



## 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 20mg/ml solution for infusion		
衛生署許可適應症	Vectibix 單方療法，適用於已使用含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學療法失敗的具表皮生長因子受體 (EGFR) 表現型且 KRAS 野生型(wild type) 之轉移性大腸直腸癌病患。		
建議健保給付之適應症內容	與參考品 Erbitux 第三線直腸結腸癌治療部分相同：單獨使用治療已接受過含 5-fluorouracil(5-FU)、irinotecan 與 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。		
建議健保給付條件	同上		
建議療程	常用劑量為 6 mg/kg / 2 weeks		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分(複方)健保給付藥品		

## 醫療科技評估報告摘要

## 摘要說明：

- 一、 參考品：建議以 cetuximab 為核價參考品。
- 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)：

與 cetuximab 相比：無直接比較研究。

NICE 的學術評估團體曾針對 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)。

#### 與最佳支持治療比較：

目前查詢到本案之療效實證僅有一個開放標籤，隨機對照的試驗，比較 panitumumab 6mg/kg 與最佳支持治療 (best supportive care, BSC) 於治療轉移性結腸直腸癌的療效。病患被隨機分配至接受 panitumumab +最佳支持治療 (panitumumab 組) 或只接受最佳支持治療 (BSC 組)。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。

1. 主要療效指標：panitumumab 單獨治療相較於最佳支持治療，增加 5 週無惡化存活期(PFS)。在 K-RAS 基因未突變的次族群中，panitumumab 可使 PFS 中位數長達 12.3 週，而 K-RAS 基因突變的次族群中，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 均為 7.3 週。
2. 次要療效指標：在整體存活率(OS)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)。
3. 安全性：在 K-RAS 基因未突變的次族群中，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 %)。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(erythema)，皮膚搔癢(pruritus)及痤瘡樣皮膚炎(dermatitis acneiform)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。

四、 醫療倫理：無國內相關證據可供參考。

五、 成本效益：無本土成本效果研究結果可供參考。

六、 財務衝擊：廠商估計以 panitumumab 取代 cetuximab 逐年節省預算介於 300 萬元到 1,900 萬元間，查驗中心認為廠商估計大致合理，惟分析結果受到 panitumumab 建議健保給付規定（例如第一次申請八週，整體療程 16 週為限，是否可以先後使用 panitumumab 與 cetuximab）等因素影響。年度藥費的部分，廠商估計為 2,700 萬元到 1.75 億元間，若第五年市佔率達 64% 以上，或每次治療處方 5 劑，則年度藥費可能達到適用價量協議（2 億元）的條件。

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 100mg	cetuximab 100mg
劑型/包裝	輸注液/小瓶	注射劑/瓶
WHO/ATC 碼	L01XC08	L01XC06
衛生署許可適應症	Vectibix 單方療法，適用於已使用含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學治療失敗的具表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 KRAS 野生型(wild type)之轉移性大腸直腸癌病患	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。  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 類之化學治療合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者。
健保給付條件	擬訂中	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)  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。  II. 使用總療程以 18 週為上限。  Cetuximab 業已給付於轉移性直腸結腸癌病人之第一線用藥、口咽癌、下咽癌及喉癌治療等，詳細給付條件請參見內文二、疾病治療藥品於我國之收載現況。
健保給付價	擬訂中	兩種包裝，每瓶 100mg 皆為 6,959 元（K000819248，2mg/ml，50ml 或 K000877238，5mg/ml，20ml）

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	假設病人體表面積在 1.6 平方公尺以下，每次使用 4 瓶，每週一次，每月 16 瓶藥費 111,344 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：		✓ 廠商主訴：具相同作用機轉

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。

註：體表面積計算公式 Body Surface Area  $BSC (m^2) = \sqrt{\frac{W_t (kg) \times H_t (cm)}{3600}}$ 。

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 或 pCODR （加拿大）	至民國 102 年 7 月 15 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	於民國 97 年 11 月公告，不建議收載於以下適應症： 用於具 KRAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人，作為經 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學治療失敗後之治療選項。
NICE（英國）	於民國 101 年 1 月公告，不建議收載於以下適應症： 用於具 KRAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人，作為經第一線化學治療後仍惡化的後續治療選項。

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 102 年 8 月 2 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，大腸癌(含結腸及直腸) 98 年總發生人數為 12,488 人，標準人口死亡率達每十萬人口中 14.8 人，居所有癌症發生及死亡之第三位。

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「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 7<sup>th</sup> 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 <sub>A</sub>	T3	N0	M0	B	B2
Stage II <sub>B</sub>	T4a	N0	M0	B	B2
Stage II <sub>C</sub>	T4b	N0	M0	B	B3
Stage III <sub>A</sub>	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
Stage III <sub>B</sub>	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
Stage III <sub>C</sub>	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
Stage IV <sub>A</sub>	Any T	Any N	M1a	--	--
Stage IV <sub>B</sub>	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。

