為建議者(禮來公司)並未提出申請，故 SMC 無法建議給付 ramucirumab 用於治療先前使用過 sorafenib 且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期或無法切除肝細胞癌病人[14]。

2. 歐美法規單位核准情形

(1) 美國 FDA[15]

美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, US FDA)於 2019 年 5 月 10 日公告，禮來公司旗下藥品 ramucirumab (CYRAMZA[®])通過「單一療法適用於治療接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP) \geq 400 ng/mL 之肝細胞癌病人」許可適應症。

(2) 歐洲 EMA[16]

歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)中的 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)針對 ramucirumab 之適應症擴增「單一療法適用於治療接受過 sorafenib 治療、alpha-fetoprotein (AFP) \geq 400 ng/mL 且為晚期或無法切除之肝細胞癌病人」採正面觀點，核准上市許可。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：接受過 sorafenib 治療之晚期肝細胞癌病人 排除條件：不設限
Intervention	ramucirumab
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 4 月 15 日，以「ramucirumab」、「advanced hepatocellular carcinoma」、「sorafenib」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略詳如附錄二。

(2) 搜尋結果

於 PubMed 電子資料庫，合併「ramucirumab」、「advanced hepatocellular carcinoma」、「sorafenib」等關鍵字進行搜尋共得到 49 篇文獻，再進一步以研究設計從中篩選，共得到 3 篇隨機對照試驗文獻及 2 篇系統性文獻回顧暨統合分析文獻。於 Embase 資料庫，以上述相同關鍵字進行搜尋，共得到 257 篇文獻；再進一步以研究設計從中篩選，共得到 23 篇隨機對照試驗文獻及 14 篇統合分析文獻。於 Cochrane Library 電子資料庫，未得到 Cochrane Reviews 類型文獻。

合併以上三個電子資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS、無法取得全文及研討會摘要性質之文獻後，本報告共納入 6 篇臨床試驗文獻以及 1 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析文獻進行摘要說明，以作為參考。

系統性文獻回顧暨網絡統合分析

■ Second-line Treatments of Advanced Hepatocellular Carcinoma. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [17]

由 Bakouny Z 等人於 2019 年發表在 *Journal of Clinical Gastroenterology*。此研究依循 PRISMA 原則進行，於各大電子資料庫 (PubMed、Embase、Medline、Cochrane central register of controlled trials、European Society for Medical Oncology [ESMO] 會議摘要、American Society of Clinical Oncology [ASCO] 會議摘要以及臨床試驗登記平台 [Clinicaltrials.gov 和 International Clinical Trials Registry Platform of WHO]) 搜尋關鍵字「hepatocellular carcinoma」、「drug therapy」、「second line」、「sorafenib」和「randomized controlled trial」。由兩位研究員摘取各研究欲分析的評估指標，如在療效部分，包括整體存活期 (overall survival, OS)、無疾病惡化存活期 (progression free survival, PFS)，如果可以的話，mRECIST PFS 亦被

截取；而在安全性部分，則納入第三至第五級不良事件以及因不良事件而退出試驗比例。最後共納入13篇隨機分派試驗(病人數為5,076人)，包含ramucirumab、regorafenib、cabozantinib、tivantinib、ADI-PEG 20、codrituzumab、axitinib、brivanib、S-1、codrituzumab、everolimus等11項藥品進行比較分析。

在療效部分，以everolimus作為比較品，僅有regorafenib以及cabozantinib顯著延長OS，其他藥品雖有延長OS的傾向，但皆未達統計顯著性。另外，regorafenib、cabozantinib、brivanib、ramucirumab及S-1相較於everolimus可顯著延長PFS，其他藥品的比較結果則未達統計顯著性。療效結果詳如表四。

表四、療效分析結果(以everolimus為比較品，依HR低至高排序)

治療	OS	治療	PFS
	HR (95%CI)		HR (95%CI)
Regorafenib	0.60 (0.44 to 0.81)	Regorafenib	0.46 (0.35 to 0.62)
Cabozantinib	0.72 (0.55 to 0.95)	Cabozantinib	0.47 (0.36 to 0.63)
Ramucirumab	0.78 (0.59 to 1.02)	Brivanib	0.60 (0.42 to 0.87)
S-1	0.82 (0.60 to 1.12)	Ramucirumab	0.62 (0.41 to 0.92)
Brivanib	0.85 (0.61 to 1.17)	S-1	0.65 (0.46 to 0.90)
Axitinib	0.86 (0.58 to 1.28)	Axitinib	0.66 (0.44 to 1.00)
Tivantinib	0.88 (0.67 to 1.15)	Tivantinib	0.90 (0.65 to 1.23)
Codrituzumab	0.91(0.59 to 1.41)	Codrituzumab	1.04 (0.68 to 1.59)
安慰劑	0.95 (0.78 to 1.16)	安慰劑	1.08 (0.87 to 1.33)
ADI-PEG 20	0.97 (0.74 to 1.28)	ADI-PEG 20	1.26 (0.94 to 1.69)

在安全性部分，以安慰劑作為比較品，axitinib、brivanib、cabozantinib、regorafenib、everolimus以及ramucirumab出現第三至第五級不良事件的比例顯著較高，反觀codrituzumab以及tivantinib則有比例較低的傾向，但未達統計顯著性。在因不良事件退出試驗比例方面，S-1、brivanib、ramucirumab、axitinib、regorafenib以及everolimus相較於安慰劑呈現顯著較高比例；而cabozantinib和tivantinib亦有較高的因不良事件退出試驗比例傾向，反觀codrituzumab則有比例較低的傾向，但皆未達統計上差異。安全性結果詳如表五。

表五、安全性分析結果(以安慰劑為比較品，依OR低至高排序)

治療	第三至第五級不良事件	治療	因不良事件退出試驗比例
	OR (95%CI)		OR (95%CI)
Codrituzumab	0.74 (0.38 to 1.46)	Codrituzumab	0.63 (0.14 to 2.90)
Tivantinib	0.96 (0.65 to 1.43)	Tivantinib	1.05 (0.58 to 1.89)
Ramucirumab	1.51 (1.13 to 2.01)	Everolimus	2.42 (1.31 to 1.89)
Everolimus	2.23 (1.54 to 3.22)	Regorafenib	2.67 (1.21 to 5.87)
Regorafenib	3.18 (2.22 to 4.54)	Axitinib	3.00 (1.32 to 6.81)

Cabozantinib	3.78 (2.72 to 5.25)	Cabozantinib	3.02 (0.34 to 26.79)
Birvanib	6.73 (4.18 to 10.83)	Ramucirumab	3.60 (1.86 to 6.97)
Axitinib	7.43 (3.85 to 14.36)	Brivanib	3.97 (1.92 to 8.22)
-	-	S-1	4.16 (1.71 to 10.12)

此研究同時也進行次族群之OS分析，共將病人分為B型肝炎族群、C型肝炎族群、亞洲族群、大血管侵襲(macrovascular invasion)族群以及肝臟外轉移(extrahepatic metastases)族群。結果顯示，在B型肝炎次族群中，只有安慰劑相較於everolimus有顯著較低整體存活，而regorafenib有延長整體存活的傾向，其餘如ramucirumab、tivantinib以及brivanib則有減少整體存活的傾向，但皆未達統計上差異。在C型肝炎次族群分析上，相較於everolimus，並沒有治療可顯著影響整體存活，雖然tivantinib、regorafenib、ramucirumab以及brivanib有延長整體存活的傾向，而安慰劑有減少整體存活的傾向，但皆未達統計上差異。在亞洲人次族群分析中，亦發現相較於everolimus，並沒有治療可顯著影響整體存活，雖然regorafenib、axitinib以及ramucirumab有延長整體存活的傾向，而brivanib以及安慰劑有減少整體存活的傾向，但皆未達統計上差異。在臨床表現上，如侵襲大血管之OS次族群分析，整體而言，regorafenib以及ramucirumab相較於everolimus可顯著延長整體存活；其餘如axitinib和安慰劑雖有延長整體存活的傾向，以及tivantinib有減少整體存活的傾向，但皆未達統計上差異。最後，在肝臟外轉移次族群中，僅regorafenib相較於everolimus可顯著延長整體存活；反觀ramucirumab和安慰劑雖有延長整體存活的傾向，以及tivantinib有減少整體存活的傾向，但皆未達到統計上差異。次族群分析結果詳如表六。

表六、次族群分析結果(以everolimus為比較品，依HR低至高排序)

次族群	治療排序 HR (95%CI)				
	Regorafenib	Ramucirumab	Tivantinib	Brivanib	安慰劑
B型肝炎	0.91 (0.55 to 1.50)	1.23 (0.77 to 1.98)	1.28 (0.69 to 2.39)	1.56 (0.92 to 2.64)	1.56 (1.09 to 2.25)
C型肝炎	Tivantinib 0.81 (0.47 to 1.41)	Regorafenib 0.82 (0.44 to 1.52)	Brivanib 0.83 (0.45 to 1.55)	Ramucirumab 0.92 (0.54 to 1.57)	安慰劑 1.04 (0.70 to 1.55)
亞洲人	Regorafenib 0.67 (0.38 to 1.19)	Axitinib 0.86 (0.46 to 1.61)	Ramucirumab 0.87 (0.51 to 1.48)	Brivanib 1.03 (0.57 to 1.87)	安慰劑 1.03 (0.65 to 1.63)
大血管侵襲	Regorafenib 0.55 (0.34 to 0.91)	Ramucirumab 0.60 (0.37 to 0.97)	Axitinib 0.81 (0.40 to 1.67)	安慰劑 0.83 (0.59 to 1.15)	Tivantinib 1.08 (0.66 to 1.78)
肝臟外轉移	Regorafenib 0.59 (0.42 to 0.82)	Ramucirumab 0.77 (0.57 to 1.06)	安慰劑 0.98 (0.78 to 1.23)	Tivantinib 1.02 (0.58 to 1.80)	-

小結

此為第一份討論晚期肝細胞癌第二線治療的系統性文獻分析以及網絡統合分析；由於everolimus是所有治療中療效(OS)最差的，因此被選作為其他治療的療效比較品。結果顯示，只有regorafenib以及cabozantinib在第二線治療中可顯著延長晚期肝細胞癌之整體存活期。雖然brivanib、ramucirumab以及S-1可顯著延長無疾病惡化存活期，但在臨床上並未見其轉為明顯延長整體存活期。另外，在安全性方面，codrituzumab以及tivantinib，相較於其他治療，則傾向於有較低的第三至第五級不良事件以及因不良事件退出試驗比例。此研究亦指出，ramucirumab、brivanib以及S-1在因不良事件退出試驗比例的分析上有最差的點估計值(point estimate)，可解讀為病人對這些治療的耐受性相對較差。

文獻作者亦提到，大多數第二線治療皆以安慰劑做為比較品，至今仍無化學治療或標靶治療間直接比較結果。因此才會運用網絡統合分析進行各治療之間的間接比較；值得注意的是，由於所納入的試驗設計缺乏直接比較，因此間接比較分析的品質會受到限制。在這研究中，免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitors)並未被納入進行比較，因為在進行研究分析時並未發現符合納入條件之隨機分派試驗結果。但從CheckMate-040第二期試驗結果顯示，nivolumab針對使用過sorafenib之病人表現良好，相似的結果似乎也在pembrolizumab看到。

