

采視明 (EYLEA® 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	EYLEA	成分	aflibercept
建議者名稱	台灣拜耳公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳公司		
含量規格劑型	單位含量：aflibercept 40 mg/ml, 相同單位含量申請二規格： 1. 瓶裝注射液，每瓶提供一劑 0.05mL 的注射劑量(其中含 2mg aflibercept)，每瓶含 0.278mL 注射液，可提供約 0.1mL 之可抽取容積。 2. 預填針筒(經 H ₂ O ₂ 滅菌)，每支預填針筒提供一劑 0.05mL 的注射劑量(其中含 2mg aflibercept)，每支預填針筒含 0.165mL 注射液，可提供約 0.09mL 之可抽取容積。		
衛生署許可適應症	治療非息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)的血管新生性(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	建議 EYLEA 與現行 wAMD 給付藥品「ranibizumab」相同給付規定，即「每眼每年給付支數以 3 支為限，使用期限為 2 年」		
建議療程	建議劑量為 2mg aflibercept，相當於每次注射量 0.05 mL。 單次單眼注射使用。 前三個月連續每個月注射一次，之後每二個月注射一次。 治療 12 個月後，若病情需要，建議注射方式為每 4-12 週接受一次治療。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分(複方)健保給付藥品		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品： 建議以 ranibizumab 0.5 mg injection 為核價參考品
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：本品有與 ranibizumab 0.5 mg 直接比較的兩項 Phase III 隨機雙盲臨床試驗 (VIEW-1 及 VIEW-2)，結果顯示 aflibercept 2 mg injection 與 ranibizumab 0.5 mg injection 具療效相等性（主要療效指標：病人在第 52 週時視力能維持的比例），且嚴重眼部副作用發生的比例在 VIEW-1 試驗時本品較低（但相差不多且 VIEW-2 試驗未見同樣結果）。
- 四、 醫療倫理：本藥品無特殊種族性別考量；相同臨床定位健保已給付相關治療，故無迫切臨床需求，但可提供病人多一種選擇。。
- 五、 成本效益：建議者提出之國內藥物經濟學研究係建構一個馬可夫模型，分析 aflibercept 治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)的經濟評估。研究結果呈現，本品相較於 ranibizumab PRN 組，可增加 0.006 個 QALYs(品質校正生活人年)，並減少醫療花費共新台幣 34,351 元。查驗中心認為此報告之研究設計與模型架構完整呈現，模型所採用的假設與療效參數係依據臨床試驗結果且多屬合理，整體執行品質良好，惟因 1)成本參數設定、2)流行病學資料採用，以本報告反應我國臨床治療現況略有限制
- 六、 財務衝擊：建議者預估算 aflibercept 納入健保五年內，年度藥費約五千五百萬元至一億六千萬元，由於本藥物可能取代部分 ranubizumab 的使用量，因此不會對健保造成任財務衝擊，查驗中心認為廠商預估本案不增加健保財務負擔之預估應屬合宜。

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	參考品 1
商品名	Eylea	Lucentis
主成分/含量	Aflibercept/40mg/mL	Ranibizumab/10mg/ml
劑型/包裝	瓶裝 278 mcl/vial 預填針筒 165 mcl/syringe	0.23ml-0.30ml/vial

WHO/ATC 碼	S01LA05	S01LA04
衛生署許可適應症	適用於治療非息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)的血管新生性(濕性)年齡 關性黃斑部退化病變。	(1)治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (age-related macular degeneration, AMD)。(2)治療糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。(3)治療視網膜靜脈阻塞(分支或中央視網膜靜脈; branch or central retinal vein occlusion; BRVO 或 CR O)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。
健保給付 條件	擬訂中	<p>1.須經事前審查核准後使用。</p> <p>2.限眼科專科醫師使用。</p> <p>3.限病眼最佳矯正視力於 0.05~0.5 之間。</p> <p>4.限符合下列適應症患者使用：</p> <p>(1)50 歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變患者 (AMD)：(101/5/1)</p> <p>I.每眼每年給付支數以 3 支為限，使用期限為 2 年。</p> <p>II.申請時需檢附一個月內有效之 FAG(fluorescein angiography)，OCT(optical coherence tomography)，最佳矯正視力及眼底彩色照片。若有需要排除多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之疑慮時，須執行並於申請時檢附 ICG (indocyanone green angiography)。</p> <p>III.必須排除下列情況：</p> <p>i.已產生黃斑部結痂者。</p> <p>ii.血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。</p>

		<p>iii.經確認為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(PCV)。</p> <p>iv.高度近視，類血管狀破裂症(angiooid streaks)，或其他非 AMD 所造成視網膜中央窩(fovea)下之脈絡膜新生血管(Choroidal neovascularization；CNV)(101/5/1)。</p> <p>(2)糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)導致視力損害之患者：(102/2/1)</p> <p>I.中央視網膜厚度(central retinal thickness,CRT)≥ 300μm。</p> <p>II.近三個月內之糖化血色素(HbA1c)數值低於 10%。</p> <p>III.第一年每眼給付支數以 5 支為限，第二年給付支數以 3 支為限。</p> <p>IV.申請時需檢送下列資料：</p> <p>i.第一年首次申請時需檢附一個月內有效之 FAG、OCT、最佳矯正視力、眼底彩色照片及近三個月內之糖化血色素(HbA1c)數值。</p> <p>ii.第一年連續使用 3 支後，經評估視力或中央視網膜厚度有改善而需續用者，後續 2 支需重新申請。申請時需檢附第一次申請及治療 3 次後一個月內有效之 OCT、最佳矯正視力、眼底彩色照片之比較及近三個月內之糖化血色素(HbA1c)數值。</p> <p>iii.第二年重新申請時，需檢附過去二次申請及與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢送過去一年使用後有改善證明之相關資料(病歷及 HbA1c 或 FAG 及 OCT 等之變化資料)</p> <p>V.有下列情況不得申請使用：</p> <p>i.已產生中央窩下(subfoveal)結痂者。</p>
--	--	---