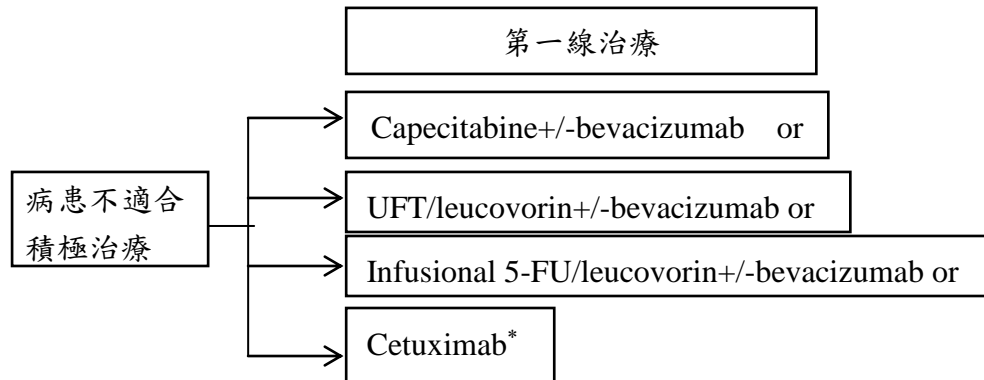
所謂第一線治療(initial therapy)或是第二、三線治療的建議，在臨床上應用時是其實是連續的，其中間界線常是模糊的。而評估某一病患使用處方的效果和安全性，也須考慮藥物的劑量和給予的方式，以及手術切除時的可能性和病患的身體狀況。

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

\* 使用 cetuximab 需為 K-RAS wild-type only

KRAS 是一個被發現有突變或改變的基因(在 exon 2 的 codon 12,13)，在大腸癌早期即可出現，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。KRAS 基因突變約出現於 40% 的大腸癌病患中，其他 60% 的大腸癌患者則無此基因之突變(又稱為“wild type”)。[1,5,6]

列五種處方都是合適的選擇：FOLFOX<sup>a</sup>、CapeOX<sup>b</sup>、FOLFIRI<sup>c</sup>、5-FU/leucovorin 或 FOLFOXIRI<sup>d</sup>。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。

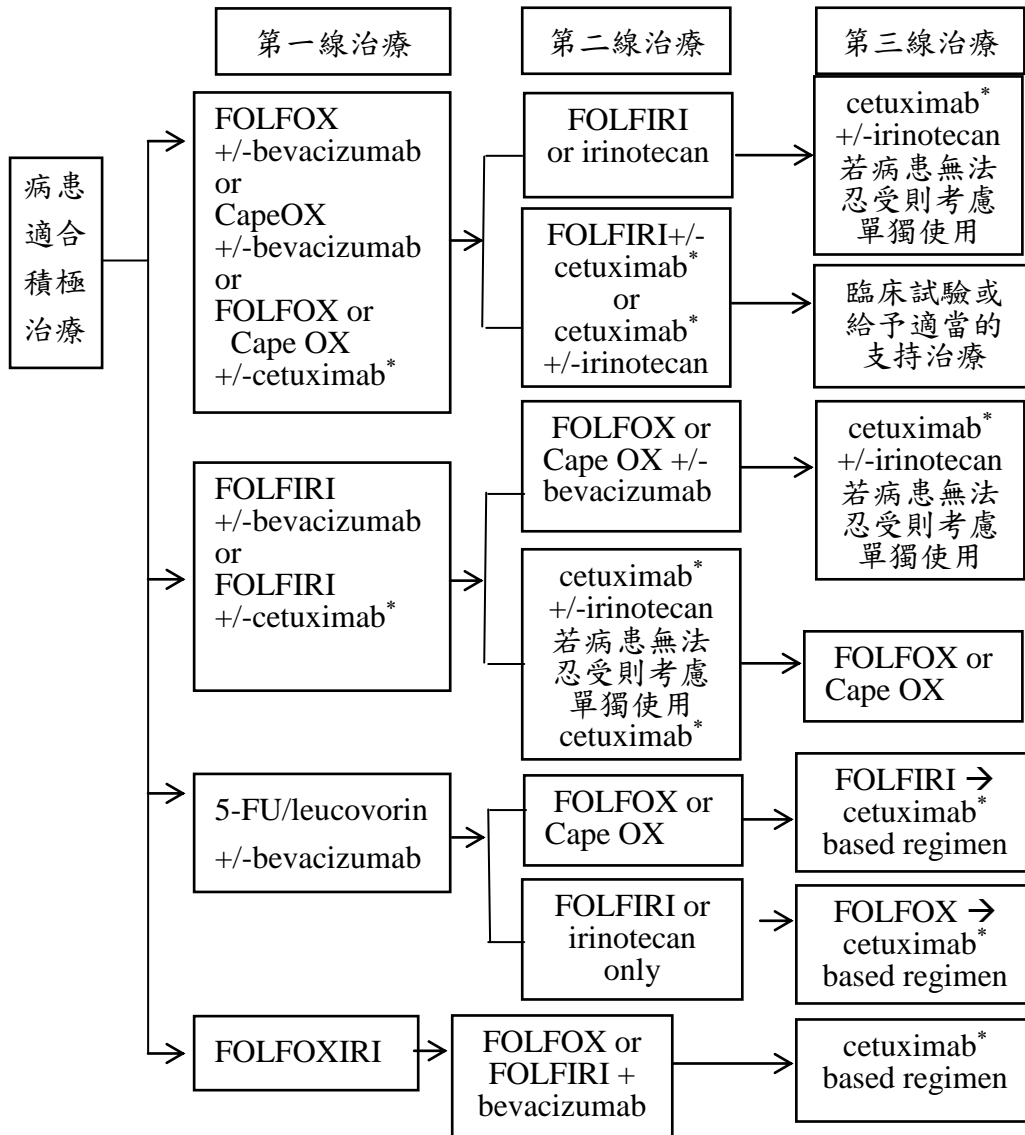
若病患的狀況適合積極治療，則治療藥品的選擇可參考以下圖示：

<sup>a</sup> FOLFOX: Oxaliplatin/infusional 5-Fluorouracil(5-FU) / Leucovorin(LV)

