



吉舒達注射劑(Keytruda Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Keytruda	成分	Pembrolizumab
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	注射劑；100 毫克/4 毫升小瓶裝		
主管機關許可適應症	1. 黑色素細胞瘤（略） 2. 非小細胞肺癌（略） 3. 典型何杰金氏淋巴瘤（略） 4. 頭頸部鱗狀細胞癌（略） 5. 泌尿道上皮癌（略） 6. 胃癌（略） 7. 原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤（略） 8. 高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR)癌症¹：治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)之下列癌症的成人病人：使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌；或於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。 9. 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌：做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。 10. 肝細胞癌（略） 11. 膽管癌（略） 12. 子宮頸癌（略） 13. 腎細胞癌（略） 14. 子宮內膜癌（略） 15. 食道癌（略） 16. 三陰性乳癌（略） 17. 高腫瘤突變負荷量癌症（略）		

¹ 此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。



目前健保已給付之適應症內容	1. 黑色素瘤 (略) 2. 非小細胞肺癌 (略) 3. 典型何杰金式淋巴瘤 (略) 4. 頭頸部鱗狀細胞癌 (略) 5. 泌尿道上皮癌 (略) 6. 轉移性胃癌 (於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥)
此次建議健保給付之適應症內容	做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療。
建議健保給付條件	☒ 無 ☐ 有，_____
建議療程	每三週一次，每次靜脈注射 200 毫克；或每六週一次，每次靜脈注射 400 毫克。疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：本案為美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司建議擴增 Keytruda® (pembrolizumab) 給付「做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 大腸直腸癌 (CRC) 病人的第一線治療」，本中心受健保署委託，執行醫療科技評估作業，以供後續審議會議參考。

二、參考品：本報告綜合考量臨床治療指引建議、ATC 分類碼、我國許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料，考量目前健保並無給付免疫檢查點抑制劑用於具有 MSI-H/ dMMR 之轉移性大腸直腸癌病人，因此本報告認為療效參考品會視 *RAS* 基因型態而定。其中於 (K) *RAS* 原生型的療效參考品為 FOLFOX 或 FORFIRI, cetuximab、FOLFOX 或 FORFIRI, panitumumab 及 FOLFOX 或 FORFIRI, bevacizumab，而 (K) *RAS* 突變型的療效參考品則為 FOLFOX 或 FORFIRI, bevacizumab。

三、主要醫療科技評估組織之給付建議 (詳如表二)：

不論是加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC，或是英國 NICE 皆建議給付 pembrolizumab 做為具有 MSI-H/dMMR 之無法切除或轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療；且至多給付 2 年。

四、相對療效與安全性 (人體健康)

關於 pembrolizumab 作為具有 MSI-H/dMMR 之未曾接受治療的無法切除或轉移性大腸直腸癌病人之相對療效及安全性，本報告主要參考 1 項隨機對照試驗



(KEYNOTE-177 試驗) 及 1 項網絡統合分析研究。重點說明如後：

1. Pembrolizumab vs. 標準治療的第三期隨機對照試驗

KEYNOTE-177 試驗為第三期、多國多中心、隨機分派、活性對照試驗。主要納入未曾接受任何針對轉移性疾病之全身性治療，ECOG 體能狀態 0 或 1 分，且具有 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌的成人病人。受試者隨機分派至 pembrolizumab 組或標準治療組（6 種標準治療組合），疾病惡化可轉換組別至接受 pembrolizumab 或其他抗癌藥品。主要療效指標為經盲性獨立審查（BICR）評估之無惡化存活期及整體存活期。相關結果簡要摘述如後表。

基期特性 （詳如報告 內文表六）	Pembrolizumab 組與標準治療組基期特性大至相近，年齡中位數 63 歲，亞裔佔 16%，右側腫瘤佔 68%， <i>RAS</i> 突變佔 23%，數值略有差異項目包括性別、ECOG 0 分比例，及 <i>BRAF</i> 突變比例。			
相對療效 （詳如報告 內文表七）	• Pembrolizumab 組相較於標準治療組²，具統計顯著顯著延長無惡化存活期，且達較優性假設；而整體存活期雖傾向 pembrolizumab 組，但並未達統計顯著差異。 • 48 位亞洲次群（含 7 位台灣病人）的事後分析結果顯示，使用 pembrolizumab 與標準治療，不論是無惡化存活期或是整體存活期皆未達統計上顯著差異。 • 值得注意的是，不論是整體病人族群或是亞洲次族群，結果可能皆受限於疾病惡化後轉換組別治療的限制，整體存活的效益幅度可能具有不確定性。			
	療效指標	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=154)	HR (95% CI)
	第二次期中分析（追蹤時間中位數 32.4 個月）			
	無惡化存活期,月	16.5 個月	8.2 個月	0.60 (0.45 to 0.80)
	最終分析（追蹤時間中位數 44.5 個月）			
	無惡化存活期,月	16.5 個月	8.2 個月	0.59 (0.45 to 0.79)
	整體存活期,月	NR	36.7 個月	0.74 (0.53 to 1.03)
	整體反應率,%	45%	33%	-
	五年追蹤分析（追蹤時間中位數 73.3 個月，資料源自於研討會摘要）			
	整體存活期,月	77.5 個月	36.7 個月	0.73 (0.53 to 0.99)
粗體 表示 2 組達到統計顯著差異。NR:未達到（not reached）				
相對安全性 （詳如報告 內文表八）	• Pembrolizumab 組與標準治療組任何等級的不良事件比例相當，但有較低的嚴重不良事件發生率。 • Pembrolizumab 組 3 級以上免疫性良事件及輸注反應比例略高（9% vs 2%），常見為結腸炎及肝炎。			
健康相關 生活品質	Pembrolizumab 相較於標準療法，在使用第 18 週的整體健康狀態/生活品質（GHS/QoL）達到臨床及統計上顯著改善，且可延長生活品質發生惡化時間的時間。			

² 標準治療組之治療組合使用比例分別為 mFOLFOX, bevacizumab 佔 42%、FORFIRI, bevacizumab 佔 23%、FOLFIRI 佔 10%、mFOLFOX 佔 7%、FORFIRI, cetuximab 佔 7%，及 mFOLFOX, cetuximab 佔 3%。



2. 網絡統合分析研究

擷取自各試驗治療意向族群數據的分析結果顯示，pembrolizumab 相較於其他治療選項（如併用 FOLFOX, panitumumab），校正前的整體存活期傾向較佳但未達統計顯著差異；而校正轉換組別治療後，pembrolizumab 統計上可顯著延長 16 個月以後的整體存活期。此外，pembrolizumab 相較於所有對照組，統計上皆可顯著延長 12 個月後的無惡化存活期。惟須留意各試驗對象非皆為 MSI-H/dMMR 病人，且對照組所使用之標準治療不盡相同。

五、醫療倫理：

本案無系統性收集之相關資訊。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，於此摘述加拿大 CAD-AMC、澳洲 PBAC 與英國 NICE 評估報告於評估報告中蒐集的病友意見指出：(一)具有 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌會影響病人生理及心理生活品質、工作能力及其他日常活動等，亦影響其照護者的心理健康狀況及生活品質；(二)病人對於可治癒、延長生命、緩解症狀、提高生活品質、延遲化療需求、較少副作用、給藥方式簡便的額外治療具有高度臨床需求；而 pembrolizumab 儘管有免疫相關併發症，但為可接受的。

六、成本效益：

1. 加拿大 CAD-AMC 於 110 年 7 月公告報告，CDA-AMC 主要調整了經濟模型中的效用值、bevacizumab 生物相似藥的使用比例、標準治療的治療方案，並延長模型評估期間後，評估 pembrolizumab 相較於標準治療的 ICER 值為 62,090 加幣/QALY gained，在成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，pembrolizumab 至少需降價 21%才具有成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 110 年 3 月公告報告，廠商推估 pembrolizumab 相較於標準治療的 ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 間，PBAC 表示 pembrolizumab 的存活數據尚不成熟，故評估時間應調整為 7.5 年，在此評估時間設定以及廠商降價之下，ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 間，PBAC 認為具有成本效益。
3. 英國 NICE 於 110 年 6 月公告報告，委員會認為 pembrolizumab 與所有對照治療（FOLFOX、FOLFIRI、FOLFOXIRI、CAPOX 或 capecitabine）相比的 ICER 值，均低於 20,000 英鎊/QALY gained，委員會認為 pembrolizumab 是具有成本效益的治療選項，故建議給付。

七、財務衝擊：

1. 建議者預估本品擴增給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療後，將取代化療（FOLFIRI 或 FOLFOX）合併標靶藥物（bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab），其以癌登年報數據推估 mCRC 新診斷人數，並設定 MSI-H/dMMR 比例為 9%；本品藥費部分建議者參考 KEYNOTE-177 試驗之



PFS 中位數 16.5 個月，設定每人使用本品 24.6 個療程（第一年 18 療程，第二年 6.6 療程），取代藥費則依現行給付規定之使用上限 36 週進行計算，並僅以 FOLFIRI 計算化療費用。

2. 本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，經檢視建議者提供資料後認為建議者所援引之各項參數尚可接受，惟在推估目標族群人數部分，本報告認為多數第 I-III 期之新發病人可能不會於同年復發，故對此進行調整；在藥費估算上，本報告考量 FOLFIRI 及 FOLFOX 藥費仍有些許差異，故將兩者皆納入計算。另外，考量病人符合免疫治療用藥條件（ECOG 0-1、符合心肺肝腎功能條件）之比例較有不確定性，故本報告進行敏感度分析。
3. 建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估	
		基礎分析	敏感度分析
符合心肺肝腎功能條件比例	70%	70%	80%
本品開始使用人數	264 至 298 人	265 至 298 人	302 人至 340 人
本品累計使用人數	264 至 587 人	265 至 587 人	302 人至 669 人
本品年度藥費	4.69 億元至 7.17 億元	4.71 億元至 7.17 億元	5.36 億元至 8.18 億元
藥費財務影響	2.91 億元至 5.16 億元	2.98 億元至 5.23 億元	3.38 億元至 5.95 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 113 年 11 月份健保藥品專家諮詢會議審議，結論為建議放寬本案藥品給付規定。本報告依本案藥品現行支付價更新財務影響評估，推估 114 至 118 年本案藥品用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療，使用人數約為第一年 265 人至第五年 587 人，年度新增使用人數約為第一年 265 人至第五年 298 人，年度藥費約為第一年 4 億 7,064 萬元至第五年 7 億 1,744 萬元，財務影響約為第一年增加 2 億 9,750 萬元至第五年增加 5 億 2,251 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Keytruda	Avastin	Erbitux	Vectibix
主成分/含量	Pembrolizumab 25 毫克/毫升	Bevacizumab 25 毫克/毫升	Cetuximab 5 毫克/毫升	Panitumumab 20 毫克/毫升
劑型/包裝	注射劑；100 毫克/4 毫升/瓶	注射劑；100 毫克/4 毫升/瓶	注射液；20 毫升 單瓶盒裝	注射液；100 毫克/5 毫升/瓶
WHO/ATC 碼	L01FF02	L01FG01	L01FE01	L01FE02
主管機關許可適應症 （僅列與本案相關適應症）	高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌：做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。	與含有 5-fluorouracil 為基礎的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌病人的第一線治療。	適用於治療 <i>RAS</i> 原生型 (wild-type) 之轉移性直腸結腸癌病人：(1) 與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan) 合併使用之第一線治療。(2) 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。	治療 <i>RAS</i> 基因正常之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病人：與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法。
此次建議健保給付之適應症	做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療。			
健保給付條件	擬訂中	與 FOLFIRI 或 FOLFOX 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。	與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing), <i>RAS</i> 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。	與 FOLFOX 或 FOLFIRI 合併使用於治療 <i>K-RAS</i> 基因及 <i>N-RAS</i> 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。

健保給付價	現行健保支付價 每瓶 100 毫克新 台幣 49,334 元	6,450 元	5,698 元	8,992 元
仿單建議 劑量與用法	單一療法：每三週一次，每次靜脈注射 200 毫克；或每六週一次，每次靜脈注射 400 毫克。(疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。)	第一線治療：5 毫克/公斤(體重)，每兩週一次；或 7.5 毫克/公斤(體重)，每三週一次。(持續治療至潛在疾病發生惡化為止。)	【每週劑量】起始劑量：每平方公尺體表面積 400 毫克靜脈輸注 120 分鐘；後續劑量：每平方公尺體表面積 250 毫克，每週一次輸注 60 分鐘。 【每兩週劑量】初始及後續劑量：每平方公尺體表面積 500 毫克，每 2 週一次靜脈輸注 120 分鐘	每 2 週一次，每一次 6 毫克/公斤體重。
療程	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。	健保給付之總療程以 36 週為上限。	Cetuximab 與 panitumumab 二者僅能擇一使用，唯有在無法忍受化療(其副作用)時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 36 週為上限	
每療程花費	每三週療程為 98,668 元	Avastin 每兩週療程為 19,350 元(以體重 65.5 計算)	Erbitux 每兩週療程為 51,282 元(以體表面積 1.7 m ² 計算)	Vectibix 每兩週療程為 35,968 元(以體重 65.5 計算)
參考品建議理由(請打勾"✓")				
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓	✓	
具間接比較 (indirect comparison)				✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓	✓	✓
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素，請說明：	具相似臨床治療地位			

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
CDA-AMC (加拿大)	於民國 110 年 7 月公告， 建議給付 pembrolizumab 單獨使用於無法手術切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)的大腸直腸癌成人病人的第一線治療。給付最大期間為病人無疾病惡化治療至多 24 個月或 35 個週期。 建議理由：pembrolizumab 相較於標準化學治療，可延長存活、延緩疾病惡化、及改善健康相關生活品質，同時延緩對化學治療的需求、改善症狀、提供替代治療選項、及較容易的給藥方式。惟須降價至少 21%以符合成本效果。
PBAC (澳洲)	於民國 110 年 3 月會議審議， 建議給付 pembrolizumab 用於無法切除或轉移性錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌的第一線治療。此適應症療程數終生不得超過 35 個週期或至多 24 個月。 決議理由：(1) pembrolizumab 對部分病人可提供顯著優於標準治療的療效，包括延長無惡化存活期，可能改善存活（此效益具不確定性），以及較優的安全性。(2) 病人對可改善轉移性大腸直腸癌存活及生活品質的新治療選項具高度臨床需求。(3) 需簽訂風險分攤協議，以處理總體存活期效益不明確對 PBS 整體費用的不確定性。
NICE (英國)	於民國 110 年 6 月公告， 建議給付 pembrolizumab 作為具高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)的轉移性大腸直腸癌成人病人的第一線治療選項，前提須符合：(1) 無疾病惡化治療至多 2 年須停止用藥，(2) 英國廠商根據商業協議提供 pembrolizumab。 決議理由：(1) pembrolizumab 相較於現行治療選項可增加疾病無惡化存活期，惟本品對病人的終生效益存在不確定性。(2) 試驗無使用 pembrolizumab 治療超過 2 年的證據，超過此區間的效益尚不確定。(3) 成本效果評估值在 NICE 可接受的 NHS 資源使用範圍內。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

【吉舒達注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 04 月 12 日

前言：

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

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

一、背景說明

本案藥品吉舒達注射劑（Keytruda® injection）之有效成分為 pembrolizumab（以下稱本案藥品）。目前於我國衛生福利部（以下簡稱衛福部）許可之適應症共 17 項，包含：黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、泌尿道上皮癌、胃癌、原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤、高微衛星不穩定性（microsatellite instability high; MSI-H）或錯誤配對修復功能不足性（mismatch repair deficient; dMMR）癌症、高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮頸癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、食道癌、三陰性乳癌，及高腫瘤突變負荷量（Tumor Mutational Burden-High; TMB-H）癌症 [1]。目前健保已給付適應症共 6 項，包含：黑色素瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸部鱗狀細胞癌，及轉移性胃癌。

今美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出建議，建擴增之適應症同許可適應症 [1]，為「做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復功

能不足 (dMMR) 大腸直腸癌 (CRC) 病人的第一線治療藥物」^a。

查驗中心受健保署委託，就本案藥品建議擴增用於「無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌」，協助審查建議者送件資料及執行醫療科技評估，以供後續會議研議參考。

二、疾病治療現況

(一) 大腸直腸癌疾病介紹

大腸直腸癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三常見的惡性腫瘤，且高居癌症死因第二位[2]，根據衛生福利部統計，2022年台灣大腸直腸癌發生率排名第三位，於男性癌症發生率排名第一位[3]。大腸直腸癌的發生約20%與遺傳、基因因素有關，其餘80%與生活習慣、低纖維高脂肪飲食、肥胖、運動等環境因素相關。大腸直腸癌大部分由息肉演變而來，約40%大腸直腸癌發生在近端結腸的位置，約60%發生在遠端結腸及直腸的位置[4]。此外，診斷為大腸直腸癌病人中約20%在確診時即為轉移性大腸直腸癌 (metastatic CRC, mCRC)，而其餘非轉移性的80%病人中約25%病人會發展成mCRC[5]。

隨著對CRC分子複雜性 (molecular complexity) 的了解，mCRC的療法除了標準化學治療外，陸續發展出針對生物標記的標靶治療，如抗表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, 簡稱EGFR) 單株抗體。而微衛星不穩定 (MSI) 為另一項mCRC的生物標記，發生於DNA MMR基因重複序列出現錯誤時，若腫瘤在5項微衛星序列中至少2項出現突變，則稱為高微衛星不穩定 (MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) [6]。MSI-H CRC約佔所有CRC病人的12%至16%，發生率依期別而異，第一及二期約20%，第三期約12%，第四期則僅約3.5%至4%[7-10]。MSI-H CRC可簡單分為兩類：遺傳性非息肉大腸直腸癌綜合症 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC，又稱林奇氏症Lynch syndrome) 及偶發性，前者約佔25%，其餘75%為偶發性[7]。*KRAS*及*BRAF V600E*突變是MSI-H/dMMR mCRC最常見的突變，分別各佔約30%[10]。

MSI/MMR檢測可透過免疫組織染色法 (immunohistochemistry, IHC) 或聚合酶連鎖反應法 (polymerase chain reaction, PCR)，PCR是檢測腫瘤的MSI，而IHC是檢測4個MMR基因之蛋白質表現狀態，可做為MSI檢測的替代指標。兩者敏感性皆90%以上，特異性接近100%，偽陰性約5%至10%，一致率 (concordance rate) 大於92%[7, 11]。MSI檢測亦可透過次世代定序 (next generation sequencing, NGS)，

