

## 羅視萌注射劑 (Vabysmo solution for intravitreal injection)

### 醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	羅視萌注射劑 Vabysmo solution for intravitreal injection	成分	faricimab
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	6 毫克/0.05 毫升；0.24 毫升/瓶；注射劑		
主管機關許可適應症	血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (nAMD) 糖尿病黃斑部水腫(DME)。		
建議健保給付之適應症內容	(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) (2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 之病變 (3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之用藥		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，建議健保給付與下列給付規定第 14.9.2 章節相同之適應症範圍，依 111 年 10 月 20 日第 58 次共擬會議記錄修訂後之給付規定，wAMD、DME、PCV 每眼給付皆以 14 支為限。詳見附錄一。 14.9.2. 新生血管抑制劑(Anti-angiogenic agents): Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis)、 aflibercept (Eylea) 及 <u>Anti-Ang2/Anti-VEGF 如 faricimab (Vabysmo)</u> 本類藥品使用須符合下列條件： 1. ~ 6. (略) 7. 依疾病別另規定如下： <u>(Vabysmo 限用於下列 (1) 至 (3) 項疾病)</u> (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) (2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 之病變 (3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal		

	choroidal vasculopathy, PCV) 之用藥 (4) ~ (6) (略)
建議療程	最初 4 劑每 4 週(每月)一次，之後用藥間隔最長達 16 週(4 個月) 一次。
建議者自評是否屬 突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付 其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、參考品：針對本案評估的目標病人群，經查詢我國藥品許可適應症及健保收載現況後，我國治療 wAMD、PCV 和 DME 之專家共識、健保給付用於此 3 項適應症藥品及 WHO ATC code 等，本報告認為 faricimab 用於治療 wAMD、PCV 和 DME 之療效參考品皆為 aflibercept 和 ranibizumab。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

- 主要醫療科技評估組織對於 wAMD 與 DME，皆認為 faricimab 在療效與安全性與 aflibercept 具有不劣性；與 ranibizumab 相比，NICE 的評估報告中提到，雖然本品證據較弱，但仍認為相對療效具有不劣性。
- 在注射頻率與療程方面，CADTH 與 NICE 皆認為 faricimab 在實務上應與既有給付之 anti-VEGF 相仿。

三、相對療效與安全性(人體健康)：

#### (一)wAMD

##### 1. 相對療效

主要證據來自二項設計相同的第 III 期、雙盲、不劣性、隨機對照試驗 TENAYA 和 LUCERNE。兩項試驗之主要目標為探討 faricimab 與 aflibercept 用於治療 wAMD 之不劣性。Faricimab 組起始治療方式為每 4 週注射一次(6 mg)，共 4 劑；其後於第 20 及 24 週評估疾病活性，並依評估結果給予病人不同之固定用藥間隔(每 8 週、每 12 週或每 16 週)，並以此頻率用藥至第 60 週；60 至 108 週是依疾病活性判定增減用藥間隔，具體調整方式參見附錄二。Aflibercept 組起始治療方式為每 4 週注射一次 2 mg，共 3 劑；其後每 8 週注射一次至 108 週。

	<b>TENAYA 試驗</b>	<b>LUCERNE 試驗</b>
--	------------------	-------------------

病人條件摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>以 ETDRS 檢測 BCVA 介於 78 至 24 個字數間(相當於 Snellen 表的 0.625 至 0.0625)</li> <li>中央凹下之 CNV, 或中央凹旁或外之 CNV 且中央凹部分具 CNV 活性。</li> </ul>			
病人族群特徵摘要	二組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 76.3 歲、59.9% 為女性、90.2% 為白種人、8% 為亞裔。平均 BCVA 在兩組分別為 61.3 和 61.5 個 ETDRS 字數、CST 平均為 360.5 和 356.1 $\mu\text{m}$ ；隱性非典型 CNV 比例分別為 53% 與 52%。		二組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 75.5 歲、59.4% 為女性、83.3% 為白種人、10.9% 為亞裔。BCVA 平均分別為 58.7 和 58.9 個 ETDRS 字數、CST 平均為 353.1 和 359.0 $\mu\text{m}$ ；隱性非典型 CNV 比例分別為 52% 與 43%。此試驗中包含台灣人。	
主要指標	第 40/44/48 週最佳矯正後視力平均改變量兩組差異 <sup>a</sup> (EDTRS 字母數, 95%信賴區間)(不劣性分析)			
ITT 族群	Faricimab 334 人	Aflibercept 337 人	Faricimab 331 人	Aflibercept 327 人
	<b>0.7 (-1.1 to 2.5)</b>		<b>0.0 (-1.7 to 1.8)</b>	
遵計劃書 (per-protocol) 族群	Faricimab 284 人	Aflibercept 295 人	Faricimab 269 人	Aflibercept 291 人
	<b>0.3 (-1.6 to 2.2)</b>		<b>-0.1 (-2.0 to 1.8)</b>	
次要指標*	中央視網膜厚度校正後平均改變量兩組差異 ( $\mu\text{m}$ , 95%信賴區間)			
ITT 族群	-7.4 (-15.7 to 0.8)		-6.4 (-14.8 to 2.1).	
長期追蹤結果	第 104/108/112 週最佳矯正後視力平均改變量兩組差異 (EDTRS 字母數, 95%信賴區間)			
ITT 族群	0.4 (-1.9 to 2.8)		-0.2 (-2.4 to 2.1)	
BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力；CNV, choroidal neovascularization, 脈絡膜血管新生；ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 字母數；ITT, intention-to-treat, 意向治療。 *探索性質, 不具統計檢定效力。				

從上述直接比較結果而言, faricimab 與 aflibercept 在治療 wAMD 方面, 在治療約一年時最佳矯正後視力平均改變量方面確實達到不劣性, 且在不同族群分析亦得到一致結果。然而, 目前仍無更長期之追蹤結果證實其效果是否可長期維持。

與 ranibizumab 相比, 獲得兩項第二期隨機對照試驗 AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗。此兩項試驗中 ranibizumab 劑量為 0.3 mg, 並非我國仿單核准劑量；且目

<sup>a</sup> 不劣性分析, 差異之限界為信賴區間下限在 -4 個字母以上。

的為尋找最佳劑量，並非進行優越性或不劣性比較，在解讀時需留意。

AVENUE 試驗		STAIRWAY 試驗	
對照組：ranibizumab 0.5 mg Q4W			
Faricimab 6 mg, Q4W	Faricimab 6 mg, Q4W/Q8W：	Faricimab 6 mg Q4W/Q12W	Faricimab 6 mg Q4W/Q16W
主要指標：最佳矯正後視力改變量兩組差異 (EDTRS 字母數，80%信賴區間)			
第 36 週		第 52 週	
-1.6 (-4.9 to 1.7)	-1.5 (-4.6 to 1.6)	0.5 (-4.3 to 5.3)	1.8 (-2.7 to 6.4)
中央視網膜厚度平均改變量 (μm，80%信賴區間)			
2.8 (-15.8 to 21.4)	28.5 (10.9 to 46.1)	-8.6 (-30.4 to 13.1)	7.36 (-13.7 to 28.4)
Q4W, 每四週一次；Q8W, 每八週一次；Q12W, 每十二週一次			

## 2. 相對安全性

TENAYA 和 LUCERNE 試驗截至 112 週的安全性結果部分，faricimab 組與 aflibercept 組的在發生眼部不良事件、眼部嚴重不良事件發生率、眼部特定不良事件、眼內發炎、因不良事件終止治療、因不良事件退出試驗、死亡的比率上大致平衡。Faricimab 組與 aflibercept 組的眼部不良事件比率相差 > 1% 的分別為：白內障、乾眼、飛蚊症和視網膜色素上皮撕裂；眼部嚴重不良事件比率相差 > 0.5% 的為視網膜色素上皮撕裂。

AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗中，faricimab 的整體安全性特性與第 III 期試驗相似。在眼部不良事件的部分，每 4 和 8 週注射 faricimab 與每 4 週注射 ranibizumab 相比，眼部不良事件的比率在字面上較高 (53.8% 和 58.7% vs. 41.8%)；每 12 和 16 週注射 faricimab 與每 4 週注射 ranibizumab 相比，眼部不良事件的比率在字面上較低 (37.5% 和 35.5% vs. 50.0%)。

### (二)PCV

儘管 TENAYA 和 LUCERNE 試驗中有納入 PCV 族群，但本報告未能獲得以 PCV 為試驗對象之公開試驗結果。惟在搜尋過程中發現一項針對 PCV 之單組臨床試驗正在進行中，預計 116 年完成。

### (三)DME

#### 1. 相對療效

主要證據來自二項設計相同的第 III 期、雙盲、不劣性、隨機對照試驗 YOSEMITE 和 RHINE。兩項試驗之主要目標為探討 faricimab 與 aflibercept 用於治療 DME 之不劣性。DME 病人納入條件包含：Faricimab Q8W 組起始治療方式為每 4 週注射一次 (6 mg)，共 6 劑；其後每 8 週注射一次至 96 週；faricimab PTI 組起始治療亦為每 4 週注射一次，共 4 劑；其後依個人化用藥間隔方式注射至 96 週，

具體調整方式參見附錄二。Aflibercept 組起始治療方式為每 4 週注射一次 2 mg，共 5 劑；其後每 8 週注射一次至 96 週。

	YOSEMITE 試驗	RHINE 試驗
病人條件摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>以 ETDRS 檢測 BCVA 介於 73 至 25 個字數間(相當於 Snellen 表的 0.5 至 0.0625)</li> <li>DME 引發中央凹之黃斑部增厚，且 CST <math>\geq 325 \mu\text{m}</math>。</li> <li>第 1 或 2 型糖尿病且 2 個月內 HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 10\%</math>。</li> <li>接受曾以 anti-VEGF 治療之病眼，但限制最高佔受試者的 25%。</li> </ul>	
病人族群特徵摘要	3 組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 62.2 歲、59.8% 為男性、78.1% 為白種人、8.9% 為亞裔。BCVA 平均介於 61.9 至 62.2 個字、CST 平均介於 484.5 至 492.3 $\mu\text{m}$ 、22 至 24% 曾以 anti-VEGF 治療過。	3 組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 62.2 歲、60.9% 為男性、79.1% 為白種人、10.7% 為亞裔。BCVA 平均介於 61.9 至 62.5 個字、CST 平均介於 466.2 至 477.3 $\mu\text{m}$ 、20 至 21% 曾以 anti-VEGF 治療過。此試驗涵蓋台灣人。
第 48/52/56 週最佳矯正後視力平均改變量與對照組 aflibercept Q8W 組相比差異 <sup>a</sup> (EDTRS 字母數，97.52%信賴區間) (不劣性分析)		
ITT 族群	對照組 aflibercept Q8W 312 人 faricimab Q8W 315 人： <b>-0.2 (-2.0 to 1.6)</b> faricimab PTI 組 313 人： <b>0.7 (-1.1 to 2.5)</b>	對照組 aflibercept Q8W 315 人 faricimab Q8W 317 人： <b>1.5 (-0.1 to 3.2)</b> faricimab PTI 組 319 人： <b>0.5 (-1.1 to 2.1)</b>
Per-protocol 族群	對照組 aflibercept Q8W 274 人 faricimab Q8W 251 人： <b>-0.4 (-2.3 to 1.5)</b> faricimab PTI 組 275 人： <b>0.7 (-1.2 to 2.5)</b>	對照組 aflibercept Q8W 273 人 faricimab Q8W 258 人： <b>1.5 (-0.3 to 3.3)</b> faricimab PTI 組 271 人： <b>0.3 (-1.4 to 2.1)</b>
未曾受過 anti-VEGF 治療族群	對照組 aflibercept Q8W 242 人 faricimab Q8W 238 人： -0.7 (-2.8 to 1.4) faricimab PTI 組 245 人： 0.0 (-2.1 to 2.2)	對照組 aflibercept Q8W 248 人 faricimab Q8W 254 人： 1.1 (-0.7 to 3.0) faricimab PTI 組 255 人： 0.6 (-1.2 to 2.4)
中央視網膜厚度 (CST) 校正後平均改變量與對照組 aflibercept Q8W 組相比差異 ( $\mu\text{m}$ ，95%信賴區間) <sup>*</sup>		
ITT 族群	faricimab Q8W： -36.2 (-47.8 to -24.7) faricimab PTI：	faricimab Q8W： -25.7 (-37.4 to -14.0) faricimab PTI：

	-26.2 (-37.7 to -14.7)	-17.6 (-29.2 to -6.0)
第 104/108/112 週最佳矯正後視力平均改變量與對照組 aflibercept Q8W 組相比差異 (EDTRS 字母數, 95%信賴區間)		
ITT 族群	對照組 aflibercept Q8W 312 人 faricimab Q8W 315 人: -0.7 (-2.6 to 1.2) faricimab PTI 組 313 人: -0.7 (-2.5 to 1.2)	對照組 aflibercept Q8W 315 人 faricimab Q8W 317 人: 1.5 (-0.5 to 3.6) faricimab PTI 組 319 人: 0.7 (-1.3 to 2.7)
BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力; CNV, choroidal neovascularization, 脈絡膜血管新生; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 字母數; ITT, intention-to-treat, 意向治療; Q8W, 每八週一次; PTI, personalized treatment interval, 以個人化用藥間隔。 *探索性質, 不具統計檢定效力。		

從上述直接比較結果而言, faricimab 與 aflibercept 在治療 DME 方面, 在治療約一年時最佳矯正後視力平均改變量方面確實達到不劣性, 且在未曾接受過 anti-VEGF 治療之族群分析亦得到一致結果。然而, 目前仍無更長期之追蹤結果證實其效果是否可長期維持。

與 ranibizumab 相比, 獲得一項第二期隨機對照試驗 BOULEVARD 試驗。此試驗中 ranibizumab 劑量亦為 0.3 mg, 並非我國仿單核准劑量; 且目的為尋找最佳劑量, 並非進行優越性或不劣性比較, 在解讀時需留意。

在未曾以 anti-VEGF 治療之受試者的第 24 週 BCVA 平均改變量的部分, faricimab 6.0 mg 組為 13.9 個字, ranibizumab 0.3 mg 組為 10.3 個字, faricimab 6.0 mg 組優於 ranibizumab 0.3 mg 組 (差異: 3.6 個字 [80% CI 1.5, 5.6],  $p = 0.03$ )。

## 2. 相對安全性

YOSEMITE 和 RHINE 試驗截至第 100 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組在眼部不良事件、眼部嚴重不良事件、眼部特定不良事件 (AE of special interest)、眼內發炎、因不良事件終止治療的比例、因不良事件退出試驗、死亡的比例大致相似。Faricimab Q8W 或 PIT 組與 aflibercept 相差  $\geq 2\%$  的眼部不良事件為白內障 (16.0% 和 13.6% vs. 12.2%)、飛蚊症 (5.2% 和 2.5% vs. 2.9%)、眼內壓升高 (5.1% 和 3.3% vs. 2.6%)。

BOULEVARD 試驗顯示 faricimab 與 ranibizumab 的安全性結果大致平衡, faricimab 不良事件情形與第 III 期試驗結果相似。

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不足之處, 本報告摘述主要醫療科技組織發布之評估報告中的病人及臨床醫師意見供作參考。

### (一) wAMD

綜合 CADTH 和 PBAC 評估報告中病人和醫師團體提供之意見，wAMD 病人表示此疾病對他們的日常生活有身體、心理和社會層面上的影響，例如視力喪失會影響日常活動、對疾病惡化的憂慮、需要他人幫助並感到孤立或孤獨。多數注射 anti-VEGF 的病人表示治療可以避免視力喪失加劇，並提出存在下列問題：玻璃體內注射帶來的治療負擔、對注射的焦慮和恐懼、高自付費用、無人協助就診。多數病人偏好注射頻率更低的新療法。

## (二)DME

綜合 CADTH、PBAC 和 NICE 評估報告中病人和醫師團體提供之意見，DME 的病人通常處於工作年齡，且病人表示疾病對他們產生重大和改變生活的影響，除了視力喪失對生活的影響外，也會帶來情緒、心理和社會的影響。病人偏好侵入性較小或給藥頻率較低的治療方式，使得就醫頻率可以降低並減少對照護者的依賴，降低病人和照護者負擔。病人認為不應等他們視力惡化才可接受治療。獲得治療的可近性也是一項難題，例如居住在市中心外的病人的治療負擔可能更大（如就醫不便）。

## 五、成本效益：

- (一)加拿大 CADTH 於 111 年 8 月及 10 公告評估報告，建議收載本品治療 wAMD 及 DME 兩項適應症，基於本品的給藥成本不超過現有 anti-VEGF 收載藥物的最低成本。CADTH 認為本品有較低的給藥頻率和更好的臨床效果具有不確定性，且與比較品的 QALY 差異很小，導致本品有成本效益的結論具不確定性。
- (二)澳洲 PBAC 於 111 年 5 月公告 2 份評估報告，建議收載本品用於 wAMD 及 DMO 兩項適應症之治療，條件為本品的成本降至與 PBS 目前收載的 anti-VEGF 藥品相同。PBAC 認為若本品與比較品注射頻率及成本相近的情況下，將不會有成本節省的效果。
- (三)英國 NICE 於 111 年 6 月公告 2 份評估報告，建議給付本品用於 wAMD 及 DME 兩項適應症之治療，條件為廠商提供商業協議的情況下。NICE 認為本品與已給付之 anti-VEGF 藥物在臨床療效及成本皆相似，並建議在 NHS 的臨床實務上本品與比較品應採用相似的給藥方案，以降低給藥頻率不一致導致的出錯機會。

## 六、財務衝擊：

- (一) 建議者預估未來五年（民國 113 年至 117 年）faricimab 藥品於兩項適應症的整體使用病眼數為第一年 2,087 眼至第五年 9,690 眼，本品年度藥費約第一年 2.58 億元至第五年 15.43 億元，對健保的整體藥費財務影響約第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.02 億元，各別適應症結果分述如後：
  1. 於 wAMD（含 PCV）治療部分，使用病眼數約第一年 1,230 眼至第五年 6,377 眼，本品年度藥費約第一年 1.63 億元至第五年 11.11 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 0.08 億元至第五年節省 0.12 億元。

2. 於 DME 治療部分，使用病眼數約第一年 857 眼至第五年約 3,313 眼，本品年度藥費約第一年 0.95 億元至第五年 4.31 億元，對健保藥費財務影響約第一年增加 0.07 億元至第五年增加 0.10 億元。
- (二) 本報告認為建議者的續用率、各年使用針數及取代藥品加權藥費等參數具有不確定性。本報告在建議者估算基礎上，以健保資料庫分析結果更新目標族群推估人數及續用率，保守估計本品的注射間隔並據以推估各年施打針數。本報告認為建議者估算之財務影響為費用節省的原因，主要來自本品與取代藥品施打間隔週數的差異，導致本品藥費被延遲計算。
- (三) 本報告預估未來五年（民國 113 年至 117 年）faricimab 藥品於兩項適應症的整體使用病眼數第一年 2,145 眼至第五年 8,907 眼，本品年度藥費約第一年 2.69 億元至第五年 14.73 億元，對健保的整體藥費財務影響約第一年增加 0.09 億元至第五年增加 0.38 億元，各別適應症結果分述如後。
1. 於 wAMD（含 PCV）治療部分，使用病眼數約第一年 1,288 至第五年 5,594 眼，本品年度藥費約第一年 1.70 億元至第五年 10.04 億元，對健保藥費財務影響約第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.12 億元。
  2. 於 DME 治療部分，使用病眼數約第一年 857 眼至第五年 3,313 眼，本品年度藥費約第一年 0.98 億元至第五年 4.69 億元，對健保藥費財務影響約第一年增加 0.08 億元至第五年增加 0.25 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 112 年 10 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入給付並比照現行 anti-VEGF 之給付規定。本報告根據專家諮詢會議建議之支付價更新財務影響推估，預估本品用於治療 wAMD（含 PCV）及 DME 兩項適應症納入給付後未來五年本品整體使用病眼數約為第一年 2,145 眼至第五年 8,907 眼，年度藥費約為第一年 2.59 億元至第五年 14.22 億元，扣除取代藥品年度藥費後，對健保的藥費財務影響約為第一年增加 0.06 億元至第五年增加 0.16 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

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Vabysmo <sup>®</sup>	Eylea <sup>®</sup>	Lucentis <sup>®</sup>
主成分/含量	faricimab ; 6 mg/0.05 mL	aflibercept ; 40mg/mL	ranibizumab ; 10 mg/mL
劑型/包裝	注射劑；每瓶 0.24 mL	40 mg/mL 小瓶裝注射劑；每小瓶 0.1 mL。 40 mg/mL 注射劑；0.09 mL/預充填注射針筒。	10 mg/mL 注射劑；每小瓶 0.23 mL 或 0.3 mL。 10 mg/mL 注射溶液劑；0.165 mL/預充填注射針筒。
WHO/ATC 碼	S01LA09	S01LA05	S01LA04
主管機關許可適應症（僅摘錄與本案藥品申請相關之適應症）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(nAMD)</li> <li>• 糖尿病黃斑部水腫(DME)</li> </ul>	成人： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 適用於治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。</li> <li>• 糖尿病黃斑部水腫(DME)所導致的視力損害。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(age-related macular degeneration, AMD)。</li> <li>• 治療糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。</li> </ul>
健保給付條件	擬訂中	14.9.2. 新生血管抑制劑 ( Anti-angiogenic agents ) : Anti-VEGF 如 ranibizumab ( Lucentis )、aflibercept ( Eylea ) (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)。 (2) 糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME) 之病變。 (3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 ( polypoidal choroidal vasculopathy, PCV ) 之用藥。	

		(詳如附錄一)	
健保給付價	擬訂中	18,606 元	18,308 元
仿單建議劑量與用法	以玻璃體內注射給予 6 mg (0.05 mL)	一次在玻璃體內注射 2 mg (0.05 mL)。	一次在玻璃體內注射 0.5 mg (0.05 mL)。
療程 (依健保給付規定)	同右。	<ul style="list-style-type: none"> <li>wAMD：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。</li> <li>DME：第一次申請以 5 支為限，第二次申請 5 支，第三次申請 4 支，每眼給付以 14 支為限。</li> </ul>	
每療程花費	擬訂中	<ul style="list-style-type: none"> <li>wAMD：5 年總共 14 支，共 260,484 元。</li> <li>DME：5 年總共 14 支，共 260,484 元。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wAMD：5 年總共 14 支，共 256,312 元。</li> <li>DME：5 年總共 14 支，共 256,312 元。</li> </ul>
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：ATC 前五碼相同		✓	✓
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	wAMD：於民國 111 年 8 月公告，在 faricimab 的治療費用不超過治療 wAMD 的最低價的 anti-VEGF 給付費用的條件下，建議給付 faricimab 用於治療 wAMD。

	DME：於民國 111 年 10 月公告，在 faricimab 的治療費用不超過治療 DME 的最低價的 anti-VEGF 給付費用的條件下，建議給付 faricimab 用於治療 DME；且 faricimab 初始給付條件、續用和停用條件應與已給付治療 DME 之 anti-VEGF 的條件相似。
PBAC（澳洲）	wAMD：於民國 111 年 5 月公告，在 faricimab 的費用降至已給付治療 wAMD 之 anti-VEGF（如 aflibercept 和 ranibizumab）的費用的條件下，建議給付 faricimab 用於治療 nAMD；且給付條件比照已給付治療 wAMD 之 anti-VEGF。
	DME：於民國 111 年 5 月公告，在 faricimab 的費用降至已給付治療 DME 之 anti-VEGF（如 aflibercept 和 ranibizumab）的費用的條件下，建議給付 faricimab 用於治療 DME 造成視力障礙的病人；且給付條件比照已給付治療 DME 之 anti-VEGF。
NICE（英國）	wAMD：於民國 111 年 6 月公告，在廠商依商業協議折價的條件下，建議給付 faricimab 作為治療 wAMD 成年病人的選項；且給付條件比照已給付治療 wAMD 之 anti-VEGF。
	DME：於民國 111 年 6 月公告，在廠商依商業協議折價的條件下，建議給付 faricimab 作為治療 DME 造成視力障礙且中央視網膜厚度（CRT） $\geq 400 \mu\text{m}$ 的成年病人的選項。

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。

# 【羅視萌注射劑】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 10 月 11 日

## 前言：

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

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

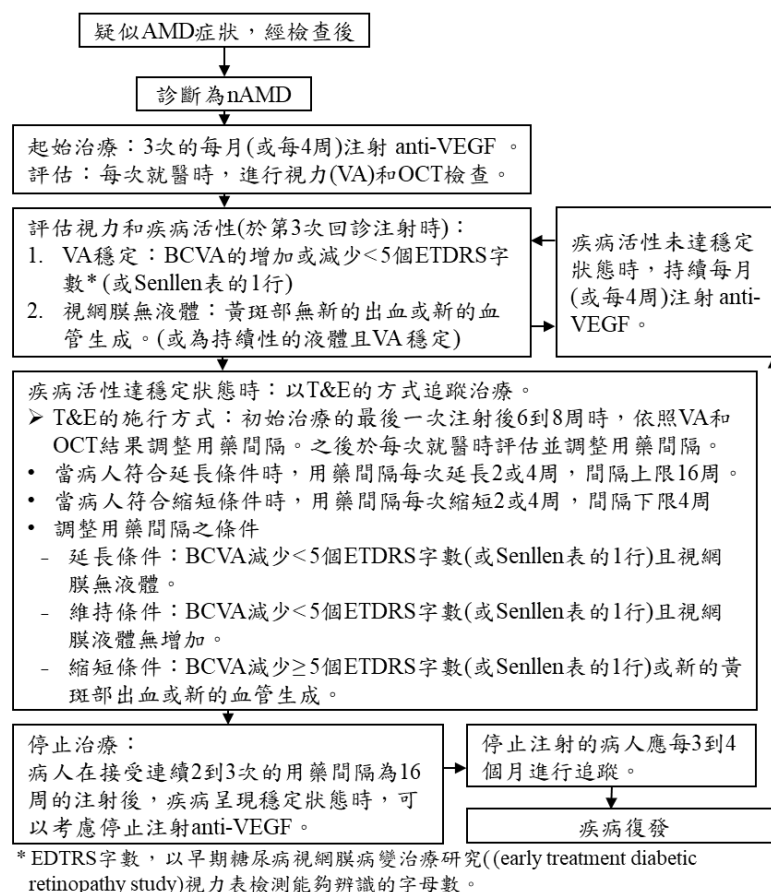
## 一、疾病治療現況

### （一）年齡相關性黃斑部退化病變與多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變

年齡相關性黃斑部退化病變（age-related macular degeneration, AMD）是一種複雜的惡化性（progressive）眼睛疾病，可能導致無法逆轉的中央視力損傷或失明，但目前對此疾病的潛在病因了解不多。AMD 病人的年齡通常在 50 歲以上，最主要的危險因子為老化和種族，其他危險因子包含抽菸、高血壓、心血管疾病、全身性抗氧化劑濃度低等。AMD 可以分為早、中和晚期，而血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變（neovascular [wet] AMD, nAMD/wAMD）屬於 AMD 疾病晚期，且 90% 的嚴重視力損傷是由 wAMD 造成。[1-3]

wAMD 的疾病特徵包含脈絡膜血管新生（choroidal neovascularization, CNV）、視網膜的感光層或視網膜色素上皮（retinal pigment epithelium, RPE）的出血性或漿液性脫離、視網膜硬性滲出物、視網膜下和 RPE 下纖維血管增生、視網膜下纖維化。在診斷 wAMD 時，應進行最佳矯正視力（best-corrected visual acuity, BCVA）、光學同調斷層掃描（optical coherence tomography, OCT）、彩色眼底鏡（color fundoscopy, CF）和螢光血管造影（fluorescein angiography, FAG）的檢查。

目前美國、英國和台灣的治療指引（共識）皆建議 wAMD 的第一線治療為玻璃體內注射血管內皮生長因子抑制劑（anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF）。anti-VEGF 治療包含起始治療與追蹤治療兩個部分，起始治療建議為每個月（每 4 週）注射一次 anti-VEGF 直到疾病穩定；追蹤治療則有三種用藥方式，包含固定療程（fixed）、需要時給藥（pro re nata, PRN）<sup>b</sup>、治療與延長用藥間隔（treat-and-extend, T&E）<sup>c</sup>，其中許多國家以 T&E 療程為主流。台灣現有發表兩份 wAMD 的專家共識，提到其治療目標為最佳化並維持視力，同時降低治療負擔。建議的起始治療皆為 3 次的每月注射，並於後評估治療反應，當視力穩定且疾病無活性時便可進入追蹤治療，否則繼續每月注射。2021 年發表的專家共識建議可使用 PRN 或 T&E 療程進行追蹤（維持）治療，2022 年發表的專家共識則提出以 T&E 療程追蹤治療<sup>d</sup>；圖一為 2022 年之台灣共識治療流程。[1-5]

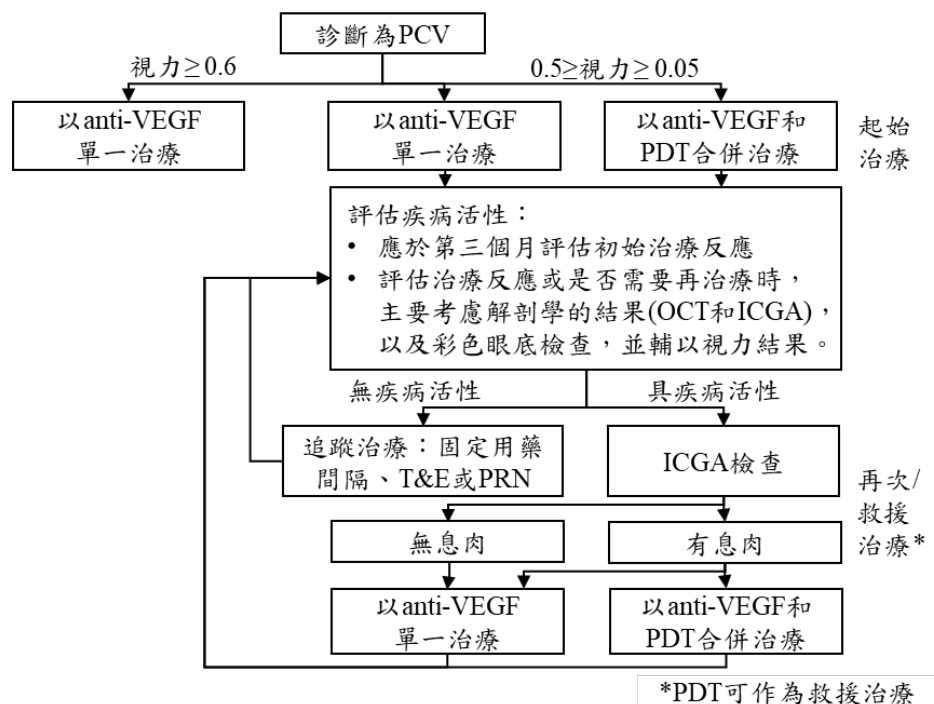


圖一 2022 年發表之 wAMD 專家共識[3]