		ii.血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳或因其他因素(如玻璃體牽引)所造成之黃斑部水腫。
健保給付價	擬訂中	33,467 元
仿單建議劑量與用法	每次注射量 0.05 mL。	0.3mg(0.03ml)或 0.5mg(0.05ml)/次
療程	前三個月連續每個月注射一次，之後每二個月注射一次，二次注射之間不需進行監測。 治療 12 個月後，根據視力及解剖學結果，可將治療間隔延長。	開始為每個月注射 1 次，連續 3 個月。接下來的維持期應每個月監測病患的視力。若病患視力經檢查確定是因 AMD 減退且超過 5 個字母，則再追加施 Lucentis，兩次劑量的時間間隔不應短於 1 個月。
每療程花費	擬訂中	1 年 3 支，共 100,401 元； 2 年 6 支，共 200,802 元。
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，則表列之參考品將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
澳洲	澳洲 PBAC 建議收載 aflibercept (Eylea®) 用於經眼底螢光攝影 (fluorescein angiography) 診斷，因年齡相關性黃斑部退化病變 (AMD) 導致視網膜中心窩下 (subfoveal) 脈絡膜新生血管 (choroidal

	<p>neovascularization, CNV)，且未曾接受過治療的病人，限定由眼科醫師進行初始治療，若無法執行眼底血管造影的病患必須提供禁忌症候的詳細資訊及其他診斷報告，例如 optical coherence tomography (OCT)或 red free photography 等，並經審查核准後才能使用。(March 2012)</p> <p>另於同年 8 月的會議中同意接受過 ranibizumab 治療的病患亦可使用本藥物治療，及容許病患於 ranibizumab 及 aflibercept 二種治療間轉換。</p>
英國	<p>英國 NICE 及 SMC 分別於 2013 年 7 月即 3 月公告對於 aflibercept (Eylea®) 的評估報告，同意 aflibercept (Eylea®) 用於成人血管新生性(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。但評估報告中未提及相關的給付限制。</p>
加拿大	<p>至 2013 年 8 月 15 日止查無加拿大 CADTH/pCODR 對本案藥品的評估資料。</p>

註：

CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 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 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 的縮寫。

【采視明 (EYLEA®)】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 102 年 8 月 27 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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。唯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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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

黃斑部位於視網膜中心，因此當黃斑部發生病變時，病人的中心視力會受到影響，變得模糊不清，造成閱讀與近距離工作（例如開車）有困難。黃斑部退化病變與年齡有高度相關(age-related macular degeneration, AMD)，多發生於 55 歲以上的老人，並且為 65 歲以上老人失去視力的常見原因，但老化並非為 AMD 的唯一原因，真正原因至今仍不明。有一些研究顯示，除老化外，維生素 A、E 不足、紫外線曝曬、眼部感染、炎症等都可能為導致黃斑部病變的原因。另有未經確切證明的研究顯示，若家庭中有成員發生黃斑部病變，或二眼中已有一隻眼發生黃斑部病變，則發生黃斑部病變的風險會明顯較高[1,2]。

在美國，50 歲以上老人的 AMD 發生率(incidence)約為 1/100。65 歲至 75 歲間之盛行率(prevalence)約為 100/1,000，75 歲以上之盛行率視地區不同，約為 300~800/1,000[1]。UK 每年新發生的 wet AMD 約有 26,000 人[8]。曾等人於 2004 年發表，AMD 在台灣 50 歲以上老人之發生率為千分之 1~2，估計約有五千五百人罹患此眼疾[3]。而陳等人發表於 2008 年，在台灣石牌地區進行研究，65 歲以上老人早期和晚期的黃斑部退化之盛行率，分別為 9.2% 和 1.9%[15]。

AMD 的診斷常使用 Amsler grid 或 Fluorescein angiography 等方式。Amsler grid 的做法為將卡片放置距離眼前三十公分處，請病人一次檢查一個眼睛，用單眼注視此 grid 的中心點，正常人可清楚看見 grid 的四個角，並且所有垂直線與水平線應為直線，如果有任何區域模糊或不完整，或是直線變成扭曲或斷裂，則顯示黃斑部可能有病變。Fluorescein angiography 則可分辨視網膜是否存在不正常血管[1]。

AMD 的病理機轉為視網膜上的細胞因退化而逐漸產生 drusen 沉積物，當 drusen 持續堆積，會造成視網膜色素上皮細胞(retinal pigment epithelium, RPE)退化。因此依病程進展又可分為二型：atrophic form macular degeneration (又稱為乾型 dry type)與 exudative form (又稱為溼型 wet type)。乾型(非血管新生型)約佔全部 AMD 病例的 90%，對視力的影響是漸進的，病程發展僅造成輕度至中度的視力喪失；少數黃斑部退化患者的病情會持續進展成溼型 AMD，發生比例約佔全部 AMD 病例的 10%，但因脈絡膜血管增生(choroidal neovascularization, CNV)至視網膜深層，這些血管也會造成血液的滲漏甚至出血，因而導致視力快速且嚴重的惡化。目前乾型 AMD 尚無有效治療，因此 AMD 的治療以溼性黃斑部病變為主[1]。

