



維必施 (Vectibix)

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	Vectibix	成分	panitumumab
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	panitumumab 20 mg/ml，每瓶 5 ml		
衛生署許可適應症	Vectibix 適合在以下狀況，用於治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌成人病患： ● 與 FOLFOX 併用作為第一線療法 ● 在接受含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學療法失敗後，作為單一療法使用。		
建議健保給付之適應症內容	Vectibix 適合在以下狀況，用於治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌成人病患： ● 與 FOLFOX 併用作為第一線療法		
建議健保給付條件	同上		
建議療程	6 mg/ kg，二週一次		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分（複方）健保給付藥品		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品： cetuximab (Erbix)
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：詳請參考表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

在本次作為一線治療訴求的評估中，有兩個直接比較的隨機臨床試驗（PRIME 及 PEAK）支持 panitumumab 收載作為一線治療的訴求。

PRIME 試驗為 panitumumab+FOLFOX4 相較於 FOLFOX4 單獨治療(FOLFOX4 alone)，作為第一線療法之療效與安全性的 III 期直接比較試驗。總共有 1183 名 mCRC 患者被隨機分組，其中 512 名 RAS 野生型患者納入該研究之 ITT 分析（panitumumab+ FOLFOX，



n=259; FOLFOX, n = 253)。PEAK 試驗為 panitumumab+mFOLFOX6 (modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin)相較於 bevacizumab + mFOLFOX, 作為第一線療法之療效與安全性的 II 期直接比較試驗。總共有 285 名 mCRC WT KRAS 患者被隨機分組並納入該研究之 ITT 分析 (panitumumab+mFOLFOX6, n = 142; bevacizumab + mFOLFOX, n = 143)。二試驗之療效結果分析指標均為整體存活期 (OS) 和無惡化存活期 (PFS)。病患納入試驗前的基因檢測主要是 KRAS exon 2, 之後的回溯性分析中, 再依據 KRAS 第 2、第 3 與第 4 表現序列、NRAS 第 2、第 3 與第 4 表現序列、以及 BRAF 的表現序列等進行分組分析。

相對療效方面, PRIME 試驗中, 在完全無 RAS 突變的病人族群中, FOLFOX 併用 panitumumab 相較於 FOLFOX 單獨治療之無疾病惡化存活期分別為 10.8 (9.4, 12.9)個月與 8.6 (7.3, 9.6)個月, 風險比為 0.73 (0.60, 0.88), 整體存活期分別為 25.8 (21.7, 29.7)個月與 20.2 (17.6, 23.6)個月, 風險比為 0.77 (0.64, 0.94), 約有 2.2 個月的無疾病惡化存活期及 5.6 個月整體存活期的效益; PRIME 試驗中, 在完全無 RAS 突變的病人族群中, FOLFOX 併用 panitumumab 相較於 Bevacizumab+FOLFOX 之無疾病惡化存活期分別為 13.0(10.9, 15.1)個月與 10.1(9.0, 12.7)個月, 風險比為 0.66(0.46, 0.95), 整體存活期分別為 41.3 (28.8, 41.3)個月與 28.9 (23.9, 31.3)個月, 風險比為 0.63 (0.39, 1.02), 約有 2.9 個月的無疾病惡化存活期及 12.4 個月整體存活期的效益。

在相對安全性方面, 相較於 FOLFOX alone 或 bevacizumab+FOLFOX, panitumumab+FOLFOX 組有相對較多的三級以上不良事件(包括與藥物相關之所有不良事件) (difference of approximately 15%)。PRIME 試驗中, panitumumab + FOLFOX 組較 FOLFOX alone 組有較高比例的嚴重不良事件 (12% difference)及停藥(11% difference); 而 PEAK 試驗中, 藥物相關之停藥在 bevacizumab 組較 panitumumab 組略高。安全性數據在 RAS WT 及 KRAS WT (exon 2)二個次群組是類似的。

四、 成本效益：無適當參考資料。

五、 財務衝擊：根據廠商提供之預算影響分析資訊, 若將本品收載於健保後與 FOLFOX 合併使用, 將取代 cetuximab, FOLFIRI 治療組合。廠商預估本品納入健保後之第一年到第五年間, 約有百餘人至 500 餘名轉移性大腸直腸癌病人接受本品之第一線治療, 年度藥費約在 6,600 萬元到 2.5 億元間, 預估可帶來的健保藥費預算約 300 萬元到 1,000 萬元的節省, 若再考慮其他衍生的醫療費用 (如注射費), 整體醫療費用節省約在 1,300 萬到 5,000 萬元。

對於廠商的財務衝擊分析資訊, 查驗中心認為廠商財務衝擊分析架構大致清楚, 以 panitumumab 取代 cetuximab 有節省健保預算支出之可能。唯關於病人數、市場占有率以及藥費以及整體醫療支出的參數及假設較不合理, 查驗中心加以校正調整後認為, 本品納入健保給付後, 將可節省的金額不若廠商所推估的高。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Vectibix	Erbitux
主成分/含量	panitumumab 20 mg/ml，每瓶 5 ml	cetuximab 5 mg/ml，每瓶 20ml
劑型/包裝	輸注液/小瓶	輸注液/小瓶
WHO/ATC 碼	L01XC08	L01XC06
衛生署許可適應症	<p>Vectibix 適合在以下狀況，用於治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌成人病患：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 與 FOLFOX 併用作為第一線療法 ● 在接受含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學療法失敗後，作為單一療法使用。 	<p>Erbitux 與 FOLFIRI (Folinic acid/5-FU/Irinotecan) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing)，KRAS 原生型 (wild-type) 之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。</p> <p>Erbitux 與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。Erbitux 與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者。</p>
健保給付條件	擬訂中	<p>1.直腸結腸癌治療部分：</p> <p>(1)與 FOLFIRI(Folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，K-ras 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。(101/12/1)</p> <p>I.本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</p> <p>II.使用總療程以 24 週為上限。</p>

		<p>III.本藥品不得與 bevacizumab 併用。</p> <p>(2)與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體 (EGFR)表現型且 K-ras 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。(98/8/1)</p> <p>I. 本藥需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</p> <p>II.使用總療程以 18 週為上限。</p> <p>2.口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：(98/7/1、99/10/1)</p> <p>(1)限與放射線療法合併使用於局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者，且符合下列條件之一：</p> <p>I. 年齡 ≥ 70 歲；</p> <p>II.Ccr $< 50\text{mL}/\text{min}$；</p> <p>III.聽力障礙者(聽力障礙定義為 500Hz、1000Hz、2000Hz 平均聽力損失大於 25 分貝)；</p> <p>IV.無法耐受 platinum-based 化學治療。</p> <p>(2)使用總療程以接受 8 次輸注為上限。</p> <p>(3)需經事前審查核准後使用。</p>
健保給付價	擬訂中	6894 元 (每瓶 100mg，5mg/ml，共 20 ml 小瓶裝)
仿單建議劑量與用法	每公斤體重 6mg，每兩週一次。	初始劑量每平方公尺體表面積 400mg，後續維持劑量每平方公尺

		體表面積250mg，每一週一次。
療程	月	月
每療程 花費	擬訂中	每個月 Erbitux 藥費約 110,304 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		
具間接比較 （indirect comparison）		✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：同為 EGFR 抑制劑		✓

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源/日期	評估之適應症	評估結論
CADTH/pCODR	panitumumab 與 FOLFOX 併用作為轉移性結腸直腸癌之第一線治療。	預計 2015 年 9 月 17 日召開 pERC 會議進行討論。 至 2015 年 9 月 7 日止尚查無相關評估報告。
PBAC November 2008 March 2013 November 2013 July 2014 March 2015	panitumumab 與 FOLFOX 併用作為轉移性結腸直腸癌之第一線治療。	PBAC 同意 panitumumab 用於 RAS WT 轉移性結腸直腸癌之第一線治療。
NICE December 2011, January 2012	panitumumab 單獨治療於第一線化學療法失敗後之轉移性直腸結腸癌病患的第二線治療。	panitumumab 相較於最佳支持治療在存活方面的好處，證據的支持強度不足且具高度不確定性；再基於 panitumumab 單獨治療的 ICERs 非常高，故 NICE 不建議 panitumumab 單獨治療用於治療轉移性直腸結腸癌之第二線治療。

SMC	「單一療法用於治療經	因廠商未提送申請，故不建議
May 2008	fluoropyrimidine、oxaliplatin	panitumumab (Vectibix®) 使用於
January 2012	及 irinotecan 等化學療法失 敗，具有表皮生長因子受體 (EGFR)表現型且 K-RAS 基 因沒有突變的轉移性直腸結 腸癌。」及「對於 K-RAS 基 因沒有突變的轉移性直腸結 腸癌，與 FOLFOX 併用之第 一線化學療法，或與 FOLFIRI 併用於曾接受過以 fluoropyrimidine 為基礎之第 一線化學療法(不包括 irinotecan)但失敗的第二線 化學療法。」	NHS 蘇格蘭境內。

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【維必施 Vectibix】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 104 年 10 月 6 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、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，對於建議者向中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

依據國民健康署所公布的報告，2011 年發生人數最多的前 10 大癌症，大腸癌癌症發生人數再創新高，六度蟬聯癌症發生人數第一名。[5]

就疾病型態而言，依據國衛院 TCOG 2010 年「大腸癌臨床診療指引」彙整大腸癌流行病學相關文獻顯示，大腸癌好發年齡在 40 歲以上，但近年來由於飲食西化，年輕病人逐漸增加。大腸癌有多重危險因子，除了複雜的飲食因素及體能活動等環境因子外，亦有 15~30% 的發病是來自基因遺傳。[1]

約 50-60% 大腸癌病患會發生轉移，包括首次發現癌時已有轉移(同發性轉移 synchronous metastasis)及根治性腸癌切除後發現有轉移或復發者(metachronous metastasis)。遠端轉移以肝為最常見，其次為肺轉移，其他轉移包括腹膜轉移、骨骼轉移、腦轉移或遠處淋巴腺轉移等。除了遠處轉移之外，大腸癌治療後也可能發生局部性復發，復發可發生在腸吻合處或骨盆腔局部性復發。轉移性大腸癌的存活期中位數自 1990-1997 年的 14.2 個月，至 2004-2006 年已達 29.3 個月。[1,2]

大腸癌(含結腸及直腸)的病理分期：[1]

國衛院 TCOG 2010 年出版的「大腸癌臨床診療指引」對於大腸直腸癌的病理分期主要是參考第七版美國癌症聯合分期(the 7th edition of America Joint Committee on cancer staging manual (AJCC))的 TNM 分期法，內容包括腫瘤侵犯的深度、局部淋巴結轉移情況及遠端轉移情況等。診療指引中另彙整 TNM 分期法與國際亦常使用的 Modified Astler-Coller (MAC) 分期法與 Dukes 分期法對照如下表：