^a 建議者申請資料有註明給付範圍須伴隨特定診療項目：免疫組織化學染色 (每一抗體)，診療項目代碼為：25012B。

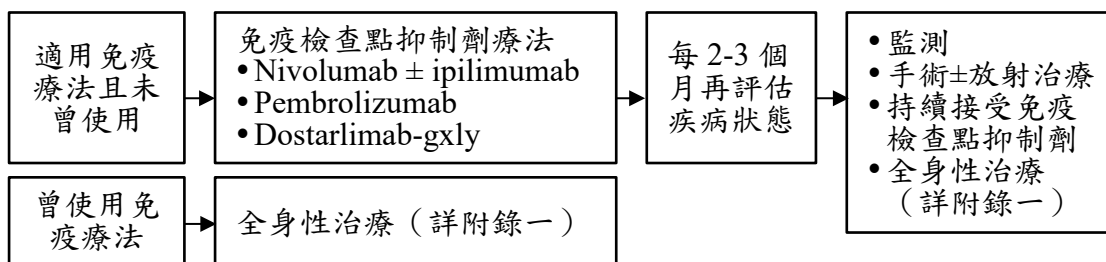
尤其適用於需要確認*RAS*及*BRAF*基因分型的mCRC[12]。

(二) 大腸直腸癌治療

1. 美國 NCCN 大腸癌及直腸癌指引

根據 2024 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 大腸癌 (v5) [12]及直腸癌 (v4) [13]治療指引，建議所有轉移性大腸直腸癌病人皆應接受 *KRAS/NRAS/BRAF* 基因檢測，亦建議新診斷的大腸直腸癌病人應進行 MSI 或 MMR 檢測。

晚期或轉移性大腸直腸癌全身性的治療藥品包含合併治療或單一治療，治療方法的選擇會基於治療目標、曾接受過的治療類型、突變型態及藥物毒性特徵等來考慮。對於適合積極治療(intensive therapy)之晚期或轉移性大腸/結腸癌病人，第一線治療選擇包含化學治療±標靶藥品，前者如 FOLFOX^b、CAPEOX^c、FOLFIRI^d或 FOLFIRINOX^e，後者如 bevacizumab 或限用於 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型^f (wild type, WT) 且腫瘤部位位於左側^g的 cetuximab 或 panitumumab。而針對具有 MSI-H/dMMR 病人 (詳如圖一)，於任何線別 (any line of therapy) 可選擇使用免疫療法，包括 nivolumab± ipilimumab (建議等級皆為 2A^h)，或單獨給予 pembrolizumab 或 dostarlimab-gxly，若疾病出現反應，考慮在治療 2 年後停用免疫檢查點抑制劑。對於接受前線治療發生惡化後的二線及後線全身性治療選擇，會取決於曾接受過的治療方案 (詳如附錄一)。



圖一 dMMR/MSI-H 或 *POLE/POLD1* 突變之治療建議 (任何線別)

^b FOLFOX= leucovorin, 5-FU, oxaliplatin。

^c CAPEOX= capecitabine, oxaliplatin。

^d FOLFIRI= leucovorin, 5-FU, irinotecan。

^e FOLFIRINOX= leucovorin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin。

^f 當 *RAS* 基因突變時，以 cetuximab 與 panitumumab 治療將無法獲得效益。

^g 左側腫瘤定義為自脾彎 (splenic flexure) 至直腸。證據顯示腫瘤原發於右側結腸 (肝彎至盲腸) 病人不太可能對 cetuximab 或 panitumumab 產生反應，而腫瘤原發於橫結腸 (肝彎至脾彎) 是否對 cetuximab 或 panitumumab 有反應的數據尚不足。

^h 由於毒性考量，nivolumab 合併 ipilimumab 不建議用作積極治療 (證據等級為 2B)。

2. 歐洲 ESMO 結腸直腸癌治療指引ⁱ (2023 年版) [14]

歐洲 European Society for Medical Oncology (ESMO) 於 2023 年更新 2016 年版轉移性大腸直腸癌診療指引，圖二為第一線治療組合建議。針對 dMMR/MSI-H 的轉移性大腸直腸癌病人，建議第一線以免疫檢查點抑制劑 pembrolizumab 做為標準治療，因為相較於標準化學治療及標靶療法有較佳效益（證據/建議等級為 I, A; ESMO-MCBS v1.1 score^j: 4; ESCAT^k: I-A）。

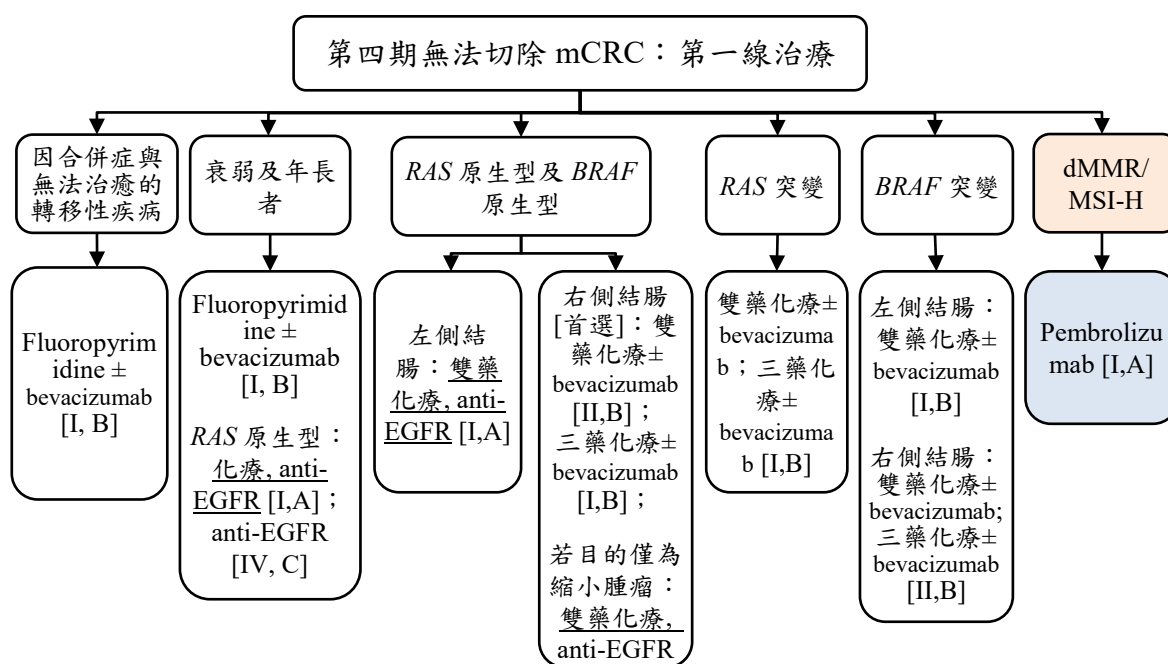
ⁱ ESMO 證據等級及建議等級分級。

證據等級	I	證據來自至少一篇高品質(低偏誤風險)大型隨機對照試驗或無異質性之統合分析
	II	證據來自小型或大型隨機對照試驗(較低品質，具偏誤風險)，或具異質性之統合分析
	III	證據來自前瞻性世代研究(prospective cohort study)。
	IV	證據來自回溯性世代研究(retrospective cohort study)或病例對照研究(case-control study)
建議等級	A	強烈建議(strongly recommended)，具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益
	B	一般建議(generally recommended)，中至強度的療效證據但臨床效益有限。
	C	選擇性建議(optional)，療效及臨床效益未能證實勝過其缺點(如副作用或較高花費)可能帶來的風險

^j 歐洲醫學腫瘤學會臨床效益表 (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS)，最大值 5 分，5 及 4 代表對臨床效益有實質改善。

^k 腫瘤分子標靶臨床用藥可行性量表 (ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets, ESCAT)

層級 I	此類標靶藥品 (alteration-drug match) 在臨床試驗已證實可改善預後	I-A	前瞻性、隨機對照試驗證實可延長存活期且具臨床意義。
		I-B	前瞻性、非隨機臨床試驗證實具 ESMO MCBS1.1 定義的臨床意義。
		I-C	跨腫瘤類型的臨床試驗 (即籃型臨床試驗 basket clinical trials) 證實跨腫瘤類型間有相似效益且具有臨床意義。
層級 II	此類標靶藥品與抗腫瘤活性相關，但效益程度未知。		
層級 III	此類標靶藥品依其他腫瘤類型或相似分子改變的臨床試驗推測可能可改善預後。		
層級 IV	可採取醫療行動(actionability)的臨床前證據(pre-clinical evidence)		
層級 V	此類標靶藥品與客觀反應率相關，但其效益不具臨床意義。		



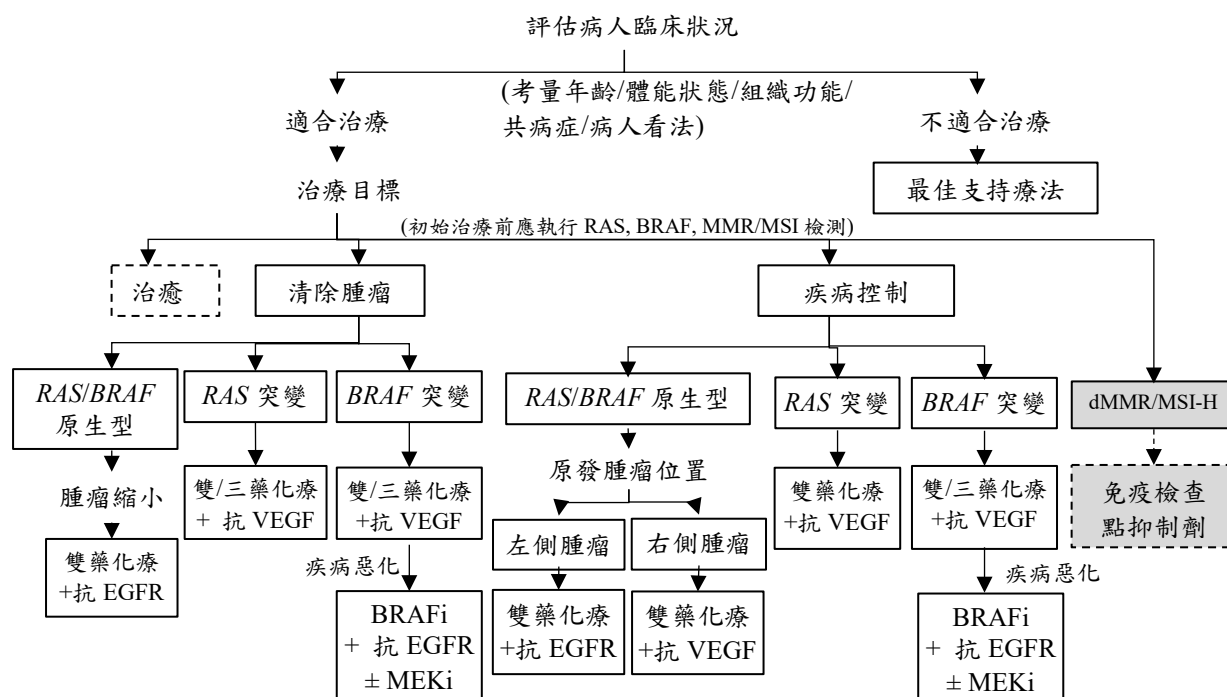
圖二 ESMO 轉移性結腸直腸癌治療指引（2023 年版）

3. 台灣大腸直腸外科醫學會共識（2021 年版）[15]

參考 NCCN(2021 年版)、ESMO（2016 年版）、Pan-Asian ESMO（2018/2020 年版）轉移性大腸直腸癌診療指引及台灣照護現況所發展的本土照護共識，主要為第一線治療選擇的建議（如圖三），其中與本案相關之照護共識摘述於下。

【建議 3】建議在開始第一線治療前，針對 *RAS*、*BRAF* 與 MMR/MSI 進行檢測。針對 MMR/MSI 檢測，PCR 或 IHC 均可採用。

【建議 9】除了化療併用標靶療法，免疫檢查點抑制劑是 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌病人在任何線別的替代選項（optional）。



圖三 台灣大腸直腸外科醫學會 mCRC 治療共識 (2021 年版)

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Keytruda® (pembrolizumab; ATC code 為 L01FF02) [1]是一種細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 的單株抗體，源自人類的單株抗體 IgG4K 免疫球蛋白。PD-1 配體 (PD-L1 與 PD-L2) 與 T 細胞上的 PD-1 結合會抑制 T 細胞增生作用及細胞激素生成作用。在某些腫瘤中會出現 PD-1 配體增加的現象，而透過此路徑傳遞訊息則會抑制活性 T 細胞對腫瘤的免疫監視作用。Pembrolizumab 會與 PD-1 結合並阻斷其與 PD-L1 及 PD-L2 的交互作用，解除由 PD-1 路徑所媒介的免疫反應 (包括抗腫瘤免疫反應) 抑制作用。在同源小鼠腫瘤模型試驗中，阻斷 PD-1 的活性會降低腫瘤生長。

(一) WHO ATC 碼查詢

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD 分類碼[16]，本品 pembrolizumab 的 ATC 分類碼 L01FF02，L 抗腫瘤劑與免疫調節劑 (antineoplastic and immunomodulating agents) /L01 抗腫瘤藥物 (antineoplastic agents) /L01F 單株抗體及抗體藥物複合體 (monoclonal antibodies and antibody drug conjugates) /L01FF PD-1/PD-L1 抑制劑 (programmed cell death protein 1/death ligand 1 inhibitors)。同 ATC 碼前五碼 L01FF 除本品外另有 12 項，包含 nivolumab、durvalumab、

avelumab、atezolizumab、cemiplimab、dostarlimab、prolgolimab、tislelizumab、retifanlimab、sugemalimab、serplulimab、toripalimab。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材及化妝品許可證暨相關資料查詢」網頁[17]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前 5 碼同屬「L01FF」的 12 項藥品成分，其中 nivolumab、durvalumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab 此 5 項已取得我國藥品許可證，其中許可適應症內容與大腸直腸癌相關的僅 OPDIVO® nivolumab (L01FF01) 一項。其次，以「適應症：大腸直腸癌、結腸直腸癌、直腸結腸癌；註銷狀態：未註銷」進行許可證查詢，共得 46 筆資料；除本案藥品外，可用於轉移性大腸直腸癌的成分藥品尚有其他 14 種，包含 bevacizumab、capecitabine、cetuximab、encorafenib、ipilimumab、irinotecan、nivolumab、oxaliplatin、panitumumab、ramucirumab、regorafenib、tegafur/gimeracil/oteraci (如 TS-1)、trifluridine/tipiracil (如 Lonsurf)、uracil/tegafur (如 Ufur)；其中 bevacizumab、cetuximab、panitumumab、irinotecan、oxaliplatin、capecitabine、uracil/tegafur 等 7 種成分藥品與本案藥品適應症相近，皆適用於轉移性大腸直腸癌第一線使用，但皆無限用於具有「MSI-H/ dMMR」之無法切除或轉移性大腸直腸癌。

(三) 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢及藥品給付規定

經查詢健保用藥品項查詢網頁以及健保署所公告之藥品給付規定《第九節 抗腫瘤藥物》(2024.08.28 更新)之內容[18]，於我國核可用於大腸直腸癌的藥品成分中，已收載轉移性大腸直腸癌第一線使用的健保給付藥品，包括 bevacizumab、cetuximab、panitumumab、irinotecan、oxaliplatin、capecitabine、uracil/tegafur。

(四) 最新治療指引

依據前一章節最新臨床指引，NCCN 2024 年指引及我國台灣大腸直腸外科醫學會共識皆建議免疫檢查點抑制劑作為具有 MSI-H/dMMR 之轉移性大腸直腸癌在任何線別的治療選擇；ESMO 2023 年指引則建議將 pembrolizumab 作為第一線治療使用。

(五) 具相近臨床地位藥品

本報告綜合參考 NCCN、ESMO、台灣大腸直腸癌臨床指引，以及比對各藥品許可適應症與健保給付規定後，本報告認為於我國目前與本案藥品具有相近治療地位，可作為具有高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足 (MSI-H/ dMMR) 之無法切除或轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療藥物，包括 bevacizumab、cetuximab、panitumumab、irinotecan、oxaliplatin、capecitabine、uracil/tegafur。藥

品詳細資料彙整如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅摘錄轉移性大腸直腸癌相關內容）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件(詳如附錄一)
L01FF02 Pembrolizumab (本案藥品)	1.高微衛星不穩定性 (microsatellite instability high; MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足性 (mismatch repair deficient; dMMR) 癌症：治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 之下列癌症的成人病人。使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。※此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。 2.高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌：做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 大腸直腸癌 (CRC) 病人的第一線治療藥物。	注射劑	25 毫克/ 毫升	大腸直腸癌適應症建議收載中
L01FG01 Bevacizumab	1.與含有 5-fluorouracil 為基礎的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌病人的第一線治療。 2.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 bevacizumab 治療的轉移性大腸或直腸癌病人的治療。 3.與含有 fluoropyrimidine-irinotecan-或 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 bevacizumab 併用化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌病人的第二線治療。	注射劑	25 毫克/ 毫升	與 FOLFIRI (Folinic acid/5- fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinic acid/5-fluorouracil/ oxaliplatin) 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。
L01FE01	1.適用於治療 RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸	注射	5 毫克 /	與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-fluorouracil/

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件(詳如附錄一)
Cetuximab	癌病人 • 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。 2.併用 encorafenib，用於治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受過治療之轉移性直腸結腸癌(CRC) 成人病人。	劑	毫升	irinotecan) 或 FOLFOX (Folinic acid/ 5-fluorouracil/ oxaliplatin) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。
L01FE02 Panitumumab	治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病人： • 與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法。 • 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	20 毫克/ 毫升	與 FOLFOX (folinic acid/ 5-fluorouracil/ oxaliplatin) 或 FOLFIRI (folinic acid/ 5-fluorouracil/ irinotecan) 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患之第一線治療。
L01CE02 Irinotecan	晚期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。(3)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。(4)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。(5)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	20 毫克/ 毫升	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。
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。	注射劑	5 毫克/ 毫升	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。(2)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。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件(詳如附錄一)
L01BC06 Capecitabine	結腸癌或大腸(結腸直腸)癌：(1)作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。(2)可治療轉移性大腸(結腸直腸)癌病患。	膜衣錠	500 毫克	治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。
L01BC53 Uracil/ tegafur (如 Ufur)	大腸(結腸直腸)癌	膠囊劑	Uracil 224 毫克 /tegafur 100 毫克	- 限轉移性直腸癌、轉移性結腸癌之病患使用。 - 直腸癌、結腸癌第II、III期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過 2 年。

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、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
CDA-AMC（加拿大）	於 2021 年 7 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2021 年 3 月會議審議。
NICE（英國）	於 2021 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。於 2021 年 9 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 8 月收訖。

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

(一) CDA-AMC（加拿大）[19]

加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canada’s drug agency, CDA-AMC）於 2021 年 7 月公告加拿大腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）專家審議委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）公告關於本案藥品之相關評估報告[19]，重點摘述於後。

1. 委員會決議

建議給付本案藥品 pembrolizumab 單獨使用作為無法手術切除或轉移性高微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復功能不足（dMMR）的大腸直腸癌成人病人之第一線治療，惟須符合表四所列給付條件。

表四 Pembrolizumab 單用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR CRC 給付條件

起始治療
(1) 未曾接受治療之轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌病人。 (2) 病人應有良好的體能狀態（performance status, PS）。
停用標準
(1) 若疾病惡化（根據免疫修訂版 RECIST 標準判定）、無法控制、嚴重免疫療法相關毒性，應停止治療給付。 (2) 對於無發生疾病惡化之病人，最多給付至 24 個月或 35 個療程。
處方條件