抗血管新生藥物(anti-angiogenic agents) 是老人濕性黃斑部退化病變目前藥物治療的主要研究方向，其他治療方法還包括手術及雷射等。手術包括網膜下新生血管膜及疤痕組織移除術、黃斑部轉位術及色素上皮細胞移植手術等，但適用範圍及對視力恢復的幫助有限。雷射治療方面有雷射光凝固法(argon photocoagulation)、光動力學治療法 (photodynamic therapy, PDT)、經瞳孔透熱療法 (transpupillary thermotherapy, TTT) 及利用血管攝影術(Phi-motion indocyanine green angiography)，找出新生血管，然後以 pulse-diode laser 封閉這些血管等。其他的研究方向還包括放射線治療(radiation therapy)、黃斑部退化的基因研究、營養學研究，低視力輔助療法等[3]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本藥品為 anti-VEGF 抗血管新生藥物。

經查詢我國衛生署藥物許可證網頁，以「黃斑部退化病變」或「黃斑部病變」為關鍵字查詢，共獲得 pegaptanib(如 Macugen)、Verteporfin (如 Visudyne)及 Ranibizumab (如 Lucentis)共 3 筆資料[4]：

與本案藥品(S01LA05)同 ATC code 的藥品類別 (S01LA Sensory organs/Ophthalmologicals / Ocular vascular disorder agents/ Antineovascularisation agents) 另有四個成分，分別為 verteporfin (S01LA01)、anecortave (S01LA02)、pegaptanib

(S01LA03)及 ranibizumab (S01LA04)[5]。

目前我國已給付者為 verteporfin 及 ranibizumab 二成分藥品。[6]：

與本案藥品具有相近治療地位藥品之我國上市與健保給付狀況摘錄整理於下表：

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
S01LA01 Verteporfin (如 Visudyne)	因年齡相關性黃斑部退化病變引起之主要典型或潛隱性視網膜下中央凹脈絡膜血管新生，或其他黃斑部疾病引起之視網膜下中央凹脈絡膜血管新生。	1.限高度近視發生黃斑部疾病引起之視網膜下中央凹脈絡膜血管新生之典型病灶病患。 2.限教學醫院眼科專科醫師施行。 3.治療間隔 2 至 3 個月，每眼每年限治療 3 次為上限。 4.限經事前審查核准後使用，申請時需檢附所有以前之治療紀錄及就醫經過資料，含括 FAG、眼底彩色照片。
S01LA03 pegaptanib(如 Macugen)	治療新生血管性老年性視網膜黃斑部病變患者且最佳矯正視力 ≤ 0.5 且年紀 ≥ 50 歲者。	我國健保尚未給付
S01LA04 Ranibizumab (如 Lucentis)	(1) 治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (age-related macular degeneration, AMD)。 (2) 治療糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。 (3) 治療視網膜靜脈阻塞(分支或中央視網膜靜脈; branch or central retinal vein occlusion; BRVO 或 CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力	1.須經事前審查核准後使用。 2.限眼科專科醫師使用。 3.限病眼最佳矯正視力於 0.05~0.5 之間。 4.限符合下列適應症患者使用： (1) 50 歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變患者 (AMD)：(101/5/1) I.每眼每年給付支數以 3 支為限，使用期限為 2 年。 II.申請時需檢附一個月內有效之 FAG (fluorescein angiography)，OCT (optical coherence tomography)，最佳矯正視力及眼底彩色照片。若有需要排除多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal

	損害。	<p>vasculopathy, PCV) 之疑慮時，須執行並於申請時檢附 ICG (indocyanone green angiography)。</p> <p>III. 必須排除下列情況：</p> <p>i. 已產生黃斑部結痂者。</p> <p>ii. 血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。</p> <p>iii. 經確認為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(PCV)。</p> <p>iv. 高度近視，類血管狀破裂症 (angioid streaks)，或其他非 AMD 所造成視網膜中央窩 (fovea) 下之脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization；CNV) (101/5/1)。</p> <p>(2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 導致視力損害之患者(相關給付規定略)</p>
--	-----	--

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廠商提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/ 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
PBAC (澳洲)	2012.03、2012.08
NICE (英國)	2013.07
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2013 年 8 月 15 日止查無資料。
其他實證資料	SMC/Cochrane/ Pubmed/ Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

(一) PBAC (澳洲) [7]

PBAC於2012年3月發佈對 aflibercept (Eylea®, solution for intravitreal injection, 40 mg per mL)的評估報告，PBAC同意以ranibizumab做為本案之適當的參照品，且基於與 ranibizumab 比較之 cost-minimisation 基礎，aflibercept 2 mg injection (AFT 2Q8)與ranibizumab 0.5 mg injection (R 0.5Q4)具療效相等性，建議收載 aflibercept (Eylea®)用於經眼底螢光攝影(fluorescein angiography)診斷，因年齡相關性黃斑部退化病變(AMD)導致視網膜中心窩下脈絡膜新生血管 (subfoveal choroidal neovascularization, CNV)，且未曾接受過治療的病人，限定由眼科醫師進行初始治療，若無法執行眼底血管造影的病患必須提供禁忌症候的詳細資訊及其他診斷報告，例如optical coherence tomography (OCT) 或red free photography 等，並經審查核准後才能使用。

