

癌思停注射劑 (Avastin[®] Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Avastin [®] injection	成分	bevacizumab
建議者	羅氏大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	羅氏大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	100 毫克/4 毫升		
主管機關許可適應症 (擷取卵巢癌相關內容)	<p>● 卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌：</p> <p>(1) Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin，可以做為第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。</p> <p>(2) Avastin 與 carboplatin 及 gemcitabine 合併使用，可以做為曾接受過第一線含鉑類藥物 (platinum-based) 化學治療間隔至少 6 個月再復發 (即，對含鉑藥物具感受性)，且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 治療之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p> <p>(3) Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin 治療，可以做為對含鉑藥物具感受性之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p> <p>(4) Avastin 併用 paclitaxel、topotecan 或 pegylated liposomal doxorubicin 可以做為接受過含鉑類藥物 (platinum-based) 化療治療後 6 個月內再復發 (即，對含鉑藥物具抗藥性)、之前接受不超過 2 種化療療程且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p>		
目前健保已給付之適應症內容 (擷取卵巢癌相關內容)	<p>● 復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌患者之治療：</p> <p>(1) Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，作為曾接受過第一線含鉑類藥物 (Platinum-based) 化學治療間隔 6-12 個月內再復發之治療。</p> <p>(2) 接著單獨使用 bevacizumab 治療，可以作為含鉑藥物具感受性之治療。</p> <p>(3) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 16 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡</p>		

	化，才可繼續使用，總申請療程以 15 個療程(cycle)為上限。
此次建議健保給付之適應症內容	<p>● 卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌： Bevacizumab 於第一線使用時，與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用，作為第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。</p>
建議健保給付條件	<p><input type="checkbox"/> 無</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 有，<u>須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 16 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用，一線治療總申請療程以 22 個療程(cycle)為上限。</u></p>
建議療程 (參考藥品仿單所載)	Avastin 的建議劑量是靜脈輸注給予 15 毫克/公斤，每三週一次。Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用至多六個治療週期，接著單獨使用 Avastin 治療直到疾病惡化、無法忍受的毒性產生或接受治療達 15 個月為止(取決於何者先發生)。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：

- (一)本案藥品已自民國 100 年 8 月收載為健保用藥品項，現行給付適應症為「轉移性大腸或直腸癌(mCRC)」、「惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)-神經膠母細胞瘤」、「復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌」、「持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌」。
- (二)今羅氏大藥廠股份有限公司提出申請，建議擴增給付本案藥品用於「第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療」，故衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心協助進行醫療科技評估。
- (三)在參考品部分，在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品併用 carboplatin 及 paclitaxel 之參考品可為合併 carboplatin, paclitaxel (詳如表一)，且兩者間具直接比較試驗。^a

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

- (一)各國主要 HTA 組織評估報告於民國 102 至 104 年間公告，故解讀時需留意其評估情境(未給付 bevacizumab 於復發性卵巢癌，或 PARP 抑制劑於維持治療)與我國給付現況不同。
- (二)加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 針對高復發風險病人(定義詳如表二)進行評議，英國

^a 另外，針對在第一線治療曾使用本案藥品且達完全或部分反應的病人，於維持治療階段，依據國際治療指引建議及我國許可適應症內容，本案藥品於臨床使用之族群可能為 BRCA1/2 未突變或狀態未知，且同源重組修復充足或狀態未知的病人；在此病人族群中，則無合適參考品。

NICE 則依上市許可範圍進行評議。

(三)基於 GOG-0218 試驗(15 mg/kg, 至多 22 個療程)及 ICON-7 試驗(7.5 mg/kg, 至多 18 個療程)結果, 加拿大 CADTH 認為兩項試驗結果相似, 故使用 7.5 mg/kg 的劑量是合適的; 澳洲 PBAC 認為使用較高劑量及較長療程未明確帶來更多效益, 卻增加不良事件發生風險, 故給付條件擬限制使用 7.5 mg/kg, 至多 18 個療程; 英國 NICE 則僅針對 bevacizumab 的許可劑量(15 mg/kg)進行評議。

三、相對療效與安全性 (人體健康):

本報告於此摘述兩項第三期隨機對照試驗 GOG-0218 及 ICON-7, 皆旨在比較合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 相較於合併 carboplatin, paclitaxel 的療效及安全性; 惟需留意兩項試驗於受試族群條件, 以及 bevacizumab 的使用劑量與療程總數有所差異, 詳如內文表四及表五整理。

相對療效	<ul style="list-style-type: none"> 於整體族群中, 兩項試驗結果皆顯示合併 bevacizumab 可統計顯著改善 PFS, 但未統計顯著改善 OS。 於第四期次族群中, 合併 bevacizumab 的效益有增加趨勢, 於 GOG-0218 試驗的 PFS 及 OS 結果皆具顯著差異, 但 ICON-7 試驗則否, 惟在解讀時需留意次族群人數少對統計效力的影響。 					
			GOG-0218 (1873 人)		ICON-7 (1528 人) ^b	
			B+化療 (623 人)	化療 (625 人)	B+化療 (764 人)	化療 (764 人)
	整體族群					
	PFS 中位數	14.1 個月	10.3 個月	19.0 個月	17.3 個月	
	HR (95% CI)	0.72 (0.63 to 0.82)		0.81 (0.70 to 0.94)		
	OS 中位數	43.4 個月	41.1 個月	58.0 個月	58.6 個月	
	HR (95% CI)	0.96 (0.85 to 1.09)		0.99 (0.85 to 1.14)		
	第四期病人次族群					
	病人數	318 人 (26%)		201 人 (13%)		
	PFS 中位數	12.8 個月	9.5 個月	13.5 個月	10.1 個月	
	HR (95% CI)	0.64 (0.49 to 0.82)*		0.74 (0.55 to 1.01)*		
	OS 中位數	42.8 個月	32.6 個月	39.6 個月	29.4 個月	
	HR (95% CI)	0.75 (0.59 to 0.95)		0.76 (0.53 to 1.10)*		
<small>(PFS 呈現主要分析數值[GOG-0218 試驗之資料截斷日為 99/2/5, ICON-7 試驗整體族群及第四期次族群分別為 99/2/8 及 99/11/10], OS 呈現最終分析數值[GOG-0218 試驗之資料截斷日為 107/1/17, ICON-7 為 102/3/31]; 數值擷取自發表文獻或他國醫療科技評估組織報告, 以*標示者為參考蘇格蘭 SMC 報告數值)</small>						
病人通報結果	合併 bevacizumab 對於生活品質的改善較少。					
相對安全性	合併 bevacizumab 有較高的三級以上不良事件及嚴重不良事件發生率, 且有較多病人因不良事件停用治療。					

四、醫療倫理: 本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題的不足之處, 本報告於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友意見供作參

^b ICON-7 試驗的等比例風險(proportional hazard)假設未成立, 故試驗數值可另參考 restricted mean difference (PFS 於第 36 個月, OS 於第 5 年分析)及 log-rank test 結果, 惟發表文獻僅報告整體族群結果: B+化療相較於化療之 PFS 分別為 21.8 vs 20.3 個月(p=0.004), OS 分別為 45.5 vs 44.6 個月(p=0.85)。

考：加拿大 CADTH 接獲的病友團體意見表示晚期卵巢癌病人認為延長存活、避免復發及改善生活品質是有價值的，且超過半數病人願意忍受額外不良事件以短暫延長存活。英國 NICE 的病人專家強調對病人及其家屬來說，於第一線治療能夠延長無惡化存活期是重要的。

五、成本效益：

- (一) 加拿大 CADTH 於民國 104 年 6 月公告的報告，預估相較於合併 paclitaxel, carboplatin，合併 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin 用於具高復發風險之晚期卵巢癌病人第一線治療的 ICER 約 87,033 至 113,473 加幣/QALY gained，不符成本效益，故 ICER 需降至可接受程度才建議給付。
- (二) 澳洲 PBAC 於民國 103 年 3 月公告的報告中推估合併 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin 用於具高復發風險之晚期卵巢癌病人第一線治療的 ICER 約 75,000 至 105,000 澳幣/QALY gained，不符合成本效益，故不建議給付。
- (三) 英國 NICE 於民國 102 年 5 月公告中推估合併 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin 用於具高復發風險之晚期卵巢癌病人第一線治療的 ICER 約 127,701 至 160,788 英鎊/QALY gained，不符成本效益，故不建議給付。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者推估利用民國 102 至 106 年癌症登記年報推估第一線接受手術或化療的第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人數，並推估其中非 BRCA 基因突變約 88% 病人為本案目標族群，再以預估之市占率推估未來五年本案藥品新增用藥人數第一年約 100 人至第五年約 110 人，並參考 GOG-0218 試驗之無惡化存活期推估病人平均用藥 18 個療程，推估新增之年度藥費(同財務影響)第一年約 1.40 億元至第五年約 1.58 億元。
- (二) 本報告認為建議者之財務影響推估大致合理，本報告主要依最新公告之民國 107 年癌症登記年報進行相關參數的調整，而更新後推估之新診斷人數略為增加，以及 FIGO 第四期病人比例由 9.53% 調升為 10.24%、第一線接受手術或化療病人比例由 83% 調高為 87%；另外，建議者設定之目標病人未納入原發性腹膜癌病人，本報告亦予以調整。經相關參數校正後，預估未來五年本案藥品新增用藥人數第一年約 130 人至第五年約 150 人，新增年度藥費第一年約 1.70 億元至第五年約 2.05 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 111 年 4 月健保署藥品專家諮詢會議提案討論，建議本品用於一線治療後，若病情惡化或停藥後再復發即不得再次申請本品用於二線治療。建議者於民國 112 年 11 月建議調降本品價格並更新財務影響推估，但並未為依專家諮詢會議建議給付規定進行調整。本報告依據專家諮詢會議建議給付條件以及建議者提出之調降價格，預估本案藥品擴增用於卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌之財務影響約為第



一年 1.18 億元至第五年 1.21 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

商品名	本案藥品 Avastin [®]	參考品 (合併 carboplatin, paclitaxel)	
		以研發廠為例	
主成分/含量	Bevacizumab ; 25 毫克/毫升	Carboplatin ; 10 毫克/毫升	Paclitaxel ; 6 毫克/毫升
劑型/包裝	注射劑/ 4 毫升小瓶裝	注射劑/ 15、45 毫升小瓶裝	注射劑/ 5、16.7 毫升小瓶裝
WHO/ ATC 碼	L01XC07	L01XA02	L01CD01
主管機關許可適應症	僅列與卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌之初始治療相關內容		
	Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin，可以做為第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。	卵巢癌。	晚期卵巢癌； 與 cisplatin 併用，作為晚期卵巢癌之第一線療法。
此次建議健保給付之適應症	Bevacizumab 於第一線使用時，與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用，作為第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。		
健保給付條件	擬訂中	1. 卵巢癌患者。 2. 腎功能不佳 (CCr<60) 或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。	晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。
健保給付價	4 毫升裝：8,921 元	15 毫升裝：1,712 元 45 毫升裝：3,567 元	5 毫升裝：785 元 16.7 毫升裝：2,111 元

仿單建議劑量與用法	靜脈輸注給予 15 毫克/公斤，每三週一次。	仿單未登載合併 <u>carboplatin, paclitaxel</u> 之建議劑量，此處參考臨床試驗使用劑量	
		目標濃度-時間曲線下面積(AUC)為 6 mg/mL·min，每三週一次。	175 mg/m ² ，每三週一次。
療程	與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用至多 6 個治療週期；接著單獨使用，直到疾病惡化、無法忍受的毒性產生或接受治療達 15 個月為止(取決於何者先發生)。	以合併 <u>carboplatin, paclitaxel</u> 治療，共 6 個治療週期計算	
每療程花費	80,289 元 (不含 carboplatin 及 paclitaxel 且體重以 58 公斤計算)。	14,940 元 (體表面積以 1.53m ² 計算、GFR 以 90-100ml/min/1.73m ² 計算；、carboplatin 以 15 毫升裝價格計算、paclitaxel 以 5 毫升裝價格計算)。	
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：			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	<p>於民國 104 年 6 月公告，有條件建議給付 bevacizumab 做為具高復發風險之晚期卵巢癌病人第一線治療；給付條件如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bevacizumab 的建議使用劑量為 <u>7.5 毫克/公斤</u>，於第 2 至第 6 個週期需與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用作為維持治療，直到疾病惡化或額外接受至多 12 個週期治療為止(取決於何者先發生)。 2. 高復發風險定義為第 III 期腫瘤未理想切除(> 1 公分殘餘病

	<p>灶)或無法手術切除，或第 IV 期病人。</p> <p>3. 病人須具有良好日常體能狀態。</p> <p>4. 成本效果須被改善至可接受的程度。</p>
PBAC (澳洲)	<p>1. 初於民國 102 年 11 月公告，原建議給付 bevacizumab 做為具高復發風險之晚期卵巢癌病人第一線治療；給付條件如下：</p> <p>(1) Bevacizumab 的建議使用劑量為 7.5 毫克/公斤，與含鉑化學治療合併使用至多 6 個週期，接著單獨使用作為維持治療，直到疾病惡化或額外接受至多 12 個週期治療為止(取決於何者先發生)。</p> <p>(2) 高復發風險定義為腫瘤未理想切除(> 1 公分殘餘病灶)的第 IIIB、IIIC 或 IV 期病人。</p> <p>(3) 病人日常體能狀態分數為 0 至 2 分。</p> <p>(4) 須簽署特殊價格協議(special price agreement)及風險分攤協議(risk sharing agreement)以改善成本效果。</p> <p>2. 後於民國 103 年 3 月公告，因不認同廠商重新遞交的經濟評估模型，致未能達成給付協議，最終並未建議給付。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 102 年 5 月公告，不建議給付 bevacizumab 做為晚期卵巢癌病人第一線治療。</p> <p>【理由】</p> <p>1. 英國 NICE 僅針對藥品於上市許可範圍內的使用發布指引，故僅針對使用 bevacizumab 的許可劑量(15 毫克/公斤)進行評議。</p> <p>2. 基於 GOG-218 試驗結果，bevacizumab 僅在與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，並接續作為維持治療至多 15 個月時具有臨床療效。</p> <p>3. Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用的 ICER 值超過一般認為使用英國 NHS 資源可接受的範圍。</p>

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

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

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

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

【癌思停注射劑】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 112 年 12 月 06 日

前言：

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

Bevacizumab (Avastin[®]) 目前於我國取得與「卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌(epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer)」治療相關之許可適應症範圍包含「初次手術切除後治療」及「復發後治療」[1]。

我國全民健康保險已於 2020 年 6 月給付 bevacizumab 用於「卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌」，限與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用作為對含鉑藥物具感受性病人之復發性治療[2]，此次羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增 bevacizumab 之給付範圍至初次手術切除後治療；彙整相關許可適應症及建議修訂給付規定內容之前後對照如後表。

我國主管機關許可之卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌相關適應症
(一) Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin，可以做為第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。
(二) Avastin 與 carboplatin 及 gemcitabine 合併使用，可以做為曾接受過第一線含鉑類藥物 (platinum-based) 化學治療間隔至少 6 個月再復發（即，對含

<p>鉑藥物具感受性)，且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 治療之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p> <p>(三) Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin 治療，可以做為對含鉑藥物具感受性之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p> <p>(四) Avastin 併用 paclitaxel、topotecan 或 pegylated liposomal doxorubicin 可以做為接受過含鉑類藥物 (platinum-based) 化療治療後 6 個月內再復發 (即，對含鉑藥物具抗藥性)、之前接受不超過 2 種化療療程且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p>	
建議修訂之給付規定*	原給付規定
<p>9.37. Bevacizumab (如 Avastin) :</p> <p>4. 復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌患者之治療：</p> <p>(1) <u>本藥品與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，作為曾接受過第一線含鉑類藥物(Platinum-based)化學治療間隔 6-12 個月內再復發之治療。接著單獨使用 bevacizumab 治療，可以作為含鉑藥物具感受性之治療。</u></p> <p>(2) <u>本藥品於第一線使用時，與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用，作為第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。</u></p> <p>(3) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 16 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用，<u>一線治療總申請療程以 22 個療程(cycle)為上限</u> (復發治療總申請療程以 15 個療程(cycle)為上限)。</p>	<p>9.37. Bevacizumab (如 Avastin) :</p> <p>4. 復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌患者之治療：</p> <p>(1) Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，作為曾接受過第一線含鉑類藥物 (Platinum-based) 化學治療間隔 6-12 個月內再復發之治療。</p> <p>(2) 接著單獨使用 bevacizumab 治療，可以作為含鉑藥物具感受性之治療。</p> <p>(3) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 16 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用，總申請療程以 15 個療程 (cycle) 為上限。</p>

* 刪除線表示此次建議者所建議刪除。底線表示此次建議者所建議修訂。

二、疾病治療現況

卵巢癌 (ovarian cancer) 意指女性生殖系統中卵巢相關器官的癌症，相關器官包含卵巢、輸卵管及腹膜等。根據組織病理學分類，原發性卵巢癌約有 90% 為上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian carcinoma, EOC)，其他尚包含惡性性索基質細胞癌 (malignant sex cord-stromal tumors)、惡性生殖細胞癌 (malignant germ cell tumors)。上皮性卵巢癌 (EOC) 又可分為數種次分類，包含漿液型卵巢癌 (serous carcinoma)、子宮內膜樣癌 (endometrioid carcinoma)、亮細胞卵巢癌 (clear cell carcinoma)、黏液型卵巢癌 (mucinous carcinoma) 等，其中漿液型又可分為高分化 (high-grade) 及低分化 (low-grade) [3]。

上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian carcinoma, high-grade serous EOC)、輸卵管癌 (fallopian tube cancer, FTC)、原發性腹膜癌 (primary peritoneal carcinoma, PPC) 因有共同的病理特徵及治療反應，故可視為同一種臨床體 (clinical entities) [4]。

卵巢癌可以手術及病理進行分級，主要依據美國癌症聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 及國際婦產科聯盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 所定義之 TNM 腫瘤分級系統進行分級^a。依照腫瘤侵犯程度分為第 I 期至第 IV 期：第 I 期指癌症侷限於卵巢 (單側或雙側) 或輸卵管。第 II 期指癌細胞除侵犯卵巢 (單側或雙側) 或輸卵管外，延伸至骨盆腔內的其他部位 (如子宮、輸卵管、膀胱、結腸、直腸等)；亦包含原發性腹膜癌。第 III 期指癌細胞除侵犯卵巢外，擴散至骨盆腔外的腹膜和/或轉移至後腹腔淋巴結^b。第 IV 期指癌細胞發生遠端轉移，卵巢癌常見的轉移部位包括肝、肺、腎[5]。