應由具有免疫腫瘤及大腸直腸癌治療經驗的臨床醫師及醫院開立處方。
價格
需降低價格至少 21%以達到可接受的 ICER 值 (50,000 加幣/QALY gained)。

2. 決議理由（療效部分）

- (1) 臨床試驗 (KEYNOTE-177) 證據顯示，具有 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌病人，pembrolizumab 相較於標準化學治療，可延長存活、延緩疾病惡化、及改善健康相關生活品質，同時延緩對化學治療的需求、改善症狀、提供替代治療選項，及較容易的給藥方式。
- (2) 根據公開價格，相對於目前給付替代方案，pembrolizumab 不具成本效果，需降低價格至少 21%才可達到可接受的 ICER 值 (50,000 加幣/QALY gained)。

3. 討論重點

- (1) 病人及臨床醫師強調 MSI-H/dMMR 型轉移性大腸直腸癌是一種預後不良的侵襲性癌症，且對轉移性大腸直腸癌的標準治療反應不佳。
- (2) KEYNOTE-177 試驗（試驗內容詳見「其他實證資料」章節）旨在比較未曾治療之 MSI-H/MMR mCRC 使用 pembrolizumab (pembrolizumab 組) 相較單用 FOLFOX 或 FORFIRI，或與 cetuximab 或 bevacizumab 併用（對照組；簡稱標準治療 (standard of care, SOC) 組），pembrolizumab 組在第 24 個月的整體存活期 (overall survival, OS) 中位數未達到，pembrolizumab 相較於對照組的 OS 傾向較佳但兩組差異未達顯著。儘管進行敏感度分析校正疾病惡化後轉換組別治療 (crossover) 或使用 PD-1/PD-L1 (並不包括使用其他抗癌藥物)，結果仍顯示 pembrolizumab 可能可改善 OS，但點估計值變動大且信賴區間寬，對 OS 確切的改善程度尚不明確。
- (3) 臨床專家指出 KEYNOTE-177 試驗對照組的標準治療組合與加拿大臨床實務類似，惟 cetuximab 非用於一線治療。此外，加拿大實務上可用之化療組合¹並未全納入試驗且未在經濟評估模型中作為參考品。儘管未包含所有參考品，由於試驗之標準療法已可反映加拿大現行臨床實務，PERC 認為不影響 pembrolizumab 的成本效果分析結果。
- (4) 加拿大廠商提供間接治療比較 (indirect treatment comparison, ITC)，包含 KEYNOTE-177 試驗中作為對照組的標準療法、FOLFOX 或 FOLFIRI 併用 panitumumab，以及 CAPOX。受限於網絡結構人數少，且因為臨床及方法學異質性的問題無法解決等限制，使此 ITC 結果無法確認 pembrolizumab 相較於比較品的療效是否較佳、較不佳或相當。
- (5) PERC 注意到儘管 KEYNOTE-177 試驗整體不良事件發生率於 pembrolizumab 組 (97%) 與 SOC 組 (99%) 類似，pembrolizumab 組發生嚴重不良事件較低

¹ 尚包含 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用 panitumumab、FOLFOXIRI ± bevacizumab、CAPOX ± bevacizumab、capecitabine ± bevacizumab、5-FU, leucovorin ± bevacizumab、及單用 irinotecan。

(41% vs. 52%)，免疫治療相關不良事件與過去 pembrolizumab 療法已建立的安全性檔案類似。

- (6) 加拿大廠商提供的經濟模型，會受到 OS 效益及試驗後期無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 持續時間的假設不同而有很大的差異，pERC 認為降低價格 21% 以達到可接受的 ICER 值 (50,000 加幣/QALY) 可能是保守且被低估。

4. 病友意見

透過線上問卷調查、焦點團體和電話訪問蒐集 Colorectal Cancer Canada 及 Colorectal Cancer Resource & Action Network 兩個病友團體提供本案病人觀點相關意見，綜整主要看法如下：

- (1) 大腸直腸癌的主要症狀為疲勞和疼痛，其他還包括血便、腹瀉和腹部絞痛；且此疾病會影響病人的工作能力、履行家庭義務、及參與其他日常活動。此外，病人及其照顧者皆表示心理健康狀況和生活品質很差。
- (2) 病人希望有可治癒、延長生命、緩解症狀、提高生活品質、延遲化療需求、較少副作用、給藥方式簡便，及有其他治療選擇的新療法。
- (3) 病人認為化療相關的副作用尤其嚴重，主要是疲勞和噁心，另外還包含嘔吐、疼痛、皮疹、神經病變、脫髮和血小板數量低。因此，可取代化療，比化療副作用少，或可延遲使用化療的任何治療方法對病人而言都很重要。

(二) PBAC (澳洲) [20]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2021 年 3 月公告與本案藥品相關之評估報告[20]，重點說明如後。

1. 委員會決議

建議給付 pembrolizumab 作為無法切除或轉移性 (第四期) 之具有錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌的第一線治療，以 Section 100 (化療高效基金—公/私立醫院) 計畫^m支付。需立即/及時事前審查 (透過電話/線上進行)，需簽訂風險分攤協議。

給付的臨床條件包括：(1)關於此適應症 (包含無法切除或轉移性)，未曾經由藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 接受治療；(2)未曾接受 PD-1 或 PD-L1 抑制劑治療大腸直腸癌；(3)病人 WHO 體能狀態為 0 或 1 分；(4)

^m Section 100 (Efficient Funding of Chemotherapy – Public and Private Hospital) Authority Required (Telephone)

病人須以免疫組織化學染色（immunohistochemistry, IHC）確認為 dMMR 大腸直腸癌。(5)初始治療不得超過 7 個療程數。(6)此適應症療程數終生不得超過 35 個周期或至多 24 個月。

2. 決議理由

- (1) PBAC 認為需修訂經濟模型的時間範圍，以對總體存活期效益的不確定性進行處理；且修訂後的模型，pembrolizumab 成本效果可更貼近提交的基礎分析的 ICER。此外，PBAC 認為需要風險分攤協議以處理對 PBS 整體費用的不確定性。
- (2) 主要試驗（KEYNOTE-177）證據顯示，pembrolizumab 對部分病人可提供顯著優於標準治療（FOLFOX ± cetuximab 或 bevacizumab）的療效：包含可延長無惡化存活期；儘管可能可改善存活，但此效益幅度具不確定性（由於資料未成熟、允許轉換組別治療）；且 pembrolizumab 安全性優於標準療法的宣稱具合理性，並無觀察到新的安全性資料。
- (3) 病人提及對可改善轉移性大腸直腸癌存活及生活品質之其他治療選項有高度的臨床需求。

3. 委員會討論議題

(1) 目標族群：

- A. 澳洲廠商提案僅申請轉移性 dMMR 病人，考量到 TGA 許可適應症包括無法切除的病人，且臨床試驗證據也包含此群病人，PBAC 認為 PBS 給付應包含此群數量不多的病人。
- B. CRC 病人約 20% 確診時即為轉移性疾病，而 mCRC 病人中屬於 dMMR 的比例尚不明確（澳洲復發及晚期大腸直腸癌治療 TRACC 登錄資料庫的 6.9% 及過去文獻的 3.5%）。第四期大腸直腸癌病人須以 IHC 檢測 MMR 狀態以符合使用 pembrolizumab 的條件。試驗中 dMMR 有很多種檢測法，IHC 檢測法的準確率適用於澳洲實務而不需進行校正。

(2) 參考品：

- A. 主要參考品為標準治療，dMMR mCRC 病人並無特定的一線治療，主要會取決於病人的 RAS 狀態、體能狀態及器官功能。
- B. 澳洲主要使用的化療組合為 FOLFOX、FORFIRI、及 CAPOX 三種。若為 RAS 原生型可接受 EGFR 抗體（cetuximab 或 panitumumab）或 VEGF 抗體（bevacizumab）併用前述任一化療組合，RAS 突變型病人可接受 VEGF 抗體（bevacizumab）併用前述任一化療組合。
- C. 此提案認為 FOLFOX 及 FORFIRI 為最常使用且療效相當（價格也相當），故以 FOLFOX 代表所有化療組合。Cetuximab 為 EGFR 抗體中最常使用且價格與療效與 panitumumab 類似，故以 cetuximab, FORFOX 代表併用 EGFR 抗體，化療組合。而 bevacizumab, FORFOX 為另一主要參考品。
- D. KEYNOTE-177 試驗中 cetuximab 組合者僅 10%，無法驗證 pembrolizumab

與 cetuximab 的相對療效。經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 提及具有 dMMR 的 mCRC 病人較可能發生在右側，且較高比例之具有 dMMR 者有 *BRAF* 突變，而 KEYNOTE-177 試驗反映此比例 (67% 為右側腫瘤，35% 屬 *BRAF* 突變)；此外，ESC 指出 EGFR 抑制劑較常作為 *RAS/BRAF* 原生型及左側 CRC 原發腫瘤的一線治療，因此認為試驗中接受 EGFR 抑制劑 (cetuximab) 比例與臨床實務一致。

(3) 相對療效及安全性

- A. 主要證據為第三期 KEYNOTE-177 試驗(試驗內容詳見「其他實證資料」)。對照組多數人(70%)接受 bevacizumab 併用化療組合，10% 使用 cetuximab 併用化療組合ⁿ。
- B. PBAC 注意到 pembrolizumab 相較於標準治療可達到統計上顯著 PFS 效益，但兩者間 OS 並無顯著差異，可能受轉換組別至免疫療法 (約 60% 所有隨機分派人數) 的干擾，但於第 18 個月及第 24 個月的整體存活率點估計值皆傾向 pembrolizumab 較佳。整體而言，PBAC 認同 ESC 看法，即 dMMR mCRC 與免疫微環境正調控 (upregulated immune microenvironment) 相關，因此使用 pembrolizumab 所觀察到的 PFS 效益可能與 OS 效益相關，儘管效益幅度不明確。
- C. PBAC 留意到試驗預計 2021 年初有 OS 最終分析結果，然而考量到成熟的臨床數據仍無法降低轉換組別造成對效益程度的不確定性，而 ESC 認為可用來校正轉換組別的方法 - RPSFT (rank-preserving structural failure time) 方法 (未再設限) 較為適當，且可能的效益範圍大於治療意向 (Intention-to-treat, ITT) 分析的預測，雖然可能低於 RPSFT 分析預測^o。
- D. 存在一些早期超額 (early excess) 疾病惡化及死亡案例，此現象並非 pembrolizumab 或 KN177 試驗獨有，在其他適應症接受 PD-1/PD-L1 抑制劑單一療法中亦常見，ESC 認為無法根據現有 KN177 試驗證據確認何種受試者一線治療使用標準治療的反應會優於 pembrolizumab。
- E. 試驗所觀察到的 pembrolizumab 不良事件與已建立的安全性數據檔案一致，且無觀察到新的安全性訊號。
- F. PBAC 認為 pembrolizumab 的療效及安全性較優於標準治療的宣稱合理。

ⁿ 試驗對照組 (標準治療) 治療組合比例：mFOLFOX 11 人 (7%)、mFOLFOX, bevacizumab 64 人 (42%)、mFOLFOX, cetuximab 5 人 (3%)、FOLFIRI 16 人 (10%)、FORFIRI, bevacizumab 36 人 (23%)、及 FORFIRI, cetuximab 11 人 (7%)。

^o 對照組轉換組別至 pembrolizumab 或其他 PD-1/PD-L1 抑制劑的校正存活分析

	風險比 HR [95% CI]	中位數 OS 月, (95% CI)	
		Pembrolizumab 組	標準治療組
ITT (未校正)	0.77 [0.54 至 1.09]	NR (NR 至 NR)	34.8 (26.3 至 NR)
RPSFT (未再設限)	0.68 [0.40 至 1.14]	NR (NR 至 NR)	28.0 (23.2 至 NR)
RPSFT (再設限)	0.72 [0.47 至 1.11]	NR (NR 至 NR)	NR (20.2 至 NR)

資料來源：PBAC 2021 年 3 月會議公開摘要文件。縮寫：ITT：治療意向族群；RPSFT：rank-preserving structural failure time 等級保留結構失效時間；NR：not reached 未達到。

4. 病友及其他相關組織意見

PBAC 透過 PBS 網頁消費者評論區 (Consumer Comments facility on the PBS website) 蒐集 2 位醫療保健專業人員、9 位病友與 4 個消費者團體的意見，重點摘要如後：

- A. 與化療相比，pembrolizumab 可提高存活率、減少毒性、及提高生活品質。
- B. 病人們擔憂若 pembrolizumab 未納入 PBS 清單，可能無法負擔得起。
- C. 對轉移性大腸直腸癌其他治療選項的高度臨床需求。

澳洲腫瘤醫學組織 (The Medical Oncology Group of Australia, MOGA) 強烈支持 pembrolizumab 的提交納入給付，並根據 KEYNOTE-177 試驗證據將 pembrolizumab 歸類為「PBS 最高度優先給付」的療法。PBAC 指出，MOGA 根據 pembrolizumab 與化療併用標靶治療的比較，評比其歐洲腫瘤醫學學會臨床獲益量表 (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) 分數落在 4 分 (最高 5 分，5 及 4 分代表有顯著效益)。

(三) NICE (英國) [21]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 6 月 23 日公告本案藥品相關評估報告[TA709][21]，重點摘述如後。

1. 委員會決議

建議給付本案藥品作為未曾接受過治療之具高微衛星不穩定性 (MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 之轉移性大腸直腸癌成人病人的治療選項，前提是：(1)無疾病惡化者治療至多 2 年停止用藥，(2)英國廠商根據商業協議提供 pembrolizumab。

2. 決議理由

- (1) 對於具有 MSI-H/dMMR 型之未曾治療的轉移性大腸直腸癌病人，通常會使用合併化療，包括 FOLFOX、FOLFIRI 或 CAPOX。而對於 RAS 原生型，會使用化療 (FOLFOX、FOLFIRI) 併用標靶藥品 cetuximab 或 panitumumab。
- (2) 臨床試驗證據顯示，相較於現行治療選項，使用 pembrolizumab 可增加疾病無惡化存活期，也可能增加存活期，但此證據有限且試驗受試者後續治療方案在 NHS 並不適用，因此，pembrolizumab 對病人的終生效益存在不確定性。
- (3) 臨床試驗並無使用 pembrolizumab 治療超過 2 年的證據，因此超過此區間的效益尚不確定。

- (4) 成本效果評估值落在 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍內，因此建議收載 pembrolizumab。

3. 討論要點（療效部分）

- (1) MSI-H/dMMR 約發生於 4% 的轉移性大腸直腸癌病人，此類型病人相較於無 MSI 的轉移性大腸直腸癌病人有較差的預後和較高的死亡風險，目前尚無針對此類型大腸直腸癌的特定治療，因此採取不論有否 MSI-H/dMMR 的相同治療，委員會認為有未滿足的治療需求。

(2) 治療途徑：

- A. 目前轉移性大腸直腸癌的標準治療取決於病人健康狀態、*RAS* 突變類型、臨床醫師的判斷和病人偏好。
- B. 第一線治療大多採取化學治療組合（FOLFOX、FOLFIRI、FOLFOXIRI 和 CAPOX），實務中被認為是等效可互換使用；委員會認為前述化學治療組合為一線治療合適的參考品。
- C. *RAS* 原生型結腸直腸癌病人可接受表皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor, EGFR）抑制劑 cetuximab 或 panitumumab 併用 FOLFOX 或 FOLFIRI。
- D. Capecitabine 的使用不如其他治療方式普遍，但對健康狀態較差（ECOG ≥ 2 ）病人是一個相關的比較品，但可能不如併用療法有效。
- E. Tegafur, uracil 非 NHS 英格蘭可使用藥物組合；而 raltitrexed 僅適用於特定適應症，如有心臟病史或因 5-FU 化療後出現心絞痛病人，但 pembrolizumab 僅限作為一線治療，故併用 tegafur, uracil, raltitrexed 非未曾治療之 MSI-H/dMMR mCRC 使用 pembrolizumab 的相關比較品。

- (3) 檢測：NICE 於大腸直腸癌 Lynch syndrome 分子檢測診斷指南^P，建議對所有大腸直腸癌病人進行檢測，以識別 DNA MMR 缺陷的腫瘤；檢測方式包括對 MMR 蛋白質進行 IHC 檢測，或辨識 MSI 的聚合酶鏈鎖反應（polymerase Chain Reaction, PCR）。儘管 NHS 已常規資助，但並非所有新診斷大腸直腸癌病人皆接受 MSI-H/dMMR 檢測，若 pembrolizumab 納入常規使用，NHS 將需要提升某些地區的檢測率。

(4) 臨床證據：

- A. 證據來自 KEYNOTE-177 試驗（試驗內容詳見「其他實證資料」章節），但試驗對照組治療方式未準確反映 NHS 實務。試驗對照組治療組合包括 FORFOX、FORFIRI、cetuximab 併用 FORFOX 或 FORFIRI、bevacizumab 併用 FORFOX 或 FORFIRI，而於 NHS 的臨床實踐尚包括 CAPOX、FORFOXIRI、以及對 *RAS* 原生型使用 panitumumab 併用 FORFOX 或 FORFIRI，此外，NICE 不建議此族群使用 bevacizumab 作為一線治療。

^P NICE's diagnostics guidance on molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27>

- B. Bevacizumab 對 MSI-H/dMMR 病人可能有些許效益（可用數據有限因此獲益程度尚不清楚），但試驗的對照組混合了不同的比較品（blended comparator），因此可能低估 pembrolizumab 與標準治療的相對療效；然而，對照組可能有些受試者未接受最佳治療（如 *RAS* 原生型未使用 cetuximab 或 panitumumab 併用 FOLFOX 或 FOLFIRI），亦可能高估相對療效。因此儘管肯定對照組標準治療包括多種療法，委員會結論相對療效存在不確定性。
- C. KEYNOTE-177 試驗結果顯示，相較於標準治療，pembrolizumab 可延長疾病無惡化存活期，而由於整體存活期數據尚不成熟，且允許對照組在惡化後轉換組別治療，故 pembrolizumab 對整體存活期的效益幅度尚不清楚。
- D. 試驗次族群分析顯示，*RAS* 突變型病人對 pembrolizumab 可能無法有治療反應，無惡化存活期的 HR 為 1.19（95% CI 0.68 to 2.07）。然而，由於 pembrolizumab 許可適應症包括 *RAS* 突變族群，但試驗中 *RAS* 突變病人可用數據有限，且次族群分析並沒有預先指定（prespecified），此外樣本數較小。因此，委員會認為 pembrolizumab 對 *RAS* 突變病人的有效性尚不確定。
- E. KEYNOTE-177 試驗接續治療並無法反映 NHS 臨床實務。對照組標準治療病人有 50% 以上在疾病惡化後使用免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors, ICIs），24% 接受 pembrolizumab。然而，ICI 於 NHS 無法用於二線以上治療；此外，試驗中的接續治療還包含 cetuximab，亦為 NHS 不建議作為一線後之治療選擇。委員會結論指出，試驗中的後續治療並無法反映 NHS 臨床處置，但可延長存活，將可能低估 pembrolizumab 的相對療效。
- F. Pembrolizumab 可能比標準治療有較好的耐受性。對照組發生嚴重不良事件比例較高（52%，pembrolizumab 組 41%），且出現至少一次任何等級不良事件比例亦較高（97% 及 99%）。
- (5) 間接治療比較：
- A. 尚無 pembrolizumab 與相關比較品 CAPOX、panitumumab 併用 FOLFOX 或 FOLFIRI 的直接比較研究，然而文獻指出與 FOLFOX 或 FOLFIRI 相比，CAPOX 的中位數無惡化存活期及整體存活期皆相近，且臨床專家提及 FOLFOX、FOLFIRI 和 CAPOX 療法可以互換，故委員會同意英國廠商假設，即 FOLFOX、FOLFIRI 和 CAPOX 同等有效。
- B. 過去統合分析結果指出，未曾治療的 mCRC 使用 cetuximab 併用 FOLFOX 相較於 panitumumab 併用 FOLFOX 的療效無顯著差異，故委員會認為 cetuximab 與 panitumumab 同等有效。
- C. 由於 KEYNOTE-177 試驗標準治療僅包含 cetuximab 而無 panitumumab，僅 12% 受試者接受 cetuximab 併用 FOLFOX 或 FOLFIRI，且非所有受試