依本案申請廠商提供之資料，PBAC於2012年3月的報告中雖建議使用於未接受過治療的新病患，但同年8月的會議中同意接受過 ranibizumab 治療的病患亦可使用本藥物治療，及容許病患於 ranibizumab 及 aflibercept 二種治療間轉換。

臨床療效之主要評估依據為二項與 ranibizumab 0.5 mg 直接比較的 Phase III 隨機雙盲臨床試驗 (VIEW-1 及 VIEW-2) 暨一篇統合分析前述二試驗的研究，結果顯示aflibercept 2 mg injection(AFT 2Q8)與ranibizumab 0.5 mg injection(R 0.5Q4)具療效相等性 (主要療效指標：病人在第52週時視力能維持的比例)，且嚴重眼部副作用發生的比例在VIEW-1試驗時本品較低 (但相差不多且VIEW-2試驗未見同樣結果)。研究設計與結果摘要如下表：

試驗設計	病人數	試驗組/對照組治療	主要療效結果	研究結果
Phase 3 non-inferiority trials of two years	2,419 patients with active subfoveal, choroidal neovascularization (CNV) lesions (or juxtafoveal lesions with leakage affecting the fovea)	comparing ranibizumab 0.5 mg every month (R 0.5Q4) with three different treatment options of aflibercept; 0.5 mg every month	The primary end point was noninferiority (margin of 10%) of the aflibercept regimens to ranibizumab in the proportion of patients maintaining vision at week 52 (losing <15 letters on Early Treatment	All aflibercept groups were noninferior and clinically equivalent to monthly ranibizumab for the primary end point (the 2q4, 0.5q4, and 2q8 regimens were 95.1%, 95.9%, and 95.1%, respectively, for VIEW 1, and 95.6%, 96.3%, and 95.6%, respectively, for VIEW 2, whereas monthly ranibizumab was 94.4% in both studies). The results of vision maintenance comparing aflibercept to ranibizumab across the direct

	secondary to AMD.	(AFT 0.5Q4), 2 mg every month (AFT 2Q4) or 2 mg every second month (AFT 2Q8), following three initial monthly injections.	Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] chart). Other key end points included change in best-corrected visual acuity (BCVA) and anatomic measures.	randomised trials showed that both ranibizumab and aflibercept resulted in a high proportion of subjects who maintained vision at week 52. The differences between aflibercept (AFT 2Q8) and ranibizumab (R 0.5Q4) were not statistically significant. The specified non-inferiority criteria was met in all aflibercept treatment arms in the per protocol analysis. The incidence of severe ocular treatment emergent adverse events (TEAEs) in VIEW 1 between R 0.5Q4 and AFT 2Q8 was significantly lower for AFT 2Q8. However the absolute difference was small and not replicated in VIEW 2.
--	-------------------	---	--	---

(二)NICE (英國) [8]

英國 NICE 於 2013 年 7 月發佈對 aflibercept 注射液用於年齡相關性黃斑部退化病變的評估報告(Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration --NICE technology appraisal guidance 294) ，推薦 aflibercept 注射液作為年齡相關性黃斑部退化病變的治療選項之一。但評估報告中未提及相關的給付限制。

英國NICE評估aflibercept 注射液用於年齡相關性黃斑部退化病變的主要療效證據為比較aflibercept(2 mg every 8 weeks)相較於ranibizumab (0.5 mg every 4 weeks) 在濕性年齡相關性黃斑部病變病患療效的VIEW 1及VIEW 2試驗 (研究設計與試驗結果在前述PBAC章節中已摘錄，此處不再重複贅述) 。此兩研究的證據可用性與品質被證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG)認為是高品質的研究證據。

對於支持證據的強度，aflibercept的許可劑量在96週的視力研究結果不劣於ranibizumab，在副作用方面，委員會認為aflibercept是安全的，且對於濕性年齡相關性黃斑部病變的病患有良好的耐受性；對於製造商所提交的統合分析和間接比較，雖然視力結果的點估計值偏好aflibercept，但就研究報告結論而言，aflibercept與ranibizumab間的療效比較並無具統計學意義的差異。委員會結論認為，aflibercept可做為成人血管新生性(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變之一種有

效的臨床治療選擇。至於是否有任何臨床次族群有療效差異證據的考量方面，NICE委員會檢視現有證據後認為目前尚無法定論。

在此創新技術是否有潛力對於健康相關的利益具有重大和實質性的影響之考量方面，NICE委員會諮詢的臨床專家認為 aflibercept 有一重要優勢為：相較於 ranibizumab，aflibercept 可減少頻繁的給藥次數，臨床實驗中也證實類似的臨床結果，從而可減少 NHS 的負擔；但委員會尚不知道 aflibercept 相較於 ranibizumab 的真正好處，因 aflibercept 的經濟模式尚未被充分了解。而就臨床實務性方面的考量而言，NICE 委員會諮詢的臨床專家認為使用 ranibizumab 及 bevacizumab 治療的病患須每 4 周監測病情，且病患在第一年通常只會使用 6 劑 ranibizumab 注射劑，而非臨床試驗中所使用的 12 劑，據英國幾個眼科部門的資料顯示，現行 ranibizumab 的治療方案是不夠的，因此視力的結果可能不如臨床試驗結果。NICE 委員會同意，aflibercept 不劣於 ranibizumab 的視力研究結果在臨床實務中有助於疾病嚴重度的控制。

