



益伏注射劑 (Yervoy Injection)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

| | | | |
|-----------------|---|----|------------|
| 藥品名稱 | 益伏注射劑 Yervoy Injection | 成分 | ipilimumab |
| 建議者 | 台灣必治妥施貴寶股份有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 台灣必治妥施貴寶股份有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | (1) 單位含量：5mg/mL (2) 包裝規格量：50mg/10mL，200mg/40mL(不申請給付) (3) 劑型：注射劑 | | |
| 主管機關許可適應症 | 治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 患者符合以下所有條件： (1) 無法切除或轉移性黑色素瘤 (2) 曾經接受其他治療方法 | | |
| 建議健保給付條件 | <input checked="" type="checkbox"/> 有 患者符合下列所有條件： (1) 無法切除或轉移性黑色素瘤 (2) 曾經接受過任何治療方法 | | |
| 建議療程 | (1) 一般劑量：靜脈注射方式投予 3mg/kg，每次持續 90 分鐘。 (2) 單一療程：每隔 3 週治療 1 次，總共給予 4 次治療 ^a 。 | | |
| 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 1 類新藥進行收載建議，若審議結果認可 ipilimumab 屬於第 1 類新藥，則 ipilimumab 不需核價參考品。若 ipilimumab 不被認可為第 1 類新藥，考量核價參考品之選取原則之後，查驗中心認為無合適之核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

^a 由於報告完成時尚未收到完整仿單資料，此部份內容係以建議者送審資料為依據。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料來自於一篇由歐洲醫藥品管理局公布之 ipilimumab 樞紐試驗報告。

1. 樞紐試驗 MDX010-20 (study CT-20)：本試驗為一隨機、雙盲、多國多中心第三期臨床試驗，比較 ipilimumab 單方、ipilimumab 合併 gp100 治療以及安慰劑合併 gp100 單方治療，對於 HLA-A*0201 陽性、先前接受過治療且無法切除之第三或第四期黑色素瘤病人的治療效果。試驗收納 676 位 18 歲以上病人以 3:1:1 的比例隨機分派至三組。這些病人先前接受過 IL-2、dacarbazine、temozolomide、fotemustine 和/或 carboplatin 等藥物治療至少一個療程，對一或多項治療藥物有反應。試驗藥物 ipilimumab 每三周給予一次注射，每次每公斤體重 3 毫克，最多給予 4 次。主要療效指標為整體存活期(overall survival, OS)。
2. 結果：ipilimumab 合併 gp100 組的整體存活期中位數則為 10.0 個月(95%CI: 8.48-11.50)，安慰劑合併 gp100 單方治療組的整體存活期中位數為 6.4 個月(95%CI:5.49-8.71)，兩者的死亡風險比值 HR=0.68 (95% CI 0.55 to 0.85)；而 ipilimumab 單方治療組的整體存活期中位數為 10.1 個月(95%CI: 8.02-13.80)，與安慰劑合併 gp100 單方治療組的死亡風險比值 HR=0.66 (95% CI: 0.51 to 0.87)；均達到統計顯著差異。
3. 安全性：接受 ipilimumab 治療組最常見的副作用為胃腸道和皮膚方面的不適。治療相關之嚴重副作用如腹瀉和結腸炎比例，ipilimumab 組為 16.8%、gp100 組為 3.8%、ipilimumab 合併 gp100 組為 12.6%。因治療相關副作用而退出試驗的比例，ipilimumab 組為 9.9%、gp100 組為 3.0%、ipilimumab 合併 gp100 組為 6.8%。治療相關死亡的比例，ipilimumab 組為 3.1%、gp100 組為 1.5%、ipilimumab 合併 gp100 組為 2.1%。

四、 醫療倫理：查無醫療倫理相關之國內資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效果研究可供參考。

六、 財務衝擊：廠商預估每年使用人數約 50-60 人，年度藥物費用介於 1.36 億元至 1.71 億元。查驗中心的敏感度分析結果顯示廠商的分析結果應屬合宜。

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 品 1 | 參考品 2 |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------|-------|
| 商品名 | Yervoy | | |
| 主成分/含量 | Ipilimumab | | |
| 劑型/包裝 | 50 mg/10 mL | | |
| WHO/ATC 碼 | L01XC11 | | |
| 主管機關許可適應症 (依據廠商提供核可通知函) | 治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤 | | |
| 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 (尚未領證，資料來源廠商建議書內容) | 每隔 3 週透過靜脈注射方式投與 3mg/kg，每次持續 90 分鐘。 | | |
| 療程 | 每隔 3 週治療，總共給予四次治療，合計 10 周四次治療。 | | |
| 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： | | |

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 101 年 4 月公告，基於將成本效益比值改善到可以接受的範圍內，委員會同意給付 ipilimumab，給付條件如下： <ul style="list-style-type: none"> ■ 腫瘤無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前接受過至少一次全身性治療，且身體狀況良好(ECOG ≤ 1)。 ■ Ipilimumab 每 3 周給予 1 次，共給予 4 次，每次每公斤體重注射 3 毫克。 ■ 當疾病進展時，如果之前病人至少有 3 個月處於疾病穩定期(stable disease)，或者，之前使用 ipilimumab 時曾達到完全緩解或部分緩解診斷，則此時可能可以考慮給予 ipilimumab 治療。 |
| PBAC (澳洲) | 於民國 101 年 11 月公告，委員會因為瞭解到臨床上目前沒有有效的治療方案可以供病患使用，又基於廠商提供風險分攤方案(risk- share arrangements)，所以建議收載 ipilimumab 作為單方治療，用以治療無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人。 |
| NICE (英國) | 於民國 101 年 12 月公告，只有在廠商同意風險分攤方案(patient access scheme)中給予折讓的情況下，NICE 始建議給付 ipilimumab，用於先前接受過治療的晚期(無法切除或轉移)黑色素瘤病人。 |

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。

【益伏注射劑】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 103 年 4 月 18 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[1-11]

針對本案申請藥品 ipilimumab 之適應症，經以關鍵字“黑色素瘤”或“惡性黑色素癌”網頁搜尋結果，我們僅發現數篇由國內臨床醫事人員發表的文章，查無相關治療指引可供參考。因此，本節將重點摘要美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 以及歐洲腫瘤內科醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 發表的最新治療指引[1, 2]，並輔以國內醫師發表的文獻以供參考。

一般來說，最常見的皮膚癌有三種，分別是發生率最高但惡性度最低的基底細胞癌、發生率及惡性度居中的鱗狀細胞癌，以及發生率最低但惡性度最高的黑色素瘤。黑色素瘤，是所有惡性皮膚癌中最惡毒的一種，較少見但死亡率最高，通常會轉移到其他組織或器官^a而致命[3]。

黑色素瘤的發生率有地域上的分別，地中海國家的每年每十萬人中有 3-5 人，北歐國家則有 12-20 人；而數字仍在持續上升之中[2]。在我國，根據衛生福

^a 例如眼睛(脈絡膜、虹膜、睫狀體)、呼吸道、消化道等器官。

利部最新公布的癌症登記報告[4]顯示，2010年皮膚惡性腫瘤發生個案數佔全部惡性腫瘤發生個案數的3.29%，當年因惡性腫瘤死亡人數佔全部惡性腫瘤死亡人數的0.50%。發生率的排名於男性為第八位、女性為第十位。在當年被初次診斷為皮膚惡性腫瘤的2978人中，腫瘤組織型態屬黑色素瘤有212人，包括125位男性以及87位女性患者。這些黑色素瘤病人中，有81%接受手術治療、15%接受放射線治療、11%接受化學治療、5%接受免疫治療。另一方面，根據陳長齡在2005年發表的研究結果，蒐集台北榮民總醫院過去22年診治過的64個黑色素瘤病例顯示，其中男性46人，女性18人；年齡分布從27到87歲，平均年齡69歲；發生在肢端的黑色素瘤有57例，佔89.1%，與歐美人士的肢端黑色素瘤約佔8%，有明顯的差異。而其中腫瘤有潰瘍的有33例，顯示多屬晚期的黑色素瘤，預後很差[5]。

黑色素瘤源自於黑色素細胞，常見於成人，較少出現於小孩及年輕人[6]。紫外線照射、結構不良痣、遺傳、外傷或不良刺激等因素，均與黑色素瘤的發生有關[11]。臨床表現為不規則外形及不同程度黑色表現。與歐美病人相比，亞洲病人的黑色素瘤較常見於手掌、腳掌、指甲以及指縫，通常被發現時已是末期，不易根治[5]。臨床上判斷黑色素瘤的外觀特徵有五點(ABCDE)要留意。A (Asymmetry)不對稱性：腫瘤長得不勻稱。B (Border)邊緣：不規則或不平滑。C (Color)顏色：不一致，深淺不一。D (Diameter)大小：腫瘤直徑大於六公釐^b。E (Elevation)隆起，另外如有流血、潰瘍、疼痛的情形出現也要立即就醫檢查[5]。

在腫瘤分期部分，根據美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 2010年的分期系統，黑色素瘤的臨床分期可分成第零期到第四期[1]。本案申請藥品 ipilimumab 的治療族群為「無法切除或轉移性黑色素瘤」患者應屬第三期或第四期^c。

早期黑色素瘤的治療以手術切除為主，放射線多用於黑色素瘤轉移到腦或骨骼時的症狀治療，化學治療則用於轉移性黑色素瘤[11]。有時惡性黑色素瘤可以自行消退，因而認為其與免疫功能有關。此外，結合化學和免疫療法的藥物，效果較單一化學藥物更為有效[11]。

第四期黑色素瘤病人的治療選擇大致包括手術治療、放射治療、全身性治療^d(systemic therapy)、參與新藥臨床試驗等[1, 2]。根據美國國家癌症資訊網(NCCN)指引(version 3.2014)，針對無法切除之轉移性黑色素瘤病人的治療建議如下[1]：

^b 根據ESMO指引指出，目前有證據顯示許多原發性黑色素瘤(primary melanomas)的直徑都小於5公釐(5mm)[2]。

^c 根據NCCN的分級標準，黑色素瘤第三期為any T, \geq N1, M0，第四期為any T, any N, M1。T指腫瘤大小，any T代表從腫瘤小於1釐米到大於4釐米都符合此一期別之條件。N指腫瘤侵入淋巴結的情況，N1-3代表腫瘤已侵入1-3個淋巴結，屬局部轉移。M指腫瘤轉移情況，M0代表尚未有腫瘤遠距離轉移的證據，而M1則代表腫瘤已經有遠距離轉移[1]。

^d 全身性療法可能包括化學藥物治療和/或免疫治療。

- (1) 無腦部轉移：
- A. 全身性治療：
- (a) 首選方案：
- Ipilimumab (證據等級 1^e)
 - Vemurafenib (證據等級 1)
 - Dabrafenib (證據等級 1)
 - Dabrafenib + trametinib
 - 加入臨床試驗
 - 高劑量 IL-2
- (b) 其他方案：
- Trametinib (證據等級 1)
 - Imatinib (C-KIT 突變者)
 - Dacarbazine
 - Temozolomide
 - Albumin-bound paclitaxel
 - Dacarbazine- 或 temozolomide- 合併化學治療 (證據等級 2B)
 - Paclitaxel (證據等級 2B^f)
 - Paclitaxel/carboplatin (證據等級 2B)
- B. 加入新藥臨床試驗
- C. 對於有症狀的病人可以考慮姑息性切除(palliative resection)和/或放射性治療。
- D. 最佳支持療法
- (2) 有腦部轉移：
- A. 先考慮立體定位放射手術(stereotactic radiosurgery)和/或放射性治療
- B. 之後可以考慮選擇全身性療法、加入臨床試驗、姑息性切除和/或放射性治療、最佳支持療法等治療。

目前咸認為紫外線是誘導黑色素瘤發生的主要致癌物，有研究顯示預防暴露於紫外線可以降低澳洲人黑色素瘤的發生率[2]。因此，如果觀察自己身上黑痣的變化並注意防曬，應可以降低罹患皮膚癌的機會[2]。除此之外，如果有家族成員罹患黑色素瘤者，其患病風險較高(證據等級 III B^g)，但是，並不需要因此去

^e 根據 NCCN 指引的定義，證據等級 1 代表其結論是依照高等級之實證資料做出的建議，所有 NCCN 代表一致認為該項建議是合宜的。

^f 根據 NCCN 指引的定義，證據等級 2B 代表其結論是依照較低等級之實證資料做出的建議，大部分 NCCN 代表認為該項建議是合宜的。

^g 根據 ESMO 指引的定義，證據等級 III B 代表其結論是依照前瞻性世代研究(prospective cohort studies)結果做出的建議，療效的證據力屬中-強(strong or moderate)，但是臨床效益有限，ESMO 代表的推薦屬一般推薦(generally recommended)，非屬強力推薦(strongly recommended)或不推薦(never recommended)。

進行基因檢測[2]。黑色素瘤病人的預後追蹤頻率以及檢測項目，目前尚未有共識。但是，病人仍應定期回診以盡早發現是否復發或有其他部位的黑色素瘤(secondary melanomas)產生(證據等級ⅢB)。大約有 8% 的黑色素瘤病人在初次診斷後兩年內又發展出其他部位的黑色素瘤(secondary melanomas)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[12-15]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心[12](WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面下，查詢到本案申請藥品 ipilimumab 之 ATC 碼為 L01XC11，屬其他抗腫瘤藥物類(L01X, other antineoplastic agents)之單株抗體(L01XC, monoclonal antibodies)成分。此一分類層級下，共有 15 項不同的藥物成分，經逐一查核，目前已經獲得我國上市許可者共有 rituximab、trastuzumab、cetuximab、bevacizumab、panitumumab、pertuzumab、trastuzumab emtansine、ipilimumab 等 9 項。除本案申請藥品外，其中並無使用於黑色素瘤治療之成分。

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」[13]頁面下，鍵入關鍵字「黑色素瘤、未註銷」，可獲得 4 筆資料，即 melphalan、hydroxyurea、vemurafenib 以及一項 X 光檢驗用藥。如果將關鍵字改為「黑色素癌、未註銷」，可獲得 1 筆資料，即 aldesleukin。如果將關鍵字改為「黑色素腫瘤、未註銷」，可獲得另 1 筆資料，即 dacarbazine。如果將關鍵字改為「黑色素細胞瘤、未註銷」，則獲得 2 筆資料，同為 interferon alpha - 2b。

以下表格所列者，為與本案藥品具有相近治療地位藥品之 ATC 分類碼、藥品許可證查詢、健保是否給付[14]、健保藥品給付規定[15]搜尋結果的綜合整理。

表三 與本案藥品具相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況(黑體字者)

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 健保現行給付條件 |
|------------------------|---|-----|---------------------|
| L01XC11 Ipilimumab | 治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤。 | 注射劑 | 本案申請藥品，建議收載中 |
| L01XE15 Vemurafenib | 用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤。 | 膜衣錠 | 健保未收載 |
| L01XE23 Dabrafenib | 我國尚未上市。 | 膠囊 | 我國尚未上市 |
| L01XX05 Hydroxyurea | 黑色素瘤、抵抗性慢性髓性白血病、復發、轉移或不可開刀之卵巢癌、與輻射線治療併用於除唇外之原發性 | 膠囊劑 | 健保收載一個品項 (500mg) |

| | | | |
|--------------------------------|---|------------|--------------------------------|
| | 頭及頸鱗狀細胞癌之局部控制。 | | |
| L01AA03 Melphalan | 局部惡性黑色素瘤、軟組織肉瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、神經母細胞瘤。 | 錠劑、 注射劑 | 健保收載兩個品項，一為錠劑(2mg)、一為注射劑(50mg) |
| L01AX04 Dacarbazine | 惡性黑色素腫瘤症狀之改善。 | 注射劑 | 健保收載一個品項(200mg) |
| L03AB05 Interferon alfa -2b | 慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎/非 A 非 B 型肝炎、多毛狀細胞白血球過多病、慢性骨髓性白血病、多發性白血病、非何杰金氏淋巴瘤、AIDS 病患之卡波西氏肉瘤、惡性黑色素細胞瘤。 | 注射劑 | 健保收載 9 個品項(規格量不一) |
| L03AC01 Aldesleukin | 治療轉移性腎細胞癌及惡性黑色素癌。 | 注射劑 | 健保收載一個品項(18MIU) |

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|--------------------------------------|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 於 2012 年 4 月公告。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2011 年 7 月以及 2012 年 11 月公告。 |
| NICE (英國) | 於 2012 年 12 月公告。 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 |
| | Cochrane Library/Embase 等電子資料庫的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 至此部份報告撰寫完成日尚未接獲完整送審資料。 |

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [16]

在加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pCODR)網頁下，搜尋到 2012 年 4 月

公告之 ipilimumab 審議結果。以下將重點摘要其內容以供參考。

1. 加拿大衛生部許可的適應症

先前接受過治療的晚期或轉移性黑色素瘤^h。

2. 廠商申請給付之適應症

先前接受過全身性治療的晚期黑色素瘤(無法切除的第三期與第四期黑色素瘤)病人ⁱ。

3. 疾病負擔與治療現況

僅有小部分病人罹患黑色素瘤，但是發生率仍持續上升中，也有年輕病人罹患。目前的標準療法包括 dacarbazine、temozolomide、interleukin-2 以及其他全身性治療藥物。

4. pERC 專家審查委員會決議

基於將成本效益比值改善到可以接受的範圍內，委員會同意給付 ipilimumab。給付條件如下：

- (1) 腫瘤無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前接受過至少一次全身性治療，且身體狀況良好(ECOG ≤ 1)。
- (2) Ipilimumab 每 3 週給予 1 次，共給予 4 次，每次每公斤體重注射 3 毫克。
- (3) 當疾病進展時，如果之前病人至少有 3 個月處於疾病穩定期(stable disease)，或者，之前使用 ipilimumab 時曾達到完全緩解或部分緩解診斷，則此時可能可以考慮給予 ipilimumab 治療。

5. 臨床療效評估

pERC 委員會參考的實證資料涵蓋以下幾項：

- 一份 pCODR 進行的系統性文獻回顧；
- 臨床治療指引與相關文獻；
- 廠商提供的經濟模型和預算衝擊評估；
- pCODR 臨床與經濟評審小組的意見；
- 病人代表團體的意見；

^h 原文為“Advanced or metastatic melanoma, previously treated.”

