



爾必得舒注射液 (Erbitux®)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	爾必得舒注射液	成分	cetuximab
建議者	台灣默克股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	含量：5mg/ml 包裝規格量：20ml/注射劑 劑型：注射劑		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> Erbitux 適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者 <ul style="list-style-type: none"> 與 FOLFIRI(Folinic acid/5-FU/Irinotecan)合併使用之第一線治療。 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。 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。 		
目前健保已給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> 直腸結腸癌： <ol style="list-style-type: none"> (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)，KRAS 基因及 NRAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。 <ol style="list-style-type: none"> 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證實無惡化，才可繼續使用。 II. 使用總療程以 24 週為上限。 III. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。 (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。 <ol style="list-style-type: none"> 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證實無惡化，才可繼續使用。 		



	<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：</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>
此次建議健保給付之適應症內容	<p>1. 直腸結腸癌</p> <p>Erbix 適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 與 FOLFIRI(Folinic acid/5-FU/Irinotecan)合併使用之第一線治療。 • 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。 <p>2. 頭頸部鱗狀細胞癌</p> <p>Erbix 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>
建議健保給付條件	<p><input type="checkbox"/>無</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>有</p> <p>1. 直腸結腸癌</p> <p>(1) 與 FOLFIRI 合併使用於第一線 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌(mCRC)治療至疾病惡化。</p> <p>(2) 與 FOLFOX 合併使用於第一線 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌，給付治療時間同 FOLFIRI。</p> <p>2. 頭頸部鱗狀細胞癌</p> <p>與內含鉑金類之化學療法合併使用於復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，給付治療時間以 18 週為上限。</p>
建議療程	<p>每週輸注一次，起始劑量為 $400\text{mg}/\text{m}^2$(體表面積)，之後，每週劑量為 $250\text{mg}/\text{m}^2$。</p>

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：



- 一、 案由：查驗中心於2016年2月16日接獲兩份台灣默克公司提供的送審資料，申請擴增 Erbitux(cetuximab)之健保給付範圍，分別是修改用於轉移性直腸結腸癌適應症，以及新增治療復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：
轉移性直腸結腸癌：
RAS 原生型 mCRC 病人，以化學療法合併 anti-EGFR 藥物(cetuximab 或 panitumumab)或 anti-VEGF 藥物(bevacizumab)皆為 mCRC 第一線之有效方案，但以 anti-EGFR 藥物表現較佳。具 RAS 突變者，較不可能在 anti-EGFR 藥物治療中獲得顯著療效。標準治療方案合併 cetuximab 或 panitumumab 的處置，將會增加腹瀉與口腔黏膜炎的風險，同時 cetuximab 本身與些微增加之嚴重血液學毒性事件發生風險相關。
復發/轉移性頭頸癌：
anti-EGFR 類藥物以及單獨針對 cetuximab 的系統性文獻回顧結果，皆顯示 cetuximab 對於復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌的治療成效。安全性方面，接受 cetuximab 治療，有較多比例發展出嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的風險，但亦有文獻認為皮疹或可作為接受 cetuximab 治療晚期腫瘤病人的一項預後指標。
- 四、 醫療倫理：本案無特殊倫理議題。
- 五、 成本效益：
轉移性直腸結腸癌：
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報告。PBAC, NICE, SMC 各自成本效益評估數字上有所差異但都認為可接受故給予不同條件的給付規範，CADTH 則認為不符成本效益。
復發/轉移性頭頸癌：
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報告。僅 NICE 對適應症進行成本效益評估，認為不符成本效益；加拿大情境的文獻發表也認為作為復發/轉移性頭頸部癌的第一線治療似乎不符合經濟效益。
- 一、 財務衝擊：
轉移性直腸結腸癌：
依據建議者執行的財務影響分析，建議給付條件若修訂後預期不會影響現有使用 cetuximab 於第一線治療 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌的市場，僅會因為第一線給付時間延長而增加使用量與治療成本。建議者預估建議給付條件一修訂後的第一年至第五年，第一線使用人數約為 600~800 人，第三線使用人數約為 200~300 人，第一線和第三線的本品總藥費支出約為 6.6 至 9.2 億，每年將增加 7 千萬至 1 億元之健保藥費支出。若 cetuximab/FOLFOX 納入第一線給付藥物，由於 FOLFOX 的藥費較 FOLFIRI 的藥費便宜，將會減少因延長給付所造成的藥費支出。



本報告認為建議者所提供的預算影響模型的邏輯大致清楚，但在對照情境、病人數、市佔率等部分參數估算部份具疑慮。本報告以假設病人數不會受影響和建議者提供的平均使用週數下，修改部分參數另行推估，預估修訂後的第一年至第五年，本品第一線使用人數約為 570 至 770 人，第三線約為 420 人至 570 人，總藥費支出 7.4 至 9.8 億，比現行給付規範下的藥費增加 1.3 億至 1.8 億。

復發/轉移性頭頸癌：

依據建議者執行的財務影響分析，建議給付條件若修訂後本品的臨床使用定位為合併關係，預估建議給付條件修訂後的第一年至第五年使用人數約為 300 至 500 人，以建議者提供的新建議給付價格和建議週數計算，本品藥費約為 1.3 億至 2.2 億元。本報告認為建議者的財務影響分析架構大致清楚，惟有部份數據和推估過程具疑慮。

本報告對前述參數和推估過程進行修訂；未來第一年至第五年使用本品的人數，約為 550 至 630 人，藥費成本約為 3 億至 3.4 億。本報告以建議者提供臨床適用 cetuximab 條件的比例做情境分析的結果為未來第一年至第五年使用本品的人數，約為 1,200 至 1,300 人，藥費成本約為 6.4 億至 7.3 億。

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（復發及/或轉移性頭頸癌）
商品名	Erbitux	Cisplatin / UFUR
主成分/含量	Cetuximab 5mg/ml，每瓶 20ml	Cisplatin 0.5、1mg/ml，每瓶 10、20、50、100 ml UFUR (Uracil-Tegafur) Tegafur 100mg/capsule Uracil 224 mg/capsule
劑型/包裝	輸注液/小瓶	Cisplatin 注射劑/瓶 UFUR 膠囊劑/鋁箔盒裝或塑膠瓶裝
WHO/ATC 碼	L01XC06	L01XA01 (cisplatin) L01BC53 (tegafur)
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> Erbitux 適用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者 <ul style="list-style-type: none"> 與 FOLFIRI (Folinic acid/5-FU/Irinotecan) 合併使用之第一線治療。 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。 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。 	Cisplatin <ul style="list-style-type: none"> 抗惡性腫瘍劑 UFUR <ul style="list-style-type: none"> 胃癌、大腸(結腸直腸)癌、乳癌、與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。
此次建議健保給付之適應症	<ol style="list-style-type: none"> 轉移性直腸結腸癌 與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併使用於治療具表皮生長 	

	<p>因子受體表現型 (EGFR expressing), RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌患者之第一線治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本藥品需經事前審查核准使用, 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。 • 本藥品不得與 bevacizumab 併用。 <p>2. 頭頸部鱗狀細胞癌</p> <p>Erbix 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。使用療程以 18 週為上限。</p>	
<p>健保給付條件</p>	<p>擬訂中</p>	
<p>健保給付價</p>	<p>6883 元 (每瓶 100mg, 5mg/ml, 共 20ml 小瓶裝)</p>	<p>Cisplatin: 350 元 (每瓶 50 或 100ml 的給付價)</p> <p>UFUR: 66 元/粒</p>
<p>仿單建議劑量與用法</p>	<p>每一週一次, 起始劑量是每平方公尺體表面積 400 毫克 (400 mg/m²) 建議的輸注時間是 120 分鐘。之後每一星期的劑量是每平方公尺體表面積 250 毫克 (250 mg/m²) 建議的輸注時間是 60 分鐘。</p>	<p>Cisplatin</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本劑單獨使用時, 每次劑量為 50~120mg/m²。 • 第一天和第八天治療, 每天劑量為 50mg/m²。 • 五天治療期, 每天一次, 其劑量為 15~20mg/m²。 • 以上治療過程可間隔 3~4 週重覆給藥。 <p>UFUR</p> <ul style="list-style-type: none"> • 正常一日量, 口服 tegafur 500~800mg (300~350mg/m²/day), 分 2~3 次使用。

		<ul style="list-style-type: none"> 合併其他抗惡性腫瘤治療劑時，請參照以上劑量投與。
療程	每週	每三週
每療程 花費	擬訂中	
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		√
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		√
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至民國 105 年 4 月 11 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	<p>1. RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療</p> <p>於民國 103 年 11 月公告，同意收載 cetuximab，做為 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療用藥。</p> <p>2. 復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌</p> <p>至民國 105 年 4 月 11 日止查無資料。</p>
NICE (英國)	<p>1. RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療</p> <p>至民國 105 年 4 月 11 日止查無與本案主題相符之資料^a。</p> <p>2. 復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌</p> <p>於民國 98 年公告，不建議給付 cetuximab 「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」。</p>

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

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

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

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

^a 根據 NICE 在 2009 年 8 月份公告的評估報告(TA176)[1]，委員會同意 cetuximab 與 FORFIRI 或 FOLFOX 合併使用，作為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患者的第一線治療用藥。之後，並未因應 cetuximab 適應症改變，進行新的適應症評估。又，根據最新之資料顯示，針對 cetuximab 與 panitumumab 作為直腸結腸癌第一線用藥之評估，已於今年元月初完成第二次評估會議，惟未做出任何決議，主要原因係委員認為需要進一步的實證資料才能作出具臨床意義的建議。根據原始計畫，2016 年 4 月份將公告評估決議[2]。

【爾必得舒注射液】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 105 年 4 月 29 日

前言：

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

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

一、背景說明

查驗中心於 2016 年 2 月 16 日接獲兩份台灣默克公司提供的送審資料，申請擴增 Erbitux(cetuximab)之健保給付範圍。本案藥品於 2009 年 3 月份首次獲得國內上市許可，適應症歷年來之變革與目前健保給付規定等相關資料，請參閱附錄表一。以下將依本案研究的兩項適應症，分別略述其背景資料。

1. 轉移性直腸結腸癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)

Cetuximab 自 2009 年首次獲得我國上市許可，用於轉移性直腸結腸癌適應症內容歷經兩次修改，由最初之「與 irinotecan 合併使用，治療經內含 irinotecan 細胞毒性治療失敗之轉移性直腸結腸癌患者」，修改至今為「與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併使用於第一線治療 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌患者」。

根據仿單內容(2015 年 12 月版)，cetuximab 適應症僅准許做為 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療用藥，而健保給付規定卻額外涵蓋與 irinotecan 合併使用作為第三線治療用藥之條文。

2. 復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck, R/M SCCHN)

Cetuximab 2009 年首次獲得我國上市許可，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。同年 11 月，擴增適應症至與內含 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。

目前健保給付規定僅涵蓋「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」部分，故而，廠商申請擴增健保給付範圍至「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」。

二、疾病治療現況

1. 直腸結腸癌^a[3-8]

根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)公告之 2012 年全球癌症統計(GLOBOCAN 2012)[7]數據顯示，直腸結腸癌位居男性全球最常見癌症的第三位、女性第二位，55%的病人源自於已發展國家。整體而言，發生率在不同地區差異顯著，但是，男性與女性的發生率在各個地區的表現則相近。如果聚焦於亞洲地區的分析結果，直腸結腸癌發生率在兩性皆位居最常見癌症的第四位。在我國，根據國民健康署的癌症登記報告，2012 年十大癌症發生率，結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門癌(不含原位癌)位居第二位，並位列十大癌症死亡率第三位；發生率男性略高於女性，惡性腫瘤之組織型態均以腺癌最多[8]。

大部分直腸結腸癌是由瘻肉轉變而來，研究顯示如能定期檢查，在發現瘻肉時予以切除，可有效降低 90% 的大腸直腸癌。據此，篩檢對象分為一般對象及高危險群。後者係指有瘻肉病史、潰瘍性腸癌病史、直腸結腸癌病史、(遺傳性)直腸結腸癌家族史者。篩檢工具則包括糞便潛血檢查、大腸鏡、影像學檢查(CT 或 MRI)等。

針對晚期/轉移性直腸結腸癌的治療，主要有手術與化學治療兩類。根據美國國家癌症資訊網(NCCN)2016 年第 2 版治療指引[4]，對於適合接受化學治療的晚期或轉移性直腸結腸癌病人，可能的治療方案如表三所示。

當病人身體狀況適合接受強化治療(intensive therapy)時^b→

^a 針對 cetuximab 此次申請修改給付規定之適應症「RAS 原生型轉移性直腸結腸癌」，我們使用「(轉移性)直腸結腸癌」、「(轉移性)大腸直腸癌」、「metastatic colorectal cancer」等關鍵字進行網頁搜尋，主要獲得由國家衛生研究院(2010 年版[3])、美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2016 年第 2 版[4])與歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO, 2014 年版[5])等機構發表之治療指引，以及一篇於 2014 年發表之亞洲治療共識[6]。此處係重點彙整前述資料以供參考。

表三、美國國家癌症資訊網(NCCN)大腸癌 2016 年第 2 版治療指引[4]建議

初始治療	接續治療		
FOLFOX-based			
FOLFOX or CapeOX [†] or FOLFOX+bevacizumab or CapeOX+bevacizumab or	FOLFIRI or FOLFIRI+bevacizumab or Irinotecan or Irinotecan+bevacizumab or	(Cetuximab or panitumumab)+irinotecan [‡] or Cetuximab or panitumumab [‡] or regorafenib	
	FOLFIRI+(cetuximab or panitumumab) [‡] or (Cetuximab or panitumumab)+irinotecan [‡]	regorafenib	
KRAS/NRAS 原生型病人 FOLFOX+(cetuximab or panitumumab)	FOLFIRI or FOLFIRI+bevacizumab or Irinotecan or Irinotecan+bevacizumab	regorafenib	
FOLFIRI-based			
FOLFIRI or FOLFIRI+bevacizumab	FOLFOX or CapeOX [†] or FOLFOX+bevacizumab or CapeOX+bevacizumab or	(Cetuximab or panitumumab)+irinotecan [‡] or Cetuximab or panitumumab [‡] or regorafenib	
	(Cetuximab or panitumumab)+irinotecan [‡] Cetuximab or panitumumab [‡]	FOLFOX or CapeOX	regorafenib
KRAS/NRAS 原生型病人 FOLFIRI+(cetuximab or panitumumab)	FOLFOX or CapeOX [†] or FOLFOX+bevacizumab or CapeOX+bevacizumab or	regorafenib	
其他			
5-FU/leucovorin or capecitabine±bevacizumab	FOLFOX±bevacizumab or CapeOX±bevacizumab or	irinotecan	(Cetuximab or panitumumab)+irinotecan [‡] or Cetuximab or panitumumab [‡] or
	Irinotecan±oxaliplatin±bevacizumab		regorafenib
	Irinotecan±bevacizumab or FOLFIRI±bevacizumab		FOLFOX or CapeOX
FOLFOXIRI±bevacizumab	(Cetuximab or panitumumab)+irinotecan [‡] or Cetuximab or panitumumab [‡] or		regorafenib
	regorafenib		加入臨床試驗 or 最佳支持療法

[†] CapeOX:capecitabine+oxaliplatin；[‡]此處之治療組合僅用於 KRAS/NRAS 原生型病人；

本案申請藥品 Erbitux 內含活性成分 cetuximab，是一種將人類與老鼠之片段

^b 此處之內容僅列出已獲得我國上市許可適應症且實證等級屬 2A 之處置。

基因重組的嵌合式單株抗體(chimeric monoclonal antibody)，會與表皮生長因子接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR)結合，達到抑制腫瘤的效果。根據研究結果，anti-EGFR 類藥物(cetuximab 或 panitumumab)不應給予具有任何 KRAS 基因(exon 2/3/4)突變、NRAS 基因突變，或不知道基因突變狀態的轉移性直腸結腸癌病人使用^c。

2. 頭頸部鱗狀細胞癌^d[8, 10]

頭頸部癌症是指長在耳、鼻（包括鼻腔與鼻竇）、咽喉（包括鼻咽、口咽、下咽、喉部）、唾液腺以及頸部的惡性腫瘤[10]。根據國民健康署公告之癌症登記報告，2012 年口腔、口咽及下咽癌(不含原位癌)發生率居台灣十大癌症第六位，位列十大癌症死亡率第五位。如果進一步探究資料可以發現，男性發生率遠高於女性^e，惡性腫瘤組織型態以鱗狀細胞癌最多，分別占男性個案之 97%、女性個案之 86%[8]。若從長期資料觀察，2002~2012 年每十萬人口之粗發生率(不分性別)亦呈現逐年增長趨勢，發生個案數由 2002 年之 3851 人上升至 2012 年之 7047 人。這些癌症可能的危險因子包含吸煙、飲酒、嚼檳榔、遺傳、飲食習慣與環境污染等。

頭頸癌較常見的症狀包括口鼻分泌物含血絲、口腔潰瘍、頸部腫塊、聲音沙啞、吞嚥困難、呼吸困難等。依據個別病人的臨床症狀，醫師可能給予的檢查有詢問病史、病理切片檢查、影像學檢查(如 X 光、超音波、CT 或 MRI)等。

頭頸癌的治療以手術為主。對於晚期病人，會視個別病人的病情與身體狀況，選擇手術、化學治療、放射線治療等各種療法之單一或合併處置。整體而言，頭頸癌的治療應匯集不同科別^f專家共同診治，以提高病人存活率。美國國家癌症資訊網(NCCN)2015 年第 1 版治療指引[11]，針對非常晚期頭頸癌(very advanced head and neck cancer)治療分為「初次診斷時即為轉移性頭頸癌」、「復發或持續之頭頸癌」、「復發或持續之頭頸癌且有遠端轉移」等三個面向，可能的治療方案如表四所示。

^c 基於研究結果，可能影響 anti-EGFR 藥物療效的分子因素包含 KRAS、NRAS、BRAF、PI3KCA、PTEN 等。PRIME 試驗結果顯示，KRAS 基因突變人數約占 40%，其餘基因突變比例顯著較少(3%~8%)[9]。

^d 針對 cetuximab 此次申請擴增健保給付之適應症「頭頸部癌」，我們使用「頭頸部癌」、「頭頸部鱗狀細胞癌」、「squamous cell carcinoma of head and neck」等關鍵字進行網頁搜尋，主要獲得由國家衛生研究院(2010 年版)、美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2015 年第 1 版)與歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO, 2010 年版)等機構發表之治療指引，以及國內各臨床醫院出版的治療準則。此處係重點彙整前述資料以供參考。

^e 民國 101 年，口腔、口咽及下咽惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 7.29%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 5.88%。發生率的排名於男性為第 4 位、女性為第 15 位；死亡率的排名於男性為第 4 位、女性為第 14 位。民國 101 年初次診斷為口腔、口咽及下咽惡性腫瘤者共計 7,047 人；當年死因為口腔、口咽及下咽惡性腫瘤者共計 2,566 人[8]。

^f 可能包含腫瘤內科、放射腫瘤科、耳鼻喉科、口腔外科、整形外科、影像醫學科、病理科等專科醫師，以及營養師、護理師等其他專業人員。

表四、美國國家癌症資訊網(NCCN)頭頸癌 2015 年第 1 版治療指引[11]建議^g

初始治療		接續治療
初次診斷時即為轉移性頭頸癌 (metastatic disease at initial presentation)		
加入臨床試驗		
局部治療		
全身性治療	身體狀況 PS0-1	Cetuximab+platinum+5-FU (category 1)
		合併藥物治療
		單一藥物治療
		某些轉移灶局限之患者，可給予手術、放射線治療或放療合併全身性治療
	最佳支持療法	
身體狀況 PS2	單一藥物治療 或 最佳支持療法	
身體狀況 PS3	最佳支持療法	
復發或持續之頭頸癌 (recurrent or persistent disease)		
局部復發、未曾接受過放療、病灶可切除者		
手術	視病人有無淋巴結轉移、標本切口邊緣有無癌細胞，可給予觀察、全身性治療/放射線治療等處置	
全身性治療 或 放射線治療	挽救治療 (salvage therapy)	
局部復發、未曾接受過放療、病灶無法切除者		
加入臨床試驗		
標準治療	身體狀況 PS0-1	合併全身性治療/放射治療 或 誘導性化療後放療 (category 3) 或 全身性治療/放射線治療
	身體狀況 PS2	放射線治療 (definitive RT) ± 同步全身性治療
	身體狀況 PS3	放射線治療 (palliative RT) 或 單一全身性藥物治療 或 最佳支持療法
局部復發或有第二個原發病灶未曾接受過放射線治療、病灶可切除者		
手術±放射線治療±全身性治療，較為建議加入臨床試驗		
局部復發或有第二個原發病灶未曾接受過放射線治療、病灶無法切除者		
放射線治療±全身性治療，較為建議加入臨床試驗		
全身性治療		
最佳支持療法		
已出現遠端轉移者		
治療方案同「復發或持續之頭頸癌且有遠端轉移」之建議內容		
復發或持續之頭頸癌且有遠端轉移 (recurrent or persistent disease with distant metastases)		
僅有遠端轉移		
加入臨床試驗		

^g 各項建議內容如未標明，實證等級皆屬 2A。

初始治療	接續治療	
全身性治療	身體狀況 PS0-1	Cetuximab+platinum+5-FU (category 1)
		合併藥物治療
		單一藥物治療
		某些轉移灶局限之患者，可給予手術、放射線治療或放療合併全身性治療
	最佳支持療法	
	身體狀況 PS2	單一藥物治療 或 最佳支持療法
	身體狀況 PS3	最佳支持療法
遠端轉移合併局部治療失敗		
全身性治療	身體狀況 PS0-1	Cetuximab+platinum+5-FU (category 1)
		合併藥物治療
		單一藥物治療
		某些轉移灶局限之患者，可給予手術、放射線治療或放療合併全身性治療
	最佳支持療法	
	身體狀況 PS2	單一藥物治療 或 最佳支持療法
	身體狀況 PS3	最佳支持療法
根據疾病發展以及症狀表現，給予局部治療		
加入臨床試驗		

三、疾病治療藥品於我國之收載現況[12-14]

1. Cetuximab 用於 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[12]，查詢到本案申請藥品 cetuximab 之 ATC 碼為 L01XC06，屬其他抗腫瘤藥物類(L01X, other antineoplastic agents)之單株抗體(L01XC, monoclonal antibodies)成分。此一分類層級共有 22 項成分，除本案藥品外，目前已經獲得我國上市許可且與本案藥品具相似適應症者，共包含 bevacizumab、panitumumab 等兩項。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面的搜尋結果如下[13]：

- (1). 鍵入關鍵字「適應症：直腸結腸癌，註銷狀態：未註銷」，獲得一筆資料，即本案申請藥品。
- (2). 鍵入關鍵字「適應症：結腸直腸癌，註銷狀態：未註銷」，獲得 17 筆資料，

