

樂舒晴注射劑 (Lucentis solution for 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	Lucentis solution for injection	成分	ranibizumab
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	注射劑型；10mg/ml，每瓶 0.23 ml/ 0.3 ml，共含有 2.3mg/ 3 mg ranibizumab		
主管機關許可適應症	<p>1. 成人</p> <p>(1) 血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(age-related macular degeneration, AMD)。</p> <p>(2) 脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization, CNV)所導致的視力損害。</p> <p>(3) 糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。</p> <p>(4) 視網膜靜脈阻塞(分支或中央視網膜靜脈阻塞；branch or central retinal vein occlusion；BRVO 或 CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。</p> <p>(5) 中重度非增殖性糖尿病視網膜病變(moderately severe or severe non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)及增殖性糖尿病視網膜病變(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。</p> <p>2. 早產兒: 早產兒視網膜病變(retinopathy of prematurity, ROP)</p>		
目前健保已給付之適應症內容	<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</p> <p>2. 糖尿病引起黃斑部水腫病變</p> <p>3. 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變</p> <p>4. 中央視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害</p> <p>5. 病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害</p> <p>6. 分支視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害</p>		
此次建議健保給付之適應症內容	早產兒視網膜病變(ROP)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>ranibizumab (如 Lucentis) 使用於早產兒視網膜病變(ROP)</u> ，病人視網膜需須符合以下條件之一 <ul style="list-style-type: none"> • <u>第一區，疾病為第一期+、第二期+、第三或第三期+</u> 		

	<ul style="list-style-type: none"> • 第二區，疾病在第二期+、第三期+ • 急進型早產兒視網膜病變(aggressive posterior ROP, AP-ROP)
建議療程	單一劑量玻璃體注射 0.2 mg (相當於 0.02 mL)，若仍有疾病活性徵兆，可在治療起始後六個月內，每隻眼睛給予至多三針的治療，單眼兩次注射間隔至少需 4 週以上

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 案由：台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）建議修訂本案藥品樂舒晴注射劑（Lucentis[®]，主成分為 ranibizumab）給付規定，擴增用於「早產兒視網膜病變」，並建議訂定相關給付規定。衛生福利部中央健康保險署於民國 113 年 2 月委託醫藥品查驗中心進行醫療科技評估。
- 主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。
- 相對療效與安全性（人體健康）：
 - 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 2 項隨機對照試驗^a與 2 項系統性文獻回顧符合本案 PICO，摘述如下。
 - RAINBOW 試驗納入出生體重小於 1,500 克且雙眼視網膜病變診斷符合（第一區內第一期（+）、第二期（+）、第三或第三期（+）之病變；第二區內第三期（+）之病變；急進型早產兒視網膜病變^b）的嬰兒。符合條件之 225 位受試者接受 1:1:1 隨機分派至 0.2 mg ranibizumab、0.1 mg ranibizumab、雷射治療組。受試者雙眼皆會接受治療；三組原則上雙眼皆會接受一次治療，但研究人員後續可依狀況選擇追加治療。此試驗設定主要療效指標為 24 週時雙眼治療成功^c，主要統計檢定為 0.2 mg ranibizumab vs. 雷射治療。試驗結果顯示，0.2 mg ranibizumab vs. 雷射治療治療成功比例分別為 80%與 66%，勝算比為 2.19（95%信賴區間為 0.99 to 4.82，p=0.051），略高於統計檢定臨界值^d。兩組中，導致治療失敗之主要因素為追蹤期間內需改變其他治療方式。此外，次族群分析結果顯示不同性別、不同地區、不同出生週數，兩組治療成功比例皆有所不同，如下表所示。

^a 其中一項 Zhang et al. 2017 此隨機對照試驗雖有納入第二區內第二期（+）、第三期（+）病變之早產兒，但因 ranibizumab 劑量與後續用法略有不同，詳情請見內文摘錄。此試驗結果顯示，ranibizumab 0.3 mg 一劑，ROP 復發率高於雷射治療組。

^b 試驗納入條件相近於亟需治療的第一型 ROP，但由於部分國家（如：英國）對於診斷為第二區第二期（+）病人是否需要治療尚存在爭議，故未收入此族群。

^c 定義為受試者發生活動性(active) ROP、眼部結構性不良結果或需要改變治療方式。

^d 事後校正「性別」、「國家」、「出生週數」後，則有達到統計上顯著差異，詳見內文。

次群組分析 – 各組治療成功人數(比例)			
性別			
男生	28 人/33(85%)	26 人/36(72%)	19 人/35(54%)
女生	28 人/37(76%)	31 人/40(78%)	26 人/33(79%)
國家			
地區一	36 人/42(86%)	37 人/45(82%)	26 人/42(62%)
地區二	20 人/28(71%)	20 人/31(64%)	19 人/26(73%)
出生週數			
≤24 週	22 人/29(76%)	17 人/22(77%)	12 人/27(44%)
24~27 週	16 人/18(89%)	18 人/21(86%)	9 人/15(60%)
≥27 週	18 人/23(78%)	22 人/33(67%)	24 人/26(92%)
ROP 分區			
第一區	19 人/28(68%)	21 人/30(70%)	14 人/23(61%)
第二區	37 人/42(88%)	36 人/46(78%)	31 人/45(70%)
註 1：地區一國家主要為美國(n=21)、日本(n=29)、台灣(n=7)，地區二國家主要為印度。			
註 2：ROP 分區方式詳見內文。			
<p>在長期療效方面，5 年後主要結果顯示，0.2 mg ranibizumab 兩組未發生眼部結構性不良人數比例數字上略高於雷射治療組（98.3% vs. 88.7%）；眼部功能至少一項異常之比例則相似。在高度近視、近視發生比例方面，0.2 mg ranibizumab 組明顯低於雷射治療組。</p> <p>在安全性方面，RAINBOW 試驗中有一名 0.1 ranibizumab 組受試者於治療後 1 天內死於致命性呼吸衰竭，且作者認為其死因可能與 ranibizumab 或研究程序有關。2 年安全性方面，在生長、呼吸系統、聽力功能、運動功能、發育發展等，ranibizumab 和雷射治療皆無明顯差異；5 年安全性方面大致相似，但 0.2 mg ranibizumab 組發育遲緩發生比例較雷射治療組高（11.5% vs. 5.6%）、運動供發展遲緩亦以 0.2 mg ranibizumab 組較高（3.3% vs. 0）。研究者則認為此與 0.2 mg ranibizumab 組有較多 < 1,000 g 受試者有關，而非藥物影響。</p> <p>3. 兩項系統性文獻回顧暨統合分析主要納入之試驗差異較大。Wang et al. 2022 此研究納入多項未能收錄於 PubMed 等知名期刊索引網站，可能於中國進行之隨機對照試驗；結果顯示 ranibizumab 有效率優於雷射治療組且具低異質性，相對安全性則具有高異質性，儘管 ranibizumab 似乎有較低不良事件發生率，但結果須保守解讀。Alva et al. 2023 此研究僅納入兩項隨機對照試驗，結果顯示 ROP 康復機率無統計上顯著差異，但分析具有中等異質性；安全性分析方面雖無統計上差異，但亦具有高度異質性。</p>			

4. 值得注意的是，建議者建議給付規定中，涵蓋早產兒視網膜第二區內第二期 (+) 之病變，該族群並非 RAINBOW 試驗納入之研究對象，故仍缺乏臨床試驗佐證本案藥物於該族群之正向療效。雖然有一項 Zhang et al. 2017 小規模之隨機對照試驗中有納入此群病人，惟並未明示人數與次族群分析結果，且該試驗兩組介入皆僅以 1 劑 (1 次雷射手術) 後之成功率來判斷，因此，解讀時須謹慎。

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集之相關資料可供參考。

五、成本效益：

至 113 年 2 月 27 日止，於加拿大 CADTH、英國 NICE 及澳洲 PBAC 網站未尋獲 Lucentis®(ranibizumab) 用於治療早產兒視網膜病變之醫療科技評估報告。因廠商未提交相關申請資料至蘇格蘭 SMC，故尚不建議於 NHSScotland 使用。

六、財務衝擊：

- 建議者預估本品擴增給付後，第一年(113年)至第五年(117年)每年 114 人使用，每年 228 隻病眼，每眼使用 3 針，每年藥費約 1,250 萬元，年度藥費即財務影響，約每年 1,250 萬元。
- 查驗中心參考公開統計資料、文獻及專家意見，調整早產兒人數推估方式、調高早產兒接受 ROP 治療的比例(自 0.8%調至 2.2%)、調降每眼使用針數(1.24 針/眼)、調降本品藥價(17,941 元/瓶)，另考慮案件審議時程調整第一年為 114 年。
- 調整後本品使用人數為第一年 336 人至第五年 338 人，用藥病眼數為第一年 672 眼至第五年 676 眼，本品使用量在第一年為 834 瓶至第五年 838 瓶，財務影響在第一年約 1,496 萬元至第五年約 1,503 萬元。針對早產兒接受 ROP 治療比例及雙眼治療比例進行敏感度分析。
- 建議者與本報告之未來五年(114 年至 118 年)財務影響結果綜整如後表：

項目	參數設定	用藥病眼數*	財務影響 (本品年度藥費)
建議者	<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：0.8% 雙、單眼治療比例：100%雙眼 	每年 228 眼	每年 1,250 萬元
查驗中心	基礎分析		
	<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：2.2% 雙、單眼治療比例：100%雙眼 	第一年 672 眼至第五年 676 眼	第一年 1,496 萬至第五年 1,503 萬元
	敏感度分析 1：調整接受治療 ROP 比例		
	<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：1.5% 雙、單眼治療：100%雙眼 	第一年 470 眼至第五年 472 眼	第一年 1,044 萬至第五年 1,051 萬元

<ul style="list-style-type: none"> • 早產兒接受治療 ROP 比例：3.5% • 雙、單眼治療：100%雙眼 	第一年 1,086 眼至 第五年 1,092 眼	第一年 2,417 萬至 第五年 2,431 萬元
敏感度分析 2：調整雙眼/單眼治療比例		
<ul style="list-style-type: none"> • 早產兒接受治療 ROP 比例：2.2% • 雙、單眼治療：90%雙眼、10%單眼 	第一年 638 眼至第 五年 642 眼	第一年 1,419 萬至 第五年 1,430 萬元

*建議者假設每眼注射 3 針，查驗中心調整為每眼注射 1.24 針。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 113 年 10 月藥品專家諮詢會議結論之建議修訂給付規定更新財務影響。預計未來五年（114 年至 118 年）本品使用人數為 336 人至 338 人，本品使用量為 417 瓶至 419 瓶，年度藥費即財務影響，約為第一年增加 748 萬元至第五年增加 752 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Lucentis	無合適參考品
主成分/含量	ranibizumab	
劑型/包裝	注射劑型/0.23 ml 或 0.3 ml 小瓶	
WHO/ATC 碼	S01LA04	
主管機關許可適應症 (擷取本案相關適應症)	早產兒視網膜病變(ROP)	
此次建議健保給付之適應症	早產兒視網膜病變(ROP)	
健保給付條件	擬訂中（現行健保給付規定參見附錄一）	
健保給付價	17,941 元/支 (113.4.1 起之健保支付價)	
仿單建議劑量與用法	一次在玻璃體內注射 0.2 mg(相當於 0.02 ml)，可同一天注射左右眼球	
療程	起始劑量為單一劑量注射，若仍有疾病活性徵兆，可在治療起始後六個月內，每隻眼睛給予至多三針的治療，兩次注射到同一隻眼睛的間隔至少需 4 週以上	
每療程花費	17,941 元/支 (113.4.1 起之健保支付價)	
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)	至民國 113 年 2 月 27 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 2 月 27 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 113 年 2 月 27 日止，查無相關資料。

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

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

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

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

【樂舒晴注射劑】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 113 年 12 月 03 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

本案申請藥品樂舒晴[®]注射劑 10 毫克/毫升(Lucentis[®] 10 mg/mL)，主成分為 ranibizumab，經我國衛生福利部食品藥物管理署核准之藥品適應症為「成人之血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變、脈絡膜血管新生所導致的視力損害、糖尿病引起黃斑部水腫所導致的視力損害、視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害、中重度非增殖性糖尿病視網膜病變及增殖性糖尿病視網膜病變，以及早產兒視網膜病變。」

目前健保給付 ranibizumab 之適應症包含^a血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變、糖尿病引起黃斑部水腫病變、多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變、中央視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害、病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害、分支視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害等條件，詳細給付條件參見附錄一。

今建議者台灣諾華股份有限公司鑒於現行無健保給付之抗血管內皮生長因子藥物 (anti-VEGF agents) 用於治療早產兒視網膜病變，且自評擴增適應症的

^a 藥品給付規定第十四節「眼科製劑」第 14.9.2 項「新生血管抑制劑」段落。[衛生福利部中央健康保險署-藥品給付規定 \(nhi.gov.tw\)](https://www.nhi.gov.tw)

年度申報藥費金額未超過新台幣五千萬元等理由，建議擴增 Lucentis® (ranibizumab) 健保給付範圍「早產兒視網膜病變」，並檢附相關文件予健保署。健保署於 2024 年 2 月函請查驗中心協助本案提供醫藥科技評估報告，尤其是財務衝擊意見，以供後續會議研議參考。