ⁱ 原文為“*For the treatment of advanced melanoma (unresectable stage III and stage IV melanoma) in patients who have received prior systemic therapy.*”

- 廠商與病人團體對於 pERC 委員會初次審議結果的意見回覆^j。

(1) pCODR 評估的範圍

pCODR 評估的範圍是「ipilimumab 作為單方治療或合併治療，與其他常用治療用藥、安慰劑或最佳支持療法相互比較，對於先前接受過全身性治療之晚期(第三期或第四期)無法切除的黑色素瘤病人的治療成效如何？」

(2) 被納入分析的研究

系統性文獻回顧共納入一項雙盲隨機分派試驗，即 ipilimumab 之樞紐試驗(MDX010-20, Hodi 2010)。本試驗為一隨機、雙盲、多國多中心第三期臨床試驗，比較 ipilimumab 單方、ipilimumab 合併 gp100^k以及安慰劑合併 gp100 單方治療，對於 HLA-A*0201 陽性、先前接受過治療且無法切除之第三或第四期黑色素瘤病人的治療成效。

(3) 目標族群

雖然樞紐試驗僅收納 HLA-A*0201 陽性之黑色素瘤病人，但是，根據 Robert 等人在 2011 年發表的試驗結果^l，pERC 委員會認為無論病人是否為 HLA-A*0201 陽性，ipilimumab 皆顯現其療效，所以，將 ipilimumab 用來治療先前接受過治療黑色素瘤病人時，即使樞紐試驗之資料侷限，亦不應將其限制在 HLA-A*0201 陽性的病人使用上。委員會也注意到，在使用 ipilimumab 前無需進行 HLA 檢測，也不會對給付 ipilimumab 造成影響。

(4) 主要療效結果

pERC 委員會評估之主要療效結果為整體存活期(overall survival, OS)。於 Hodi 2010 研究中，比較 ipilimumab 合併 gp100 治療與安慰劑合併 gp100 單方治療在整體存活期的差異，在 ipilimumab 合併 gp100 治療組的中位數 OS 為 10.0 個月，在安慰劑合併 gp100 單方治療組為 6.4 個月，pERC 委員會認為兩者間 OS 達到統計顯著性差異 (hazard ratio [HR]=0.68, 95% CI 0.55 to 0.85, p<0.001)。詳

^j pERC 委員會在 2012 年 3 月 29 日做出 ipilimumab 之初次審議結果，惟本報告(2012 年 4 月 18 日公告)並未摘要初次審議之內容，pCODR 網頁亦未公告初次審議之報告以供參考。

^k gp100 是一種合成勝肽的癌症疫苗(synthetic peptide cancer vaccine)，它是由黑色素小體蛋白(melanosomal protein)gp100 提煉而來。由於目前尚無晚期黑色素瘤的標準療法，因此，gp100 被選為對照組用藥。gp100 不是一項獲得上市許可的藥品，對於黑色素瘤並無任何療效[3]。

^l Robert 等人在 2011 年發表的試驗為一比較 ipilimumab 與 dacarbazine 在治療先前未曾接受過任何治療之黑色素瘤病人的研究。試驗中所收納的病人包含 HLA-A*0201 陽性以及陰性的病人。

參附錄一。

(5) 再次接受 ipilimumab 治療(ipilimumab reinduction)

pERC 委員會注意到，樞紐試驗中僅有一小部分受試者接受超過 4 次 ipilimumab 注射。40 位(6%)受試者因為疾病進展所以給予額外一次 ipilimumab 的療程。在完成首次 ipilimumab 療程後，受試者如果需要再次接受 ipilimumab 治療需符合若干條件，即在治療 12 周後需有 3 個月的疾病穩定期，或者，對於 ipilimumab 治療曾達到完全緩解或部分緩解診斷。雖然，委員會知道無法藉由樞紐試驗結果，獲得對於再次使用 ipilimumab 治療成效方面穩健的結論，但是，權衡目前可以取得的資訊，委員會認為臨床上對於第二線治療藥物仍有需求存在，在此情況下，針對 ipilimumab 初次療程有反應的病人再次給予 ipilimumab 治療，從臨床觀點來看是合理的。

(6) 侷限性(limitations)

pERC 委員會討論到樞紐試驗主要的侷限處，在於因使用 gp100 疫苗，所以僅納入 HLA-A*0201 陽性病人。委員會討論到，廠商決定選用 gp100 作為比較品並呈現 HLA-A*0201 陽性病人的試驗結果所帶來的挑戰。另一方面，委員會也考量 gp100 療效可能劣於安慰劑的可能性。最終，綜合考量樞紐試驗以及 pCODR 之黑色素瘤指導小組(Melanoma Clinical Guidance Panel)專家意見，即根據一項統合分析結果認為 gp100 的療效可能不劣於安慰劑，pERC 委員會也認為 gp100 的療效可能不劣於安慰劑。

此外，委員會注意到樞紐試驗期間，主要療效指標由整體最佳反應率(best overall response rate)更改為整體存活期(overall survival)。因為存活數據仍舊維持盲化(blinded)狀態，所以試驗的完整性(integrity)並未因此而受到影響。

(7) 治療需求

pERC 委員會注意到，針對先前接受過治療的晚期黑色素瘤病人，目前沒有有效的標準治療方案可以選擇，所以，有治療的需求存在。委員會討論到，目前常用的全身性治療藥物包括 dacarbazine、temozolomide 以及 interleukin-2。這些藥物改善病人整體存活期的實證數據有限。另一方面，委員會也注意到，罹患轉移性黑色素瘤的病人通常較其他癌症病人年輕，又，雖然患病人數不多，但是疾病發生率仍持續上升，所以無法被視為罕見疾病。

6. 病人觀點(patient-based values)

(1) 黑色素瘤病人的觀點

- A. 病人代表團體(patient advocacy group)指出，由於晚期黑色素瘤的治療方案有限，所以，可以延長生命的新藥對病人來說非常重要。pERC 委員會從 Hodi 等人在 2010 年發表的研究瞭解到，ipilimumab 合併 gp100 比上安慰劑合併 gp100，整體存活期改善將近 3.6 個月。另一方面，委員會也注意到，目前尚未有任何藥物在治療晚期黑色素瘤方面，可以改善病人整體存活期。
- B. 病人代表團體指出，病人一直希望能有一項治療方案可以改善他們以及家人的生活品質。病人希望接受到副作用較輕但有療效的治療，讓他們可以繼續工作並給予家庭財務上的支持。pERC 委員會討論到生活品質的數據，他們發現 Hodi 的研究提供的數據有限。委員會強調廠商應蒐集並呈現良好品質的生活品質數據，因為這項指標對病人很重要。

(2) 病人對於接受 ipilimumab 治療的觀點

- A. 病人代表團體指出，如果治療可以延長他們的壽命，他們願意接受有一定程度副作用的藥物治療。pERC 委員會注意到，ipilimumab 治療有嚴重的免疫相關副作用，病人需要被另外給予藥物治療並監控，但是，委員會也瞭解到，如果副作用都能夠被有效處理而該項治療又得以延長生命，病人對於新的治療藥物會有較高的副作用耐受度。
- B. 在檢視病人代表團體的陳述時，pERC 委員會注意到，所有的意見來自少數病人。雖然認知到病人代表團體在獲取數目較多的病人意見上有困難，但是，委員會仍舊希望病人代表團體能夠提出正反兩種 ipilimumab 使用意見以供參考。

(二)PBAC (澳洲) [17, 18]

在 PBAC 網頁經鍵入關鍵字“ipilimumab”後，共獲得 53 筆資料，其中包括兩份科技評估報告。以下將重點摘要這些內容以供參考。

2011 年 7 月份會議(初次申請)

1. 藥品許可證內容

2011年7月4日澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准 ipilimumab 上市「Ipilimumab 作為單獨療法，用以治療無法耐受先前的療法或治療失敗之無法切除或轉移性黑色素瘤病人」。

2. 廠商申請給付條件

(1) 對於初次接受 ipilimumab 治療者

Ipilimumab 作為單獨療法，用於無法耐受先前療法或治療失敗之無法切除第三期或第四期黑色素瘤病人。

- 對藥物沒有反應定義為，無法達到或維持部分緩解、完全緩解或疾病穩定狀態。
- 對先前全身性治療無法耐受之定義為，出現與該治療相關之第三級或第四級毒性。
- 治療成效需等到整個 ipilimumab 療程結束(即4次注射)，同時合併相關的免疫反應標準去判定。但是，如果在首次療程中，疾病出現進展或者有無法耐受的副作用發生，基於臨床醫師判斷接續治療可能帶給病人風險的情況下，可以停止或推延首次療程。
- 腫瘤對於藥物的反應可能會在首次療程12周結束後一段時間才出現。因此，接受 ipilimumab 治療第1年內，應常規監測可能較晚出現的反應(later response)。

(2) 對於再次接受 ipilimumab 治療者

經過 ipilimumab 4次注射後，得以再次接受 ipilimumab 治療的病人僅限於那些對首個療程有反應的病人群。

- 對於治療有反應的定義為，疾病處於穩定期的時間大於等於3個月；或
- 達到部分緩解或完全緩解。

3. Ipilimumab 之臨床治療地位

由於澳洲所處的地理位置以及主要的族群為白種人，使得澳洲每單位人口的晚期黑色素瘤發生率(incidence of advanced melanoma per population)全世界最高。

治療晚期黑色素瘤的目標為，根據病情嚴重程度給予適當處理並延長壽命。在澳洲獲得上市用以治療黑色素瘤的藥品有限，包括全身性治療

(dacarbazine, fotemustine, temozolomide)、姑息療法(palliative care)/放射療法、姑息性手術以及不治療。

廠商於送審資料中提出 ipilimumab 的臨床治療地位為，治療晚期黑色素瘤的二線用藥，並為該治療機轉之第一項申請給付之藥品 (first-in-class agent)。

4. 比較品

廠商於送審資料中提出以 dacarbazine(DTIC)與 fotemustine 作為主要比較品。

5. 臨床試驗

廠商僅陳送 ipilimumab 之樞紐試驗 (MDX010-20 referred to as study CT-020) 作為療效部分證據；詳參附錄一。

6. 廠商宣稱

廠商於送審資料中宣稱，ipilimumab 之相對療效優於 DTIC 和/或 fotemustine，安全性表現則與 DTIC 和/或 fotemustine 不同。

PBAC 委員會認為廠商的宣稱不一定合理，因為，在免疫相關的安全性表現上，ipilimumab 可能劣於(inferior)比較品。

7. 委員會建議與理由

委員會說明

PBAC 瞭解到：

- (1) 目前轉移性黑色素瘤的治療方案有限，臨床對於新的藥品有高需求。
- (2) 高度專業化藥品工作小組(Highly Specialised Drugs Working Party)並不支持給付 ipilimumab(作為 Section 100 Highly Specialised Drug)。
- (3) 消費者代表提供對於 ipilimumab 是否給付的意見。
- (4) 認為廠商選取 DTIC 和 fotemustine 作為比較品是合適的，而且注意到以 gp100 作為 DTIC/fotemustine 的替代物(a proxy)。
- (5) 樞紐試驗各組在主要療效指標(整體存活期)的表現，以及 ipilimumab 單方治療組與 gp100 單方治療組在 2 年存活期的差異

(23.5% vs. 13.7%)。

- (6) Ipilimumab 作為一線用藥的試驗結果^o降低某些其作為二線用藥時的不確定性，即可以使用在非 HLA-A 陽性的病人，以及未與 gp100 合併使用時的療效。

PBAC 考量的問題點：

- (1) 依據 Robert 等人在 2011 年發表的試驗結果，ipilimumab(每公斤體重給予 10 毫克)做為第一線治療用藥，與 DTIC 合併使用比上 DTIC 單獨治療，存活期中位數為 11.2 個月比上 9.1 個月，有 2.1 個月的存活期差異。基於 gp100 的療效與最佳支持療法相近但劣於化學治療的情況，委員會認為 ipilimumab 樞紐試驗(做為二線治療用藥)可以獲得 3.6 個月存活期差異是一項高估的結果。另一方面，由於樞紐試驗各組受試者罹患黑色素瘤的時間長短不一，所以委員會認為 ipilimumab 做為二線用藥所增加的效益(incremental benefit)應與其作為一線用藥時相近。
- (2) 委員會認為 ipilimumab 的治療地位仍存在不確定性，特別是考量到黑色素瘤的於分子學上的亞型(molecular subtypes)，例如 B-RAF 和 c-KIT，和其他因素諸如腦部轉移、對於治療的反應時間時，可能會有不同的治療流程。因此，委員會認為 ipilimumab 比較可能給予 B-RAF 原生型^p(wild type)黑色素瘤病人。但是，對於產生 B-RAF 抑制者(B-RAF inhibitors)的療效仍未知。

委員會建議

基於無法確定之臨床效益、臨床治療地位、財務支出，以及高而且不確定之成本效益比例，PBAC 拒絕收載 ipilimumab。

8. 廠商回覆意見

廠商願意與 PBAC 委員會合作，去釐清任何由不確定性所產生的問題，以利澳洲病人在使用 ipilimumab 時可以獲得給付。

2012 年 11 月份會議(申覆)

1. 廠商申請給付條件

對於首次療程(induction treatment)與再次接受 ipilimumab 治療

^o 此處係指 Robert 等人在 2011 年發表的試驗結果，ipilimumab(每公斤體重給予 10 毫克)做為第一線治療用藥，與 DTIC 合併使用比上 DTIC 單獨治療。

^p 原生型指某一物種典型的基因或表現形式係由自然界自然演化而來，而非實驗室基因突變產生[19]。

(re-induction treatment)之給付限制內容與前次審議時提出者相同，僅增列一項關於使用 ipilimumab 的註解。這項註解通用於首次療程以及再次接受新的療程時。

註：PBS 不會給付「劑量大於每公斤體重 3 毫克每 3 週注射一次共 4 次注射」以外之費用。病人之體重資料需於治療時記載於病例上。

2. Ipilimumab 之臨床治療地位

廠商於申覆資料中呈現三種治療情境(treatment algorithms)，即(1)當 ipilimumab 與 vemurafenib 皆未獲得給付時，(2)只有 ipilimumab 獲得給付時，(3)ipilimumab 與 vemurafenib 皆獲得給付時。

3. 比較品

與前次審議時相同，廠商選取 dacarbazine(DTIC)和 fotemustine 作為比較品。PBAC 委員會認為這項選擇是合宜的。

4. 臨床試驗

廠商新檢附之資料包含兩個區塊，即「與 ipilimumab 療效持續性相關的研究」以及「ipilimumab 核准上市後臨床實務上的資料(post-registration data)」，其中，並未包含任何相對療效數據以供參考。以下為相關內容之統整：

■ 與 ipilimumab 療效持續性相關的研究

| 試驗 | 目標族群 | 劑量 | 追蹤期 |
|--------------------------------|-----------------------------|---|-------|
| CT-004 隨機分派 第 2 期臨床試驗 | 無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人 | 作為第一線與第二線治療用藥。病人被給予每公斤 3 毫克或 10 毫克。 | 4.5 年 |
| CT-007 隨機分派 第 2 期臨床試驗 | 先前接受過治療，且無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人 | 作為第二線治療用藥。病人被給予 ipilimumab 單方(每公斤體重 10 毫克)或合併 budesonide。 | 5.0 年 |
| CT-008 公開標籤、單組、多中心第 2 期臨床試驗 | 先前接受過治療，且無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人 | 作為第二線治療用藥。病人被給予 ipilimumab(每公斤體重 10 毫克)。 | 5.0 年 |
| CT-022 隨機分派 第 2 期臨床試驗 | 先前接受過治療，且無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人 | 作為第二線治療用藥。病人被給予 ipilimumab 每公斤體重 0.3 毫克、3 毫克或 10 毫克。 | 5.0 年 |
| CT-024 4 年存活數據 | 完全沒有接受過治療的黑色素瘤病人 | 作為第一線治療用藥。病人被給予 ipilimumab(每公斤體 | 4.0 年 |

| | | | |
|--------------------|----------------------------------|--|--|
| | | 重 10 毫克) 合併 dacarbazine, 或者安慰劑合併 dacarbazine。 | |
| Prieto et al. 2012 | 針對 177 位轉移性黑色素瘤病人的長期(大於 5 年)追蹤結果 | | |

