

# 安能得微脂體注射劑 (Onivyde irinotecan liposome 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	Onivyde	成分	Irinotecan liposome
建議者	智擎生技製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	智擎生技製藥股份有限公司		
含量規格劑型	注射劑 5 mg/mL (相當於 irinotecan 4.3 mg/1 mL)		
主管機關許可適應症	1. 與 oxaliplatin、5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。 2. 與 5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，治療曾接受過 gemcitabine 的轉移性胰腺癌成人病人。		
目前健保已給付之適應症內容	與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌。		
此次建議健保給付之適應症內容	與 oxaliplatin、5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議劑量為 50 mg/m <sup>2</sup> (以 irinotecan free base 計算)，靜脈輸注 90 分鐘，每 2 週注射一次。持續治療，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。		

### 醫療科技評估報告摘要

#### 摘要說明：

- 一、案由：本案為智擎生技製藥(股)公司再次提出申請，建議擴增 Onivyde<sup>®</sup> (irinotecan liposome) 納入健保給付作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。
- 二、參考品：本報告綜合參考國際最新臨床指引、ATC 分類碼、最新臨床實證資料、我國目前健保收載情形，及臨床專家諮詢結果，本報告認為合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 及 FOLFIRINOX<sup>a</sup> 皆為合適的參考品。其中本案藥品組合與 gemcitabine, nab-paclitaxel 具直接比較試驗，但與前述 2 項治療組合皆具有間接比較研究結果。

<sup>a</sup> FOLFIRINOX 為合併 leucovorin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin。

三、主要醫療科技評估組織之給付建議：(如表二)

四、相對療效與安全性 (人體健康)：

關於合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (本案藥品組合，以下簡稱 NALIRIFOX) 作為轉移性胰腺癌成人病人之一線治療的相對療效及安全性，本報告主要是參考 1 項隨機分派對照試驗 (NAPOLI-3) 及 1 項間接比較研究，重點摘要如後。

#### 1. 直接比較試驗

NAPOLI-3 試驗為 1 項開放式的第三期隨機對照試驗。該試驗主要是探討未曾接受過相關治療之日常體能狀態良好 (ECOG 0 至 1 分) 的轉移性胰腺癌成人病人，接受 NALIRIFOX 相較於 gemcitabine, nab-paclitaxel 之相對療效及安全性。

病人基期特性 (詳如內文表五)	2 組病人基期特徵相似，年齡中位數為 65 歲，亞裔族群僅佔 4.9%，多數病人(80%)伴隨有肝臟轉移。				
相對療效 (詳如內文表六及表七)	<ul style="list-style-type: none"> <li>於整體病人族群(n=770 位)的試驗結果指出，NALIRIFOX 相較於 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>，統計上可顯著改善整體存活期及無惡化存活期，但整體反應率則無差異。</li> <li>參考研討會摘要針對亞裔族群(n=38 位)進行的分析結果則是指出，NALIRIFOX 相較於 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>，統計上可顯著延長整體存活期，但無惡化存活期則無統計上顯著差異。</li> </ul>				
		NALIRIFOX (n=383)	<u>Gemcitabine, nab-paclitaxel</u> (n=387)	NALIRIFOX (n=383)	<u>Gemcitabine, nab-paclitaxel</u> (n=387)
	追蹤時間中位數	16 個月	16.3 個月	28.7 個月	29.7 個月
	整體存活期中位數	11.1 個月	9.2 個月	11.1 個月	9.2 個月
		<b>風險比 0.83</b> <b>(95% CI 0.70 至 0.99)</b>		<b>風險比 0.84</b> <b>(95% CI 0.72 至 0.98)</b>	
無惡化存活期中位數	7.4 個月	5.6 個月	未報告		
	<b>風險比 0.69</b> <b>(95% CI 0.58 至 0.83)</b>				
整體反應率	41.8%	36.2%	未報告		
	勝算比 1.26 (95% CI 0.95 至 1.69)				
相對安全性 (詳如內文表八)	NALIRIFOX 相較於 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> ，有略為較高與治療相關的不良事件發生率；其中胃腸異常不良事件的發生率更為常見。				
病人通報結果	儘管探索性質的分析結果指出，NALIRIFOX 相較於 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> ，可延長 EORTC QLQ-C30 整體健康狀態發生惡化；但結果受限於試驗設計為開放性質，且有較高的數據缺失率，因此，此結果可能無法可靠評估。				

## 2. 間接比較研究（詳如內文表九）

Nichetti 等人於 113 年發表的間接比較研究，旨在探討 NALIRIFOX、FOLFIRINOX 及 gemcitabine, nab-paclitaxel 作為轉移性胰腺癌一線治療之相對療效及安全性。研究結果指出，不論是整體存活及無惡化存活，NALIRIFOX 皆優於 gemcitabine, nab-paclitaxel；但 NALIRIFOX 及 FOLFIRINOX 則無差異。值得注意的是，該項間接比較具有一些限制，因此宜謹慎解讀。

### 五、醫療倫理：

本報告雖無相關系統性收集之資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題資訊不足，於此呈現澳洲 PBAC 評估報告中蒐集的病友相關意見。澳洲 PBAC 蒐集到病友團體意見（Pankind、Pancare、Rare Cancers Australia），包括澳洲的病人經驗，強調轉移性胰腺癌存活率低且治療選擇有限，迫切需要新的有效治療，若本案藥品未獲 PBS 給付，很可能因為成本的原因影響病人用藥可近性。

