

# 百穩益 (BAVENCIO®)

## 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	Bavencio	成分	avelumab
建議者	台灣默克股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1) 單位含量：200 毫克/10 毫升 (2) 包裝規格量：一小瓶盒裝，一小瓶含 200 毫克 avelumab (3) 劑型：注射劑濃縮液		
主管機關許可適應症	適用於治療轉移性默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)之成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	限用於轉移性默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)成人病人。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
建議療程	一般劑量：10 毫克/公斤，每兩週一次，每次以靜脈輸注 60 分鐘。		
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：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之核價參考品選取原則，認為本品無合適之核價參考品。在療效參考品部分，綜合考量 avelumab 之 ATC 碼、國際最新治療指引建議、我國健保給付規定，以及目前可以獲得的實證資料，本案較合適的療效參考品應為化學治療(包含單方或合併使用)。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性(人體健康)：經快速文獻搜尋，查無與本案相關之直接比較

研究；avelumab 用於默克細胞癌治療之臨床療效證據，主要源自其樞紐試驗 JAVELIN，以及輔助性研究 Obs 001。

JAVELIN 試驗為一多國多中心、單臂、公開標籤之第二期臨床試驗，主要目的係評估 avelumab 用於默克細胞癌病人的療效與安全性表現。試驗分為 A、B 兩個部分，A 部分主要收納 88 位先前曾接受過至少一線治療的病人，進入試驗時疾病已進展；而 B 部分則納入 39 位未曾接受過治療的病人。

Obs 001 研究為一多國多中心、回溯性之觀察性研究，主要目的係觀察臨床實務上，接受過一線化療的默克細胞癌病人，在疾病進展後，存活時間等指標的情況，做為 JAVELIN 試驗結果的一個對比參考。Obs 001 研究亦分為 A、B 兩個部分，A 部分主要收納 87 位來自於美國 19 個州的病人，包含 20 位先前曾接受過至少一線治療的病人；而 B 部分則納入 66 位來自德國、奧地利、瑞典的 56 個臨床中心的病人，包含 34 位先前曾接受過至少一線治療的病人。

總結來說，作為二線治療，avelumab 使得三成病人的無疾病惡化存活期持續，這個狀況在追蹤六個月時被觀察到並持續至 12 個月。追蹤至 24 個月時，仍有三成病人達到腫瘤完全或部分緩解，整體存活時間(中位數)為 12.6 個月，相較於化療病人約五個月的存活時間，表現明顯較佳。作為一線治療時，期中分析結果顯示，追蹤(中位數)5.1 個月時，無疾病惡化存活時間為 9.1 個月，較作為一線治療時為佳。值得注意之處是，雖然 Obs 001 研究中包含 20% 的病人屬於免疫抑制(immunosuppressed)狀態，JAVELIN 試驗中沒有此類病人，但是，經過多種統計分析後顯示，免疫抑制不屬於影響療效結果的因子。

統合分析第 I 期與第 II 期試驗之安全性數據(1738 人)，較常見之不良事件有疲倦、噁心等。雖然嚴重與治療相關不良事件(TEAE)發生比例高(40%/41%)，但是，因而退出試驗比例低(13%/2.3%)。免疫相關不良事件較預期為低(16%/11%)。試驗第六個月的生活品質評估結果，病人明顯感覺接受化療/放療與 avelumab 在生活品質上的差異；追蹤 12 個月後的評估，持續顯示疾病未進展者有較佳的生活品質。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：根據澳洲 PBAC 的報告，與化療相較，本品的 ICER 值約坐落在 45,000 澳幣/QALY 至 75,000 澳幣/QALY 間。根據英國 NICE 的報告中指出，本品若用於一線治療，與化療相較，本品的 ICER 值約為 72,033 英鎊/QALY；本品若用於二線或二線以上治療，與最佳支持療法相較，本品的 ICER 值約為 37,629 英鎊/QALY。

六、財務衝擊：建議者估算，若本品納入給付，未來五年的使用人數約為 35 人至 41 人間，年度藥費約為 4 千 8 百萬元至 8 千 7 百萬元間，因建議者認為本品為新增關係，故藥費即為財務影響。

本報告認為建議者財務影響分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，並檢附電子檔有助於驗證工作進行。本報告經諮詢臨床醫師，校正診斷期別為轉移

(Metastasis) 約占全期別 50% 進行使用人數估算，預估若本品納入給付，未來五年的使用人數約為 18 人至 24 人間，本報告亦校正藥品使用為不開瓶共用，故得初年度藥費約為 2 千 8 百萬元至 6 千 1 百萬元間，本報告亦同意本品為新增關係，故藥費即為財務影響。本報告另以轉移期別佔全期別比例、用藥時間、體重等三個因素進行敏感度分析，得出的結果為第一年財務影響約為 1 千 4 百萬元至 3 千 7 百萬元間，第五年財務影響約為 3 千萬元至 8 千萬元間。

本案之財務影響分析結果彙整表

		第一年	第五年
基礎分析方案		2 千 8 百萬元	6 千 1 百萬元
病人數	高推估	約 3 千 4 百萬元	約 7 千 3 百萬元
	低推估	約 1 千 4 百萬元	約 3 千萬元
用藥時間	高推估	約 3 千 7 百萬元	約 8 千萬元
	低推估	約 2 千萬元	約 4 千 3 百萬元
體重	高推估	約 2 千 8 百萬元	約 6 千 1 百萬元
	低推估	約 2 千 1 百萬元	約 4 千 6 百萬元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	百穩益注射劑 20 毫克/毫升	無合適參考品	無合適參考品
主成分/含量	Avelumab 200mg/mL	-	-
劑型/包裝	27D 注射液劑/ 10 毫升玻璃小瓶裝 100 支以下盒裝	-	-
WHO/ATC 碼	L01XC31	-	-
主管機關許可適應症	BAVENCIO 是用於治療轉移性默克細胞癌 (Merkel cell carcinoma, MCC) 成人病人	-	-
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	Bavencio 建議劑量為 10 毫克 / 公斤 (mg/kg)，每兩週一次，每次以靜脈輸注 60 分鐘。	-	-
療程	每兩週	-	-
每療程花費	擬訂中	-	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-	-
具間接比較 （indirect comparison）		-	-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-	-
目前臨床治療指引建議的首選		-	-
其他考量因素，請說明：		-	-
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	於民國 107 年 3 月公告。 建議給付 avelumab 用於身體狀況良好、先前曾經接受過化療處置之成年轉移性默克細胞癌病人。如果病人接受治療後確認達到完全緩解(complete response)，則可以再持續治療最多 12 個月。 此項建議僅在廠商降價使得成本效益值改善至可接受範圍始成立 <sup>a</sup> 。

<sup>a</sup> 成本效益評估在療效部分，主要不確定性源自於缺乏穩健地直接或間接比較結果可以參考。其次，尚有長期療效、安全性、生活品質等數據需要進一步蒐集。

PBAC (澳洲)	<p>於民國 107 年 7 月公告。</p> <p>在廠商同意進行風險分攤方案情況下，委員會建議給付 avelumab 用於轉移性(第IV期)默克細胞癌病人<sup>b</sup>。惟首次療程(initial treatment)可重複申請八次、每次最多給付六個單位(units)，後續療程(continuing treatment)可重複申請 11 次、每次最多給付六個單位。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 107 年 4 月公告。</p> <p>委員會同意給付 avelumab 用於接受過一項或以上化學治療之轉移性默克細胞癌病人<sup>c</sup>。對於未曾接受過治療的病人，則以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund, CDF)模式暫時給付<sup>d</sup>，且廠商須執行風險分攤方案。</p>

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 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。

<sup>b</sup> Avelumab 在澳洲獲得的上市許可適應症為「用於成人或年齡 12 歲以上之孩童轉移性默克細胞癌病人」。雖然委員會所審議的資料中，關於 avelumab 用於第一線治療的數據尚不成熟，然基於病人使用藥品之公平性(equitable access)，委員會仍同意給付 avelumab 用於此群病人。

<sup>c</sup> Avelumab 在英國獲得的上市許可適應症為「治療轉移性默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)之成年病人」。

<sup>d</sup> 待往後兩至三年內之臨床數據更新分析結果，再決定做為第一線用藥部分是否納入常規 NHS 給付名單或不再給付。

## 【百穩益注射劑】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 108 年 01 月 29 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<sup>a</sup>[1-4]

默克細胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)是一種皮膚神經內分泌癌，第一次被文獻提出是在 1972 年。默克細胞癌是一種容易局部復發、內臟轉移，侵襲性強具高死亡率的癌症[2, 3]。

默克細胞癌的發生率以澳洲和美國最高，每年每十萬人分別有 1.6 與 0.79 例，歐盟地區的發生率則在每年每十萬人 0.1-0.4 例之間。這些病人確診時的年齡(中位數)約為 75 歲。少部分(5%~12%)病人確診時即屬轉移性階段<sup>b</sup>。整體而言，五年存活率由第 I~II 期<sup>c</sup>病人之 64%、第 III 期<sup>d</sup>之 39%，逐漸下降至第 IV 期病人之 18%[3, 4]。

在病因學部分，除了「暴露於紫外線」此項因素之外，「默克細胞多瘤病毒

<sup>a</sup> 針對本案藥品 Bavencio® (avelumab)此次申請健保給付的適應症「默克細胞癌」，我們以「默克細胞癌」、「merkel cell carcinoma」等關鍵字進行網頁搜尋。僅查尋到美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 在 2018 年底發表的最新治療指引[2019 年版][1]。查無歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)或其他國際性指引可以參考。國內資料部分，亦查無相關指引或共識可以沿用。

<sup>b</sup> 即 MCC 腫瘤分期之第四期。

<sup>c</sup> 指淋巴結屬於癌細胞陰性階段。

<sup>d</sup> 指癌細胞局部淋巴結轉移。

(Merkel cell polyomavirus)感染」、「免疫抑制」<sup>e</sup>等，皆有可能導致默克細胞癌。

默克細胞癌的診斷是依據腫瘤的組織學特徵。病人多為年長者，皮膚出現快速生長、無痛、紅紫色/紅藍色之小結節(nodule)。這些結節常出現在易暴露於太陽光之處，如頭、頸、上肢或肩膀。因為轉移性默克細胞癌容易被誤診、癒後差<sup>f</sup>，所以，當出現三項或以上之 AEIOU<sup>g</sup>徵象時，應懷疑是否罹患默克細胞癌。

**針對轉移性默克細胞癌，臨床可以選擇的處置包含手術、放射療法、全身性治療(systemic therapy)、加入臨床試驗、最佳支持療法等。**

根據 NCCN 指引 2019 年版建議，全身性療法的處置原則，以加入新藥臨床試驗或使用 avelumab、nivolumab、pembrolizumab<sup>h</sup>等免疫藥品為較佳選擇，化療藥品僅在不適合接受免疫療法或免疫療法治療無效/治療後復發時始給予。可以選用的化療藥品組合有「含鉑類藥品 (如 cisplatin、carboplatin)合併或不合併 etoposide」、「topotecan」、「cyclophosphamide + doxorubicin(epirubicin) + vincristine」等[1]。值得注意之處有二，首先，NCCN 指引建議的三項免疫療法藥品，目前僅 avelumab 與 pembrolizumab 獲得美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)核准上市用於默克細胞癌之治療；其次，與免疫療法相關的不良事件和化學療法截然不同，須注意觀察並給予適當的處置。