Group	T	N	M	Dukes 分期法	MAC 分期法
Stage 0	Tis	N0	M0	--	--
Stage I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
Stage II _A	T3	N0	M0	B	B2
Stage II _B	T4a	N0	M0	B	B2
Stage II _C	T4b	N0	M0	B	B3
Stage III _A	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
Stage III _B	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
Stage III _C	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
Stage IV _A	Any T	Any N	M1a	--	--
Stage IV _B	Any T	Any N	M1b	--	--

國家衛生研究院台灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)「大腸癌臨床診療手冊」(2010)

相關指標之定義敘述如下：

(1) 腫瘤侵犯深度(T status)

pTx：無法評估

pT0：無腫瘤存在

pTis：原位癌(carcinoma in situ)或黏膜內腫瘤(intramucosal neoplasm)

pT1：腫瘤侵犯到黏膜下層(submucosa)

pT2：腫瘤侵犯到肌肉層(muscularis propria)

pT3：腫瘤穿透肌肉層至漿膜下層(subserosa)

pT4a：腫瘤穿過腸道腹膜層 (penetrate the visceral peritoneum)

pT4b：腫瘤侵犯到鄰近器官

(2) 局部淋巴結轉移情況(N status)

pNx：無法評估

pN0：無局部淋巴結轉移

pN1：有 1 至 3 個局部淋巴結轉移

pN1a：1 顆局部淋巴結有轉移

pN1b：2 顆局部淋巴結有轉移

pN1c：在漿膜下層，腸繫膜(mesentery)或腸肌肉層外的組織有癌細胞，不似淋巴結轉移，也無穿透腹膜。

pN2：有 4 個以上之局部淋巴結轉移

pN2a：4~6 顆局部淋巴結有轉移

pN2b：7 顆以上局部淋巴結有轉移

轉移腫瘤的組織大小介於 0.2mm 至 2mm 之間稱為「微小轉移」(micrometastasis)，至少算 pN1；而小於 0.2mm 者稱為「孤立腫瘤細胞群」(isolated tumor cells)，其臨床意義各家意見不一，目前第七版 AJCC 癌症分期將其歸屬於 pN0。

(3) 遠端轉移(M status)

Not applicable：現有檢體不適合評估遠端轉移情況

pM1：有遠端轉移

pM1a：單一器官有遠端轉移(例如肝、肺、卵巢或非局部淋巴結等)

pM1b：腹膜(peritoneum)或 2 個器官以上有遠端轉移

大腸癌(含結腸及直腸)合併轉移的疾病治療現況：[1]

大腸直腸癌的治療包括手術、化學療法及放射療法，國衛院 TCOG「大腸癌臨床診療指引」(2010)表示，過去 20 年，以上三者如何合併及使用時機，一直在研究改變中。診療手冊中亦針對大腸直腸癌合併可切除之同發性轉移、大腸直腸癌合併無法切除之同發性轉移，及大腸直腸癌治療後之復發癌等三方面的治療有原則性的敘述：

1. 大腸直腸癌合併可切除之同發性轉移

(1) 手術治療。

(2) 術前或術後化學治療以增加切除率。

術前輔助性化學治療的優點包括提供觀察化學治療反應的機會，有助於腫瘤切除後化學治療藥品的選用，提早治療未查覺的微細轉移癌；但缺點為可能導致肝傷害，且若化療反應良好，手術時可能難

以決定切除範圍，化學治療期間錯過可完全切除的時機等。

(3) 放射治療。目的在於希望增加困難切除之大腸直腸癌的切除機會。

2. 大腸直腸癌合併無法切除之同發性轉移

(1) 手術治療。

(2) 術前或術後化學治療。

若病患的腫瘤轉移無法切除，應盡快給予化療並可考慮搭配放射治療。但化療後不可切除的轉移癌也許有機會轉變為可切除，在搭配適當的術後輔助化療。

(3) 放射治療。目的在於症狀控制(緩和治療, palliative therapy)或增加切除的機會。

3. 大腸直腸癌治療後之復發癌

大腸直腸癌治療後之復發癌可區分為遠處轉移(不同發性轉移)、局部性復發及二者同時發生。治療策略視復發情形選擇手術切除或給予適當術前放射治療，或放射治療與化學治療同步進行，以增加切除機會。

大腸癌(含結腸及直腸)的化學療法：[1,3,4]

依據國衛院 TCOG「大腸癌臨床診療指引」(2010)及長庚醫院楊再勝醫師於「化學治療在大腸直腸癌治療的角色」一文中對於大腸癌(含結腸及直腸)化學療法當前現況的整理，摘錄於下：

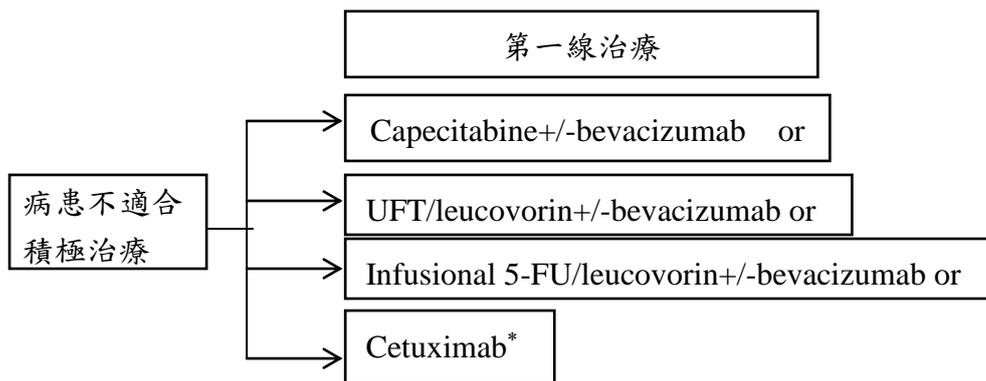
對於轉移性大腸癌的藥物主要有 5-FU/leucovorin、UFT/leucovorin、capecitabine、irinotecan、oxaliplatin、bevacizumab 及 cetuximab*。這些藥物可單獨使用亦可合併使用。治療處方之選擇，主要應考慮之前治療藥物的種類及治療的時間，其次則是考慮治療藥物的毒性。

所謂第一線治療(initial therapy)或是第二、三線治療的建議，在臨床上應用時是其實是連續的，其中間界線常是模糊的。而評估某一病患使用處方的效果和安全性，也須考慮藥物的劑量和給予的方式，以及手術切除時的可能性和病患的身體狀況。

* 使用 cetuximab[®] 為 K-RAS wild-type

KRAS 是一個被發現有突變或改變的基因(在 exon 2 的 codon 12,13)，參與多種腫瘤的形成與發展，其基因家族中與人類腫瘤相關者有三種：H-ras、K-ras 及 N-ras，分別定位於 11、12、1 號染色體。KRAS 基因突變約出現於 40% 的大腸癌病患中，在大腸癌早期即可出現，其他 60% 的大腸癌患者則無此基因之突變(又稱為“wild type”)。其與表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)藥物療效不佳有密切關係。[1,5,6]

當病人為轉移性大腸癌，且狀況適合積極治療，其第一線治療的考慮上，下列五種處方都是合適的選擇：FOLFOX^a、CapeOX^b、FOLFIRI^c、5-FU/leucovorin 或 FOLFOXIRI^d。當選用 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI 作為第一線治療時，可以考慮加上 bevacizumab 或 cetuximab (必須無 K-RAS codon 12 及 codon 13 基因突變)。FOLFIRI 和 5-FU/leucovorin 建議與 bevacizumab 併用，若選用 FOLFOXIRI 則不加上標靶治療。若病患的狀況不適合積極治療，第一線的選擇包括 5-FU/leucovorin、UFT/leucovorin、capecitabine(加或不加 bevacizumab)或是單獨使用 cetuximab (無 K-RAS codon 12 及 codon 13 基因突變)。



國家衛生研究院台灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)「大腸癌臨床診療手冊」(2010)

以上療法若有改善，持續考量第一線治療。若無改善，則改採適當支持治療。

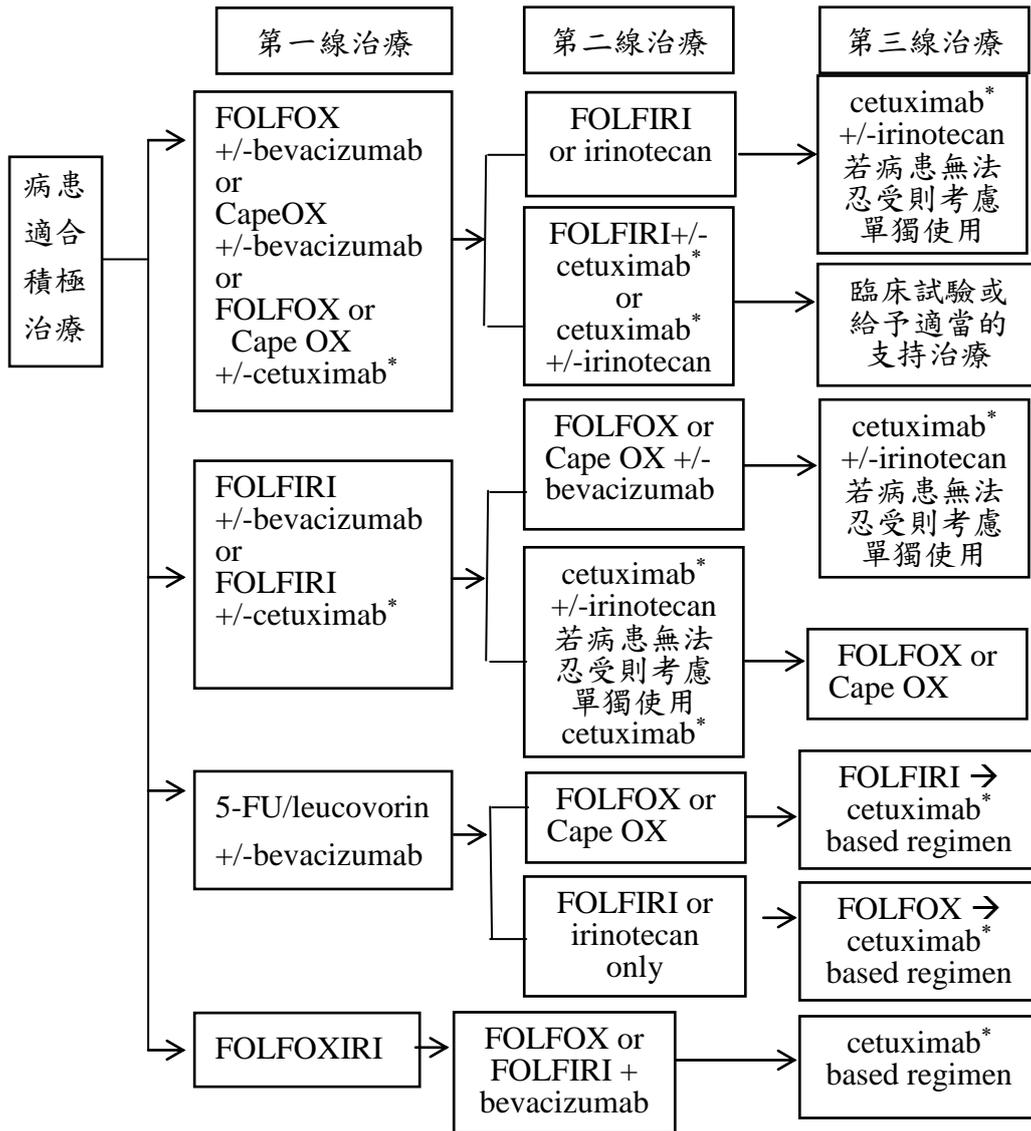
若病患的狀況適合積極治療，則治療藥品的選擇可參考以下圖示：

^a FOLFOX: Oxaliplatin/infusional 5- Fluorouracil(5-FU) / Leucovorin(LV)