- 包含 oxaliplatin 與 capecitabine 等兩種成分。
- (3). 鍵入關鍵字「適應症：大腸直腸癌，註銷狀態：未註銷」，共獲得 20 筆資料，包含 irinotecan、folinate、tegafur(gimeracil, oteracil potassium)、bevacizumab、panitumumab、afibercept、regorafenib 等七種成分。
 - (4). 鍵入關鍵字「適應症：晚期大腸直腸癌，註銷狀態：未註銷」，未獲得任何資料。
 - (5). 鍵入關鍵字「適應症：轉移性大腸直腸癌，註銷狀態：未註銷」，共獲得 11 筆資料，包含 irinotecan、tegafur(gimeracil, oteracil potassium)、bevacizumab、panitumumab、afibercept、regorafenib 等六種成分。
 - (6). 鍵入關鍵字「適應症：KRAS 原生型轉移性大腸直腸癌，註銷狀態：未註銷」，查無任何資料。
 - (7). 鍵入關鍵字「適應症：KRAS，註銷狀態：未註銷」，共獲得四筆資料，包含 irinotecan、regorafenib 等兩種成分。
 - (8). 鍵入關鍵字「適應症：RAS，註銷狀態：未註銷」，共獲得 18 筆資料，包含 irinotecan、panitumumab、regorafenib、cetuximab 等四種成分。

總結來說，目前，我國健保給付用於轉移性直腸結腸癌的主要藥物如表五所示。與本案藥品具有相近治療地位之各成分相關資料則列於表六。

表五、我國健保給付用於轉移性直腸結腸癌的主要藥物表[14]

藥物類別	藥物名	治療地位			單獨使用	合併其他藥物使用
		第一線	第二線	第三線		
細胞毒性化學療法 (cytotoxic chemotherapy)	Capecitabine	V			V	
	Irinotecan	V			V	V
	Oxaliplatin	未設限				V
血管內皮生長因子抑制劑 (anti-VEGF)	Bevacizumab	V				V
	Aflibercept	申請健保給付中				V
表皮生長因子受體的單株 抗體(anti-EGFR)	Cetuximab	V		V		V
	Panitumumab	V				V
多功能性酪胺酸抑制劑 (multikinase inhibitor)	Regorafenib			V	V	

表六、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	健保現行給付條件[14] (僅列出 mCRC 條文)
L01BC03/53 tegafur (combination)	(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。	膠 囊 劑	限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用。
L01BC06 capecitabine	Xeloda 可治療轉移性大腸（結腸直腸）癌病患。Xeloda 可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。Xeloda 與 Docetaxel 併用於治療對 Anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。Xeloda 亦可單獨用於對紫杉醇(Taxane)及 Anthracycline 化學治療無效，或無法使用 Anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。Xeloda 合併 Platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。	膜 衣 錠	治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。
L01XA03 oxaliplatin	和 5-fluorouracil (5-FU)及 folinic acid (FA)併用，作為第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。治療轉移性結腸直腸癌。Oxaliplatin 和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。	注 射 劑	和 5-FU 和 folinic acid 併用(1)治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto)則不予給付。
L01XC06 cetuximab	Eributux 適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者。與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan)合併使用之第一線治療。與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。Eributux 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。Eributux 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。	注 射 劑	直腸結腸癌治療部分： (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)，KRAS 基因及 NRAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	健保現行給付條件[14] (僅列出 mCRC 條文)
			(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。
L01XC07 bevacizumab	1. 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。Avastin (bevacizumab)與含有 fluoropyrimidine-oxaliplatin-為基礎的化學療法合併使用，可以做為第一線已接受過以 Avastin 併用 fluoropyrimidine-irinotecan-為基礎的化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌患者的第二線治療。2.轉移性乳癌(mBC) 3.惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤 4.晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC) 5.復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌(Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer) 6.持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌(Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer)。	注 射 劑	轉移性大腸或直腸癌： 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。
L01XC08 panitumumab	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。	注 射 液	與 FOLFOX (folinic acid / 5-fluorouracil / oxaliplatin)合併使用於治療 K-RAS 基因及 N-RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	健保現行給付條件[14] (僅列出 mCRC 條文)
			患之第一線治療。
L01XE21 regorafenib	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。	膜 衣 錠	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 K-ras 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。
L01XX19 irinotecan	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。	注 射 劑	限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物： 1.與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。 2.單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。
L01XC44 aflibercept	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。	注 射 劑	申請健保給付中
V03AF03/04 Calcium folinate/levofolinate	1.對抗葉酸拮抗劑(包括 METHOTREXATE 之解毒劑)：葉酸拮抗劑所引起之要不良反應和毒性；高劑量 METHOTREXATE 治療下，防止 METHOTREXATE 對健康細胞早成毒性作用。2.與 5-FLUOROURACIL 併用治療大腸直腸癌。	注 射 劑	未設定給付限制。

2. Cetuximab 用於復發及/或轉移性頭頸癌

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[12]，查詢到本案申請藥品 cetuximab 之 ATC 碼為 L01XC06，屬其他抗腫瘤藥物類(L01X, other antineoplastic agents)之單株抗體(L01XC, monoclonal antibodies)成分。此一分類層級除本案藥品外共有 22 項成分，惟並無獲得我國上市許可用於「復發及/或轉移性頭頸癌」者。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[13]，鍵入關鍵字「適應症：頭頸癌，註銷狀態：未註銷」，共獲得 15 筆資料。其中，除本案申請藥品外，尚有 docetaxel 此項成分。如果將關鍵字修改為「適應症：頭頸部鱗狀細胞癌，註銷狀態：未註銷」，可以獲得一筆資料，即本案申請藥品。若進一步將關鍵字修改為「適應症：頭頸部鱗狀，註銷狀態：未註銷」，則獲得兩筆資料，分別為 uracil-tegafur 與本案申請藥品。

總結來說，我國健保給付用於復發及/或轉移性頭頸癌的主要藥物為 docetaxel 及 uracil-tegafur，其相關資料列於表七。

表七、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	健保現行給付條件 (僅列出 SCCHN 條文)
L01BC53 tegafur	胃癌、大腸(結腸直腸)癌、乳癌、頭頸部鱗狀上皮癌、與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。	膠 囊 劑	頭頸部鱗狀上皮癌。
L01CD02 docetaxel	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。	注 射 劑	頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。
L01XC06 cetuximab	Erbix 適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者。與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan)合併使用之第一線治療。與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。Erbix 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。Erbix 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。	注 射 劑	本案申請藥品。 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： I. 年齡 ≥ 70 歲；II. Ccr < 50mL/min；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)；IV. 無法耐受 platinum-based 化學治療。

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2016 年 4 月 11 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2009 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(USFDA) 審查資料
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2016 年 3 月 18 日接獲廠商完整送審資料兩份。

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

(二)CADTH/pCODR (加拿大) [15]

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”後，共獲得 14 筆資料。經過逐筆資料標題閱讀，僅有一筆[15]資料為醫療科技評估報告，惟其主題係探討 cetuximab 舊的適應症內容，即「與 FOLFIRI 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型，KRAS 原生型之轉移性直腸結腸癌患者之第一線治療」，與本報告所探究之兩項主題不符。不過，值得注意之處是，上述發表於 2014 年 1 月份之評估報告，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)基於淨臨床效益(net clinical benefit)的不確定性ⁱ，以及與比較品相比^j不符合成本效益等因素，拒絕收載 cetuximab 與 FOLFIRI 合併使用，治療具表皮生長因子受體表現型，KRAS 原生型之轉移性直腸結腸癌患者之第一線

ⁱ 此處所言之淨臨床效益不確定性，係指療效評估部份，當時委員會可以獲得的資料僅有 CRYSTAL 試驗(Van Cutsem 2009)以及 FIRE-3 試驗(Heinemann 2013)。前者比較「cetuximab 合併 FOLFIRI」與「FOLFIRI 單方」，後者比較「cetuximab 合併 FOLFIRI」與「bevacizumab 合併 FOLFIRI」，而當時加拿大臨床治療轉移性直腸結腸癌的第一線用藥為「bevacizumab 合併 FOLFIRI」或「bevacizumab 合併 FOLFOX」。除此之外，FIRE-3 試驗針對 KRAS 原生型的結果僅有摘要(abstract)且呈現的 OS 與 PFS 結果方向不一致(discordant results)。所以，委員會期待當時正在進行的 CALGB-C80405 試驗結果，能讓未來探討「cetuximab 合併 FOLFIRI」與「bevacizumab 合併 FOLFIRI」之相對療效表現，有更穩健之實證資料做為依據[15]。

^j 此處所指的比較品為「bevacizumab 合併 FOLFIRI」或「bevacizumab 合併 FOLFOX」。

治療。

(三)PBAC (澳洲) [16, 17]

在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑[16]，共搜尋到七筆與 cetuximab 相關資料。其中，僅有一筆[17]資料與本報告之一項研究主題相關，即 2014 年 11 月之 PBAC 會議，討論 cetuximab 做為第一線治療藥品，用於 RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者的評估結果。以下將重點摘要該份報告內容以供參考。

1. 廠商送審目的

此為廠商第三次送審，申請給付 cetuximab 用於轉移性直腸結腸癌病人的第一線治療用藥。Cetuximab 目前獲得澳洲上市許可適應症為，「與 FOLFOX 併用，及與 5-fluorouracil/folinic acid 合併 irinotecan 使用，作為 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療用藥^k。」

2. 臨床治療地位/比較品

轉移性直腸結腸癌第一線治療用藥，包含單獨接受化學療法(FOLFIRI 或 FOLFOX)，或者，合併使用 bevacizumab 與化學治療藥物。但是，基於 bevacizumab 並未給付用於此類病人之後線治療，病人第一線多接受 bevacizumab 治療。

基於 cetuximab 的臨床治療地位，廠商提出 bevacizumab 為主要比較品，化學治療為額外之比較品。

3. 實證資料

委員會共獲得三個面向的資訊，即廠商公聽會^l、病友代表意見^m、廠商送審資料，以及經濟次委員會(Economic Sub-Committee, ESC)的評估結果。

(1)廠商送審資料

^k 原文為“Cetuximab is currently TGA registered for the treatment of RAS WT mCRC, including as first-line treatment in combination with FOLFOX, and 5-fluorouracil/folinic acid plus irinotecan.”

^l 廠商要求舉辦公聽會。於會議中，醫師報告臨床案例、討論疾病自然史以及 cetuximab 臨床使用情況。委員會認為此項公聽會提供許多臨床面向的資訊。

^m 源自於兩位病友與五個照護機構的意見，主要認為接受 cetuximab 治療，可以獲得存活時間延長與較少不良事件等利益。其中，澳洲腸癌協會(Bowel Cancer Australia)提出接受 cetuximab 治療有較佳之存活效益(與 bevacizumab 相比)，PBAC 委員會認為此項論述並未獲得廠商送審數據的支持。

廠商將前次送審已呈現之 FIRE-3 直接比較試驗中，RAS 原生型病人數據進行回溯性分析ⁿ，作為此次送審之主要實證資料，並以其他三項試驗(OPUS、COIN、Crystal)結果作為輔助資料。另外，經次委員會要求，亦呈現 CALGB/SWOG 80405 試驗結果。

廠商此次送審宣稱(claims)，在相對療效部分，「cetuximab 的表現至少與 bevacizumab 表現相近(at least as good as bevacizumab)」，在相對安全性部分，則兩藥各有優劣。前項論述主要以 FIRE-3 試驗之 ORR(overall response rate)與 PFS(progression-free survival)結果作為依據，後項論述則以 FIRE-3 試驗之安全性數據做支持。其中，前項論述未以 OS(overall survival)結果作為論證基礎的主要原因是，病人疾病進展後的接續治療方案不盡相同，其不確定性使得數據詮釋變得困難。

(2)PBAC 委員會的評估結論(療效部分)

- A. 針對廠商的相對療效與安全性宣稱，委員會同意其論述。
- B. 根據 FIRE-3 試驗，40% bevacizumab+FOLFIRI 組受試者在疾病進展後，接受 anti-EGFR antibody 藥物(panitumumab 或 cetuximab)治療，44% cetuximab+FOLFIRI 組受試者在疾病進展後，接受 bevacizumab+FOLFIRI 治療。委員會認為臨床實務應反映實驗設計，亦即，疾病進展後，病人應可交互使用 anti-EGFR antibody(panitumumab 或 cetuximab)藥物以及 anti-VEGF antibody(bevacizumab)。據此，委員會亦同步修改 bevacizumab 的給付規定。
- C. 基於與 bevacizumab 比較之最小成本原則，委員會同意收載 cetuximab，做為 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療用藥。而基於 FIRE-3 試驗數據，cetuximab 與 bevacizumab 的等療效劑量為 8356mg cetuximab vs. 4229mg bevacizumab。

4. Cetuximab 給付規定^o

作為第一線治療用藥

(1) 起始治療(給付注射一次)

- A. 僅給付用於 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌病人；
- B. 病人之體能狀態需為 WHO 評估分數小於等於一分者；
- C. 先前未接受過任何治療者；

ⁿ 比較 cetuximab 與 bevacizumab 分別合併 FOLFIRI 化療，做為轉移性直腸結腸癌病人第一線治療時的表現。

^o 報告中表列 cetuximab 作為轉移性直腸結腸癌第一線與第二線藥物之給付規定，但因本案僅申請做為第一線治療選項，故而，此處僅摘要屬第一線之給付規範。

- D. Cetuximab 需與第一線之化學治療藥物合併使用；
- E. 於此疾病之治療，僅給付 Anti-EGFR antibody 藥物(panitumumab 或 cetuximab)其中一種^P。

(2) 接續治療(最多給付注射 19 次)

- A. 病人需為 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌病人，且第一線即接受 cetuximab 治療；
- B. 病人需處於疾病尚未進展之狀態；
- C. Cetuximab 需與第一線之化學治療藥物合併使用；
- D. 於此疾病之治療，僅給付 Anti-EGFR antibody 藥物(panitumumab 或 cetuximab)其中一種。

註：PBS 最多僅支付一位病人一生一個療程之 cetuximab 接續治療，用於其轉移性直腸結腸癌處置^Q。

(四)NICE (英國) [1, 2, 19]

在 NICE 網頁，經建入關鍵字“cetuximab”後，共獲得 43 筆資料。其中，針對「轉移性直腸結腸癌之第一線治療」，並未有與本案探討之適應症「與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併使用於第一線 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌」完全相符者^R。又，根據最新之資料顯示，針對 cetuximab 與 panitumumab 作為直腸結腸癌第一線用藥之評估，已於今年元月初完成第二次評估會議，惟未做出任何決議，主要原因係委員認為需要進一步的實證資料才能作出具臨床意義的建議。根據原始計畫，2016 年 4 月份將公告評估決議[2]。

再者，針對 cetuximab 用於「復發及/或轉移性頭頸癌」之適應症，搜尋到一篇公告於 2009 年 6 月份之醫療科技評估報告(TA172)[19]，與本案研究主題相符。以下將重點摘要該份報告內容以供參考。

1. 委員會建議

委員會不建議給付 cetuximab 「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」。

^P 原文為“The treatment must be the sole PBS-subsidised anti-EGFR antibody therapy for this condition.[17]”。另外，查驗中心亦查詢 PBS 網頁之 panitumumab 評估報告[18]，其給付條件內容亦有相同之資訊。

^Q 原文為“The treatment must not exceed a single course of therapy with cetuximab for metastatic colorectal cancer in a patient’s lifetime.”

^R 根據 NICE 在 2009 年 8 月份公告的評估報告(TA176)[1]，委員會同意 cetuximab 與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併使用，作為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患者的第一線治療用藥。之後，並未因應 cetuximab 適應症改變，進行新的適應症評估。

2. 委員會評估資料

(1) 廠商送審資料

送審資料中，廠商比較[cetuximab 合併含 platinum 類化學療法]與[單獨接受含 platinum 類之化學療法]，作為復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人的第一線治療用藥。

廠商提出的主要實證資料為 EXTREME 試驗⁵。

(2) 實證資料審閱小組(ERG)的評值意見(療效部分)

實證資料審閱小組認為廠商所提供的實證資料有以下四點侷限之處：

- A. 無論是 NICE 進行正式評估前之研究範圍討論(scope)，抑或是上市許可適應症內容，皆未限制 cetuximab 作為第一線治療用藥。
- B. 與英國臨床的復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人病況相比，EXTREME 試驗收納的病人年齡較輕、身體狀況較佳(有較高之 KPS[Karnofsky Performance Status]分數)。
- C. 送審資料中並未提供支持性資料佐證，曾接受過 cetuximab 治療的復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人的療效。
- D. 實證資料審閱小組強調，雖然依據腫瘤位置的次族群分析顯現具統計顯著差異的結果，但是，幾個次族群(包含癌細胞已轉移之病人)接受「cetuximab 合併含 platinum 類化學療法」後，並未獲得存活時間延長的效益。

3. 委員會考量要點(療效部分摘要)

- (1) 委員會審議時，除了考量臨床實證資料與成本效益評估外，同時亦考量疾病的自然進程、病人經驗(服用 cetuximab 的益處)、臨床專家意見等因素。
- (2) 委員會注意到實證資料僅源自於一項臨床試驗(EXTREME 試驗)，且該試驗僅有少數病人來自英國。除此之外，基於實證資料審閱小組的評值結果，EXTREME 試驗收納的病人年齡較輕、身體狀況較佳。據此，NICE 委員會認為，EXTREME 試驗中展現的效益是否會在英國病人身上顯現，仍存在不確定性。

⁵ 基於本報告已將 EXTREME 試驗之詳細內容呈現於第五節之第(2)段落，故而，此處將予以略過。

總結此項議題之討論，委員會接受臨床專家的意見，認為 EXTREME 試驗結果可以外推至英國病人。

- (3) 委員會討論 EXTREME 試驗結果並瞭解到，廠商以兩個面向呈現分析結果，即「所有受試者」以及「幾個事前規劃的次族群受試者」。

委員會注意到以「所有受試者」的數據進行的分析，cetuximab 組獲得具統計顯著改善整體存活時間的結果，但是，針對「幾個事前規劃的次族群受試者」的分析，僅有「腫瘤位置」此一次族群獲得具統計顯著差異結果，顯示「口腔腫瘤」的療效較佳。臨床專家則指出，一般來說，口腔腫瘤病人的預後相較於復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人的預後為佳。而臨床專家對於 cetuximab 在治療口腔癌有較佳的療效表現的生物機轉仍不瞭解。

總結此項議題的討論，委員會接受臨床試驗的結果，亦即，「cetuximab 合併含 platinum 類化學療法」對於頭頸部鱗狀細胞癌病人的治療成效，但是，無法說服委員會接受在經濟分析模型中，以次族群病人數據估計臨床效益的方法。

- (4) 委員會討論 cetuximab 治療的不良事件議題。委員會注意到，除了痤瘡與痤瘡樣皮膚炎僅出現在[cetuximab 合併含 platinum 類化學療法]組受試者外，兩組的嚴重不良事件發生率相近。臨床專家及病人代表則告知委員會，cetuximab 用於「直腸結腸癌」與「局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌」的臨床試驗結果與臨床實務所觀察到的情況一致。

(五)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [20]

在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”後，共獲得五筆資料，其中一筆[20]資料係針對「轉移性直腸結腸癌之第一線治療」且研究主題與本案相符。再者，針對「復發及/或轉移性頭頸部」之適應症，基於廠商並未提出申請，所以，委員會不建議收載此項適應症。

公告於 2015 年 1 月份之報告，委員會建議給付 cetuximab，「與含 irinotecan 或 oxaliplatin 的化學治療併用，作為先前未接受過化學療法、屬 RAS 原生型之

轉移性直腸結腸癌病人的第一線治療用藥^t。」

委員會做出上述決議，在療效部分，係參考兩項試驗之事後分析結果(post hoc subgroup analyses)。這兩項試驗皆比較[cetuximab 合併化學治療]與[單獨接受化學治療]的療效差異。針對 RAS 原生型病人的分析結果顯示，兩項試驗之[cetuximab 合併化學治療]組的腫瘤反應率(包含完全緩解與部分緩解)皆較[單獨接受化學治療]為佳；而在整體存活期此一指標上，有一項試驗之[cetuximab 合併化學治療]組表現較[單獨接受化學治療]組為佳。

除此之外，同意收載之決定，亦僅成立於廠商同意進行風險分攤方案，或調降收載價格使之與風險分攤方案之價格相當或更低情況下。

2. 歐洲藥物管理局(EMA)[21]與美國食品藥物管理局(USFDA)[22]審查資料

在歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”，我們瞭解到，此項藥物在歐美地區獲得的上市許可適應證內容[21, 22]不盡相同，我國所核准的適應症內容也與之略有差異，詳細內容如表七所示。以下將根據本案之兩項研究主題，分別呈現臨床試驗資料以供參考。

(1) 轉移性直腸結腸癌

我國食品藥物管理署於 2015 年新修改之 cetuximab 適應症，主要變更 2011 年核准適應症中的兩個部分，亦即，「准許與 FOLFOX 合併使用，做為轉移性直腸結腸癌之第一線治療用藥」以及「將適用病人群由”KRAS 原生型”修改為”RAS 原生型”」。基於前述兩項修訂內容，目前僅可搜尋到歐洲藥物管理局之部分審查結果^u，為求更完整呈現與本案相關之眾多臨床試驗結果，此處同時彙整電子資料庫搜尋到的九份文獻資料以供參考[23-31]。

Cetuximab 作為轉移性直腸結腸癌病人第一線治療用藥的主要臨床試驗共有七個，如表八所示。以下將依新修訂之兩項主題，分別摘要相關試驗內容以供參考。

A. 與 FOLFOX 合併使用做為轉移性直腸結腸癌第一線治療用藥 - OPUS 試驗 [23, 24]

由 Bokemeyer 等人於 2011 年在 Annals of Oncology 期刊發表的文獻[24]，為

^t 原文為“for use in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer, in combination with irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy, in patients who have not previously received chemotherapy for their metastatic disease (first-line treatment).”

