

欣銳擇注射劑 (Cyramza[®])

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	欣銳擇注射劑	成分	ramucirumab
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1). 單位含量：10mg/mL (2). 包裝規格量：100mg/10mL 溶液、500mg/50mL 溶液 (3). 劑型：注射劑		
主管機關許可適應症	截至 105 年 1 月 12 日止，查驗中心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」網頁[1]，查無任何 ramucirumab 相關資料。惟根據廠商送審資料，該藥品獲得主管機關許可適應症涵蓋以下兩項 ^a ： 1. Ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患。 2. Ramucirumab 單一藥物適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患。		
建議健保給付之適應症內容	胃癌-併用 paclitaxel Cyramza 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
建議療程	每日劑量： (1). 一般劑量：8mg/kg/每兩週，持續使用直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。 (2). 最大劑量：無。		

^a 根據在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢[1]」頁面以及健保署給付規定[2]查詢結果，需與本案藥品合併使用之藥物 paclitaxel，其適應症與健保給付規定皆未涵蓋胃癌之治療。Paclitaxel 之適應症為「晚期卵巢癌、腋下淋巴轉移之乳癌，作為接續含杜薩魯比辛 (DOXORUBICIN) 在內之輔助化學療法、已使用合併療法 (除非有禁忌，至少應包括使用 ANTHRACYCLINE 抗癌藥) 失敗的轉移乳癌、非小細胞肺癌、愛滋病相關卡波西氏肉瘤之第二線療法；與 CISPLATIN 併用，作為晚期卵巢癌之第一線療法。與 GEMCITABINE 併用，可使用於曾經使用過 ANTHRACYCLINE 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患、與 HERCEPTIN 併用時，用於治療未接受過化學治療之轉移性且乳癌過度表現 HER-2 之病人。」；paclitaxel 之健保給付規定為「9.5 Paclitaxel 成份注射劑限用於晚期卵巢癌、非小細胞肺癌、轉移性乳癌、卡波西氏肉瘤」治療。

建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有, 藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：無合適的療效參考品及核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

RAINBOW 試驗為一全球、多中心、隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗，用以證明 ramucirumab 合併 paclitaxel 治療相對於安慰劑合併 paclitaxel 治療，對於接受過第一線含 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化之轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患的療效與安全性表現。

療效部份結果顯示，試驗組可以降低受試者 19% 的死亡風險，並延長存活中位數 2.4 個月(9.6 個月 vs. 7.4 個月)。除此之外，試驗組亦顯著降低疾病進展或死亡風險，並有較長之無惡化存活期(4.4 個月 vs. 2.9 個月)；客觀反應率部份，試驗組表現較佳(勝算比[odds ratio] 2.140；95%CI 1.499~3.160；p=0.0001)。除了某些無法測量病灶(non-measurable disease)之受試者外，前述效益亦在所有次族群分析中顯現。病人自評之生活品質部份，雖然試驗期間每次訪視的結果顯示，試驗組有較多受試者整體健康狀態改善或穩定，但是，在試驗結束時，對照組卻有較高比例之受試者整體健康狀態改善或穩定。

安全性部份結果顯示，試驗組接受治療的時間(中位數)為 18.9 週，對照組為 12.1 週。治療後出現的不良事件(TEAE)兩組表現相近(99.1% vs. 97.9%)，其中，嚴重等級屬第三級及以上者，試驗組占 81.7%、對照組占 62.6%。20.8% 試驗組與 20.7% 對照組受試者因為 TEAE 中止治療。最常見的 TEAE 若以試驗組發生率較高且兩組差異達 5% 依序排列包含嗜中性球減少症、食慾下降、疲勞、白血球減少、腹瀉等。值得注意之處是，嗜中性球減少症的發生率，如果不論嚴重程度為何，亞裔受試者(試驗組 77.1% vs. 對照組 44.5%)的發生率高於白人受試者(43.7% vs. 23.5%)。

- 四、 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。
- 五、 成本效益：無國內資料可供參考。
- 六、 財務衝擊：建議者估算若依其申請給付條件收載本品，比較目標病人群體的治療現況(現行各種化療藥物組合)與新給付情境(ramucirumab 與 paclitaxel 併用)，

五年內的財務影響主要來自於：1.胃癌復發或轉移接受第二線化療人數；2. ramucirumab 若為健保建議收載之市場佔有率。基於前述情境，建議者估計本品納入健保後第一年到第五年間，在適用 ramucirumab 與 paclitaxel 併用病人群的市場佔有率介於 23.1%至 44.5%，ramucirumab 與 paclitaxel 合計之藥費成本為 2 億 1 千萬元至 4 億元之間，其所帶來的預算影響約在 2 億元至 3 億 9 千萬元之間。

查驗中心認為建議者估計具不確定性，其結果將受胃癌每年發生人數、在醫院追蹤或治療的胃癌人數，以及市場佔有率等影響。查驗中心調整部分參數假設，設定二種情境：(1)情境一為調整胃癌每年發生人數、在醫院追蹤或治療的胃癌人數、(2)情境二為調整本品之市場佔有率。在情境一之下，本品年度藥費為 2 億 3 千萬元至 4 億 5 千萬元之間，本品併用 paclitaxel 之年度藥費為 2 億 5 千萬元至 4 億 8 千萬元之間，預算影響介於 2 億 4 千萬元至 4 億 7 千萬元之間。在情境二之下，本品年度藥費為 4 億 2 千萬元至 6 億元之間，本品併用 paclitaxel 之年度藥費為 4 億 5 千萬元至 6 億 5 千萬元之間。預算影響介於 4 億 4 千萬元至 6 億 3 千萬元之間。無論在情境一或情境二，依據年度藥費金額，已達適用價量協議的條件（2 億元）。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	欣銳擇注射劑 CYRAMZA [®] injection	無合適參考品	
主成分/含量	Ramucirumab/ 10 mg/mL		
劑型/包裝	注射劑，100 mg/10 mL、500 mg/50 mL		
WHO/ATC 碼	LO1XC21		
主管機關許可適應症	<p>1. ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患。</p> <p>2. ramucirumab 單一藥物適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患。</p>		
健保給付條件	擬訂中		
健保給付價	擬訂中		
仿單建議劑量與用法	1. CYRAMZA 可作為單一治療藥物或併用 paclitaxel(每週一次)，CYRAMZA 的建		

	<p>議劑量為 8 mg/kg，每兩週一次，每次靜脈輸注時間 60 分鐘以上。持續使用 CYRAMZA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。</p> <p>2.CYRAMZA 與 paclitaxel 併用時，應在給予 paclitaxel 前，先給予 CYRAMZA。</p>		
療程	持續治療		
每療程 花費	擬訂中		
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			
<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>			

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）	<p>於民國 103 年 1 月公告。委員會基於 ramucirumab 的淨臨床效益^b(net clinical benefit)，並在廠商降價使其成本效益值落入可接受範圍的條件下，同意給付 ramucirumab 與 paclitaxel 併用，治療第一線化學療法失敗但體能狀態佳(ECOG 0 或 1)的晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。</p> <p>委員會基於淨臨床效益不確定且不符合成本效益的評估結果，</p>

^b 此處之淨臨床效益包含 ramucirumab 可以改善病人之整體存活時間、有較佳之生活品質、相關藥物副作用是可以處置的，以及此類病人對於新藥的需求(unmet need)。

	拒絕收載 ramucirumab 做為單一藥物療法，用於晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。
PBAC (澳洲)	至民國 105 年 1 月 12 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 105 年 1 月 12 日止查無資料。

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 105 年 01 月 30 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^a[3-9]

世界衛生組織所屬的國際癌症研究機構(World Health Organization International Agency for Research on Cancer)，於 2012 年發表的研究結果 GLOBOCAN 2012 顯示，胃癌位居全球兩性因癌症死亡的第三位，死亡率最高的地區在東亞，最低的地區在北美洲[7]。

胃癌的危險因子包括男性、吸菸、幽門螺旋桿菌感染、萎縮性胃炎、部份胃切除術、遺傳、食物、胃潰瘍等[3, 4]。

胃癌早期通常沒有症狀，發生率遠高於西方國家的日本與韓國，常規給予民眾胃癌篩檢[4]。較常見的症狀包括體重下降、吞嚥困難、消化不良、嘔吐、易飽食感(early satiety)、缺鐵性貧血等。

胃癌的診斷或分期判別，係由內視鏡或手術之組織切片結果決定。九成的胃

^a 針對本案藥品 Cyramza(ramucirumab)此次申請健保給付的適應症「胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)」，以“胃腺癌”、“胃食道接合處腺癌”、“gastric cancer”、“gastro-esophageal junction adenocarcinoma”等關鍵字進行網頁搜尋，獲得數篇由國內臨床醫院發表的治療準則、國家衛生研究院發表的診療指引(2012 年版[3])，以及歐洲腫瘤醫學會(European society for Medical Oncology, ESMO, 2013 年版[4])、美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2015 年第 3 版[5, 6])發表的指引。此處係重點彙整前述資料以簡要介紹胃腺癌。

癌屬腺癌，依照其組織型態可再進一步細分為彌漫型(diffuse type; undifferentiated type)或腸道型(intestinal type; well differentiated type)[4]。