### 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)

- <sup>b</sup> PRN 療程為建議每個月追蹤並評估疾病活性，當視力降低或疾病具活性時進行注射。
- <sup>c</sup> T&E 療程為起始治療後和每次追蹤治療，根據眼睛的功能性和解剖學結果調整用藥間隔。
- <sup>d</sup> 此台灣治療共識與說明以 aflibercept 治療 nAMD 的英國指引提到，以 PRN 療程治療病人時，視力結果通常較不理想，可能因缺乏頻繁追蹤、嚴格的再治療標準等；且臨床實際使用此方案時，可能出現治療延後或不足、缺乏順從性。此外 PRN 方案需要病人每月回診，而增加醫療量能的負擔。病人也會因為擔心檢查結果不好和擔心疾病可能復發而容易感到焦慮。[3, 4]

常被歸類為 wAMD 的亞型，在非裔、亞裔族群中較常見，發病的年紀較早且多為男性。PCV 的疾病特徵為有橙色的息肉樣病變 (orange polypoid lesions)，通常位於視神經盤周圍，也可能出現在黃斑部，疾病表現包含出血性的視網膜色素上皮脫離 (pigment epithelial detachment, PED)、脂質滲出、視網膜下積液。靛氰綠血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 檢查是診斷 PCV 的標準方法。PCV 的治療方法包含光凝固雷射 (laser photocoagulation)、光動力療法 (photodynamic therapy, PDT)、玻璃體內注射 anti-VEGF 或類固醇。台灣於 2020 年發表 PCV 診療的專家共識，其中提到 PCV 的治療目標為達到最佳的視力結果和減低治療負擔，anti-VEGF 為第一線用藥，建議的治療流程簡介於圖二。[1,6]

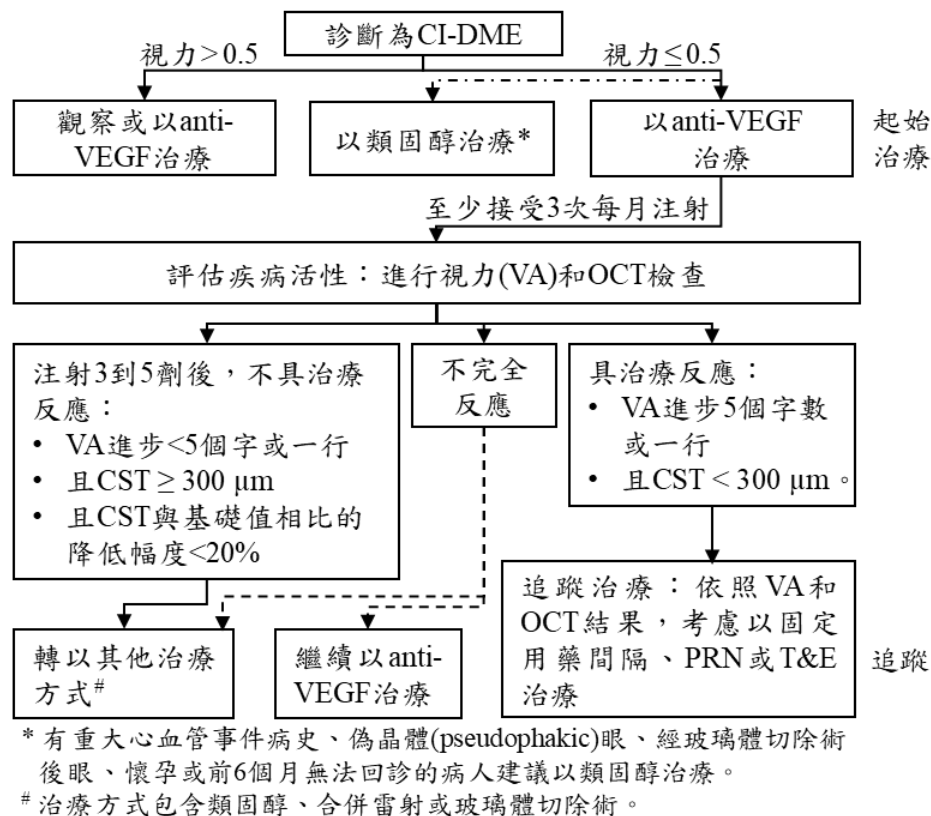


圖二 2020 年台灣發表之 PCV 專家共識[6]

## (二) 糖尿病黃斑部水腫

糖尿病視網膜病變是第一型和第二型糖尿病常見的共病症，是全世界工作年齡成人的視力受損的主要原因。糖尿病視網膜病變的疾病發展最主要與糖尿病的病程長短有關，而可以改變疾病發展的關鍵風險因子為血糖和血壓控制。糖尿病黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病視網膜病變的常見併發症，也是造成糖尿病病人視力損失最常見的原因。病人的糖化血色素 (HbA<sub>1c</sub>) 升高也會使得 DME 的風險增加。當疾病導致黃斑部的中央視網膜厚度 (central retinal thickness [CRT] 或 central subfield thickness [CST]) 增加時，稱為 center-involved DME (CI-DME)，且損失視力的風險較高。現行的指引建議 CI-DME 的第一線治療方式為玻璃體內注射 anti-VEGF，且目前的證據顯示有視力喪失的 CI-DME

病人注射 anti-VEGF 較有幫助。台灣於 2020 年發表 DME 治療的專家共識，其提到治療目的為達到最佳視力、改善水腫並降低治療負擔，建議的治療流程簡介於圖三。治療共識建議 CI-DME 的首選治療藥物 anti-VEGF，但在有重大心血管事件病史、偽晶體 (pseudophakic\_\_，即裝置人工水晶體) 眼、經玻璃體切除術後眼、懷孕或前 6 個月無法回診的病人建議以類固醇治療。文中同時提到，參與共識會議的專家對於追縱治療的方式有不同的偏好，6 位 (55%) 偏好 PRN 療程、4 位 (36%) 偏好 T&E 療程和 1 位 (9%) 為其他。[7-9]



圖三 2020 年台灣發表之 DME 專家共識[8]

彙整上述治療共識或建議中提到目前用來治療 wAMD 的 anti-VEGF 共有：ranibizumab、aflibercept、brolucizumab 和 faricimab，以及仿單外使用 bevacizumab；用來治療 DME 的 anti-VEGF 共有：ranibizumab、aflibercept、仿單外使用 bevacizumab、faricimab。治療共識或建議並無說明如何選擇不同之 anti-VEGF，而主要著重在說明不同療程的差異及進行的方式。此外，在台灣對 PCV 之專家共識中有提及尚未上市之 conbercept，而美國眼科醫學會 (American Academy of Ophthalmology) 指引則另有提到 abicipar 與 ranibizumab 眼內植體 (implant)<sup>°</sup> 等尚未獲我國藥品上市許可之成分或製劑；其中 ranibizumab implant 已獲美國食品

<sup>°</sup> Ranibizumab port delivery system.

藥物管理局藥品許可證。[1-9]

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一) 本案藥品簡介

Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>，以下簡稱本案藥品)是一種人化、雙專一性的免疫球蛋白 G1 抗體，此抗體經由中和血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang-2) 和血管內皮生長因子 A (VEGF-A)，來抑制兩種不同的途徑以產生作用。Ang-2 藉由促進內皮不穩定、周細胞流失和病理性血管新生，以及促使血管對 VEGF-A 的活性更敏感，造成血管不穩定，進而加劇血管滲漏和發炎；且 Ang-2 與 VEGF-A 會協同增加血管的通透性並刺激血管新生。本案藥品藉由抑制 Ang-2 和 VEGF-A，來降低血管的通透性和發炎、抑制病理性血管新生和恢復血管穩定性。

本案藥品於衛生福利部取得核准適應症為「血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(nAMD)」和「糖尿病黃斑部水腫(DME)」。此次羅氏大藥廠股份有限公司(以下簡稱建議者)提出的建議給付適應症為比照現行健保給付規定「14.9.2.新生血管抑制劑(Anti-angiogenic agents)」中的3項適應症，分別為「50歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)」；「糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)之病變」；「多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)之用藥」。建議者建議給付規定詳如附錄一。

### (二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)網站[10]，查詢到本案藥品 faricimab 的 ATC 分類碼為 S01LA09，而前5碼 S01LA 屬於新生血管抑制劑類別(antineovascularisation agents)。ATC 前5碼同屬 S01LA 尚有8種成分，分別為 verteporfin、anecortave、pegaptanib、ranibizumab、aflibercept、brolucizumab、abicipar pegol、bevacizumab。其中 aflibercept、ranibizumab、brolucizumab、verteporfin 和 bevacizumab 為我國許可之藥品。

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[11]，以「黃斑部」為適應症關鍵字，註銷狀態限定為「未註銷」進行搜尋，共搜得5種成分，分別為 aflibercept、ranibizumab、brolucizumab、dexamethasone intravitreal implant 和 verteporfin，另查得 ranibizumab 具生物相似藥。



衛生福利部中央健康保險署公告「全民健康保險藥品給付規定」[12]，以「黃斑部」為關鍵字查詢用於 wAMD、DME 和 PCV 適應症之眼科製劑，共查得 5 種成分，分別為 aflibercept、ranibizumab、dexamethasone intravitreal implant 和 verteporfin。

綜合前於「疾病治療現況」所作之摘述，wAMD 之第一線治療藥物為 anti-VEGF、PCV 之第一線治療藥物為 anti-VEGF (可選擇性輔以光動力療法)、DME 之第一線治療首選藥物主要也為 anti-VEGF，治療反應不佳者才更換其他機轉之藥品。故本報告針對 anti-VEGF 類藥品於我國取得情形的查詢結果，彙整出與本案之 3 項適應症皆具有相近治療地位之藥品，並將藥品資訊及相關給付規定內容彙整於表三。

表三 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*	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
S01LA09 faricimab (本案藥品)	血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(nAMD)。	注射劑	120 mg/mL	建議收載中
S01LA04 ranibizumab	成人： <ul style="list-style-type: none"> <li>治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。</li> <li>治療糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)所導致的視力損害。</li> </ul>	注射劑、注射液	10 mg/mL	(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)。 (2) 糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)之病變。 (3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變。 (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
S01LA05 aflibercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>適用於治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。</li> <li>糖尿病黃斑部水腫(DME)所導致的視力損害。</li> </ul>	注射劑	40 mg/mL	(5) 病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害。 (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。

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
				(詳如附錄一)
S01LA06 brolicizumab	1. 治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。 2. 糖尿病黃斑部水腫 (Diabetic macular oedema, DME) 所導致的視力損害。	注射 液劑	120 mg/mL	健保未收載
*僅摘錄與本案相關許可適應症者。				

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	wAMD：於 2022 年 8 月公告。 DME：於 2022 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	wAMD：於 2022 年 5 月公告。 DME：於 2022 年 5 月公告。
NICE (英國)	wAMD：於 2022 年 6 月公告。 DME：於 2022 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： wAMD：於 2022 年 12 月公告。 DME：於 2022 年 11 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 1 月 31 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)

於 2023 年 2 月 1 日，在 CADTH 之公開網頁，鍵入關鍵字 faricimab，查獲二份評估報告[13, 14]與本案有關，依不同適應症 wAMD 和 DME 分別摘述如下。

### 1. wAMD[13]

#### (1) 給付建議

CADTH 於 2022 年 8 月公告，加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議給付 faricimab 用於治療 wAMD，但須符合下列條件：

- A. 病人應由具有治療 wAMD 經驗的眼科醫師進行治療。
- B. Faricimab 的治療費用應協商至不超過治療 wAMD 的最低價的 anti-VEGF 的給付費用。
- C. 因 Hoffmann-La Roche Canada (以下簡稱加拿大廠商) 與 CADTH 估計的財務影響存在差異，必須解決此差異帶來對財務影響的不確定性，以確保採用的可行性。

#### (2) 建議理由

- A. 二項隨機、雙盲、活性藥品對照的第三期試驗 (TENAYA 和 LUCERNE 試驗) 的證據顯示在未曾治療過的 wAMD 中，faricimab 的 BCVA 改變量不劣於 (noninferior) aflibercept。
- B. wAMD 病人需要注射次數較低的新療法。雖然 faricimab 的最長用藥間隔為 16 週且試驗中多數的受試者有達到最長用藥間隔，但證據不足以支持 faricimab 與其他藥品相比的注射次數較少。
- C. 證據不足以支持 faricimab 的療效和注射頻率優於其他已給付治療 wAMD 之藥品，因此 faricimab 的價格不應高於已給付藥品的最低價，以確保不會對財務造成影響。Faricimab 的價格必須降到低於給付藥品中成本最低者，才可能降低公共藥品計畫 (public drug plans) 的成本。

#### (3) 參考品

臨床專家表示因為在試驗開始執行時 aflibercept 是最常開立處方之藥物，故最合適的 anti-VEGF 參考品為 aflibercept。

#### (4) 臨床證據及評議

- A. Faricimab 用於未曾治療過的 wAMD 的證據來自 TENAYA 和 LUCERNE

試驗。Faricimab 用於曾治療過的 wAMD 病人的證據來自一項第 II 期隨機對照試驗 (AVENUE 試驗)。

- B. 整體來說 TENAYA 和 LUCERNE 試驗設計執行良好，在方法上並無需留意之處。儘管 LUCERNE 試驗兩組受試者在基礎期時距離診斷為 wAMD 之時間長度、有發生脈絡膜血管新生病灶的病人比例有所差異，但 CEDC 認為應不致使結果偏向 faricimab。主要療效指標之不劣性邊界為 4 個 ETDRS<sup>f</sup> 字母亦有所本，且治療意向族群 (intention-to-treat, ITT) 與敏感度分析結果一致。然而，在次要指標與次族群分析並未考慮並控制多重檢定，故其結果僅可視為探索性 (exploratory) 分析。
- C. 在外推性方面，首先，CEDC 認為由於試驗是針對未曾接受過治療之病人，故是否可應用至已接受過治療之病人仍不清楚。其次， aflibercept 組在維持期是採取固定治療間隔，與臨床上常用之 T&E 不同。此外，faricimab 判定延長注射之間隔之方式較臨床實務上嚴格，雖然可提升內部效度。
- D. 臨床專家認為儘管不劣性試驗結果已可證實，但仍期待至少有 2 至 3 年之臨床資料來評估 faricimab 療效是否可維持。
- E. CDEC 認為雖然 TENAYA 和 LUCERNE 的結果顯示 faricimab 不劣於 aflibercept，但缺乏與其他藥品比較的直接證據。第 II 期的 STAIRWAY 和 AVENUE 試驗雖提供 faricimab 和 ranibizumab 的直接比較證據，但由於研究設計和分析的限制 (第 II 期臨床試驗，未能提供有統計效力之優越性與否證據)，CDEC 無法以此對與其他 anti-VEGF 藥品比較之相對療效做出結論。
- F. CDEC 另參考一項加拿大廠商提供之 faricimab 與其他 anti-VEGF<sup>g</sup> 用於治療 wAMD (涵蓋曾接受與未曾接受治療之病人) 間接比較的網絡統合分析，但鑒於此研究的限制 (包含基礎特性和研究的異質性相當高、預後因子資訊的可用性不一、且 faricimab 與其他比較品的連結弱等)，CDEC 無法以此對與其他 anti-VEGF 藥品之相對療效、不良反應、停止治療等做出結論。

##### (5) 其他考量

- A. 用於治療 wAMD 的 anti-VEGF 生物相似藥可能於未來上市，雖然於評估當下不知道生物相似藥相較於 faricimab 的相對療效和成本效益為何，CDEC 認為 faricimab 的成本效益可能比生物相似藥來的低。
- B. 臨床專家和醫師團體認為未獲滿足的治療需求為，可以持續更久和降低治療頻率的療法。
- C. 臨床專家認為本品可用於未曾治療過的病人和對其他 anti-VEGF 反應不

<sup>f</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 所使用之測量工具，以字母數表示視力程度；字母數愈多表示視力愈佳。

<sup>g</sup> 包含 bevacizumab、aflibercept、ranibizumab、brolucizumab 不同給藥間隔與不同模式。

佳而需要改變治療的病人。CDEC 認為，雖然 faricimab 用於曾治療過病人的證據有限，曾治療過的病人可能因治療失敗或為求方便性轉而使用 faricimab。

## 2. DME [14]

### (1) 給付建議

CADTH 於 2022 年 10 月公告，CDEC 建議給付 faricimab 用於治療 DME，但須符合下列條件。

- A. Faricimab 的初始給付條件、續用和停用條件應與其他給付治療 DME 的 anti-VEGF 的條件相似。
- B. 處方條件：病人應由具有治療 DME 經驗的眼科醫生進行治療。
- C. 價格：Faricimab 的治療費用應協商至不超過用於治療 DME 的 anti-VEGF 中，成本最低的給付費用。

### (2) 建議理由

- A. 二項隨機、雙盲、活性藥品對照的第三期試驗 (YOSEMITE 和 RHINE 試驗) 的證據表示，以每 8 週或以個人化用藥間隔 (personalized treatment interval, PTI)<sup>h</sup> 療程使用 faricimab 治療 DME 病人時，其於 48 週、52 週、56 週之 BCVA 改變量皆不劣於每 8 週使用 aflibercept。
- B. DME 病人表示雖然現有治療已可基本滿足需求，但仍期待需要有安全、有效且注射次數更少的新療法。Faricimab 最長的用藥間隔為 16 週；二項試驗的 PTI 療程用藥的病人中，在 96 週時，78% 的用藥間隔達 12 週或 16 週，62% 達 16 週之間隔。
- C. 根據對健康經濟證據的評估，依照加拿大廠商 (與前述 wAMD 案相同) 提交的價格，faricimab 對健康照護系統不具有良好的價值。基於注射頻率和相對療效資料的不確定性，CDEC 認為沒有足夠的證據來支持 faricimab 的費用比其他 anti-VEGF 高。
- D. 根據提交的價格，faricimab 可能降低公共藥物計畫的成本。然而，實際上對預算的影響程度為何仍不確定，因為此將取決於治療頻率和取代了那些 anti-VEGF。

### (3) 參考品

<sup>h</sup> PTI 療程為 YOSEMITE 和 RHINE 試驗計劃書定義的 T&E 療程的執行方式和增減用藥間隔的標準，與一般進行的 T&E 療程略有差異，主要以 CST 的結果增減用藥間隔，BCVA 結果的重要性較低，詳細的執行方式列於附錄二。

Aflibercept 是合適的主要參考品，其他參考品包含 ranibizumab 和 bevacizumab。臨床專家認為 faricimab 與其他 anti-VEGF 具有相似的治療地位，可用在第一線或後線的治療。

#### (4) 臨床證據及評議

- A. 主要參考的直接比較證據為 YOSEMITE 和 RHINE 試驗，CDEC 認同兩項試驗結果支持 faricimab 不劣於 aflibercept；但仍缺乏與其他藥品的直接比較證據。
- B. CDEC 認為兩項臨床試驗設計、方法並無可慮之處；ITT 族群、依計畫書分析族群 (per-protocol) 有一致之不劣性結果。臨床專家亦認為不劣性邊界為 ETDRS 4 個字母是適當的。然而，在次要指標與次族群分析並未考慮並控制多重檢定，故其結果僅可視為探索性 (exploratory) 分析。
- C. 兩項試驗皆納入曾接受治療與未接受治療之病人進行研究；但試驗排除 HbA1c 超過 10% 之病人，而此部分病人實務上仍會接受治療，導致此類病人治療效益仍不清楚。此外，試驗每個月都會測量治療後視力與視網膜狀況，但實務上維持期只會在回診接受治療時才測量視力與視網膜狀況。
- D. 整體來說，仍有待長期安全性追蹤結果；以及仍缺少與 ranibizumab 或 bevacizumab 之直接比較結果。
- E. CDEC 也參考了加拿大廠商提交的網絡統合分析，此研究比較 aflibercept 和其他治療<sup>i</sup>用於 DME 的相對療效和注射頻率。但此研究因受限於研究限制 (研究的臨床和方法上的異質性高、糖尿病黃斑部缺血和全身性共病的資訊可得性不一，且 faricimab 與其他比較品的連結弱)，而無法以此研究結果做出 faricimab 與其他治療之間關於療效、不良事件，或停止治療之結論。
- F. CDEC 指出醫師和病人都重視注射的頻率，且注射頻率對不良事件的頻率、生活品質和治療負擔皆有影響。基於 faricimab 與其他藥品相比的直接和間接證據，CDEC 不確定注射頻率降低的幅度和其臨床顯著性。此外在 YOSEMITE 和 RHINE 試驗中，aflibercept 是以固定用藥間隔方式治療，而非臨床常用的 T&E，因此限制了研究的外推性。

#### (5) 其他考量

- A. 加拿大衛生部近期同意 ranibizumab 的生物相似藥上市許可，雖然於評估當下不知道生物相似藥相較於 faricimab 的相對療效和成本效益為何，CDEC 認為 faricimab 的成本效益可能比生物相似藥來的低。
- B. 因為本品是第一個在用法方面許可用藥間隔達 16 週的 anti-VEGF 藥品，臨床專家認為當給付 faricimab 後，治療方式可能會轉變。

<sup>i</sup> Rabibizumab, aflibercept, bevacizuamab, dexamethasone 眼內植體、雷射治療。

- C. 臨床專家表示可依臨床試驗入標準設定開始治療之標準，但不建議以 HbA1c 作為起始治療標準。此外，臨床專家認為 faricimab 在臨床上並不會設定在其他治療失敗後做為第二線治療，而較可能是作為第一線治療。
- D. 關於停止治療之標準，臨床專家認為當大範圍視網膜萎縮（extensive retinal atrophy [ischemia]）且／或視網膜黃斑部纖維化時即應停止治療。

## (二) PBAC（澳洲）

於 2023 年 2 月 1 日，在 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字 faricimab，查獲二份評估報告[15, 16]與本案有關，依不同適應症 wAMD 和 DME 分別摘述如下。

### 1. wAMD [15]

#### (1) 給付建議

於 2022 年 5 月公告，建議給付 faricimab 用於治療 wAMD，建議給付條件如下：

- A. 由 wAMD 引起的視網膜中央凹下脈絡膜血管新生（subfoveal CNV）。
- B. 必須由眼科醫師治療。
- C. 必須以 OCT 或 FAG 檢查來診斷。
- D. 必須是藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）唯一給付於此適應症的治療。
- E. 每隻眼睛的初次申請需經過審核。
- F. 初次申請和後續再申請時，處方最大數量為 1 支，可重複調劑 2 次。

#### (2) 建議理由

主要建議理由為，當 faricimab 的費用降低至已給付治療 wAMD 的 anti-VEGF（如 aflibercept 和 ranibizumab）的費用時，即以成本最小化（cost-minimised）計算時，其成本效益為可接受。

#### (3) 參考品

Aflibercept 是合適的主要參考品。Aflibercept 是最常用的 anti-VEGF，也是最可能被 faricimab 取代的藥品。PBAC 認為 aflibercept 作為主要參考品可以代表 aflibercept 或 ranibizumab，因為此二藥品也是基於不劣性結果且以 1：1 注射的定價方式納入給付。PBAC 於 2022 年 3 月有評估以植入端口輸送系統（port delivery system）給予 ranibizumab 治療 wAMD，該廠商宣稱 ranibizumab 植體是使用於特定需求之 wAMD 病人（niche subset of patients）；PBAC 認為此治療也為潛在參考品。

#### (4) 臨床證據及評議

- A. 參考的臨床證據為 TENAYA 和 LUCERNE 試驗。
- B. PBAC 認為試驗的病人群、治療方式、追蹤頻率和曾治療過的病人比例皆與申請 PBS 給付的族群不同，但這些差異不太可能實質影響到研究結果對於給付族群的適用性。
- C. PBAC 在 2019 年 11 月討論 brolocizumab 時已接受不劣性邊界為 EDTRS 4 個字母，故 PBAC 認為試驗結果表明 faricimab 的療效不劣於 aflibercept。
- D. 在兩項試驗中，aflibercept 的嚴重（serious）不良事件發生率在數值（numerically）上高於 faricimab，但兩者不良事件的發生率相似。臨床實務中，anti-VEGF 不良事件與注射的頻率有關。PBAC 認同 faricimab 的不良事件風險低，與 aflibercept 和 ranibizumab 相似，也與已知的 anti-VEGF 不良事件特性一致。PBAC 認為主張安全性的不劣性是合理的。
- E. 澳洲廠商 Roche Products Pty Limited 主張 faricimab 在維持相似療效同時，可延長用藥間隔（最長 16 週）並降低注射頻率，因此有可能減輕 wAMD 病人的治療負擔。但由於缺乏 faricimab 與以 T&E 療程注射 aflibercept 或 ranibizumab 進行比較的臨床證據，故此主張具不確定性。

#### (5) 其他考量

PBAC 支持以 2 年期來進行成本最小化分析，並認為具相同療效的劑量分別為：第一年的 faricimab 為每年 7.2 劑、aflibercept 為 7.69 劑；第二年的 faricimab 為每年 4.3 劑、aflibercept 為 6.31 劑。Faricimab 的注射頻率是利用 TENAYA 和 LUCERNE 試驗的結果計算，aflibercept 則來自 PBS 給付資訊。

由於 brolocizumab 於 PBS 給付於 wAMD 導致之 CNV 是位於第二線，PBAC 建議需修改其給付規定，將 faricimab 加入至先前治療中，與 ranibizumab、aflibercept 並列。

## 2. DME [16]

### (1) 給付建議

PBAC 於 2022 年 5 月公告，建議給付 faricimab 用於治療 DME 造成視力障礙的病人。建議給付條件如下：

- A. 病人必須是因 DME 造成的視力障礙。
- B. 病人需治療的眼睛的 BCVA 必須介於 78 至 39 個 ETDRS 字數（相當於 Snellen 表的 0.625 至 0.125）之間。
- C. 必須由眼科醫師進行治療。



- D. 必須以 OCT 或 FAG 檢查來診斷。
- E. 必須是單一治療，或與光凝固雷射（photocoagulation）合併治療。
- F. 必須是 PBS 唯一給付於此適應症的治療。
- G. 每隻眼睛的初次申請需經過審核。
- H. 初次申請和後續申請時，處方最大數量為 1 支，可重複調劑 5 次。

## (2) 建議理由

主要建議理由為，當 faricimab 的治療費用降低至已給付治療 DME 的 anti-VEGF（如 aflibercept 和 ranibizumab）的費用時，其成本效益為可接受。

## (3) 參考品

Aflibercept 是合適的主要參考品。Aflibercept 是最常用於治療 DME 的 anti-VEGF，也是最可能被 faricimab 取代的藥品。PBAC 認為 aflibercept 作為主要參考品可以代表 aflibercept 或 ranibizumab，因為此二藥品是基於不劣性結果且以 1：1 注射的定價方式納入給付。

## (4) 臨床證據及評議

- A. 參考的臨床證據為 RHINE 和 YOSEMITE 試驗。
- B. PBAC 認為試驗的病人群納入條件、療程、追蹤頻率和曾治療過的病人比例皆與申請給付的族群不同，但這些差異不太可能實質影響到將研究結果用於給付族群的適用性。
- C. PBAC 認為試驗結果說明 faricimab 的療效不劣於 aflibercept。主要療效指標 BCVA 之不劣性邊界 ETDRS 4 個字母已在先前 brolocizumab 討論案中獲得認可，而前述試驗結果亦未超過此不劣性邊界。
- D. PBAC 指出，相較於 aflibercept，每 8 週固定注射 faricimab 的不良事件和嚴重不良事件的發生率和事件總數較高；每 8 週固定注射、以 PTI 療程注射 faricimab 發生特定不良事件（AE of special interest<sup>j</sup>）的比例在數值上較高。上述結果說明 faricimab 的安全性可能比 aflibercept 差。然而以 PTI 療程注射 faricimab 的不良事件發生率則在數值上與每 8 週注射 aflibercept 相似。在臨床實務中，anti-VEGF 的不良事件與注射頻率有關。
- E. PBAC 認同 faricimab 的不良事件風險低，與 aflibercept 和 ranibizumab 相似，也與已知的 anti-VEGF 不良事件特性一致。PBAC 指出 faricimab 治療後發生風險較高之不良事件包含結膜出血、眼睛刺激、眼睛搔癢、眼部充血等，皆為輕度不良事件。總結來說，PBAC 認為主張安全性的不劣性

<sup>j</sup> 特定眼部不良事件包含導致視力喪失 30 個字以上且持續 1 小時以上之事件、與嚴重 IOI 相關事件、需要手術和醫療介入以預防永久喪失視力之事件。

是合理的。

- F. 澳洲廠商主張 faricimab 在維持相似療效同時，可延長用藥間隔（最長 16 週）並降低注射頻率，因此有可能減輕 DME 病人的治療負擔。外部評估（evaluation）認為 PTI 療程如果做為 T&E 療程的一部份，臨床實際注射 anti-VEGF 的頻率可能與 PTI 療程相似，所以不確定給付 faricimab 是否能降低病人的負擔。此外，亦缺乏以 PTI 療程給予 faricimab，與以 PTI 療程注射 aflibercept 或 ranibizumab 進行比較的臨床證據。總結來說，PBAC 並未對 faricimab 不固定給藥方式與 aflibercept 或 ranibizumab 之間差異性做出結論。

### (5) 其他考量

PBAC 支持以 2 年期來進行成本最小化分析，並認為具相同療效的劑量分別為：第一年的 faricimab 為每年 8.23 劑、aflibercept 為 6.38 劑；第二年的 faricimab 為每年 4.68 劑、aflibercept 為 5.27 劑。Faricimab 的注射頻率是利用 RHINE 和 YOSEMITE 試驗的結果計算，aflibercept 則來自 PBS 給付資訊。

### (三) NICE（英國）

於 2023 年 2 月 1 日，在 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字 faricimab，查獲二份評估報告[17, 18]與本案有關，依不同適應症 wAMD 和 DME 分別摘述如下。

#### 1. wAMD [17]

##### (1) 給付建議

- A. NICE 於 2022 年 6 月公告，建議給付 faricimab 作為治療 wAMD 成年病人的選項，且須符合下列條件：
- 眼睛的 BCVA 介於 0.5 至 0.0625 之間；
  - 視網膜的中央凹（central fovea）無永久性的結構損傷；
  - 病灶的最大線性大小在 12 個視神經盤面積以下；
  - 最近有疾病惡化的跡象（例如 FA 檢查顯示有血管新生或最近視力有變化）；
  - 廠商依照商業協議提供本品。
- B. 當病人及其醫師考慮選擇合適治療的藥物，包含 aflibercept、ranibizumab、faricimab 時，應在考慮管理成本、劑量、每劑價格和商業協議下，選擇最便宜的治療方法。
- C. 當治療有持續合適的反應時，才可續用 faricimab。停止治療標準包括視力