^u 在美國食品藥物管理局網頁，僅於 2015 年 4 月分更新的仿單內容中，搜尋到 USFDA 針對「RAS 突變病人使用 cetuximab 的療效」的意見，亦即，在「特別警告與注意事項(Warnings and Precautions)」段落，列出「RAS 突變直腸結腸癌病人使用 cetuximab 缺乏療效」的描述，並未修改適應症之文字[22]。

OPUS 試驗的更新研究結果，主要呈現 2009 年文獻[23]尚未提出的整體存活期(overall survival)數據，以及受試者腫瘤突變情形的重新分析結果^v。這些研究皆由廠商支持完成。

2009 年發表的 OPUS 試驗為一公開標籤、隨機分派、多中心之第二期臨床試驗。目的是呈現 cetuximab 合併 FOLFOX-4 治療與 FOLFOX-4 單獨治療，作為轉移性直腸結腸癌第一線療法的表現差異。試驗主要納入年齡 18 歲以上，經組織學檢查確認、無法切除、身體狀態佳(ECOG \leq 2)、初次診斷為具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)之轉移性直腸結腸癌患者；試驗主要排除懷孕、先前曾接受過 EGFR 標靶治療或化學治療者。受試者以 1:1 比例分配至兩組，治療持續至疾病進展或無法耐受藥物毒性為止。主要療效指標為整體反應率(overall response rate, ORR)。回溯性的次族群分析將探究 KRAS 突變情況與無惡化存活期(progression free survival, PFS)和腫瘤反應率(response rate)的關聯性。意圖治療族群(ITT)包含來自 79 個臨床試驗中心的 337 位受試者。其中，共獲得 233 位(69%)受試者的 KRAS 突變狀態數據。試驗結果如表九所示。總結來說，分析結果顯示，針對 KRAS 原生型受試者，與接受 FOLFOX 單獨治療相比，接受 cetuximab 合併 FOLFOX 作為轉移性直腸結腸癌第一線治療可以改善整體反應率，並降低疾病進展風險。

2011 年更新的 OPUS 試驗數據，受試者 KRAS 突變狀態樣本量由原始的 233 份(69%)增加至 315 份(93%)，另外，BRAF 突變狀態樣本亦獲得 309 份。ITT 族群與 KRAS 族群於試驗中，暴露於 cetuximab 的比例相近(約 85%)。更新的分析結果顯示，在 315 份 KRAS 樣本中，179 份(57%)屬原生型；在 309 份 BRAF 樣本中，11 份(4%)屬突變狀態，且這些 BRAF 突變者，其 KRAS 狀態皆屬原生型。其餘療效數據如表十所示。總結來說，更新分析結果再度確認，cetuximab 合併 FOLFOX 作為 KRAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療的療效，同時，也確認評估病人 KRAS 突變狀態是一項有效預測治療反應的生物標記。另一方面，基於試驗數據中僅偵測出小部分受試者有 BRAF 突變狀態，因此，無法具體得出評估 BRAF 突變狀態為一項有效預測治療反應生物標記的結論。

^v 2009 年文獻所提出的 KRAS 突變分析，源自於 69%意圖治療族群(intention-to-treat, ITT)數據而來。雖然，受試者的基礎資料以及療效評估結果皆顯示 KRAS 分析結果足以外推至 ITT 族群，但是，一般咸認為，如果 KRAS 突變分析數據能夠取自更高比例的 ITT 族群，將使分析結果更為穩健。故而，2011 年發表的文獻擴增可分析之 KRAS 數據至 93% ITT 族群[24]。

表七、EMA[21]、USFDA[22]、TFDA 及台灣健保給付規定[14]之 Cetuximab 適應症彙整表

機構	直腸結腸癌	頭頸部鱗狀細胞癌
EMA	<p>Erbix is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, <u>RAS wild-type</u> metastatic colorectal cancer</p> <p>(1) in first-line in combination with FOLFOX,</p> <p>(2) in combination with irinotecan-based chemotherapy,</p> <p>(3) as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan.</p>	<p>Erbix is indicated for the treatment of patients with squamous cell cancer of the head and neck</p> <p>(1) in combination with radiation therapy for locally advanced disease,</p> <p>(2) in combination with platinum-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic disease.</p>
USFDA	<p>Erbix[®] is an epidermal growth factor receptor (EGFR) antagonist indicated for treatment of:</p> <p>Colorectal Cancer→</p> <p><u>K-Ras wild-type</u>, EGFR-expressing, metastatic colorectal cancer as determined by FDA-approved tests</p> <p>(1) in combination with FOLFIRI for first-line treatment,</p> <p>(2) in combination with irinotecan in patients who are refractory to irinotecan-based chemotherapy,</p> <p>(3) as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy or who are intolerant to irinotecan.</p>	<p>Erbix[®] is an epidermal growth factor receptor (EGFR) antagonist indicated for treatment of:</p> <p>Head and Neck Cancer→</p> <p>(1) Locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in combination with radiation therapy.</p> <p>(2) Recurrent locoregional disease or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in combination with platinum-based therapy with 5-FU.</p> <p>(3) Recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck progressing after platinum-based therapy.</p>
TFDA	<p>Erbix 適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，<u>RAS 原生型(wild-type)</u>之轉移性直腸結腸癌患者</p> <p>(1) 與 FOLFIRI(Folinic acid/5-FU/Irinotecan)合併使用之第一線治療。</p> <p>(2) 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。</p>	<p>(1) Erbix 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。</p> <p>(2) Erbix 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>
健保給付規定	<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)，<u>KRAS 基因及 NRAS 基因沒有突變</u>之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。</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>目前健保給付規定，僅同意 cetuximab 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；II.Ccr < 50mL/min；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)；IV.無法耐受 platinum-based 化學治療。</p>

表八、Cetuximab 作為 mCRC 病人第一線治療用藥相關臨床試驗彙整表

分類	試驗名稱	試驗藥物
[Cetuximab+化學治療] vs. [單獨使用化學治療]	CRYSTAL	[Cetuximab+FOLFIRI] vs. FOLFIRI
	OPUS	[Cetuximab+FOLFOX ^w] vs. FOLFOX
	COIN	[Cetuximab+oxaliplatin-based 化學治療] vs. [oxaliplatin-based 化學治療]
	NORDIC V II	同上
[Cetuximab+化學治療] vs. [anti-VEGF+化學治療]	FIRE-3	[Cetuximab+FOLFIRI] vs. [Bevacizumab+FOLFIRI]
	CALGB/SWOG 80405	[Cetuximab+化學治療 [†]] vs. [Bevacizumab+化學治療 [†]]
其他	NEW EPOC	[Cetuximab+FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI] vs. [FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI]

[†]此處之化學治療包含 FOLFOX 或 FOLFIRI 兩種可能。

表九、OPUS 試驗結果(2009 年發表之文獻)

(Cetuximab+FOLFOX) vs. (FOLFOX)	ITT 族群 (n=337)	KRAS W/T (n=134)	KRAS 突變 (n=99)
ORR (%)	46% vs. 36% OR=1.52 (p=0.064)	61% vs. 37% OR=2.54 (p=0.011)	33% vs. 49% OR=0.51 (p=0.106)
PFS (median, months)	7.2 vs. 7.2 HR 0.93 (p=0.617)	7.7 vs. 7.2 HR 0.57 (p=0.016)	5.5 vs. 8.6 HR1.83 (p=0.019)

表十、OPUS 試驗更新分析結果(2011 年發表之文獻)

(Cetuximab+FOLFOX) vs. (FOLFOX)	ITT 族群 (n=337)	KRAS W/T (n=179)	KRAS/BRAF W/T (n=164)	KRAS 突變 (n=136)
ORR (%)	46% vs. 36% OR1.52(p=0.064)	57% vs. 34% OR2.55(p=0.003)	60% vs. 36% OR2.65(p=0.003)	34% vs. 53% OR0.46(p=0.029)
PFS (median, months)	7.2 vs. 7.2 HR0.93(p=0.620)	8.3 vs. 7.2 HR0.57(p=0.006)	8.3 vs. 7.2 HR0.56(p=0.008)	5.5 vs. 8.6 HR1.72(p=0.015)
OS (median, months)	18.3 vs. 18.0 HR1.02(p=0.910)	22.8 vs. 18.5 HR0.86(p=0.390)	22.8 vs. 19.5 HR0.89(p=0.560)	13.4 vs. 17.5 HR1.29(p=0.200)

^w FOLFOX 療法包含 leucovorin(fololinic acid)、5-FU(fluorouracil)、Eloxatin(oxaliplatin)等藥品合併使用。基於不同的給藥方式，又可以細分為 FOLFOX-4 與 FOLFOX-6 兩種。兩種療法的療程皆為 14 天，不同之處在於，FOLFOX-6 為持續輸注 46 個小時，而 FOLFOX-4 則分兩天輸注完成。

B. 適用病人群由 KRAS 原生型轉為 RAS 原生型 – CRYSTAL 試驗[25-27]、OPUS 試驗[23, 24, 28]、FIRE-3 試驗[29]、CALGB/SWOG80405[30, 31]試驗

Douillard 等人於 2013 年在 New England Journal of Medicine 期刊發表的文獻，首次揭露 RAS 突變狀態^x對於 anti-EGFR 藥物(panitumumab)治療轉移性直腸結腸癌結果的影響。隨後，針對 CRYSTAL 和 OPUS 試驗的回溯性分析，進一步支持了前述發現。整體而言，與評估 cetuximab 適用病人群由 KRAS 原生型轉為 RAS 原生型相關的試驗共包含 CRYSTAL、OPUS、FIRE-3、CALGB/SWOG80405 等四項。這些試驗皆由廠商支持完成。各項試驗內容彙整如表十一、表十二所示。

CRYSTAL、OPUS、FIRE-3、CALGB/SWOG80405 這四項試驗皆為隨機分派之多中心臨床試驗，分別比較[cetuximab 合併 FOLFIRI 或 FOLFOX 治療]與[FOLFIRI 或 FOLFOX 單方治療]，以及與[bevacizumab 合併 FOLFIRI 或 FOLFOX 治療]的表現差異。試驗主要納入年齡 18 歲以上，經組織學檢查確認、無法切除、身體狀態佳、初次診斷為具表皮生長因子受體表現型之轉移性直腸結腸癌患者，後來，隨著新的研究結果發表，某些試驗僅納入 KRAS 原生型之病人；試驗主要排除先前曾接受過 anti-EGFR 標靶治療或化學治療者。主要療效指標包括無惡化存活期(PFS)、整體存活期(OS)、整體反應率(ORR)、客觀反應率(objective response rate)等。

整體而言，療效部分各項分析結果大致呈現出，RAS 原生型病人的表現較 KRAS 原生型病人為佳的趨勢(具統計顯著)。安全性部分，從可以獲得的資料中我們瞭解到，KRAS 原生型病人與 RAS 原生型病人的不良事件表現相近。

^x 此處指除了傳統常見的 KRAS exon2 突變之外，亦分析 KRAS exons 3 & 4 以及 NRAS exons 2、3、4 的突變狀態。

表十一、CRYSTAL、OPUS、FIRE-3、CALGB/SWOG80405^y等四項試驗之基礎資料

試驗名稱	試驗設計	試驗藥物	納入/排除標準	主要療效指標
CRYSTAL	公開標籤、隨機分派、多中心之第三期臨床試驗。	[cetuximab+FOLFIRI] vs. FOLFIRI 單獨治療	試驗主要納入年齡 18 歲以上，經組織學檢查確認、無法切除、身體狀態佳(ECOG ≤ 2)、初次診斷為具表皮生長因子受體表現型之轉移性直腸結腸癌患者；試驗主要排除先前曾接受過 anti-EGFR 標靶治療或化學治療(irinotecan-based)者。	主要療效指標為無惡化存活期(PFS)。
OPUS	公開標籤、隨機分派、多中心之第二期臨床試驗。	[cetuximab+FOLFOX-4] vs. FOLFOX-4 單獨治療	同上。	主要療效指標為整體反應率(ORR)。
FIRE-3	公開標籤、隨機分派、多中心之第三期臨床試驗。	[Cetuximab+FOLFIRI] vs. [Bevacizumab+FOLFIRI]	試驗主要納入年齡 18~75 歲，經組織學檢查確認、ECOG ≤ 2、預期生命大於三個月、KRAS exon2 原生型之第四期直腸結腸癌患者；試驗主要排除先前曾接受過 anti-EGFR、bevacizumab 或化學治療者。	主要療效指標為客觀反應率(objective response rate)。
CALGB/SWOG 80405	隨機分派、多中心之第三期臨床試驗。	[Cetuximab+FOLFOX or FORFIRI] vs. [Bevacizumab+ FOLFOX or FORFIRI]	試驗納入未曾接受過治療、ECOG ≤ 1、KRAS exon12&13 原生型之轉移性直腸結腸癌患者；試驗主要排除先前曾接受過 anti-EGFR、bevacizumab 或化學治療者。	主要療效指標為整體存活期(OS)。

^y CALGB/SWOG 80405 試驗始於 2004 年，歷經十年時間，因應新的研究發現陸續變更部分計畫書內容。此處所顯示者為最近一次的試驗內容，於 2014 年在 ASCO 年會發表者[32, 33]。

表十二、CRYSTAL、OPUS、FIRE-3 CALGB/SWOG80405 等四項試驗之試驗結果(療效部分)

	KRAS-WT			RAS-WT		
	PFS (medium, month)	OS (medium, month)	ORR [†] (%)	PFS (medium, month)	OS (medium, month)	ORR [†] (%)
CRYSTAL (ITT n=1198, KRAS W/T n=666, RAS W/T n=367)						
Cet+FOLFIRI vs. FOLFIRI	9.9 vs. 8.4 HR0.696 (p=0.001)	23.5 vs. 20.0 HR0.796 (p=0.009)	57.3 vs. 39.7 OR2.07 (p<0.001)	11.4 vs. 8.4 HR0.56 (p<0.001)	28.4 vs. 20.2 HR0.69 (p=0.002)	66.3 vs. 38.6 -
OPUS (ITT n=337, KRAS W/T n=179, RAS W/T n=82)						
Cet+FOLFOX vs. FOLFOX	8.3 vs. 7.2 HR0.57 (p=0.006)	22.8 vs. 18.5 HR0.86 (p=0.39)	57.3 vs. 34.0 OR2.55 (p=0.003)	12.0 vs. 5.8 HR0.53 (p=0.062)	19.8 vs. 17.8 HR0.94 (p=0.80)	57.9 vs. 28.6 OR3.33 (p=0.008)
FIRE-3 (ITT n=592, RAS W/T n=407)						
Cet+FOLFIRI vs. Bev+FOLFIRI	10.0 vs. 10.3 HR1.06 (p=0.55)	28.7 vs. 25.0 HR0.77 (p=0.017)	-	10.4 vs. 10.2 HR0.93 (p=0.54)	33.1 vs. 25.6 HR0.70 (p=0.011)	-
CALGB/SWOG80405 (ITT [KRAS exon 12/13 W/T] n=1137, RAS W/T n=670)						
Cet+FOLFIRI/FOLFOX vs. Bev+FOLFIRI/FOLFOX	10.4 vs. 10.8 HR1.04 (p=0.55)	29.9 vs. 29.0 HR0.925 (p=0.34)	65.6 vs. 57.2 P=0.02	11.4 vs. 11.3 HR1.10 (p=0.31)	32.0 vs. 31.2 HR0.90 (p=0.40)	68.8 vs. 56.0 P<0.01

†除 FIRE-3 試驗外，其餘試驗之 ORR 係指整體反應率(overall response rate)。

(2) 復發及/或轉移性頭頸癌[34]

在歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局網頁，分別鍵入關鍵字“cetuximab”，我們瞭解到，此項藥物在歐美地區獲得的頭頸癌上市許可適應證內容[21, 22]不盡相同，如表七所示。基於我國所核准的適應症與歐洲藥物管理局者相同，以下將重點摘要其審查報告[34]以供參考。

廠商於送審資料中共提出一項樞紐試驗(EXTREME trial)以及兩項支持試驗，用以證明 cetuximab 合併含 platinum 類化學藥物作為第一線治療用藥，在復發和/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人的療效和安全性表現。

A. 試驗設計

本試驗為一公開標籤、隨機分派(1:1)、多中心(80 個歐洲臨床試驗中心)之第三期臨床試驗。比較[cetuximab + cisplatin 或 carboplatin + 5-FU]與[carboplatin + 5-FU]作為第一線治療用藥，用於復發和/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人的療效和安全性表現。

所有受試者的治療持續至疾病惡化或無法接受藥物毒性為止。若受試者無法接受 cisplatin 的藥物毒性，可以轉而接受 carboplatin 治療。化學治療最多給予六個周期，如果[cetuximab+化學治療]組受試者此時疾病未惡化，可以繼續接受 cetuximab 單獨療法。

B. 受試者納入/排除條件

納入條件(摘要)

- (a) 經組織學檢驗確診為頭頸部鱗狀細胞癌者；
- (b) 復發(局部)和/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病患且不適合接受局部治療者；
- (c) 至少有一處病灶可經 CT 或 MRI 進行二度空間測量(bi-dimensional lesion)；
- (d) 進入試驗時，身體狀況評估 KPS 分數大於等於 70 分者；

排除條件(摘要)

先前接受過全身性化療者(除非在進入試驗前六個月已完成治療，且該治療屬局部晚期病灶治療的一部分)；

C. 療效指標

主要療效指標

整體存活期(overall survival)

次要療效指標

無惡化存活期(progression free survival, PFS)、腫瘤反應率(response rate, RR)等。

D. 試驗結果

共有 442 位受試者被隨機分派至兩組([cetuximab+化學治療]組 222 人,[化學治療]組 220 人), 男性占九成, 年齡中位數為 56 歲(年齡小於 65 歲者超過八成)。自初次診斷至復發和/或轉移的平均時間為 25 個月。主要病灶位置包含口咽(約 35%)、下咽(約 15%)、喉(約 25%)、口腔(20%)等處, 病灶屬復發未轉移者占 53%, 病灶組織分化良好者約占六成。受試者身體狀況良好者(KPS \geq 80)近九成。九成受試者進入試驗前接受過其他治療(包括放射線療法、放化療、手術、化學治療等), 其中, 約有 65% 受試者腫瘤達到完全反應^z。

療效部分

針對意圖治療族群進行的各項分析結果, 如表十三~表十五所示。整體而言, 樞紐試驗結果顯示, 與「化學治療」組相比, [cetuximab+化學治療]組在整體存活期、無惡化存活期、整體反應率等指標表現較佳。另一方面, 與轉移性直腸結腸癌患者有一定比例出現 KRAS 突變情況相異, 此類情況在頭頸癌病人很少見。

表十三、EXTREME 試驗之整體存活時間(overall survival)分析

	人數 (%)	
	[Cetuximab+化學治療]組 (N=222)	[化學治療]組 (N=220)
死亡人數(%)	167 (75.2)	176 (80.0)
整體存活期 (月, 中位數, 95%信賴區間)	10.0 (8.6,11.2)	7.4 (6.4, 8.3)
危險比(Hazard ratio) [95%信賴區間]	0.797 (0.644,0.986)	
Log rank p value	0.036	

^z 將近有三成受試者先前的治療結果無法獲得。

表十四、EXTREME 試驗之無惡化存活期(PFS)

	人數 (%)	
	[Cetuximab+化學治療]組 (N=222)	[化學治療]組 (N=220)
疾病惡化和死亡人數(%)	168 (75.7)	173 (78.6)
無惡化存活期 (月, 中位數, 95%信賴區間)	5.6 (5.0, 6.0)	3.3 (2.9, 4.3)
危險比(Hazard ratio) [95%信賴區間]	0.538 (0.431, 0.672)	
Log rank p value	<0.0001	

表十五、EXTREME 試驗之最佳整體反應(best overall confirmed response)分析

	人數(%)	
	[Cetuximab+化學治療]組	[化學治療]組
起始接受 cisplatin 治療	N=149	N=135
最佳整體反應率 (%, 95%信賴區間)	38.9 (31.1, 47.2)	23.0 (16.2, 31.0)
p value 勝算比(odds ratio) [95%信賴區間]	0.0035 2.181(1.289, 3.691)	
疾病控制比例 (%, 95%信賴區間)	81.9 (74.7, 87.7)	63.0 (54.2, 71.1)
p value 勝算比(odds ratio) [95%信賴區間]	0.0004 2.631(1.521, 4.551)	
起始接受 carboplatin 治療	N=69	N=80
最佳整體反應率 (%, 95%信賴區間)	30.4 (19.9, 42.7)	15.0 (8.0, 24.7)
p value 勝算比(odds ratio) [95%信賴區間]	0.0267 2.452(1.102, 5.458)	
疾病控制比例 (%, 95%信賴區間)	84.1 (73.3, 91.8)	58.8 (47.2, 69.6)
p value 勝算比(odds ratio) [95%信賴區間]	0.0007 3.879(1.735, 8.675)	

安全性部分

在接受隨機分派的 442 位受試者中，[Cetuximab+化學治療]組有 219 人、[化學治療]組有 215 人的數據納入分析。[Cetuximab+化學治療]組受試者接受 cetuximab 治療的次數(中位數)為 17 次，並有 100 人在六個周期的化學治療結束後繼續接受 cetuximab 單獨治療(其中，接受 cetuximab 注射的次數[中位數]為 10 次，四分位距[interquartile range]為 6~23 次)，範圍為 1~71 次)。

整體而言，EXTREME 試驗顯示，「cetuximab 合併含 platinum 類化學療法」用於頭頸癌的安全性表現一如預期，主要不良事件包括痤瘡狀紅疹(acne-like rash)、腹瀉、電解質紊亂(electrolyte disturbances)等，而嚴重不良事件兩組表現相近([Cetuximab+化學治療]組 50.2% vs. [化學治療]組 47.4%)。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

搜尋條件	適應症	
	轉移性直腸結腸癌之第一線治療 (mCRC)	復發及/或轉移性頭頸癌 (R/M SCCHN)
Population	<u>納入條件</u> ： RAS 原生型之 mCRC 病人。 <u>排除條件</u> ： KRAS 原生型之 mCRC 病人。	<u>納入條件</u> ： 接受 cetuximab 與含鉑類化學療法合併使用之 R/M SCCHN 患者。 <u>排除條件</u> ： 接受 cetuximab 與放射線療法合併使用之 R/M SCCHN 患者。
Intervention	cetuximab	cetuximab
Comparator	未設定	未設定
Outcome	未設定	未設定
Study design	系統性文獻回顧與統合分析類	系統性文獻回顧與統合分析類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，分別於 2016 年 3 月 7 日和 2016 年 4 月 14 日，以(cetuximab、RAS)與(cetuximab、squamous cell carcinoma of head and neck) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

轉移性直腸結腸癌之第一線治療

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”後，共得到 829 筆資料，其中，包含兩篇 Cochrane Reviews、26 篇其他回顧類文獻(other reviews)以及 28 篇科技評估報告(technology assessments)。如果進一步將關鍵字修改為“cetuximab RAS”後，則可以得到 154 筆資料，包括五篇[35-39]其他回顧類文獻以及三篇[40-42]科技評估報告。這八筆資料經過逐筆標題與摘要閱讀後，僅有一筆[41]資料與本案主題「cetuximab 用於 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌治療」相符，惟其所探究者為 RAS 檢測本身之效益，與本案研究方向不一致，故而予以排除。

復發及/或轉移性頭頸癌

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”後，共得到 834 筆資料，其中，包含兩篇 Cochrane Reviews、26 篇其他回顧類文獻以及 28 篇科技評估報告。如果進一步將關鍵字修改為“cetuximab squamous cell carcinoma of head and neck”後，可以得到 161 筆資料，其中，包括三篇[43-45]其他回顧類文獻以及四篇[46-49]科技評估報告。這七筆資料經過標題與摘要閱讀後，共納入兩篇[44, 45]其他回顧類文獻，所排除之文獻包括 NICE 與 ERG 的評估報告以及研究主題不符者。

總結在 Cochrane Library 的文獻搜尋結果，共納入研究主題屬頭頸癌的兩篇文獻進一步彙整。

B. PubMed

轉移性直腸結腸癌之第一線治療

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“cetuximab RAS”，共得到 802 筆資料，其中，732 筆資料的研究對象為人類。如果將搜尋範圍限縮至系統性文獻回顧或統合分析類研究，可以獲得 44 筆資料。當我們進一步將文獻發表時間設定為 2013~2016 年，則可以得到 24 筆資料。這 24 筆資料經

過逐筆標題與摘要閱讀，共有三篇[50-52]文獻與本案相關被納入彙整。

復發及/或轉移性頭頸癌

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”，共得到 5,063 筆資料。如果修改關鍵字為“cetuximab squamous cell carcinoma of head and neck”，可以得到 742 筆資料，其中，包括系統性文獻回顧與統合分析類文獻 36 篇。這 36 筆資料經過逐筆標題與摘要閱讀，共有五筆[43-45, 53, 54]資料主題與本案相符，惟其中三篇[43-45]與 Cochrane Library 搜尋結果重複，故而予以排除。