胃癌的治療雖然包括手術、化學治療、放射治療等選項，但是，只要病人體能狀況許可，外科手術切除病灶仍為治療之首選。胃癌處置可能的方案概述如下[4, 5]：

- (1). 病灶可以手術切除、分期屬 T1N0^b
 - ➔考慮以內視鏡切除病灶，或局部切除病灶。
- (2). 病灶可以手術切除、分期>T1N0
 - ➔(首選)術前化學治療→手術切除→術後化學治療。
 - ➔手術→輔助性放射治療或輔助性化學治療。
- (3). 病灶無法手術切除或已轉移
 - ➔和緩性化學治療
 - (A) HER-2 陰性→含 fluoropyrimidine 和含 platinum 的化學治療(兩項或三項藥物合併使用)→第二線化學治療或加入臨床試驗。
 - (B) HER-2 陽性→trastuzumab 合併 CF/CX^c→第二線化學治療或加入臨床試驗。
 - (C) 加入新藥之臨床試驗。
 - ➔最佳支持療法(當病人不適合接受治療時)。

晚期胃癌的標準第一線化學治療，為含 fluoropyrimidine 和含 platinum(合併或未合併 epirubicin 或 doxorubicin 等蒽環類藥物[anthracycline])的化學治療。但是，超過一半的病人可能對於治療沒有反應，或者，雖然對治療有反應，但是療效僅持續數個月。因此，大多數病人需要接受第二線治療[9]。針對病灶無法手術切除或已轉移之病人，依據其體能狀態(performance status)和先前接受過的療法，較為建議的第二線化學治療藥物(依照字母先後順序排列)有，docetaxel[證據等級第 1 級]、irinotecan[證據等級第 1 級]、paclitaxel[證據等級第 1 級]、ramucirumab[證據等級第 1 級]、ramucirumab 合併 paclitaxel[證據等級第 1 級][6]；除此之外，其他可能的治療方案尚有 docetaxel 合併 irinotecan[證據等級 2B 級]、irinotecan 合併 cisplatin[證據等級 2A 級]、irinotecan 合併 fluoropyrimidine(flurouracil 或 capecitabine)[證據等級 2B 級]、mitomycin 合併 irinotecan[證據等級 2B 級]、mitomycin 合併 flurouracil[證據等級 2B 級][5]。

^b 胃癌之 TNM 分期，T0 代表無原發病灶，Tis 代表原位癌(黏膜內腫瘤並未浸潤至黏膜下固有層)，T1 代表腫瘤浸潤至黏膜下固有層或黏膜下層。N0 代表無局部淋巴結轉移，N1 代表有 1~2 個局部淋巴結轉移[5]。

^c 此處之 CF 係指 cisplatin 與 flurouracil(5-FU)，CX 係指 cisplatin 與 capecitabine[4]。

本案藥品 ramucirumab 是一種血管內皮生長因子受體第二型的拮抗劑 (VEGF Receptor 2 antagonist)，與受體可以產生特異性的結合，阻止 VEGFR2 受體活化，阻斷血管的新生，達到餓死癌細胞的效果[8]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[1, 2, 10]

首先，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，查詢到本案申請藥品 ramucirumab 之 ATC 碼為 L01XC21，屬其他抗腫瘤藥物類(L01, other antineoplastic agents)之單株抗體 (L01XC, monoclonal antibodies)成分。此一分類層級之下，共有 22 項不同的藥物成分，包括 edrecolomab、rituximab、trastuzumab、gemtuzumab、cetuximab、bevacizumab、panitumumab、catumaxomab、ofatumumab、ipilimumab、brentuximab vedotin、pertuzumab、trastuzumab emtansine、obinutuzumab、dinutuximab、nivolumab、pembrolizumab、blinatumomab、ramucirumab 與 necitumumab。經逐一查核，目前已經獲得我國上市許可者，包括 rituximab、trastuzumab、cetuximab、bevacizumab、panitumumab、ofatumumab、ipilimumab、brentuximab vedotin、pertuzumab、trastuzumab emtansine 與 obinutuzumab 等 11 種。其中，與本案藥品有相近適應症者為 trastuzumab。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面，鍵入關鍵字「胃腺癌」，共獲得 16 筆資料。如果將關鍵字更換為「胃食道接合處腺癌」，則獲得 5 筆資料。這 21 筆資料主要包含 docetaxel 與 trastuzumab 兩種成份。如果進一步將關鍵字修改為「胃癌」，可以查詢到 57 筆資料，包含 tegafur(ftorafur)、uracil-tegafur、5-fluorouracil、guaiazulene^d、oxaliplatin、epirubicin、mitomycin、capecitabine、trastuzumab 等八種成份。

表三所呈現者為與本案藥品具有相近治療地位藥品之 ATC 分類碼、藥品許可適應症以及健保給付規定的彙整結果。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品(依照 ATC 碼先後順序排列)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
L01BC02 fluorouracil	結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、不可以手術之胃腸道乳部惡性腫瘤的姑息療法。	膠囊、 注射劑	未設定給付限制。
L01BC03	消化系統之癌症(胃癌、膽道癌、脾臟癌、	膠囊、	未設定給付限制。

^d Guaiazulene(1,4-DIMETHYL-7-ISOPROPYL AZULENE)獲得我國上市許可適應症為「原發性急、慢性胃炎、胃及十二指腸潰瘍、胃癌及胃切除等所隨伴併發之胃炎、肝炎、膽石症等所併發的續發性胃炎」[1]。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
tegafur	結腸癌、直腸癌)、乳癌、肺癌、頭頸部癌(食道癌、頭部癌) 症狀之緩解。	注射劑	
L01BC06 capecitabine	Xeloda 可治療轉移性大腸(結腸直腸)癌病患。Xeloda 可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。Xeloda 與 Docetaxel 併用於治療對 Anthracyline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。Xeloda 亦可單獨用於對紫杉醇(Taxane)及 Anthracyline 化學治療無效,或無法使用 Anthracyline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。Xeloda 合併 Platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。	膜衣錠	Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。
L01BC53 uracil-tegafur,	胃癌、大腸(結腸直腸)癌、乳癌、與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。	膠囊	限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用
L01CD02 docetaxel	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腺癌。	注射劑	尚未給付用於胃癌治療 ^e 。
L01DB03 epirubicin	乳腺癌、惡性淋巴瘤、軟組織肉瘤、胃癌、肺癌、卵巢瘤。	注射劑	未設定給付限制。
L01DC03 mitomycin	胃癌、膀胱癌(灌注使用)、肺癌、肉瘤、白血病等症狀之緩解。	注射劑	未設定給付限制。
L01XA03 oxaliplatin	和 5-fluorouracil (5-FU)及 folinic acid (FA)併用,作為第三期結腸癌(Duke's C) 原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。治療轉移性結腸直腸癌。Oxaliplatin 和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。	注射劑	與 capecitabine 併用,可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。
L01XC03 trastuzumab	Herceptin 應使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌患者: 1.早期乳癌(EBC): (1)經外科手術、化學療法(術前或術後)之輔助療法。(2)以 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療,再合併 paclitaxel 或 docetaxel 之輔助療法。(3)與 docetaxel 及 carboplatin 併用之輔助療法。(4)術前與化學療法併用和術後之輔助療法使用於治療局部晚期(包括炎症)乳癌或腫瘤(直徑>2 厘米)。2.轉移性乳癌(MBC): (1)單獨使用於曾接受過一次(含)以上化	注射劑	尚未給付用於胃癌治療 ^f 。

^e 目前給付用於乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌以及頭頸癌的治療[2]。

^f 目前給付用於早期乳癌與轉移性乳癌的治療[2]。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	<p>學療法之轉移性乳癌；除非患者不適合使用 anthracyclin 或 taxane，否則先前之化學治療應至少包括 anthracyclin 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之患者，除非患者不適用荷爾蒙療法。(2)與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。(3)與芳香環酶抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌。</p> <p>3.轉移性胃癌 (MGC)：Herceptin 合併 capecitabine (或 5-fluorouracil)及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。</p>		
L01XC21 ramucirumab	<p>截至 104 年 12 月 31 日止，查驗中心在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁，查無任何 ramucirumab 相關資料。惟根據廠商送審資料，該藥品獲得主管機關許可適應症為：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患。 2. Ramucirumab 單一藥物適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患。 	注射劑	本案申請藥品。

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 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相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 1 月 12 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 1 月 12 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2015 年 12 月 16 日接獲廠商完整送審資料一份。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [11, 12]

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“ramucirumab”後，共獲得兩筆資料。其中一份[11]2015 年 10 月公告的加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pCODR)的評估報告^h[11]與本案主題相符，以下將重點摘要該份報告內容以供參考。

1. 加拿大衛生部許可適應症：

轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌。

2. 廠商申請給付適應症：

Ramucirumab 做為單一藥物治療或併用 paclitaxel，用於先前接受過化學療法的晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。

3. 胃癌在加拿大的疾病負擔與治療現況

胃腺癌或胃食道接合處腺癌死亡的人數分列男性及女性的第九位和第十位。而針對晚期或轉移性患者第一線化學治療失敗後的處置，仍然沒有標準療法被定義出來。根據專家審查委員會(pERC)的瞭解，體能狀態較佳(ECOG 0~2)的病人，可能接受的二線療法包括含有紫杉醇類