卵巢癌的腫瘤生化指標包含血清癌細胞抗體 125 (serum cancer antigen 125, CA125)，多數卵巢癌的病人 CA125 有升高的趨勢，故於接受治療後檢測 CA125 可作為治療反應及疾病復發的評估[6]。依據一項針對曾接受過含鉑化療且 CA125 檢測值正常的病人，持續常規進行 CA125 檢測，遂後隨機分派至兩個組別 (以 CA125 升高做為接受後續化療依據，或以復發之臨床表徵[sign and symptom]作為接受後續化療依據)，結果顯示兩組間整體存活期無顯著差異，故研究認為以 CA125 升高做為後續化療介入之參考，無法改善整體存活期[7]。

依據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 於 2021 年 2 月發布之「卵巢癌 (包括輸卵管腫瘤與原發性腹膜癌)」治療指引[8]，

^a TNM 系統主要評估依據為腫瘤大小 (tumor)、區域淋巴結 (node) 及遠端轉移 (metastasis)。

^b 第 III 期又可分為 a、b 及 c 期。第 IIIa 期為組織學確認後腹腔淋巴結 (retroperitoneal lymph nodes) 侵犯為陽性或顯微鏡觀察外骨盤部腹膜侵犯 (microscopic extrapelvic peritoneal)。第 IIIb 期為腹膜轉移 (macroscopic peritoneal metastasis) ≤ 2 公分。第 IIIc 期為腹膜轉移 > 2 公分。

針對第二至第四期之上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人且適合手術者，於完成減積手術後（debulking）^o，建議進行基因風險評估與生殖細胞及體細胞檢測（如 BRCA 1/2 狀態、同源重組[homologous recombination]狀態）；減積手術後的第一線藥品治療建議為含鉑化療（platinum-based chemotherapy）；於第一線治療後，其後續治療（含維持治療）之療程選擇依據第一線治療選擇（是否用過 bevacizumab）、生殖細胞及體細胞檢測結果、第一線治療反應（完全反應/部分反應，或疾病穩定/疾病惡化）而有不同。本報告將 NCCN 指引對於常見組織型態（如高分化漿液型瘤、第 2 或 3 級子宮內膜樣癌、亮細胞癌、癌肉瘤）建議使用的治療組整理如下表；完整資訊詳如附錄一。

手術後之第一線治療-含鉑化療（platinum-based chemotherapy）	
偏好療程	
<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>paclitaxel, carboplatin</u>，每三週一次 合併 <u>paclitaxel, carboplatin, bevacizumab</u> + 單用 bevacizumab 作為維持治療；其建議使用劑量有兩種方式，分別為以下： 	
依據 ICON-7 試驗	依據 GOG-218 試驗
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 每個週期第一天：先給予 paclitaxel 175 mg/m²，再給予 carboplatin AUC 5~6 及 bevacizumab 7.5 mg/kg。 ✓ 每 21 天為一個週期，給予 5 至 6 個週期。 ✓ 完成上述療程後，接續給予 bevacizumab 至多 12 個週期。 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 每個週期第一天：先給予 paclitaxel 175 mg/m²，再給予 carboplatin AUC 5~6。每 21 天為一個週期，給予 6 個週期。 ✓ 於第二個週期第一天開始，給予 bevacizumab 15 mg/kg，每 21 天為一個週期，至多給予 22 個週期。
其他建議療程	
<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>paclitaxel, carboplatin</u>，每週一次 合併 <u>docetaxel, carboplatin</u> 合併 <u>doxorubicin [liposome], carboplatin</u> 合併 <u>paclitaxel [每週一次], carboplatin [每三週一次]</u> 	
對於特定情境	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 年紀>70 歲或有共病症 <ul style="list-style-type: none"> 單用 carboplatin ➤ 第 II 期或第 III 期且接受理想減積手術（optimally debulked） <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>paclitaxel, cisplatin</u> ➤ 癌肉瘤（carcinosarcoma） <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>carboplatin, ifosfamide</u> 	

^o 減積手術時，需同時將檢體取下進行病理分期。

<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>cisplatin, ifosfamide</u> 合併 <u>paclitaxel, ifosfamide</u> (category 2B)
維持治療；又稱第一線後治療[post-primary treatment] (僅摘錄第一線治療曾使用 bevacizumab 者)
BRCA1/2 突變且第一線治療後達完全反應或部分反應
<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>bevacizumab, olaparib</u> (category 1) [†] 單用 olaparib[‡] 單用 niraparib[‡]
BRCA1/2 未突變或狀態未知且第一線治療後達完全反應或部分反應
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 同源重組修復充足 (homologous recombination proficient)，或狀態未知 單用 bevacizumab ➤ 同源重組修復缺失 (homologous recombination deficient) 合併 <u>bevacizumab, olaparib</u>
第一線治療後疾病穩定或疾病惡化 (無論基因突變狀態) [另參考指引對於疾病持續或復發 (persistent disease or recurrence) 的建議]
<ul style="list-style-type: none"> ➤ 對含鉑化療具敏感性者 (platinum-sensitive disease) <ul style="list-style-type: none"> 影像及/或臨床復發：考慮再次進行減積手術，後續則可參加臨床試驗，及/或提供合併含鉑化療予第一次復發者 (category 1) 或選擇復發治療 ^d，及/或支持性緩和療法 僅生化指標 (CA125) 升高：參加臨床試驗，或至臨床復發再給予治療，或立即給予含鉑化療 (category 2B)，及/或提供支持性緩和療法 ➤ 對含鉑化療具抗性者 (platinum-resistant disease) <ul style="list-style-type: none"> 參加臨床試驗，及/或提供支持性緩和療法，及/或提供復發治療 ^e

[†] 證據與共識為 category 1 者，表示高程度證據且委員會有一致的共識認為介入是恰當的。其他未特別標示者，證據與共識為 category 2A，表示低程度證據但委員會有一致的共識認為介入是恰當的。證據與共識為 category 2B，表示低程度證據但委員會有共識認為介入是恰當的。

[‡] 支持第一線含鉑化療合併 bevacizumab 後接著單用 PARP 抑制劑 (olaparib 或 niraparib) 作為維持治療的證據有限。然而基於 PARP 抑制劑維持治療對其他病人族群的效益幅度，可考慮單用 PARP 抑制劑。

歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2013 年 10 月所發表的診療指引[9]，指出對於第 II 期至第 IV 期之上皮性卵巢癌的第一線標準化學治療為每三週一次的合併 caboplatin, paclitaxel (證據等級 I，建議等級 A) ^f。歐洲腫瘤醫學會與歐洲婦科腫瘤學會 (ESMO/European Society of

^d 如合併 paclitaxel, carboplatin, bevacizumab、合併 gemcitabine, carboplatin, bevacizumab 等；亦可單用標靶藥品如 bevacizumab、olaparib、niraparib、rucaparib 等。

^e 如化學治療如 gemcitabine、liposomal doxorubicin、topotecan 等；標靶藥品如單用 bevacizumab、olaparib、niraparib、rucaparib 等。

^f 建議等級 I 代表證據源自至少一項品質良好之隨機分派臨床試驗，或針對執行良好的隨機分派試驗執行統合分析且無異質性之研究。建議等級 A 代表強烈的療效證據顯示潛在的臨床效益。

Gynaecological Oncology, ESMO/ESGO) 於 2019 年 5 月共同發表針對卵巢癌的診療共識[10]，在同時參考 GOG-218 與 ICON-7 兩項試驗後，建議於「第 III 期至第 IV 期的卵巢癌病人中，在合併 caboplatin, paclitaxel 外，應考慮額外加入 bevacizumab (15 毫克/公斤或 7.5 毫克/公斤^g，每三週一次給藥，最長給藥可達 15 個月)」(證據等級 I，建議等級 A)。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品癌思停注射劑 (Avastin[®] injection)，有效成分為 bevacizumab，是一種重組的人化單株抗體，可選擇性地結合至人類血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 並中和其生物活性，對於腫瘤細胞的血管新生有抑制作用，故可用於癌症治療。

本案藥品經我國主管機關許可之卵巢癌相關適應症範圍包含「初次手術切除後治療」及「復發後治療」，詳見背景說明章節。目前，於我國健保體系中，僅給付本案藥品於「復發後治療」，給付之規格劑量為 100 毫克/4 毫升；建議者此次建議擴增給付範圍至「初次手術切除後治療」，有關建議者此次設定的健保給付條件及我國主管機關核准之適應症與用法用量，整理如後表。

<p>許可適應症：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用，可以做為<u>第三期或第四期</u>卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。
<p>用法用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 建議劑量：15 毫克/公斤，每三週一次 ➤ 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用至多 6 個治療週期 ➤ 接著單獨使用，直到疾病惡化、無法忍受的毒性產生或接受治療達 15 個月為止 (取決於何者先發生)
<p>建議給付範圍與規定：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 本藥品於第一線使用時，與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用，作為<u>第四期</u>卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。 ➤ 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 16 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用，一線治療總申請療程以 <u>22 個療程(cycle)</u>為上限^h

^g 依據歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 公告之藥品仿單[11]，針對本案藥品於卵巢癌第一線治療時，bevacizumab 之建議劑量為 15 毫克/公斤。

^h 依據仿單所載之用法用量，本案藥品以三週為一個療程 (cycle)。以每月 4.35 週計算，22 個療

(一) WHO ATC 分類碼

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[12]，查得 bevacizumab 之 ATC 分類碼為「L01XC07」，屬於抗腫瘤劑 (L01, antineoplastic agents) 中的單株抗體 (L01XC, Monoclonal antibodies)。ATC 分類碼屬於 L01XX 者共尋獲 38 種成分，除本案藥品外，皆尚未取得我國藥品許可適應症核准用於卵巢癌治療。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[1]，以「卵巢癌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，共尋獲 43 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品成分外，共有 11 種成分之許可適應症涵括卵巢癌，包括 doxorubicin (liposome)、paclitaxel、epirubicin、gemcitabine、topotecan、carboplatin、cisplatin、melphalan、hydroxyurea、olaparib、niraparib。此外，再以「bevacizumab」作為成分關鍵字進行搜尋，並且限制註銷狀態為「未註銷」，除本案藥品外，另有「艾法施注射液 (Mvasi[®] Solution for Injection)」及「力癌停注射劑 (Zirabev[®] Concentrate for Solution for Infusion)」等兩項生物相似性藥品ⁱ。

(三) 中央健康保險署藥品給付規定

於健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節抗腫瘤藥物》內容，針對「卵巢癌」治療，除本案藥品外，共尋獲 6 種成分獲得給付，包含 carboplatin、gemcitabine、paclitaxel、doxorubicin (liposome 劑型)、topotecan (注射劑) 及 olaparib；相關給付條件詳見附錄三。

綜合以上查詢資料，考量建議者此次建議給付族群為第 IV 期卵巢癌於初次手術切除後之治療，其治療組合為與 paclitaxel 及 carboplatin 合併使用，後續單用 bevacizumab 作為維持治療，本報告首先依照國際臨床治療指引對於此病人族群之建議治療選擇做為主要參考依據，再參考我國許可適應症及健保給付規範而排除未取得卵巢癌適應症者 (如 docetaxel^j) 或僅給付於復發性卵巢癌者 (如

程為 66 週，約等同於 15.17 個月。

ⁱ 艾法施注射液 (Mvasi[®] Solution for Injection) 之藥物許可證持有廠商為台灣安進藥品有限公司，其尚未取得卵巢癌相關許可適應症。力癌停注射劑 (Zirabev[®] Concentrate for Solution for Infusion) 之藥物許可證持有廠商為美商惠氏藥廠 (亞洲) 股份有限公司台灣分公司，已於 2021 年 1 月 4 日取得與本案藥品相同之卵巢癌相關適應症。生物相似藥品資訊整理如附錄二。

於 2021 年 4 月 12 日於健保署公開網頁「健保用藥品項查詢」中進行查詢，力癌停注射劑 (Zirabev[®] Concentrate for Solution for Infusion) 尚未取得健保給付。

^j Docetaxel 於我國取得適應症為乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腺癌。尚未包含卵巢癌相關適應症。

doxorubicin liposome 劑型)，認為與本案藥品合併 paclitaxel 及 carboplatin 用於第一線治療具有相近治療地位者，包含合併 cisplatin, paclitaxel、合併 carboplatin, paclitaxel 或單獨使用 carboplatin；而與本案藥品單獨用於維持治療具有相近治療地位者，則包含 olaparib、niraparib 及合併 bevacizumab, olaparib（惟指引建議前述治療選擇用於具 BRCA1/2 突變或同源重組修復缺失的病人，而本案藥品單獨治療則建議用於 BRCA1/2 未突變/狀態未知且同源重組修復充足/狀態未知的病人）。此外，考量若本案藥品有效成分 bevacizumab 獲得給付用於第一線卵巢癌治療，取得相同適應症但目前健保尚未給付之生物相似藥品「力癌停注射劑（Zirabev[®] Concentrate for Solution for Infusion）」亦可能獲得給付用於該族群，故亦將其列為與本案藥品具有相近治療地位之藥品。相關藥品資訊整理如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷取卵巢癌相關內容）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
第一線治療之相近臨床地位品項				
L01XC07 Bevacizumab (本案藥品 Avastin®)	<p>卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin，可以做為第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。 ➤ Avastin 與 carboplatin 及 gemcitabine 合併使用，可以做為曾接受過第一線含鉑類藥物 (platinum-based) 化學治療間隔至少 6 個月再復發（即，對含鉑藥物具感受性），且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 治療之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。 ➤ Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin 治療，可以做為對含鉑藥物具感受性之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。 ➤ Avastin 併用 paclitaxel、topotecan 或 pegylated liposomal doxorubicin 可以做為接受過含鉑類藥物 (platinum-based) 化療治療後 6 個月內再復發（即，對含鉑藥物具抗藥性）、之前接受不超過 2 種化療療程且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。 	注射劑	25 mg/ml	限用作曾接受過第一線含鉑類藥物 (Platinum-based) 化學治療間隔 6-12 個月內再復發之治療。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
L01XC07 Bevacizumab (生物相似 藥 Zirabev®)	同上。	注射劑	25 mg/ml	健保尚未收載
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	1 mg/ml	健保已收載，未訂定 給付條件。
L01XA02 Carboplatin	卵巢癌。	注射劑	10 mg/ml	卵巢癌患者。
L01CD01 Paclitaxel	晚期卵巢癌；與 cisplatin 併用，作為晚期卵巢癌之第一線療法。	注射劑	6 mg/ml	晚期卵巢癌，作為第 一線治療時需與 cisplatin 併用。
維持治療（第一線後治療）之相近臨床地位品項				
L01XK01 Olaparib	單一療法可用於： (1) 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具遺傳性或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人作為維持治療。 (2) 對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成人病人，作為維	膜 衣 錠	100 mg/tab	限單獨使用於具下列 所有條件的病患做為 維持治療，限用兩年： (1)對第一線含鉑化療 有治療反應後使 用。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件
	<p>持治療。</p> <p>併用 bevacizumab 可用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應有完全反應或部分反應之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一定義的 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)：(1)致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或(2)基因體不穩定(genomic instability)。</p>			<p>(2)具生殖細胞或體細胞 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。</p> <p>(3)FIGO Stage III or IV disease。</p> <p>(詳如附錄三)</p>
L01XK02 Niraparib	<p>用於對含鉑化療有完全或部分反應的復發性表皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌成年病人之維持治療，病人須對復發前含鉑化療有敏感性。</p>	膠 囊 劑	100 mg/cap	健保尚未收載

四、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 2015 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 11 月及 2014 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 5 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2015 年 11 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 3 月 11 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 之腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2015 年 6 月發布與本案相關之評估報告 [PC0047-000][13]。

1. 建議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC)，建議給付 bevacizumab 用於晚期且高復發風險卵巢癌之前線治療 (front-line)^k，惟成本效果 (cost-effectiveness) 須改善至可接受的程度。

(1) 建議說明

A. 給付劑量與療程

^k 查詢加拿大衛生主管機關公告之仿單[14]，本案藥品尚未取得許可適應症可用於卵巢癌之第一線（前線）治療。

- (a) Bevacizumab 的使用劑量需為 7.5 毫克/公斤
 - (b) 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用 (第 2 至 6 個週期), 接著單獨使用 (上達 12 個週期, 或疾病惡化; 取決於何者先發生)
- B. 使用族群
- (a) 晚期 (advanced stage) 上皮性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌
 - (b) 高復發風險, 包含以下
 - 第 III 期且腫瘤未理想切除 (suboptimal debulking; > 1 公分殘餘病灶)
 - 第 III 期且腫瘤屬無法切除
 - 第 IV 期
 - (c) 日常體能狀態良好¹
- C. 委員會基於新療程 (bevacizumab 合併 carboplatin, paclitaxel, 之後單獨使用 bevacizumab) 相較於現有標準療程 (合併 carboplatin, paclitaxel) 而言, 能夠具有臨床意義的改善整體存活率 (overall survival, OS) 且符合病人期待價值, 因此建議給付。然而, 委員會也提醒新療程相較於現有標準療程, 可能不具成本效果。
- (2) 利益關係者需知 (potential next steps for stakeholder)
- A. 需進行價格協議以增加成本效果。雖然委員會認同新療程之淨臨床效益, 但也提醒各省藥品給付主管單位仍需考量價格協議 (pricing arrangement) 及/或成本結構 (cost structure) 之面向, 且需增加成本效果至可接受的程度。
 - B. 不建議用於術前輔助性化療 (neoadjuvant chemotherapy)。專家審查委員會 (pERC) 認同臨床指導小組 (Clinical Guidance Panel) 的意見, 對於可能接受術前輔助性化療並進行期中減積手術 (interval debulking surgery) 者, 目前證據並無法提供或否認 bevacizumab 於合併治療之療效或安全, 故提醒各省藥品給付主管單位對於病人接受術前輔助性化療時需個別考量。
2. 報告摘要 (僅摘述療效相關)
- (1) 臨床效益
- A. 加拿大對於轉移性或晚期之卵巢癌的常見治療方式包含手術及化學治療 (合併鉑類化療, taxane 類化療)。目前並無其他可有效延長整體存活期之方式, 且手術合併化學治療僅屬中等效果治療選項, 故存有新的治療選項之需求。
 - B. 廠商此次建議族群為「高復發風險」者, 委員會將依此族群進行審議, 所納入討論的臨床試驗有兩項 (ICON-7 及 GOG-218), 討論內容重點摘要如下:
 - (a) 針對高復發風險族群, 以無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 作為測量指標時, 於 ICON-7 及 GOG-218 試驗結果皆顯示相較於合併