^b CapeOX: Capecitabine/Oxaliplatin)

^c FOLFIRI: Irinotecan/infusional 5-FU/ LV

^d FOLFOXIRI: Oxaliplatin/ Irinotecan/infusional 5-FU/LV



國家衛生研究院台灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)「大腸癌臨床診療手冊」(2010)

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「panitumumab」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，僅查獲本案藥品一品項。[7]

若以「轉移性大腸直腸癌」或「轉移性直腸結腸癌」作為關鍵字查詢藥品許可證網頁，包括本案藥品 panitumumab 在內，另有 irinotecan、bevacizumab 及 cetuximab、 aflibercept 及 regorafenib 等成份共十一品項資料。[7]

成分	商品名	核准適應症
irinotecan hydrochloride trihydrate	IRINO SOLUTION FOR I.V. INFUSION 益立諾靜脈輸注液	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體(EGFR)表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
	CAMPTO CONC. SOLUTION FOR I.V. INFUSION 抗癌妥靜脈輸注濃縮液	
	Irinotel Injection 癌治佳靜脈輸注濃縮液	
	Irinotecan Sandoz 20mg/ml concentrate for solution for infusion 怡瑞納"山德士"注射液	
bevacizumab	Avastin Injection 癌思停注射劑(羅氏)	轉移性大腸直腸癌(mCRC) Avastin (bevacizumab)與含有 irinotecan/ 5-fluorouracil/leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用，可作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。Avastin 與含有 5-fluorouracil/ leucovorin/ oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 Avastin 治療的轉移性大腸或直腸癌患者的治療。
	Avastin Injection 癌思停 注射劑 (瑞士廠)(羅氏)	轉移性乳癌、惡性神經膠質瘤及晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌等疾病之適應症略。
panitumumab	Vectibix solution for	治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌

(本案藥品)	infusion 維必施 注射劑	(mCRC)成人病患: 1、與 FOLFOX 併用作為第一線療法。2、在接受含有 Fluoropyrimidine、Oxaliplatin 與 Irinotecan 之化學療法失敗後,作為單一療法使用。
cetuximab, chimeric antibody	ERBITUX 爾必得舒注射液	Erbix 與 FOLFIRI(Folinic acid/5-FU/Irinotecan)合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing), KRAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。 局部晚期之口咽癌、下咽癌、喉癌及復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌等疾病之適應症略。
aflibercept	ZALTRAP 25mg/ml concentrate for solution for infusion	與 5-fluorouracil、leucovorin、irinotecan-(FOLFIRI)合併使用, 治療已使用含有 oxaliplatin 化學療法無效或惡化之轉移性大腸直腸癌病患。
regorafenib	Stivarga Film-Coated Tablets 40mg	大腸直腸癌: Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者, 療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療, 和抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法; 若 KRAS 為原生型(wild type), 則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。腸胃道間質腫瘤: 適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。
Tegafur Gimeracil Oteracil potassium	TS-1CAPSULES 25 mg & 20 mg	(一)胃癌: 1、胃癌術後輔助性化療, TS-1 用於罹患 TNM STAGE II (排除 T1), IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術之成年患者。2、TS-1 適用於治療無法切除之晚期胃癌。(二)胰臟癌: TS-1 適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。(三)大腸直腸癌: TS-1 與 Irinotecan 合併使用於已使用含有 Oxaliplatin 化學療法失敗之轉移性大腸直腸癌患者。

panitumumab 之 ATC code 為 L01XC08, 相同類別之藥品成分 (L01XC antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / other

antineoplastic agents / monoclonal antibodies) 除 panitumumab 外, 僅 cetuximab 及 bevacizumab 二成份, 於我國上市且用於大腸直腸癌或直腸結腸癌之治療。上市情形及核准適應症請參下表 [8]:

ATC code	成分	我國上市情形	核准適應症
L01XC01	<u>edrecolomab</u>	X	--
L01XC02	<u>rituximab</u>	V	非何杰金氏淋巴瘤、類風濕性關節炎、慢性淋巴球性白血病及多發性血管炎等疾病之治療。未核准用於大腸直腸癌。
L01XC03	<u>trastuzumab</u>	V	乳癌、轉移性胃癌/胃腺癌等疾病之治療。未核准用於大腸直腸癌。
L01XC04	<u>alemtuzumab</u>	X	--
L01XC05	<u>gemtuzumab</u>	X	--
L01XC06	<u>cetuximab</u>	V	Erbitux 與 FOLFIRI(Folinic acid/5-FU/Irinotecan)合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing), KRAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。局部晚期之口咽癌、下咽癌、喉癌及復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌等疾病之適應症略。
L01XC07	<u>bevacizumab</u>	V	轉移性大腸直腸癌 (mCRC) Avastin (bevacizumab)與含有 irinotecan/5-fluorouracil /leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用, 可作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。Avastin 與含有 5-fluorouracil/leucovorin / oxaliplatin 的化學療法合併使用, 可作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 Avastin 治療的轉移性大腸或直腸癌患者的治療。轉移性乳癌、惡性神經膠質瘤及晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌等疾病之適應症略。
L01XC08	<u>panitumumab</u>	V (本案藥品)	治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病患: 1、與 FOLFOX 併用作為第一線療法。2、在接受含有 Fluoropyrimidine、Oxaliplatin 與

Irinotecan 之化學療法失敗後,作為單一療法使用。			
L01XC09	<u>catumaxomab</u>	X	--
L01XC10	<u>ofatumumab</u>	X	--
L01XC11	<u>ipilimumab</u>	X	--
L01XC12	<u>brentuximab</u> <u>vedotin</u>	X	--
L01XC13	<u>pertuzumab</u>	V	轉移性乳癌之治療。

cetuximab 及 bevacizumab 二成份於大腸直腸癌方面的藥品給付規範摘錄於下表：

藥品	給付規定章節	給付規定規範
Cetuximab (如 Erbitux)	9.27.	<p>1.直腸結腸癌治療部分：</p> <p>(1)與 FOLFIRI(Folinic acid/ 5-fluorouracil / irinotecan) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing), K-RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。</p> <p>I. 需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如影像學)證實無惡化，才可繼續使用。</p> <p>II. 使用總療程以 24 週為上限。</p> <p>III. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。</p> <p>(2)與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-ras 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。</p> <p>I. 需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如影像學)證實無惡化，才可繼續使用。</p> <p>II. 使用總療程以 18 週為上限。</p>
Bevacizumab (如 Avastin)	9.37	<p>轉移性大腸或直腸癌：</p> <p>(1) Bevacizumab 與含有 irinotecan/ 5-fluorouracil/ leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。</p>

(2)使用總療程以 24 週為上限。

本案廠商建議本案參考品之藥品成分為 cetuximab (Erbitux®)。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane 系統性文獻回顧與統合分析資料庫中相關文獻，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）	預計 2015 年 9 月 17 日召開 pERC 會議進行討論。 至 2015 年 9 月 7 日止尚查無相關評估報告。
PBAC（澳洲）	November 2008 March 2013 November 2013 July 2014 March 2015
NICE（英國）	December 2011, January 2012
其他實證資料	SMC(蘇格蘭) May 2008 January 2012
	Cochrane 資料庫之搜尋結果。
	建議者提供之資料

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

（一）CADTH/pCODR（加拿大）

加拿大 CADTH 於 2015 年 4 月收到本案的申請(For the treatment of patients with WT RAS mCRC in first line treatment setting in combination with FOLFOX)，目前仍在審議中，預計 2015 年 9 月 17 日召開 pERC 會議進行討論。目前尚查無相關的評估報告。

(二)PBAC (澳洲)

Panitumumab 在 TGA 核准用於與 FOLFOX 併用於 wild-type *RAS* CRC 病患的一線治療，與 FOLFIRI 合併治療已經一線 fluoropyrimidine-based 化療之病患，及作為經標準化療失敗後之病患的單一療法。

PBAC 在 2008 年 11 月針對 panitumumab (concentrated solution for infusion, 20 mg per mL, 5 mL, Vectibix) 用於經 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 等化學療法失敗後之 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌進行評估。

療效證據是依據一個開放標籤的隨機對照試驗(試驗 408)，比較 panitumumab 6mg/kg 與最佳支持治療(BSC)於治療化療失敗轉移性結腸直腸癌(chemotherapy refractory mCRC)的療效。病患被隨機分配至接受 panitumumab+最佳支持治療或只接受最佳支持治療。試驗中對於最佳支持治療的定義包括抗生素，止痛藥，放射治療，類固醇，輸血，心理治療，生長因子，治標性手術，或其他症狀治療，但不包括積極性化學治療。試驗的主要療效指標為無惡化存活期(PFS)、主要的次要療效指標包括整體存活期(OS)及最佳客觀反應率(定義為隨機分配下直至試驗結束之最佳的疾病狀態，包括完全緩解，部分緩解，病情穩定及病情惡化)，受試族群之 K-RAS 基因型為事後檢定。申請者在研究結果中呈現了所有受試者及區分 K-RAS 基因為「原生型」(wild-type, 未突變型)與「突變型」二個次族群的分析結果，K-RAS 基因為未突變原生型的轉移性大腸直腸癌病患族群為尋求藥物給付的族群。

全部受試族群的分析結果：無惡化存活期(PFS)在 panitumumab 組相較於最佳支持治療(BSC)組有顯著的改善 (PFS 中位數在 panitumumab 為 8.0 週(95% CI 7.9-8.4)，而在 BSC 組為 7.3 週(95% CI 7.1-7.7), HR 0.54, 95% CI 0.44-0.66, $P < 0.001$)，但在整體存活期(OS)方面則二組間無差異(HR 1.00, 95%CI 0.82-1.22,)。

而在K-RAS基因型未突變及突變二次族群之分析結果：

無惡化存活期(PFS)的分析結果顯示，對於K-RAS基因未突變的族群中，panitumumab的療效顯著優於BSC，此外，K-RAS基因未突變的族群中，panitumumab可使PFS中位數長達12.3週，而K-RAS基因突變的族群中，PFS中位數僅7.4週；K-RAS基因未突變及突變二族群之BSC治療組的PFS為7.3週。