^h 加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pERC)的最終評估報告(final recommendation)，係綜合考量初次建議報告(initial recommendation)決議以及各方之回應意見所做出之最終決議。

(taxane based)或含有抗癌妥(irinotecan based)的化學治療。而這些處置相對於最佳支持療法(best supportive case)，僅提供適當程度(modest)的存活效益。因此，委員會瞭解此類病人，對於可以改善存活時間以及維持生活品質藥物的需求。

4. pERC 專家審查委員會決議：

委員會基於 ramucirumab 的淨臨床效益ⁱ(net clinical benefit)，並在廠商降價使其成本效益值落入可接受範圍的條件下，同意給付 ramucirumab 與 paclitaxel 併用，治療第一線化學療法失敗但體能狀態佳(ECOG 0 或 1)的晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。

委員會基於淨臨床效益不確定且不符合成本效益的評估結果，拒絕收載 ramucirumab 做為單一藥物療法，用於晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。

5. 臨床療效評估^j：

委員會最終決議所參考的資訊包括一份由 pCODR 進行的系統性文獻回顧、臨床診療指引、一份針對廠商經濟模型和預算衝擊分析的評估、pCODR 的臨床和經濟審查小組建議，以及 pCODR 的省級顧問小組(provincial advisory group)意見。病人代表(Provincial Advisory Group)意見部份，雖然此案並未接獲任何病人代表意見，但是，委員會以 pCODR 的文獻搜尋彙整內容替代^k。

pCODR 進行系統性文獻回顧的目的，是評估「ramucirumab 做為單一療法或合併療法，用於先前接受過化學治療的晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患的療效以及安全性」。系統性文獻回顧共納入兩項隨機分派雙盲試驗研究，即 RAINBOW 與 REGARD 試驗。委員會對於 RAINBOW 試驗提出的意見如下^l：

針對前一次的評估結果，pCODR 省級顧問小組(provincial advisory group)對於 RAINBOW 試驗觀察到整體存活時間效益幅度所代表的臨床意義，提出回覆意見。主要問題點在於，這次的評估結果與 pCODR 先前

ⁱ 此處之淨臨床效益包含 ramucirumab 可以改善病人之整體存活時間、有較佳之生活品質、相關藥物副作用是可以處置的，以及此類病人對於新藥的需求(unmet need)。

^j 基於 pCODR 報告僅描述兩項試驗之部份結果，查驗中心彙整詳細試驗資料於本報告之第(四)章節歐洲藥物管理局(EMA)/美國食品藥物管理局(US FDA)審查資料。此處將略過試驗相關內容，僅呈現委員會評估的參考資料以及提出的意見。

^k pCODR 廣泛地搜尋與病人對胃腺癌、胃食道接合處腺癌、ramucirumab 的個人意見或看法相關的已發表文獻，以及學術研究或商業研究之外的資訊(包含政府資料、年報、計畫執行報告等)，亦即灰色文獻(grey literature)。

^l 基於本案廠商所提出之健保給付適應症範圍，僅限於 ramucirumab 合併 paclitaxel 使用部份，故而，此處將略過 pCODR 委員會針對 REGARD 試驗所提出的意見。

評估相同適應症之其他藥物所觀察到的情況不同。據此，委員會再度確認其初次評估 ramucirumab 結果，即相對於安慰劑合併 paclitaxel，ramucirumab 合併 paclitaxel 治療可以獲得一個淨臨床效益。委員會認為兩組之整體存活率差 2.2 個月是具有臨床意義的結果，因為一般預期此類病人的整體存活時間少於一年。

(二)PBAC (澳洲) [13]

在澳洲衛生部網頁，鍵入關鍵字“ramucirumab”後，並未搜尋到任何資料。

(三)NICE (英國) [14]

在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“ramucirumab”後，共獲得五筆資料，包括三份臨床診療指引、兩份^m與 NICE 進行醫療科技評估議題相關的資料。其中，並未涵蓋任何與本案主題相符之資訊可供參考。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

在 SMC 網頁，鍵入關鍵字“ramucirumab”後，並未搜尋到任何資料。

2. 歐洲藥物管理局(EMA)[16, 17]/美國食品藥物管理局(US FDA)[18]審查資料

在歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“ramucirumab”後，共獲得一份[16]公告於 2014 年 9 月份之審查報告與本案主題相符。根據該份報告，ramucirumab 獲得歐盟國家上市之許可適應症有兩項，分別為「Cyramza 併用 paclitaxel 適用於治療接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)成人病患ⁿ」，以及「Cyramza 單一藥物適用於治療或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化，且不適合接受含 paclitaxel 藥物治療之晚期胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)成人病患^o」。核准的用法用量，與 paclitaxel 併用時，為每

^m 一份資料為 Proposed technology appraisals，另一份為 block scoping reports。

ⁿ 原文為“Cyramza in combination with paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression after prior platinum and fluoropyrimidine chemotherapy.”[17]

^o 原文為“Cyramza monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression after prior platinum or fluoropyrimidine chemotherapy.”

28 天一個療程，在第 1 天與第 15 天注射 ramucirumab 8mg/kg(先於 paclitaxel 輸注)，paclitaxel 則於第 1、8 及 15 天注射 80mg/m²。在每次 paclitaxel 輸注前，都應給予病人全血及血液生化檢查，以確認其肝功能狀況。建議 ramucirumab 持續治療的時間為，持續給予直到疾病進展或無法耐受藥物毒性為止。

美國食品藥物管理局(US FDA)則於 2015 年 4 月核准 ramucirumab 上市，核准的藥品適應症及用法用量與歐洲藥物管理局所核准者不盡相同。美國核准的適應症範圍包含胃癌/胃食道接合處腺癌、非小細胞肺癌與大腸直腸癌三個部份。其中，用於胃癌/胃食道接合處腺癌治療部份，核准的適應症為「Cyramza 做為單一藥物治療或與 paclitaxel 併用，適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患^P」，用法用量為 ramucirumab 每兩週輸注一次、劑量為 8mg/kg，paclitaxel 則每週給予一次。

根據歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局審查報告，ramucirumab 用於胃癌治療的樞紐試驗共有兩個，即 RAINBOW 試驗與 REGARD 試驗。基於本案廠商僅申請健保給付 ramucirumab 與 paclitaxel 併用之療法，以下將簡要介紹 RAINBOW 試驗以供參考。

(1). 試驗方法

RAINBOW 試驗為一全球、多中心、隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗，用以證明 ramucirumab 合併 paclitaxel 治療相對於安慰劑合併 paclitaxel 治療，對於接受過第一線含 fluoropyrimidine^Q或含 platinum 化學治療仍疾病惡化之轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患的療效與安全性表現。

(2). 受試者納入/排除條件

A. 納入條件(摘要)

- (a) 疾病惡化程度屬轉移性、局部晚期或無法切除者。
- (b) 病人在接受第一線藥物最後一劑之四個月內出現疾病惡化。第一線藥物可以為含 fluoropyrimidine 之化學治療或含 platinum 之化學治療，病人併用或未併用 epirubicin 或 doxorubicin 等蒽環類藥物(anthracycline)者亦可進入試驗。

for whom treatment in combination with paclitaxel is not appropriate. “[17]

^P 原文為“Cyramza is a human vascular endothelial growth factor receptor 2 antagonist indicated as a single agent or in combination with paclitaxel, for treatment of advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma, with disease progression on or after prior fluoropyrimidine- or platinum-containing chemotherapy.”[18]

^Q Fluoropyrimidine 類藥物包含 capecitabine、floxuridine、fluorouracil 等。

- (c) 年齡大於等於 18 歲，且身體狀況經美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 體能狀態 (performance status) 評分為 0 到 1 分者。

B. 排除條件(摘要)

- (a) 病灶之組織學類型屬鱗狀上皮細胞胃腺癌，或未分化之胃腺癌。
- (b) 進入試驗前 28 天，曾進行手術或置放中心靜脈導管。
- (c) 接受除 fluoropyrimidine 或 platinum 以外之化學治療。

(3). 試驗藥物

病人以 1:1 比例分配至兩組。

- A. 試驗組：以 28 天為一個療程。在試驗第 1 天及第 15 天，給予受試者 ramucirumab 靜脈注射(8mg/kg)，在第 1 天、第 8 天及第 15 天給予 paclitaxel 靜脈注射(80mg/m²)。
- B. 對照組：藥物給予方式與試驗組相同，僅將 ramucirumab 更換為安慰劑。

(4). 療效指標

A. 主要療效指標

整體存活期(overall survival, OS)。

B. 次要療效指標

包含無惡化存活期(progression-free survival, PFS)、客觀反應率(objective response rate)、疾病惡化時間(time to progression)、生活品質評估等。

(5). 試驗結果

665 位進入隨機分派之受試者皆為意圖治療族群(intent-to-treat population)。其中，四位試驗組受試者與五位對照組受試者未接受任何治療。受試者七成為男性、年齡中位數為 61 歲(範圍 24~84 歲)、亞裔族群占 34.7%^r、60%受試者 ECOG 分數為 1 分、80%為胃腺癌受試者、97.4%受試者疾病屬轉移性、66.3%位受試者病灶轉移數量介於 0~2 個間、66.8%