持續惡化和視網膜在解剖學上改變。

## (2) 建議理由

- A. 目前 NICE 已建議 aflibercept 和 ranibizumab 用於治療 wAMD，而 faricimab 是另一個治療方式相似的選項。
- B. 臨床試驗表明 faricimab 和 aflibercept 的療效相同，faricimab 與 ranibizumab 的間接比較也說明兩者的臨床療效相似。
- C. Faricimab 的成本和整體健康利益與 aflibercept 或 ranibizumab 相似。因此，當 faricimab 治療 wAMD 目標族群與 aflibercept 和 ranibizumab 相同時，建議給付之。

## (3) 參考品

委員會認為合適的參考品為 aflibercept 和 ranibizumab，因兩者在臨床上皆會使用。

## (4) 臨床證據及評議

- A. 參考的臨床證據為 TENAYA 和 LUCERNE 試驗，間接比較證據為英國廠商 Roche 公司（以下簡稱英國廠商）提交的網絡統合分析。
- B. 二項試驗的證據顯示 faricimab 和 aflibercept 的療效和不良事件相似。但因僅有 112 週的試驗數據，不確定以 faricimab 治療兩年後需要的注射支數（頻率）為何。
- C. 實證資料審查小組（evidence review group）認為網絡統合分析顯示 faricimab 和 ranibizumab 的療效和不良事件相似；且臨床意見認為二藥品相似。故委員會認為有足夠證據說明 faricimab 和 ranibizumab 的臨床療效相似。

## (5) 其他考量

英國廠商假設 faricimab 需要的注射次數和疾病評估次數較低，委員會認為在臨床實務中，faricimab 可能與 aflibercept 和 ranibizumab 使用相同的療程，因為要減少臨床實務上給藥的不一致性和忙中犯錯的機會。綜合上述考量，在缺少長期臨床資料下，委員會認為三項成分藥品在起始治療後，應會有相同的注射支數。

## 2. DME [18]

### (1) 給付建議

- A. NICE 於 2022 年 6 月公告，建議給付 faricimab 作為治療 DME 造成視力障礙的成年病人的選項，且須符合下列條件：
- 在開始治療時，病眼的 CRT  $\geq 400 \mu\text{m}$ 。
  - 廠商照商業協議提供本品。
- B. 當病人及其醫師考慮 faricimab 為合適治療的藥物（包含 aflibercept 和 ranibizumab）之一時，在考慮管理成本、劑量、每劑價格和商業協議下，選擇最便宜的治療方法。

### (2) 建議理由

- A. NICE 已建議給付 aflibercept 和 ranibizumab 用於治療 CRT  $\geq 400 \mu\text{m}$  的 DME，faricimab 是另一個治療方式相似的選項。
- B. 臨床試驗表明 faricimab 和 aflibercept 的療效相同，faricimab 與 ranibizumab 的間接比較也說明兩者的臨床療效相似。
- C. Faricimab 的成本和整體健康利益與 aflibercept 或 ranibizumab 相似。因此，當 faricimab 治療 DME 目標族群與 aflibercept 和 ranibizumab 相同時，建議給付之。

### (3) 參考品

ERG 與委員會皆認為合適的參考品為 aflibercept 和 ranibizumab<sup>k</sup>，因為 DME 的第一線治療為 anti-VEGF。其他類固醇的眼後段植入劑則是給付做為對非類固醇治療無反應之後線治療，故不適合做為比較品。

### (4) 臨床證據及評議

- A. 參考的臨床證據為 YOSEMITE 和 RHINE 試驗，間接比較證據為英國廠商 Roche 公司提交的網絡統合分析。
- B. 兩項試驗的證據顯示以 PTI 方式給予 faricimab 和每 8 週給予一次 aflibercept 在 1 年期之療效和不良事件相似。而需破壞隨機分配，針對 CRT  $\geq 400 \mu\text{m}$  的次族群分析結果具不確定性。因試驗追蹤最長僅有 100 週的數據，不確定以 faricimab 治療兩年後的注射情形為何。委員會最終視認為兩者間療效是相似的。
- C. 網絡統合分析也需破壞隨機分配，以得到 CRT  $\geq 400 \mu\text{m}$  的次族群數據來進行間接比較，故其結果具不確定性。ERG 認為因為使用的分析方法不

<sup>k</sup> 臨床專家則表示臨床實務上有 80% 至 90% 病人使用 aflibercept，因 aflibercept 可能較 ranibizumab 有效。

適合和劑量不正確<sup>1</sup>，使得分析結果較不可靠，而臨床意見認為兩者療效相似。此外，網絡統合分析表明 faricimab 和 aflibercept、ranibizumab 的眼睛不良事件情形相似。綜合上述證據，委員會最終認為有足夠證據說明 faricimab 和 ranibizumab 的臨床療效相似。

#### (5) 其他考量

英國廠商假設 faricimab 需要的注射次數和疾病評估次數較低，但臨床專家說明在臨床實務中，faricimab 可能與 aflibercept 和 ranibizumab 使用相同的療程，因為要降低臨床實務上給藥的不一致性和忙中犯錯的機會。綜合上述考量，在缺少長期臨床資料下，委員會認為三項成分藥品在起始治療後，應會有相同的注射支數。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：

於 2023 年 2 月 1 日，在 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字 faricimab，查獲二份評估報告[19, 20]與本案有關，依不同適應症 wAMD 和 DME 分別摘述如下。

##### (1) wAMD [19]

###### A. 給付建議

SMC 於 2022 年 12 月公告，建議給付 faricimab 用於治療 wAMD 成年病人，且僅適用在病人用藥可近性方案（Patient Access Schemes, PAS）改善了治療的成本效果下。

###### B. 建議理由

Faricimab 為此適應症提供另一個抗血管新生類藥物的治療選項。此藥品是經由簡略提交（abbreviated submission）進行評估，無進一步提供療效或經濟評估的資訊。

##### (2) DME [20]

###### A. 給付建議

SMC 於 2022 年 11 月公告，建議給付 faricimab 用於治療 DME 造成視力障礙的成年病人，且病人的 BCVA 在 75 個 ETDRS 字數以下。此建議僅適用在病

<sup>1</sup> 主要為統合迴歸（meta-regression）中納入控制之變項設定方式與 ranibizumab 之劑量選擇。

人用藥可近性方案改善了治療的成本效果下。

## B. 建議理由

二項第 III 期研究說明以 faricimab 治療一年時的 BCVA 改變量不劣於 aflibercept。

## C. 參考品

參考品為 aflibercept 和 ranibizumab。

## D. 臨床證據及評議

- a. 參考的臨床證據為 YOSEMITE 和 RHINE 試驗，間接比較證據為廠商提交的網絡統合分析。
  - b. 兩項試驗的結果顯示，以每 8 週或以 PTI 療程注射 faricimab，其第一年的 BCVA 改變量皆不劣於 aflibercept，且大致上治療效果有持續到第二年。第一年以 PTI 療程治療的病人中，兩試驗分別有 51% 與 53% 的用藥間隔達到 16 週，第二年則分別有 60% 與 64% 達到 16 週。
  - c. 兩試驗之限制與相關議題如下：
    - I. 以每 8 週注射 aflibercept 治療一年後，可以用 T&E 療程延長用藥間隔，但試驗計畫書中不允許此做法，故試驗中第一年之後 aflibercept 用藥方式可能無法反映臨床實際情形。
    - II. 此二試驗不是設計來直接比較 faricimab 和 aflibercept 的持續性。
    - III. 二試驗缺乏兩年後的長期證據，但開放式作業的延伸研究正進行中，預計於 2023 年 8 月完成。
    - IV. 缺乏雙眼同時治療之證據。
    - V. 次要指標未處理多重檢定議題，故次要指標皆為描述性質。
    - VI. 兩試驗納入之受試者多為未曾治療過之病人，故曾治療過病人之證據有限。針對曾接受過治療之次族群分析結果顯示，在主要療效指標上與整體試驗族群分析結果相似。
  - d. 網絡統合分析有數項主要限制：
    - I. 假設 ranibizumab 0.3 mg 等同於 0.5 mg，但可支持的數據有限。
    - II. 納入分析的研究在臨床和方法學上具異質性，包含受試者基礎期之 BCVA 有異與起始療程有異。
    - III. 部分結果的可信區間 (credible interval, CrI) 寬，代表不確定性高。
    - IV. 儘管有上述限制，SMC 認為 faricimab 和 ranibizumab 具有相似療效的結論似乎是合理的。
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：

<b>Population</b>	I. wAMD II. PCV III. DME
<b>Intervention</b>	Faricimab
<b>Comparator</b>	不設限
<b>Outcome</b>	不設限
<b>Study design</b>	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 2 月 6 日止，以「faricimab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

經由上述搜尋方法，於 PubMed 尋獲 82 筆資料、Embase 尋獲 233 筆資料、及 Cochrane Library 尋獲 62 筆資料。在 377 筆資料中，排除掉重複者後，餘 280 筆資料；經逐筆檢視標題與摘要後，排除不符合本案主題者，共餘 48 筆資料。再經全文審視後，進一步排除 8 筆無試驗結果之試驗登錄資料、2 筆僅描述試驗設計之研討會摘要、1 筆僅有研討會摘要之網絡統合分析及 1 筆非系統性文獻回顧之評論文獻。最後總計納入 36 筆資料，將依各疾病摘述本案相關的結果。

本報告並從上述文獻搜尋過程搜得之 ClinicalTrials.gov 試驗登錄資料中，進一步取得試驗計畫書作為參考[21-24]。另外從美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) 及歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 公開網站搜得二份藥品上市評估報告[25, 26]；從台灣藥物臨床試驗資訊網搜尋到 PCV 相關試驗資訊[27]；並於 google 網站以相關試驗之名稱作為主要關鍵字，搜尋後續或第二年的試驗結果，而在古巴的 DILOGO ROCHE 網站上搜得 2 份試驗之研討會口頭發表的簡報資料[28, 29]。此外，考量本報告評估過程中參考之本案藥品仿單[30]及 CADTH 評估報告[31]也可提供進一步之

臨床試驗資訊，故一併統整於本章節以進行摘述。

- wAMD 及 PCV：共有 4 項已有結果之隨機對照試驗（含 4 篇期刊文獻[32-35]、7 筆研討會摘要[36-42]、1 筆文章更正說明[43]、4 筆試驗登錄資料[43-46]）和 1 項間接比較研究[47]。本報告另輔以 1 筆美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) 及 1 筆歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 之藥品上市評估報告[25, 26]、2 筆 ClinicalTrials.gov 上之試驗計畫書[21, 22]、1 筆 PCV 之試驗資訊[27]、1 筆於古巴的網站上尋得之研討會口頭發表之簡報[28]和我國 faricimab 之藥品仿單[30]綜合呈現前述試驗結果。
- DME：共有 3 項已有結果之隨機對照試驗（含 3 篇期刊文獻[48-50]、12 筆研討會摘要[51-62]、3 筆試驗登錄資料[63-65]）和 1 項間接比較研究（1 筆未經同儕審查之文獻[66]）。本報告另輔以 1 筆 U.S. FDA 及 1 筆 EMA 之藥品上市評估報告[25, 26]、2 筆 ClinicalTrials.gov 上之試驗計畫書[23, 24]、1 筆於古巴的網站上尋得之研討會口頭發表之簡報[29]、我國 faricimab 之藥品仿單[30]和 1 筆 CADTH 評估報告[31]綜合呈現前述試驗結果。

#### A. wAMD 及 PCV

##### a. 直接比較之隨機對照試驗

關於 faricimab 用於 wAMD 或 PCV 之直接比較研究，共尋獲 2 項比較 faricimab 和 ranibizumab 之第 II 期隨機對照試驗(AVENUE 及 STAIRWAY 試驗)、和 2 項比較 faricimab 和 aflibercept 之第 III 期隨機對照試驗(TENYA 及 LUCERNE 試驗)。其中第 II 期的 AVENUE 及 STAIRWAY 試驗被視為用來尋找用藥劑量之研究，在研究設計上較不如第 III 期試驗嚴謹，直接比較證據將以 TENYA 及 LUCERNE 試驗為主。

#### I. 第 III 期之 TENYA 及 LUCERNE 試驗[21, 22, 25-28, 30, 34, 35, 44, 45]

##### i. 試驗設計[21, 22, 34, 35]

TENYA 及 LUCERNE 試驗為二項試驗設計相同之多中心、隨機、雙盲、不劣性之活性對照試驗；其旨在比較每 8 至 16 週注射 faricimab 和每 8 週注射 aflibercept 用於治療 wAMD 病人之相對療效與安全性，皆由 F Hoffmann-La Roche 出資進行。此二試驗是為期 112 週之研究，並伴有為期兩年之長期擴增研究 (AVONELLE-X)。詳細試驗設計如表四：

表四 TENYA 及 LUCERNE 試驗設計[21, 22, 34, 35]



	TENYA 試驗	LUCERNE 試驗
假設	每 8 至 16 週注射 faricimab 不劣於每 8 週注射 aflibercept。	
病人群	50 歲以上之 wAMD 病人的 1 隻未曾治療過之病眼。	
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 經由中央獨立評估，因 wAMD 引起且未曾治療過之 CNV。</li> <li>- 以 ETDRS 檢測 BCVA 介於 78 至 24 個字數間(相當於 Snellen 表的 0.625 至 0.0625)。</li> <li>- 中央凹下之 CNV，或中央凹旁或外之 CNV 且中央凹部分具 CNV 活性。需經 FAG 或 OCT 診斷。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 任何類型之 CNV 病灶(包含 PCV)，但要符合：病灶大小在 9 個視神經盤面積以下、CNV 佔病灶面積 50% 以上 (FAG 診斷)、CNV 為活性 (有滲漏[leakage]，由 FAG 診斷)、且有 CNV 滲出液 (OCT 診斷)。</li> </ul> </li> </ul>	
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 由 AMD 外的原因引起之 CNV。</li> <li>- 具有其他會影響視力或導致有視網膜積液之黃斑部病史。</li> <li>- 存在中心性漿液性視網膜脈絡膜炎或黃斑部的視網膜色素上皮撕裂。</li> <li>- 視網膜下出血、纖維化或萎縮佔病灶 50% 以上或影響到中央凹。</li> <li>- 先前曾接受或正在接受治療 CNV。</li> <li>- 玻璃體積血或無法控制的青光眼。</li> </ul>	
治療組別 <sup>m</sup>	所有受試者研究期間每 4 週進行藥品注射或假注射，不允許救援或其他治療。	
試驗組	<p>每 8 至 16 週注射 faricimab 組 (詳細用藥方式與疾病活性判定標準參見附錄二)：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 起始治療：每 4 週注射 6 mg 之 faricimab，共 4 劑。</li> <li>- 起始後至 60 週：在第 20 及 24 週評估疾病活性，並依評估結果給予病人不同之固定用藥間隔 (每 8 週、每 12 週或每 16 週)，並以此頻率用藥至第 60 週 (於第 40/44/48 週時評估主要療效指標)。</li> <li>- 第 60 至 108 週：以個人化用藥間隔方式 (PTI，調整過之 T&amp;E 療程)，依疾病活性來彈性增減用藥間隔，用藥頻率需介於每 8 至 16 週。最後 1 次疾病評估為第 112 週。</li> <li>- 疾病活性判定指標包含 CST、BCVA、新黃斑部出血等。</li> </ul>	
對照組	每 8 週注射 aflibercept 組：起始治療用法為每 4 週注射 2 mg 之 aflibercept，在 3 劑後，以每 8 週注射直到第 108 週，於第 112 週進行最終評估。	

<sup>m</sup> 以 BCVA 基礎值 ( $\geq 74$  個字、73 至 55 個字、 $\leq 54$  個字)、低亮度缺陷 ( $< 33$  個字、 $\geq 33$  個字) 和地區進行分層 (美加、亞洲、其他地區)，並以 1:1 隨機分派至 faricimab 組或 aflibercept 組。

	TENAYA 試驗	LUCERNE 試驗
療效指標	<p>主要：第 40/44/48 週與基礎值相比之 BCVA 改變量，三次平均。</p> <p>次要：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BCVA 結果：BCVA 增加/避免喪失不同字數 (0、5、10、15) 之比例。</li> <li>- 解剖學結果：與基礎 CST 相比之改變量、視網膜的 CNV 病灶大小、48 週時有 CNV 滲漏比例。</li> <li>- 用藥頻率：不同用藥間隔之比例、注射針數。</li> </ul> <p>安全性：眼部和非眼部之不良事件。</p> <p>探索性：病人報告之視覺相關生活品質 (NEI VFQ-25 問卷<sup>n</sup>)。</p>	
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要與次要指標是以 ITT 族群進行分析；安全性分析則是以至少接受過一劑試驗藥品，依實際分組，48 週內發生之事件。</li> <li>• 試驗是採不劣性設計，在雙尾 95.03% 信賴區間下，設定校正後 BCVA 平均改變量之不劣性之信賴區間下限為 4 個字母；即兩組 BCVA 平均改變量差異之信賴區間下限大於 -4 個字母時，認為 faricimab 不劣於 aflibercept。</li> <li>• 於試驗中，在正式分析主要試驗指標前，每次獨立試驗資料監測委員會解盲並進行安全性評估時，會給予型一錯誤 (type 1 error) 0.0001 之懲罰。故分析主要療效指標時，使用之顯著水準 (<math>\alpha</math> 值) 為 0.0497 (3 次安全性評估)，故 95% 信賴區間以 95.03% 進行計算。</li> <li>• 主要療效指標是採用混合模型 (mixed model repeated measures, MMRM) 處理重複測量；變項包含分組、訪視次數、訪視次數與分組交互作用、基礎期 BCVA (連續變項)、分層變項。共變數結構是採用 unstructured；遺漏值在此統計模型中已假設是隨機發生。連續性之次要指標亦採用 MMRM 分析；二元變項則使用 Cochran-Mantel-Haenszel 對分層變項加權，分析分組與其是否具有關聯性。</li> </ul>	
<p>BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力；CNV, choroidal neovascularization, 脈絡膜血管新生；CST, central subfield thickness；wAMD: neovascular (wet) age-related macular degeneration, 血管新生型齡相關性黃斑部退化病變；</p>		

ii. 試驗執行與受試者基礎特性[25, 26, 35]

TENAYA 和 LUCERNE 試驗於 2019 年開始進行，且已完成 112 週之追蹤。二項試驗納入之受試者、終止治療或受 COVID-19 影響之情形、及受試者的基礎

<sup>n</sup> 美國國家眼科醫學研究院之視覺相關生活品質問卷 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25, NEI VFQ-25) 共有 25 題，包含 12 項類別 (分別為：整體健康、整體視力、近距離視力、遠距離視力、開車、周邊視力、色覺、眼痛、角色限制、依賴性、社交功能和心理健康)，再將各題答案譯碼轉換為 0 至 100 分，分數越高代表功能越佳。

特性摘述於表五。

表五 TENAYA 和 LUCERNE 試驗的執行情況和受試者基礎特性[25, 26, 35]

	TENYA 試驗	LUCERNE 試驗
收案期間	2019 年 2 至 11 月	2019 年 3 至 11 月
試驗地點	15 國(含日本)，149 間醫療機構	20 國(含台灣)，122 間醫療機構
隨機分派人數	共 671 位，faricimab 組 334 位，aflibercept 組 337 位。	共 658 位，faricimab 組 331 位，aflibercept 組 327 位。
終止治療情形	faricimab 組有 7.8%，aflibercept 組有 4.5% 在試驗中終止治療，最常見的原因為病人退出試驗。	faricimab 組有 5.4%，aflibercept 組有 6.7% 在試驗中終止治療，最常見的原因為病人退出試驗。
違反計畫書情形	45.2% 的受試者有重大違反計畫書之情形，兩組間大致平衡。	38.6% 的受試者有重大違反計畫書之情形，兩組間大致平衡。
COVID-19 疫情影響	faricimab 組有 8.1%，aflibercept 組有 9.2% 遺落一劑試驗藥品。faricimab 組有 17.4%，aflibercept 組有 22.3% 受試者遺漏疾病活性評估或是接近主要指標評估時間之訪視。	faricimab 組有 7.6%，aflibercept 組有 6.4% 遺落一劑試驗藥品。faricimab 組有 16.6%，aflibercept 組有 15.9% 受試者遺漏疾病活性評估或是接近主要指標評估時間之訪視。
受試者基礎特性	二組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 76.3 歲、59.9% 為女性、90.2% 為白種人、8% 為亞裔。平均 BCVA 在兩組分別為 61.3 和 61.5 個 ETDRS 字數、CST 平均為 360.5 和 356.1 $\mu\text{m}$ ；隱性非典型 CNV 比例分別為 53% 與 52%。	二組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 75.5 歲、59.4% 為女性、83.3% 為白種人、10.9% 為亞裔。BCVA 平均分別為 58.7 和 58.9 個 ETDRS 字數、CST 平均為 353.1 和 359.0 $\mu\text{m}$ ；隱性非典型 CNV 比例分別為 52% 與 43%。
BCVA, best corrected visual acuity，最佳矯正後視力；CNV, choroidal neovascularization，脈絡膜血管新生；COVID-19, coronavirus disease 2019；CST, central subfield thickness，中央視網膜厚度；ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 字母數。		

iii. 相對療效結果[25, 26, 28, 30, 35, 44, 45]

TENAYA 和 LUCERNE 試驗的療效結果呈現於表六。主要療效指標分析<sup>o</sup>ITT 族群的第 40/44/48 週 BCVA 改變量，二組差異的 95% 信賴區間(confidence interval, CI) 下限皆落在不劣性邊界(4 個 ETDRS 字數)的範圍內(差異分別為 0.7 個字 [95% CI -1.1, 2.5] 和 0.0 個字 [95% CI -1.7, 1.8])，故達到 faricimab 不劣於

<sup>o</sup> 主要療效指標是以重複測量之混合模型分析治療意向族群且此結果之不劣性邊界定為 4 個 ETDRS 字數。

aflibercept，且第二年也呈現相似的結果。主要療效指標的敏感度和補充分析(per-protocol，僅保留至少接受一劑且無重大試驗偏差)結果也與 ITT 族群的結果一致。次族群分析也顯示，在不同的年齡、性別、地區(美加、亞洲、其他地區)、種族(白種人、亞裔、其他)、BCVA 基礎值、CNV 病灶種類或大小上，其結果皆與整體的結果大致一致。兩項試驗中皆有納入 PCV 病人，但 faricimab 組共為 11 人，aflibercept 組共為 14 人，且並未針對 PCV 提供次族群分析結果[26]。目前搜得一項評估 faricimab 用於 PCV 病人的第 IIIb/IV 期、多中心、開放性的單組試驗正在進行中，預計執行期間為 2022 年至 2027 年[27]，故目前缺乏針對 PCV 的相關證據。

TENAYA 和 LUCERNE 試驗的次要與其他療效結果摘述於表六，在解讀時須了解這些結果受限於未考慮樣本數和多重檢定的問題。二組的第 40/44/48 週 BCVA 增加或喪失的情形大致相似。解剖學結果的部分，二組的 CST 調整平均改變量、CNV 病灶面積改變量和滲漏面積改變量皆相似。

表六 TENAYA 和 LUCERNE 試驗之療效結果[25, 26, 28, 30, 35, 44, 45]

	TENAYA 試驗		LUCERNE 試驗	
組別	Faricimab 334 人	Aflibercept 337 人	Faricimab 331 人	Aflibercept 327 人
主要療效指標第 40/44/48 週平均 BCVA 改變量 (95% CI)				
ETDRS 字數平均 改變量 (ITT 受試 者群)	5.8 (4.6 to 7.1)	5.1 (3.9 to 6.4)	6.6 (5.3 to 7.8)	6.6 (5.3 to 7.8)
差異	0.7 (-1.1 to 2.5)		0.0 (-1.7 to 1.8)	
ETDRS 字數平均 改變量 (per- protocol 受試者群)	(284 人) 5.9 (4.9 to 7.2)	(295 人) 5.6 (-4.2 to 6.9)	(286 人) 6.6 (5.2 to 7.9)	(291 人) 6.7 (5.3 to 8.0)
差異	0.3 (-1.6 to 2.2)		-0.1 (-2.0 to 1.8)	
次要指標第 40/44/48 週 BCVA 結果, % (95% CI)				
增加 ≥ 15 個字數	20.0 (15.6 to 24.4)	15.7 (11.9 to 19.6)	20.2 (15.9 to 24.6)	22.2 (17.7 to 26.8)
差異	4.3 (-1.6 to 10.1)		-2.0 (-8.3 to 4.3)	
增加 ≥ 5 個字數	59.2 (53.7 to 64.7)	58.0 (52.6 to 63.5)	60.5 (55.2 to 65.7)	59.4 (53.9 to 64.9)
差異	1.2 (-6.6 to 8.9)		1.0 (-6.6 to 8.6)	
避免喪失 ≥ 15 個字 數	95.4 (93.0 to 97.7)	94.1 (91.5 to 96.7)	95.8 (93.6 to 98.0)	97.3 (95.5 to 99.1)
差異	1.3 (-2.2 to 4.8)		-1.5 (-4.4 to 1.3)	
第 40/44/48 週其他結果				
CST 校正後平均改	-136.8	-129.4	-137.1	-130.8

	TENYA 試驗		LUCERNE 試驗	
組別	Faricimab 334 人	Aflibercept 337 人	Faricimab 331 人	Aflibercept 327 人
變量, $\mu\text{m}$ (95% CI)	(-142.6 to -131.0)	(-135.2 to -123.5)	(-143.1 to -131.2)	(-136.8 to -124.8)
差異, $\mu\text{m}$ (95% CI)	-7.4 (-15.7 to 0.8)		-6.4 (-14.8 to 2.1).	
第 48 週 CNV 病灶面積改變量, $\text{mm}^2$ (95% CI)	0.0 (-0.6 to 0.6)	0.4 (-0.2 to 0.9)	0.4 (-0.2 to 0.9)	1.0 (0.5 to -1.6)
差異, $\text{mm}^2$ (95% CI)	-0.4 (-1.2 to 0.4)		-0.7 (-1.5 to 0.1)	
第 48 週滲漏面積改變量, $\text{mm}^2$ (95% CI)	-3.8 (-4.6 to -3.0)	-3.0 (-3.8 to -2.2)	-3.2 (-4.0 to -2.5)	-2.2 (-2.9 to -1.4)
差異, $\text{mm}^2$ (95% CI)	-0.8 (-1.9 to 0.3)		-1.1 (-2.1 to 0.0)	
注射劑數*, 中位數 (範圍)	(333 人) 6.0 (1 to 8)	(336 人) 8.0 (1 to 8)	(331 人) 6.0 (1 to 8)	(326 人) 8.0 (1 to 8)
視覺相關生活品質改變量, 平均 (標準差)	(333 人) 4.82 (10.81)	(336 人) 2.54 (10.93)	(331 人) 4.35 (10.65)	(326 人) 5.55 (11.17)
第 104/108/112 週結果[30]				
BCVA 的平均改變量, ETDRS 字數 (95% CI)	3.7 (2.1 to 5.4)	3.3 (1.7 to 4.9)	5.0 (3.4 to 6.6)	5.2 (3.6 to 6.8)
差異, 字數(95% CI)	0.4 (-1.9 to 2.8)		-0.2 (-2.4 to 2.1)	
BCVA 增加 $\geq$ 15 個字數, % (95% CI)	22.5 (17.8 to 27.2)	16.9 (12.7 to 21.1)	22.4 (17.8 to 27.1)	21.3 (16.8 to 25.9)
差異, % (95% CI)	5.6 (-0.7 to 11.9)		1.1 (-5.4 to 7.6)	
注射劑數*, 中位數 (範圍)	(333 人) 10 (1 to 16)	(336 人) 15 (1 to 15)	(331 人) 10 (1 to 16)	(326 人) 15 (1 to 15)
BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力; CI, confidence interval, 信賴區間; CNV, choroidal neovascularization, 脈絡膜血管新生; CST, central subfield thickness, 中央視網膜厚度; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 字母數。 *注射劑數分析至少使用一劑試驗藥品之受試者。				

截至第 48 週 TENAYA 和 LUCERNE 試驗的 faricimab 組的注射劑數之中位

數皆為 6 劑， aflibercept 組皆為 8 劑。<sup>P</sup>在完成 48 週研究的 faricimab 組受試者中，TENAYA 試驗有 20.3% 為每 8 週注射、34.0% 為每 12 週注射、45.7% 為每 16 週注射；LUCERNE 試驗則有 22.2% 為每 8 週注射、32.9% 為每 12 週注射、44.9% 為每 16 週注射（此注射頻率為起始治療後的疾病活性的評估結果決定，且固定此用藥頻率至第 60 週）。截至第 108 週，合併二試驗的 faricimab 組（第 60 至 108 週進入 PTI 療程）的注射劑數之中位數皆為 10 劑（範圍為 1 至 16 劑）， aflibercept 組皆為 15 劑（範圍為 1 至 15 劑）。在完成 112 週研究的 faricimab 組受試者中，TENAYA 試驗有 25.8% 為每 8 週注射、15.1% 為每 12 週注射、59.0% 為每 16 週注射；LUCERNE 試驗則有 18.8% 為每 8 週注射、14.3% 為每 12 週注射、66.9% 為每 16 週注射。

在病人通報結果的部分，二試驗的兩組的視覺相關生活品質的改變平均值皆有增加（表六），未呈現兩組統計檢定比較的結果。

#### iv. 相對安全性結果[25, 26, 28, 30, 35, 44, 45]

在相對安全性的部分，TENAYA 和 LUCERNE 試驗分別有 669 和 657 位受試者接受至少一劑之試驗藥品；以此族群為基準時，截至第 48 週 faricimab 組與 aflibercept 組的平均注射劑數分別為 6.4 和 7.4 劑[25]，安全性結果整理於表七。48 週、112 週合併兩試驗之數據來自 EMA 評估報告[26]。

截至第 48 週 faricimab 組與 aflibercept 組發生眼部不良事件的比例分別為 38.3% 和 37.2%。最常見之眼部不良事件為結膜出血、wAMD 惡化、玻璃體剝離、飛蚊症、乾眼、眼痛、白內障、眼內壓升高、視網膜色素上皮撕裂。截至第 112 週 faricimab 組與 aflibercept 組發生眼部不良事件的比例分別為 53.9% 和 52.1%；兩組的眼部不良事件比例相差 1% 的分別為：白內障（8.7% vs. 7.6%）、乾眼（4.4% vs. 6.8%）、飛蚊症（4.5% vs 2.6%）和視網膜色素上皮撕裂（2.9% vs. 1.5%）[26]。其中白內障多為原有狀況的惡化或與治療及程序無關；視網膜色素上皮撕裂多為輕度或中度，且多於起始治療期間通報[26]。