<sup>b</sup> CapeOX: Capecitabine/Oxaliplatin)

<sup>c</sup> FOLFIRI: Irinotecan/infusional 5-FU/ LV

<sup>d</sup> 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 三成份共八品項資料。[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。 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
	Avastin Injection 癌思停 注射劑(瑞士廠)(羅氏)	

		病之適應症略。
panitumumab (本案藥品)	Vectibix solution for infusion 維必施 注射劑	「Vectibix 單方療法，適用於已使用含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學療法失敗的具表皮生長因子受體 (EGFR) 表現型且 KRAS 野生型(wild type) 之轉移性大腸直腸癌病患」。
cetuximab, chimeric antibody	ERBITUX 爾必得舒注射液	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。

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	edrecolomab	X	
L01XC02	rituximab	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	trastuzumab	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	alemtuzumab	X	
L01XC05	gemtuzumab	X	
L01XC06	cetuximab	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	bevacizumab	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，可以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。 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	panitumumab	V (本案 藥品)	「Vectibix 單方療法，適用於已使用含 有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學療法失敗的具表皮生長 因子受體(EGFR)表現型且 KRAS 原生 型(wild type)之轉移性大腸直腸癌病患」
L01XC09	catumaxomab	X	
L01XC10	ofatumumab	X	
L01XC11	ipilimumab	X	
L01XC12	brentuximab vedotin	X	
L01XC13	pertuzumab	V	轉移性乳癌之治療。

中央健保署對於抗癌藥物之給付規範如附件。[9] 由於 panitumumab 之核可適應症為已使用含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 等藥品為基礎之化學療法失敗之轉移性大腸直腸癌病患，因此可暫不考慮以上藥品之相關給付規定，cetuximab 及 bevacizumab 為與 panitumumab 具有同類 ATC code(L01XC)的藥品，且均核准使用於轉移性大腸直腸癌之治療，摘錄 cetuximab 及 bevacizumab 二成份於大腸直腸癌方面的藥品給付規範於下表：

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.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。）</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>
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> <p>(2)使用總療程以 24 週為上限。</p>

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

### 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）	至 2013 年 7 月 15 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	November 2008
NICE（英國）	December 2011, January 2012
其他實證資料	SMC <sup>註</sup> （蘇格蘭） 09 May 2008/13 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）

至 2013 年 7 月 15 日止查無 panitumumab 用於轉移性直腸結腸癌之相關評估報告。

#### （二）PBAC（澳洲）[10]

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。

panitumumab 在澳洲的許可適應症為作為單方療法，用於治療經 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 等化學療法但疾病仍然惡化之具有上皮生長因子受體(EGFR)表現型的轉移性直腸結腸癌。



療效證據：

申請商提出一個開放標籤，隨機對照的試驗（試驗 408）作為關鍵證據，比較 panitumumab 6mg/kg 與最佳支持治療（best supportive care, 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（panitumumab 組）或只接受最佳支持治療（BSC 組）。申請者所指的最佳支持治療（best supportive care, BSC），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。

試驗結果：

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	

申請者宣稱panitumumab在比較性療效方面優於最佳支持治療，而在比較安全性方面不劣於最佳支持治療；而根據K-RAS的次群組分析，申請者進一步宣稱panitumumab的治療效果限於K-RAS基因未突變的患者。然PBAC認為所提供的證據並不足以支持此些宣稱。

PBAC之理由及考量如下述：

1. 在參考品方面：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metastatic colorectal cancer (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”(best supportive care, BSC)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：panitumumab的毒性資料，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(erythema)，皮膚搔癢(pruritus)及痤瘡樣皮膚炎(dermatitis acneiform)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 %)。但是，除非有前瞻性的計畫進行比較分析，否則難以結論K-RAS基因是否可能影響毒性。

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，也有可能在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。

### (三) NICE (英國) [11,12]

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，包括對於 cetuximab (單獨治療 or 合併化學治療)，bevacizumab (合併非 oxaliplatin [fluoropyrimidine-based])之化學治療及 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，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。

因此，NICE 評估後結論：panitumumab 單獨治療不推薦用於治療轉移性直腸結腸癌之第二線治療。

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)。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭) [13,14]

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 2013 年 7 月 15 日止，於 Cochrane 資料庫中未查獲 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

本案建議者提供共四篇療效參考資料：一篇為 NCCN 在 2013 年公告之有關於結腸癌(colon cancer)之治療指引[15]；一篇為 ESMO (European Society for Medical Oncology)於 2012 年發表於 Ann Oncol 期刊之有關直腸結腸癌的診療指引[16]；一篇為 PBAC 及 NICE 作為主要療效評估依據之比較 panitumumab 6mg/kg 與最佳支持治療 (best supportive care, BSC) 於反覆性轉移性結腸直腸癌療效的開放標籤、隨機對照試驗(Van Cutsem E, 2007)[17]及此試驗中關於 K-RAS 基因型

次群組之療效結果分析(Rafael G, 2008)[18]。

二篇臨床試驗試驗文獻(Van Cutsem E, 2007; Rafael G, 2008)[17,18] 為 PBAC 及 NICE 之主要療效評估依據，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 2013 年 NCCN 結腸癌治療指引[15]中，panitumumab 已收載用於治療轉移性結腸癌時，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 的使用族群為 KRAS wild-type gene only)。

在 2012 年 ESMO 有關直腸結腸癌的診療指引[16]中，建議 panitumumab 單獨使用或與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用於 KRAS wild-type 直腸結腸癌病患之第一線及第二線治療。

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- $\alpha$  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。