^r 亞裔族群受試者來自於香港、日本、韓國、新加坡以及台灣[19]。

受試者在接受第一線治療時疾病惡化^s。

療效與安全性之試驗結果分述如下：

療效部份：

試驗結果顯示，試驗組可以降低受試者 19% 的死亡風險，並延長存活中位數 2.4 個月(9.6 個月 vs. 7.4 個月)。除此之外，試驗組亦顯著降低疾病進展或死亡風險，並有較長之無惡化存活期(4.4 個月 vs. 2.9 個月)；客觀反應率部份，試驗組表現較佳(勝算比 [odds ratio] 2.140；95%CI 1.499~3.160；p=0.0001)。各項指標之詳細數據如表四所示。除了某些無法測量病灶(non-measurable disease)之受試者外，前述效益亦在所有次族群分析中顯現。病人自評之生活品質部份，雖然試驗期間每次訪視的結果，皆顯示試驗組有較多受試者整體健康狀態改善或穩定，但是，在試驗結束時，對照組卻有較高比例之受試者整體健康狀態改善或穩定。

表四、RAINBOW 試驗結果彙整表[19]

	試驗組 (ramucirumab/paclitaxel) N=330	對照組 (安慰劑/paclitaxel) N=335
整體存活期(OS)		
死亡人數 - n(%)	256 (78)	260 (78)
存活時間(中位數) - 月(95%CI)	9.63 (8.48 ; 10.81)	7.36 (6.31 ; 8.38)
危險比(HR) (95%CI)	0.807 (0.678, 0.962)	
P 值	0.0169	
無惡化存活期(PFS)		
死亡人數 - n(%)	279 (85)	296 (88)
存活時間(中位數) - 月(95%CI)	4.40 (4.24 ; 5.32)	2.86 (2.79 ; 3.02)
危險比(HR) (95%CI)	0.635 (0.536 , 0.572)	
P 值	<0.0001	
反應率^t(Response Rate)		
完全緩解 - n (%)	2 (0.6)	1 (0.3)
部份緩解 - n (%)	90 (27)	53 (19)
疾病穩定 - n (%)	172 (51)	159 (47)
疾病惡化 - n (%)	43 (13)	83 (25)

^s 其中 76% 受試者皆於第一線治療六個月內疾病惡化[19]。

^t 根據 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)規範，客觀的腫瘤反應(objective tumor response)評估標準，包括完全緩解(complete response, CR)指所有目標病灶完全消失、部份緩解(partial response, PR)指目標病灶直徑總合較基礎值減少至少 30%、疾病惡化(progressive disease, PD)指目標病灶直徑總合較先前測量之最小值增加至少 20%(絕對值至少增加 5mm)、疾病穩定(stable disease, SD)指病灶不屬於 PR 也不屬於 PD 標準[20]。

	試驗組 (ramucirumab/paclitaxel) N=330	對照組 (安慰劑/paclitaxel) N=335
無法評估者/未評估者 - n (%)	23 (7)	39 (12)
客觀反應率 (完全緩解+部份緩解)	92 (28)	54 (16)

安全性部份：(相關數據請參見表五、表六)

665 位接受隨機分派的受試者中，有 656 位至少接受過一劑試驗藥物。試驗組接受治療的時間(中位數)為 18.9 週，對照組為 12.1 週。

治療後出現的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)兩組表現相近(99.1% vs. 97.9%)，其中，嚴重等級屬第三級及以上者，試驗組占 81.7%、對照組占 62.6%。試驗組與對照組分別有 27.8% 及 23.1% 受試者中止治療。其中，20.8% 試驗組與 20.7% 對照組受試者因為 TEAE 中止治療。最常見^u的 TEAE 若以試驗組發生率較高且兩組差異達 5% 依序排列為，嗜中性球減少症[54.4% vs. 31.0%]、食慾下降[40.1% vs. 31.9%]、疲勞[39.8% vs. 32.2%]、白血球減少[33.9% vs. 21.1%]、腹瀉[32.4% vs. 23.1%]、腹部疼痛[30.9% vs. 20.4%]、流鼻血[30.6% vs. 7.0%]、嘔吐[26.9% vs. 20.7%]、周邊水腫[25.1% vs. 13.7%]、高血壓[23.9% vs. 4.9%]等。

值得注意之處是，嗜中性球減少症的發生率，如果不論嚴重程度為何，則亞裔受試者(77.1% vs. 44.5%)的發生率高於白人受試者(43.7% vs. 23.5%)；但是，嚴重程度屬第三級之嗜中性球減少症發生率，試驗組之亞裔與白人受試者表現相近(22.0% vs. 21.8%)，而嚴重程度第四級之嗜中性球減少症發生率，試驗組之亞裔受試者比例仍較高(37.6% vs. 9.7%)。

表五、RAINBOW 試驗受試者暴露於試驗藥物分析表[16]

	試驗組 (ramucirumab/paclitaxel) N=327	對照組 (安慰劑/paclitaxel) N=329
任何試驗藥物		
治療時間(週)		
中位數	18.9	12.1
平均值(標準差)	23.5 (18.6)	17.1 (14.7)
範圍	2 ~102	2 ~ 103
總治療療程數(一個療程為 28 天)		
中位數	5.0	3.0

^u “最常見”指不論嚴重等級但發生率至少 20% 者。

	試驗組 (ramucirumab/paclitaxel) N=327	對照組 (安慰劑/paclitaxel) N=329
平均值(標準差)	5.7 (4.3)	4.3 (3.5)
範圍	1 ~ 22	1 ~ 24

表六、RAINBOW 試驗不良事件彙整表[19]

	試驗組 (ramucirumab/paclitaxel) N=327 ; n (%)	對照組 (安慰劑/paclitaxel) N=329 ; n (%)
任何不良事件	324 (99)	322 (98)
嚴重程度屬第三級以上之不良事件	267 (82)	206 (63)
嚴重不良事件	153 (47)	139 (42)
不良事件導致中止任何試驗藥物	102 (31)	80 (24)
不良事件導致停止 ramucirumab/安慰劑	68 (21)	68 (21)
不良事件導致停止 paclitaxel	91 (28)	76 (23)
因為 TEAE 導致死亡之不良事件	39 (12)	51 (16)

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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)、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：胃腺癌病人 排除條件：未設限
Intervention	ramucirumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧與統合分析類研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 12 月 30 日，以 (ramucirumab) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“ramucirumab”，共獲得 43 筆資料。其中，包含 38 筆臨床試驗文獻以及五筆科技評估報告(technology assessments)。針對五筆[21-25]科技評估報告，經過標題與摘要閱讀後，共有兩篇[22, 24]報告與本案研究主題相符。惟此二篇資料為英國 Horizon Scanning Research & Intelligence Centre 公告的醫療科技早期預警簡報，並非正式的醫療科技評估報告，所以，此處予以略過。

總結在 Cochrane Library 的文獻搜尋，並未納入任何文獻進一步分析。

B. PubMed

在 PubMed 網頁，首先鍵入關鍵字“ramucirumab”，共獲得 184 筆資料。之後，將關鍵字修改為“ramucirumab gastric cancer”，可以獲得 89 筆資料，其中，包含系統性文獻回顧與統合分析七篇[9, 26-31]。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩筆[9, 29]資料之研究主題與本案相符，被納入進一步分析。

總結在 PubMed 的文獻搜尋，共納入兩篇研究分析。以下將依發表年代順序，重點摘要這兩篇研究之內容以供參考。

- (a) Iacovelli 等人於 2014 年在 PLOS ONE 期刊發表的研究[29]，主題為「化學治療或標靶治療做為晚期胃癌之二線療法：一項針對已發表試驗之系統性文獻回顧與統合分析」。所有作者皆宣告未與廠商有任何利益衝突關係。

本研究的目的是評估胃癌二線治療的成效，以及分析化學治療和標靶治療角色的差異。作者在 PubMed 與 Cochrane Library 等資料庫，搜尋 2004 年 1 月份至 2014 年 2 月份以英文發表之第三期臨床試驗，並篩選第一線接受 platinum-based 與 fluoropyrimidine-based 合併療法之晚期胃癌病人，運用層級貝氏模型(hierarchical Bayesian model)分析他們第二線接受化學治療或標靶治療，相對於安慰劑或最佳支持療法(best support care)的臨床表現(整體存活，overall

survival)差異如何。針對納入之研究同時進行品質評估。

本研究自 72 篇文獻中篩選出五篇進行分析，共包含 1407 位病人。其中，試驗組有 95% 的病人、對照組有 83% 的病人身體狀態良好 (ECOG 0 或 1)。908 位試驗組病人中，231 位接受化學治療、677 位接受標靶治療。化學治療藥物包括 docetaxel(150 人)與 irinotecan(81 人)，標靶治療藥物包括 ramucirumab(238 人)與 everolimus(439 人)。各篇研究品質良好。