然而，K-RAS基因未突變的族群中，雖然panitumumab治療組的PFS較BSC組為高，但panitumumab治療組的死亡率亦較BSC組高(18% vs. 9%)。

而在整體存活期(OS)方面的分析顯示，雖然panitumumab組相較於最佳支持治療(BSC)組有較長的無惡化存活期(PFS)，但此好處並沒有轉化至整體存活期(OS)方面（OS中位數在K-RAS基因未突變族群之panitumumab組為8.1個月，BSC組為7.6個月）。

K-RAS基因型未突變及突變二種次族群之PFS結果分析如下表：

	Wild-type K-RAS efficacy analysis set		Mutant K-RAS efficacy analysis set	
	Panitumumab (n = 124)	BSC (n = 119)	Panitumumab (n = 84)	BSC (n = 100)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with events	115 (93)	114 (96)	76 (90)	95 (95)
Disease progression	93 (75)	103 (87)	65 (77)	78 (78)
Death, any cause	22 (18)	11 (9)	11 (13)	17 (17)
Subjects censored	9 (7)	5 (4)	8 (10)	5 (5)
Kaplan-Meier (weeks)				
Median (95% CI)	12.3(8.3,16.1)	7.3(7.0, 7.7)	7.4 (7.3, 7.9)	7.3(6.3,7.9)
Hazard ratio (95%CI)	0.45 (0.34, 0.59)		0.99 (0.73, 1.36)	
P-value	<.0001		0.9732	

PBAC 之理由及考量如下述：

1. 參考品方面：委員會同意目前尚無證據顯示化學治療(包括 oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil)失敗的 mCRC 病患在目前有更佳的化學療法可選擇，因此認同最佳支持治療在此情況下為適當的比較品。
2. K-RAS 基因分析時機：雖然在關鍵樞紐試驗(Study 408)中，未在計畫開始時即明確定義確認受試者之 K-RAS 基因是否突變的時機及設定將 K-RAS 基因作為研究結果的預測指標，但依據臨床試驗計畫書，仍可預見生物標誌存在的可能性及收集了病患的腫瘤組織以進行 K-RAS 基因是否突變的分析。
3. 安全性方面：就 K-RAS 基因未突變組及突變組二個次群組之分析顯示，相較於最佳支持治療，panitumumab 與額外的毒性具相關性。一些嚴重不良事件，特別是紅斑，皮膚搔癢及瘡瘡樣皮膚炎的風險較最佳支持治療組為高，且接受 panitumumab 治療之 K-RAS 基因未突變病患的不良事件風險更為增加。此外，K-RAS 基因未突變的族群中，panitumumab 治療組的 PFS 雖較 BSC 組為高，但 panitumumab 治療組的死亡率亦較 BSC 組高(18 % vs. 9 %)。
4. 療效證據：在 K-RAS 基因未突變的族群中，panitumumab 組的 PFS 顯著優於 BSC 組(Median PFS: 12.3 weeks vs. 7.4 weeks)，但此好處並未轉化至整體存

活期(OS)方面(Median OS: 8.1 months vs. 7.6 months)。申請者聲稱，這是由於早期有大量病患自最佳支持治療轉換至 panitumumab 治療 (76%) 之跨組交叉試驗(cross-over)影響所致。PBAC 承認這是有可能的，但也可以說無惡化存活期不能作為整體存活期之有效替代的臨床指標，因為在療效方面，panitumumab 已顯示對於整體存活期沒有效果。

PBAC 也認為，K-RAS 基因的狀態可能會影響療效結果，但有關 K-RAS 基因的狀態在何種情況下可準確地預測療效結果，及其所賦予的意義仍有相當多的不確定性，現有的證據並無法辨別 K-RAS 基因狀態其本身即是一個預後因子或其可以做為預測治療的反應。在 408 試驗中，panitumumab 治療組中的 K-RAS 基因未突變的病患較 BSC 組中之 K-RAS 基因未突變的病患有更高的死亡率(18% vs. 9%)，儘管 panitumumab 治療組的 PFS 較高。此外，來自 CAIRO2 cetuximab 試驗中的更多資料也不支持 K-RAS 基因狀態作為預測治療反應的指標。

此外，委員會同意試驗中 BSC 組有高比例的病患(76%)在惡化後轉換至治療組，但可能的跨組交叉試驗(cross-over)影響讓試驗結果更加難以推論與解釋，包括：開放式標籤之試驗設計使 BSC 組的病患能在病情惡化時轉換使用積極治療，使得病患及試驗主持人有可能發生較早期判斷 BSC 組的病患病情惡化(以使得能轉換為積極治療)，及 panitumumab 組的病患較晚期才判斷病情惡化之偏差。尤其是疾病治療狀況的判定，在本研究中，判斷疾病進展的情形而決定是否持續治療或中止試驗均取決於試驗主持人的裁決，即使疾病進展的評估，由不知情的獨立委員會進行評估，但是否交付獨立委員會進行評估的決定也不是盲樣而可能有主觀偏差；此外，也有可能 BSC 組之病情最嚴重且疾病進展快速的病患不會轉換至積極治療組。這些可能導致結果偏差的因子所累積的效應將可能高估 panitumumab 在無惡化存活期之療效評估指標的效果；並且，BSC 組由於死亡及疾病惡化後轉換積極治療而使得樣本數更小，因此整體生存率的價值在 BSC 組更具有高度的不確定性。

因此，基於 panitumumab 相較於最佳支持治療在無惡化存活期及整體存活期二方面之治療效益的不確定性，及高度不確定性的成本效益比值，PBAC 拒絕建議本品藥物的給付。

2013 年 3 月及 11 月，基於修訂後之成本最小化，PBAC 同意 panitumumab 用於 KRAS WT 轉移性結腸直腸癌(mCRC)之較後線的治療，但拒絕 panitumumab 用於不適用 bevacizumab 病患的一線治療；此外，PBAC 關切：對於不僅只 KRAS exon 2 之 RAS 基因突變的病患，panitumumab (及 cetuximab)的療效可能降低。

現行的 RAS 突變檢測重點是在 KRAS exon 2，然依 2011 年 EMA 針對 panitumumab 的評估報告指出：RAS 基因家族突變的盛行率為：KRAS exon 2 (42.4%)，KRAS exon 3 (4.5%)，KRAS exon 4 (5.5%)，NRAS exon 2 (3.8%)，NRAS exon 3 (3.2%)，NRAS exon 4 (not determinable)，and HRAS (<1%)。因此 2014 July

PBAC meeting 會議中，再次針對 panitumumab 自後線轉移性直腸結腸癌治療申請用於第一線，及是否限制 panitumumab 用於 RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌病患而非僅限制 KRAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌病患進行討論。

在澳洲，病患的平均預期壽命低於 3 年。目前用於 mCRC 一線治療方法有單一化療（例如 FOLFIRI 或 FOLFOX）或化療合併 bevacizumab，panitumumab 及 cetuximab 為目前 PBS 給付 KRAS WT mCRC 病患之較後線的治療方法。

在此次的評估中，有兩個直接比較的隨機臨床試驗（PRIME 及 PEAK）支持 panitumumab 收載作為一線治療的訴求。另有六個隨機試驗可作為確認 panitumumab 適用於 RAS WT 而非僅 KRAS WT 的支持性資料（FIRE-3, OPUS 及 COIN 三個試驗為 cetuximab 作為一線治療的試驗；Study 181, Study 408 and PICCOLO 三個試驗則是支持是 panitumumab 作為較後線治療的試驗）。

PRIME 試驗為 panitumumab+FOLFOX4 相較於 FOLFOX4 單獨治療 (FOLFOX4 alone)，作為第一線療法之療效與安全性的 III 期直接比較試驗 [11-12]。總共有 1183 名 mCRC 患者被隨機分組，其中 512 名 RAS 野生型患者納入該研究之 ITT 分析 (panitumumab+ FOLFOX, n=259; FOLFOX, n = 253)。療效結果分析指標為整體存活期 (OS) 和無惡化生存期 (PFS)；同時應用品質調整的無症狀或無治療毒性反應的生存時間 (Q-TWiST) 分析方法，比較兩組的品質調整生存時間。試驗期在 panitumumab 組最長為 95 週，在 FOLFOX 組最長為 77 週。

PEAK 試驗為 panitumumab+mFOLFOX6 (modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) 相較於 bevacizumab + mFOLFOX6，作為第一線療法之療效與安全性的 II 期直接比較試驗 [13]。總共有 285 名 mCRC WT KRAS 患者被隨機分組並納入該研究之 ITT 分析 (panitumumab+mFOLFOX6, n = 142; bevacizumab + mFOLFOX, n = 143)。療效結果分析指標為整體存活期 (OS) 和無惡化生存期 (PFS)。

病患納入試驗前的基因檢測主要是 KRAS exon 2，之後的回溯性分析中，再依據 KRAS 第 2、第 3 與第 4 表現序列、NRAS 第 2、第 3 與第 4 表現序列、以及 BRAF 的表現序列等進行分組分析。

療效比較結果如下表：

RAS 基因次群組之無惡化生存期 (PFS) 試驗結果：

Trial	KRAS Exon 2 WT population		RAS WT population (KRAS and NRAS Exons 2/3/4)		KRAS Exon 2 WT, RAS M+population	
	Pmab +	FOX	Pmab	FOX	Pmab	FOX
PRIME						

	FOX		+FOX		+FOX	
N	325	331	259	253	51	57
Median PFS, months (95% CI)	10.0 (9.3, 11.4)	8.6 (7.5,9.5)	10.8 (9.4, 12.9)	8.6 (7.3, 9.6)	7.4 (5.5, 9.4)	8.1 (7.2,12.6)
Difference in PFS	+1.4		+2.2		-0.7	
HR (95% CI)	0.80 (0.67, 0.95)		0.73 (0.60, 0.88)		1.37 (0.90, 2.10)	
Interaction test <i>RAS</i> WT vs <i>KRAS</i> Exon 2 WT, <i>RAS</i> M+				p = 0.0079		
PEAK	Pmab +FOX	Bev + FOX	Pmab +FOX	Bev + FOX	Pmab +FOX	Bev +FOX
N	142	143	88	82	24	27
Median PFS, months (95% CI)	10.9 (9.7, 12.8)	10.1 (9.0,12.0)	13.0 (10.9,15.1)	10.1 (9.0, 2.7)	8.4 (6.5, 10.7)	8.8 (7.3,11.2)
Difference in PFS	+0.8		+2.9		-0.4	
HR [95% CI]	0.84 (0.64, 1.11)		0.66 (0.46, 0.95)		1.13 (0.63, 2.05)	