Panitumumab 與 cetuximab 或 bevacizumab 無直接比較資料。在申請者所提出的關鍵樞紐試驗中，以最佳支持治療 (best supportive care, BSC)，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(但不包括積極性化療)作為比較治療。

## 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
PBAC November 2008	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	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 拒絕此案的申請。理由及考量請參 PBAC 評估章節。
NICE 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。
CADTH/pCODR	---	至 2013 年 7 月 15 日止查無 panitumumab 用於轉移性直腸結腸癌資料。
SMC 09 May 2008 13 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	因廠商未提送申請，故不建議 panitumumab (Vectibix®) 使用於 NHS 蘇格蘭境內。

	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。」	
--	---	--

### 3. 相對療效與安全性（人體健康）：

#### 相對療效：

本案之療效證據僅有一個開放標籤，隨機對照的試驗，比較 panitumumab 6mg/kg 與最佳支持治療（best supportive care, BSC）於治療轉移性結腸直腸癌的療效。病患被隨機分配至接受 panitumumab +最佳支持治療（panitumumab 組）或只接受最佳支持治療（BSC 組）。

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。

panitumumab 單獨治療相較於最佳支持治療有 5 週無惡化存活期(PFS)之好處(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。)，但在整體存活率(OS)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)。

Panitumumab 與 cetuximab 或 bevacizumab 無直接比較資料。NICE 在 2012 年 1 月針對 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，包括對於 cetuximab (單獨治療 or 合併化學治療)，bevacizumab (合併非 oxaliplatin [fluoropyrimidine-based])之化學治療及 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)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)。



安全性：

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 %)。

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(erythema)，皮膚搔癢(pruritus)及痤瘡樣皮膚炎(dermatitis acneiform)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。

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2013 年 7 月 15 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	發布於 2008 年 11 月。
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	CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋 結果，共一則。
建議者提供之資料	建議者提供一則國外之經濟評估研究，並同於電子資料 庫蒐尋結果說明。

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

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

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2013 年 7 月 15 日止，未尋獲加拿大專家藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee，以下簡稱 CEDAC) 或加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee，以下簡稱 pERC) 針對 panitumumab 進行之醫療科技評估報告。

## 2. PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱PBAC)在2008年11月發布的公開摘要文件[10],建議不收載panitumumab於Section 85 藥品計畫(事前申請書面授權後方可使用)或化療藥物可近性計畫(Chemotherapy Pharmaceuticals Access Program),用於具KRAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人,作為經fluoropyrimidine、oxaliplatin 與irinotecan 化學治療失敗後之治療選項。

廠商申請資料提供一則階段式經濟評估 (stepped economic evaluation)<sup>a</sup>,比較panitumumab 與支持治療 (best supportive care) 之成本效果與成本效用,依病人的治療反應(完全反應、部分反應、穩定期或惡化期)預測對應的存活時間與經校正健康生活品質之存活人年 (quality-adjusted life-years, 以下簡稱QALYs)。相較於支持治療,該分析估計 panitumumab 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱ICER 值) 介於45,000 澳幣/QALY 到 75,000 澳幣/QALY 間。

PBAC 認為該分析有以下三個問題:(1) PBAC 認為該分析轉譯替代性指標 (surrogate endpoints) 的假設、外推存活時間的假設之不確定性極高,其中支持治療組的存活時間極可能被低估,而panitumumab 組的存活時間極可能被高估;(2) PBAC 不接受廠商的經濟評估採用疾病無惡化期 (progression-free survival) 的平均數,而非中位數,主要考量是兩組間有交叉用藥 (cross-over) 的情況且樣本數小,致使平均數易受到極端值的影響;(3) PBAC 同意經濟次委員會的意見,認為該分析結果於澳洲藥品福利計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme) 的適用性是立基於澳洲病人治療現況與樞紐試驗設計的相近,即使 panitumumab 試驗中病人交叉用藥情況可能低估其效益,但現有證據仍無法支持 panitumumab 得以取代 bevacizumab (Avastin) 治療地位。

在財務衝擊的部分,廠商估計 panitumumab 納入前五年內逐年的藥費介於1,000 萬到3,000 萬澳幣。PBAC 認為該估計有以下兩個問題:(1) 廠商假設病人使用 panitumumab 期間若疾病惡化將於八週內停藥,PBAC 比對廠商建議的給付規定(採事前申請書面授權,起始治療以八週為限,維持治療每次申請以14 週為限),認為惡化停藥時間的假設不確定性甚高;(2) 關於廠商估計之適用人數,

<sup>a</sup> 階段式經濟評估係指藉由直接轉譯隨機分派對照試驗或其他臨床證據,並按三個連續步驟執行之經濟評估。第一步是伴隨試驗執行之經濟評估 (trial-based economic evaluation),意即直接採用未經校正之試驗觀察結果以估計遞增成本或遞增健康結果。若此步驟的估計結果不足以作為基礎方案估計值,則繼而執行後續步驟。第二步是建構決策分析模型之經濟評估 (model-based economic evaluation),利用模擬檢視在PBS 涵蓋的病人群中,介入效果對其醫療資源與健康結果的影響程度。第三步同樣是以決策分析模型為基礎之經濟評估,其目的在於延展、預測介入效果對其醫療資源與健康結果的長期影響。經由前述步驟,以最後完成之經濟評估預測作為基礎方案分析之估計值者,係為階段式經濟評估。

PBAC 認為其不確定性甚高。

形成建議的經濟考量如下：相較於支持治療，panitumumab 的 ICER 值過高，且不確定性甚高，故不建議收載本品。

### 3. NICE (英國)

在英國國家臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 共尋獲兩則評值記錄：首先在 2011 年 12 月發布的 NICE 單一科技評值指引報告 (technology appraisal guidance 240) [11]，因藥物許可證持有廠商未提出申請，建議不收載 panitumumab 用於以下適應症：