研究結果如下：

- 整體而言，相較於對照組，試驗組可以降低 18% 的死亡風險 (HR=0.82, 95%CI 0.79~0.85；posterior probability of HR \geq 1： $<$ 0.00001)。
- 不同治療藥物相互比較：
 - 化學治療可以降低 27% 的死亡風險 (HR=0.73, 95%CI 0.58~0.96；posterior probability of HR \geq 1：0.00942)；
 - ramucirumab 可以降低 22% 的死亡風險 (HR=0.78, 95%CI 0.60~1.00)；
 - everolimus 的表現則不具統計顯著差異 (HR=0.90, 95%CI 0.75~1.08)；
 - 化學治療與 ramucirumab 的表現沒有差異。
- 身體病況較好病人的表現差異：
 - ECOG=0 → 接受化學療法可以降低 43% 死亡風險，接受 ramucirumab 或 everolimus 則沒有降低死亡風險之效益。
 - ECOG \geq 1 → 接受 ramucirumab 治療可以降低 32% 死亡風險，化學療法與 everolimus 療法則沒有顯著降低死亡風險的表現。

- (b) Badiani 等人於 2015 年在 World Journal of Clinical Oncology 期刊發表的研究[9]，主題為「晚期胃癌之二線治療：網絡統合分析(network meta-analysis)結果之闡釋」。所有作者皆宣告未與廠商有任何利益衝突關係。

本研究的目的是運用貝氏網絡統合分析模型，分析晚期胃癌二線治療的成效。作者在 PubMed 與 Scopus 等資料庫，搜尋 1990 年 1 月份至 2015 年 2 月份發表之隨機分派試驗，治療藥物包含

irinotecan、paclitaxel、docetaxel、everolimus、ramucirumab 以及 ramucirumab+paclitaxel 等六項，對照藥品為最佳支持療法(best support care)。療效指標為整體存活(overall survival)情況。針對納入之研究同時進行品質評估。

本研究自 967 篇隨機分派研究篩選出七篇進行分析，共包含 2298 位病人，各篇研究品質良好。分析結果源自上述六項藥物與最佳支持療法之直接比較，以及這些藥物相互間接比較(共有 15 項)。

研究結果如下^v：

■ 六項藥物與最佳支持療法之直接比較：

- 接受 paclitaxel 治療病人有具統計顯著較佳之整體存活表現。
- 接受 ramucirumab 合併 paclitaxel 治療病人有具統計顯著較佳之整體存活表現。

■ 六項藥物相互間接比較：

並未有任何一項藥物之整體存活表現，具統計顯著較其他藥物為佳。

C. Embase

在 Embase 網頁，首先鍵入關鍵字“ramucirumab”，共獲得 788 筆資料。之後，增加關鍵字“gastric cancer”，並設定研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧與統合分析研究，獲得 8 筆[29, 32-36]資料，包含兩筆資料重複登錄。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有四筆[29, 32-34]資料之研究主題與本案相符，惟其中三筆[32-34]資料為研討會海報，尚未正式發表於學術期刊，故此處先予以排除。剩下之一筆[29]資料則與 PubMed 之文獻搜尋結果重複，亦予以排除。

總結在 Embase 的文獻搜尋，並未納入任何研究進一步分析。

(3) 電子資料庫搜尋總結

在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫，經鍵入關鍵字“ramucirumab”，共獲得 920 筆資料。如果同時合併關鍵字“gastric

^v 文獻中僅以圖示呈現結果，並未提供相關數據以供參考。

cancer”，則得到 298 筆資料，其中，研究對象為人類並以英文發表之系統性文獻回顧與統合分析類研究有 20 篇。經過逐筆標題和摘要閱讀，共納入兩篇發表於 2014 和 2015 年的系統性文獻回顧研究。總結來說，可以獲得以下分析結果：

(A) 五篇研究品質良好的第三期臨床試驗，針對 1407 位體能狀態佳(ECOG 0 或 1)、接受第二線化學治療(docetaxel 與 irinotecan)或標靶治療(ramucirumab 與 everolimus)之晚期胃癌病人，統合分析其與安慰劑或最佳支持療法(best support care)的臨床表現(整體存活，overall survival)差異。研究結果如下：

(a) 整體而言，相較於對照組，試驗組可以降低 18% 的死亡風險(HR=0.82, 95%CI 0.79~0.85；posterior probability of HR \geq 1： <0.00001)。

(b) 不同治療藥物相互比較：

- 化學治療可以降低 27% 的死亡風險(HR=0.73, 95%CI 0.58~0.96；posterior probability of HR \geq 1：0.00942)；
- ramucirumab 可以降低 22% 的死亡風險(HR=0.78, 95%CI 0.60~1.00)；
- 化學治療與 ramucirumab 的表現沒有差異。

(c) 身體病況較好病人的表現差異：

- ECOG=0 → 接受化學療法可以降低 43% 死亡風險，接受 ramucirumab 或 everolimus 則沒有降低死亡風險之效益。
- ECOG \geq 1 → 接受 ramucirumab 治療可以降低 32% 死亡風險，化學療法與 everolimus 療法則沒有顯著降低死亡風險的表現。

(B) 七篇研究品質良好之隨機分派試驗，針對 2298 位晚期胃癌病人的六項二線用藥(irinotecan、paclitaxel、docetaxel、everolimus、ramucirumab 以及 ramucirumab+paclitaxel)進行直接與間接比較分析，療效指標為病人的整體存活(overall survival)情況。直接比較部份，對照藥品為最佳支持療法(best support care)，間接比較則為各項二線藥物間之相互比較。研究結果如下^w：

(a) 治療晚期胃癌的六項二線藥物與最佳支持療法之直接比較：

^w 文獻中僅以圖示呈現結果，並未提供相關數據以供參考。

- 接受 paclitaxel 治療病人有具統計顯著較佳之整體存活表現。
- 接受 ramucirumab 合併 paclitaxel 治療病人有具統計顯著較佳之整體存活表現。

(b) 治療晚期胃癌的六項二線藥物間の間接比較：

並未有任何一項藥物之整體存活表現，具統計顯著較其他藥物為佳

(五)建議者提供之資料

本案廠商申請 ramucirumab 作為突破創新新藥給付，並於送審資料之第十一節呈現其系統性文獻回顧與統合分析結果。

該分析結果若以 AMSTAR 品質評估要點檢核，大致皆符合各項要求。美中不足之處為各篇文獻之利益衝突關係未表明。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

針對本案藥品 ramucirumab 此次申請健保給付之適應症「Ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患^x」，根據我國健保給付規定並諮詢臨床醫師意見，目前晚期或轉移性胃腺癌第二線治療藥物為 5FU 類藥物、taxane 類藥物或 irinotecan 之各種組合的合併療法，惟 taxane 類藥物尚無健保給付用於胃癌治療，病人需自費使用，而 irinotecan 國內尚無胃癌適應症，屬 off-label use 且病人需自費。

綜上，查驗中心認為本案無合適的療效參考品。

2. 相對療效與相對安全性

^x 根據在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢[1]」頁面以及健保署給付規定[2]查詢結果，需與本案藥品合併使用之藥物 paclitaxel，其適應症與給付規定皆未涵蓋用於胃癌之治療。Paclitaxel 之適應症為「晚期卵巢癌、腋下淋巴轉移之乳癌，作為接續含杜薩魯比辛 (DOXORUBICIN) 在內之輔助化學療法、已使用合併療法（除非有禁忌，至少應包括使用 ANTHRACYCLINE 抗癌藥）失敗的轉移乳癌、非小細胞肺癌、愛滋病相關卡波西氏肉瘤之第二線療法；與 CISPLATIN 併用，作為晚期卵巢癌之第一線療法。與 GEMCITABINE 併用，可使用於曾經使用過 ANTHRACYCLINE 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患、與 HERCEPTIN 併用時，用於治療未接受過化學治療之轉移性且乳癌過度表現 HER-2 之病人。」；paclitaxel 之健保給付規定，僅准許用於「晚期卵巢癌、非小細胞肺癌、轉移性乳癌、卡波西氏肉瘤」治療。

RAINBOW 試驗為一全球、多中心、隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗，用以證明 ramucirumab 合併 paclitaxel 治療相對於安慰劑合併 paclitaxel 治療，對於接受過第一線含 fluoropyrimidine 或 platinum 化學治療仍疾病惡化之轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患的療效與安全性表現。

試驗主要納入年齡大於等於 18 歲且身體狀況經美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態評分為 0 到 1 分、疾病屬轉移性、局部晚期或無法切除、第一線曾接受含 fluoropyrimidine 或含 platinum 之化學治療、於第一線藥物最後一劑之四個月內出現疾病惡化之病人。

病人以 1:1 比例分配至 ramucirumab 合併 paclitaxel 治療組[試驗組]，或者，安慰劑合併 paclitaxel 治療組[對照組]。

主要療效指標為整體存活期(OS)，次要療效指標包含無惡化存活期(PFS)、客觀反應率(objective response rate)、疾病惡化時間(time to progression)、生活品質評估等。