¹ 未詳述日常體能狀態良好之定義。

carboplatin, paclitaxel，合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 可達到統計上顯著且臨床有意義增加。以整體存活期 (OS) 作為測量指標時，僅於 ICON-7 試驗結果顯示合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 相較合併 carboplatin, paclitaxel 可達到統計上顯著且臨床有意義增加；然而，無法取得 GOG-218 試驗中高復發風險族群資料。

- (b) 針對高復發風險族群，兩項試驗皆為預先計畫 (preplanned) 之分析，又因於整體族群中，高風險族群有足夠的占比 (ICON-7 試驗為 502 人，GOG-218 試驗為 406 人)，且兩項試驗之高風險族群的無惡化存活期 (PFS) 有一致的檢定結果，故依據整體證據來看，再次確認合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 之淨臨床效益。
- (c) 針對整體族群，兩項試驗結果皆顯示兩組之整體存活期 (OS) 尚未達到統計學上顯著差異。然而，在高風險族群中，合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 相較合併 carboplatin, paclitaxel 有較長且具統計意義的整體存活期 (PFS) 或是無惡化存活期 (OS)，故委員會認同合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 的臨床效果^m。
- (d) 兩項試驗皆無針對高復發風險族群進行安全性資料提供，且兩組安全性資料未經統計檢定，但認為合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 的不良事件是可預期且可管控的。

(2) 病人導向價值 (patient-based value)

- A. 意見來源為 Ovarian Cancer Canada。
- B. 病人代表團體認為延長存活是價值所在，且約有半數的病人願意忍受不良事件以換取延長存活。
- C. 病人代表團體中，有 6 人曾經接受過新療程，其所歷經如高血壓等不良事件，皆認為是可以接受的。
- D. 病人代表團體認為新療程無論成本效果為何皆應當被給付ⁿ。

(3) 可行性 (adoption feasibility)

- A. 委員會考量 ICON-7 (7.5 毫克/公斤) 與 GOG-218 (15 毫克/公斤) 有相似的結果，故認為使用 7.5 毫克/公斤為合理劑量^o。

^m 對於高風險族群，GOG-218 無整體存活期 (OS) 統計資料，但於無惡化存活期 (PFS) 中，合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 較合併 carboplatin, paclitaxel 佳；ICON-7 於整體存活期 (OS) 及無惡化存活期 (PFS)，合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 較合併 carboplatin, paclitaxel 佳。

ⁿ 委員會參考病人團體的回饋意見 (無論成本效果為何皆應當被給付)，也瞭解需依照審議架構中的成本效果提出結論，以作為各省藥品給付主管單位之決策參考，因此仍維持原先結論：「於建議者所建議的價格中，認為新療程相較於舊有療程屬於不具成本效果」。

^o 於廠商及經濟指導小組 (EGP) 所建立之經濟學模型中，皆採用 bevacizumab 7.5 毫克/公斤做為計算。此外，報告中所提及模型中的關鍵因子如高復發風險族群之整體存活 (OS)，僅 ICON-7

- B. 加拿大許多的醫院中，對於新診斷的晚期卵巢癌病人，可能因無法及時進行手術或日常體能狀態不佳等原因，選擇先行投與術前輔助性化療（neoadjuvant chemotherapy），然而所納入兩項試驗皆未納入使用術前輔助性化療病人，故委員會認為目前的證據並無法支持或拒絕新療程用於接受術前輔助性化療病人之療效或安全。
- C. 委員會認為 bevacizumab 應不會有使用浪費的問題，因為目前有兩種規格量（100 毫克及 400 毫克）^P。此外，該品項於還原（reconstituted）後可存放 48 小時，且剩餘量可與其他癌症治療共享使用。

(二) PBAC（澳洲）

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2013 年 11 月發布報告，原建議有條件給付 bevacizumab 用於卵巢癌之第一線治療，但要求廠商提交附帶條件；然而，因為廠商無法接受附帶條件而尚未達成協議[15]。之後，廠商再次提出收載建議，並且調整附帶條件內容，然而依據委員會於 2014 年 3 月發布報告內容指出，最終決議為不建議收載[16]。

1. 建議

依據 2013 年 11 月發布之報告，廠商需提交特殊價格協議（Special Pricing Arrangement, SPA）及風險分攤協議（Risk Share Arrangement, RSA）等附帶條件，方可建議給付用於晚期（FIGO IIIb, IIIc, IV）上皮性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌，且該建議僅可用於第 100 條款下的特殊協議[special arrangements under Section 100 (Efficient Funding of Chemotherapy Public and Private Hospital)]。惟廠商不接受附帶條件。

廠商修改經濟模型，並且再次申請納入給付，惟委員會於 2014 年 3 月所發布之報告，認為無法接受再次申請中，每增加一個經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）所需之遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER），故拒絕收載。

(1) PBAC 原建議之給付條件說明（依據 2013 年 11 月發布之報告）

階段	條件說明
初始治療	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 需提供特殊價格協議（SPA） ➤ 最多 6 次，每次最大申請量為 900 毫克 ➤ 使用族群：

試驗有提供資料，該試驗所採用的 bevacizumab 劑量為 7.5 毫克/公斤。

^P 加拿大擁有的規格量為 100 毫克及 400 毫克，我國可取得的規格量為 100 毫克。

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 上皮性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌 ■ 晚期：第 IIIb 期、第 IIIc 期或第 IV 期 <p>➤ 臨床條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 腫瘤未理想切除(suboptimal debulking;> 1 公分殘餘病灶) ■ 日常體能狀態≤2 分 ■ 先前未接受過化學治療 ■ 需合併含鉑化療使用 ■ 使用劑量：每三週不可超過 7.5 毫克/公斤^q <p>註： 於卵巢癌，終生使用 bevacizumab 不可超過 18 個週期。 每療程之初需記錄日常體能狀態及體重於病歷中。</p>
延續治療	<p>➤ 需提供特殊價格協議 (special pricing arrangements)</p> <p>➤ 最多 12 次，每次最大申請量為 900 毫克</p> <p>➤ 無疾病惡化</p> <p>➤ 使用劑量：每三週不可超過 7.5 毫克/公斤</p> <p>註： 於卵巢癌，終生使用 bevacizumab 不可超過 18 個週期。</p>

2. 報告摘要 (僅摘述療效相關)

A. 廠商原先申請條件及委員會建議條件比較：

	廠商原先建議條件	PBAC 建議條件
劑量	每三週一次， 15 毫克/公斤	每三週一次， 不可超過 7.5 毫克/公斤 每次至多使用 900 毫克
療程週期	初始：至多 6 個週期 延續：疾病惡化或 <u>總療程</u> 達 15 個月 (含初始)	初始：至多 6 個週期 延續：疾病惡化或至多 12 個週期 (終身不可超過 18 個週期)
合併	與 paclitaxel 及 carboplatin 合併使用	與含鉑化療合併使用

B. 委員會認同對於目標族群而言，目前最常使用的化學治療組合為 paclitaxel 合併 carboplatin。但是，考量臨床實務中，docetaxel 可能作為 paclitaxel 的取代，cisplatin 可能作為 carboplatin 的取代；且單獨使用 carboplatin 治療亦

q 查詢澳洲衛生主管機關公告之仿單[17]，bevacizumab 用於卵巢癌第一線治療之建議用量為 15 毫克/公斤，與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用至多 6 個週期，接續單以 bevacizumab 治療，直至疾病惡化或接受治療達 15 個月為止(取決於何者先發生)。

常使用於年長者或對於 taxane 類藥品不耐受者。因此，委員會認為指定 paclitaxel 合併 carboplatin 為唯一的化學治療組合並不恰當。

- C. 給付之最大使用量乃依據 Efficient Funding of Chemotherapy program，其乃以體重 120 公斤或病人體表面積 2.2 公尺平方進行計算。以建議劑量 7.5 毫克/公斤計算，可得最大建議給付劑量為 900 毫克。
- D. 委員會認同新療程 (bevacizumab 合併化學治療，之後單用 bevacizumab) 相較於舊有療程 (化學治療) 有顯著的增進療效，但也注意到新療程相較於舊有療程會惡化生活品質並增加安全性風險。
- E. 新療程被認為可接受的成本效果之評估結論，前提需符合以下兩項條件：
- (a) 依廠商所提 bevacizumab 單價，但劑量 (dose) 與療程週期 (duration) 降低為 7.5 毫克/公斤與最多 18 個周期 (cycle)；以前述條件帶入經濟學模型中，其 ICER 約為 4,500 至 75,000 澳幣/QALY。
- (b) 為控管 bevacizumab 的成本風險，需同時採取以下措施：
- I. 需提交契約協定 (Deed of Agreement) 以支持特殊價格協議 (RSA)。
 - II. 需執行風險分攤協議 (RSA)，將超出預算上限額度還款予聯邦政府 (Commonwealth)。
- F. 委員會根據廠商提交的兩項臨床試驗 (ICON-7 及 GOG-218) 資料進行審議，討論內容重點摘要如下：
- (a) 兩項試驗中的治療意向 (intent to treat, ITT) 族群，其整體存活率 (OS) 皆未證明新療程擁有治療益處；但於 ICON-7 中的高風險次族群分析結果顯示新療程較舊有療程有較佳的效果。委員會認為針對廠商所建議的限制條件[†]，於 ICON-7 試驗中，使用高風險次族群 (high-risk subgroup) 分析較治療意向 (ITT) 族群更可信賴；於此次族群中，新療程有較佳的無惡化存活期 (PFS) 或整體存活期 (OS)，但難以將遞增效益精確的量化。
- (b) GOG-218 試驗之參考價值較低，其原因如下：
- I. 具訊息的設限 (informative censoring)：試驗中定義 CA125 升高或接受非計畫書治療者為疾病惡化之設限對象。委員會認為此分析會使無惡化存活期 (PFS) 的分析結果偏向新療程組。
 - II. 組別交叉 (crossover)：有 27.7% 的病人於對照組中，於疾病惡化後轉移至 bevacizumab 組。委員會認為如此將使整體存活期 (OS) 結果將不利於新療程組。
 - III. 疾病惡化後仍持續給予試驗用藥：於新療程組中，有 15.1% 的病人於疾病惡化後持續給予 bevacizumab。委員會認為如此將使整體存活期 (OS) 結果將偏向新療程組。
- (c) ICON-7 試驗是較為重要的相對療效參考試驗，因相較於 GOG-218 試驗，ICON-7 試驗無上述影響結果判讀之考量因素；惟仍需留意事項如下：

[†] 廠商建議新療程使用族群之 FIGO 分級為第 IIIb 及 IIIc 期且曾接受次理想減積手術 (> 1 公分殘餘病灶) 及第 IV 期病人。

- I. ICON-7 試驗為開放式作業設計，可能導致無惡化存活期（PFS）的判定產生偏差，而結果偏向新療程組。
- II. 於 ICON-7 的統計評估中，比率風險（proportional hazard）為定值的假設並未成立，故委員會認為以風險比率（hazard ratio）作為量化 bevacizumab 遞增效益的方式並不合適，而決議以限制平均（restricted means）差異進行評估，但此法仍非理想。
- (d) 對於生活品質（quality of life, QoL）而言，ICON-7 使用 EQ-5D 量表進行測量時，顯示新療程與舊有療程相比不具統計上顯著差異；然而，使用更具敏感性的 EORTC-C30 量表進行測量時，則顯示新療程較舊有療程有微小但具統計學意義地減少生活品質的改善。PBAC 最終認為目前所提供的資料，無法證明新舊療程間的生活品質改善程度具有臨床有意義的差異。
- (e) 對於不良事件而言，兩試驗之新療程皆較舊有療程有較多的不良事件，且亦較常發生因不良事件導致停止治療。
- (f) 綜合以上，委員會認為 bevacizumab 使用 15 毫克/公斤給予 22 個週期（GOG-218）並未較使用 7.5 毫克/公斤給予 18 個週期（ICON-7）有較佳的臨床效益。且使用較高的劑量與較長的治療週期會造成不良事件風險的增加。
- (g) 廠商於申請查驗登記時，澳洲衛生部藥物管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）所採納評估的試驗為 GOG-218；此次廠商申請納入給付所檢附包含截斷日（cut-off）為 2013 年 3 月之 ICON-7 試驗資料，此資料為 TGA 當時尚無法取得的更新資料。
- (h) 委員會認為針對廠商所建議的限制條件^s，於 ICON-7 試驗中，使用高風險次族群（high-risk subgroup）分析較治療意向（ITT）族群更可信賴；於此次族群中，新療程有較佳的無惡化存活期（PFS）或整體存活期（OS），但難以將遞增效益精確的量化。
- G. 廠商無法接受委員會所要求的附帶條件（未詳細說明內容），故經修改經濟模型後，再次申請納入給付。然而，依據委員會於 2014 年 3 月發布的報告，最終決議拒絕收載。相關討論如下：
- (a) 相較於前次申請，此次申請中尚無納入新的臨床試驗進行審議。
- (b) 廠商同意委員會對於給付條件限制的文字修正（如使用劑量及療程週期），但無法接受附帶條件，故調整價格償還（price rebate）及風險分攤償還（risk share rebate）內容後再次申請（尚未皆露細節）。
- (c) 關於經健康生活品質校正生命年（QALY）及經濟學模型計算，對於採用針對 ICON-7 之高風險次族群的追蹤資料（33.59 個月），或整體延長觀察期資料（49 個月或 55 個月）^t，廠商與委員會仍無法取得共識。然而，委員會認

^s 廠商建議新療程使用族群之為第 IIIB 及第 IIIC 期且曾接受次理想減積手術(>1 公分殘餘病灶) 及第 IV 期病人。

^t 依 ICON-7 高風險次族群之最終整體存活分析，大約於第 40 個月，新療程組與舊有療程組曲線開始逐步靠近。

為「為避免干擾因子影響後續治療結果，故以較早的時間進行對照組的療效外推」並不恰當，因為試驗結果一致顯示 bevacizumab 於這類型癌症的療效是短暫的 (short-lived)，且採用廠商所引用的資料 (33.59 個月) 將使遞增整體存活期及遞增健康生活品質校正生命年被高估。

- (d) 依照廠商所進行的經濟學模型估算，新療程之 ICER 約為 7,500 至 105,000 澳幣/QALY，這樣的數值已高出委員會願意接受的範圍，因此拒絕收載。

(三) NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2013 年 5 月發布與本案相關之評估報告[TA284][18]。

1. 給付建議

不建議給付 bevacizumab 合併 paclitaxel, carboplatin 用於晚期卵巢癌之第一線治療。

(1) 建議說明

前述之晚期卵巢癌，定義為 FIGO 分期第 IIIb 期、第 IIIc 期或第 IV 期之上皮性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。

2. 報告摘要

(1) 考量目前廣泛使用未許可劑量 (unlicensed dose) 致使無法發布治療指引

- A. 依據英國衛生主管機關認定，bevacizumab 用於卵巢癌之許可劑量 (licensed dose) 為每三週投予一次，每次劑量為 15 毫克/公斤，其需與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，最多可使用 6 個週期，之後可以單獨使用至疾病惡化或最多 15 個月。根據臨床專家及病人代表之經驗，目前於英格蘭廣泛使用 bevacizumab 7.5 毫克/公斤作為卵巢癌的第一線治療；然而，此為未許可劑量 (unlicensed dose)。
- B. 英格蘭醫療體系使用 bevacizumab 廣泛使用未許可劑量 (7.5 毫克/公斤) 於晚期卵巢癌，乃基於 ICON-7 試驗使用這樣的劑量，因該試驗於歐洲及英國執行。
- C. NICE 提醒評議委員會，無法針對超出核准使用劑量的藥品進行指引發布。

(2) GOG-218 試驗

- A. 於存活曲線 (Kaplan-Meier survival curve) 中可發現新療程與舊有療程之無惡化存活期 (PFS) 於第 28 個月左右有交集。證據資料審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 也注意到無惡化存活期 (PFS) 的結果會隨著時間不

同而不一致。

- B. 廠商提交兩種無惡化存活期 (PFS) 資料：設限資料 (censored) 與未設限資料 (uncensored)^u。前者乃將 CA125 升高的病人設限於前一次影像學評估時，後者則將 CA125 升高視為疾病惡化。對於新療程與舊有療程之無惡化存活時間 (PFS) 差異，未設限資料 (兩組 PFS 差 3.8 個月) 較設限資料 (兩組 PFS 差 6 個月) 有較少的無惡化存活 (PFS) 時間差。證據資料審查小組 (ERG) 認為使用未設限資料較符合英國醫療情境。然而，委員會雖瞭解到單獨 CA125 的升高並不是改變治療的一個指標，但認同 CA125 的升高可做為卵巢癌惡化與否的早期指標，故委員會最終決議認為設限資料較符合英國醫療情境，但瞭解此數據可能有所偏差。
- C. 舊有療程約有 40% 的病人於疾病惡化後投予 bevacizumab，這會干擾整體存活期 (OS) 分析並且造成不確定性。

(3) ICON-7 試驗

- A. 該試驗主要療效指標為無惡化存活期 (PFS)。依據廠商檢送資料^v，相較於舊有療程，新療程於意向分析族群及高風險次族群^w皆有統計學上顯著且較佳的無惡化存活期 (PFS)。於探索分析的次族群分析中，結果發現第 III 期且腫瘤未理想切除者，新療程亦有相同的無惡化存活期 (PFS) 益處；然而，於第 III 期且接受理想減積手術及第 IV 期病人中，新舊療程則無統計學上顯著無惡化存活期 (PFS) 差異。
- B. 因死亡人數資料尚屬未成熟階段，故無法發布依照計畫書定義的整體存活期 (OS) 資料。依據目前資料顯示，新療程較舊有療程有較低的死亡風險，但尚未達到統計學顯著差異 (HR [95%CI] 0.85 [0.69 至 1.04])；於高風險族群資料顯示，新療程有較長且具統計上顯著意義的整體存活期 (36.6 個月 vs 28.8 個月; HR [95%] 0.64 [0.48 至 0.85])。