### 六、成本效益：

澳洲 PBAC 於 113 年 3 月公告評估報告，廠商提交 NALIRIFOX 相比於 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 的經濟評估，並另提供與 FOLFIRINOX 進行比較的情境分析結果。PBAC 認為 FOLFIRINOX 是更合適的比較品，而廠商於情境分析中假設 NALIRIFOX 優於 FOLFIRINOX，此部分並無臨床證據可支持。PBAC 建議廠商若要重新提交申請，比較品應設定為 FOLFIRINOX，而若無證據支持 NALIRIFOX 優於 FOLFIRINOX，則經濟評估應採用最低成本分析方法。

### 七、財務衝擊：

1. 建議者預期本品併用 oxaliplatin、5-fluorouracil 和 leucovorin (NALIRIFOX) 做為轉移性胰腺癌第一線治療後，主要會取代 gemcitabine 併用 Abraxane<sup>®</sup>，其以癌症登記年報推估病人數，並根據市場調查結果設定 NALIRIFOX 與其他第一線治療組合之市占率，另外亦將本品併用 5-fluorouracil 和 leucovorin 於二線治療之市佔率變化納入估算考量。
2. 本報告認為建議者的目標族群人數推估大致合宜，然對於建議者設定 NALIRIFOX 給付於第一線治療後僅會取代費用較高之 gemcitabine 併用 Abraxane<sup>®</sup> 存有疑慮，本報告參考專家意見及其他醫療科技評估報告內容，設定 NALIRIFOX 可能取代 gemcitabine 併用 Abraxane<sup>®</sup> 和成分相近的 FOLFIRINOX，並根據健保資料庫分析結果調整各治療組合的市占率，以及以最新健保支付價格調整藥費計算。此外，考量建議者申請本品免除事前審查，本報告認為本品市占率可能會有所增加，故於敏感度分析中調高本品市占率。
3. 建議者與本報告之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 (調整本品市占率)
臨床地位	取代 gemcitabine 併用 Abraxane	取代 gemcitabine 併用 Abraxane，或 FOLFIRINOX	取代 gemcitabine 併用 Abraxane，或 FOLFIRINOX
本品第一線人數	121 人至 152 人	121 人至 152 人	194 人至 243 人
本品第一線藥費	0.82 億元至 1.03 億元	0.82 億元至 1.03 億元	1.31 億元至 1.64 億元
NALIRIFOX 藥費	0.89 億元至 1.11 億元	0.87 億元至 1.10 億元	1.40 億元至 1.75 億元
藥費財務影響	第一年 0.21 億元至 第五年 0.27 億元	第一年 0.32 億元至 第五年 0.41 億元	第一年 0.93 億元至 第五年 1.16 億元

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議納入健保給付並提出初核價格。本報告依據本品初核價格以及被取代品最新健保支付價更新財務影響推估，預估未來五年本品一線使用人數為第一年 121 人至第五年 152 人，本品第一線治療之年度藥費約為第一年 0.57 億元至第五年 0.71 億元，本品第一線組合 NALIRIFOX 之年度藥費為第一年 0.62 億元至第五年 0.77 億元，考量第一線治療被取代藥費及第二線治療藥費變化後，藥費財務影響約為第一年節省 0.61 億元至第五年節省 0.76 億元；若再考量其他相關醫療費用後，整體財務影響約為第一年節省 0.60 億元至第五年節省 0.74 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Onivyde <sup>®</sup> ( 與 oxaliplatin 、 5-fluorouracil 和 leucovorin 併用；以下簡稱 NALIRIFOX )	Abraxane <sup>®</sup> ( 與 gemcitabine 併用 )	Campto <sup>®</sup> ( 與 oxaliplatin 、 5-fluorouracil 和 leucovorin 併用；以下簡稱 FOLFIRINOX ) <sup>b</sup>
主成分/含量	irinotecan liposome ; 5 mg/mL ( 相當於 4.3 mg/mL 的 irinotecan )	nanoparticle albumin-bound paclitaxel ( nab-paclitaxel ) ; 100 mg	irinotecan hydrochloride trihydrate ; 20 mg/mL ( 相當於 17.33 mg/mL 的 irinotecan )
劑型/包裝	注射劑；10 mL 小瓶	凍晶注射劑；小瓶	注射劑；2 mL、5 mL 小瓶
WHO/ATC 碼	L01CE02	L01CD01	L01CE02
主管機關許可適應症 ( 僅擷取本案相關適應症內容 )	<ol style="list-style-type: none"> <li>與 oxaliplatin 、 5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。</li> <li>與 5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，治療曾接受過 gemcitabine 的轉移性胰腺癌成人病人。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>轉移性乳癌：(略)。</li> <li>非小細胞肺癌：(略)。</li> <li>胰腺癌：ABRAXANE 合併 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：(1) 至 (5) (略)。(6) 與 5-fluorouracil 、 leucovorin 及 oxaliplatin 合併治療 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療藥物。</li> <li>(略)。</li> </ol>
此次建議健保給付之適	與 oxaliplatin 、 5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，作		

<sup>b</sup> 以原廠藥作為代表，尚有學名藥如 Irino、Irinotel、Irinotecan Injection Concentrate、Irican、Innocan、Irinotecan Injection。