者進行 *RAS* 檢測，可能無法反映 NHS 實務。委員會認為需要執行網絡統合分析評估 pembrolizumab 與 cetuximab 或 panitumumab 的相對療效。

- D. 英國廠商所提供的網絡統合分析以參數曲線估計隨時間變化的治療效果取代比例風險模型的分析方法適當。Panitumumab 以 PRIME 試驗（第三期，開放式作業）中 *RAS* 原生型病人數據代表 NHS 實務情形，但廠商以 KEYNOTE-177 試驗所有標準治療受試者而非僅 *RAS* 原生型病人數據與其比較，故比較結果具不確定性。此外，PRIME 試驗並無 MSI-H/dMMR 數據。間接比較結果顯示，相較於 panitumumab 併用 FOLFOX，pembrolizumab 可改善無惡化存活期及整體存活期，而由於 panitumumab 與 cetuximab 大致等效，故委員會認同與 panitumumab 或 cetuximab 併用 FOLFOX 或 FOLFIRI 相比，pembrolizumab 臨床效果較佳。

4. 病友意見

具有 MSI-H/dMMR 的轉移性大腸直腸癌會影響生理及心理的生活品質。目前治療方法毒性強，每接受化學治療週期後一週即會出現疲勞、噁心和腹瀉，這可能會導致治療期間住院，及神經損傷等永久性不良反應。在經過不同治療方式後，病人們對 pembrolizumab 的反應良好且可改善生活。儘管曾使用 pembrolizumab 治療的病人表示會出現免疫相關併發症，包括類風濕性關節炎及潰瘍性結腸炎；但相較化療的副作用，這些為可接受的副作用。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[22]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2021 年 9 月 13 日公告本案藥品相關之評估報告[22]，建議給付 pembrolizumab 作為具有 MSI-H/dMMR 成人轉移性大腸直腸癌第一線治療的單一療法，但必須遵守兩年臨床停藥規則。

建議理由：根據一項開放性作業的第三期試驗證據結果指出，相較於研究者所選的化學治療，pembrolizumab 單一療法用於具 MSI-H/MMR 的轉移性大腸直腸癌病人，可顯著改善無惡化存活期。

此建議僅適用於經核准可改善成本效果的 NHS 蘇格蘭病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）協議，或是以相等或更低的 PAS 或定價（list price）供應藥品。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	未曾接受治療之無法切除或轉移性高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足的大腸直腸癌病人
Intervention	pembrolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 8 月 29 日止，以“pembrolizumab”、“colorectal cancer”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

根據上述搜尋策略，分別於 PubMed 尋獲 23 筆資料，於 Embase 尋獲 287 筆資料，於 Cochrane Library 尋獲 116 筆試驗資料。經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複、與本案 PICO 不符者，最終共納入 1 筆系統性文獻回顧暨統合分析文獻[6]，和 6 筆與第 III 期臨床試驗 KEYNOTE-177 (NCT02563002) 相關之文獻及研討會摘要[23-28]，摘述於後。

A. 第三期隨機對照臨床試驗：KEYNOTE-177 [23-25]

(a) 試驗設計

KEYNOTE-177 為一項多國多中心 (23 國 192 個中心)、隨機、開放性作業之第三期臨床試驗，旨在評估以 pembrolizumab 單一療法用於治療未曾接受過治療之具有 MSI-H/dMMR 成人轉移性大腸直腸癌的療效及安全性。試驗由 Merck Sharp & Dohme 資助完成。試驗設計詳述如表五。

表五 KEYNOTE177 試驗設計

試驗設計	• 多國多中心、隨機、開放式作業、活性對照組（active-controlled）之第三期試驗。 • 符合條件者透過互動式語音應答（interactive voice response, IVRS）或整合網絡應答技術（integrated web response technology）以 1:1 無分層隨機分派至試驗組與對照組。
試驗族群	具有 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌之 18 歲以上病人，美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）體能狀態量表 0 或 1 分，先前未接受任何針對轉移性疾病之全身性治療，具足夠的器官功能。
試驗組	每 3 週一次靜脈注射 200 毫克 pembrolizumab，治療持續至多 35 個週期（約 2 年）或直至疾病惡化、無法接受之毒性反應、身體不適（illness）、或退出試驗。初始治療因疾病穩定停用後若疾病惡化者可再額外使用至多 17 個週期（約 1 年）。
對照組 (標準治療組)	• 6 種標準治療組合：所有化療方案為每 2 週靜脈注射一次。 • <u>mFORFOX6 (即 leucovorin, fluorouracil, oxaliplatin)</u> • <u>mFORFOX6, bevacizumab</u> • <u>mFORFOX6, cetuximab</u> • <u>FORFIRI (即 leucovorin, fluorouracil, irinotecan)</u> • <u>FORFIRI, bevacizumab</u> • <u>FORFIRI, cetuximab</u> • 於疾病惡化後可轉換組別至接受 pembrolizumab (至多 35 個週期)，因疾病穩定而停用 pembrolizumab 後若疾病惡化可再額外使用 pembrolizumab 至多 17 個週期。
主要療效指標	經盲化獨立中央審查(blinded independent central review, BICR) 無惡化存活期 PFS^q及整體存活期 OS *較優性檢定假設之預先指定顯著水準 (α-level)，於 PFS 的 p 值邊界值為 0.0117，OS 為單尾 $\alpha=0.025$。
次要療效指標	經 BICR 評估的整體反應率（overall response rate, ORR，包含完全反應及部分反應）
安全性	針對所有接受至少一劑試驗藥品治療的病人，評估不良事件的發生

(b) 病人基期特徵

自 2016 年 2 月 11 日至 2018 年 2 月 19 日共初步共納入 852 名病人，其中

^q BICR 依據實體腫瘤療效評價標準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1, RECIST 1.1）評估。

307 人符合條件並接受隨機分派：pembrolizumab 組 153 人，標準治療組 154 人；年齡中位數約為 63 歲（範圍 24 至 93），右側腫瘤 209 人（68%），新診斷即為轉移性大腸直腸癌 153 人（50%），*BRAF*^{V600E} 突變型 77 人（25%）。兩組基期特徵相近，基期特徵詳如表六。

表六 KEYNOTE177 試驗病人基期特徵

基期特徵	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=154)*
年齡中位數(範圍) -年	63.0 (24 至 93)	62.5 (26 至 90)
年齡 65 歲以上 - n (%)	73 (48)	71 (46)
男性 - n (%)	71 (46)	82 (53)
ECOG 體能狀態 0 分 - n (%)	75 (49)	84 (55)
MSI-H - n (%)†	153 (100)	153 (99)
地區 - n (%)		
亞洲	22 (14)	26 (17)
西歐或北美	109 (71)	113 (73)
世界其他地區	22 (14)	15 (10)
種族 - n (%)		
白人	113 (73.9)	116 (75.3)
亞裔	24 (15.7)	26 (16.9)
黑人	9 (5.9)	5 (3.2)
不明或資料缺失	7 (4.6)	7 (4.5)
原發腫瘤部位 - n (%)		
右側	102 (67)	107 (69)
左側	46 (30)	42 (27)
其他部位或不清楚	5 (3)	5 (3)
期別 - n (%)		
異時性復發 (Recurrent metachronous)	80 (52)	74 (48)
新診斷轉移性疾病	73 (48)	80 (52)
肝轉移§	71 (46)	54 (35)
前線全身性治療 - n (%)		
輔助療法 (adjuvant)	33 (22)	37 (24)
前輔助療法 (neoadjuvant) ± 輔助療法	5 (3)	8 (5)
無	115 (75)	109 (71)
突變狀態§ - n (%)		
<i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> 皆原生型	43 (28)	38 (25)
<i>KRAS</i> 或 <i>NRAS</i> 突變	33 (22)	39 (25)
<i>BRAF</i> ^{V600E} 突變且 <i>KRAS</i> 或 <i>NRAS</i> 非突變	35 (23)	44 (29)

基期特徵	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=154)*
<i>BRAF</i> ^{V600E} 突變且 <i>KRAS</i> 或 <i>NRAS</i> 突變	0	2 (1)
不明†	42 (27)	31 (20)
資料來源：第二期中分析結果[23]、§兩欄位整理自最終分析結果[24]，其中突變狀態於期中分析時較多屬於不明。 * 藥物組合比例：mFOLFOX 11 人 (7%)、mFOLFOX, bevacizumab 64 人 (42%)、mFOLFOX, cetuximab 5 人 (3%)、FOLFIRI 16 人 (10%)、FOLFIRI, bevacizumab 36 人 (23%)、及 FOLFIRI, cetuximab 11 人 (7%)。 † MSI-H 狀態透過 PCR (聚合酶鏈鎖反應) 或 IHC (免疫組織化學檢測) 檢測。 ‡ 未檢測 <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , 或 <i>BRAF</i> ^{V600E} ，或兩項資料缺失另一項為原生型。		

(c) 療效結果

【第二次期中分析】

第二次期中分析為資料截至 2020 年 2 月 19 日[23]，試驗追蹤時間中位數 (從隨機化到資料截止時間) 為 32.4 個月 (範圍 24.0 至 48.3)，pembrolizumab 組及標準治療組分別各有 153 人及 143 人完成至少一劑初始治療，兩組治療暴露時間中位數分別為 11.1 個月 (範圍 0.0 至 30.6) 與 5.7 個月 (範圍 0.1 至 39.6)。pembrolizumab 組 56 人死亡，標準治療組 69 人死亡。

分析結果指出，主要療效指標 PFS 在 pembrolizumab 組統計上顯著優於標準治療組，且達到較優性的檢定假設 (16.5 個月 vs 8.2 個月，HR=0.60, 95% CI 0.45 to 0.80, p=0.0002^r)；預先指定次族群的 PFS 分析結果大致一致 pembrolizumab 組較優於標準治療組，惟須留意 *KRAS* 或 *NRAS* 突變之次族群傾向標準治療療效較佳 (HR=1.19, 95% CI 0.68 to 2.07)，此外，亞洲地區次族群 PFS 並未達顯著差異 (HR=0.65, 95% CI 0.30 to 1.41)。追蹤 24 個月後之 PFS 限制性平均存活時間 (RMST)^s，兩組分別為 13.7 個月 (範圍 12.0 to 15.4) 及 10.8 個月 (範圍 9.4 to 12.2)，整體存活期未成熟。次要療效指標整體反應率分別為 43.8% vs 33.1%。相對療效分析結果彙整於表七。

【最終分析】

最終分析為資料截至 2020 年 2 月 19 日[24]，試驗追蹤時間中位數 44.5 個月 (四分位距 IQR 39.7 至 49.8)，pembrolizumab 組治療暴露時間中位數 11.1 個月 (IQR 2.8 至 23.8)，標準治療組則為 5.7 個月 (IQR 2.7 至 11.2)。Pembrolizumab 組共有 59 人完成 35 個週期的治療，仍持續第一線治療者 pembrolizumab 組 0 人，

^r Pembrolizumab 與標準治療於無惡化存活期 PFS 的較優性檢定預先指定 p 值為 0.0117。

^s 限制性平均存活時間 (restricted mean survival time, RMST)，因違反比例風險假設 (proportional hazards assumption) 而採用此分析

標準治療組尚有 2 人。Pembrolizumab 組及標準治療組分別有 52 人(34%)及 121 人(79%)接受後續治療；其中標準治療組有 56 人(36%)轉換組別至接受 pembrolizumab，37 人(24%)接受非計畫書的 PD-1/PD-L 抑制劑。分析結果指出，Pembrolizumab 組 62 人(41%)死亡，標準治療組 78 人(51%)死亡。

最終分析結果指出，pembrolizumab (OS 中位數尚未達到)相較於標準治療 (OS 中位數 36.7 個月)的整體存活期未達到單尾顯著水準 $\alpha=0.025$ 的較優性檢定假設 (HR=0.74, 95% CI 0.53 to 1.03, $p=0.036$)；另透過計畫書預先指定校正轉換組別的敏感度分析結果顯示，兩組 OS 亦未達顯著差異 (以 RPSFTM 分析結果 HR=0.66, 95% CI 0.42 to 1.04；IPCW 分析結果 HR=0.77, 95% CI 0.44 to 1.38)[†]。預先指定的次族群之事後分析結果，和整體族群大體上一致的 OS 結果，惟對 *KRAS* 或 *NRAS* 突變之次群病人效益可能較差 (HR=0.92, 95% CI 0.48 to 1.75)。PFS 於第二次期中分析已達到較優性檢定假設，故於最終分析並未再次正式檢定。相對療效分析結果彙整於表七。

【五年追蹤分析 (資料來源為研討會摘要)】

五年追蹤分析結果為資料截至 2023 年 7 月 17 日[25]，試驗追蹤時間中位數 73.3 個月 (6.1 年；範圍 64.9 至 89.2 個月)，pembrolizumab 組共 59 人完成 35 個週期的治療，兩組各有 94 人 (61.4%) 及 143 人 (100%) 終止治療，主要原因為疾病惡化 (分別為 32.7%及 60.8%)。標準治療組中共 57 人 (37.0%) 符合轉換組別標準並接受 pembrolizumab，當中 21 人完成 35 人 (36.8%) pembrolizumab 療程，另 39 人 (25.3%) 接受計畫書以外的 PD-1/PD-L1 抑制劑。

Pembrolizumab 組及標準治療組的 OS 中位數分別為 77.5 個月 (6.5 年，95% CI 49.2 to NR) 與 36.7 個月 (3.1 年，27.6 to 65.3)，HR=0.73 (95% CI 0.53 to 0.99)，5 年 OS 率分別為 pembrolizumab 組 54.8%，標準治療組 44.2%，5 年 PFS 率分別為 34.0%及 7.6%，反應持續時間 (Duration of Overall Response, DOR) 中位數分別為 75.4 個月 (範圍 2.3 至 80.1 個月) 及 10.6 個月 (範圍 2.8 至 71.5 個月)，DOR 達 24 個月以上比例在兩組間則分別為 85.7%和 33.6%。相對療效分析結果彙整於表七。

表七 KEYNOTE-177 試驗相對療效數據彙整 (治療意向族群 [Intention to treat])

療效指標	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=154)	HR (95% CI), p
第二次期中分析 (資料截點：2020 年 2 月 19 日) 追蹤時間中位數 32.4 個月			
PFS 中位數, 月 (95% CI)	16.5 個月 (5.4 to 32.4)	8.2 個月 (6.1 to 10.2)	0.60 (0.45 to 0.80), p=0.0002

[†] RPSFTM(rank preserving structural failure time model)等級結構保留失效時間模型；IPCW(inverse probability censoring weights)治療權重倒數機率。

療效指標	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=154)	HR (95% CI), p
第 12 個月 PFS, % (95% CI)	55.3% (47.0 to 62.9)	37.3% (29.0 to 45.5)	-
第 24 個月 PFS, % (95% CI)	48.3% (39.9 to 56.2)	18.6% (12.1 to 26.3)	-
追蹤 24 個月後 PFS 之 RMST *, 月(95% CI)	13.7 個月 (12.0 to 15.4)	10.8 個月 (9.4 to 12.2)	-
ORR, % (95% CI)	43.8% (35.8 to 52.0)	33.1% (25.8 to 41.1)	-
DOR 中位數, 月(IQR)	NR (2.3 to 41.4)	10.6 (2.8 to 37.5)	
最終分析 (資料截點: 2021 年 2 月 19 日) 追蹤時間中位數 44.5 個月			
PFS 中位數, 月(95% CI)	16.5 個月 (5.4 to 38.1)	8.2 個月 (6.1 to 10.2)	0.59 (0.45 to 0.79)
PFS2 中位數†, 月(95% CI)	54.0 個月 (44.4 to NR)	24.9 個月 (16.6 to 32.6)	0.61 (0.44 to 0.83) p=0.0008
OS 中位數, 月(95% CI)	NR (49.2 to NR)	36.7 個月 (27.6 to NR)	0.74 (0.53 to 1.03), p=0.036‡
第 36 個月 OS, % (95% CI)	61.4% (53.2 to 68.6)	50.3% (42.0 to 58.0)	-
追蹤 36 個月 RMST *, 月(95% CI)	26.6 個月 (24.4 to 28.7)	25.0 個月 (22.8 to 27.1)	差值 1.6 個月 (-1.4 to 4.6)
ORR, % (95% CI)	45.1% (37 to 53)	33.1% (26 to 41)	-
DOR 中位數, 月(IQR)	NR (36.1 to NR)	10.6 個月 (8.1 to 28.8)	-
五年追蹤分析 (資料截點: 2023 年 7 月 17 日) 追蹤時間中位數 73.3 個月			
OS 中位數, 月(95% CI)	77.5 個月 (49.2 to NR)	36.7 個月 (27.6 to 65.3)	0.73 (0.53 to 0.99)
5 年 OS 率, %	54.8%	44.2%	-
5 年 PFS 率, %	34.0%	7.6%	-
DOR 中位數, 月(範圍)	75.4 個月 (2.3 至 80.1)	10.6 個月 (2.8 至 71.5)	-
DOR 達 24 個月以上	85.7%	33.6%	-
* RMST: 限制性平均存活時間(restricted mean survival time), 因違反比例風險假設(proportional hazards assumption)而採用此分析 NR: 未達到(not reached) ‡ 未達到較優性檢定假設 (單尾顯著水準=0.025)。 † 探索性指標「無惡化存活期 PFS2」, 定義為自隨機分派至下一線疾病惡化。			

(d) 安全性結果

第二次期中分析結果顯示[23], pembrolizumab 組及標準治療組發生任何等級不良事件 (adverse event, AE) 比例皆高 (97% vs. 99%), 3 級以上 AE 標準治療組略高 (56% vs. 78%)。最常見 AE 包括嗜中性白血球數降低 (decreased neutrophil count, 0% vs. 17%)、嗜中性白血球減少症 (neutropenia, 0% vs. 15%) 和腹瀉 (6% vs. 11%)。因不良事件終止治療, 於 pembrolizumab 組比例略高 (14% vs. 12%), 但 3 級以上治療相關不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs)