二、疾病治療現況

(一) 疾病簡介

早產兒視網膜病變 (retinopathy of prematurity, ROP)，又名晶狀體後纖維組織增生 (retrolental fibroplasia)，作為早產兒併發症之一，病因源於眼球內視網膜血管不正常增生，常是後來導致小兒視力受損的主因。發育中的視網膜需要血管供應氧氣與養分，當未足月誕生的胎兒視網膜提前接觸到比母體環境內更高濃度的氧氣，可能導致未成熟視網膜血管停止生長，造成組織缺氧，從而誘發血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等細胞激素，去促進異常視網膜血管增生，而異常血管的高通透性使得組織容易發生水腫、出血等症狀，後逐步發展成纖維化構造，嚴重者會因此視網膜剝離，甚至失明[1]。

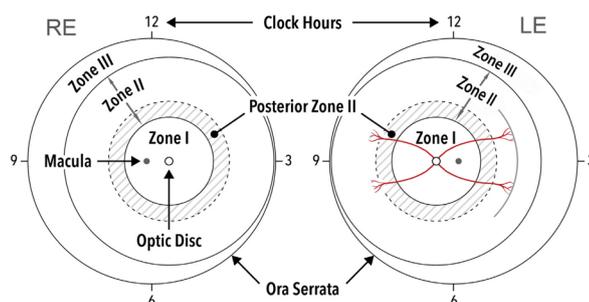
根據臨床研究報告統計，每十個新生兒就有一人是早產兒，而國際間 ROP 發生率落在 10~40% 之間^a；2018 年由台灣發表的健保資料庫研究顯示該疾病在 2002~2011 年間年平均發生率為 36.6%，其中有 6.5% 病人需接受治療。男性、低出生體重^b和多胞胎則是疾病好發危險因子[2]。國際指引建議新生兒符合妊娠期 (gestational age, GA) 小於 31 週或出生體重小於 1,501 g 者，應當安排 ROP 篩檢^c，而第一次 ROP 篩檢時間介於矯正年齡^d (post-menstrual age, PMA) 31 到 36 週間或產後周齡 (post-natal age, PNA) 第四週，個別檢查時機取決於妊娠期和出生體重[3]。

目前多以美國眼科學會發布國際早產兒視網膜病變分類第三版 (International Classification of Retinopathy of Prematurity Third Edition, ICROP3) 定義疾病狀態，指引中使用「區 (zone)」劃分新生血管侵犯位置，由內到外分成三區 (參見圖一與下表) [4]。

^b 流病研究發現出生體重小於 2000 mg 的胎兒們，出生體重越輕，罹患 ROP 風險越高，尤其是出生體重 < 749 mg 的胎兒。

^c 雙眼間接眼底鏡 (Binocular indirect ophthalmoscopy, BIO) 和超廣角眼底攝影 (wide-field digital retinal imaging, WFDRI) 為主要篩檢儀器。

^d 矯正年齡 (PMA) = 妊娠期 (GA) + 產後周齡 (PNA)



圖一、視網膜內新生血管侵犯位置分區圖[4]

分區	定義
第一區	以視神經盤 (optic disc) 為中心，向外延伸視神經盤到黃斑部 (macula flava) 間兩倍距離的圓形地帶
第二區	第一區邊界線向外延伸至鼻側鋸齒緣 (ora serrata) 的環形地帶
第三區	第二區邊界線外的新月形地帶

指引另外使用「分期 (stage)」區分疾病嚴重程度，由輕微至嚴重分成五期：

分期	定義
第一期	當視網膜結構上出現細微白色的分界線 (demarcation line)
第二期	分界線變得更寬且明顯隆起 (ridge)，時而伴有局部新生血管叢 (popcorn)
第三期	分界線上增生不規則狀的纖維化血管
第四期	異常血管牽引視網膜造成部分剝離
第五期	視網膜完全剝離

最後，指引使用「加重期疾病 (plus disease，以下以「+」描述)」描述第一區視網膜血管至少兩象限方位不正常擴張或彎曲的特徵；此特徵可能存在於任一分期 ROP，與疾病嚴重程度呈正相關。

此外，急進型早產兒視網膜病變 (aggressive ROP, AROP) 則為新定義的疾病亞型，包含急進型後部早產兒視網膜病變 (aggressive posterior ROP, AP-ROP)，特指病情快速惡化的個案，常發生於第一區或第二區後部，繞過第一期到第三期的逐步進程，僅會表現出較扁平 (flat) 且需要透過高倍數眼底鏡檢查才能觀察到的異常血管新生，伴隨視網膜血管嚴重擴張或彎曲 (+) 而難以區分小動脈與小靜脈、血管間分流 (shunting)、有血管與無血管交界處出血等特徵，如未及時治療容易進展成視網膜剝離[4, 5]。

(二) 臨床治療處置

臨床觀察中，大部分病人可能自行痊癒，但英國皇家眼科學院 (The Royal College Of Ophthalmologists)、美國兒科學會 (American Academy of Pediatrics)、

印度國家新生兒論壇（National Neonatology Forum, India）、加拿大兒科學會（Canadian Paediatric Society）等指引皆建議，當病情符合第一型早產兒視網膜病變（type 1 ROP）條件時需要立即接受治療[6-9]；第一型條件包含：

分區	分期和血管特徵
第一區	第三期 ROP，未伴隨視網膜血管嚴重擴張或彎曲
	任何分期 ROP，且伴隨視網膜血管嚴重擴張或彎曲（+）
第二區	第二期或第三期 ROP，且伴隨視網膜血管嚴重擴張或彎曲（+）

早期治療藥物出現前，臨床會採用冷凍治療（cryotherapy）改善 ROP，而後預後明顯較良好的雷射治療（laser photocoagulation）取代其成為治療主要手段。近年抗血管內皮生長因子（anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF）藥物的發展，成為雷射治療以外的新治療選擇。2011 年 BEAT-ROP 試驗[10]、2019 年 RAINBOW 試驗[11]、2022 年的 FIREFLEYE 試驗[12]分別研究眼內注射 bevacizumab 0.625 mg、ranibizumab 0.2 mg 以及 aflibercept 0.4 mg 用於治療 ROP 的可能性，試驗結果皆顯示治療 ROP 的療效（efficacy）優於對照組雷射治療，且具有方便操作、省時、較不造成胎兒壓力、避免全身性麻醉風險等優點，追蹤病人預後比起雷射治療者，使用抗血管內皮生長因子藥物的病人也具有較低近視、屈光不正發生風險[13]。然而 2022 年的英國皇家眼科學院也指出目前有關藥物安全性文獻的研究結果大相逕庭，仍缺乏有力證據去確認抗血管內皮生長因子藥物作為眼用製劑對於胎兒的整體安全性，尤其是神經學發展。故現行指引並列雷射治療和抗血管內皮生長因子藥物作為第一期到第三期 ROP 的治療選項，醫療方須充分告知病人兩者之間治療的風險與效益差別，由雙方共同決定最終治療方案。

而第四期和第五期的治療，因涉及視網膜剝離之病理變化，僅有玻璃體切除術（vitrectomy）、鞏膜扣壓術（scleral buckling）等外科手術治療選擇[6]。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

（一）本案藥品簡介

本案藥品 Lucentis®（ranibizumab）是形似人類血管內皮生長因子 A（VEGF-A）的 DNA 重組單株抗體片段，擁有較高的受體親和力，能夠預防 VEGF-A 與其受體結合，進而阻止內皮細胞增生和血管新生作用[14]。和其他抗血管內皮生長因子藥物不同的是，ranibizumab 具有較短的藥物半衰期 9 天[15]，對比 bevacizumab 為 21 天[16]。

過去抗血管內皮生長因子藥物使用在成人視網膜、脈絡膜相關血管病變；近年來此類藥物以適應症外使用 (off-label use) 發展成早產兒視網膜病變一線治療選擇，並有臨床應用成長趨勢[17]。2020 年起本案藥品經我國主管機關核准新增適應症「早產兒視網膜病變 (ROP)」，建議起始劑量為單次玻璃體內注射 0.2 mg (相當於 0.02 ml) ranibizumab，可於同一天注射左右眼球。若仍有疾病活性徵兆，可在治療起始後六個月內，每隻眼睛給予至多三針治療，先後兩次同眼睛注射需間隔至少四週[14]。

此次建議者提案將本藥品納入健保範疇，建議條件將病人細分為三項，符合其中一項者即可給付；建議給付條件如下：

新生血管抑制劑 (Anti-angiogenic agents): ranibizumab (如 Lucentis[®]) 使用於早產兒視網膜病變(ROP)，病人視網膜需須符合以下條件之一：

- 第一區，疾病為第一期+、第二期+、第三或第三期+
- 第二區，疾病在第二期+、第三期+
- 急進型早產兒視網膜病變(Aggressive Posterior ROP, AP-ROP)

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

檢索世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[18]，本案藥品 ranibizumab 之 ATC 之分類碼為「S01LA04」，被劃分在眼科的 S01LA 抗血管新生製劑 (Anti-neovascularisation agents)。而 ATC 分類前五碼相同之藥品共有九種，包含: verteporfin、anecortave、pegaptanib、ranibizumab、aflibercept、brolucizumab、abicipar pegol、bevacizumab、faricimab；分別於衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢網頁[19]，查詢前述藥品現況，可得知 verteporfin、ranibizumab、aflibercept、brolucizumab、bevacizumab、faricimab 等六種藥品持有我國有效藥品許可證^e，其中僅有本案藥品 ranibizumab 取得「早產兒視網膜病變」之適應症。本報告另以「早產兒視網膜病變」、「Retinopathy of prematurity」等關鍵字反向查詢適應症相關藥品，亦僅有本案藥品。本報告另查詢健保署藥品給付規定^f，上述藥品皆未給付用於「早產兒視網膜病變」。

而根據前一章節國際治療指引摘要，本適應症應有同類藥品之治療選項，進一步查詢美國食品及藥品管理局 (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) 藥物許可證網頁，此類藥物僅 aflibercept 取得適應症[20]；另查詢歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 藥物許可證網頁，則有

^e 其餘 3 種藥品，anecortave、abicipar pegol 尚未取得我國藥品許可證；而 pegaptanib 已註銷我國藥品許可證。

^f 藥品給付規定第十四節「眼科製劑」段落，[衛生福利部中央健康保險署-藥品給付規定 \(nhi.gov.tw\)](http://www.nhi.gov.tw)

aflibercept[21]與本案藥品 ranibizumab[22]取得適應症。本報告彙整相近治療地位藥品資料見表一。

表一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (節錄 ROP 相關內容)	劑型	單位含量	健保現行給付條件 (節錄 ROP 相關內容)
S01LA04 ranibizumab (本案藥品)	早產兒視網膜病變	注射液劑	10 mg/ml	申請健保收載中
S01LA04 aflibercept	尚未核准此適應症	注射液劑	40 mg/ml	健保尚未收載
S01LA04 bevacizumab	尚未核准此適應症	注射液劑	25 mg/ml	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)	至 2024 年 2 月 27 日止查無資料
PBAC (澳洲)	至 2024 年 2 月 27 日止查無資料
NICE (英國)	至 2024 年 2 月 27 日止查無資料
其他: SMC (蘇格蘭)	於 2020 年 3 月公告
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2024 年 2 月 16 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)

至 2024 年 2 月 27 日止，以「ranibizumab」為關鍵字搜尋 CADTH 網頁，未查獲本藥品用於 ROP 相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

至 2024 年 2 月 27 日止，以「ranibizumab」為關鍵字搜尋 PBAC 網頁，未查獲本藥品用於 ROP 相關評估報告。

(三) NICE (英國)

至 2024 年 2 月 27 日止，以「ranibizumab」為關鍵字搜尋 NICE 網頁，未能查獲本藥品用於 ROP 相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2024 年 2 月 27 日止，以「ranibizumab」為關鍵字搜尋 SMC 網頁，查獲一份 2020 年本藥品用於 ROP 的評估報告[23]，內容指出因英國廠商尚未向該組織提交適應症相關產品資訊，尚不建議本案藥品於該國境內使用。

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：早產兒視網膜病變(Retinopathy of prematurity)、晶狀體後纖維組織增生(retrolental fibroplasia) 排除條件：未設限
Intervention	ranibizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	統合分析、系統性文獻回顧、隨機對照臨床試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 文獻資料庫，於 2024 年 2 月 27 日止，以「ranibizumab」、「retinopathy of prematurity」、「retrolental fibroplasia」為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋文獻資料庫後，分別於 PubMed 找到 25 筆資料；Embase 找到 47 筆資料；Cochrane Library 找到 1 筆資料，去除 23 筆重複資料後，共得到 50 筆文獻。逐筆檢視標題與摘要後，初步篩除不符合本案評估需求文獻，諸如：回顧 ROP 治療之評論性文章 (review article)、非關本案藥品之臨床研究^g、與我國尚未核准 ROP 適應症的抗血管內皮生長因子藥物比較之臨床研究^h、本案藥品同適應症不同劑量之臨床研究ⁱ，經全文評讀後，進一步篩除未能聚焦於本案藥品之抗血管內皮生長因子藥物治療 ROP 的統合分析 (meta-analysis)^j，最終收錄 7 筆文獻，其中 4 筆為 Novartis Pharma AG 發起之樞紐試驗與其治療後 2 年和 5 年長期追蹤結果，1 筆為由民間主導之臨床試驗，2 筆為本案藥品相關統合分析，用以本案藥品探討相對療效及安全性。