根據試驗結果，665 位進入隨機分派之受試者皆為意圖治療族群(intent-to-treat population)。其中，四位試驗組受試者與五位對照組受試者未接受任何治療。受試者七成為男性、年齡中位數為 61 歲(範圍 24~84 歲)、亞裔族群占 35%^y、60%受試者 ECOG 分數為 1 分、80%為胃腺癌受試者、97%受試者疾病屬轉移性、66%位受試者病灶轉移數量介於 0~2 個間、67%受試者於接受第一線治療時疾病惡化^z。

療效部份結果顯示，試驗組可以降低受試者 19%的死亡風險，並延長存活中位數 2.4 個月(9.6 個月 vs. 7.4 個月)。除此之外，試驗組亦顯著降低疾病進展或死亡風險，並有較長之無惡化存活期(4.4 個月 vs. 2.9 個月)；客觀反應率部份，試驗組表現較佳(勝算比[odds ratio] 2.140；95%CI 1.499~3.160；p=0.0001)。除了某些無法測量病灶(non-measurable disease)之受試者外，前述效益亦在所有次族群分析中顯現。病人自評之生活品質部份，雖然試驗期間每次訪視的結果顯示，試驗組有較多受試者整體健康狀態改善或穩定，但是，在試驗結束時，對照組卻有較高比例之受試者整體健康狀態改善或穩定。

安全性部份結果顯示，665 位接受隨機分派的受試者中，有 656 位至少接受過一劑試驗藥物。試驗組接受治療的時間(中位數)為 18.9 週，對照組為 12.1 週。治療後出現的不良事件(TEAE)兩組表現相近(99.1% vs. 97.9%)，其中，嚴重等級屬第三級及以上者，試驗組占 81.7%、對照組

^y 亞裔族群受試者來自於香港、日本、韓國、新加坡以及台灣[19]。

^z 其中 76%受試者皆於第一線治療六個月內疾病惡化[19]。

占 62.6%。20.8% 試驗組與 20.7% 對照組受試者因為 TEAE 中止治療。最常見^{aa}的 TEAE 若以試驗組發生率較高且兩組差異達 5% 依序排列包含嗜中性球減少症、食慾下降、疲勞、白血球減少、腹瀉等。值得注意之處是，嗜中性球減少症的發生率，如果不論嚴重程度為何，亞裔受試者(試驗組 77.1% vs. 對照組 44.5%)的發生率高於白人受試者(43.7% vs. 23.5%)^{bb}。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1). 加拿大 CADTH

委員會基於 ramucirumab 的淨臨床效益^{cc}(net clinical benefit)，並在廠商降價使其成本效益值落入可接受範圍的條件下，同意給付 ramucirumab 與 paclitaxel 併用，治療第一線化學療法失敗但身體狀況佳(ECOG 0 或 1)的晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。

委員會基於淨臨床效益不確定且不符合成本效益的評估結果，拒絕收載 ramucirumab 做為單一藥物療法，用於晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病患。

(2). 澳洲 PBAC

至 2016 年 1 月 12 日止查無資料。

(3). 英國 NICE

至 2016 年 1 月 12 日止查無資料。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫，經鍵入關鍵字“ramucirumab”，共獲得 920 筆資料。如果同時合併關鍵字“gastric cancer”，則得到 298 筆資料，其中，研究對象為人類並以英文發表之系統

^{aa} “最常見”指不論嚴重等級但發生率至少 20% 者。

^{bb} 其中，嚴重程度屬第三級之嗜中性球減少症發生率，試驗組之亞裔與白人受試者表現相近(22.0% vs. 21.8%)，而嚴重程度第四級之嗜中性球減少症發生率，試驗組之亞裔受試者比例仍較高(37.6% vs. 9.7%)

^{cc} 此處之淨臨床效益包含 ramucirumab 可以改善病人之整體存活時間、有較佳之生活品質、相關藥物副作用是可以處置的，以及此類病人對於新藥的需求(unmet need)。

性文獻回顧與統合分析類研究有 20 篇。經過逐筆標題和摘要閱讀，共納入兩篇發表於 2014 和 2015 年的系統性文獻回顧研究。總結來說，可以獲得以下分析結果：

(A) 五篇研究品質良好的第三期臨床試驗，針對 1407 位體能狀態佳(ECOG 0 或 1)、接受第二線化學治療(docetaxel 與 irinotecan)或標靶治療(ramucirumab 與 everolimus)之晚期胃癌病人，統合分析其與安慰劑或最佳支持療法(best support care)的臨床表現(整體存活，overall survival)差異。研究結果如下：

(a) 整體而言，相較於對照組，試驗組可以降低 18% 的死亡風險(HR=0.82, 95%CI 0.79~0.85；posterior probability of HR \geq 1： $<$ 0.00001)。

(b) 不同治療藥物相互比較：

- 化學治療可以降低 27% 的死亡風險(HR=0.73, 95%CI 0.58~0.96；posterior probability of HR \geq 1：0.00942)；
- ramucirumab 可以降低 22% 的死亡風險(HR=0.78, 95%CI 0.60~1.00)；
- 化學治療與 ramucirumab 的表現沒有差異。

(c) 身體病況較好病人的表現差異：

- ECOG=0 → 接受化學療法可以降低 43% 死亡風險，接受 ramucirumab 或 everolimus 則沒有降低死亡風險之效益。
- ECOG \geq 1 → 接受 ramucirumab 治療可以降低 32% 死亡風險，化學療法與 everolimus 療法則沒有顯著降低死亡風險的表現。

(B) 七篇研究品質良好之隨機分派試驗，針對 2298 位晚期胃癌病人的二線用藥(irinotecan、paclitaxel、docetaxel、everolimus、ramucirumab 以及 ramucirumab+paclitaxel 等六項)進行直接與間接比較分析，療效指標為病人的整體存活(overall survival)情況。直接比較部份，對照藥品為最佳支持療法(best support care)，間接比較則為各項二線藥物間之相互比較。研究結果如下^{dd}：

(a) 治療晚期胃癌的六項二線藥物與最佳支持療法的直接比較：

- 接受 paclitaxel 治療病人有具統計顯著較佳之整體存活表現。

^{dd} 文獻中僅以圖示呈現結果，並未提供相關數據以供參考。

- 接受 ramucirumab 合併 paclitaxel 治療病人有具統計顯著較佳之整體存活表現。

(b) 治療晚期胃癌的六項二線藥物間の間接比較：

並未有任何一項藥物之整體存活表現，具統計顯著較其他藥物為佳。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 1 月 12 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 1 月 12 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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) [12]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2015 年 10 月 15 日公布其專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 對 ramucirumab 的最終評議結果，在成本效益為可接受的範圍內，推薦 ramucirumab 與 paclitaxel 併用納入給付，其給付條件為晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌，在接受第一線化學療法失敗，但體能狀態佳的病人。pERC 建議給付的理由主要為 ramucirumab 與 paclitaxel 併用的臨床淨效益，包括可改善病人整體存活、生活品質等。但 pERC 也注意到，依照廠商提出的價格，並不認為 ramucirumab 與 paclitaxel 併用為具有成本效益的治療方式。

以下摘錄經濟評估方面的資訊：

pERC 最終的評議結果主要參考 pCODR 的系統性文獻回顧、臨床診療指引、廠商提交之經濟評估模型及預算影響、pCODR 臨床及經濟審查指引、以及各省意見等。生活品質方面，ramucirumab 與 paclitaxel 併用可改善病人之生活品質。pERC 注意到 ramucirumab 與 paclitaxel 併用可改善病人情緒功能，及病人噁心、嘔吐，並認為此改善是具有臨床意義的。

在成本效益估計方面，pERC 認為 ramucirumab 與 paclitaxel 併用帶來較小的額外臨床效益，但藥品費用高，因而影響遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER 值）的估計。因此，pERC 認為為達到 ICER 值為可接受的範圍，應降低 ramucirumab 的價格。

2. PBAC（澳洲）

截至 2016 年 1 月 12 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）針對 ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌（或胃食道接合處腺癌）之醫療科技評估報告。

3. NICE（英國）

截至 2016 年 1 月 12 日止，未尋獲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）針對 ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌（或胃食道接合處腺癌）之醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

截至 2016 年 1 月 12 日止，未尋獲蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC）針對 ramucirumab 併用 paclitaxel 適用於治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌（或胃食道接合處腺癌）之醫療科技評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法

說明如下：

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

Population	納入條件：胃腺癌病人
Intervention	排除條件：未設限
Comparator	ramucirumab
Outcome	不設限
Study design	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 1 月 12 日搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

就本案建議藥品 ramucirumab 及建議者申請之適應症，搜尋文獻資料庫後，從標題和文章摘要中篩除不適合的文獻，未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。

6. 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 ramucirumab 之經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2008 至 2012 年的癌症登記年度報告[37-41]，胃癌之年齡標準化發生率^a，2008 年為 10 萬分之 12.10 至 2012 年為 10 萬分之 11.25。若分性別來看，男

^a 年齡標準化率係使用 2000 年世界標準人口為標準人口。

性經年齡標準化發生率，2008 年為 10 萬分之 15.71 至 2012 年為 10 萬分之 14.72；女性經年齡標準化發生率，2008 年為 10 萬分之 8.58，2012 年為 10 萬分之 8.10。整體而言，近五年以來，胃癌於國內的發生率隨時間遞延而下降，且好發於男性。