截至第 48 週 faricimab 組與 aflibercept 組的發生眼部嚴重不良事件的比例分別為 1.7% 和 2.0%；截至第 112 週二組皆為 4.4%，其中視網膜色素上皮撕裂的比例分別為 0.6% 和 0[26]。

截至第 48 週 faricimab 組與 aflibercept 組發生治療相關眼部不良事件的比例分別為 2.9% 和 2.6%；前者最常見的為視網膜色素上皮撕裂和玻璃體炎，後者最常見的為眼內壓升高。Faricimab 組與 aflibercept 組發生治療相關眼部嚴重不良

<sup>P</sup> NICE 的評估報告中，ERG 於評論英國廠商送件資料時提到，TENAYA 和 LUCERNE 試驗的設計不允許最經濟地使用 aflibercept，而且給藥頻率是影響藥物療程費用的主因。ERG 並整理出不同研究之 aflibercept 的注射劑數（本報告將該表附於附錄四做為參考）。

事件的比例分別為 1.2% 和 0.2%。Faricimab 組總共有 8 人發生治療相關眼部嚴重不良事件（2 例葡萄膜炎、2 例玻璃體炎、4 例視網膜色素上皮撕裂），aflibercept 組則為 1 人（1 例玻璃體炎）。截至第 112 週 faricimab 組與 aflibercept 組發生治療相關眼部不良事件的比例分別為 3.9% 和 2.9%，發生治療相關眼部嚴重不良事件的比例分別為 1.5% 和 0.3% [26]。

截至第 48 週 faricimab 組與 aflibercept 組發生眼內發炎（intraocular inflammation, IOI）的比例分別為 2.0% 和 1.2%，IOI 多為輕度或中度。Faricimab 組和 aflibercept 組分別有 3 位（0.5%）和 1 位（0.2%）有發生嚴重 IOI，前者為 2 例葡萄膜炎和 1 例病毒性脈絡膜視網膜炎，後者為 1 例葡萄膜炎。截至第 112 週，faricimab 組和 aflibercept 組發生 IOI 的比例分別為 3.0% 和 2.3%。

截至第 48 週 faricimab 組與 aflibercept 組的因不良事件終止治療的比例分別為 1.7% 和 0.6%；於第 112 週，則分別為 4.2% 和 2.7%。截至第 112 週因眼部不良事件終止治療的比例分別為 2.6% 和 1.2%，最常見的不良事件是 wAMD 惡化。

截至第 48 週 faricimab 組和 aflibercept 組分別有 1.2% 和 1.5% 因不良事件退出試驗，1.4% 和 1.2% 死亡；截至第 112 週則分別有 5.0% 和 5.3% 因不良事件退出試驗，3.5% 和 3.2% 死亡，且研究者皆不認為死亡案例與治療有關。

EMA 的新藥審查報告中提出，faricimab 組內的用藥頻率不同（每 8、12 或 16 週）[26]。與較低的用藥頻率相比，較高的 faricimab 用藥強度（每 8 週）與眼部不良事件風險增加有關；此外，也認為更頻繁的玻璃體內注射以及疾病的基礎嚴重度更高（試驗設計中，疾病較嚴重的受試者更可能治療強度較高），可能會發生更高頻率的眼部不良事件。

表七 TENAYA 和 LUCERNE 試驗之不良事件 [25, 26, 28, 35, 44, 45]

	綜合 TENYA 和 LUCERNE 試驗			
	第 48 週		第 112 週	
	Faricimab 664 人	Aflibercept 662 人	Faricimab 664 人	Aflibercept 662 人
不良事件, n (%)				
不良事件總數	1,670	1,658	3,284	3,321
嚴重不良事件總數	115	189	280	380
因不良事件終止治療	11 (1.7)	4 (0.6)	28 (4.2)	18 (2.7)
因不良事件退出試驗	8 (1.2)	10 (1.5)	33 (5.0)	35 (5.3)
死亡	9 (1.4)	8 (1.2)	23 (3.5)	21 (3.2)
試驗眼部不良事件				
眼部不良事件總數	519	489	NA	NA
發生眼部不良事件人數	254 (38.3)	246 (37.2)	358 (53.9)	345 (52.1)

	綜合 TENYA 和 LUCERNE 試驗			
	第 48 週		第 112 週	
	Faricimab 664 人	Aflibercept 662 人	Faricimab 664 人	Aflibercept 662 人
不良事件, n (%)				
眼部嚴重不良事件總數[25]	15	13	NA	NA
發生眼部嚴重不良事件人數	11 (1.7)	13 (2.0)	29 (4.4)	29 (4.4)
發生治療相關眼部不良事件人數	19 (2.9)	17 (2.6)	26 (3.9)	19 (2.9)
發生治療相關眼部嚴重不良事件人數	8 (1.2)	1 (0.2)	10 (1.5)	2 (0.3)
特定眼部不良事件總數*	9	12	NA	NA
發生特定眼部不良事件人數	8 (1.2)	12 (1.8)	25 (3.8)	27 (4.1)
眼內發炎(IOI)總數	16	9	NA	NA
發生眼內發炎(IOI)人數 <sup>§</sup>	13 (2.0)	8 (1.2)	20 (3.0)	15 (2.3)
虹膜睫狀體炎(iridocyclitis)	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)
虹膜炎(iritis)	3 (0.5)	2 (0.3)	8 (1.2)	3 (0.5)
葡萄膜炎(uveitis)	2 (0.3) <sup>†</sup>	2 (0.3) <sup>†</sup>	4 (0.6)	3 (0.5)
玻璃體炎(vitritis)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.2)
脈絡膜視網膜炎(chorioretinitis)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
角膜內皮堆積(keratic precipitates)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0
術後發炎	0	1 (0.2)	0	5 (0.8)
非感染性眼內炎 (noninfectious endophthalmitis)	NA	NA	0	1 (0.2)
前房閃輝(anterior chamber flare)	NA	NA	0	1 (0.2)
與 anti-VEGF 相關之眼部嚴重不良事件				
發生眼內炎(endophthalmitis)人數	0	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)
發生視網膜色素上皮撕裂人數	4 (0.6)	0	4 (0.6)	0
發生眼內壓力升高人數	1 (0.2)	0	NA	NA
非眼部不良事件				
非眼部不良事件總數	914	924	NA	NA
發生非眼部不良事件人數	346 (52.1)	363 (54.8)	487 (73.3)	492 (74.3)
非眼部嚴重不良事件總數[25]	93	169	NA	NA
發生非眼部嚴重不良事件人數	68 (10.2)	82 (12.4)	138 (20.8)	162 (24.5)
發生動脈栓塞事件 <sup>#</sup> 人數	7 (1.1)	6 (0.9)	22 (3.3)	20 (3.0)
IOI: intraocular inflammation ; NA, not available, 無資料。				
*特定眼部不良事件包含導致視力喪失 30 個字以上且持續 1 小時以上之事件、與嚴重 IOI 相關事件、需要手術和醫療介入以預防永久喪失視力之事件。				
<sup>†</sup> faricimab 組兩受試者程度皆為嚴重 ( severe ) ; aflibercept 組 1 名受試者為嚴重。				
<sup>#</sup> Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTCC)定義之動脈栓塞事件, 包含非致死性中風、非致死性心肌梗塞、或心血管性死亡 ( 包含不明原因死亡 )。此事件裁定是由外部獨立委員會進行。				
<sup>§</sup> 第二年的眼內炎 ( IOI ) 結果為本報告以研討會簡報資料[28]加總計算得出。				



## II. 第 II 期之 AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗[32, 33, 46, 67]

AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗皆屬第 II 期之臨床試驗，皆由 F. Hoffmann-La Roche, Ltd. 出資進行。AVENUE 試驗旨在比較不同劑量的 faricimab 和 ranibizumab 用於 wAMD 病人的療效和安全性。STAIRWAY 試驗旨在評估延長 faricimab 劑量用於 wAMD 病人的療效。第 II 期試驗受限於研究設計和分析方法，納入之受試者人數較少，且 EMA 的新藥審查報告認為此為尋找用藥劑量之研究，所以較難視為 2 藥品的正式比較，結果僅作為參考[26]。CADTH 之意見亦與 EMA 審查意見相似。試驗設計整理於表八。

表八 AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗之設計[32, 33, 46, 67]

	AVENUE 試驗	STAIRWAY 試驗
設計	第 II 期、多中心、隨機、活性對照、雙盲試驗	第 II 期、多中心、隨機、活性對照、受試者與指標評估者盲性試驗
地點	美國，58 間醫療機構	美國，25 間醫療機構
時間	2015 至 2017 年	2017 年
病人群	50 歲以上，未曾治療過，BCVA 介於 73 至 24 個 EDRS 字數（相當於 Snellen 表的 0.5 至 0.0625），且由 wAMD 引起 CNV 之病人的一隻病眼。	
治療組別	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A 組：每 4 週注射 0.5 mg 之 ranibizumab（對照組）。</li> <li>• B 組：每 4 週注射 1.5 mg 之 faricimab。</li> <li>• C 組：每 4 週注射 6.0 mg 之 faricimab。</li> <li>• D 組：每 4 週注射 6.0 mg 之 faricimab 直到第 12 週，之後每 8 週注射。</li> <li>• E 組：每 4 週注射 0.5 mg 之 ranibizumab 直到第 8 週，之後為每 4 週注射 6.0 mg 之 faricimab。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 每 4 週注射 0.5 mg 之 ranibizumab（比較組）。</li> <li>• 每 4 週注射的 6.0 mg 之 faricimab 直到第 12 週，之後每 12 週注射。</li> <li>• 每 4 週注射的 6.0 mg 之 faricimab 直到第 12 週，之後每 16 週注射。</li> </ul>
執行期間	注射至第 32 週，於第 36 週做最後一次評估。	注射至第 48 週，於第 52 週做最後一次評估。
主要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B、C 和 D 組 vs. A 組：第 36 週比上基礎值的 BCVA 改變量。</li> <li>• E 組 vs. A 組：anti-VEGF 反應不完全者的第 36 週比上第 12 週之 BCVA 改變量。</li> </ul> （將 $\alpha$ 設為 0.2 比較兩組是否有差異）	第 40 週比上基礎值的 BCVA 改變量。（無進行統計的正式比較）
次要指標	BCVA 隨時間變化情形；36 週時，BCVA 增加 $\geq 15$ 個字數的比例、BCVA 達到 Snellen 表 0.5 或更佳之比例、BCVA 達	BCVA 隨時間變化情形、BCVA 增加不同字數（ $\geq 15, \geq 10, \geq 5, \geq 0$ ）的比例、CST 平均改變量、病灶面積的改變

	到 Snellen 表 0.1 或更差之比例、CST 平均改變量、病灶面積的改變量、病灶滲漏區域的改變量。 安全性指標。	量、40 週和 52 週時病灶滲漏區域的平均改變量。
--	---	----------------------------

本報告將與本案相關之療效結果摘錄於表九，二試驗的顯著水準皆訂為 0.2，故皆使用 80% CI。需留意的是兩項試驗皆未處理重複檢定之問題，且納入的病人數較少。AVENUE 試驗結果顯示每 4 或 8 週注射 faricimab 與每 8 週注射 ranibizumab 相比，在 BCVA 平均改變量上未達顯著差異。STAIRWAY 試驗無進行假說檢定，故結果視為描述性質。

表九 AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗之療效結果[32, 33, 46, 67]

AVENUE 試驗			
療效結果	Ranibizumab 0.5 mg Q4W (A 組 68 人)	Faricimab 6.0 mg Q4W (C 組 39 人)	Faricimab 6.0 mg Q4W/Q8W (D46 人)
第 36 週 BCVA 平均改變量，字數(80% CI)	7.6 (5.4 to 9.8)	6.0 (3.2 to 8.8)	6.1 (3.6 to 8.6)
差異，字數(80% CI)	比較組	-1.6 (-4.9 to 1.7) #	-1.5 (-4.6 to 1.6) \$
第 36 週 BCVA 增加≥15 個字數，% (80% CI)	31.0 (24.1 to 38.3)	27.9 (19.6 to 38.0)	23.7 (16.5 to 32.7)
差異，% (80% CI)	比較組	-3.1 (-15.0 to 8.8)	-7.3 (-18.3 to 3.7)
第 36 週 CST 平均改變量，µm (80% CI)	-176.2 (-188.9 to -163.4)	-173.4 (-189.4 to -157.4)	-147.7 (-162.3 to -133.1)
差異，µm (80% CI)	比較組	2.8 (-15.8 to 21.4)	28.5 (10.9 to 46.1)
STAIRWAY 試驗			
療效結果	Ranibizumab Q4W 0.5 mg (16 人)	Faricimab Q12W 6.0 mg (24 人)	Faricimab Q16W 6.0 mg (31 人)
第 40 週 BCVA 平均改變量，字數(80% CI)	11.4 (7.8 to 15.0)	9.3 (6.4 to 12.3)	12.5 (9.9 to 15.1)
差異，字數(80% CI)	比較組	-2.1 (-6.8 to 2.6)	1.1 (-3.4 to 5.5)
第 52 週 BCVA 平均改變量，字數(80% CI)	9.6 (5.9 to 13.3)	10.1 (7.1 to 13.1)	11.4 (8.8 to 14.1)
差異，字數(80% CI)	比較組	0.5 (-4.3 to 5.3)	1.8 (-2.7 to 6.4)
第 52 週 BCVA 增加≥15 個字數，% (80% CI)	37.5 (22.0 to 53.0)	33.3 (20.2 to 46.5)	46.4 (34.4 to 58.5)
差異，% (80% CI)	比較組	-4.2 (-24.5 to 16.2)	8.9 (-10.7 to 28.6)
第 52 週平均 CST 改變	-129.9	-138.5	-122.5

量, $\mu\text{m}$ (80% CI)	(-146.7 to -113.0)	(-152.4 to -124.7)	(-134.8 to -110.3)
差異, $\mu\text{m}$ (80% CI)	比較組	-8.6 (-30.4 to 13.1)	7.36 (-13.7 to 28.4)
BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力; CI, confidence interval, 信賴區間; CST, central subfield thickness, 中央視網膜厚度; Q4W, 每 4 週一次; Q8W, 每 8 週一次; Q12W, 每 12 週一次; Q16W, 每 16 週一次。 # P = 0.53。 § P = 0.53。			

在安全性的部分，faricimab 的整體安全性特性與第 III 期試驗相似，由於試驗中納入的人數較少，不良事件的數量也少，較難比較不良事件是否有差異。二試驗的安全性結果摘錄於表十。

在眼部不良事件的部分，每 4 和 8 週注射 faricimab 與每 4 週注射 ranibizumab 相比，發生眼部不良事件的比例在字面上較高 (53.8% 和 58.7% vs. 41.8%)；每 12 和 16 週注射 faricimab 與每 4 週注射 ranibizumab 相比，眼部不良事件的比例在字面上較低 (37.5% 和 35.5% vs. 50.0%)。僅 AVENUE 試驗的 ranibizumab 轉 faricimab 組別有 2 人發生眼部嚴重不良事件，分別為 1 例青光眼惡化和 1 例眼內炎 (endophthalmitis)，其中研究者認為眼內炎與玻璃體內注射過程有關。

綜合 AVENUE 試驗與 STAIRWAY 試驗結果，在 APTC (Anti-Platelet Trialists' Collaboration) 定義之動脈栓塞事件的部分，ranibizumab 組和每 16 週注射 faricimab 組皆無事件發生，每 4、8 和 12 週注射 faricimab 組的人數則分別為 1 人 (2.6%)、1 人 (2.2%) 和 2 人 (8.3%)。

表十 AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗之安全性結果[32, 33, 46, 67]

AVENUE 試驗				
不良事件, n (%)	Ranibizumab 0.5 mg Q4W (A 組, 67 人)	Faricimab 6.0 mg Q4W (C 組, 39 人)	Faricimab 6.0 mg Q4W/Q8W (D 組, 46 人)	Ranibizumab 轉 faricimab Q4W (E 組, 64 人)
眼部不良事件 <sup>¶</sup>	28 (41.8)	21 (53.8)	27 (58.7)	28 (43.8)
眼部嚴重不良事件	0	0	0	2 (3.1) *
全身性不良事件	37 (55.2)	23 (59.0)	30 (65.2)	43 (67.2)
全身性嚴重不良事件	9 (13.4) *	7 (17.9) *	4 (8.7) *	6 (9.4) *
眼內發炎 <sup>‡</sup>	3 (4.5)	2 (5.1)	0	2 (3.1)
動脈栓塞事件 <sup>†</sup>	0	1 (2.6) *	1 (2.2) *	2 (3.1) *
任何原因死亡	0	0	0	1(1.6) #
STAIRWAY 試驗				
不良事件, n (%)	Ranibizumab 0.5 mg Q4W (16 人)	Faricimab 6.0 mg Q12W (24 人)	Faricimab 6.0 mg Q16W (31 人)	
眼部不良事件 <sup>¶</sup>	8 (50.0)	9 (37.5)	11 (35.5)	

眼部嚴重不良事件 <sup>¶</sup>	0	0	0
非眼部不良事件	9 (56.3) *	14 (58.3) *	20 (64.5) *
非眼部嚴重不良事件	0	4 (16.7)	3 (9.7)
眼內發炎 <sup>‡</sup>	0	1 (4.2)	1 (3.2)
動脈栓塞事件	0	2 (8.3)	0
總死亡	0	1 (4.2) * <sup>§</sup>	2 (6.5) * <sup>§</sup>
Q4W, 每 4 週一次; Q8W, 每 8 週一次; Q12W, 每 12 週一次; Q16W, 每 16 週一次。			
¶ 僅納入試驗眼。			
* 研究者認為與治療藥品無關。			
‡ Intraocular inflammation, 包含所有可能為眼球內發炎的事件,			
† 依 Anti-Platelet Trialists' Collaboration 之定義			
# 死因為心血管性或不明原因死亡 (歸類於動脈栓塞事件)。			
§ 死因分別為為缺血性中風、敗血症和轉移性腫瘤。			

## b. 間接比較研究

Finger et al. 2022 為一項透過間接比較研究，旨在比較不同療程之 brolocizumab 與其他 anti-VEGF 用於 nAMD 病人之研究，由 Novartis Pharma AG 出資進行[47]。此研究納入 19 項第 II 和 III 期隨機對照試驗，以貝氏網絡統合分析間接比較各式療程的 anti-VEGF 之療效與安全性。此研究僅報告呈現 brolocizumab 比上 faricimab 的結果，且兩者的 BCVA 平均改變量無顯著差異 (差異 -0.64 個字，95% CrI -2.47 to 1.23)，brolocizumab 的 CST 改變量降低較多 (差異 -27.6  $\mu\text{m}$ ，95% CrI -42.3 to -12.8)。研究中缺乏 faricimab 與其他 anti-VEGF 之比較結果，而 1 年時 BCVA 改變量的 SUCRA<sup>q</sup> 排名結果為 ranibizumab (PRN 並延長間隔療程) > aflibercept (每 4 週) > ranibizumab (T&E 療程) > ranibizumab (每 4 週) > faricimab (每 8 至 16 週) > aflibercept (每 8 週) > ranibizumab (每 8 週) > ranibizumab (PRN 療程) > aflibercept (T&E 療程)。異質性分析有部分的檢定結果達統計顯著性，而雖然不一致性的檢定結果不具統計顯著性，但其中一項分析顯示 BCVA 改變量差異的直接與間接比較結果的差異偏大 (達 2.8 個字數)，較難說明此研究是否完全滿足網絡統合分析的一致性假設。此研究也受限在部分藥品和療程間的連接較弱、納入試驗在方法學和臨床上存在異質性，故研究結果具不確定性。

## B. DME

### a. 直接比較之隨機對照試驗

關於 faricimab 用於 DME 之直接比較研究，共尋獲 1 項比較 faricimab 和 ranibizumab 之第 II 期隨機對照試驗 (BOULEVARD 試驗)、和 2 項比較 faricimab

<sup>q</sup> Cumulative surface under the cumulative ranking curves, 累積排序曲線下面積，面積愈大表示該治療排名愈靠前。

和 aflibercept 之第 III 期隨機對照試驗 (YOSEMITE 及 RHINE 試驗)。第 II 期 BOULEVARD 試驗被視為用來尋找用藥劑量之研究，在研究設計上較不如第 III 期試驗嚴謹，直接比較證據將以 YOSEMITE 及 RHINE 試驗為主。

#### I. 第 III 期 YOSEMITE 及 RHINE 試驗[14, 23-26, 29, 30, 49, 50, 64, 65]

##### i. 試驗設計[23, 24, 49, 50]

YOSEMITE 及 RHINE 試驗是二項設計相同的多中心、雙盲、隨機、不劣性之活性對照試驗，由 F Hoffmann-La Roche 出資進行；其旨在探討以每 8 週(Q8W)或以 PTI 療程注射 faricimab 比上每 8 週注射 aflibercept 用於 DME 成年病人之療效與安全性。此二項試驗是為期 100 週之試驗，並伴有為期兩年之長期擴增的單組研究 (RHONE-X)。研究設計摘述於表十一。

表十一 YOSEMITE 及 RHINE 試驗之研究設計[23, 24, 49, 50]

	YOSEMITE 試驗	RHINE 試驗
主要假設	每 8 週或以 PTI 療程注射 faricimab 不劣於每 8 週注射 aflibercept。	
病人群	第 1 或 2 型糖尿病引發之 CI-DME 成年病人的 1 隻病眼。	
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 第 1 或 2 型糖尿病，且 2 個月內 HbA<sub>1c</sub> ≤ 10%。</li> <li>- DME 引發中央凹之黃斑部增厚，且 CST ≥ 325 μm。</li> <li>- 以 ETDRS 表檢測 BCVA 介於 73 至 25 個字數(相當於 Snellen 表的 0.5 至 0.0625)。</li> <li>- 接受曾以 anti-VEGF 治療之病眼，但限制最高佔受試者的 25%。</li> </ul>	
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 未接受治療或 3 個月內開始治療糖尿病的病人。</li> <li>- 納入研究的眼睛有高增殖性視網膜病變(proliferative diabetic retinopathy, PDR)風險。</li> <li>- 牽引性視網膜剝離、視網膜前纖維化或玻璃體黃斑部牽扯症。</li> <li>- 無法控制的青光眼；或有視網膜剝離或黃斑部裂孔之病史。</li> </ul>	
治療組別 <sup>†</sup> 試驗組	<p>研究期間每 4 週進行藥品注射或假注射，不允許救援或其他治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 每 8 週注射 faricimab (faricimab Q8W)組：起始治療用法為每 4 週注射 6 mg 之 faricimab，在 6 劑後，以每 8 週注射直到第 96 週，於第 100 週進行最終評估。</li> <li>- Faricimab PTI 組：起始治療用法為每 4 週注射 6 mg 之 faricimab，在 4 劑後，以個人化用藥間隔方式(PTI)注射直到第 96 週，於第 100 週進行最終評估。PTI 療程是依疾病活性來彈性增減用藥間隔，用藥頻率需介於每 4 至 16 週，療程細節見附錄二。</li> </ul>	

<sup>†</sup> 以 BCVA 基礎值 (<64 個字、≥64 個字)、是否玻璃體注射過 anti-VEGF 和地區 (美加、亞洲、其他地區) 進行分層，並以 1:1:1 隨機分派至每 8 週注射 faricimab 組、PTI 療程之 faricimab 組或 aflibercept 組。

	YOSEMITE 試驗	RHINE 試驗
對照組	- Afibercept Q8W 組：起始治療用法為每 4 週注射 2 mg 之 aflibercept，在 5 劑後，以每 8 週注射直到第 96 週，於第 100 週進行最終評估。	
療效指標	<p>主要：第 48/52/56 週與基礎值相比的 BCVA 平均改變量。</p> <p>次要：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 糖尿病視網膜病變嚴重度：ETDRS-DRSS<sup>s</sup> 進步 ≥2 級的比例</li> <li>- 解剖學結果：與基礎 CST 相比之改變量、視網膜的積液情形。</li> <li>- 用藥頻率：不同用藥間隔之比例。</li> <li>- BCVA 結果：BCVA 增加/避免喪失不同字數(0、5、10、15)之比例。</li> <li>- 病人報告之視覺相關生活品質 (NEI VFQ-25 問卷)</li> </ul> <p>安全性：眼部和非眼部之不良事件。</p>	
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要與次要指標是以 ITT 族群進行分析；安全性分析則是以至少接受過一劑試驗藥品，依實際分組，48 週內發生之事件。</li> <li>• 試驗依序檢定 ITT 族群兩組間不劣性、未曾接受過 VEGF 治療族群兩組間優越性，與 ITT 族群兩組間優越性；整體型一誤差設定為 0.0496。校正後 BCVA 平均改變量之不劣性之信賴區間下限為 4 個字母；即兩組 BCVA 平均改變量差異之信賴區間下限大於 -4 個字母時，認為 faricimab 不劣於 aflibercept。</li> <li>• 於試驗中，在正式分析主要試驗指標前，每次獨立試驗資料監測委員會解盲並進行安全性評估時，會給予型一錯誤 (type 1 error) 0.0001 之懲罰。故分析主要療效指標時，使用之顯著水準 (<math>\alpha</math> 值) 為 0.0496 (3 次安全性評估)。</li> <li>• 主要療效指標是採用混合模型 (mixed model repeated measures, MMRM) 處理重複測量；變項包含分組、訪視次數、訪視次數與分組交互作用、基礎期 BCVA (連續變項)、分層變項。共變數結構是採用 unstructured；遺漏值在此統計模型中已假設是隨機發生。連續性之次要指標亦採用 MMRM 分析；二元變項則使用 Cochran-Mantel-Haenszel 對分層變項加權，分析分組與其是否具有關聯性。</li> </ul>	
BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力；CI, confidence interval, 信賴區間；CNV, choroidal neovascularization, 脈絡膜血管新生；CST, central subfield thickness, 中央視網膜厚度；ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 字母數。		

<sup>s</sup> 早期糖尿病視網膜病變治療研究的糖尿病視網膜病變嚴重度分數 (early treatment diabetic retinopathy study diabetic retinopathy severity scale, ETDRS-DRSS) 評估糖尿病視網膜病變嚴重度的方式，共分為 12 級，1 級為正常、2 至 6 級為非 PDR、7 級以上為 PDR，12 級為晚期 PDR。

## ii. 試驗執行情形與受試者基礎特性[25, 26, 50]

YOSEMITE 及 RHINE 試驗於 2018 年開始進行，且已完成 100 週之試驗。二項試驗納入之受試者數、終止治療情形、違反計畫書情形、及受試者的基礎特性摘述於表十二，3 個用藥組別間的試驗執行情況和受試者基礎特性大致平衡。

表十二 YOSEMITE 及 RHINE 試驗執行情況和受試者特性(第 56 週) [25, 26, 50]

	YOSEMITE 試驗	RHINE 試驗
收案期間	2018 年 9 月至 2019 年 9 月	2018 年 10 月至 2019 年 9 月
試驗地點	16 國(含日本)，179 間醫療院所	24 國(含台灣)，174 間醫療院所
隨機分派人數	共 940 位，faricimab Q8W 組 315 位、faricimab PTI 組 313 位、aflibercept 組 312 位	共 951 位，faricimab Q8W 組 317 位、faricimab PTI 組 319 位、aflibercept 組 315 位
終止治療情形[26]	faricimab Q8W 組有 9.9%、faricimab PTI 組有 9.6%、aflibercept 組有 8.4% 終止治療，最常見的原因為退出試驗、死亡和失聯。	faricimab Q8W 組有 7.6%、faricimab PTI 組有 3.4%、aflibercept 組有 6.1% 終止治療，最常見的原因為退出試驗、失聯和不良事件。
違反計畫書情形和 COVID-19 疫情影響	48% 的受試者有重大違反計畫書之情形，兩組間大致平衡，32% 與 COVID-19 有關。7% 的受試者遺落一劑試驗藥品。	50% 的受試者有重大違反計畫書之情形，兩組間大致平衡，39% 與 COVID-19 有關。8% 的受試者遺落一劑試驗藥品。
受試者基礎特性 [26]	3 組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 62.2 歲、59.8% 為男性、78.1% 為白種人、8.9% 為亞裔。BCVA 平均介於 61.9 至 62.2 個字、CST 平均介於 484.5 至 492.3 $\mu\text{m}$ 、22 至 24% 曾以 anti-VEGF 治療過。	3 組的基礎特性大致平衡。平均年齡為 62.2 歲、60.9% 為男性、79.1% 為白種人、10.7% 為亞裔。BCVA 平均介於 61.9 至 62.5 個字、CST 平均介於 466.2 至 477.3 $\mu\text{m}$ 、20 至 21% 曾以 anti-VEGF 治療過。

## iii. 相對療效結果[25, 26, 29-31, 50, 64, 65]

YOSEMITE 及 RHINE 試驗的療效結果呈現於表十三。主要和關鍵次要療效指標皆為計算 97.52% CI，其餘結果的 95% CI 皆是以 95.04% 計算<sup>t</sup>。

主要療效結果是分析 ITT 族群的第 48/52/56 週 BCVA 平均改變量，二項試驗的 faricimab Q8W 組和 PTI 組比上 aflibercept 組的差異 (YOSEMITE 試驗分別為 -0.2 個字 [97.52% CI -2.0, 1.6] 和 0.7 個字 [97.52% CI -1.1, 2.5])；RHINE 試驗分

<sup>t</sup> 療效結果皆是分析意向治療族群 (ITT)，最終使用之顯著水準為 0.0496。試驗中分析主要和關鍵療效指標時，有考慮到多重檢定的問題，因為共進行兩次比較，每次比較分配到的顯著水準為 0.0248，故取 97.52% CI。其餘指標皆以顯著水準為 0.0496 分析，無考慮多重檢定。

別為 1.5 個字[97.52% CI-0.1, 3.2]和 0.5 個字[97.52% CI-1.1, 2.1])，其 97.52% CI 下限皆落在預先設定之不劣性邊界(4 個 ETDRS 字數)的範圍內，故達到 faricimab 不劣於 aflibercept。在未曾以 anti-VEGF 治療過的 DME 病人中，faricimab Q8W 組和 PTI 組的 BCVA 平均改變量也同樣不劣於 aflibercept 組，但 faricimab Q8W 組和 PTI 組的 BCVA 平均改變量並未優於 aflibercept 組，故未達成試驗的第二個假設。主要療效指標的敏感度和補充分析結果(per-protocol 分析族群)與 ITT 族群的一致。主要療效指標的次族群分析也顯示，在不同的年齡、性別、地區(美加、亞洲、其他地區)、種族(白種人、亞裔、其他)、BCVA 基礎值、是否曾以 anti-VEGF 治療過、HbA<sub>1c</sub> 基礎值是否>8%、ETDRS DRSS 基礎值，分析結果皆與整體族群的結果大致一致。第 92/96/100 週的分析結果也與第 48/52/56 週一致。