A. 樞紐試驗—RAINBOW

收錄之隨機對照試驗為本案藥品取得歐盟與台灣早產兒視網膜病變之樞紐試驗，本報告將重點摘錄一系列試驗結果，並參考歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 適應症核准審查報告補充相關數據。

(a) 試驗設計

2019 年發表的 RAINBOW 試驗 (NCT02375971) 為 2016 年至 2018 年進行之多國、多中心第三期臨床試驗，採用開放式作業 (open-label)、三臂對照、隨機分派、平行設計 (parallel) 等研究模式，主要目的為比較 ranibizumab 單一藥品不同劑量治療與傳統雷射治療 ROP 的相對療效[15]。

該試驗納入出生體重小於 1,500 克且雙眼視網膜病變診斷符合 (第一區內第一期 (+)、第二期 (+)、第三或第三期 (+) 之病變；第二區內第三期 (+) 之病變；急進型早產兒視網膜病變)^k 的嬰兒，並排除同時有眼部和神經系統共病、進入試驗前五日內曾發生眼部感染、僅單眼發生視網膜病變的嬰兒。

^g 與雷射治療比較的抗血管內皮生長因子藥物，分別為 bevacizumab (一筆)、aflibercept (兩筆)。

^h 與本案藥品比較的抗血管內皮生長因子藥物，分別為 bevacizumab (三筆)、conbercept (兩筆)。

ⁱ 共有兩筆文獻，著重探討不同 ranibizumab 劑量 (0.1 mg 與 0.2 mg) 治療 ROP 的療效與安全性。

^j 共有八筆文獻，其概括性地統合分析抗血管內皮生長因子藥物治療 ROP 的療效與安全性，考量文獻中大幅度收入 bevacizumab 比較雷射治療的研究結果，且並未個別整理與本案藥品相關之研究結論，不適用於本案評估，故篩除，被排除之研究表列於附錄三。

^k 試驗納入條件相近於亟需治療的第一型 ROP，但由於部分國家 (如：英國) 對於診斷為第二區第二期 (+) 病人是否需要治療尚存在爭議，故未收入此族群。

分派試驗組別的過程，考量病人自身條件可能會干擾研究結果，故先依據「受試者眼睛病變最嚴重區域^l」和「隸屬國家^m」對受試者族群分層（stratified），再以 1:1:1 的比例隨機分派至 0.2 mg ranibizumab 組、0.1 mg ranibizumab 組或雷射治療組，進行試驗。ranibizumab 組原則上雙眼都會接受單次注射藥物，但研究人員可根據疾病持續或復發的跡象決定是否再次治療，每隔 28 天可追加一劑藥物，至多兩次；雷射治療組同樣接受單次治療，必要時再追加雷射治療。研究人員會在受試者治療前到治療後第 24 周（第 169 天）定期評估視網膜發育狀態，期間內如果受試者發生活動性(active) ROP、眼部結構性不良結果或需要改變治療方式則視為治療失敗。

該試驗初期主要療效指標（primary endpoint）為治療成功ⁿ，採意向治療分析（intention-to-treat analysis, ITT），以 Cochran-Mantel Haenszel test 檢定各組受試者，當主要檢定之 0.2 mg ranibizumab 組雙眼治療成功率顯著高於（達雙尾 $\alpha=0.05$ 顯著水準）雷射治療組時，即達統計意義上治療較優性（superiority）；另以 Mantel-Haenszel odds ratio（OR）搭配 95% 信賴區間呈現治療組之於對照組的勝算比值。

後續長期追蹤研究—RAINBOW 延長試驗（NCT02640664）的主要療效指標則為受試者治療後視力（visual acuity）發展，包含眼部檢查結果（眼部結構性不良、眼部功能異常）、視力檢查結果（小孩視力測驗、眼睛屈光度）、眼部相關健康生活品質；次要安全性指標看的是眼內注射 ranibizumab 之眼部、非眼部相關不良事件與神經學發展結果。

(b) 受試者基期特性（baseline characteristic）

該試驗共納入 225 位受試者，隨機分派至三個組別，最終有 201 位受試者完成試驗，亞洲族群約占整體三成人數；大部分受試者(76.7%)為第三期(+)ROP，其中 16%發生在視網膜第一區，60%發生在視網膜第二區，而 AP-ROP 受試者則占比 13%，其中 12.8%發生在視網膜第一區，0.2%發生在視網膜第二區[24]，納入受試者中，以視網膜第二區 ROP(61%)人數多於視網膜第一區 ROP(38%)，三組間的基期特性數值分布相近，詳細受試者基期特性請見表二。

^l 試驗指出眼睛病變區域可能會影響治療結果。

^m 試驗指出受試者隸屬國家在病人照護上可能有不同程度落差，因此劃分 2012 年新生兒死亡率小於千分之五的國家為地區一（region 1），反之為地區二（region 2）。研究總共在 26 個國家收案，地區一國家主要為美國(n=21)、日本(n=29)、台灣(n=7)，地區二國家主要為印度。

ⁿ 即試驗期間病人存活，且未發生活動性(active) ROP、眼部結構性不良結果或需改變治療方式。改變治療方式包含加入額外標準治療，例如接受玻璃體切除術（vitrectomy）。

表二、受試者基期特性[15]

	0.2 mg ranibizumab 組 (n=74)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=77)	雷射治療組 (n=74)
性別			
男生	33 人(45%)	37 人(48%)	37 人(50%)
女生	41 人(55%)	40 人(52%)	37 人(50%)
種族			
白人	43 人(58%)	45 人(58%)	45 人(61%)
黑人	0 人	4 人(5%)	3 人(4%)
亞洲人	27 人(37%)	22 人(29%)	23 人(31%)
其他	4 人(5%)	6 人(8%)	3 人(4%)
國家			
地區一	45 人(61%)	45 人(58%)	44 人(60%)
地區二	29 人(39%)	32 人(42%)	30 人(41%)
出生平均體重(標準差)	791 克 (244 克)	886 克(299 克)	831 克(284 克)
出生週數中位數	25 週	26 週	26 週
≤24 週	32 人(43%)	22 人(29%)	29 人(39%)
24~27 週	18 人(24%)	21 人(27%)	17 人(23%)
≥27 週	24 人(32%)	34 人(44%)	28 人(37%)
治療當下矯正年齡 中位數(範圍)	36.7 週 (30.3 to 51.9 週)	36.9 週 (31.9 to 54.9 週)	36.6 週 (30.6 to 55.3 週)
胎兒數量			
單胞胎	52 人(70%)	55 人(71%)	48 人(65%)
多胞胎	18 人(24%)	18 人(23%)	18 人(24%)

(c) 相對療效結果

RAINBOW 試驗中，主要療效指標顯示第一次治療後第 24 周，0.2 mg ranibizumab 組（80%）原始治療成功比例高於雷射治療組（66%），但未達統計上顯著差異。作者認為基礎期特徵有三項在各組間略有差異，分別是「性別」、「國家」、「出生週數」三項潛在干擾因子（confounders）；在校正後，ranibizumab 組治療成功勝算比高於雷射治療組。未達療效指標族群中，3 位使用 0.1 mg ranibizumab 的受試者，皆出現視網膜血管嚴重擴張或彎曲之活動性 ROP 跡象，但尚未衍生視網膜外血管；發生眼部結構性不良者，以 ranibizumab 組稍低於雷射治療組人數；三組均有一定人數發生病人在治療期間需要改變治療方式的情形，但以雷射治療組較多。詳細療效統計資料請見表五。

進一步分析次群組間療效差異(表三), ranibizumab 用於男生受試者族群(0.2 mg 組為 85%; 0.1 mg 組為 72%) 治療成功比例高於雷射治療(54%), 在女生受試者族群則看不出療效差異。在新生兒死亡率較低的國家(地區一)中, ranibizumab 組(0.2 mg 組為 86%; 0.1 mg 組為 82%) 治療成功比例在點估計上高於雷射治療組(62%), 新生兒死亡率較高的國家(地區二)中三組間則療效差異較小。ranibizumab 使用在出生週數小於 27 周的受試者族群, 其治療成功比例(0.2 mg 組為 76%和 89%; 0.1 mg 組為 77%和 86%)傾向高於雷射治療組(44%和 60%), 用於出生週數大於 27 周者則反之治療成功比例(0.2 mg 組為 78%; 0.1 mg 組為 67%) 傾向低於雷射治療組(92%); 三組用於治療第二區 ROP 的成功比例皆高於第一區 ROP, 而 ranibizumab 組於兩個 ROP 分區的治療成功比例(0.2 mg 組為 68%和 88%; 0.1 mg 組為 70%和 78%) 略高於雷射治療組(61%和 70%)。

表三、六個月內主要療效結果與次群組分析[15]

		試驗組		對照組
		0.2 mg ranibizumab 組 (n=74)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=77)	雷射治療組 (n=74)
已知主要指標結果人數		70 人	76 人	68 人
治療成功人數		56 人(80%)	57 人(75%)	45 人(66%)
治療成功勝算比 (95% 信賴區間; p 值)		2.19 (0.99 to 4.82 ; P=0.051)	1.57 (0.76 to 3.26 ; NA)	Reference
校正干擾因子後 治療成功勝算比 (95% 信賴區間; p 值)		2.32 (1.01 to 5.16 ; NA)	NA	Reference
未 達 療 效 指 標 。	發生活動性 ROP	0	3	0
	發生眼部結構性不良 結果	1	5	7
	治療期間需要改變治 療方式 ^p	11	13	18
	死亡	4	4	4

^o 同一名受試者, 可能同時發生多件未達療效指標之事件, 即各組內未達療效指標人數會有所重疊。

^p 此處數字和表格四改變治療人數不一致, 其單位可能不是人數, 而是事件數, 即同個人可能先後改變兩種治療方式。

次群組分析 – 各組治療成功人數(比例)			
性別			
男生	28 人/33(85%)	26 人/36(72%)	19 人/35(54%)
女生	28 人/37(76%)	31 人/40(78%)	26 人/33(79%)
國家			
地區一	36 人/42(86%)	37 人/45(82%)	26 人/42(62%)
地區二	20 人/28(71%)	20 人/31(64%)	19 人/26(73%)
出生週數			
≤24 週	22 人/29(76%)	17 人/22(77%)	12 人/27(44%)
24~27 週	16 人/18(89%)	18 人/21(86%)	9 人/15(60%)
≥27 週	18 人/23(78%)	22 人/33(67%)	24 人/26(92%)
ROP 分區			
第一區	19 人/28(68%)	21 人/30(70%)	14 人/23(61%)
第二區	37 人/42(88%)	36 人/46(78%)	31 人/45(70%)

直至試驗結束，共 61 位受試者需要接受額外治療^q，詳見表四；0.2 mg ranibizumab 組有 23 人 (31%)，0.1 mg ranibizumab 組有 24 人^r (28.5%)，雷射治療組有 14 人 (18.9%)，詳細受試者接受額外治療資料請見表六。ranibizumab 組 (13.9%) 改變治療方式人數比例低於雷射治療組 (17.5%)，ranibizumab 組 (15.8%) 接受追加治療人數比例卻高於雷射治療組 (1.3%)，0.2 mg ranibizumab 組受試者自第一次治療至接受追加治療的時間中位數為 55 天 (範圍：29 至 111 天)；0.1 mg ranibizumab 組則是 57 天 (範圍：30 至 128 天)；雷射治療組僅有 1 人在治療後第 11 天再次進行病變區雷射治療。

表四、各組別受試者接受額外治療資料[15]

追蹤天數	接受額外治療人數	0.2 mg ranibizumab 組 (n=23)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=22)	雷射治療組 (n=14)
第 1 天	追加治療	0 人	0 人	1 人 (1.3%)
-29 天	改變治療方式	7 人 (9.4%)	6 人 (7.7%)	9 人 (12%)
第 30 天	追加治療人數	12 人 (16%)	12 人 (15%)	0 人
-169 天	改變治療方式	4 人 (5.4%)	4 人 (5.1%)	4 人 (5.4%)

^q 追加 ranibizumab 或雷射治療；或是交叉至 ranibizumab 或雷射治療。

^r 此處 0.1 mg ranibizumab 組接受額外治療人數，在 RAINBOW trial 中內文統計數字(n=24)與 figure 2(n=22)有出入。

後續 RAINBOW 延長試驗呈現治療後兩年的追蹤結果，共收入 180 位^s受試者，觀察眼部相關療效結果詳見表五。治療後第 52 週，除了一位雷射治療的受試者左眼出現第二區第三期無(+)的 ROP 跡象[24]，已無其他病人發生活動性 ROP；治療後六個月至兩年間三組未見新發生眼部結構性不良案例，追蹤之 ranibizumab 組曾發生眼部結構性不良人數仍舊低於雷射治療組。施作眼部檢查，三組受試者在眼球震顫 (nystagmus)、斜視 (strabismus)、凝視異常 (abnormal fixation)、瞳孔反應異常 (abnormal pupil reaction) 等眼部功能異常之發生人數相近，ranibizumab 組發生高度近視人數勝算比則顯著低於雷射治療組[25]。