治療後的追蹤方式，前三年間，每 3 至 6 個月檢查一次，之後，可以每 6 至 12 個月檢查一次。如果出現復發情況，可視病灶範圍<sup>i</sup>給予個人化處置<sup>j</sup>。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況[5-7]

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心[5](WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面，查詢到本案申請藥品 avelumab 之 ATC 碼為 L01XC31，屬其他抗腫瘤藥物類(L01X, other antineoplastic agents)之單株抗體(L01XC, monoclonal antibodies)成分。此一分類層級共有 29 項成分，其中，可用於默克細胞癌治療者，除本案藥品外，尚有 nivolumab 及 pembrolizumab 兩種成分，惟目前尚未獲得我國許可適應症用於默克細胞癌治療。

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」[6]頁面，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：默克細胞癌」，僅獲得一筆資

<sup>e</sup> 例如，因為罹患慢性淋巴性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、進行器官移植、感染人類免疫缺乏病毒(HIV Infection)等而處於免疫抑制狀態。CLL 病人罹患 MCC 的風險較一般人增高近 12 倍、HIV 感染病人的風險增高約 13 倍、器官移植病人的風險增高約 10 倍。

<sup>f</sup> 存活時間(中位數)約為 9.6 個月[3]。

<sup>g</sup> **A**(asymptomatic)：結節沒有症狀(無痛)；**E**(expanding)：結節快速擴大；**I**(immunosuppression)：處於免疫抑制狀態；**O**(old age)：年齡大於 50 歲；**U**(UV radiation exposure)：常暴露於紫外線。

<sup>h</sup> 這三項免疫療法藥品之排列先後順序係依照字母之先後排列。NCCN 指引亦未提供使用優先順序之建議。Avelumab 為抗 PD-L1 抗體製劑(anti-PDL1 agent)，nivolumab 與 pembrolizumab 則為抗計畫性死亡-1 抗體製劑 (anti-PD1 agent)。

<sup>i</sup> 如局部復發或已擴散至遠端。

<sup>j</sup> 治療方案與初次診斷治療時的建議內容相同。

料，即本案申請藥品。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品[6, 7]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
L01AA01 cyclophosphamide	防治癌症。	注射劑	未設定給付限制
L01CA02 vincristine	白血病—急性白血病、慢性白血病：(包括由急性轉化成慢性) 惡性淋巴腫—霍氏惡性肉芽腫、細網肉腫、小兒腫瘍—神經母細胞瘤、威氏胚性癌肉瘤、橫紋肌肉瘤、睪丸胎兒性癌、血管肉瘤等及其他各種腫瘍。	注射劑	未設定給付限制
L01CB01 etoposide	抗癌症。	膠囊劑	未設定給付限制
L01DB01 doxorubicin	急慢性白血球過多症、硬瘤、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肝癌。	注射劑	限用於轉移性卵巢癌或乳癌患者。
L01DB03 epirubicin	乳腺癌、惡性淋巴瘤、軟組織肉瘤、胃癌、肺癌、卵巢癌。	注射劑	未設定給付限制
L01XA01 cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	未設定給付限制
L01XA02 carboplatin	卵巢癌。	注射劑	限用於卵巢癌或腎功能不佳之惡性腫瘤患者。
L01XC17 nivolumab	我國尚未核准用於默克細胞癌治療。	注射劑	---
L01XC18 pembrolizumab	同上。	注射劑	---
L01XC31 avelumab	適用於治療轉移性默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)之成人病人。	注射劑	本案藥品
L01XX17 topotecan	(1) 卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療(第一線化療應包括白金化合物)。 (2) 與 cisplatin 併用適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及(或)放射療法進行治療的患者。	注射劑	限用於卵巢癌、小細胞肺癌、復發性或持續性子宮頸癌。



### 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)	2018 年 3 月份會議報告
PBAC (澳洲)	2018 年 7 月份會議報告
NICE (英國)	2018 年 4 月份會議報告
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(USFDA) 審查資料。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
	ClinicalTrial.gov 的搜尋結果
建議者提供之資料	2018 年 11 月 28 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) [8]

2018 年 12 月 27 日，在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“avelumab”後，共得到三筆資料。其中，與本案相關者，為今年三月份之給付審議會會議報告[8]。

委員會基於一項非隨機分派、單臂(single-arm)、公開標籤(open label)之第二期臨床試驗<sup>k</sup>結果，avelumab 顯現出用於轉移性默克細胞癌治療具臨床意義之客觀反應率、可處理之不良事件表現、維持病人生活品質等結果，填補目前臨床之醫療迫切需求(unmet medical need)，同意“有條件給付”avelumab。即此項建議僅在成本效益值改善至可接受範圍始成立<sup>l</sup>。

Avelumab 僅給付用於身體狀況良好、先前曾經接受過化療處置之成年轉移性默克細胞癌病人。如果病人接受治療後確認達到完全緩解(complete response)，

<sup>k</sup> 指 JAVELIN Merkel 200 Part A 試驗。

<sup>l</sup> 成本效益評估在療效部分，主要不確定性源自於缺乏穩健的直接或間接比較結果可以參考。其次，尚有長期療效、安全性、生活品質等數據需要進一步蒐集。

則可以再持續治療最多 12 個月。

## (二)PBAC (澳洲) [9]

2018 年 12 月 27 日，在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑，鍵入關鍵字“avelumab”，共搜尋到一筆資料，為今年七月間之給付審議會議報告[9]。

Avelumab 在 2018 年元月 3 日獲得澳洲上市許可適應症，用於成人或年齡 12 歲以上之孩童轉移性默克細胞癌病人。

基於臨床實證資料尚無直接比較研究結果可以參考，在療效部分 PBAC 委員會所審議者，為廠商提供之間接比較分析結果<sup>m</sup>。

最終，基於與化療相比，avelumab 療法可以改善部分病人之客觀反應率、無疾病惡化存活時間(progression free survival, PFS)、整體存活時間(overall survival, OS)，且在設定風險分攤方案情況下，委員會同意給付 avelumab 用於轉移性(第IV期)默克細胞癌病人治療<sup>n</sup>。惟首次療程(initial treatment)可重複申請八次、每次最多給付六個單位(units)，後續療程(continuing treatment)可重複申請 11 次、每次最多給付六個單位。

## (三)NICE (英國) [10, 11]

2018 年 12 月 27 日，在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“avelumab”，共得到九筆資料。其中，與本案相關者為今年四月間公告之醫療科技評估報告(TA517)[10]。

Avelumab 在英國獲得的上市許可適應症為「治療轉移性默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)之成年病人」。

NICE 委員會所參考者，包含廠商的送審資料、實證資料審閱小組(ERG)對送審資料的評值、病人代表意見、醫學專家意見等。在療效部分，廠商進行一項間接比較分析，所援引的資料與澳洲廠商所引用者相同。

<sup>m</sup> 此間接比較(naïve indirect comparison)所引用之文獻包含 JAVELIN Merkel 試驗(part A & B)，與兩項分析默克細胞癌病人使用化療之回溯性研究(Obs001 & Iyer 2016)，納入總病人數為 181 人。研議範圍包含默克細胞癌之第一線與第二線治療，比較品為三項化療組合(cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine)、(carboplatin+etoposide)與(cisplatin+etoposide)。廠商以成本效果分析(cost-effectiveness analysis)與成本效用分析(cost-utility analysis)兩種方法進行估算。

<sup>n</sup> 雖然委員會所審議的資料中，關於 avelumab 用於第一線治療的數據尚不成熟，然基於病人使用藥品之公平性(equitable access)，委員會仍同意給付 avelumab 用於此群病人。

委員會審議後認為，基於可以獲得的實證資料，與化療相比，avelumab 應可改善病人整體存活時間，惟缺乏直接比較結果，使得此一論述具高度不確定性。此外，臨床試驗收納的病人數少，需進一步蒐集相關資訊再評估。

最終，委員會同意給付 avelumab 用於接受過一項或以上化學治療之轉移性默克細胞癌病人。對於未曾接受過治療的病人，則以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund, CDF)模式暫時給付<sup>o</sup>，且廠商須執行風險分攤方案。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭) [12]

2018年12月27日，在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“avelumab”後，共獲得兩筆資料。其中，與本案相關者，為今年五月間公告之給付審議報告[12]。

在臨床療效部分，委員會所參考的實證資料與澳洲及英國廠商所提供之資料相同。僅有一項於2017年發表之系統性文獻回顧，額外呈現35位轉移性默克細胞癌病人接受化療的分析結果。

經過審議，委員會同意給付 avelumab 用於成年轉移性默克細胞癌治療。

##### 2. 歐洲藥物管理局(EMA) 與美國食品藥物管理局(USFDA)審查資料

在歐洲藥物管理局[3](European Medicines Agency, EMA)與美國食品藥物管理局 [13](U.S. Food and Drug Administration, FDA) 網頁，鍵入關鍵字“avelumab”，共獲得兩份審查報告。針對本案研究藥品 avelumab，目前歐美地區獲得的上市許可適應症內容，與我國食品藥物管理局[6](TFDA)所核准者不盡相同，詳細內容如表四所示。以下將彙整 EMA 與 USFDA 的審查資料，以及我們在電子資料庫搜尋到的相關文獻[4, 11, 14-21]以供參考。

表四、EMA、USFDA、TFDA 核准 Bavencio<sup>®</sup> (avelumab)上市之適應症[3, 6, 13]

機構	適應症
EMA	Bavencio is indicated as monotherapy for the treatment of <u>adult patients</u> with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).
USFDA	Bavencio is a programmed death ligand-1 (PD-L1) blocking antibody

<sup>o</sup> 待兩至三年後，臨床數據更新分析結果，再決定 avelumab 做為默克細胞癌第一線治療是否應納入常規 NHS 給付名單或不再給付。

機構	適應症
	<p>indicated for the treatment of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <u>Adults and pediatric patients</u> 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).</li> <li>◆ Patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) who : <ul style="list-style-type: none"> <li>· Have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy.</li> <li>· Have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.</li> </ul> </li> </ul>
TFDA	適用於治療轉移性默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)之 <u>成年病人</u> 。

Avelumab 用於默克細胞癌治療的樞紐試驗為 JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647/EMR100070-003)，輔助性研究為 Obs 001<sup>p</sup>。這些臨床試驗/研究的試驗/研究設計等資料如表五所示，試驗/研究結果如表六~七所示。

JAVELIN 試驗為一多國多中心<sup>q</sup>、單臂、公開標籤之第二期臨床試驗，主要目的係評估 avelumab 用於默克細胞癌病人的療效與安全性表現。試驗分為 A、B 兩個部分，A 部分主要收納 88 位先前曾接受過至少一線治療的病人，進入試驗時疾病已進展；而 B 部分則納入 39 位未曾接受過治療的病人。

Obs 001 研究為一多國多中心、回溯性之觀察性研究，主要目的係觀察臨床實務上，接受過一線化療的默克細胞癌病人，在疾病進展後，存活時間等指標的情況<sup>r</sup>，做為 JAVELIN 試驗結果的一個對比參考。Obs 001 研究亦分為 A、B 兩個部分，A 部分主要收納 87 位來自於美國 19 個州的病人，包含 20 位先前曾接受過至少一線治療的病人；而 B 部分則納入 66 位來自德國、奧地利、瑞典的 56 個臨床中心的病人，包含 34 位先前曾接受過至少一線治療的病人。