- (1) 用於具 KRAS 原生型基因之轉移性大腸直腸癌病人，並用 panitumumab, FOLFOX (5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin) 作為的第一線治療；或
- (2) 用於具 KRAS 原生型基因之轉移性大腸直腸癌病人，並用 panitumumab, FOLFIRI (5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan) 作為經 fluoropyrimidine 化學治療失敗後的第二線治療。

其後在 2012 年 1 月發布的 NICE 多項科技評值指引報告 (technology appraisal guidance 242) [12]，在綜合評估轉移性大腸直腸癌第二線用藥 cetuximab、bevacizumab 與 panitumumab 後，建議不收載 panitumumab，用於具 KRAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人，作為經第一線化學治療後仍惡化的後續治療選項。

當地持有 panitumumab 藥物許可證的廠商 Amgen，並未提出經濟評估報告，故僅得本案委託評估組織<sup>b</sup>之經濟評估報告[19]可供參考。該分析針對具 KRAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人，比較單用支持治療與並用 panitumumab, 支持治療兩方案，用於經第一線化學治療後仍惡化的病人，其開始治療十年內的成本效益。使用世代模型，依存活曲線 (overall survival) 與疾病無惡化存活曲線 (progression-free survival) 之曲線下面積，估計逐月病人在「疾病穩定」、「疾病惡化」與「死亡」三個健康狀態的分布，以預測十年內的治療結果。

在療效證據可概分為二：首先，根據評估組織執行的間接比較分析 (mixed treatment comparison)，以 panitumumab 的臨床試驗[17]為基礎，並校正試驗中對照組交叉治療 (cross-over) 效應；其次，假設病人在支持治療、panitumumab, 支持治療期間，對應的效用權重分別為 0.75 與 0.87。

基礎方案分析結果指出，相較於支持治療，panitumumab, 支持治療每增加

<sup>b</sup> 協助 NICE 多項科技評估過程中，執行獨立評估並審閱廠商申請資料，由簽約之外部學術卓越中心所組成，本案係由 University of Exeter 之 Peninsula Technology Assessment Group 承接評估。

一單位 QALY 的遞增成本約為 150,000 英鎊，定率性單維敏感度分析指出 ICER 值可能下修到 110,000 英鎊/QALY。其後，評估組織接受公開意見修訂估計值為 119,000 英鎊/QALY，但是機率性敏感度分析發現 panitumumab 在現行標準下難以符合成本效益。

評估委員會瞭解現階段不太可能精確估計 panitumumab 支持治療的 ICER 值，但基於現有證據，最有可能的估計值落在 110,000 英鎊/QALY 到 150,000 英鎊/QALY 間，遠高於可接受閾值。

評估委員會進而考量臨終照護準則（end-of-life considerations），發現 panitumumab 在此評估適應症下，符合三項臨終照護準則，包括：(1) 轉移性大腸直腸癌二線用藥之臨床試驗中，對照組病人的存活期約為 12 個月，小於 24 個月；(2) 在 panitumumab 臨床試驗中[17]，經校正對照組之交叉治療效應後，panitumumab 可望延長餘命的均值落在 2.7 個月到 3.2 個月間，高過 3 個月；(3) 考量 panitumumab 的藥物許可證之適應症為經 oxaliplatin 與 irinotecan 化學治療失敗之病人，又限用於具 EGFR 表現型、KARS 原生型基因者，適用於少數病人。

但是評估委員會通盤考量 panitumumab 支持治療的 ICER 值落在 110,000 英鎊/QALY 到 150,000 英鎊/QALY 間，即使納入臨終照護的效用權重加權，亦難符合成本效益，故最終建議不收載 panitumumab 用於轉移性大腸直腸癌病人。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC（蘇格蘭）

在 Scottish Medicines Consortium（以下簡稱 SMC）共尋獲兩則評估記錄，分別為 2008 年 5 月發布的第 486/08 號建議[13]與 2012 年 1 月發布的第 769/12 號建議[14]，皆因藥物許可證持有廠商未提出申請，故建議不收載 panitumumab 用於以下適應症：

- (1) 用於具 EGFR 表現型且具 KRAS 原生型基因之轉移性大腸直腸癌病人，以 panitumumab 作為經 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學治療失敗後之治療選項（第 486/08 號建議）[13]；或
- (2) 用於具 KRAS 原生型基因之轉移性大腸直腸癌病人，並用 panitumumab, FOLFOX（5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin）作為的第一線治療（第 769/12 號建議）[14]；或
- (3) 用於具 KRAS 原生型基因之轉移性大腸直腸癌病人，並用 panitumumab, FOLFIRI（5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan）作為經 fluoropyrimidine 化學治療失敗後的第二線治療（第 769/12 號建議）[14]。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane Library/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	metastatic colorectal cancer patients with Kirsten rat sarcoma (KRAS) wild-type (WT) gene, who progressed after fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan.
Intervention	panitumumab OR Vectibix
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 (Taiwan only).
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 6 月 24 日進行搜尋，搜尋關鍵字與記錄請見附錄表一。

### (2) 搜尋結果

未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析（cost-effectiveness analysis，以下簡稱 CEA）或成本分析。若放寬國家或健康照護體系的設限，則有兩則評估 panitumumab 的經濟評估研究，皆為英國 NICE 委託評估組織 University of Exeter 之 Peninsula Technology Assessment Group 發表，其中一則研究的分析對象為一線化學治療失敗的病人[19]，考量該研究評估情境與我國廠商建議給付範圍不符，故在此不予詳述。