*RAS*基因次群組之Overall survival (OS)試驗結果：

Trial	<i>KRAS</i> Exon 2 WT population A		<i>RAS</i> WT population (<i>KRAS</i> and <i>NRAS</i> Exons 2/3/4)		<i>KRAS</i> Exon 2 WT, <i>RAS</i> M+population	
PRIME	Pmab + FOX	FOX	Pmab + FOX	FOX	Pmab + FOX	FOX
N	325	331	259	253	51	57
Median OS, months (95% CI)	23.9 (20.3,27.7)	19.7 (17.6,22.7)	25.8 (21.7,29.7)	20.2 (17.6,23.6)	17.1 (10.8,19.4)	17.8 (13.0,23.2)
Difference in OS	+4.2		+5.6		-0.7	
HR (95%CI)	0.88 (0.73,1.06)		0.77 (0.64, 0.94)		1.39 (0.91, 2.13)	
Interaction test <i>RAS</i> WT vs <i>KRAS</i> Exon 2 WT, <i>RAS</i> M+				p = 0.0128		
PEAK	Pmab	Bev + FOX	Pmab	Bev +	Pmab +	Bev + FOX

	+FOX		+FOX	FOX	FOX	
N	142	143	88	82	24	27
Median	34.2	24.3	41.3	28.9	27.0	16.6
OS, months (95% CI)	(26.6,NE)	(21.0, 29.2)	(28.8,41.3)	(23.9,31.3)	(15.1,NE)	(13.3,21.6)
Difference in OS HR (95%CI)	+9.9 0.62 (0.44, 0.89)		+12.4 0.63 (0.39, 1.02)		+10.4 0.41 (0.19, 0.87)	

在相對療效方面，PRIME 試驗中，在完全無 RAS 突變的病人族群中，FOLFOX 併用 panitumumab 相較於 FOLFOX 單獨治療之無疾病惡化存活期分別為 10.8 (9.4, 12.9) 個月與 8.6 (7.3, 9.6) 個月，風險比為 0.73 (0.60, 0.88)，整體存活期分別為 25.8 (21.7, 29.7) 個月與 20.2 (17.6, 23.6) 個月，風險比為 0.77 (0.64, 0.94)，約有 2.2 個月的無疾病惡化存活期及 5.6 個月整體存活期的效益；PEAK 試驗中，在完全無 RAS 突變的病人族群中，FOLFOX 併用 panitumumab 相較於 Bevacizumab+FOLFOX 之無疾病惡化存活期分別為 13.0(10.9, 15.1) 個月與 10.1(9.0, 12.7) 個月，風險比為 0.66(0.46, 0.95)，整體存活期分別為 41.3 (28.8, 41.3) 個月與 28.9 (23.9, 31.3) 個月，風險比為 0.63 (0.39, 1.02)，約有 2.9 個月的無疾病惡化存活期及 12.4 個月整體存活期的效益。

而在相對安全性方面，相較於 FOLFOX alone 或 bevacizumab+FOLFOX，panitumumab+FOLFOX 組有相對較多的三級以上不良事件(包括與藥物相關之所有不良事件) (difference of approximately 15%)。PRIME 試驗中，panitumumab + FOLFOX 組較 FOLFOX alone 組有較高比例的嚴重不良事件 (12% difference) 及停藥(11% difference)；而 PEAK 試驗中，藥物相關之停藥在 bevacizumab 組較 panitumumab 組略高。安全性數據在 RAS WT 及 KRAS WT (exon 2) 二個次群組是類似的。

ESC 注意到相關數據有一些限制：

- PRIME 及 PEAK 試驗中，受試族群之 RAS 基因型為事後檢定。
- 一些 RAS 突變基因的次族群分析缺乏部份基礎值數據，以致於阻礙了對可能潛在的混擾因素(potential confounders)的評估；及
- 一些次群組太小，特別是 KRAS exon 2 WT, RAS M+ 等次群組

特別是，PBAC 不認為 PEAK 試驗中，panitumumab + FOLFOX 在 RAS WT 次族群中，PFS 及 OS 方面的效益優於 bevacizumab + FOLFOX 的相關數據是可靠的，因為相關結果在 panitumumab 與 cetuximab 的相等性試驗資料中有不一致

性，亦與二個 anti-EGFR antibodies + FOLFOX 在其他第一線治療的試驗數據不一致。

在 2014 年 7 月的評估報告中，PBAC 建議將 panitumumab 的給付規定修改為使用於 RAS 基因沒有突變(RAS WT)的轉移性直腸結腸癌病患，但拒絕 panitumumab 用於第一線治療之給付申請。

但 PBAC 於 2014 年 11 月的會議中基於 cetuximab 相較於 bevacizumab 之成本最小化的基礎，同意收載 cetuximab 用於轉移性直腸結腸癌第一線治療。並於 2015 年 3 月對於 panitumumab 的評估報告中，基於 panitumumab 不劣於 cetuximab 的效益基礎，同意收載 panitumumab 用於轉移性直腸結腸癌第一線治療，並以 cetuximab 作為核價參考品。

(三)NICE (英國) [14-15]

NICE 曾於 2011 年 12 月針對 panitumumab 與化學療法併用於轉移性直腸結腸癌進行評估(NICE technology appraisal 240)，但由於未收到廠商提出的申請和證據，因此無法對於 panitumumab 用於 KRAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌病患之治療提出建議，包括與 FOLFOX 併用於第一線治療，及與 FOLFIRI 併用於接受過 fluoropyrimidine-based 化學療法失敗(但不包括 irinotecan)之第二線治療。

NICE 再於 2012 年 1 月公告針對 cetuximab、bevacizumab 及 panitumumab 用於第一線化學療法失敗後之轉移性直腸結腸癌病患的治療，包括 cetuximab (單獨治療或合併化學治療)、bevacizumab 合併非 oxaliplatin(fluoropyrimidine-based) 化學治療及 panitumumab(單獨治療用)等療法用於轉移性直腸結腸癌之第二線治療之評估報告(NICE technology appraisal guidance 242)。

Panitumumab 在英國的許可適應症為用於已使用 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學療法失敗之具表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 KRAS 未突變(non-mutated (wild-type) KRAS) 之轉移性大腸直腸癌病患的單獨治療。

panitumumab 的唯一臨床證據為來自廠商所執行之一個針對第一線和第二線化學治療失敗之 KRAS 未突變之轉移性大腸直腸癌病患(總病患數 463 人)的臨床試驗。試驗族群曾接受過以 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化學治療。

委員會指出，cetuximab 對於無惡化存活期及整體存活期優於最佳支持性療

法，雖然 panitumumab 單獨治療相較於最佳支持治療有 5 週無惡化存活期之好處，但在整體存活率方面並無顯著的差異(HR=1.00, 95% CI 0.82 to 1.22 in whole population; HR=0.99, 95% CI 0.75 to 1.29 in K-RAS wild-type population)，且治療組間有顯著的 crossover 情形(166/219 (76%)病人原為 BSC 組，因疾病進展而 cross-over 至 panitumumab 組)，因此 panitumumab 相較於最佳支持治療在存活方面的好處，證據的支持強度不足且證據具相當的不確定性。至於副作用方面，評估報告中提及，委員會並未討論有關 panitumumab 不良反應的具體問題，但 panitumumab 與 bevacizumab, cetuximab 等同類藥品有相同警語。再由於 panitumumab 單獨治療的 ICERs 非常高(£110,000–£150,000/ QALY)，不符合 NHS 資源的成本效益。

此外，NICE 在本份評估報告中，針對 panitumumab plus best supportive care 與 cetuximab plus best supportive care 有一間接比較，比較結果：cetuximab plus best supportive care 較 panitumumab plus best supportive care 有顯著較長的 overall survival (unadjusted HR 0.56, 95% CI 0.37 to 0.83; adjusted HR 0.63, 95% CI 0.41 to 0.97)。

由於無法確認 bevacizumab 合併非 oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) 化學療法的第二線治療能夠延長多久生命，及 panitumumab 單獨治療的 ICERs 非常高；NICE 評估結論：cetuximab 單獨治療或合併化學治療、bevacizumab 合併非 oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) 化學治療及 panitumumab 單獨治療皆不建議用於治療轉移性直腸結腸癌之第二線治療(第一線化學療法後仍惡化)。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16-17]

SMC 委員會分別於 2008 年 5 月及 2012 年 1 月針對 panitumumab (Vectibix®) (20 mg/ml concentrate for solution for infusion) 用於「單一療法用於治療經 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 等化學療法失敗，具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌。」及「對於 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌，與 FOLFOX 併用之第一線化學療法，或與 FOLFIRI 併用於曾接受過以 fluoropyrimidine 為基礎之第一線化學療法(不包括 irinotecan)但失敗的第二線化學療法。」進行審視與評估，但廠商未提送申請，故不建議 panitumumab (Vectibix®) 使用於 NHS 蘇格蘭境內。

2. 電子資料庫相關文獻

以 panitumumab 作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2015 年 9 月 1 日止，未查獲 panitumumab 用於轉移性直腸結腸癌之相關系統性文獻回顧報告。

(五) 建議者提供之資料

本案建議者提供共七篇療效參考資料：一篇為 NCCN 2015 年結腸癌(colon cancer)治療指引[18]；一篇為 ESMO(European Society for Medical Oncology)於 2014 年發表於 Ann Oncol 期刊之有關直腸結腸癌的診療指引[19]；一篇為 PBAC 2014 年 7 月評估報告中作為主要療效評估依據之比較 Panitumumab+FOLFOX 相較於 FOLFOX alone 之隨機對照試驗(Douillard, 2013)[12]，另有二篇為 cetuximab 用於第一線的臨床試驗[20-21]，還有一篇為 panitumumab 之 review 文章。

Panitumumab+FOLFOX 相較於 FOLFOX alone 之隨機對照試驗(Douillard, 2013)[12]，在前述章節中已將相關的試驗設計、試驗結果及醫療科技評估組織之評估考量與評估結論詳細敘述，此處不再贅敘。

在 2015 年 NCCN 結腸癌治療指引[18]中，panitumumab 已收載用於治療轉移性結腸癌時，與 FOLFIRI 或 FOLFOX 等化療處方藥物併用，與 cetuximab 相同臨床定位之治療藥品(若病患的狀況不適合積極治療時之第一線單獨治療，或病患的狀況適合積極治療時，單獨使用或與 FOLFIRI 或 FOLFOX 或 FOLFOXIRI 等化療處方藥物併用於起始治療或第二線或第三線之治療)，但限定 panitumumab 與 cetuximab 的使用族群為非 KRAS mutation(exon 2 or non-exon 2) 或 NRAS mutation。

在 2014 年 ESMO 直腸結腸癌診療指引[19]中，亦建議 panitumumab 用與 cetuximab 相同臨床定位(EGFR antibody)，若病患的狀況不適合積極治療時之與化療併用的第一線治療，或病患的狀況不適合手術切除但適合積極治療時之與化療併用的第二線或第三線之轉移性結腸直腸癌治療藥品，但 panitumumab 與 cetuximab 的不適用族群已不再侷限過去 KRAS mutation (mutations on codon 12 and 13 of exon 2)，而擴展至所有的 RAS mutation(codon 61 of exon 3 and codon 117 and 146 of exon 4 of KRAS and exons 2, 3 and 4 of NRAS)。