關鍵次要指標是比較第 52 週糖尿病視網膜病變改善(ETDRS-DRSS 進步 2 級)的比例，且設定的不劣性邊界為 10%。YOSEMITE 試驗的 faricimab Q8W 組和 PTI 組比上 aflibercept 組的 97.52% CI 下限(差異分別為 10.2% [97.52% CI 0.3, 20.0]和 6.1% [97.52% CI -3.6, 15.8])，皆落在不劣性範圍內；但 RHINE 試驗則是兩項比較的下限(差異分別為 -2.6% [97.52% CI -12.6, 7.4]和 -3.5% [97.52% CI -13.4, 6.3])皆未落在不劣性邊界內。第 96 週的比例基本上相當。

在解讀其餘次要結果和第 96 週的結果時，需要了解這些結果受限於無處理多重檢定和樣本數的問題。在 BCVA 進步或喪失不同 ETDRS 字數的比例上和眼睛相關生活品質(NEI VFQ-25 問卷)改變量上，3 組的結果大致相似。在解剖學結果的部分，相較於 aflibercept 組，faricimab Q8W 組和 PTI 組的 CST 下降程度和 CST 達到<325 μm 的比例在字面上較好。在達到無視網膜下積液(subretinal fluid)的比例的部分，faricimab Q8W 組和 PTI 組與 aflibercept 組的結果相似，在第 56 週皆達到 96 至 97% 之間；在第 48/52/56 週達到無視網膜內積液(intraretinal fluid)的比例的部分，faricimab Q8W 和 PTI 組於字面上高於 aflibercept 組(33 至 48% vs. 22 至 29%)。



表十三 YOSEMITE 和 RHINE 試驗之療效結果[25, 26, 29-31, 50, 64, 65]

	YOSEMITE 試驗			RHINE 試驗		
組別	Faricimab, Q8W 315 人	Faricimab, PTI 313 人	Aflibercept 312 人	Faricimab, Q8W 317 人	Faricimab, PTI 319 人	Aflibercept 315 人
主要療效指標, ETDRS 字數(97.52% CI) (不劣性分析)						
第 48/52/56 週的平均 BCVA 改變量 (ITT 受試者群)	10.7 (9.4 to 12.0)	11.6 (10.3 to 12.9)	10.9 (9.6 to 12.2)	11.8 (10.6 to 13.0)	10.8 (9.6 to 11.9)	10.3 (9.1 to 11.4)
差異	<b>-0.2 (-2.0 to 1.6)</b>	<b>0.7 (-1.1 to 2.5)</b>	比較品	<b>1.5 (-0.1 to 3.2)</b>	<b>0.5 (-1.1 to 2.1)</b>	比較品
第 48/52/56 週的平均 BCVA 改變量 (per-protocol 受試者群)	(251 人) 10.8 (9.4 to 12.1)	(275 人) 11.8 (10.5 to 13.2)	(274 人) 11.2 (9.9 to 12.5)	(258 人) 11.9 (10.6 to 13.2)	(271 人) 10.7 (9.5 to 12.0)	(273 人) 10.4 (9.1 to 11.6)
差異	<b>-0.4 (-2.3 to 1.5)</b>	<b>0.7 (-1.2 to 2.5)</b>	比較品	<b>1.5 (-0.3 to 3.3)</b>	<b>0.3 (-1.4 to 2.1)</b>	比較品
未曾以 anti-VEGF 治療者的第 48/52/56 週的平均 BCVA 改變量	(238 人) 10.6 (9.1 to 12.1)	(245 人) 11.4 (9.9 to 12.8)	(242 人) 11.3 (9.8 to 12.8)	(254 人) 11.7 (10.4 to 13.0)	(255 人) 11.2 (9.9 to 12.4)	(248 人) 10.5 (9.2 to 11.9)
差異	<b>-0.7 (-2.8 to 1.4)</b>	<b>0.0 (-2.1 to 2.2)</b>	比較品	<b>1.1 (-0.7 to 3.0)</b>	<b>0.6 (-1.2 to 2.4)</b>	比較品
關鍵次要指標, % (97.52% CI) (不劣性分析)						
第 52 週 ETDRS-DRSS 進步 2 級	46.0 (38.8 to 53.1)	42.5 (35.5 to 49.5)	35.8 (29.1 to 42.5)	44.2 (37.1 to 51.4)	43.7 (36.8 to 50.7)	46.8 (39.8 to 53.8)
差異, % (97.52% CI)	<b>10.2 (0.3 to 20.0)</b>	<b>6.1 (-3.6 to 15.8)</b>	比較品	-2.6 (-12.6 to 7.4)	-3.5 (-13.4 to 6.3)	比較品
第 48/52/56 週的其他次要結果						

	YOSEMITE 試驗			RHINE 試驗		
組別	Faricimab, Q8W 315 人	Faricimab, PTI 313 人	Aflibercept 312 人	Faricimab, Q8W 317 人	Faricimab, PTI 319 人	Aflibercept 315 人
第 48/52/56 週增加 ≥ 15 個 字數, % (95% CI)	29.2 (23.9 to 34.5)	35.5 (30.1 to 40.9)	31.8 (26.6 to 37.0)	33.8 (28.4 to 39.2)	28.5 (23.6 to 33.3)	30.3 (25.0 to 35.5)
差異, % (95% CI)	-2.6 (-10.0 to 4.9)	3.5 (-4.0 to 11.1)	比較品	3.5 (-4.0 to 11.1)	-2.0 (-9.1 to 5.2)	比較品
第 48/52/56 週 CST 調整 平均改變量, μm (95% CI)	-206.6 (-214.7 to -198.4)	-196.5 (-204.7 to -188.4)	-170.3 (-178.5 to -162.2)	-195.8 (-204.1 to -187.5)	-187.6 (-195.8 to -179.5)	-170.1 (-178.3 to -161.8)
差異, μm (95% CI)	<b>-36.2</b> <b>(-47.8 to -24.7)</b>	<b>-26.2</b> <b>(-37.7 to -14.7)</b>	比較品	<b>-25.7</b> <b>(-37.4 to -14.0)</b>	<b>-17.6</b> <b>(-29.2 to -6.0)</b>	比較品
第 48/52/56 週 CST < 325 μm, %	81.3 (76.8 to 85.9)	78.0 (73.1 to 82.8)	65.4 (59.9 to 70.8)	85.5 (81.3 to 89.7)	81.5 (77.1 to 85.9)	73.2 (68.0 to 78.3)
兩組差異, % (95% CI)	<b>16.0 (8.9 to 23.1)</b>	<b>12.7 (5.4 to 20.0)</b>	比較品	<b>12.3 (5.7 to 18.9)</b>	<b>8.2 (1.5 to 14.9)</b>	比較品
第 52 週視覺相關生活品 質改變量, 平均分數(標 準誤)	7.3 (0.68)	7.9 (0.69)	7.5 (0.70)	6.8 (0.68)	6.6 (0.66)	7.6 (0.67)
差異, 分數(95% CI)	-0.2 (-2.1 to 1.7)	0.5 (-1.5 to 2.4)	比較品	-0.8 (-2.7 to 1.1)	-1.0 (-2.9 to 0.8)	比較品
<b>第 92/96/100 週之結果</b>						
第 92/96/100 週的平均 BCVA 改變量, ETDRS 字 數(95% CI)	10.7 (9.4 to 12.1)	10.7 (9.4 to 12.1)	11.4 (10.0 to 12.7)	10.9 (9.5 to 12.3)	10.1 (8.7 to 11.5)	9.4 (7.9 to 10.8)
差異, ETDRS 字數(95%	-0.7 (-2.6 to 1.2)	-0.7 (-2.5 to 1.2)	比較品	1.5 (-0.5 to 3.6)	0.7 (-1.3 to 2.7)	比較品

	YOSEMITE 試驗			RHINE 試驗		
組別	Faricimab, Q8W 315 人	Faricimab, PTI 313 人	Aflibercept 312 人	Faricimab, Q8W 317 人	Faricimab, PTI 319 人	Aflibercept 315 人
CI)						
第 96 週 ETDRS-DRSS 進步 2 級, % (95% CI)	51.4 (44.8 to 57.9)	42.8 (36.6 to 49.0)	42.2 (35.9 to 48.5)	53.5 (46.9 to 60.1)	44.3 (37.9 to 50.7)	43.8 (37.2 to 50.4)
差異, % (95% CI)	9.1 (0.0 to 18.2)	0.0 (-8.9 to 8.9)	比較品	<b>9.7 (0.4 to 19.1)</b>	0.3 (-8.9 to 9.5)	比較品
第 92/96/100 週增加 ≥ 15 個字數, % (95% CI)	37.2 (31.4 to 42.9)	38.2 (32.8 to 43.7)	37.4 (31.7 to 43.0)	39.8 (34.0 to 45.6)	31.1 (26.1 to 36.1)	39.0 (33.2 to 44.8)
差異, % (95% CI)	-0.2 (-8.2 to 7.8)	0.2 (-7.6 to 8.1)	比較品	0.8 (-7.4 to 9.0)	<b>-8 (-15.7 to -0.3)</b>	比較品
第 92/96/100 週 CST 調整平均改變量, μm (95% CI)	-216.0 (-224.0 to -208.0)	-204.5 (-212.4 to -196.5)	-196.3 (-204.3 to -188.2)	-202.6 (-211.1 to -194.2)	-197.1 (-205.3 to -188.9)	-185.6 (-194.1 to -177.1)
差異, μm (95% CI)	<b>-19.7 (-31.1 to -8.3)</b>	-8.2 (-19.5 to 3.1)	比較品	<b>-17.0 (-29.0 to -5.1)</b>	-11.5 (-23.3 to 0.3)	比較品
第 92/96/100 週 CST < 325 μm, %	87.4	84.8	78.8	89.5	83.7	78.7
差異, % (95% CI)	<b>8.3 (1.9 to 14.6)</b>	6.2 (-0.3 to 12.6)	比較品	<b>10.6 (4.5 to 16.8)</b>	4.7 (-1.8 to 11.3)	比較品
BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力; CI, confidence interval, 信賴區間; CST, central subfield thickness, 中央視網膜厚度; ETDRS-DRSS, early treatment diabetic retinopathy study diabetic retinopathy severity scale, 早期糖尿病視網膜病變治療研究的糖尿病視網膜病變嚴重度分數; Q8W, 每 8 週一次; PTI, personalized treatment interval, 個人化用藥間隔; VEGF: anti-vascular endothelial growth factor, 血管內皮生長因子抑制劑。 註: 未標示者皆以 ITT 病人分析。						

Faricimab PTI 組的注射頻率分布情形列於表十四，在第 96 週約 78% 的受試者為每 12 週以上注射一次。

表十四 YOSEMITE 和 RHINE 試驗之 faricimab PTI 組的注射頻率[31]

	第 52 週		第 96 週	
	YOSEMITE 試驗, 313 人	RHINE 試驗, 319 人	YOSEMITE 試驗, 313 人	RHINE 試驗, 319 人
人數	286	308	270	287
每 4 週, % (95% CI)	10.8	13.3	7.0	10.1
每 8 週, % (95% CI)	15.4	15.6	14.8	11.8
每 12 週, % (95% CI)	21.0	20.1	18.1	13.6
每 16 週, % (95% CI)	52.8	51.0	60.0	64.5

CI, confidence interval, 信賴區間

iv. 相對安全性[25, 26, 29-31, 50, 64, 65]

安全性分析了 1,887 位至少使用 1 劑試驗藥品之受試者，二試驗的試驗藥品注射情形列於表十五。整個試驗期間的平均注射劑數介於 11.5 至 13.6 劑。

表十五 YOSEMITE 和 RHINE 試驗的試驗藥品注射數量[31]

組別	YOSEMITE 試驗			RHINE 試驗		
	Faricimab, Q8W, 313 人	Faricimab, PTI, 313 人	Aflibercept, 311 人	Faricimab, Q8W, 317 人	Faricimab, PTI, 319 人	Aflibercept, 314 人
第 56 週注射劑數						
平均(標準差)	9.5 (1.41)	8.4 (2.45)	9.2 (1.47)	9.3 (1.52)	8.7 (2.50)	9.3 (1.36)
中位數(範圍)	10 (1 to 11)	8 (2 to 15)	10 (1 to 10)	10 (1 to 10)	8 (1 to 15)	10 (1 to 10)
整個試驗 (through entire study) 的注射劑數						
平均(標準差)	13.6 (2.87)	11.5 (3.98)	13.3 (2.75)	13.5 (2.87)	12.1 (4.12)	13.4 (2.66)
中位數(範圍)	15 (1 to 16)	10 (2 to 25)	14 (1 to 15)	15 (1 to 15)	11 (1 to 25)	14 (1 to 16)

Q8W, 每 8 週一次；PTI, personalized treatment interval, 個人化用藥間隔。

截至第 56 週的綜合 YOSEMITE 和 RHINE 試驗的安全性結果列於表十六，截至第 100 週的結果則描述於文中[26, 29, 31]。

在眼部不良事件的部分如下：

- 截至第 56 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組的發生率分別為 37.3%、35.6% 和 34.4%；
- 參考 DME 之研討會簡報[29]及 CADTH 評估報告[31]中數字計算。截至第 100 週分別為 49.7%、49.2% 和 45.4%。截至第 100 週常見的眼部不

良事件分別為：白內障、結膜出血、玻璃體脫離、飛蚊症、眼內壓升高、乾眼、眼痛、糖尿病視網膜水腫。Faricimab Q8W 或 PIT 組與 aflibercept 相差 $\geq 2\%$ 的眼部不良事件為白內障 (16.0%和 13.6% vs. 12.2%)、飛蚊症 (5.2%和 2.5% vs. 2.9%)、眼內壓升高 (5.1%和 3.3% vs. 2.6%)。

眼部嚴重不良事件的部分如下：

- 截至第 56 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組的發生率分別為 2.4%、3.0%和 1.3%；截至 56 週，綜合 faricimab Q8W 和 PIT 組比上 aflibercept 組較常見 ( $\geq 2$  人) 的眼部嚴重不良事件為糖尿病視網膜水腫 (0.4% vs. 0)、眼內炎 (endophthalmitis, 0.3% vs. 0.2%)、白內障 (0.2% vs. 0.3%)、玻璃體出血 (0.2% vs. 0.2%)、葡萄膜炎 (0.2% vs. 0)、暫時性視力下降 (0.2% vs. 0.2%)、高眼壓症 (ocular hypertension, 0.2% vs. 0)、視網膜撕裂 (0.2% vs. 0)。
- 截至第 100 週則分別為 4.1%、5.4%和 3.2%。

與治療相關眼部不良事件方面，截至第 56 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組分別有 3.0%、2.5%、3.0% 病人發生；較常見的與治療相關眼部不良事件，在 faricimab Q8W 組為 7 例眼壓升高和 6 例飛蚊症，在 faricimab PIT 組為各 3 例的眼內壓升高、葡萄膜炎和高眼壓症。Faricimab PIT 組有 5 人發生與治療相關眼部嚴重不良事件，aflibercept 無案例；與治療相關眼部嚴重不良事件包含 3 例葡萄膜炎、1 例脈絡膜視網膜炎、1 例角膜葡萄膜炎、1 例高眼壓症。

在眼部特別關注之不良事件<sup>u</sup>的部分，faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組截至第 56 週的發生率分別為 2.4%、2.7%和 1.0%；截至第 100 週則為 4.0%、5.2%和 3.2%[29]。

截至第 56 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組發生 IOI 的比例分別為 1.3%、1.4%和 0.6%。Faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組分別有 1 人 (0.2%) 和 2 人 (0.3%) 發生嚴重 IOI，分別為玻璃體炎 1 人和葡萄膜炎 2 人，aflibercept 組則無案例。截至第 100 週，faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組發生 IOI 的比例分別為 1.4%、1.7%和 1.1%。

截至第 56 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組分別有 1.6%、1.9%和 1.1% 因不良事件終止治療，2.5%、1.9%和 1.4% 因不良事件退出試驗，2.1%、1.4%和 1.4% 死亡。截至第 100 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組分別有 2.4%、2.8%和 1.6% 因不良事件終止治療，6.0%、6.5%和 5.4%

<sup>u</sup> 眼部特別關注之不良事件定義為與嚴重眼內感染有關之事件、需要手術或醫療介入以避免永久喪失視覺之事件或與失去 EDTRS 30 個字母以上超過 1 小時有關之事件。

因不良事件退出試驗，4.4%、4.7%和 3.7%死亡。研究者認為沒有死亡案例與治療有關。

截至第 56 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組分別有 2.1%、1.9%和 2.2%發生 APTC 定義之動脈栓塞事件，截至第 100 週則分別為 5.4%、4.7%和 5.1%。

表十六 綜合 YOSEMITE 和 RHINE 試驗截至第 56 週的安全性結果[25, 26, 50]

不良事件, n (%)	綜合 YOSEMITE 和 RHINE 試驗		
	Faricimab, Q8W 630 人	Faricimab, PTI 632 人	Aflibercept 625 人
不良事件總數	2,169	1,891	1,852
嚴重不良事件總數	272	193	191
因不良事件終止治療	10 (1.6)	12 (1.9)	7 (1.1)
因不良事件退出試驗	16 (2.5)	12 (1.9)	9 (1.4)
死亡	13 (2.1)	9 (1.4)	9 (1.4)
<b>眼部不良事件</b>			
眼部不良事件總數	446	419	350
發生眼部不良事件人數	235 (37.3)	225 (35.6)	215 (34.4)
眼部嚴重不良事件總數	20	21	8
發生眼部嚴重不良事件人數	15 (2.4)	19 (3.0)	8 (1.3)
發生治療相關眼部不良事件人數	19 (3.0)	16 (2.5)	19 (3.0)
發生治療相關眼部嚴重不良事件人數	0	5 (0.8)	0
特定眼部不良事件總數*	19	18	6
發生特定眼部不良事件人數	15 (2.4)	17 (2.7)	6 (1.0)
眼內發炎(IOI)總數	10	15	6
發生眼內發炎(IOI)人數	8 (1.3)	9 (1.4)	4 (0.6)
虹膜炎(iritis)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)
葡萄膜炎(uveitis)	2 (0.3)	4 (0.6)	0
玻璃體炎(vitritis)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
虹膜睫狀體炎(iridocyclitis)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
眼前房(anterior chamber)發炎	0	1 (0.2)	0
脈絡膜視網膜炎(chorioretinitis)	0	1 (0.2)	0
角膜內皮堆積(keratic precipitates)	0	1 (0.2)	0
角膜葡萄膜炎(keratouveitis)	0	1 (0.2)	0
<b>與 anti-VEGF 相關之眼部嚴重不良事件</b>			
發生眼內炎(endophthalmitis)人數	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)
發生眼內壓升高人數	0	1 (0.2)	0

	綜合 YOSEMITE 和 RHINE 試驗		
不良事件, n (%)	Faricimab, Q8W 630 人	Faricimab, PTI 632 人	Aflibercept 625 人
發生視網膜撕裂人數	0	2 (0.3)	0
發生裂孔性視網膜剝離人數 (rhegmatogenous retinal detachment)	1 (0.2)	0	0
非眼部不良事件			
非眼部不良事件總數	1,352	1,150	1,168
發生非眼部不良事件人數	393 (62.4)	385 (60.9)	390 (62.4)
非眼部嚴重不良事件總數	237	160	175
發生非眼部嚴重不良事件人數	127 (20.2)	103 (16.3)	102 (16.3)
發生動脈栓塞 <sup>#</sup> 事件	13 (2.1)	12 (1.9)	14 (2.2)
IOI, intraocular inflammation, 眼內發炎; Q8W, 每 8 週一次; PTI, personalized treatment interval, 個人化用藥間隔。 *特定眼部不良事件包含導致視力喪失 30 個字以上且持續 1 小時以上之事件、與嚴重 IOI 相關事件、需要手術或醫療介入以預防永久喪失視力之事件。 <sup>#</sup> APTC 定義之動脈栓塞事件, 包含非致死性中風、非致死性心肌梗塞、或心血管性死亡 (包含不明原因死亡)。			

## II. 第 II 期 BOULEVARD 試驗[48, 63]

BOULEVARD 試驗為於 2016 至 2017 年在美國執行之第 II 期的多中心、隨機、活性對照、雙盲試驗，由 F. Hoffmann-La Roche, Ltd. 出資進行。試驗旨在比較不同劑量的 faricimab 和 ranibizumab 用於 DME 病人的療效和安全性。第 II 期試驗受限於研究設計和分析方法，納入之受試者人數較少，且 EMA 的報告認為此試驗為尋找用藥劑量之研究，所以較難視為 2 藥品的正式比較，結果僅作為參考。

收納的病人為曾以及未曾以 anti-VEGF 治療的第 1 或 2 型糖尿病引發之 CI-DME 成年病人的 1 隻病眼，且 CST 為 325  $\mu\text{m}$  以上，BCVA 介於 73 至 24 個 ETDRS 字數 (相當於 Snellen 表 0.5 至 0.0625)。試驗中共收納了 229 位受試者，並隨機分派至 faricimab 6.0 mg 組、faricimab 1.5 mg 組和 ranibizumab 0.3 mg 組；其中，ranibizumab 於台灣核准之劑量為每次 0.5 mg 而非 0.3 mg。於第 0 至 20 週間，每一組皆每 4 週注射試驗藥品，預計注射次數皆為 6 次。之後於第 24 至第 36 週間，不再進行治療且每 4 週進行疾病評估，當受試者的 BCVA 和 CST 達到再治療標準<sup>v</sup>時便給予 1 劑 0.3 mg 之 ranibizumab 並終止試驗。主要療效指標為針對未曾接受 anti-VEGF 治療過之病人於第 24 週之 BCVA 改變量，次要療效指標為第 24 週視力進步 15 個 ETDRS 字數以上之比例和 CST 改變量。探索性指

<sup>v</sup> BCVA 因 DME 降低 5 個字數以上且 CST 增加 50  $\mu\text{m}$  以上。第 24 週與第 20 週的測量結果相比，第 28、32 和 36 週的結果與第 24 週的相比。

標包含 ETDRS-DRSS 進步 2 級之比例、至再治療之時間。並評估安全性結果。

本案相關之療效結果摘錄於表十七。在參考試驗結果時，須注意 BOULEVARD 試驗將顯著水準訂為單尾 10% 進行比較，故區間估計取 80% CI，且無考慮多重比較之問題；此外，試驗中比較品之劑量較台灣許可之劑量低。主要療效結果顯示於未曾以 anti-VEGF 治療之受試者中，faricimab 6.0 mg 組 BCVA 平均進步的字數較 ranibizumab 0.3 mg 組多（差異為 3.6 個字，80% CI 為 1.5 to 5.6， $p = 0.03$ ）。

表十七 BOULEVARD 試驗未曾以 anti-VEGF 治療之受試者之療效結果[48, 63]

療效結果	Faricimab 6.0 mg 每 4 週, 53 人	Ranibizumab 0.3 mg 每 4 週, 59 人
第 24 週 BCVA 平均改變量, 字數(80% CI)	13.9 (12.2 to 15.6)	10.3 (8.8 to 11.9)
差異, 字數(80% CI)	3.6 (1.5 to 5.6) to $p = 0.03$	
第 24 週 BCVA 增加 $\geq 15$ 個字數, % (80% CI)	42.5 (33.5 to 52.1)	35.3 (27.3 to 44.1)
差異, % (80% CI)	7.3 (-5.4 to 19.9)	
第 24 週 CST 調整平均改變量, $\mu\text{m}$ (80% CI)	-225.8 (-242.5 to -209.1)	-204.7 (-219.6 to -189.8)
差異, $\mu\text{m}$ (80% CI)	-21.1 (-38.7 to -3.5)	
第 24 週 ETDRS-DRSS 進步 2 級	38.6%	12.2%
BCVA, best corrected visual acuity, 最佳矯正後視力；CI, confidence interval, 信賴區間；CST, central subfield thickness, 中央視網膜厚度；ETDRS-DRSS, early treatment diabetic retinopathy study diabetic retinopathy severity scale, 早期糖尿病視網膜病變治療研究的糖尿病視網膜病變嚴重度分數。		

未曾以 anti-VEGF 治療之受試者的至再治療時間部分，於第 24、28、32 和 36 週，ranibizumab 0.3 mg 組未達再治療標準的比例分別為 100%、96%、76% 和 77%，faricimab 6.0 mg 分別為 100%、100%、93% 和 81%。

安全性結果為分析至少接受 1 劑試驗藥品的曾以和未曾以 anti-VEGF 治療之受試者，本案相關結果摘述於表十八。二組的安全性結果大致平衡，常見的眼部不良事件為結膜出血、白內障、乾眼、眼睛搔癢、眼淚增加和飛蚊症。Faricimab 6.0 mg 組和 ranibizumab 0.3 mg 組各有 1 人發生眼部嚴重不良事件，分別為玻璃體出血和糖尿病視網膜病變。試驗中未出現眼內發炎（IOI）、眼內炎（endophthalmitis）和視網膜脫離之事件。

表十八 BOULEVARD 試驗之 24 週安全性結果[48, 63]

不良事件, 人(%)	Faricimab 6.0 mg 每 4 週, 80 人	Ranibizumab 0.3 mg, 每 4 週, 89 人



眼部不良事件	22 (27.5)	22 (24.7)
眼部嚴重不良事件	1 (1.3)	1 (1.1)
治療相關眼部不良事件	2 (2.5)	1 (1.1)
全身性不良事件	46 (57.5)	51 (57.3)
全身性嚴重不良事件	7 (8.8)	8 (9.0)
眼內發炎(IOI)	0	0
發生動脈栓塞事件	2 (2.5)	2 (2.2)
總死亡	2 (2.5) *	2 (2.2) *

\* 研究者認為與治療藥品無關。

#### b. 間接比較研究

共搜尋到 1 篇間接比較不同 anti-VEGF 用於 DME 的相對療效之研究，此研究為在 medRxiv 網站上公布且未經同儕審查之文獻，由 Changzhou Municipal Health Commission Major Project 出資進行 (CRD42022295684) [66]。此研究收納直接比較不同 anti-VEGF 用於 DME 之隨機對照試驗，比較之藥品包含 ranibizumab、bevacizumab、aflibercept、conbercept、brolucizumab 和 faricimab，且將同藥品不同療程的結果綜合在一起。主要比較的結果為 BCVA 改變量和中央視網膜厚度，且納入的追蹤時間範圍較廣，包含 24 週至 56 週。此研究使用貝氏網絡統合分析方法來間接比較不同藥品，faricimab 比上 aflibercept 的 BCVA 改變量差異沒有顯著差異 (0.72 個 ETDRS 字數，95% CrI -1.07 to 2.61)，fariciamb 則顯著優於 ranibizumab (2.98 個 ETDRS 字數，95% CrI 0.72 to 5.33)。雖然文獻中的異質性和不一致性的分析並無檢定出研究存在顯著的問題，但鑒於研究收納之隨機對照試驗在方法學和臨床上的異質性較大，使得分析結果的不確定性高。此外，由於此研究將不同之療程和追蹤時間之結果綜合在一起，將分析結果外推至實際臨床用藥情境的不確定性也高，宜保守解讀此間接比較結果。

#### (五) 建議者提供之資料

建議者提供 TENYA 及 LUCERNE 試驗和 YOSEMITE 和 RHINE 試驗之期刊文獻和第二年的結果，本報告已摘述相關結果於「電子資料庫相關文獻」段落。建議者也提供 TENYA 試驗的日本次族群分析結果、TENYA 及 LUCERNE 試驗的 PCV 病人次族群分析結果、兩項以網絡統合分析來間接比較 anti-VEGF 用於 wAMD 或 DME 之研究，由於上述資料皆非公開可得之資料，故不在報告中呈現。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案藥品 Vabysmo<sup>®</sup> 羅視萌<sup>®</sup> 注射劑的主要成分為 faricimab，主管機關許可適應症為「血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(nAMD)」和「糖尿病黃斑部水腫(DME)」。此次建議者提出之建議給付適應症為比照現行健保給付規定「14.9.2.新生血管抑制劑(Anti-angiogenic agents)」中的3項適應症，分別為「50歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)」、「糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)之病變」和「多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)之用藥」。故本案目標病人群為 wAMD、PCV 和 DME。

針對本案評估的目標病人群，經查詢我國藥品許可適應症及健保收載現況後，目前我國可用於 wAMD、DME、PCV 之藥品包括 aflibercept、ranibizumab、dexamethasone intravitreal implant 和 verteporfin。另參考台灣發表治療 wAMD、PCV 和 DME 之專家共識，目前3項適應症皆建議第一線以 anti-VEGF 進行治療。而除本案藥品外，健保給付用於此3項適應症之 anti-VEGF 藥品尚有 aflibercept、ranibizumab。

綜合上述考量，本報告認為本案藥品用於治療 wAMD、PCV 和 DME 之療效參考品皆為 aflibercept 和 ranibizumab。

### (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### 1. wAMD

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 於 2022 年陸續提出，在改善成本效果的前提下，建議給付 faricimab 用於治療 wAMD；各組織給付決策重點彙整如下：

- (1) 建議給付條件：PBAC 和 NICE 建議給付條件比照其他已給付用於治療 wAMD 之 anti-VEGF；在價格方面，CADTH 和 PBAC 認為 faricimab 的治療費用不應高於已給付藥品的最低費用，NICE 則提出以商業協議折價。
- (2) 比較品：主要比較品為 aflibercept，其他比較品為 ranibizumab。
- (3) 臨床證據評議：皆認為 TENAYA 和 LUCERNE 試驗結果顯示 faricimab 不劣於 aflibercept。CADTH 和 PBAC 認為證據不足以支持 faricimab 的注射頻率比其他藥品低。CADTH 認為與 ranibizumab 相比的間接比較研究不可靠，無法做出結論；NICE 則參考間接比較研究結果和臨床意見，認為 faricimab

的療效與 ranibizumab 相似。

- (4) 其他考量：CADTH 提到加拿大已許可 ranibizumab 之生物相似藥，並認為 faricimab 的成本效益可能比生物相似藥差。NICE 提到在臨床實務中 faricimab 可能與 aflibercept 和 ranibizumab 使用相同的療程。

## 2. PCV

PCV 屬 wAMD 之亞型，主要醫療科技評估組織皆無獨立對 PCV 進行評議。

## 3. DME

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 於 2022 年陸續提出，在改善成本效果的前提下，建議給付 faricimab 用於治療 DME；各組織給付決策重點彙整如下：