則是標準治療組略高（22% v 66%）。免疫性（Immune-mediated）不良事件與輸注反應，pembrolizumab 組比例略高（31% vs 13%），3/4 級特殊關注之不良事件（adverse events of interest）pembrolizumab 組亦有略高的發生率（9% vs 2%），pembrolizumab 組常見結腸炎和肝炎，標準治療組則為輸注反應及嚴重皮膚反應，兩組皆未觀察到 5 級的免疫性不良事件。安全性數據彙整於表八。

最終分析結果顯示[24]，安全性和期中分析結果一致，且和 pembrolizumab 用於其他癌別觀察到一致的安全性資料。嚴重不良事件標準治療組比例略高（41% vs 52%），3 級以上 TRAEs 比例、3 級以上免疫性不良事件及輸注反應比例皆與期中分析結果類似。此外，因 TRAE 停止治療，pembrolizumab 組亦略高於標準治療組（10% vs 7%）。因治療死亡未發生於 pembrolizumab 組，於標準治療組有 1 人（因化療腸穿孔）。因免疫性不良事件或輸注反應終止治療，pembrolizumab 組略高（7% vs 1%）。安全性數據詳見表八。

五年追蹤分析結果（研討會摘要）[25]顯示無觀察到新的安全性訊號，標準治療組 TRAE 發生率仍較高，免疫性不良事件及輸注反應則是以 pembrolizumab 組略高，但皆無免疫性不良事件或輸注反應死亡案例。安全性數據彙整於表八。

表八 KEYNOTE-177 試驗安全性數據彙整

不良事件,n (%)	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=143)
第二次期中分析（資料截點：2020 年 2 月 19 日）追蹤時間中位數 32.4 個月		
任何等級不良事件	149 (97%)	142 (99%)
3 級以上不良事件	86 (56%)	111 (78%)
因不良事件停止治療	21 (14%)	17 (12%)
5 級不良事件	6 (4%)	7 (5%)
治療相關不良事件	122 (80%)	141 (99%)
3 級以上治療相關不良事件	33 (22%)	94 (66%，1 人死亡)
免疫性不良事件與輸注反應	47 (31%)	18 (13%)
3/4 級特殊關注之不良事件	14 (9%)	3 (2%)
常見 3/4 級特殊關注不良事件	結腸炎 (3%) 肝炎 (3%)	輸注反應 (1%) 嚴重皮膚反應(1%)
最終分析（資料截點：2021 年 2 月 19 日）追蹤時間中位數 44.5 個月		
任何等級不良事件	149 (97%)	142 (99%)
3 級以上不良事件	86 (56%)	112 (78%)
常見 3 級以上不良事件	ALT 升高、結腸炎、 腹瀉、疲勞各 3 人 (2%)	嗜中性白血球數降低 24 (17%)、嗜中性白 血球減少症 22 (15%)、腹瀉 14 (10%)、疲勞 13(9%)
5 級不良事件	6 (3.9%) 腹部敗血症、死亡、腹	7 人 (4.9%) 主動脈剝離、吸入性

不良事件,n (%)	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=143)
	瀉、十二指腸穿孔、發育遲緩和假延髓性麻痺 (pseudobulbar palsy) 各 1 人	肺炎 (aspiration)、心臟驟停、膽管炎、腸穿孔、肺栓塞和上消化道出血各 1 人
嚴重不良事件 (Serious AE)	62 (41%)	75 (52%)
3 級以上治療相關不良事件	33 (22%)	95 (66%, 1 人死亡)
治療相關嚴重不良事件	25 人 (16%) 常見為結腸炎 3 人 (2%)	41 人 (29%) 常見為腹瀉 9 人 (6%) 及發燒性嗜中性白血球減少症 5 人 (4%)
因治療相關不良事件停止治療	15 人 (10%) ^u	10 人 (7%) ^v
因治療相關不良事件死亡	0	1 (腸穿孔)
免疫性不良事件及輸注反應	47 人 (31%)	21 人 (15%)
3 級以上免疫性不良事件及輸注反應	14 人 (9%) 最常見為結腸炎 5 人 (3%) 及肝炎 4 人 (3%)	3 人 (2%) 最常見為輸注反應 1 人 (1%) 及嚴重皮膚反應 2 人 (1%)
因免疫介導不良事件或輸注反應停止治療	10 人 (7%)	1 人 (1%)
因免疫介導不良事件或輸注反應死亡	0	0
五年追蹤分析 (資料截點: 2023 年 7 月 17 日) 追蹤時間中位數 73.3 個月		
任何等級不良事件	149 (97.4%)	142 (99.3%)
治療相關不良事件	122 (79.7%)	141 (98.6%)
3 級以上治療相關不良事件	33 (21.6%)	96 (67.1%)
免疫介導不良事件及輸注反應	51 (33.3%)	23 (16.1%)
3 級以上免疫介導不良事件及輸注反應	16 人 (10.5%)	3 (2.1%)

(e) 病人相關生活品質 [26]

病人健康相關生活品質 (health related quality of life, HRQoL) 為 KEYNOTE-177 試驗計畫書預先指定之探索性療效指標, 分析對象為接受至少一劑試驗用治療藥品並完成至少一項 HRQoL 評估量表。評估內容包含 EORTC QLQ-C30 及

^u 含丙胺酸轉氨酶升高、自體免疫性結腸炎、結腸炎或肝炎各 1 人; 急性腎損傷、天門冬胺酸轉氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高、自體免疫性肝炎、腦下垂體炎、免疫介導肝炎、肺炎或牛皮癬各 1 人。

^v 含無力 (asthenia) 2 人, 急性心肌梗塞、腦血管意外、腹瀉、疲倦、發燒性嗜中性白血球減少症 (febrile neutropenia)、腸穿孔、手足症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) 或口腔炎 (stomatitis) 各 1 人。

EORTC QLQ-CR29 量表^w、EQ-5D-3L 視覺類比量表及健康效用分數^x，自基期至預先指定第 18 週的平均分數變化；EORTC QLQ-C30 各項目自基期至第 18 週可達到改善、維持穩定或惡化的病人比例；EORTC QLQ-C30 整體健康狀態/生活品質（global health status/quality of life, GHS/QOL）、身體功能、社會功能及疲勞分數，以及 EORTC QLQ-CR29 尿失禁分數至惡化時間（time to deterioration, TTD）。EORTC QLQ-C30 具臨床意義的平均分數差異閾值為 5 至 8 分。

Pembrolizumab 組與標準治療組分別各有 152 人及 142 人完成至少 1 次 HRQoL 評估，且作為 HRQoL 的分析族群。數據截至 2020 年 2 月 19 日，追蹤時間中位數為 32.4 個月，2 組病人基期特徵相似。第 18 週兩組的問卷完成率分別為 67%（102 人）及 58%（82 人），遵循率分別為 88% 及 77%^y。Pembrolizumab 組與標準治療組相比，EORTC QLQ-C30 GHS/QOL 自基期至預先指定第 18 週之最小平方平均值（least squares mean, LSM）變化具臨床及統計顯著改善（組間 LSM 差異 8.96，[95% CI 4.24 to 13.69]）；此外，pembrolizumab 組比標準治療組至惡化時間中位數也較長，包括：GHS/QOL（HR=0.61 [95% CI 0.38 to 0.98]）；身體功能（0.50 [0.32 to 0.81]）；社會功能（0.53 [0.32 to 0.87]），及疲勞分數（0.48 [0.33 to 0.69]）。整體而言，未曾治療的 MSI-H/dMMR mCRC 病人，單用 pembrolizumab 相較於標準治療，其健康相關生活品質可達到臨床及統計上顯著改善。

(f) 亞洲次族群分析[27, 28]

此為 KEYNOTE-177 試驗最終分析（數據截至 2021 年 2 月 19 日）的事後分析[27]，亞洲受試者共納入 48 人（含日本 22 人、韓國 14 人、新加坡 5 人、及台灣 7 人，pembrolizumab 組 22 人，標準治療組 26 人）。基期特徵兩組大致相似，年齡中位數分別為 65.5 歲及 64.0 歲；但相較於標準治療組，pembrolizumab 組有較高的病人 ECOG 體能狀態為 0 分（59% vs 38%）、右側腫瘤（64% vs 50%），及曾使用（前導性）輔助治療（36% vs 19%）。於資料截點時，pembrolizumab 組有 2 人（9%）接受後續 PD-1/PD-L1 抑制劑，標準治療組有 10 人（38%）因疾病惡化並轉換組別使用 pembrolizumab，另有 4 人（15%）使用其他 PD-1/PD-L1 抑制劑，兩組各有 8 人（36%）及 6 人（23%）使用非 PD-1/PD-L1 抑制劑作為

^w EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（歐洲癌症治療與研究組織癌症生活品質核心問卷）。EORTC QLQ-CR29: EORTC Quality of Life Questionnaire-Colorectal 29（歐洲癌症治療與研究組織癌症生活品質大腸直腸癌特定問卷）

^x EQ-5D-3L: EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels（歐洲生活品質 5 構面 5 層級）。視覺類比量表: visual analogue scale, VAS，健康效用分數: health utility scores

^y 完成率（completion rate）為至少完成 1 次問卷填答者中實際完成第 18 週問卷填答人數。遵循率（compliance rate）為排除計畫書預先設定不適合填答問卷（因不良事件、疾病惡化、死亡或未回診）人數後，預期第 18 週應填答人數中實際完成問卷填答人數，第 18 週兩組預期應填答人數分別為 116 人及 107 人。計畫書預先指定完成率为 60%，遵循率为 ≥80%。

後續治療。兩組 PFS (HR=0.56, 95% CI 0.265 to 1.20) 及 OS (HR=0.65, 95% CI 0.27 to 1.55) 皆未達統計顯著差異。

亞洲次族群五年追蹤分析結果 (研討會摘要) [28] 顯示，標準治療組 11 人 (42%) 轉換組別使用 pembrolizumab。整體而言，使用 pembrolizumab 於第一線 MSI-H/dMMR mCRC 病人的臨床效益持續且與全球數據一致，第 3/4 級 TRAEs 較少。療效及安全性數據彙整如表九。

表九 KEYNOTE177 試驗亞洲次族群數據 (最終分析及五年追蹤分析)

	Pembrolizumab 組 (N=22)	標準治療組 (N=26)	HR (95% CI), p
最終分析 (資料截點：2021/2/19) 追蹤時間中位數 44.5 個月			
追蹤時間中位數, 月(範圍)	45.3 個月 (8.1 to 57.8)	43.9 個月 (36.6 to 55.1)	-
療效數據			
PFS 中位數, 月(95% CI)	NR (1.9 to NR)	10.4 個月 (6.3 to 22.0)	0.56 (0.26 to 1.20)
OS 中位數, 月(95% CI)	NR (13.8 to NR)	30.0 個月 (14.7 to NR)	0.65 (0.27 to 1.55)
ORR, % (95% CI)	50% (28 to 72)	46% (27 to 67)	-
DOR 中位數, 月(範圍)	NR (4.4 to 45.7)	18.6 個月 (3.4 to 47.9)	-
安全性數據			
3/4 級 TRAEs	2 (9%)	20 (80%)	-
免疫性 AE 或輸注反應	6 (27%)	10 (40%)	-
因 TRAEs 死亡	0	0	-
五年追蹤分析結果 (資料截點：2023/7/17) 追蹤時間中位數 74.2 個月			
追蹤時間中位數, 月(範圍)	74.2 個月 (66.9 to 86.6)	72.8 個月 (65.5 to 83.9)	-
療效數據			
OS 中位數, 月(95% CI)	NR (13.8-NR)	30.0 個月 (14.7 to NR)	0.62 (0.27 to 1.41)
5 年 OS, %	59%	42%	-
安全性數據			
任何等級 TRAEs	14 (64%)	100%	-
3/4 級 TRAEs	2 (9%)	20 (80%)	-
因 TRAEs 死亡	0	0	-

B. 系統性文獻回顧暨統合分析[6]

Jin (2022)所發表之系統性文獻回顧暨網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 研究[6]由 Merck Sharp & Dohme 資助完成，旨在比較 pembrolizumab 與其他介入治療用於未曾治療之具有 MSI-H/dMMR 的無法切除或轉移性大腸直腸癌病人的相對療效及安全性。其檢索 Embase、MEDILINE、CENTRAL 等資料庫截至 2020 年 1 月 25 日發表的隨機對照試驗及對照性臨床試驗(controlled clinical

trial)，初步納入 91 篇文獻（共 32 項試驗），經 NMA 可行性評估後，最終納入 NMA 分析共 13 項 II/III 期試驗（Falcone (2007 年)、GOIM2802、KEYNOTE-177、METHEP、OLIVIA、PEAK、Porschen (2007 年)、PRIME、Souglakos (2006 年)、TREE-1、TREE-2、TRIBE、VISNU-1）。分析數據擷取自各試驗中治療意向族群之結果。

網絡統合分析結果顯示，相較於其他一線治療選項（CAPOX、併用 FOLFOX、panitumumab、FOFOXIRI、併用 FORFOXIRI、bevacizumab、併用 CAPOX、bevacizumab 及標準治療），具有 MSI-H/dMMR 的 mCRC 病人使用 pembrolizumab 傾向有較好整體存活期但未達統計顯著差異；但在校正轉換組別後，pembrolizumab 和所有對照組相比，在第 16 個月的整體存活皆可達統計上顯著差異。另一方面，使用 pembrolizumab 於第 12 個月 PFS，統計上顯著高於所有的對照組。此外，pembrolizumab 相較於其他對照組，可達到較低的三級以上不良事件發生率。惟各試驗對照組所使用之標準治療不盡相同，此外，由於缺乏針對 MSI-H/dMMR 次群分析的比較試驗，此分析擴大納入目標對象為轉移性大腸直腸癌病人的研究並假設 MSI 狀態不會影響非免疫製劑治療效果，在分析結果的解釋上須留意。NMA 數據整理如表十。

表十 Pembrolizumab 與其他比較品之相對療效及安全性 NMA 分析

月	Pembrolizumab vs 比較品 HR 或 OR (95 % CI)	
	SOC	FORFOX, panitumumab‡
隨時間變化之 OS 估計風險比 HR（隨機效應 NMA）		
未校正 KEYNOTE-177 試驗轉換組別		
12	0.77 (0.48 to 1.23)	1.00 (0.58 to 1.80)
24	0.55 (0.29 to 1.05)	0.68 (0.33 to 1.39)
36	0.40 (0.14 to 1.06)	0.45 (0.15 to 1.31)
校正 KEYNOTE-177 試驗轉換組別（採用 2 階段模型）		
12	0.47 (0.28 to 0.77) †	0.59 (0.33 to 1.07)
24	0.31 (0.16 to 0.59) †	0.39 (0.19 to 0.80) †
36	0.25 (0.12 to 0.53) †	0.31 (0.14 to 0.70) †
隨時間變化之 PFS 估計風險比 HR（隨機效應 NMA）		
12	0.27 (0.14 to 0.51) †	0.32 (0.15 to 0.67) †
24	0.14 (0.07 to 0.30) †	0.17 (0.07 to 0.39) †
36	0.10 (0.04 to 0.23) †	0.12 (0.04 to 0.29) †
整體反應率 ORR 的勝算比 OR（固定效應 NMA）		
-	1.58 (1.00 to 2.52) †	1.15 (0.68 to 1.98)
三級以上不良事件		
-	0.37 (0.22 to 0.61) †	0.16 (0.08 to 0.30) †
† p<0.05		

月	Pembrolizumab vs 比較品 HR 或 OR (95 % CI)	
	SOC	FORFOX, panitumumab‡
SOC: standard of care (標準治療); FORFOX: 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin。 ‡ 數據源自 PEAK 及 PRIME 試驗，該試驗 SOC 為 FORFOX 或 FORFIRI ± bevacizumab。 僅摘錄健保已給付化療組合之比較數據，文獻尚有其他比較品，包括 CAPOX， <u>CAPOX, bevacizumab</u> ，FORFOXIRI， <u>FOLFOXIRI, bevacizumab</u> 。		

(五) 建議者提供之資料

建議者所提供的療效評估文獻共 3 筆，分別為 KEYNOTE177 試驗第二次期中分析[23]、最終分析[24]、以及五年追蹤分析結果（研討會摘要）[25]，前述資料皆已摘錄於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，故不再此贅述。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 pembrolizumab 本次建議擴增給付用於「高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌：做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復功能不足（dMMR）大腸直腸癌（CRC）病人的第一線治療藥物」。

綜合參考臨床治療指引建議、藥品許可證適應症及健保給付規定，考量目前健保並無給付免疫檢查點抑制劑用於具有 MSI-H/ dMMR 之轉移性大腸直腸癌病人，因此本報告認為本案藥品之療效參考品視 *RAS* 基因型態而定；於(*K*)*RAS* 原生型的療效參考品為 FOLFOX 或 FORFIRI, cetuximab、FOLFOX 或 FORFIRI, panitumumab 及 FOLFOX 或 FORFIRI, bevacizumab，而(*K*)*RAS* 突變型的療效參考品則為 FOLFOX 或 FORFIRI, bevacizumab。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CDA-AMC（2021 年 7 月公告）

CAD-AMC 建議給付 pembrolizumab 單獨使用於無法手術切除或轉移性高微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復功能不足（dMMR）的大腸直腸癌成人病人的第一線治療。給付最大期間為病人無疾病惡化治療至多 24 個月或 35 個週期。建議理由為 pembrolizumab 相較於標準化學治療，可延長存活、延緩疾病惡化、及改善健康相關生活品質，同時延緩對化學治療的需求、改善症狀、提供替

代治療選項、及較容易的給藥方式。惟須降價至少 21%以符合成本效果。須留意，加拿大未建議給付 cetuximab 用於 mCRC 第一線治療。

2. 澳洲 PBAC（於 2021 年 3 月會議審議）

PBAC **建議給付** pembrolizumab 用於無法切除或轉移性錯誤配對修復功能不足（dMMR）大腸直腸癌的第一線治療。此適應症療程數終生不得超過 35 個週期或至多 24 個月。決議理由：（1）pembrolizumab 對部分病人可提供顯著優於標準治療的療效，包括延長無惡化存活期，可能改善存活（此效益具不確定性），以及較優的安全性。（2）病人對可改善轉移性大腸直腸癌存活及生活品質的新治療選項具高度臨床需求。（3）需簽訂風險分攤協議，以處理總體存活期效益的不確定性對 PBS 整體費用的不確定性。

3. 英國 NICE（於 2021 年 6 月公告）

NICE **建議給付** pembrolizumab 作為具高微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復功能不足（dMMR）的轉移性大腸直腸癌成人病人的第一線治療選項，前提是（1）無疾病惡化治療至多 2 年須停止用藥，（2）英國廠商根據商業協議提供 pembrolizumab。決議理由：（1）pembrolizumab 相較於現行治療選項可增加疾病無惡化存活期，惟本品對病人的終生效益存在不確定性。（2）試驗無使用 pembrolizumab 治療超過 2 年的證據，超過此區間的效益尚不確定。（3）成本效果評估值在 NICE 可接受的 NHS 資源使用範圍內。須留意，英國未建議給付 bevacizumab 用於 mCRC 第一線治療。