另外一則研究的分析對象為經過兩線以上治療失敗的病人[20]，與我國廠商建議給付範圍相符。該研究係採用英國健康照護體系付費者觀點執行之成本效用分析，使用存活曲線（overall survival）與無惡化存活曲線（progression-free survival）模擬病人在 10 年間的成本與結果：成本列計檢測、藥物與相關醫療服務成本，結果指標為 QALYs；評估治療策略包括(1) 支持性治療；(2)

panitumumab；(3) cetuximab；與(4) cetuximab, irinotecan 合併治療。分析結果顯示四組的預期存活時間依序為 6.0、8.5、10.0 與 16.5 個月，健康結果各為 0.36、0.52、0.60 與 0.97 QALY[20]。相較於 cetuximab，panitumumab 的效果略低但成本較高，故 panitumumab 不符合成本效益 (be dominated)；相較於 cetuximab, irinotecan 合併治療，panitumumab 的效果與成本皆相對較低，惟 panitumumab 已被判定為不符成本效益的選項，故作者未報告每降低一單位 QALY 所帶來的成本節省[20]。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案申請廠商檢附一則成本效用分析文獻[20]，該文內容已於本節 5. 電子資料庫相關文獻中說明，故在此不予重複贅述。

廠商說明該文採用英國藥費進行試算，在該情境下每月藥費係以 panitumumab 高於 cetuximab；反觀國內 cetuximab 支付價與 panitumumab 建議價，每月藥費係以 panitumumab 低於 cetuximab，分析結果可能不同。然查驗中心認為廠商並未提供適用國內政策情境之分析，未考量各項成本結構的差異，無法依此推論藥費結構差異對分析結果的影響。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

大腸直腸癌是我國民眾最常發生的癌症之一，在 2010 年新確診的九萬名癌症病人中，其中屬大腸癌者共 14,040 人，就發生人數排名第一[21]。且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 14.74 增加到每 10 萬人口 16.12，而結腸癌發生率由每 10 萬人口 18.76 增加到每 10 萬人口 24.97（詳請參見表三）[22]。

進一步分析 2004 年到 2009 年間確診的結直腸癌病人，其中約有 75% 具分期資訊，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 31%（含 3a、3b 與 3c），確診為第四期者約佔 18 週，換言之，近半數的病人在確診時具局部淋巴結轉移（第三期）或遠端轉移（第四期）[22]。

大腸直腸癌造成的疾病負擔甚鉅，在病人死亡風險，每年因大腸直腸癌死亡的人數近五千人，以 2011 年為例，因直腸癌死亡人數為 1,381 人，因結腸癌死亡人數為 3,523 人（詳請參見表四）[22]；在醫療財務風險，全民健康保險每年

支出於治療大腸直腸癌的費用近 54 億元，以 2011 年為例，給付於直腸癌近 24 億點，給付於結腸癌近 30 億點[23]。

全民健康保險每年支出於抗腫瘤藥與免疫調節藥物的費用近 186 億元，且成長率高達 23%（2010 年統計結果），其中用以治療大腸直腸癌的標靶藥物 cetuximab，其 2009 年的年度藥費為 34.7 億，成長率為 10.5%[24]，惟 cetuximab 亦給付於口咽癌、下咽癌及喉癌治療[9]，故上述藥費不限於轉移性大腸直腸癌治療所用。

表三 直腸癌與結腸癌：每 10 萬人口標準化發生率

年度	直腸					結腸				
	個案數	平均年齡	年齡中位數	標準化率 <sup>1</sup>	癌症%	個案數	平均年齡	年齡中位數	標準化率 <sup>1</sup>	癌症%
2000	3,318	64	66	14.74	5.63%	4,263	65	67	18.76	7.23%
2001	3,298	65	67	14.09	5.48%	4,254	65	68	18.09	7.06%
2002	3,580	65	67	14.86	5.68%	4,559	66	69	18.74	7.23%
2003	3,660	65	67	14.74	5.78%	4,624	66	68	18.50	7.31%
2004	4,157	65	66	16.30	5.87%	5,583	66	68	21.64	7.88%
2005	4,083	65	67	15.52	5.71%	5,711	66	68	21.49	7.98%
2006	4,353	65	66	15.95	5.78%	5,998	66	68	21.79	7.96%
2007	4,496	65	66	15.94	5.69%	6,381	66	68	22.45	8.08%
2008	4,571	65	67	15.68	5.63%	6,594	67	69	22.42	8.12%
2009	4,824	65	66	16.12	5.53%	7,587	67	68	24.97	8.70%

註 1：每 10 萬人口標準化發生率（2000 年世界標準人口）。

表四 直腸癌與結腸癌：每 10 萬人口標準化死亡率

年度	直腸					結腸				
	個案數	平均年齡	年齡中位數	標準化率	癌症%	個案數	平均年齡	年齡中位數	標準化率	癌症%
2008	1,271	68	71	4.23	3.27%	2,980	70	73	9.86	7.66%
2009	1,365	69	71	4.44	3.42%	3,152	70	73	10.05	7.90%
2010	1,358	69	72	4.22	3.31%	3,306	71	74	10.15	8.05%
2011	1,381	69	70	4.18	3.24%	3,523	71	74	10.49	8.28%