(4) GOG-218 與 ICON-7 比較與討論

- A. 相較於 GOG-218 試驗中，ICON-7 試驗中較多比例的病人為理想減積手術 (optimal debulking)。
- B. 英國衛生主管機關認定之許可適應症僅可用於晚期卵巢癌 (第 IIIb 期至第 IV 期)，然而 ICON-7 試驗納入部分第 I 期與第 II 期病人，僅有約 81% 病人為符合許可適應症使用族群。又該試驗使用相對於許可劑量較低的劑量且較短的療程。
- C. 廠商考量 GOG-218 及 ICON-7 試驗間的使用劑量、療程時間及納入族群不同，故認為將兩項試驗進行統合分析並不恰當。

^u 設限或未設限之無惡化存活期 (PFS) 分析時間亦不同。

^v 廠商檢送資料之截斷日期 (cut-off) 與 ICON-7 發表文獻[24]中所使用的分析日期不同。

^w ICON-7 試驗中，高風險族群定義為第 III 期且接受次理想減積手術 (suboptimal debulking)，及第 IV 期的卵巢癌病人。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2015 年 11 月發布與本案相關之評估報告[SMC No. 806/12][19]。

A. 建議

建議給付 bevacizumab 合併 paclitaxel, carboplatin 用於第 IV 期卵巢癌之第一線治療。

(a) 建議說明

- I. Bevacizumab 於該適應症乃符合委員會對於生命末期 (end of life) 及孤兒相等過程 (orphan equivalent process) 的條件。
- II. 該建議乃考量病人與臨床參與 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 會議之觀點。

(b) 給付劑量

Bevacizumab 建議以靜脈給予，其劑量為 15 毫克/公斤，每三週投予一次，初始需合併 carboplatin 及 paclitaxel (最多 6 個週期)，之後單獨投予直到疾病惡化、最多 15 個月或無法接受的毒性 (取決於何者先發生)。

B. 報告摘要

- (a) Bevacizumab 之許可適應症乃用於第 III 期或第 IV 期之卵巢癌第一線治療；此次建議者乃針對第 IV 期病人進行收載建議。
- (b) 主要評估試驗為 GOG-218，支持試驗為 ICON-7，兩項試驗對於第 IV 期病人的納入比例分別為 26% 及 13%。兩項試驗整體族群分析結果如下：
 - I. 無惡化存活期 (PFS)：對整體族群而言，新療程皆較舊有療程有較佳且具有統計學意義的無惡化存活期 (PFS)^x。對第 IV 期病人而言，GOG-218 試驗顯示新療程較舊有療程有較佳且具有統計學意義的無惡化存活期 (PFS) [12.8 versus 9.5 months; HR 0.64, 95% CI 0.49 to 0.82]，但 ICON-7 卻顯示兩組別間無統計學上顯著差異 [13.5 versus 10.1

^x GOG-218 試驗: 14.1 versus 10.4 months; HR 0.71, 95% CI: 0.61 to 0.83 ;
ICON-7 試驗: 18.3 versus 16.0 months; HR 0.79, 95% CI 0.68 to 0.91.

months; HR 0.74, 95% CI 0.55 to 1.01]。

- II. 整體存活期 (OS)：對整體族群而言，兩項試驗皆顯示兩組別間無統計學上顯著差異^y。對第 IV 期病人而言，GOG-218 顯示新療程具有較長但統計學上屬邊界較佳的整體存活期間 (OS) [40.6 versus and 32.8 months; HR 0.72, 95%CI 0.53 to 0.97]，ICON-7 則顯示新舊療程間無統計學上顯著差異 (39.6 versus 29.4months; HR 0.76, 95%CI 0.53 to 1.10)。
- (c) 兩項試驗皆受委員會評估，但考量 ICON-7 使用未許可劑量 (7.5 毫克/公斤)，故該試驗結果無法套用於最終臨床與成本效果評估結論。
- (d) 病人與醫師參與會議 (PACE)
- I. 由病友團體及臨床專家針對第 IV 期卵巢癌之第一線治療進行討論。
 - II. 此階段的病人歷經著嚴重的生理與心理壓力，並且會產生包含腹水及腸道阻塞等併發症，將造成病人住院時間延長。
 - III. 當疾病惡化接受進一步的治療時，會造成健康狀態更加惡化，所以延長無惡化期間可以讓病人獲得實際效益。
 - IV. 針對第 IV 期病人而言，接受 bevacizumab 於第一線治療可有效增加無惡化存活期 (PFS) 與整體存活期 (OS)。然而因為試驗中所納入第 IV 期病人人數較少，所以容易造成統計學上無法顯著。
- (e) 病友團體意見。
- I. 意見來源為 Target Ovarian Cancer。
 - II. 罹患卵巢癌將嚴重影響病人及其家庭的生活，第一線治療標準治療為合併 paclitaxel, carboplatin；約有 70% 的卵巢癌病人會產生復發。
 - III. Bevacizumab 用於第一線治療可有效延長無惡化存活期 (PFS)；延緩病人進入復發或轉移階段，如此將可調適病人的生理及心理壓力。雖然使用 bevacizumab 將有副作用，但相對於可延長無惡化存活期 (PFS)，這是較小的代價。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：第三或四期卵巢上皮細胞、輸卵管或
------------	-----------------------

^y GOG-218 試驗: 43.8 versus 40.6 months; HR 0.71, 95% CI: 0.61 to 0.83.
ICON-7 試驗: 57.4 versus 58.0 months; HR 0.99, 95% CI: 0.85 to 1.15.

	原發性腹膜癌病人 排除條件：未設限
Intervention	Bevacizumab 合併 <u>carboplatin, paclitaxel</u>
Comparator	未設限
Outcome	整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、客觀反應率 (objective response rate, ORR) 等療效指標、病人通報結果、安全性指標
Study design	系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)、隨機對照試驗 (randomized control trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 3 月 19 日止，以 (ovarian OR fallopian OR peritoneal) AND (bevacizumab AND carboplatin AND paclitaxel) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題與摘要閱讀，排除重複、動物試驗、第一/二期臨床試驗、非系統性回溯文章、僅有摘要、和主題無關文獻。最終共納入 7 筆資料，其主要分別來自 2 項臨床試驗 (GOG-218 及 ICON-7)，臨床試驗之資料比較如表四至表六，各別敘述如下。

A. GOG-218 (NCT00262847)

(a). 主要參考文獻資訊 (Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer)

試驗初始資訊由 Burger 等人於 2011 年發表至 *The New England Journal of Medicine* [20]。此為多國多中心 (亞洲國家包含日本與南韓)、隨機分派、雙盲、安慰劑對照臨床試驗。試驗用 bevacizumab 劑量為 15 毫克/公斤，試驗用藥投予 22 個週期 (約 15.4 個月)，結果追蹤時間中位數為 17.4 個月。

I. 試驗設計

該試驗納入先前未接受過藥物治療且歷經減積手術之第 III 期或第 IV 期卵巢癌或輸卵管或原發性腹膜癌病人，共納入 1,873 人進行隨機分派（依據體能狀態 [performance status]、癌症期別及減積手術狀態 [殘餘病灶大小]），將病人以 1:1:1 分派至三個組別（如下表），持續給藥直至疾病惡化、無法耐受於毒性、完成試驗給藥（22 個週期）或自願退出試驗。於 CPP 組或 CPB15 組中，於疾病惡化後可投予 bevacizumab，即試驗交叉（crossover）。試驗分為兩個階段，第一階段為給藥 6 個週期之含鉑化療階段，第二階段為給藥 16 個週期之延長治療階段。主要測量指標^z為無惡化存活期，次要測量指標包含整體存活期、生活品質評分及安全性資料等。

組別代稱	第一階段給藥， 6 個週期 (含鉑化療階段)	第二階段給藥， 16 個週期 (延長治療階段)
CPP 組 ^{aa}	合併 <u>carboplatin, paclitaxel, placebo</u>	placebo
CPB15 組	合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</u>	placebo
CPB15+組	合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</u>	bevacizumab

劑量說明：Carboplatin 目標曲線下面積為 6。Paclitaxel 為 175 毫克/平方公尺。Beverizumab 為 15 毫克/公斤。所有藥品（包含 placebo）皆為以三週為一個週期。於第一階段時，bevacizumab 或 placebo 為第二個週期才給予，乃為了降低傷口癒合併發症之風險。Beverizumab 劑量不允許調整，但若遇有不良事件時，可延遲或終止給藥。Paclitaxel 劑量不允許調整，但若遇有不良事件時（如神經病變或對成分過敏），則可轉換為 decetaxel 75 毫克/平方公尺。Carboplatin 劑量可依計劃書內提及不良事件發生狀態進行調整。

II. 族群特性

對於足以影響治療結果判斷之因子，各組別間皆分派平衡。整體而言，超過 80% 病人為漿液型癌細胞（serous），且超過 70% 為第三級（grade 3）^{bb}，其中有約 26% 病人屬於第 IV 期（本次建議者建議之癌症期別）。

	CPP 組 (625 人)	CPB15 組 (625 人)	CPB15+組 (623 人)
亞裔種族占比 (%)	6.6	5.9	6.3
癌症期別/減積手術狀態 (%)			

^z 原先試驗設計的主要療效指標為整體存活期 (OS)，並於 2005 年 10 月開始進行病人收案；於 2008 年 10 月時將主要療效指標變更為無惡化存活 (PFS)，並且於 2009 年 6 月收案截止。

^{aa} 依據澳洲 PBAC 與英國 NICE 之醫療科技評估報告內容，CPP 組病人於疾病惡化後，可轉 (crossover) 而投予 bevacizumab。

^{bb} 癌細胞可分為三個等級 (grade)，第三級為分化速度最快且預後最差。

第 III 期 (殘餘病灶≤1 公分)	34.9	32.8	34.7
第 III 期 (殘餘病灶>1 公分)	40.6	41.0	38.8
第 IV 期	24.5	26.2	26.5

III. 療效指標結果

主要測量指標無惡化存活期 (PFS)；對於 CA125 升高，研究將之分別列為設限 (censored) 與未設限 (uncensored) 進行無惡化存活期分析。結果顯示，CPB15+組較 CPP 組有較長且具統計學上顯著意義的未設限資料之無惡化存活期 (14.1 個月 vs 10.3 個月, HR [95%CI] 0.717 [0.625 至 0.824])。於設限資料之無惡化存活期結果顯示亦有相似的差異趨勢，如下表。此外，由無惡化存活分析曲線可以發現，CPB15+組與 CPP 組於第 15 個月有最大差異，但兩條曲線於 9 個月後 (第 24 個月) 有所交集，如附錄五。

	CPP 組 (625 人)	CPB15 組 (625 人)	CPB15+組 (623 人)
主要療效指標：無惡化存活期未設限資料 (without censored data)			
無惡化存活期 (月)	10.3	11.2	14.1
相較於 CPP 組之無惡化存活期風險比 HR [95%CI]	-	0.908 [0.795 至 1.104]	0.717 [0.625 至 0.824]
無惡化存活期設限資料 (censored data)			
無惡化存活期 (月)	12.0	12.7*	18.0
相較於 CPP 組之無惡化存活期風險比 HR [95%CI]	-	0.84* [0.71 至 0.99]	0.645 [0.551 至 0.756]
OS (月)	39.3	38.7	39.7
相較於 CPP 組之整體存活期風險比 HR [95%CI]	-	1.036 [0.827 至 1.297]	0.915 [0.727 至 1.152]

*資料來源為英國醫療科技評估組織 (NICE) 資料。

主要療效指標為「設限資料的無惡化存活期」，分析時間為 2009 年 9 月；整體存活期分析時間亦為此時。未設限資料的無惡化存活期分析時間為 2010 年 2 月。

於次族群之無惡化存活期 (PFS) 分析之結果指出，相較於 CPP 組，CPB15+組在第 III 期且殘餘病灶≤1 公分、第 III 期且殘餘病灶>1 公分或第 IV 期病人中，皆有統計上顯著較佳的無惡化存活。然而，CPB15 組則與 CPP 組於前述次族群之無惡化存活期分析中，則顯示無統計上顯著差異。

	該次族群 總人數	風險比	95%信賴區間 是否通過 1
CPB15+組 vs CPP 組			
第 III 期且 殘餘病灶 ≤ 1 公分	434	0.618	否
第 III 期且 殘餘病灶 > 1 公分	496	0.763	否
第 IV 期	318	0.698	否
CPB15 組 vs CPP 組			
第 III 期且 殘餘病灶 ≤ 1 公分	423	0.780	是
第 III 期且 殘餘病灶 > 1 公分	510	0.981	是
第 IV 期	317	0.923	是

風險比小於 1，則表示結果偏向 CPB15+組；反之，則結果偏向 CPP 組。

IV. 安全性指標結果

因疾病惡化而停藥者，CPP 組、CPB15 組及 CPB15+組分別有 48%、42%及 26%。因不良事件而停藥者，上述三組別分別有 12%、15%及 17%。整體而言，因不良事件而停藥者，有 76%發生於第一階段（含鉑化療階段）。

相較於 CPP 組，CPB15+組及 CPB15 組有統計上顯著較高的高血壓（二級或以上）不良事件發生（ $p < 0.001$ ）；然而，於 CPB15+組中因高血壓而導致退出試驗者僅占 2.4%。大多數的不良事件發生於第一階段（含鉑化療階段），僅高血壓、蛋白尿及疼痛等不良事件於第二階段（延長治療階段）有較多的發生率。

(b). 其他支持性文獻資訊

I. 病人通報結果（patient report outcome）

Monk 等人於 2013 年針對病人通報結果進行發表[21]，乃依據 Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary（簡稱 FACT-O TOI）進行生活品質（QoL）評量^{cc}。研究結果發現，於最後一次給予試驗藥品前，三個組別之評量得分皆較未接受試驗藥品時有所增加，但組別間的得分無統計學上顯著差異；於最後一次給藥後的六個月後測量，其結果亦相同。在第 4 個給藥週期時，三個組別間的生活品質得分有所差異，此時相較於 CPP 組，CPB15 組及 CPB15+組之生活品質評量得分皆達統計學上顯著較低（ $p < 0.001$ ），顯示使用 bevacizumab 組別之生活

^{cc} 生活品質量表 FACT-O TOI 之總分為 112 分，分數越高代表生活品質越佳。

品質有下降趨勢。

II. 獨立審核委員會 (Independent Review Committee, IRC) 判讀

Burger 等人於 2013 年將獨立審核委員會 (IRC) 對於影像學的疾病惡化判斷進行統計分析且發表[22]。結果顯示，相較於 CPP 組，CPB15+組有較長且具有統計上顯著的無惡化存活期 (19.1 個月 vs 13.1 個月, HR [95%CI] 0.623 [0.503 至 0.772], $P < 0.0001$)，此一結果與試驗主持人判定之影像學無惡化存活期分析有相似的狀況。

III. 長期追蹤之最終存活期分析

Tweari 等人於 2019 年針對長期追蹤之最終存活期分析進行發表[23]，乃將原先試驗族群 (追蹤時間中位數為 17.4 個月) 於停止試驗用藥後持續追蹤存活狀況，其追蹤時間中位數 102.9 個月 (約 8.6 年)。結果顯示 CPP 組與 CPB15 組或 CPB15+組之整體存活期 (OS) 皆無統計上顯著差異 (HR [95%CI] 1.06 [0.94 至 1.20]; 0.96 [0.85 至 1.09])。惟針對第 IV 期次族群病人之整體存活期分析(OS)，CPB15+組較 CPP 組達統計上顯著較差異 (HR [95%CI] 0.75 [0.59 至 0.95])。

B. ICON-7 (NCT00483782)

(a). 主要參考文獻資訊 (A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer)

試驗初始資訊由 Parren 等人於 2011 年發表至 *The New England Journal of Medicine*[24]。此為多國多中心^{dd}、隨機分派、開放式作業 (open-label)、安慰劑對照臨床試驗。試驗用 bevacizumab 劑量為 7.5 毫克/公斤，試驗用藥投予 18 個週期 (約 12.6 個月)，結果追蹤時間中位數為 19.4 個月。

I. 試驗設計

該試驗納入先前未接受過藥物治療且歷經減積手術之高風險早期疾病 (high-risk, early stage; 意指第 I 期或第 IIa 期 [第三級^{cc}或亮細胞]) 或晚期 (advanced; 意指第 IIb 期至第 IV 期) 卵巢癌或輸卵管或原發性腹膜癌病人，共納入 1,528 人進行隨機分派 (依據癌症期別及減積手術狀態[殘餘病灶大小]及手術與化療間隔期間)，試驗分為兩個階段，第一階段為給藥 6 個週期之含鉑化療階段，第二階段為給藥 12 個週期之延長治療階段；不允許組別交叉。主要療效指標「無惡化存活期 (PFS)」定義為試驗主持人以影像學判斷腫瘤是否惡化或

^{dd} 依據文獻補充資料表格，黃種人/黑人或其他族群約占整體族群之 4%。

^{cc} 癌細胞可分為三個等級 (grade)，第三級為分化速度最快且預後最差。

病人死亡。各分派組別說明如下：

組別代稱	第一階段給藥， 6 個週期 (含鉑化療階段)	第二階段給藥， 12 個週期 (延長治療階段)
CP 組	合併 <u>carboplatin, paclitaxel</u>	-
CPB7.5+組	合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</u>	bevacizumab

劑量說明：Carboplatin 目標曲線下面積為 5 或 6。Paclitaxel 為 175 毫克/平方公尺。Bevacizumab 為 7.5 毫克/公斤。所有藥品為每三週給予一次。於第一階段時，若手術與投予藥品時間間隔≤4 週，則 bevacizumab 需於第二個週期才開始投予。Bevacizumab、carboplatin 及 paclitaxel 劑量可依計畫書內提及不良事件發生狀態進行調整，但不接受使用替代藥品。

II. 族群特性

兩組別間之病人基本特性大致屬分派平衡。整體而言，90%屬上皮性卵巢癌，9%為高風險早期，21%為第 IIIa 期或第 IIIb 期，70%為第 IIIc 期或第 IV 期，其中約有 13%病人屬於第 IV 期（本次建議者建議之癌症期別）。

	CP 組 (764 人)	CPB7.5+組 (764 人)
癌症期別/減積手術狀態 (%)		
第 I 至第 III 期 (殘餘病灶≤1 公分)	66	68
第 I 至第 III 期 (殘餘病灶>1 公分)	20	18
第 III 期且不可手術或第 IV 期	14	14
高復發風險 (%) (第 III 期且殘餘病灶>1 公分及第 IV 期)	31	30