應症	為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。		
健保給付條件	擬訂中	限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。	與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 併用 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療(限用 Irino、Irinotel、Campto、Irinotecan Injection Concentrate、Irican、Innocan、Irinotecan Injection)。
健保給付價	Onivyde 50mg 21,109 元/支 Oxaliplatin 50mg 906 元/支 5-fluorouracil 1000mg 115 元/支 Leucovorin 100mg 75 元/支	Abraxane 100mg 7,737 元/支 Gemcitabine 200mg 505 元/支	Campto 100mg 1,677 元/支 Oxaliplatin 50mg 906 元/支 5-fluorouracil 1000mg 115 元/支 Leucovorin 100mg 75 元/支
仿單建議劑量與用法	ONIVYDE 50 mg/m <sup>2</sup> (以 irinotecan free base 計算) 靜脈輸注 90 分鐘，接著 oxaliplatin 60 mg/m <sup>2</sup> 靜脈輸注 120 分鐘，隨後為 leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> 靜脈輸注 30 分鐘，最後為 5-fluorouracil 2400 mg/m <sup>2</sup> 靜脈輸注 46 小時，每 2 週給藥一次。	ABRAXANE 之建議劑量為每 28 天療程的第 1、8、15 天，以 30-40 分鐘靜脈輸注 125 mg/m <sup>2</sup> 。Gemcitabine 之建議劑量為 1000 mg/m <sup>2</sup> ，在每 28 天療程的第 1、8、15 天，施用 ABRAXANE 之後立即開始以 30-40 分鐘靜脈輸注。	先投予 oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> 2 小時，接著投予 leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> 2 小時，leucovorin 開始投予 30 分鐘後，透過 Y 型管合併投予 irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> 90 分鐘，並立即以 IV bolus 投予 fluorouracil 400 mg/m <sup>2</sup> 接著持續輸注 fluorouracil 2,400 mg/m <sup>2</sup> 46 小時，每 2 週為一個治療週期。
療程	持續治療，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。 每 2 週為一個療程。	持續治療，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。 每 28 天為一個療程。	持續治療，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。 每 2 週為一個療程。

每療程 花費	每 2 週為 43,321 元	每 4 週為 67,289 元	每 2 週為 11,119 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓	
具間接比較 （indirect comparison）			✓
近年來，最多病人使用或使用量最 多的藥品		✓	
目前臨床治療指引建議的首選		✓	✓
其他考量因素，請說明：			同藥理治療分類 ATC 碼

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)	截至民國 113 年 7 月 26 日為止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於民國 113 年 3 月公告， <b>不建議</b> 給付 NALIRIFOX 用於轉移性胰腺癌的第一線治療。 PBAC 認為 NALIRIFOX 的主要參考品是 FOLFIRINOX，而非澳洲廠商提交資料指定的合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> 。由於 PBAC 認為澳洲廠商提交申請並未證明 NALIRIFOX 相對於 FOLFIRINOX 的優越性，故不建議給付。
NICE (英國)	截至民國 113 年 7 月 26 日為止查無相關資料。

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。



## 【安能得】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 10 月 14 日

前言：

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

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

### 一、背景說明

本案藥品 Onivyde<sup>®</sup>（成份為 irinotecan 之微脂體劑型[irinotecan liposome]）於 2018 年 8 月首次納入健保收載「與 5-fluorouracil（以下簡稱 5-FU）及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌」，隨後於 2024 年 5 月取得我國衛生主管機關許可用於「與 oxaliplatin、5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療」之適應症。

此次智擎生技製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）向健保署提出擴增給付於「與 oxaliplatin、5-FU 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療」之建議，並建議免除現行給付規定之事前審查要求（現行給付規定詳見附錄一）。

查驗中心受健保署委託，就本案於「擴增轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療」，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

胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma) 約佔所有胰臟腫瘤 85%至 90%，主要症狀包括體重減輕、疼痛和黃疸等。由於缺乏有效的篩檢方式及明顯且特殊的症狀，故不易早期診斷，首次確診的病人大部分為局部晚期和轉移性階段，常見轉移部位包括肝臟、腹膜及肺臟[1]。轉移性胰臟癌的 5 年存活率僅約為 3.1%[2]，預後因子包括較差的日常體能狀態<sup>a</sup> (performance status)、年齡>65 歲、白蛋白 (albumin) <3.5 g/dL、有肝臟轉移、轉移部位的數量，和腫瘤指數 CA 19-9<sup>b</sup> 升高等[3]。

根據美國國家癌症資訊網 (National Cancer Comprehensive Network, NCCN) 2024 年第 2 版治療指引建議[4]，轉移性胰腺癌在接受第一線治療前應進行腫瘤細胞基因檢測，若有黃疸，則建議放置自展式金屬支架 (self-expanding metal stent)。對於不同體能狀態的病人，NCCN 建議的第一線治療之首選治療整理如表三。其中，NCCN 治療指引建議日常體能狀態良好者 (ECOG PS 0 至 1 分) 之首選治療為合併 leucovorin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin (以下簡稱 FOLFIRINOX)、合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU (即本案藥品組合，以下簡稱 NALIRIFOX) 以及合併 gemcitabine, nab-paclitaxel<sup>c</sup>，前述三種治療組合皆為 category 1。關於整體轉移性胰腺癌之第一線治療，及局部晚期或轉移性胰腺癌經治療後復發之後線治療建議彙整如附錄二。

表三、NCCN 建議轉移性胰腺第一線治療之首選治療<sup>d</sup> (詳見附錄二) [4]

體能狀態	第一線治療之首選治療
體能狀態良好 (ECOG PS 0 至 1 分)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRINOX (category 1) 或 mFOLFIRINOX*</li> <li>• <b>NALIRIFOX<sup>†</sup></b> (category 1) (本案藥品組合)</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> (category 1)</li> </ul> <p>若已知 <i>BRCA1/2</i> 或 <i>PALB2</i> 基因突變：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRINOX (category 1) 或 mFOLFIRINOX*</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u></li> </ul>