總結在 PubMed 的文獻搜尋結果，共納入五篇文獻進一步彙整。其中，研究主題屬直腸結腸癌者有三篇，屬頭頸癌者有兩篇。

C. Embase

轉移性直腸結腸癌之第一線治療

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”，共得到 20,494 筆資料。如果將關鍵字更改為“cetuximab RAS”，可以獲得 2,940 筆資料。當我們進一步設定搜尋範圍至研究對象為人類、發表時間在 2013~2016 年間、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，則搜尋到 49 筆資料。這 49 筆資料經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有八筆[50-52, 55-59]資料與本案主題相關。其中，三筆[50-52]資料與 PubMed 搜尋結果重複予以排除，剩下五筆資料中，雖然有三筆[55, 56, 58]屬研討會海報，但皆為 cetuximab 之相對療效研究，可參考性高，故而，此處亦納入彙整。

復發及/或轉移性頭頸癌

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字“cetuximab”，共得到 20,779 筆資料。如果將關鍵字更改為“cetuximab squamous cell carcinoma of head and neck”，可以獲得 2,359 筆資料。當我們進一步設定搜尋範圍至研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，則搜尋到 57 筆資料。這 57 筆資料經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有八筆[43-45, 54, 60-63]資料之研究主題與本案相符，惟其中有四筆[43-45, 54]與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複予以排除。

總結在 Embase 的文獻搜尋結果，共納入九篇文獻進一步彙整。其中，研究主題屬直腸結腸癌者共有五篇，屬頭頸癌者共有四篇。

D. 電子資料庫搜尋總結

針對本案探討之兩項主題，即 cetuximab 用於「RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌」與「復發及/或轉移性頭頸癌」，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，根據預先設定之 PICOS 進行文獻搜尋並彙整結果如下。值得注意之處是，由於時間限制，我們僅能將所有符合本案研究主題之文獻納入彙整，無法逐一進行品質評估同時篩選，基於各篇系統性文獻回顧/統合分析所設定之 PICOS 不盡相同，解讀以下結論時應謹慎。

首先，針對 cetuximab 用於「RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療」此項主題，經鍵入關鍵字“cetuximab RAS”，並設定研究對象為人類、發表時間在 2013~2016 年間、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 78 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入八篇文獻進一步彙整。這八篇文獻包括六篇探討療效與兩篇探討安全性的研究。在六篇探討療效的文章中，有三篇為研討會海報並無全文可供參考，但因屬新近發表之相對療效分析，故於此處仍納入彙整，惟解讀時應謹慎。

八篇研究之重點內容請參閱附錄表三。總結來說，我們得到以下結論：

(a) 療效部分

- 具 RAS 突變之 mCRC 病人，較不可能在 anti-EGFR 藥物治療中獲得顯著療效。
- 納入分析各試驗間存在異質性，應謹慎解讀統合分析結果。整體來說，三項統合分析皆顯示方向一致的結果，即化學療法合併 anti-EGFR 藥物(cetuximab 或 panitumumab)或 anti-VEGF 藥物(bevacizumab)皆為 mCRC 第一線之有效方案，但是，以 anti-EGFR 藥物表現較佳。
- 使用 anti-EGFR 藥物合併化學藥物(FOLFIRI & FOLFOX)作為第一線 RAS 原生型 mCRC 治療組合，是一項有效的選擇。但是，如何運用分子生物技術，準確地篩選出對此種藥物組合最有利的次族群(即確認病人 RAS 突變狀態)，對於臨床治療策略制定至關重要。

(b) 安全性部分

根據兩項統合 18 項隨機分派試驗的結果，首先我們瞭解到，針對直腸結腸癌病人，標準治療方案合併 cetuximab 或 panitumumab 的處置，將會增加腹瀉與口腔黏膜炎的風險，此一情形亦在 KRAS 原生型之次族群中展現。其次，單獨針對 cetuximab 的研究顯示，

使用 cetuximab 與些微增加之嚴重血液學毒性事件^{aa}發生風險相關 (具統計顯著結果)。

其次，針對 cetuximab 用於「復發及/或轉移性頭頸癌治療」此項主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，經鍵入關鍵字“cetuximab squamous cell carcinoma of head and neck”，並設定研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 100 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入八篇文獻進一步彙整。這八篇文獻包括五篇探討療效與三篇探討安全性的研究。

八篇研究之重點內容請參閱附錄表四。總結來說，我們得到以下結論：

(a) 療效部分

幾項針對 anti-EGFR 類藥物以及單獨針對 cetuximab 的系統性文獻回顧結果，皆顯示 cetuximab 對於復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌的治療成效。另外，分析結果也呈現，anti-EGFR 之單株抗體類藥物(cetuximab、nimotuzumab、zalutumumab)可以有效治療局部晚期和復發/轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，相對地，TKIs 類藥物(lapatinib、gefitinib)則未獲得類似結論。

(b) 安全性部分

兩項系統性文獻回顧結果皆顯示，接受 cetuximab 治療，有較多比例發展出嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的風險^{bb}。

另外，一篇發表於 2015 年的統合分析結果則認為，由 cetuximab 治療產生之紅疹，與顯著改善之無惡化存活期(PFS)、整體存活期(OS)、整體反應率(ORR)高度相關，可能可以做為接受 cetuximab 治療之晚期腫瘤病人的一項預後指標。

(六)建議者提供之資料

廠商共提出兩項健保給付條文修訂內容並以兩份送審資料呈現相關數據。

1. Cetuximab 用於 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療

^{aa} 指白血球減少症(leucopenia)/嗜中性白血球減少症(neutropenia)及貧血。

^{bb} 與控制組相比，接受 cetuximab 治療受試者顯著增加發展出嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的風險(RR 21.8，95%CI 6.9~68.8，p<0.001)。

廠商依照 cetuximab 與 FOLFIRI 合併使用或者與 FOLFOX 合併使用之不同情境，共引用六篇發表於 2009~2015 年間的文獻作為實證資料依據。這六篇資料包含 cetuximab 用於 EGFR expressing mCRC 之樞紐試驗^{cc}(Crystal study)、Crystal 試驗之重新分析資料^{dd}、比較 cetuximab 併用 FOLFOX-4 與單獨使用 FOLFOX-4 表現差異的研究^{ee}、OPUS 試驗數據更新資料^{ff}、OPUS 試驗樣本重新進行 RAS 突變狀態檢測結果等。

整體而言，送審資料內容大致清楚。惟實證資料之選用邏輯並未呈現，故而，對於納入實證資料之完整性無法由送審資料中清楚瞭解。

2. Cetuximab 用於復發及/或轉移性頭頸癌

針對此項適應症，廠商共提出六篇文獻作為實證資料依據，包含與樞紐試驗相關的三篇研究、兩篇針對亞洲病人進行的研究^{gg}以及一篇回溯性研究。

整體而言，送審資料內容大致清楚。惟實證資料之選用邏輯並未呈現，故而，對於納入實證資料之完整性無法由送審資料中清楚瞭解。

五、療效評估結論

1. 療效參考品

(1) Cetuximab 用於 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療

綜合考量國際臨床指引建議、我國健保給付規定、cetuximab 之 ATC 碼、臨床常用藥品等因素，在做為「RAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療」此項適應症，建議以 panitumumab 或 bevacizumab(無前後優先順序)作為 cetuximab 之療效參考品。

(2) Cetuximab 用於復發及/或轉移性頭頸癌

綜合考量國際臨床指引建議、我國健保給付規定、cetuximab 之 ATC 碼、臨床常用藥品等因素，在做為「復發及/或轉移性頭頸癌」此項適應症，

^{cc} 該試驗比較 cetuximab 合併 FOLFIRI 與 FOLFIRI 單獨治療的表現差異。

^{dd} 更新之資料包含增加追蹤時間(follow up time)、增加評估 KRAS 突變狀態之病人數。

^{ee} 納入 EGFR expressing mCRC 病人，並將其中部分可以檢測 KRAS 突變狀態之病人數據(233/337)，作為 ITT 之代表。

^{ff} 包含先前發表之試驗結果尚未呈現的整體存活數據(OS)，以及先前試驗僅包含 69% 意圖治療族群(ITT)之 KRAS 突變資料，此次分析數據則涵蓋 93% 之意圖治療族群。

^{gg} 這兩篇研究皆為公開標籤、單組別、多中心之臨床試驗，納入的受試者分別為日本以及中國病人。第二項試驗尚包含少數韓國病人。

建議以「化學治療」做為療效參考品。

2. 相對療效與相對安全性

(1) Cetuximab 用於 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療

A. 與 FOLFOX 合併使用做為轉移性直腸結腸癌第一線治療用藥

2009 年發表的 OPUS 試驗為一公開標籤、隨機分派、多中心之第二期臨床試驗。目的是呈現[cetuximab 合併 FOLFOX-4 治療]與[FOLFOX-4 單獨治療]，作為轉移性直腸結腸癌第一線療法的表現差異。試驗主要納入年齡 18 歲以上，經組織學檢查確認、無法切除、身體狀態佳(ECOG \leq 2)、初次診斷為具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)之轉移性直腸結腸癌患者；試驗主要排除懷孕、先前曾接受過 EGFR 標靶治療或化學治療者。受試者以 1:1 比例分派至兩組，治療持續至疾病進展或無法耐受藥物毒性為止。主要療效指標為整體反應率(ORR)。回溯性的次族群分析將探究 KRAS 突變情況與無惡化存活期(PFS)和反應率(response rate)的關聯性。意圖治療族群(ITT)共包含來自 79 個臨床試驗中心的 337 位受試者。其中，共獲得 233 位(69%)受試者的 KRAS 突變狀態數據。試驗結果如表九所示。總結來說，分析結果顯示，針對 KRAS 原生型受試者，與接受[FOLFOX 單獨治療]相比，接受[cetuximab 合併 FOLFOX]作為轉移性直腸結腸癌第一線治療可以改善整體反應率，並降低疾病進展風險。

2011 年更新的 OPUS 試驗數據，分析的受試者 KRAS 突變狀態樣本量由原始的 233 份(69%)增加至 315 份(93%)，另外，BRAF 突變狀態樣本亦獲得 309 份。ITT 族群與 KRAS 族群於試驗中，暴露於 cetuximab 的比例相近(約 85%)。更新的分析結果再度確認，[cetuximab 合併 FOLFOX]作為 KRAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療的療效，同時，也確認評估病人 KRAS 突變狀態是一項有效預測治療反應的生物標記。另一方面，基於試驗數據中僅偵測到小部分受試者有 BRAF 突變，因此，無法具體得出評估 BRAF 突變狀態為一項有效預測治療反應生物標記的結論。相關療效數據如表十所示。

B. 適用病人群由 KRAS 原生型轉為 RAS 原生型

CRYSTAL、OPUS、FIRE-3、CALGB/SWOG80405 這四項試驗皆為隨機分派之多中心臨床試驗，分別比較[cetuximab 合併 FOLFIRI 或 FOLFOX 治療]與[FOLFIRI 或 FOLFOX 單方治療]，以及與[bevacizumab 合併 FOLFIRI 或 FOLFOX 治療]的表現差異。試驗主要納入年齡 18 歲以上，經組織學檢查確認、無法切除、身體狀態佳、初次診斷為具表皮生長因子受體表現型之轉移性直腸結腸癌患者，後來，隨著新的研究結果發表，某些試驗僅納入 KRAS

原生型之病人；試驗主要排除先前曾接受過 anti-EGFR 標靶治療或化學治療者。主要療效指標包括無惡化存活期(PFS)、整體存活期(OS)、整體反應率(ORR)、客觀反應率(objective response rate)等。這些試驗皆由廠商支持完成。各項試驗內容彙整於表十一、表十二。

試驗結果整體而言，療效部分各項分析大致呈現出，RAS 原生型病人的表現較 KRAS 原生型病人為佳(具統計顯著)。安全性部分，從可以獲得的資料中我們瞭解到，KRAS 原生型病人與 RAS 原生型病人的不良事件表現相近。

(2) Cetuximab 用於復發及/或轉移性頭頸癌

樞紐試驗(EXTREME trial)為一公開標籤、隨機分派(1:1)、多中心(80 個歐洲臨床試驗中心)之第三期臨床試驗。比較[cetuximab + cisplatin 或 carboplatin + 5-FU]與[carboplatin + 5-FU]作為第一線治療用藥，用於復發和/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人的療效和安全性表現。

試驗主要納入經組織學檢驗確診復發(局部)和/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病患且不適合接受局部治療者，受試者進入試驗時，身體狀況評估 KPS 分數需大於等於 70 分；試驗主要排除先前接受過全身性化療者(除非在進入試驗前六個月已完成治療，且該治療屬局部晚期病灶治療的一部分)。

所有受試者的治療持續至疾病惡化或無法接受藥物毒性為止。若受試者無法接受 cisplatin 的藥物毒性，可以轉而接受 carboplatin 治療。化學治療最多給予六個周期，如果[cetuximab+化學治療]組受試者此時疾病未惡化，可以繼續接受 cetuximab 之單獨治療。

主要療效指標為整體存活期(OS)，次要療效指標包括無惡化存活期(PFS)、腫瘤反應率(RR)等。

共有 442 位受試者被隨機分派至兩組([cetuximab+化學治療]組 222 人，[化學治療]組 220 人)，男性占九成，年齡中位數為 56 歲(年齡小於 65 歲者超過八成)。自初次診斷至復發和/或轉移的平均時間為 25 個月。主要病灶位置包含口咽(約 35%)、下咽(約 15%)、喉(約 25%)、口腔(20%)等處，病灶屬復發未轉移者占 53%，病灶組織分化良好者約占六成。受試者身體狀況良好者(KPS ≥ 80)近九成。九成受試者進入試驗前接受過其他治療(包括放射線療法、放化療、手術、化學治療等)，其中，約有 65%受試者腫瘤達到完全反應^{hh}。

試驗結果在療效部分，針對意圖治療族群進行的各項分析結果，如表十

^{hh} 將近有三成受試者先前的治療結果無法獲得。

三~表十五所示。整體而言，與「化學治療」組相比，[cetuximab+化學治療]組在整體存活期、無惡化存活期、整體反應率等指標表現較佳。另一方面，與轉移性直腸結腸癌患者有一定比例腫瘤出現 KRAS 突變情況相異，此類情況在頭頸癌病人很少見。

試驗結果在安全性部分，接受隨機分派的 442 位受試者中，[cetuximab+化學治療]組有 219 人、[化學治療]組有 215 人的數據納入分析。[cetuximab+化學治療]組受試者接受 cetuximab 治療的次數(中位數)為 17 次，並有 100 人在六個周期的化學治療結束後繼續接受 cetuximab 單獨治療ⁱⁱ。整體而言，「cetuximab 合併含 platinum 類化學療法」用於頭頸癌的安全性表現一如預期，主要不良事件包括痤瘡狀紅疹(acne-like rash)、腹瀉、電解質紊亂(electrolyte disturbances)等，而嚴重不良事件兩組表現相近([cetuximab+化學治療]組 50.2% vs. [化學治療]組 47.4%)。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議^{jj}

醫療科技評估組織	適應症			
	轉移性直腸結腸癌之第一線治療		復發及/或轉移性頭頸癌	
	公告時間	決議內容	公告時間	決議內容
加拿大 CADTH	2014	拒絕收載	無	無相關報告
		與 FOLFIRI 併用，作為 KRAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療。		
澳洲 PBAC	2014	建議給付	無	無相關報告
		與第一線化學治療藥物併用，做為 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療。		
英國 NICE	2009	建議給付 ^{kk}	2015	不建議給付

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

ⁱⁱ 其中，接受 cetuximab 注射的次數[中位數]為 10 次，四分位距[interquartile range]為 6~23 次，範圍為 1~71 次。

^{jj} 此處所彙整之資料，係指 CADTH、PBAC 與 NICE 所評估之適應症，與本案所探討之兩項適應症的主要內容「轉移性直腸結腸癌之第一線治療」以及「復發及/或轉移性頭頸癌」相同者。

^{kk} 此項評估結果係針對 KRAS 原生型之病人，與本報告之研究主題不盡相同。而針對 cetuximab 與 panitumumab 作為直腸結腸癌第一線用藥之最新評估，第二次評估會議已於 2016 年 1 月 6 日結束，惟未做出任何決議，主要原因係委員認為需要進一步的實證資料才能作出具臨床意義的建議。原始計畫 2016 年 4 月份公告評估決議[2]。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

針對本案探討之兩項主題，即 cetuximab 用於「RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌」與「復發及/或轉移性頭頸癌」，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，根據預先設定之 PICOS 進行文獻搜尋與彙整。值得注意之處是，在有限時間裡，我們僅能將所有符合本案研究主題之文獻納入彙整，無法逐一進行品質評估同時篩選，基於各篇系統性文獻回顧/統合分析所設定之 PICOS 不盡相同，解讀以下結論時應謹慎。

(1) Cetuximab 用於 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療

首先，針對 cetuximab 用於「RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌第一線治療」此項主題，經鍵入關鍵字“cetuximab RAS”，並設定研究對象為人類、發表時間在 2013~2016 年間、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 78 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入八篇文獻進一步彙整。這八篇文獻包括六篇探討療效與兩篇探討安全性的研究。在六篇探討療效的文章中，有三篇為研討會海報並無全文可供參考，但因屬新近發表之相對療效分析，故此處仍納入彙整，惟解讀時應謹慎。六篇研究之重點內容請參閱附錄表三。總結來說，我們得到以下結論：

(a) 療效部分：

- 具 RAS 突變之 mCRC 病人，較不可能在 anti-EGFR 藥物治療中獲得顯著療效。
- 納入分析各試驗間存在異質性，應謹慎解讀統合分析結果。整體來說，三項統合分析皆顯示方向一致的結果，即化學療法合併 anti-EGFR 藥物(cetuximab 或 panitumumab)或 anti-VEGF 藥物(bevacizumab)皆為 mCRC 第一線有療效之治療選項，但是，以 anti-EGFR 藥物表現較佳。
- 使用 anti-EGFR 藥物合併化學藥物(FOLFIRI & FOLFOX)作為第一線 RAS 原生型 mCRC 治療組合，是一項有效的選擇。但是，如何運用分子生物技術，準確地篩選出對此種藥物組合最有利的次族群(即確認病人 RAS 突變狀態)，對於臨床治療策略制定至關重要。

(b) 安全性部分：

根據兩項統合 18 項隨機分派試驗的結果，首先我們瞭解到，針對直腸結腸癌病人，標準治療方案合併 cetuximab 或 panitumumab 的處置，將會增加腹瀉與口腔黏膜炎的風險，此一情形亦在 KRAS 原生

型之次族群中展現。其次，單獨針對 cetuximab 的研究顯示，使用 cetuximab 與些微增加之嚴重血液學毒性事件^{ll}發生風險相關(具統計顯著結果)。

(2) Cetuximab 用於復發及/或轉移性頭頸癌

針對 cetuximab 用於「復發及/或轉移性頭頸癌治療」此項主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，經鍵入關鍵字“cetuximab squamous cell carcinoma of head and neck”，並設定研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧或統合分析類文獻，共獲得 100 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入八篇文獻進一步彙整。這八篇文獻包括五篇探討療效與三篇探討安全性的研究。八篇研究之重點內容請參閱附錄表四。總結來說，我們得到以下結論：

(a) 療效部分

幾項針對 anti-EGFR 類藥物以及單獨針對 cetuximab 的系統性文獻回顧結果，皆顯示 cetuximab 對於復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌的治療成效。另外，分析結果也呈現，anti-EGFR 之單株抗體類藥物(cetuximab、nimotuzumab、zalutumumab)可以有效治療局部晚期和復發/轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，相對地，TKIs 類藥物(lapatinib、gefitinib)則未獲得類似結論。

(b) 安全性部分

兩項系統性文獻回顧結果皆顯示，接受 cetuximab 治療，有較多比例發展出嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的風險^{mmm}。

另外，一篇發表於 2015 年的統合分析結果則認為，由 cetuximab 治療產生之紅疹，與顯著改善之無惡化存活期(PFS)、整體存活期(OS)、整體反應率(ORR)高度相關，可能可以做為接受 cetuximab 治療之晚期腫瘤病人的一項預後指標。

^{ll} 指白血球減少症(leucopenia)/嗜中性白血球減少症(neutropenia)及貧血。

^{mmm} 與控制組相比，接受 cetuximab 治療受試者顯著增加發展出嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的風險(RR 21.8，95%CI 6.9~68.8，p<0.001)。

六、成本效益評估

轉移性直腸結腸癌

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2016 年 4 月 11 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2009 年 8 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2015 年 1 月公告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2013 年公佈 pCODR 專家審查會議 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 對 cetuximab 初始的建議報告並於 2014 年 1 月公佈最終建議報告[15]。兩次的建議報告結論相同。由於相較 bevacizumab/FOLFIRI 的合併療法，cetuximab/FOLFIRI 的合併療法所產生的臨床淨效益 (net clinical benefit) 具不確定性且相較於 bevacizumab/FOLFIRI 或 bevacizumab/FOLFOX 的合併療法，cetuximab/FOLFIRI 不符合成本效益，因此報告中不建議給付 cetuximab 作為 KRAS 原生型無法切除之轉移性直腸結腸癌 (mCRC) 的第一線藥物。由於和建議者申請的作為 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌之治療藥物不相符合，故未針對 pERC 的建議報告內容詳述。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 自 2005 年起至 2014 年，就本品共進行過七次評估，其中於 2010 年七月，PBAC 已核准本品 (單一治療或合併化學治療) 用於化療治療失敗的 KRAS 原生型轉移性直腸結腸癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) [16]。PBAC 認為在有風險分攤計畫及補助上限的情況下，評估結果是符合成本效益而建議收載，但因在 PBAC 申請的為第二線治療不屬於此次建議擴增給付範圍，故不在此多加贅述。

2014 年 11 月公佈的報告是針對 cetuximab 合併化學治療作為 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌 (mCRC) 的第一線治療進行評估[17]。在 2014 年 11 月公佈的評估決議中，基於本品與 bevacizumab 相比之最低成本基礎下，建議收載 cetuximab 作為 RAS 原生型基因的轉移性直腸結腸癌病人第一線治療；並針對起始療程與後續療程分別訂定給付規定 (如前述)。

廠商基於 cetuximab/FOLFIRI 相較於 bevacizumab/FOLFIRI 作為 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌病人第一線治療的不劣性主張再次提交最低成本分析 (cost-minimisation analysis)；對照組以 bevacizumab/FOLFIRI 為第一線治療，治療至疾病惡化則改為以本品作第二線治療；而第一線治療為本品合併 FOLFIRI 治療組則沒有將第二線治療納入考慮。PBAC 以經濟評估次委員會 (Economic Sub-Committee, 以下簡稱 ESC) 基於 FIRE-3 試驗的數據所得 8,356 mg cetuximab 和 4,229 mg bevacizumab 為等療效劑量。ESC 提到廠商重新提交的分析中，第一線以 bevacizumab 治療的組別，費用中包含 cetuximab 作為第二線使用的費用，但在 cetuximab 作為第一線治療藥物組並未考慮第二線藥物的費用；廠商的平均劑量強度和速效劑量有低估的可能。ESC 認為廠商應以 FIRE-3 試驗中的平均治療週數和接受第二線 cetuximab 治療的人數比例做估算。廠商重新提交的分析結果顯示 cetuximab 作為第一線治療對 PBS 和政府是淨成本減少 (net cost-saving)，但 ESC 依 FIRE-3 試驗的平均治療時間和調整速效劑量強度至 400 mg/m² 修正後，分析結果顯示將會增加政府的支出。由於輸注的費用可能會低估、接受第二線 cetuximab 治療的人數比例和第二線 cetuximab 治療的時間有高估和並未考慮沒有接受第一線 bevacixumab 治療的病人接受單獨使用化療的情境，因此調整過後的數據仍可能低估政府的支出。PBAC 也認為廠商的成本最小化分析不應包含以第二線 cetuximab 的費用、輸注的費用低估、高估接受第二線 cetuximab 治療的比例和使用第二線 cetuximab 的時間。ESC 評估政府的支出有低估的可能但 PBAC 認為若實行風險分攤方案來控制藥品費用對健保藥品補助制度 (Pharmaceutical Benefit Scheme) 造成的風險，cetuximab 產生的成本效益則為可接受。

3. NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 自 2007 年起先後針對 cetuximab 進行過多次評估。於 2009 年 8 月公佈 cetuximab 作為轉移性直腸結腸癌作為第一線治療的科技評估報告 (NICE technology appraisal guidance 176, TA176) [1]。

TA176 的報告中，廠商提交的分析是以 KRAS 原生型轉移性直腸結腸癌病人為主和此次申請的病人族群，RAS 原生型不相符合，因此僅於以下簡述。NICE 委員會認為 cetuximab/FOLFOX 相較於 FOLFOX 單獨使用每增加一個生活品質校正年 (quality adjusted life year, QALY) 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 值會在 £ 26,700 至 £ 33,000 之間；cetuximab/FOLFIRI 相較於 FOLFIRI 單獨使用每增加一個生活品質校正年 (quality adjusted life year, QALY) 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 值為 £ 23,500，委員會認為可視為 NHS 資源符合經濟效益的使用，並建議有條件給付 cetuximab 合併 FOLFOX 作為轉移性直腸結腸癌 (mCRC) 的第一線治療，給付時間為不超過 16 週。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2015 年 1 月公佈的第 1012/14 號建議[20, 64]，建議有條件收載 cetuximab 作為 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌的治療，須與 irinotecan 或 oxaliplatin 為主的化療併用於未曾接受過化學治療的病人。

廠商向 SMC 提交一份 cetuximab 併用 FOLFIRI 或 FOLFOX 於 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 報告。此經濟模型包含第一線、第二線、第三線的治療和在接受第一線治療時病人可能轉入的可治療的肝臟切除狀態。廠商的基礎分析的評估期間為 10 年；比較品為 FOLFIRI 或 FOLFOX 單一治療。在經濟分析中，和 FOLFIRI 比較的臨床數據主要引用自 CRYSTAL 試驗和 FOLFOX-4 比較的臨床數據則引用 OPUS 試驗。第二線的治療假設為 FOLFIRI 或 FOLFOX 兩者之一；第三線的治療假設為接受最佳治療 (best supportive care, BSC)。無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 是依據這些試驗所建立的最適參數模型外推而得並且假設 cetuximab 的 PFS 利益為整體存活期利益 (overall survival benefits)。依 CRYSTAL 試驗的更進一步分析，推估 cetuximab/FOLFIRI 和 FOLFIRI 單一治療組的 RAS 原生型可治療的切除率，分別為 7.3% 和 2.1%。效用參數資訊主要來自於已發表的 EQ-5D 數值，第一線、第二線和第三線的效用值分別為 0.778、0.769、和 0.663；post-curative resection 狀

態的效用值為 0.789 並假設 post-resection progressive disease 狀態下的效用值為 0.68。等級 3 或 4 的副作用的去效用值參考已發表的文獻。藥物的費用則依據 cetuximab/FOLFIRI 或 FOLFOX 的治療期間和體表面積，治療期間分別為 5.8 和 5.5 個月，體表面積為 1.79 平方公尺。其它納入估算的資源和花費包括 RAS 基因檢測、投與藥物的費用、副作用治療、肝臟切除和切除後的照護費用，皆來自公開資訊或專家意見。藥物的費用假設 cetuximab 沒有共用。

廠商基礎分析的結果在 cetuximab/FOLFIRI 和單用 FOLFIRI 比較的組別，每名病患可增加 0.24 個健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)，增加成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 £72,846 英鎊/QALY；在 cetuximab/FOLFOX 對單用 FOLFOX 的組別為每名病患可增加 0.23 個 QALY，ICER 值為 £71,487 英鎊。情境和敏感度分析顯示重要影響分析結果的因子為 cetuximab 和化學治療併用的治療時間、第一線治療的 PFS 相對風險比和根治性手術切除率。當假設兩組切除的比率是相同且在不考慮風險分攤方案下，對 FOLFIRI 和 FOLFOX 的 ICER 值分別為 £129,650 和 £129,190。

SMC 就廠商的模型提出以下幾點意見：(1) 缺少和蘇格蘭 mCRC 第一線治療藥物 CAPOX 比較的結果、(2) 模型中所參考的兩個臨床試驗 (CRYSTAL 試驗及 OPUS 試驗)，只有小部分的病患是屬於 RAS 原生型之轉移性直腸結腸癌、(3) 在存活結果的外推估計上具不確定性、(4) 切除的比率為影響 ICER 值的重要因子但在模型中廠商估算的切除率低或假設沒差別。廠商在後續提供的分析中依一個 CAPOX 和 FOLFOX 的不劣性試驗的結果，假設 CAPOX 和 FOLFOX 的結果為相同。當以 CAPOX 的費用代入模型後，在無保密用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 下所得的 ICER 值為 £70,029。

廠商提出的保密用藥可近性方案 (patient access scheme) 經風險分攤方案評估小組 (patient access scheme assessment group, PASAG) 評估後認為是可接受並且執行的。在考量可取得的證據、病人和臨床專家會議 (patient and clinician engagement, PACE) 結果和符合可大幅改善存活、為決策修飾因子 (decision modifier)⁰⁰之一，委員會決議收載 cetuximab。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

⁰⁰決策修飾因子包括：(1) 能證明可以顯著地改善平均餘命、(2) 能證明可以顯著地改善生活品質、(3) 能證明在某些次族群的病人能有確切或額外的效益且在臨床上能用在目標的次族群病人上 (4) 缺乏被證實有效益的其它治療選項、(5) 作為銜接治療、(6) 作為替代無許可證的藥物。 [65]

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：ras sarcoma (RAS) wild-type metastatic colorectal cancer 排除條件：K-ras or H-ras or N-ras mutation
Intervention	cetuximab OR Erbitux
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life 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 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 18 日，以“cetuximab OR Erbitux”、“untreated metastatic colorectal cancer”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

以“cetuximab OR Erbitux”、“untreated metastatic colorectal cancer”做為關鍵字進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，無經濟評估相關無線納入參考。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未針對此次給付建議提出其他成本效益研究資料。

復發及/或轉移性頭頸癌

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2016 年 3 月 20 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 3 月 20 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2009 年 6 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 至 2016 年 3 月 20 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2016 年 3 月 20 日止，查無加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 對 cetuximab 使用於復發及/或轉移性頭頸部癌的相關評估報告。

2. PBAC (澳洲) [16]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 自 2005 年起至 2014 年，就本品共進行過七次評估，其中 2007 年 3 月公佈的報告是有條件給付 cetuximab 用於對 cisplatin 具禁忌症或不耐受性的喉、口咽或下咽部的局部晚期鱗狀細胞癌 (locally advanced squamous cell cancer) 患者。由於和此次申請的建議擴增給付條件不同，故不適合作為此次參考。

3. NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2009 年 6 月公布，有關 cetuximab 用在治療復發及/或轉移性頭頸癌的科技評估指引（NICE technology appraisal guidance 172，TA172）[19]。此指引不建議本品合併鉑金類化學治療用於復發及/或轉移性頭頸部鱗狀癌（squamous cell cancer of head and neck，SCCHN）。

廠商遞送的經濟分析如下：廠商以馬可夫模型比較 cetuximab 加上鉑金類化學治療（cisplatin、carboplatinru 加上 fluorouracil）與單一鉑金類化學治療用於第一線復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌治療的成本效益。療效參數引用 EXTREME 試驗，並模擬超過試驗期間（24 個月）的療效參數。效用參數則來自 EXTREME 試驗中的 EORTC QLQ-30 問卷數據。關於治療造成副作用而減少效用（disutility），廠商假設副作用對於生活品質的影響已經呈現在 EORTC QLQ-30 問卷數據中。用在模型中的成本擷取 EXTREME 試驗相關數據計算而來，另外，因 EXTREME 試驗中無記錄研究藥品以外的藥品使用量、化學治療、手術及放射治療的頻次，則參考其他文獻或頭頸部鱗狀細胞癌的臨床專家意見。

基礎分析結果顯示，本品加上鉑金類化學治療比較單一鉑金類化學治療的 ICER 為 121,367 英鎊/QALY。另外，廠商根據 EXTREME 試驗中的次族群來執行經濟模型的次族群分析，包括腫瘤部位、轉移及復發病人。根據 EXTREME 試驗的次族群分析中，只有本品合併鉑金類化學治療用於腫瘤位於口腔部位的療效有統計上顯著較優於單一鉑金類化學治療，ICER 為英鎊 63,927/QALY。廠商為制定最符合本品使用準則，除了 EXTREME 試驗中原本的次族群分類，廠商額外執行關於年齡（大於或小於 65 歲）及 KPS（KPS 大於等於 90 或大於等於 80）的次族群分析。根據廠商原本的經濟模型，病患小於 65 歲且 KPS 大於 90 者的 ICER 為英鎊 92,804/QALY，且增加 0.314 個生活年（3.77 個月）。另外，病患小於 65 歲且 KPS 大於 80 者的 ICER 為英鎊 124,400/QALY，且增加 0.188 個生活年（2.25 個月）。

證據驗證小組（Evidence Review Group, ERG）認為廠商執行的經濟模型大多應屬合理，摘錄以下評論：

- (1) 模型中參數有不確定性：ERG 認為，經濟模型引用韋柏模擬（Weibull modelling）外推的療效參數及試驗中的效用參數有不確定性之虞，及模型中單價的基本價格不一致。
- (2) 廠商所使用的體表面積為 EXTREME 試驗中所有受試者的體表面積平均值，但試驗中只包含了少數英國人，且英國受試者比過去調查的英國頭頸部鱗狀細胞癌病患來得較瘦。ERG 參考英國成人研究，再依據 EXTREME 試驗中擷取男女比值加以權重，ERG 認為重新計算的體表面積應為 1.83m²較為恰當。

- (3) 遺漏對於重要參數執行敏感度分析。例如：單一變數敏感度分析（包括整體存活率、病患使用藥品劑量差異對於治療成本的影響，inter-patient dosing variability on treatment costs）及機率性敏感度分析（包括體表面積平均值對於計算治療成本影響）。
- (4) 委員會認為次族群分析的結果是不可信的。原因為本品用於腫瘤位於口咽療效較佳的原因未明，且 EXTREME 試驗中並無合併年齡及 KPS 的次族群分析，因此 ERG 認為次族群分析中使用的模擬存活期有待商榷，且也不清楚需要多少樣本數才能夠證明其有效性。

根據以上建議，ERG 使用其他替代假設及參數於基礎分析來執行外推分析。外推分析結果顯示在分析時限為 24 個月及終生時，ICER 分別為英鎊 166,307/QALY 及英鎊 208,266/QALY。ERG 表示影響最大的成本參數為經由體表面積重新計算藥品劑量後的成本；疾病惡化前的效用參數得則為影響最大的結果參數。ERG 同時在外推分析中執行次族群分析，顯示 ERG 調整後的次族群分析結果比起廠商更不符合成本效益。

在閾值（threshold）為英鎊 30,000/QALY 的基準下，ERG 發現無論本品加上鉑金類化學治療的價格為何，結果皆顯示不符合成本效益。ERG 認為有以下三個原因：

- (1) 因為比起化學治療，本品需要的頻次較多，因此會增加額外的輸注成本。
- (2) 臨床試驗規定病患需持續使用本品直到病情惡化，因此會造成龐大額外的藥品及調劑成本。
- (3) 因本品加上化學治療有較好的存活率，英國國民健康服務（National Health Service, NHS）可能需多負擔後續的療程及緩和治療的成本。

另外，委員會亦認為本品合併鉑金類化學治療可用於頭頸部鱗狀細胞癌不屬於可延長壽命（life-extending）的臨終治療（end-life treatment）^{PP}，根據 EXTREME 試驗，本品合併鉑金類化學治療的預期壽命（life expectancy）比起本品單一治療只延長中位數 2.7 個月，然而，在經濟模型中，整體存活期只增加 2.2 個月。總結以上，委員會認為本合併鉑金類化學治療用於頭頸部鱗狀細胞癌並非為符合成本效益的治療選項。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[20, 66]

蘇格蘭醫藥委員會（Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC）於 2006

^{PP}考量的條件包括(1)若無治療則僅有短暫的預期餘命(小於 24 個月)、(2)目前 NHS 收載無可比較的藥品、(3)該治療可延長病人至少三個月的壽命、(4)病人數很少。

年 6 月公佈 cetuximab 有條件給付於頭頸部的局部晚期鱗狀細胞癌。由於和此次廠商申請的給付建議不同，故不適合作為此次參考。廠商未針對本品和鉑金類藥物合併治療復發和/或轉移頭頸部鱗狀細胞癌提出申請，故 SMC 未收載和鉑金類藥物合併治療用於復發和/或轉移頭頸部鱗狀細胞癌的病人[66]。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：recurrent and/or metastatic head and neck neoplasm 排除條件：
Intervention	cetuximab OR Erbitux 和 platinum-based chemotherapy 合併療法
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life 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 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 9 日，以“cetuximab OR Erbitux”、“untreated metastatic colorectal cancer”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD、PubMed、Cochrane 以及 Embase 等文獻資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，查獲一則

[67]與本品此次申請的建議給付條件相關之經濟評估研究。此研究是以加拿大為情境建構的馬可夫決策模型，比較 cetuximab 和鉑金類化學療合併治療和單獨使用鉑金類化學療法治療在復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌（head and neck squamous cell carcinoma）的成本效果分析（cost-effectiveness analysis, CEA）。

在研究中，病人會依其接受的治療不同而進入不同的馬可夫模型，接受合併療法的病人會進入模型 C，單獨使用鉑金類化學治療的病人會進入模型 P；兩模型最大的差別在於模型 C 依據 EXTREME 試驗中所得到的副作用數據將和 cetuximab 相關的輕微和嚴重副作用納入考量。模型 P 中包含 3 個健康狀態：穩（無惡化）、惡化、死亡；在模型 C 中，除了惡化和死亡狀態外，又考量穩定無副作用、穩定但伴隨輕微副作用、和 7 個穩定但伴隨嚴重不同副作用的狀態，納入考量的嚴重副作用包括嚴重過敏反應、低血壓、嚴重皮膚反應、敗血症、低血鎂、和厭食。在模型中，若病人發生嚴重副作用或病情進展惡化則停止 cetuximab 的治療。評估的期間為 3 年，每個循環期長度為一個月。

轉移率主要參考 EXTREME 試驗、安大略省的性別分組簡易生命表。成本的考量包括：藥物費用、副作用治療費用、住院費用和安寧療護費用；藥物成本參考加拿大專利藥品藥價審議委員會（Patented Medicine Prices Review Board）核定價格的中位數和安大略省癌症照護給付的價格，每毫克\$3.46 加幣；輕微副作用的治療費用參考加拿大倫敦區域癌症治療計畫，此研究中假設所有嚴重副作用皆會住院治療，費用以 ICD-10 的診斷碼參考 Ontario Case Costing Initiative 計算。效用值則參考英國廠商呈交給 NICE 的數據，副作用引起的去效用值則參考文獻並依 EXTREME 試驗結果，假設加入 cetuximab 併用並不會影響效用值。成本和效用值皆依據加拿大的指引以 5% 折現。

基礎情境分析的結果顯示模型中第三年的整體存活率在 cetuximab/鉑金類藥物併用組為 0.5%，在單獨使用鉑金類化學治療藥物組為 0%。Cetuximab/鉑金類化學治療藥物併用組相較於單獨使用鉑金類化學治療藥物組，每位病人會加 \$36,000 加幣的支出，可增加 0.093 個健康生活品質校正生命年（Quality-adjusted life year, QALY），遞增成本效益比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為加幣\$386,000/QALY。在不考慮效用值的情境下，cetuximab/鉑金類化學治療藥物併用組相較於單獨使用鉑金類化學治療藥物組，每位病人可增加 0.136 個生命年（Life year, LY），遞增成本效益比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為加幣\$256,000/LY。研究中的閾值分析，將 ICER 閾值設為加幣\$100,000/QALY，當 cetuximab 每毫克的費用降低 75% 至每毫克\$0.81 加幣或 cetuximab 組的惡化絕對風險降低 65%，ICER 值才會低於所設的閾值；二因子敏感度分析結果顯示每毫克的 cetuximab 需下降 40% 且惡化絕對風險下降 35%，ICER 值才會低於閾值。當願付價格（willingness to pay）設為加幣\$100,000/QALY，只有 1% 會偏好 cetuximab 和鉑金類藥物併用的組合；當願付價格為加幣\$350,000/QALY，兩組

的偏好會相等。整體而言，cetuximab 的 ICER 值超過加幣\$100,000/QALY，在加拿大相較於資金可能投入的其他公共衛生照護，cetuximab 合併鉑金類化學治療藥物作為復發或轉移性頭頸部癌的第一線治療似乎不符合經濟效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未針對此次給付建議提出其他成本效益研究資料。

七、疾病負擔與財務影響

轉移性直腸結腸癌

(一) 疾病負擔

大腸直腸癌為我國十大好發癌症之一，根據最近一期（2012）的癌症登記報告[8]，2012年大腸直腸癌發生人數共14,965人，男性為8558人，女性為6407人、為當年度發生個案數增加最多的癌症；發生率為45.1/每10萬人口⁹⁹，發生率位居十大癌症的第2位。2012年大腸直腸癌死亡人數共5,131人、為當年度癌症死亡個案數第2位；死亡率為14.69/每10萬人口，位居十大癌症的第2位[8]。

發生人數與死亡人數近年來持續攀升，由2006年的10,476人至2012年增加到14,965人，死亡人數由2006年3,116人，增加至2012年的5,131人；標準化發生率與標準化死亡率於近年來有漸緩的趨勢[68]。

依據美國聯合癌症委員會（American Joint Committee on Cancer，AJCC）之分期系統，2012年確診為結直腸癌的病人中，確診時第0期1,555人（約佔11.5%）、第I期2,531人（約佔18.7%）、第II期2,764人（約佔20.4%）、第III期3,822人（約佔28.2%）、第IV期2,648人（約佔19.6%），另有214人（約1.6%）期別不明[8]；近年來第0期至第I期發現比例有上升趨勢，第III期至第IV期比例變動不大。

2014年的全民健康保險醫療統計年報[69]，每年支付於直腸結腸惡性腫瘤的醫療費用點數超過64億點，佔全部惡性腫瘤支出12%左右。

(二) 財務影響

建議者依其建議的給付條件提供財務分析模型，預估在延長給付（建議一）

⁹⁹ 每 10 萬人口標準化發生率（2000 年世界標準人口）

後之第一年至第五年間，RAS 基因原生型之轉移性直腸結腸癌病人中，約有 600 至 800 人接受本品合併 FOLFIRI 或 FOLFOX 作為第一線治療；將 cetuximab 作為第三線治療的病人數約為 200 至 300 人。若預估 cetuximab/FOLFIRI 延長使用至疾病惡化，未來五年在不考慮合併的化療藥物的費用下，cetuximab 的總藥費支出為 6.6 億至 9.2 億，對健保的財務影響將增加 7,500 萬至 9,500 萬的支出。在同時考量建議給付條件一、以給付 39.5 週推算下，若 cetuximab 合併 FOLFIRI 或 FOLFOX 兩者之一作為第一線藥物並使用至疾病惡化（建議二），化療藥物的藥費支出約為 1.7 億至 2.2 億，相較於只能和 FOLFIRI 併用至疾病惡化的情境下，化療藥費支出約為 1.9 億至 2.6 億，建議給付條件二修訂後，和 cetuximab 併用的化療藥費的支出將節省 1,700 至 3,800 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下

1. 臨床使用地位：

- (1) 依申請者建議給付條件一，限縮至 RAS 原生型轉移性結腸直腸癌且延長給付至疾病惡化。建議者將建議修改給付規範一設為新情境，將 KRAS 原生型的轉移性結腸直腸癌病人給付總療程上限 24 週設為原情境。
- (2) 依建議給付條件二，新增和 FOLFOX 合併使用作為第一線治療，建議者認為不影響 cetuximab 的市場，只部分取代現有使用 cetuximab/FOLFIRI 於第一線治療 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌的使用病人數並以其建議給付條件一作為對照情境。
- (3) 建議者假設建議給付條件不會產生新增或取代關係。

2. 符合治療適應症病人數：

- (1) 轉移性結腸直腸癌的新發病人數：依據國家發展委員會 103 至 150 年人口推計和 2008 至 2012 年癌症登記報告的粗發生率及各期別之比例，推估未來第一年至第五年第 1-3 期和第 4 期的新發直腸結腸癌病人數，並參考專家意見的轉移比例，得未來第一年（2016）至第五年轉移性直腸結腸癌的新發病人數，約為 5,000 至 6,600 人。
- (2) RAS 原生型的轉移性結腸直腸癌的新發病人數：建議者依上述所得之未來第一年至第五年轉移性結腸直腸癌的新發病人數，參考癌登檔接受治療比例、基因檢測率、表皮生長因子基因表現型比例、KRAS 原生型、和 RAS 原生型比例，得未來第一年至第五年符合治療條件的病人數。依據建議者的比例，表皮生長因子受體表現型約佔所有轉移性直腸結腸癌的 80 至 85%，KRAS 原生型和 RAS 原生型則參考 CRYSTAL 試驗中的數據推估。在原給付條件下，KRAS 原生型的轉移性結腸直腸癌病人約為 1,600 至 2,400 人；在建議修改給付條件下，RAS 原生型之轉移性結腸直腸癌病人數約為 1,400 至 2,100 人。
3. 使用本品的人數：建議者依其假設 cetuximab 作為第一線治療之第一年至第五年的市場佔有率估算，在第一線給付於 KRAS 原生型的病人約為 720 至

970 人；第三線使用的 KRAS 原生型的病人為第一線未使用 cetuximab 的病人再乘上病人使用到第三線藥物的比例和第三線的市佔率推估，第三線使用約為 210 至 330 人。建議者以同樣方法推估在建議的修改給付條件下（建議者的新情境），第一線使用 cetuximab 的 RAS 原生型的病人數約為 600 人至 800 人，第三線約為 200 人至 300 人。

4. 治療費用：

- (1) 藥品劑量的估算以平均體表面積 1.6 平方公尺估算 cetuximab、FOLFIRI、FOLFOX 所需的劑量。
- (2) 本品的藥費計算，在現行給付條件下採用健保署核定的價格；在新情境下採用建議者提供的新給付價。
- (3) 在現行給付條件下，建議者以總療程的上限 24 週估算原情境第一線的藥費，並以 18 週估算第三線療程的時間。在建議修改給付條件下，建議者參考 CRYSTAL 試驗中 cetuximab 的平均治療時間，39.5 週。
- (4) 在建議給付條件一的情境下，建議者未將合併使用的化學治療藥物費用納入計算。
- (5) 建議給付條件二的情境下，FOLFIRI 每人每月 \$ 31,226 和 FOLFOX 每人每月 \$ 18,969 計算。
- (6) 建議者估算，依目前現行給付條件下，未來第一年至第五年 cetuximab 的總藥費約為 5.9 億至 8.3 億；在修改給付至疾病惡化後的第一年至第五年，每年的 cetuximab 的藥費支出為 6.6 億~9.2 億，相較於現行給付規範將增加 7000 萬至 1 億的財務支出。
- (7) 在針對第一線使用 cetuximab 的病人，在同時考量合併的 FOLFIRI 費用和治療至疾病惡化的情境下，第一年至第五年和 cetuximab 合併作為第一線的 FOLFIRI 藥費支出為 1.9 億至 2.6 億，若合併 FOLFOX 可作為第一線的情境下，每年 FOLFOX 和 FOLFIRI 的藥費支出為 1.7 至 2.2 億，將節省 1,700 萬至 3,800 萬的化療藥物費用支出。