表五、治療後兩年主要療效結果[25]

	0.2 mg ranibizumab 組 (n=56)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=53)	雷射治療組 (n=44)
眼部檢查			
眼部結構性不良 ^t 人數	1 人(2%)	1 人(2%)	4 人(9%)
未發生眼部結構性不良 人數勝算比 (95% 信賴區間；p 值)	5.68 (0.6 to 54； P=0.10)	4.82 (0.52 to 45； P=0.14)	Reference
眼球震顫人數	2 人/55(4%)	3 人/50(6%)	5 人/41(12%)
斜視人數	11 人/55(20%)	12 人/49(24%)	13 人/41(31%)
凝視異常人數	1 人/55(2%)	8 人/52(15%)	2 人/44(5%)
瞳孔反應異常人數	0	3 人/52(6%)	1 人/42(2%)
視力檢查			
高度近視 ^u 人數	4 人/55(7%)	NA	14 人/41(34%)
高度近視人數勝算比 (95% 信賴區間；p 值)	0.15 (0.05 to 0.5； P=0.0021)	NA	Reference
高度近視眼睛數	5 眼/110(5%)	8 眼/98(8%)	16 眼/82(20%)
校正干擾因子後 高度近視眼睛數勝算比 (95% 信賴區間；p 值)	0.19 (0.05 to 0.69； P=0.012)	0.44 (0.14 to 1.32； P=0.14)	Reference
近視眼睛數 ^v	54 眼/110(49%)	54 眼/98(55%)	48 眼/82(59%)

^s RAINBOW trial 共有 201 位受試者完成六個月研究後，各組分別有 5 人(0.2 mg ranibizumab 組)、6 人(0.1 mg ranibizumab 組)、10 人(雷射治療組)拒絕加入為期兩年 RAINBOW extension trial。

^t 眼部結構性不良定義：任一眼發生以下情形，晶狀體後膜 (retrolental membrane) 遮擋後極視野、近顳葉視網膜血管拖曳導致黃斑部易位、涉及黃斑部的視網膜皺褶或剝離。

^u 高度近視定義：眼球屈光度為負 5 或更差，相當於近視 500 度以上。

最終 RAINBOW 延長試驗之治療後五年的追蹤結果[24, 26]，共收入 156 位受試者，觀察眼部相關療效結果詳見表六。眼部檢查方面，治療後五年小孩視網膜周邊血管發展完整（Full peripheral retinal vascularization）人數比例，0.2 mg ranibizumab 組(56.6%)高於 0.1 mg ranibizumab 組(41.1%)和雷射治療組(27.7%)；ranibizumab 組發生眼部結構性不良比例少於雷射治療組；三組發生眼部功能異常比例相近。

79.5% (124 人) 受試者完成視力檢查，先後在第二年和第三年以卡迪夫視力測驗^w評估小孩視力，三組視力皆有所改善，但 0.2 mg ranibizumab 組發生近視和高度近視的人數比例仍低於雷射治療組；進一步採用 ETRDS 測驗^x詳細評估治療後五年視力，ranibizumab 組其最佳視力眼（better-seeing eye）與最差視力眼（worse-seeing eye）表現的 ETRDS 平均分數皆高於雷射治療組，視力表現較佳。而經測試 ETRDS 分數為 0 或無法測試之眼睛，改用低視力檢查^y評估三組治療在低視力眼的治療效果，歐洲藥品管理局審查報告認為 0.2 mg ranibizumab 組表現較佳[24]；量測眼睛屈光度，ranibizumab 組表現亦優於雷射治療組[26]。

表六、治療後五年主要療效結果

	0.2 mg ranibizumab 組 (n=54)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=55)	雷射治療組 (n=47)
眼部檢查			
未發生眼部結構性不良 人數比例	98.3%	93.8%	88.7%
未發生 眼部結構性不良勝算比 (95% 信賴區間；p 值)	7.77 (0.88 to 68.23； p = 0.017)	NA	Reference
眼部功能 ^z 至少一項異 常人數比例			
在最佳視力眼	14 人(26.9%)	13 人(23.6%)	14 人(29.8%)
在最差視力眼	12 人(23.1%)	13 人(24.1%)	14 人(29.8%)

^v 近視定義：眼球屈光度（diopters）為負 2.5 或更差，相當於近視 250 度以上。

^w 卡迪夫視力測驗（Cardiff acuity test）是一種圖卡測驗，會使用小孩熟悉的圖像和遊戲方式來吸引注意力用以評估視力。

^x ETRDS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) 是一種漏斗狀的字母表，用於測量病人視力，9 種字母當作視標，每一排有 5 個字母，越下排字體越小，從第一個字起，按「從左到右、從上向下」的順序閱讀，直到某行至少 3 個字母無法讀出，取前一個正確讀出字母累積總數，再以視力測量距離加權，4 公尺加權 30 字，2 公尺加權 15 字，1 公尺不加權字數，算得 ETRDS 分數，分數越低，代表視力越差，ETRDS 分數亦可換算眼睛度數。

^y 低視力檢查（low visual test）會依序測試手指記數、手部運動、光感知三項指標，獲得越多評估指標者，代表視力越差。

^z 眼部功能檢查包含眼球震顫、斜視、凝視異常、瞳孔反應異常

	0.2 mg ranibizumab 組 (n=54)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=55)	雷射治療組 (n=47)
視力檢查			
高度近視發生人數比例			
在最佳視力眼	5.8%	NA	19.6%
在最差視力眼	5.8%	NA	17.4%
近視生人數比例			
在最佳視力眼	36.5%	NA	50%
在最差視力眼	48.1%	NA	56.5%
測量 ETRDS 人數	45 人	43 人	36 人
ETRDS 分數最小平方平均差 ^{aa} (95% 信賴區間；p 值)			
在最佳視力眼	4.7 字 (1.1 to 10.5 ; NA)	2.5 字 (-3.4 to 8.3 ; NA)	Reference
在最差視力眼	8 字 (0.8 to 16.7 ; NA)	1.6 字 (-7.3 to 10.5NA)	Reference
獲得低視力評估指標數量/總數			
在最佳視力眼	2 眼/2	2 眼/2	3 眼/3
在最差視力眼	NA 眼/1	3 眼/5	0 眼/2
屈光度中位數 (四分位距)	0 (-1.3 to 0.75)	-0.25 (-2.00 to 1.0)	-0.5 (-4.0 to 0.69)

(d) 眼部相關健康生活品質

該研究以 CVFQ 分數^{bb}評估治療後 2 年小孩視覺相關生活品質，共 141 位受試者雙親完成測驗，0.2 mg ranibizumab 組[平均: 84 分, 95% CI (80 to 88)]測得 CVFQ 平均分數高於雷射治療組[平均: 77 分, 95% CI (72 to 83)]，雖未達顯著差異(p=0.063)，但 0.2 mg ranibizumab 組生活品質可能比雷射治療組更佳良好。

^{aa} 最小平方平均差 (The difference in least-squares means)

^{bb} 小孩視覺功能問卷 (Children visual function questionnaire, CVFQ)，用於調查小於 3 歲小孩的生活品質，由小孩雙親填寫，需為各項指標評分，分數是 0 (差) 或 1 (好)，而全部內容包含一般健康 (general health)、一般視覺 (general vision) 和視覺相關指標-能力 (competence)、個性 (personality)、家庭影響 (family impact)、治療效果 (treatment effect)，各主要指標內算得一個次要指標平均分數，全部指標平均分數之加總即為 CVFQ 分數，分數越低，代表生活品質越差。

(e) 相對安全性結果

在 RAINBOW 試驗追蹤治療後 6 個月期間，使用 ranibizumab 的受試者，有一人在眼內注射後第 28 天確診中度白內障 (cataract)，研究認為其發生與注射針頭操作不當相關，另一人在眼內注射後第 6 天發生單側眼內炎 (endophthalmitis) 和眼眶感染，研究則認為應和受試者在進入試驗前 11 天便發生過眼部感染相關，儘管治療前已預防性給予 3 天局部抗生素藥膏治療；三組內皆有 4 位受試者死亡，其中一位使用 0.1 mg ranibizumab 的受試者於治療後 1 天內死於致命性呼吸衰竭，研究懷疑其死因與本案藥品或研究程序 (procedure) 相關[15]。

RAINBOW 延長試驗持續追蹤治療後五年間藥物安全性[24, 25]，詳細安全性統計資料請見表七。37.2%受試者發生過眼部相關不良事件，除了斜視、近視外，最常見為結膜炎 (conjunctivitis)，占比 5.6%。比起另外兩組，0.2 mg ranibizumab 組發生輕微 (mild) 程度不良事件比例較低，嚴重 (severe) 程度不良事件則在三組間沒有臨床相關差異，極嚴重 (serious) 如視網膜剝離、ROP 復發等事件並未發生在 0.2 mg ranibizumab 受試者身上。80.6%受試者發生過非眼部相關不良事件，常見為鼻咽炎 (nasopharyngitis)、發燒 (pyrexia)，各自占比 17.2%。輕微與嚴重程度不良事件在三組間沒有臨床相關差異，極嚴重之細支氣管炎 (bronchiolitis)、熱痙攣 (febrile convulsion) 事件，發生在 0.2 mg ranibizumab 組的比例高於雷射治療組，極嚴重發育遲緩 (developmental delay) 事件則只有發生在 0.2 mg ranibizumab 組中，研究進一步分析治療後小孩神經學發展 (neurodevelopmental)，神經發展相關受損整體發生率兩組相近 (0.2 mg ranibizumab:16.4%，雷射治療組:16.7%)，以 MSEL 分數^{cc}評估治療後兩年之發育發展，三組受試者在三項指標雖有相近分數表現，但治療後五年 0.2 mg ranibizumab 組 (11.5%) 中發育遲緩發生比例仍高於雷射治療組 (5.6%)；以 GMFCS 分級^{dd}評估治療後五年運動功能，0.2 mg ranibizumab 組受試者 (3.3%) 其運動發展遲緩 (motor developmental delay) 發生比例亦高於雷射治療組 (0%)，為此研究者回溯所有發生神經發展相關受損事件受試者們的醫療病歷紀錄，認為應和該族群有著極低 (<1000 克) 出生體重與中樞神經系統受損病史相關，而非藥物導因；而其他藥物抑制血管內皮生長因子可能會影響的聽力、生長、呼吸系統，經過五年治療後追蹤觀察，三組受試者之表現並無明顯差別。

^{cc} 穆林早期學習量表 (Mullen Scales of Early Learning, MSEL)；各項參數族群平均分數為 50 分，分數越低，發育發展受損越嚴重。

^{dd} 粗大運動功能分類系統 (Gross Motor function, GMFCS)，分級越高，運動功能受損越嚴重。

表七、治療後主要安全性結果[24, 25]

	0.2 mg ranibizumab 組 (n=56)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=53)	雷射治療組 (n=44)
眼部相關不良事件			
輕微	31.1%	40.0%	40.7%
嚴重	3.3%	4.6%	3.7%
非眼部相關不良事件			
輕微	75.4%	81.5%	85.2%
嚴重	21.3%	15.4%	18.5%
神經發展受損[24]	16.4%	NA	16.7%
發育發展[25]			
視覺接收分數中位數 (四分位距)	40 分 (29 to 52)	38 分 (25 to 49)	40 分 (20 to 49)
表達性語言分數中位數 (四分位距)	44 分 (36 to 50)	40 分 (27 to 49)	40 分 (27 to 50)
接受性語言分數中位數 (四分位距)	36 分 (30 to 44)	30 分 (25 to 41)	33 分 (22 to 46)
運動功能			
未受損[24]			
治療後第二年	NA (39.3%)	NA (41.5%)	NA (20.4%)
治療後第五年	NA (45.9%)	NA (41.5%)	NA (37.0%)
level I (輕度)			
治療後第二年	NA (36.1%)	NA (33.8%)	NA (44.4%)
治療後第五年	NA (31.1%)	NA (35.4%)	NA (33.3%)
Level II (中度)[25]	2 人 (3%)	3 人 (5%)	4 人 (8%)
Level III-V (重度)	9 人 (16%)	4 人 (7%)	10 人 (22%)
聽力受損[25]			
任何受損	4 人 (7%)	1 人 (2%)	5 人 (11%)
需使用助聽器	2 人 (3%)	0	3 人 (6%)
生長[25]			
站立平均身高(標準差)	83.6 公分 (5.1)	84.3 公分 (5.4)	84.1 公分 (4.1)