<sup>a</sup> 常用的評分系統包括美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)，評分範圍 0 至 4 分，分數越小體能狀態越好。另有 Karnofsky 體能狀態分數 (Karnofsky performance status, KPS)，評分範圍 0 至 100 分，分數越大體能狀態越好。

<sup>b</sup> 全名為 carbohydrate antigen 19-9，臨床參考值為 <37 U/mL。CA 19-9 常用於評估胰臟癌的預後及治療反應，但因其陽性預測值 (positive predictive value) 低，故不適合作為篩檢指標。

<sup>c</sup> 全名為 nanoparticle albumin-bounded paclitaxel。

<sup>d</sup> NCCN 建議等級如下表：除非另有說明，否則所有建議均為 category 2A。

category 1	根據高等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識。
category 2A	根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識。
category 2B	根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識。

體能狀態	第一線治療之首選治療
體能狀態中等 (ECOG PS 2分)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> (category 1)</li> <li>• <u>Capecitabine</u></li> <li>• Gemcitabine</li> </ul> 若無法耐受 FOLFIRINOX，可考慮： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>5-FU, leucovorin, oxaliplatin</u> (FOLFOX)</li> <li>• 合併 <u>5-FU, leucovorin, irinotecan</u></li> <li>• 合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u></li> </ul>
體能狀態不佳 (ECOG PS 3分)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Capecitabine</u> (category 2B)</li> <li>• 連續靜脈輸注 5-FU (category 2B)</li> <li>• Gemcitabine</li> </ul>

灰底字為我國健保未給付於相關適應症之藥品。

\* 由於毒性高，modified FOLFIRINOX 治療組合中以靜脈注射投予的 5-FU 常被省略如下：

FOLFIRINOX 用法用量	mFOLFIRINOX 用法用量
Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2 hrs	Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2 hrs
Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2 hrs	Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2 hrs
Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> , IV, 90 mins	Irinotecan <u>150 mg/m<sup>2</sup></u> , IV, 90 mins
5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> , IV bolus	(省略 5-FU IV bolus)
5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 46 hrs	5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 46 hrs

† 儘管合併 gemcitabine, erlotinib 組合顯著提高存活率，但實際效益很小，只有少部分病人受益。

‡ 雖然有高等級實證支持 NALIRIFOX 優於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel，但 NCCN 專家小組認為 NALIRIFOX 似乎未優於 FOLFIRINOX，且與 FOLFIRINOX 相比增加更多的費用。

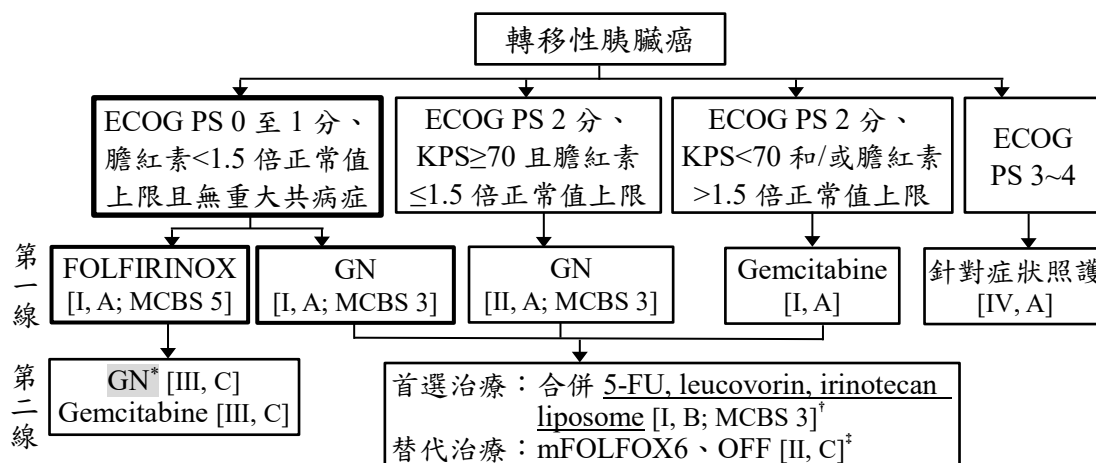
2023 年歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 治療指引則依病人的日常體能狀態、血清總膽紅素 (serum total bilirubin) 及共病症 (comorbidity) 對轉移性胰臟癌提供治療選擇建議[3]。由於該治療指引發布時，本案藥品組合 NALIRIFOX 的樞紐試驗 NAPOLI-3 尚未完成，故未有相關建議。根據 ESMO 第 1.1 版臨床效益量表<sup>e</sup> (Magnitude of Clinical Benefit Scale, MCBS) 評分，本品的臨床效益評分為 2 分 (依據整體存活可多增加 1.9 個月，且風險比為 0.83 得出的評分) [5]，其他全身性治療建議則如圖一<sup>f</sup>所示。

<sup>e</sup> 歐洲腫瘤醫學會臨床效益量表 (ESMO-MCBS) 考量抗癌治療的整體存活期、無惡化存活期、無疾病存活期、風險比、腫瘤反應率、生活品質、預後和安全性等面向，屬於治癒性治療以英文字母評分 (範圍 A 至 C)；非治癒性治療以阿拉伯數字評分 (範圍 1 至 5)。當治癒性治療評為 A 或 B、非治癒性治療評為 4 或 5 時，為建議加速評估其臨床價值和成本效益之選項。