■ Ipilimumab 核准上市後臨床實務上的資料

- (1) 最新公布之藥物安全監視期間藥品定期安全性報告(Periodic Safety Update Report, PSUR)；
- (2) 歐洲腫瘤內科醫學會(ESMO)2012 年 10 月份研討會發表之 5 篇摘要，內容係報告 ipilimumab 在義大利的臨床使用結果，包括療效、安全性以及接受第二個療程的比例等資訊。
- (3) 藉由病人藥品取得計劃(Patient Access Program)，呈現 2011 年 8 月 1 日至 2012 年 4 月 15 日間，澳洲的藥品使用實況。

5. 試驗結果

■ 樞紐試驗 (CT-020)

| 療效指標 | IPI (N=137) | IPI+gp100(N=403) | gp100(N=136) |
|--------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| 整體存活期中位數(月) (95%信賴區間) | 10.1 (8.0, 13.8) | 10.0 (8.5, 11.5) | 6.4 (5.5, 8.7) |

■ Landmark Analysis

廠商送審資料中，提供一項針對樞紐試驗重新分析之結果稱為 Landmark Analysis。廠商的立論基礎為「樞紐試驗 ipilimumab 組有相當大一部分受試者因為副作用、疾病進展或死亡等因素，在整個療程結束前便退出試驗。所以，整體存活期的分析結果(危險比 0.66)有可能是具偏差的(potentially biased)」⁹。廠商將那些完整接受 4 次注射(試驗 12 周)的受試者的存活數據重新進行分析⁹。

■ 與 ipilimumab 療效持續性相關的研究

CT-004、CT-007、CT-008、CT-022 的追蹤結果(4.5 年或 5 年)顯示，病人存活至 4.5 或 5 年的比例各異，但是整體表現與 Prieto 等人發表的研究結果相近。

Prieto 等人 2012 年於文獻發表針對 177 位轉移性黑色素瘤病人的長期(5 年及以上)的追蹤結果[20]，這項研究是由美國國家衛生研究院(National

⁹ PBAC 報告中並未顯示重新分析之數據。

Institute of Health, NIH)支持的一項研究，內容涵蓋三項不同的試驗計畫，所有受試者在2002~2005年間接受治療，並分別追蹤中位數71~92個月不等。PBAC評估報告對本研究所呈現的內容請參閱附錄表一^r。

■ Ipilimumab 核准上市後臨床實務上的資料

- (A) 根據廠商送審資料宣稱，來自歐洲「擴大使用範圍計畫(Expanded Access Programme, EAP)^s」在義大利的施行結果顯示，與先前 ipilimumab 的試驗結果相近。
- (B) 澳洲的病人藥品取得計畫，因為其設計並不是一項臨床試驗，所以並未擷取病人的存活數據或者其他相關指標的數據。呈現此項計畫結果的主要目的是為了估計 ipilimumab 收載後財務衝擊的範圍。
- (C) 最新公告之藥物安全監視期間藥品定期安全性報告(PSUR)中，並未有任何新的 ipilimumab 藥物毒性資料被提出。

6. 廠商宣稱

廠商的宣稱與前次審議時內容相同，僅在相對安全性部分略做修改，即「與最佳支持療法(DTIC/fotemustine)相比，ipilimumab 有不同的安全性表現，即有免疫相關副作用出現，惟這些副作用是可以掌控的」。

PBAC 委員會認為，由於廠商宣稱 ipilimumab 可以增加的效益(incremental benefit)是從試驗結果外推至10年後所獲得的結論，使得這項宣稱的不確定性依然存在，但是，基本上廠商所宣稱的內容是合理的。另一方面，根據 Balch 等人2009年發表的研究，委員會注意到某些研究顯示病人10年後的存活比例小於10%。

7. 委員會建議與理由

■ 委員會說明

(1) Ipilimumab 治療地位的問題

委員會瞭解到，廠商於送審資料中提出 ipilimumab 作為臨床第二線治療用藥，即用於病人接受 BRAF 抑制劑(針對 BRAF 突變之黑色素瘤患者)、全身性化學療法(針對 BRAF 原生型之黑色素瘤患者)或試驗性療法(針對參與臨床試驗之黑色素瘤患者)等治療失敗

^r 由於 PBAC 報告針對此一部分內容過於精簡，本中心重新重點摘要該項研究內容於附錄二以供參考。

^s 經查證，EAP 係指在美國依據食品藥物管理局(FDA)的規範，一項研究藥物在臨床試驗外，給予那些有嚴重病情、不符合試驗納入條件的病人。這項計畫的執行需在病人沒有其他治療選項以及廠商願意提供藥物等情況下始得進行[22]。

後。基於臨床試驗結果，委員會認為廠商高估 ipilimumab 作為第一線用藥的機率。然而，由於全身性化學治療藥物 dacarbazine 與 fotemustine 的療效微弱但毒性顯著，且僅有 fotemustine 獲得給付，所以 PBAC 認為，要求病人在第一線使用具毒性之化學治療藥物且失敗後才給付 ipilimumab 是不適當的限制，亦即 PBS 的給付限制應准予第一線使用的情境。

(2) 廠商提供的新資料的問題

廠商新檢附之資料中並未包含相對療效數據以供參考。但是，納入了 ipilimumab 臨床使用 5 年後的效益分析結果，資料包括(1)追蹤期達 5 年之 4 項 ipilimumab 臨床試驗(CT-004, CT-007, CT-008, CT-22)，(2)追蹤期達 4 年之 1 項 ipilimumab 臨床試驗(CT-024)，(3)針對 177 位接受 ipilimumab 治療之黑色素瘤病人的長期(大於等於 5 年)追蹤結果，(4)專家提出關於 ipilimumab 及其療效持續力(durability)的陳述。上述這些資料中，並未包含樞紐試驗之追蹤結果。整體而言，所有納入分析的試驗皆未有對照組，因此，使得我們無法更準確地知道，在沒有使用 ipilimumab 情況下，病人存活時間延長的程度如何。

針對樞紐試驗的重新分析(Landmark Analysis)，PBAC 並不認為對於廠商的宣稱提供有用的參考資訊。

(3) 樞紐試驗相關問題

整體而言，委員會認為試驗結果顯示，ipilimumab 治療會達到 plateau effect，使得額外增加最多 10%的較長期的存活性。除此之外，也有一些證據顯示 ipilimumab 的療效持續，但是，這項效益的強度仍不確定，因為測量時間終點時的存活曲線是由極端少數幾位病人的數據而來。另一方面，委員會也瞭解到樞紐試驗中，每項腫瘤分期病人的微小變化，可能就會造成 ipilimumab 存活效益改善方面的顯著差異。委員會了解到，前述不確定性的問題不太可能被解決。

■ 委員會建議

因為瞭解到臨床上目前沒有有效的治療方案可以供病患使用，又基於廠商提供風險分攤方案(risk- share arrangements)，所以 PBAC 委員會建議收載 ipilimumab 作為單方治療，用於治療無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人。基於風險分攤方案，有以下各項說明：

- 合理使用

PBS 訂定的給付條件內容需與 TGA 核准的適應症內容不相衝突，但這並不代表病人一定需要經過化學治療始得使用 ipilimumab。基於給付條件可能的複雜程度，因此，最終的給付規定內容將於日後決定。事實上，這種狀況即准予給付 ipilimumab 作為一線治療(每公斤體重給予 3 毫克)。

- 維持成本效益比值

建立一項機制可以確認 ipilimumab 的整體存活效益在澳洲臨床上的真實表現為何。設計這項機制所獲得的結果需要能夠展現出，廠商送審資料中存活效益模型所評估的 ipilimumab 存活效益是否與臨床實際結果相符，因為這項數值會影響到成本效益的計算。如果臨床實際結果與廠商預期值有所差異，那麼廠商需要歸還因差異值所造成的 ipilimumab 給付費用。

- 處理財務風險

因為需要管控病人數以及 ipilimumab 使用量可能對澳洲醫療財政支出所產生的風險，應與廠商協商出一項合宜的風險分攤方案(包含支出歸還計畫)。

(三)NICE (英國) [23]

在 NICE 網頁經鍵入關鍵字“ipilimumab”後，共獲得 20 筆資料，其中，包括兩份科技評估報告，主題為「Ipilimumab 用於已經接受過治療之晚期(無法切除或轉移性)黑色素瘤病人^t」以及「Ipilimumab 用於先前未接受過治療且無法切除之第三或第四期黑色素瘤病人^u」。其中，前者之審議結果已經公告，後者仍在進行評估流程，預計 2014 年 6 月公告審議結果。以下將重點摘要已公告之審議內容以供參考。

1. 科技評估指引 TA268 建議

只有在廠商同意風險分攤方案(patient access scheme)中給予折讓的情況下，NICE 始建議給付 ipilimumab，用於先前接受過治療的晚期(無法切除或轉移)黑色素瘤病人。

^t 原文為“Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma.”

^u 原文為“Ipilimumab for previously untreated unresectable stage III or IV malignant melanoma.”

2. 會議討論範圍

| 主要參數 | NICE 建議的範圍 |
|--------------------|---|
| 病人群 | 先前接受過治療、無法切除之第三或第四期黑色素瘤病人 |
| 治療方法 | ipilimumab |
| 療效對照品 | 最佳支持療法、含 carboplatin 在內之化學療法或 dacarbazine |
| 療效測量指標 | 整體存活期、無病存活期、反應率、治療相關副作用、生活品質評估 |
| 需考量的次族群 | 無 |
| 特殊需考量的問題 (如公平性) | 無 |

3. 實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)意見

廠商提供的送審資料包含三項臨床試驗結果，即 MDX010-20 (樞紐試驗)、CA184-007 (提供安全性資料)以及 CA184-022 (dose-ranging trial, ERG 不清楚廠商提供此項試驗的目的)。這些試驗當中，沒有任何一項是 ipilimumab 與 NICE 提出之對照品的直接比較試驗。

ERG 評估廠商送審資料的結果如下：

(1) 優勢之處

- 將 ipilimumab 用於先前接受過治療且無法切除之黑色素瘤病患，可以獲得整體存活期方面的效益。
- 臨床經驗顯示，隨著醫生使用 ipilimumab 經驗增加，相關副作用(包括免疫相關副作用)可以更容易被辨別出來並處置。

(2) 弱點之處

- Ipilimumab 的療效證據主要來自一項隨機分派試驗 (MDX010-20)，但是，這項試驗所比較者，並不包含 NICE 所提出之對照藥品。
- 廠商假設樞紐試驗中對照藥品(gp100)的療效與最佳支持療法相同(clinically equivalent)。但是，試驗結果顯示，gp100 組的整體存活時間較未接受治療者預期的存活時間為差。

(3) 不確定之處

- Ipilimumab 的最佳治療劑量為何仍未確定。廠商已經計畫進行一項試驗，去比較 ipilimumab 3 毫克/公斤與 10 毫克/公斤，在治療晚期黑色素瘤病人療效和安全性方面的差異^v。
- 應該有特定病人可以從 ipilimumab 治療獲得更多的效益，但是，目前仍無法預測這些次族群病人為何。
- 病人對於免疫療法的反應各有不同，晚期黑色素瘤病人可能會從疾病進展狀態轉變為疾病穩定狀態，或者，轉為部分緩解狀態。現存評估腫瘤進展的標準(WHO 或 RECIST 標準)都無法合宜的評估病人對於 ipilimumab 治療的反應。

(4) 主要的問題點

除了上述兩項弱點之處，ERG 認為的問題點尚有：

- 英國上市許可建議，只要病人可以耐受副作用，即使在疾病進展情況下，亦應給予病人完整 4 次 ipilimumab 注射。如果 ipilimumab 被准予給付，ERG 不確定上市許可的限制是否會影響到成本或整體存活期效益的表現。
- 廠商提供的臨床資料顯示 ipilimumab 在整體存活期的表現較 gp100 為佳。但是，這群病人的存活期預測方法是複雜且仍處於未定論階段。ERG 認為廠商高估 ipilimumab 所帶來的存活期效益，並進而造成 ICER 值低估。ERG 無法預測 ipilimumab 真正的整體存活期為何。

4. NICE 委員會審議要點

委員會綜合考量廠商提供的送審資料、實證資料審閱小組(ERG)針對送審資料的評估意見、臨床專家以及病人專家等多方意見。

療效證據主要來自 ipilimumab 樞紐試驗(MDX010-20)，其他支持性證據尚有劑量探索試驗(CA184-022)以及安全性/耐受性試驗(CA184-007)。

評估報告中，委員會針對樞紐試驗結果進行討論，其中，值得我們注意的地方如下：

(1) Ipilimumab 的治療地位

委員會瞭解到，雖然 ipilimumab 用於治療晚期黑色素瘤病人的臨

^v 根據廠商送審資料中所提供之衛生福利部書函內容，廠商被要求「美國 FDA postmarketing requirement 所要求的執行使用 ipilimumab 單一治療比較 3mg/kg 與 10mg/kg 劑量於無法切除或轉移之黑色素瘤病人的療效與安全性的臨床試驗(包括對抗藥物抗體與中和抗體)完成時，需檢送臨床試驗報告至署備查。」

床治療地位仍有爭議，但是，英國大部分臨床醫師都會將 ipilimumab 作為二線治療藥物使用，與上市許可證內容一致。另一方面，委員會從病人專家處亦瞭解到，無法切除之黑色素瘤病人的生活品質差，沒有新的有效的治療方案可以選擇，預後不佳。所以，委員會總結，對於此目標族群存在顯著的醫療需求。

(2) Ipilimumab 的療效

從樞紐試驗結果得知，針對接受過一線治療後疾病進展的病人，將 gp100 組與 ipilimumab 組相互比較，ipilimumab 組病人獲得具統計顯著之整體存活效益(3.7 個月；HR 0.66; 95% CI 0.51-0.87; p=0.0026)。委員會從臨床專家處得知，接受 ipilimumab 治療的病人會獲得一些存活效益，但是，只有 10%的病人可以得到長期存活效益。此外，委員會注意到樞紐試驗時間只有 56 個月，存活效益僅限於試驗期間，亦即 56 個月之後的療效持續結果如何仍不確定。另一方面，委員會也注意到，完全根治性的治療是指預期會使腫瘤達到完全緩解，但是樞紐試驗中僅有不到 1%的病人出現腫瘤完全緩解的反應。雖然試驗中某些病人的病情在接受 ipilimumab 治療後維持穩定狀態，但是，不清楚這種情況可以維持多久。臨床專家也同意目前將 ipilimumab 視為一項根治性治療藥物尚言之過早。

(3) 廠商提供的額外資料 – 長期追蹤結果

廠商提供一項 50~70 個月的追蹤資料，想要進一步佐證 ipilimumab 的存活效益。委員會同意這些補充資料可以做為樞紐試驗的支持性證據，但是，也認同實證資料審閱小組(ERG)的觀點，認為合併樞紐試驗資料與補充資料是不適當的分析方式。委員會總結，ipilimumab 的療效在 5 年以內的結果是穩健的，只有一小部分病人可能可以獲得更長期的存活效益。

(4) Ipilimumab 的副作用

委員會從臨床專家與病人專家處瞭解到，接受 ipilimumab 治療會出現免疫相關副作用，對病人生活品質產生負面影響。委員會由樞紐試驗得知，有 12 件與治療相關的死亡發生，但是，臨床專家指出，ipilimumab 後續的試驗(作為一線治療用藥)，並未有任何治療相關死亡報導。臨床專家認為，隨著 ipilimumab 使用經驗的累積，副作用將可以更迅速被判斷與診治。委員會總結，考量樞紐試驗中病人出現的副作用以及死亡等情形，他們認為大部分副作用，包括

需要住院者，都是可以被妥善處理的，而且隨著醫師的使用經驗增加，相關副作用會被更有效率地處置。病人也願意在有存活效益的情況下耐受 ipilimumab 相關藥物毒性。