本報告針對建議者前述假設的評論如下：

1. 臨床治療地位：

- (1) 本報告認為現行給付規範已限制 cetuximab 使用於 KRAS 及 NRAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病人，若以現行給付規範作為原情境，在不考慮是否取代 bevacizumab 的市場和目前自費使用 cetuximab/FOLFOX 的市場下，新的給付條件不會造成使用人數上有太大的差異但是否取代 bevacizumab 的市場和目前自費使用 cetuximab/FOLFOX 的市場具不確定性。。
- (2) 建議者的情境二（與 FOLFOX 或 FOLFIRI 合併使用於轉移性直腸結腸癌至疾病惡化）以建議給付條件一為比較組，本報告認為應以現行給付條件為對照組比較合適。

2. 符合治療適應症的人數：

- (1) 建議者使用癌症登記報告的粗發生率只能估算當年度新增的病人，因此未納入考慮的已診斷為直腸結腸癌的病人和直腸結腸癌復發的病人會造成不確定性。
 - (2) 建議者以 2016 年往後推估 5 年的轉移性直腸結腸癌病人數，本報告由 2017 年推估未來第一年至第五年的轉移性直腸結腸癌病人數約為 5,400 至 7,200 人。
 - (3) KRAS 和 RAS 原生型的病人數可能會因部分參數的假設與臨床實際狀況不同和 RAS 原生型的比例的不確定性而具不確定性，本報告以建議者的比例推估基礎情境分析，敏感度分析則參考一篇本土文獻中的數據。
 - (4) 本報告在不考慮基因檢測率和 EGFR 表現型的因素下，推估未來第一年至第五年的 RAS 原生型的病人數約為 2,300 至 3,100 人。
3. 使用本品的人數：
- (1) 建議者申請建議給付規範只針對第一線限制於 RAS 原生型病人，此次建議修訂給付條件和 2015 年 11 月公佈的給付條件並不會造成病人數有太大差異；在 cetuximab 作為後線的使用人數，本報告認為目前依舊維持 KRAS 原生型，所以應以 KRAS 原生型人數扣除第一線已治療人數計算。
 - (2) 本報告認為建議者第一線和第三線的市佔率具有高低估的可能性，原因如下：依臨床專家經驗，因考量健保現行給付規定，使用 bevacizumab 作為第一線治療的病人約有 75%，僅 25% 病人會以 cetuximab 作為第一線治療；考量 panitumumab 已給付作為第一線的治療藥物[14]，可能會對 cetuximab 的市佔率造成的影響；參考美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）2016 結腸和直腸癌治療指引[4]、國家衛生研究院台灣癌症臨床研究合作組織（TCOG）[3]和現行健保給付規範後，認為轉移性直腸結腸癌的第三線藥物選擇有限，因此建議者的市佔率比例可能具疑慮。
 - (3) 在考量上述因素後，推估未來給付修改後的第一年到第五年第一線使用 cetuximab 的人數約為 570 至 770 人，第三線的使用人數約為 420 至 570 人。
 - (4) 其它尚未納入考量的因素包括：由第一線進入到第二線和第三線的人數具不確定性，在臨床上有部分病人確診時為第一期到第三期，可能在病情復發且轉移前使用 oxaliplatin 作為輔助性治療，針對這群病人 cetuximab 可能作為第二線治療而非第三線治療，若同時作為第三線計算人數，可能會低估人數。
4. 建議一情境下的年度藥費：
- 本報告在只考慮治療時間延長的情境下，以建議者提供的未來平均治療時間和建議價估算，以本品作為第一線治療，因總療程延長，每位病人的總療程（39.5 週）藥費會增加約 28 萬；作為第三線治療，因為建議者願降低給付價，每位病人總療程（18 週）藥費會減少 6 萬。建議給付修訂後的第一年至第五年 cetuximab 的藥費約 7.4 億至 9.8 億，比現行給付規範下的藥費增加 1.3 億至 1.8 億但可能會由於延長給付的治療時間長短具不確定性而導致

財務影響具不確性。

5. 建議二情境下的年度藥費：在建議者提供 cetuximab/FOLFOX 的財務影響情境，本報告認為建議者低估 FOLFOX 的藥費，合併的化療藥物費用節省程度可能會低於建議者所估算的結果(化療藥物費用支出節省 1,700 萬至 3,800 萬)；建議者基於假設 cetuximab 的病人數不變的情境下，因此對 cetuximab 的藥費支出不會造成影響。
6. 其他費用：FOLFOX 和 FOLFIRI 的治療皆為每兩週施打一次，cetuximab 為每週施打，若延長給付至疾病惡化，可能會衍生出其他藥品和醫療費用。
7. 敏感度分析：以查獲的本土文獻中的 RAS 突變比例(約 39.67%) [70]推估，RAS 原生型的病人數第一年至第五年約為 2,700 至 3,600 人；第一線使用 cetuximab 的人數約為 700 至 900 人，第三線使用人數約為 400 至 540 人，cetuximab 的總藥費支出為 8.3 億至 11 億，較原給付總療程(24 週)多增加 1.7 至 2.2 億的藥費支出。

綜合而言，本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟有部分假設具疑義。針對上述疑義，本報告以建議給付規範更動的部份(RAS 原生型之轉移性結腸直腸癌病人、給付至疾病惡化、和 cetuximab/FOLFOX 納入第一線治療)對照現行給付規範(KRAS 及 NRAS 無突變的轉移性結腸直腸癌病人、給付總療程 24 週)，在不考量 cetuximab/FOLFOX 納入第一線的情境下，認為現行給付條件和建議給付條件下的接受本品治療人數並不會有太大差異，第一線使用人數約為 570 至 770 人，第三線使用人數約為 420 至 570 人；第一線的藥費成本約為 5.5 至 7.4 億，增加約為 1.6 億至 2.2 億。由於建議者提供新建議給付價，因此在第三線的財務影響是相較於原健保給付價的情境省錢，第三線的藥費成本 1.8 至 2.4 億，減少約 3,000 至 4,000 萬，整體的財務影響縮小為增加 1.3 億至 1.8 億的支出。

復發及/或轉移性頭頸部癌

(一)疾病負擔

依據 101 年癌症登記年報[8]，口腔、口咽及下咽的癌症列為十大癌症之一，占全部惡性腫瘤新發生個案數的 7.29%，為 7,047 人，其中有 6,524 人為男性；男性的年齡中位數為 54 歲，女性為 59 歲。在男性的十大癌症死亡率排名第四位，當年度有 2,359 位男性死於口腔、口咽及下咽惡性腫瘤。在當年度新發生個案中，有 318 人(4.51%)接受標靶藥物治療。參考當年度(101 年度) [71]的全民健康保險醫療統計年報，唇、口腔及咽之惡性腫瘤的門、住診患者總人數為 60,937 人；合計的當年度就醫總醫療費用點數花費約為 56 億點。

目前最新公佈的 103 年度全民健康保險醫療統計年報[69]，唇、口腔及咽之

惡性腫瘤的門、住診患者總人數為 64,252 人，男性為 52,256，女性為 11,996 人；其中約為 50,000 人為青壯年人口；合計的就醫總醫療費用點數花費約為 62 億點。

(二)財務影響

建議者依其建議的給付條件提供財務分析模型，預估在給付條件修改後之第一年至第五年間，復發及/或轉移性頭頸癌病人中，約有 300 至 500 人接受本品與鉑金類化學療法合併治療。若預估 cetuximab/鉑金類化學療法使用至建議週數，未來五年在不考慮合併的化療藥物的費用下，cetuximab 的藥費支出為 1.3 億至 2.2 億，對健保的財務影響將增加 1.3 億~2.2 億的支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下

1. 臨床使用地位：建議者將 cetuximab/鉑金類化療視為復發及/或轉移性頭頸部癌的輔助治療（add-on therapy），為合併關係，因此造成的預算影響主要來自 cetuximab 本身的費用。
2. 符合治療適應症的病人數：依據國家發展委員會 103 至 150 年人口推計和 2008 至 2012 年癌症登記報告口腔、口咽及下咽癌的粗發生率及各期別之比例，推估未來第一年至第五年第 0-2 期和第 3-4 期的新發頭頸癌病人數，並參考專家意見的復發率，得未來第一年至第五年復發及/或轉移性頭頸癌的新發病人數，約為 2,800~3,200 人。
3. 使用本品的人數：建議者依癌症年報的治療率、專家提供的緩和治療比例、市佔率、和適用 cetuximab 條件（參考 Extreme 試驗中的納入條件：年齡小於 65 歲、病患體能表現及共病狀態）的比例推估未來第一年至第五年的治療人數約為 300~500 人
4. 治療費用：藥品劑量的估算以建議者提供的新給付價、建議給付療程和平均體表面積 1.6 平方公尺估算 cetuximab 的費用，共約 1.3 億~2.2 億元。

查驗中心針對建議者前述假設的評論如下：

1. 臨床治療地位：本報告認為建議者所假設的合併關係屬合理。
2. 符合治療適應症的病人數：
 - (1) 本報告認為就頭頸部癌，建議者只以口腔、口咽及下咽癌的粗發生率推估所有頭頸部癌的新發病人數，有低估之虞。此外，建議者將確診時即具遠端轉移的病人再乘上復發率，此推估方法也具疑慮。
 - (2) 由於資料有限，建議者和本報告中的財務影響模型皆以每年的新發個案數推估每年復發或/及轉移性的頭頸癌的人數，但由於目前新公佈的 103 年度全民健康保險醫療統計年報[70]，唇、口腔及咽之惡性腫瘤的門、住診患者總人數為 64,252 人，因此以新發個案數推估的方法具有不確定性。

- (3) 本報告將喉的惡性腫瘤的可能人數納入估計和調整部分參數後，預估未來第一年至第五年復發及/或轉移性頭頸癌的新發病人數，約為 3,100 至 3,600 人。
3. 使用本品的人數：由於無法排除復發後接受手術或放射治療的病人再以全身性化學治療的可能、市佔率推估和適用 cetuximab 的條件不明等因素，本報告認為建議者推估的未來使用 cetuximab 人數具不確定性。
- (1) 依據 NCCN 指引[11]，對於復發的病人即使接受手術治療後，後續還是有可能接受全身性化療的可能，因此在推估使用人數上具不確定性，建議者排除接受手術或放療的病人，可能會低估使用本品的人數。
- (2) 依據專家意見、NCCN 指引和健保給付規範，目前接受化療的病人有絕大多數都是使用 cisplatin/5-FU 的治療且 NCCN 已將 cisplatin/5-FU/cetuximab 列為標準治療，再考量健保給付於頭頸部癌的全身性化學治療藥品有限，所以本報告認為市場上沒有可以取代 cetuximab 和 cisplatin 併用的產品且建議者也將 cetuximab 視為 add-on therapy，所以使用本品的人數應為可能使用 cisplatin/5-FU 的病人數排除不適合使用 cetuximab 的病人；建議者納入市佔率的推估方法具疑慮。
- (3) 建議者建議目標族群應考量病人的體能表現和共病狀態，提供的符合使用本品的比例，但由於建議者並未清楚說明體能狀態的限制，本報告認為建議者引用的比例具疑慮。本報告依據建議者所提供的資料假設限制本品使用於 Karnofsky performance status 大於的 80 病人，對應於 ECOG performance status^{II}的分數為 0 或 1，使用專家提供的比例計算基礎分析的人數和建議者所提供的比例做情境分析。
- (4) 本報告以未來第一年至第五年復發及/或轉移性頭頸癌的新發病人數、ECOG performance status 的比例、接受全身性治療的比例、和以 cisplatin/5-FU 為主的全身性治療的比例推估人數，預估未來第一年至第五年使用本品的人數，約為 550 至 630 人。
4. 治療費用：
- (1) 本報告認為由於頭頸癌的性別比例差異性大，主要以男性為主，建議者以平均國人體表面積 1.6m² 計算藥品使用量可能低估藥品的使用量。本報告以衛生福利部國民健康署發佈之「2005-2008 國人身高、體重、身體質量指數狀況」[72]推估男性的體表面積約為 1.77 m²，女性的體表面積約為 1.58 m² 計算藥品的使用量。
- (2) 本報告在調整部分參數後，依新建議給付價推估建議給付條件修訂後的第一年至第五年的本品藥費支出為 3 億至 3.4 億。
- (3) 本報告認為若建議給付修訂後，本品為每週施打，將會衍生出其他藥品和醫療費用。
5. 情境分析：依建議者所提供的臨床上符合使用本品之年紀、體能表現和共病狀態的比例做情境分析，所得的人數約為 1,200 至 1,300 人。本品的藥費成

^{II} Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG 美國東岸癌症臨床研究合作組織

本將為 6.4 億至 7.3 億。

綜合而言，本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟有部份數據和推估過程具疑慮。本報告對前述參數和推估過程進行修訂；報告中所採用的假設：採用新發個案數的方法推估；復發或/及轉移的口腔、口咽、下咽和喉癌的病人為符合適應症的病人；依據建議者的報告，假設限制本品於用於 ECOG performance status 的分數為 0 或 1 的病人使用並假設這群病人皆小於 65 歲且由於體能表現為 0 或 1，因此假設皆會接受治療，此群病人有 30% 會接受手術或放療，剩餘的病人會接受化學治療、標靶治療、試驗治療或支持性治療；約有 80% 使用化療的病人是使用 cisplatin/5-FU；治療週數為建議者建議的給付週數。本報告推估未來第一年至第五年使用本品的人數，約為 550 至 630 人，藥費成本約為 3 億至 3.4 億。本報告以建議者提供臨床適用 cetuximab 條件的比例做情境分析的結果為未來第一年至第五年使用本品的人數，約為 1,200 至 1,300 人，藥費成本約為 6.4 億至 7.3 億。

八、經濟評估結論

轉移性直腸結腸癌

1. 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
2. 三國及其他醫療科技評估組織的結果：澳洲和蘇格蘭在廠商提出風險分攤方案下建議有條件收載 cetuximab 作為 RAS 原生型基因的轉移性直腸結腸癌病人第一線治療。英國 NICE TA176 的報告仍維持建議 cetuximab 合併 FOLFOX 作為轉移性結腸直腸癌（mCRC）的第一線治療，病人無法耐受 oxaliplatin 或具禁忌症才建議合併 FOLFIRI；NICE 建議 cetuximab 給付的時間為不超過 16 週。加拿大 CADTH 目前仍不建議給付 Certuximab 作為 K-RAS 原生型無法切除（unresectable）之轉移性結腸直腸癌（mCRC）的第一線藥物。
3. 依據建議者執行的財務影響分析，建議給付條件若修訂後預期不會影響現有使用 cetuximab 於第一線治療 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌的市場，僅會因為第一線給付時間延長而增加使用量與治療成本。建議者預估建議給付條件一修訂後的第一年至第五年，第一線使用人數約為 600~800 人，第三線使用人數約為 200~300 人，第一線和第三線的本品總藥費支出約為 6.6 至 9.2 億，每年將增加 7 千萬至 1 億元之健保藥費支出。若 cetuximab/FOLFOX 納入第一線給付藥物，由於 FOLFOX 的藥費較 FOLFIRI 的藥費便宜，將會減少因延長給付所造成的藥費支出。
4. 本報告認為建議者所提供的預算影響模型的邏輯大致清楚，但在對照情境、病人數、市佔率等部分參數估算部份具疑慮。本報告以假設病人數不會受影響和建議者提供的平均使用週數下，修改部分參數另行推估，預估修訂後的

第一年至第五年，本品第一線使用人數約為 570 至 770 人，第三線約為 420 人至 570 人，總藥費支出 7.4 至 9.8 億，比現行給付規範下的藥費增加 1.3 億至 1.8 億。

復發及/或轉移性頭頸癌

1. 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
2. 目前三國及其他醫療科技評估組織中，除英國 NICE 外並無針對 cetuximab 和鉑金類藥物合併治療於復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌的相關評估報告。英國於 2009 年公佈的指引中，不論廠商模型的結果或 ERG 的分析結果皆大於英國的成本效益閾值上限 £30,000/per QALY，不建議 cetuximab 與鉑金類化學治療合併用於復發及/或轉移性頭頸癌。
3. 經由電子資料庫搜尋而得的經濟評估研究為以加拿大為情境建構的馬可夫決策模型，比較 cetuximab 和鉑金類化學治療合併治療和單獨使用鉑金類化學治療法治療在復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌的成本效果分析，分析結果 cetuximab/鉑金類化學治療藥物併用組相較於單獨使用鉑金類化學治療藥物組，每位病人將增加 \$36,000 加幣的支出，健康生活品質校正生命 (QALY) 可增加 0.093 QALY，遞增成本效益比 (ICER) 為加幣 \$386,000/QALY。在不考慮效用值的情境下，cetuximab/鉑金類化學治療藥物併用組相較於單獨使用鉑金類化學治療藥物組，每位病人可增加 0.136 個生命年 (LY)，遞增成本效益比 (ICER) 為加幣 \$256,000/LY。
4. 依據建議者執行的財務影響分析，建議給付條件若修訂後本品的臨床使用定位為合併關係，預估建議給付條件修訂後的第一年至第五年使用人數約為 300 至 500 人，以建議者提供的新建議給付價格和建議週數計算，本品藥費約為 1.3 億至 2.2 億元。本報告認為建議者的財務影響分析架構大致清楚，惟有部份數據和推估過程具疑慮。
5. 本報告對前述參數和推估過程進行修訂；未來第一年至第五年使用本品的人數，約為 550 至 630 人，藥費成本約為 3 億至 3.4 億。本報告以建議者提供臨床適用 cetuximab 條件的比例做情境分析的結果為未來第一年至第五年使用本品的人數，約為 1,200 至 1,300 人，藥費成本約為 6.4 億至 7.3 億。

參考資料

1. NICE technology appraisal guidance 176 - Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=cetuximab>. Published 2009. Accessed Apr. 11th, 2016.
2. Colorectal cancer (metastatic) - cetuximab (review TA176) and panitumumab (part review TA240) (1st line) ID794. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag470>. Published 2016. Accessed Mar.04th, 2016.
3. 台灣癌症臨床研究合作組織(TCOG). 大腸癌臨床診療指引. 國家衛生研究院.
http://www.nhri.org.tw/NHRI_WEB/nhriw2001Action.do?status=Show_Data&uid=20081211541485800000. Published 2010. Accessed Mar. 22th, 2016.
4. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer (version 2. 2016). National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Published 2016. Accessed Mar. 22th, 2016.
5. E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger, D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; Supplement 3: iii1-iii9.
6. Cheng AL, Li J, Vaid AK, et al. Adaptation of international guidelines for metastatic colorectal cancer: an asian consensus. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13(3): 145-155.
7. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. World Health Organization.
<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Published 2012. Accessed Mar. 22th 2016.
8. 中華民國 101 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<http://www.hpa.gov.tw/Bhpnet/Web/Stat/Statistics.aspx>. Published 2014. Accessed Apr. 1st., 2016.
9. Sridharan M, Hubbard JM, Grothey A. Colorectal Cancer: How Emerging Molecular Understanding Affects Treatment Decisions. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28(2): 110-118.
10. 陳修宜醫師. 台灣地區頭頸部癌症概況. 亞東紀念醫院.
www.femh.org.tw/healthedu/viewdetail.aspx?titleID=53. Published 2002. Accessed Mar. 31th, 2016.

11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers (version 1. 2015). National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Published 2015. Accessed Mar. 30th, 2016.
12. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2016. Accessed Mar. 17th, 2016.
13. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Mar. 17th, 2016.
14. 藥品給付規定通則. 中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919. Published 2015. Accessed Mar. 18th 2016.
15. Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer - Details. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/erbitux-metastatic-colorectal-cancer-details>. Published 2014. Accessed Mar. 02nd, 2016.
16. Public Summary Document by Product.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2016. Accessed Mar. 3rd., 2016.
17. Public Summary Document - Cetuximab. Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/cetuximab-psd-11-2014>. Published 2014. Accessed Mar. 3rd, 2016.
18. Public Summary Document - Panitumumab. Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#P>. Published 2015. Accessed Mar. 09th 2016.
19. NICE technology appraisal guidance[TA172] - Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta172>. Published 2009. Accessed Apr. 11th, 2016.
20. SMC Advice - Cetuximab. Scottish Medicines Consortium.
https://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=cetuximab&Submit=Search. Published 2015. Accessed Mar. 04th, 2016.
21. EPAR Scientific Discussion - Erbitux. European Medicines Agency.
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medici>

- [nes/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](#). Published 2006. Accessed Mar. 21th 2016.
22. Label Information - Erbitux. U.S. Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo. Published 2015. Accessed Mar. 22th 2016.
 23. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 663-671.
 24. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1535-1546.
 25. Eric Van Cutsem, Claus-Henning Köhne, Erika Hitre, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
 26. Eric Van Cutsem, Claus-Henning Köhne, Istva ´n La ´ng, 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): 2011-2019.
 27. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 692-700.
 28. Carsten Bokemeyer, Claus-Henning Kohne, Fortunato Ciardiello, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32(5s suppl): abstract 3505.
 29. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1065-1075.
 30. Alan P. Venook, Donna Niedzwiecki, Heinz-Josef Lenz, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). 2014; 32(5s, suppl.): abstract LBA3.