<sup>f</sup> ESMO 治療指引之證據等級分為：

I	證據來自至少一項設計良好的大型隨機對照試驗 (randomized controlled trials)，或納入無異質性且良好執行隨機對照試驗的統合分析研究。
II	證據來自小型隨機對照試驗或可能具有偏差的大型隨機對照試驗，或納入此類試驗或具有異質性試驗的統合分析研究。
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)。

建議等級分為：



圖一、2023 年 ESMO 治療指引針對轉移性胰臟癌之全身性治療建議[3]

灰底字為我國健保未給付於相關適應症之藥品。因 NALIRIFOX 的樞紐試驗 NAPOLI-3 的納入條件為 ECOG PS 0 至 1 分且膽紅素 < 1.5 倍正常值上限，故其治療地位最可能落在粗框標示之處。

\* 未獲我國食品藥物管理署、歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 或美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 核准作為胰腺癌第二線治療。

† 僅適用或已恢復至 ECOG PS 0 至 1 分的病人。

‡ 若先前未曾使用。

縮寫全稱：ECOG PS=美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status); FOLFIRINOX=合併 leucovorin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin; GN=合併 gemcitabine, nab-paclitaxel; KPS=Karnofsky 體能狀態分數 (Karnofsky performance status); MCBS=歐洲腫瘤學學會臨床效益量表 (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale); mFOLFOX6=modified 合併 leucovorine, 5-FU, oxaliplatin; NALIRIFOX =合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU; OFF=合併 leucovorine, 5-FU, oxaliplatin

2023 年發布的日本胰臟學會 (Japan Pancreas Society) 治療指引，是依病人的年齡、日常體能狀態及共病症對轉移性胰臟癌提供治療選擇建議[6]。針對 80 歲以下的病人，建議使用 FOLFIRINOX 或合併 gemcitabine, nab-paclitaxel (兩項治療的建議等級皆為強；證據等級：A<sup>§</sup>)，若不適用前兩項藥品組合，則建議使用 gemcitabine 單一化療或 Tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑 (簡稱 TS-1) (兩項治療的建議等級：弱；證據等級：A)。針對 80 歲以上的高齡病人，在衡量其日常體能狀態及共病症後，建議使用合併 gemcitabine, nab-paclitaxel、gemcitabine 單一化療或 TS-1 (三項治療的建議等級：弱；證據等級：C)。由於該治療指引發布時，本案藥品組合 NALIRIFOX 的樞紐試驗 NAPOLI-3 尚未完成，故未有相關

A	強烈建議，具強烈的療效證據及顯著的臨床效益。
B	一般建議，中至強度的療效證據但臨床效益有限。
C	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。

<sup>§</sup> 證據等級採用 GRADE 評核系統 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations)，以 A (最強) 到 D (最弱) 等級分級。建議等級依據證據等級、效益與風險/負擔的平衡、病人偏好及成本效益評分，分為 5 類 (1=強，建議採用此方法；2=弱，提議[propose]採用此方法；3=弱，提議不採用此方法；4=強，建議不採用此方法；5=不建議)。

建議。

在高雄榮民總醫院臨床診療指引 2024 年第 1 版[7]中，主要參考 NCCN 2024 年第 1 版治療指引，並輔以臨床試驗之結果進行整理，針對局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌之第一線治療建議，本報告依其評核之證據等級排序整理如後表。

第一線治療建議 (ECOG PS≤2 分)	證據等級 <sup>h</sup>
合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>	I [10]
mFOLFIRINOX	I [11]
Gemcitabine 單一化療	IA [12]
TS-1 單獨使用	IB [13]
合併 <u>gemcitabine, TS-1</u>	IB [13]
FOLFIRINOX	IB [14]
合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u>	V [15, 16]
合併 <u>TS-1, leucovorin, oxaliplatin, gemcitabine</u> (SLOG)	V [17]
合併 <u>5-FU, irinotecan, oxaliplatin</u> (FIRINOX)	V [18]
<b>NALIRIFOX (本案藥品組合)</b>	V [19]

灰底字為我國健保未給付於相關適應症之藥品組合。

綜整上述治療指引，於體能狀態良好者之第一線治療主要建議為 FOLFIRINOX、合併 gemcitabine, nab-paclitaxel，於近期發表的治療指引 (NCCN、高雄榮民總醫院) 亦建議使用本案藥品組合 NALIRIFOX；於體能狀態較差或高齡病人則建議使用合併 gemcitabine, nab-paclitaxel、gemcitabine 單一化療，在日本及我國尚有 TS-1 相關治療組合。

### 三、疾病治療藥品於我國之收載現況

<sup>h</sup> 證據等級參考 2009 年[8]及 2011 年[9]版英國牛津大學實證醫學中心 (Oxford CEBM) 證據等級，2009 年版的 Oxford CEBM 證據等級如下表；2011 年版的證據等級則簡化為 I 至 V。

IA	證據來自隨機對照試驗之系統性文獻回顧 (具有同質性)。
IB	證據來自隨機對照試驗 (信賴區間窄)。
IC	全有全無 (all or none)，例如：過去所有病人於治療可用前死亡，但現在可依靠治療存活。
IIA	證據來自世代研究之系統性文獻回顧 (具有同質性)。
IIB	證據來自世代研究 (包括低品質的隨機對照試驗)。
IIC	證據來自實效研究 (outcomes research，如真實世界研究) 或生態研究 (ecological study)。
IIIA	證據來自病例對照研究之系統性文獻回顧 (具有同質性)。
IIIB	證據來自病例對照研究。
IV	證據來自病例系列 (case-series) 和品質較差的世代研究和病例對照研究。
V	證據來自沒有明確批判性評估的專家意見，或基於生理學、實驗室研究或原理推估。