III. 療效指標結果

CPB7.5+組較 CP 組有較多的無惡化存活期 (17.3 個月 vs 19.0 個月。HR[95%CI] 0.81 [0.70 至 0.94], p=0.004)。由無惡化存活分析差值可以發現，CPB7.5+組與 CP 組於第 12 個月有最大差異，此時兩組別間無惡化存活率差異為 15% (95%CI 10.7%至 19.5%)，但是這樣的差異逐漸隨時間而減少，與第 24 個月時兩組之無惡化存活幾乎沒有差異，如附錄六。

對於高復發風險者之無惡化存活期次族群分析，結果顯示 CPB7.5+組較 CP 組有較長且有統計上顯著意義的無惡化存活期 (15.9 個月 vs 10.5 個月; HR[95%CI] 0.68 [0.55 至 0.85], p<0.001)。對於生物學無惡化存活 (綜合考量

CA125 及影像學結果)，CPB15+組依舊較 CP 組有較長且有統計上顯著意義的無惡化存活 (HR [95%CI] 0.83 [0.72 至 0.96], $p<0.001$)。

於主要測量指標分析日作為截止日 (2010 年 2 月)，當時的整體存活 (OS) 資料尚未成熟 (immature)，結果顯示 CPB7.5+組較 CP 組有較佳但未達統計上顯著差異之整體存活期 (HR [95%] 0.81 [0.63 至 1.04], $p=0.098$)。

IV. 安全性指標結果

相較於 CP 組，CPB7.5+組有較高的出血 (主要為第一級黏膜出血)、高血壓 (二級或以上, 2% vs 18%)、血管栓塞事件 (三級或以上, 3% vs 7%)、胃腸道穿孔事件 (3 人 vs 10 人)。共有 5 人死亡，CP 組有 1 人，CPB7.5+組有 4 人 (死亡原因分別為胃腸道穿孔、顱內出血、復發性胃腸道穿孔合併卵巢癌、嗜中性球低下敗血症合併卵巢癌)。

(b). 其他支持性文獻資訊

I. 病人通報結果

Stark 等人於 2013 年針對病人通報結果進行發表[25]，以 European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (簡稱 EORTC-C30)^{ff} 作為生活品質 (QoL) 之主要評量工具。於第 54 週 (bevacizumab 使用結束) 的研究結果發現，CP 組較 CPB7.5+組具有統計上顯著較佳的生活品質平均得分 (76.1 分 vs 69.7 分，相差值為 6.4 分 [3.7 至 9.0], $p<0.0001$)，表示使用 bevacizumab 可能導致生活品質下降。

II. 長期追蹤之最終存活期分析

Oza 等人於 2015 年針對長期追蹤之最終存活期分析進行發表[26]，乃將原先試驗族群 (追蹤時間中位數為 19.4 個月) 於停止試驗用藥後持續追蹤存活狀況，其追蹤時間中位數 48.9 個月 (約 4 年)。結果顯示 CP 組與 CPB7.5+組之整體存活期 (OS) 無統計上顯著差異 (44.6 個月 vs 45.5 個月, HR [95%CI] 0.99 [0.85 至 1.14], $p=0.85$)。對於第 IV 期次族群病人之整體存活分析 (OS)，亦顯示兩組別間無統計上差異 (33.5 個月 vs 38.9 個月, HR [95%CI] 0.76 [0.53 至 1.10])，對於第 III 期病人 (無論殘餘病灶大小)，亦有相同趨勢。惟對於高疾病復發風險病人之次族群分析，顯示 CPB7.5+組較 CP 組有較長且具統計上顯著差異的整體存活期 (39.3 個月 vs 34.5 個月, HR [95%CI] 0.78 [0.63 至 0.97])。

^{ff} 生活品質量表 EORTC-C30 之總分為 100 分，分數越高代表生活品質越佳。

表四 臨床試驗之基本資料比較

試驗	GOG-218	ICON-7
設計	第三期、隨機分派、雙盲 允許疾病惡化後接受交叉治療 (crossover)	第三期、隨機分派、開放式 (open-label) 不允許交叉治療
bevacizumab 劑量	15 毫克/公斤	7.5 毫克/公斤
試驗週期	共 22 個週期 (6 + 18)	共 17~18 個週期 (5~6 + 12)
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> - 先前未接受過藥物治療 - 接受過減積手術 - 第 III 期 (無法完全切除) 或第 IV 期 	<ul style="list-style-type: none"> - 先前未接受過藥物治療 - 接受過減積手術 - 高風險早期 (第 I 期至第 IIa 期, 且為亮細胞或 grade 3 腫瘤) 或晚期 (第 IIb 至第 IV 期)
主要指標	無惡化存活期 (影像學判斷, 或 CA125 升高)	無惡化存活期 (影像學判斷)
生活品質測量工具	FACT-O TOI	EORTC
試驗分組	<ul style="list-style-type: none"> - CPP 組: 合併 <u>carboplatin, paclitaxel, placebo</u> (6 個週期), 再投予 placebo (18 個週期) - CPB15 組: 合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</u> (6 個週期), 再投予 placebo (18 個週期) - CPB15+ 組: 合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</u> (6 個週期), 再投予 bevacizumab (18 個週期) 	<ul style="list-style-type: none"> - CP 組: 合併 <u>carboplatin, paclitaxel</u> (6 個週期) - CPB15+ 組: 合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</u> (5~6 個週期), 再投予 bevacizumab (12 個週期)

表五 臨床試驗之族群特性比較

	GOG-218			ICON-7	
	CPP 組 (625 人)	CPB15 組 (625 人)	CPB15+組 (623 人)	CP 組 (764 人)	CPB7.5+組 (764 人)
年齡中位數 (歲)	60	60	60	57	57
亞裔種族占比 (%)	6.6	5.9	6.3	亞裔/非裔/其他	
				4	4
癌症期別/減積手術狀態 (%)					
第 III 期且殘餘病灶≤1 公分	34.9	32.8	34.7	第 I 至第 III 期	
				66	68
第 III 期且殘餘病灶>1 公分	40.6	41.0	38.8	第 I 至第 III 期	
				20	18
第 IV 期	24.5	26.2	26.5	第 III 期且不可手術或第 IV 期	
				14	14
高復發風險 (%) (第 III 期且殘餘病灶>1 公分及第 IV 期)	65.1	67.2	65.3	31	30

表六 臨床試驗之整體族群療效結果比較

	GOG-218			ICON-7	
	CPP 組 (對照組) (625 人)	CPB15 組 (625 人)	CPB15+組 (623 人)	CP 組 (對照組) (764 人)	CPB7.5+組 (764 人)
追蹤時間 (中位數, 月)	17.4			19.4	
無惡化存活期 (中位數, 月)	未設限資料：僅依影像學判斷為惡化依據			依據影像學判斷	
	10.3	11.2	14.1	17.3	19.0
	設限資料：影像學判斷，或 CA125 升高				
	12.0	12.0	12.0		
與對照組相比，無惡化存活期之 風險比[95%信賴區間]	未設限資料：僅依影像學判斷為惡化依據			依據影像學判斷	
	-	0.908 [0.795 至 1.104]	0.717 [0.625 至 0.824]	-	0.81 [0.70 至 0.94]
	設限資料：影像學判斷，或 CA125 升高				
	-	0.84* [0.71 至 0.99]	0.645 [0.551 至 0.756]		
整體存活期 (中位數, 月)	39.3	38.7	39.7	-	-
與對照組相比，整體存活期之風 險比[95%信賴區間]		1.036 [0.827 至 1.297]	0.915 [0.727 至 1.152]	-	0.81 [0.63 至 1.04]

* 資料來源為英國醫療科技評估組織 (NICE) 資料。

(五) 建議者提供之資料

針對卵巢癌第一線治療之隨機分派試驗，建議者主要納入 GOG-218 相關文獻，相關文獻內容已整理於報告內文，故於此不再贅述。此外，建議者亦檢附一項隨機分派臨床試驗 (AURELIA, NCT00976911) [27]，惟考量該試驗族群為「復發性」卵巢癌病人，與次所建議給付之目標族群 (第一線治療) 不相同，故不予以評論。

建議者提供一份觀察性研究資料[28]，但解讀時需注意研究族群納入手術前接受輔助性化療 (neoadjuvant chemotherapy) 者，以及研究結果乃綜合 bevacizumab 不同的使用劑量 (7.5 毫克/公斤或 15 毫克/公斤)。試驗簡述如下：

1. 研究設計

該研究乃於我國醫院執行，採回溯性研究方式執行，觀察 bevacizumab 合併 paclitaxel 與 carboplatin 用於新診斷病人及復發病人之臨床結果。研究對象分別為新診斷病人及復發病人，以下簡述將簡述新診斷病人族群進行敘述。研究納入新診斷之卵巢癌病人，排除手術後未接受化學治療及未接受合併 paclitaxel, platinum 治療者。

2. 族群特性

符合條件之新診斷族群共有 381 位病人，其中接受化學治療組為 304 人，接受化學治療合併 bevacizumab 組為 77 人。兩組別間基本特性分布於癌症期別、手術後接受化療型態達統計上顯著差異。其他基本資訊如後。

	接受化學治療組 (304 人)	接受化學治療合併 bevacizumab (77 人)
癌症期別 (%)		
第 I 期	32.3	7.8
第 II 期	12.8	5.2
第 III 期	44.4	57.1
第 IV 期	10.5	29.9
術前接受輔助性化學治療 (%)	1.6	9.1
減積手術狀況 (%)		
理想	77.3	63.6
次理想	19.7	32.5

	接受化學治療組 (304 人)	接受化學治療合併 bevacizumab (77 人)
未知	3.0	3.9
術後化學治療為三週一次者 (%)	71.1	89.6
Bevacizumab 使用狀況		
平均使用週期[週期數] (範圍)		7.9 (1 至 17)
平均使用劑量[毫克/公斤] (範圍)		9.2 (7.5 至 15.1)
疾病惡化 (%)	51.3	58.4
死亡 (%)	37.5	28.6

3. 研究結果

中位數追蹤時間為 33.7 個月。結果顯示，對於無惡化存活期 (PFS) 及整體存活期 (OS) 而言，接受化學治療合併 bevacizumab 組較單純接受化學治療組，有較長但無統計上顯著意義的中位數存活期。然而，對於高風險次族群^{gg}而言，相較於單純接受化學治療組，接受化學治療合併 bevacizumab 組有統計上顯著較長的無惡化存活期，但於整體存活期則兩組間無統計上顯著差異。

	接受化學治療組 (304 人)	接受化學治療合併 bevacizumab (77 人)	風險比 HR [95%CI]
整體族群			
無惡化存活期	11.6	9.3	0.84 [0.6 至 1.19]
整體存活期	未到達	43.7	0.69 [0.43 至 1.11]
高風險次族群			
無惡化存活期	10.5	6.0	0.62 [0.39 至 0.97]
整體存活期	未到達	34.7	0.61 [0.33 至 1.10]

五、療效評估結論

本案藥品為癌思停注射劑 (Avastin[®] injection)，對於卵巢癌第 III 期與第 IV 期之接受初次手術切除後治療，依我國藥品仿單登載用法用量為「15 毫克/公斤，每三週一次；與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用至多 6 個治療週期；接著單獨使用，直到疾病惡化、無法忍受的毒性產生或接受治療達 15 個月為止 (取決於何者先發生)」。

^{gg} 與 ICON-7 定義相同，定義為第 III 期且殘餘病灶 > 1 公分及第 IV 期

在解讀本案相關臨床試驗及主要醫療科技評估組織評估報告，並據此進行決策前，可就本案藥品之用法用量(包括我國法規單位核准之用法用量及臨床使用現況)及可自本案藥品介入獲取最大效益的病人族群加以考量。此外，bevacizumab 已有 2 項生物相似藥品於我國上市，其中 1 項藥品 (Zirabev[®] Concentrate for Solution for Infusion) 已取得本案評估許可適應症，目前尚未納入健保給付，亦可留意後續動態。

(一)療效參考品

依據國際治療指引，針對「第 II 期至第 IV 期之卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人」於接受減積手術後，其第一線化學治療為含鉑化療 (platinum-based chemotherapy)，其有多種組合可供選擇，包括標準治療每三週一次給予合併 paclitaxel, carboplatin，或在特定癌細胞種類或特定狀況下，可選擇如合併 docetaxel, carboplatin、合併 paclitaxel, cisplatin、單獨使用 carboplatin 等其他含鉑化療組合。進一步考量於我國許可適應症中，paclitaxel、carboplatin 及 cisplatin 皆取得用於卵巢癌相關適應症，但考量本案藥品合併 paclitaxel 及 carboplatin 與合併 paclitaxel, carboplatin 之間有執行直接比較試驗，故本報告認為此為合適的主要參考品，但仍需考量仍有部分族群使用合併 paclitaxel, cisplatin，及單用 carboplatin 者。

另外，針對在第一線治療曾使用本案藥品且達完全或部分反應的病人，於維持治療階段，依據國際治療指引，若病人具有 BRCA1/2 突變，建議使用的藥品為合併 bevacizumab, olaparib 或單獨使用 PARP 抑制劑 (olaparib 或 niraparib)；而若病人 BRCA1/2 未突變或狀態未知，對於同源重組修復充足或狀態未知者，可單用 bevacizumab，而對於同源重組修復缺失者，則建議使用合併 bevacizumab, olaparib；若據此進一步考量本案藥品之許可適應症內容 (單獨使用作為維持治療)，則本案藥品於臨床使用之族群可能為 BRCA1/2 未突變或狀態未知，且同源重組修復充足或狀態未知的病人，在此病人族群中，則無合適參考品。

(二)主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 有條件建議給付 bevacizumab 用於晚期且高復發風險之卵巢癌第一線治療，其建議使用劑量為 7.5 毫克/公斤，最多共可使用 17 週 (於第 2 週至第 18 週) (疾病惡化需停止)；此外，報告內亦提醒，不建議用於術前輔助性化療 (neoadjuvant chemotherapy)。附帶條件為需透過價格協議 (pricing arrangement) 或改變成本結構 (cost structure) 以提升成本效果至各省藥品給付主管單位可接受的程度。值得注意的是，加拿大衛生主管機關尚未核准 bevacizumab 可用於卵巢癌之第一線治療。

澳洲 PBAC 原建議有條件給付 bevacizumab 用於晚期且曾接受次理想減積手

術 (> 1 公分殘餘病灶) 之卵巢癌第一線治療，其建議使用劑量為每三週不可超過 7.5 毫克/公斤，每次最大申請量為 900 毫克，並且限制於卵巢癌治療中，終生使用 bevacizumab 不可超過 18 個週期。附帶條件為需簽屬特殊價格協議 (SPA) 及風險分攤協議 (RSA)。值得注意的是，澳洲衛生主管機關核准 bevacizumab 用於卵巢癌第一線治療之許可劑量為 15 毫克/公斤，惟委員會認為使用 bevacizumab 15 毫克/公斤連續 22 個週期相較於 7.5 毫克/公斤連續 18 個週期並未有較佳的療效及成本效果，且使用 15 毫克/公斤之臨床試驗 (GOG-218) 有設計上的偏差以致參考價值較低；此外，委員會考量臨床實務中含鉑化療的組合尚包含其他選擇或可單用含鉑化療，故不建議限制本案藥品需合併 paclitaxel, carboplatin 使用。但是，最終因廠商重新遞交的經濟評估模型不被認可，致雙方未能達成給付協議，故目前澳洲 PBAC 仍未給付 bevacizumab。

英國 NICE 不建議給付 bevacizumab 合併 paclitaxel, carboplatin 用於晚期卵巢癌之第一線治療。主要考量原因為英國衛生主管機關核可用於卵巢癌第一線治療的許可劑量為 15 毫克/公斤，惟英國醫療體系廣泛使用未經許可劑量 (7.5 毫克/公斤)。因此，委員會無法對於未經許可劑量進行建議。

本報告將 bevacizumab 併用於卵巢癌第一線化學治療之主要醫療科技評估組織建議結果及本案建議者此次建議給付範圍與條件彙整於表七。

(三) 相對療效與安全性

主要依據 2 項多國多中心之隨機分派臨床試驗 (GOG-218 及 ICON-7)，但於解讀試驗結果時，需留意試驗間的使用劑量、療程週期及納入條件略有不同，可參考表四。

綜合 2 項臨床試驗，結果顯示新療程 (合併 paclitaxel, carboplatin, bevacizumab，後續持續使用 bevacizumab) 較舊有療程 (合併 paclitaxel, carboplatin) 有較長且達統計上顯著差異之無惡化存活期 (PFS)，但對整體存活期 (OS) 而言，兩組別間則無統計上顯著差異。詳細資訊可參考表六。

對於本次建議者建議給付族群「第 IV 期卵巢癌」之次族群分析，可於 GOG-218 中，發現新療程較舊有療程有較長且達統計上顯著差異之無惡化存活期 (HR 為 0.698, 信賴區間未跨過 1)。雖然 ICON-7 中無針對第 IV 期卵巢癌病人進行次族群分析，但該次族群涵蓋於試驗所定義之高復發風險次族群 (第 III 期且殘餘病灶 > 1 公分及第 IV 期)，於此次族群中，發現新療程較舊有療程仍有較長且達統計上顯著差異之無惡化存活期 (15.9 個月 vs. 10.5 個月; HR[95%CI] 0.68 [0.55 至 0.85], p<0.001)。

(四) 醫療倫理

無相關系統性資訊可供參考，故參考主要醫療科技評估組織所發佈的報告中，對於病友團體或臨床醫師對於疾病治療之意見，重點摘要如下：

- 加拿大之病友團體組織（Ovarian Cancer Canada）表示，約有半數的病人願意忍受不良事件以換取短暫延長存活。
 - 蘇格蘭之病人與醫師參與會議，認為針對第 IV 期病人而言，接受 bevacizumab 於第一線治療可有效增加無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）。然而因為試驗中所納入第 IV 期病人人數較少，所以容易造成統計學上無法顯著。
- 蘇格蘭之病友團體組織（Target Ovarian Cancer）表示，bevacizumab 用於第一線治療可有效延長無惡化存活期（PFS）；延緩病人進入復發或轉移階段，如此將可調適病人的生理及心理壓力。雖然使用 bevacizumab 將有副作用，但相對於可延長無惡化存活期（PFS），這是較小的代價。