(5) Ipilimumab 的療程

委員會瞭解到，英國的上市許可規定，即使治療過程中出現疾病進展，病人亦應接受完整的 4 次 ipilimumab 注射。臨床專家表示，由於有研究指出，ipilimumab 治療的反應較慢(late response)，所以，除非疾病進展到某種程度被評斷可能不會對 ipilimumab 治療有反應，或者，病人無法耐受副作用，否則應完成整個治療療程。委員會同時瞭解到，醫師不太可能可以預測病人對 ipilimumab 治療的反應，但是，如果病情出現大幅滑落的情況，則疾病進展會在短期內出現，該名病人將無法從 ipilimumab 治療中獲得效益。臨床專家指出，雖然指引(guidance)中載明給予 4 次 ipilimumab 注射，一般情況下，醫師都會與病人討論病情發展情形，以決定是否繼續接受治療。另一方面，委員會注意到，樞紐試驗中約有 65% 的病人接受完整 4 次 ipilimumab 注射，臨床專家認為，這個比例應與臨床實務情況相近。委員會總結，雖然英國上市許可規定給予 4 次 ipilimumab 注射，但是，做出臨床實務上不是所有病人都會完整接受 4 次 ipilimumab 治療的假設是合理的。

(6) Ipilimumab 是否屬於臨終治療藥物

委員會瞭解到患有晚期黑色素瘤的病人，特別是具有遠端轉移者(如樞紐試驗之病人)，他們的存活時間少於 24 個月。臨床專家指出，英國每年在接受化學治療後，疾病出現進展的晚期黑色素瘤病人約有 400-500 位，人數並不多。因此，委員會同意 ipilimumab 符合作為一項延長生命之臨終治療藥物條件，而樞紐試驗的結果也提供穩健的臨床支持證據。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [24, 25]

在 SMC 網頁經鍵入關鍵字“ipilimumab”後，共獲得科技評估報告兩份，即針對「Ipilimumab 用於已經接受過治療之晚期(無法切除或轉移性)黑色素瘤成

人病人^w」此一主題之兩次審議結果。由於 SMC 委員會評估的依據為 ipilimumab 之樞紐試驗，為避免資訊重覆，此處僅摘要 SMC 委員會的建議與理由以供參考。

2012 年 4 月份會議(初次申請)

A. 委員會建議

不給付 ipilimumab 於蘇格蘭地區使用。

B. 評估之適應症範圍

用於先前接受過治療之晚期(無法切除或轉移)黑色素瘤成年病人。

C. 建議理由

對於先前接受過治療之晚期黑色素瘤病人，ipilimumab 展現出存活效益(與 gp100 相比)。廠商送審資料中，對於健康效益相關之治療成本的說明不足，同時，亦未呈現穩健的經濟分析使 SMC 委員會可以接受。

2013 年 3 月份會議(申覆)

A. 委員會建議

建議給付 ipilimumab 於蘇格蘭地區使用。

B. 評估之適應症範圍

用於先前接受過治療之晚期(無法切除或轉移)黑色素瘤成年病人。

C. 建議理由

對於先前接受過治療之晚期黑色素瘤病人，ipilimumab 展現出存活效益(與 gp100 相比)。由於風險分攤方案(Patient Access Scheme)改善了 ipilimumab 的成本效益值，所以，SMC 委員會同意在廠商持續執行風險分攤方案的基礎下，或者，廠商同意以較收載價格為低之價格給付情況下，有條件收載 ipilimumab。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

^w 原文為“Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy.”

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

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

| | |
|--------------|----------------------------|
| Population | 納入條件：晚期黑色素瘤之成年病人 排除條件：無 |
| Intervention | ipilimumab |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | 系統性文獻回顧類 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 3 月，以 (ipilimumab) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

A. The Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，經鍵入關鍵字 “ipilimumab” 後，共得到 58 篇文獻，其中包括其他回顧類(other reviews)文獻 2 篇[26, 27]、試驗類 46 篇、科技評估類 9 篇[28-36]，以及經濟評估類 1 篇。

針對其他回顧類的兩篇文獻以及科技評估類的 9 篇文獻，我們經過標題與摘要閱讀後，共有兩篇其他回顧類文獻被納入分析。所排除之文獻除研究主題與本案不符外，亦有非英文發表研究以及僅有研究計畫書等因素。其中，一篇為英國利物浦大學協助 NICE 進行的科技評估報告[36]，由於 NICE 完整之評估結果已經公佈，所以，此處予以排除。以下將重點摘要兩篇其他回顧類研究以供參考。

- The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. [27]

本文是 Minkis 等人 2013 年在 JAAD (Journal of the American Academy of Dermatology) 期刊上發表的文獻，研究方向是以系統性文獻回顧方式，去瞭解使用 ipilimumab 病人皮疹(rash)的發生率。

作者在 PubMed 與 Science 等資料庫搜尋 1998 年 1 月至 2011 年 7 月發

表的文獻，以及 2004~2011 年在美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology)會議報告的研究摘要。

研究結果顯示，在所有被納入分析的 1208 位病人中，(不同嚴重程度的)皮疹的整體發生率^y為 24.3%(95%信賴區間 21.4%-27.6%)，相對危險性^z為 4.00(95%信賴區間 2.63-6.08， $P < 0.001$)。程度較嚴重的皮疹發生率為 2.4%(95%信賴區間 1.1%-5.1%)，相對危險性為 3.31(95%信賴區間 0.70-15.76， $P = 0.13$)。

作者總結，接受 ipilimumab 治療的病人有顯著較高的風險會產生皮疹。然而，治療的劑量與癌症種類和出現皮疹的風險並不具統計顯著差異。適當監測和及早治療是預防生活品質下降與 ipilimumab 使用劑量前後不一致的方法。

- Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma.[26]

本文是 Dequen 等人 2012 年在 The Oncologist 期刊上發表的文獻，研究方向是以網絡統合分析(network meta-analysis)方法，比較 ipilimumab (3 毫克/公斤)與其他全身性療法，對於先前接受過治療的第三或第四期黑色素瘤病人整體存活率的差異。本研究由廠商贊助完成。

作者以系統性文獻回顧方式搜尋 1970~2010 年發表的隨機分派研究，並以 Bayesian 網絡統合分析方法進行不同類藥品之間的比較。

在被納入的 38 項臨床試驗中，有 15 項試驗可以形成網絡統合分析。依據藥品分類不同，網絡分析由「ipilimumab 0.3 毫克/公斤單方」、「ipilimumab 3 毫克/公斤單方或合併治療」、「ipilimumab 10 毫克/公斤單方」、「化學治療單方」、「不同化學藥物合併治療」、「免疫療法單方」、「免疫療法合併治療」、「生化療法」等組成間接比較。分析結果如下表所示。作者認為病人使用 ipilimumab 的整體存活比例較其他全身性藥物(無論單方或合併使用)為高，且此一分析結果與已發表的臨床試驗結果相近。

| 藥品 | 存活時間(95%信賴區間) |
|------------|---------------------------|
| Ipilimumab | 18.8 個月(95% CI 15.5-23.0) |

^y 即 overall incidence of all-grade rash。

^z 相對危險性(relative risk)又稱為危險比值(risk ratio)或率比(rate ratio)，它是指暴露組的發病率或死亡率與非暴露組的發病率或死亡率的比值。適合作致病因子探討的指標[37]。

| | |
|------------|--------------------------|
| 化學藥品(單方) | 12.3 個月(95% CI 6.3-28.0) |
| 不同化學藥品合併治療 | 12.2 個月(95% CI 7.1-23.3) |
| 生化療法 | 11.9 個月(95% CI 7.0-22.0) |
| 免疫療法(單方) | 11.1 個月(95% CI 8.5-16.2) |
| 免疫療法(合併治療) | 14.1 個月(95% CI 9.0-23.8) |

B. Embase

在 Embase 網頁，經鍵入關鍵字“ipilimumab”與“advanced melanoma”後，共獲得 718 篇文獻。如果進一步限制搜尋範圍至 2010~2014 年發表之系統性文獻回顧或統合分析類研究，則可以獲得 8 篇[38-45]文獻。經過標題閱讀並排除與本案主題不符以及與 Cochrane Library 搜尋結果重覆者，共有 1 篇文獻[46]和 1 篇研討會海報[44]被納入分析，以下為其內容重點摘要。

- Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: a systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleukin-2. [46]

本文是由 Ma 等人 2014 年在 Journal of Dermatological Treatment 期刊上發表的文獻，研究方向是以系統性文獻回顧的方法，針對美國食品藥物管理局(U.S. FDA)核准的 5 項抗黑色素瘤藥品，可能產生的嚴重副作用表現進行分析。本文作者宣告未與任何廠商(或學會)有利益關係。

作者在 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register 等電子資料庫，搜尋 1980~2012 年間以英文發表的臨床試驗，試驗藥物限制於 ipilimumab、vemurafenib、IFN alfa-2b 或 IL-2 單方使用，病人限制為轉移性(第三期或第四期)黑色素瘤患者。分析的數據僅針對第三級以上的嚴重副作用。

由最初搜尋到的 738 篇文獻中，篩選出 32 篇符合納入條件，共包含 5802 位病人。這些臨床試驗中心散佈於歐洲、美洲、亞洲、澳洲以及非洲。病人年齡(中位數)介於 42-66 歲。研究型態包括第一期臨床試驗 1 篇、第二期臨床試驗 10 篇、第一/二期臨床試驗 1 篇、第三期臨床試驗 17 篇，以及 3 篇未標明試驗期數。試驗結果請參閱附錄表三。

總結來說，使用 ipilimumab 可能會出現免疫相關腹瀉和腸炎，發生率 0.0017 事件/每百人年(per 100 person year)，使用 vemurafenib 可能會出現鱗狀上皮細胞癌和角質棘皮瘤(keratoacanthoma)，發生率為 0.0025 事件/每百人年，使用 IFN alfa-2b 可能會出現憂鬱症，發生率為 0.0002

事件/每百人年，使用 dacarbazine 可能會出現呼吸毒性(respiratory toxicity)/呼吸困難，發生率為 0.0001/0.00008 事件/每百人年，使用 IL-2 可能會出現低血壓/少尿，發生率為 0.17/0.15 事件/每百人年。

- Overall survival (OS) in the management of pretreated patients with unresectable stage III/IV melanoma: A systematic literature review and meta-analysis. [44]

本文為 Kotapati 等人 2011 年在美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology)會議報告的研究摘要，研究方向係以系統性文獻回顧方式搜尋相關實證資料，針對無法切除之第三/四期黑色素瘤的二線全身性治療藥物整體存活率的比較。

在搜尋到的 38 篇文獻中，25 篇有 Kaplan-Meier 存活曲線被納入分析。各項試驗收納的病人背景資料在年齡、性別、種族、腫瘤轉移分期、身體狀態等方面大致相近，但是，對於先前接受過的治療項目以及是否合併腦轉移等部分，各試驗間差異較大。經過參數校正，分析結果顯示預期存活時間 ipilimumab(3mg/kg)為 16.7 個月(95% CI 12.8-22.4)、gp100 為 10.1 個月(95% CI 6.9-14.9)、其他二線治療藥品約為 11 個月。

(五)建議者提供之資料

至此部份報告撰寫完成日，查驗中心尚未接獲建議者之完整送審資料。根據部分送審資料內容，僅知悉廠商引用外國進行的一項間接比較分析結果，在現有資料中，廠商說明該項間接比較係「先證明臨床對照品 BSC、再次使用 DTIC 或是在台並無上市的 fotemustine 之相等性，再進行臨床比較」。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品 ipilimumab 之許可適應症為「適用於治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤」，其臨床治療定位將作為後線治療用藥。如依廠商提出申請之給付條件：(1)無法切除或轉移性黑色素瘤、(2)曾經接受過任何治療方法的病人，其臨床治療定位亦為後線治療用藥。考量「無法切除或轉移性黑色素瘤」目前於國內臨床實務上標準療法包括 dacarbazine、interleukin-2 以及其他全身性治療藥物等，並綜合考量 ESMO 與 NCCN 治療指引建議、藥物成分之 ATC 碼、國內健保已給付(或未給付)藥品、ipilimumab

樞紐試驗等因素後，查驗中心認為 ipilimumab 適合的療效比較品為最佳支持療法。

2. 相對療效與安全性

(1) 廠商擬申請突破創新新藥，並認為無合適療效參考品。於送審資料中，提供一國外進行之間接比較分析用以證明 ipilimumab 之療效顯著性。惟查驗中心於報告完成時，尚未接獲完整廠商送審資料，無法確定該項間接分析是否符合我國情境。

(2) 樞紐試驗(ipilimumab vs. ipilimumab.gp100 vs. gp100)

根據歐洲藥品管理局 2011 年 5 月公布的報告內容，ipilimumab 之樞紐試驗(MDX010-20)為一隨機、雙盲、多國多中心第三期臨床試驗，比較 ipilimumab 單方、ipilimumab 合併 gp100 以及 gp100 單方，對於 HLA-A*0201 陽性、先前接受過治療且無法切除之第三或第四期黑色素瘤病人的治療成效。

試驗收納 676 位 18 歲以上、HLA-A*0201 陽性、經組織學確診、屬可測量 (measurable)但無法切除之第三或四期黑色素瘤病人。這些病人先前接受過 IL-2、dacarbazine、temozolomide、fotemustine 和/或 carboplatin 等藥物治療至少一個療程，對一或多項治療藥物有反應但後來：(1)於客觀的反應(objective response, PR/CR)之後復發；(2)無法顯示出客觀的反應(PR/CR)；(3)因無法接受的藥物毒性而對治療不耐受者，得納入試驗中，並預期生命存活期大於等於 4 個月。

病人以 3:1:1 的比例隨機分派至三組。試驗藥物用法為 ipilimumab 每三周給予一次，最多給予 4 次注射，每次每公斤體重給予 3 毫克。主要療效指標為「比較 ipilimumab 合併 gp100 治療與 gp100 單方治療在整體存活期方面的差異」。

試驗結果顯示，來自歐洲、非洲和美洲 13 個國家 125 個試驗中心的受試者，平均年齡為 56.2 歲(中位數 57.0 歲)，多為白種人(94.4%)，71.4% 受試者的癌症分期屬 M1c 期。幾乎所有受試者先前都接受過與腫瘤相關的手術治療，所有受試者都曾接受過全身性治療，91.9% 的受試者接受過化學治療。療效分析是以治療意向族群(Intention to Treat, ITT)為範圍。三組分別有 60.0% (ipilimumab+gp100 組)、64.2%(ipilimumab 組)、57.4% (gp100 組)的受試者完整接受 4 次 ipilimumab(或安慰劑)注射。中斷試驗最常見的原因為疾病進展。

療效部分，ipilimumab 組的整體存活期中位數為 10.1 個月(95%信賴區

間 8.02-13.80)，gp100 組的整體存活期中位數為 6.4 個月(95%信賴區間 5.49-8.71)，ipilimumab 合併 gp100 組的整體存活期中位數則為 10.0 個月(95%信賴區間 8.48-11.50)。藥物安全性部分，超過 96%的受試者都經驗過程度不同之藥物副作用。接受 ipilimumab 治療組受試者最常見的副作用為胃腸道和皮膚方面的不適。治療相關之嚴重副作用如腹瀉和結腸炎比例，ipilimumab 組為 16.8%、gp100 組為 3.8%、ipilimumab 合併 gp100 組為 12.6%。因治療相關副作用而退出試驗的比例，ipilimumab 組為 9.9%、gp100 組為 3.0%、ipilimumab 合併 gp100 組為 6.8%。治療相關死亡的比例，ipilimumab 組為 3.1%、gp100 組為 1.5%、ipilimumab 合併 gp100 組為 2.1%。受試者生活品質評估部分，報告中並無詳細數據可以參考，僅陳述三組受試者試驗前後生活品質改變多屬「無變化」~「中等影響」。受試者整體健康狀態傾向回歸至進入試驗時之基礎值。長期存活數據顯示，24/137(17.5%)位 ipilimumab 組的病人、16/136(11.8%)位 gp100 組的病人，以及 54/403(13.4%)位 ipilimumab 合併 gp100 組的病人存活至少 2 年。

對於使用 ipilimumab 在療效以及安全性上仍有一些不確定之處。舉例來說，對於年齡大於 50 歲以上的女性病患，使用 ipilimumab 治療黑色素瘤的整體存活期效益仍有侷限。對於目前有腦部轉移的病人使用 ipilimumab 治療的資料有限，對於罹患眼黑色素瘤病人則並無任何使用 ipilimumab 治療的數據可以參考。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 pCODR

根據加拿大腫瘤藥物共同評估組織 2012 年 4 月公告之審議結果，基於將成本效益比值改善到可以接受的範圍內，委員會同意給付 ipilimumab，給付條件如下：

- 腫瘤無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前接受過至少一次全身性治療，且身體狀況良好(ECOG ≤ 1)。
- Ipilimumab 每 3 周給予 1 次，共給予 4 次，每次每公斤體重注射 3 毫克。
- 當疾病進展時，如果之前病人至少有 3 個月處於疾病穩定期(stable disease)，或者，之前使用 ipilimumab 時曾達到完全緩解或部分緩解診斷，則此時可能可以考慮給予 ipilimumab 治療。

(2) 澳洲 PBAC

根據搜尋到的兩篇科技評估報告，2011年7月份，PBAC基於無法確定之臨床效益、臨床治療地位、財務支出，以及高而且不確定之成本效益比例，拒絕收載 ipilimumab。2012年11月，PBAC因為瞭解到臨床上目前沒有有效的治療方案可以供病患使用，又基於廠商提供風險分攤方案(risk- share arrangements)，所以建議收載 ipilimumab 作為單方治療，用以治療無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人。基於風險分攤方案，有以下各項說明：

- 合理使用

PBS 訂定的給付條件內容需與 TGA 核准的適應症內容不相衝突，但這並不代表病人一定需要經過化學治療使得給予 ipilimumab。基於給付條件可能的複雜程度，因此，最終的規定內容將於日後決定。事實上，這種狀況即准予給付 ipilimumab 作為一線治療(每公斤體重給予 3 毫克)。

- 維持成本效益比值

建立一項機制可以確認 ipilimumab 預期的整體存活效益在澳洲臨床上的真實表現為何。設計這項機制所獲得的結果需要能夠展現出，廠商送審資料中存活效益模型所評估的 ipilimumab 存活效益是否與臨床實際結果相符，因為這項數值也會影響到成本效益的計算。如果臨床實際結果與廠商預期值有所差異，那麼廠商需要返還因這項差異值所造成的 ipilimumab 給付費用。

- 處理財務風險

因為需要管控病人數以及 ipilimumab 使用量可能對澳洲醫療財政支出所產生的風險，需與廠商協商出一項合宜的風險分攤方案(包含支出返還計畫)。

(3) 英國 NICE

只有在廠商同意風險分攤方案(patient access scheme)中給予折讓的情況下，NICE 始建議給付 ipilimumab，用於先前接受過治療的晚期(無法切除或轉移)黑色素瘤病人。

4. 醫療倫理

查無國內相關資料可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

依照事先設定之 PICOS，透過 Cochrane Library/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 3 月，以 (ipilimumab) 做為關鍵字進行搜尋。搜尋結果較值得注意的是兩篇研究藥物副作用的文獻。摘要內容如下：

- (1) The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis.