總結來說，作為二線治療，avelumab 使得三成病人的無疾病惡化存活期持續，這個狀況在追蹤六個月時被觀察到並持續至 12 個月。追蹤至 24 個月時，仍有三成病人達到腫瘤完全或部分緩解，整體存活時間(中位數)為 12.6 個月，相較

<sup>p</sup> EMA 進行 avelumab 上市審查所評估者，包含 JAVELINE Merkel 200 試驗以及 Obs 001 研究，USFDA 所審查者則為 JAVELINE 試驗。Avelumab 的澳洲與英國廠商向 PBAC 和 NICE 等機構提出的給付送審資料中，皆額外納入 Iyer 等人在 2016 年發表的回溯性研究[22]，做為相對療效之間接比較基礎。該研究係分析 62 位來自美國單一臨床中心的遠端轉移病人，觀察接受化療後的反應。基於我國廠商未於送審資料中提出相對療效分析，本中心亦無法在 32 個工作天內進行穩健的間接比較分析，故而，此處僅依據 EMA 審查報告之內容，重點摘要 JAVELINE 試驗與 Obs 001 研究內容，並輔以目前最新發表之若干研討會摘要數據以供參考。

<sup>q</sup> 在北美、歐洲、澳洲、亞洲等 35 個臨床試驗中心進行。亞洲部分，參與者為日本的兩個臨床試驗中心的三位病人[3, 23]。

<sup>r</sup> 包含接受一線與二線治療病人的相關指標結果。

於化療病人約五個月的存活時間，表現明顯較佳。作為一線治療時，期中分析結果顯示，追蹤(中位數)5.1 個月時，無疾病惡化存活時間為 9.1 個月，較作為一線治療時為佳<sup>s</sup>。值得注意之處是，雖然 Obs 001 研究中包含 20% 的病人屬於免疫抑制(immunosuppressed)狀態，JAVELIN 試驗中沒有此類病人，但是，經過多種統計分析後顯示，免疫抑制不屬於影響療效結果的因子[11]。統合分析第 I 期與第 II 期試驗之安全性數據(1,738 人)，較常見之不良事件有疲倦、噁心等。雖然嚴重與治療相關不良事件(TEAE)發生比例高(40%/41%)，但是，因而退出試驗比例低(13%/2.3%)。免疫相關不良事件較預期為低(16%/11%)[3]。試驗第六個月的生活品質評估結果，病人明顯感覺接受化療/放療與 avelumab 在生活品質上的差異[19]；追蹤 12 個月後的評估，持續顯示疾病未進展者有較佳的生活品質[15, 18]。

---

<sup>s</sup> JAVELIN 試驗 A 部分病人追蹤至第 6、12 與 18 個月的結果，PFS 中位數皆為 2.7 個月(95%CI 1.4-6.9 個月)；追蹤第 18 個月時，32 位病人的 PFS 範圍 0.03-28.9 個月。

表五、Avelumab 用於轉移性默克細胞癌治療之樞紐試驗與輔助研究彙整表 – 基礎資料[3, 4, 11, 14-16]

試驗/研究名稱	試驗/研究設計	納入病人群	人數
樞紐試驗			
JAVELIN Merkel 200  在美國、奧地利、法國、德國、義大利、西班牙、瑞典、澳洲、日本等國進行	<b>A 部分</b> 單臂、公開標籤之第二期臨床試驗 <u>試驗目的</u> ：療效、安全性、藥物動力學研究 <u>主要指標</u> ：最佳整體療效反應比例(best overall response, BOR；由獨立評估委員會評估) <u>試驗方法</u> ：每位病人每兩週注射一次，每次每公斤體重 10 毫克	<b>A 部分</b> 先前曾經接受過至少一線化學療法治療，目前疾病進展之成年轉移性默克細胞癌病人	<b>A 部分</b> 88 位病人 (亞裔 3 人[3.4%])
	<b>B 部分</b> 單臂、公開標籤之第二期臨床試驗 <u>試驗目的</u> ：療效、安全性、藥物動力學研究 <u>主要指標</u> ：持續反應率(durable response rate, DRR) <u>試驗方法</u> ：每位病人每兩週注射一次，每次每公斤體重 10 毫克	<b>B 部分</b> 先前未曾接受過治療之成年轉移性默克細胞癌病人	<b>B 部分</b> 39 位病人 (亞裔人數不明，85% 為白人、3% 黑人)
主要之輔助研究			
Obs 001  A 部分：在美國進行 B 部分：在歐洲進行	<b>A 部分</b> 回溯性質之觀察性研究，分析臨床實務上轉移性默克細胞癌病人的情況。 <u>研究目的</u> ：評估最佳支持療法之客觀反應率(ORR)、最佳整體療效反應比例、無疾病惡化存活時間(PFS)與整體存活時間(OS)等表現。 <u>主要指標</u> ：最佳整體療效反應比例	<b>A 部分</b> 臨床實務上，所有轉移性默克細胞癌病人	<b>A 部分</b> 第一線化療：67 人 (包含 51 位免疫狀態正常者) 第二線或以上化療：20 位 (包含 14 位免疫狀態正常者)
	<b>B 部分</b> 同上	<b>B 部分</b> 同上	<b>B 部分</b> 第二線或以上化療：34 位 (包含 29 位免疫狀態正常者)

表六、Avelumab 用於轉移性默克細胞癌治療之試驗與研究結果 – 藥物反應率(RR)[3, 4, 9, 10, 14, 16, 17, 20]

試驗/研究	JAVELIN		Obs 001				JAVELIN		Obs 001	
			二線(含)以後病人				一線病人			
	免疫狀態正常者		全體病人		免疫狀態正常者		免疫狀態正常者		全體病人	免疫狀態正常者
	歐美日澳		美國病人	歐洲病人	美國病人	歐洲病人	歐美日澳		美國病人	歐洲病人
試驗/研究時間	追蹤 12 個月	追蹤 24 個月	10 年 <sup>t</sup>	11 年	10 年	11 年	3 個月	6 個月	10 年	11 年
人數	88	88	20	34	14	29	29 <sup>u</sup>	14	67	51
最佳整體療效反應比例 (BOR, 獨立評估委員會審核之結果)										
完全緩解 (n, %)	10 (11.4)	--- <sup>v</sup>	0	0	0	0	4(13.8)	4(28.6)	10 (14.9)	7 (13.7)
部分緩解 (n, %)	19 (21.6)	---	4 (20.0)	3 (8.8)	4 (28.6)	3 (10.3)	14(48.3)	6(42.9)	11 (16.4)	8 (15.7)
腫瘤無變化 (n, %)	9 (10.2)	---	2 (10.0)	3 (8.8)	2 (14.3)	3 (10.3)	3(10.3)	1 (7.1)	1 (1.5)	1 (2.0)
疾病進展 (n, %)	32 (36.4)	---	8 (40.0)	28 (82.4)	5 (35.7)	23 (79.3)	7(24.1)	2(14.3)	31 (46.3)	21 (41.2)
客觀緩解率(ORR, 完全緩解+部分緩解)										
%	33.0	同左	20.0	8.8	28.6	10.3	62.1	71.4	31.3	29.4
(95%CI)	(23.3, 43.8)		(5.7, 43.7)	(1.9, 23.7)	(8.4, 58.1)	(2.2, 27.4)	(42.3,79.3)	(41.9,91.6)	(20.6, 43.8)	(17.5, 43.8)
治療持續反應時間(duration of response, DOR)										
中位數, 月	尚無法估算	尚無法估算	1.7	1.9	同左	同左	---		5.7	6.7
(95%CI)	(18.0, NE)	(範圍 2.8-31.8)	(0.5, 3.0)	(1.3, 2.1)					(2.6, 8.7)	(1.2, 10.5)
持續反應率(DRR)										
6 個月, %	30.7	---	0.0	0.0	0.0	0.0	---	64.5	14.9	15.7
(95%CI)	(20.9, 40.3)		(0.0, 16.8)	(0.0, 10.3)	(0.0, 23.2)	(0.0, 11.9)			(7.4, 25.7)	(7.0, 28.6)

<sup>t</sup> Obs 001 研究 A 部分的數據單純源自美國病人，觀察的期間自 2004 年 11 月 1 日起至 2014 年 9 月 30 日止；B 部分的數據則源自歐洲，觀察期間自 2004 年 11 月 1 日起至 2015 年 9 月 15 日止。

<sup>u</sup> 預計將納入 112 位病人，截至 2016 年 12 月 30 日數據分析切點時間為止，共有 29 位病人的數據被納入分析。

<sup>v</sup> 僅有研討會摘要，尚無細部數據發表。

表七、Avelumab 用於轉移性默克細胞癌治療之試驗與研究結果—無疾病惡化存活時間(PFS)、整體存活時間(OS) [3, 4, 9, 10, 14, 16, 17, 20]

試驗/研究	JAVELIN		Obs 001				JAVELIN		Obs 001	
	二線(含)以後病人						一線病人			
	免疫狀態正常者		全體病人		免疫狀態正常者		免疫狀態正常者		全體病人	免疫狀態正常者
	歐美日澳		美國病人	歐洲病人	美國病人	歐洲病人	歐美日澳		美國病人	歐洲病人
試驗/研究時間	追蹤 12 個月	追蹤 24 個月	10 年 <sup>w</sup>	11 年	10 年	11 年	3 個月	6 個月	10 年	11 年
人數	88	88	20	34	14	29	29 <sup>x</sup>	14	67	51
無疾病惡化存活時間(PFS)										
中位數,月,(95%CI)	2.7 (1.4, 6.9)	同左	2.1 (1.0, 3.2)	3.0 (2.6, 3.1)	2.2 (1.2, 3.5)	3.0 (2.5, 3.2)	N=39, 9.1 (1.9- NE)		4.6 (3.0, 7.0)	4.6 (2.8, 7.7)
6 個月, %, (95%CI)	42 (31, 53)	40 (29, 50)	0	2.9 (0.2, 13.0)	0	3.4 (0.3, 14.9)	N=39, 52.0(31.0,69.0)		44.8 (32.7, 56.2)	47.1 (33.0, 59.9)
12 個月, %, (95%CI)	30 (21, 41)	29 (19, 39)	0	0	0	0	試驗進行中		21.8 (12.7, 32.4)	24.8 (13.8, 37.4)
15 個月, %, (95%CI)	30 (21, 41)	29 (19, 39)	---	---	---	---	試驗進行中		---	---
24 個月, %, (95%CI)	---	26 (16, 36)	---	---	---	---	試驗進行中		---	---
整體存活時間(OS)										
中位數,月,(95%CI)	12.9 (7.5, NE)	12.6 (7.5, 17.1)	4.4 (2.2, 6.2)	5.3 (4.3, 5.8)	4.3 (2.1, 6.2)	5.3 (4.3, 6.0)	尚無相關數據發表		10.2 (7.4, 15.2)	10.5 (7.2, 15.2)
6 個月, %, (95%CI)	70 (59, 78)	同左	30.2 (11.6, 51.4)	26.4 (13.1, 41.8)	26.8 (7.3, 51.5)	27.5 (13.0, 44.2)	尚無相關數據發表		70.1 (57.5, 79.5)	66.7 (52.0, 77.8)
12 個月, %, (95%CI)	52 (41, 62)	50 (39, 60)	0	0	0	0	---		44.0 (31.5, 55.8)	45.3 (31.0, 58.6)
15 個月, %, (95%CI)	44 (32, 54)	43 (32, 53)	---	---	---	---	---		---	---
18 個月, %, (95%CI)	---	39 (29, 49)	---	---	---	---	---		---	---
24 個月, %, (95%CI)	---	36 (26, 46)	---	---	---	---	---		---	---