在健保支出部分，根據 2014 年全民健康保險統計年報[42]，21,398 人因胃惡性腫瘤 (ICD 9CM 151) 而使用全民健康保險門診、急診，及住院等醫療服務，健保支出約 17.12 億點。

(二)核價參考品之建議

本品係以第一類新藥申請收載健保，若經審議認定其臨床定位及價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，參照全民健康保險新要收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的考量，茲說明如下。

1. ATC 分類。本品在 WHO ATC/DDD Index 編碼[10]為 L01XC21，屬於「L01X: Other Antineoplastic Agents」的「L01XC Monoclonal antibodies」類；經查詢衛生福利部之「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢」系統，同屬 L01XC 共有 22 項成份，除本品外，其餘 11 項成份已於取得國內上市許可，包括：rituximab、trastuzumab、cetuximab、bevacizumab、panitumumab、ofatumumab、ipilimumab、brentuximab vedotin、pertuzumab、obinutuzumab、pembrolizumab。其中 trastuzumab 經核可用於治療轉移性胃癌，但此適應症未經健保收載[43]。
2. 同藥理作用或同治療類別。本品申請之適應症為「治療正接受或接受過 fluoropyrimidine 和 platinum 化學治療仍疾病惡化之晚期或轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)病患」。經查詢健保藥品給付規定[43]，化學治療藥物 oxaliplatin 與 capecitabine 併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療，但缺乏直接比較(head-to-head comparison)的隨機分派對照試驗，因此，無法確定是否與本品具相似之臨床治療地位。

綜觀上述，查驗中心在考量 ATC 分類、同藥理作用或同治療類別之後，認為本品無最合適之核價參考品。

(三)財務影響

依據建議者提供之預算影響分析，若依建議者申請給付條件收載本品，比較目標病人群體的治療現況(現行各種化療藥物組合)與新給付情境(ramucirumab 與 paclitaxel 併用)，五年內的財務影響主要來自於：1.胃癌復發或轉移接受第二線化療人數；2. ramucirumab 若為健保建議收載之市場佔有率。基於前述情境，建議者估計本品納入健保後第一年到第五年間，在適用 ramucirumab 與 paclitaxel

併用病人群的市場佔有率介於 23.1% 至 44.5%，ramucirumab 與 paclitaxel 合計之藥費成本為 2 億 1 千萬元至 4 億元之間，其所帶來的預算影響約在 2 億元至 3 億 9 千萬元之間。

建議者採用的主要假設與理由分述如下：

1. 推估 2017 年至 2021 年之各年胃癌新發生人數為 3,918 人至 3,956 人。建議者首先依據國家發展委員會之 2014 年至 2060 年人口中推計，估計 2017 年至 2021 年台灣地區人口數；接著，根據國民健康署之癌症登記線上互動查詢系統之 2004 年至 2011 年胃癌發生率，以複合成長率推估 2017 年至 2021 年之胃癌發生率為每 10 萬人 16.66 至 16.79。

2. 建議者依據前述假設，層層套疊估計之胃癌病人數如下：

(1) 推估 2017 年至 2021 年之各年在醫院追蹤或治療的胃癌人數為 3,162 人至 3,192 人。建議者依據 2012 年癌症登記年報，當年度約有 80.7% 的胃癌病人在醫院追蹤或治療，並假設此比例維持不變，據此推估在醫院追蹤或治療人數。

(2) 推估 2017 年至 2021 年之各年初次診斷為胃癌第一期，約有 732 至 739 人；胃癌第二期約有 542 至 547 人；胃癌第三期約有 860 至 868 人；胃癌第四期約有 932 至 941 人。建議者根據 2012 年癌症登記年報，當年度胃癌初次診斷為第一期至第四期的比例分別為 23.14%、17.13%、27.19%，以及 29.47%，並假設此比例維持不變，據此推估初次診斷之各期別病人數。

(3) 推估 2017 年至 2021 年之初次診斷後，各期別復發病人數為：第一期每年約有 77 人；第二期每年約有 159 至 160 人；第三期每年約有 377 至 380 人；第四期每年約有 612 至 618 人。建議者參考文獻[44]，認為此與國內治療比例相似，因此推估第一期至第三期的復發率分別為：10.46%、29.30%、43.80%，據此推估第二至三期的復發病人數。

(4) 推估 2017 年至 2021 年晚期胃癌及胃癌復發病人接受第一線化療人數，各年度約為 1,144 至 1,155 人。建議者依據國內 4 位記名臨床專家的意見，國內約有 85% 的第一期至第三期胃癌病人復發而接受第一線化療；約有 67% 的第四期胃癌病人復發而接受第一線化療，因此，假設此比例維持不變，據此推估接受第一線化療人數。

(5) 推估 2017 年至 2021 年胃癌復發或轉移接受第二線化療人數，各年度約為 744 至 751 人，此為建議者預估之目標群體。建議者參考國內研究結果（研討會論文），約有 65% 的病人接受第二線化療，因此，假設此比例維持不變，據此推估接受第二線化療人數。

綜合上述，2017 年至 2021 年的胃癌復發或轉移接受第二線化療人數為 744 至 751 人。

3. 建議者預估 ramucirumab 若為健保建議收載，市場佔有率自第一年（2017 年）為 23.1%，至第五年（2021 年）達 44.5%。建議者依據病人良好體能狀況的比率、醫院進藥情形、醫師原本處方習慣，以及參考鄰近國家日本之預估市場佔有

率，並於目前的預估情形，提供正負 20% 的敏感度分析。

4. 建議者根據臨床試驗的結果（RAINBOW study），東亞病人接受 ramucirumab 與 paclitaxel 無惡化存活期（Progression-free survival, PFS）中位數為 5.5 個月，因此，以 5.5 個月估計平均用藥時間，申請價格為建議者之建議藥費。

查驗中心針對建議者提出的預算影響分析的評論如下：

1. 建議者提供之預算影響分析，其分析架構清楚，充分說明各項假設及參數，並提供參數出處之文獻全文、預算影響分析之計算過程，有助於查驗中心驗證。
2. 查驗中心經確認參數來源、諮詢臨床專家等，針對建議者提供之胃癌新發個案數、推估治療病人數、市場佔有率，以及預算影響等四部分提出評論，茲分述如下。

（1）胃癌每年發生人數

建議者依據近五年之癌症登記新發生人數，以複合成長率推估未來五年的新發個案數。查驗中心確認癌症登記年報資料，並諮詢國內臨床專家，雖然每年發生人數起伏變化，但國內胃癌發生率呈下降的趨勢，未來發生率亦不會逐年增加。因此，建議者以複合成長率推估胃癌新發個案數，可能有高估之虞。

（2）在醫院追蹤或治療的胃癌人數

建議者依據 2012 年癌症登記年報，當年度約有 80.7% 的胃癌病人在醫院追蹤或治療，因此推估每年約有 80.7% 的病人接受治療。查驗中心考慮到若新的治療選擇經健保收載，可能增加治療人數，因此，建議者目前可能低估接受治療的胃癌病人數。

（3）市場佔有率

建議者依據病人良好體能狀況的比率、醫院進藥情形、醫師原本處方習慣，以及參考鄰近國家日本之預估市場佔有率，假設本品若經健保收載，第一年至第五年的市場佔有率約為 23.1% 至 44.5%。

查驗中心諮詢國內臨床專家表示，因目前健保給付晚期胃癌之第一線用藥，未給付第二線及後線治療用藥。因此，雖然併用藥 paclitaxel 未給付治療於胃癌，但本品若經健保收載，第一年市場佔有率即應高於 23.1%。因此，建議者低估本品之市場佔有率。

（4）預算影響

建議者經層層套疊估算後，認為本品若經健保收載後，將取代現行之各種治療組合。查驗中心認為該取代效果具不確定性，主要理由包括低估本品之目標群體人數，及本品經健保收載後之市場佔有率。

查驗中心根據前述評論，並調整部分參數假設，再次估算可能的預算影響。

1. 調整胃癌每年發生人數、在醫院追蹤或治療的胃癌人數。由於胃癌發生率呈下降的趨勢，故假設未來五年，胃癌每年發生人數為 3,796 人（2012 年癌症登記

年報資料)，且 100% 皆在醫療機構追蹤或治療，則預估本品之未來五年治療人數為 207 人至 398 人，本品年度藥費為 2 億 3 千萬元至 4 億 5 千萬元之間，本品併用 paclitaxel 之年度藥費為 2 億 5 千萬元至 4 億 8 千萬元之間。預算影響介於 2 億 4 千萬元至 4 億 7 千萬元之間，健保總額預算影響介於 2 億 3 千萬元至 4 億 5 千萬元之間。依據年度藥費金額，已達適用價量協議的條件（2 億元）。

2. 調整本品之市場佔有率。本品若經健保收載，第一年市場佔有率即應高於 23.1%，經諮詢臨床醫師，應可達到 90% 的市佔率，但考量各地區或各醫療機構之醫師處方行為的差異，故目前暫以第一年為 50% 估算。因此，在不更改其他參數的情形下，假設第一年至第五年之市場佔有率為 50.0% 至 71.4%，本品年度藥費為 4 億 2 千萬元至 6 億元之間，本品併用 paclitaxel 之年度藥費為 4 億 5 千萬元至 6 億 5 千萬元之間。預算影響介於 4 億 4 千萬元至 6 億 3 千萬元之間，健保總額預算影響介於 4 億 2 千萬元至 6 億元之間。依據年度藥費金額，已達適用價量協議的條件（2 億元）。