此研究有其限制，網絡統合分析結果主要以各試驗中結果進行間接比較，而由於缺乏治療之間直接比較，可能導致無法評估間接比較的一致性(consistency)，導致分析結果的信賴區間拉大，也限制了治療之間的比較。其次，由於所納入的試驗有限，以及提供的生物標記相關數據也有限^d，因此也在資料彙整時產生明顯的異質性結果。在此研究所納入的試驗也並未將病人的基本資料差異納入分析，因此亦可能造成結果的異質性產生，但作者提到，就這點而言，試驗中納入病人彼此的差異性並不大，因此應不會影響網絡統合分析的結果。第三，此研究引用各試驗之PFS作為次要分析指標，而非在晚期肝細胞癌臨床試驗中常被報告的TTP (time to treatment progression)；但作者認為在晚期肝細胞癌，此兩者皆無法作為評估OS的有效替代指標(因為根據一篇文獻，OS的變異僅有42%可由TTP解釋)；而作者選擇以PFS作為次要療效指標，因為也涵蓋了其中死亡的案例。第四，此研究以因不良事件而退出試驗比例作為評估病人對藥物耐受性的其一指標，但須注意的是，由於大多數的病人可能罹患肝硬化，因此退出試驗的比例亦可能因病人肝臟功能損壞嚴重程度而影響。第五，也是study-level統合分析常見的限制，就是病人皆是在各試驗中接受隨機分派而分組，而非在不同試驗之間進行隨機分組。

^d 在解讀時值得注意的是，關於ramucirumab，此篇研究係納入REACH及REACH-2試驗之整體族群結果進行統合分析，未有針對AFP \geq 400 ng/mL病人族群之分析結果。

臨床試驗

A. 療效與安全性

在療效與安全性部分，共納入4篇文獻，2篇分別為REACH與REACH-2主要分析結果(皆為比較本案藥品ramucirumab與安慰劑之大型樞紐試驗)，另2篇則為此兩項試驗之日本地區病人的次族群分析。各試驗的研究設計及結果分別彙整如表七與表八所示。

REACH為一項隨機分派、安慰劑對照、雙盲設計、多中心第三期試驗[18]。病人以1:1的比例被隨機分派至治療組(每兩週給予靜脈注射ramucirumab 8mg/kg)和安慰劑組。此試驗主要評估ramucirumab用於罹患晚期肝細胞癌且用過sorafenib病人之療效與安全性。結果如下：

- (a) 以ramucirumab作為第二線治療在晚期肝細胞癌病人在整體存活期上並無明顯優於安慰劑，中位數整體存活期(OS)：治療組9.2個月(95% CI 8.0 to 10.6)對照安慰劑組7.6個月(95% CI 6.0 to 9.3)(HR 0.87 [95% CI 0.72 to 1.05]；p=0.14)。
- (b) 但在次要療效評估指標如無疾病惡化存活期、基礎點至腫瘤發生惡化時間及客觀反應率方面，ramucirumab表現皆較安慰劑為佳。
- (c) 中位數無疾病惡化存活期(PFS)：治療組 2.8個月(95% CI 2.7 to 3.9)對照安慰劑組2.1個月(95% CI 1.6 to 2.7)(HR 0.63 [95% CI 0.52 to 0.75]；p<0.0001)；6個月無疾病惡化存活率：治療組32.1%對照12.9%，12個月無疾病惡化存活率：治療組20.7%對照8.3%。
- (d) 中位數基礎點至腫瘤發生惡化時間(time to tumour progression, TTP)：治療組3.5個月(95% CI 2.8 to 4.5)對照2.6個月(95% CI 1.6 to 2.8) (HR 0.59 [95% CI 0.49 to 0.72]；p<0.0001)。
- (e) 客觀反應率(ORR)：治療組7% (95% CI 4.6 to 10.7)對照安慰劑組<1% (95% CI 0.2 to 2.5)(p<0.0001)。疾病控制率(DCR)：治療組56% (95% CI 50.4 to 61.8)對照安慰劑組46% (95% CI 0 to 51.6)(p=0.011)。
- (f) 值得一提的是，在alpha-fetoprotein (AFP)≥ 400 ng/mL的次族群分析中，可見中位數整體存活期為治療組7.8個月(95% CI 5.8 to 9.3)對照安慰劑組4.2個月(95% CI 3.7 to 4.8)，ramucirumab優於安慰劑。
- (g) 在日本發表的次族群分析中[19]，REACH試驗中，治療組相較於安慰劑組可改善OS、PFS、ORR。

與本次申請條件較為接近為REACH-2試驗[20]，此試驗為一項隨機分派、安慰劑對照、雙盲設計、多中心第三期樞紐試驗，病人以2:1的比例被隨機分派至治療組以及安慰劑組，主要評估ramucirumab用於晚期肝細胞癌且接受過sorafenib而無效且AFP≥400 ng/mL病人之療效與安全性。結果如下：

- (a) 針對AFP \geq 400 ng/mL且之前接受過sorafenib之晚期肝細胞癌病人，ramucirumab相較於安慰劑，能達到主要評估指標期待，OS中位數:治療組8.5個月(95% CI 7.0 to 10.6)對照安慰劑組7.3個月(95% CI 5.4 to 9.1) (HR 0.710 [95% CI 0.531 to 0.949]；p=0.0199)。
- (b) PFS中位數:治療組 2.8個月(95% CI 2.8 to 4.1)對照安慰劑組1.6個月(95% CI 1.5 to 2.7)(HR 0.452 [95% CI 0.339 to 0.603]；p< 0.0001)。
- (c) 中位數基礎點至影像追蹤出現惡化時間(time to radiographic progression): 治療組 3.0個月(95% CI 2.8 to 4.2)對照安慰劑組1.6個月(95% CI 1.5 to 2.7)(HR 0.427 [95% CI 0.313 to 0.582]；p< 0.0001)。
- (d) ORR為5%對照1% (p=0.1697)。DCR為59.9% (95% CI 53.1 to 66.7)對照38.9% (95% CI 29.1 to 48.8) (p=0.0006)。
- (e) 中位數基礎點至肝癌症狀惡化時間(以FHSI-8 total score^e評估)為治療組3.7個月(95% CI 2.8 to 4.4)對照安慰劑組2.8個月(95% CI 1.6 to 2.9) (HR 0.799 [95% CI 0.545 to 1.171]；p=0.238)。而至ECOG 體能狀態惡化^f之評估，兩組亦未達到差異(HR 1.082 [95% CI 0.639 to 1.832]；p=0.77)。
- (f) 嚴重的不良事件發生比例為治療組35%對照安慰劑組29%。Ramucirumab為可耐受且安全上不良事件是可處理的。
- (g) 而在之後發表的日本次族群分析[21]，亦可見ramucirumab在AFP \geq 400 ng/mL且之前接受過sorafenib之晚期肝細胞癌病人，可有效延長OS、PFS、ORR以及DCR。OS中位數為治療組10.2個月對照安慰劑組5.4個月(HR 0.599 [95% CI 0.303 to 1.187])；PFS中位數為治療組4.1個月對照安慰劑組1.5個月(HR 0.282 [95% CI 0.144 to 0.553])。ORR為7.3%對照0%；DCR為70.7%對照33.3%。

B. 生活品質相關文獻與事後分析結果

本報告共納入2篇文獻，第1篇與病人生活品質相關文獻[22]，從REACH試驗病人以FHSI-8 score以及EQ5D score進行問卷調查，結果顯示治療組與安慰劑組之間的FHSI-8、EQ5D並未達到統計上差異。作者結論是ramucirumab並未影響生活品質；但是在AFP \geq 400 ng/mL的次族群中，治療組能延長存活同時亦帶給病人生活品質的優勢。第2篇，主要為REACH試驗之事後分析(post-hoc analysis) [23]，分析結果顯示，無論是治療至AFP惡化時間，亦或是治療至影像學惡化時間，治療組的表現皆優於安慰劑組。Ramucirumab可延長治療至AFP惡化時間、延緩AFP指數的上升且極可能引發AFP反應；同樣也在影像學上看到相似的結果。

^e Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index 8。用以評估肝癌常見症狀，包括缺乏活力、噁心、疼痛、體重減輕、背痛、疲勞、黃疸、胃痛或不舒服等八項症狀。而惡化定義為發生臨床意義的變化(即分數增加 \geq 3分)。

^f ECOG 體能狀態惡化定義為分數增為2分或以上。

表七 臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者/年代 (試驗名稱)	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納病人總數	試驗組治療*	人數	納入	排除
Zhu 2015 (REACH) [18]	隨機分派、安慰劑對照、雙盲設計、多中心第三期試驗	565	Ramucirumab 8 mg/kg (IV) 每兩週給予(以下簡稱治療組)	283	成人(>18 歲)、被診斷肝細胞癌(BCLC stage C 或 stage B 但無法再自局部治療中獲益)且接受 sorafenib 治療無效或無法耐受、具 Child-Pugh A 肝病。病人可經由肝臟切片診斷，或如無法以組織學驗證，具肝硬化臨床表現以及 CT 或 MRI 看到肝臟腫瘤(至少 2 公分)合併常見血管分布影像。ECOG 0 至 1 分，血液檢查與生化檢查在合適範圍內。	於治療 28 天內接受大型手術或肝臟局部手術、先前接受過任何全身性 VEGF 或 VEGFR 抑制劑治療(除 sorafenib 外)、正接受抗凝血或抗血小板治療、有肝性腦病變或臨床可見明顯的腹部積水、未受控制的高血壓、或 6 個月內出現血管堵塞事件。
			安慰劑(以下簡稱安慰劑組)	282		
Kudo 2017 (REACH) [19]	同上 (日本病人之次族群分析)	93	Ramucirumab 8 mg/kg (IV) 每兩週給予(以下簡稱治療組)	45	成人(>18 歲)、被診斷肝細胞癌(BCLC stage C 或 stage B 但無法再自局部治療中獲益)且接受 sorafenib 治療無效或無法耐受、具 Child-Pugh A 肝病。病人可經由肝臟切片診斷，或如無法以組織學驗證，具肝硬化臨床表現以及 CT 或 MRI 看到肝臟腫瘤(至少 2 公分)合併常見血管分布影像。ECOG 0 至 1 分，血液檢查與生化檢查在合適範圍內。	於治療 28 天內接受大型手術或肝臟局部手術、接受過肝臟移植、曾有肝性腦病變、食道或胃靜脈曲張出血且須內視鏡治療、未受控制的高血壓。亦排除因肝硬化而產生明顯腹水的病人(但如果該腹水已有≥3 個月的治療且是穩定的則會納入試驗)。
			安慰劑(以下簡稱安慰劑組)	48		
Zhu 2019 (REACH-2) [20]	隨機分派、安慰劑對照、雙盲設計、多中心第三期試驗	292	Ramucirumab 8 mg/kg (IV) 每兩週給予(以下簡稱治療組)	197	成人(>18 歲)、被診斷肝細胞癌(BCLC stage C 或 stage B 但無法再自局部治療中獲益)且接受 sorafenib 治療無效或無法耐受、具 Child-Pugh A 肝病。病人可經由肝臟切片診斷，或如無法以組織學驗證，具肝硬化臨床表現以及 CT 或 MRI 看到肝臟腫瘤(至少 2 公分)合併常見血管分布影像。ECOG 0 至 1 分，血液檢查與生化檢查在合適範圍內。	於治療 28 天內接受大型手術或肝臟局部手術、接受過肝臟移植、曾有肝性腦病變、食道或胃靜脈曲張出血且須內視鏡治療、未受控制的高血壓。亦排除因肝硬化而產生明顯腹水的病人(但如果該腹水已有≥3 個月的治療且是穩定的則會納入試驗)。
			安慰劑(以下簡稱安慰劑組)	95		
Kudo 2020 (REACH-2) [21]	同上 (日本病人之次族群分析)	59	Ramucirumab 8 mg/kg (IV) 每兩週給予(以下簡稱治療組)	41	成人(>18 歲)、被診斷肝細胞癌(BCLC stage C 或 stage B 但無法再自局部治療中獲益)且接受 sorafenib 治療無效或無法耐受、具 Child-Pugh A 肝病。病人可經由肝臟切片診斷，或如無法以組織學驗證，具肝硬化臨床表現以及 CT 或 MRI 看到肝臟腫瘤(至少 2 公分)合併常見血管分布影像。ECOG 0 至 1 分，血液檢查與生化檢查在合適範圍內。	於治療 28 天內接受大型手術或肝臟局部手術、接受過肝臟移植、曾有肝性腦病變、食道或胃靜脈曲張出血且須內視鏡治療、未受控制的高血壓。亦排除因肝硬化而產生明顯腹水的病人(但如果該腹水已有≥3 個月的治療且是穩定的則會納入試驗)。
			安慰劑(以下簡稱安慰劑組)	18		