<sup>w</sup> Obs 001 研究 A 部分的數據單純源自美國病人，觀察的期間自 2004 年 11 月 1 日起至 2014 年 9 月 30 日止；B 部分的數據則源自歐洲，觀察期間自 2004 年 11 月 1 日起至 2015 年 9 月 15 日止。

<sup>x</sup> 預計將納入 112 位病人，截至 2016 年 12 月 30 日數據分析切點時間為止，共有 29 位病人的數據被納入分析。



### 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：

<b>Population</b>	納入條件：轉移性默克細胞癌之成年病人 <sup>y</sup> 排除條件：不屬於轉移性的默克細胞癌的病人
<b>Intervention</b>	avelumab
<b>Comparator</b>	未設定
<b>Outcome</b>	未設定
<b>Study design</b>	(1) 臨床試驗類文獻 (2) 系統性文獻回顧/統合分析類文獻

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 1 月 7 日，以（avelumab）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“avelumab”與“merkel-cell carcinoma”後，共得到 15 筆臨床試驗類(trials)文獻。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩篇[19, 21]研討會摘要與本案相關。所排除者，包含研究族群為非小細胞肺癌的病人、治療默克細胞癌相關的研究發展文獻、與經濟分析相關的研究等。

##### B. PubMed

<sup>y</sup> 包含淋巴結或局部轉移以及遠端轉移之默克細胞癌病人。同時也包含接受第一線與後線治療的病人。

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“avelumab”與“merkel-cell carcinoma”後，共得到 50 筆資料。若進一步設定研究對象為人類，則得到 18 筆資料。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩篇[4, 15]臨床試驗類文獻與本案相關。所排除者，包含與 Cochrane Library 搜尋結果重複者、研究族群為非小細胞肺癌的病人、治療默克細胞癌相關的研究發展文獻、默克細胞癌簡介等。

### C. EMBASE

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字“avelumab”與“merkel-cell carcinoma”後，共得到 158 筆資料。如果進一步設定搜尋範圍至研究對象為人類、以英文發表於，則搜尋到 156 筆資料。其中，包含七篇統合分析/系統性文獻回顧類文獻，與 28 篇隨機分派對照/對照試驗。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩篇[14, 16]臨床試驗類文獻以及六篇[17, 18, 20, 24-26]研討會摘要與本案相關。所排除者，包含與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複者、藥物動力學研究、pembrolizumab 用於默克細胞癌治療的研究、研究族群為非小細胞肺癌的病人、評估方法學類文獻<sup>z</sup>等。

### D. 電子資料庫搜尋總結

針對 avelumab 用於「轉移性默克細胞癌」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“avelumab”與“merkel-cell carcinoma”為關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧/統合分析或臨床試驗類文獻，共獲得 68 筆資料與本案相關。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有四篇臨床試驗類文獻、八篇研討會摘要與本案相關<sup>aa</sup>，被納入進一步彙整。基於快速系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，解讀以下結論時宜謹慎。

納入彙整之四篇臨床試驗類文獻，分別發表於 2016-2018 年間，皆由廠商支持完成；八篇研討會摘要則發表於 2017-2018 年間。這 12 篇文獻/研討會摘要中，有九篇與 avelumab 之樞紐試驗相關，已於第(四)章節與 EMA/USFDA 之審查資料合併彙整，此處將予以略過。剩下三篇研討會摘要，主要呈現兩項要點：

- (a) 一項在澳洲進行的恩慈計畫[24](expanded access program, EAP；NCT03089658)，收納在接受化療時/化療後疾病進展之第四期默克細胞

<sup>z</sup> 如評估罕見疾病的治療效益/風險的研究、評估默克細胞癌病人生活品質的方法學研究、

<sup>aa</sup> 基於 avelumab 之樞紐試驗(JAVELIN)為一單臂、公開標籤、88 人之第二期臨床試驗，樣本數少，試驗 B 部分(做為第一線治療)仍在進行中，可以獲得的數據尚不完整，所以，進行文獻篩選時，並未排除研討會摘要，以期能提供更全面的實證資料以供參考。

癌病人。與樞紐試驗收納病人的不同之處，在於這些病人中有身體情況較差(ECOG $\geq$ 2)、具腦部轉移灶、處於免疫抑制狀態者。所有病人皆給予每兩週一次之 avelumab 治療三個月。

49 位病人的年齡(中位數)為 77 歲(範圍 45-95 歲)、66.7% 為男性。其中 34 位病人治療超過三個月，客觀反應率為 23.5%，包含四位(11.8%)達到腫瘤完全緩解、四位(11.8%)達到部分緩解<sup>bb</sup>。自治療開始至出現反應的時間(中位數)為 49 天(範圍 28-140 天)。沒有特別的安全性議題呈報。

(b) 兩項[25, 26]研究針對 JAVELIN 樞紐試驗 A 部分<sup>cc</sup>數據進行分析。研究結果顯示，病灶大小與病人生活品質相關，並確認默克細胞癌病人接受 avelumab 治療後的客觀反應率表現與其整體存活時間的關係。

#### 4. ClinicalTrial.gov 搜尋結果

2018 年 1 月 10 日在 ClinicalTrial.gov 網頁[23]，鍵入關鍵字“merkel cell carcinoma”並設定試驗處於招募受試者階段(recruiting)或進行中者(active, not recruiting)，共獲得 35 筆資料。

經過逐筆資料閱讀我們瞭解到，正在試驗中且用於轉移性默克細胞癌的藥品有 pembrolizumab、cabozantinib、(nivolumab+ipilimumab±放療)等，以及其他數項新成分新藥。

#### (五)建議者提供之資料

建議者自評 BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab)為突破創新新藥，惟送審資料第九節「證明 Bavencio 為突破創新新藥之療效顯著性」段落，除未以系統性文獻回顧的方法學進行文獻搜尋外，僅以不到兩頁的篇幅，描述 avelumab 已在多個國家取得藥品上市許可、被 USFDA 與 EMA 視為突破性新藥，以簡略文字描述一篇分析化療藥品用於默克細胞癌的系統性文獻回顧結果、以及 JAVELIN Merkel 200 試驗的結果；引用已發表文獻共三篇。

整體而言，送審資料內容說明大致清楚，惟引用的實證資料並非以系統性文獻搜尋方法學獲得，我們無法確認被納入之文獻，是否足以代表目前可以獲得的所有實證資料用以支持建議者論述。

<sup>bb</sup> 有 18 位(52.9%)病人的數據未呈現或未評估。四位部分緩解病人中，包含一位 HIV 陽性病人。

<sup>cc</sup> 即以 avelumab 做為二線治療藥物。

## 四、療效評估結論

### 1. 療效參考品

在綜合考量 avelumab 之 ATC 碼、國際最新治療指引建議、我國健保給付規定，以及目前可以獲得的實證資料，本案較合適的療效參考品應為化學治療(包含單方或合併使用)。

### 2. 相對療效與相對安全性

根據本中心之快速文獻搜尋結果，目前，查無與本案相關之直接比較研究；間接比較部分，僅有澳洲與英國之給付審議報告或廠商送審資料可以參考。

Avelumab 用於默克細胞癌治療的樞紐試驗為 JAVELIN Merkel 200，輔助性研究為 Obs 001。這些臨床試驗/研究的試驗/研究設計等資料如表五所示，試驗/研究結果如表六~七所示。

JAVELIN 試驗為一多國多中心、單臂、公開標籤之第二期臨床試驗，主要目的係評估 avelumab 用於默克細胞癌病人的療效與安全性表現。試驗分為 A、B 兩個部分，A 部分主要收納 88 位先前曾接受過至少一線治療的病人，進入試驗時疾病已進展；而 B 部分則納入 39 位未曾接受過治療的病人。

Obs 001 研究為一多國多中心、回溯性之觀察性研究，主要目的係觀察臨床實務上，接受過一線化療的默克細胞癌病人，在疾病進展後，存活時間等指標的情況，做為 JAVELIN 試驗結果的一個對比參考。Obs 001 研究亦分為 A、B 兩個部分，A 部分主要收納 87 位來自於美國 19 個州的病人，包含 20 位先前曾接受過至少一線治療的病人；而 B 部分則納入 66 位來自德國、奧地利、瑞典的 56 個臨床中心的病人，包含 34 位先前曾接受過至少一線治療的病人。

總結來說，作為二線治療，avelumab 使得三成病人的無疾病惡化存活期持續，這個狀況在追蹤六個月時被觀察到並持續至 12 個月。追蹤至 24 個月時，仍有三成病人達到腫瘤完全或部分緩解，整體存活時間(中位數)為 12.6 個月，相較於化療病人約五個月的存活時間，表現明顯較佳。作為一線治療時，期中分析結果顯示，追蹤(中位數)5.1 個月時，無疾病惡化存活時間為 9.1 個月，較作為一線治療時為佳<sup>dd</sup>。值得注意之處是，雖

<sup>dd</sup> JAVELIN 試驗 A 部分病人追蹤至第 6、12 與 18 個月的結果，PFS 中位數皆為 2.7 個月(95%CI 1.4-6.9 個月)；追蹤第

然 Obs 001 研究中包含 20% 的病人屬於免疫抑制(immunosuppressed)狀態，JAVELIN 試驗中沒有此類病人，但是，經過多種統計分析後顯示，免疫抑制不屬於影響療效結果的因子。統合分析第 I 期與第 II 期試驗之安全性數據(1,738 人)，較常見之不良事件有疲倦、噁心等。雖然嚴重與治療相關不良事件(TEAE)發生比例高(40%/41%)，但是，因而退出試驗比例低(13%/2.3%)。免疫相關不良事件較預期為低(16%/11%)。試驗第六個月的生活品質評估結果，病人明顯感覺接受化療/放療與 avelumab 在生活品質上的差異；追蹤 12 個月後的評估，持續顯示疾病未進展者有較佳的生活品質。

### 3. 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)	2018 年 3 月公告。 建議給付 avelumab 用於身體狀況良好、先前曾經接受過化療處置之成年轉移性默克細胞癌病人。如果病人接受治療後確認達到完全緩解(complete response)，則可以再持續治療最多 12 個月。 此項建議僅在廠商降價使得成本效益值改善至可接受範圍始成立。
PBAC (澳洲)	2018 年 7 月公告。 在廠商同意進行風險分攤方案情況下，委員會建議給付 avelumab 用於轉移性(第IV期)默克細胞癌病人。惟首次療程(initial treatment)可重複申請八次、每次最多給付六個單位(units)，後續療程(continuing treatment)可重複申請 11 次、每次最多給付六個單位。
NICE (英國)	2018 年 4 月公告。 委員會同意給付 avelumab 用於接受過一項或以上化學治療之轉移性默克細胞癌病人。對於未曾接受過治療的病人，則以癌症藥品基金(CDF)模式暫時給付，且廠商須執行風險分攤方案。