本案藥品 irinotecan liposome 是一種拓樸異構酶I抑制劑 (topoisomerase I inhibitor)，包覆於脂質雙層膜構成的小型囊泡或微脂體。拓樸異構酶I可使 DNA 單股斷裂，以釋放 DNA 內的扭力。Irinotecan 及其活性代謝物 SN-38 會與拓樸異構酶I-DNA 複合物形成可逆性結合，防止單股斷裂處再度連結，可引起與暴露時間長短有關的 DNA 雙股破壞與細胞死亡。在異種移植人類腫瘤的小鼠中，給予相當於非微脂體劑型 irinotecan (即未包覆的 irinotecan HCl<sup>i</sup>) 低 5 倍劑量的 irinotecan liposome 可達到相似的腫瘤內 SN-38 暴露量[20]。本案藥品於我國取得轉移性胰腺癌之一線治療的核准適應症為「與 oxaliplatin、5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療」，此次建議者建議納入健保給付之適應症同許可適應症。

查詢本案藥品的 WHO/ATC 分類碼為 L01CE02[21]。經查詢 ATC 前 5 碼 L01CE 類別為拓樸異構酶I抑制劑，此分類共包含 4 種成分：topotecan、irinotecan、etirinotecan pegol 及 belotecan，僅本案藥品成分取得胰腺癌相關之許可適應症。

截至 2024 年 7 月 17 日為止，以「胰腺癌」查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥許可證查詢》網頁[22]，並設定註銷狀態為「未註銷」時，共搜尋到 4 筆資料。經去除重複的有效主成分，獲得共 3 項藥品成分包含 nab-paclitaxel、olaparib 及本案藥品，其中，由於 olaparib 於我國未獲轉移性胰腺癌第一線治療相關之許可適應症<sup>j</sup>，故排除不予討論；以「胰臟癌」查詢，查得 31 筆許可紀錄，經去除重複有效主成分，獲得共 5 項藥品成分 5-FU、gemcitabine、irinotecan HCl、oxaliplatin 及 TS-1。合併「胰腺癌」及「胰臟癌」查詢結果後，一共 7 項成分，包含 5-FU、gemcitabine、irinotecan HCl、nab-paclitaxel、oxaliplatin、TS-1 及本案藥品。

經查詢《健保用藥品項查詢網頁》[23]及健保公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定內容[24]，上述 7 項成分皆已收載為健保給付品項；進一步查詢健保給付規定，除本案藥品外皆可做為轉移性胰臟癌/胰腺癌之第一線治療（健保給付規定內容詳如附錄一）。

綜上，本報告彙整前述與本案藥品具有相近治療地位之藥品 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表四。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷取胰腺癌/胰臟癌第一線治療之相關許可適應症，按 ATC 分類碼排序）

<sup>i</sup> 為鹽酸鹽 (hydrochloride) 之化學式。本報告內文所指 irinotecan HCl，即非微脂體劑型 irinotecan。

<sup>j</sup> Olaparib 相關許可適應症為「單一療法之維持治療，可用於遺傳性 BRCA 突變且經第一線含鉑化療至少 16 週後疾病未惡化之轉移性胰腺癌成年病人」。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件摘要
L01CE02 <b>Irinotecan liposome</b> (本案藥品)	與 oxaliplatin、5-fluorouracil 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療。	注射劑	5 mg/mL	建議健保收載中。
L01BC02 Fluorouracil (5-FU)	結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌、胰臟癌、不可以手術之胃腸道乳部惡性腫瘤的姑息療法。	注射劑	50 mg/mL	健保已給付，未另訂給付條件。
L01BC05 Gemcitabine	非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。	注射劑；凍晶注射劑	40mg/mL、38mg/mL；200mg/vial、1,000mg/vial	晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患(詳見附錄一)。
L01BC53 Tegafur/gimeracil /oteracil 複方製劑 (TS-1)	胰臟癌：適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌病人。	膠囊劑	20/5.8/19.6 mg；25/7.25/24.5 mg	治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人(詳見附錄一)。
L01CD01 Nab-paclitaxel	胰腺癌：ABRAXANE 合併 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。	凍晶注射劑	100 mg/vial	限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療(詳見附錄一)。
L01CE02 Irinotecan HCl	與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 合併治療 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療藥物。	注射劑	5 mg/mL、20 mg/mL	與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 併用 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療(詳見附錄一)。
L01XA03 Oxaliplatin	與 5-fluorouracil、leucovorin 及 irinotecan 合併治療 (FOLFIRINOX)，作為轉移性胰臟癌之第一線治療藥物。	注射劑	5 mg/mL	與 5-fluorouracil、leucovorin 及 irinotecan 併用 (FOLFIRINOX)，作為轉移性胰臟癌之第一線治療

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件摘要
				(詳見附錄一)。

#### 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)	截至 2024 年 7 月 26 日為止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 3 月公告。
NICE (英國)	截至 2024 年 7 月 26 日為止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：截至 2024 年 7 月 26 日為止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 6 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<sup>k</sup>)

至 2024 年 7 月 26 日止，於 CDA-AMC 網頁鍵入關鍵字「irinotecan」，查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