	0.2 mg ranibizumab 組 (n=56)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=53)	雷射治療組 (n=44)
站立平均身高 z 分數(標準差)	-0.9 公分(1.5)	-0.5 公分(1.7)	-0.6 公分(1.4)
平均體重(標準差)	10.6 公斤 (1.6)	10.3 公斤 (2.0)	10.8 公斤 (1.7)
平均體重 z 分數(標準差)	-1.4 公斤 (1.4)	-1.4 公斤 (1.3)	-1.4 公斤 (1.5)
身體質量指數 z 分數(標準差)	-1.2 (1.5)	-1.5 (1.6)	-1.4 (1.5)
頭圍(標準差)	46.2 公分 (1.8)	46.6 公分 (2.6)	46.8 公分 (2.1)
呼吸系統[25]			
過去六個月喘鳴次數			
無	44 人(79%)	45 人(85%)	34 人(77%)
1 到 3 次	3 人(5%)	4 人(8%)	1 人(2%)
4 到 12 次	4 人(7%)	1 人(2%)	1 人(2%)
>12 次	0	0	3 人(7%)
睡眠呼吸中止			
每周 1 次	4 人(7%)	2 人(4%)	2 人(5%)
每周大於 1 次	1 人(2%)	1 人(2%)	2 人(5%)

(f) 其他結果

RAINBOW 試驗分析 ranibizumab 組血液樣本，測得藥物半衰期約為 9 天，注射後第 28 天藥物血中濃度會下降到極小值，但藥物對應抑制之血管內皮生長因子 (VEGF) 血中濃度，在不同受試者於同一取樣時間內測到的數值卻存在高低落差，故該試驗設計尚不足以此血液檢查結果釐清 ranibizumab 抑制 VEGF 的程度。

RAINBOW 試驗之事後分析亦延伸比較受試者接受不同治療之 ROP 康復 (regression) 與再發生 (reactivation) 的時程[27]，詳細時程資料見表八。研究結果顯示當受試者診斷為 ROP 伴隨視網膜血管嚴重擴張彎曲 (+)、第三期 ROP 或急進型 ROP，使用 ranibizumab 會比雷射治療更快速讓疾病達到康復階段，然而使用 ranibizumab 卻也比雷射治療容易讓病人再度發生 ROP，而需要接受額外治療。

表八、治療後 ROP 康復(regression)的時程

	0.2 mg ranibizumab 組 (n=73)	0.1 mg ranibizumab 組 (n=76)	雷射治療組 (n=69)
被治療眼睛數	146 眼	152 眼	138 眼
康復時間中位數(四分位距)			
視網膜血管嚴重擴張彎曲	4 天(3 to 8)	4 天(2 to 8)	16 天(9 to 22)
第三期 ROP	8 天(5 to 17)	9 天(4 to 16)	16 天(9 to 29)
急進型 ROP	7.3 天(5 to 15)	8 天(4 to 15)	22 天(15 to 34)
再發生 ROP 眼睛數	22 眼(15%)	26 眼(17%)	3 眼(2%)
再發生 ROP 眼睛數勝算比 (95% 信賴區間；p 值)	8.75 (2.34 to 32.67； P = 0.001)	9.93 (2.68 to 36.83； P < 0.001)	Reference

(g) 研究限制

RAINBOW 試驗存在多項限制。一、照顧受試者的醫療人員來自不同環境，會擁有不同臨床經驗；二、雖然試驗指導臨床醫師如何眼內給藥，但並無統一培訓如何使用眼底鏡檢查來確定主要結果，部分醫療中心甚至無法進行眼底鏡檢查；三、本試驗為開放式設計，且無安慰劑對照組；四、受試者是否需要接受額外治療取決於醫師臨床判斷，而醫師對一種治療的偏好可能導致決策偏差；五、因為研究收案緩慢，收案條件下修（原預計各組納入 80 人，後改為各組納入 60 人）而降低研究力度（由 90% 檢定力下降至 80%），導致研究主要結果不顯著的原因難歸因於治療效果相似或不適當樣本數量。

(h) 小結

RAINBOW 試驗結果顯示，比起傳統雷射治療，使用眼內注射 0.2 mg ranibizumab 治療 ROP 具有較好的療效（較好的視力發展、較少發生眼部結構性不良與高度近視）與可耐受（well-tolerated）的安全性（五年長期追蹤結論與核心試驗一致，未觀察到新型態的不良事件）。而在 2022 年歐洲藥品管理局適應症核准審查報告中，人用藥品委員會（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）認同 0.2 mg ranibizumab 確實具有優於雷射治療的療效，所提供之試驗數據中也尚未揭露任何新的安全性問題，使用 0.2 mg ranibizumab 治療早產兒 ROP 具有正向之效益風險平衡（benefit-risk balance）[24]。

B. Zhang et al. 2017

此研究是於 2017 年發表，與建議者之藥品樞紐試驗相近又不完全相同研究族群之臨床試驗^{cc}，以下重點摘錄試驗結果，或可為本案藥品用於 ROP 第二區提供可參考之療效資料。此試驗由 Shenzhen Science and Technology Innovation Committee 出資進行。

(a) 試驗設計

該試驗為 Zhang 等人發起並於 2014 年執行之單中心開放式隨機對照試驗，主要探討 ranibizumab 與雷射治療用於治療視網膜第二區 ROP 的相對療效。

試驗納入雙眼視網膜病變診斷符合第二區內第二期 (+)、第三期 (+) 病變之早產兒，排除任一眼視網膜病變發生在第一區、不分區第四期或第五期以及急進型早產兒視網膜病變者。參與受試者採 1:1 被隨機分派至 ranibizumab 組或雷射治療組，ranibizumab 組接受單次 0.3 mg (相當於 0.3 mL) ranibizumab 眼內注射，雷射治療組則接受單次雷射治療。於治療後第一周與每個月持續追蹤治療結果，為期至少六個月，過程中一旦病人表現 ROP 復發跡象，會在 72 小時內進行另一組的治療方式 (crossover re-treatment)。

試驗主要指標為 ROP 復發，以加重期疾病 (+) 再發生、新生血管再發生或視網膜分界線隆起再形成等跡象來判定。除了描述性統計，會以 t-test 檢定常態分佈變項、Mann-Whitney U test 檢定非常態分佈變項 (無母數分析)、卡方分析檢定類別變項。當檢定後 p 值小於 0.05 則是為統計上顯著差異。

(b) 受試者基期特性

最終有 50 位受試者進入試驗，受試者與其雙親皆為漢人，各基期特性之間無顯著差異。

	0.3 mg ranibizumab 組 (n=25)	雷射治療組 (n=25)	P 值 (95%信賴區間)
受試者眼睛數	50 眼	50 眼	NA
出生體重(平均數±標準差)	1.22 公斤±0.32	1.06 公斤±0.24	0.27 (-1.94 to 0.56)
妊娠期(平均數±標準差)	28.96 周 ± 1.59	28.27 周 ± 1.84	0.13 (-0.37 to 0.05)

^{cc} Zhang G, Yang M, Zeng J, et al. COMPARISON OF INTRAVITREAL INJECTION OF RANIBIZUMAB VERSUS LASER THERAPY FOR ZONE II TREATMENT-REQUIRING RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina* 2017; 37(4): 710-717.

	0.3 mg ranibizumab 組 (n=25)	雷射治療組 (n=25)	P 值 (95%信賴區間)
男性人數/女性人數	14 人/11 人	14 人/11 人	NA
單胞胎人數/雙胞胎人數	19 人/6 人	14 人/11 人	NA
自然產人數/剖腹產人數	15 人/10 人	15 人/10 人	NA

(c) 相對療效結果

試驗期間接受單次治療後，ranibizumab 組中有 52%(13 人)確定復發 ROP，而雷射治療組則有 4%(1 人)復發，兩組呈現統計上顯著差異 (P = 0.001)。Ranibizumab 組中，復發 ROP 的受試者們全部都在治療後一周內出現加重期疾病 (+) 與血管新生，遂接受雷射治療，兩種治療時間間隔平均為 12.62 周±7.93，直到追蹤後期，所有該組受試者視網膜血管皆發育到第三區，但尚未延伸至鼻側鋸齒緣；雷射治療組中，僅有一位受試者在治療後一周出現加重期疾病 (+)、血管新生、視網膜分界線隆起周邊出血等復發 ROP 跡象，在接受 ranibizumab 治療後，晶狀體出血改善、ROP 病情有所好轉。

(d) 研究限制

該試驗受限於小規模樣本數和短期性追蹤，不足以評估本案藥品治療第二區 ROP 的長期安全性。該試驗對象為漢人，不同於其他人種，可能藥品在不同種族間會存在療效差異。此外，本報告未見該試驗以「第二區不同期別 (+) ROP」之次族群作分析，故無法得知本案藥品治療第二區第二期 (+) ROP 的療效。

(e) 小結

Ranibizumab 提供 ROP 臨床治療，作為雷射治療以外的治療選擇，其暫時抑制血管新生的藥理機轉能保留病人後續視網膜血管正常發育的空間，但此試驗結果顯示，僅使用單一劑量 ranibizumab 治療 ROP，復發機率明顯更高於單次雷射治療，如病人需考量經濟負擔，使用雷射治療第二區 ROP 更適合於 ranibizumab。值得注意的是，此研究 ranibizumab 用量為給予一劑 0.3 mg，且無追加治療，與本案建議用法不同；此外，若有 ROP 復發時會直接交叉至另一組。

C. 統合分析

收錄 2 篇聚焦於本案藥品之統合分析，審視兩項研究所納入的文獻中除了由廠商出資進行之樞紐試驗，亦包含其他多中心開放式臨床試驗，或能輔助本報告更客觀評估本案藥品，以下重點摘述統合分析結果。

(a) 試驗設計

文獻分別由 2022 年 Wang 等人[29]與 2023 年 Alva 等人[30]發表，主要探討 ranibizumab 用於 ROP 的療效與安全性，詳細研究基本資料請見表九。Wang 等人共分析 5 篇隨機對照臨床試驗，除了樞紐試驗，其餘為中國資料庫獲得之文獻，而 Alva 等人去除使用同一樞紐試驗結果的研究與非隨機介入性研究後，共分析 2 篇隨機對照臨床試驗，包含樞紐試驗和前一小節收錄之臨床試驗。兩篇同樣選擇納入試驗組為 ranibizumab、對照組為雷射治療的研究，但由於搜尋資料庫不同與可接受之試驗設計的些微差異，致使兩篇納入之文獻僅重複一篇樞紐試驗，從而獲得不同的研究結論。

表九、收錄統合分析之基本資料(劃線者為研究設計不同處)

作者/年份	研究目的	搜尋資料庫	關鍵字	年限	條件	收錄文章
Wang 等人 (2022) [29]	比較 Ranibizumab 與雷射治療用 於治療 ROP 的有效率和 <u>不 良事件發生率</u>	PubMed、 EMBASE、 <u>Cochrane Library</u> 、 Web of Science、 <u>China Biology Medicine disc</u> 、 <u>WanFang Data</u> 、 <u>CNKI</u> 、 <u>CQVIP</u>	[ROP (MeSH terms) OR ROP (All Fields) OR Prematurity Retinopathies (All Fields) OR Prematurity Retinopathy (All Fields), Retrolental Fibroplasia (All Fields) OR Fibroplasia Retrolental (All Fields) OR Fibroplasias Retrolental (All Fields) OR Retrolental Fibroplasias (All Fields)] AND [Ranibizumab (MeSH terms) OR RhuFab V2 (All Fields) OR V2 RhuFab (All Fields) OR Lucentis (All Fields)].	2007 ~ 2022	納入條件: (1) 隨機對照臨床試驗(RCT) (2) 診斷為 ROP 早產兒(小於 37 周) (3) 試驗組: 眼內注射 ranibizumab ; 對照組: 雷射治療 (4) 結果指標: 有效治療病人數、不良 事件數 (5) 以英文或中文發表 排除條件: 未能找到全文、缺乏原始 數據	5 篇 RCT 1. <u>Shi, Y. J. 等人(2018)</u> 2. <u>Chen L. F. 等人(2018)</u> 3. <u>Sun. M. 等人(2018)</u> 4. <u>Stahl 等人(2019)</u> 5. <u>Xin 等人(2021)</u>
Alva 等人 (2023) [30]	比較 Ranibizumab 與雷射治療用 於治療 ROP 的療效	PubMed、 EMBASE、 Web of Science、 <u>Scopus</u>	(premature, retinopathy of prematurity) AND (ranibizumab) : [MeSH terms] [EMTREE terms]	不設 限	納入條件: (1) 隨機對照臨床試驗和 <u>非隨機介入 性研究(NSRI)</u> (2) 治療 ROP (3) 試驗組: 眼內注射 ranibizumab ; 對照組: 雷射治療 排除條件: 案例報告、編輯評論、觀 察性研究、系統性評論	5 篇 RCT ; 1 篇 NSRI 1. <u>Kabataş 等人(2017)</u> 2. <u>Zhang 等人(2017)</u> 3. <u>Stahl 等人(2019)</u> 4. <u>Fidler 等人(2020)</u> 5. <u>Marlow 等人(2021)</u> 6. <u>Fleck 等人(2022)</u>

(b) 相對療效結果

Wang 等人納入的 5 篇隨機對照臨床試驗的分析顯示，不同研究間療效指標的異質性低 ($I^2=0\%$, Q test $p=0.53$)，眼內注射 ranibizumab (86.7%) 的有效率 (effective rate)^{ff} 不僅高於雷射治療組 (70.7%)，且具有顯著相對風險差異 [rani vs laser RR = 1.26, 95% CI (1.18 to 1.35), $p < 0.00001$]。