（三）相對療效及安全性

對於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌病人，以 pembrolizumab 作為第一線治療的相對療效及安全性，本報告主要參考一項第三期隨機對照試驗 KEYNOTE-177，及一項網絡統合分析。

1. 相對療效

第二次期中分析結果顯示 pembrolizumab 組相較於對照組的無惡化存活期（主要療效指標）達統計顯著差異且達到較優性檢定假設（16.5 個月 vs 8.2 個月，HR=0.60, 95% CI 0.45 to 0.80）；於最終分析結果顯示整體存活期（主要療效指標）兩組間無顯著差異且未達較優性檢定假設（NR vs 36.7 個月，HR=0.74, 95% CI 0.53 to 1.03），可能原因為資料不成熟及允許疾病惡化後轉換組別。

值得注意的是，亞洲次族群分析結果，使用 pembrolizumab（22 人）與標準

治療（26 人）的無惡化存活期（NR vs 10.4 個月，HR=0.56, 95% CI 0.26 to 1.20）及整體存活期（NR vs 30.0 個月，HR=0.62, 95% CI 0.27 to 1.41）皆未達顯著差異。另一方面，針對 *RAS* 突變次族群，pembrolizumab 的療效可能存在不確定性（PFS：HR=1.19, 95% CI 0.68 to 2.07，OS：HR=0.92, 95% CI 0.48 to 1.75），惟非預先指定檢定，且樣本數不多，因此解讀仍須謹慎。

療效指標	Pembrolizumab 組 (N=153)	標準治療組 (N=154)	HR (95% CI), p
第二次期中分析（追蹤時間中位數 32.4 個月）			
無惡化存活期,月	16.5 個月	8.2 個月	0.60 (0.45 to 0.80), p=0.0002
最終分析（追蹤時間中位數 44.5 個月）			
無惡化存活期,月	16.5 個月	8.2 個月	0.59 (0.45 to 0.79)
整體存活期,月	NR	36.7 個月	0.74 (0.53 to 1.03), p=0.036 [‡]
整體反應率, %	45%	33%	-
五年追蹤分析（追蹤時間中位數 73.3 個月；資料來源為研討會摘要）			
整體存活期,月	77.5 個月	36.7 個月	0.73 (0.53 to 0.99)
NR:未達到(not reached)			
‡ 未達到較優性檢定假設（單尾顯著水準=0.025）。			

2. 相對安全性

Pembrolizumab 與標準治療發生任何不良事件比例相當（97% vs 99%），發生嚴重不良事件比例偏低（41% vs 52%），pembrolizumab 常見 3 級以上不良事件為 ALT（丙胺酸轉氨酶）升高、結腸炎、腹瀉和疲勞，pembrolizumab 組因治療相關不良事件停止治療略高（10% vs 7%），但無因治療死亡案例（0 人 vs 1 人）。3 級以上免疫介導不良事件及輸注反應於 pembrolizumab 組比例略高（9% vs 2%），常見為結腸炎及肝炎。值得注意的是，PBAC 提及 pembrolizumab 存在早期超額疾病惡化及死亡案例，此現象在其他 PD-1/PD-L1 抑制劑單一療法中亦常見，pembrolizumab 此適應症不良事件與已建立的安全性數據檔案一致，無觀察到新的安全性訊號。

3. 健康相關生活品質

Pembrolizumab 使用第 18 週的整體健康狀態/生活品質（GHS/QoL）達到臨床及統計上顯著改善，且 GHS/QOL、身體功能、社會功能及疲勞等評估面向自基期至惡化時間亦顯著較長。整體而言，未曾治療的 MSI-H/dMMR mCRC 病人，單用 pembrolizumab 相較於標準療法，可顯著改善其健康相關生活品質。

4. 系統性文獻回顧暨統合分析結果

Jin(2022 年)發表於 *Future Oncology* 的網絡統合分析，以治療意向數據分析結果顯示相較於其他治療選項（CAPOX、併用 FOLFOX, panitumumab），整體存

活期偏向 pembrolizumab 較佳但未達顯著差異；此外，於使用第 12 個月 PFS 顯著高於其他比較品。安全性數據顯示 pembrolizumab 三級以上不良反應相較於其他比較品達到較優性假設。須留意各試驗對照組所使用之標準治療不盡相同，試驗對象非皆為 MSI-H/dMMR 病人，以至於相對療效及安全性具不確定性。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性蒐集相關資訊可供參考，本報告綜整加拿大 CAD-AMC、澳洲 PBAC 與英國 NICE 評估報告中所蒐集的病友團體意見，摘述如後：

1. 具有 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌會影響生理及心理生活品質。大腸直腸癌主要症狀為疲勞和疼痛，尚包括血便、腹瀉和腹部絞痛，影響病人的工作能力、履行家庭義務、及其他日常活動，亦影響病人及其照顧者的心理健康狀況及生活品質。
2. 目前標準治療方法毒性強，化療副作用主要是疲勞、噁心，尚包含腹瀉、嘔吐、疼痛、皮疹、神經病變、脫髮和血小板數量低下，可能導致治療期間住院及神經損傷等永久性不良反應。病人對於可取代化療，比化療副作用少，或可延遲使用化療的任何治療方法有高度臨床需求。
3. 與化療相比，pembrolizumab 可提高存活率、減少毒性、及提高生活品質，使用 pembrolizumab 病人曾出現免疫相關併發症包括類風濕性關節炎及潰瘍性結腸炎，但為可接受的副作用。病人擔憂若未納入給付，可能無法負擔得起。
4. 病人希望有可治癒、延長生命、緩解症狀、提高生活品質、延遲化療需求、較少副作用、給藥方式簡便且有其他治療選擇的新療法。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、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
CDA-AMC (加拿大)	於 2021 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 6 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2021 年 8 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 3 篇與本案相關之經濟評估研究。

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. CDA-AMC (加拿大) [19]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada's Drug Agency, CDA-AMC)於 2021 年 7 月公告給付建議，基於 pembrolizumab 相較現有治療具顯著延長生命、延遲化療需求、改善症狀、提供更多治療選擇及方便給藥等優勢，建議有條件收載 pembrolizumab 單獨使用於轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療。建議給付條件為：(1) 病人未曾接受過治療，(2) 基線 ECOG 體能狀態大於 1，(3) 持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性，或至多給付 24 個月 (35 個療程)，(4) 限由具免疫腫瘤學和結腸直腸癌治療經驗的醫師處方，(5) 廠商需降價。

在經濟評估部分，廠商提交一份以分割存活模型所建構的成本效用分析，模型包含三種健康狀態：無惡化存活期（從治療後開始觀察直到病人首次記錄腫瘤進展、不可接受的毒性或任何原因死亡的時間）、疾病惡化、死亡。介入策略為 pembrolizumab，比較策略為標準治療（standard of care, SOC）^z、mFOLFOX6-PAN^{aa}、及 FOLFIRI-PAN^{bb}。療效參數主要來自 Keynote-177 試驗，而針對 pembrolizumab 之間接比較對象（如 mFOLFOX6-PAN 及 FOLFIRI-PAN），則來自一篇網絡統合分析。評估觀點為加拿大醫療保險機構，評估期間為 15 年。

CDA-AMC 對於廠商的經濟模型具有些許疑義，包含：

- (1) 模型納入針對特定治療的效用值，但這不符合 CDA-AMC 指引。此外，應用於「疾病惡化前（pre-progression）」和「疾病惡化後（progressed disease）」健康狀態的 EQ-5D-3L 數值缺乏表面效度，因為這些數值與無轉移病人的數值過於接近。
- (2) CDA-AMC 諮詢的專家認為，廠商對於病人使用 bevacizumab 原廠藥（Avastin[®]）與生物相似藥的比例，以及對於 bevacizumab 和 panitumumab 在輸注過程中的藥物浪費（drug wastage）程度設定，不符臨床實務。
- (3) 對照治療的設定不符合加拿大的臨床現況。模型中包含了 cetuximab 治療，但該藥並未在加拿大獲准用於相關適應症。此外，尚有多個在加拿大已被用於 MSI-H/dMMR 轉移性或不可切除結腸直腸癌的標準治療方案未被納入。
- (4) 廠商對於注射藥物的輸注費用估算方式，不符臨床實務。
- (5) 評估期間僅 15 年，不足以反映所有相關花費和治療結果。

基於前述限制，CDA-AMC 調整了以下參數：修正無惡化存活期和疾病惡化期的健康狀態效用值、修正 bevacizumab 生物相似藥的使用比例和價格、修正 bevacizumab 和 panitumumab 在輸注過程中的藥物浪費程度、移除標準治療（SOC）中與 cetuximab 相關的治療方案、修正注射藥物的輸注費用，以及延長模型評估期間。經 CDA-AMC 重新校正後，pembrolizumab 和 SOC 被認為是落於效率前緣（efficiency frontier）的最佳治療，而 mFOLFOX6-PAN 和 FOLFIRI-PAN 則不在其中。相較於 SOC，pembrolizumab 的 ICER 值為 62,090 加幣/QALY gained，在願付閾值（willingness to pay）設定為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，pembrolizumab 被認為具有成本效益的機率僅為 1%，至少需降價 21%才具成本效益。

^z 標準治療（SOC）包含以下 6 種治療方案：mFOLFOX6 (oxaliplatin + leucovorin + 5-fluorouracil)、FOLFIRI (irinotecan + leucovorin + 5-fluorouracil)、mFOLFOX6 + cetuximab、FOLFIRI + cetuximab、mFOLFOX6 + bevacizumab、FOLFIRI + bevacizumab。

^{aa} mFOLFOX6-PAN = oxaliplatin + leucovorin + 5-fluorouracil (mFOLFOX6) + panitumumab。

^{bb} FOLFIRI-PAN = irinotecan + leucovorin + 5-fluorouracil (FOLFIRI) + panitumumab。

2. PBAC（澳洲）[20]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2021 年 3 月舉行會議，建議給付 pembrolizumab 用於無法手術切除或轉移性（第四期）MSI-H/dMMR 結腸直腸癌的第一線治療，至多給付 24 個月（35 個療程），且廠商須簽訂風險分攤協議（risk sharing arrangement）以管控整體財務的不確定性。

在經濟評估部分，廠商提交一份以分割存活模型所建構的成本效用分析，模型包含三種健康狀態：無惡化存活期、疾病惡化、及死亡。介入策略為 pembrolizumab，比較策略為標準治療（standard of care, SoC，包括 FOLFOX 或 FOLFIRI ± bevacizumab 或 cetuximab），療效參數主要來自 Keynote-177 試驗，模型週期長度為 1 週，評估期間為 10 年。

由於 pembrolizumab 的存活數據尚不成熟，PBAC 根據模型外推結果，將評估時間調整為 7.5 年，並依據廠商在 PBAC 會議前的回應，在廠商將 pembrolizumab 的澳洲生產商出廠價格（Australian ex-manufacturer price, AEMP）調降 23% 後，pembrolizumab 相較於標準治療的 ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained，PBAC 認為具有成本效益。

3. NICE（英國）[21]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2021 年 6 月發佈相關評估報告，在廠商同意依據商業協議提供藥品的情況下，建議給付 pembrolizumab 用於未曾接受治療的轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌成年病人，治療直到疾病惡化或最多給付 2 年。

NICE 建議給付的理由為臨床試驗指出，相較於現有治療，pembrolizumab 除了能延長疾病惡化的時間，也可能更有效延長生命。但由於證據有限，且英國國民健康體系（National Health Service, NHS）未提供病人於試驗中所使用的後續治療，因此 pembrolizumab 對病人整體生命效益的具體貢獻仍不確定。另一方面，由於沒有使用 pembrolizumab 超過兩年的臨床試驗證據，因此使用 pembrolizumab 超過兩年的效益尚不明確。然而，pembrolizumab 的成本效益估算結果，落在 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍內，因此建議收載 pembrolizumab。

在經濟評估部分，廠商提交 2 份成本效用分析，一份使用分割存活模型，一份使用半馬可夫模型。療效參數主要來自 Keynote-177 試驗，而 pembrolizumab 與標準治療之治療效果則取自網絡統合分析，模型週期長度為 1 週，評估時間為 40 年，委員會認為廠商所提交的兩個模型在整體上大致相同，但由於 pembrolizumab 於 Keynote-177 試驗中的整體存活期可能存在偏差，因此，委員

會認為以半馬可夫模型所建構的成本效用分析較適合用於決策。該份馬可夫模型使用雙段模型 (2-piece model) 模擬「無惡化存活期 (progression-free survival)」及「至疾病惡化時間 (time to progression)」的生存趨勢，前 20 週使用 Keynote-177 試驗資料進行 Kaplan – Meier 生存分析，20 週後則以 Weibull 曲線進行外推。

在對照治療的成本計算上，由於 KEYNOTE-177 試驗中約有 70% 的標準治療組病人接受了含有 bevacizumab 的治療組合，但 bevacizumab 在 NHS 並未收載，因此廠商以 cetuximab 的成本進行替換。然而，實證資料審查小組 (evidence review group, ERG) 指出，cetuximab 於 NHS 僅能用於 RAS 野生型病人，但未曾接受治療的轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌病人中，僅約不到一半為 RAS 野生型，認為廠商可能高估了標準治療的成本。因此，ERG 重新估算標準治療的費用，僅根據 FOLFOX 和 FOLFIRI 的費用各半估計，不考慮任何 cetuximab 的使用。委員會認為，標準治療的實際成本可能介於廠商和 ERG 所估算的成本之間。然而，pembrolizumab 與所有對照治療 (FOLFOX、FOLFIRI、FOLFOXIRI、CAPOX、或 capecitabine)^{cc} 的成本效益結果，ICER 值均低於 20,000 英鎊/QALY gained。因此，委員會一致認為，與所有相關對照治療相比，pembrolizumab 的最合理的 ICER 值落在 NICE 認為的 NHS 資源可接受使用範圍內，pembrolizumab 相對於 NHS 中所有的對照治療，是一種具有成本效益的資源使用方式。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [22]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2021 年 8 月公告給付決定，建議僅在 NHS Scotland 病人可近性方案 (patient access scheme, PAS) 提供的成本效益結果或與 PAS/ 支付價相同或更低的條件下，建議收載 pembrolizumab 單獨使用於轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌成年病人的第一線治療，且至多給付 2 年。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

^{cc} FOLFOX = oxaliplatin + leucovorin + 5-fluorouracil。

FOLFIRI = irinotecan + leucovorin + 5-fluorouracil。

FOLFOXIRI = oxaliplatin + leucovorin + 5-fluorouracil + irinotecan。

CAPOX = capecitabine + oxaliplatin。

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：轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌 排除條件：未設限
Intervention	pembrolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、 cost-consequence analysis 及 cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 20 日止，以「pembrolizumab」、「metastatic」、「colorectal cancer」、「MSI-H」、「dMMR」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

本報告經排除非轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌病人群、非經濟評估相關文獻，及研討會摘要後，共查獲 3 篇與 pembrolizumab 相關的成本效益研究，分別為 1 篇美國研究及 2 篇中國研究，整理如下。

Aguiar-Ibáñez 等人於 2022 年發表一篇以分割存活模型所建構的成本效用分析研究[29]，目標族群為無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療病人。模型將病人健康狀態分為無惡化、疾病惡化、及死亡三個階段。介入策略為 pembrolizumab 200mg 每三週一次 (57.7%) 及 pembrolizumab 400mg 每六週一次 (42.3%)，比較策略為標準治療 (standard of care, SoC)，包含 mFOLFOX6 (9.1%)、FOLFIRI (11.0%)、mFOLFOX6 + cetuximab (3.2%)、FOLFIRI + cetuximab (7.1%)、mFOLFOX6 + bevacizumab (43.5%)、FOLFIRI + bevacizumab (26.0%)。基礎分析之評估觀點為美國付費者 (payer) 觀點，模型週期長度為 1 週，評估時間為終身 (40 年)，並對成本及效果進行 3% 的折現。療效參數 (整體存活、無惡化存活) 取自 KEYNOTE-177 試驗及網絡統合分析，效用參數則取自 KEYNOTE-177 試驗的 EQ-5D-3L 數值。成本參數主要考量藥費、注射費、副作用處理費、追蹤費、後續治療藥費和臨終照護費用。研究結果顯示相較於 SoC，

pembrolizumab 之 ICER 值為 6,984 美元/QALY gained。此外，相較於 FOLFOX + panitumumab、FOLFOXIRI、及 FOLFOXIRI + bevacizumab，pembrolizumab 具有成本效益絕對優勢（醫療成本較低且療效較佳）；與 XELOX 及 XELOX + bevacizumab 相比，pembrolizumab 的 ICER 值分別為 35,220 美元/QALY gained 及 276 美元/QALY gained，在願付閾值設定為 100,000 美元/QALY gained 的情況下，pembrolizumab 用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌的第一線治療極具成本效益。

Zhu 等人於 2023 年發表一篇以分割存活模型所建構的成本效用分析研究 [30]，目標族群為晚期或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療病人。模型將病人健康狀態分為無惡化、疾病惡化、及死亡三個階段。介入策略為 pembrolizumab 200mg 每三週一次，比較策略為化療組合，包含 mFOLFOX (7.69%)、mFOLFOX + bevacizumab (44.76%)、mFOLFOX + cetuximab (3.50%)、FOLFIRI (11.19%)、FOLFIRI + bevacizumab (25.17%)、FOLFIRI + cetuximab (7.69%)。評估觀點為中國付費者 (payer) 觀點，模型週期長度為 6 週，評估時間為終身，並對成本及效果進行 5% 的折現。療效參數（整體存活、無惡化存活）取自 KEYNOTE-177 試驗及網絡統合分析，效用參數則取自 KEYNOTE-177 試驗的 EQ-5D-3L 數值。成本參數主要考量直接醫療成本，包含藥費、注射費、追蹤費、主要副作用處理費、疾病惡化後治療費（包含積極治療和支持性療法）。研究結果顯示相較於化療組合，pembrolizumab 之 ICER 值為 30,330 美元/QALY gained，若進一步考量病人協助方案（patient assistance program, PAP），則 pembrolizumab 之 ICER 值為 1,730 美元/QALY gained。在願付閾值設定為 38,142 美元（即 2022 年之 3 倍中國人均 GDP）/QALY gained 的情況下，pembrolizumab 用於晚期或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌的第一線治療具成本效益。

Liu 等人於 2023 年發表一篇以分割存活模型所建構的成本效用分析研究 [31]，目標族群為轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療病人。介入策略為 pembrolizumab 200mg 每三週一次，比較策略為化療組合，包含 mFOLFOX6、FOLFIRI、mFOLFOX6 + bevacizumab、FOLFIRI + bevacizumab、mFOLFOX6 + cetuximab、FOLFIRI + cetuximab。評估觀點為中國付費者 (payer) 觀點，評估時間為 40 年，並對成本及效果進行 5% 的折現。療效參數（整體存活、無惡化存活）取自 KEYNOTE-177 試驗及網絡統合分析，效用參數則取自 KEYNOTE-177 試驗的 EQ-5D-3L 數值，成本參數僅納入直接醫療成本。研究結果顯示相較於化療組合，pembrolizumab 之 ICER 值為 8,285 美元/QALY gained，在願付閾值設定為 35,832 美元（即 2021 年之 3 倍中國人均 GDP）/QALY gained 的情況下，pembrolizumab 用於轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌的第一線治療具成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 3 篇與本案相關之經濟評估研究，即為本報告前述所摘述之研究。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記年報[32]，結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門惡性腫瘤之個案數為 16,238 人，約占全部惡性腫瘤發生個案數的 13.34%，而當年度死亡個案數為 6,657 人，占全部惡性腫瘤死亡人數的 12.89%；另依據 2022 年度全民健康保險醫療統計年報[33]，結腸惡性腫瘤、直腸乙狀結腸連接處、直腸、肛門及肛管惡性腫瘤之就醫人數（門、住診合計，含急診）為 114,630 人，醫療費用則約為 93.3 億點。本土相關文獻指出，約有 40%至 60%的結腸直腸癌病人為轉移性疾病[34]。