##### (二) PBAC (澳洲) [27]

至 2024 年 7 月 26 日止，於 PBAC 網頁「medicine status」與「Public Summary Documents by Product」兩處鍵入關鍵字「irinotecan」，查獲一項與本案相關之評估報告於 2024 年 3 月公告[27]，重點摘錄於後。

<sup>k</sup> 截至 2024 年 7 月 26 日，本案藥品未於加拿大獲得轉移性胰腺癌第一線治療相關核准適應症 [25]。於加拿大衛生部網頁 (Health Canada) 亦未尋獲本案藥品相關審查資訊[26]。



## 1. 給付建議

PBAC 於 2024 年 3 月公告不建議給付本案藥品「與 oxaliplatin、5-FU 和 leucovorin 併用 (NALIRIFOX)，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療」。

## 2. 不建議給付理由

不建議給付的主要原因是澳洲廠商<sup>1</sup>提交的相對療效證據，PBAC 認為 NALIRIFOX 主要參考品是 FOLFIRINOX<sup>m</sup>，而非澳洲廠商指定的合併 gemcitabine, nab-paclitaxel。由於 PBAC 認為澳洲廠商提交的資料並未證明 NALIRIFOX 相對於 FOLFIRINOX 的療效優越性，故不建議給付。

## 3. 相對療效及安全性之相關討論議題

PBAC 參酌的療效相關證據如下：NALIRIFOX 和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 之間的比較性證據為藥品-藥品直接比較 (head-to-head) 之隨機對照試驗 NAPOLI-3 試驗[19]；而 NALIRIFOX 和 FOLFIRINOX 之間的比較性證據為 3 項隨機對照試驗的間接比較 (indirect comparison)，包括前述的 NAPOLI-3 試驗、比較 FOLFIRINOX 和 gemcitabine 的 ACCORD11/PRODIGE4 試驗[14]，以及比較合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 和 gemcitabine 的 MPACT 試驗[10]，試驗結果摘要請見附錄三。本報告將直接比較結果及間接比較結果分別簡述如後。

### (1) 直接比較結果 (NALIRIFOX vs. 合併 gemcitabine, nab-paclitaxel)：

- I. NAPOLI-3 試驗中，NALIRIFOX 和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 相比在追蹤時間中位數約 16 個月時的整體存活期 (overall survival, OS) 中位數改善約 1.9 個月，無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 中位數改善約 1.8 個月；NALIRIFOX 的 OS 中位數為 11.1 個月，合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的 OS 中位數為 9.2 個月，風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.83，95% CI<sup>n</sup> 為 0.70 至 0.99。PBAC 認為 NALIRIFOX 優於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的有效性宣稱獲得數據支持，但臨床效益很小且可能不具有臨床意義<sup>o</sup>。

<sup>1</sup> Servier Laboratories (Aust.) Pty. Ltd.。

<sup>m</sup> 值得注意的是，雖然 NALIRIFOX 與 FOLFIRINOX 有相同的活性成分組成，但劑量不同，且本案藥品成分的劑量表現也不同。NALIRIFOX 除了以 50 mg/m<sup>2</sup> 的 irinotecan liposome 取代 FOLFIRINOX 中 180 mg/m<sup>2</sup> 的非微脂體劑型 irinotecan 外，NALIRIFOX 與 mFOLFIRINOX 一樣省略了 5-FU IV bolus，且大幅減少 oxaliplatin 的劑量 (分別為 60 mg/m<sup>2</sup> 與 85 mg/m<sup>2</sup>)。PBAC 認為減少 oxaliplatin 的劑量，可能會減少合併治療方案的療效。

<sup>n</sup> 信賴區間 (confidence interval, CI)。

<sup>o</sup> 根據美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 的臨床專家達成之共識，在 OS 方面，與標準治療相比的最小臨床重要差異 (minimal clinically important difference, MCID) 在 HR 範圍為 0.6 至 0.75，此處對應的 OS 中位數應具 3 至 5 個月的改善；在 PFS 方面，建議應具 3 至 5 個月的改善方具有臨床意義。

- II. NALIRIFOX 組的 134 位受試者(約佔 35%)和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組的 128 位受試者 (33.1%) 在 PFS 分析中被設限 (censored)，主要原因<sup>P</sup> 是受試者使用後續治療<sup>Q</sup>前未發生疾病惡化 (NALIRIFOX 組為 14.6%；合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組為 22.5%)。由於澳洲廠商提交的資料未提供被設限者的特徵，兩組因使用後續治療而被設限的不平衡而可能有耗損性偏誤 (attrition bias) 的風險，使 PFS 結果偏向 NALIRIFOX。
- III. 安全性方面，雖然兩組不良事件的整體發生率相似<sup>r</sup>，但 NALIRIFOX 組在治療相關嚴重不良事件 (serious adverse events)、導致治療終止之任何原因造成的治療中出現不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 和治療相關 TEAE 的發生率與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 相比皆較高。PBAC 也指出兩組的安全性特徵不同，例如：NALIRIFOX 相較於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 在 3 至 4 級腹瀉 (20.3% vs. 4.5%) 和噁心 (11.9% vs. 2.6%) 的發生率較高；但在 3 至 4 級嗜中性球減少症 (neutropenia) 的發生率則是合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組較高 (14.1% vs. 24.5%)。由於 NALIRIFOX 引起腹瀉和噁心等腸胃道毒性的發生率較高，對病人意義重大且影響生活品質。綜整上述原因，PBAC 認為 NALIRIFOX 與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 相比於安全性的不劣性 (non-inferior) 宣稱並未充分獲得數據的支持。