申請者另提供一篇有關使用單株抗體藥物是否一定需要事前給藥以避免嚴重輸注反應的探討文章，但本文是廣泛就 EGFR/VEGF inhibitors、TNF- α inhibitors 及 CD antigen blockers 類之所有單株抗體藥物進行廣泛的原則性討論，與 panitumumab 的療效證據無直接相關性。文章結論認為隨著異種蛋白質含量降低，單株抗體藥物引發輸注反應的比例也下降，但仍需注意該藥物之作用機轉是否會直接或明顯影響淋巴球功能，因此用藥時仍需要密切監控。

四、療效評估結論

1. 參考品：

Cetuximab 及 bevacizumab 為我國上市藥品中，與 panitumumab 具有同類 ATC code(L01XC)的藥品，且均核准使用於治療轉移性大腸直腸癌(或結腸直腸癌)之藥品；而 cetuximab 與 panitumumab 均限定治療之病患族群需為(K)RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病患。我國現行給付規範：cetuximab 可用於(1)與 FOLFIRI(Folinic acid/ 5-fluorouracil / irinotecan)合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，K-RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療，或(2)與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-ras 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。

在本次申請者所提出的作為轉移性大腸直腸癌之第一線治療訴求中，有兩個隨機臨床試驗 (PRIME 及 PEAK) 作為直接比較的療效與安全性探討研究，分別為 panitumumab + FOLFOX4 相較於 FOLFOX4 單獨治療之 PRIME 試驗(III 期試驗)，及 panitumumab+mFOLFOX6 (modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin)相較於 bevacizumab + mFOLFOX 的 PEAK 試驗(II 期試驗)。我國現行給付規範：bevacizumab 可用於與含有 irinotecan/ 5-fluorouracil/ leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

PBAC 於基於 panitumumab 不劣於 cetuximab 的效益基礎，以 cetuximab 作為核價參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

來源/日期	評估之適應症	評估結論
CADTH/pCODR	panitumumab 與 FOLFOX	預計 2015 年 9 月 17 日召開

	併用作為轉移性結腸直腸癌之第一線治療。	pERC 會議進行討論。至 2015 年 9 月 7 日止尚查無相關評估報告。
PBAC November 2008 March 2013 November 2013 July 2014 March 2015	panitumumab 與 FOLFOX 併用作為轉移性結腸直腸癌之第一線治療。	基於 panitumumab 不劣於 cetuximab 的效益基礎，同意收載 panitumumab 用於 RAS WT 轉移性直腸結腸癌第一線治療，並以 cetuximab 作為核價參考品。
NICE December 2011, January 2012	panitumumab 單獨治療於第一線化學療法失敗後之轉移性直腸結腸癌病患的第二線治療。	panitumumab 相較於最佳支持治療在存活方面的好處，證據的支持強度不足且具高度不確定性；再基於 panitumumab 單獨治療的 ICERs 非常高 (£110,000–£150,000/ QALY)，故 NICE 不建議 panitumumab 單獨治療用於治療轉移性直腸結腸癌之第二線治療。
SMC May 2008 January 2012	「單一療法用於治療經 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 等化學療法失敗，具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌。」及「對於 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌，與 FOLFOX 併用之第一線化學療法，或與 FOLFIRI 併用於曾接受過以 fluoropyrimidine 為基礎之第一線化學療法(不包括 irinotecan)但失敗的第二線化學療法。」	因廠商未提送申請，故不建議 panitumumab (Vectibix®) 使用於 NHS 蘇格蘭境內。

3. 相對療效與安全性 (人體健康):

在本次作為一線治療訴求的評估中，有兩個直接比較的隨機臨床試驗

(PRIME 及 PEAK) 支持 panitumumab 收載作為一線治療的訴求。

PRIME 試驗為 panitumumab+FOLFOX4 相較於 FOLFOX4 單獨治療 (FOLFOX4 alone)，作為第一線療法之療效與安全性的 III 期直接比較試驗。總共有 1183 名 mCRC 患者被隨機分組，其中 512 名 RAS 野生型患者納入該研究之 ITT 分析 (panitumumab+ FOLFOX, n=259; FOLFOX, n = 253)。PEAK 試驗為 panitumumab+mFOLFOX6 (modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) 相較於 bevacizumab + mFOLFOX，作為第一線療法之療效與安全性的 II 期直接比較試驗。總共有 285 名 mCRC WT KRAS 患者被隨機分組並納入該研究之 ITT 分析 (panitumumab+mFOLFOX6, n = 142; bevacizumab + mFOLFOX, n = 143)。二試驗之療效結果分析指標均為整體存活期 (OS) 和無惡化生存期 (PFS)。病患納入試驗前的基因檢測主要是 KRAS exon 2，之後的回溯性分析中，再依據 KRAS 第 2、第 3 與第 4 表現序列、NRAS 第 2、第 3 與第 4 表現序列、以及 BRAF 的表現序列等進行分組分析。

相對療效方面，PRIME 試驗中，在完全無 RAS 突變的病人族群中，FOLFOX 併用 panitumumab 相較於 FOLFOX 單獨治療之無疾病惡化存活期分別為 10.8 (9.4, 12.9) 個月與 8.6 (7.3, 9.6) 個月，風險比為 0.73 (0.60, 0.88)，整體存活期分別為 25.8 (21.7, 29.7) 個月與 20.2 (17.6, 23.6) 個月，風險比為 0.77 (0.64, 0.94)，約有 2.2 個月的無疾病惡化存活期及 5.6 個月整體存活期的效益；PRIME 試驗中，在完全無 RAS 突變的病人族群中，FOLFOX 併用 panitumumab 相較於 Bevacizumab+FOLFOX 之無疾病惡化存活期分別為 13.0(10.9, 15.1) 個月與 10.1(9.0, 12.7) 個月，風險比為 0.66(0.46, 0.95)，整體存活期分別為 41.3 (28.8, 41.3) 個月與 28.9 (23.9, 31.3) 個月，風險比為 0.63 (0.39, 1.02)，約有 2.9 個月的無疾病惡化存活期及 12.4 個月整體存活期的效益。

在相對安全性方面，相較於 FOLFOX alone 或 bevacizumab+FOLFOX，panitumumab+FOLFOX 組有相對較多的三級以上不良事件(包括與藥物相關之所有不良事件) (difference of approximately 15%)。PRIME 試驗中，panitumumab + FOLFOX 組較 FOLFOX alone 組有較高比例的嚴重不良事件 (12% difference) 及停藥(11% difference)；而 PEAK 試驗中，藥物相關之停藥在 bevacizumab 組較 panitumumab 組略高。安全性數據在 RAS WT 及 KRAS WT (exon 2) 二個次群組是類似的。

PBAC 委員會認為相關數據有一些限制：

- PRIME 及 PEAK 試驗中，受試族群之 RAS 基因型為事後檢定。
- 一些 RAS 突變基因的次族群分析缺乏部份基礎值數據，以致於阻礙了對可能潛在的混擾因素 (potential confounders) 的評估；及

- 一些次群組太小，特別是*KRAS* exon 2 WT, *RAS* M+等次群組

特別是，PBAC 不認為 PEAK 試驗中，panitumumab + FOLFOX 在 *RAS* WT 次族群中，PFS 及 OS 方面的效益優於 bevacizumab + FOLFOX 的相關數據是可靠的，因為相關結果在 panitumumab and cetuximab 的相等性試驗資料中有不一致性，亦與二個 anti-EGFR antibodies + FOLFOX 在其他第一線治療的試驗數據不一致。

但 PBAC 於 2014 年 11 月的會議中基於 cetuximab 相較於 bevacizumab 之成本最小化的基礎，同意收載 cetuximab 用於轉移性直腸結腸癌第一線治療。並於 2015 年 3 月對於 panitumumab 的評估報告中，基於 panitumumab 不劣於 cetuximab 的效益基礎，同意收載 panitumumab 用於轉移性直腸結腸癌第一線治療，並以 cetuximab 作為核價參考品。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2015 年 8 月 27 日止，尚未有任何報告發布。
PBAC (澳洲)	November 2008 March 2013 November 2013 July 2014 March 2015
NICE (英國)	共有兩則，分別發布於 2011 年 12 月與 2012 年 1 月。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)：共有兩則，分別發布於 2008 年 5 月與 2012 年 1 月。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商提供一篇與本品相關之最低成本分析文獻。

註：pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [1]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH))暨加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)預計於 2015 年 9 月 17 日舉行 pERC 會議，討論以 Vectibix® (panitumumab), FOLFOX 合併治療做為第一線 K-RAS 原生型轉移性大腸癌病人的治療方法，故截至本報告撰寫日期(2015 年 8 月 27 日)，尚未有相關

報告公佈。

2. PBAC (澳洲) [10-14]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 就本品共進行過五次評估，分別於 2008 年 11 月、2013 年 3 月、2013 年 11 月、2014 年 7 月以及 2015 年 3 月公佈報告，其中，共有三次廠商申請之給付範圍為與轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療相關(2013 年 3 月、2014 年 7 月及 2015 年 3 月)；前兩次申請分別因無足夠臨床證據以及無法確定遞增臨床療效而無法通過給付為第一線治療。PBAC 另外於 2014 年 11 月基於與 bevacizumab 比較之結果，建議給付 cetuximab 做為轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療，隨後在 2015 年 3 月公佈的評估決議中，基於本品與 cetuximab 相比之最低成本基礎下，建議將 panitumumab (Vectibix®) 結合以 oxaliplatin 為主的化療，給付用於 RAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人第一線治療；PBAC 委員會以每兩週一次 6mg/kg 的 panitumumab 做為每週一次 250mg/m² 的 cetuximab(起始劑量為一次 400mg/m²) 之等療效劑量。PBAC 同時建議本品應如同 cetuximab 以及 bevacizumab 加入風險分擔方案(risk share arrangement)，並應採行 20 天原則(safety net rule)^a。

另一方面，PBAC 在 2014 年 7 月份的報告中，雖否決給付本品為第一線治療的申請，但同意給付本品做為後線治療 (later-line therapy) 時所包含之轉移性大腸直腸癌病人群由 KRAS 基因為原生型限縮至所有 RAS(H-ras, K-ras 及 N-ras) 基因皆為原生型的病人，此建議在 2015 年 1 月份生效。

除上述提及之報告外，其餘與本品相關之申請皆與後線大腸直腸癌治療 (later-line therapy) 有關，與本次申請內容不相同，故查驗中心不在此詳述。

3. NICE (英國) [18, 19]

英國國家臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 分別於 2011 年 12 月以及 2012 年 1 月發布與本品相關之建議報告，第一篇(2011 年 12 月)報告中，廠商申請之適應症部份與本次廠商所申請之適應症相同--將 panitumumab 使用於治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病患，唯由於 NICE 未收到廠商提出的申請和證據，因此無法提出建議。第二篇(2012 年 1 月)發布的報告廠商申請之適應症便與本次廠商不同，不適合作為查驗中心參考。