而 Alva 等人納入 2 篇隨機對照臨床試驗的分析則顯示，不同研究間療效指標的異質性中等 ($I^2=43\%$, Q test $p=0.18$)，和雷射治療 (74.2%) 相比，眼內注射 ranibizumab (85.2%) 雖有較高的 ROP 康復機率^{ff}，但兩者相對風險未達統計上顯著 [rani vs laser RR: 1.09, 95% CI : 0.95 to 1.24, $p=0.22$]；另與雷射治療 (11.7%) 相比，眼內注射 ranibizumab (26.9%) 雖有較高的 ROP 復發機率，但兩組間相對風險差異亦未達統計上顯著 [rani vs laser RR: 3.77, 95% CI : 0.55 to 25.81, $P=0.22$]。

(c) 相對安全性結果

Wang 等人的研究顯示，不同研究間安全性指標的異質性高 ($I^2=86.9\%$, Q test $p < 0.00001$)，眼內注射 ranibizumab (8.5%) 比起雷射治療 (10.7%) 雖有較低的不良事件^{ss}發生率，兩組間相對風險差異亦不夠顯著 [rani vs laser RR = 0.73, 95% CI (0.19 to 2.80), $p=0.65$]。

而 Alva 等人的研究則顯示研究間並無發生與 ranibizumab 相關之極嚴重不良事件與併發症。

(d) 研究限制

Wang 等人指出，該研究受限於不同文獻的結果指標過於分散、部分結果指標數量較少，而無法進一步分析次群組特徵，如：ROP 分區，因此也無法驗證之前 2015 年回顧性研究觀察到的現象—抗血管內皮新生因子藥物治療第一區 ROP 效果優於雷射治療，反之雷射治療第二區 ROP 效果優於抗血管內皮新生因子藥物 [31]；此外，該研究也並未納入治療後長期安全性結果。

(e) 小結

兩篇文獻對於本案藥品療效與安全性的意見相左，Wang 等人認為眼內注射 ranibizumab 可能比雷射治療更具臨床有效性，Alva 等人則認為依據現有研究證

^{ff} 此處有效率指治療後視網膜血管新生的康復機率，因此 Wang 等人(2022)之有效率定義相當於 ROP 康復機率，然 Wang 等人(2022)以「眼睛數」計算；Alva 等人(2023)則以「人數」計算。

^{ss} 此處不良事件包含 ROP 復發與併發症。

據使兩組治療之臨床差異仍存在不確定性 (uncertainty)，需要更長期且具試驗設計一致性的研究結果來釐清本案藥品療效與安全性。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2024 年 2 月 16 日接獲建議者送審資料，包含「送審文件摘要」、「藥品許可證」、「藥品中英文仿單」、「藥品製造 PICS/GMP 證明」、「建議健保給付規定」、「財務影響分析」、「參考文獻」等文件。所提供的參考文獻中，國際 ROP 分類指引 (ICROP3) [4]、台灣健保資料庫十年 (2001~2011 年) ROP 流行病學調查[17]，能夠引介本報告對於 ROP 的認識與當今臨床治療趨勢；廠商樞紐試驗 (2-year outcomes of RAINBOW trial) 亦呈現療效相關數據有助於本報告評估。

建議者於送審文件摘要中重點闡述 ROP 疾病概況、本案藥品在 ROP 臨床療地位 (第一線) 以及尚無該分類藥物獲得健保給付的訴求，立意鮮明且合情理。惟建議者建議給付條件包含 ROP 第二區第二期 (+) 可能存在疑慮，理由一、本案藥品樞紐試驗中並未收入此條件病人，族群療效代表性未知；理由二、所附參考文獻也未能呈現臨床上該條件病人數之於全部 ROP 病人占比，不利於本報告評估；理由三、曾有 2017 年單中心隨機對照試驗基於單一劑量 ranibizumab 組顯著高於單次雷射治療組的 ROP 復發率，而不建議經濟條件匱乏的病人使用 ranibizumab 治療第二區 ROP[包含 ROP 第二區第二期 (+)]^{ee}，若建議者能補齊本案藥品於該族群正向療效結果之文獻佐證，或能使健保給付條件更加嚴謹完善。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者鑒於現行無健保給付之抗血管內皮生長因子藥物用於治療，建議健保給付本案藥品 Lucentis®(ranibizumab) 用於治療「早產兒視網膜病變」。參考國際最新治療指引建議與本案藥品相同 ATC 分類碼之藥品，查詢美國食品及藥品管理局與歐洲藥物管理局，得知目前抗血管內皮生長因子藥物用於早產兒視網膜病變除了本案藥品，僅 aflibercept 取得藥品適應症許可，然而我國在抗血管內皮生長因子藥物中僅本案藥物取得適應症。根據系統性文獻回顧結果，兩藥亦缺乏頭對頭試驗，故兩藥雖有相近治療地位，亦無法將 aflibercept 視作本案療效參考。本報告認為本案無合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 2 月 27 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 網頁，以「ranibizumab」為關鍵字進行檢索，未能查獲本藥品用於 ROP 相關評估報告。

(三) 相對療效與安全性

根據本案藥品文獻回顧，整體而言，樞紐試驗結果應可佐證使用 0.2 mg ranibizumab 治療 ROP 具有一定的療效與安全性。

1. 相對療效結果

關於短期內 ROP 的治療，接受眼內注射 0.2 mg ranibizumab 的病人 6 個月內治療成功比例點估計雖高於雷射治療[人數勝算比 OR=2.19, 95%CI(0.99 to 4.82), P=0.051]，但未達統計上顯著差異。此外，0.2 mg ranibizumab 組不容忽視 ROP 復發可能性[眼睛數勝算比 OR=8.75, 95% CI (2.34 to 32.67), P=0.001]，治療後需要密切追蹤活動性 ROP 跡象起碼八週，必要時追加額外治療。

關於長期眼部發展，0.2 mg ranibizumab 組發生高度近視比例顯著低於雷射治療組[人數勝算比 OR=0.15, 95%CI (0.05 to 0.5), P=0.0021]，發生眼部結構性不良比例(2%)低於雷射治療組(9%)，發生眼部功能異常(眼球震顫、斜視、凝視異常、瞳孔反應異常)比例相近於雷射治療組，小孩視網膜周邊血管發展完整人數比例(56.6%)則高於雷射治療組(27.7%)，能夠反映抗血管內皮生長因子藥物較雷射治療不會破壞視網膜發育的優點。

2. 相對安全性結果

治療後短期內，比起雷射治療，ranibizumab 之眼內注射途徑與操作者技術不當可能引發病人眼部白內障、發炎、感染，須小心給藥護理。而試驗追蹤治療後五年結果顯示，雖然神經發展相關受損整體發生率兩組相近（0.2 mg ranibizumab 組:16.4%，雷射治療組:16.7%），0.2 mg ranibizumab 組（11.5%）中生長遲緩發生比例仍高於雷射治療組（5.6%），0.2 mg ranibizumab 組（3.3%）其運動發展遲緩發生比例亦高於雷射治療組（0%），有關聽力、生長發育，則兩組病人表現並無明顯差異，受限於已知安全性研究文獻的高異質性，治療後臨床端仍需長期留意抗血管內皮生長因子藥物對於小孩生長發育、呼吸系統、神經學發展的影響。

3. 建議給付對象與臨床實證差異

參考醫學指引建議以及藥物臨床研究結果，本報告認為建議者建議給付條件限制在第三期以前，符合其臨床治療角色定位。惟建議給付規定中，涵蓋早產兒視網膜第二區內第二期（+）之病變需再研議，該族群並非 RAINBOW 試驗納入之研究對象，故仍缺乏臨床試驗佐證本案藥物於該族群之正向療效。雖然 Zhang et al. 2017 小規模之隨機對照試驗中有納入此群病人，惟並未明示人數與次族群分析結果，且該試驗兩組介入皆僅以 1 劑（1 次雷射手術）後之成功率來判斷，仍有不足之處。

（四） 醫療倫理

本案無系統性蒐集之相關資料可供參考。

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 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2024 年 2 月 27 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 2 月 27 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2024 年 2 月 27 日止，查無相關資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2020 年 3 月公告一份建議文件。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關資料。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2024 年 2 月 27 日止，於 CADTH 網站查無 Lucentis® (ranibizumab) 用於早產兒視網膜病變之相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 2 月 27 日止，於 PBAC 網站查無 Lucentis® (ranibizumab) 用於早產兒視網膜病變之相關評估報告。

3. NICE (英國)

至 2024 年 2 月 27 日止，於 NICE 網站查無 Lucentis® (ranibizumab) 用於早產兒視網膜病變之相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [23]

蘇格蘭 SMC 於 2020 年 3 月公告一份 Lucentis® (ranibizumab) 用於早產兒視網膜病變的建議文件，由於廠商尚未向 SMC 提交 ranibizumab 用於早產兒視網膜病變的相關資料，因此尚不建議 NHSScotland 給付 ranibizumab 用於早產兒視網膜病變。

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	早產兒視網膜病變 (retinopathy of prematurity)
Intervention	Lucentis (ranibizumab)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 3 月 14 日止進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依據附錄三之搜尋策略，於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，共尋獲 11 篇文獻，經檢視文獻標題及摘要後，查無針對本品之成本效益評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

早產兒視網膜病變 (ROP) 常見危險因子有出生週數較小、出生體重較低等 [2, 31, 32]。根據民國 111 年出生通報統計年報[33]，2022 年活產新生兒約有 14 萬人，其中出生週數低於 37 週的活產新生兒有 14,684 人 (10.56%) 為，出生體重小於 1500 公克的活產新生兒有 1,468 人 (1.06%)。

Kang 等人依據我國健保資料庫進行的本土流行病學研究[2]指出，2002 年至 2011 年間，存活且住院天數大於 28 天的早產兒中約有 36.6% (4,096 人/11,180 人) 被診斷為 ROP，其中有 6.5% 須接受治療，且觀察期間內 ROP 發生率介於 31% 至 41%；一篇於我國兩間醫學中心執行的研究[32]指出，早產兒的 ROP 發生率約為 29.7%，其中須接受治療的 ROP 發生率 (treatment-requiring ROP，亦即 Type 1 ROP) 約為 37.2%。

(二) 財務影響

1. 建議者財務影響推估

建議者預估本品擴增給付用於 ROP 後，未來五年 (2024 年至 2028 年) 本品使用人數皆為 114 人 (用藥病眼數為 228 眼)，本品年度藥費等同財務影響，約為第一年 1,250 萬元至第五年 1,250 萬元。

(1) 臨床地位設定

建議者本次申請擴增給付適應症用於「早產兒視網膜病變 (ROP) 病人」，且建議給付條件為「病人視網膜須符合以下條件之一：(1) 第一區，疾病為第一期+、第二期+、第三或第三期+；(2) 第二區，疾病在第二期+、第三期+；(3) 急進型早產兒視網膜病變 (Aggressive Posterior ROP, AP-ROP)」。由於健保未給付其他 anti-VEGF 藥物用於治療 ROP，因此建議者設定本品臨床地位屬新增關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考出生通報統計資料，以 2022 年出生時小於 37 週之早產兒人數（14,684 人）為基礎，假設未來每年早產兒人數皆維持一致；接續，參考一篇本土研究[17]，設定早產兒中接受治療的 ROP 比例為 0.8%，據此估計未來五年的目標病人數，第一年至第五年皆為 114 人。

(3) 用藥病眼數推估

建議者假設接受治療的 ROP 病人 100%皆會使用本品，並且設定 ROP 需要雙眼治療，推估未來五年使用本品的病眼數每年 228 眼。

(4) 本品年度藥費

建議者根據本品健保支付價（每支 18,308 元）及仿單建議用法用量（每隻眼睛給予 1 至 3 針）[14]，假設每眼使用 3 針，保守估計未來五年每年使用 683 瓶，本品年度藥費每年約 1,250 萬元。

(5) 財務影響

由於本品臨床地位為新增關係，不存在其他取代藥品，因此建議者推估本品擴增給付後，財務影響等同本品年度藥品，未來五年財務影響每年約 1,250 萬元。

2. 查驗中心評論與校正

本報告針對建議者之財務影響分析評論如後：

(1) 臨床地位設定

建議者設定將本品擴增給付用於「早產兒視網膜病變」之臨床地位為新增關係。本報告經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網站[19]及健保藥品給付規定[34]，尚未有其他藥品核准或獲得健保給付用於本次擴增給付適應症，故本報告認為建議者設定係屬合理。

(2) 目標族群人數推估

建議者以 2022 年小於 37 週早產兒出生人數為基礎，假設未來五年人數維持不變，並參考相關研究設定早產兒中接受治療的 ROP 比例為 0.8%。本報告認為建議者僅以 2022 年數據推估未來五年的早產兒人數，可能無法確實反映未來的出生人口變動情形，故本報告首先參考國家發展委員會人口推估查詢系統中 2025 年至 2029 年出生人數中推估值；接續，考量我國早產兒發生率有逐年增加的趨勢[35]，故調整以出生統計年報中[33]2018 年至 2022 年小於 37 週早產兒比例，以對數函數估計未來五年早產兒比例(第一年 10.84%至第五年 11%)，據此推