註 1：每 10 萬人口標準化死亡率（2000 年世界標準人口）。

## (二)核價參考品之建議

參照全民健康保險新藥收載及核價作業須知，建議核價參考品之考量如下列說明。首先，本品在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 L01XC08，屬「L01X：other antineoplastic agents」的「L01XC：Monoclonal antibodies」類[8]。經查詢衛生署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統，同屬 L01XC 且未經註銷的記錄另有七品項，包含以下四種成分：trastuzumab、rituximab、bevacizumab 與



cetuximab；考量適應症含「轉移性大腸直腸癌」者共有 bevacizumab (L01XC07) 與 cetuximab (L01XC06) 兩成分、四品項；又考慮本品適應症限用於 KRAS 原生型基因之病人群，適應症最相近者為 cetuximab (L01XC06) [7]。

進而查詢健保藥品給付規定，cetuximab 業經健保收載（藥品代碼 K000819248 與 K000877238），用於具有表皮生長因子受體（EGFR）表現型且具 KRAS 原生型基因的轉移性直腸結腸癌的病人，作為第一線或第三線治療選項。在第三線治療的部分，限用於經 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上治療失敗者，與本案建議適應症最為相近；現行給付規定需經事前審查通過方可處方，每次審查處方上限為九週，總療程上限為 18 週[9]。綜觀上述，查驗中心建議以 cetuximab 為可能的核價參考品。

### (三)財務影響

依據本案建議者（廠商）所提供之預算衝擊分析，若依廠商建議給付條件收載本品，比較轉移性大腸直腸癌病人之治療現況與新給付情境，其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素：1. 適用本品給付條件之人數（第三線治療）與用量（給付上限）；2. 建議藥物與現有給付藥物間的價差（每月藥費相對低廉）。基於前述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在轉移性大腸直腸癌病人第三線治療的市場佔有率約介於 10% 到 56%，年度藥費約在 2,700 萬元到 1.75 億元間，所帶來的預算節省約在 300 萬元到 1,900 萬元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 假設分析對象僅在 panitumumab 或 cetuximab 兩藥間擇一使用，無並用或先後使用的狀況，則 panitumumab 取代 cetuximab 的關係成立。
2. 適用 panitumumab 建議給付規定的病人數，是採用以下三個步驟估計而得：
  - (1) 先以 2007 年到 2012 年間 cetuximab 市場調查銷售量為基礎，預測未來五年的銷售量；
  - (2) 佐以 2007 年到 2009 年間 cetuximab 健保申報量為輔助，估計健保給付約佔整體銷量的 60%  $\left(\frac{\text{健保}}{\text{健保}+\text{自費}}\right)$ 、轉移性大腸直腸癌第三線治療約佔健保申報量的 75%  $\left(\frac{\text{mCRC 第三線}}{\text{mCRC 第三線}+\text{口腔、下咽或喉癌}+\text{mCRC 第一線}}\right)$ ；
  - (3) 依現行 cetuximab 用於第三線大腸直腸癌治療之給付規定，假設 50% 的病人使用 9 週，50% 使用 18 週，以此換算病人數。是故估計逐年約有 800 人到 900 人適用 panitumumab 建議給付規定。
3. 假設 panitumumab 第一年至第五年的市場佔有率約為 10%、40%、48%、53% 及 56%。

4. 假設病人身高 170 公分、體重 60 公斤，體表面積 1.68 平方公尺，以此估計 panitumumab 或 cetuximab 劑量。
5. 其中 panitumumab 藥費依申請價格試算，每兩週治療一次；假設第一次事前審查申請以八週為限，治療後無惡化可再次申請，總療程以疾病無惡化期（16 週）為計。
6. 假設 cetuximab 藥費依健保支付價試算，每一週治療一次，採事前審查，第一次申請以九週為限，治療後無惡化可再次申請，總療程以 18 週為限。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，提供部分參數出處文獻之全文，有助於驗證工作進行；部分參數之出處為市場調查或健保申報資料分析，雖較難以所提供資料本身確認合理性，但經對照健保申報資料分析結果，認為廠商估計使用量大致合理。
2. 就第三線治療使用 cetuximab 無效的病人群，panitumumab 可能為新增的後線治療選項，因而增加預算衝擊。
3. 廠商提出之新藥給付建議書，並未就 panitumumab 健保給付規定提出建議，然預算衝擊分析假設第一次事前審查申請以八週為限，治療後無惡化可再次申請，總療程以疾病無惡化期（16 週）為計。
4. 關於 panitumumab 的療程劑量，廠商考慮藥物包裝，假設每次治療處方 4 劑，換言之若病人體重於 67 公斤以下，則上述估計皆能妥切反應用量。惟 panitumumab 仿單說明樞紐試驗中，panitumumab 劑量中位數為 5 劑（1 到 26 劑）。若以 4 劑為計，不考慮病人體重的變異，則 panitumumab 療程藥費可能有低估之虞。
5. 承上，若 panitumumab 每次治療處方 5 劑，意即病人體重上限為 83 公斤，對應的 cetuximab 療程藥費皆高於 panitumumab 療程藥費，若 panitumumab 取代 cetuximab 的假設成立，則可望節省預算支出。