* 所有病人皆同時接受最佳支持照護(best supportive care)。

表八 臨床試驗研究結果之比較資訊

作者/年代 (試驗名稱)	主要療效指標與數值	次要療效指標與數值	不良事件及發生率	文獻結論
(一) 療效與安全性				
Zhu 2015 (REACH) [18]	<p>中位數整體存活期(OS): 治療組 9.2 個月(95% CI 8.0 to 10.6)對照安慰劑組 7.6 個月(95% CI 6.0 to 9.3)(HR 0.87 [95% CI 0.72 to 1.05] ; p=0.14)。</p> <p>6 個月存活率: 治療組 65.5% 對照安慰劑組 56.1% ;</p> <p>12 個月存活率: 治療組 39.7% 對照安慰劑組 33.9%。</p> <p><u>次族群分析</u></p> <p>Alpha-fetoprotein (AFP)≥400 ng/mL 次族群之中位數整體存活期為治療組 7.8 個月(95% CI 5.8 to 9.3)對照安慰劑組 4.2 個月 (95% CI 3.7 to 4.8)</p> <p>AFP <400ng/mL 次族群之中位數整體存活期為治療組 10.1 個月(95% CI 8.7 to 12.3) 對照安慰劑組 11.8 個月 (95% CI 9.9 to 13.1)</p>	<p>中位數無疾病惡化存活期(PFS): 治療組 2.8 個月(95% CI 2.7 to 3.9)對照安慰劑組 2.1 個月(95% CI 1.6 to 2.7)(HR 0.63 [95% CI 0.52 to 0.75] ; p<0.0001)。</p> <p>6 個月無疾病惡化存活率: 治療組 32.1%對照 12.9%</p> <p>12 個月無疾病惡化存活率: 治療組 20.7%對照 8.3%。</p> <p>中位數基礎點至腫瘤發生惡化時間(time to tumour progression, TTP):治療組 3.5 個月(95% CI 2.8 to 4.5)對照 2.6 個月(95% CI 1.6 to 2.8)(HR 0.59[95% CI 0.49 to 0.72] ; p<0.0001)。</p> <p>客觀反應率(ORR): 治療組 7% (95% CI 4.6 to 10.7)對照安慰劑組<1% (95% CI 0.2 to 2.5) (p<0.0001)。</p> <p>疾病控制率(DCR): 治療組 56% (95% CI 50.4 to 61.8)對照安慰劑組 46% (95% CI 40.0 to 51.6)(p=0.011)。</p> <p><u>次族群分析</u></p> <p>AFP ≥400 ng/mL 次族群之中位數無疾病惡化存活期為治療組 2.7 個月(95% CI 1.5 to 2.8)對照安慰劑組 1.5 個月 (95% CI 1.4 to 2.1)</p> <p>AFP<400 ng/mL 次族群之中位數無疾病惡化存活期為治療組 4.5 個月(95% CI 3.0 to 5.6)對照安慰劑組 2.8 個月 (95% CI 2.2 to 3.0)</p>	<p>治療組共 28 位病人(10%)相較於安慰劑組的 8 位病人(3%)因不良事件退出試驗。</p> <p>治療組共 7 位病人(3%)因治療相關不良事件而死亡: 2 位(1%)出現肝臟衰竭、其餘各出現 1 例(<1%)如多重器官衰竭、腎衰竭、急性肝衰竭、不明原因死亡、菌血症以及泌尿道感染。</p> <p>而在安慰劑組共 4 位病人死亡(1%)，原因亦各出現 1 例(<1%)如肺栓塞、食道靜脈曲張出血、菌血症休克、及急性呼吸窘迫症候群。</p> <p>治療組發生之治療後出現嚴重不良事件比例(122/277, 44%)高於安慰劑組(89/276, 32%)。最常通報之治療後出現嚴重不良事件(≥1%)為惡性腫瘤惡化。</p> <p>任一組發生率高於5%之三級以上不良事件: 腹水(治療組 13/277 [5%]對照安慰劑組 11/276 [4%])、高血壓(治療組 34/277 [12%]對照安慰劑組 10/276 [4%])、全身無力(治療組 14/277 [5%]對照安慰劑組 5/276 [2%])、惡性腫瘤惡化(治療組 18/277 [6%]對照安慰劑組 11/276 [4%])、AST 指數上升(治療組 15/277 [5%]對照安慰劑組 23/276 [8%])、血小板減少症(治療組 13/277 [5%]對照安慰劑組 1/276 [<1%])、高膽紅素血症(治療組 3/277 [1%]對照安慰劑組 13/276 [5%])以及血中膽紅素上升(治療組 5/277 [2%]對照安慰劑組 14/276 [5%])。</p>	<p>以 ramucirumab 作為晚期肝細胞癌病人第二線治療在整體存活期上並未顯著優於安慰劑。但 ramucirumab 在次要療效評估指標如無疾病惡化存活期、基礎點至腫瘤發生惡化時間、以及客觀反應率的表現較安慰劑為佳。</p>

作者/年代 (試驗名稱)	主要療效指標與數值	次要療效指標與數值	不良事件及發生率	文獻結論
Kudo 2017 (REACH) [19]	<p>中位數整體存活期(OS): 治療組 12.9 個月對照安慰劑組 8.0 個月 (HR 0.621 [95% CI 0.391 to 0.986]; p= 0.0416)。</p> <p>次族群分析 AFP ≥400 ng/mL 次族群之中位數整體存活期為治療組 12.9 個月對照安慰劑組 4.3 個月 (HR 0.464 [95% CI 0.232 to 0.926]; P= 0.0263)</p>	<p>中位數無疾病惡化存活期(PFS): 治療組 4.1 個月對照安慰劑組 1.7 個月 (HR 0.449 [95% CI 0.285 to 0.706]; p=0.0004)。</p> <p>客觀反應率(ORR): 治療組 11% 對照安慰劑組 2% (p=0.0817)。</p> <p>疾病控制率(DCR): 治療組 67% 對照安慰劑組 46% (p=0.0462)。</p>	<p>治療組通報至少一件治療後出現不良事件 (TEAE)比例(100%)高於安慰劑組(87%)。</p> <p>三級以上治療後出現不良事件中，治療組發生率高於安慰劑組達 5% 以上者: 腹水(治療組 [7%]對照安慰劑組[2%])、高血壓(治療組 [7%]對照安慰劑組[2%])、以及膽管炎(治療組 [7%]對照安慰劑組[0%])。</p>	<p>Ramucirumab 用於日本族群作為晚期肝細胞癌第二線治療相較於安慰劑可改善 OS、PFS 以及 ORR。對於 AFP≥400 ng/mL 的族群亦見到 OS 明顯延長的療效。</p>
Zhu 2019 (REACH-2) [20]	<p>中位數整體存活期(OS): 治療組 8.5 個月(95% CI 7.0 to 10.6)對照安慰劑組 7.3 個月(95% CI 5.4 to 9.1) (HR 0.710 [95% CI 0.531 to 0.949]; p=0.0199)。</p> <p>針對 AFP 基礎值進行調整分析(因安慰劑組之中位數數值較低)，結果仍支持 ramucirumab 的效益 (HR 0.697 [95% CI 0.520 to 0.934]; p<0.0156)。</p> <p>合併分析 REACH 及 REACH-2 試驗中 AFP ≥400 ng/mL 病人(542 名，治療組及對照組各 316 及 226 名)，結果顯示中位數 OS 為治療</p>	<p>中位數無疾病惡化存活期(PFS): 治療組 2.8 個月(95% CI 2.8 to 4.1)對照安慰劑組 1.6 個月(95% CI 1.5 to 2.7)(HR 0.452 [95% CI 0.339 to 0.603]; p< 0.0001)。</p> <p>中位數基礎點至影像追蹤出現惡化時間(Time to radiographic progression): 治療組 3.0 個月(95% CI 2.8 to 4.2)對照安慰劑組 1.6 個月(95% CI 1.5 to 2.7)(HR 0.427 [95% CI 0.313 to 0.582]; p< 0.0001)。</p> <p>客觀反應率(ORR): 治療組 5% 對照安慰劑組 1% (p=0.1697)。</p> <p>疾病控制率(DCR): 治療組 59.9% (95% CI 53.1 to 66.7)對照安慰劑組 38.9% (95% CI 29.1 to 48.8) (p=0.0006)。</p> <p>中位數治療持續時間為 12 週對照 8 週。 中位數至肝癌症狀惡化時間(以 FHSI-8 total score 評估)為治療組 3.7 個月(95% CI 2.8 to 4.4)對照安慰劑組 2.8 個月(95% CI 1.6 to 2.9)</p>	<p>治療組共 35/197 位病人(18%)相較於安慰劑組的 10/95 位病人(11%)因任何不良事件退出試驗。因治療相關不良事件退出試驗比例則為治療組 21 人(11%)對照安慰劑組 3 人(3%)。</p> <p>因任何原因死亡(無論在治療期間或是結束治療後 30 天內)比例為治療組 20% (n=39)對照安慰劑組 17% (n=16)。治療組中有 6 位病人(3%)各自因急性腎損傷、全身性水腫、肝腎症候群、心肌梗塞、肺炎以及腎衰竭而死亡。安慰劑組中有 3 位病人(3%)各自因肺部疾病、心肌梗塞以及呼吸道感染而死亡。其中，3 件發生在治療組的死亡事件被認為與治療相關，原因分別為急性腎損傷、肝腎症候群以及腎衰竭。</p> <p>治療組常見的治療後出現不良事件為: 倦怠 27%、周遭水腫 25%、高血壓 25% 以及食慾降低 23%。</p>	<p>針對 AFP≥ 400 ng/mL 且之前接受過 sorafenib 之晚期肝細胞癌病人，ramucirumab 相較於安慰劑，能達到主要評估指標期待，ramucirumab 為可耐受且安全上不良事件是可處理的。</p>