- (1) 建議給付條件：建議給付條件皆比照其他已給付用於治療 DME 之 anti-VEGF；在價格方面，CADTH 和 PBAC 認為 faricimab 的治療費用不應高於已給付藥品的最低費用，NICE 則提出以商業協議折價。
- (2) 比較品：主要比較品為 aflibercept，其他比較品為 ranibizumab 和 bevacizumab。
- (3) 臨床證據評議：皆認為 YOSEMITE 和 RHINE 試驗結果顯示 faricimab 不劣於 aflibercept。CADTH 認為 faricimab 與其他藥品相比的注射頻率降幅和臨床顯著性具不確定性，PBAC 認為 faricimab 與其他 anti-VEGF 的臨床實際注射頻率可能相似，不確定給付 faricimab 是否能降低病人負擔。CADTH 認為與 ranibizumab 相比的間接比較研究不可靠，無法做出結論；NICE 則參考間接比較研究結果和臨床意見，認為 faricimab 的療效與 ranibizumab 相似。
- (4) 其他考量：CADTH 提到加拿大已許可 ranibizumab 之生物相似藥，並認為 faricimab 的成本效益可能比生物相似藥差；faricimab 是第一個許可用藥間隔達 16 週之藥品。NICE 提到在臨床實務中 faricimab 可能與 aflibercept 和 ranibizumab 使用相同的療程。

### (三) 相對療效與安全性

#### 1. wAMD

- (1) 直接比較試驗：與 aflibercept 相比

主要證據資料來自二項設計相同的第 III 期、雙盲、不劣性、隨機對照試驗 TENAYA 和 LUCERNE，其旨在探討每 8 至 16 週注射 faricimab 和每 8 週注射 aflibercept 用於 50 歲以上且 BCVA 介於 0.625 至 0.0625 的 wAMD 病人的相對療效與安全性。二組皆治療至第 108 週，於第 112 週進行最後一次疾病評估，主要

療效指標為第 40、44 和 48 週與基礎值相比的 BCVA 平均改變量。

二試驗共收納了 1,329 位受試者，在第 40/44/48 週時，TENAYA 和 LUCERNE 試驗的 faricimab 組的 BCVA 平均改變量分別為 5.8 個 ETDRS 字數和 6.6 個字，aflibercept 組分別為 5.1 個字和 6.6 個字，兩組差異的 95% CI 下限皆落在 4 個 ETDRS 字數內，故達到 faricimab 不劣於 aflibercept；且第 2 年也呈現相似的結果。Faricimab 組和 aflibercept 組的中央視網膜厚度（CST）調整平均改變量、脈絡膜血管新生（CNV）病灶面積改變量、眼睛滲漏（leakage）面積改變量的結果皆相似。Faricimab 組和 aflibercept 組的視覺相關生活品質的平均分數分別為 4.82 和 4.35 分比上 2.54 和 5.55 分。

在注射頻率的部分，截至第 48 週 faricimab 組和 aflibercept 組的注射劑數的中位數分別為 6 劑和 8 劑，截至第 108 週的中位數則分別為 10 和 15 劑。截至第 112 週，faricimab 組的受試者在 TENAYA 試驗中有 15.1% 為每 12 週注射、59.0% 為每 16 週注射，在 LUCERNE 試驗則有 14.3% 為每 12 週注射、66.9% 為每 16 週注射。

截至 112 週的安全性結果部分，faricimab 組與 aflibercept 組的在發生眼部不良事件、眼部嚴重不良事件發生率、眼部特定不良事件、眼內發炎、因不良事件終止治療、因不良事件退出試驗、死亡的比例上大致平衡。Faricimab 組與 aflibercept 組的眼部不良事件比例相差 > 1% 的分別為：白內障（8.7% vs. 7.6%）、乾眼（4.4% vs. 6.8%）、飛蚊症（4.5% vs 2.6%）和視網膜色素上皮撕裂（2.9% vs. 1.5%）；眼部嚴重不良事件比例相差 > 0.5% 的為視網膜色素上皮撕裂（0.6% vs. 0）。

## (2) 直接比較試驗：與 ranibizumab 相比

AVENUE 試驗和 STAIRWAY 試驗皆屬第 II 期、雙盲、隨機對照試驗，其顯著水準（ $\alpha$  值）皆設定為 0.2，未處理多重比較的問題，皆被視為尋找用藥劑量之研究，且收納的受試者人數較少，無法依此做出相對療效結論。二試驗目的為比較不同療程或劑量的 faricimab 和 ranibizumab 用於 wAMD 病人的療效和安全性。

AVENUE 試驗在第 36 週的主要療效指標部分，每 4 週和每 8 週注射 faricimab 的 BCVA 平均改變量分別為 6.0 個字和 6.1 個字，每 4 週注射 ranibizumab 的結果為 7.6 個字，兩者比較無顯著差異（差異分別為 -1.6 個字 [80% CI -4.9 to 1.7]，-1.5 個字 [80% CI -4.6 to 1.6]）。STAIRWAY 試驗於第 40 週之主要療效指標部分，每 12 週和每 16 週注射 faricimab 的 BCVA 平均改變量分別為 9.3 個字和 12.5 個字，每 4 週注射 ranibizumab 的結果為 11.4 個字，兩者差異分別為 -2.1 個字（80% CI -6.8 to 2.6）和 1.1 個字（80% CI -3.4 to 5.5）（STAIRWAY 試驗設計無假設檢定）。

在安全性的部分，faricimab 的整體安全性特性與第 III 期試驗相似。在眼部不良事件的部分，每 4 和 8 週注射 faricimab 與每 4 週注射 ranibizumab 相比，眼部不良事件的比例在字面上較高（53.8%和 58.7% vs. 41.8%）；每 12 和 16 週注射 faricimab 與每 4 週注射 ranibizumab 相比，眼部不良事件的比例在字面上較低（37.5%和 35.5% vs. 50.0%）。

## 2. PCV

本報告並未獲得單獨針對 PCV 病人進行之試驗結果。在 wAMD 之 TENAYA 和 LUCERNE 試驗中，雖有納入 PCV 病人，但無公開之 PCV 次族群分析結果。另有一項針對 PCV 病人的單組臨床試驗正進行中，預計於 2027 年完成。

## 3. DME

### (1) 直接比較試驗：與 aflibercept 相比

共有二項試驗設計相同且為期 100 週的第 III 期、雙盲、不劣性、隨機對照試驗 YOSEMITE 和 RHINE，其旨在探討每 8 週（Q8W）或以個人化用藥間隔（PTI，彈性用藥間隔介於 4 至 16 週）療程注射 faricimab 比上每 8 週注射 aflibercept 用於 DME 成年病人之相對療效與安全性。試驗中收納 BCVA 介於 0.5 至 0.0625、CST  $\geq 325$   $\mu\text{m}$  且 HbA<sub>1c</sub>  $\leq 10\%$  的第 1 或 2 型糖尿病引發之 DME 成年病人的 1 隻病眼。三組皆治療至第 96 週，於第 100 週進行最後一次疾病評估，主要療效指標為第 48、52 和 56 週評估的 BCVA 與基礎值相比之平均改變量。

在 YOSEMITE 和 RHINE 試驗納入的 1,891 位受試者中，faricimab Q8W 組和 PTI 組的第 48/52/56 週 BCVA 平均改變量皆達到不劣於 aflibercept 組，且第 2 年也呈現相似的結果。其中在未曾以 anti-VEGF 治療過的次族群中，faricimab Q8W 組的 BCVA 平均改變量分別為 10.6 個字和 11.7 個字，faricimab PTI 組分別為 11.4 個字和 11.2 個字，aflibercept 組分別為 11.3 個字和 10.5 個字，比較的差異也落在 4 個 ETDRS 字數的不劣性範圍內（差異：-0.7 個字[97.52% CI -2.8 to 1.4]、1.1 個字[97.52% CI -0.7 to 3.0]、0.0 個字[97.52% CI -2.1 to 2.2]和 0.6 個字[97.52% CI -1.2 to 2.4]），也達到 faricimab Q8W 組和 PTI 組不劣於 aflibercept 組。各組的視覺相關生活品質改變量結果相似，faricimab Q8W 組和 PTI 組的平均分數介於 6.6 至 7.9 分，aflibercept 組介於 7.5 至 7.9 分。

於第 96 週時，YOSEMITE 和 RHINE 試驗的 faricimab PTI 組的注射頻率為每 4 週的分別有 7.0%和 10.1%、每 8 週的為 14.8%和 11.8%、每 12 週的為 18.1%和 13.6%、每 16 週的為 60.0%和 64.5%。

在安全性結果的部分，faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組截

至 56 週的藥品注射數量中位數分別為 10 劑、8 劑、10 劑，整個試驗期間為 15 劑、10 至 11 劑、14 劑。截至第 100 週 faricimab Q8W 組、faricimab PIT 組和 aflibercept 組在眼部不良事件發生率、眼部嚴重不良事件發生率、眼部特定不良事件 (AE of special interest) 發生率、IOI 發生率、因不良事件終止治療的比例、因不良事件退出試驗、死亡的比例上大致相似。Faricimab Q8W 或 PIT 組與 aflibercept 相差 $\geq 2\%$ 的眼部不良事件為白內障 (16.0%和 13.6% vs. 12.2%)、飛蚊症 (5.2%和 2.5% vs. 2.9%)、眼內壓升高 (5.1%和 3.3% vs. 2.6%)。

## (2) 直接比較試驗：與 ranibizumab 相比

BOULEVARD 為第 II 期、雙盲、隨機對照試驗，其顯著水準設定為 0.2，未處理多重比較的問題，被視為尋找用藥劑量之研究，且收納的受試者人數較少、執行期間短、使用療程劑量與臨床實際情形相異，無法依此做出相對療效結論。試驗旨在比較不同劑量的 faricimab 和 0.3 mg 之 ranibizumab 用於 DME 病人的療效和安全性。試驗中，ranibizumab 的使用劑量低於我國許可劑量 (0.5 mg)，兩組皆在 6 劑的每 4 週注射試驗藥品後的 4 週後 (第 24 週) 評估主要療效指標。

在未曾以 anti-VEGF 治療之受試者的第 24 週 BCVA 平均改變量的部分，faricimab 6.0 mg 組為 13.9 個字，ranibizumab 0.3 mg 組為 10.3 個字，faricimab 6.0 mg 組優於 ranibizumab 0.3 mg 組 (差異：3.6 個字 [80% CI 1.5 to 5.6]， $p = 0.03$ )。二組的安全性結果大致平衡，與第 III 期試驗相似。

## (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不足之處，本報告摘述主要醫療科技組織發布之評估報告中的病人及臨床醫師意見供作參考。

### 1. wAMD

綜合 CADTH 和 PBAC 評估報告中病人和醫師團體提供之意見，wAMD 病人表示此疾病對他們的日常生活有身體、心理和社會層面上的影響，例如視力喪失會影響日常活動、對疾病惡化的憂慮、需要他人幫助並感到孤立或孤獨。多數注射 anti-VEGF 的病人表示治療可以避免視力喪失加劇，並提出存在下列問題：玻璃體內注射帶來的治療負擔、對注射的焦慮和恐懼、高自付費用、無人協助就診。多數病人偏好注射頻率更低的新療法，醫師團體也認為最重要的臨床需求缺口是能夠延長治療間隔和減輕治療負擔的療法。

### 2. PCV

無針對 PCV 的相關資訊。

### 3. DME

綜合 CADTH、PBAC 和 NICE 評估報告中病人和醫師團體提供之意見，DME 的病人通常處於工作年齡，且病人表示疾病對他們產生重大和改變生活的影響，除了視力喪失對生活的影響外，也會帶來情緒、心理和社會的影響，此外病人仍需要處理和管理糖尿病的常見併發症。病人偏好侵入性較小或給藥頻率較低的治療方式，使得就醫頻率可以降低並減少對照護者的依賴，降低病人和照護者負擔。病人提出不應等他們視力惡化才可接受治療。獲得治療的可近性也是一項難題，例如居住在市中心外的病人的治療負擔可能更大（如就醫不便）。醫師團體提出臨床需求缺口是能夠延長治療間隔和減輕治療負擔的療法。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；輔以 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)	wAMD：於 2022 年 8 月公告。 DME：於 2022 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	wAMD：於 2022 年 5 月公告。 DME：於 2022 年 5 月公告。
NICE (英國)	wAMD：於 2022 年 6 月公告。 DME：於 2022 年 6 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： wAMD：於 2022 年 12 月公告。 DME：於 2022 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	建議者無提供其他成本效益研究資料。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

##### (1) 血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變

CADTH 於 2022 年 8 月發布相關醫療科技評估報告[13]，基於以下條件建議收載 faricimab (以下簡稱本品) 用於血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變 (neovascular (wet) age-related macular degeneration, wAMD) 之治療；有關 CADTH 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

A. 必須由有 wAMD 治療經驗的眼科醫師開立處方。



- B. 每次的給藥成本不超過現有 anti-VEGF 收載藥物的最低成本。
- C. 廠商與 CADTH 估算的財務影響差異，所產生的不確定性必須獲得解決的情況下。

廠商提交一份成本效用分析，從加拿大國家健康照護付費者的觀點比較本品與四種藥物（aflibercept、bevacizumab、brolucizumab、ranibizumab）用於 wAMD 病人的治療。廠商使用馬可夫模型，評估期間為終生（25 年），目標族群特性資料來自於 TENAYA 試驗和 LUCERNE 試驗，臨床相對療效數據來自廠商提交的網絡統合分析，提供於實驗開始後的最佳矯正視力（best corrected visual acuity，以下簡稱 BCVA）年度變量、病程轉移矩陣、中斷用藥比率以及施打頻率。

CADTH 認為廠商提交的經濟分析存在以下限制：

- 網絡統合分析的內部和外部效度存在一些不確定性，而 CADTH 無法解決。由於對 BCVA 的相對影響和注射頻率的估計值來自該網絡統合分析，因此本品和其比較藥物之間的效果和成本的增額差異估算將存在很大的不確定性。
- Bevacizumab 被假設為 1 瓶只會用在 1 次給藥，這與臨床專家的經驗相反，根據臨床專家實務經驗認為 1 瓶供多個病人共用的情況很常見。
- 由於廠商模型中的錯誤，在廠商的基礎模型中高估了每個比較品獲得的生命年 LY 的絕對數量。
- 機率分析結果中存在無法解釋的部分，廠商沒有清楚描述其不確定性及造成的差異。

CADTH 針對前述注意到的限制進行校正，並假設 bevacizumab 開瓶可共用；重新分析的決定性結果顯示，本品相對於 bevacizumab 的遞增成本效用比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為 695,839 加幣/QALY gained（成本增加 68,328 加幣，QALYs 增加 0.098）；本品需要降價約 79% 才能達到每個 QALY 約 50,000 加幣的程度。在假設本品有較低的給藥頻率和更好的臨床效果情況下，其他比較品與本品相比的 QALY 較少且成本較高，然而此項結論具有高度不確定性，因此應與廠商協商本品的價格不得超過現行收載用於治療 wAMD 的 anti-VEGF 藥物的最低成本。

在基礎模型中 aflibercept、brolucizumab 及 ranibizumab 較具有優勢，但在機率分析中顯示此結論具有很大的不確定性，因為各比較品之間的 QALY 差異很小，此結果較符合臨床實務情況。情境分析假設所有比較藥物的療效和給藥頻率相同，結果顯示若要與 bevacizumab 具有相同的成本平價（cost parity），則本品需要降價 98% 以上才能實現。

## (2) 糖尿病引起黃斑部水腫

CADTH 於 2022 年 10 月發布相關醫療科技評估報告[14]，基於以下條件建議收載本品用於糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 之治療；有關 CADTH 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

- A. 本品的給付、續用 (renewal) 及停用 (discontinuation) 條件應比照現行 anti-VEGF 藥物用於 DME 治療的規定。
- B. 必須由有 DME 治療經驗的眼科醫師開立處方。
- C. 必須協商本品的費用不超過現行用於 DME 治療 anti-VEGF 藥物的最低成本。

CDEC 認為注射頻率是病人與臨床醫師群體最關注的重要結果，因其會影響不良事件的頻率、健康相關生活品質及治療的負擔。根據現有的直接與間接證據，目前在臨床實務上注射頻率減少的實際幅度與臨床意義還不明確。此外，在 YOSEMIT 試驗和 RHINE 試驗中設定 aflibercept 在維持階段是以固定間隔給藥，這與臨床實務中常用的治療與延長 (treat-and-extend) 模式不一致，可能導致結果的外推性受限。CDEC 還提到加拿大衛生部門最近核准了 ranibizumab 的生物相似性藥物；而本次審查時本品相對於 anti-VEGF 的生物相似性藥物的相對療效與成本效益尚不明確；CDEC 認為與治療 DME 的 anti-VEGF 生物相似性藥物相比，本品可能不具有成本效益。

廠商提交了一項成本效用分析，從加拿大國家健康照護付費者的觀點比較本品與三種藥物 (aflibercept、bevacizumab、ranibizumab) 用於治療 DME 病人。廠商使用馬可夫模型，評估期間為終生 (25 年)，目標族群特性資料來自於 YOSEMIT 試驗和 RHINE 試驗，臨床相對療效數據來自廠商提交的網絡統合分析，提供於實驗開始後的最佳矯正視力 BCVA 年度變量、病程轉移矩陣、中斷用藥比率、不良事件以及施打頻率。

CADTH 認為廠商提交的經濟分析存在以下限制：

- 由於廠商提供的網絡統合分析存在異質性且不知其結果如何運用到模型中，因此本品的相對療效及安全性存在不確定性。網絡統合分析僅比較最初 12 個月期間的注射次數，尚不清楚本品在 12 個月後與其它比較品的情況。
- 考量到建議者假設每次開瓶只會用在 1 次給藥，可能高估 bevacizumab 的藥物取得成本，因為在臨床實務中開瓶共用的情況很常見。
- 健康狀態的效用值存在不確定性且可能高估。
- 無法重現廠商基礎模型分析結果，且由於各種治療之間 QALY 很小且機率模型運作次數不足，各模型中的 ICER 值存在很大差異。

CADTH 在基礎模型中設定 bevacizumab 開瓶可共用，並採用了替代的效用值；CADTH 還修正了廠商模型中的錯誤之處並增加機率模型運作次數。

CADTH 重新分析的結果顯示本品比 aflibercept 和 ranibizumab 成本更低且更有效。本品與 bevacizumab 的 ICER 值為 164,743 加幣/QALY gained (成本增加 58,130 加幣, QALYs 增加 0.353); 在每個 QALY 約 50,000 加幣的願付價格下, 本品具有成本效益的可能性為 0%, 本品需要降價 68% 以上才可能在前述條件下具有成本效益。在假設本品有較低的給藥頻率和更好的臨床效果情況下, 其他比較品與本品相比的 QALY 較少且成本較高, 由於注射頻率和相對有效性數據具有不確定性, 因此應與廠商協商本品的價格不得超過現行收載用於治療 DME 的 anti-VEGF 藥物的最低成本。

在基礎模型機率分析中 aflibercept 及 ranibizumab 較具有優勢, 但此結論具有很大的不確定性, 因為其 QALY 的差異很小且廠商網絡統合分析存在限制。

情境分析假設所有比較藥物的療效和給藥頻率相同, 結果顯示若要與 bevacizumab 具有相同的成本平價, 則本品需要降價 98% 以上。

## 2. PBAC (澳洲)

### (1) 血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變

PBAC 於 2022 年 5 月發布一份評估報告[15], 認為若本品的成本降至與 PBS 目前收載的 anti-VEGF 藥品 (如 aflibercept 及 ranibizumab) 相同, 則基於最低成本 (cost-minimisation) 的原則, 其成本效益是可接受的, 故建議收載本品用於 wAMD 病人的治療。有關 PBAC 之經濟評估相關意見, 擇要摘述如下:

廠商提交的文件指出基於本品與 aflibercept 的不劣性和安全性, 所以進行最低成本分析。經濟分析是基於公佈的價格, 文件中提出的 (穩態) 等效劑量是: 每年 4.30 劑 faricimab 6 mg 與每年 7.09 劑 aflibercept 2 mg 等效。成本分析的時問範圍是兩年, 說明由於起始劑量導致的第一年和隨後幾年的成本差異。治療第一年的本品劑量平均數 (6.93) 來自 TENAYA 和 LUCERNE 試驗治療前 48 週的平均劑量 (至第 48 週平均給藥 6.4 劑, 平均治療持續時間 46.2 週), 再外推至 52 週的估計。

PBAC 對於廠商的經濟分析評論如下:

- 廠商的最低成本分析試算表將第一年的本品劑量計算為 7.20 劑, 計算方式如:  $6.4 \text{ 次給藥} / 46.2 \text{ 週平均治療持續時間} \times 52 \text{ 週} = 7.20$ , 但該值未用於成本分析。成本分析中使用的值是 6.93 劑, 計算方式為  $6.4 \text{ 次給藥} / 48 \text{ 週試驗持續時間} \times 52 \text{ 週} = 6.93$ 。
- 試驗的劑量並不能代表臨床實務中最常用的治療和延長 (treat-and-extend) 方案。在臨床實務中, 持續的治療間隔可能會根據病人對治療的持續反應而

有所不同，試驗結果並未說明接受本品治療的病人有因為試驗劑量而治療效果不佳的情況。此外，病人治療的注射時間間隔比例被認為合乎等效劑量，且年平均劑量在產品仿單中的建議劑量範圍內。TENAYA 和 LUCERNE 試驗中有含括因病人特性而在第 60 週和第 108 週之間調整治療間隔與劑量的結果，但提交的文件中未提供超過 60 週的結果。

- 比較藥品 aflibercept 每年的估計劑量數（第 1 年每年 8.52 劑，第 2 年每年 7.09 劑）是根據 2018 年 ranibizumab 和 aflibercept 使用率的分析，此分析群體是 2015 年開始治療的病人世代，由於自分析進行以來澳洲越來越常使用治療和延長方案，廠商假設可能高估了當前實務上 anti-VEGF 藥品使用數量。更近期的分析顯示 2015 年與 2018 年開始治療的病人在治療第一年和第二年的平均藥量有所減少。
- 廠商主張本品 6 mg 小瓶的價格與 aflibercept 2 mg 的價格相同，估計與 aflibercept 相比，本品在兩年時間內的財務影響將會是節省。PBAC 認為可能高估本品的成本節省效果，因為該分析結果高度受到本品和 aflibercept 在臨床實務中的使用情形所影響。若使用較近期的分析結果設定 aflibercept 使用針數，將會減少本品的節省效果。
- PBAC 認為本品的注射間隔是基於試驗結果設定，是否能反映臨床實務情況具有不確定性，超過一年的臨床試驗數據有限，且廠商提交的成本分析中沒有包括額外的回診監測成本。
- PBAC 認為設定本品在第一年使用 7.20 劑會比 6.93 劑更為合理，成本節省效果則降低。而就病人的角度，由於病人需承擔部分負擔，與 aflibercept 相比注射間隔延長，本品在兩年的期間內可能有費用節省效果。
- 廠商提交包含時間、劑量等敏感度分析結果，其中除了將本品和 aflibercept 設定為劑量頻率相同（即不增加成本）的情況外，其餘所有設定下都會是具有成本節省的效果。也就是說如果本品與 aflibercept 或 ranibizumab 的年平均注射次數相似，則實務上將不會有成本節省效果。
- PBAC 認為廠商設定本品第一年的市占率將達到 45% 是高估的假設，應以第一年市占率 20% 進行設定較為合理。PBAC 認為廠商對本品具有成本節省效果的主張具有高度投機性，在臨床實務上應無法實現。

PBAC 提出以 2 年的時間所進行的最低成本分析，並認為等效劑量為：第一年的本品 7.20 劑等同於 aflibercept 7.69 劑；第二年的本品 4.30 劑等同於 aflibercept 6.31 劑。其中本品的注射頻率是從 TENAYA 和 LUCERNE 試驗結果推估而來，aflibercept 的注射頻率則來自 PBS 資料。PBAC 認為廠商在經濟比較中選擇 aflibercept 作為主要比較品是可接受的，因為 PBAC 在先前已接受 aflibercept 與 ranibizumab 兩種藥物之間的不劣性，且以 1：1 的注射量計算價格。

## (2) 糖尿病引起黃斑部水腫

PBAC 於 2022 年 5 月發布一份評估報告[16]，認為若本品的成本降至 PBS 目前收載的 anti-VEGF 藥品（如 aflibercept 及 ranibizumab）相同，則基於最低成本分析的結果，其成本效益是可接受的，故建議收載本品用於糖尿病引起黃斑部水腫（diabetic macular oedema, DMO）病人的治療。有關 PBAC 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

廠商提交文件中提出的（穩態）等效劑量是：每年 5.20 劑 faricimab 與每年 7.86 劑 aflibercept 2mg 等效。治療第一年的本品劑量（8.23）來自 RHINE 和 YOSEMITE 試驗治療第一年的平均劑量，第二年的劑量（5.20）則來自 RHINE 和 YOSEMITE 試驗治療 52 週時的使用分布。比較藥品 aflibercept 每年的估計劑量數（第 1 年每年 8.71 劑，第 2 年每年 7.86 劑）是根據 2018 年 ranibizumab 和 aflibercept 使用量的加權分析，此分析群體是 2015 年開始治療的病人世代。

PBAC 對於廠商的經濟分析評論如下：

- 後來更新的分析結果顯示 2018 年開始治療的病人在治療第一年和第二年的平均藥量有所減少（第 1 年每年 6.38 劑，第 2 年每年 5.27 劑），這可能是由於澳洲在 DMO 治療上越來越常使用治療和延長方案所導致。
- 廠商的設定主張本品 6 mg 小瓶的價格與 aflibercept 2 mg 的價格相同。估計與 aflibercept 相比，本品在兩年時間內的財務影響將會是節省。PBAC 認為分析可能高估本品的成本節省效果，因為該分析結果高度受到本品和 aflibercept 在臨床實務中的使用情形所影響。若使用較近期的分析結果設定 aflibercept 使用針數，將會減少本品的節省效果。
- PBAC 認為分析中本品的注射間隔是基於試驗結果設定，套用在臨床實務上可能高估了用量，且廠商提交的成本分析中沒有包括額外的回診監測成本。
- 廠商提交包含時間、劑量等敏感度分析結果，其中除了將本品和 aflibercept 設定為劑量頻率相同（即不增加成本）的情況外，其餘所有設定下都會是具有成本節省的效果。
- PBAC 認為廠商設定本品第一年的市占率將達到 45% 是過於高估的假設，應以第一年市占率 20% 進行設定較為合理。PBAC 認為廠商對本品具有成本節省效果的主張具有高度投機性，在臨床實務上應無法實現。

PBAC 提出以 2 年的時間所進行的最低成本分析，並認為等效劑量為：第一年的本品 8.23 劑等同於 aflibercept 6.38 劑；第二年的本品 4.68 劑等同於 aflibercept 5.27 劑。其中本品的注射頻率是從 RHINE 和 YOSEMITE 試驗結果推估而來，aflibercept 的注射頻率則來自 PBS 資料。

### 3. NICE（英國）

#### (1) 血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變

NICE 於 2022 年 6 月發布一份醫療科技評估報告 TA800[17]，考量本品與現已給付之 aflibercept 和 ranibizumab 在臨床療效及成本皆相似，在滿足本品使用、續用及停用條件，且廠商提供商業協議的情況下，建議給付本品用於 wAMD 病人的治療。有關 NICE 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

廠商提出的基礎情境假設本品與比較品 aflibercept 和 ranibizumab 相比，具有較少的注射和追蹤回診次數，但 NICE 委員會注意到在 NHS 的臨床實務上本品與比較品應採用相似的給藥方案，以降低給藥頻率不一致導致的出錯機會。此外，由於缺乏長期追蹤資料（試驗僅有 112 週），委員會採用的情境設定本品與比較品在初始劑量後具有相同的注射次數和回診次數。委員會也同意如果本品能延長施打間隔，將能夠降低成本。委員會考量所有治療方式的商業協議後，認為本品的相關總成本應與比較品相似或更低。

## (2) 糖尿病引起黃斑部水腫

NICE 於 2022 年 6 月發布一份醫療科技評估報告 TA799[18]，考量本品與現已給付之 aflibercept 和 ranibizumab 在臨床療效及成本皆相似，在滿足本品使用條件，且廠商提供商業協議的情況下，建議給付本品用於 DMO 病人的治療。有關 NICE 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

廠商提出的基礎情境假設本品與比較品 aflibercept 和 ranibizumab 相比，具有較少的注射和追蹤回診次數。臨床專家覺得為了降低給藥頻率不一致導致的忙中出錯機率，在 NHS 的臨床實務上本品與比較品應採用相似的給藥方案。此外，由於缺乏長期追蹤資料，委員會採用的情境設定本品與比較品在初始劑量後具有相同的注射回診次數。委員會也同意如果本品能延長施打間隔，將能夠降低成本。委員會考量所有治療方式的商業安排後，認為本品的相關總成本應與比較品相似或更低。委員會認為在治療的相同階段，應從現有治療方案中選擇最便宜的。

## 4. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC（蘇格蘭）

#### A. 血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變

SMC 於 2022 年 12 月發布一份醫療科技評估報告 SMC2512[19]，為了提供此適應症額外的治療選擇，建議給付本品用於 wAMD 的成年患者。此建議僅適用於病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）下具成本效益的結果，或廠商提出與現行 PAS 藥品相等或更低的藥品價格時。

#### B. 糖尿病引起黃斑部水腫

SMC 於 2022 年 11 月發布一份醫療科技評估報告 SMC2499[20]，考量兩項三期臨床試驗中本品在 1 年後的最佳矯正視力與基期相比的變化不劣於現行 anti-VEGF 治療藥品，建議給付本品用於治療最佳矯正視力 75 個字母以下的 DMO 造成視力障礙的成年病人。此建議僅適用於病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）下具成本效益的結果判斷，或廠商提出與現行 PAS 藥品相等或更低的藥品價格時。有關 SMC 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

廠商提交了一份最低成本分析，用於比較本品、aflibercept 和 ranibizumab 治療成年 DMO 引起視力損傷病人，分析時間為 25 年。經濟模型包含三種健康狀態，分別為治療中（研究眼或者雙眼）、停止治療以及死亡。治療包含初始階段（本品注射 4 次，aflibercept 和 ranibizumab 注射 5 次），接著進入預先定義的個人化治療間隔方案。模型中本品的第二年被設定採用治療和延長方案，之後是症狀有需要時才給予（pro re nata, PRN）方案，比較品在治療期間皆假設為 PRN 方案。

廠商經濟模型假設療效相等，只對注射次數、回診和監測進行不同方案的建模。本品的參數來自兩個相關的臨床研究 RHINE 和 YOSEMITE，2 年之後則是假設。比較品的數據來自第一年的網絡統合分析和 Protocol T 試驗（比較 aflibercept、ranibizumab、bevacizumab）。分析中設定了本品臨床試驗中觀察到的每年停藥率，假設有 85% 的病人最長治療時間為 5 年，其餘 15% 病人每年的停藥率為 4.1%。在初始狀態下有 46.5% 的病人被設定為雙眼皆有疾病，對於僅有單眼疾病的病人則設定每年增加 10%；另外初始階段還假設本品相較於比較品，回診和監測的次數較少，本品在治療和延長期間則不用監測。