Minkis 等人 2013 年在 JAAD (Journal of the American Academy of Dermatology) 期刊上發表的文獻，研究方向是以系統性文獻回顧方式，去瞭解使用 ipilimumab 病人皮疹(rash)的發生率。

作者在 PubMed 與 Science 等資料庫搜尋 1998 年 1 月至 2011 年 7 月發表的文獻，並納入 2004~2011 年在美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology)會議報告的研究摘要。

試驗結果顯示，在所有被納入分析 1208 位病人中，(不同嚴重程度的) 皮疹的整體發生率^{bb}為 24.3%(95%信賴區間 21.4%-27.6%)，相對危險性為 4.00(95%信賴區間 2.63-6.08， $P < 0.001$)。程度較嚴重的皮疹發生率為 2.4%(95%信賴區間 1.1%-5.1%)，相對危險性為 3.31(95%信賴區間 0.70-15.76， $P = 0.13$)。

作者總結接受 ipilimumab 治療的病人有顯著較高的風險會產生皮疹。然而，治療的劑量與癌症種類和出現皮疹的風險並不具統計顯著的差異。適當監測和及早治療是預防生活品質下降與 ipilimumab 使用劑量前後不一致的方法。

- (2) Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: a systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleukin-2.

本文是由 Ma 等人 2014 年在 Journal of Dermatological Treatment 期刊上發表的文獻，研究方向是以系統性文獻回顧的方法，針對美國食品藥物管理局(U.S. FDA)核准的 5 項抗黑色素瘤藥品，可能產生的嚴重副作用表現進行分析。本文作者宣告未與任何廠商(或學會)有利益關係。

作者在 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register 等電子資料庫，搜尋 1980~2012 年間以英文發表的臨床試驗，試驗藥物限制於 ipilimumab、vemurafenib、IFN alfa-2b 或 IL-2 單方使用，病人限制為轉移性(第三期或第四期)黑色素瘤患者。分析的數據僅針對第三級以上的

^{bb} 即 overall incidence of all-grade rash。

嚴重副作用。

共有 32 篇試驗符合納入條件，包含 5802 位病人。這些臨床試驗中心散佈於歐洲、美洲、亞洲、澳洲以及非洲。病人年齡(中位數)介於 42-66 歲。研究型態包括第一期臨床試驗 1 篇、第二期臨床試驗 10 篇、第一/二期臨床試驗 1 篇、第三期臨床試驗 17 篇，以及 3 篇未標明試驗期數。試驗結果請參閱附錄表三。

總結來說，使用 ipilimumab 可能會出現免疫相關腹瀉和腸炎，發生率 0.0017 事件/每百人年(per 100 person year)，使用 vemurafenib 可能會出現鱗狀上皮細胞癌和角質棘皮瘤 (keratoacanthoma)，發生率為 0.0025 事件/每百人年，使用 IFN alfa-2b 可能會出現憂鬱症，發生率為 0.0002 事件/每百人年，使用 dacarbazine 可能會出現呼吸毒性(respiratory toxicity)/呼吸困難，發生率為 0.0001/0.00008 事件/每百人年，使用 IL-2 可能會出現低血壓/少尿，發生率為 0.17/0.15 事件/每百人年。

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 2012 年 4 月公告醫療科技評估報告 1 份。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2011 年 7 月、2012 年 11 月公告公開摘要文件兩份。 |
| NICE (英國) | 於 2012 年 12 月公告醫療科技評估報告 1 份。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告兩份：分別於 2012 年 4 月、2013 年 3 月公告。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 一篇成本效益分析。 |

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. pCODR (加拿大) [16]

加拿大 pCODR 之評估報告於 2012 年 4 月公告。pCODR 評估 ipilimumab 是否給付先前經過治療，無法以手術切除(第 III C 期)或轉移性(第 IV 期)黑色素瘤病人。廠商提供一份經濟評估報告，進行成本效用與成本效果分析，但由於廠商要求，pCODR 報告中未公開經濟評估所比較的藥物。經濟評估相關摘要如下：

成本部分，廠商的經濟評估模型將 ipilimumab 藥費、相關治療費用、嚴重不良反應監測費用皆納入分析，ipilimumab 藥費對評估結果的影響最大。模型應用的療效證據，包括整體存活期與無惡化存活期，係依據 Hodi 於 2010 所發表的

文獻；效用值則來自一般大眾的數據。

在加拿大 ipilimumab 10mL 包裝 (5mg/mL) 價格為 5,800 加幣，用於先前接受過治療的病人，建議的用法用量為每三週使用一次，依據病人的體重，每次每公斤使用 3 毫克，總共使用四次。若病人體重為 70 公斤，每次 ipilimumab 藥費為 24,360 加幣，四次總共藥費為 97,440 加幣。pERC 注意到 ipilimumab 的藥物費用，相較於現行任何可用於曾接受過其他全身性治療的晚期黑色素瘤用藥 (例如 dacarbazine)，昂貴許多。

在估算療程 (使用次數) 的部分，pERC 注意到臨床試驗中有部分病人再次使用 (re-induction)，但試驗中亦有部分病人使用次數未滿 4 次。因此雖然經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 就 ipilimumab 可能使用次數，再次進行經濟評估，但是 pERC 認為亦有使用較少次數的可能性。

pERC 也注意到經濟指引小組的敏感度分析，結果為若 ipilimumab 價格降低 10%，每一 QALY 所需增加費用，可減少 12.9%。

pERC 認為廠商或經濟指引小組的評估結果都呈現，ipilimumab 不具成本效益，因此 pERC 認為廠商應降低 ipilimumab 價格，以增加 ipilimumab 之成本效益。

最終，委員會決議若 ipilimumab 的成本效益比值改善到可以接受的範圍內，同意給付 ipilimumab，用於先前接受過至少一次全身性治療，且身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 的腫瘤無法切除之第三期或第四期黑色素瘤病人，每次給予 ipilimumab 的劑量為 3 毫克/公斤/每 3 周，共給予 4 次。病人可以再次使用 ipilimumab，條件為若疾病惡化前，至少曾有 3 個月處於疾病穩定期 (stable disease)，或者病人先前使用 ipilimumab 曾有完全緩解或部分緩解的療效反應。

2. PBAC (澳洲) [17, 18]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC) 先後發布的兩則公開摘要文件，首先於 2011 年 7 月建議不收載 ipilimumab 用於對先前已經過全身性化學治療無反應、或無法耐受之無法以手術切除之第三期或第四期黑色素瘤病人。

其後於 2012 年 11 月公布的評估報告，經濟評估部分，廠商進行成本效用分析，以及成本效果分析。

廠商的經濟評估模型將 CT-020 試驗之兩年期療效數據外推 10 年，並納入試驗統計的效用值數據 (EQ-5D)，評估結果為 ICER 值介於 45,000 澳幣-75,000 澳幣

/QALY。PBAC 認為廠商所估的 ICER 值過高且具不確定性。

由於在試驗第 28 個月，使用 ipilimumab 組僅剩 18 名受試者，使用 gp100 組亦只剩 7 名受試者，PBAC 認為經濟評估模型中依據少數受試者的數據，藉由 Kaplan Meier hazard function 方法外推可能的療效，可能由於病人數太少而不適合外推 5 年、10 年，因此建議在 Kaplan Meier hazard function 改變的點(例如平原反應的起始點)，應予以執行敏感度分析。

PBAC 認為廠商所估的 ICER 值過高且具不確定性。PBAC 注意到外推的方式以及 Kaplan Meier hazard function 改變的點，對於經濟評估結果的影響很小。敏感度分析呈現，評估時間長短影響經濟評估的結果，若評估時間改為五年，則 ICER 值介於 105,000 澳幣-200,000 澳幣/QALY；效用值數據亦影響經濟評估結果，若改採用其他效用值數據(SF-6D)，則 ICER 值介於 75,000 澳幣-105,000 澳幣/QALY。

預估使用人數部分，廠商認為 ipilimumab 在納入給付五年後，每年使用人數不到 10,000 人。在 ipilimumab 納入給付的第五年，年度財務衝擊約為六千萬到一億澳幣。PBAC 認為實際使用人數可能更多，廠商應修改預估使用人數與財務影響分析。

PBAC 考量黑色素瘤的病人，臨床上希望能有可延長生命的治療選擇，屬尚未滿足的醫療需求(unmet clinical need)，因此認為若模型所預估 ipilimumab 延長生命的效果，能夠在臨床應用時觀察到相同的療效，就 ICER 值介於 45,000 澳幣-75,000 澳幣/QALY，PBAC 認為這樣的 ICER 值雖高但能夠接受，且 PBAC 注意到存活時間將影響 ICER 值的高低。

PBAC 考量廠商所宣稱可延長生命的效果，不一定真實發生於澳洲的臨床照護情境，PBAC 建議於廠商有提供風險分攤的前提下(參考療效部分)，收載 ipilimumab 於給付的藥物清單中。

3. NICE (英國) [23]

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) 在 2012 年 12 月發布的科技評估報告(technology appraisal guidance 268)，建議若廠商提供出風險分擔方案(patient access scheme)，則可建議收載 ipilimumab 用於先前接受過治療的晚期(第 III 期或第 IV 期)黑色素瘤病人。

廠商建立了一個經濟評估模型，在模型中病人可能進入四個健康狀態，包括(1)基礎期、(2)疾病無惡化期、(3)疾病惡化期、及(4)死亡期。評估用於曾接受治

療的黑色素瘤病人，使用 ipilimumab 及最佳支持性療法兩方案之成效。此模型以英格蘭及威爾斯之國家健康服務 (National Health Service, NHS)、個人與社會服務 (Personal Social Service) 觀點切入，分析時間為終生(30 年)。

此研究係依據 MDX010-20 試驗之無疾病惡化存活期與整體存活期，以估算病人於不同健康狀態的比例。若病人使用最佳支持療法，雖然無法直接自試驗中得到無疾病惡化存活期與整體存活期，但考量試驗中單獨使用 gp100 組之存活時間中位數為 6.4 個月，接近最佳支持療法的估計值。因此廠商採用試驗中 gp100 組的數據，以推估最佳支持療法組可能的治療效果。ipilimumab 的副作用發生率亦來自 MDX010-20 試驗；成本部分包括藥物費用、各健康狀態疾病相關診療費用、與副作用的處理費用。

廠商以兩個方式尋求適合存活分析模型的參數曲線(parametric curve)。先是以單一參數曲線個別嘗試，結果未找到任何符合 MDX010-20 試驗數據的參數曲線；接著廠商以兩段式，尋找適合的參數曲線，結果廠商發現 ipilimumab 的無疾病惡化存活期(前面 18 個月)，適合 exponential 參數曲線，整體存活期適合以 Gompertz 參數曲線；最佳支持療法組則是適合 exponential 參數曲線。

在廠商原來的基礎方案分析中，若未進行折現，則 ipilimumab 相較於最佳支持療法，可以增加存活期 33.8 個月，ICER 值為 60,737 英鎊/QALY(效果增加 1.37 QALYs，成本增加 83,351 英鎊)。此分析主要是基於臨床試驗經驗，假設若病人使用 ipilimumab，可能使用 3.3 劑，本藥品劑量估算方法則為每公斤使用 3 毫克。機率敏感度分析指出 ipilimumab 相較於最佳支持性療法，有 14% 的機會 ICER 值落在 50,000 英鎊/QALY 以下。廠商模擬使用 ipilimumab 不同劑量下之情境分析，結果為若 ipilimumab 使用最低劑量(3 x 50 mg)，則 ICER 值為 38,387 英鎊/QALY；若 ipilimumab 使用最大劑量(2 x 200 mg)，則 ICER 值為 88,788 英鎊/QALY；另外，廠商模擬若同一支針劑可分給不同病人使用，以減少藥物浪費，則 ICER 值為 55,824 英鎊/QALY。

廠商提出風險分擔方案(patient access scheme)，同意提供 ipilimumab 一個保密的藥價折扣。

其後，廠商另外提供修改後的經濟評估模型，將病人的存活曲線，分成三階段，包括前 18 個月依據 MDX010-20 試驗數據，於 18 個月到 5 年將以參數曲線(Gompertz)方式估算，5 年之後則將美國黑色素瘤病人的登錄資料作為基礎值，並以試驗結果調整。分析結果為使用 ipilimumab 相較於最佳支持治療，可以增加 30.0 個月(原來評估模型預估可增加 33.8 個月)。在考慮風險分擔方案的情況下，若同時納入 MDX010-20 試驗以及 CA 184-022 試驗中使用劑量為每公斤 3 毫克的病人數據，修改後的經濟評估分析結果 ICER 值為 46,739 英鎊/QALY；若

僅納入 MDX010-20 試驗，則 ICER 值為 42,211 英鎊/QALY。機率敏感度分析指出，若有風險分擔方案，ipilimumab 相較於最佳支持性療法有 81% 的機會，ICER 值可能落在 50,000 英鎊/QALY 以下。

ERG (evidence review group) 評估廠商提供之分析，在療效證據上，ERG 注意到現行未有臨床試驗，將 ipilimumab 與羅列的對照品(包括最佳支持性療法、以 carboplatin 為基底的化學治療、dacarbazine)進行比較。ERG 認為 MDX010-20 試驗的設計良好，且符合英國臨床的照顧情況，若病人使用 gp100，對於存活時間並沒有益處，因此以 gp100 組的病情狀態，代表最佳支持性療法的疾病進展，是合宜的方法。

評議委員會綜合評估廠商資料以及ERG的評估報告後，認為雖然ERG質疑 MDX010-20試驗的追蹤時間過短，恐無法提出穩健證據評估病人的整體存活時間，但評議委員會基於另外3個小型試驗結果，接受經濟評估採用MDX010-20試驗數據。另一方面，委員會認為經濟評估分析，不適合納入MDX010-20試驗以及CA 184-022 試驗的病人數據。若僅納入MDX010-20試驗數據，廠商的經濟分析結果ICER值為42,200英鎊/QALY，ERG的評估結果為ICER值為58,600英鎊/QALY。委員會認為廠商的評估結果雖具不確定性，但沒有證據支持ERG的分析結果較為恰當，因此委員會認為廠商分析結果ICER值為42,200英鎊/QALY，是可以接受的。

生命末期規定(end-of-life)的部分，評議委員會注意到晚期黑色素瘤的病人族群，繼續存活超過24個月的機會很低；委員會認為有足夠的證據支持，相較於目前NHS能提供的治療方案，若病人使用ipilimumab，預期可至少增加3個月的壽命；依廠商與臨床專家的預估，委員會認為於英格蘭與威爾斯使用本藥品的病人數將約400-500人，屬於小型的病人族群；因此，最終委員會認為本藥品符合延長壽命(life-extending)、生命末期(end-of-life)之相關規定。

最終，委員會接受廠商的評估結果，認為ipilimumab的ICER值應為42,200英鎊/QALY；另一方面，雖然委員會理解若模型以不同方式模擬病人的存活時間，則ICER值可能會增加，但考量已有50個月-70個月的臨床試驗數據，足以佐證ipilimumab的長期療效。最後，委員會基於生命末期(end-of-life)相關規定，認為ipilimumab在於NHS使用是符合成本效益的治療選擇。建議可將ipilimumab納入由NHS給付(NHS-funded)的治療惡性黑色素瘤用藥名單。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [24, 25]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 先後發