(二) 財務影響

建議者推估

依建議者提供之財務影響資料，若擴增 Keytruda®（pembrolizumab）給付條件，用於無法切除或轉移性高微衛星不穩定性（microsatellite instability-high, MSI-H）或錯誤配對修復功能不足（defective match repair, dMMR）結腸直腸癌（colorectal cancer, CRC）病人的第一線治療，預估未來五年（2025 至 2029 年）本品使用人數約為第一年 264 人至第五年 587 人，本品年度新增使用人數約為第一年 264 人至第五年 298 人，本品年度藥費約為第一年 4 億 6,887 萬元至第五年 7 億 1,745 萬元，建議者預期本品的擴增給付可取代化療（FOLFIRI 或 FOLFOX）合併標靶藥物（bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab）之部分市場，故在扣除取代藥品年度藥費後之藥費財務影響約為第一年增加 2 億 9,086 萬元至第五年增加 5 億 1,635 萬元。建議者之計算過程說明如後：

1. 臨床地位

建議者預期本品擴增給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌病人的第一線治療，將取代化療（FOLFIRI 或 FOLFOX）合併標靶藥物（bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab）之部分市場。

2. 目標族群推估

建議者認為本品每年目標族群為轉移性結腸直腸癌人數，包含「當年度新診斷為第 IV 期病人數」及「當年度復發為轉移性病人數」。

在推估「當年度新診斷為第 IV 期病人數」上，建議者依據 2017 年至 2021 年癌症登記報告之結腸直腸癌新診斷第 IV 期病人數，以複合成長率 3.81%，推估未來五年新診斷第 IV 期病人數共 4,260 人至 4,952 人。而在推估「當年度復發為轉移性病人數」上，建議者則根據 2017 年至 2021 年癌症登記報告之每年新診斷為第 I、II、III 期病人數，經計算複合成長率後，再參考亞洲文獻指出，經治癒性切除之第 I-III 期結腸癌及直腸癌遠端復發比例分別為 8.5%及 12.3%[35]，及 2021 年癌症登記報告之結腸癌及直腸癌人數比例（63%及 37%），進而加權計算出第 I-III 期病人之復發轉移人數比例為 9.9%，據此推估未來五年復發為轉移性結腸直腸癌共 916 人至 876 人。綜上，未來五年新診斷第 IV 期及復發為轉移性結腸直腸癌合計共 5,176 人至 5,828 人。

建議者進一步參考台灣轉移性結腸直腸癌治療共識[15]，假設在原情境及本品擴增給付後，所有的轉移性結腸直腸癌病人都會在接受第一線治療前，進行免疫組織化學染色法（immunohistochemistry, IHC）來檢測 RAS 基因、BRAF 基因及 MSI/MMR 狀態。接著，建議者根據一篇統合分析研究[36]，設定第 III-IV 期結腸直腸癌病人具 MSI-H/dMMR 比例為 9%，及健保署過去公開之藥品共同擬訂會議資料[37]，晚期非小細胞肺癌符合免疫檢查點 PD-(L)1 抑制劑給付規定 ECOG 分數 0-1 比例及心肺肝腎功能條件比例各為 90%及 70%，並假設轉移性結腸直腸癌符合給付條件（ECOG 分數、心肺肝腎功能）的比例與晚期肺癌相近。最終，建議者推算未來五年（2025 至 2029 年）符合本品建議擴增給付條件之無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌病人為第一年 293 人至第五年 331 人。

3. 本品使用人數推估

建議者預期本品擴增給付後，於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌病人第一線治療之市占率每年均為 90%，推估未來五年本品年度新增使用人數為第一年 264 人至第五年 298 人；若同時考量第一年接受治療及第二年持續治療人數，則未來五年本品使用人數為第一年 264 人至第五年 587 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者依據本品仿單劑量（每三週 200 mg）、現行健保支付價，及 KEYNOTE-177 試驗所觀察之 PFS 中位數 16.5 個月，以每療程 21 天換算療程數，估算每人總共使用 24.6 個療程（第一年 18 個療程、第二年 6.6 個療程），每人總療程藥費為 243 萬元（第一年 178 萬元、第二年 65 萬元），據此預估本品擴增給付後，未來五年本品年度藥費約為第一年 4 億 6,887 萬元至第五年 7 億 1,745 萬元。

5. 取代藥品年度藥費推估

建議者根據現行健保給付規定，認為原情境之病人皆使用化療（FOLFIRI 或 FOLFOX）合併標靶藥物（bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab），並參考本土研究結果，假設有 RAS 基因突變的病人為 50%[38, 39]，不符合 anti-EGFR 藥品（如 cetuximab 及 panitumumab）給付條件，皆使用 bevacizumab；另 50%病人沒有 RAS 基因突變，符合 anti-EGFR 使用條件，皆使用 cetuximab 或 panitumumab，因兩者療效相當，故假設市占率各為 25%。當本品擴增給付後，新情境中使用現有治療組合（化療合併標靶）之病人市佔率僅剩 10%，並依照原情境之市占率等比例分配。

在藥費估算上，建議者認為 FOLFIRI 及 FOLFOX 的療效及療程藥費無明顯差異，故假設病人皆使用 FOLFIRI，並依現行藥品給付規定，FOLFIRI 合併三種標靶藥物之給付療程數以 36 週為上限，再根據台北癌症中心結腸直腸癌診療指引之療程劑量[40]，假設每人皆使用 18 個療程。

在各藥品之劑量估算上，建議者參考國健署統計資料之台灣 19 歲至 64 歲一般人之平均身高體重（163 公分，65.5 公斤）[41]，換算國人體表面積約為 1.7 m²，並依此換算每療程所需藥品用量，考慮開瓶不共用，估算每人每年取代藥品加權藥費約 68 萬元，據此推估本品擴增給付後，未來五年取代藥品年度藥費約為第一年 1 億 7,801 萬元至第五年 2 億 110 萬元。

6. 其他醫療費用

建議者認為本品（每三週靜脈注射一次）相較於現有化療合併標靶之組合（每兩週靜脈注射一次），可節省診察費、藥事服務費、病床費、及注射費，然對整體財務影響有限，故忽略不計。另，建議者根據 KEYNOTE-177 試驗，認為本品相較於現有治療組合之副作用較低，但預期與副作用相關的治療費用改變對整體財務影響有限，亦忽略不計。

7. 財務影響

綜上所述，以本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費後即為藥費財務影響，建議者預估本品擴增給付後，未來五年藥費財務影響約為第一年增加 2 億 9,086 萬元至第五年增加 5 億 1,635 萬元。

查驗中心推估

1. 臨床地位

經檢視臨床指引及國內藥品給付現況，現行健保已給付化療（FOLFIRI 或

FOLFOX) 合併標靶藥物 (bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab) 用於轉移性結腸直腸癌病人的第一線治療，且為臨床治療指引建議的首選，本報告認為建議者設定本品將取代化療 (FOLFIRI 或 FOLFOX) 合併標靶藥物 (bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab) 為合理。

2. 目標族群推估

本報告認同建議者設定，本品之目標族群為新診斷第 IV 期及復發為轉移性之結腸直腸癌病人，惟經檢視建議者之財務影響分析架構，建議者設定部分新診斷為第 I、II、III 期結腸直腸癌病人，將於同年度復發為第 IV 期，然，參考建議者所援引之文獻[35]，經治癒性切除之第 I-III 期結腸癌及直腸癌發生復發的時間中位數分別為 14 個月及 15 個月，本報告認為多數第 I、II、III 期之新發病人可能不會於同年即復發為第 IV 期，故調整模型架構，設定第 I-III 期之新發病人將可能於隔年復發，推算未來五年新診斷第 IV 期及復發為轉移性結腸直腸癌合計共 5,185 人至 5,829 人。

在相關參數引用部分，經檢視建議者提供之佐證文獻，認為建議者之設定大致可接受。然而，建議者在設定轉移性結腸直腸癌符合給付條件 (ECOG 分數、心肺肝腎功能) 的比例時，直接援引晚期肺癌的公開資料並假設與之相近，因該資料源自當時專家意見，在缺乏其他更合適的推估依據下，本報告於基礎分析中沿用建議者之設定，設定符合免疫檢查點 PD-(L)1 抑制劑給付規定 ECOG 分數 0-1 比例及心肺肝腎功能條件比例各為 90% 及 70%，另執行敏感度分析。

最終，本報告推估未來五年 (2025 至 2029 年) 符合本品建議擴增給付條件之無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌病人為第一年 294 人至第五年 331 人。

3. 本品使用人數推估

在本品市占率部分，本報告同建議者設定，假設未來五年化療 (FOLFIRI 或 FOLFOX) 合併標靶藥物 (bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab) 被本品取代的比率每年均為 90%，推估未來五年本品年度新增使用人數為第一年 265 人至第五年 298 人；若同時考量第一年接受治療及第二年持續治療人數，則未來五年本品使用人數為第一年 265 人至第五年 587 人。

4. 本品年度藥費推估

本報告認為建議者依仿單療程劑量及本品健保支付價所估算之每人本品年度藥費應屬合理，故在相關參數設定與推估邏輯均與建議者相同。在結合本報告所推估的本品使用人數下，預估本品擴增給付後，未來五年本品年度藥費約為第

一年 4 億 7,065 萬元至第五年 7 億 1,745 萬元。

5. 取代藥品年度藥費推估

經檢視臨床指引、國內藥品給付現況及建議者所援引之文獻，本報告認為建議者對於 RAS 基因突變比例，以及各取代藥品於原情境及新情境之市占率設定尚可接受。在化療合併標靶藥物之藥費估算上，建議者認為 FOLFIRI 及 FOLFOX 的療效及療程藥費無明顯差異，故假設病人皆使用 FOLFIRI，由於建議者未提供病人使用 FOLFOX 之藥費結果，本報告經初步估算後，發現 FOLFIRI 之藥費略高於 FOLFOX，故參考 NICE 關於本案之醫療科技評估報告[21]，假設各有半數病人分別使用 FOLFIRI 及 FOLFOX。

在各藥品之劑量估算上，建議者使用 19 歲至 64 歲一般人之體重 65.5 公斤及體表面積 1.7 m² 計算，本報告考量本品做為第一線治療，病人體況應不至過差，故沿用此設定。綜上，經調整各有半數病人分別使用 FOLFIRI 及 FOLFOX，考慮開瓶不共用，並考量健保於各藥品收載的不同規格，選擇最不浪費的規格搭配後，估計每人每年取代藥品加權藥費約 65 萬元，據此推估本品擴增給付後，未來五年取代藥品年度藥費約為第一年 1 億 7,314 萬元至第五年 1 億 9,493 萬元。

6. 財務影響

本報告預估本品擴增給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療後，未來五年藥費財務影響約為第一年增加 2 億 9,751 萬元至第五年增加 5 億 2,253 萬元。

7. 敏感度分析

本報告考量符合免疫檢查點 PD-(L)1 抑制劑給付規定 ECOG 分數 0-1 比例及心肺肝腎功能條件比例，因無合適的臨床資料佐證而具有不確定性，故執行敏感度分析，未來五年推估結果彙整如後表。

		PD-(L)1 抑制劑給付條件		本品年 度新增 使用人 數	本品年度 藥費	藥費財務 影響
項目		ECOG 分數 0-1 比例	符合心肺 肝腎功能 條件比例			
基礎分析		90%	70%	265 人 至 298 人	4 億 7,065 萬元至 7 億 1,745 萬 元	2 億 9,751 萬元至 5 億 2,253 萬 元
敏感度 分析	調整 ECOG	85%	70%	250 人 至 281	4 億 4,401 萬元至 6	2 億 8,029 萬元至 4

(一)	分數 0-1 比例 (基礎分析 ± 5%)			人	億 7,684 萬元	億 9,311 萬元
		95%	70%	280 人至 314 人	4 億 9,729 萬元至 7 億 5,629 萬元	3 億 1,414 萬元至 5 億 5,076 萬元
敏感度分析 (二)	調整符合心肺肝腎功能條件比例 (基礎分析 ± 10%、+ 15%)	90%	60%	227 人至 256 人	4 億 316 萬元至 6 億 1,616 萬元	2 億 5,476 萬元至 4 億 4,891 萬元
		90%	80%	302 人至 340 人	5 億 3,636 萬元至 8 億 1,810 萬元	3 億 3,849 萬元至 5 億 9,549 萬元
		90%	85%	321 人至 362 人	5 億 7,010 萬元至 8 億 7,084 萬元	3 億 5,987 萬元至 6 億 3,411 萬元

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2021 年 7 月公告，認為 pembrolizumab 相較於現有治療具顯著延長生命、延遲化療需求、改善症狀、提供更多治療選擇及方便給藥等優勢，建議收載。經 CDA-AMC 調整成本效用分析之參數後，推估 pembrolizumab 相較於現有治療之 ICER 值為 62,090 加幣/QALY gained，pembrolizumab 藥價至少需調降 21%才符合成本效益(WTP=加幣 5 萬/QALY gained)。
2. 澳洲 PBAC 於 2021 年 3 月公告，經 PBAC 調整成本效用分析之參數後，推估 pembrolizumab 相較於現有治療之 ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained，PBAC 認為具有成本效益，但廠商須簽訂風險分攤協議以管控整體財務的不確定性。
3. 英國 NICE 於 2021 年 6 月公告，認為 pembrolizumab 相較於現有治療能有效延長疾病惡化，在廠商同意依據商業協議提供藥品的情況下，建議收載。NICE 評估 pembrolizumab 相較於所有對照治療之 ICER 值均低於 20,000 英鎊/QALY gained，落於 NHS 資源可接受使用範圍內，NICE 認為具有成本效益。

(二) 財務影響

1. 建議者預估本品擴增給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療後，將取代化療（FOLFIRI 或 FOLFOX）合併標靶藥物（bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab），推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品年度新增使用人數約第一年 264 人至第五年 298 人；本品年度藥費約第一年 4 億 6,887 萬元至第五年 7 億 1,745 萬元；藥費財務影響第一年約增加 2 億 9,086 萬元至第五年增加 5 億 1,635 萬元。
2. 本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，經檢視建議者提供資料，認為建議者所援引之各項參數尚可接受，惟在推估目標族群人數部分，本報告認為多數第 I-III 期之新發病人可能不會於同年復發；另，在取代藥品之藥費估算上，建議者假設所有病人皆使用 FOLFIRI 組合，考量 FOLFIRI 及 FOLFOX 藥費存在些許差異，可能使藥費估算存在不確定性。
3. 本報告經調整目標族群人數及校正取代藥品之藥費後，重新推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品年度新增使用人數約第一年 265 人至第五年 298 人；本品年度藥費約第一年 4 億 7,065 萬元至第五年 7 億 1,745 萬元；藥費財務影響第一年約增加 2 億 9,751 萬元至第五年增加 5 億 2,253 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 11 月份健保藥品專家諮詢會議討論，結論為建議放寬本品給付規定。本報告依本品現行支付價更新財務影響評估，推估未來五年（2025 至 2029 年）本品用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌第一線治療，本品使用人數約為第一年 265 人至第五年 587 人，本品年度新增使用人數約為第一年 265 人至第五年 298 人，本品年度藥費約為第一年 4 億 7,064 萬元至第五年 7 億 1,744 萬元，財務影響約為第一年增加 2 億 9,750 萬元至第五年增加 5 億 2,251 萬元。

參考資料

1. 吉舒達注射劑[仿單電子檔]. 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001025%E8%99%9F?no=1110711019&token=xUAUFto9kJajrvWl. Accessed Aug 28, 2024.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-249.
3. 十大癌症發生率 (86-110) . 衛生福利部國民健康署 . https://www.gender ey.gov.tw/gecdb/Stat_Statistics_DetailData.aspx?sn=nLF9GdMD%2B%2Bv41SsobdVgKw%3D%3D&d=x6hHAJy%2F6kd5%2FI2WaRjP4Q%3D%3D. Published 2024. Accessed Aug 30, 2024.
4. 林鵬展, 陳立宗. 大腸直腸癌(Colorectal Cancer). 台灣癌症基金會. <https://www.canceraway.org.tw/page.php?IDno=2212>. Accessed Aug 30, 2024.
5. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *Jama* 2021; 325(7): 669-685.
6. Jin H, Amonkar M, Aguiar-Ibáñez R, Thosar M, Chase M, Keeping S. Systematic literature review and network meta-analysis of pembrolizumab versus other interventions for previously untreated, unresectable or metastatic, MSI-high or MMR-deficient CRC. *Future Oncol* 2022; 18(17): 2155-2171.
7. 傅雅涵, 鄧豪偉. 微衛星不穩定在大腸直腸癌的臨床重要性. *臨床醫學月刊* 2023; 92(1): 463-466.
8. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 77-87.e72.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357(6349): 409-413.
10. Mulet-Margalef N, Linares J, Badia-Ramentol J, et al. Challenges and Therapeutic Opportunities in the dMMR/MSI-H Colorectal Cancer Landscape. *Cancers (Basel)* 2023; 15(4).
11. Chen J, Yan Q, Sun J, et al. Microsatellite Status Detection of Colorectal Cancer: Evaluation of Inconsistency between PCR and IHC. *J Cancer* 2023; 14(7): 1132-1140.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Colon Cancer, Version 5.2024 — August 22, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Published 2024. Accessed Aug 28, 2024.

13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Rectal Cancer, Version 4.2024 — August 22, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Published 2024. Accessed Aug 28, 2024.
14. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 10-32.
15. Chen HH, Ke TW, Huang CW, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons Consensus on mCRC Treatment. *Front Oncol* 2021; 11: 764912.
16. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L01FF&showdescription=no. Accessed Aug 28, 2024.
17. 西藥、醫療器材及化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Aug 28, 2024.
18. 藥品給付規定第九節 抗癌瘤藥物(113.08.28 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Accessed Aug 28, 2024.
19. CADTH Reimbursement Recommendation - pembrolizumab (Keytruda®). Canada's Drug Agency. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/attachments/2021-07/PC0235%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20revised_1.pdf. Published 2021. Accessed Aug 28, 2024.
20. Public Summary Document - pembrolizumab (Keytruda®) - March 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/pembrolizumab-psd-mar-2021.pdf>. Published 2021. Accessed Aug 28, 2024.
21. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [TA709]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-colorectal-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82611081504709>. Published 2021. Accessed Aug 28, 2024.
22. Medicines advice -pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®)[SMC ID: SMC2375]. Scottish Medicines Consortium.