模型中有考量一般人群的死亡率，並按性別與年齡調整，並使用糖尿病導致失明和視力障礙的健康狀態死亡風險進一步調整死亡率。除了藥品購買和管理成本，分析中還包含診斷和每次監測時的光學相關斷層掃描成本、門診預約成本和工作人員時間。且考量雙眼必須一起測量，模型對藥物及管理監測的成本皆進行 2 倍及 1.87 倍的加乘。

廠商提交了一個 PAS 方案，經 PAS 評估小組評估後認為可以在 NHS Scotland 實施，其中包含廠商提出的本品藥價折扣。另外，在廠商提出的財務影響分析中，預估第一年的市占率為 1.0%，至第五年的市占率為 27.0%。

SMC 認為廠商的分析限制如下：

- 本品與比較品的給藥頻率差異假設存在不確定性，從廠商提交的網絡統合分析中可發現本品與比較品治療方案之間的注射頻率沒有統計上的顯著差異，但有一位 SMC 諮詢專家認為至少有 50% 的病人注射本品的頻率會降低。
- SMC 認為廠商假設本品在治療和延長方案期間不需要監測可能不適合，一

位 SMC 諮詢專家認為仍然需要監測。

## 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：wAMD, nAMD, PCV, DME, DMO 排除條件：未設限
Intervention	faricimab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 2 月 14 日止，以“wAMD”、“nAMD”、“PCV”、“DME”、“DMO”、“faricimab”及“cost-effectiveness”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

### (2) 搜尋結果

以上述關鍵字進行搜尋，共尋獲 8 篇相關研究，經排除重複文獻並檢視摘要後適用於本案者共有 2 篇文獻，內容摘要詳述如後。

#### A. Bührer 等人 2022 年 wAMD 的研究[68]

採加拿大國家健康照護付費者及社會的觀點，針對 faricimab 用於 wAMD 病人的治療進行成本效用分析。研究採用馬可夫世代模型以評估雙眼視力與生活品質、注射頻率及相關費用。模型使用的轉移機率是從 faricimab 臨床試驗及網絡統合分析而來，並對成本及重要模型參數進行決定性及機率性敏感度分析。基礎分析模型顯示同樣使用治療和延長方案的 faricimab 與 ranibizumab、aflibercept、brolucizumab、bevacizumab 相比，平均 QALY 分別為 0.03、0.05、0.06、0.05，且 faricimab 的注射次數分別減少 37%、21%、28%、46%。從付費者觀點，faricimab 比 ranibizumab、aflibercept、brolucizumab 的費用更低，但比 bevacizumab 的費用高。faricimab 相較於 bevacizumab 的 ICER 值為 226,373 加幣/QALY gained，每



減少一次注射的 ICER 值為 222 加幣。從社會的觀點來看，faricimab 相較於 bevacizumab 同樣能節省成本。敏感度分析結果與基礎分析一致。結論是若以臨床實務上常用的治療和延長方案，faricimab 比 ranibizumab、aflibercept、brolucizumab 更具優勢，從社會觀點來看，由於 faricimab 能夠將注射次數及相關費用減半，相較於 bevacizumab 同樣具有優勢。

## B. Bühner 等人 2022 年 DME 的研究[69]

採加拿大國家健康照護付費者及社會的觀點，針對 faricimab 用於 DME 病人的治療進行成本效用分析。研究採用馬可夫世代模型以評估雙眼視力與生活品質、注射頻率及相關費用。模型使用的轉移機率是從 faricimab 臨床試驗及網絡統合分析而來。有對成本及重要模型參數進行確定性及機率性敏感度分析。基礎分析模型顯示同樣使用有需要時才給予 (pro re nata, PRN) 方案的 faricimab 與 ranibizumab、aflibercept、bevacizumab 相比，平均 QALY 分別為 0.48、0.21、0.53，同樣使用治療和延長方案的 faricimab 與 ranibizumab 相比，QALY 為 0.55。從付費者觀點，faricimab 比 ranibizumab、aflibercept 的費用更低，但比 bevacizumab 的費用高，使病人在沒有視力損失的情況下多用了 1.5 年。從付費者及社會的觀點，faricimab 相較於 bevacizumab 的 ICER 值分別為 58,637 加幣/QALY gained 及 33,516 加幣/QALY gained，faricimab 還比現有的治療方案有更好的持久性。從社會的觀點來看，faricimab 相較於 bevacizumab 同樣能節省成本。敏感度分析結果與基礎分析一致。結論是若以臨床實務上常用的治療和延長方案，faricimab 比 ranibizumab、aflibercept 更具優勢，從社會觀點來看，faricimab 與 bevacizumab 相比，ICER 值在可接受範圍內。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

老年性黃斑部病變是一種慢性眼病，其特徵為中央視網膜（黃斑）的漸進性退行性異常，是台灣 50 歲以上的中老年人失明的主要原因之一，而且隨著年齡的增加，罹患此病的機率也大增。據估計在西元 2020 年，全世界年齡 65 歲以上有八百萬人罹患此病，不僅視力受到影響，也將造成個人經濟上一大負擔[70]。血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變（neovascular (wet) age-related macular degeneration, wAMD）約占所有年齡相關性黃斑部退化病變的 10% 到 15%，

其特點是脈絡膜新生血管，這是一個在視網膜和黃斑下生長新血管的過程。這些異常的血管可能會滲出液體與血液，並穿透光感受器層，導致病灶性視網膜脫離和快速的中央視力喪失，此型病情的惡化速度很快，視力將會迅速衰退，約 90% 的視力喪失由此類型造成[71]。根據 2008 年石牌地區進行的流行病學研究，65 歲以上老人有 9.2% 是早期老年性黃斑部病變，1.9% 是晚期的黃斑部病變，而歲數越高得到晚期病變的比例越高[72, 73]。

糖尿病視網膜病變(diabetic retinopathy)為糖尿病病人眼睛內部表面(眼底)的微血管異常。糖尿病引起黃斑部水腫(diabetic macular edema, DME)是一種常見的併發症，是糖尿病視網膜病變的晚期表現，其特點是由於視網膜內液體積聚而導致視網膜增厚或腫脹。黃斑部水腫的症狀包括中心視力模糊或失真，以及對顏色的感知障礙，未經治療的黃斑部水腫可能導致中央視力的永久性喪失。由於糖尿病發病率的增加，預計 DME 的發病率將增加[16]。DME 導致的中心視力喪失會使病人感到沮喪且極大程度影響日常生活，對於就業和駕駛能力的改變帶來經濟影響。DME 病人的家庭和照顧者有很大的負擔，因為病人經常需要長期提供情感及生活支持[20]。

根據本報告分析 2015 年至 2022 年健保資料庫結果顯示，符合 wAMD (含 PCV) 診斷碼<sup>a</sup>且使用 anti-VEGF 藥物之病人數呈現逐年上升的趨勢，算術平均成長率約 16.86%；總花費從 4.21 億元成長至 9.08 億元，算術平均成長率約 13.3%。符合 DME 診斷碼<sup>c</sup>且使用 anti-VEGF 藥物之病人數呈現逐年上升但在 2020 年開始衰退，算術平均成長率約 8.85%；總花費從 5.00 億元至 4.39 億元，算術平均成長率約 2.57%。

## (二) 核價參考品之建議

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為 S01LA09，屬「S01L：OCULAR VASCULAR DISORDER AGENTS」的「S01LA：Anti neovascularization agents」類。同屬此分類共有 9 種成分。經查詢衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁，前述成分中已獲得許可證<sup>d</sup>且適應症與本品同為治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)的成分為 verteporfin、ranibizumab、aflibercept 及 brolocizumab；適應症與本品同

<sup>a</sup> wAMD：ICD-9-CM code=362.50、362.51、362.52；ICD-10-CM code=H35.30、H35.31、H35.32。  
PCV：ICD-9-CM code=362.16；ICD-10-CM code=H35.051、H35.052、H35.053、H35.059。

<sup>c</sup> DME：ICD-9-CM code= 362.01、362.02、362.07、362.53；ICD-10-CM code=E11.311、E11.319、E11.321、E11.329、E11.331、E11.339、E11.341、E11.349、E11.351、E11.359、H35.351、H35.352、H35.353、H35.359。

<sup>d</sup> 於我國取得上市核可的成分有 verteporfin、pegaptanib (已註銷)、ranibizumab、aflibercept、brolocizumab、bevacizumab。

為治療糖尿病引起黃斑部水腫（DME）的成分為 ranibizumab 及 aflibercept。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁，先設定「黃斑部退化」、「黃斑部病變」、「黃斑部水腫」為適應症關鍵字進行查詢，共有 5 種成分<sup>e</sup>符合，其中 ranibizumab 及 aflibercept 與本品在適應症 wAMD、PCV、DME 部分皆具有相似治療地位且已納入健保給付<sup>f</sup>；verteporfin 與本品在適應症 PCV 部分具有相似治療地位且已納入健保給付；dexamethasone 與本品在適應症 DME 部分具有相似治療地位且已納入健保給付。

臨床實證方面，本品與 aflibercept 有直接比較（head-to-head）之臨床試驗（wAMD：TENAYA 和 LUCERNE 試驗；DME：YOSEMITE 和 RHINE 試驗）。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用、同治療類別或有無執行直接比較臨床試驗之選取原則，認為 aflibercept、ranibizumab 應為最適合之核價參考品。

### (三) 財務影響

#### 1. 建議者推估

建議者提出一份財務影響評估報告，預估本品若納入健保給付用於治療 wAMD（含 PCV）及 DME 兩項適應症後，未來五年（2024 年至 2028 年）本品用於 wAMD（含 PCV）的病眼數約為第一年 1,230 眼至第五年 6,377 眼，年度藥費約為第一年 1.63 億元至第五年 11.11 億元，扣除取代藥品年度藥費後對健保之財務影響約為第一年節省 0.08 億元至第五年節省 0.12 億元；本品用於 DME 的病眼數約為第一年 857 眼至第五年 3,313 眼，年度藥費約為第一年 0.95 億元至第五年 4.31 億元，扣除取代藥品年度藥費後對健保之財務影響約為第一年增加 0.07 億元至第五年增加 0.10 億元；綜上，兩項適應症的整體財務影響約為第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.02 億元，建議者分析之相關假設及估算過程如後。

#### (1) 臨床地位

建議者預期本品將用於 wAMD（含 PCV）及 DME 病人的治療，納入健保給付後與現有治療用藥為「取代關係」，將取代 anti-VEGF 藥物 aflibercept 及 ranibizumab 在 wAMD（含 PCV）及 DME 適應症之市場。

<sup>e</sup> verteporfin、dexamethasone、ranibizumab、aflibercept、brolocizumab。

<sup>f</sup> 附錄一、新生血管抑制劑健保給付條件

## (2) 目標族群之病眼數

wAMD (含 PCV) 部分：建議者考量發表文獻、藥物仿單、健保署 2020 年 anti-VEGF 藥物給付規定討論以及目前給付規定中 wAMD 及 PCV 每眼針數上限及分次申請針數均相同，將 wAMD 及 PCV 進行合併評估。建議者參考 2020 年 4 月藥品共擬會議資料中本中心推估 2020 年至 2024 年新發病眼數約 5,800 眼至 8,200 眼，計算複合成長率為 9.04%，並推估未來五年 (2024 年至 2028 年) 新診斷之 wAMD (含 PCV) 新發病眼數為 8,200 眼至 11,593 眼。

DME 部分：建議者參考 2022 年 2 月藥品共擬會議資料中本中心推估 2021 年至 2025 年新發病眼數約 5,484 眼至 5,786 眼，計算複合成長率為 1.35%，並推估未來五年 (2024 年至 2028 年) 新診斷之 DME 新發病眼數為 5,709 眼至 6,023 眼。

## (3) 使用本品之病眼數

建議者主張相較於現有 anti-VEGF 藥品，本品可延長治療間隔使得病人有較佳的生活品質，並於諮詢臨床專家後預估本品在 wAMD (含 PCV) 及 DME 適應症未來五年的市占率皆為 15% 至 55%；預估未來五年使用本品之病眼數中 wAMD (含 PCV) 病眼數為 1,230 眼至 6,377 眼；DME 病眼數為 857 眼至 3,313 眼；合計第一年 2,087 眼至第五年 9,690 眼。

## (4) 本品年度藥費

wAMD (含 PCV) 部分：建議者參考 2020 年 4 月藥品共擬會議資料設定 wAMD (含 PCV) 病人第二次申請通過的續用率 45%，並參考前述會議中華民國醫師公會全國聯合會參數設定第三次申請通過的續用率為 50%。接續，建議者參考 TENAYA 及 LUCERNE 樞紐試驗數據設定病人第一年會施打 7 針、第二年 3 針、第三年 3 針、第四年 1 針。建議者依上述續用率及各年使用支數，預估未來五年本品於 wAMD (含 PCV) 適應症之使用針數為 8,610 針至 58,853 針。最後，建議者按本品建議價估算未來五年本品於 wAMD (含 PCV) 適應症之年度藥費為第一年 1.63 億元至第五年 11.11 億元。

DME 部分：建議者參考 2022 年 2 月藥品共擬會議資料設定 DME 病人第二次申請通過的續用率 30%，第三次申請通過的續用率為 50%。接續，建議者參考 YOSEMITE 及 RHINE 樞紐試驗數據設定病人第一年會施打 8 針、第二年 3 針、第三年 3 針。建議者依上述續用率及各年使用支數，預估未來五年本品於 DME 適應症之使用針數為 5,056 針至 22,832 針。最後，建議者按本品建議價估算未來五年本品於 DME 適應症之年度藥費為第一年 0.95 億元至第五年 4.31 億元。

綜上所述，合計本品未來五年年度藥費約為第一年 2.58 億元至第五年 15.43 億元。

#### (5) 取代藥品年度藥費

建議者同樣參考前述會議資料設定現有 anti-VEGF 藥品於 wAMD(含 PCV) 及 DME 適應症之第二次及第三次申請通過的續用率。建議者依據 2022 年 10 月 anti-VEGF 藥品健保支付價<sup>§</sup>，並參考 2018 年至 2020 年健保藥品申報數量及趨勢設定市占率 (Eylea : 75%、Lucentis : 25%)，加權計算單次取代藥費為 18,531.5 元。

wAMD (含 PCV) 部分：建議者參考內部市場調查資料之平均針數分布及臨床專家建議，設定病人第一年會施打 7.5 針、第二年 4.5 針、第三年 2 針。建議者依上述續用率、各年使用支數及加權藥費，預估未來五年於 wAMD(含 PCV) 適應症之被取代藥費為第一年 1.71 億元至第五年 11.23 億元。

DME 部分：建議者參考 2022 年 2 月藥品共擬會議資料設定 DME 病人第一年會施打 7 針、第二年 4 針、第三年 3 針。建議者依上述續用率、各年使用支數及加權藥費，預估未來五年於 DME 適應症之被取代藥費為第一年 0.89 億元至第五年 4.21 億元。

綜上所述，建議者預估被取代藥品未來五年年度藥費約為第一年 2.60 億元至第五年 15.44 億元。

#### (6) 財務影響

扣除取代藥品年度藥費後，建議者預估未來五年對健保的藥費財務影響。

wAMD(含 PCV)部分：約為第一年節省 0.08 億元至第五年節省 0.12 億元。

DME 部分：約為第一年增加 0.07 億元至第五年增加 0.10 億元。

綜上所述，建議者預估未來五年的財務影響約為第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.02 億元。

## 2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，惟在第二次續用率、各年使用針數及取代藥品加權藥費等部分參數有低估取代藥費之虞，使財務影響評估具有不確定性。以下為本報告對於建議者之財務影響細部評論及相關校正：

<sup>§</sup> Eylea : 18,606 元、Lucentis : 18,308 元

### (1) 臨床地位

建議者預期本品納入健保給付用於治療 wAMD (含 PCV) 及 DME 適應症後，將部份取代 anti-VEGF 藥物 aflibercept 及 ranibizumab 成分藥品之市場。本報告參考現行健保藥品給付規定第十四節眼科製劑中 14.9.2.新生血管抑制劑，現行 wAMD (含 PCV) 及 DME 之治療用藥以 aflibercept 及 ranibizumab 為主，且建議者提出之本品建議給付條件與 aflibercept 及 ranibizumab 給付規定相同，故本報告認為建議者設定本品之臨床地位與 aflibercept 及 ranibizumab 為取代關係應屬合理。

### (2) 目標族群之病眼數

wAMD (含 PCV) 部分：本報告參考過去本中心 anti-VEGF 藥物 Beovu<sup>®</sup> (brolucizumab) 評估報告估算模式，認為建議者將 wAMD 及 PCV 進行合併評估的方式應屬合理。本報告認為建議者參考 2020 年 4 月藥品共擬會議資料中本中心推估的病眼數，以複合成長率方式預估未來五年病人數的方式應屬可接受。

考量建議者參考之資料來源使用之健保資料庫分析結果年代較為久遠，故本報告則參考 2021 年 3 月本中心完成之 Eylea<sup>®</sup> 醫療科技評估補充報告評估模式，首先分析 2020 年至 2022 年健保資料庫中新診斷為 wAMD、PCV<sup>h</sup>且申報使用 anti-VEGF 治療的病人數與成長趨勢，以線性回歸方式推估 2024 年至 2028 年的目標族群人數約為第一年 6,777 人至第五年 8,422 人。接續，本報告參考一篇台灣文獻[74]中 wAMD 與 PCV 病人雙眼罹病率及 wAMD 與 PCV 病人占率加權平均估算雙眼罹病率為 20.8%，預估未來五年目標族群之新診斷病眼數第一年約 8,580 眼至第五年約 10,169 眼。

DME 部分：本報告認為建議者參考 2022 年 2 月藥品共擬會議資料中本中心推估的病眼數，估算複合成長率後預估未來五年病人數的方式應屬可接受。本報告分析 2018 年至 2022 年健保資料庫中新診斷為 DME<sup>i</sup>且申報使用 anti-VEGF 治療的病人數，發現近年來病人數呈現大幅下降後上升的趨勢，難以做為病人數推估之依據，故暫參考建議者之估算模式設定目標族群人數。

### (3) 使用本品之病眼數

建議者主張本品可延長治療間隔使得病人有較佳的生活品質，故市占率會從 15% 逐年提高至 55%。本報告參考臨床試驗 (TENAYA 和 LUCERNE 試驗；

<sup>h</sup> wAMD：ICD-9-CM code=362.50、362.51、362.52；ICD-10-CM code=H35.30、H35.31、H35.32。  
PCV：ICD-9-CM code=362.16；ICD-10-CM code=H35.051、H35.052、H35.053、H35.059。

<sup>i</sup> DME：ICD-9-CM code= 362.01、362.02、362.07、362.53；ICD-10-CM code=E11.311、E11.319、E11.321、E11.329、E11.331、E11.339、E11.341、E11.349、E11.351、E11.359、H35.351、H35.352、H35.353、H35.359。

YOSEMITE 和 RHINE 試驗) 結果皆顯示本品療效不劣於 aflibercept，然而參考其他經濟評估報告顯示本品在實務使用上是否能減少注射次數尚無定論，故本品市占率會逐年提高的設定存在不確定性。本報告暫參考建議者預估本品在 wAMD (含 PCV) 及 DME 適應症未來五年的市占率設定，預估未來五年使用本品之病眼數中 wAMD (含 PCV) 病眼數為 1,288 眼至 5,594 眼；DME 病眼數為 857 眼至 3,313 眼；合計第一年 2,145 眼至第五年 8,907 眼。

#### (4) 本品年度藥費

wAMD (含 PCV) 部分：本報告認為建議者參考 2020 年 4 月藥品共擬會議資料設定病人第二次及第三次申請通過續用率應屬可接受。接續，建議者對於本品各年施打支數 (第一年 7 針、第二年 3 針、第三年 3 針、第四年 1 針) 的設定參考自樞紐試驗第 112 週實施打針數中位數為 10 針。本報告根據建議者設定推算，若第一年 7 針為最初四個月每 4 週注射一次，則其餘 3 針為平均每 13 週注射一次，第二年 3 針平均每 13 週注射一次，第三年 3 針平均每 18 週注射一次，皆比目前 anti-VEGF 藥品維持劑量約每 8 週注射一次的設定更為樂觀，第三年的注射間隔甚至高於仿單建議之最長每 16 週一次。

考量此類藥品於臨床上一般採用治療暨延長 (treat-and-extend) 療法，因此本報告認為臨床實務上，本品是否比被取代藥品具有施打間隔週數延長的優勢具有不確定性，其他經濟評估報告亦顯示本品在實務使用上能否減少注射次數尚無定論。在無其他適當資料可設定本品治療頻率下，本報告參考建議者第一年設定施打 7 針，第二年之後的針數則固定以每 13 週注射一次，估算第二年針數為 4 針，第三年針數為 3 針。預估未來五年本品於 wAMD (含 PCV) 適應症之使用針數為 9,016 針至 53,171 針。最後，按本品建議價估算未來五年本品於 wAMD (含 PCV) 適應症之年度藥費為第一年 1.70 億元至第五年 10.04 億元。

DME 部分：本報告認為建議者參考 2022 年 2 月藥品共擬會議資料設定病人第三次申請通過續用率為 50% 應屬可接受。第二次申請通過續用率部分，根據目前 anti-VEGF 藥品每 8 週注射一次的設定，第一次申請的 5 針將會在第一年內用完，第二次申請的 5 針將在第一年與第二年施打；本報告分析健保資料庫結果顯示，2016 年至 2020 年每年新發 DME 病人在第二年繼續使用的比率平均為 36%，故於第一年發生之第二次申請的通過續用率應不會低於 36%，建議者設定為 30% 恐有低估，故本報告調高第二次申請通過續用率為 36%。建議者對於本品各年施打支數 (第一年 8 針、第二年 3 針、第三年 3 針) 的設定參考自樞紐試驗第 96 週實施打針數中位數為 11 針。

本報告根據建議者設定推算，若第一年 8 針為最初四個月每 4 週注射一次，則其餘 4 針為平均每 10 週注射一次，第二年 3 針平均每 13 週注射一次，第三年

3 針平均每 13 週注射一次，皆比目前 anti-VEGF 藥品維持劑量約每 8 週注射一次的設定更為樂觀。同樣考量臨床試驗設計與臨床上治療暨延長 (treat-and-extend) 療法實務不盡相同，在無其他適當資料可設定本品之治療頻率下，本報告參考建議者第一年設定施打 8 針，第二年之後的針數則固定以每 10 週注射一次，估算第二年針數為 5 針，第三年針數為 1 針。預估未來五年本品於 DME 適應症之使用針數為 5,211 針至 24,845 針。最後，按本品建議價估算未來五年本品於 DME 適應症之年度藥費為第一年 0.98 億元至第五年 4.69 億元。

綜上所述，合計本品未來五年年度藥費約為第一年 2.69 億元至第五年 14.73 億元。

#### (5) 取代藥品年度藥費

本報告認為建議者以現行 anti-VEGF 藥品使用量推估市占率並加權計算取代藥費的方式應屬合理，惟本報告分析 2022 年健保資料庫 anti-VEGF 藥品使用數量結果顯示 Eylea 與 Lucentis 的比率已達 78%：22%，且觀察歷年 Eylea 的占比呈現持續上升趨勢<sup>j</sup>，建議者設定未來五年市占率為 75%：25%恐低估取代藥費，故本報告設定 Eylea 與 Lucentis 的市占率在未來五年為 80%：20%，並以 2023 年 2 月最新健保藥價加權計算單次取代藥費為 18,546.4 元。

wAMD (含 PCV) 部分：有關取代藥品之各年施打支數，本報告參考 ranibizumab、 aflibercept 之仿單用法用量，認為建議者參考內部市場調查資料及臨床專家建議之設定尚可接受。為簡化估算模式，本報告則參考 ranibizumab、 aflibercept 之仿單用法用量，設定初始 4 針為每個月注射一次，其餘則每 2 個月注射一次，則第一次申請的 8 針會分成第一年使用 7 針與第二年使用 1 針，第二次申請的 3 針會在第二年使用 3 針，第三次申請的 3 針會在第二年使用 1 針與第三年使用 2 針。本報告依上述續用率、各年使用支數及加權藥費，預估未來五年於 wAMD(含 PCV)適應症之被取代藥費為第一年 1.68 億元至第五年 9.92 億元。

DME 部分：本報告認為建議者參考 2022 年 2 月藥品共擬會議資料設定 DME 病人各年施打針數應屬合理。本報告依上述續用率、各年使用支數及加權藥費，預估未來五年於 DME 適應症之被取代藥費為第一年 0.91 億元至第五年 4.44 億元。

綜上所述，本報告預估被取代藥品未來五年年度藥費約為第一年 2.59 億元至第五年 14.36 億元。

#### (6) 財務影響

<sup>j</sup> Eylea:Lucentis 於 2020 年為 73%:27%、2021 年為 75%:25%，2022 年為 78%:22%



扣除取代藥品年度藥費後，本報告預估未來五年對健保的藥費財務影響。

wAMD(含 PCV)部分：約為第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.12 億元。

DME 部分：約為第一年增加 0.08 億元至第五年增加 0.25 億元。

綜上所述，本報告預估未來五年的財務影響約為第一年增加 0.09 億元至第五年增加 0.38 億元。

建議者與本報告之推估結果彙整如後表。

項目	建議者 (2024 年至 2028 年)	查驗中心 (2024 年至 2028 年)
wAMD (含 PCV)		
本品使用量	1,230 眼至 6,377 眼 (使用針數 8,610 針至 58,853 針)	1,288 眼至 5,594 眼 (使用針數 9,016 針至 53,171 針)
本品年度藥費	1.63 億元至 11.11 億元	1.70 億元至 10.04 億元
財務影響	節省 0.08 億元至節省 0.12 億元	增加 0.02 億元至增加 0.12 億元
DME		
本品使用量	857 眼至 3,313 眼 (使用針數 5,056 針至 22,832 針)	857 眼至 3,313 眼 (使用針數 5,211 針至 24,845 針)
本品年度藥費	0.95 億元至 4.31 億元	為 0.98 億元至 4.69 億元
財務影響	增加 0.07 億元至增加 0.10 億元	增加 0.08 億元至增加 0.25 億元
整體		
本品使用量	2,087 眼至 9,690 眼 (總針數 13,666 針至 81,685 針)	2,145 眼至 8,907 眼 (總針數 14,227 至 78,016 針)
本品年度藥費	2.58 億元至 15.43 億元	2.69 億元至 14.73 億元
財務影響	節省 0.02 億元至節省 0.02 億元	增加 0.09 億元至增加 0.38 億元

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 分別於 2022 年 8 月及 10 月公告相關評估報告，建議收載本品用於 nAMD 及 DME 兩項適應症之治療，基於本品的每次給藥成本不超過現有 anti-VEGF 收載藥物的最低成本。CADTH 認為本品有較低的給藥頻率和更好的臨床效果具有不確定性，且與比較品的 QALY 差異很小，導致本品有成本效益的結論具不確定性。
2. 澳洲 PBAC 於 2022 年 5 月公告 2 份評估報告，建議收載本品用於 nAMD 及 DMO 兩項適應症之治療，條件為本品的成本降至與 PBS 目前收載的 anti-VEGF 藥品（如 aflibercept 及 ranibizumab）相同。PBAC 認為經濟模型中依據臨床試驗結果設定之本品注射間隔能否反映臨床實務情況具有不確定性，若本品與比較品在注射頻率及成本相近的情況下，將不會有成本節省的效果。
3. 英國 NICE 於 2022 年 6 月公告 2 份評估報告，建議給付本品用於 wAMD 及 DMO 兩項適應症之治療，條件為滿足本品使用、續用及停用條件，且廠商提供商業協議的情況下。NICE 認為本品與已給付之 anti-VEGF 藥物在臨床療效及成本皆相似，並建議在 NHS 的臨床實務上本品與比較品應採用相似的給藥方案，以降低給藥頻率不一致導致的出錯機會。
4. 蘇格蘭 SMC 於 2022 年 12 月公告建議收載本品用於 wAMD 及 DMO 兩項適應症之治療，此建議僅適用於病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）下具成本效益的結果判斷，或廠商提出與現行 PAS 藥品相等或更低的藥品價格時。SMC 認為廠商提出的 DME 最低成本分析模型參數中，本品與比較品治療方案之間的注射頻率沒有統計上的顯著差異。

### (二) 財務影響

1. 建議者預估本品納入健保給付用於治療 wAMD（含 PCV）及 DME 兩項適應症後，未來五年（2024 年至 2028 年）的整體使用病眼數約為第一年 2,087 眼至第五年 9,690 眼，年度藥費約為第一年 2.58 億元至第五年 15.43 億元，扣除取代藥品年度藥費後對健保的藥費財務影響約為第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.02 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者在續用率、各年使用針數及取代藥品加權藥費等部分參數具有不確定性。本報告在建議者估算基礎上以健保資料庫分析結果更新 wAMD（含 PCV）目標族群推估人數及調整 DME 之第二次申請續用率；另外，本報告考量此類藥品於臨床上一般採用治療暨延長（treat-and-extend）療法，認為本品相較於取代藥品具有延長間隔注射間隔的優勢具有不確定性，且其他經濟評估報告亦對於本品能夠延

長施打間隔持保留觀點，因此本報告保守估計本品的注射間隔並據以推估各年施打針數。

3. 本報告預估本品納入健保給付用於治療 wAMD (含 PCV) 及 DME 兩項適應症後，未來五年 (2024 年至 2028 年) 的整體使用病眼數約為第一年 2,145 眼至第五年 8,907 眼，年度藥費約為第一年 2.69 億元至第五年 14.73 億元，扣除取代藥品年度藥費後對健保的藥費財務影響約為第一年增加 0.09 億元至第五年增加 0.38 億元。
4. 本報告認為建議者估算之財務影響為費用節省的原因，主要來自本品與取代藥品施打間隔週數的差異，建議者設定之本品注射間隔比取代藥品更持久，將使本品藥費產生延遲計算的效果，但長期而言應不具備費用節省的優勢，從建議者提供之分析結果亦可看出財務影響的節省程度逐年降低。本報告縮小本品與取代藥品施打間隔週數的差異後，由於本品建議價格高於取代藥品加權藥費，財務影響轉為不具費用節省效果。

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 10 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入給付並比照現行 anti-VEGF 之給付規定。本報告根據專家會議建議之支付價更新財務影響推估，預估本品用於治療 wAMD (含 PCV) 及 DME 兩項適應症納入給付後未來五年本品整體使用病眼數約為第一年 2,145 眼至第五年 8,907 眼，年度藥費約為第一年 2.59 億元至第五年 14.22 億元，扣除取代藥品年度藥費後，對健保的藥費財務影響約為第一年增加 0.06 億元至第五年增加 0.16 億元。

## 參考資料

1. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology* 2020; 127(1): P1-P65.
2. Yeung L, Hsieh YT, Yang CH, et al. Management of neovascular age-related macular degeneration: Taiwan expert consensus. *J Formos Med Assoc* 2021; 120(12): 2061-2071.
3. Cheng CK, Chen SJ, Chen JT, et al. Optimal approaches and criteria to treat-and-extend regimen implementation for Neovascular age-related macular degeneration: experts consensus in Taiwan. *BMC Ophthalmol* 2022; 22(1): 25.
4. Bailey C, Cackett P, Kotagiri A, et al. Practical implementation of a q4-q16 aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: Updated guidance from a UK expert panel. *Eye (Lond)* 2022: 1-6.
5. NICE guideline - age-related macular degeneration. National Institute for Health and Care Excellence. [www.nice.org.uk/guidance/ng82](http://www.nice.org.uk/guidance/ng82). Published 2018. Accessed February 2, 2023.
6. Chen LJ, Cheng CK, Yeung L, Yang CH, Chen SJ, Taiwan PCVcg. Management of polypoidal choroidal vasculopathy: Experts consensus in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020; 119(2): 569-576.
7. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)* 2020; 34(Suppl 1): 1-51.
8. Chen JT, Chen LJ, Chen SN, et al. Management of diabetic macular edema: experts' consensus in Taiwan. *Jpn J Ophthalmol* 2020; 64(3): 235-242.
9. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology* 2020; 127(1): P66-P145.
10. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2023. Accessed February 15, 2023.
11. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed February 15, 2023.
12. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xMzA3NTYv5a6M5pW057Wm5LuY6KaP5a6aMTE>

- [yMDIxOC5kb2N4&n=5a6M5pW057Wm5LuY6KaP5a6aMTEyMDIxOC5kb2N4&ico%20=.docx](#). Published 2023. Accessed February 20, 2023.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Recommendation - Faricimab (Vabysmo) - SR0719. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0719REC-Vabysmo.pdf>. Published 2022. Accessed February 1, 2023.
  14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Recommendation - Faricimab (Vabysmo) - SR0729. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0729%20Vabysmo%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Recommendation-KH\\_BF%20-%20KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0729%20Vabysmo%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Recommendation-KH_BF%20-%20KH-meta.pdf). Published 2022. Accessed February 1, 2023.
  15. Public Summary Document - Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>) (neovascular (wet) age-related macular degeneration) - May 2022 PBAC Intracycle Meeting. Australian Government Department of Health.  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/files/faricimab-namd-psd-may-2022.pdf>. Published 2022. Accessed February 1, 2023.
  16. Public Summary Document - Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>) (diabetic macular oedema)- May 2022 PBAC Intracycle Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/files/faricimab-dmo-psd-may-2022.pdf>. Published 2022. Accessed February 1, 2023.
  17. Faricimab for treating wet age-related macular degeneration [TA800]. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta800/resources/faricimab-for-treating-wet-agerelated-macular-degeneration-pdf-82613243170501>. Published 2022. Accessed February 1, 2023.
  18. Faricimab for treating diabetic macular oedema [TA799]. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta799/resources/faricimab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82611625700293>. Published 2022. Accessed February 1, 2023.
  19. Medicines advice - faricimab 120mg/mL solution for injection (Vabysmo<sup>®</sup>) [SMC2512]. Scottish Medicines Consortium.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7293/faricimab-vabysmo-abb-final-nov-2022-for-website.pdf>. Published 2022. Accessed February 1, 2023.