作者/年代 (試驗名稱)	主要療效指標與數值	次要療效指標與數值	不良事件及發生率	文獻結論
	組 8.1 個月對照 5.0 個月，HR 0.694 (95% CI 0.571 to 0.842)；p= 0.002。	(HR 0.799 [95% CI 0.545 to 1.171]；p=0.238)，而至 ECOG PS 體能狀態惡化之評估，兩組亦未達到差異 (HR 1.082 [95% CI 0.639 to 1.832]；p=0.77)。	嚴重的不良事件發生比例為治療組 35%對照安慰劑組 29%。其中治療相關的嚴重不良事件比例為 11%對照 5%。	
Kudo 2020 (REACH-2) [21]	<p>中位數整體存活期(OS): 治療組 10.2 個月對照安慰劑組 5.4 個月 (HR 0.599 [95% CI 0.303 to 1.187])</p> <p>針對 AFP 基礎值進行調整分析，結果仍支持 ramucirumab 的效益，調整後中位數 OS 為治療組 10.4 個月對照安慰劑組 6.7 個月 (HR 0.531 [95% CI 0.266 to 1.057])</p> <p>合併分析 REACH 及 REACH-2 試驗日本病人中 AFP≥400 ng/mL 者，結果顯示中位數 OS 為治療組 10.8 個月對照 4.5 個月，HR 0.555 (95% CI 0.348 to 0.885)。</p> <p>合併分析 REACH 及 REACH-2 試驗日本病人中無法耐受 sorafenib 者(簡稱 A 組) 以及使用 sorafenib 仍疾病惡化者(簡稱 B 組)，結果顯示 A 組之 OS HR 為 0.652 (95% CI 0.190 to 2.231)，而 B 組之 OS HR 0.545 (95% CI 0.327 to 0.910)。</p>	<p>中位數無疾病惡化存活期(PFS): 治療組 4.1 個月對照安慰劑組 1.5 個月 (HR 0.282 [95% CI 0.144 to 0.553])。</p> <p>中位數基礎點至腫瘤發生惡化時間(TTP): 治療組 4.1 個月對照安慰劑組 1.4 個月 (HR 0.248 [0.121–0.508])。</p> <p>客觀反應率(ORR): 治療組 7.3% (95% CI 0 to 15.3)對照安慰劑組 0%。</p> <p>疾病控制率(DCR): 治療組 70.7% (95% CI 56.8 to 84.7)對照安慰劑組 33.3% (95% CI 11.6 to 55.1)。</p> <p>合併分析 REACH 及 REACH-2 試驗日本病人中 AFP≥400 ng/mL 者: 中位數 PFS 為治療組 3.9 個月對照 1.4 個月，HR 0.341 (95% CI 0.212 to 0.550)。ORR 為治療組 9.8%對照安慰劑組 2.5%。DCR 為治療組 67.2%對照 35.0%。</p> <p>A 組 PFS HR 0.158 (95% CI 0.030 to 0.825)，而 B 組 PFS HR 0.385 (95% CI 0.231 to 0.642)</p>	<p>Ramucirumab 發生三級以上治療後出現不良事件的比例較安慰劑高。常見的治療後出現不良事件為食慾降低(32%)、周邊水腫(29%)、高血壓(27%)以及全身不適(27%)，其中三級以上最常見者為高血壓(15%)。</p>	<p>在 REACH -2 試驗已證明 ramucirumab 用於 AFP≥ 400 ng/mL 且之前接受過 sorafenib 之晚期肝細胞癌病人具療效。此日本病人次族群分析亦得到同樣結論。Ramucirumab 對於日本病人在相同條件下同樣可延長 OS、PFS 以及 TTP。本案藥品為可耐受且有效的第二線肝細胞癌治療。</p>

作者/年代 (試驗名稱)	主要療效指標與數值	次要療效指標與數值	不良事件及發生率	文獻結論	
(二) 病人通報結果(patient-focused outcome)					
Chau 2017 (REACH) [22]	Quality of Life Assessment	ITT		AFP ≥400 ng/ml	
		Ramucirumab	Placebo	Ramucirumab	Placebo
	FHSI-8 total score, mean (SD)				
	Baseline	26.17 (4.898)	26.70 (4.647)	25.84 (5.030)	25.92 (4.978)
	Cycle 4	25.98 (4.251)	26.28 (5.313)	25.86 (4.196)	25.52 (4.846)
	Cycle 10	26.30 (4.731)	27.54 (4.043)	25.82 (4.807)	27.80 (4.686)
	Cycle 16	26.50 (4.861)	28.50 (3.050)	25.24 (5.389)	28.29 (3.147)
	End of treatment	23.66 (5.964)	24.28 (6.552)	23.80 (5.685)	22.58 (6.560)
	End of treatment FHSI-8 score change from baseline, mean (SD)	-2.44 (5.561)	-2.86 (5.618)	-2.21 (5.627)	-3.73 (5.875)
	P-value from t-test for end of treatment FHSI-8 score change from baseline	0.3722	-	0.0381	-
	EQ-5D index score, n, Mean (SD)				
	Baseline	271, 0.783 (0.218)	266, 0.827 (0.191)	116, 0.778 (0.215)	123, 0.807 (0.202)
	Cycle 4	168, 0.782 (0.225)	146, 0.795 (0.245)	68, 0.792 (0.207)	54, 0.753 (0.271)
	Cycle 10	74, 0.788 (0.255)	46, 0.867 (0.131)	21, 0.804 (0.254)	10, 0.887 (0.123)
	Cycle 16	49, 0.806 (0.240)	25, 0.871 (0.106)	18, 0.810 (0.196)	7, 0.896 (0.102)
	End of treatment	168, 0.672 (0.315)	193, 0.705 (0.309)	78, 0.688 (0.314)	95, 0.635 (0.314)
	Change from baseline in EQ-5D index score				
	Cycle 4	166, -0.038 (0.189)	145, -0.046 (0.245)	67, -0.031 (0.208)	53, -0.071 (0.277)
	Cycle 10	71, -0.054 (0.212)	45, 0.003 (0.148)	21, -0.024 (0.206)	10, 0.034 (0.191)
	Cycle 16	47, -0.062 (0.214)	25, -0.012 (0.085)	18, -0.028 (0.192)	7, -0.009 (0.114)
End of treatment	166, -0.129 (0.290)	190, -0.144 (0.280)	77, -0.120 (0.320)	93, -0.191 (0.297)	
EQ-5D VAS score, n, Mean (SD)					
Baseline	271, 72.0 (18.15)	265, 72.6 (17.93)	117, 73.2 (17.72)	124, 72.1 (18.96)	
Cycle 4	167, 72.8 (18.02)	148, 73.1 (18.70)	68, 73.7 (17.23)	56, 70.9 (16.96)	

治療組與安慰劑組之間的 FHSI-8、EQ5D 並未達到統計上差異。作者結論是 ramucirumab 未影響生活品質。但是在 AFP≥400 ng/mL 的族群中，治療組能延長存活同時亦帶給病人生活品質的優勢。

作者/年代 (試驗名稱)	主要療效指標與數值	次要療效指標與數值		不良事件及發生率		文獻結論	
	Cycle 10	75, 73.9 (18.75)	46, 78.4 (16.35)	22, 74.5 (20.05)	10, 84.9 (13.30)		
	Cycle 16	49, 77.4 (18.82)	25, 81.1 (12.04)	18, 73.8 (24.91)	7, 87.4 (9.09)		
	End of treatment	169, 62.4 (20.30)	199, 65.7 (20.31)	79, 62.7 (20.56)	98, 61.9 (19.78)		
	Change from baseline in EQ-5D VAS score						
	Cycle 4	165, -1.2 (16.37)	146, -1.3 (18.39)	67, -2.4 (19.91)	55, -4.0 (18.59)		
	Cycle 10	72, -2.0 (13.46)	45, 3.8 (15.58)	22, -0.8 (17.24)	10, 8.0 (11.60)		
	Cycle 16	47, -0.2 (17.16)	25, 3.6 (13.41)	18, -0.2 (23.86)	7, 7.6 (10.50)		
	End of treatment	168, -10.8 (19.18)	196, -9.0 (18.26)	79, -11.8 (21.27)	97, -11.9 (18.42)		
(三) 事後分析(post- hoc analysis)							
Chau 2018 (REACH) [23]	<p>此為 REACH 試驗之事後分析，主要希望探討接受 ramucirumab 或安慰劑治療後兩組 AFP 以及影像學上的變化，結果顯示治療至 AFP 惡化時間(time to AFP progression): 治療組 3.2 個月(95% CI 2.7 to 4.6)對照安慰劑組 1.6 個月 (95% CI 1.5 to 2.3) ; HR 0.621 (95% CI 0.495 to 0.780) ; p<0.0001。</p> <p>治療至影像學上發現惡化時間(time to radiographic progression): 治療組 3.5 個月(95% CI 2.8 to 4.5)對照安慰劑組 2.6 個月 (95% CI 1.6 to 2.8) ; HR 0.613 (95% CI 0.505 to 0.744) ; p<0.0001。</p> <p>研究亦分析 AFP 反應與 OS 的關聯性，結果顯示具 AFP 反應比未具 AFP 反應病人的中位數 OS 也較長: 13 個月對照 6.2 個月，HR 0.457 (95% CI 0.338 to 0.616) ; p<0.0001。但如果以治療組別來區分的話，具 AFP 反應的族群中，治療組與安慰劑組具有相近的存活效益，未達到差異。但如果是未具 AFP 反應的族群，治療組有較優的存活效益(7.5 個月對照 5.2 個月，HR 0.758 [95% CI 0.600 to 0.958] ; p=0.020)</p>					<p>無論是治療至 AFP 惡化時間，亦或是治療至影像學惡化時間，治療組的表現皆優於安慰劑組。Ramucirumab 可延長治療至 AFP 惡化時間、延緩 AFP 指數的上升且極可能引發 AFP 反應；同樣也在影像學上看到相似的結果。</p>	

(五) 建議者提供之資料

建議者於送審資料中，共提供 13 篇文獻作為參考，除其中 3 篇標示為機密之文件不在此敘述外[§]，大部分文獻已於本報告中呈現。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品建議之健保給付適應症為「單一療法適用於治療接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP)≥400 ng/mL 之肝細胞癌病人」，參考目前晚期肝細胞癌治療相關指引對於使用 sorafenib 後之治療建議，以及我國許可適應症、健保收載現況與療效實證比較資料，本報告認為本案藥品之主要療效參考品為具間接比較研究之 regorafenib；而與本案藥品具相同 ATC 分類碼之 nivolumab 則可為次要療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織建議

1. 加拿大 CADTH：至 2020 年 3 月 31 日止未查獲相關評估報告。
2. 澳洲 PBAC：至 2020 年 3 月 31 日止未查獲相關評估報告。
3. 英國 NICE：於 2019 年 10 月 30 日公告，無法針對 ramucirumab 用於治療先前使用過 sorafenib 且疾病惡化或無法耐受 sorafenib 之無法切除肝細胞癌的病人提出建議，因為建議者(禮來公司)並未提出申請；對此，建議者回覆暫無申請納入給付的意願，因為本案藥品無法符合英國 NHS 所期待之成本效益。
4. 蘇格蘭 SMC：於 2019 年 11 月 11 日公告，因為建議者(禮來公司)並未提出申請，故無法建議給付 ramucirumab 用於治療先前使用過 sorafenib 且 AFP≥400 ng/mL 之無法切除晚期肝細胞癌病人。

3. 相對療效與安全性

與本次申請條件較為接近為 REACH-2 試驗，主要療效指標結果顯示，針對

[§] 包括通用技術文件模組二中之臨床療效摘要 (Summary of Clinical Efficacy) 及其附錄、1 篇系統性文獻回顧 (旨在探討局部晚期或轉移性肝細胞癌第二線治療之療效、耐受性及健康相關生活品質，惟尚未列入 REACH-2 試驗結果)、1 篇網絡統合分析 (旨在間接比較 ramucirumab 與其他藥品用於經 sorafenib 治療且 AFP≥400 ng/mL 之晚期肝細胞癌病人之療效與安全性；比較藥品包括 regorafenib、cabozantinib 及 sorafenib)。