綜合上述，查驗中心認為建議者估計具不確定性，其結果將受胃癌每年發生人數、在醫院追蹤或治療的胃癌人數，以及市場佔有率等影響，且可能低估本品之預算影響。

七、經濟評估結論

1. 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。
2. 加拿大 CADTH/pCODR 對 ramucirumab 的最終評議結果，認為 ramucirumab 與 paclitaxel 併用具有改善病人整體存活、生活品質等臨床淨效益，但依照廠商提出的價格，並不認為 ramucirumab 與 paclitaxel 併用為具有成本效益的治療方式。因此，pERC 認為應降低 ramucirumab 的價格，使 ICER 值為可接受的範圍。
3. 預算影響方面，查驗中心認為建議者估計具不確定性，其結果將受胃癌每年發生人數、在醫院追蹤或治療的胃癌人數，以及市場佔有率等影響。查驗中心調整部分參數假設，設定二種情境：(1) 情境一為調整胃癌每年發生人數、在醫院追蹤或治療的胃癌人數、(2) 情境二為調整本品之市場佔有率。在情境一之下，本品年度藥費為 2 億 3 千萬元至 4 億 5 千萬元之間，本品併用 paclitaxel 之年度藥費為 2 億 5 千萬元至 4 億 8 千萬元之間，預算影響介於 2 億 4 千萬元至 4 億 7 千萬元之間。在情境二之下，本品年度藥費為 4 億 2 千萬元至 6 億元之間，本品併用 paclitaxel 之年度藥費為 4 億 5 千萬元至 6 億 5 千萬元之間。預算影響介於 4 億 4 千萬元至 6 億 3 千萬元之間。無論在情境一或情境二，依據年度藥費金額，已達適用價量協議的條件（2 億元）。

參考資料

1. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Dec. 21th, 2015.
2. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919. Published 2015. Accessed Feb. 26th 2015.
3. 胃癌臨床診療指引. 國家衛生研究院.
http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewigyZHSqO7JAhXH2qYKHUv_DasQFggaM_AA&url=http%3A%2F%2Fwww.nhri.org.tw%2FNHRI_ADM%2Fuserfiles%2Ffile%2Ftcog%2F101gastricpg.pdf&usg=AFQjCNHO6Ety7D1bsiFnmmFR_R6ScOcDa9g. Published 2012. Accessed Dec. 22th, 2015.
4. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society of Surgical Oncology (ESSO) and the European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO).
<http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Gastric-Cancer>. Published 2013. Accessed Dec. 22th 2015.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Gastric Cancer. National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#gastric. Published 2015. Accessed Dec. 22th, 2015.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#esophageal. Published 2015. Accessed Dec. 30th 2015.
7. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Published 2012. Accessed Jan. 12th, 2016.
8. 國家衛生研究院電子報(第 630 期) - 抗體藥物與癌症治療. 國家衛生研究院.
http://enews.nhri.org.tw/enews_list_new2_more.php?volume_indx=630&showwx=showarticle&article_indx=10827. Published 2015. Accessed Jan. 12th, 2015.
9. Badiani B, Maratea D, Messori A. Second-line treatments for advanced gastric cancer: Interpreting outcomes by network meta-analysis. *World J Clin Oncol* 2015; 6(4): 73-79.

10. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC. Published Accessed March 16th 2015.
11. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Ramucirumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/cyramza-advanced-gc-or-gej-adenocarcinoma-details>. Published 2015. Accessed Dec. 21th 2015.
12. pCODR Expert Review Committee (pERC) Initial Recommendation - Ramucirumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/cyramza-advanced-gc-or-gej-adenocarcinoma-details>. Published 2015. Accessed Jan. 04th 2016.
13. Public Summary Document. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>. Accessed Dec. 21th 2015.
14. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/>. Accessed Dec. 21th 2015.
15. SMC Advice. Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>. Accessed Dec. 21th 2015.
16. CHMP Assessment Report - Ramucirumab. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002829/human_med_001825.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2015. Accessed Dec. 21th 2015.
17. Summary of Product Characteristics - Ramucirumab. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002829/human_med_001825.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2015. Accessed Jan. 07th 2016.
18. Label - Ramucirumab U.S. Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. Published 2015. Accessed Dec. 21th 2015.
19. Medical Review(s) - Ramucirumab. U.S. Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125477Orig1s000T0C.cfm. Published 2013. Accessed Jan. 06th 2016.
20. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline. *European Journal of Cancer* 2009; 45: 228-247.
21. Ramucirumab for metastatic colorectal cancer – second line Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

- <http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-for-metastatic-colorectal-cancer-second-line/>. Published 2014. Accessed Dec. 30th, 2015.
22. Ramucirumab in combination with paclitaxel for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after prior chemotherapy. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
<http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-in-combination-with-paclitaxel-for-advanced-gastric-cancer-and-gastro-oesophageal-junction-adenocarcinoma-after-prior-chemotherapy/>. Published 2014. Accessed Dec. 30th 2015.
 23. Ramucirumab (Cyramza) in combination with docetaxel for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer – second line. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
<http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-cyramza-in-combination-with-docetaxel-for-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-second-line/>. Published 2014. Accessed Dec. 30th, 2015.
 24. Ramucirumab monotherapy for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma – after prior chemotherapy. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
<http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-monotherapy-for-advanced-gastric-cancer-and-gastro-oesophageal-junction-adenocarcinoma-after-prior-chemotherapy/>. Published 2013. Accessed Dec. 30th, 2015.
 25. Ramucirumab for hepatocellular cancer – second line. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
<http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-for-hepatocellular-cancer-second-line/>. Published 2013. Accessed Dec. 30th 2015.
 26. Aprile G, Ongaro E, Del Re M, et al. Angiogenic inhibitors in gastric cancers and gastroesophageal junction carcinomas: A critical insight. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95(2): 165-178.
 27. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(2): 194-227.
 28. Shitara K, Ohtsu A. Ramucirumab for gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(2): 133-139.
 29. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, et al. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2014; 9(9): e108940.
 30. Kim C, Mulder K, Spratlin J. How prognostic and predictive biomarkers are transforming our understanding and management of advanced gastric cancer.

- Oncologist* 2014; 19(10): 1046-1055.
31. Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa. *World J Gastroenterol* 2014; 20(14): 3927-3937.
 32. Tassinari D., Tamburini E., Drudi G., et al. Second line treatments (slts) in metastatic, pre-treated gastric cancer. Pooled analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Cancer* 2015; 51(SUPPL. 3): S458-459.
 33. Liepa A., Mitchell S., Batson S., et al. Systematic review and meta-analysis of recommended second-line therapies for advanced gastric cancer (GC). *European Journal of Cancer* 2015; 51(SUPPL. 3): S437.
 34. Fantini M., Stocchi L., Nicoletti S., et al. Second-line treatments in metastatic gastric cancer: Pooled analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15): SUPPL. 1.
 35. Yamaguchi N., Fujii T., Satta T., Ajani J.A., Kozuch P. Bayesian network meta-analysis (NMA) comparison of secondline cytotoxic chemotherapies in advanced or metastatic gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15): SUPPL. 1.
 36. Chu D., Chiu N., Wong E., et al. Advances of palliative cancer treatments in the last eight years: A selected literature review. *Journal of Pain Management* 2015; 8(2): 91-101.
 37. 行政院衛生署國民健康局. 中華民國 97 年癌症登記報告; 2010.
 38. 行政院衛生署國民健康局. 中華民國 98 年癌症登記報告. 2012.
 39. 行政院衛生署國民健康局. 中華民國 99 年癌症登記報告. 2013.
 40. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 100 年癌症登記報告. 2014.
 41. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 101 年癌症登記報告. 2015.
 42. 衛生福利部. 103 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部. Published 2014. Accessed 01/27, 2016.
 43. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定-第九節抗腫瘤藥物. Published 2016. Accessed 01/25, 2016.
 44. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *Journal of the American College of Surgeons* 2014; 219(4): 664-675.

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	20151230	'ramucirumab'	43
1800-2015			
PubMed	20151230	"ramucirumab"[Supplementary Concept] OR "ramucirumab"[All Fields]	184
1950-2015			
		("ramucirumab"[Supplementary Concept] OR "ramucirumab"[All Fields]) AND ("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields])	89
		((("ramucirumab"[Supplementary Concept] OR "ramucirumab"[All Fields]) AND ("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	7
EMBASE	20151230	#1 'ramucirumab'/exp OR ramucirumab #2 gastric AND cancer #3 #1 AND #2 #4 #1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim	788 91441 193 8
1950-2015			
經濟評估文獻搜尋記錄			
資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	20160112	#1 ramucirumab #2 gastric cancer #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	6
EMBASE	20160112	#1 ramucirumab #2 gastric cancer #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3 filter publication type as 'article'	3
Cochrane Library	20160112	ramucirumab Limited to 'economic evaluation'	0