布的兩則公開摘要文件，首先於 2012 年 4 月建議不收載 ipilimumab 用於對先前已經接受過治療晚期(無法以手術切除或轉移性)黑色素瘤病人。

其後於 2012 年 11 月公布的評估報告，經濟評估部分，廠商提交一則成本效用分析，評估 ipilimumab 相較標準治療，用於先前治療過的晚期黑色素瘤病人，兩方案間的成本效益。假設標準治療包括最佳支持療法加上相關活性治療選擇(active treatments)。廠商建立了一個經濟評估模型，模擬病人終身的成效，模型中病人可能進入四個健康狀態，包括(1)疾病無惡化期、(2)疾病惡化期、(3)疾病終期、及(4)死亡期，分析時間為終生(30 年)。重要參數來自樞紐試驗，並假設若病人使用 gp100，不會產生療效或造成副作用。

基礎方案分析所引用的效用值，係來自納入對象為英國以及澳洲的已發表文獻，分析晚期黑色素瘤病人在不同健康狀態下的效用值。成本數據包含藥物費用與臨床診療費用，以 ipilimumab 藥費佔全部成本的比例最高。

針對本藥物，廠商有提出風險分擔方案(PAS, patient access scheme)，同意提供藥物折扣，且已經由 PASAG (Patient Access Scheme Assessment Group 評估後，接受此方案於蘇格蘭執行的可能性。在有風險分擔方案的情況下，每增加一個生命品質人年(QALYs)，需多花費 36,118 英鎊(效果增加 1.37 QALYs，成本增加 36,118 英鎊)。

SMC 認為廠商的經濟評估具許多不確定性，特別是藉由統計模型所外推的長期治療效果。敏感度分析結果指出，若評估時間由 40 年縮短為 25 年，則分析結果為效果增加 1.31(較原分析結果減少 0.06)，ICER 值為 38,000 英鎊/QALY；若縮短為 10 年，則分析結果為效果增加 1.07(較原分析結果減少 0.30)，ICER 值為 44,000 英鎊/QALY。

SMC 考量臨床試驗中僅 2% 的病人達到完全緩解(complete response)，認為廠商由模型外推的存活益處有可能有所誇大，具有不確定性；另外一方面，廠商模型外推結果為若病人使用 ipilimumab 則預估可存活 3.7 年，使用標準治療則預估可存活 0.9 年，兩組相差四倍之多，考量這樣的差距，卻僅有少數病人追蹤超過兩年，相關證據可能不夠穩健。

最終，SMC 考量廠商經濟分析結果高且具不確定性，但基於可預期的治療益處，能夠接受這樣的 ICER 值。

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：melanoma 排除條件：naïve patient |
| Intervention | Ipilimumab |
| Comparator | 無限制 |
| Outcome | ICER |
| Study design | Cost-effective analysis, Cost-utility analysis |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 3 月 12 日，以 (melanoma、Ipilimumab、cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表四。

(2) 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終尋獲與本案相關的經濟評估文獻 1 篇，內容摘要如下：

Barzey 等人(作者群包含必治妥公司人員)，於 2013 年發表在 Journal of Medical Economics 的研究[51]，採取美國付費者觀點，比較第二線療法使用 ipilimumab，或最佳支持性療法於晚期黑色素瘤病人的成本效益。Barzey 等人的研究使用一個三階段的馬可夫模型，基礎案例分析時限為終身。模型使用療效參數來自 MDX010-20 臨床試驗，效用值來源為已發表文獻，成本部分依據一個美國的回溯性病例研究資料；結果與成本皆以 3% 年折現率進行折現。

研究結果呈現，相較於使用最佳支持性療法，使用 ipilimumab 組可增加 1.88 個生命年與 1.14 個 QALY，使用 ipilimumab 成本費用增加 146,716 美金，ICER 值為 128,656 美金/QALY。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料:一篇成本效用分析研究(查驗中心搜尋結果相同)。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

雖然東方人皮膚黑色素瘤發生率較西方人低，但是學者分析我國健保資料庫，發現在 1997 年到 2008 年，發生皮膚黑色素瘤個案數仍有 2665 位，平均發病年齡為 62.2 歲，年平均發生率為每 10 萬人中發生 0.9 例[52]；根據林口長庚醫院進行的病例回顧研究，於 1992 年到 2001 年共納入了兩百二十一位黑色素細胞瘤患者，結果顯示全部病人之五年存活率為 45.63%，第一、二期的病患五年存活率分別為 84.39%、56.03%，而第三期的五年存活期則明顯降低至 34.7%，第四期患者五年存活期為 0%；黑色素瘤的型態則以肢端型黑色素瘤(ALM, acral lentiginous melanoma)最為常見[53]。

依據民國 99 年癌症登記報告[4]，皮膚惡性黑色素瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.23%，當年因皮膚惡性黑色素瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.28%，初次診斷為皮膚惡性黑色素瘤者共計 212 人；當年死因為皮膚惡性黑色素瘤者共計 116 人。於民國 99 年尚有其他惡性腫瘤病人其組織形態為惡性黑色素瘤，個案數分別為發生於：口腔、口咽及下咽 13 位、食道 2 位、結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門 7 位、鼻腔、副竇、中耳及內耳 6 位、陰道、外陰部 12 位、腎盂及其他泌尿器官 3 位、眼及淚腺 17 位。

整理民國 93 年至民國 99 年癌症登記報告書，有關皮膚黑色素瘤每年新發生個案以及死亡個案相關資料如表五、表六，民國 94 年新發生個案數最少共 158 人，民國 98 年最高共 258 人；每年死亡個案數以民國 96 年、民國 97 年最多，每年約有 170 名死亡個案，98 年開始每年死亡個案降至 110 名左右。

表五、民國 93 年至民國 99 年，皮膚黑色素瘤病人個案數、年齡中位數、標準化發生率

| 年度 | 個案數 | | | 年齡中位數 | | 標準化發生率 ^a | |
|----|-----|-----|-----|-------|----|---------------------|------|
| | 男性 | 女性 | 合計 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| 93 | 90 | 82 | 172 | 68 | 63 | 0.71 | 0.66 |
| 94 | 88 | 70 | 158 | 70 | 59 | 0.64 | 0.54 |
| 95 | 98 | 77 | 176 | 67 | 55 | 0.71 | 0.58 |
| 96 | 106 | 86 | 192 | 67 | 63 | 0.78 | 0.61 |
| 97 | 102 | 86 | 188 | 68 | 63 | 0.68 | 0.60 |
| 98 | 136 | 122 | 258 | 65 | 68 | 0.91 | 0.80 |
| 99 | 125 | 87 | 212 | 66 | 67 | 0.85 | 0.54 |

a: 每 10 萬人口標準化發生率 (2000 年世界標準人口) 資料來源：癌症登記報告書

表六、民國 93 年至民國 99 年，皮膚黑色素瘤病人死亡個案數、年齡中位數、標準化發生率

| 年度 | 個案數 | | | 年齡中位數 | | 標準化發生率 ^a | |
|----|-----|----|-----|-------|----|---------------------|------|
| | 男性 | 女性 | 合計 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| 93 | 66 | 65 | 131 | 70 | 68 | 0.52 | 0.50 |
| 94 | 91 | 69 | 160 | 72 | 67 | 0.68 | 0.52 |
| 95 | 81 | 68 | 149 | 69 | 71 | 0.59 | 0.48 |
| 96 | 98 | 75 | 173 | 68.5 | 67 | 0.68 | 0.54 |
| 97 | 99 | 71 | 170 | 71 | 72 | 0.70 | 0.46 |
| 98 | 61 | 54 | 115 | 71 | 72 | 0.41 | 0.35 |
| 99 | 65 | 51 | 116 | 67 | 68 | 0.43 | 0.31 |

a: 每 10 萬人口標準化發生率 (2000 年世界標準人口) 資料來源: 癌症登記報告書

(二)核價參考品之建議

廠商向健保署申請 ipilimumab 為第 1 類新藥，若審議結果認可 ipilimumab 屬於第 1 類新藥，則根據「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」，ipilimumab 不需核價參考品。若 ipilimumab 不被認可為第 1 類新藥，依據全民健康保險藥物給付項目及支付標準，選擇核價參考品之考量如下：

查詢我國衛生福利部藥物許可證網頁，適應症包括皮膚黑色素瘤的藥物如下: vemurafenib、hydroxyurea、melphalan、dacarbazine、Interferon alfa -2b、aldesleukin，其中 aldesleukin、dacarbazine 已獲得健保給付，且列入美國國家癌症資訊網(NCCN)指引，建議可用於晚期黑色素瘤病人，但考量 ipilimumab 限用於接受過其他療法的病人，因此使用 ipilimumab 的病人，可能已使用過上述藥品。最終，查驗中心認為 ipilimumab 無合適的核價參考品。

(三)財務影響

本案建議者主要根據台灣癌症登記報告書，推估黑色素瘤病人數，再依照本建議案所申請之給付條件，進一步估算本藥物潛在使用族群人數，預估若 ipilimumab 納入給付後，第一年之年度藥物費用約一億三千萬元，第五年一億七千萬元，查驗中心將其估算方式整理如下：

1. 按照癌症登記年報公布每年黑色素癌發生病人數，推估未來五年病人數約 400-500 人，其中晚期約占 20%-30%，預估每年約有百餘名晚期黑色素瘤病人。
2. 依據 99 年癌症登記報告書，接受手術治療黑色素瘤的病人約有 8 成，

廠商假設若病人未接受手術治療，可能使用到第一線藥物治療，估算每年約有數十人。

3. 承上，由於病人使用第一線治療藥物的反應率不高，使用第一線藥物後無反應，需要接受第二線治療的比例為 70-80%，推估每年約有數十人。
4. 最後，預估每年使用人數約 50-60 人，年度藥物費用介於 1.36 億元-1.71 億元。

查驗中心就廠商提供預算衝擊之運算過程，認為整體分析架構大致清楚，但有意見如下：

1. 廠商另有健保資料庫癌症門診檔的分析，以求得每年晚期黑色素瘤可能的病人數，有助於驗證工作的進行。
2. 廠商預估使用人數的過程，排除了手術治療、以及對第一線化療藥物有療效反應的病人，查驗中心認為廠商預估使用人數方式具不確定性，原因如下：
 - 考量廠商提出的給付條件內容^a，未限制病人需先前使用治療方式，若病人曾接受手術治療，有可能仍符合給付條件，不宜排除。
 - 而且文獻指出晚期黑色素瘤病人，使用化學治療無法提供持久的治療反應，這些初期對化療有反應的病人，最終仍有機會使用到 ipilimumab。
3. 然而，查驗中心認為廠商所預估的病人療程(使用次數)具不確定性；一方面樞紐試驗中，非全部的病人皆如同廠商評估，可以完整使用 4 次；另一方面，試驗中亦有部分病人再次使用(re-induction)，若未來健保給付規定未限制 ipilimumab 使用療程次數上限，則可能使用超過 4 次。

綜合上述幾點，查驗中心進行情境敏感度分析之後，認為廠商所評估的年度藥費應屬合宜。

七、經濟評估結論

1. 廠商未提供本土的經濟評估報告。
2. 加拿大 PCODR 的評估報告認為 ipilimumab 不具成本效益，敏感度分析結果指出 ICER 值的高低受 ipilimumab 價格影響，委員會決議若 ipilimumab 的成本效益比值改善到可以接受的範圍內，同意給付 ipilimumab。
3. 澳洲 PBAC 考量 ipilimumab 可滿足目前的醫療需求(unmet clinical need)，因

^a給付條件，為患者符合下列所有條件：(1)無法切除或轉移性黑色素瘤 (2)曾經接受過任何治療方法

此認為若模型所預估 ipilimumab 延長生命的效果，能夠在臨床應用時觀察到相同的療效，就 ICER 值介於 45,000 澳幣-75,000 澳幣/QALY，PBAC 認為這樣的 ICER 值雖高但能夠接受。最終 PBAC 建議於廠商有提供風險分攤的前提下收載 ipilimumab。

4. 英國 NICE 認為 ipilimumab 的 ICER 值應為 42,200 英鎊/QALY，基於生命末期(end-of-life)相關規定，認為 ipilimumab 在於 NHS 使用是符合成本效益的治療選擇，建議將本品納入給付。
5. 在財務影響部分，廠商預估每年使用人數約 50-60 人，年度藥物費用介於 1.36 億元-1.71 億元。查驗中心的敏感度分析結果顯示廠商的分析結果應屬合宜。

參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Melanoma. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#melanoma. Published 2014. Accessed March 03rd., 2014.
2. R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim, U. Keilholz & G. Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(supplement 7): vii86-91.
3. 吳育弘醫師. 皮膚癌的種類及自我檢查原則. 馬偕紀念醫院癌症中心. http://www.mmh.org.tw/taitam/onco_care/cancer_info_main.asp?Cinfo_id=23. Accessed March 04th 2014.
4. 民國 99 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201305060001>. Published 2013. Accessed March 05th, 2014.
5. 陳長齡. 惡性黑色素瘤. <http://www1.vghtpe.gov.tw/msg/%E6%83%A1%E6%80%A7%E9%BB%91%E8%89%B2%E7%B4%A0%E7%99%8C940905.htm>. Published 2005. Accessed March 03rd., 2014.
6. 淺談黑色素瘤. 光田綜合醫院. http://www.ktgh.com.tw/HygieneArticle_look.asp?NewsID=443. Published 2010. Accessed March 04th, 2014.
7. 黑色素瘤. 高雄榮民總醫院. http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&ved=0CEUQFjAE&url=http%3A%2F%2Fwww2.vghks.gov.tw%2FHE%2Fpdf%2F4300006_1.pdf&ei=DD4VU_P1J8HQkgW7loD4BA&usg=AFQjCNFRs5Czlozdyi9qhTy07fjlg57J4w&bvm=bv.62286460,d.dGI. Accessed March 04th, 2014.
8. 高潘福醫師. 黑色素瘤. 長庚紀念醫院核子醫學科. <http://kelwww.cgmh-mi.com/examnm/exampet/petmelanoma>. Accessed March 04th 2014.
9. 曾嶽元醫師. 黑色素瘤的分子基轉與標靶藥物. *生物醫學* 2011; 4(2): 101-111.
10. 陳建勳醫師. 黑色素瘤的認識與處理. http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol12/vol12_2.htm. Published 2006. Accessed March 04th, 2014.
11. 王緯書醫師. 抗癌新藥 - ipilimumab. 台灣癌症防治網.

- <http://cisc.twbbs.org/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=2816&blogId=1>. Published 2011. Accessed March 06th, 2014.
12. ATC / DDD Index 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed March 04th, 2014.
 13. 藥品許可證暨相關資料查詢作業 - 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證。衛生福利部食品藥物管理署。
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(q4w34t45wt1djd45izhfqo55\)\)/HList.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(q4w34t45wt1djd45izhfqo55))/HList.aspx). Accessed March 04th, 2014.
 14. 健保用藥品項網路查詢服務。衛生福利部中央健康保險署。
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed March 04th, 2014.
 15. 全民健康保險藥品給付規定 - 103 年版。衛生福利部中央健康保險署。
[http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/25734_1_全民健康保險藥品給付規定-103年版\(整份帶走\).doc](http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/25734_1_全民健康保險藥品給付規定-103年版(整份帶走).doc). Published 2014. Accessed March 06th, 2014.
 16. Ipilimumab (Yervoy) for advanced melanoma - pERC final recommendation. Pan-Canadian Oncology Drug Review.
http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/Yervoy?_afLoop=1661773826788000&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=llm9212z1_90. Published 2012. Accessed March 04th, 2014.
 17. Public Summary Document - Ipilimumab. Australian Government Department of Health.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-ipilimumab-july11>. Published 2011. Accessed March 04th, 2014.
 18. Public Summary Document - Ipilimumab. Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ipilimumab>. Published 2012. Accessed March 04th, 2014.
 19. Oxford Dictionaries. Oxford University Press.
<http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/wild-type>. Accessed March 12th., 2014.
 20. Peter A. Prieto, James C. Yang, Richard M. Sherry, et al. CTLA-4 Blockade with Ipilimumab: Long-Term Follow-up of 177 Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(7): 2039-2047.
 21. 趙榮杰、張隆基. T 細胞輸入療法 - 癌症治療新境界. *台灣醫界* 2010; 53(9): 452-454.
 22. Expanded access. Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Expanded_access. Published 2014. Accessed March 13th, 2014.

23. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA268/Guidance/pdf/English>. Published 2012. Accessed March 04th, 2014.
24. SMC Advice - ipilimumab (Yervoy). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/779_12_ipilimumab_Yervoy/ipilimumab_Yervoy. Published 2012. Accessed March 04th, 2014.
25. SMC Advice - ipilimumab (Yervoy). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/779_12_ipilimumab_Yervoy/ipilimumab_Yervoy_Resubmission. Published 2013. Accessed March 04th, 2014.
26. Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, Baardewijk M, Ouwens MJ, Kotapati S. Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2012; (1): 1376-1385. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12012057342/frame.html>.
27. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2013; (1): e121-e128. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013054039/frame.html>.
28. Joppi R, Nachtnebel A. Ipilimumab (Yervoy?) for the first-line therapy of advanced/metastatic cutaneous melanoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2012; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000784/frame.html>.
29. Ipilimumab (MDX-010) for unresectable stage III or IV metastatic melanoma - first or second line treatment (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2008; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010000625/frame.html>.
30. Nihl HSC. Ipilimumab (Yervoy) for malignant melanoma ? first line adjuvant therapy (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2012; (1). Available from:

- <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000558/frame.html>.
31. Nihl HSC. Lambrolizumab for advanced melanoma ? second line; refractory to ipilimumab (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000596/frame.html>.
 32. Iqwig. Ipilimumab - Benefit assessment according to ?35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2012; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000491/frame.html>.
 33. Ipilimumab (Yervoy) for prostate cancer ? second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2011; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000018/frame.html>.
 34. Nachtnebel A. Ipilimumab for pre-treated patients with advanced/metastatic melanoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2011; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011000468/frame.html>.
 35. Ipilimumab in combination with dacarbazine within its licensed indication for previously untreated unresectable stage III or IV malignant melanoma (ID74) (Project record). *Health Technology Assessment Database* 2013; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000939/frame.html>.
 36. Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma (Project record). *Health Technology Assessment Database* 2011; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011001133/frame.html>.
 37. 雙語詞彙、學術名詞暨辭書資訊網。國家教育研究院。<http://terms.naer.edu.tw/detail/1318045/>. Accessed March 19th, 2014.
 38. Ma C, Armstrong AW. Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: A systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleukin-2. *Journal of Dermatological Treatment* 2014; 25(5): 401-408.
 39. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The society for immunotherapy

- of cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2013; 10(10): 588-598.
40. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: A systematic review of the literature and meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; 69(3): e121-e128.
 41. Tanyi JL, Chu CS. Dendritic cell-based tumor vaccinations in epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Immunotherapy* 2012; 4(10): 995-1009.
 42. Sanford M. Ipilimumab: In previously treated patients with advanced melanoma. *BioDrugs* 2012; 26(3): 185-193.
 43. Davar D, Tarhini A, Kirkwood JM. Adjuvant therapy: Melanoma. *Journal of Skin Cancer* 2011.
 44. Kotapati S, Dequen P, Ouwens M, et al. Overall survival (OS) in the management of pretreated patients with unresectable stage III/IV melanoma: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(15).
 45. Kahler KC, Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* 2011; 9(4): 277-286.
 46. Chelsea Ma and April W. Armstrong. Severe adverse events from the treatment of advanced melanoma: a systematic review of severe side effects associated with ipilimumab, vemurafenib, interferon alfa-2b, dacarbazine and interleukin-2. *Journal of Dermatological Treatment* 2014; 25: 401-408.
 47. Assessment Report for Yervoy (ipilimumab). European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human_med_001465.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2011. Accessed March 03rd, 2014.
 48. Summary Review - Ipilimumab. U.S. Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. Published 2011. Accessed March 04rd., 2014.
 49. 彭汪嘉康, 劉滄梧. 評估癌症療效的最新定規腫瘤的測量 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). *臺灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)通訊*; 37.
 50. F. Stephen Hodi, Steven J. O'Day, David F. McDermott, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.

51. Barzey V, Atkins MB, Garrison LP, et al. Ipilimumab in 2nd line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Journal of medical economics* 2013; 16(2): 202-212.
52. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Elevated risk of second primary cancer in patients with cutaneous malignant melanoma: a nationwide cohort study in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2010; 60(3): 167-172.
53. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma research* 2004; 14(6): 537-541.

附錄

附錄一 Yervoy (Ipilimumab) 樞紐試驗 MDX010-20[1]

在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“ipilimumab”後，共獲得兩份審查報告，分別是 2011 年 7 月公佈的報告，ipilimumab 獲得歐盟國家的上市許可，適應症內容為“Treatment of advanced melanoma in adults who have received prior therapy.”，核准的用法用量為，每次治療每公斤體重注射 ipilimumab 3 毫克，相隔 3 週再進行下一次注射，總共注射 4 次。另一份 2013 年 12 月公佈的報告，則核准廠商申請擴增適應症至“For the treatment of previously untreated adult patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma.”

美國食品藥品管理局(US FDA)於 2011 年 3 月核准 ipilimumab 上市，核准的適應症內容為“Yervoy is a human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)-blocking antibody indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma.”，核准的用法用量與歐洲藥品管理局核准的用法用量相同[2]。

以下將重點摘要歐洲藥品管理局 2011 年 5 月公佈的報告內容以供參考^a。

1. 試驗設計

本試驗為一隨機、雙盲、多國多中心第三期臨床試驗，比較 ipilimumab 單方治療、ipilimumab 合併 gp100^b治療以及安慰劑合併 gp100 單方治療，對於 HLA-A*0201 陽性、先前接受過治療且無法切除之第三或第四期黑色素瘤病人的治療成效。

2. 受試者納入/排除條件

主要納入標準：

- (1) 經組織學確診為黑色素瘤的病人；
- (2) 可以測量^c(measurable)但無法切除之第三或第四期黑色素瘤；

^a 廠商於送審資料中，除檢附 ipilimumab 樞紐試驗(MDX010-20)外，亦提出七份第一/二期試驗結果做為支持性證據。於歐洲藥品管理局審查期間，另一份第三期臨床試驗(CA184024)結果亦被呈送做為參考。因為 CA184024 試驗所研究者為先前未接受過治療且無法切除之第三/四期黑色素瘤病人，使用 ipilimumab 合併 dacarbazine 治療與 dacarbazine 單獨治療之間的差異，與本案研究主題不符，故而，此處所摘要者為第三期樞紐試驗之結果。

^b gp100 是一種合成肽的癌症疫苗(synthetic peptide cancer vaccine)，它是由黑色素小體蛋白(melanosomal protein)gp100 提煉而來。由於目前尚無晚期黑色素瘤的標準療法，因此，gp100 被選為對照組用藥。[3]。

^c 腫瘤可分為可以測量 (measurable) 及無法測量的 (nonmeasurable) 兩種。在治療之前，要有一個測量基準值，這個基準值包括必須有一個以傳統方法測量其最長直徑 ≥ 20 mm 的腫瘤，如以斷層掃描則必需 ≥ 10 mm。所有能測量的腫瘤，一定得用標準的米制或公制量尺，或測量直徑用的彎腳規來測量，並以最靠近治療前的測量來做起點，絕對不

- (3) 年齡在 18 歲以上；
- (4) HLA-A*0201 陽性；
- (5) 病人先前接受過 IL-2、dacarbazine、temozolomide、fotemustine 和/或 carboplatin 等藥物治療至少一個療程，對一或多項治療藥物有反應但後來：(i)於客觀的反應(PR/CR)之後復發；(ii)無法顯示出客觀的反應(PR/CR)；(iii)因無法接受的藥物毒性而對治療不耐受者，得納入試驗中。
- (6) 預期生命存活期大於等於 4 個月；
- (7) ECOG 分數為 0~1 分。

主要排除標準：

- (1) 原發性眼黑色素瘤(primary ocular melanoma)病人；
- (2) 目前已有但未治療之中樞神經系統轉移。

3. 試驗藥物與治療方式

病人以 3:1:1 的比例隨機分派至下列三組。試驗藥物用法為 ipilimumab 每三週給予一次，最多給予 4 次注射，每次每公斤體重給予 3 毫克。gp100 則為每三週給予一次，最多給予 4 次，每次給予胜肽 A (peptide A)2 毫克、胜肽 B(peptide B) 2 毫克。

- (1) Ipilimumab + gp100
- (2) Ipilimumab
- (3) 安慰劑 + gp100(對照組)

4. 療效指標

主要療效指標：

比較 ipilimumab 合併 gp100 治療與安慰劑合併 gp100 單方治療在整體存活期(overall survival, OS)方面的差異。

次要療效指標：

- (1) 比較其他各組之整體存活期表現；
- (2) 整體最佳反應率(best overall response rate, BORR)；
- (3) 無病存活期(progression-free survival, PFS)；
- (4) 健康相關之生活品質評估等。

能超過四星期。至於無法測量的腫瘤，包括炎浸性乳房病變、皮／肺淋巴腺炎、未經斷層證實及追蹤的腹部腫塊，腫瘤如位於以前放射治療的視野內，有時可以測量，有時就不合適測量，這時要在臨床試驗計畫書內詳細規定[4]。

5. 試驗結果

共有 676 位病人進入試驗，在 ipilimumab+gp100 組有 403 人、ipilimumab 組有 137 人、gp100 組有 136 人。幾乎所有受試者先前都接受過與腫瘤相關的手術治療，所有受試者都曾接受過全身性治療，91.9%的受試者接受過化學治療。療效分析是以治療意向族群(Intention to Treat, ITT)為範圍，即包括所有被隨機分派的病人。三組分別有 60.0%、64.2%、57.4%的受試者完整接受 4 次 ipilimumab(或安慰劑)注射。中斷試驗最常見的原因為疾病進展。

來自歐洲、非洲和美洲 13 個國家 125 個試驗中心的受試者，平均年齡為 56.2 歲(中位數 57.0 歲)，多為白種人(94.4%)，71.4%受試者的癌症分期屬 M1c 期。

主要療效指標(整體存活期)結果：

| | Ipi+gp100 (n=403) | Ipi (n=137) | Placebo+ gp100 (n=136) | 全部受試者 (n=676) |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|------------------|
| 受試者死亡人數 | 306 | 100 | 119 | 525 |
| 中位數(月) | 9.95 | 10.12 | 6.44 | 9.10 |
| 中位數之 95%信賴區間 | (8.48, 11.50) | (8.02, 13.80) | (5.49, 8.71) | (8.31, 10.12) |
| 與 gp100 相比之危險比 (95%信賴區間) | 0.68 (0.55, 0.85) | 0.66 (0.51, 0.87) | | |
| p 值 (與 gp100 相比) | 0.0004 | 0.0026 | | |
| 與 ipilimumab 相比之危險比 (95%信賴區間) | 1.04 (0.83, 1.30) | | | |
| 與 ipilimumab 相比之 p 值 | 0.7575 | | | |

次要療效指標：

| | Ipi+gp100 (n=403) | Ipi (n=137) | Placebo+ gp100 (n=136) | 全部受試者 (n=676) |
|---|----------------------|----------------|------------------------------|------------------|
| 整體最佳反應(best overall response), n (%) | | | | |
| 完全緩解(complete response, CR) | 1 (0.2) | 2 (1.5) | 0 | 3 (0.4) |
| 部分緩解(partial response, PR) | 22 (5.5) | 13 (9.5) | 2 (1.5) | 37 (5.5) |
| 疾病穩定(stable disease, SD) | 58 (14.4) | 24 (17.5) | 13 (9.6) | 95 (14.1) |
| 疾病惡化(progressive disease, PD) | 239 (59.3) | 70 (51.1) | 89 (65.4) | 398 (58.9) |
| 無法評估(not evaluated) | 83 (20.6) | 28 (20.4) | 32 (23.5) | 143 (21.2) |
| 整體最佳反應率(best overall response rate), n (%) | | | | |
| 整體最佳反應率 | 23 (5.7) | 15 (10.9) | 2 (1.5) | 40 (5.9) |

| | | | | |
|-----------------|------------|-------------|------------|------------|
| 95%信賴區間(95% CI) | (3.7, 8.4) | (6.3, 17.4) | (0.2, 5.2) | (4.3, 8.0) |
| P 值(與 gp100 相比) | 0.0433 | 0.0012 | | |
| P 值(與 ipi 相比) | 0.0402 | | | |

臨床安全性結果：(下表擷取自 Hodi 等人發表之試驗結果[5])

| 副作用 人數(%) | Ipi + gp100 (N=380) | | | Ipi (N=131) | | | gp100 (N=132) | | |
|----------------------------|---------------------|-----------|---------|-------------|----------|---------|---------------|----------|--------|
| | 全部 | 第 3 級 | 第 4 級 | 全部 | 第 3 級 | 第 4 級 | 全部 | 第 3 級 | 第 4 級 |
| 任何事件 | 374(98.4) | 147(38.7) | 26(6.8) | 127(96.9) | 49(37.4) | 11(8.4) | 128(97.0) | 54(40.9) | 8(6.1) |
| 任何藥物相關事件 | 338(88.9) | 62(16.3) | 4(1.1) | 105(80.2) | 25(19.1) | 5(3.8) | 104(78.8) | 15(11.4) | 0 |
| 胃腸部分不適(僅列出數據最高之前三項) | | | | | | | | | |
| 腹瀉 | 146(38.4) | 16(4.2) | 1(0.3) | 43(32.8) | 7(5.3) | 0 | 26(19.7) | 1(0.8) | 0 |
| 噁心 | 129(33.9) | 5(1.3) | 1(0.3) | 46(35.1) | 3(2.3) | 0 | 52(39.4) | 3(2.3) | 0 |
| 便秘 | 81(21.3) | 3(0.8) | 0 | 27(20.6) | 3(2.3) | 0 | 34(25.8) | 1(0.8) | 0 |
| 其他不適(僅列出數據最高之前三項) | | | | | | | | | |
| 疲倦 | 137(36.1) | 19(5.0) | 0 | 55(42.0) | 9(6.9) | 0 | 41(31.1) | 4(3.0) | 0 |
| 食慾降低 | 88(23.2) | 5(1.3) | 1(0.3) | 35(26.7) | 2(1.5) | 0 | 29(22.0) | 3(2.3) | 1(0.8) |
| 發熱 | 78(20.5) | 2(0.5) | 0 | 16(12.2) | 0 | 0 | 23(17.4) | 2(1.5) | 0 |
| 任何免疫相關事件 | | | | | | | | | |
| 任何免疫相關事件 ^d | 221(58.2) | 37(9.7) | 2(0.5) | 80(61.1) | 16(12.2) | 3(2.3) | 42(31.8) | 4(3.0) | 0 |
| 胃腸部分 | | | | | | | | | |
| 胃腸不適 ^e | 122(32.1) | 20(5.3) | 2(0.5) | 38(29.0) | 10(7.6) | 0 | 19(14.4) | 1(0.8) | 0 |
| 腹瀉 | 115(30.3) | 14(3.7) | 0 | 36(27.5) | 6(4.6) | 0 | 18(13.6) | 1(0.8) | 0 |
| 結腸炎 | 20(5.3) | 11(2.9) | 1(0.3) | 10(7.6) | 7(5.3) | 0 | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 內分泌部分 | | | | | | | | | |
| 內分泌異常 ^f | 15(3.9) | 4(1.1) | 0 | 10(7.6) | 3(2.3) | 2(1.5) | 2(1.5) | 0 | 0 |
| 甲狀腺低能症 | 6(1.6) | 1(0.3) | 0 | 2(1.5) | 0 | 0 | 2(1.5) | 0 | 0 |
| 腦垂體低能症 | 3(0.8) | 2(0.5) | 0 | 3(2.3) | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |

^d 指所有免疫相關不適之病人數(百分比)。

^e 指所有胃腸不適相關之病人數(百分比)。

^f 指所有內分泌異常之病人數(百分比)。

| | | | | | | | | | |
|-------|--------|--------|---|--------|--------|---|---|---|---|
| 腦下垂體炎 | 2(0.5) | 2(0.5) | 0 | 2(1.5) | 2(1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
|-------|--------|--------|---|--------|--------|---|---|---|---|

由上述三項表格我們瞭解到，療效部分，ipilimumab 單方治療的整體存活期中位數為 10.1 個月(95%信賴區間 8.02-13.80)，安慰劑合併 gp100 單方治療的整體存活期中位數為 6.4 個月(95%信賴區間 5.49-8.71)，ipilimumab 合併 gp100 治療的整體存活期中位數則為 10.0 個月(95%信賴區間 8.48-11.50)。藥物安全性部分，超過 96%的受試者都經驗過不同程度之藥物副作用。接受 ipilimumab 治療組受試者最常見的副作用為胃腸道和皮膚方面的不適。治療相關之嚴重副作用如腹瀉和結腸炎比例，ipilimumab 組為 16.8%、gp100 組為 3.8%、ipilimumab 合併 gp100 組為 12.6%。因治療相關副作用而退出試驗的比例，ipilimumab 組為 9.9%、gp100 組為 3.0%、ipilimumab 合併 gp100 組為 6.8%。治療相關死亡的比例，ipilimumab 組為 3.1%、gp100 組為 1.5%、ipilimumab 合併 gp100 組為 2.1%。受試者生活品質評估部分，報告中並無詳細數據可以參考，僅陳述三組受試者試驗前後生活品質改變多屬「無變化」~「中等影響」。受試者整體健康狀態傾向回歸至進入試驗時之基礎值。