31. H. Lenz, D. Niedzwiecki, F. Innocenti, et al. CALGB/SWOG 80405: PHASE III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): Expanded ras analyses. *Annals of Oncology* 2014; 25(5): 1-41.
32. Hochster HS. Best of SWOG update : GI Oncology. <https://www.google.com.tw/url?url=https://swog.org/Visitors/Fall14GpMtg/plenary/II-03-hochster.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwjgn5n3nefLAhWFkpQKHQEVcVIOFgg4MAc&usg=AFQjCNEz06Jfb7Ro6rmODmdpa54PgJaRhw>. Published 2014. Accessed Mar. 30th, 2016.
33. A Venook, D Niedzwiecki, HJ Lenz, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase 3 trial of FOLOFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab for patients w/ KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. ASCO 50th annual meeting. http://www.google.com.tw/url?url=http://web.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/ASCO2014/ASCO14LB3Venook_slide_ppt.pptx&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0ahUKEwjgn5n3nefLAhWFkpQKHQEVcVIOFgyMAY&usg=AFQjCNGhkf1OVRbYtATtD345Xdz8uZgZEA. Published 2014. Accessed Mar. 30th, 2016.
34. Assessment Report - Cetuximab (for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck). European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2008. Accessed Apr. 05th, 2016.
35. Zhou SW, Huang YY, Wei Y, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis *PLOS ONE* 2012; 7(11).
36. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis *Journal of Colorectal Disease* 2011; 26(7): 823-833.
37. Mao C , Huang YF , Yang ZY , Zheng DY , Chen JZ, Tang JL. KRAS p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis *Cancer* 2013; 119(4): 714-721.
38. Zhang L , Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a

- meta-analysis *International Journal of Colorectal Disease* 2011; 26(8): 1025-1033.
39. Chuko J, Yeh MK, Chen BJ, Hu KY. Efficacy of cetuximab on wild-type and mutant KRAS in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis *Journal of Medical Sciences* 2010; 30(5): 189-198.
 40. Committee MSA. K-RAS mutation testing for cetuximab (erbitux). *Health Technology Assessment Database* 2010; 2016(1).
 41. Committee MSA. Resubmission Cetuximab and RAS testing under MBS 733. *Health Technology Assessment Database* 2014; 2016(1).
 42. Farah C, Schubert C, Merlin T. Detection of K-RAS mutation status to inform treatment with cetuximab (Erbitux) *Health Technology Assessment Database* 2011; 2016(1).
 43. Levy AR, Johnston KM, Sambrook J, et al. Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Medical Research and Opinion* 2011; 27(12): 2253-2259.
 44. Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, Gillespie MB. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2011; 144(5): 676-684.
 45. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Gao F. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(5): 849-861.
 46. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Health Technology Assessment Database* 2009; 13(Suppl 3 Article 8).
 47. Cetuximab (Erbitux) for metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): horizon scanning technology briefing. National Horizon Scanning Centre (NHSC),. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32007000154/frame.html>. Published 2006. Accessed Apr. 14th, 2016.
 48. Griffin S, Walker S, Sculpher M, et al. Cetuximab plus radiotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck *Health Technology Assessment Database* 2009: 49-54.
 49. Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011000095/frame.html>. Published 2009. Accessed Apr. 14th, 2016.
 50. M. J. Sorich, M. D. Wiese, A. Rowland, G. Kichenadasse, R. A. McKinnon, C.

- S. Karapetis. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials *Ann Oncol* 2014; 26(1): 13-21.
51. Cui R, Chu L, Liu ZQ, et al. Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab: a pooled analysis of 18 randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2015; 136(4): 936-944.
 52. Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14(2): 81-90.
 53. Song Q, Li X, Li B. Cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and Meta-analysis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2015; 29(1): 67-75.
 54. Abdel-Rahman O, Fouad M. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93(2): 127-135.
 55. Tamburini E., Gianni L., Pasini G., et al. Anti-EGFR or Bevacizumab in first line treatment of RAS wild type metastatic colorectal neoplasm (RwtMCRC): Pooled analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Cancer* 2015; 51(SUPPL. 3): S365.
 56. Heinemann V., Rivera F., O'Neill B., Koukakis R., Terwey J.H., Douillard J.Y. A study level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) vs bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology* 2015; 26(SUPPL. 4): iv 104-105.
 57. Pietrantonio F., Cremolini C., Petrelli F., et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 96(1): 156-166.
 58. Jarrett J., Weijers L., Hnoosh A., Harty G., Von Hohnhorst P. A systematic literature review to identify trials in first-line ras wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (MCRC) patients. *Value in Health* 2014; 17(7): A617.
 59. Miroddi M., Sterrantino C., Simonelli I., Ciminata G., Phillips R.S., Calapai G. Risk of grade 3-4 diarrhea and mucositis in colorectal cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies regimens: A meta-analysis of 18 randomized controlled clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 96(2): 355-371.

60. Petrelli F., Barni S. Anti-EGFR-targeting agents in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: A meta-analysis. *Head and Neck* 2012; 34(11): 1657-1664.
61. Zhang S., Chen J., Jiang H., Ma H., Yang B. Anti-epidermal growth factor receptor therapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 68(5): 561-569.
62. Balagula Y., Wu S., Su X., Lacouture M.E. The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk of high-grade acneiform rash to cetuximab in cancer patients: A meta-analysis. *Annals of Oncology* 2011; 22(11): 2366-2374.
63. Su X., Lacouture M.E., Jia Y., Wu S. Risk of High-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab - An antibody against epidermal growth factor receptor: Systemic review and Meta-analysis. *Oncology (Williston Park)* 2009; 77(2): 124-133.
64. SMC Advice -cetuximab (Erbitux) for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, RAS wild-type metastatic colorectal cancer: • in combination with irinotecan-based chemotherapy; • in first-line in combination with FOLFOX; • as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan. . Scottish Medicines Consortium.
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1012_14_cetuximab_Erbitux/cetuximab_Erbitux. Published 2015. Accessed April 21, 2016.
65. SMC Modifiers used in Appraising New Medicines. Scottish Medicines Consortium.
https://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy_statements/SMC_Modifiers_used_in_Appraising_New_Medicines. Accessed April 25, 2016.
66. SMC Advice -cetuximab (Erbitux) for the treatment of patients with squamous cell cancer of the head and neck in combination with platinumbased chemotherapy for recurrent and/or metastatic disease. Scottish Medicines Consortium.
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/547_09_cetuximab_solution_Erbitux_/547_09_cetuximab_Erbitux_. Published 2009. Accessed Mar. 02nd, 2016.
67. Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winkquist E, Zaric GS. Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *PloS one* 2012; 7(6): e38557.
68. 癌症登記線上互動查詢系統. 衛生福利部國民健康署.

- <https://cris.hpa.gov.tw/>. Accessed, 2015.
69. 103 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處.
http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5692. Accessed April 21, 2016.
70. Chang Y-S, Chang S-J, Yeh K-T, Lin T-H, Chang J-G. RAS, BRAF, and TP53 gene mutations in Taiwanese colorectal cancer patients. *Onkologie* 2013; 36(12): 719-724.
71. 101 年度全民健康保險醫療統計年報. In: 衛生福利部統計處.
72. 2005-2008 國人身高、體重、身體質量指數狀況. 衛生福利部國民健康署.
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Easy/FormCenterShow.aspx?No=201111030003>. Accessed April 22, 2016.

附錄

附錄表一 Erbitux (cetuximab)國內許可適應症變革與目前健保給付規定[14]

核准時間	Erbitux 國內許可適應症	健保給付規定(105 年版[14] 第 9 節抗腫瘤藥物 9.27.Cetuximab)
2009/03	(1). Erbitux 與 irinotecan 合併使用，治療經內含 irinotecan 之細胞毒性治療失敗且具有表皮生長因子受體表現型的轉移性直腸結腸癌的病患。 (2). 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。	1.直腸結腸癌治療部分： (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)，KRAS 基因及 NRAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。 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證實無惡化，才可繼續使用。 II.使用總療程以 24 週為上限。 III.本藥品不得與 bevacizumab 併用。 (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。 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證實無惡化，才可繼續使用。 II.使用總療程以 18 週為上限。
2009/11	新增適應症： (3). 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。	2.口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分： (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： I.年齡 ≥ 70 歲；II.Ccr < 50mL/min；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)；IV.無法耐受 platinum-based 化學治療。 (2)使用總療程以接受 8 次輸注為上限。 (3)需經事前審查核准後使用。
2011/01	修改適應症： 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患者之第一線治療。	
2015/12	修改適應症： Erbitux 適用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者 • 與 FOLFIRI(Folinic acid / 5-FU / Irinotecan) 合併使用之第一線治療。 • 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。	

附錄表二、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
轉移性直腸結腸癌之第一線治療			
Cochrane Library	20160307	cetuximab	884
1800-2016		cetuximab RAS:ti,ab,kw	154
PubMed	20160307	("cetuximab"[MeSH Terms] OR "cetuximab"[All Fields]) AND	802
1950-2016		RAS[All Fields]	
		("cetuximab"[MeSH Terms] OR "cetuximab"[All Fields]) AND	732
		RAS[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]	
		("cetuximab"[MeSH Terms] OR "cetuximab"[All Fields]) AND	44
		RAS[All Fields] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	
		AND "humans"[MeSH Terms])	
		("cetuximab"[MeSH Terms] OR "cetuximab"[All Fields]) AND	24
		RAS[All Fields] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	
		AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]) AND	
		"humans"[MeSH Terms])	
Embase	20160308	#1 'cetuximab'/exp OR cetuximab	20,494
1950-2016		#2 cetuximab AND ras	2,940
		#3 cetuximab AND ras AND ([systematic review]/lim OR [meta	49
		analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND	
		[2013-2016]/py	
復發及/或轉移性頭頸癌			
Cochrane Library	20160414	cetuximab	834
1800-2016		cetuximab squamous cell carcinoma of head and neck	161
		cetuximab squamous cell carcinoma of head and neck platinum	33
PubMed	20160414	"cetuximab"[MeSH Terms] OR "cetuximab"[All Fields]	5,063
1950-2016		("cetuximab"[MeSH Terms] OR "cetuximab"[All Fields]) AND	742
		((("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All	
		Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR	
		"squamous cell carcinoma"[All Fields] OR ("squamous"[All	
		Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))	
		AND ("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND	
		"and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and	
		neck"[All Fields]))	
		("cetuximab"[MeSH Terms] OR "cetuximab"[All Fields]) AND	36
		((("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All	
		Fields] AND "squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR	

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		"squamous cell carcinoma"[All Fields] OR ("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) AND ("Head Neck"[Journal] OR ("head"[All Fields] AND "and"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "head and neck"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	
Embase	20160414	#1 'cetuximab'/exp OR cetuximab	20,779
1950-2016		#2 squamous AND cell AND carcinoma AND of AND head AND neck	33,475
		#3 #1 AND #2	2,359
		#4 #1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim	57

附錄表三、電子資料庫文獻搜尋結果彙整 – Cetuximab 用於 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌第一線治療
(文獻[1]~[6]為探討療效之研究，[7]~[8]為探討安全性之研究，依照出版年代先後順序排列)

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論																
(1) Khattak 等人 2015	Role of first-line anti-EGFR therapy compared with anti-VEGF therapy in advanced colorectal cancer: A meta-analysis of RCT. 部分作者揭露與廠商之利益關係。	作者在 MEDLINE、EMBASE、PubMed 等電子資料庫，以系統性方式搜尋，發表於 2014 年 10 月前發表，比較 anti-EGFR 藥物與 anti-VEGF 藥物，在合併 FOLFOX 或 FOLFIRI 化療作為晚期 CRC 第一線治療之所有 II、III 期隨機分派試驗。未給予其他之搜尋限制。另外，作者亦搜尋主要癌症研討會摘要。療效指標係針對 KRAS-WT 與 all RAS-WT 病人之 ORR、PFS 與 OS。運用隨機效應與固定效應模型進行統合分析。	共納入三項隨機分派試驗(1 phase II & 2 phase III)，包含 1241 位病人。各項試驗間之異質性未達統計顯著。試驗結果如下：(數據為 anti-EGFR 藥物比上 anti-VEGF 藥物的結果) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>KRAS-WT CRC</th> <th>All RAS-WT CRC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR</td> <td>anti-EGFR 藥物表現較佳 OR 1.31 95%CI 1.09-1.58 P=0.004</td> <td>anti-EGFR 藥物表現較佳 OR 1.46 95%CI 1.13-1.90 P=0.004</td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td>兩類藥物表現沒有差異 HR 1.03 95%CI 0.93-1.13 P=0.61</td> <td>兩類藥物表現沒有差異 HR 0.92 95%CI 0.71-1.18 P=0.50</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>anti-EGFR 藥物表現較佳 HR 0.79 95%CI 0.65-0.97 P=0.026</td> <td>anti-EGFR 藥物表現較佳 HR 0.77 95%CI 0.63-0.95 P=0.016</td> </tr> </tbody> </table>		KRAS-WT CRC	All RAS-WT CRC	ORR	anti-EGFR 藥物表現較佳 OR 1.31 95%CI 1.09-1.58 P=0.004	anti-EGFR 藥物表現較佳 OR 1.46 95%CI 1.13-1.90 P=0.004	PFS	兩類藥物表現沒有差異 HR 1.03 95%CI 0.93-1.13 P=0.61	兩類藥物表現沒有差異 HR 0.92 95%CI 0.71-1.18 P=0.50	OS	anti-EGFR 藥物表現較佳 HR 0.79 95%CI 0.65-0.97 P=0.026	anti-EGFR 藥物表現較佳 HR 0.77 95%CI 0.63-0.95 P=0.016	本研究結果顯示，針對晚期直腸結腸癌病人的第一線治療用藥，(無論腫瘤屬 KRAS 原生型或 RAS 原生型)，與 anti-VEGF 藥物相比，anti-EGFR 藥物表現較佳。據此，anti-EGFR 藥物或可做為晚期轉移性直腸結腸癌除 anti-VEGF 藥物外，另一初始治療用藥選項。				
	KRAS-WT CRC	All RAS-WT CRC																		
ORR	anti-EGFR 藥物表現較佳 OR 1.31 95%CI 1.09-1.58 P=0.004	anti-EGFR 藥物表現較佳 OR 1.46 95%CI 1.13-1.90 P=0.004																		
PFS	兩類藥物表現沒有差異 HR 1.03 95%CI 0.93-1.13 P=0.61	兩類藥物表現沒有差異 HR 0.92 95%CI 0.71-1.18 P=0.50																		
OS	anti-EGFR 藥物表現較佳 HR 0.79 95%CI 0.65-0.97 P=0.026	anti-EGFR 藥物表現較佳 HR 0.77 95%CI 0.63-0.95 P=0.016																		
(2) Pietrantonio 等人 2015	First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type mCRC: A systematic review and meta-analysis. 所有作者皆揭露其與廠商之利益關係。	作者在 MEDLINE/PubMed、Cochrane Library、ASCO University 等電子資料庫，以系統性方式搜尋，以英文發表於 2011 年 1 月~2014 年 10 月間，比較(anti-EGFR 藥物合併化學治療)與(單獨化學治療或化療合併 bevacizumab)作為 RAS 原生型之 mCRC 第一線療法之所有 II、III 期隨機分派試驗。另外，作者亦搜尋主要癌症研討會摘要 (ESMO/ECCO)。療效指標包含 OS、ORR 與	共納入七項品質良好之隨機分派試驗(2 phase II & 5 phase III)，包含 2781 位病人。試驗結果如下： <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS</th> <th>PFS</th> <th>ORR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anti-EGFR+chemo vs Chemo/chemo+Bev</td> <td>HR 0.81 95%CI 0.71-0.92 P=0.002 (2718 人)</td> <td>HR 0.77 95%CI 0.60-0.98 P=0.03 (2137 人)</td> <td>RR 1.33 95%CI 1.09-1.62 P=0.004 (1522 人)</td> </tr> <tr> <td>Anti-EGFR vs Bev</td> <td>HR 0.80 95%CI 0.69-0.92 P=0.003 (1171 人)</td> <td>HR 0.94 95%CI 0.74-1.19 P=0.59 (1171 人)</td> <td>RR 1.10 95%CI 0.97-1.25 P=0.12 (353 人)</td> </tr> <tr> <td>Anti EGFR+chemo vs chemo</td> <td>HR 0.83 95%CI 0.69-1.01 P=0.07 (1547 人)</td> <td>HR 0.65 95%CI 0.55-0.77 P<0.0001 (966 人)</td> <td>HR 1.55 95%CI 1.20-2.02 P<0.001 (966 人)</td> </tr> </tbody> </table>		OS	PFS	ORR	Anti-EGFR+chemo vs Chemo/chemo+Bev	HR 0.81 95%CI 0.71-0.92 P=0.002 (2718 人)	HR 0.77 95%CI 0.60-0.98 P=0.03 (2137 人)	RR 1.33 95%CI 1.09-1.62 P=0.004 (1522 人)	Anti-EGFR vs Bev	HR 0.80 95%CI 0.69-0.92 P=0.003 (1171 人)	HR 0.94 95%CI 0.74-1.19 P=0.59 (1171 人)	RR 1.10 95%CI 0.97-1.25 P=0.12 (353 人)	Anti EGFR+chemo vs chemo	HR 0.83 95%CI 0.69-1.01 P=0.07 (1547 人)	HR 0.65 95%CI 0.55-0.77 P<0.0001 (966 人)	HR 1.55 95%CI 1.20-2.02 P<0.001 (966 人)	使用 anti-EGFR 藥物合併化學藥物(FOLFIRI & FOLFOX)作為第一線 RAS 原生型 mCRC 治療組合，是一項有效的選擇。但是，如何運用分子生物技術，準確地篩選出對此種藥物組合最有利的次族群(即確認病人 RAS 基因突變狀態)，對於臨床治療策略制定至關
	OS	PFS	ORR																	
Anti-EGFR+chemo vs Chemo/chemo+Bev	HR 0.81 95%CI 0.71-0.92 P=0.002 (2718 人)	HR 0.77 95%CI 0.60-0.98 P=0.03 (2137 人)	RR 1.33 95%CI 1.09-1.62 P=0.004 (1522 人)																	
Anti-EGFR vs Bev	HR 0.80 95%CI 0.69-0.92 P=0.003 (1171 人)	HR 0.94 95%CI 0.74-1.19 P=0.59 (1171 人)	RR 1.10 95%CI 0.97-1.25 P=0.12 (353 人)																	
Anti EGFR+chemo vs chemo	HR 0.83 95%CI 0.69-1.01 P=0.07 (1547 人)	HR 0.65 95%CI 0.55-0.77 P<0.0001 (966 人)	HR 1.55 95%CI 1.20-2.02 P<0.001 (966 人)																	

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論									
		PFS。運用隨機效應模型與固定效應模型進行統合分析，並給予異質性與品質評估。		重要。									
(3) Sorich 等人 2015	Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in mCRC : a meta-analysis of RCT. 部分作者揭露與廠商之利益關係。	作者在 MEDLINE、Embase、Web of Science 等電子資料庫，以系統性方式搜尋，以英文發表於 2014 年 4 月之前，比較(anti-EGFR 藥物單獨使用或合併化學治療)與(其他可能療法)，作為 RAS 原生型 mCRC 治療之所有 II、III 期隨機分派試驗。另外，作者亦搜尋主要癌症研討會摘要(ASCO)。療效指標包含 OS、ORR 與 PFS。運用隨機效應模型進行統合分析，並給予異質性評估。	共有九項試驗(包含 5948 位病人)評估 KRAS exon2 與新的 RAS 突變病人的 anti-EGFR 治療成效。將近 20% KRAS exon2 原生型之 mCRC 具有另一項新的 RAS 突變。分析結果如下： 1. <u>腫瘤未具任何 RAS 突變 vs. 腫瘤具有新的 RAS 突變</u> 腫瘤未具任何 RAS 突變之病人接受 anti-EGFR 治療，有顯著較佳之 PFS(Hazard Ratio 0.60; 95%CI 0.48-0.76; P<0.001)與 OS(Hazard Ratio 0.72; 95%CI 0.56-0.92; P=0.008)表現。 2. <u>腫瘤具有 KRAS exon2 突變 vs. 腫瘤具有新的 RAS 突變</u> 兩者病人的治療結果(PFS 與 OS)沒有差異。 3. <u>所有 RAS 原生型 vs. KRAS exon2 原生型</u> 腫瘤屬所有 RAS 原生型之病人，接受 anti-EGFR 治療，有顯著較佳之 PFS 與 OS 表現。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>All RAS WT</th> <th>KRAS exon2 WT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td>Hazard ratio 0.62 95%CI 0.50-0.76 P<0.001</td> <td>Hazard ratio 0.68 95%CI 0.58-0.80 P<0.001</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>Hazard ratio 0.87 95%CI 0.77-0.99 P=0.04</td> <td>Hazard ratio 0.90 95%CI 0.83-0.98 P=0.02</td> </tr> </tbody> </table>		All RAS WT	KRAS exon2 WT	PFS	Hazard ratio 0.62 95%CI 0.50-0.76 P<0.001	Hazard ratio 0.68 95%CI 0.58-0.80 P<0.001	OS	Hazard ratio 0.87 95%CI 0.77-0.99 P=0.04	Hazard ratio 0.90 95%CI 0.83-0.98 P=0.02	mCRC 腫瘤具有任一 RAS 突變者，較不可能在 anti-EGFR 治療中獲得顯著療效。
	All RAS WT	KRAS exon2 WT											
PFS	Hazard ratio 0.62 95%CI 0.50-0.76 P<0.001	Hazard ratio 0.68 95%CI 0.58-0.80 P<0.001											
OS	Hazard ratio 0.87 95%CI 0.77-0.99 P=0.04	Hazard ratio 0.90 95%CI 0.83-0.98 P=0.02											
(4) Tamburini 等人 2015	Anti-EGFR or bevacizumab in first line treatment of RAS wild type metastatic colorectal	作者在 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Systematic reviews database 等電子資料庫，以系統性方式搜尋，發表於 1966 年 1 月~2015 年 4 月間，比較第一線使用 bevacizumab 與	納入之各項試驗間異質性屬中~強度，於此情況下，分析 1096 位 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌病人數據，在整體存活率(OS)的評估，以 Anti-EGFR (cetuximab 或 panitumumab)表現較佳(Hazard ratio 0.763; 95%CI 0.61-0.955, p=0.018)。次族群分析結果則傾向 cetuximab 表現較 bevacizumab 為佳(Hazard	作者認為本研究屬初探性質，雖然分析數據源自具異質性之三項試驗，但是結果似乎呈現出，anti-EGFR 在 RAS 原									

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論
	neoplasm (RwtMCRC) : Pooled analysis of RCTs. (研討會海報僅有摘要)	(cetuximab 或 panitumumab)的第三期臨床試驗研究。運用隨機效應模型進行統合分析，並評估各項試驗間之異質性強度(I2 test)。	ratio 0.794 ; 95%CI 0.633-0.977 , p=0.047)。	生型轉移性直腸結腸癌第一線治療表現較 bevacizumab 為佳的傾向。
(5) Heinemann 等人 2015	A study level meta-analysis of efficacy data from head -to-head first-line trials of EGFRs vs bevacizumab in patients with mCRC. (研討會海報僅有摘要)	作者統合分析三項探討 mCRC 第一線治療之直接比較試驗結果，即 CALGB80405(phase III ; bevacizumab or cetuximab + FOLFOX or FOLFIRI) 、 FIRE-3 (phase III ; cetuximab+FOLFIRI vs. bevacizumab + FOLFIRI) 、 PEAK(phase II ; pantitumumab+FOLFOX vs. bevacizumab +FOLFOX)。主要療效指標為 OS，次要指標包括 PFS 與 ORR。運用隨機效應模型與固定效應模型進行統合分析。	分析 1096 位 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌病人數據，在整體存活率(OS)的評估，以 Anti-EGFR (cetuximab 或 panitumumab)合併化療表現較 bevacizumab 合併化療為佳(Hazard ratio 0.79 ; 95%CI 0.67-0.93)。針對 PFS(Hazard ratio 0.98 ; 95%CI 0.85-1.12)與 ORR(Rate ratio 0.81 ; 95%CI 0.69-0.96)的分析亦獲得方向一致的結果，即 Anti-EGFR 合併化療表現較佳。	化學治療合併 Anti-EGFR (cetuximab 或 panitumumab) 或 bevacizumab 皆為 mCRC 第一線有療效之治療選項。本研究受限於各項試驗間異質性(包括試驗設計與疾病進展後所接受之療法對療效指標所產生的影響等)，於此情況下，OS 的分析呈現 Anti-EGFR 表現較佳。本研究之結果仍需進一步經由病人層級數據之統合分析 (patient-level meta-analysis)結果證實。
(6) Jarrett 等人 2014	A systematic literature review to identify trials in first-line RAS wild-type mCRC patients.	作者在 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library 等電子資料庫，以系統性方式搜尋，探討 RAS wild-type mCRC 病人第一線治療的隨機分派試驗與單組試驗(single arm trials)。	在 596 筆資料中，依照預先設定之 PICOS，篩選出 10 筆資料(隸屬五項不同的隨機分派試驗)。雖然納入之各項試驗樣本數不大，但是，在 OS、PFS 與 ORR 的分析結果顯示，cetuximab 合併化療(FOLFOX 或 FOLFIRI)的表現顯著較單獨使用化學治療為佳。	同左。