4. 其他醫療科技評估組織

^a當病人或家庭需要用到比較多的 PBS 補助時，為保護他們不會因大筆的自付額所拖累，而訂出相關的安全網上限(safety net threshold)。病人或家庭可申請一張卡片(safety net entitlement/concession card)，以減免藥品的自付金額。有些藥品被訂出 Safety Net 20 Day rule，表示病人在前次領取處方的 20 天之內再次領取藥品，將不能享有安全網的相關減免。

(1) SMC (蘇格蘭) [20, 21]

查驗中心已在 102 年 8 月 2 日發表之報告中詳細描述 SMC 分別於 2008 年 5 月[21]以及 2012 年 1 月[20]所公佈之報告，故在此不再詳細說明，唯 SMC 兩份報告都說明由於藥物許可證廠商未提出申請，故不建議收載 panitumumab。

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/Airiti 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: metastatic colorectal cancer patients with rat sarcoma (RAS) wild-type (WT) gene 排除條件: K-ras or H-ras or N-ras mutation
Intervention	<u>panitumumab</u> OR <u>Vectibix</u> , <u>FOLFOX</u> 合併療法
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於 2015 年 8 月 26 日，以”panitumumab OR Vectibix”、”FOLFOX”、KRAS gene wild type” 以及”metastatic colorectal cancer”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase、Cochrane 以及 Airiti 等資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，查獲三則與本品相關之經濟評估研究[26-28]，此三篇皆為廠商贊助之研究，但均非以我國政策情境下去執行的研究，茲將這三篇研究

方法及重點發現摘錄如下：

第一篇文獻[26]根據直接比較臨床試驗 ASPECCT[29]的結果，以美國為情境，在假設 cetuximab 以及 panitumumab 具有相同的臨床療效下，進行以 cetuximab,FOLFIRI 合併療法或 panitumumab,FOLFOX 合併療法做為 RAS 基因皆為原生型之轉移性大腸直腸癌病人的第一線療法之成本最小化 (cost-minimization analysis) 分析，目標希望找到成本最小的治療選擇，分析以美國第三者付費觀點(third-party payer)為主，評估時間為以 EGFR inhibitor 做為第一線治療之 RAS WT 轉移性大腸直腸癌病人的平均無惡化存活時間，成本評估考慮了得到藥物的成本、給藥頻率以及輸注反應發生率等因素。無惡化存活期資訊則來自於 PRIME 試驗[15, 16]。分析結果顯示以 panitumumab,FOLFOX 合併療法做為 RAS 基因原生型轉移性大腸直腸癌病人相較於 cetuximab,FOLFIRI 合併療法可節省 11.4%(US \$23,125)成本。

第二篇文獻[28]則以加拿大為情境，以馬可夫模型來模擬比較 bevacizumab、cetuximab 或是 panitumumab 合併 fluoropyrimidine-based chemotherapy(FBC,例如 FOLFIRI、FOLFOX or IFC(irinotecan, leucovorin (folinic acid), and fluorouracil)) 做為 KRAS WT 轉移性大腸直腸癌病人第一線療法的經濟分析。模型以加拿大健康保健系統為觀點，分成三個健康狀態--無惡化狀態、疾病惡化、以及死亡，每個循環期長度訂為兩週，評估期為終生(10年)。由於無直接比較之臨床試驗，故療效參數主要來自於三個臨床試驗結果。[30]，同時也考慮化療會造成的第三級以上(grade 3/4)之不良反應。成本主要來自於文獻資料。效用參數來自於一篇英國的文獻，成本及效果皆以 5% 為年折現率進行折現。研究結果顯示不論可接受閾值為 bevacizumab,FBC 合併療法相較於單獨 FBC 或是其他兩種 EGFR 抑制劑合併 FBC 較具成本效益。機率性敏感度分析也呈現無論當閾值為加幣 \$50,000/QALY、\$100,000/QALY 或是 \$200,000/QALY，bevacizumab, FBC 合併療法皆有 98%-100%的機率較 cetuximab,FBC 或 panitumumab,FBC 合併療法更具成本效益。

第三則文獻[27]為以法國為情境，以半馬可夫模型模擬比較 panitumumab, mFOLFOX6 合併療法以及 bevacizumab,mFOLFOX6 合併療法做為第一線 K-ras 原生型轉移性大腸直腸癌病人的成本效益。每個循環期長度訂為兩週，評估期為終生(20年)，療效參數主要來自於直接比較 panitumumab 和 bevacizumab 的臨床試驗 PEAK 試驗結果。效用參數來自於 PRIME 試驗中的 EQ-5D 問卷結果，成本則來自於法國國家健康保險資訊以及相關文獻。分析結果顯示 panitumumab, mFOLFOX6 合併療法相較於 bevacizumab,mFOLFOX6 較具成本效益，遞增成本效益比值為 36,577 歐元/QALY，以文獻中所參考之 willingness to pay 40,000 歐元/QALY~60,000/QALY 閾值範圍為基準，panitumumab,mFOLFOX6 符合成本效益原則。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案廠商檢附一則成本最低分析文獻[26]，該文即前文 5. 電子資料庫相關文獻所描述之美國情境文獻，故在此不重複贅述。

六、疾病負擔與財務影響

大腸直腸癌是我國民眾最常發生的十大癌症之一，在 2012 年新確診的九萬六千名癌症病人中，其中屬大腸癌者共 14,965 人，就發生人數排名於男性為第一位、女性則為第二位，就個案增加率排名第一；死亡率的排名於男性為第 3 位、女性為第 3 位[31]。

近十年來大腸直腸癌的發生率仍持續攀升，其中直腸癌發生率由每 10 萬人口 14.9 增加到每 10 萬人口 17.01，而結腸癌發生率由每 10 萬人口 18.81 增加到每 10 萬人口 26.44 [31]。進一步分析 2012 年確診的結直腸癌病人，依美國聯合癌症委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 之病理分期系統，確診時為第三期者約佔 26.05% (含 3a、3b 與 3c)，確診為第四期者約佔 21.09%，換言之，近半數的病人在確診時已具局部淋巴結轉移 (第三期) 或遠端轉移 (第四期) [31]。

大腸直腸癌造成極重的疾病負擔，每年因大腸直腸癌死亡的人數超過五千人，以 2012 年為例，因直腸癌死亡人數為 1,477 人，因結腸癌死亡人數為 3,654 人 [31]；另一方面，在醫療財務風險上，全民健康保險每年支出於大腸直腸癌費用超過 63 億點(以 2013 年為例)[32]。

(一) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 L01XC08，屬「L01X：Other antineoplastic agents」的「L01XC：Monoclonal antibodies」類[8]。查詢衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統，同屬 L01XC 且未經註銷的紀錄共有六種成分，包括：trastuzumab、rituximab、bevacizumab、cetuximab、[panitumumab](#) 以及 [pertuzumab](#)[33]。其中適應症含「轉移性大腸直腸癌」者共有 bevacizumab (L01XC07)(可做為轉移性大腸直腸癌第一線或第二線之治療)、cetuximab(可做為 K-RAS 基因未突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療或第三線治療) (L01XC06)以及 panitumumab (L01XC08，本案藥品)等三成份 [8]。其中本品及 bevacizumab 之間具有與 mFOLFOX6 合併治療的直接比較臨床試驗文獻，試驗中比較 panitumumab(本品)，mFOLFOX6 合併療法以及 bevacizumab, mFOLFOX6 合併療法做為具 RAS 基因原生型轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療，唯目前健保給付規定 bevacizumab 僅能與 FOLFIRI 合併使用，

而無法如同臨床試驗與 mFOLFOX6 合併使用，故該臨床試驗結果可能無法做為參考。另外，考慮本案藥品適應症限定用於 RAS 原生型基因之病人族群，與此適應症最相近者為 cetuximab (L01XC06)，且 cetuximab 以及本品作用機轉較為相似，同為表皮生長因子接受器抑制劑(epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFR inhibitor)。因此，查驗中心建議優先以 cetuximab 做為本品之藥品核價參考品[34]。

(二)財務影響

依據本案建議者（以下稱廠商）所提供之財務影響分析，若依其建議給付條件收載，預估本品納入健保後之第一年到第五年間，在RAS基因原生型之轉移性大腸直腸癌第一線治療病人中，約有百餘人至500餘人接受本品治療，年度藥費約在6,600 萬元到2.5億元間，廠商認為本品將取代cetuximab部份市場，因本品每療程藥費較cetuximab低，預估將可為健保帶來約300萬元到1,000萬元的藥費節省，整體健保醫療費用則約有1,300萬元到5,000萬元的節省。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位：廠商根據市場調查公司提供之相關文獻及臨床準則，因新申請藥品(panitumumab)與現有已給付藥品(cetuximab)為相同作用機轉之藥品且具有相近的病人族群及臨床使用定位，廠商認為若 panitumumab 納入給付後，將取代 cetuximab 部份市場。
2. 可能的市場：廠商根據 2010-2014 年間 cetuximab 市場總使用量為基礎，預測未來五年的可能市場銷售量。再以 2011-2013 年間 cetuximab 健保申報量以及歷年市場總使用量相互比較，估計健保給付占整體使用量的比例，並假設該比例自 2013 年後維持不變，此外，廠商亦根據專家意見假設用於轉移性大腸直腸癌第一線治療的 cetuximab 佔健保給付的 60%。而根據專家意見以及 CRYSTAL 臨床試驗結果，廠商推測以健保給付之 cetuximab 作為轉移性大腸直腸癌第一線治療的病患中，40%使用 12 周、60%使用 24 周，依此換算病人人數。故可推測在 2016-2020 年間，逐年約近 800 人適用 panitumumab 建議給付規定。
3. 市場佔有率：廠商假設 panitumumab 第一年至第五年的市場佔有率約成長為 70%。
4. 本品及被取代藥品之每療程劑量：廠商依仿單建議劑量並假設病人體重 60 公斤及體表面積 1.68 平方公尺估算 panitumumab 或 cetuximab 所需劑量。
5. 本品及被取代藥品藥費：panitumumab 藥費依廠商建議價格計算，cetuximab 藥費則依健保給付價計算。廠商假設本品與 cetuximab 在使用療程上具有相同的給付規定，即採事前審查，第一次申請以十二週為限，治療後無惡化可再次申請，總療程以 24 週為限。
6. 其他醫療費用：廠商納入注射本品以及 cetuximab 所需的注射費用進行考量。