長期存活數據顯示，24/137(17.5%)位 ipilimumab 單方治療組的病人、16/136(11.8%)位 gp100 單方治療組的病人，以及 54/403(13.4%)位 ipilimumab 合併 gp100 治療組的病人存活至少 2 年。

另一方面，對於使用 ipilimumab 在療效以及安全性上仍有一些不確定之處。舉例來說，對於年齡大於 50 歲以上的女性病患，使用 ipilimumab 治療黑色素瘤的整體存活期效益仍有侷限[§]。對於目前有腦部轉移的病人使用 ipilimumab 治療的資料有限，對於罹患眼黑色素瘤病人則並無任何使用 ipilimumab 治療的數據可以參考。

[§] 樞紐試驗 MDX010-20 結果顯示之危險比趨近 1(0.96)，作為支持性的另外一項第三期臨床試驗 CA184024 的結果則顯示危險比值接近但大於 1(just above 1，報告中未呈現具體數據)。由於這兩項次族群分析之人數少，所以尚無法藉由這些結果作出結論。

附錄二 Prieto 等人 2012 年發表之文獻重點摘要(CTLA-4 blockade with Ipilimumab: Long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma)[6]

(A) 試驗設計

納入年齡 18 歲以上、存活預期大於等於 3 個月、沒有自體免疫疾病或免疫不全病史之轉移性第四期黑色素瘤病人。病人先前不能接受過 ipilimumab 治療，全身性抗癌治療完成時間至少距離試驗 3 週。一個治療周期指注射 ipilimumab 1 次。三項試驗設計內容請參考附錄表一。簡要來說，試驗計劃 1(protocol 1)僅納入 HLA-A*0201 陽性病人，而試驗計劃 3(protocol 3)則有 HLA-A*0201 陽性和陰性病人。每項試驗所給予的藥物種類與劑量皆有差異，試驗計劃 1 為 ipilimumab 合併 gp100 治療、試驗計劃 2(protocol 2)為 ipilimumab 合併 IL-2 治療、試驗計劃 3 (protocol 3) 為 ipilimumab +/- gp100 治療且為劑量漸增性(dose escalation)調整試驗(HLA-A*0201 陽性病人有可能同時合併 gp100 治療)。

(B) 病人對藥物反應的評估方法以及追蹤(follow-up)模式

服用藥物後，腫瘤的反應係依照實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)。腫瘤如果沒有出現完全緩解或部分緩解跡象，該名病人將被歸為無反應者(non-responders)。如果疾病出現進展，則病人將退出試驗。

如果病人沒有因為劑量增加所產生的毒性而限制其劑量提昇，且 2 次注射後疾病沒有進展，則腫瘤的反應評估將每 2 個周期執行 1 次。對於先前治療有反應的病人，即使目前沒有接受治療，但是第 1 年的追蹤仍需每 3 個月執行 1 次，之後的 2 年期間為每 6 個月執行 1 次，接續的時間就轉成每年 1 次。

(C) 試驗結果 – 病人基礎資料、腫瘤反應情況以及免疫相關副作用

三項試驗共納入 108 位病人。這些病人主要為已經接受過多種全身性藥物治療的病人。追蹤期中位數分別為 92 個月(試驗計劃 1)、84 個月(試驗計劃 2)以及 71 個月(試驗計劃 3)。

試驗計劃 1 的 56 位病人中，有 7 位屬有反應者(5 位腫瘤部分緩解，2 位完全緩解)，整體反應率(overall response rate)為 13%。經過一段時間，其中 2 位腫瘤屬部分緩解的病人轉為完全緩解。完全緩解者的最長追蹤年限達 99+個月。

試驗計劃 2 的 36 位病人中，有 8 位屬有反應者(5 位腫瘤部分緩解，3 位完全緩解)，整體反應率為 22%。經過一段時間，其中 3 位腫瘤屬部分緩解之病人轉為完全緩解，1 位之前評估屬混合反應的病人轉為部分緩解，這樣的情形使得

整體反應率變為 25%，完全反應率變為 17%。完全緩解者的最長追蹤年限達 89+ 個月。

試驗計劃 3 之結果首次發表時僅針對 46 位 HLA-A*0201 陰性病人。結果顯示其中有 5 位屬有反應者(5 位腫瘤部分緩解, 0 位完全緩解), 整體反應率為 11%。之後收納 HLA-A*0201 陽性病人, 總病人數增為 85 人。結果顯示其中有 17 位屬有反應者(12 位腫瘤部分緩解, 5 位完全緩解), 整體反應率為 20%。3 位部分緩解之病人仍持續追蹤當中, 最長的追蹤期達 71+ 個月。4 位^h仍在追蹤的完全緩解病人的最長追蹤期則達 76+ 個月。如果僅針對沒有接受 gp100 治療的病人來分析, HLA-A*0201 陽性與陰性病人之間的反應率沒有差異。除此之外, 本試驗也發現腫瘤轉移的程度(M1 stage)和腫瘤反應之間並沒有具統計顯著的關聯性存在。

如果將試驗計劃 1 與計劃 3 合併分析, 141 位病人中有 74 位先前位未曾接受過 IL-2 治療。分析結果如下表, 並未有具統計顯著差異顯現。

| | 曾接受過 IL-2 治療 | 未曾接受過 IL-2 治療 | 統計值 |
|--------------------|--------------|---------------|--|
| 客觀反應率 ⁱ | 12% | 22% | P ₂ =0.18 (Fisher's exact test) |
| 完全反應 ^j | 4.5%(3/67) | 8.1%(6/74) | P ₂ =0.60 (Fisher's exact test) |

藥物副作用部分, 第 3/4 級免疫相關副作用發生率在試驗計劃 1 與計劃 3 是相近的(29% vs. 32%), 試驗計劃 2 的發生率為 17%。整體來說, 對於治療有反應者的第 3/4 級免疫相關副作用發生率較無反應者為高, 為 51%(17/33)比上 22%(32/144), P₂=0.6(Fisher's exact test)。但是, 如果僅將分析限制於試驗計劃 2, 則治療有反應者與無反應者的 3/4 級免疫相關副作用發生率相近(P₂=0.6, Fisher's exact test)。最常見的胃腸道免疫相關副作用有胃炎、十二指腸炎、結腸炎等, 此一結果也與其他試驗結果相近。這三項試驗中並未有治療相關的死亡發生。接受 ipilimumab 治療前, 病人的絕對淋巴球數量(absolute lymphocyte count, ALC)亦未發現與整體反應率或存活期長短相關。

(D) 試驗結果 – 針對完全緩解與未完全緩解之存活病人

試驗結果顯示, 這些病人接受 ipilimumab 治療的總劑量有廣泛差異, 從每公斤體重 2.7 毫克~70 毫克不等。大部分完全緩解的病人, 在起始治療 2 個月後才獲得腫瘤客觀反應(objective response)的數據, 但是, 如果針對所有被納入試驗的病人進行分析, 則平均需要 30 個月才可以獲得腫瘤客觀反應的數據。

^h 其中 1 位完全緩解的病人在治療第 42 個月時病情復發。

ⁱ 即 objective response rate。

^j 即 complete response。

針對未達到完全緩解的 162 位病人，18 位(11%)病人於追蹤期 56~101 個月時仍存活著，其中包括 9 位對治療完全無反應者。

三項試驗的存活時間(中位數)分別為 14、16 以及 13 個月，5 年存活比例分別為 13%、25% 以及 23%。存活分析指出，大部分的病人在治療開始後 2 年內死亡，而存活下來的病人，存活曲線的平原期則出現在治療 4 年後。

(E) 討論

第四期黑色素瘤病人的預後不佳，一年存活率低，M1a 期為 62%、M1b 期為 53%、M1c 期為 33%。事實上，自 1990 年到 2006 年，黑素素瘤是少數死亡率仍持續成長的腫瘤之一。美國核准用於黑色素瘤治療的藥物包括：

| 核准時間 | 藥物 | 臨床數據 |
|------------|-----------------------|---|
| 2011 年之前 | IL-2 & dacarbazine | - |
| 2011 年 3 月 | ipilimumab | 第三期臨床試驗結果顯示，接受 ipilimumab 治療者(包含 ipilimumab 單方或 ipilimumab 與 gp100 合併治療)的整體反應率低(7%)，但是，長期追蹤結果顯示，某些在初期對治療無反應者，經過一段時間後可能轉為對治療有反應，某些在初期屬部分緩解的病人可能轉為完全緩解。更重要的是，這項藥品可以誘導持續的完全緩解，並有治癒的可能 ^k 。 |
| 2011 年 8 月 | vemurafenib | 第三期隨機臨床試驗(675 人)結果顯示，接受 vemurafenib 治療、具 BRAF 突變基因的轉移性黑色素瘤病人，有 48% 的反應率並改善整體存活時間。但是，追蹤時間有限(小於 11 個月)，長期的結果仍不確定。 |
| 臨床試驗階段 | T 細胞輸入療法 ^l | 目前研究顯示，腫瘤的客觀反應率達 72% 而且療效可以長期延續，完全緩解的病人有可能痊癒(potential cures)，但是，接受這種治療的條件嚴苛。 |

試驗計畫 1 與試驗計畫 3 的部分病人先前接受過 IL-2 治療，試驗結果顯示，對 ipilimumab 治療有反應者，並不一定是先前接受過 IL-2 治療者。更重要的是，試驗計畫 2 的長期資料顯示，接受 IL-2 合併 ipilimumab 治療者，達到腫瘤完全緩解的比例為 17%。

^k 此項論述是基於存活曲線顯示出平原期的結果。

^l 即 Adoptive cell therapy，指將高效能的自體 T 細胞直接標靶到癌細胞特異抗原上，直接殲滅癌細胞[7]。

附錄表一 Prieto 等人研究(Prieto et al, 2012)之試驗設計^m

| | 試驗計畫 1 | | 試驗計畫 2 | 試驗計畫 3 | |
|-------------------|---|---|---|--|---|
| | 世代研究 1 | 世代研究 2 | 世代研究 | 世代研究 1 | 世代研究 2 |
| HLA-A*0201 狀態(人數) | 陽性病人(N=29) | 陽性病人(N=27) | 無資料(N=36) | 陰性病人 ⁿ | 陽性病人 ^o |
| 收納病人時間 | 2002-2004 | 2002-2004 | 2003-2004 | 2004-2005 | 2004-2005 |
| 試驗藥物與劑量 | 每隔 3 週給予一次 ipilimumab(3mg/kg) 合併 gp100, 病人先前都未曾接受過 gp100 治療。 | 每隔 3 週給予一次 ipilimumab 合併 gp100, ipilimumab 初始劑量為 3mg/kg, 之後為 1mg/kg。病人先前都未曾接受過 gp100 治療。 | 病人第 1 次僅接受 ipilimumab 注射, 之後開始合併 IL-2 治療。其中 3 位病人的 ipilimumab 劑量為 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1mg/kg 以及 2mg/kg, 其餘 24 位病人的 ipilimumab 劑量則為 3mg/kg。未納入先前曾經接受過高劑量 IL-2 治療的病人。 | HLA-A 陰性的病人 ipilimumab 的初始劑量為 3mg/kg, 如果注射 2 次後, 病人對藥物無反應, 或者沒有出現 3~4 級的免疫副作用, 則接續 2 次的劑量調整為 5mg/kg。於 2 次 5mg/kg 注射後, 如果病人仍未有反應, 或者沒有 3~4 級的免疫副作用發生, 則接續 2 次的劑量調整為 9mg/kg。 在首次納入 38 位病人後, 基於疾病進展的比例, 限制這些病人可以接受到 9mg/kg 治療的人數, 因此, 將初始 ipilimumab 劑量改為 5mg/kg, 並再額外增加 50 位新病人。88 位納入的病人中, 有 3 位的腫瘤是屬無法測量者, 2 位的轉移病灶並不是黑色素瘤, 1 位病人在被納入後拒絕接受治療。 | HLA-A 陽性的病人, 其 ipilimumab 注射模式與陰性病人相同, 不同之處在於, 他們會被隨機分派為同時合併 gp100 治療與不合併 gp100 治療兩群。允許先前接受過 gp100 治療的病人進入試驗。 |
| 追蹤時間(中位數) | 92 個月 | | 84 個月 | 71 個月 | |
| 存活時間(中位數) | 14 個月 | | 16 個月 | 13 個月 | |
| 5 年存活比例 | 13% | | 25% | 23% | |
| ipilimumab 使用數量 | 針對獲得完全緩解的 4 位病人進行分析, 有 3 位使用 4 劑, 1 位使用 11 劑。如果針對非完全緩解的 3 位病人進行分析, 使用數量分別為 2、8、9 劑。被分析的 7 位病人中, 超過半數的病人使用劑量逐漸降低(由 3mg/kg→1mg/kg)。 | 針對獲得完全緩解的 6 位病人進行分析, 使用劑量介於 3~9 劑。如果針對非完全緩解的 2 位病人進行分析, 使用數量分別為 1 與 3 劑。被分析的 8 位病人劑量均未改變。 | 針對獲得完全緩解的 5 位病人進行分析, 使用劑量介於 6~10 劑。如果針對非完全緩解的 13 位病人進行分析, 使用數量介於 2~10 劑。被分析的 18 位病人中, 有 11 位病人的使用劑量逐漸升高(由 3mg/kg→5mg/kg→9mg/kg)。 | | |

^m 本表格主要源自 PBAC 2012 年報告[8], 並輔以原始文獻[6]之其他數據綜合而成。其中, 屬本中心新增之內容為「ipilimumab 使用數量」一欄, 以及試驗計畫 3 中, 對於試驗藥物與劑量一欄中之部分說明。

ⁿ PBAC 報告與原始文獻中並未顯示陰性病人數, 僅表示該試驗總人數為 88 人。

^o PBAC 報告與原始文獻中並未顯示陽性病人數, 僅表示該試驗總人數為 88 人。

附錄表二 療效評估文獻搜尋記錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|------------------|----------|---|-------|
| EMBASE | 20140314 | #1 'ipilimumab'/exp OR ipilimumab | 2729 |
| 1950-2014 | | #2 advanced AND ('melanoma'/exp OR melanoma) | 19772 |
| | | #3 #1 AND #2 | 718 |
| | | #4 'ipilimumab'/exp AND ([meta-analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2014]/py | 30 |
| | | #5 #2 AND #4 | 8 |
| Cochrane Library | 20140307 | 'ipilimumab' | 58 |
| 1800-2014 | | | |

附錄表三 Ipilimumab, vemurafenib, IFN α -2b, dacarbazine 與 IL-2 嚴重副作用表
(本表摘錄自 Ma 等人於 2014 年發表的文獻[9])

| 副作用 (依照副作用發生部位分列) | 觀察到的事件數 | 治療的人年 ^P | 發生率 (事件數/每百人年 ^Q) |
|--------------------------------------|---------|--------------------|---------------------------------|
| Ipilimumab (共 9 篇研究, 813 位病人) | | | |
| 呼吸系統疾病/感染 | 5 | 395 | 0.0001 |
| 腸穿孔 | 3 | 395 | 0.0001 |
| 胃腸道(免疫相關副作用) | 72 | 395 | 0.0018 |
| 腹瀉/腸炎 | 45 | 264 | 0.0017 |
| 肝臟 | 23 | 376 | 0.0006 |
| 內分泌 | 15 | 376 | 0.0004 |
| 皮膚 | 15 | 387 | 0.0004 |
| 其他 | 14 | 376 | 0.0004 |
| Vemurafenib (共 3 篇研究, 556 位病人) | | | |
| 皮膚鱗狀上皮細胞癌或角質棘皮瘤 (keratoacanthoma) | 112 | 457 | 0.0025 |
| IFN alfa-2b (共 9 篇研究, 2831 位病人) | | | |
| 憂鬱 | 93 | 4362 | 0.0002 |
| 感染 | 4 | 4362 | <0.0001 |
| Dacarbazine (共 8 篇研究, 1262 位病人) | | | |
| 呼吸毒性(respiratory toxicity) | 8 | 604 | 0.0001 |
| 呼吸困難 | 5 | 604 | <0.0001 |
| 感染 | 5 | 604 | <0.0001 |
| IL-2 (共 3 篇研究, 340 位病人) | | | |
| 低血壓 | 90 | 5.19 | 0.17 |
| 少尿/無尿 | 78 | 5.19 | 0.15 |
| 感染 | 25 | 5.19 | 0.05 |

^P 即 person-years of treatment。

^Q 即 cases per 100 person-years。

附錄表四 經濟評估文獻搜尋紀錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|--|----------|--|----|
| PubMed 1950-2014 | 20140312 | #1 ipilimumab #2 melanoma #3 cost #4 #1 and #2 and #3 | 12 |
| Cochrane Library 1800-2013 | 20140312 | ipilimumab (economic evaluation) | 1 |
| NHS Center for Reviews and Dissemination | 20140312 | ipilimumab | 1 |
| Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service | 20140312 | ipilimumab | 1 |