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論
	(研討會海報僅有摘要)			
(7) Miroddi 等人 2015	Risk of grade 3-4 diarrhea and mucositis in colorectal cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies regimens: A meta-analysis of 18 RCTs. 所有作者皆揭露未與廠商有利益關係。	作者在 MEDLINE、EMBASE 等電子資料庫，以系統性方式搜尋於 2014 年 6 月前、以英文發表、研究對象為 mCRC 病人與 KRAS 原生型之次族群、比較包含 Anti-EGFR 之療法與同治療方案但未含 Anti-EGFR 之隨機分派試驗。評估指標為嚴重或致命之腹瀉與口腔黏膜炎。運用隨機效應模型與固定效應模型進行統合分析。	共納入 18 項隨機分派試驗，包含 13,382 位 mCRC 病人。分析結果顯示，於標準治療基礎上合併 Anti-EGFR (cetuximab 或 panitumumab) 治療，將增加 66% 發生嚴重腹瀉之風險(RR 1.66；95%CI 1.52-1.80)，以及 344% 發生嚴重口腔黏膜炎之風險(RR 3.44；95%CI 2.66-4.44)。 1. 腹瀉(試驗組 vs. 對照組) 發生率: 19%(1270/6678) vs. 11%(764/6704) 2. 口腔黏膜炎(試驗組 vs. 對照組) 發生率 7%(262/3707) vs. 2%(74/3763) 上述分析結果並未因病人腫瘤是否為 KRAS 原生型、接受之單株抗體藥物種類、化學治療種類、臨床試驗期數、是否共用 bevacizumab 等因素而改變。	本研究結果顯示，針對直腸結腸癌病人，任何治療方案合併 cetuximab 或 panitumumab 治療時，將會增加腹瀉與口腔黏膜炎的風險。而此一情形亦在 KRAS 原生型之次族群中展現。
(8) Cui 等人 2014	Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab : A pooled analysis of 18 RCTs. 所有作者皆揭露未與廠商有利益關係。	作者在 PubMed、EMBASE、Web of Knowledge databases、ClinicalTrials.gov 等電子資料庫，以系統性方式搜尋，與接受 cetuximab 治療相關之血液學毒性事件(hematologic toxicity events)的研究。主要納入比較(cetuximab 合併化學治療或合併化療與放射線治療)以及(單獨化學治療或合併化療與放療)的第 II~IV 期隨機分派試驗。評估指標為嚴重等級第三級(含)以上之血液學毒性事件的發生風險。	共納入 18 項隨機分派試驗，包含 11,234 位不同種類之晚期癌症病人。針對直腸結腸癌的分析結果顯示，與單獨使用化學治療相比，合併 cetuximab 治療，與嚴重程度大於等於三級之白血球減少症(leucopenia)/嗜中性白血球減少症(neutropenia)及貧血相關。兩者之試驗結果分別為 Relative Risks 1.16(95%CI 1.05-1.27；p=0.002；發生比例 21% vs. 18%，p<0.01)，以及 Relative Risks 2.67(95%CI 1.53-4.65；p=0.01；發生比例 4% vs. 2%)。此外，針對 KRAS 原生型病人進行的次族群分析，有更高的比例病人發生嚴重程度大於等於三級之白血球減少症或嗜中性白血球減少症(RR 1.31；95%CI 1.11-1.54，p=0.001)，惟此項結果僅源自於兩項試驗數據，仍有待進一步確認。	本研究結果顯示，使用 cetuximab 與些微增加嚴重之血液學毒性事件發生風險相關(具統計顯著結果)。基於發生率高，應嚴格監控病人，以改善其周邊血液相(peripheral hemogram)。

附錄表四、電子資料庫文獻搜尋結果彙整 – Cetuximab 用於復發及/或轉移性頭頸癌治療
(文獻[1]~[5]為探討療效之研究，[6]~[8]為探討安全性之研究，依照出版年代先後順序排列)

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論
(1) Song 等人 2015	Cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.	作者在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE 以及中文的 CBM 等電子資料庫，以系統性方式搜尋隨機分派試驗。無語言、發表時間或其他限制。以 I ² 法進行異質性評估。各篇研究亦進行品質評估步驟。	<p>共納入 4 項隨機分派試驗進行統合分析，其中，兩項試驗涵蓋 1319 位局部晚期頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)受試者，兩項試驗涵蓋 559 位復發或轉移性 HNSCC 受試者，試驗結果如下所示。</p> <p><u>針對局部晚期 HNSCC 受試者</u></p> <p>(1) 兩年內之無惡化存活期(PFS)與整體存活時間(OS)分析，無論受試者是否接受 cetuximab 治療，結果並無顯著差異(PFS fixed effect: RR=1.02, 95%CI 0.92-1.12, P>0.05; OS fixed effect: RR=1.06, 95%CI 1.00-1.13, P>0.05)。</p> <p>(2) 與未接受 cetuximab 治療者相比，接受 cetuximab 治療受試者有具統計顯著較高之嚴重程度 3~4 級黏膜炎與皮膚反應發生比例 (mucositis: fixed effect: RR=1.21; 95%CI 1.07-1.36, P<0.05; skin reaction: fixed effect: RR=1.99; 95%CI 1.39-2.85, P<0.05)。</p> <p><u>針對復發或轉移性 HNSCC 受試者</u></p> <p>分析結果顯示，cetuximab 治療顯著改善復發或轉移性 HNSCC 受試者的預後。所有不良事件的風險比值顯示，cetuximab 組與控制組的表現具統計顯著差異(RR 1.11，95%CI 1.01~1.20，p<0.05)。</p> <p>(1) OS: overall mean difference 2.41 (95% CI 0.96-3.86, P<0.05)</p> <p>(2) PFS: overall mean difference 2.06 (95% CI 1.34 - 2.77, P<0.05)</p> <p>(3) ORR: overall Odds ratio 2.38 (95% CI 1.60-3.54, P<0.05)</p>	針對局部晚期 HNSCC 受試者，兩年內之無惡化存活期(PFS)與整體存活時間(OS)分析，無論受試者是否接受 cetuximab 治療，結果並無顯著差異。但是，基於資料有限，cetuximab 用於此類病人的治療效益仍具不確定性。針對復發或轉移性 HNSCC 受試者，基於可以獲得的隨機分派試驗數據，提供 cetuximab 用於此類病人治療成效的證據。
(2)	Anti-EGFR therapy for	作者在 Cochrane Central Register of	最終，共納入十篇研究涵蓋 2396 位局部晚期或復發/轉移性 HNSCC 受試者。	Anti-EGFR 之 monoclonal

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論																																	
Zhang 等人 2012	advanced HNSCC : a meta-analysis. 本研究由中國國家自然科學基金委員會支持。	Controlled trials、Medline 與 EMBASE 等電子資料庫，以系統性方式搜尋 2011 年之前、以英文發表之前瞻性隨機分派試驗，並搜尋在 ASCO 及 ESMO 年會發表之摘要。以隨機效應模型進行統合分析，並進行異質性評估。若異質性高，則進行敏感度分析。	<p>Anti-EGFR 治療分為 monoclonal antibodies 類(cetuximab、nimotuzumab、zalutumumab) 與 TKIs 類(lapatinib、gefitinib)藥物兩種。</p> <p>統合分析主要結果顯示 anti-EGFR 藥物可以改善晚期頭頸部鱗狀細胞癌患者之整體反應率(ORR)與無疾病惡化期(PFS)等指標，但是，存活時間(OS)並未延長。次族群分析結果顯示，與 TKIs 類藥物相比，monoclonal antibodies 類藥物可以改善局部晚期和復發/轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人之 ORR、PFS、OS 等指標。不良事件分析則顯示，anti-EGFR 藥物治療顯著較常出現皮疹、腹瀉、厭食症等不良事件。結果如下所示。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>outcomes</th> <th>Monoclonal antibodies [Relative Risk, 95% CI]</th> <th>TKIs [Relative Risk, 95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ORR</td> <td colspan="2">局部晚期 HNSCC</td> </tr> <tr> <td>1.21 (1.08, 1.37)</td> <td>1.09 (0.91, 1.32)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td colspan="2">復發/轉移性 HNSCC</td> </tr> <tr> <td>1.88 (1.40, 2.54)</td> <td>1.65 (0.84, 3.24)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">局部晚期 HNSCC</td> </tr> <tr> <td>0.66 (0.53, 0.83)</td> <td>0.71 (0.34, 1.52)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td colspan="2">復發/轉移性 HNSCC</td> </tr> <tr> <td>0.61 (0.52, 0.71)</td> <td>沒有數據</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">OS</td> <td colspan="2">局部晚期 HNSCC</td> </tr> <tr> <td>0.72 (0.59, 0.89)</td> <td>0.70 (0.31, 1.63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td colspan="2">復發/轉移性 HNSCC</td> </tr> <tr> <td>0.79 (0.67, 0.94)</td> <td>1.13 (0.97, 1.31)</td> </tr> </tbody> </table>	outcomes	Monoclonal antibodies [Relative Risk, 95% CI]	TKIs [Relative Risk, 95% CI]	ORR	局部晚期 HNSCC		1.21 (1.08, 1.37)	1.09 (0.91, 1.32)		復發/轉移性 HNSCC		1.88 (1.40, 2.54)	1.65 (0.84, 3.24)	PFS	局部晚期 HNSCC		0.66 (0.53, 0.83)	0.71 (0.34, 1.52)		復發/轉移性 HNSCC		0.61 (0.52, 0.71)	沒有數據	OS	局部晚期 HNSCC		0.72 (0.59, 0.89)	0.70 (0.31, 1.63)		復發/轉移性 HNSCC		0.79 (0.67, 0.94)	1.13 (0.97, 1.31)	antibodies 類藥物可以有效治療局部晚期和復發/轉移性之頭頸部鱗狀細胞癌。相對地，TKIs 類藥物則不適合用於晚期頭頸部鱗狀細胞癌。接受 anti-EGFR 治療期間，皮疹以及一些胃腸道症狀應該謹慎監測。
outcomes	Monoclonal antibodies [Relative Risk, 95% CI]	TKIs [Relative Risk, 95% CI]																																			
ORR	局部晚期 HNSCC																																				
	1.21 (1.08, 1.37)	1.09 (0.91, 1.32)																																			
	復發/轉移性 HNSCC																																				
	1.88 (1.40, 2.54)	1.65 (0.84, 3.24)																																			
PFS	局部晚期 HNSCC																																				
	0.66 (0.53, 0.83)	0.71 (0.34, 1.52)																																			
	復發/轉移性 HNSCC																																				
	0.61 (0.52, 0.71)	沒有數據																																			
OS	局部晚期 HNSCC																																				
	0.72 (0.59, 0.89)	0.70 (0.31, 1.63)																																			
	復發/轉移性 HNSCC																																				
	0.79 (0.67, 0.94)	1.13 (0.97, 1.31)																																			
(3) Petrelli 等人 2011	Anti - EGFR - targeting agents in recurrent or metastatic HNSCC: A meta-analysis. 本研究並未說明作者之利	作者在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等電子資料庫，以系統性方式搜尋 2000~2010 年 10 月間、以英文發表之隨機分派試驗，並搜尋這段時間 ASCO 年會發表之摘要。以固定效	<p>共納入六篇研究，包含三篇全文以及四篇摘要。這些研究皆為第三期臨床試驗之文獻，所收納之受試者(2257 人)皆為無法切除之局部復發或轉移性 HNSCC 病人。追蹤時間(中位數)為 19 個月(範圍 6~31 個月)。所有試驗設計良好。Anti-EGFR 治療包含 cetuximab、zalutumumab 與 gefitinib 等藥物。</p> <p>五項試驗數據之統合分析結果顯示，anti-EGFR 治療具統計顯著延長受試者之無惡化</p>	統合分析結果顯示，針對復發/轉移性 HNSCC 病人，在標準療法之上加入 anti-EGFR anti-bodies 治療，可以獲得具統計顯著改																																	

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論												
	益衝突關係。	應或隨機效應模型進行統合分析，並進行異質性評估。	存活期(HR 0.70, 95% CI 0.59-0.83; p<0.0001)，如果將其中 TKIs 藥物之數具剔除，結果更形顯著(HR 0.67, 95% CI 0.55-0.82, p<0.0001)。但是，整體存活時間的分析，anti-EGFR 治療並未獲得具統計顯著延長受試者的存活時間(HR 0.95, 95% CI 0.82-1.09, P=0.45; I ² 53%，隨機效應模型)。不過，這項分析在排除 TKIs 類藥物後，獲得具統計顯著結果(HR 0.83, 95% CI 0.73-0.94; p=0.004; I ² 0%，固定效應模型)。	善病人之無惡化存活期、整體存活時間以及腫瘤反應率等指標。												
(4) Reeves 等人 2011	Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: A SR of data. 本研究作者宣稱並未有任何利益衝突關係，本研究亦未獲得任何資金支持。	作者在 Cochrane Library、Medline 與 PubMed 等電子資料庫，以系統性方式搜尋 2000~2010 年間、以英文發表之臨床試驗與統合分析，並以固定效應或隨機效應模型進行統合分析。	共納入 15 篇試驗結果(1952 位受試者)，包括 7 篇第 I /II 期非比較性之臨床試驗，以及 8 篇第 III 期臨床試驗。針對復發/轉移性 HNSCC 病人，整體反應率(overall response rate)的統合分析結果如下所示： <table border="1" data-bbox="965 678 1749 863"> <thead> <tr> <th></th> <th>Phase I /II trial</th> <th>Phase III trial</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Combination chemotherapy</td> <td>18.7% (95%CI 10.4%~27.0%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Platinum-based regimens</td> <td>-</td> <td>17.0% (95%CI 12.6%~21.4%)</td> </tr> <tr> <td>Platinum-based regimens+cetuximab</td> <td>-</td> <td>34.2% (95%CI 28.6%~39.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		Phase I /II trial	Phase III trial	Combination chemotherapy	18.7% (95%CI 10.4%~27.0%)	-	Platinum-based regimens	-	17.0% (95%CI 12.6%~21.4%)	Platinum-based regimens+cetuximab	-	34.2% (95%CI 28.6%~39.7%)	早期的實證資料顯示，cetuximab 可以有效治療 HNSCC。
	Phase I /II trial	Phase III trial														
Combination chemotherapy	18.7% (95%CI 10.4%~27.0%)	-														
Platinum-based regimens	-	17.0% (95%CI 12.6%~21.4%)														
Platinum-based regimens+cetuximab	-	34.2% (95%CI 28.6%~39.7%)														
(5) Liu 等人 2010	Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 RCTs. 本研究並未說明作者之利益衝突關係。	作者在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等電子資料庫，以系統性方式搜尋 1996 年 1 月~2008 年 12 月間、以英文發表之隨機分派試驗，並搜尋 2000~2008 年間 ASCO 年會發表之摘要。以固定效應或隨機效應模型進行統合分析，並進行異質性評估。各篇研究亦進行品質評估。	共納入 17 篇 RCT，7954 位晚期或轉移性受試者(cetuximab 組 490 人，非 cetuximab 組 493 人)。其中，屬於頭頸癌的試驗有三篇，受試者 983 人(cetuximab 組 3965 人，非 cetuximab 組 3898 人)。分析結果顯示，cetuximab 組受試者顯著改善其無惡化存活期、整體存活時間，以及整體反應率。數據如下： (1) PFS (HR0.63, 95%CI 0.54~0.73) (2) OS (HR0.78, 95%CI 0.67~0.91) (3) ORR (HR1.57, 95%CI 1.15~2.16) 藥物不良事件部分，cetuximab 組有較高之不良事件發生率，例如皮膚相關不良事件(OR 31.80)、瘡瘡樣紅疹(OR 30.14)、第 3~4 級不良事件(OR1.84)。	與非 cetuximab 治療相比，cetuximab 治療可以改善受試者之無惡化存活期、整體存活時間，以及整體反應率。嚴重不良事件是可預測且可處置的。												

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論
(6) Abdel-Rahman 等人 2015	Correlation of cetuximab - induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: A systematic review and meta-analysis. 本研究作者宣稱並未有任 何利益衝突關係，本研究 亦未獲得任何資金支持。	作者在 Cochrane Library、PubMed 等 電子資料庫以及 ASCO meeting library，以系統性方式搜尋發表於2014 年1月前，主題與服用 cetuximab 後(單 方或與化療合併使用)之紅疹、疾病進 展與存活情況相關研究。以固定效應 或隨機效應模型進行統合分析，並進 行異質性評估和敏感度分析。	共納入 13 篇研究進行統合分析，包含 4 篇第 3 期試驗、8 篇第 2 期試驗以及 1 篇第 1 期試驗研究。其中，有 3 項試驗 cetuximab 作為單方治療、1 項試驗與放療合併使用， 其餘則與全身性治療藥物合併使用。納入之 1961 位受試者，大部分身體狀況良好 (ECOG 0~1)。 所有試驗中 cetuximab 組受試者，各種嚴重程度等級之皮疹發生比例在 24%~98% 間。 分析結果顯示，與未產生紅疹之受試者相比，由 cetuximab 治療產生之紅疹，與無惡 化存活時間、整體存活時間、整體反應率之改善情況高度相關，數據如下所示。次族 群分析則未發現腫瘤型態對整體反應率之相對風險(relative risk)的影響。 (1) PFS (HR 0.74, 95%CI 0.63~0.86, p<0.0002) (2) OS (HR0.60, 95%CI 0.47~0.76, P<0.0001) (3) ORR (RR 1.51, 95%CI 1.26~1.81, p<0.00001)	統合分析結果顯示，由 cetuximab 治療產生之紅 疹，與顯著改善之無惡化存 活時間、整體存活時間、整 體反應率高度相關。由 cetuximab 治療產生之紅 疹，可能可以做為一種晚期 腫瘤病人的預後指標。
(7) Balagula 等人 2011	The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk of high-grade acneiform rash to cetuximab in cancer patients: a meta-analysis. 本研究由紐約州立大學、 一家諮詢公司以及一家藥 廠共同支持完成。	作者在 PubMed 電子資料庫以及 ASCO meeting library，以系統性方式 搜尋發表於 2004 年~2010 年 1 月前， 主題與接受 cetuximab 治療(單方或與 化療合併使用)後之紅疹相關隨機分派 研究。以固定效應或隨機效應模型進 行統合分析，並進行異質性評估。	共納入 9 項試驗，包括 3 項第 II 期臨床試驗與 6 項第三期臨床試驗，受試者有 5333 人(cetuximab 合併化療組有 2664 人)。 嚴重程度較高(grade≥3)之瘡瘡樣紅疹發生率在 cetuximab 合併化學治療組(12.8%， 95%CI 9.1%~17.7%)較 cetuximab 單方治療組(6.3%，95%CI 3.7%~10.5%)為高，風險 比(risk ratio)為 2.03(95%CI 1.52~2.71, p<0.01)。Cetuximab 之複方治療顯著增加受試者 發生嚴重程度高之紅疹的風險(RR 37.7, 95%CI 17.8~80.0, p<0.001)。	與 cetuximab 單方治療相 比，cetuximab 合併化學治療 顯著增加嚴重程度較高 (grade≥3)之瘡瘡樣紅疹。
(8) Su 等人	Risk of high-grade skin rash in cancer patients	作者在 Medline 電子資料庫以及 ASCO meeting library，分別以系統性	共納入 16 項試驗，包括 14 項第 II 期臨床試驗(對照試驗與單組試驗)以及 2 項第 III 期 臨床試驗，受試者有 2037 人(cetuximab 組 1551 人)。試驗結果如下：	癌症病人接受 cetuximab 治 療，有較多比例發展出嚴重

作者/年代	研究主題/利益衝突宣告	研究方法	研究結果	結論
2009	treated with cetuximab – an antibody against EGFR: Systemic review and meta-analysis. 本研究並未說明作者之利益衝突關係。	方式搜尋發表於 1998 年~2008 年 1 月前以及 2004 年~2008 年 7 月間，主題與接受 cetuximab 單方治療之紅疹相關隨機分派研究。以固定效應或隨機效應模型進行統合分析，並進行異質性評估。	(1) 皮疹的整體發生率為 88.2%(95%CI 84.8%~91.0%)，嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的發生率為 11.3%(95%CI 8.8%~14.3%)。 (2) 瘡瘡樣紅疹的整體發生率為 81.6%(95%CI 75.4%~86.6%)，嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的發生率為 6.5%(95%CI 4.1%~10.0%)。 (3) 與控制組相比，接受 cetuximab 治療受試者顯著增加發展出嚴重程度較高(grade \geq 3)皮疹的風險(RR 21.8，95%CI 6.9~68.8，p<0.001)。	程度較高(grade \geq 3)皮疹的風險。

附錄表五、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
轉移性直腸結腸癌之第一線治療			
Cochrane Library 1800-2016	20160318	"cetuximab":ti,ab,kw or "Erbitux":ti,ab,kw in EconomicEvaluations (Word variations have been searched)	14
PubMed 1950-2016	20160318	#1 (cetuximab) OR erbitux	5,063
		#2 ((((((economic*) OR cost-effective*) OR "cost effective*") OR cost-benefit) OR "cost benefit") OR cost-utility) OR "cost utility") OR cost*	845,732
		#3(((metastases[MeSH Terms]) OR metastasis[MeSH Terms])) AND (("Colorectal Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/economics"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/therapy"[Mesh]))	7,501
		#4 #1 AND #2 AND #3	29
Embase 1950-2016	20160318	#1 'cetuximab'/exp OR 'cetuximab' OR 'erbitux'/exp OR 'erbitux'	20,556
		#2 'cost effectiveness' OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'cost minimization' OR 'economic evaluation'	200,705
		#3 'metastatic colorectal cancer'/exp	4,196
		#4 #1 AND #2 AND #3	70
CRD	20160318	(cetuximab) OR (erbitux) IN NHSEED	23
復發及/或轉移性頭頸癌			
Cochrane Library 1800-2016	20160311	"cetuximab":ti,ab,kw or "Erbitux":ti,ab,kw in Economic Evaluations (Word variations have been searched)	14
PubMed 1950-2016	20160311	#1 (((cetuximab) OR erbitux)) AND platinum*	260
		#2 (((((((economic*) OR cost-effective*) OR "cost effective*") OR OR cost-benefit) OR "cost benefit") OR cost-utility) OR "cost utility") OR cost*)	844,634
		#3 ("Head and Neck Neoplasms/analysis"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms/drug effects"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms/economics"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms/therapy"[Mesh])	127,938
		#4 #1 AND #2 AND #3	7
Embase 1950-2016	20160311	#1 'cetuximab'/exp OR cetuximab OR 'erbitux'/exp OR Erbitux AND 'platinum'/exp	565
		#2 'cost effectiveness' OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'cost minimization' OR 'economic evaluation'	200,560

		#3 'head and neck cancer'/exp	124,814
		#4 #1 AND #2 AND #3	6
CRD	20160311	(cetuximab) OR (erbitux) IN NHSEED	23