AFP \geq 400 ng/mL 且之前接受過 sorafenib 之晚期肝細胞癌病人，ramucirumab 相較於安慰劑，可達到主要評估指標期待，中位數整體存活期(OS): 治療組 8.5 個月對照安慰劑組 7.3 個月 (HR 0.710 [95% CI 0.531 to 0.949] ; p=0.0199)。其他結果如下：

1. 中位數無疾病惡化存活期(PFS):治療組 2.8 個月對照安慰劑組 1.6 個月 (HR 0.452 [95% CI 0.339 to 0.603] ; p< 0.0001)。
2. 中位數基礎點至影像追蹤出現惡化時間(time to radiographic progression): 治療組 3.0 個月對照安慰劑組 1.6 個月 (HR 0.427 [95% CI 0.313 to 0.582] ; p< 0.0001)。
3. 客觀反應率(ORR)為 5%對照 1% (p=0.1697)。疾病控制率(DCR)為 59.9%對照 38.9% (p=0.0006)。
4. 中位數基礎點至肝癌症狀惡化時間(以 FHSI-8 total score 評估)為治療組 3.7 個月對照安慰劑組 2.8 個月 (HR 0.799 [95% CI 0.545 to 1.171] ; p=0.238)。而至 ECOG 體能狀態惡化之評估，兩組並未達到差異(HR 1.082 [95% CI 0.639 to 1.832] ; p=0.77)。
5. 嚴重的不良事件發生比例為治療組 35%對照安慰劑組 29%。Ramucirumab 為可耐受且安全上不良事件是可處理的。
6. 在日本族群分析中，亦可見 ramucirumab 在 AFP \geq 400 ng/mL 且之前接受過 sorafenib 之晚期肝細胞癌病人，可有效延長 OS、PFS、ORR 以及 DCR。OS 中位數為治療組 10.2 個月對照安慰劑組 5.4 個月(HR 0.599 [95% CI 0.303 to 1.187])；PFS 中位數為治療組 4.1 個月對照安慰劑組 1.5 個月(HR 0.282 [95% CI 0.144 to 0.553])。ORR 為 7.3%對照 0%；DCR 為 70.7%對照 33.3%。

在 REACH 試驗中之次族群(AFP \geq 400 ng/mL)分析裡，其中位數整體存活期為治療組 7.8 個月(95% CI 5.8 to 9.3)對照安慰劑組 4.2 個月 (95% CI 3.7 to 4.8)，ramucirumab 結果較安慰劑為佳。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 4 月 7 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 4 月 7 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 4 月 7 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2020 年 4 月 7 日止，查無蘇格蘭 SMC 公告與本案相關之醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

至 2020 年 4 月 7 日止，查無加拿大藥物及醫療科技評估機構 (Canadian agency for drugs and technologies in health, CADTH) 對於以 ramucirumab 用於接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/mL 肝細胞癌病人之相關評估資料。

2. PBAC (澳洲) [12]

至 2020 年 4 月 7 日止，查無澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 對於以 ramucirumab 用於接受過 sorafenib 治療且

alpha-fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/mL 晚期肝細胞癌病人之相關評估資料。

3. NICE (英國) [13]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2019 年 10 月提出一份終止評估的報告 (TA609)，報告中指出因為廠商沒有提交實證送審資料，所以對於英國 NHS 是否納入 ramucirumab 用於治療以 sorafenib 治療惡化或無法耐受之無法手術切除肝細胞癌成人病人，NICE 無法提出評估建議。對此，廠商已確認沒有要提交送審資料，因為認為 ramucirumab 對 NHS 來說不太可能是具成本效益的治療選項。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

至 2020 年 4 月 7 日止，查無蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 對於以 ramucirumab 用於接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/mL 肝細胞癌病人之相關評估資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib with α -fetoprotein concentrations of at least 400 ng/ml 排除條件：不設限
Intervention	ramucirumab
Comparator	-
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates,

	cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 4 月 7 日，以 ramucirumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查獲 1 篇以 ramucirumab 為介入策略且與本案相關之經濟研究，該研究於文中聲明未受廠商之贊助，茲將相關內容摘要如後。

Cost-effectiveness analysis of ramucirumab treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib with α -fetoprotein concentrations of at least 400 ng/ml[24]

本篇研究為 Zheng 等人於 2020 年發表，以美國為情境，旨在探討 ramucirumab 作為接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/mL 之晚期肝細胞癌病人二線治療的成本效益。該研究以 ramucirumab 作為介入策略，以安慰劑做為比較策略，分析時以美國醫療照護付費者立場做為評估觀點。研究者以馬可夫模型為基礎，設定無疾病惡化存活、疾病惡化以及死亡等三種狀態作為模型架構，模型週期為 1 個月，評估期間則設定為 10 年。療效參數主要納入整體存活期、無疾病惡化存活期以及不良事件，相關數據主要取自於臨床試驗；成本參數主要考量直接成本，納入藥物成本、必要檢測成本以及不良事件處置成本，相關數據主要取自於臨床試驗及公開資料；而效用值參數部分則是取自於已發表文獻。年度折現率設定為 3%，並分別對成本及效用進行折現。

分析結果顯示，相較於安慰劑，ramucirumab 產生的遞增成本為 \$54,747 美元，遞增效益為 0.07 個經生活品質校正生命年 (quality adjusted life years, QALYs)，推估出的遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 則為 \$782,104 美元/QALY gained。敏感度分析結果顯示，疾病惡化狀態的效用值對於 ICER 值的影響最大。最終研究者認為雖然 ramucirumab 確實可以延長接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/mL 之晚期肝細胞癌病人的存活，然而在願付閾值 (willingness to pay threshold) 設定為 \$100,000 美元/QALY gained 的前提下，以美國醫療照護付費者的立場來說，ramucirumab 的治療並不具成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據民國 105 年癌症登記報告[1]，在我國前 10 大癌症中，肝及肝內膽管癌的發生率及死亡率分別排名第五及第二，死亡率僅次於肺癌。該年度肝及肝內膽管癌之年齡標準化發生率及死亡率分別為每 10 萬人口 29.92 及 21.92 人，新發人數合計 11,081 人，死亡人數合計 8,353 人。在組織型態分布上，不論性別均以肝細胞癌為最多數（約佔 80-90%）。巴塞隆納臨床肝癌分期(Basel Clinic Liver Cancer staging, BCLC)為 C 之晚期肝癌患者，約佔所有個案的 25-30%，其治療方式以標靶治療占最多（16.57%），其次為栓塞治療（15.75%）與合併治療（13.64%）。

根據中央健康保險署之癌症前 10 大醫療支出統計顯示[25]，107 年肝及肝內膽管癌之就醫病人數為 67,494 人，藥費與醫療費用皆排名第四，分別為 40.3 億元及 110.0 億元，5 年（103 至 107 年）之藥費年平均成長率達 8.18%。

(二) 核價參考品之建議

CYRAMZA[®]（以下簡稱為本品）之成分 ramucirumab 在 WHO ATC/DDD Index 2020 編碼為 L01XC21[26]，屬「L01X OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS」的「L01XC Monoclonal antibodies」類，而同屬 Monoclonal antibodies 類的藥品成分共有 30 項。經查衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證網路查詢服務[10]以及中央健康保險署之健保用藥品項網路查詢服務[27]，有 nivolumab 以及 pembrolizumab 之臨床地位與本品相近，然上述成分藥品皆目前並未被健保給付用於肝細胞癌病人之治療。其中 nivolumab 雖曾於 2018 年 4 月納入健保給付用於晚期肝細胞癌，但 2019 年 4 月健保又取消給付用於晚期肝細胞癌。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[10]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「肝細胞癌」、「肝癌」以及「sorafenib」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人」的藥品成分有 nivolumab、pembrolizumab、

cabozantinib (S)-malate 以及 regorafenib，上述藥品之臨床地位皆與本品相近，僅 regorafenib 已被納入健保給付用於肝細胞癌病人之治療。另 regorafenib 有與本品進行過間接比較[17]。

考量 regorafenib 成分藥品（如 Stivarga[®]）的臨床地位與本品相進，且納入健保給付，亦有與本品進行間接比較，故本報告建議該藥作為核價參考品的選項。

(三) 財務影響

依建議者所提供之財務影響分析，係設定本品作為在接受過 sorafenib 治療後 alpha-fetoprotein(AFP)≥400 ng/mL 晚期肝癌病人的第二線治療。建議者估計在本品納入健保後未來五年（自 2021 至 2025 年），本品年度藥費第一年約 2 億 4,200 萬至第五年約 3 億 3,800 萬元；建議者認為因健保給付藥品清單中，regorafenib 以及 nivolumab 的臨床地位與本品有部分重疊，故設定本品對於健保財務而言屬取代關係，推估兩取代藥品年度藥費合計 2 億 8,800 萬至約 3 億 9,000 萬元；最終估計本品年度財務影響約節省 4,600 萬元至約節省 5,200 萬元。

有關建議者財務影響分析所採用之主要參數與邏輯，說明如後：

1. 臨床地位

依建議之給付條件，建議者認為本品將取代 regorafenib 以及 nivolumab 在接受過 sorafenib 治療後 alpha-fetoprotein(AFP)≥400 ng/mL 晚期肝癌病人之全部市場，故對健保財務而言，屬取代關係。

2. 目標族群估計

建議者考量在健保給付條件下，regorafenib 及 nivolumab 的臨床地位含括本品的目標族群，故以上述兩藥品之使用人數做為基礎，再進行相關條件的限縮，以做為本品目標族群人數之推估。建議者在此部分的估計分為「使用 regorafenib 進行治療且 AFP ≥ 400 ng/mL 之病人數」以及「使用 nivolumab 進行治療且 AFP ≥ 400 ng/mL 之病人數」兩部分進行，建議者估計未來五年（自 2021 至 2025 年）上述兩目標族群病人數合計第一年約 1,000 人至第五年約 1,400 人，相關估算細節，簡述如下。

(1) 使用 regorafenib 進行治療且 AFP ≥ 400 ng/mL 之病人數估計

建議者透過健保署公開之 108 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱共擬會議）附件，取得 2019 至 2023 年使用 regorafenib

的估計人數，並以上述人數為基礎，以線性回歸推估 2024 及 2025 年兩年的該藥的使用人數。建議者另引用一篇本土文獻，假設晚期肝癌病人中，AFP \geq 400 ng/mL 的比例約 40%，結合上述兩參數估計使用 regorafenib 進行治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之病人第一年約 800 人至第五年約 1,200 人。

(2) 使用 nivolumab 進行治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之病人數估計

建議者透過健保署公開之癌症免疫新藥核准給付報表，取得 2019 年 4 月 1 日至同年 12 月 31 日肝癌病人的核准使用人數，因目前所有的癌症免疫新藥僅有 nivolumab 可用以治療肝癌病人，故建議者將上述 9 個月的病人數進行平均，並用以估計全年使用 nivolumab 之病人數約 500 人，另假設上述人數每年有 5% 的成長，再使用與前段相同之 AFP \geq 400 ng/mL 病人比例，估計使用 nivolumab 進行治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之病人第一年至第五年皆約 200 人。

3. 使用人數估計

建議者認為本品將全面取代 regorafenib 及 nivolumab 在 alpha-fetoprotein(AFP) \geq 400 ng/mL 晚期肝癌病人之全部市場，故上述目標族群即為本品使用人數。