而在臨床療效的比較品考量方面，目前濕性年齡相關性黃斑部病變的標準治療是 ranibizumab，aflibercept 的許可劑量在 96 週的視力研究結果不劣於 ranibizumab，同意 ranibizumab 可作為臨床療效的比較品。其他的比較品考量方面，bevacizumab 並未被納入作為評價 ranibizumab 及 pegaptanib 用於治療濕性血管新生性年齡相關性黃斑部病變的比較品，雖然 bevacizumab 在臨床效果中的證據稍後於 IVAN trial 和 CATT trial 有出現；因此，NICE 委員會同意展緩考量 bevacizumab 作為本案評估的比較品。

(三) CADTH (加拿大)

至 2013 年 8 月 15 日止查無資料。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [9]^a

SMC 在 2013 年 3 月公告對於 aflibercept (Eylea®) 的評估報告，同意 aflibercept (Eylea®) 用於成人血管新生性(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。主要療效評估

^a 註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

依據亦來自 VIEW 1 及 VIEW 2 試驗 (研究設計與試驗結果在前述 PBAC 章節中已摘錄，此處不再重複贅述)。評估報告中未提及相關的給付限制。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效參考品 (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：年齡相關性黃斑部退化病變 (AMD) 排除條件：未限制
Intervention	aflibercept
Comparator	未限制
Outcome	未限制
Study design	Randomized Clinical Trial

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/ Embase/ Pubmed 等文獻資料庫，於 2013 年 8 月 15 日，以[aflibercept]做為關鍵字於 Cochrane 資料庫進行搜尋，Embase 及 Pubmed 資料庫之搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1 'aflibercept'/exp OR aflibercept

#2 #1 AND 'randomized controlled trial'/de AND 'retina macula age related degeneration'/de AND 'aflibercept'/de AND ('article'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

"aflibercept"[Supplementary Concept] OR "aflibercept"[All Fields] AND

(Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])

(2) 搜尋結果

Cochrane 資料庫查無 aflibercept 用於年齡相關性黃斑部退化病變病人群之相關系統性回顧文獻。

Embase 暨 Pubmed 資料庫共查獲 13 篇文獻，其中一篇重複，經排除研究適應症非為年齡相關性黃斑部退化病變 (AMD) 後，餘留 4 篇文獻。其中一篇為 PBAC 評估 aflibercept 臨床療效之主要依據-- VIEW-1 及 VIEW-2 二試驗的統合分析 [10]，已於前述章節摘錄，此處不再贅述。有一篇為 aflibercept 的 phase 1 試驗，28 名 AMD 病患隨機分派至 aflibercept 0.15 或 4mg，觀察第八週時中央視網膜病變厚度相較於基礎值之變化及最佳視力校正的情形 (BCVA)，同時亦觀察 CNV 病變大小與血液滲漏的範圍相較於基礎值之變化，以及第八週時需要重複注射的病人比例 [11]。此外二篇，一篇為探討 Age-related macular degeneration (AMD) 的潛在治療策略，但未深入探討 aflibercept 暨其臨床實證 [12]；另一篇為 aflibercept 藥理機轉之探討文獻，但未提及相關臨床實證 [13]。

(五) 廠商提供之資料

本案申請廠商檢附 PBAC 及 NICE 對於 aflibercept 的評估資料，與三篇療效參考文獻。三篇文獻中，一篇為 VIEW-1 及 VIEW-2 二試驗統合分析的發表文章 (Heier 2012)，以上已於前述章節摘錄，此處不再贅述；另二篇文獻為探討 intravitreal VEGF trap (aflibercept) 4 種不同劑量 (0.5, 1.15, 2 及 4 mg) 相對於 ranibizumab、bevacizumab 等不同 VEGF 抑制劑與 VEGF 受體之鍵結性 (binding kinetics) 及體內生物活性研究。

四、療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

澳洲	PBAC 建議收載 aflibercept (Eylea®) 用於經眼底螢光攝影 (fluorescein angiography) 診斷，因年齡相關性黃斑部退化病變 (AMD) 導致視網膜中心窩下 (subfoveal) 脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV)，且未
----	--

	<p>曾接受過治療的病人，限定由眼科醫師進行初始治療，若無法執行眼底血管造影的病患必須提供禁忌症候的詳細資訊及其他診斷報告，例如 optical coherence tomography (OCT) 或 red free photography 等，並經審查核准後才能使用。(March 2012)</p> <p>另於同年 8 月的會議中同意接受過 ranibizumab 治療的病患亦可使用本藥物治療，及容許病患於 ranibizumab 及 aflibercept 二種治療間轉換。</p>
英國	英國 NICE 及 SMC 分別於 2013 年 7 月即 3 月公告對於 aflibercept (Eylea®) 的評估報告，同意 aflibercept (Eylea®) 用於成人血管新生性(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。但評估報告中未提及相關的給付限制。
加拿大	至 2013 年 8 月 15 日止查無加拿大 CADTH/pCODR 對本案藥品的評估資料。

2. 相對療效與安全性 (人體健康):