估未來五年的早產兒人數在第一年 15,520 人至第五年 15,608 人。

針對早產兒中接受治療的 ROP 比例，本報告經查建議者引用文獻[17]，該文獻為 Kang 等人針對我國 2002 年至 2011 年間之 ROP 流行病學研究，且建議者係以該篇研究中「2002 年至 2011 年間存活之早產兒人數 (34,192 人)」為分母、「住院天數 (length of stay, LOS) 大於 28 天且於住院期間內存活之早產兒中診斷為 ROP 並接受治療的病人 (265 人)」為分子，估算早產兒中接受治療的 ROP 比例，公式中之分子忽略了 28 天內出院但被診斷為 ROP 且接受治療的病人，故本報告認為建議者可能低估此參數。

根據建議者引用文獻[17]，早產兒的平均 ROP 發生率約為 23.3% (包含 LOS 低於 28 天及超過 28 天者)；而接受治療比例部分，此研究僅呈現 LOS 大於 28 天之 ROP 病人接受治療的比例 (十年平均值：6.5%；2002~2011 年：2%~9.3%)。另一篇於我國兩家醫學中心進行的研究顯示[32]，入住新生兒加護病房的早產兒中約有 32.5% 符合 ROP 篩檢條件，且其中接受篩檢的早產兒中有 10.9% 為須接受治療的 ROP 病人，亦即入住新生兒加護病房的早產兒約有 3.56% 屬於須接受治療的 ROP。而本報告諮詢之臨床專家表示，早產兒的 ROP 發生率約為 30%，且早產兒中須接受治療的 ROP 比例約介於 2% 至 5% 之間。考量較難從文獻中直接取得我國早產兒 (不限住院天數、是否入住新生兒加護病房) 接受治療的 ROP 比例，本報告參考前述文獻[17]，設定早產兒的 ROP 發生率為 23.3%，並假設整體 ROP 病人與 LOS 大於 28 天之 ROP 病人接受治療比例與相同為 9.3%，估計早產兒中接受治療的 ROP 約有 2.2% ($23.3\% \times 9.3\%$)，且由此參數具不確定性，本報告將於敏感度分析中呈現根據專家意見進行假設之推估結果。

本報告調整早產兒人數推估方式，以及早產兒接受治療的 ROP 比例後，推估未來五年目標族群人數為第一年 336 人至第五年 338 人。

(3) 用藥病眼數推估

建議者以目前健保僅有本品建議用於 ROP 為理由，假設本品市占率為 100%，並設定 ROP 需要雙眼治療；本報告諮詢之臨床專家表示，在 ROP 的臨床治療選擇上，大多數醫師會以 anti-VEGF 藥物做為第一線治療，本報告考量目前尚無其他 anti-VEGF 藥物被我國食品藥物管理署核准用於 ROP 病人，因此認為建議者設定尚可接受。在雙眼治療的設定上，根據 RAINBOW 試驗中[15]，受試者皆為雙眼接受治療，而本報告諮詢之臨床專家表示可能約有 10% 病人只有單眼需要接受治療，故本報告認為建議者設定為保守推估，應屬合理。

綜上，本報告暫依建議者設定，推估未來五年的接受本品治療的病眼數為第一年 672 眼至第五年 676 眼。另外，由於此參數具不確定性，故本報告假設接受雙眼、單眼治療比例為 90%、10% 進行敏感度分析。

(4) 本品年度藥費

建議者參考本品健保支付價（18,308 元/支），與本品仿單建議劑量（每隻眼睛給予 1 至 3 針），假設每隻眼睛施打 3 針保守估計本品年度藥費。本品臨床試驗[15]結果顯示約有 16%接受本品治療病人有再次用藥的紀錄（包含接受第 2 針、接受第 3 針病人），且本報告諮詢之臨床醫師表示多數 ROP 病人會在第 2 針內就能得知治療效果，不會再繼續施打第 3 針。因此本報告認為建議者假設所有病人皆施打 3 針係為高推估，故根據臨床試驗結果調整為 84%病人僅施打 1 針，並假設施打 2 針與施打 3 針病人占比各為 8%；另外，由於本品健保支付價將於 2024 年 4 月起調整為每支 17,941 元[36]，故本報告以每支 17,941 元計算本品藥費。

綜上，本報告調整本品治療針數及健保支付價後，推估未來第一年使用 834 瓶至第五年 838 瓶，本品年度藥費約為第一年 1,496 萬元至第五年 1,503 萬元。

(5) 財務影響

由於本品擴增給付用於 ROP 屬於新增關係，故本品年度藥費等同財務影響，未來五年財務影響約為第一年 1,496 萬元至第五年 1,503 萬元。

(6) 敏感度分析

本報告考量接受治療 ROP 比例、雙眼/單眼治療比例具不確定性，分別對這兩項參數進行敏感度分析，分析結果後：

i. 早產兒接受治療 ROP 比例（基礎分析：2.2%）

- 若根據 Kang 等人研究之十年平均值調整 ROP 病人接受治療比例為 6.5%，估計早產兒接受 ROP 治療比例為 1.5%（ $23.3\% \times 6.5\%$ ），據此推估未來五年本品用藥病眼數為第一年 470 眼至第五年 472 眼，第一年使用 582 瓶至第五年 586 瓶，本品年度藥費等同財務影響，約為第一年 1,044 萬至第五年 1,051 萬元。
- 若參考專家意見，早產兒接受治療 ROP 比例為 2%至 5%，以中間值 3.5%來進行高推估，未來五年本品用藥病眼數為第一年 1,086 眼至第五年 1,092 眼，第一年使用 1,347 瓶至第五年 1,355 瓶，本品年度藥費等同財務影響，約為第一年 2,417 萬至第五年 2,431 萬元。

ii. 雙眼/單眼治療比例（基礎分析：雙眼 100%）

將雙眼/單眼治療比例調整為雙眼 90%、單眼 10%時，未來五年本品的用藥病眼數為第一年 638 眼至第五年 642 眼，第一年使用 791 瓶至第五年使用 797 瓶，本品年度藥費等同財務影響，約為第一年 1,419 萬至第五年 1,430 萬

元。

整體而言，本報告與建議者推估差異主要來自於目標族群人數推估、每人治療針數及本品單價。目標族群人數推估部分，本報告根據人口推估統計資料及出生統計年報調整早產兒人數推估方式，且本報告認為建議者低估接受治療 ROP 比例，故根據相關文獻將此參數調高為 2.2%，使得調整後人數高於建議者估算結果。每人治療針數部分，本報告係參考臨床試驗數據調整本品治療針數的設定（1 針、2 針、3 針比例分別為 86%、8%、8%），調整後每人平均治療針數（1.24 針）低於建議者假設（3 針），調整後本品單價亦低於建議者假設。另外，本報告依照案件審議時程，將評估年度調整為 2025 年至 2029 年。建議者與本報告之財務影響評估結果整理如表十。

表十、建議者推估及本報告調整後之財務影響

項目	參數設定	用藥病眼數*	財務影響 (本品年度藥費)
建議者	<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：0.8% 雙、單眼治療比例：100%雙眼 	每年 228 眼	每年 1,250 萬元
查驗中心	基礎分析		
	<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：2.2% 雙、單眼治療比例：100%雙眼 	第一年 672 眼至第五年 676 眼	第一年 1,496 萬至第五年 1,503 萬元
	敏感度分析 1：調整接受治療 ROP 比例		
	<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：1.5% 雙、單眼治療：100%雙眼 	第一年 470 眼至第五年 472 眼	第一年 1,044 萬至第五年 1,051 萬元
	<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：3.5% 雙、單眼治療：100%雙眼 	第一年 1,086 眼至第五年 1,092 眼	第一年 2,417 萬至第五年 2,431 萬元
	敏感度分析 2：調整雙眼/單眼治療比例		
<ul style="list-style-type: none"> 早產兒接受治療 ROP 比例：2.2% 雙、單眼治療：90%雙眼、10%單眼 	第一年 638 眼至第五年 642 眼	第一年 1,419 萬至第五年 1,430 萬元	

*建議者假設每眼注射 3 針，查驗中心調整為每眼平均注射 1.24 針。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2024 年 10 月藥品專家諮詢會議結論及建議修訂給付規定更新財務影響，預計未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為 336 人至 338 人，本品使用量為 417 瓶至 419 瓶，本品年度藥費等同財務影響，約為第一年增加 748 萬元至第五年增加 752 萬元。

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 本報告於加拿大 CADTH、英國 NICE 及澳洲 PBAC 網站均未查獲 Lucentis® (ranibizumab) 用於早產兒視網膜病變之相關評估報告。
2. 蘇格蘭 SMC 考量廠商未提交 Lucentis® (ranibizumab) 用於早產兒視網膜病變之相關資料，故尚不建議於 NHSScotland 中使用。

(二) 財務影響

1. 建議者預估本品若擴增給付用於早產兒視網膜病變，臨床地位屬新增關係，並且推估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數為每年 114 人，用藥病眼數為每年 228 眼，每年使用 683 瓶，本品年度藥費等同財務影響，約為每年 1,250 萬元。
2. 本報告認為建議者對於早產兒人數的估計可能無法反映未來的出生人口變動情形，且可能低估接受治療的 ROP 比例，因此本報告調整早產兒人數推估方式，並且參考相關文獻調高接受治療的 ROP 比例。針對本品年度藥費的估計，本報告認為建議者可能高估每人治療針數，故參照臨床試驗結果調整用藥針數，並以本品最新健保支付價重新估計本品年度藥費。另外，考量案件審議時程，將財務影響推估期間調整為 2025 年至 2029 年。
3. 調整上述參數設定後，本報告推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為 336 人至 338 人，用藥病眼數為 672 眼至 676 眼，第一年使用 834 瓶至第五年 838 瓶，本品年度藥費等同財務影響，約為 1,496 萬元至 1,503 萬元。
4. 本報告依據 2024 年 10 月藥品專家諮詢會議結論及建議修訂給付規定更新財務影響，預計未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為 336 人至 338 人，財務影響約為第一年增加 748 萬元至第五年增加 752 萬元。

參考資料

1. Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clin Exp Pediatr* 2022; 65(3): 115-126.
2. Kang EY, Lien R, Wang NK, et al. Retinopathy of Prematurity Trends in Taiwan: A 10-Year Nationwide Population Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(8): 3599-3607.
3. Wilkinson AR, Adams GGW, Fleck BW, Nieto-Hernandez R. UK screening and treatment of retinopathy of prematurity Updated 2022 Guidelines. *Early Hum Dev* 2023; 177-178: 105715.
4. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology* 2021; 128(10): e51-e68.
5. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 991-999.
6. Treating Retinopathy of Prematurity in the UK. *The Royal College of Ophthalmologists* 2022.
7. Jefferies AL, Canadian Paediatric S, Fetus, Newborn C. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatrics & Child Health* 2016; 21(2): 101-104.
8. Screening and Management of Retinopathy of Prematurity. *National Neonatology Forum, India* 2020.
9. Fierson AAoP. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2018; 142(6).
10. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(7): 603-615.
11. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10208): 1551-1559.
12. Stahl A, Sukgen EA, Wu W-C, et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLEYE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 328(4): 348-359.
13. Tsai ASH, Acaba-Berrocal L, Sobhy M, et al. Current Management of Retinopathy of Prematurity. *Current Treatment Options in Pediatrics* 2022; 8(3): 246-261.

14. 衛生福利部食品藥物管理署. 樂舒晴注射劑仿單. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000879%E8%99%9F. Published 2020. Accessed February 26, 2024.
15. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet* 2019; 394(10208): 1551-1559.
16. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(2): 956-961.
17. Kang EY, Hsu KH, Chu SM, et al. Ten-Year Epidemiology of Retinopathy of Prematurity Treatment in Taiwan. *Retina* 2020; 40(9): 1804-1811.
18. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 26, 2024.
19. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed February 26, 2024.
20. Administration US FDA-Approved Drugs-aflibercept(Eylea®) [BLA125387]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125387>. Accessed February 26, 2024.
21. Agency EM. EMA-Approved Drugs-aflibercept(Eylea®) [EMA/H/C/002392]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea#ema-inpage-item-product-info>. Accessed February 26, 2024.
22. Agency EM. EMA-Approved Drugs-ranibizumab(Lucentis®) [EMA/H/C/000715]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>. Accessed.
23. Consortium SM. Medicines advice - ranibizumab (Lucentis®) [SMC2274]. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ranibizumab-lucentis-non-sub-smc2274/>. Published 2020. Accessed February 27, 2024.
24. Agency EM. European Medicines Agency assessment report_Lucentis(ranibizumab) for ROP. 2022 December.
25. Marlow N, Stahl A, Lepore D, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2021; 5(10): 698-707.
26. Lepore D, Fleck BW, Marlow N, et al. Ranibizumab for treatment of type 1

- ROP: 5 year outcomes of the RAINBOW Trial. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2023; 64(8): 5125.
27. Fleck BW, Reynolds JD, Zhu Q, et al. Time Course of Retinopathy of Prematurity Regression and Reactivation After Treatment with Ranibizumab or Laser in the RAINBOW Trial. *Ophthalmol Retina* 2022; 6(7): 628-637.
 28. Wang Z, Zhang Z, Wang Y, Di Y. Effect of ranibizumab on retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13.
 29. Alva N, Martínez AR, Ortiz-Saavedra B, et al. Ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics* 2023; 11.
 30. Zhang G, Yang M, Zeng J, et al. COMPARISON OF INTRAVITREAL INJECTION OF RANIBIZUMAB VERSUS LASER THERAPY FOR ZONE II TREATMENT-REQUIRING RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina* 2017; 37(4): 710-717.
 31. Yu CW, Popovic MM, Dhoot AS, et al. Demographic Risk Factors of Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Neonatology* 2022; 119(2): 151-163.
 32. Chen YH, Lien RI, Tsai S, et al. Natural history of retinopathy of prematurity: two-year outcomes of a prospective study. *Retina* 2015; 35(1): 141-148.
 33. 中華民國 111 年出生統計年報。衛生福利部國民健康署。
https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17595/File_22430.pdf. Published 2023.
Accessed March 4, 2024.
 34. 藥品給付規定。衛生福利部中央健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Accessed March 4, 2024.
 35. Wu ST, Lin CH, Lin YH, Hsu YC, Hsu CT, Lin MC. Maternal risk factors for preterm birth in Taiwan, a nationwide population-based cohort study. *Pediatr Neonatol* 2024; 65(1): 38-47.
 36. 健保用藥品項網路查詢服務。衛生福利部中央健康保險署。
<https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed March 13, 2024.