表七 Bevacizumab 用於卵巢癌手術後第一線治療，於主要醫療科技評估組織主要建議及建議者所建議給付條件之比較整理

	加拿大 CADTH	澳洲 PBAC	英國 NICE	建議者
結論	建議給付	不建議給付	不建議給付	
使用族群	<ul style="list-style-type: none"> ■ 晚期且高復發風險，包含以下 <ul style="list-style-type: none"> - 第 III 期且 > 1 公分殘餘病灶 - 第 III 期且腫瘤屬無法切除 - 第 IV 期 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 晚期（第 IIIb、第 IIIc 期或第 IV 期） ■ 曾接受次理想減積手術 (> 1 公分殘餘病灶) ■ 先前未接受過化學治療 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第 IIIb、第 IIIc 或第 IV 期 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第 IV 期 ■ 接受初次手術切除後
協議	<ul style="list-style-type: none"> ■ 需進行價格協議 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 特殊價格協議 (SPA) ■ 風險分攤協議 (RSA) 	-	-
用法用量	<ul style="list-style-type: none"> ■ 7.5 毫克/公斤 ■ 至多使用 17 個週期 <ul style="list-style-type: none"> ■ 於第 2 至 6 個週期，與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用 ■ 接續單獨使用 12 個週期，或直至疾病惡化（取決於何者先發生） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 每三週不可超過 7.5 毫克/公斤（每次最多 900 毫克） ■ 終身不可超過 18 個週期 <ul style="list-style-type: none"> ■ 初始治療可申請 6 次（需合併含鉑化療使用） ■ 延續治療可申請 12 次（使用條件為無疾病惡化） 	-	<ul style="list-style-type: none"> ■ 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 ■ 總申請療程以 22 個療程 (cycle) 為上限 ■ 每次申請事前審查之療程以 16 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用
其他	不建議用於術前輔助性化療	-	-	-

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 11 月及 2014 年 3 月各公告一份評估報告。
NICE (英國)	於 2013 年 5 月公告
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。於 2015 年 11 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [29, 30]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee) 認為，和二合一療法 (合併 paclitaxel, carboplatin) 相比，三合一療法 (合併 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin 後續單用 bevacizumab 做為維持治療) 可顯著延長整體存活期、增加臨床用藥選項，且與病人價值一致，但可能不具成本效益，因此建議在成本效益改善至可接受程度的條件下，給付 bevacizumab (Avastin) 作為第一線藥品，治療具高度惡化風險的晚期卵巢癌。治療劑量為 7.5mg/kg，在進行第 2 至第 6 次含鉑化療 (合併 paclitaxel, carboplatin) 時併用 bevacizumab，接著單獨使用 bevacizumab 作為維持治療，直到疾病惡化或者維持治療的 12 個療程結束。病人族群應包含晚期具高度惡化風險 (殘餘疾病大於 1 公分或無法切除之第三期腫瘤、第四期腫瘤) 且體能狀況良好之上皮卵巢癌、原

發性腹膜癌或輸卵管癌病人。

在經濟評估部分，廠商提交一份成本效用分析結果，比較三合一療法與二合一療法作為第一線藥品，治療未完善切除（suboptimally debulked）或無法切除的第三期或者第四期上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌的成本效用。使用分段存活或曲線下面積模型（partitioned-survival or area under the curve model），成本包含治療及管理費用、藥品浪費、副作用治療費用。臨床結果（clinical outcome）為整體存活率（overall survival, OS）、疾病無惡化存活率（progression-free survival, PFS）及效用值（utility）。在建議劑量 7.5mg/kg 之下，經濟指導小組（Economic Guidance Panel, EGP）的成本效用評估結果顯示，與二合一療法相比，以三合一療法做為第一線治療之遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）約為 87,033 至 113,473 加幣/QALY gained，此結果與廠商估算之結果相近。由於該模型未考慮疾病惡化後的存活率（post-progression survival）及潛在的藥品延滯效應（carry over effect），且當時亦無充分臨床證據可供校正疾病惡化後存活率，故 EGP 認為實際的 ICER 值可能高於評估結果，故三合一療法可能不具成本效益。

2. PBAC（澳洲）[15, 16]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）分別於 2013 年 11 月及 2014 年 3 月各公告一份醫療評估報告。建議給付在不曾接受過治療且具高度惡化風險的晚期卵巢上皮細胞癌、輸卵管及原發性腹膜癌病人，但應與廠商簽訂風險分擔協議，且治療劑量為 7.5mg/kg，最長給付 18 個週期。

在 2013 年 11 月公告的評估報告中，廠商申請在 Section 100（Efficient Funding of Chemotherapy）的清單中，納入三合一療法（合併 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin 且後續單用 bevacizumab 作為維持治療）用於不曾接受過治療且具高度惡化風險的晚期卵巢上皮細胞癌、輸卵管及原發性腹膜癌。廠商提交一份成本效用分析（cost-utility analysis），使用三階段模型，分別為疾病無惡化（progression-free）的健康階段、疾病惡化（progression）階段以及死亡（death），比較三合一療法與二合一療法（合併 paclitaxel, carboplatin）兩種治療方式。廠商以 Kaplan-Meier 方法計算無惡化存活率（PFS）、停止治療時間（time to off-treatment, TTOT）與整體存活率（OS）以預測增加的治療成本（incremental treatment cost）、行政成本及整體治療效益；假設目標族群一開始皆處於無惡化階段，各階段間的每週轉移機率則以 Kaplan-Meier 方法估計無惡化存活率（PFS）與整體存活率（OS）得到；治療期間，假設每三週計算一次醫療資源使用成本，與 bevacizumab 治療相關的副作用治療成本則假設為一次性成本，在模型中的第一週計算。模型中三合一療法的整體存活率來自 GOG-0218 及 ICON-7 臨床試驗，

但二合一療法的整體存活率來自 ICON-7 臨床試驗的對照組，且以追蹤期中位數 26 個月的試驗數據外推至 10 年的整體存活率，效用值來自 ICON-7 試驗。廠商的成本效用分析結果顯示，和二合一療法相比，三合一療法的 ICER 值為 45,000 至 75,000 澳幣/QALY gained。

PBAC 認為，廠商提交的模型中，整體存活率(OS)的治療效益被高估，ICER 值被低估，且實際的治療效益主要來自模型外推期並難以估算。此外，由於 PFS 及 OS 治療效益在臨床試驗期間小於模型外推期間，因此 PBAC 對於模型治療效益推估值的信賴度存有疑慮。PBAC 注意到，廠商曾經針對 15 個月內每 3 週注射一次 bevacizumab，每次注射 15mg/kg 的病人提出價格調降方案，PBAC 在維持每 mg 的退稅價格、調降注射劑量至 7.5mg/kg、縮短治療時間至 18 個療程、使用 ICON-7 試驗中高風險族群至 2013 年 3 月 31 日為止試驗數據的條件下，重新估算 ICER 值，該數值介於 45,000 至 75,000 澳幣/QALY gained，PBAC 認為重新估算後的結果對於不同 OS 外推方式較不敏感且符合成本效益並建議給付。PBAC 建議應與廠商簽訂風險分擔協議，其閾值應可反應申請文件中提供的每毫克價格、7.5mg/kg 的劑量以及長達 18 個週期的治療時間；此外，PBAC 建議應明確規定 bevacizumab 與化學治療併用，但不指定僅能與 carboplatin 及 paclitaxel 併用，且允許與單一化學療法併用。

在 2014 年 3 月公告的評估報告中，廠商申請與 PBAC 重新協議以縮小降價幅度及減少風險分擔協議中回扣的價格。由於委員會不接受廠商估算效用值增加所使用的方法，故拒絕重新估算的 ICER 值，亦不接受先前估算的 ICER 值結果。若將廠商修改回扣後的價格置入先前評估時 PBAC 接受的經濟模型中，則 ICER 值將上升至 75,000 至 105,000 澳幣/QALY gained，由於無法接受結果這麼高的 ICER 值，故 PBAC 維持 2013 年 11 月的建議。

3. NICE (英國) [18]

英國國家健康與照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2013 年 5 月公告一份評估報告。作為晚期卵巢癌的第一線治療，三合一療法 (合併 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin 且後續單用 bevacizumab 進行維持治療最長至 15 個月)，與二合一療法 (合併 paclitaxel, carboplatin) 相比，前者較具臨床效益，但不符合成本效益，故不建議給付。

廠商再次提出一份成本效益分析，使用三階段半馬可夫模型 (3-state semi-Markov model)，比較三合一療法與二合一療法作為第三期與第四期卵巢癌的第一線治療。模型中將疾病狀態分為無惡化階段、惡化階段及死亡階段，劑量、存活率及安全性數據來自 GOG-0218 試驗結果，介入組及比較組藥品則依據銷售許可範圍，廠商另以 bevacizumab 劑量 7.5mg/kg 進行分析，但此份評估報告未呈

現此部分結果。模型採取 NHS 及個人社會服務觀點，成本及效益的折現率皆為 3.5%，評估期間為 10 年。模型中的疾病無惡化存活率（PFS）使用 GOG-0218 試驗的 Kaplan-Meier 存活曲線估算，超過 28 個月的無惡化存活率則以 log-logistic 模型外推得到。假設兩組在疾病惡化階段的每週死亡率相同且為定值；由於資料限制，模型假設在疾病無惡化階段與疾病惡化階段，介入組與比較組具有相同的效用值，效用值來自 ICON-7 試驗中高風險次族群的 EQ-5D 效用值；與副作用相關的負效用值則假設已經包含在疾病無惡化階段與疾病惡化階段的效用值當中。成本包含藥品成本、未使用而浪費的藥品成本、藥品準備及注射成本、醫院門診費用、第 3 級或第 4 級副作用治療成本，但不包含疾病惡化後的治療藥品成本。與二合一療法相比，三合一療法的 ICER 值為 144,066 英鎊/QALY gained。廠商的決定性敏感度分析結果顯示，影響成本效益結果最主要的因子為 PFS 外推模型以及模型的評估期間。情境分析結果則顯示，影響成本效益結果最主要的因子為 bevacizumab 的劑量及治療時間。

ERG 認為，廠商的經濟模型評估期間太短（僅 10 年）且對結果有重大影響的重要參數未納入敏感度分析中，如存活率估計值及 bevacizumab 成本的變異並未納入機率性敏感度分析，而 bevacizumab 的成本、治療時間及治療效益則未納入固定性敏感度分析。ERG 進行了幾次探索性的決定性敏感度分析以檢視治療時間、治療成本及評估期間對結果的影響，當 ERG 使用 GOG-0218 試驗的中斷治療率，並將基本分析中最長治療時間由 12 個月延長至 15 個月，則 ICER 值增加為 144,066 至 160,788 英鎊/QALY gained；若 ERG 將評估區間由 10 年增加至最長治療 25 年，則 ICER 值下降至 127,701 英鎊/QALY gained；若 ERG 將最長治療時間延長至 15 個月，同時將評估區間增加至最長 25 年，則 ICER 值為 142,477 英鎊/QALY gained。委員會認為廠商提供的模型及 ERG 進行探索性分析所使用的模型皆相當合理，但 ICER 值都超過國民保健署（National Health Service, NHS）的範圍，因此，與二合一療法相比，三合一療法用於晚期卵巢癌的第一線治療並不符合成本效益（bevacizumab 使用劑量為每三週注射 15mg/kg）。

GOG-0218 臨床試驗中，比較組（二合一療法）病人在疾病惡化後，有一部分會接受 bevacizumab 治療，基於該試驗的交叉用藥現象，委員會認為，GOG-0218 試驗中，與二合一療法相比，三合一療法所增加的整體存活率被低估，若經過調整將減少 ICER 值。廠商嘗試改用 ICON-7 試驗中，高風險族群的介入組與比較組結果應用在模型中，但委員會認為這種調整方式缺乏可信度，估計出的 ICER 值亦不穩健。由於 ICON-7 試驗中，bevacizumab 的使用劑量（每三週注射 7.5mg/kg）並未在英國取得許可，故 ERG 對於未經許可劑量的經濟模型不予評論，而 NICE 亦重申，僅允許委員會就 bevacizumab 許可的劑量（15mg/kg）提出建議，故委員會得出結論，不會進一步考慮未經許可劑量的經濟模型評估結果。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium) 於 2015 年 11 月公告一份評估報告, 建議給付 bevacizumab 合併 carboplatin 及 paclitaxel 作為 FIGO 第四期的卵巢上皮細胞癌、輸卵管及原發性腹膜癌病人的第一線治療。

廠商提交一份成本效用分析結果, 針對晚期卵巢上皮細胞癌、輸卵管及原發性腹膜癌病人, 比較標準化療及三合一治療 (合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel) 用於 FIGO 第四期病人的第一線治療。廠商使用面積下曲線 (Area-under-the-curve) 經濟模型, 該模型由 3 種健康且疾病無惡化階段、疾病惡化階段及死亡階段組成, 評估期間為 25 年。臨床數據來自 GOG-0218 試驗中介入組 (三合一療法, 合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel) 及比較組 (二合一療法, 合併 carboplatin, paclitaxel) 的第四期病人, bevacizumab 劑量為每三週注射 15mg/kg。利用觀察到的 Kaplan-Meier 數據尾部的末端資料, 分別以 log-logistic 以及 Weibull 函數外推得到疾病無惡化存活率 (PFS) 及整體存活率 (OS)。考慮到比較組在疾病惡化後約 23% 病人接受 bevacizumab 治療, 廠商以 rank preserving structural failure time (RPSFT) 方法進行調整, 則整體存活率的相對風險比值由調整前的 0.72 (95% 信賴區間: 0.53 to 0.97) 下降為調整後的 0.63 (95% 信來區間: 0.42 to 0.95)。效用值來自 ICON-7 試驗的 EQ-5D 問卷結果, 前三週假設為 0.643, 第 3-5 週假設為 0.715, 至 54 週時增加至 0.826, 由於疾病惡化後的效用值無法取得, 故廠商參考過去應療科技評估中, 接受二線治療或復發卵巢癌病人的效用值假設為 0.718。在基本分析中, 不因副作用而產生負效用, 在情境分析中則假設三合一療法組在疾病無惡化階段的效用值會因副作用而下降 1%-2%。成本包含藥品之取得、行政管理、及準備成本, 第三與第四級以上程度副作用的治療成本, 在疾病無惡化階段與疾病惡化階段接受例行照護的成本以及緩和照護 (palliative care) 成本, 雖然兩組病人在疾病惡化後的治療成本差異應不大, 但仍不納入模型。藥品使用劑量依據 GOG-0218 試驗中, 病人平均體重 (70.6 公斤) 及體表面積 (1.75 平方公尺) 進行估算, 用藥時間則參考該試驗中第四期病人的治療時間。

成本效益模型分析結果顯示, 與二合一療法相比, 三合一療法之 ICER 值為 50,538 英鎊/QALY gained。由於三合一療法組的 bevacizumab 取得及管理費用較高、副作用治療費用較高、疾病無惡化存活期的成本較高, 故成本較高; 三合一療法組在疾病無惡化存活階段及疾病惡化階段之生命年及 QALY 皆高於二合一療法組。廠商調整存活率外推函數、效用值、成本情境、縮短評估期至 10 年、藥品劑量、疾病惡化後資源使用情形及折現率後分別進行多種固定性情境分析, 結果顯示, ICER 值對參數並不十分敏感, ICER 值之上、下限分別為 56,100 英

鎊/QALY gained 及 36,000 鎊/QALY gained，分別以 Gompertz 函數、log-normal 函數外推存活率所致；然而，用於外推存活率的函數之配適度顯著不佳，可能因此高估 bevacizumab 對於存活率的改善程度。基本分析估計的 ICER 值是在假設兩組病人調整後的 RPSFT 整體存活率符合等比例風險假設（proportional hazards assumption）的情況下，若不符合此假設，則敏感度分析結果顯示，ICER 值為 43,600 鎊/QALY gained；此外，若三合一治療組在疾病無惡化階段的效用值較基本分析減少 2%，在疾病惡化階段的效用值為 0.646，則 ICER 值為 54,500 鎊/QALY gained。

委員會認為廠商提供的經濟分析具有以下幾點不確定性：

- 第四期病人的臨床相關證據來自 GOG-0218 試驗的次族群，以其估計整體存活率的證據強度有限。
- 僅以 CA125 定義病人是否惡化，並依據設限（censoring）病人資料估算疾病無惡化存活率具有不確定性。納入這些病人後，ICER 值為 52,500 鎊/QALY gained，影響不大。
- 敏感度分析中，未完整探索整體存活率估計值的不確定性。
- 廠商進行的機率性敏感度分析結果顯示，在成本效益閾值為 45,000 鎊/QALY gained 的條件下，與二合一療法相比，三合一療法符合成本效益的機率接近 0%，但在閾值為 55,000 鎊/QALY gained 的條件下，符合成本效益的機率則為 100%，並不合理。委員會要求廠商利用觀察到的所有 PFS 及 OS 數據並使用基本分析中的存活率外推函數，可得到與基本分析結果相近且較合理的結果，當成本效益閾值為 30,000 鎊/QALY gained 的條件下，與二合一療法相比，三合一療法符合成本效益的機率為 4%，但在閾值為 100,000 鎊/QALY gained 的條件下，符合成本效益的機率則為 90%，故在缺少對整體存活率參數直接進行的決定性敏感度分析的情況下，將影響整體存活率的不確定性程度。

委員會在考慮 bevacizumab 的效益、相關證據與不確定性，同時考慮到 bevacizumab 相當於罕用藥品（orphan-equivalent medicine），可以容許較高的不確定性，最後建議在蘇格蘭 NHS 的限制下給付 bevacizumab。

廠商依據 bevacizumab 上市許可的劑量及 GOG-0218 試驗中的治療時間估算財務影響，約有 134 名第四期病人，第一年至第五年的治療比例為 10%至 50%，第一年至第五年的財務影響為 36.8 萬鎊至 195 萬鎊。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：（epithelial ovarian cancer） OR （fallopian tubal cancer） OR （primary peritoneal cancer） 排除條件：未限制
Intervention	（bevacizumab） OR （Avastin）
Comparator	未限制
Outcome	未限制
Study design	（cost-effectiveness analysis） OR （cost-utility analysis） OR （cost-minimization analysis） OR （cost-benefit analysis） OR （CEA） OR （CMA） OR （CUA） OR （CBA）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 4 月 8 日止，以 “bevacizumab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄七。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase 及 Cochrane 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，發現與本品此次申請的建議給付條件相關且比較品相同之經濟評估研究共 5 篇，其中 1 篇為研討會摘要，另外 4 篇則發表於期刊，以下將針對發表於期刊之文獻簡單進行說明。