4. 本品年度藥費估計

建議者以本品仿單建議用法用量、依平均臨床使用量設定每次需使用本品 100mg/vial 共 4 支、建議給付價、設定治療期間為 3 個月及上述估計之本品使用人數，估計本品年度藥費第一年約 2 億 4,200 萬至第五年約 3 億 3,800 萬元。

5. 取代藥品年度藥費估計

建議者在此部分的估計分為「regorafenib 年度藥費估計」以及「nivolumab 年度藥費估計」兩部分進行，建議者估計未來五年上述兩取代藥品年度藥費合計第一年 2 億 8,800 萬至第五年約 3 億 9,000 萬元。相關估算細節，簡述如下。

(1) regorafenib 年度藥費估計

建議者按 regorafenib 仿單建議用法用量、健保給付價、設定治療期間為 3 個月，結合前段估計之使用人數，推估 regorafenib 年度藥費第一年約 1 億 8,100 萬至第五年約 2 億 6,000 萬元。

(2) nivolumab 年度藥費估計

建議者按 nivolumab 仿單建議用法用量、健保給付價、設定治療期間為 3 個

月、依平均臨床使用量設定每次需使用 nivolumab 100mg/vial 共 2 支，結合段估計之使用人數，推估 nivolumab 年度藥費第一年約 1 億 700 萬至第五年約 1 億 3,000 萬元。

6. 財務影響

綜上所述，建議者估計本品作為接受過 sorafenib 治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝細胞癌病人二線治療的財務影響，第一年約節省 4,600 萬元至第五年約節省 5,200 萬元。

本報告針對建議者財務影響分析之評論如下：

1. 本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟在目標族群人數估算之資料引用、取代藥品的臨床地位設定以及藥費計算使用的治療期間參數，本報告有所疑慮，造成本報告認為建議者所提供之財務影響分析結果具有不確定性。
2. 臨床地位

建議者設定本品之取代藥品為 regorafenib 以及 nivolumab，然經本報告檢視現行健保給付條件發現[28]，nivolumab 已在 2020 年 4 月 1 日起，不再給付用於肝癌病人之二線治療(不含之前已核定同意用藥且後續符合續用條件者)，因此本報告認為 nivolumab 不適合做為本品進入給付後之取代藥品；而就 regorafenib 的給付條件而言，確實與本品之臨床地位有部分重疊，故對於健保財務而言屬取代關係。綜上所述，本報告將僅設定 regorafenib 做為本品之取代藥品，進行後續之分析。

3. 目標族群估計

建議者在本品目標族群的估算上，採晚期肝癌病人的二線使用 regorafenib 以及 nivolumab 兩藥為基礎進行估計，然因 regorafenib 在當時評估的時空背景下，對於健保財務而言屬新增關係，故其評估人數是以該藥獨佔市場的情境下為前提進行分析，又由於癌症免疫新藥核准給付報表上的核准人數，並不一定等於實際使用免疫新藥之病人數，故建議者直接引用報表中核准晚期肝癌病人在 nivolumab 的使用人數並無法反映實況。綜上所述，本報告認為建議者將上述兩數據相加做為本品目標族群估算之依據時，可能會高估目標族群的病人數，且在 nivolumab 健保給付條件變更後，建議者針對本品目標族群之估算方法已不適用於目前之給付情境，故本報告重新進行目標族群之估計，相關估算細節，簡述如後。

(1) 以 sorafenib 做為第一線治療之晚期肝癌病人數估計

本報告分析健保資料庫，考量 2012 年 8 月 sorafenib 才剛被同意給付，故以 2013 年至 2016 年為主要分析年度，以門住診中任一主、次診斷為肝細胞癌 (ICD-9-CM=155.0, ICD-10-CM=C22, 不包含 C22.1、C22.9) 且使用 sorafenib 之病人數做為撈取對象，並以算數平均成長率做為後續第一線使用 sorafenib 晚期肝癌病人數的推估。估計未來五年（自 2021 至 2025 年）接受 sorafenib 治療之肝癌病人數約 4,500 人至約 5,100 人。

(2) 經 sorafenib 治療失敗進入二線治療之晚期肝癌病人數估計

依據 sorafenib 在亞太地區的臨床試驗以及在亞洲地區的其他觀察性研究可知，以 sorafenib 進行治療之病人，其半年存活率約為 53%，疾病的控制率約 (disease control rate) 35% [29]，整體疾病惡化率 (overall progression rate) 約 54% [30]，本報告以上述數據與臨床醫師進行諮詢，臨床醫師認為經 sorafenib 治療失敗之晚期肝癌病人，進行二線治療之比例假設為 50% 應屬合理之設定，故本報告依此比例進行後續分析，推估經 sorafenib 治療失敗進入二線治療之晚期肝癌病人約 2,300 人至 2,600 人。

(3) 經 sorafenib 治療失敗且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人數估計

經檢視建議者所提供之本土文獻 [31]，並與臨床醫師進行討論，認為建議者設定之比例應屬合理，故依建議者設定之參數進行後續推估，本報告估計經 sorafenib 治療失敗且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人數約 900 人至 1,000 人。

4. 使用人數估計

經諮詢臨床醫師，臨床醫師表示經 sorafenib 治療失敗且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人，後線的用藥因在療效上並無太大之差異，故在用藥選擇上常會考量病人使用 sorafenib 治療所產生的不良事件之程度而定，若是病人使用 sorafenib 無太多的不良反應，則二線的治療就會以 regorafenib 為主，然若是不良反應之程度較高，則會考量用其他的藥品代替，例如本品，而依其臨床經驗，上述兩種情況之比例約占各半。

本報告考量建議者認為在本品進入市場後，認為將會完全取代 regorafenib 在 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人的全部市場，與臨床醫師之意見並不一致，認為該參數具有不確定性，故暫以按建議者設定之比例進行後續分析，意即經 sorafenib 治療失敗且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人，在本品納入健保給付後，將全數以本品進行治療，另本報告後續將會針對本品取代 regorafenib 之程度進行敏感度分析。

5. 本品年度藥費估計

本報告認為建議者按仿單用法用量及建議給付價做為本品年度藥費之估計依據應屬合理，然而在本品使用期間的計算上，建議者未說明相關設定緣由，直接設定為3個月，故本報告在此改以 REACH-2 臨床試驗中無疾病惡化存活期共 2.8 個月進行後續分析[20]，推估本品年度藥費第一年約 2 億 100 萬至第五年約 2 億 2,900 萬元。此外，REACH-2 臨床試驗於 2020 年有進行針對日本族群的次族群分析[21]，其無疾病惡化存活期為 4.2 個月，本報告將另以次族群分析的結果，進行敏感度分析。

6. 取代藥品年度藥費估計

同本品年度藥費估計之評論，因建議者未說明 regorafenib 使用期間的相關緣由，故本報告改以臨床試驗中無疾病惡化存活期 3.1 個月進行後續分析[32]，推估取代藥品年度藥費第一年約 2 億 700 萬至第五年 2 億 3,600 萬元。

7. 財務影響

綜上所述，建議者估計本品作為接受過 sorafenib 治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人二線治療的財務影響，第一年約節省 600 萬元至第五年約節省 700 萬元。

8. 敏感度分析

有鑑於本品市占率及本品使用期間具不確定性，本報告針對相關因子進行敏感度分析，分析結果顯示以 REACH-2 日本次族群分析的無疾病惡化存活期 4.2 個月進行分析較具敏感性，財務影響第一年約增加 9,400 萬至第五年增加 1 億 700 萬元，相關分析結果如表九所示。

表九、敏感度分析結果

調整因子	財務影響（未來五年）
本品與 regorafenib 的市占各為 50%	約節省 300 萬至節省 400 萬元
以無疾病惡化存活期 4.2 個月進行分析	約增加 9,400 萬至增加 1 億 700 萬元

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境進行 regorafenib (以下簡稱本品) 藥物經濟學研究。
2. 加拿大、澳洲、英國 HTA 組織皆未進行本品作為接受過 sorafenib 治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人二線治療的醫療科技評估。
3. 蘇格蘭 SMC 未進行本品作為接受過 sorafenib 治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人二線治療的醫療科技評估。
4. 本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜,惟在目標族群人數估算之資料引用、取代藥品的臨床地位設定以及藥費計算過程等部份,本報告有所疑慮,造成本報告認為建議者所提供之財務影響分析結果具有不確定性。本報告根據建議者的財務影響模型為基礎進行校正後,估計本品年度藥費第一年約 2 億 100 萬至第五年約 2 億 2,900 萬元;取代 regorafenib 之年度藥費約 2 億 700 萬至 2 億 3,600 萬元;財務影響約節省 600 萬元至約節省 700 萬元。本報告針對本品市占率及無疾病惡化存活期另進行敏感度分析,分析結果顯示以 REACH-2 日本次族群分析的無疾病惡化存活期 4.2 個月進行分析較具敏感性,財務影響第一年約增加 9,400 萬至第五年增加 1 億 700 萬元。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署. 105 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. Published 2018. Accessed March. 30, 2020.
2. 陳海雄、劉鐘軒及蔡正中. 肝癌的診斷及治療最新發展. *內科學誌* 2013; 24: 85-94.
3. 肝病防治學術基金會. 肝癌如何診斷. 肝病防治學術基金會. Published 2018. Accessed March. 30, 2020.
4. Chou WC, Lee CL, Yang TS, et al. Changes in serum alpha-fetoprotein level predicts treatment response and survival in hepatocellular carcinoma patients and literature review. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2018; 117(2): 153-163.
5. NCCN. NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancers. NCCN. Published 2020. Accessed March. 30, 2020.
6. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(Suppl 4): iv238-iv255.
7. Chen LT, Martinelli E, Cheng AL, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31(3): 334-351.
8. 欣銳擇®注射劑 CYRAMZA® injection (Ramucirumab) 仿單. 台灣禮來股份有限公司. Published 2017. Accessed March. 31, 2020.
9. Methodology WCCfDS. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Published 2020. Accessed March. 30, 2020.
10. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. Published 2020. Accessed March. 31, 2020.
11. CADTH. Ramucirumab. CADTH. Published 2020. Accessed March. 31, 2020.
12. PBAC. Ramucirumab. PBAC. Published 2020. Accessed March. 31, 2020.
13. NICE. Ramucirumab for treating unresectable hepatocellular carcinoma after sorafenib (terminated appraisal)(TA609). NICE. Published 2020. Accessed March. 31, 2020.
14. SMC. Ramucirumab (Cyramza®) SMC. Published 2019. Accessed March. 31, 2020.

15. FDA U. FDA approves ramucirumab for hepatocellular carcinoma. US FDA. Published 2019. Accessed March. 31, 2020.
16. EMA. Cyramza ramucirumab. EMA. Accessed March. 31, 2020.
17. Bakouny Z, Assi T, El Rassy E, Nasr F. Second-line Treatments of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical gastroenterology* 2019; 53(4): 251-261.
18. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(7): 859-870.
19. Kudo M, Hatano E, Ohkawa S, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Japanese subgroup analysis of the REACH trial. *Journal of gastroenterology* 2017; 52(4): 494-503.
20. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(2): 282-296.
21. Kudo M, Okusaka T, Motomura K, et al. Ramucirumab after prior sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: Japanese subgroup analysis of the REACH-2 trial. *Journal of gastroenterology* 2020.
22. Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017; 81: 17-25.
23. Chau I, Park JO, Ryoo BY, et al. Alpha-fetoprotein kinetics in patients with hepatocellular carcinoma receiving ramucirumab or placebo: an analysis of the phase 3 REACH study. *British journal of cancer* 2018; 119(1): 19-26.
24. Zheng H, Qin Z, Qiu X, Zhan M, Wen F, Xu T. Cost-effectiveness analysis of ramucirumab treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib with α -fetoprotein concentrations of at least 400 ng/ml. *Journal of Medical Economics* 2020: 1-6.
25. 衛生福利部中央健康保險署. 107 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D. Accessed Apr. 10h, 2020.
26. WHO. ATC/DDD Index 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Accessed Apr. 16th, 2020.

27. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.
<https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=5FE8C9FEAE863B46>. Accessed Apr. 13th, 2020.
28. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed Apr. 14th, 2020.
29. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology* 2009; 10(1): 25-34.
30. Woo HY, Heo J, Yoon KT, et al. Clinical course of sorafenib treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2012; 47(7): 809-819.
31. Chou W-C, Lee C-L, Yang T-S, et al. Changes in serum α -fetoprotein level predicts treatment response and survival in hepatocellular carcinoma patients and literature review. *Journal of the Formosan Medical Association* 2018; 117(2): 153-163.
32. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 389(10064): 56-66.

附錄一、美國 NCCN 及歐洲 ESMO 指引之證據及建議分級說明

(一) NCCN categories of Evidence and Consensus

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.

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

(二) ESMO levels of evidence and grades of recommendation(與泛亞地區相同)

Levels of evidence

- I. Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
- II. Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III. Prospective cohort studies
- IV. Retrospective cohort studies or case-control studies
- V. Studies without control group, case reports, expert opinions

Grades of recommendation

- A. Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B. Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C. Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (AEs, costs, . . .), optional
- D. Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
- E. Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

附錄二、療效文獻搜尋策略

資料庫	搜尋日期		搜尋內容	
PubMed	2020/04/15	#1	("ramucirumab"[Supplementary Concept] OR "ramucirumab"[All Fields]) AND (advanced[All Fields] AND ("carcinoma, hepatocellular"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "hepatocellular"[All Fields]) OR "hepatocellular carcinoma"[All Fields] OR ("hepatocellular"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))) AND ("sorafenib"[MeSH Terms] OR "sorafenib"[All Fields])	49
		#2	#1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	3
		#3	#1 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	2
		#4	selected	4
Embase	2020/04/15	#1	('ramucirumab'/exp OR ramucirumab) AND ('advanced hepatocellular carcinoma'/exp OR 'advanced hepatocellular carcinoma' OR (advanced AND hepatocellular AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))) AND ('sorafenib'/exp OR sorafenib)	257
		#2	#1 AND 'randomized controlled trial'/de	23
		#3	#1 AND 'meta analysis'/de	14
		#3	selected	3
Cochrane library	2020/04/15	#1	ramucirumab AND advanced hepatocellular carcinoma AND sorafenib	33
		#2	#1 AND Reviews	0
		#3	selected	0

附錄三、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2020.04.07	1	"ramucirumab"[Supplementary Concept] OR "ramucirumab"[All Fields]	735
		2	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	854,120
		3	#1 and #2	29
Cochrane Library	2020.04.07	1	1 Cochrane Review matching ramucirumab in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1
CRD	2020.04.07	1	Results for: ((ramucirumab)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	11
Embase	2020.04.07	1	('ramucirumab'/exp OR ramucirumab) AND ('cost'/exp OR cost) AND ('hepatocellular carcinoma'/exp OR 'hepatocellular carcinoma' OR (hepatocellular AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma)))	26

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Cyramza[®] injection 100mg

學名：ramucirumab

事由：

1. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 109 年 6 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對台灣禮來股份有限公司（以下簡稱建議者）更新之 Cymraza[®]（以下簡稱本品）財務影響分析資料重新進行評估，以供後續研議。
2. 建議者先前於 109 年 3 月提交之財務影響分析資料設定本品會取代 regorafenib 及 nivolumab，本次則配合免疫檢查點抑制劑健保給付規定修訂，調整本品僅會取代 regorafenib 並更新財務影響推估。

完成時間：民國 109 年 06 月 23 日

評估結論

1. 建議者預期本品納入健保給付將會取代 regorafenib 的部分市場，並依據 regorafenib 及 nivolumab 分別的用藥人數資料、相關文獻及自行預估之本品市占率等，預估未來五年本品使用人數為第一年約 500 人至第五年約 700 人，再進一步以用藥時間均約 3 個月試算本品及 regorafenib 的藥費，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 1 億 2,100 萬元至第五年約 1 億 6,900 萬元，扣除 regorafenib 被取代藥費後的整體財務影響為第一年約 800 萬元至第五年約 1,200 萬元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮在目標族群人數的推估，因建議者加總 regorafenib 納入給付時所預估的新增用藥人數以及 nivolumab 之健保核准用藥人數，未考量後來給付的 nivolumab 與 regorafenib 具有取代關係，故可能高估本品目標族群人數。
3. 本報告另以第一線用藥 sorafenib 申報人數資料及參考相關文獻進行病人數推估的校正，重新預估未來五年本品使用人數每年皆約 500 人；另外，在藥費的預估上，本報告參考 REACH-2 試驗之無惡化存活期 2.8 個月推估本品用藥時間，以及參考 RESORCE 試驗之無惡化存活期 3.1 個月推估 regorafenib 用藥時間，重新預估本品年度藥費為第一年約 1 億 100 萬元至第五年約 1 億 1,500 萬元，財務影響為第一年約節省 300 萬元至第五年約節省 400 萬元。而在敏感度分析的部份，考量 REACH-2 試驗中日本次族群的無惡化存活期為 4.2 個月時，因此，若將本品用藥時間調高為 4.2 個月，則財務影響將提高為第一年約增加 4,700 萬元至第五年約增加 5,400 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

一、背景

台灣禮來股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2020 年 2 月提出 Cyramza[®]（成分為 ramucirumab，以下簡稱本品）之新成分新藥納入健保給付案，建議健保給付之適應症內容為「ramucirumab 單一療法適用於治療接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein (AFP)≥400 ng/mL 之肝細胞癌病人」。衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於同年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行醫療科技評估，而該評估已於 4 月完成。建議者另於同年 5 月進行本品財務影響分析之修正再提交予健保署，而健保署於同年 6 月再次函請查驗中心針對修正部分重新進行評估，以供後續研議參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

依建議者所提供之財務影響分析，係設定 ramucirumab（以下簡稱本品）作為接受過 sorafenib 治療後 alpha-fetoprotein(AFP)≥400 ng/mL 晚期肝癌病人的第二線治療，另考量健保給付藥品清單中，regorafenib 的臨床地位與本品有部分重疊，故設定本品對於健保財務而言屬取代關係。在新情境下，建議者設定本品與 regorafenib 將會均分市場，估計本品納入健保後未來五年（自 2021 至 2025 年），本品年度藥費第一年約 1 億 2,100 萬元至第五年約 1 億 6,900 萬元，新情境年度藥費約 2 億 3,400 萬元至 3 億 2,600 萬元；推估原情境下 regorafenib 年度藥費為 2 億 2,600 萬元至約 3 億 1,500 萬元；最終估計本品年度財務影響約增加 800 萬元至約增加 1,200 萬元。

有關建議者財務影響分析所採用之主要參數與邏輯，說明如後：

1. 臨床地位

依建議之給付條件，建議者認為本品將取代 regorafenib 在接受過 sorafenib 治療後 AFP≥400 ng/mL 晚期肝癌病人之部分市場，故對健保財務而言，屬取代關係。

2. 目標族群估計

建議者考量在 2020 年 4 月以前之健保給付條件，regorafenib 及 nivolumab 的用藥族群含括本品的目標族群，故以上述兩藥品之使用人數做為基礎，再進行相關條件的限縮，以做為本品目標族群人數之推估。建議者在此部分的估計分為「使用 regorafenib 進行治療且 AFP≥400 ng/mL 之病人數」以及「使用 nivolumab 進行治療且 AFP≥400 ng/mL 之病人數」兩部分進行，建議者估計未來五年（自 2021 至 2025 年）上述兩目標族群病人數合計第一年約 1,000 人至第五年約 1,400 人，相關估算細節，簡述如下。

(1) 使用 regorafenib 進行治療且 AFP≥400 ng/mL 之病人數估計

建議者透過健保署公開之 2019 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱共擬會議）附件，取得 2019 至 2023 年使用 regorafenib 的估計人數，並以上述人數為基礎，以線性回歸推估 2024 及 2025 年兩年的該藥的使用人數。建議者另引用一篇本土文獻，假設晚期肝癌病人中，AFP≥400 ng/mL 的比例約 40%，結合上述兩參數估計使用 regorafenib 進行治療且 AFP≥400 ng/mL 之病人第一年約 800 人至第五年約 1,200 人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(2) 使用 nivolumab 進行治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之病人數估計

建議者透過健保署公開之癌症免疫新藥核准給付報表，取得 2019 年 4 月 1 日至同年 12 月 31 日肝癌病人的核准使用人數，因目前所有的癌症免疫新藥僅有 nivolumab 可用以治療肝癌病人，故建議者將上述 9 個月的病人數進行平均，並用以估計全年使用 nivolumab 之病人數約 500 人，另假設上述人數每年有 5% 的成長，再使用與前段相同之 AFP \geq 400 ng/mL 病人比例，估計使用 nivolumab 進行治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之病人第一年至第五年皆約 200 人。

3. 使用人數估計

建議者認為本品納入健保給付後，將與 regorafenib 均分在 AFP \geq 400 ng/mL 晚期肝癌病人之市場，估計第一年約 500 位至第五年約 700 位病人使用本品。

4. 新情境年度藥費

建議者在此部分的估計分為「本品新情境年度藥費估計」以及「regorafenib 新情境年度藥費估計」兩部分進行，建議者估計新情境年度藥費合計第一年約 2 億 3,400 萬至第五年約 3 億 2,600 萬元，相關估算細節，簡述如後：

(1) 本品新情境年度藥費估計

建議者以本品仿單建議用法用量、依平均臨床使用量設定每次需使用本品 100mg/vial 共 4 支，每兩週施打一次、建議給付價、設定治療期間為 3 個月及上述估計之本品使用人數，估計本品年度藥費第一年約 1 億 2,100 萬至第五年約 1 億 6,900 萬元。

(2) regorafenib 新情境年度藥費

建議者按 regorafenib 仿單建議用法用量、健保給付價、設定治療期間為 3 個月，結合估計使用人數，推估 regorafenib 年度藥費第一年約 1 億 1,300 萬至第五年約 1 億 5,700 萬元。

5. 原情境年度藥費

建議者設定在原情境下，所有的病人皆會以 regorafenib 進行治療，在相關藥費估算參數及邏輯皆與前段相同之設定下，推估 regorafenib 原情境年度藥費第一年約 2 億 2,600 萬至第五年約 3 億 1,500 萬元。

6. 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜上所述，建議者估計本品作為接受過 sorafenib 治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝細胞癌病人二線治療的財務影響，第一年約增加 800 萬元至第五年約增加 1,200 萬元。

本報告針對建議者財務影響分析之評論如下：

1. 此次建議者重新遞交之財務影響分析，雖已針對 nivolumab 更新之給付條件以及本品之市占率進行調整，然在目標族群人數估算以及藥費計算過程等部分，本報告有所疑慮，造成本報告認為建議者所提供之財務影響分析結果具有不確定性。
2. 臨床地位