20. Medicines advice - faricimab 120mg/mL solution for injection (Vabysmo®) [SMC2499]. Scottish Medicines Consortium.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7205/faricimab-vabysmo-final-oct-2022docxfor-website.pdf>. Published 2022. Accessed February 1, 2023.
21. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol GR40306, Version 3. F. Hoffmann-La Roche Ltd.  
[https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/87/NCT03823287/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/87/NCT03823287/Prot_000.pdf). Published 2019. Accessed February 18, 2023.
22. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol GR40844, Version 3. F. Hoffmann-La Roche Ltd.  
[https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/00/NCT03823300/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/00/NCT03823300/Prot_000.pdf). Published 2019. Accessed February 18, 2023.
23. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol GR40349 (Yosemite), Version 3. F. Hoffmann-La Roche Ltd.  
[https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/80/NCT03622580/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/80/NCT03622580/Prot_000.pdf). Published 2019. Accessed February 18, 2023.
24. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol GR40398 (Rhine), Version 3. F. Hoffmann-La Roche Ltd.  
[https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/93/NCT03622593/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/93/NCT03622593/Prot_000.pdf). Published 2019. Accessed February 18, 2023.
25. Drug Approval Package: VABYSMO - CLINICAL REVIEW(S). US Food and Drug Administration.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/761235Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761235Orig1s000MedR.pdf). Published 2022. Accessed February 20, 2023.
26. Vabysmo : EPAR - Public Assessment Report. European Medicines Agency.  
[https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vabysmo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vabysmo-epar-public-assessment-report_en.pdf). Published 2022. Accessed February 20, 2023.
27. 羅氏大藥廠股份有限公司. 一項第 IIIb/IV 期、多中心、開放性、單組試驗，評估 FARICIMAB(RO6867461)用於多發息肉性脈絡膜血管病變病患的療效與安全性. 台灣藥物臨床試驗資訊網.  
[https://www1.cde.org.tw/ct\\_taiwan/search\\_case2.php?caseno\\_ind%5B1%5D=14058](https://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case2.php?caseno_ind%5B1%5D=14058). Published 2022. Accessed February 20, 2023.
28. Khanani AM, Demetriades A-M, Kotecha A, et al. Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 2 Efficacy, Safety, and Durability Results From the Phase 3 TENAYA and LUCERNE Trials. Hoffman-La Roche Ltd. <https://www.cuba.dialogoroche.com/content/dam/roche-dialogo/global-assets/downloadable-assets/congresos-y->

- [eventos/ophthalmology/roche-asrs-2022/presentaciones/06-asrs-2022-presentation-khanani-faricimab-in-neovascular-age-related-macular-degeneration.pdf](#). Published 2022. Accessed March 9, 2023.
29. Eichenbaum DA, Wells JA, Lim JI, et al. Efficacy, Durability, and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: 2-Year Results From the Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. Roche Products Ltd. .  
<https://www.cuba.dialogoroche.com/content/dam/roche-dialogo/global-assets/downloadable-assets/congresos-y-eventos/ophthalmology/roche-asrs-2022/presentaciones/01-asrs-2022-presentation-eichenbaum-efficacy-durability-and-safety-of-faricimab.pdf>. Published 2022. Accessed March 9, 2023.
  30. 羅視萌注射劑 [仿單電子檔]. 羅氏大藥廠股份有限公司.  
[https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001214%E8%99%9F](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001214%E8%99%9F). Published 2023. Accessed March 7, 2023.
  31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Review - Farcimab (Vabysmo) - SR0729 - Clinical Review, Pharmacoeconomic Review, Stakeholder Input. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
[https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0729-Vabysmo\\_combined.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0729-Vabysmo_combined.pdf). Published 2022. Accessed February 1, 2023.
  32. Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: the STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology* 2020; 138(9): 964-972.
  33. Sahni J, Dugel PU, Patel SS, et al. Safety and Efficacy of Different Doses and Regimens of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: the AVENUE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology* 2020; 138(9): 955-963.
  34. Khanani AM, Guymer RH, Basu K, et al. TENAYA and LUCERNE: Rationale and Design for the Phase 3 Clinical Trials of Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Sci* 2021; 1(4): 100076.
  35. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet (london, england)* 2022; 399(10326): 729-740.
  36. Danzig C, Quezada C, Basu K, et al. Efficacy and safety of faricimab every 16

- or 12 weeks for neovascular age-related macular degeneration: STAIRWAY phase 2 results. *Investigative ophthalmology & visual science* 2019; 60(9).
37. Wong TY, Lin H, Basu K, et al. Anatomic endpoints support sustained outcomes with faricimab 16 weekly dosing (Q16W) in the stairway phase 2 trial for neovascular age-related macular degeneration (NAMd). *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2019; 47: 150.
  38. Danzig CJ, Lin H, Guibord P, et al. Clinical effects of blocking Ang-2 and VEGF with faricimab in the phase 2 STAIRWAY trial. *Investigative ophthalmology & visual science* 2020; 61(7).
  39. Guymer RH, Ruiz CQ, Willis JR, et al. Dual angiopoietin-2 and VEGF-A inhibition with faricimab in neovascular age-related macular degeneration: phase 3 TENAYA and LUCERNE trial design. *Investigative ophthalmology & visual science* 2021; 62(8).
  40. Khanani AM, Heier J, Ruiz CQ, et al. Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: 1-year efficacy, safety, and durability in the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials. *Investigative ophthalmology & visual science* 2021; 62(8).
  41. Guymer RH, Holz FG, Lin H, Basu K, Ruiz CQ, Wong TY. Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: week 48 results from the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials. *Clinical & experimental ophthalmology* 2022; 49(8): 835-.
  42. London N, Guymer RH, Demetriades AM, et al. Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: updated week 48 efficacy, safety, and durability in the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials. *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; 63(7): 3120-.
  43. Erratum: efficacy of every four monthly and quarterly dosing of Faricimab vs Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial (JAMA Ophthalmology DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2699). *JAMA ophthalmology* 2020; 138(9): 1006-.
  44. Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823287> 2019.
  45. Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823300> 2019.
  46. Nct. A Proof-of-Concept Study of RO6867461 in Participants With Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration



- (AMD). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484690> 2015.
47. Finger RP, Dennis N, Freitas R, et al. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Advances in Therapy* 2022; 39(8): 3425-3448.
  48. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology* 2019; 126(8): 1155-1170.
  49. Eter N, Singh RP, Abreu F, et al. YOSEMITE and RHINE: Phase 3 Randomized Clinical Trials of Faricimab for Diabetic Macular Edema: Study Design and Rationale. *Ophthalmol Sci* 2022; 2(1): 100111.
  50. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet (london, england)* 2022; 399(10326): 741-755.
  51. Lai TYY, Sahni J, Basu K, Scheidl S, Osborne A, Willis JR. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF-A with faricimab in diabetic macular edema: evidence for increased durability from the BOULEVARD phase 2 trial. *Investigative ophthalmology & visual science* 2019; 60(9).
  52. Sheth V, Sahni J, Stoilov I, Willis JR, Weikert R. Faricimab for diabetic macular edema: a novel anti-angiopoietin-2/anti-vascular endothelial growth factor bispecific antibody in clinical trials. *Diabetes* 2020; 69.
  53. Eter N, Lin H, Abreu F, et al. Design and rationale of the YOSEMITE and RHINE trials: two phase 3 studies of faricimab in patients with diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science* 2021; 62(8).
  54. Hu A, Willis JR, Haskova Z, et al. Primary results from two phase 3 trials of faricimab for diabetic macular edema (DME): yosemite and rhine. *Diabetes* 2021; 70(SUPPL 1).
  55. Wells JA, Lin H, Haskova Z, et al. Efficacy, durability, and safety of faricimab in diabetic macular edema (DME): one-year results from the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. *Investigative ophthalmology & visual science* 2021; 62(8).
  56. Balaratnasingam C, Jaffe GJ, Gerendas B, et al. Faricimab personalised treatment interval dosing dynamics illustrated with patient case profiles: YOSEMITE and RHINE phase 3 diabetic macular oedema trials. *Clinical & experimental ophthalmology* 2022; 49(8): 834-835.

57. Bauml CR, Kitchens J, Jaffe G, et al. Personalized treatment interval (PTI) dosing dynamics over 2 years in the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials of faricimab in diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; 63(7): 3851-.
58. Cooper B, Haskova Z, Silverman D, Ives J, Basu K, Lin H. EFFICACY, DURABILITY, AND SAFETY OF FARICIMAB IN DIABETIC MACULAR EDEMA (DME): 1-YEAR RESULTS FROM THE PHASE 3 YOSEMITE AND RHINE TRIALS. *Diabetes technology & therapeutics* 2022; 24(SUPPL 1): A51-A52.
59. Danzig CJ, Wells JA, Eichenbaum D, et al. Efficacy, Durability, and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: two-Year Results from the Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Diabetes* 2022; 71.
60. Fraser-Bell S, Haskova Z, Silverman D, Vines J, Basu K, Tadayoni R. Faricimab in diabetic macular oedema: one-year results from the phase 3 RHINE and YOSEMITE trials. *Clinical & experimental ophthalmology* 2022; 49(8): 834-.
61. Lim JI, Wells JA, Eichenbaum DA, et al. Efficacy, durability, and safety of faricimab in diabetic macular edema: 2-year results from the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; 63(7): 3850-.
62. Zarbin M, Ding A, Tabano D, et al. Clinical Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients Treated With Faricimab and Aflibercept: A Subcohort Analysis of 20/50 or Worse Visual Acuity Across Faricimab Phase 3 Clinical Trials. *Value in Health* 2022; 25(12): S34.
63. Nct. A Study of RO6867461 in Participants With Center-involving Diabetic Macular Edema. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02699450> 2016.
64. Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622580> 2018.
65. Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622593> 2018.
66. Wang X, Guo X, Li T, Sun X. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a Bayesian network analysis. In; 2022.
67. Nct. Study to Evaluate RO6867461 (RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03038880> 2017.
68. Bühner C, Paulo T, Diles D. EE296 Cost-Effectiveness of Faricimab in

- Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Canada. *Value in Health* 2022; 25(12): S111-S112.
69. Bührer C, Paulo T, Diles D. EE430 Cost-Effectiveness of Faricimab in Patients With Diabetic Macular Edema in Canada. *Value in Health* 2022; 25(12): S140.
70. 康寧醫療財團法人康寧醫院. 老年性黃斑部病變之最新治療. <http://www.knh.org.tw/sub/eyes/232/234>. Published 2017. Accessed November 25, 2021.
71. 老年性黃斑部病變. 林新醫院. <http://www.lshosp.com.tw/%E8%A1%9B%E6%95%99%E5%9C%92%E5%9C%B0/%E7%9C%BC%E7%A7%91/%E8%80%81%E5%B9%B4%E6%80%A7%E9%BB%83%E6%96%91%E9%83%A8%E7%97%85%E8%AE%8A/>. Accessed November 5, 2021.
72. Chen S-J, Cheng C-Y, Peng K-L, et al. Prevalence and associated risk factors of age-related macular degeneration in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008; 49(7): 3126-3133.
73. 中山醫學大學附設醫院. 【眼科】認識老年性黃斑部病變. <http://web.csh.org.tw/web/222010/?p=2797>. Published 2019. Accessed November 25, 2021.
74. Chang YC, Wu WC. Polypoidal choroidal vasculopathy in Taiwanese patients. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye* 2009; 40(6): 576-581.

## 附錄

## 附錄一 新生血管抑制劑健保給付規定

現行給付規定	建議給付規定(底線為新增處)
<p>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、109/12/1、112/2/1)</p> <p>本類藥品使用須符合下列條件:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 未曾申請給付本類藥品者。</li> <li>2. 須經事前審查核准後使用。               <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(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。</li> </ol> </li> <li>3. 限眼科專科醫師施行。</li> <li>4. 已產生中央窩下(subfoveal)結痂者不得申請使用。</li> <li>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)</li> <li>6. 須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。(109/2/1)</li> </ol>	<p>14.9.2.新生血管抑制 (Anti-angiogenic agents) : Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis)、 aflibercept (Eylea)及 <u>Anti-Ang2/Anti-VEGF 如 faricimab(Vabysmo)</u> (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、 109/12/1、112/2/1)</p> <p>本類藥品使用須符合下列條件:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ~ 6. 同左</li> </ol>

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、109/12/1)

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)。

III.第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢附有改善證明及須持續治療需求之相關資料。且符合下列情況者方得以繼續治療：(109/12/1、112/2/1)

i.患眼最佳矯正視力與前次申請之治療期間比較有進步至少一行。(109/12/1、112/2/1)

ii.彩色眼底照片及 OCT(或 OCTA)檢查呈現視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液，黃斑部出血或黃斑新生血管等病灶與第一次申請之治療期間比較有改善。(112/2/1)

iii.解剖學上仍有疾病活性者(如視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液、黃斑部出血，或黃斑新生血管等病灶)。(109/12/1、112/2/1)

7. 依疾病別另規定如下：(Vabysmo 限用於下列(1)至(3)項疾病)

以下皆同左。

- iv.FAG 事前審查時要求補附才需檢附。(109/12/1)
- (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、112/2/1)
- I.第一次申請以 5 支為限，第二次申請 5 支，第三次申請 4 支，每眼給付以 14 支為限。(105/2/1、105/12/1、109/2/1、112/2/1)
- II.中央視網膜厚度(central retinal thickness,CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ 。
- III.第一次申請時，需檢附近三個月內之糖化血色素(HbA1c)數值低於 10%。
- IV.第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢附有改善證明或須持續治療需求之相關資料。符合下列情況者方得以繼續治療：(112/2/1)
- i.最佳矯正視力低於 0.8(不含)。(112/2/1)
- ii.OCT 檢查仍有黃斑部水腫(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ ，且 OCT 所測得黃斑中心厚度在治療期間，曾比前一次申請所測厚度至少減少 10%。(112/2/1)
- iii.近三個月內之糖化血色素(HbA1c)數值應 $\leq 8.0\%$ 。(112/2/1)
- 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、109/12/1、112/2/1)

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.必須排除 PCV 進展至視網膜下纖維化或者反應不佳。(109/12/1)

III.第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢附有改善證明及須持續治療需求之相關資料。且符合下列情況者方得以繼續治療：(109/12/1、112/2/1)

i.患眼最佳矯正視力與前次申請之治療期間比較有進步至少一行。  
(109/12/1、112/2/1)

ii.彩色眼底照片及 OCT(或 OCTA)檢查呈現視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液，黃斑部出血或黃斑新生血管等病灶與第一次申請之治療期間比較有改善。(112/2/1)

iii.解剖學上仍有疾病活性者(如視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液、黃斑部出血，或黃斑新生血管等病灶)。(109/12/1、112/2/1)

iv.ICGA、FAG 事前審查時要求補附才

需檢附。

(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、112/2/1)

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.第一次申請以 5 支為限，第二次申請 5 支，第三次申請 4 支，每眼給付以 14 支為限。(105/12/1、112/2/1)

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 < 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 或 serum creatinine  $\geq 1.5\text{mg/dL}$ )，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)

VIII.第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢附有改善證明或須持續治療需求之相關資料。符合下列情況者方得以繼續治療：(112/2/1)

i.最佳矯正視力低於 0.8(不含)。(112/2/1)



- ii.OCT 檢查仍有黃斑部水腫(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ ，且 OCT 所測得黃斑中心厚度在治療期間，曾比前一次申請所測厚度至少減少 10%。(112/2/1)
- (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、112/2/1)
- I.限 18 歲以上患者。
- II.第一次申請以 3 支為限，第二次申請 4 支，第三次申請 2 支，每眼給付以 9 支為限。(109/2/1、112/2/1)
- 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 < 45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 或 serumcreatinine  $\geq 1.5\text{mg/dL}$ )，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)
- V.第二次及第三次申請時，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。符合下列情況者方得以繼續治療：(112/2/1)

i.最佳矯正視力低於 0.8(不含)。

(112/2/1)

ii.OCT 檢查仍有黃斑部水腫(central retinal thickness, CRT) $\geq 300 \mu\text{m}$ ，且 OCT 所測得黃斑中心厚度在治療期間，曾比前一次申請所測厚度至少減少 10%。(112/2/1)

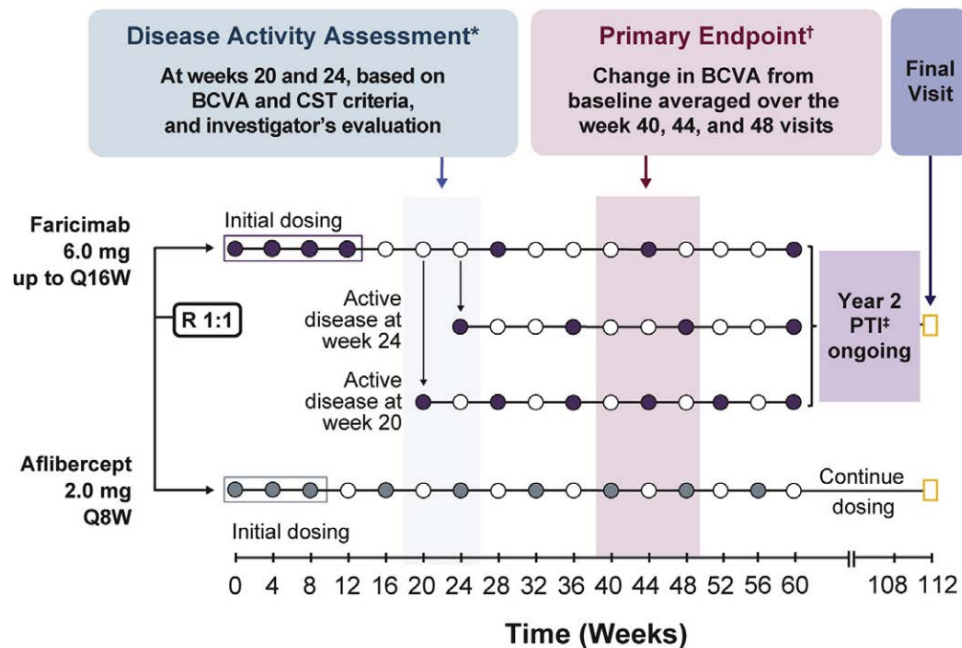
備註 1:DME、CRVO、CNV 及 BRVO 事前審查申請表以附表二十九之一。

(109/12/1) 備註 2:wAMD 及 PCV 事前審查申請表以附表二十九之二。

(109/12/1)

## 附錄二 TENAYA 和 LUCERNE 試驗以及 YOSEMITE 和 RHINE 試驗中 faricimab 的用藥方式

### 一、TENAYA 和 LUCERNE 試驗[34]



附圖一 TENAYA 和 LUCERNE 試驗的用藥安排

在為期 112 週的試驗期間，faricimab 組的給藥方式共分 3 個區段：

1. 第 1 至 12 週的起始治療：第 1 至 12 週，每 4 週一次，連續 4 次用藥。
2. 第 20 至 60 週的每 8 至 16 週用藥間隔：
  - (1) 評估並決定用藥間隔：第 12 週用藥再間隔 8 週（第 20 週）時評估疾病活性，若此時疾病具有活性便進行 faricimab 注射，並以每 8 週固定療程治療至第 60 週；若無活性則再與第 12 週間隔 12 週時（第 24 週）時評估疾病活性，若此時有疾病活性便進行 faricimab 注射，並以每 12 週固定療程治療至第 60 週；若第 20 和 24 週皆無疾病活性，便在第 28 週時注射 faricimab，並以每 16 週固定療程治療至第 60 週。期間不允許更改用藥間隔。無注射 faricimab 時會進行假注射，以維持遮蔽。
  - (2) 疾病活性評估標準：
    - A. 與前兩次檢測 CST 的平均值相比，CST 增加  $>50 \mu\text{m}$ （第 20 週評估時，與第 12 和 16 週的結果比較；第 24 週評估時，與第 16 和 20 週的結果比較）。
    - B. 與前兩次檢測 CST 的最低值相比，CST 增加  $\geq 75 \mu\text{m}$ 。

- C. 與前兩次檢測 BCVA 的平均值相比，因 wAMD 疾病活性導致 BCVA 減少 $\geq 5$  個字數。
- D. 與前兩次檢測 BCVA 的最高值相比，因 wAMD 疾病活性導致 BCVA 減少 $\geq 10$  個字數
- E. 因 wAMD 疾病活性導致出現新的黃斑部出血。
- F. 在第 24 週時，研究者認為疾病出現顯著的活性，需要立即治療。
3. 第 60 至 108 週的個人化用藥間隔 (personalized treatment interval, PTI)：在第 60 週時，3 種藥用間隔的受試者皆排定需要進行注射，並同時進行疾病評估以調整用藥間隔。為仿照臨床實際情形，僅會使用有注射 faricimab 時的疾病評估結果來調整用藥間隔。用藥間隔會依照下表的標準自動運算出的結果進行調整。無注射 faricimab 時會進行假注射，以維持遮盲。

附表一 PTI 的執行原則

用藥間隔	標準
延長用藥間隔 4 週 (間隔上限為 16 週)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 相較於前兩次注射 faricimab 時的 CST 平均值，CST 呈現穩定(改變<math>&lt; 30 \mu\text{m}</math>)，且與用藥時評估最低的 CST 相比，CST 增加<math>&lt; 50 \mu\text{m}</math>；和</li> <li>• 相較於前兩次注射 faricimab 時的 BCVA 平均值，BCVA 減少<math>&lt; 5</math> 個字數，且與用藥時評估最高的 BCVA 相比，BCVA 減少<math>&lt; 10</math> 個字數；和</li> <li>• 沒有新的黃斑部出血。</li> </ul>
縮短用藥間隔(間隔下限為 8 週) 符合 1 項標準便縮短 4 週；若符合 2 項以上的標準或 1 項標準加上新的黃斑部出血時，便縮短 8 週。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 相較於前兩次注射 faricimab 時的 CST 平均值，CST 增加<math>\geq 50 \mu\text{m}</math>，或與用藥時評估最低的 CST 相比，CST 增加<math>\geq 75 \mu\text{m}</math>；或</li> <li>• 相較於前兩次注射 faricimab 時的 BCVA 平均值，BCVA 降低<math>\geq 5</math> 個字數，或與用藥時評估最高的 BCVA 相比，BCVA 降低<math>\geq 10</math> 個字數；或</li> <li>• 新的黃斑部出血。</li> </ul>
維持用藥間隔	當不符合延長或縮短標準時。

## 二、YOSEMITE 和 RHINE 試驗[23, 24, 49]

在為期 100 週的試驗期間，faricimab 的 PTI 組的給藥方式共分 2 個階段：

- (一) 第 1 至 12 週的起始治療：第 1 至 12 週，連續 4 次每 4 週用藥。
- (二) 第 12 至 100 週的 PTI 療程：在第 12 週或之後每次回診注射 faricimab 時，當 CST 達到 $< 325 \mu\text{m}$ ，便可以依照 PTI 的規則開始延長用藥間隔，用

藥間隔最短為 4 週、最長為 16 週。在注射 faricimab 的該次回診，會進行 BCVA 和 OCT 檢查，檢查結果會與 BCVA 和 CST 的參考值進行比較，再依照 PTI 的標準調整用藥間隔。BCVA 的參考值訂為前 3 次有注射 faricimab 時最佳的 BCVA 結果平均值。CST 的參考值訂為第一次  $< 325\mu\text{m}$  的值；而在進行 PTI 療程中，若連續兩次有注射 faricimab 時檢測的 CST 皆小於參考值的 10% 以上時，則以較新的 CST 做為新的 CST 參考值。用藥間隔的調整規則如下表：

調整方式	理由	標準
延長用藥 間隔 4 週	當 DME 穩定 (CST $< 325\mu\text{m}$ ) 且解剖學特徵相對上無改變時，增加用藥間隔。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CST 的增加或減少 <math>\leq 10\%</math>，且 BCVA 減少 <math>&lt; 10</math> 個字數。</li> </ul>
維持用藥 間隔	當 DME 穩定 (CST $< 325\mu\text{m}$ ) 且不滿足延長或縮短標準時，維持現行用藥間隔。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CST 的增加或減少 <math>\leq 10\%</math>，且 BCVA 減少 <math>\geq 10</math> 個字數；或</li> <li>• CST 的增加介於 <math>&gt; 10\%</math> 至 <math>20\%</math>，且 BCVA 減少 <math>&lt; 5</math> 個字數；或</li> <li>• CST 減少 <math>&gt; 10\%</math>。</li> </ul>
縮短用藥 間隔 4 週	當有證據顯示用藥間隔與解剖學特徵或視力惡化有關時，縮短用藥間隔。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CST 的增加介於 <math>&gt; 10\%</math> 至 <math>20\%</math>，且 BCVA 減少的字數介於 <math>5</math> 至 <math>&lt; 10</math>；或</li> <li>• CST 的增加 <math>&gt; 20\%</math> 且，BCVA 減少 <math>&lt; 10</math> 個字數。</li> </ul>
縮短用藥 間隔 8 週	當有證據顯示用藥間隔與解剖學特徵或視力惡化有關時，大量地縮短用藥間隔。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CST 的增加 <math>&gt; 10\%</math> 且，BCVA 減少 <math>\geq 10</math> 個字數。</li> </ul>

## 附錄三 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 2 月 6 日)		
#1	faricimab	58
#2	Vabysmo	58
#3	rg7716	7
#4	rg 7716	11
#5	ro6867461	1
#6	ro 6867461	1
#7	WHO 10563	9
#8	(((((#1) OR (#2)) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)	82
Embase (搜尋日期：2023 年 2 月 6 日)		
#1	faricimab	201
#2	vabysmo	195
#3	rg7716	197
#4	rg 7716	202
#5	ro6867461	195
#6	ro 6867461	195
#7	who 10563	23
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	233
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 2 月 6 日)		
#1	faricimab	44
#2	Vabysmo	0
#3	rg7716	5
#4	rg 7716	0
#5	ro6867461	17
#6	ro 6867461	0
#7	WHO 10563	7
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	62

附錄四 NICE 的實證資料審查小組整理之 aflibercept 注射劑數[17]

本表格出自 NICE 之 faricimab 用於 wAMD 之評估報告中 committee papers 的實證資料審查小組報告 (Evidence Review Group's Report)。

研究	於不同年的 aflibercept 注射針數			
	第一年	第二年	第三年	第四年
ALTAIR	6.9 (T&E)	3.7		
ARIES	7 (delayed T&E)	5		
CLEAR-IT	4.5 (PRN)	-		
Mori	4.8 (PRN)			
Taipale	7 (T&E)	4.4		
Horner	7	5		
VIEW	7 (fixed)	3 (PRN) Khurana 4 Schmidt- Erfurth		
AZURE	6 (T&E)	2 by week 76		
Arpa et al	5.3	3.3	3.0	2.8

## 附錄五 經濟文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
<b>PubMed (搜尋日期：2023年3月13日)</b>		
#1	nAMD OR wAMD OR PCV OR DME OR DMO	15,528
#2	faricimab	60
#3	cost	1,050,268
#4	#1 AND #2 AND #3	2
	納入篇數	0
<b>Cochrane Library (搜尋日期：2023年3月13日)</b>		
#1	nAMD OR wAMD OR PCV OR DME OR DMO	4,294
#2	faricimab	45
#3	cost	72,344
#4	#1 AND #2 AND #3	0
	納入篇數	0
<b>Embase (搜尋日期：2023年3月13日)</b>		
#1	nAMD OR wAMD OR PCV OR DME OR DMO	29,159
#2	faricimab	213
#3	cost	1,066,090
#4	#1 AND #2 AND #3	6
	納入篇數	2