A. Consolidation Paclitaxel is more Cost-Effective than Bevacizumab following Upfront Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Cancer [31]

作者建構一個馬可夫模型，針對 FIGO 分期第三期以上的晚期卵巢癌且接受減積手術（surgical cytoreduction 後的病人，比較以下三種治療策略：1）參考組

接受 6 個療程的二合一化療（合併 carboplatin, paclitaxel，以下簡稱 CP 組）；2）第一介入組接受 6 個療程的二合一化療（CP 組），後續單用 paclitaxel 治療 12 個療程（以下簡稱 CP+P 組）；3）第二介入組先接受 1 個療程的二合一化療（合併 carboplatin, paclitaxel），再接受 5 個療程的三合一治療（合併 carboplatin, paclitaxel, bevacizumab），後續單用 bevacizumab 治療 16 個療程（以下簡稱 CPB+B 組），藥品劑量分別參考 GOG-0158、GOG-0178、GOG-0218 試驗。

模型分為疾病無惡化階段、復發及死亡三階段，在鞏固治療期（consolidation phase of treatment）考慮神經病變及腸穿孔兩項併發症。假設進入模型的女性皆進行減積手術，起始年齡為 58 歲。進入癌症復發或死亡階段的轉移機率來自存活率，評估週期為 28 天，評估期間為 10 年，以健康照護體系作為評估觀點。成本包含注射成本、藥品成本、至院所看診成本、實驗室檢查成本、電腦斷層檢查成本以及治療毒性與併發症的成本，所有費用皆換算為 2009 年的美元，年折現率為 3%。藥品所導致的毒性會影響治療成本及效用值。經健康生活品質校正年（QALY）的年折現率為 3%。模型參數包含疾病無惡化存活率（PFS）、整體存活率（OS）、成本、生活品質（QoL）效用值，皆來自文獻中臨床試驗數據。進行單因子及多因子敏感度分析，願付費閾值為 100,000 美元/QALY gained。

模型分析結果顯示，與參考組（CP 組）相比，CP+P 組的 ICER 值為 13,402 美元/QALY，CPB+B 組的 ICER 值為 326,530 美元/QALY gained，當同時比較三個策略時，CP+P 組較 CPB+B 組具有優勢，亦即後者的費用較高但效益卻較低。敏感度分析結果顯示，在調整參數範圍後，模型估算的結果仍相當穩健。在願付費閾值為 100,000 美元/QALY gained 的條件下，所有分析結果皆顯示 CP+P 組為最佳策略；在疾病無惡化存活時間部分，敏感度分析結果顯示，即使 CPB+B 組的 PFS 較 CP+P 組改善 10 年，前者仍不具成本效益；在整體存活率部分，敏感度分析結果顯示，當 CPB+B 組的整體存活率較 CP+P 組改善 6.1 年後，前者才會符合成本效益；在整體費用部分，敏感度分析結果顯示，和 CP 組相比，當 CPB+B 組的整體成本下降 37%，ICER 值將低於願付費閾值，但仍不優於 CP+P 組，CPB+B 組的整體費用需下降到低於目前成本的 12%，才可能優於 CP+P 組。

B. Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer—A Cost-Effectiveness Analysis.[32]

作者依據 ICON 7 臨床試驗的結果，針對高風險卵巢癌病人（第 IIIc 及第 IV 期）建構一個三階段馬可夫模型，比較二合一化療（合併 carboplatin, paclitaxel，以下簡稱 CP 組）與三合一治療（合併 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin）且後續單獨使用 bevacizumab 進行維持性治療（以下簡稱 PCB+mB）的成本效益。模型採取健康照護系統觀點，分為治療/穩定、疾病惡化及死亡三個階段，不論病人是否處於穩定階段，當有嚴重併發症時，允許返回治療或停止治療，自願退出

的病人則進入穩定階段。治療為 4 個療程，若對治療有反應則額外增加 3 個治療療程，模型評估期間假設與試驗追蹤時間相同，為 46 個月，在模型的每個週期結束時，病人可以轉換進入另一個階段，轉換機率以臨床試驗的疾病無惡化存活率、整體存活率的相對風險比 (hazard rate) 進行估算。藥品成本來自加州大學舊金山分校的 Helen Diller Family 綜合癌症中心在 Medicare 醫療保險下的平均批發價，病人年齡假設為美國卵巢癌病人平均確診年齡，主要併發症治療費用 (例如嚴重高血壓及嗜中性白血球低下症) 依據 ICON 7 試驗報告估算，且僅於發生併發症的時候計算其成本。進行單因子及機率性敏感度分析。

模型分析結果顯示，PC 組每療程治療費用為 535 美元，PCB+mB (0.75mg/kg) 組在前 6 個療程，每療程治療費用為 3,760 美元，後續 12 個療程的維持治療部分，每療程治療費用為 3,225 元。過去文獻曾報導過，PC 組及 PCB+mB 組的整體存活期中位數分別為 28.8 個月及 36.6 個月，整體存活時間增加近 8 個月，ICER 值為 167,771 美元/生命年 (95%信賴區間為 95,582 美元至 550,077 美元)。在最大成本效益閾值為 200,000 美元/生命年的條件下，與 CP 組相比，CPB+mB 組符合成本效益的機率將近 37%。敏感度分析結果顯示，ICER 對於整體存活率的相對風險比最為敏感。

C. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. [33]

作者建構一個三階段馬可夫模型，分析在第一線治療加入 bevacizumab 之成本效用。模型將疾病分為穩定、惡化及死亡三個階段，臨床數據來自 GOG-0218 及 ICON-7 試驗，病人族群符合 GOG-0218 試驗的納入條件，年齡中位數為 60 歲，ECOG 狀態介於 0 至 2 間，FIGO 分期為第 3 期或第 4 期且不曾接受過治療的卵巢上皮細胞癌病人，曾進行基本減積手術 (primary debulking surgery) 且有微觀 (microscopic) 或宏觀 (macroscopic) 殘留病變。對於 ICON-7 試驗的高風險病人進行單獨的分析。模型採取社會觀點，評估週期為 3 週，評估期間為終身，成本及效用折現率皆為 3%。所有的病人進入模型時皆處於穩定階段，對於一線治療無反應且復發的病人定義為處在疾病惡化階段；穩定階段及疾病惡化階段的生活品質、治療相關成本及相關副作用皆納入模型中。所有的費用皆調整為 2013 年的美元。以單因子敏感度分析評估模型穩健度。Bevacizumab 的生物相似藥 (biosimilar) 亦納入模型考慮，價格減少 30%。基本分析的願付費 ICER 閾值為 150,000 美元/QALY gained，約為美國人均國民生產毛額 (GDP per capita) 的 3 倍。

依據 GOG-0218 試驗的結果，第一線治療加入 bevacizumab 後，與未加入 bevacizumab 比較，ICER 值為 2,420,691 美元/QALY gained；依據 ICON-7 試驗的結果，ICER 值則為 225,515 美元/QALY gained。分析結果對於生活品質、疾

病無惡化存活期中位數皆敏感。Bevicizumab 的生物相似藥對於節省成本之效應不夠大，故無法改變成本效益結果。依據 ICON-7 臨床試驗數據，生物相似藥用於第四期病人的第一線治療符合成本效益，ICER 值為 126,169 美元/QALY gained，對於 ECOG 分數為 1 分的病人，ICER 值為 116,575 美元/QALY gained，對於未完善切除的病人，ICER 值為 122,822 美元/QALY gained。

D. A cost-utility analysis of an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: Incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. [34]

作者使用修正後的馬可夫模型，評估晚期卵巢上皮細胞癌一線治療之成本效用，模型中比較 GOG-0218 臨床試驗的三種治療方案：1) PC (合併 paclitaxel, carboplatin)；2) PCB (合併 paclitaxel, carboplatin, bevacizumab)；3) PCB+B (合併 paclitaxel, carboplatin, bevacizumab 後單獨使用 bevacizumab 做為維持治療)。採取第三方付費者觀點。模型評估的週期為 3 個月，評估時間為 60 個月，成本及效用的年折現率皆為 3%。模型中使用的存活率、不良事件及生活品質資料收集自 GOG-0218 試驗。成本包含治療費用、藥品費用、嚴重副作用治療費用。使用醫療通貨膨脹率將所有費用換算為 2013 年的美元。以 Monte Carlo 機率性敏感度分析評估估計值的不確定性，另進行多種情境分析。

模型分析結果顯示，PC 治療方案最便宜 (4,044 美元) 但效果最差 (經疾病無惡化生活品質調整人年 (quality-adjusted progression-free years, QA-PFY) 平均值為 1.1)；三種治療方案中以 PCB 方案最優 (43,703 美元，1.13 QA-PFY)，以 PCB+B 方案最昂貴 (122,700 美元，1.25 QA-PFY)。與 PC 方案相比，PCB+B 方案的 ICER 值為 792,380 美元/QA-PFY，若不考慮生活品質，則 ICER 值為 632,571 美元/QA-PFY)。成本效用分析結果顯示，與治療時不加入 bevacizumab 方案相比，加入 bevacizumab 的治療方案較不符合成本效益 (ICER>150,000 美元/QA-PFY)。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據衛生福利部國民健康署之癌症登記報告[35]，2018年之卵巢、輸卵管及寬韌帶癌（ICD-O3=C56、C57.0-C57.4）（不含原位癌）位居女性十大癌症（不含原位癌）發生率第七名，於女性十大癌症死亡率亦居第八名。該年度之粗發生率為13.11（每10萬人口），以2000年世界標準人口為標準人口之年齡標準化發生率為9.25（每10萬人口），共1,557名新診斷患者；粗死亡率為5.25（每10萬人口），年齡標準化死亡率為3.18（每10萬人口），共624名患者死亡。

在醫療財務負擔方面，根據衛生福利部統計處公告之全民健康保險醫療統計年報[36]，其他女性生殖器官之惡性腫瘤（ICD-O3=C51-C52, C56-C58）於2019年門診、住院及急診申報之醫療費用約8.38億點，惟此費用除卵巢、輸卵管及寬韌帶癌之外，上包含陰道、外陰部、其他未詳細說明之女性生殖器官及胎盤惡性腫瘤之費用。

(二) 財務影響

依據建議者提出之建議擴增給付範圍後，bevacizumab（以下簡稱本品）與paclitaxel、carboplatin合併使用，接著單獨使用本品，可以作為第四期卵巢上皮細胞癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後的第一線治療，一線治療總申請療程以22個療程為上限。未來第一年財務影響約1.40億元，第五年約1.58億元。建議者並提出還款方案，但因事涉機密資訊，故本報告不描述此部分之內容。

建議者之財務影響評估報告之主要假設及參數如下：

1. 臨床地位：新增地位。於一線含鉑化療（paclitaxel 合併 carboplatin）上新增本品，且後續單獨使用本品做為維持治療。
2. 新診斷卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人數：
 - (1) 新診斷卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤病人數：建議者參考2013年至2017年癌症登記報告[35]之新診斷卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤病人數，及內政部統計處女性人口數[37]計算發生率及其複合成長率（3.32%），再以未來五年發生率及女性人口中推估數[38]估算未來人數，第一年（2022年）約1,790人，第五年（2026年）約2,030人。
 - (2) 新診斷之卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人數：建議者參考2017

年癌症登記報告，估算漿液性腺癌、黏液性腺癌、子宮內膜樣癌、明亮細胞癌、混合細胞腺癌、其他特定上皮癌、非特定上皮癌所占比例約為 90%，並假設僅前述組織病理型態符合本品適應症範圍，則未來第一年(2022 年) 新診斷之卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人約 1,610 人，第五年(2026 年) 約 1,830 人。

3. FIGO 第四期病人數：建議者參考 2017 年台灣癌症登記報告[35]，FIGO 第四期病人約占 9.53%，則未來第一年第四期病人約 150 人，第五年約 170 人。
4. 目標族群病人數：建議者參考 2017 年台灣癌症登記報告[35]，卵巢癌 FIGO 第四期接受手術或化療（包含手術、手術合併化療、手術合併放療、手術合併放療與化療、化療、放療合併化療）的比例約為 83%，據此估算第一線接受手術或化療的第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人數目，第一年約 130 人，第五年約 150 人。
5. 使用本品病人數：建議者假設基因檢測率為 100%，並依據國內流行病學研究[39]假設 BRCA 基因突變病人約占整體卵巢癌患者的 12.1%。建議者假設僅 BRCA 基因未突變病人才會使用本品，並依據公司內部估算，同時考量病人對本品搭配含鉑化療不耐受故不適用本品，假設未來五年每年市占率皆為 89%，則未來第一年使用本品病人約 100 人，第五年約 110 人。
6. 本品年度藥費及財務影響：建議者參考 GOG-0218 臨床試驗中，CP+BEV→BEV 組（合併 carboplatin, paclitaxel, bevacizumab 治療，接著單用 bevacizumab 進行維持治療）且 FIGO 第四期的病人之無疾病惡化存活中位數（約 12.8 個月）[40]，每 3 週注射一次，經換算後為 18 個療程；每次注射劑量為 15mg/kg，參考 2013 年至 2016 年國民營養調查，假設女性平均體重 58 公斤[41]，故每次注射 8.7 瓶；本品藥價依據現行健保支付價（每瓶 8,921 元），則每療程藥費 77,613 元。建議者將 12.8 個月（18 個療程）的藥費計算在同一年度內，故年度藥費在第一年約 1.40 億元，第五年約 1.58 億元，由於為新增地位，財務影響即為本品年度藥費。

本報告對於建議者所提供之財務影響分析評論、進行之參數調整及調整後財務影響如下：

1. 臨床地位：認為建議者假設為新增地位應屬合理。
2. 新診斷卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人數：
 - (1) 新診斷卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤病人數：本報告參考最新年度癌症登記報告（2018 年）[35]，更新 2013 至 2017 年新診斷卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤病人數後，重新估算發生率，則經調整後之複合成長率略增至 3.36%，未來第一年(2022 年)新診斷卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤病人數約 1,850 人，第五年(2026 年) 約 2,110 人。
 - (2) 新診斷之卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人數：由於癌症登記報告

中並無原發性腹膜癌病人數，建議者未說明不計算此類病人數之依據及理由。本報告參考臨床專家意見，假設原發性腹膜癌占卵巢及輸卵管惡性腫瘤病人數之10%，則未來第一年新診斷之卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人約1,850人，第五年約2,110人。

3. FIGO 第四期病人數：本報告更新建議者引用之癌症登記報告至最新年度（2018年）[35]，調整FIGO第四期病人占比至10.24%，調整後第一年病人數約190人，第五年約220人。
4. 目標族群人數：由於2018年癌症登記報告難以區分接受化學治療病人比例，故參考2017年癌症登記報告，假設第一線接受手術或化療比例約87%，估算第一線接受手術或化療的第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人數目，第一年約170人至第五年約190人。
5. 使用本品病人數：參考建議者假設，目標族群100%接受基因檢測，BRCA基因突變病人約占整體卵巢癌患者的12.1%，僅BRCA基因未突變病人才會使用本品。此外，由於建議者未詳細說明對本品不耐受或不適用病人所占比例，亦未說明排除不適用本品病人後之本品市占率，故本報告參考GOG-0218臨床試驗[42]，在第1至第6個療程使用本品同時合併paclitaxel及carboplatin的病人，約11%因副作用而停止治療；考慮到目前符合本適應症且FIGO第四期病人的第一線治療主要為二合一含鉑化療，若本品納入給付後，由於可顯著延長無惡化存活期及整體存活期，故多數病人應會選擇使用本品治療，約89%目標族群使用本品治療，第一年約130人至第五年約150人使用本品。
6. 本品年度藥費及財務影響：參考建議者假設，每次注射8.7瓶，每瓶8,921元，每療程藥費77,613元。由於治療期間超過一年，第一年平均治療17個療程，第二年平均治療1個療程，故年度藥費在第一年約1.70億元，第五年約2.05億元。由於為新增關係，故財務影響即為本品年度藥費。

本報告更新建議者引用之癌症登記報告至最新年度（2018年），納入原發性腹膜癌病人，調整FIGO第四期病人所占比例、接受手術或化療病人比例等參數，並將12.8個月（18個療程）的藥費分兩年計算（第一年17個療程，第二年1個療程）；由於病人數增加，故調整後之財務影響略高於建議者估算結果。

八、經濟評估結論

1. 加拿大CADTH建議，針對晚期具高度惡化風險（殘餘疾病大於1公分或無法切除之第三期腫瘤、第四期腫瘤）且體能狀況良好之上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌病人，在成本效益改善至可接受程度的條件下，建議給付

本品合併 paclitaxel 與 carboplatin 作為第一線藥品，治療劑量為 7.5mg/kg，最長給付 17 個(5+12)週期；澳洲的 PBAC 則建議給付在不曾接受過治療且具高度惡化風險的晚期卵巢上皮細胞癌、輸卵管及原發性腹膜癌病人，但應與廠商簽訂風險分擔協議，且治療劑量為 7.5mg/kg，最長給付 18 個週期；英國 NICE 則因不符合成本效益，故不建議給付本品合併 paclitaxel 及 carboplatin 用於晚期卵巢癌的第一線治療。蘇格蘭的 SMC 則建議給付本品作為 FIGO 第四期的卵巢上皮細胞癌、輸卵管及原發性腹膜癌病人的第一線治療。

2. 建議者的財務影響評估結果為，第一年約 1.40 億元，第五年約 1.58 億元。
3. 本報告重新估算後，財務影響約為第一年的 1.70 億元第五年的 2.05 億元。
4. 本報告調整後之財務影響高於建議者估算結果，主要原因為本報告納入原發性腹膜癌病人，調整 FIGO 第四期病人所占比例由 9.53%調高為 10.24%、第一線接受手術或化療病人比例由 83%調高為 87%，使得用藥病人數高於建議者預估值所致。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