附錄

附錄一、ranibizumab 現行健保給付條件

14.9.2. 新生血管抑制劑(Anti-angiogenic agents)：Anti-VEGF 如ranibizumab (Lucentis)、 aflibercept (Eylea) (100/1/1、101/5/1、102/2/1、103/8/1、104/5/1、105/2/1、105/7/1、105/11/1、105/12/1、106/4/1、106/12/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1、109/6/1)(附表二十九)

本類藥品使用須符合下列條件：

1. 未曾申請給付本類藥品者。
2. 須經事前審查核准後使用。
 - (1) 第一次申請時需檢附一個月內之病眼最佳矯正視力(介於0.05~0.5(含)之間)、眼底彩色照片、FAG (fluorescein angiography)、OCT (optical coherence tomography)、及相關病歷紀錄資料。
 - (2) 經評估需續用者，再次申請時需檢附第一次申請資料及再次申請前一個月內有改善證明之相關資料。
3. 限眼科專科醫師施行。
4. 已產生中央窩下(subfoveal)結痂者不得申請使用。
5. 限ranibizumab及aflibercept擇一申請，且未曾申請給付dexamethasone眼後段植入劑者或verteporfin(DME及CRVO除外)。(109/2/1、109/3/1)
6. 須於第一次申請核准後5年內使用完畢。(109/2/1)
7. 依疾病別另規定如下：
 - (1) 50歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)：(101/5/1、105/12/1、109/2/1、109/6/1)
 - I. 第一次申請時以8支為限，第二次申請為3支，第三次申請3支，每眼給付以14支為限。(105/12/1、109/2/1、109/6/1)
 - II. 必須排除下列情況：(109/2/1)
 - i. 血管新生型wAMD進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy者反應不佳。
 - ii. 高度近視，類血管狀破裂症(angiod streaks)，或其他非wAMD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)。
 - (2) 糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)之病變：(102/2/1、103/8/1、105/2/1、105/11/1、105/12/1、106/4/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1)
 - I. 第一次申請以5支為限，每眼給付以8支為限。(105/2/1、105/12/1、109/2/1)
 - II. 中央視網膜厚度(central retinal thickness,CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。

- III. 近三個月內之糖化血色素(HbA1c)數值低於10%，並於每次申請時檢附近三個月內之檢查結果。
 - IV. 再次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢送使用後有改善證明之相關資料。(109/3/1)
 - V. 第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付不同作用機轉藥物，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 之相關資料。(109/3/1)
 - VI. 每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限。(109/3/1)
 - VII. 申請更換給付dexamethasone眼後段植入劑者，以2支為限。(109/3/1)
 - VIII. 因其他因素(如玻璃體牽引)所造成之黃斑部水腫不得申請使用。(108/4/1)
- (3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)之用藥：(104/5/1、105/11/1、105/12/1、106/12/1、109/2/1、109/6/1)
- I. 第一次申請時以8支為限，第二次申請為3支，第三次申請3支，每眼給付以14支為限。(106/12/1、109/2/1、109/6/1)
 - II. 每次申請時需另檢附一個月內有效之ICGA照片、治療紀錄及病歷等資料。
- (4) 中央視網膜靜脈阻塞(CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害：(105/7/1、105/11/1、105/12/1、108/4/1、109/2/1、109/3/1)
- I. 限18歲以上患者。
 - II. 中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。
 - III. 第一次申請時以3支為限，每眼最多給付7支。(105/12/1)
 - IV. 第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付不同作用機轉藥物，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 之相關資料。(109/3/1)
 - V. 若患者腎功能不全(eGFR $< 45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 或serum creatinine $\geq 1.5\text{mg}/\text{dL}$)，或具有藥物過敏史者需檢附相關資料，得檢附足以證明其罹患疾病之光學共軛斷層血管掃描儀(optical coherence tomography angiography, OCTA)檢查結果代替FAG資料。(108/4/1)
 - VI. 每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限。(109/3/1)
 - VII. 申請更換給付dexamethasone眼後段植入劑者，以2支為限。(109/3/1)

(5) 病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害：(105/7/1、105/12/1、106/12/1、109/2/1)

- I. 限超過600度近視。
- II. 眼軸長大於26mm。
- III. 因CNV病變而導致動態滲漏或中央視網膜內或視網膜下液。
- IV. 申請以一次為限，每眼最多給付3支。(109/2/1)
- V. 有下列情況者不得申請使用：
 - i. 有中風病史。
 - ii. 三個月內曾使用過類固醇眼內治療者。

(6) 分支視網膜靜脈阻塞(BRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害：(106/12/1、108/4/1、109/2/1)

- I. 限18歲以上患者。
- II. 第一次申請時以3支為限，每眼最多給付7支。(109/2/1)
- III. 中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。
- IV. 若患者腎功能不全(eGFR $< 45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 或 serumcreatinine $\geq 1.5\text{mg}/\text{dL}$)，或具有藥物過敏史者需檢附相關資料，得檢附足以證明其罹患疾病之光學共軛斷層血管掃描儀(optical coherence tomography angiography, OCTA)檢查結果代替FAG資料。(108/4/1)

附錄二、療效評估文獻搜尋策略

#	關鍵字	筆數
PubMed (搜尋日期: 2024 年 2 月 27 日止)		
1	ranibizumab	6,574
2	(retinopathy of prematurity) OR (retrolental fibroplasia)	10435
3	#1 AND #2	207
4	Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Meta-Analysis	25
Embase (搜尋日期: 2024 年 2 月 27 日止)		
1	'ranibizumab'/exp OR ranibizumab	13,370
2	'retrolental fibroplasia'/exp OR 'retrolental fibroplasia'	13768
3	#1 AND #2	437
4	Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Meta-Analysis	47
Cochrane library (搜尋日期: 2024 年 2 月 27 日止)		
1	ranibizumab	Cochrane Reviews: 15 Trials: 2314
2	(retinopathy of prematurity) OR (retrolental fibroplasia)	Cochrane Reviews: 71 Trials: 1482
2	#1 AND 2	Cochrane Reviews: 1 Trials: 41

附錄三、因未能聚焦於本案藥品而被排除之抗血管內皮生長因子藥物治療 ROP 統合分析

	作者/年份	標題	目的	收入文獻	結論	排除原因
1	Pertl, L. 等人 (2015)	A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity	確認使用抗血管內皮生長因子藥物治療 ROP 後，發生眼部與全身性併發症結果。	納入 24 篇案例對照研究/觀察性研究/隨機對照試驗，1 篇和 ranibizumab 相關	使用抗血管內皮生長因子藥物治療 ROP，具有較低 ROP 復發率和眼部併發症發生率。	文獻中大幅度收入 bevacizumab 比較之研究結果
2	Sankar, M. J. 等人 (2018)	Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity	評估抗血管內皮生長因子藥物作為單一療法，或合併冷凍/雷射治療第一型 ROP 的療效與安全性	納入 6 篇隨機對照試驗，1 篇和 ranibizumab 相關	單一治療使 bevacizumab/ranibizumab，可減少童年時期發生屈光不正風險，但無法減少視網膜剝離和第一型 ROP 復發風險。	文獻中大幅度收入 bevacizumab 比較之研究結果
3	Popovic, M. M. 等人 (2021)	Intravitreal antivascular endothelial growth factor injection versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A meta-analysis of 3,701 eyes	探討抗血管內皮生長因子藥物和雷射治療用於 ROP 的療效與安全性	納入 24 篇個案系列/觀察性研究/隨機對照試驗，6 篇和 ranibizumab 相關	使用抗血管內皮生長因子藥物或雷射治療，兩者視覺與安全性結果沒有差異。雷射治療後需要額外治療的可能性較低，使用抗血管內皮生長因子藥物則具有較長的治療至 ROP 復發/再治療時間間隔、較低的手術介入風險、較佳的屈光結果	未獨立分析 ranibizumab 比較雷射治療之結果

4	Chang, E 等人 (2022)	A Network Meta-Analysis of Retreatment Rates following Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, and Laser for Retinopathy of Prematurity	比較 bevacizumab、ranibizumab、aflibercept 和雷射治療 ROP 後之再治療率。	納入 30 篇觀察性研究/隨機對照試驗，6 篇和 ranibizumab 相關	比起 ranibizumab，雷射治療第一型 ROP(包含第一區和第二區)後的病人再治療率較低；比起雷射治療，bevacizumab 治療 ROP 第一區的病人再治療率較低。	文獻中大幅度收入 bevacizumab 比較之研究結果
5	Taher, N. O. 等人 (2022)	Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injection for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis	使用 GRADE 證據評級評估抗血管內皮生長因子藥物治療 ROP 的療效與安全性	納入 7 篇臨床對照試驗，2 篇 ranibizumab 相關	比起雷射治療，抗血管內皮生長因子藥物發生較少不良事件(GRADE 證據等級高)；兩組的疾病復發率、再治療率、治療方式轉換率、死亡率則沒有顯著差異 (GRADE 證據等級介於中等至非常低)。	未獨立分析 ranibizumab 比較雷射治療之結果
6	Chen, J 等人 (2023)	The efficacy and ocular safety following aflibercept, conbercept, ranibizumab, bevacizumab, and laser for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis	比較不同抗血管內皮生長因子藥物和雷射治療 ROP 的療效與安全性。	納入 44 篇觀察性研究/隨機對照試驗，12 篇和 ranibizumab 相關	比起雷射治療，抗血管內皮生長因子藥物具較高 ROP 再治療率和較低的近視發生率。	未獨立分析 ranibizumab 比較雷射治療之結果
7	Xu, Y. 等人 (2023)	Efficacy of four anti-vascular endothelial growth factor agents and laser treatment for retinopathy of prematurity: A network meta-analysis	比較 aflibercept、bevacizumab、conbercept, ranibizumab 和雷射治療 ROP 後的復原結果。	納入 26 篇觀察性研究/隨機對照試驗，8 篇和 ranibizumab 相關	比起雷射治療，接受抗血管內皮生長因子藥物單一治療者其復原結果較良好。	未獨立分析 ranibizumab 比較雷射治療之結果

8	Tsiropoulos, G. N. 等人 (2023)	Comparison of adverse events between intravitreal anti-VEGF and laser photocoagulation for treatment-requiring retinopathy of prematurity: a systematic review	整合已知 ROP 治療相關之不良事件、併發症。	納入 52 篇觀察性研究/隨機對照試驗，6 篇和 ranibizumab 相關	比起抗血管內皮生長藥物，使用雷射治療較高機率引發近視，而不良事件、併發症、神經發展相關結果則相近。	未獨立分析 ranibizumab 比較雷射治療之結果
---	------------------------------	--	-------------------------	---	---	-----------------------------

附錄四、經濟評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
CRD (搜尋日期：2024 年 3 月 14 日止)		
#1	“retinopathy of prematurity”	71
#2	(ranibizumab) OR (lucentis)	91
#3	#1 AND #2	0
	篩選後篇數	<u>0</u>
INAHTA (搜尋日期：2024 年 3 月 14 日止)		
#1	“retinopathy of prematurity”	1
#2	(ranibizumab) OR (lucentis)	34
#3	#1 AND #2	0
	篩選後篇數	<u>0</u>
Cochrane (搜尋日期：2024 年 3 月 14 日止)		
#1	“retinopathy of prematurity”	1,728
#2	(ranibizumab) OR (lucentis)	2,415
#3	#1 AND #2	43
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost analysis) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	1
	篩選後篇數	<u>0</u>
PubMed (搜尋日期：2024 年 3 月 14 日止)		
#1	“retinopathy of prematurity”	10,317
#2	(ranibizumab) OR (lucentis)	6,620
#3	#1 AND #2	208
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost analysis) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	1
	篩選後篇數	<u>0</u>
Embase (搜尋日期：2024 年 3 月 14 日止)		
#1	“retinopathy of prematurity”	15,485
#2	(ranibizumab) OR (lucentis)	13,433
#3	#1 AND #2	461
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost analysis) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	9

	篩選後篇數	<u>0</u>
--	-------	----------