查驗中心針對廠商所作的財務影響分析之評論如下：

1. 治療地位：與本品同樣可用於第一線治療的藥品除廠商所提之 cetuximab，尚有 bevacizumab。經諮詢臨床醫師，基於目前 bevacizumab 僅給付於轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療，而 cetuximab 除可做為第一線治療外，亦可做為第三線治療，故臨床醫師在大部分狀況下會優先以 bevacizumab 做為治療轉移性大腸直腸癌病人的第一線藥品。因此在第一線治療轉移性大腸直腸癌的市場，臨床醫師認為使用 bevacizumab 做為第一線治療之病人約有八成，而僅約兩成會以 cetuximab 做為第一線的治療藥物。另外考量本品 (panitumumab) 作用機制與 cetuximab 較為相近，查驗中心認為本品應以取代 cetuximab 的市場為主。
2. 可能的市場：廠商主要以 cetuximab 的使用量進行可能的市場預估，但由於 cetuximab 可同時使用於第一線及第三線的用藥，以 cetuximab 的使用量做為市場推估，可能會同時涵蓋第一線及第三線使用的病人，因而造成病人數的高估。由於難以估算 cetuximab 用於第一線及第三線治療的比例，查驗中心無法就廠商所提供之預算衝擊分析資訊評估可能病人數。
3. 市占率：就衛生福利部許可之適應症範圍，cetuximab 可使用於 KRAS 原生型之轉移性大腸直腸癌病人第一線治療，而本案藥品之適應症則限縮到所有 RAS(H-ras、K-ras and N-ras 基因)皆為原生型之轉移性大腸直腸癌病人第一線治療。經文獻[35]及諮詢專家，在台灣 KRAS 基因為原生型之大腸直腸癌病人人數約佔 64%，而所有 RAS 基因皆為原生型之大腸直腸癌病人則佔 35%，故所有 RAS 基因皆為原生型之病人數佔 KRAS 基因為原生型之大腸直腸癌病人族群的 55%，因此查驗中心認為廠商所做的市占率有高估的可能。
4. 藥費計算：在本份報告中，不論是被取代藥品或是本品(panitumumab or cetuximab)，廠商皆將化學治療費用納入「整體醫療費用」計算，查驗中心認為化療藥物費用應一併納入藥費計算以正確計算本品以及被取代藥品之藥費。
5. 化學治療藥費：承上述第 4 點，廠商計算化療費用時，藥費方面僅考慮了兩種化療組合 FOLFOX(Oxaliplatin/infusional 5-Fluorouracil(5-FU)/Leucovorin(LV))以及 FOLFIRI(Irinotecan/infusional 5-FU/ LV)之間不同藥品，即 Oxaliplatin 以及 Irinotecan，之間的藥價差異，然而，兩種化學治療組合中其他藥品雖相同，但由於療程時使用劑量的不同，故藥物費用也會有所不同。

綜合上述，查驗中心認為廠商財務衝擊分析架構大致清楚，以 panitumumab 取代 cetuximab 有節省健保預算支出之可能。唯估算轉移性大腸直腸癌病人數的過程略有疑義，高估了可能使用本品的病人數，故查驗中心認為 panitumumab 可節省之健保預算支出應低於廠商所做出的估算。

七、經濟評估結論

1. 廠商未提出本土經濟評估報告。
2. 加拿大 CADTH 預計於 2015 年 9 月 17 日舉行 pERC 會議，討論以 Vectibix® (panitumumab), FOLFOX 合併治療做為第一線 KRAS 原生型轉移性大腸癌病人的治療方法，故截至本報告撰寫日期(2015 年 8 月 27 日)，尚未有相關報告公佈。
3. 澳洲 PBAC 於 2015 年 3 月基於廠商提供之 panitumumab 與 cetuximab 成本最低分析結果，建議給付 panitumumab 用於具 RAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人第一線治療。
4. 英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 皆由於廠商未提出申請相關資料故無法提出建議。
5. 查驗中心認為 cetuximab 治療地位與本品相近，且與本品為作用機制相同之藥品，可作為本品之核價參考品。
6. 根據廠商提供之預算影響分析資訊，若將本品收載於健保後與 FOLFOX 合併使用，將取代 cetuximab, FOLFIRI 治療組合。廠商預估本品納入健保後之第一年到第五年間，約有百餘人至 500 餘名轉移性大腸直腸癌病人接受本品之第一線治療，年度藥費約在 6,600 萬元到 2.5 億元間，預估可帶來的健保藥費預算約 300 萬元到 1,000 萬元的節省，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費），整體醫療費用節省約在 1,300 萬到 5,000 萬元。
7. 對於廠商的財務衝擊分析資訊，查驗中心認為廠商財務衝擊分析架構大致清楚，以 panitumumab 取代 cetuximab 有節省健保預算支出之可能。唯關於病人數、市場占有率以及藥費以及整體醫療支出的參數及假設較不合理，查驗中心加以校正調整後認為，本品納入健保給付後，將可節省的金額不若廠商所推估的高。

參考資料

1. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review: Vectibix for mCRC <https://www.cadth.ca/vectibix-mcrc-details>. Published 2015. Accessed.
2. 台灣癌症臨床研究合作組織 (TCOG) . 大腸癌臨床診療手冊: 國家衛生研究院; 2010.
3. Kopetz S CG, Overman MJ, et al. . Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. . *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(22): 7.
4. Karapetis CS K-FS, Jonker DJ, et al. . K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2008; 359(17): 9.
5. 化學治療在大腸直腸癌治療的角色. *長庚醫訊* 2013; 34(7).
6. Yagudina R, Kulikov A, Komarov I. Budget impact analysis of bevacizumab plus chemotherapy versus bevacizumab and anti-EGFR with chemotherapy for first and second line treatment of metastatic colorectal cancer in russian federation. *Value in Health* 2014; 17(3): A75.
7. Rautenberg T, Siebert U, Arnold D, et al. Economic outcomes of sequences which include monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor and/or epidermal growth factor receptor for the treatment of unresectable metastatic colorectal cancer. *Journal of Medical Economics* 2014; 17(2): 99-110.
8. Methodology. WCCfDS. ATC/DDD Index 2013. . WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed.
9. Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, Von Der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2014; 50(1): 40-49.
10. (PBAC). PBAC. Public Summary Document: PANITUMUMAB 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial, 400 mg/20 mL injection, 1 x 20 mL vial; Vectibix® , Amgen Australia; 2015.
11. (PBAC). PBAC. Public Summary Document: PANITUMUMAB, injection, 100 mg/5 mL and 400 mg/20 mL, Vectibix® , Amgen Australia Pty Ltd.; 2014.
12. (PBAC). PBAC. Public Summary Document: Panitumumab, concentrate solution for infusion, 100 mg in 5mL & 400 mg in 20mL, Vectibix® ; 2013 March.
13. (PBAC). PBAC. Public Summary Document: Panitumumab, 100 mg/5 ml and

- 400 mg/20 ml injection, Vectibix® ; 2013 November.
14. (PBAC). PBAC. Panitumumab, concentrated solution for infusion, 20 mg per mL, 5 mL, Vectibix® . 2008.
 15. Douillard JY OK, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 12.
 16. Douillard JY, S. Siena, et al. Randomised, Phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(31): 9.
 17. Schwartzberg LSaVJW. PEAK: A randomised phase II study to compare the efficacy of panitumumab plus mFOLFOX6 to bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients (pts) with previously untreated, unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing wild-type KRAS. *Journal of Clinical Oncology* 2014.
 18. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy NICE technology appraisal guidance 242; 2012 2012/1.
 19. Panitumumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer (terminated appraisal) NICE technology appraisal guidance 240; 2011 2011/12.
 20. Consortium SM. Panitumumab (Vectibix®) 2012.
 21. Consortium SM. Scottish Medicines Consortium. Panitumumab 20mg/ml concentrate for solution for infusion (Vectibix®) 2008. Report No.: 486/08.
 22. NCCN Guidelines-Colon cancer. 2015.
 23. Van Cutsem E ea. Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 3): 9.
 24. Maughan TS AR, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377(9783): 12.
 25. Van Cutsem E KC, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 9.
 26. Christopher N. Grahama GH, Marwan G. Fakihc, Hediyyih N. Knoxa, Gregory A. Maglinter, Jonas Hjelmgrenb, Beth Barberd & Lee S.

- Schwartzberge. Cost-minimization analysis of panitumumab compared with cetuximab for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Journal of Medical Economics* 2015; 18(8): 10.
27. Graham CN, Hechmati G, Hjelmgren J, et al. Cost-effectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2014; 50(16): 2791-2801.
 28. Lawrence D, Maschio M, Leahy KJ, Yunger S, Easaw JC, Weinstein MC. Economic analysis of bevacizumab, cetuximab, and panitumumab with fluoropyrimidine-based chemotherapy in the first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Medical Economics* 2013; 16(12): 1387-1398.
 29. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(6): 569-579.
 30. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2010; 136(5): 737-743.
 31. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 101 年癌症登記報告: 衛生福利部國民健康署; 2015.
 32. 衛生福利部. 102 年度全民保險醫療統計年報; 2014.
 33. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dsxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dsxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx). . Accessed August 24, 2015.
 34. 藥品給付規定：第九節 抗癌瘤藥物.: 行政院衛生署中央健康保險局..
 35. Chang YS, Chang SJ, Yeh KT, Lin TH, Chang JG. RAS, BRAF, and TP53 gene mutations in Taiwanese colorectal cancer patients. *Onkologie* 2013; 36(12): 719-724.

附錄

附錄一、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2015.08.26	1 ("panitumumab"[Supplementary Concept] OR "panitumumab"[All Fields]) OR ("panitumumab"[Supplementary Concept] OR "panitumumab"[All Fields] OR "vectibix"[All Fields])	1,102
		2 (("oxaliplatin"[Supplementary Concept] OR "oxaliplatin"[All Fields]) OR ("oxaliplatin"[Supplementary Concept] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "eloxatin"[All Fields])) AND (("fluorouracil"[MeSH Terms] OR "fluorouracil"[All Fields]) OR ("fluorouracil"[MeSH Terms] OR "fluorouracil"[All Fields] OR "5 fu"[All Fields])) AND (("leucovorin"[MeSH Terms] OR "leucovorin"[All Fields] OR ("folinic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "folinic acid"[All Fields]) OR ("leucovorin"[MeSH Terms] OR "leucovorin"[All Fields])) OR FOLFOX[All Fields]	3,105
		3 ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields])	30,732
		4 "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	634,371

		5	1#AND#2AND#3AND#4	10
Embase	2015.08.26	1	'panitumumab'/exp OR panitumumab OR 'vectibix'/exp OR vectibix	5,578
		2	folfox OR (oxaliplatin OR eloxatin AND (fluorouracil OR '5 fu') AND (folinic AND acid OR leucovorin))	11,896
		3	metastatic AND colorectal AND cancer	20,411
		4	'cost-benefit analysis':ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost effectiveness':ab,ti OR 'cost-utility':ab,ti OR 'cost-minimization':ab,ti OR 'economic evaluation':ab,ti OR 'economic evaluation'/exp	241,391
		5	#1AND #2 AND #3 AND #4	39
Cochrane Library	2015.08.26		panitumumab Limited to 'economic evaluation'	5
Airiti	2015.08.26		panitumumab and metastatic colorectal cancer	8