綜合上述，查驗中心認為廠商提供的預算衝擊大致合理，以 panitumumab 取代 cetuximab 可望節省預算支出，惟分析結果受到 cetuximab 現行健保給付規定（已給付於轉移性大腸直腸癌第一線治療）、panitumumab 建議健保給付規定（例如第一次申請八週，整體療程 16 週為限）等因素影響。年度藥費的部分，廠商估計為 2,700 萬元到 1.75 億元間，若第五年市佔率達 64% 以上，或每次治療處方 5 劑，則年度藥費可能達到適用價量協議（2 億元）的條件。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 各國 HTA 組織之給付建議與經濟考量分列如下：
  - (1) 澳洲 PBAC 建議不收載 panitumumab，用於具 KRAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人，作為經 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學治療失敗後之治療選項。形成建議的經濟考量如下：相較於支持治療，panitumumab 的 ICER 值過高，且不確定性甚高，故不建議收載本品。
  - (2) 英國 NICE 建議不收載 panitumumab，用於具 KRAS 原生型基因的轉移性大腸直腸癌病人，作為經第一線化學治療後仍惡化的後續治療選項。形成建議的經濟考量如下：現階段不太可能精確估計 panitumumab, 支持治療 的 ICER 值（相較於支持性治療），目前最有可能的估計值落在 110,000 英鎊/QALY 到 150,000 英鎊/QALY 間，遠高於可接受閾值；即使考量臨終照護準則（end-of-life considerations）的效用加權，亦難符合成本效益，故最終建議不收載 panitumumab 用於轉移性大腸直腸癌病人。
3. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因素，建議以 cetuximab 為可能的參考品選擇。
4. 在預算衝擊部分，廠商估計以 panitumumab 取代 cetuximab 逐年節省預算介於 300 萬元到 1,900 萬元間，查驗中心認為廠商估計大致合理，惟分析結果受到 panitumumab 建議健保給付規定（例如第一次申請八週，整體療程 16 週為限，是否可以先後使用 panitumumab 與 cetuximab）等因素影響。年度藥費的部分，廠商估計為 2,700 萬元到 1.75 億元間，若第五年市佔率達 64% 以上，或每次治療處方 5 劑，則年度藥費可能達到適用價量協議（2 億元）的條件。

## 參考資料

1. 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. Published 2010. Accessed June 29, 2013.
2. Kopetz S, Chang GJ, 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): 3677-3683.
3. 化學治療在大腸直腸癌治療的角色. *長庚醫訊* 2013; 34(7).
4. 王照元. 大腸癌手術後的輔助性治療:如何預防大腸癌手術後的復發. *癌症新探* 2012; 61.
5. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2008; 359(17): 1757-1765.
6. Metastatic Colorectal Cancer and KRAS Gene Testing. Cancer Care. [http://www.cancercare.org/publications/91-metastatic\\_colorectal\\_cancer\\_and\\_kr\\_as\\_gene\\_testing](http://www.cancercare.org/publications/91-metastatic_colorectal_cancer_and_kr_as_gene_testing). Accessed June 29, 2013.
7. 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 June 24, 2013.
8. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2013. Accessed June 24, 2013.
9. 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. [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=849&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919). Accessed June 24, 2013.
10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Panitumumab, concentrated solution for infusion, 20 mg per mL, 5 mL, Vectibix®. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-panitumumab-nov08>. Published 2008. Accessed June 18, 2013.
11. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA240 Panitumumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer (terminated appraisal). National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA240/Guidance/pdf/English>. Published 2011. Accessed June 18, 2013.
12. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA242 Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic

- colorectal cancer after first-line chemotherapy. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA242/Guidance/pdf/English>. Published 2012. Accessed June 18, 2013.
13. Scottish Medicines Consortium. Panitumumab 20mg/ml concentrate for solution for infusion (Vectibix® ) No. (486/08). Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/486\\_08\\_panitumumab\\_concentrate/panitumumab\\_20mg\\_ml\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_Vectibix](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/486_08_panitumumab_concentrate/panitumumab_20mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion_Vectibix) . Published 2008. Accessed June 18, 2013.
  14. Scottish Medicines Consortium. Panitumumab (Vectibix® ) No. (769/12). Scottish Medicines Consortium. [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/769\\_12\\_panitumumab\\_Vectibix/panitumumab\\_Vectibix](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/769_12_panitumumab_Vectibix/panitumumab_Vectibix). Published 2012. Accessed June 18, 2013.
  15. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). CG131 Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/CG131/Guidance/pdf/English>. Published 2011. Accessed June 18, 2013.
  16. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; 23(10): 2479-2516.
  17. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(13): 1658-1664.
  18. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(10): 1626-1634.
  19. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2013; 17(14): 1-237.

20. Hoyle M, Peters J, Crathorne L, et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2013; 16(2): 288-296.
21. 避免癌症威脅-戒『四害』，行『二善』 衛生署公布 99 年新發生癌症人數及排名。行政院衛生署國民健康局。  
<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Web/News/News.aspx?No=201304300001>. Accessed June 28, 2013.
22. 癌症登記線上互動查詢系統。行政院衛生署國民健康局。  
<https://cris.bhp.doh.gov.tw/>. Accessed June 28, 2013.
23. 衛生署統計系列(四)全民健康保險醫療統計。行政院衛生福利部。  
[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_2.aspx?now\\_fod\\_list\\_no=9513&class\\_no=440&level\\_no=1](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1). Accessed June 29, 2013.
24. 中央健康保險署，藥材專區：藥品使用量分析。行政院衛生福利部。  
[http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=2922](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2922). Accessed June 29, 2013.

**附錄**

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20130624	#1 panitumumab OR Vectibix #2 metastatic colorectal cancer #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	35
EMBASE 1980-2012	20130624	#1 panitumumab OR Vectibix #2 metastatic colorectal cancer #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3 filter publication type as 'article'	43
Cochrane Library 1800-2012	20130624	panitumumab Limited to 'economic evaluation'	1
NHS Center for Reviews and Dissemination	20130624	panitumumab limited to 'NHS EED'	3
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20130624	panitumumab	CEPS3 CETD0