- <https://scottishmedicines.org.uk/media/6246/pembrolizumab-keytruda-final-august-2021-for-website.pdf>. Published 2021. Accessed Aug 28, 2024.
23. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(23): 2207-2218.
 24. Diaz LA, Jr., Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(5): 659-670.
 25. Shiu KK, André T, Kim TW, et al. LBA32 Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of Oncology* 2023; 34: S1271-S1272.
 26. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 665-677.
 27. Yoshino T, Andre T, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Asian patients with microsatellite-instability-high/mismatch-repair-deficient colorectal cancer. *Cancer Sci* 2023; 114(3): 1026-1036.
 28. Yoshino T, André T, Kim TW, et al. LBA7 Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the KEYNOTE-177 study Asia subgroup. *Annals of Oncology* 2023; 34: S1502-S1503.
 29. Aguiar-Ibáñez R, Hardern C, van Hees F, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H/dMMR colorectal cancer in the United States. *J Med Econ* 2022; 25(1): 469-480.
 30. Zhu C, Han G, Wu B. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment for mismatch-repair-deficient (dMMR) or microsatellite-instability-high (MSI-H) advanced or metastatic colorectal cancer from the perspective of the Chinese health-care system. *BMC Health Serv Res* 2023; 23(1): 1083.
 31. Liu T, Liu S, Guan S, Tai Y, Jin Y, Dong M. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *J Chemother* 2023; 35(8): 745-752.
 32. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.

- <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2023. Accessed September 24, 2024.
33. 全民健康保險醫療統計_111 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113-xCat-y111.html>. Published 2023. Accessed, September 26, 2024.
 34. Lin CC, Chen TH, Wu YC, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons (TSCRS) Consensus for Cytoreduction Selection in Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(3): 1762-1776.
 35. Ryu HS, Kim J, Park YR, et al. Recurrence Patterns and Risk Factors after Curative Resection for Colorectal Cancer: Insights for Postoperative Surveillance Strategies. *Cancers (Basel)* 2023; 15(24).
 36. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020; 2020(1): 1807929.
 37. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 42 次(109 年 2 月)會議資料-討論案第 7 案. 為生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3847-19bb4-2492-1.html>. Accessed September 26, 2024, 2024.
 38. Chang YY, Lin PC, Lin HH, et al. Mutation spectra of RAS gene family in colorectal cancer. *Am J Surg* 2016; 212(3): 537-544.e533.
 39. Lan YT, Jen-Kou L, Lin CH, et al. Mutations in the RAS and PI3K pathways are associated with metastatic location in colorectal cancers. *J Surg Oncol* 2015; 111(7): 905-910.
 40. 台北癌症中心_大腸直腸癌診療指引. 台北癌症中心、台北醫學大學. <https://www.cancertaipei.tw/wp-content/uploads/2024/04/02%E5%A4%A7%E8%85%B8%E7%9B%B4%E8%85%B8%E7%99%8C-%E4%B8%AD.pdf>. Published 2024. Accessed September 26, 2024.
 41. 國民營養健康狀況變遷調查(106—109 年). 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Accessed, September 26, 2024.

附錄

附錄一、NCCN 大腸直腸癌治療指引：第二線及後線全身性治療建議

pMMR/MSS (或 dMMR/MSI-H 或 <i>POLE/POLD1</i> 突變以至於並不適合免疫檢查點抑制劑免疫療法或因使用免疫檢查點抑制劑免疫療法而惡化)		
第二線以及後線治療選項(若前線未曾使用)		
前線含 oxaliplatin 無 irinotecan	前線含 oxaliplatin 及 irinotecan	生物標記為導向之治療
• FOLFIRI 或 irinotecan • FOLFIRI+(bevacizumab [首選]或 ziv-aflibercept 或 ramucirumab) • Irinotecan + (bevacizumab [首選]或 ziv-aflibercept 或 ramucirumab) • <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> 原生型： • FOLFIRI + (cetuximab 或 panitumumab) • (Cetuximab 或 panitumumab) ± irinotecan • 生物標記治療(詳最右欄)	• <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> 原生型： • (Cetuximab 或 panitumumab) ± irinotecan • 生物標記治療(詳右欄) • 已用所有療法仍惡化： • Fruquintinib • Regorafenib • Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab (首選含 bevacizumab 組合) • 最佳支持性療法	• <i>BRAF</i> V600E 突變陽性 • Encorafenib + (cetuximab 或 panitumumab) • HER2 擴增且 <i>RAS</i> 及 <i>BRAF</i> 原生型 • (Trastuzumab+ [pertuzumab 或 lapatinib 或 tucatinib]) • HER2 擴增(IHC 3+) • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki • <i>KRAS</i> G12C 突變陽性 • (Sotorasib 或 adagrasib) + (cetuximab 或 panitumumab)
前線含 irinotecan 無 oxaliplatin	前線無 oxaliplatin 及 irinotecan	
• FOLFOX 或 CAPEOX • FOLFOX + bevacizumab • CAPEOX + bevacizumab • <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> 原生型： • FOLFOX + (cetuximab 或 panitumumab) • CAPEOX + (cetuximab 或 panitumumab) • (Cetuximab 或 panitumumab) ± irinotecan • 生物標記治療(詳最右欄)	• FOLFOX 或 CAPEOX • (FOLFOX 或 CAPEOX) + bevacizumab • FOLFIRI 或 irinotecan • (FOLFIRI 或 irinotecan) + (bevacizumab [首選]或 ziv-aflibercept 或 ramucirumab) • Irinotecan + oxaliplatin ± bevacizumab • FOLFIRINOX ± bevacizumab • <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> 原生型： • FOLFIRI + (cetuximab 或 panitumumab) • (Cetuximab 或 panitumumab) ± irinotecan • 生物標記治療(詳右欄)	• <i>NTRK</i> 基因融合陽性 • Entrectinib • Larotrectinib • Repotrectinib • <i>RET</i> 基因融合陽性 • Selpercatinib

附錄二、轉移性大腸直腸癌相關藥品之健保給付規定（第9節抗腫瘤藥物）

9.10.Oxaliplatin：（需符合藥品許可證登載之適應症）（89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1、98/3/1、98/7/1、102/9/1、102/12/1、109/12/1、110/5/1、110/6/1、110/7/1、111/11/1、113/4/1、113/6/1）

1.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。(91/10/1)

(2)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。(98/2/1)

2-4.(略)。

9.11.Uracil-Tegafur：(如 Ufur)(100/1/1)

1.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（89/10/1、97/12/1）。

2-3.(略)。

4.直腸癌、結腸癌第II、III期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過2年(94/10/1、97/12/1)

5.(略)。

9.12.1.Irinotecan(如 Campto injection)：（需符合藥品許可證登載之適應症）（90/10/1、93/8/1、110/5/1、110/7/1、110/8/1、112/2/1）

1.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。

2.(略)。

9.17.Capecitabine(如 Xeloda)：（88/10/1、91/4/1、92/6/1、93/8/1、96/9/1、97/12/1、110/2/1、113/4/1、113/6/1）

1-2.(略)。

3.治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。(92/6/1)

4.第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。(96/9/1)

5-6.(略)。

9.27.Cetuximab(如 Erbitux)：（96/3/1、98/7/1、98/8/1、99/10/1、101/12/1、104/11/1、106/1/1、106/4/1、107/6/1、110/6/1、111/2/1、112/12/1、113/6/1）

1.直腸結腸癌治療部分：

(1)與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinic acid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(101/12/1、104/11/1、106/1/1、110/6/1、113/6/1)

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18週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼

續使用。

II.Cetuximab 與 panitumumab 二者僅能擇一使用。唯有在無法忍受化療(其副作用)時方可互換，二者使用總療程合併計算，以全部 36 週為上限。(107/6/1)

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、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。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(98/8/1、110/6/1、113/6/1)

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 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

II.使用總療程以 18 週為上限。

2-3.(略)。

9.37.Bevacizumab(如 Avastin)：(100/6/1、101/05/1、106/4/1、108/3/1、109/6/1、112/8/1、113/3/1、113/6/1、113/9/1)

1.轉移性大腸或直腸癌：

(1)Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 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。(108/3/1)

(2)使用總療程以 36 週為上限(106/4/1)。

(3)須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 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。(106/4/1)

(4)本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。(108/3/1、113/3/1)

2-6.(略)。

9.51.Regorafenib (如 Stivarga)：(104/9/1、105/8/1、107/12/1、108/6/1、110/5/1、110/6/1、113/6/1)

1.轉移性大腸直腸癌(mCRC)：

(1)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)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(110/6/1、113/6/1)

(2)須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 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。

2-3.(略)。

9.53.Panitumumab (如 Vectibix)：(105/4/1、107/6/1、110/6/1、113/6/1)

1.與 FOLFOX (folinicacid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 FOLFIRI (folinic acid/

5-fluorouracil/irinotecan) 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患之第一線治療。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(98/8/1、110/6/1、113/6/1)

2. 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 18 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。
3. Panitumumab 與 cetuximab 二者僅能擇一使用，唯有在無法忍受化療(其副作用)時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 36 週為上限。(107/6/1)
4. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。(107/6/1)

9.66. Trifluridine/tipiracil(如 Lonsurf)：(107/12/1、109/12/1、110/6/1、113/6/1)

1. 轉移性大腸直腸癌：

- (1) 用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(110/6/1、113/6/1)
 - (2) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 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。
 - (3) 本藥品不得與 regorafenib 併用。
2. (略)。

9.69. 免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab 製劑)：(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1)

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：
 - (1) 黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。
 - (2) 非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)
 - I. 不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：
 - i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade $\geq$ 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade $\geq$ 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6
 - II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。
 - III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。
 - (3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後

brentuximab vedotin (BV)治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。

(4)泌尿道上皮癌：使用含 atezolizumab 藥品成分須於 113 年 8 月 1 日前審核同意用藥。(109/11/1、112/10/1、113/8/1)

I.不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade $\geq$ 2 audiometric hearing loss

ii.CTCAE v4.0 grade $\geq$ 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

III.限 avelumab 用於接受第一線含鉑化學治療 4 至 6 個療程後，疾病未惡化，且達部分緩解 (PR) 或疾病呈穩定狀態者(SD)之無法手術切除局部晚期(stage III)或轉移性泌尿道上皮癌(stage IV)成人患者之維持療法。(112/10/1)

(5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：(108/4/1、109/11/1、112/12/1)

I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(112/12/1)

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(108/4/1、109/11/1、112/12/1)

III.本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/4/1)

(6)轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

(7)晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)之成人患者。

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II.先前經 T.A.C.E.於 12 個月內 $\geq$ 3 次局部治療失敗者。

III.已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1、110/5/1)

IV.未曾進行肝臟移植。

V.於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

(9)默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化之轉移性第四期默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)之成人患者。(109/6/1)

(10)食道鱗狀細胞癌：限以nivolumab 120mg規格量品項用於曾接受合併含鉑及fluoropyrimidine化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗

狀細胞癌病人。(113/4/1、113/6/1)

2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：(112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

(1)晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1、112/10/1):

I.限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：
(112/8/1、112/10/1)

i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。

iii.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之紀錄。

II.須排除有以下任一情形：

i.曾接受器官移植。

ii.正在接受免疫抑制藥物治療。

iii.有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療（須有半年內之內視鏡評估報告）。

III.與 sorafenib、lenvatinib 僅得擇一使用，不得互換。

IV.atezolizumab 與 bevacizumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。

(2)轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。
(112/12/1、113/4/1、113/8/1)

(3)小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 併用至多使用 4 個療程，接續單用 atezolizumab 治療，適用於先前未曾接受化療，且無腦部或無脊髓轉移之擴散期(extensive stage)小細胞肺癌成人患者。
(112/12/1、113/8/1)

(4)惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg 規格量品項併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型(Non-epithelioid)成人病人的第一線治療。(113/4/1、113/6/1)

(5)胃癌（不含胃腸基質瘤及神經內分泌腫瘤/癌）：限以 nivolumab 120mg 規格量品項併用 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人。
(113/4/1、113/6/1)

3.使用條件：

(1)病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)。

(2)病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I. NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II

II.GOT <60 U/L 及 GPT <60 U/L，且 T-bilirubin <1.5 mg/dL(晚期肝細胞癌病人可免除此條件)

III.腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件)(109/4/1、112/10/1)

i 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR >30 mL/min/1.73m² 且 <60 mL/min/1.73m²。

- ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。
- iii.泌尿道上皮癌維持治療（112/10/1）：eGFR>30mL/min/1.73m²。
- iv.其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。
- (3)病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症
非小細胞肺癌 第一線用藥	TPS ≥ 50%	本藥品尚未給 付於此適應症	TC ≥ 50%或 IC ≥ 10%	本藥品尚未給付 於此適應症
非小細胞肺癌 第二線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50%或 IC ≥ 10%	本藥品尚未給付 於此適應症
非小細胞肺癌 第三線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50%或 IC ≥ 10%	本藥品尚未給付 於此適應症
鱗狀非小細胞 肺癌第一線用 藥(併用化療)	TPS 1~49%	本藥品尚未給 付於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症
典型何杰金氏 淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症
泌尿道上皮癌 第一線用藥	CPS ≥ 10	本藥品尚未給 付於此適應症	IC ≥ 5% (113 年 8 月 1 日 前審核同意符合 續用申請條件者)	本藥品尚未給付 於此適應症
泌尿道上皮癌 第二線用藥	CPS ≥ 10	TC ≥ 5%	IC ≥ 5% (113 年 8 月 1 日 前審核同意符合 續用申請條件者)	本藥品尚未給付 於此適應症
泌尿道上皮癌 維持療法	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給 付於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症	TC ≥ 25%或 IC ≥ 25% (如 IC 占腫瘤區域超過 1%) 或 IC=100% (如 IC 占腫瘤區域 等於 1%)
頭頸部鱗狀細 胞癌第一線用 藥	CPS ≥ 20	本藥品尚未給 付於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症

頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	TPS $\geq$ 50%	TC $\geq$ 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	CPS $\geq$ 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌第一線用藥(併用 bevacizumab)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
默克細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
小細胞肺癌(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌第一線用藥(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症	CPS $\geq$ 5	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	TC $\geq$ 1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法

(4)每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物（atezolizumab 與 bevacizumab 併用於晚期肝細胞癌第一線用藥除外），無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。（enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥除外）。（108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1）

(5)給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。（109/4/1、109/11/1）

(6)需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料(不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。（108/4/1、110/10/1、111/6/1）

(7)每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：（108/6/1、109/11/1、111/6/1、113/6/1）

I.確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附

BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。（113/6/1）

II.生物標記表現量檢測報告：PD-L1 表現量檢測結果需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。（111/6/1、113/6/1）

- III.病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - IV.病人 12 週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。
備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。
 - V.先前已接受過之治療與完整用藥資料(如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程)及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E. 治療紀錄。
 - VI.使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫(treatment protocol)。
 - VII.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6
 - VIII.其他佐證病歷資料。
- (8)用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：(109/4/1、109/11/1)
- I.有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；
 - II.出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；
 - III.出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。
 - IV.用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。
- (9)申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)
- I.病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - II.以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定之藥物療效反應(PR、CR、SD)資料、影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。
備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。
 - III.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6
 - IV.其他佐證病歷資料。
- 4.登錄與結案作業：(109/11/1)
- (1)醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記(PD-L1)檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。
 - (2)病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審

查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。

(3)已結案者自結案日後不予支付藥費。

9.92. Ramucirumab (如 Cyramza)：(110/5/1)

- 1.單一療法適用於接受過 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗，且 alpha- fetoprotein (AFP)≥ 400ng/mL 之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者。
- 2.需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 12 週為限，之後每 8 週評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。
- 3.Ramucirumab 與 regorafenib、nivolumab 僅能擇一使用，不得互換。

9.95.Larotrectinib (如 Vitrakvi)：(111/3/1、111/6/1、112/12/1、113/6/1)

- 1.適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人和兒童病人，並應符合以下條件：(112/12/1)
 - (1)具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。
 - (2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。
 - (3)沒有合適的替代治療選項(包含免疫檢查點抑制劑)。
- 2.前述 1.之兒童(未滿 18 歲)病人，除了嬰兒纖維肉瘤可作為(含)一線以上使用外，其餘適應症須為曾接受一線治療後無效或復發的病人。(112/12/1)
- 3.前述 1.之成人(≥18 歲)病人，包括之適應症有：(112/12/1)
 - (1)(略)。
 - (2)大腸直腸癌:先前已使用過 FOLFIRI (folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 治療失敗，又有疾病惡化之轉移性直腸結腸癌患者。
 - (3)-(13)(略)。
- 4.需經事前審查核准後使用：(111/3/1、111/6/1、113/6/1)
 - (1)每次申請之療程以 12 週為限。
 - (2)初次申請時需檢附 NTRK 基因融合檢測報告。NTRK 1/2/3 檢測需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)
 - (3)再次申請時需檢附療效評估資料證實無疾病進展，才可繼續使用。

附錄三、療效評估文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 8 月 29 日止)		
#1	pembrolizumab	10,697
#2	'colorectal cancer'	313,949
#3	#1 AND #2	483
#4	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis OR systematic review	10
#5	#1 AND #2 Filters: randomized controlled trial	13
#6	#4 selected	1
#7	#5 selected	4
EMBASE (搜尋日期：2024 年 8 月 29 日止)		
#1	'pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab	45,764
#2	'colorectal cancer'	282,608
#3	#1 AND #2	3,196
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	211
#5	#1 AND #2 AND ([randomized controlled trial]/lim)	76
#6	#4 selected	1(重複)
#7	#5 selected	5(3 重複)
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 8 月 29 日止)		
#1	pembrolizumab	3435
#2	'colorectal cancer'	20,364
#3	#1 AND #2	117
#4	#1 AND #2: Cochrane reviews	4
#5	#1 AND #2: trials	112
#6	#4 selected	0
#7	#5 selected	6(6 重複)

附錄四、經濟評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 9 月 20 日止)		
#1	pembrolizumab	10,836
#2	"metastatic" AND "colorectal cancer" AND ("MSI-H" OR "dMMR")	553
#3	cost-effectiveness	113,021
#4	#1 and #2 and #3	3
EMBASE (搜尋日期：2024 年 9 月 20 日止)		
#1	pembrolizumab	46,067
#2	"metastatic" AND "colorectal cancer" AND ("MSI-H" OR "dMMR")	1,041
#3	cost-effectiveness	227,414
#4	#1 and #2 and #3	6
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 9 月 20 日止)		
	((pembrolizumab) AND (((metastatic) AND (colorectal cancer)))) AND (MSI-H OR dMMR))) AND (cost-effectiveness)	6
INAHTA (搜尋日期：2024 年 9 月 20 日止)		
	((pembrolizumab) AND (((metastatic) AND (colorectal cancer)))) AND (MSI-H OR dMMR))) AND (cost-effectiveness)	0
CRD (搜尋日期：2024 年 9 月 20 日止)		
	((pembrolizumab) AND (((metastatic) AND (colorectal cancer)))) AND (MSI-H OR dMMR))) AND (cost-effectiveness)	0