### 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

針對 avelumab 用於「轉移性默克細胞癌」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“avelumab”與“merkel-cell carcinoma 為關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧/統合分析或臨床試驗類文獻，共獲得 68 筆資料與本案

---

18 個月時，32 位病人的 PFS 範圍 0.03-28.9 個月。

相關。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有四篇臨床試驗類文獻、八篇研討會摘要與本案相關，被納入進一步彙整。基於快速系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，解讀以下結論時宜謹慎。

納入彙整之四篇臨床試驗類文獻，分別發表於 2016-2018 年間，皆由廠商支持完成；八篇研討會摘要則發表於 2017-2018 年間。這 12 篇文獻/研討會摘要中，有九篇與 avelumab 之樞紐試驗相關，已於第(四)章節與 EMA/USFDA 之審查資料合併彙整，此處將予以略過。剩下三篇研討會摘要，主要呈現兩項要點：

- (a) 一項在澳洲進行的恩慈計畫 (expanded access program, EAP ; NCT03089658)，收納在接受化療時/化療後疾病進展之第四期默克細胞癌病人。與樞紐試驗收納病人的不同之處，在於這些病人中有身體情況較差 (ECOG $\geq$ 2)、具腦部轉移灶、處於免疫抑制狀態者。所有病人皆給予每兩週一次之 avelumab 治療三個月。

49 位病人的年齡(中位數)為 77 歲(範圍 45-95 歲)、66.7% 為男性。其中 34 位病人治療超過三個月，客觀反應率為 23.5%，包含四位(11.8%)達到腫瘤完全緩解、四位(11.8%)達到部分緩解。自治療開始至出現反應的時間(中位數)為 49 天(範圍 28-140 天)。沒有特別的安全性議題呈報。

- (b) 兩項研究針對 JAVELIN 樞紐試驗 A 部分數據進行分析。研究結果顯示，病灶大小與病人生活品質相關，並確認默克細胞癌病人接受 avelumab 治療後的客觀反應率表現與其整體存活時間的關係。

## 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 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 2018 年 3 月 2 日及 2018 年 3 月 21 日分別發布最初建議及最終決議兩份報告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月份會議報告公告最終決議。
NICE (英國)	於 2018 年 4 月 11 日公告最終決議。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 5 月 7 日公告最終決議。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無提供與本次申請情境相同之資料

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [8]

加拿大腫瘤藥物共同審查組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 專家審議委員會 (Expert Review Committee, pERC) 於 2018 年 3 月 2 日及 2018 年 3 月 21 日分別發布最初建議及最終決議兩份報告，最終建議 avelumab (以下簡稱為本品) 收載於先前使用過 cytotoxic 化學治療之轉移性默克細胞癌成人患者。

廠商檢附一份成本效用分析，pCODR 的經濟指導小組 EGP (Economic Guidance Panel) 針對廠商所檢附之模型架構、參數設定及其分析結果等相關重要評析分述如下。

模型中廠商使用 Partitioned survival model，比較品為現行化學治療及最佳支持療法（best-supportive care），所納入相關成本參數包含藥費、相關衍生醫療費用、處置不良事件費用、藥物監控費用以及臨終治療費用。臨床療效參數包含整體存活期、無疾病存活期及效用值因缺乏較穩健之直接比較試驗證據而來自兩項回溯型觀察性研究，因此 pCODR 認為其解釋力有限。藥品費用分別包含本品、化療組合 cisplatin + etoposide 以及 carboplatin + etoposide 等統一計算 28 天為一週期之藥品費用，且皆根據仿單建議劑量進行設算，(1)本品 9,275 加幣/28 天；(2) cisplatin + etoposide：837.42 加幣/28 天；(3) carboplatin + etoposide：808.08 加幣/28 天。

成本效益結果分析，委員會參酌廠商及 EGP 之資料，指出本品相對於現行化療或最佳支持療法之遞增成本效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）缺乏直接與間接比較之證據，委員會議注意到許多資料來源源自文獻包含現行化學治療之回溯性觀察性研究、及臨床參數之假設，因此造成本品於臨床效益上大量的不確定性，委員會認為應進一步蒐集有關本品更多的前瞻性臨床資料，降低效益之不確定性，以提升遞增成本效果比估計之精確性。委員會最後亦表示，因前述所提及之限制，ICER 值有可能較 EGP 重新估算後更高，因此認為本品不是一項具成本效益之新醫療科技。

## 2. PBAC（澳洲）[9]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2018 年 7 月份會議報告，公告 avelumab 做為轉移性默克細胞癌成人患者第一線及一線以上之治療，惟廠商出風險分攤協議（risk sharing arrangement）。

廠商提交一份成本效益分析及一份成本效用分析，委員會針對廠商所檢附之模型架構、參數設定及其分析結果等相關重要評析分述如下。

模型中廠商使用 Partitioned survival model 其主要健康狀態有三分別為無惡化存活期、惡化期及死亡期，評估結果呈現包含存活年及經生活品質校正之存活年（quality-adjusted life years, QALY），分析時間設定為 7 年，週期長度為每 7 天一個週期，分析比較品為現行化學治療組合包括 cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine，cisplatin + etoposide 以及 carboplatin + etoposide 等，根據前述委員會認同廠商之初步分析架構及設定。

在相關臨床效益參數部分，如使用本品或現行化療之整體存活期、無疾病存活期以及其治療時間，因試驗 JAVELIN 為一個 naïve indirect comparison 且



樣本數較小追蹤時間亦較短，廠商在模型中多利用外推的方式獲得相關參數，而非直接利用試驗中 Kaplan-Meier 之結果，如此可能造成後續計算之偏誤。在不良事件發生機率也因缺乏本品和現行化療之安全性比較因此隱含不確定性。效益值部分在健康狀態為復發時廠商假設與臨終照顧相同，而因其樣本數較少且臨終照顧應歸屬為復發後之健康狀態，因此委員會認為有高估的疑慮。而在不良事件的負效益部分委員會認為因缺乏文獻比對而具不確定性。

在成本相關參數中，有關最佳支持療法及相關後續治療費用並無被納入模型當中，使用本品之患者因整體存活之改善預估會有較多相關衍生之醫療費用，Pre-Sub-Committee-Response (PSCR) 提到若包含最佳支持療法及相關後續治療費用於使用本品之患者，可能會有重複計算費用之情形。ESC (economics sub-committee) 在醫療資源使用假設部分提到，在復發後之相關醫療行為如每兩個治療週期之診所回診、每年 1-2 次的放射治療是無法反映復發患者在澳洲之臨床行為會有低估之情形。

效用參數部分，因廠商並未提供相關病患資料以及相關程式碼因此此部分無法驗證其效度，而參數來源為一 open-label 試驗，及所使用之量測方式為 EQ-5D-5L 未依澳洲之情境進行轉換因此可能會有潛在之偏誤，最後其復發健康狀態之效用值來源為根據單一臨終治療小樣本 (N=20) 之觀察性研究，ESC 認為因其估計為健康狀態為復發後病患之情形，因此設定會有高估效用值之疑慮。

廠商亦針對模型中相關參數進行敏感度分析，經單維敏感度分析 (univariate sensitivity analysis) 模型中治療時間及研究時間兩參數之變動，造成 ICER 值之不確定性較大，進一步根據經濟小組 ESC 對於前述兩數之評析如下，較長的研究時間即病患會得到較多的遞增療效來自本品，可能會使最終結果較傾向使用本品，委員會經參考 ESC 之評析建議在基礎值分析時 5 年的研究時間較 7 年來的恰當。廠商檢附之資料中假設其治療用藥時間不超過無疾病存活期，與現行化療相較<sup>ff</sup>，則 ICER 值約坐落在 45,000 澳幣/QALY 至 75,000 澳幣/QALY 間，若用藥時間超過無疾病存活期則 ICER 值在 45,000 澳幣/QALY 至 75,000 澳幣/QALY 間輕微變動，ESC 提及廠商只在報告中假設最多的用藥時間為 5 年並未解釋其設定原因，因此 ESC 認為此部分不確定性較大，更進一步提出則 ICER 值亦因不同的時間切點選擇而變動，委員會根據臨床專家說明病人約用藥 1-2 年因此委員會認為廠商於此部分之假設有高估臨床使用之情形。

<sup>ff</sup> 報告中提到廠商所使用的比較品是將以下三種化療依澳洲現行使用比例加權放入模型中 1.[cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine]、2.[carboplatin + etoposide]、3.[cisplatin + etoposide]。

### 3. NICE (英國) [10]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2018 年 4 月 11 日公告 avelumab 做為轉移性默克細胞癌成人患者治療之科技評估指引 (Technology appraisal guidance 517)，建議收載於二線或二線以上之使用，另在廠商同意簽訂相關風險分擔評估協議 (Managed Access Agreement) 時同意收載於一線使用於 Cancer Drugs Fund 中。

廠商提交一份經濟評估報告，使用 partitioned survival model 其主要健康狀態假設為無惡化存活期、惡化期及死亡期，其中無惡化存活期及惡化期內鑲三個子健康狀態為死亡時間大於 100 天、死亡時間介於 30 天到 100 天、死亡時間小於 30 天，經濟評論小組 (Economic review group, ERG) 針對模型結構提出評析，認為廠商所提出之模型結構合理且能充分捕捉疾病惡化後之情形。

廠商模型中一線用藥之無惡化存活期及整體存活期，乃源自二線或以上用藥之存活參數利用 spline-based 之方法外推所估計，委員會亦認為其合理，但因試驗 JAVELIN 為一個 naïve indirect comparison 且樣本數較小追蹤時間亦較短，因此 ERG 建議本品第一線之相關存活曲線結果建議應使用 Weibull regression 來進行估算會得到相對較穩固的結果。廠商在模型中因資料之缺乏，在一線及二線利用目前現有化學治療為一替代變數 (proxy variable) 假設其療效等同於最佳支持療法。根據前述因無提出直接比較之證據委員會認為此部分存在潛在不確定性。

廠商在模型中假設約有三分之二的病患在用藥兩年後會停藥，且所有持續追蹤之病人最多用藥五年，臨床醫師表示多數其他疾病之免疫治療亦停藥在開始用藥兩年後，也提到有極少數病患希望在兩年後繼續用藥，ERG 指出廠商此假設可能會低估治療之成本，委員會認同廠商此假設能反映臨床情境，亦同時提及也會將 ERG 所提出之建議一同納入最後決策制定中。在效用值參數中試驗 JAVELIN 蒐集 EQ-5D-5L<sup>gg</sup>以及 FACT-M<sup>hh</sup>兩種問卷並將 EQ-5D-5L<sup>ii</sup>轉換為 EQ-5D-3L，不同子健康狀態對應不同之效用值，委員會注意到其效用值考量不良反應之情形，ERG 指出廠商未與相關文獻比較其模型中所使用之效用值，委員會也提出在部分基礎值中之效用值高於一般英國對應年齡之族群，通案來說委員會

gg EQ-5D-5L 經濟評估中量測效用值方法之一，標準問卷中包含 5 個面向 (five-dimension) 分別為可移動性 (mobility)、自我照顧 (self-care)、日常生活 (usual activities)、疼痛或不適 (pain/discomfort) 及焦慮或沮喪 (anxiety/depression)。每個面向包含 5 種不同程度 (five-level) 的健康狀態 Level 1 為沒問題，Level 5 則為最嚴重。

hh FACT-M 為專門針對黑色素瘤 (melanoma) 病患使用相關癌症治療其病人報告結果中用於量測健康相關品質之問卷。  
ii EQ-5D-3L 經濟評估中量測效用值方法之一，標準問卷中包含 3 個面向 (three-dimension) 分別為可移動性 (mobility)、自我照顧 (self-care)、日常生活 (usual activities)、疼痛或不適 (pain/discomfort) 及焦慮或沮喪 (anxiety/depression)。每個面向包含 3 種不同程度 (three-level) 的健康狀態 Level 1 為沒問題，Level 3 則為最嚴重。