臨床療效之主要評估依據為二個與 ranibizumab 0.5 mg 直接比較的 Phase III 隨機雙盲臨床試驗 (VIEW-1 及 VIEW-2) 暨一篇統合分析前述二試驗的研究，aflibercept 2 mg injection (AFT 2Q8)與 ranibizumab 0.5 mg injection (R 0.5Q4)具療效相等性。

3. 建議參考品： ranibizumab 0.5 mg injection

4. 醫療倫理：本藥品無特殊種族性別考量；又，相同臨床定位健保已給付相關治療，故無迫切臨床需求，但可提供病人多一種選擇。

五、成本效益評估

(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

廠商提出之國內藥物經濟學研究係建構一個馬可夫模型，針對 aflibercept 治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)，以成本效用分析(cost-utility analysis)進行經濟評估。治療期間為 2 年，評估期間為模擬 20 年，成本及效果皆折現 3%。目標族群是 50 歲以上 wAMD 病患，採用健保觀點。

介入策略、以及比較策略之治療方式主要根據仿單，詳如以下說明：

- (1) Aflibercept 組用法為前 3 個月每月一次，之後每 2 個月一次，2 次注射之間不須監測。
- (2) Ranibizumab 組用法為前 3 個月每月一次，之後每個月監測視力，若視力減退超過 5 個字母，則須追加一次。

成本主要包括藥品費用以及監測費用，計算方式如下：

- (1) 藥品費用部分，藥品使用數量主要依據臨床試驗資料(VIEW1/VIEW2 及 CATT)估算。
- (2) 監測費用部分，根據國內視網膜專科醫師建議以及仿單作為基礎，假設本品固定每 2 個月注射一次，相較於 ranibizumab 需每月監測，應可減少監測費用。

療效參數部分，由於未有 aflibercept 規則使用與 ranibizumab 需要時使用直接比較的臨床試驗，廠商依據 VIEW1/VIEW2 及 CATT 之試驗結果，執行間接比較(indirect comparison)，以求得參考品之療效參數。

根據此報告，其成本效用分析結果，在 20 年模擬期間，若病人使用 aflibercept 相較於使用 ranibizumab，可增加 0.006 個 QALYs(經健康生活品質校正生命年)，並減少醫療花費共新台幣 34,351 元。

2. 查驗中心評論

針對於廠商所提出的國內藥物經濟學研究，查驗中心評估該報告認為研究設計與模型架構完整呈現，模型所採用的假設與療效參數係依據臨床試驗結果且多屬合理，整體執行品質良好；惟有兩點尚待商榷，查驗中心說明如下：

- (1) 廠商的成本參數，係以臨床試驗資料作為成本計算的根據，然而臨床試驗藥品用量已超出健保給付限制，使得經濟評估報告無法清楚呈現以健保觀點分析之成本效益。
- (2) 流行病學資料上，雖以我國生命表反應病人死亡率，但並未說明台灣 wAMD 病人之年齡、性別與疾病嚴重程度，尤其是模型含隨年齡遞增的死亡機率，宜就分析對象的起始年齡加以說明。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH、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 (加拿大)	至 2013 年 7 月 30 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2012 年 3 月公告 HTA 報告一份。
NICE (英國)	於 2013 年 7 月公告 HTA 報告一份。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 於 2013 年 3 月公告 HTA 報告一份。
	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果： 查無相關經濟評估文獻。
建議者提供之資料	未提供

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2013 年 7 月 30 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲) [7]

澳洲 PBAC 於 2012 年 3 月發表，針對 aflibercept 用於罹患溼性黃斑部病變病人的第一線治療，是否納入 PBS 給付範圍，進行醫藥科技評估。

在經濟評估方面，於廠商所遞送的財務影響報告，研究方法為最小成本分析

法。廠商依據仿單建議，假設 aflibercept 每年使用量為 7 支；另一方面，依據 PBS 資料庫統計結果，假設 ranibizumab 每年使用量為 8.8 支。廠商預估至第五年，每年使用病人數不會超過 10,000 人。廠商財務影響分析結果認為，若將 aflibercept 納入保險給付，應可減少 PBS 相關藥費支出。

雖然 PBAC 認為廠商低估了溼性黃斑部病變相關底中心近區脈絡膜新生血管症狀(CNV-AMD)的病人數與 aflibercept 使用量，但基於最小成本分析結果，最終決議將 aflibercept 納入 PBS 保險給付。

3. NICE (英國) [8]

英國 NICE 於 2013 年 7 月 24 日公布科技評估報告[TA294]，主要探討 aflibercept 是否給付於溼性年齡相關黃斑部病變之第一線治療，此報告建議將 aflibercept 納入由 NHS 給付的治療用藥名單。

廠商所遞送的經濟評估報告中，建立了一個馬可夫模型，假設罹患溼性年齡相關黃斑部病變的病人，可能接受兩種治療方式，分別為每 8 週使用一次 aflibercept，或是視病情需要使用 ranibizumab，作為成本效益分析的比較策略。將分析時間定為終身(起始年齡為 74 歲，模擬 25 年)，折現率為 3.5%。

若只考慮 aflibercept 有提供病人可近性方案(PAS, patient access scheme)^a，而不考慮 ranibizumab 亦有提供，分析結果為本藥品相較於 ranibizumab，費用較低廉且得到較長的生活品質校正人年(QALYs)，其中 aflibercept 組的 QALYs 為 7.77，而 ranibizumab 組為 7.76。