2022 年 4 月的健保署藥品專家諮詢會議結論，本品用於一線治療後，若病情惡化或停藥後再復發即不得再次申請本品用於二線治療。

建議者於 2023 年 11 月 29 日去函健保署，建議調降本品價格並更新財務影響結果，並未考慮一線使用本品後病情惡化或停藥後再復發病人不得再次使用本品於二線治療部分對健保財務之影響，建議者更新後之財務影響在第一年約 1.01 億元至第五年約 1.14 億元。

本報告依據 2022 年 4 月健保署專家諮詢會議結論及目前健保支付價重新估算財務影響。首先參考 GOG-0218 臨床試驗對照組之無惡化存活曲線，假設原情境下第一線含鉑化療結束後 6 至 12 個月約 23%病人疾病惡化可申請本品合併 carboplatin 及 paclitaxel 進行二線治療，第一年約 30 人至第五年約 34 人；其次參考 GOG-0213 臨床試驗，假設二線治療每人平均使用 15 個療程，女性體重以 58 公斤計算，每 3 週注射一次，每次 15mg/kg(使用 8.7 瓶本品)，並假設新情境下可節省此部分二線治療藥費，更新後之財務影響在第一年約 1.18 億元至第五年約 1.21 億元。

建議者本次除了針對「第四期的卵巢上皮細胞癌、輸卵管及原發性腹膜癌病人」建議擴增至第一線治療外，同時建議本品與 erlotinib 併用可作為無法手術切除的轉移性(第 IV 期)且帶有 EGFR exon 21 L858R 突變之腦轉移非鱗狀非小細胞

肺癌病人的第一線治療。建議者及查驗中心更新後之財務影響結果整理如表八。

表八、更新後之財務影響結果

項目		第一年至第五年推估結果	
		建議者	查驗中心
用藥人數	NSCLC	100 人至 120 人	150 人至 190 人
	EOC、FTC、PPC	100 人至 10 人	130 人至 150 人
	合計	200 人至 230 人	280 人至 340 人
本品年度 新增藥費	NSCLC	1.34 億元至 1.62 億元	1.55 億元至 2.78 億元
	EOC、FTC、PPC	1.01 億元至 1.14 億元	1.18 億元至 1.21 億元
	合計(A)	2.35 億元至 2.76 億元	2.73 億元至 3.99 億元
Erlotinib 併用藥費(B)		0.16 億元至 0.20 億元	0.41 億元至 0.74 億元
被取代的藥費節省(C)		0.02 億元至 0.05 億元	0.41 億元至 0.55 億元
財務影響預估(D)=(A)+(B)-(C)		2.49 億元至 2.91 億元	2.73 億元至 4.18 億元
財務影響預估(含已給付適應症的藥費節省)		-0.81 億元至-0.26 億元	-0.82 億元至-0.60 億元

註：NSCLC 非鱗狀非小細胞肺癌。EOC、FTC、PPC 卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌。

參考資料

1. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed 7, April, 2021.
2. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed 25, March, 2021.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 10: x111-117.
4. Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum>. Accessed 7, April, 2021.
5. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Surgical staging. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-surgical-staging>. Accessed 7, April, 2020.
6. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-clinical-features-and-diagnosis>. Accessed 7, April, 2021.
7. Rustin GJ. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 8: viii45-viii48.
8. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. The National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Published 2021. Accessed 25, March, 2021.
9. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi24-32.
10. Colombo N, Sessa C, Bois AD, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol*

Cancer 2019.

11. Avastin: EPAR - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf. Published 2017. Accessed 25, March, 2021.
12. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. World Health Organization. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC07. Accessed 7, April, 2021.
13. Avastin for Ovarian Cancer - Details. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://cadth.ca/avastin-ovarian-cancer-details>. Published 2015. Accessed 25, March, 2021.
14. Drug Product Database online query. Canada Health. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=75642>. Accessed 25, March, 2021.
15. Bevacizumab, solution for IV use, 100mg in 4mL and 400mg in 16mL, Avastin® - November 2013. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/bevacizumab>. Published 2013. Accessed 25, March, 2021.
16. BEVACIZUMAB, 100 mg/4 mL injection, 1 x 4mL vial and 400 mg/16 mL injection, 1x16 mL vial, Avastin®, Roche Products Pty Limited. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/bevacizumab>. Published 2014. Accessed 25, March, 2021.
17. ARTG search. Australian Government Department of Health. <https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=bevacizumab&collection=tga-artg>. Accessed 25, March, 2021.
18. Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>. Published 2013. Accessed 25, March, 2021.
19. bevacizumab (Avastin®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Health Improvement Scotland. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bevacizumab-avastin-resubmission-80612/>. Published 2015. Accessed 25, March, 2021.
20. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473-2483.
21. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a

- randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology* 2013; 128(3): 573-578.
22. Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecologic oncology* 2013; 131(1): 21-26.
 23. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(26): 2317-2328.
 24. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484-2496.
 25. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(3): 236-243.
 26. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 928-936.
 27. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(13): 1302-1308.
 28. Wu PY, Cheng YM, Shen MR, Chen YC, Huang YF, Chou CY. Real-World Study of Adding Bevacizumab to Chemotherapy for Ovarian, Tubal, and Peritoneal Cancer as Front-Line or Relapse Therapy (ROBOT): 8-Year Experience. *Front Oncol* 2020; 10: 1095.
 29. CADTH. Bevacizumab (Avastin) Ovarian Cancer - Final Economic Guidance Report. <https://www.cadth.ca/avastin-ovarian-cancer-details>. Published 2015. Accessed March 30th., 2021.
 30. CADTH. Bevacizumab (Avastin) Ovarian Cancer -Final Recommendation. <https://www.cadth.ca/avastin-ovarian-cancer-details>. Published 2015. Accessed March 30th, 2021.
 31. Lesnock JL, Farris C, Krivak TC, Smith KJ, Markman M. Consolidation paclitaxel is more cost-effective than bevacizumab following upfront treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2011; 122(3): 473-478.
 32. Chan JK, Herzog TJ, Hu L, et al. Bevacizumab in treatment of high-risk

- ovarian cancer--a cost-effectiveness analysis. *The oncologist* 2014; 19(5): 523-527.
33. Mehta DA, Hay JW. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2014; 132(3): 677-683.
 34. Cohn DE, Barnett JC, Wenzel L, et al. A cost-utility analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2015; 136(2): 293-299.
 35. 癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康保險署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed Mar. 19th, 2021.
 36. 衛生福利部統計處 . 108 年度全民健康保險醫療統計年報 . <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-5032-113.html>. Accessed April 15th, 2021.
 37. 內政部 . 內政部統計年報 . <https://ws.moi.gov.tw/001/Upload/400/refile/0/4405/025ed3fa-19c5-402c-9f6a-91905859b96f/year/year.html>. Accessed April 5th, 2021.
 38. 國家發展委員會人口推估查詢系統 . 女性人口數 . <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch.aspx?r=4&uid=2104&pid=59>. Accessed April 15th, 2021.
 39. Chao A, Chang TC, Lapke N, et al. Prevalence and clinical significance of BRCA1/2 germline and somatic mutations in Taiwanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7(51): 85529-85541.
 40. Randall L, , Burger,R., Nguyen,H., Kong, G. et al. Outcome differences in patients with advanced epithelial ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancers treated with and without bevacizumab. *Gynecologic oncology* 2013; 130(1): E33-E34.
 41. 潘文涵. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2013-2016 年. 衛生福利部國民健康署委託研究計畫 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Accessed Mar. 15th, 2019.
 42. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine* 2011; 365(26): 2473-2483.

附錄

附錄一 NCCN 針對第二期至第四期卵巢癌病人接受初次手術切除後之藥物治療建議[8]

Stage II–IV Disease			
<ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma • Carcinosarcoma 	<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (ICON-7 & GOG-218) 	<p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks 	<p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B) • Carboplatin (if elderly [age >70] and/or for those with comorbidities)
Mucinous carcinoma	<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin q3weeks • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (ICON-7 & GOG-218) 	<p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks 	<p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin (if elderly [age >70] and/or for those with comorbidities)
Low-grade serous/Grade I endometrioid	<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (ICON-7 & GOG-218) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) 	<p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) 	<p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin (if elderly [age >70] and/or for those with comorbidities)

附錄二 Bevacizumab 成分藥品之適應症整理[1]

商品名		癌思停注射劑 (Avastin®) (本案藥品)	力癌停注射劑 (Zirabev®)	艾法施注射液 (Mvasi®)
規格量		100 毫克/4 毫升、400 毫克/16 毫升		
藥品分類		研發廠	生物相似性藥品	生物相似性藥品
適應症項目	轉移性大腸直腸癌	√	√	√
	轉移性乳癌	√	√	√
	惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) -神經膠母細胞瘤	√	√	√
	晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌	√	√	√
	卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌	√	√	X
	持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌	√	√	√
許可證持有者		羅氏大藥廠	美商惠氏藥廠	台灣安進藥廠

說明：癌思停注射劑 (Avastin®) 與力癌停注射劑 (Zirabev®) 對於卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌取得相同適應症範圍，癌思停注射劑 (Avastin®) 之許可適應症，詳見背景說明章節。

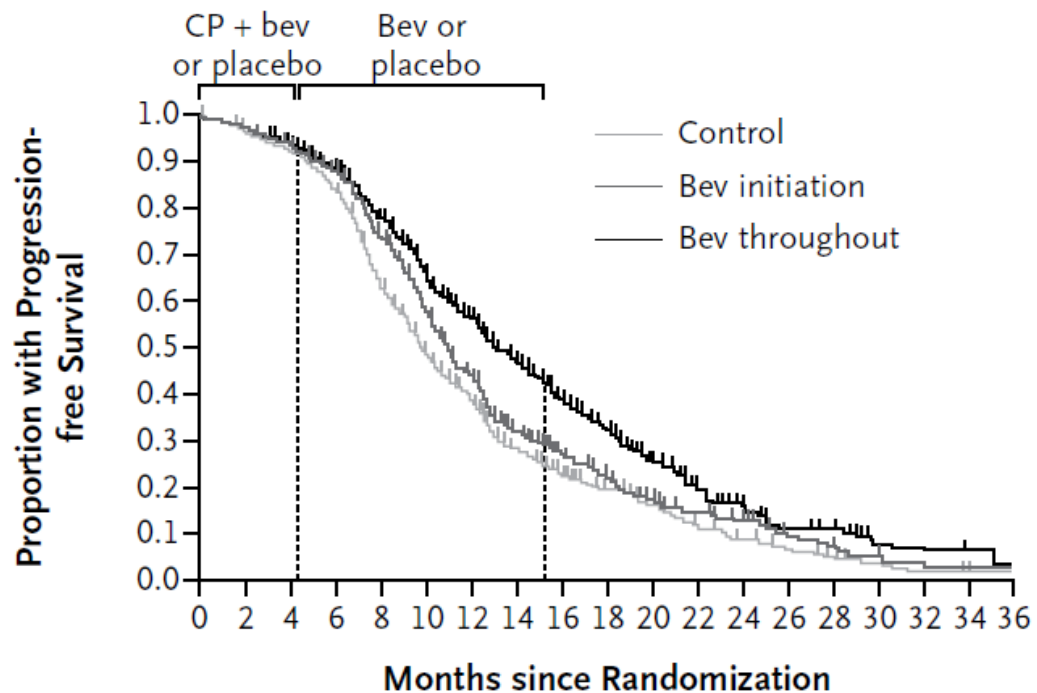
附錄三 我國健康保險藥品給付規定（僅摘錄與卵巢癌相關部分）[2]

成分	給付規定
Carboplatin	1. 卵巢癌患者。 2. 腎功能不佳(CCr<60)或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。
Gemcitabine	用於曾經使用含鉑類藥物(platinum-based)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。
Paclitaxel 注射劑	晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。
Doxorubicin hydrochloride liposome injection	用於治療曾接受第一線含 platinum 及 paclitaxel 化學治療而失敗者或再復發之進行性或轉移性卵巢癌病人。
Topotecan 注射劑	限卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療（第一線治療應包括白金化合物）。
Olaparib	(1) 單獨使用於具下列所有條件的病患做為維持治療，限用兩年： A. 對第一線含鉑化療有治療反應後使用。 B. 具生殖細胞或體細胞 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。 C. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stage III or IV disease。 (2) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 6 個月為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

附錄四 療效評估文獻搜尋紀錄 (搜尋日期：2021 年 3 月 19 日)

項次	關鍵字/布林邏輯	篇數
PubMed (All Fields)		
	(ovarian cancer) OR ("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR	
#1	(fallopian cancer) OR ("Fallopian Tube Neoplasms"[Mesh]) OR (peritoneum) OR (peritoneal) OR ("Peritoneum"[Mesh])	302755
#2	(bevacizumab) OR (avastin) OR ("Bevacizumab"[Mesh])	19261
#3	#1 AND #2	1198
#4	#3 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	30
#5	((carboplatin) OR ("Carboplatin"[Mesh])) AND ((paclitaxel) OR ("Paclitaxel"[Mesh]))	6287
#6	#3 AND #5	220
	#6 AND	
#7	(randomized) OR (randomised) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	78
Embase (Quick Search)		
#1	(ovarian cancer) OR (fallopian cancer) OR (peritoneum) OR (peritoneal)	413399
#2	(bevacizumab) OR (avastin)	62811
#3	#1 AND #2	6022
#4	#3 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	176
#5	(carboplatin) AND (paclitaxel)	35171
#6	#3 AND #5	2206
#7	#6 AND [randomized controlled trial]/lim	103
Cochrane		
#1	(ovarian cancer) OR (fallopian cancer) OR (peritoneum) OR (peritoneal)	13892
#2	(bevacizumab) OR (avastin)	6518
#3	#1 AND #2 in Cochrane Reviews	20
#4	(carboplatin) AND (paclitaxel)	3553
#5	#3 AND #4 in Trials	179

附錄五 GOG-218 試驗之無惡化存活分析曲線[20]



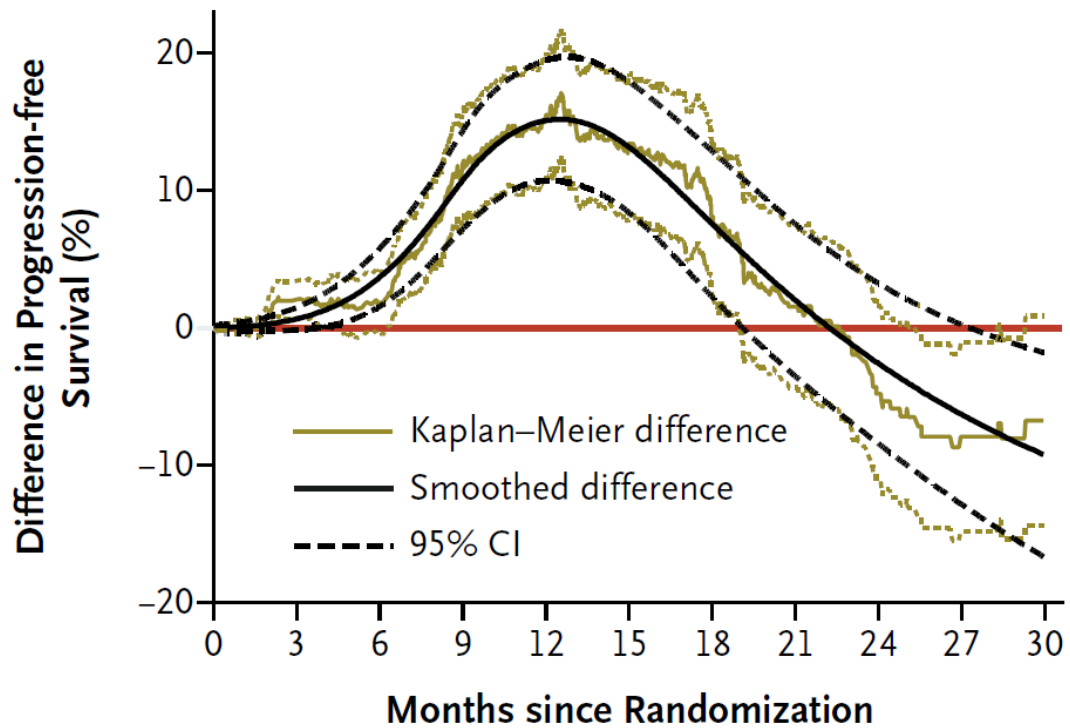
Control 為本報告內文之 CPP 組（合併 carboplatin, paclitaxel, placebo，之後持續投予 placebo）。

Bev initiation 為內文之 CPB15 組（合併 carboplatin, paclitaxel, bevacizumab，之後持續投予 placebo）。

Bev throughout 為本報告內文之 CPB15+ 組（合併 carboplatin, paclitaxel, bevacizumab，之後持續投予 bevacizumab）。

由無惡化存活分析曲線可以發現，CPB15+ 組與 CPP 組於第 15 個月有最大差異，但兩條曲線於 9 個月後（第 24 個月）有所交集。

附錄六 ICON-7 試驗之無惡化存活分析曲線[24]



由無惡化存活分析差值可以發現，CPB7.5+組與 CP 組於第 12 個月有最大差異，此時兩組別間無惡化存活率差異為 15% (95%CI 10.7%至 19.5%)，但是這樣的差異逐漸隨時間而減少，與第 24 個月時兩組之無惡化存活幾乎沒有差異。

附錄七 經濟評估文獻搜尋紀錄 (搜尋日期：2021 年 4 月 8 日)

項次	關鍵字	篇數
PubMed		
#1	(bevacizumab) OR (Avastin)	19,348
#2	(epithelial ovarian cancer) OR (fallopian tubal cancer) OR (primary peritoneal cancer)	28,787
#3	(cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-benefit analysis)) OR (CEA) OR (CMA) OR (CUA) OR (CBA)	355,440
#4	(#1) AND (#2) AND (#3)	20
Embase		
#1	(bevacizumab) OR (Avastin)	10,423
#2	(epithelial ovarian cancer) OR (fallopian tubal cancer) OR (primary peritoneal cancer)	36,159
#3	(cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-benefit analysis)) OR (CEA) OR (CMA) OR (CUA) OR (CBA)	397,887
#4	(#1) AND (#2) AND (#3)	11
Cochrane		
#1	(bevacizumab) OR (Avastin)	6,573
#2	(epithelial ovarian cancer) OR (fallopian tubal cancer) OR (primary peritoneal cancer)	3,010
#3	(cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-benefit analysis)) OR (CEA) OR (CMA) OR (CUA) OR (CBA)	27,425
#4	(#1) AND (#2) AND (#3)	13