接受廠商所檢送之效用值但亦提及廠商所設定之效用值有較高的情形。

根據廠商所提出之遞增成本效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）之基礎值分析中，ERG 分別針對本品於二線用藥和二線用藥以上比較於最佳支持療法及本品於一線用藥比較現行化療兩種情境有以下之評析：

(1) 本品於二線用藥和二線用藥以上比較於最佳支持療法

經參酌委員會建議加入部分醫療成本約 43 英鎊；並假設有 5% 的病患會使用本品兩年，廠商重新試算出之 ICER 值為 37,846 英鎊/QALY 與 ERG 估計之 ICER 值為 37,629 英鎊/QALY，ERG 認為廠商所估計之 ICER 值合理，但也提出廠商之試算根據具不確定性的臨床參數，最終委員會認為廠商所試算之結果尚可接受。

(2) 本品於一線用藥比較現行化療

經參酌委員會建議加入部分醫療成本約 43 英鎊；校正基礎死亡率；假設有 5% 的病患會使用本品兩年；使用 Weibull regression 估算存活曲線，廠商重新試算出之 ICER 值為 58,315 英鎊/QALY，與 ERG 估計之 ICER 值為 72,033 英鎊/QALY 有略低之情形，ERG 提出以下三點可能原因，(1) 假設有 5% 的病患用藥時間超過兩年可能有低估整體治療成本的情形；(2) 加入之部分醫療成本為 43 英鎊略低於委員會所建議之 100 英鎊；(3) 因缺乏臨床資料導致整體存活期及無病存活期存在高不確定性，委員會參考 ERG 之建議，提出 ICER 值具高度不確定性且希望廠商能再提出更多本品於第一線用藥之相關臨床證據。

廠商亦檢送有關本品於第一線治療相關證據，相關臨床試驗證實本品相較於現行化學治療可顯著改善病患存活情況，委員會經討論後提出由於缺乏更多有關本品於第一線治療之相關證據，不論是廠商或 ERG 所試算之 ICER 值皆有潛在之高度不確定性，需要更多臨床證據來證實本品用於第一線治療之成本效益，再經考量生命延長的臨終治療（life-extending end-of life）準則後，委員會同意於 Cancer Drugs Fund 中將本品用於轉移性默克細胞癌成人患者之第一線用藥。此外相較於現行治療本品用於二線用藥或二線以上用藥至少能延長病患 3 個月之存活期，臨床專家表示在同意本品納入一線治療後鮮少有病患於二線治療使用本品，委員會根據臨終治療（end-of life）準則認為此情境具臨床及成本效益，同意接受相關不確定將本品納入轉移性默克細胞癌成人患者常規使用之二線或二線以上用藥。

#### 4. SMC (蘇格蘭) [12]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2018 年 4 月 6 日發布第 1315/18 號建議報告，建議收載 avelumab 單方治療 (monotherapy) 用於晚期默克細胞癌成人患者之超級孤兒藥品 (ultra-orphan)。

廠商提交一份成本效用分析，比較兩種情境，首先情境一為一線用藥，為本品比較最佳支持治療與現行化學治療；再者情境二為二線用藥或二線以上，為本品比較最佳支持治療，經臨床專家審定，認為廠商其情境假設合理符合臨床狀況。

使用 partitioned survival model 其主要健康狀態假設為無惡化存活期、惡化期及死亡期，分析時間為 40 年，每一週期設定為一週，存活參數來自試驗 JAVELIN Merkel 200，此試驗包含兩個世代，世代 A 為第一線治療失敗者接受本品為第二線治療，世代 B 為接受本品為第一線治療者，情境一由於世代 B 之試驗尚未足夠成熟因此廠商利用風險比 (hazard ratio) 描述其關係並參考臨床專家意見校正。情境二利用世代 A 之結果並利用 spline-based 之方法加以外推其無病存活期及整體存活期，化療以及最佳支持療法則參考真實資料之觀察性研究及已發表之文獻，並利用母數方程式 (parametric function) 配適其觀察性資料，並假設化療以及最佳支持療法之療效為相同。廠商利用母數方程式外推本品之治療期間，並諮詢臨床專家將三分之一的病患治療期間設定為至少 2 年至多 5 年。試驗 JAVELIN Merkel 200 世代 A 中，本品之等級 3 與等級 4 的不良事件約佔 5%，化療之不良事件來自已發表之文獻，不良事件相關之成本及負效用值 (disutility) 皆引用已發表之文獻。

效用值 (utility) 為利用迴歸分析估計試驗 JAVELIN Merkel 200 世代 A 中所蒐集之 EQ-5D-5L 問卷，不同子健康狀態對應不同之效用值，死亡時間大於 100 天、死亡時間介於 30 天到 100 天、死亡時間小於 30 天之效用值分別為 0.77、0.75、0.71。

成本部分納入藥品費用、醫療服務費用、最佳支持療法費用、放療費用、相關不良反應費用及臨終照顧費用，本品藥物費用估計來自試驗 JAVELIN Merkel 200 世代 A 中資料，根據資料其分配使用動差法 (moment analysis) 來進行估算化療藥費則根據臨床專家建議選取目前較具代表之化療組合各占比 50%，且最多使用 6 個週期，分別為化療組合 cisplatin+etoposide 及 carboplatin+etoposide。

廠商之基礎值分析中分為兩個情境，其一情境一本品為一線用藥，當比較品為最佳支持治療時 ICER 值為 44,218 英鎊/QALY，而當比較品為現行化學治療時 ICER 值為 47,200 英鎊/QALY，其中之差異源於使用本品之病患在死亡時間大於 100 天之子健康狀態有略高的健康生活品質 (health-related quality of life)。再者情境二本品為二線用藥或二線以上用藥，比較品為最佳

支持治療時 ICER 值為 37,702 英鎊/QALY。

廠商亦針對參數進行一系列敏感度分析，包含調整外推整體存活期方法、變動分析時間、使用本品治療之不同時間切點等。

廠商所執行之情境分析（scenario analysis）及敏感度分析（sensitivity analysis），委員會提出以下幾點評析：

- (1) 針對情境一本品為一線用藥，模型中所使用之療效參數受限源於試驗 JAVELIN Merkel 200 之外推估計，此試驗為一單臂試驗，因此後續估算 ICER 值時對於整體存活期及治療時間之變動較為敏感造成較大之不確定性。在處理不確定性時廠商利用試驗 JAVELIN Merkel 200 世代 B 中之風險比（hazard ratio）來取代無病存活期，此結果在比較品為現行化療時其 ICER 值為 62,845 英鎊/QALY，廠商並無提交比較品為最佳支持療法時之結果，此結論也再次說明其成本效益分析結果，於療效參數部分存在不確定性。
- (2) 使用本品之治療時間長度，不論是 2 年或 5 年，主要之影響為邊際成本之大小，對於外推治療效果的估計無顯著影響，若移除治療時間長度此變數，則 ICER 值則攀升約 1.5 倍。
- (3) 效用值之設定，源於觀察型資料中之 EQ-5D-5L 問卷，在健康狀態為惡化至死亡階段時給予的效用值，相對於一般晚期癌症有略偏高之情形，委員會認為此情形可能原因為資料中之病患較少接近死亡狀態之病患，因此在敏感度分析中變動此參數時，對 ICER 值得也較大。
- (4) 委員會認為分析時間設定為 40 年可能有較長之疑慮，較適當的分析時間長度為 20-30 年，廠商的敏感度的分析也能發現，ICER 值對於較短之分析時間如 10 年存在較大之變異性。

## 1. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、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：

<b>Population</b>	納入條件：
-------------------	-------

	Metastatic Merkel Cell Carcinoma
Intervention	Bavencio (avelumab)
Comparator	-
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 12 月 6 日，以 Bavencio (avelumab) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Pubmed、Embase、Cochrane 等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICO 不一致之文獻及無法調閱全文之文獻後，無符合本次建議者申請情境之相關成本效益分析研究。

## 2. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔 [27]

默克細胞癌 (Merkel cell carcinoma, MCC) 為一相當罕見且具高度侵略性之神經內分泌癌 (neuroendocrine Cutaneous)，約三分之一的病患死於此疾病，6-12% 病患經診斷後癌症期別為晚期，默克細胞癌之發生率不同地區間存在著一些差異，以澳洲發生率較高約每十萬人 1.6 人，美國約每十萬人 0.79 人、歐洲地區約每十萬人 0.13 人，且此疾病之五年存活率相當低，只有 0%-18%，默克細胞癌相關之五年死亡率約介於 33%-46%。相關危險因子及高風險族群如男性、年長者、紫外線的暴露、白種人、默克細胞瘤病毒 (Merkel cell polyomavirus, MCPyV)、器官移植、HIV、慢性淋巴性白血病、先前有其他癌症者及免疫抑制劑藥物之使用等。然而，本案藥品適應症默克細胞癌，亦包含癌登年報中其他癌別，組織型

態屬非惡性黑色素瘤之個案，國內目前包含默克細胞癌之流行病學研究有限，多為case report/study缺乏整體疾病負擔之相關研究文獻。

## (二)核價參考品之建議

Bavencio (avelumab) 的藥物治療分類為抗腫瘤免疫調節類藥物中的單株抗體藥物；ATC 分類碼為 L01XC31[5]，屬 Monoclonal antibodies/OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS/ANTINEOPLASTIC AGENTS/ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS 類別，經衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證網頁及中央健康保險署「健保用藥品項查詢」網頁查詢，在國內未有ATC分類同屬L01XC31之其他成份取得上市許可證。又以「默克細胞癌」、「默克細胞瘤」作為適應症查詢亦無查詢相關藥品已給付用於默克細胞癌之治療。

綜合上述，本報告認為本品無合適之核價參考品。

## (三)財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，若依建議者建議給付條件收載本品，則晚期默克細胞癌治療之新給付情境，其五年內的財務影響主要來自兩個因素：1.適用本品建議給付條件之人數及用量；2.患者之用藥時間。基於上述情境，建議者估計本品收載使用於晚期默克細胞癌的前五年內，在目標病人群的市占率由第一年60%至第五年95%，所帶來之財務影響約在4千8百萬元至8千7百萬元。