若同時考量 ranibizumab 亦有提供折扣，廠商假設若 ranibizumab 藥價折扣範圍介於 10%至 50%，分析結果仍以 aflibercept 花費較低且 QALYs 較長。

NICE 委員會認為合適的經濟評估應同時估算兩藥品廠商所提供的藥費折扣，但 NICE 委員會了解廠商提供的病人可近性方案，其詳細內容並不對外公開，因此本案廠商僅能推估現有治療選項(ranibizumab)介於可能的折扣範圍內，且委員會考量廠商之分析結果與 ERG 報告結果相近，因而決議 aflibercept 是符合成本效益的藥品治療。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [9]

蘇格蘭 SMC 於 2013 年 3 月 8 日公布科技評估報告，此報告建議將本案藥品納入由蘇格蘭給付的治療用藥名單。

^a即我國的「風險分攤方案」

廠商主要針對先前未接受過任何抗血管新生藥品治療、罹患溼性黃斑部病變的病人，進行經濟評估分析，比較方案為本藥品(aflibercept)以及需要時使用 ranibizumab。若病人先前使用過任何抗血管新生藥品，則兩種藥品間的成本效益未經證實。

經濟評估報告中，廠商建立一個馬可夫模型，假設病人可能進入五個健康狀態，分別為無視力損傷(no vision impairment)、輕微視力損傷(mild vision impairment)、中等視力損傷(moderate vision impairment)、嚴重視力損傷(severe vision impairment)以及失明(blind)，這些健康狀態係依據病人雙眼之最佳矯正視力 (best corrected visual acuity, BCVA) 不同而劃分；廠商假設若病情需要，病人之雙眼皆可接受治療；評估時間訂為 25 年。

臨床療效數據來自與 ranibizumab 之間接比較結果，雖然兩組間數據未達統計學上差異，但 aflibercept 組病人在數據上優於 ranibizumab 組病人，廠商因而引入經濟評估模型當中，並假設在治療兩年後，治療效果可以維持五年，病人進入模型五年後，病情進展依據疾病自然病史。

廠商於 VIEW2 試驗中搜集病人之 EQ-5D 數據，並進行迴歸分析，以估算病人於各個健康狀態的效用值，最終將這些參數納入經濟評估模型當中。

模型中藥品使用量的估算，若病人使用 ranibizumab 用法為需要時再使用，假設第一年使用 6.9 支，第二年使用 5.7 支；若病人使用 aflibercept 則第一年使用 7.7 支，第二年使用 4 支。在第二年到第五年假設兩組藥品使用量相同，第三年使用 3 支，第四年使用 2 支，第五年使用 1 支；並假設兩組藥品停止使用率相同。

針對本藥品，廠商有提出病人可近性方案，提供藥價折扣，且已經由病人可近性方案評估小組(PASAG, Patient Access Scheme Assessment Group)評估後接受此方案於蘇格蘭執行的可能性。

在有病人可近性方案(PAS)的情況下，成本效用分析結果為使用 aflibercept 相較於使用 ranibizumab，可增加 0.0107 個 QALYs，並減少費用支出。SMC 認為廠商提供的病人可近性方案(PAS)有助於增加 aflibercept 之成本效益，SMC 相關建議係存在於廠商須持續提供病人可近性方案(PAS)的條件下。

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	溼性年齡相關黃斑部病變
Intervention	Aflibercept
Comparator	Ranibizumab
Outcome	ICER
Study design	CEA、CUA

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 7 月 26 日，以 (aflibercept 與 cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終未尋獲與本案相關的經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本藥品之經濟效益評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據國內 1993 年至 2002 年間視覺障礙登記人口眼疾研究，結果顯示致盲眼疾以視網膜疾病最常見佔 48.9%，青光眼(16.2%)次之，視神經疾病(10.0%)則居第三位[14]。視網膜疾病又以高度近視、老年性黃斑部退化，以及糖尿病視網膜病變，為最重要的三大致盲原因[15]。

鄭等人利用健保資料檔，並結合北中南東五家醫院病歷調查，推估在 1999 年到 2003 年間，罹患老年性黃斑部病變的病人數為 32,315 人，年度平均盛行率為每萬人中有 2.81 人，盛行率隨著年齡升高而增加，預估到 2020 年，每年罹患老年性黃斑部病變的人數將高達 31,000 人[16]。陳等人發表於 2008 年，於台灣

石牌地區進行研究，結果發現早期和晚期的黃斑部退化之發生率，分別佔 65 歲以上老人的 9.2%和 1.9%[17]。Kawasaki 等人於 2010 年發表之統合分析研究，結果顯示亞洲人年齡介於 40-79 歲間，早期和晚期黃斑度退化的發生率分為 6.8%與 0.56%[18]。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 S01LA05，屬「S01L: OCULAR VASCULAR DISORDER AGENTS」的「S01LA: Antineovascularisation agents」類，同屬於此類藥品中，只有 ranibizumab(S01LA04)已收載於健保給付，且本品(aflibercept)與 ranibizumab 有直接比較(head-to-head comparison)之隨機臨床試驗，因此查驗中心建議以 ranibizumab 作為本品之參考品。

(三)財務影響

根據送審資料，建議者預估 aflibercept 納入健保五年內，年度藥費約五千五百萬元至一億六千萬元，由於本藥品與 ranibizumab 使用規範相同，可能取代部分 ranubizumab 的使用量，因此不會對健保造成任財務衝擊，建議者估算方式如下：