經檢視現行之給付條件，regorafenib 確實與本品之臨床地位有部分重疊，故本報告認為建議者設定本品納入給付後對於健保財務而言屬取代關係，應屬合理。

3. 目標族群估計

建議者在本品目標族群的估算上，採晚期肝癌病人的二線使用 regorafenib 以及 nivolumab 兩藥為基礎進行估計，然因 regorafenib 在當時評估的時空背景下，對於健保財務而言屬新增關係，故其評估人數是以該藥獨佔市場的情境下為前提進行分析，又由於癌症免疫新藥核准給付報表上的核准人數，並不一定等於實際使用免疫新藥之病人數，故建議者直接引用報表中核准晚期肝癌病人在 nivolumab 的使用人數並無法反映實況。綜上所述，本報告認為建議者將上述兩數據相加做為本品目標族群估算之依據時，可能會高估目標族群的病人數，且在 nivolumab 健保給付條件變更後，建議者針對本品目標族群之估算方法已不適用於目前之給付情境，故本報告重新進行目標族群之估計，相關估算細節，簡述如後。

- (1) 以 sorafenib 做為第一線治療之晚期肝癌病人數估計

本報告分析健保資料庫，考量 2012 年 8 月 sorafenib 才剛被同意給付，故以 2013 年至 2016 年為主要分析年度，以門住診中任一主、次診斷為肝細胞癌 (ICD-9-CM=155.0, ICD-10-CM=C22, 不包含 C22.1、C22.9) 且使用 sorafenib 之病人數做為撈取對象，並以算數平均成長率做為後續第一線使用 sorafenib 晚期肝癌病人數的推估。估計未來五年（自 2021 至 2025 年）接受 sorafenib 治療之肝癌病人數約 4,500 人至約 5,100 人。

- (2) 經 sorafenib 治療失敗進入二線治療之晚期肝癌病人數估計

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

依據 sorafenib 在亞太地區的臨床試驗以及在亞洲地區的其他觀察性研究可知，以 sorafenib 進行治療之病人，其半年存活率約為 53%，疾病的控制率約 (disease control rate) 35% [1]，整體疾病惡化率 (overall progression rate) 約 54% [2]，本報告以上述數據與臨床醫師進行諮詢，臨床醫師認為經 sorafenib 治療失敗之晚期肝癌病人，進行二線治療之比例假設為 50% 應屬合理之設定，故本報告依此比例進行後續分析，推估經 sorafenib 治療失敗進入二線治療之晚期肝癌病人約 2,300 人至 2,600 人。

(3) 經 sorafenib 治療失敗且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人數估計

經檢視建議者所提供之本土文獻 [3]，並與臨床醫師進行討論，認為建議者設定之比例應屬合理，故依建議者設定之參數進行後續推估，本報告估計經 sorafenib 治療失敗且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人數約 900 人至 1,000 人。

4. 使用人數估計

建議者此次調整本品納入給付後，將與 regorafenib 均分市場。本報告經諮詢臨床醫師，臨床醫師表示經 sorafenib 治療失敗且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人，後線的用藥因在相對療效上並無太大之差異，故在用藥選擇上常會考量病人使用 sorafenib 治療所產生的不良事件之程度而定，若是病人使用 sorafenib 無太多的不良反應，則二線的治療就會以 regorafenib 為主，然若是不良反應之程度較高，則會考量用其他的藥品代替，例如本品，依其臨床經驗而言，建議者之設定應屬合理。本報告按建議者設定之市占率，推估未來五年本品之使用人數每年皆約 500 人。

5. 新情境年度藥費

本報告考量財務影響僅發生在治療方式有變動之病人身上，故以下僅討論有變動之病人群。本報告認為建議者按仿單用法用量及建議給付價做為本品年度藥費之估計依據應屬合理，然而在本品使用期間的計算上，建議者未說明相關設定緣由，直接設定為 3 個月，故本報告在此改以 REACH-2 臨床試驗中無疾病惡化存活期共 2.8 個月進行後續分析 [4]，推估本品年度藥費第一年約 1 億 100 萬至第五年約 1 億 1,500 萬元。此外，REACH-2 臨床試驗於 2020 年有針對日本族群進行次族群分析，其無疾病惡化存活期為 4.2 個月 [5]，本報告將另以次族群分析的結果，進行敏感度分析

6. 原情境年度藥費

本報告設定新情境下使用本品之病人群，在原情境下將全數使用 regorafenib，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

另同本品年度藥費估計之評論，因建議者未說明 regorafenib 使用期間的相關緣由，故本報告改以 RESORCE 臨床試驗中無疾病惡化存活期 3.1 個月進行後續分析[6]，在其餘參數及估算邏輯均同建議者之前提下，本報告推估取代藥品年度藥費第一年約 1 億 400 萬至第五年 1 億 1,800 萬元。

7. 財務影響

綜上所述，本報告估計本品作為接受過 sorafenib 治療且 AFP \geq 400 ng/mL 之晚期肝癌病人二線治療的財務影響，第一年約節省 300 萬元至第五年約節省 400 萬元。

8. 敏感度分析

有鑑於本品使用期間具不確定性，本報告針對該因子進行敏感度分析。本報告以 REACH-2 臨床試驗中日本次族群分析的無疾病惡化存活期為代表，調整治療期間至 4.2 個月，所產生的財務影響第一年約增加 4,700 萬至第五年約增加 5,400 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology* 2009; 10(1): 25-34.
2. Woo HY, Heo J, Yoon KT, et al. Clinical course of sorafenib treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2012; 47(7): 809-819.
3. Chou W-C, Lee C-L, Yang T-S, et al. Changes in serum α -fetoprotein level predicts treatment response and survival in hepatocellular carcinoma patients and literature review. *Journal of the Formosan Medical Association* 2018; 117(2): 153-163.
4. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(2): 282-296.
5. Kudo M, Okusaka T, Motomura K, et al. Ramucirumab after prior sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: Japanese subgroup analysis of the REACH-2 trial. *Journal of gastroenterology* 2020: 1-13.
6. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 389(10064): 56-66.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Cyramza injection

學名：ramucirumab 100mg/10ml、500mg/50ml

事由：

1. 台灣禮來股份有限公司（以下簡稱建議者）於民國 109 年 12 月再次提出本案藥品建議價調降方案與固定還款方案等建議，並提供更新之財務影響推估資料；爰此，衛生福利部中央健康保險署於同月函請財團法人醫藥品查驗中心協助更新財務影響評估。

完成時間：民國 109 年 12 月 30 日

評估結論

1. 建議者本次僅就價格調整更新財務影響推估資料，於分析架構及相關假設均與先前送件資料相同。建議者本次預估未來五年本案藥品用藥人數為第一年約 500 人至第五年約 700 人，並以用藥時間 3 個月預估年度藥費為第一年約 1 億 1,300 萬元至第五年約 1 億 5,700 萬元，而在扣除用藥時間同為 3 個月的 regorafenib 被取代藥費後，預估本案不會對健保產生額外之財務影響。
2. 本報告校正後之未來五年用藥人數每年均約 500 人，若參考臨床試驗結果假設本案藥品及 regorafenib 的病人用藥時間分別為 2.8 個月及 3.1 個月，則預估本案之整體財務影響為每年約可節省 1,000 萬至 1,100 萬元，然而，若兩藥品用藥時間差異不大，預計對健保財務影響有限。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

台灣禮來股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將新成分新藥 Cyramza[®] injection (ramucirumab)（以下簡稱本品）納入健保給付作為晚期肝癌病人治療使用。衛生福利部食品藥物管理署核定本品之適應症如表一所示，而建議者申請健保給付之適應症內容為第 4 項肝細胞癌適應症範圍。

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2020 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）進行本品之醫療科技評估，本中心於同年 4 月完成評估後，建議者另於 5 月針對該案之財務影響分析架構進行調整，再次送請評估，本中心於 6 月完成該案評估報告更新。該案於 2020 年 7 月經藥品專家諮詢會議討論（以下簡稱專家會議），會議最終結論略以本案藥品之遞增成本效益比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)過高，不建議納入健保給付，請廠商提出降價方案後再議。建議者另於同年 9 月針對該次專家諮詢會議之結論提出降價方案後重新送請評估，本中心於 10 月完成資料更新，而後於 11 月本案再次經專家會議審議，最終會議結論為建議將本品納入收載給付。

2020 年 12 月建議者另外再提出本品藥價調降方案以及固定折扣方案等建議，因此健保署於同月再次函請本中心進行財務影響分析更新，以供後續研議參考。

表一、Ramucirumab 於我國核准之適應症範圍

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 胃癌：略。 2. 非小細胞肺癌（NSCLC）：略。 3. 大腸直腸癌：略。 4. 肝細胞癌（HCC）：Ramucirumab 單一療法適用於接受過 sorafenib 治療且 alpha-fetoprotein(AFP) \geq 400 ng/mL 之肝細胞癌病人。 |
|---|

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

本次建議者所提供之財務影響分析，主要更動參數為其調降之建議給付價，而分析時所採用之參數與結構均與前次檢送資料相同，故本報告不再對此進行贅述，更新後之財務影響結果如表二所示。

本報告於前次分析時已針對建議者之財務影響分析提出評論，整體而言，本報告認為建議者在目標族群的推估上，以晚期肝癌病人的二線使用 regorafenib 以及 nivolumab 兩藥為基礎進行估計並不合適，其主因為當時評估與現今時空背景之差異，造成以上述藥品之使用人數進行目標族群推估時，可能造成錯估；此外在藥費的推估上，因建議者未說明病人接受本品以及 regorafenib 療程的設定緣由，故本報告亦有所疑慮。綜上所述，本報告認為建議者的財務影響具有不確定性。

根據前次本報告所提出之評估模型為基礎，以建議者調降之建議給付價格進行財務影響分析的調整，更新結果及說明如表二所示。

表二、針對本案未來五年（2021 年至 2025 年）財務影響分析，建議者與本報告評估摘要

	建議者估算結果	本報告估算結果
目標族群人數	約 1,000 人至 1,400 人 ^a	約 900 人至 1,000 人 ^b
本品使用人數 ^c	約 500 人至 700 人	每年皆約 500 人
本品年度藥費	約 1 億 1,300 萬至 1 億 5,700 萬元	約 9,400 萬至 1 億 700 萬元
新情境年度藥費 ^d	約 2 億 2,600 萬至 3 億 1,500 萬元	約 1 億 9,800 萬至 2 億 2,500 萬元
原情境年度藥費 ^e	約 2 億 2,600 萬至 3 億 1,500 萬元	約 2 億 800 萬至 2 億 3,600 萬元
財務影響	約無財務影響	約節省 1,000 萬至節省 1,100 萬元

- 以 2019 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議附件中 regorafenib 用於治療晚期肝癌之估計人數（當時以新增關係進行估計），以及癌症免疫新藥核准給付報表中所登載核准以 nivolumab 治療晚期肝癌之人數為基礎，進行未來晚期肝癌病人數之估算，作為目標族群之代表。
- 分析 2013 年至 2016 年健保資料庫，以門、住診任一主、次診斷為肝細胞癌且使用 sorafenib 之病人作為撈取對象
- 建議者與本報告均假設在新情境下，本品與 regorafenib 將均分市場
- 建議者直接設定本品以及 regorafenib 之用藥時間皆為 3 個月，本報告則以本品及 regorafenib 臨床試驗中各自之無疾病惡化存活期為代表，分別設定為 2.8 個月及 3.1 個月；而本品及 regorafenib 之使用均按各自之仿單建議用法用量進行設定，再依本品建議給付價以及 regorafenib 之健保給付價進行年度藥費計算
- 建議者與本報告均假設原情境下 regorafenib 將獨占市場，另原情境下 regorafenib 年度藥費估算之邏輯與參數與新情境相同