建議者採用的主要假設及理由分列如下：

1. 臨床地位，由於晚期默克細胞癌目前無其他積極之治療新方法，因此在建議者所建議之給付條件下本品作為晚期默克細胞癌之第一線藥物，對於健保署而言是為新增關係。
2. 晚期默克細胞癌病人數，建議者採用以下幾個步驟所估計而得，(1)以國家發展委員會所公布之「中華民國 107 年至 154 年人口推計」報告，從中取得 2019 至 2023 年我國總人口數中推估之估計值；(2)依性別分類及以五歲為一區間合併整理國發會之人口中推估報告；(3)引用相關已發表之文獻推估各性別與年齡分層(五歲為一區間)之默克細胞癌發生率，推估後估計逐年適用 Bavencio (avelumab) 的病人約 35 人至 41 人。
3. 其中 Bavencio (avelumab) 的年度藥費依健保建議價試算，假設患者平均體重為 65 公斤，建議劑量為每兩周 10mg/kg，計算出患者每月需使用 7 小瓶

本品，並根據已發表之臨床試驗文獻假設平均療程為 9.1 個月，市占率由第一年 60% 至第五年 95%，且假設接受本品與沒有接受治療之病患藥費以外之費用相同，計算出年度藥費亦即本品經收載後所帶來之財務影響約為 4 千 8 百萬元至 8 千 7 百萬元。

4. 並針對參數進行單維敏感度分析，(1)患者體重，因默克細胞癌多數病人為老年人，使用平均體重 65 公斤作為基礎值分析，並加減 15 公斤進行敏感度分析，低推估患者體重之五年內財務影響約為 3 千 4 百萬至 6 千 2 百萬元，高推估患者體重之五年內財務影響約為 5 千 5 百萬至 1 億元；(2)患者用藥時間，根據試驗 JAVELIN Merkel 200 part B 之無病存活期中位數 9.1 個月作為基礎值分析，並利用 global expanded access program 中之資料將患者用藥時間下限值設為 6.4 個月，上限值則假設患者無惡化存活一年用藥 12 個月，低推估患者用藥時間之五年內財務影響約為 3 千 4 百萬元至 6 千 1 百萬元，高推估患者用藥時間之五年內財務影響約為 6 千 4 百萬元至 1 億 1 千萬元；(3)患者個數，根據前述之推估方式基礎值分析中第一年至第五年患者約 35 人至 41 人，並利用增加 20% 為上限減少 50% 為下限進行敏感度分析，低推估患者個數時間之五年內財務影響約為 2 千 4 百萬元至 4 千 4 百萬元，高推估患者個數之五年內財務影響約為 5 千 8 百萬元至 1 億元。

查驗中心針對建議者所做的財務影響評估分析評論如下：

1. 建議者財務影響分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，並檢附電子檔有助於驗證工作進行。
2. 臨床地位：本報告同意建議者所述。
3. 默克細胞癌於台灣之發生率，再經查驗中心搜尋學術資料庫後，截至 2018 年 12 月 19 日並多數台灣及亞洲國家如中國、日本、韓國等，所發表之研究多屬 case report/study，並無相關疾病發生率之統計數據，因此查驗中心人數推估採以下幾個步驟而得(1)以國家發展委員會所公布之「中華民國 107 年至 154 年人口推計」報告，從中取得 2020 至 2024 年我國總人口數中推估之估計值；(2)依性別分類及以五歲為一區間合併整理國發會之人口中推估報告；(3)參考建議者所提供國外文獻性別及年齡分層之默克細胞癌發生率(4)經諮詢臨床醫師，診斷期別為轉移 (Metastasis) 約占全期別 50%，推估逐年適用 Bavencio (avelumab) 的病人約 18 人至 24 人。
4. Bavencio (avelumab) 的年度藥費之計算，查驗中心經參考衛生福利部統計處之「居民體位及肥胖症狀-身高、體重、身體質量指數」及「台灣各地區層 19-64 歲成人身高、體重、BMI 平均值」兩份公開統計資料[28,29]，同意建議者所假設患者平均體重為 65 公斤。再根據其仿單之建議劑量為每兩周



10mg/kg，並假設不開瓶共用且仿單於藥物特性中提及就微生物方面的考量，藥品一旦開封應立即稀釋用於注射，計算出每次療程（每兩周）患者須使用 4 小瓶本品，即每月患者須使用 8 小瓶本品，亦參考已發表之臨床試驗文獻假設平均療程為 9.1 個月，並依建議者未來五年之市占率假設，計算出年度藥費亦即本品經收載後所帶來之財務影響約為 2 千 8 百萬元至 6 千 1 百萬元。

5. 查驗中心經前述所提之校正後，並參考建議者所提供重要參數之變動幅度，重新進行單維敏感度分析，其結果彙整如下表：

		2020 年	2024 年
病人數 <sup>jj</sup>	高推估	約 3 千 4 百萬元	約 7 千 3 百萬元
	低推估	約 1 千 4 百萬元	約 3 千萬元
用藥時間 <sup>kk</sup>	高推估	約 3 千 7 百萬元	約 8 千萬元
	低推估	約 2 千萬元	約 4 千 3 百萬元
體重 <sup>ll</sup>	高推估	約 2 千 8 百萬元	約 6 千 1 百萬元
	低推估	約 2 千 1 百萬元	約 4 千 6 百萬元

## 七、經濟評估結論

### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議及經濟考量

針對本案申請 Bavencio (avelumab) 收載用於成年轉移性默克細胞癌：加拿大 CADTH 限用於先前接受過 cytotoxic 化學治療之患者，英國 NICE 在廠商同意簽屬風險分擔評估協議時暫時收載至 Cancer Drugs Fund 中以蒐集更多有關一線用藥資訊，澳洲 PBAC 亦在廠商同意簽屬風險分擔協議時方收載本品，並進一步限制本品於不同線使用之用藥時間，蘇格蘭 SMC 亦同意收載本品為超級孤兒藥品。

而主要參考之醫療科技評估組織提及廠商所檢附之經濟評估模型中，療效相關參數因缺乏穩健的直接或間接比較證據，導致分析結果產生高度不確定性，因此皆要求廠商提出相關風險分擔協議或價格協議以改善本品之成本效益。

<sup>jj</sup> 敏感度分析：高推估為增加 20% 患者人數，低推估為減少 50% 患者人數。

<sup>kk</sup> 敏感度分析：高推估為參照建議者之假設用藥時間為期一年，低推估為根據建議者提供之 global expanded access program 之資料，假設用藥時間為 6.4 個月。

<sup>ll</sup> 敏感度分析：高推估假設患者體重為 80 公斤，低推估假設患者體重為 50 公斤。

## 2. 我國決策情境相關經濟證據

- (1) 查驗中心經搜尋學術資料庫未查獲依國內、外政策情境執行相關之成本效果分析或成本分析。
- (2) 財務影響部分，建議者預估其五年內的財務影響約由第一年4千8百萬元至第五年8千7百萬元。查驗中心與建議者財務影響之差異源於兩個部分首先預估使用本品人數，經諮詢臨床醫師校正診斷期別為轉移（Metastasis）約占全期別50%，再者年度藥費，校正不開瓶共用且藥品一旦開封應立即稀釋用於注射，預估其五年內的財務影響約為2千8百萬元至6千1百萬元。
- (3) 敏感度分析：本報告以轉移期別佔全期別比例、患者用藥時間、患者體重等三個因素進行敏感度分析，得出的結果為第一年財務影響約為1千4百萬元至3千7百萬元間，第五年財務影響約為3千萬元至8千萬元間。

## 參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Merkel Cell Carcinoma (version 1. 2019). National Comprehensive Cancer Network.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf). Published 2018. Accessed Janary 07th 2019.
2. Amaral T, Leiter U, Garbe C. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(4): 517-532.
3. Assessment report - avelumab. European Medicines Agency.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf). Published 2017. Accessed Dec. 27th 2018.
4. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1374-1385.
5. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2019. Accessed Jan. 08th 2019.
6. 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.  
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001085>. Accessed Dec. 27th 2018.
7. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2019. Accessed Jan. 11th, 2019.
8. Common Drug Review - Avelumab (Bavencio). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_avelumab\\_bavencio\\_mcc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_avelumab_bavencio_mcc_fn_rec.pdf). Published 2018. Accessed Dec. 27th 2018.
9. Public Summary Document - avelumab The Pharmaceutical Benefits Scheme, Australian Government Department of Health.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/avelumab-psd-july-2018.pdf>. Published 2018. Accessed Dec. 27th 2018.
10. Avelumab for treating metastatic Merkel cell carcinoma [TA517]. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/resources/avelumab-for-treating-metastatic-merkel-cell-carcinoma-pdf-82606785046981>. Published 2018. Accessed

Dec. 27th 2018.

11. NICE Committee Papers - Avelumab for treating metastatic merkel cell carcinoma [ID1102]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/documents/committee-papers>. Published 2018. Accessed Jan. 07th 2019.
12. SMC Advice - avelumab (Bavencio). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3410/avelumab-bavencio-final-april-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed Dec. 27th 2018.
13. US FDA Label - avelumab (BAVENCIO). U.S. Food & Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761049s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761049s003lbl.pdf). Published 2017. Accessed Dec. 27th 2018.
14. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1).
15. Kaufman HL, Hunger M, Hennessy M, Schlichting M, Bharmal M. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2018; 14(3): 255-266.
16. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(9): e180077.
17. Sandhu S., Nghiem P., Bhatia S., et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2018; 14(Supplement 3): 52-53.
18. Bharmal M., Williams P., Hennessy M., et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients (Pts) with Merkel cell carcinoma (MCC) receiving avelumab. *Annals of Oncology* 2017; 28(Supplement 11): xi23.
19. Kaufman H, Kraemer M, Dias Barbosa C, Lambert J, Mahnke L, Bharmal M. Patient perspectives on merkel cell carcinoma (MCC) and its treatment with a novel agent (avelumab): findings from in-depth qualitative patient interviews. *Value in health* 2017; 19(7): A745.
20. D'Angelo S.P., Russell J., Hassel J., et al. Avelumab treatment in chemotherapy-naïve patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC). *Annals of Oncology* 2017; 28(Supplement 5): v435-436.
21. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: a JAVELIN pooled analysis of phase 1 and 2 data.

- Journal of clinical oncology* 2017; 35(supplement 1): 15.
22. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2294-2301.
  23. ClinicalTrial.gov. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Published 2019. Accessed Jan. 10th 2019.
  24. Van Hagen T., Sandhu S., Kasturi V., et al. Avelumab treatment of Australian patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from an expanded access program(EAP). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2018; 14(Supplement 7): 173-174.
  25. D'Angelo S.P., Hunger M., Schlichting M., Hennessy M.G., Bharmal M. Association between objective responses (OR) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(5): supplement 1.
  26. Kaufman H., Mahnke L., Von Heydebreck A., Bharmal M. Association between tumour lesion size and health-related quality of life outcomes in patients with metastatic merkel cell carcinoma treated with avelumab. *Value in Health* 2017; 20(9): A455.
  27. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European journal of cancer* 2017; 71: 53-69.
  28. 居民體位及肥胖症狀-身高、體重、身體質量指數. 衛生福利部統計處. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-1720-7365-113.html>. Accessed December 15, 2018.
  29. 台灣各地區層 19-64 歲成人身高、體重、BMI 平均值. 衛生福利部統計處. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-1720-7366-113.html>. Accessed December 15, 2018.