1. 利用民間資訊管理公司出版的健保抽樣資料庫，取得 2002 年到 2010 年 wAMD 的看診人次；接著假設每位病人一年平均看診 4-8 次(經諮詢多位國內視網膜專科醫師)，以計算就診人數；最後推估 2014 年到 2018 年 wAMD 就診人數約三千多人。
2. 目前 PCV 不在健保給付範圍內，多位國內視網膜專科醫師表示 PCV 佔 wAMD 的合理範圍在 30%-50%之間，因此假設 PCV 佔全部 wAMD 的 40%，每年非 PCV 的 wAMD 病人數約兩千人。
3. 考量 aflibercept 申請之給付規定，尚有其他限制，例如視力 0.5~0.05 之間、不能有結痂，假設仍有 5%未能符合健保給付規定。
4. 估計 aflibercept 之市佔率約 30%-40%，每年使用人數約為 500 人到 800 人。
5. 估算 aflibercept 納入健保後，第一年到第五年的年度藥費約為五千五百萬元至一億六千萬元。
6. 假設 aflibercept 納入健保後，將取代部分現有治療藥品(ranibizumab)之使用量，對健保造成的財務衝擊為零。

查驗中心就建議者提供預算衝擊之運算過程，作出以下評論：

1. 考量本建議案之給付條件、價格與目前健保給付之 ranibizumab 相同，查驗中心認為廠商預估本案不增加健保財務負擔應屬合宜。
2. 惟若健保給付條件無限制 aflibercept 與 ranibizumab 擇一使用，則廠商所預估之預算衝擊，則可能有所低估。

七、經濟評估結論

1. 在成本效益部分，建議者所遞送的國內經濟學研究，分析結果呈現使用 aflibercept 相較於 ranibizumab，可增加 0.006 個 QALYs，並減少醫療花費共新台幣 34,351 元。
2. PBAC 針對 aflibercept 完成醫療科技評估報告，且做出接受收載的決定，原因為係基於最小成本分析結果。
3. 近期 NICE 與 SMC 亦完成醫療科技評估報告，一致做出建議收載的決定，認為於英國 aflibercept 是符合成本效益的藥品治療。
4. 建議者估算 aflibercept 納入健保後，第一年到第五年藥費，約五千五百萬元至一億六千萬元，由於可能取代現有治療藥品，節省部分已給付藥品支出，因此若本藥品納入給付，將不增加健保財務支出。查驗中心認為廠商預估應屬合宜。惟若健保給付條件無限制 aflibercept 與 ranibizumab 擇一使用，則廠商所預估之預算衝擊可能有所低估。

參考資料

1. Macular degeneration (accessed on 20130208)
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/135213968-3/0?type=med&eid=9-u1.0-1_mt_1014173
2. 台灣視網膜資訊網 <http://twretina.myweb.hinet.net/AMD.htm> (accessed on 20130208)
3. 曾國亮,老年性黃斑部退化及糖尿病視網膜病變治療的最新進展出國報告, 2004
4. 衛生署藥物許可證網頁 <http://203.65.100.151/DO8180.asp> (accessed on 20130208)
5. WHO-ATC code <http://www.whocc.no/atcddd> (accessed on 20130208)
6. 健保用藥品項查詢網頁 (accessed on 20130208)
7. Public Summary Document -Aflibercept, solution for intravitreal injection, 40 mg per mL, Eylea®
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/aflibercept> (accessed on 20130815)
8. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration (NICE technology appraisal guidance 294)
guidance.nice.org.uk/ta294(accessed on 201308015)
9. aflibercept (Eylea)
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/857_13_aflibercept_Eylea/aflibercept_Eylea
10. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012 119:12 (2537-2548)
11. Nguyen Q.D., Campochiaro P.A., Shah S.M., et al Evaluation of very high-and very low-dose intravitreal aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2012 28:6 (581-588)
12. Chappelow A.V., Kaiser P.K. Neovascular age-related macular degeneration: Potential therapies. *Drugs* 2008 68:8 (1029-1036)
13. Sorbera L.A. Aflibercept. Antiangiogenic agent vascular endothelial growth factor inhibitor. *Drugs of the Future* 2007 32:2 (109-117)
14. 衛生署國民健康局委託陽明大學社區醫學研究中心.臺灣地區視覺障礙資料庫建立與致盲風險因素調查研究 (編號: DOH95-HP-1316) .
15. Tsai IL, Woung LC, Tsai CY, et al. Trends in blind and low vision registrations in Taipei City. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:118-24.
16. 呂大文 鄭邱羅. 臺灣視網膜病變盛行率與危險因子研究. *中眼醫誌* 2006; 45(3): 171-177.

17. Chen SJ, Cheng CY, Peng KL, et al. Prevalence and associated risk factors of age-related macular degeneration in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008; 49(7): 3126-3133.
18. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010; 117(5): 921-927.

附錄

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	20130726	#1 aflibercept #2 cost #3 macular degeneration #4 #1 AND #2 AND #3	7
EMBASE	20130726	#1 aflibercept #2 cost #3 macular degeneration #4 #1 AND #2 AND #3	47
Cochrane Library	20130726	Aflibercept	1
CRD	20130726	Aflibercept	7
華藝線上圖書館	20130726	Aflibercept	2