## 附錄

附錄表一、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2019	20190107	#1 avelumab	88
		#2 #1 and merkel-cell carcinoma	15
PubMed 1950-2019	20190107	("avelumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[All Fields]) AND ("carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))	50
		("avelumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[All Fields]) AND ("carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	18
Embase 1950-2019	20190107	#1 'merkel cell carcinoma'/exp AND 'avelumab'/exp	158
		#2 'merkel cell carcinoma'/exp AND 'avelumab'/exp AND [humans]/lim AND [english]/lim	156
		#3 'merkel cell carcinoma'/exp AND 'avelumab'/exp AND [humans]/lim AND [english]/lim AND ((systematic review)/lim OR [meta analysis]/lim)	7
		#4 'merkel cell carcinoma'/exp AND 'avelumab'/exp AND [humans]/lim AND [english]/lim AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	28

附錄表二、經濟文獻資料庫搜尋結果

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.12.6	1	BAVENCIO	190	
		2	Avelumab	190	
		3	Metastatic Merkel Cell Carcinoma	146	
		4	( Cost-consequence analysis )OR ( cost-benefit analysis ) OR ( cost-effectiveness analysis ) OR ( cost-utility analysis ) OR ( cost studies )	245,155	
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0	0
Embase	2018.12.6	1	BAVENCIO	992	
		2	Avelumab	1,015	
		3	Metastatic Merkel Cell Carcinoma	1,056	
		4	( Cost-consequence analysis )OR ( cost-benefit analysis ) OR ( cost-effectiveness analysis ) OR ( cost-utility analysis ) OR ( cost studies )	114,464	
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0	0
Cochrane Library	2018.12.6	1	BAVENCIO	0	
		2	Avelumab	91	
		3	Metastatic Merkel Cell Carcinoma	33	
		4	( Cost-consequence analysis )OR ( cost-benefit analysis ) OR	17,195	

			( cost-effectiveness analysis ) OR ( cost-utility analysis ) OR ( cost studies )		
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0	0



# 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：Bavencio 20mg/mL Concentrate for Solution for Infusion

學名：Avelumab

事由：

1. 台灣默克股份有限公司（以下簡稱建議者）建議以抗癌瘤新藥 Bavencio<sup>®</sup> 納入健保給付，並補充提供本案藥品執行國內藥物經濟學研究資料。衛生福利部中央健保署（以下簡稱健保署）於 108 年 7 月 11 日函文委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心），針對建議者提供之國內藥物經濟學研究資料，更新評估報告。
2. 本案經 108 年 4 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議本品納入健保給付，核價方式比照健保已給付之其他免疫檢查點抑制劑。但由於建議者對於目前初核價格與給付條件有異議，因此再次提出不同建議價格。
3. 基於本中心已於 108 年 1 月完成本品之完整醫療科技評估報告，且建議者本次送件並未更改建議給付條件，因此本報告以補充報告格式撰寫。

完成時間：民國 108 年 8 月 22 日

---

### 評估結論

1. 建議者提出一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估本品相較於化學治療或最佳支持療法（best supportive care, BSC），用於二線治療轉移性默克細胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma, mMCC）患者的成本效益。分析結果顯示，使用本品相較於化學治療或 BSC，具有成本效益。本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整，且廠商提供可供驗證之電子檔以利相關參數評估，模型中所採用的假設與參數多有詳細說明且提供文獻來源，有助於瞭解本品在我國情境下的成本效益。惟該份報告仍有部分疑義與限制，可能使分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受限情形，但整體而言，該份報告之資訊參考程度尚稱充分。
2. 建議者本次預估本品納入健保給付後，使用人數約為第一年 21 人至第五年 38 人，年度藥費約為第一年 4,800 萬元至第五年 8,700 萬元，由於本品臨床地位屬於新增關係，年度藥費即財務影響。
3. 本報告對建議者財務影響推估主要疑慮在病人數推估的部分，因健保藥品專家諮詢會議初核本品應用於第二線治療，但建議者本次並未據此調整。因此，本報告根據藥品專家諮詢會議初核之給付規定，重新推估本品納入給付後使用人數約為第一年 5 人至第五年 9 人，年度藥費約為第一年 1,140 萬元至第五年 2,140 萬元，年度藥費即財務影響。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於 2019 年 1 月完成抗癌瘤新藥 Bavencio<sup>®</sup>（avelumab）（以下簡稱本品）用於治療「適用於治療轉移性默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)之成人病人」之醫療科技評估報告乙份，並提交給衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）。本案經 2019 年 4 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議本品納入健保給付，核價方式比照健保已給付之其他免疫檢查點抑制劑。

台灣默克股份有限公司（以下簡稱建議者）對於健保署初核價格與給付條件有異議，於 2019 年 7 月補充提供本品之國內藥物經濟學研究資料，亦提出新的建議價格。因此，健保署再次委請查驗中心進行財務影響評估，以供研議後續事宜參考。

基於查驗中心已於 2019 年 1 月已完成本品之完整醫療科技評估報告，因此本報告以補充報告格式撰寫。

### 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

#### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

##### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，評估本品 Bavencio® (avelumab) 相較於化學治療或最佳支持療法 (best supportive care, BSC) 用於第二線治療(先前化療失敗後疾病惡化)轉移性默克細胞癌 (metastatic Merkel cell carcinoma, mMCC) 患者的成本效用分析 (cost-utility analysis)。模型相關資訊如下表所示：

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	先前已使用過化學治療失敗後，又有疾病惡化之 mMCC
介入策略	以本品進行目標族群的治療
比較策略	分為化學治療以及 BSC，其中化療組合在基礎案例分析假設合併 <u>carboplatin, etoposide</u> 、合併 <u>cisplatin, etoposide</u> 各佔 50%
模型架構	使用 partitioned survival model，參考臨床試驗無惡化與整體存活曲線下面積 (area under curve, AUC)，推估三個疾病狀態的轉移機率，包含非轉移期 (progression-free disease)、惡化疾病 (progressed disease) 以及死亡 (death) 三種狀態，在模型中以 1 星期為 1 個週期
評估期間	以終生為評估期間，模型中設定為 40 年
折現	對成本與效果折現，折現率設定為 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析以及情境敏感度分析

在療效參數部分，建議者主要從已發表的臨床試驗 (JAVELIN 200) [1]，參考包含整體存活期 (overall survival, OS) 以及無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 數據，用以推估在決策模型中各時間點下各疾病狀態的比例。另外，為了將試驗資料外推至試驗期間之後，建議者使用 spline model 以及不同機率分布進行外推，並根據 NICE 技術支持文件所建議的存活分析模型挑選流程 [2]，以尋找與試驗資料最配適的母數分布模型。最終建議者使用 spline model 作為基礎值分析 (base-case analysis) 時 OS 與 PFS 的外推模型。

在效用參數部分，建議者表示經查詢目前無合適模型使用的效用參數，因此

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

藉由臨床試驗 JAVELIN 200 執行期間經由 EQ-5D-5L 問卷收集健康相關生活品質數據，收集時間分別為接受本品治療後 6 週，以及最後一次治療。建議者表示英國與韓國的效用參數均可取得，然而考量健保署觀點此模型採用較低的效用值，也就是英國的效用值。

關於藥品治療成本，本品依仿單劑量與建議價格計算，化學治療則參考三位具 mMCC 治療經驗之腫瘤科臨床醫師對於病人常用化療組合與劑量建議，並依據健保給付價格計算。關於其他醫療成本，處理不良反應事件所需要的醫療費用推估，建議者則是透過 2017 健保醫療統計年報估算[3]，治療過程相關的檢驗與檢查成本，則透過諮詢臨床醫師建議檢查頻率與健保給付價格估算。

在基礎值分析結果顯示，使用本品作為 mMCC 患者之第二線治療，相較於化學治療，其遞增成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為平均每增加一經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 預估會增加約 92 萬元之健保醫療費用；若相較於 BSC，則 ICER 為每 QALY 增加 95 萬元。

在敏感度分析結果顯示，在單因子敏感度分析部分，以使用本品之效用 (utility) 對分析結果最具影響力；在機率敏感度分析部分，建議者進行 2000 次模擬，若以 2017 年台灣人均 GDP 之 1.5 倍作為成本效益閾值 (約 117 萬)，符合成本效益的機率約為 79.3%。

### 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的本土經濟評估報告，本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整，且建議者提供可供驗證之電子檔以利相關參數評估，模型中所採用的假設與參數多有詳細說明且提供文獻來源，有助於瞭解本品在我國情境下的成本效益。惟該份報告仍有部分疑義與限制，可能使分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受限情形。本報告相關評論彙整如後：

- (1) 由於本品現有相對療效證據來自單臂、公開標籤之第二期臨床試驗 (JAVELIN 200)，雖另有一獨立回溯性觀察性研究作為對照組，但並無相關研究進行直接或間接比較，因此在相對療效參數部分證據等級受限，且相關假設具有不確定性。
- (2) 關於其他醫療成本的計算，包含處理不良反應事件的醫療成本以及相關醫療利用，建議者提出不良反應事件參考 2017 健保統計年報，但未說明詳細之估算方法與步驟，而本報告也無法由符合診斷碼就醫人次以及醫療費用推算出建議者之估計值，因此認為相關費用推估正確性仍有待確認。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) 關於研究者與贊助者關係之揭露，建議者並未於正式報告本文或摘要中說明，僅在自評表中提出，本報告認為在可接受範圍，但若於正式報告中揭露將更為恰當。

綜合上述，建議者提出之成本效用分析雖有部分限制，但研究主題與研究設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國情境下本品相較於化學治療或 BSC 用於第二線治療 mMCC 病人的成本效益。

### (二) 財務影響

建議者本次提交之財務影響分析報告，分析架構與預估人數與前次完全相同，僅調整建議價格、使用劑量與使用期間。建議者本次預估本品納入健保給付後，使用人數約為第一年 21 人至第五年 38 人，年度藥費約為第一年 4,800 萬元至第五年 8,700 萬元，由於本品臨床地位屬於新增關係，年度藥費即財務影響。

本報告對建議者財務影響推估主要疑慮在於符合適應症人數推估的部分，因根據 2019 年四月藥品專家諮詢會議初核之給付規定，本品限用於第二線治療，然而建議者本次並未更改人數估算方式，此外，建議者估計的病人數為 MCC，並非 mMCC，兩者均會高估實際符合適應症病人數。

針對上述人數推估的疑慮，本報告重新根據藥品專家諮詢會議初核之給付規定，參考已發表文獻中 mMCC 第一線化療後惡化比例 46.3%[4]，並調整評估年度為 2020 至 2024 年，再以建議者本次提出之建議價格重新估算財務影響，預估在本品納入健保給付後，未來五年使用人數約為第一年 5 人至第五年 9 人，年度藥費約為第一年 1,140 萬元至第五年 2,140 萬元；由於本品臨床地位屬於新增關係，因此年度藥費即財務影響。

另外，由於建議者本次財務影響推估計算架構與前次完全相同，僅調整建議價格與療程劑量，財務影響金額也無明顯異動，且本中心前次報告已有進行細部評論，故本次不再贅述相關內容。

# 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. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1374-1385.
2. Latimer NR. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.
3. 106 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處.  
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-4267-113.html>. Accessed Aug 1, 2019.
4. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2294-2301.