(2) 間接比較結果 (NALIRIFOX vs. FOLFIRINOX)：

- I. 澳洲廠商提交的資料並未提供 NALIRIFOX 和 FOLFIRINOX 之間的正式統計比較。NAPOLI-3 試驗的 NALIRIFOX 組和 ACCORD11/PRODIGE4 試驗的 FOLFIRINOX 組的 OS 結果之無定錨 (unanchored) 間接比較顯示，兩組之間的療效沒有差異 (兩組的 OS 中位數皆為 11.1 個月)，而多步驟間接比較<sup>s</sup> (multistep indirect treatment comparison, 以 gemcitabine 和合併 gemcitabine,

<sup>P</sup> 其他原因包括：在試驗第一天設限、缺乏連續超過 2 次的腫瘤評估數據、撤回同意書並失去追蹤、設限在最後一次的腫瘤評估。根據歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的審查報告，PFS 分析在試驗第一天的高設限率是由於 NALIRIFOX 組和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組分別有 29 人 (7.6%) 和 18 人 (4.7%) 缺乏基期後對腫瘤的評估。

<sup>Q</sup> NAPOLI-3 試驗超過一半的受試者接受後續治療 (NALIRIFOX 組 50.5%；合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組 54.4%)。NALIRIFOX 組的後續治療較常使用 gemcitabine-based 治療和本案藥品；合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組則較常使用 fluoropyrimidine-based 治療 (5-FU 合併或未合併 irinotecan HCl)。

<sup>r</sup> 值得注意的是，NALIRIFOX 組與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組相比的治療持續時間中位數較長 (24.29 週 vs. 17.57 週)，雖然兩組因疾病惡化而停藥的情況相似 (48% vs. 45.7%)，但合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組因不良事件而停藥的比例更高 (14.1% vs. 23.8%)。由於在 NALIRIFOX 組中，無法耐受 oxaliplatin (並停用該治療) 的病人仍可根據研究者判斷繼續接受 NALIRIFOX 的其餘成分並繼續試驗，這可能導致 NALIRIFOX 組中觀察到的因不良事件而停藥的比例較合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組低。

<sup>s</sup> 多步驟間接比較分析結果如下：

步驟	治療方案	比較方式	OS-HR (95% CI)	PFS-HR (95% CI)	ORR-OR (95% CI)
1	FOLFIRINOX vs.	間接比較(以 <u>gemcitabine</u> 作	0.79	<b>0.68</b>	1.17

nab-paclitaxel 作為共同對照組) 顯示, NALIRIFOX 和 FOLFIRINOX 之間的 OS 結果沒有差異 (HR 1.05; 95% CI 0.76 至 1.46); Nichetti 等人於 2024 年發表的 7 項第 III 期試驗的統合分析 (meta-analysis) [28] 也顯示相似的結果 (HR 1.06; 95% CI 0.81 至 1.39)。根據前述分析結果, PBAC 認為 NALIRIFOX 優於 FOLFIRINOX 的有效性宣稱並未獲得支持。

- II. 由於澳洲廠商提交 NALIRIFOX 和 FOLFIRINOX 的並排陳列 (side by side) 比較不允許定量性比較。PBAC 認為, NALIRIFOX 優於 FOLFIRINOX 的安全性宣稱並未獲得數據支持。值得注意的是, 已發表的統合分析 (Nichetti et al 2024) 顯示 FOLFIRINOX 和 NALIRIFOX 具有相似的毒性。

- (3) 其他澳洲廠商有提交, 但 PBAC 未採用的證據:

澳洲廠商在次委員會會議前的廠商回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 和 PBAC 會議前的廠商回應 (Pre-PBAC Response) 使用直接比較 FOLFIRINOX 與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的 JCOG1611-GENERATE 試驗<sup>†</sup> (以下簡稱 GENERATE 試驗) 數據提出單步驟 (single-step) 間接比較。

- I. 澳洲廠商宣稱, 根據 GENERATE 試驗的結果, 合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 不劣於 FOLFIRINOX, 並根據單步驟間接比較得出 NALIRIFOX 優於 FOLFIRINOX 的結果。然而, PBAC 注意到經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 對 GENERATE 試驗的擔憂 (例如: 治療組之間的病人和疾病特徵的差異、該試驗使用 mFOLFIRINOX 可能對 FOLFIRINOX 的療效產生偏誤[bias]、資料來源僅侷限於研討會摘要, 其分析方法未充分報告, 以及該試驗提前終止, 可能因數據的不完整而存在偏誤風險); 此外, FOLFIRINOX 出現不良事件而終止治療的病人比例較合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組高 (34.3% vs. 23.9%)。
- II. PBAC 指出, 合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的 OS 中位數在 GENERATE 試驗中明顯長於 NAPOLI-3 試驗 (分別為 17.0 個月與 9.2 個月), 在單步驟間接比較中可能有傳遞性假設 (transitivity) 的疑慮, 且 GENERATE 試驗中合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的 OS 中位數明顯長於其他試驗所報告的數據。

	合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>	為共同對照組)	(0.60 至 1.05)	<b>(0.51 至 0.92)</b>	(0.55 至 2.45)
2	NALIRIFOX vs. 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>	藥品-藥品直接比較	<b>0.83</b> <b>(0.70 至 0.98)</b>	<b>0.69</b> <b>(0.58 至 0.82)</b>	1.27 (0.95 至 1.69)
3	NALIRIFOX vs. FOLFIRINOX	間接比較(以合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> 作為共同對照組)	1.05 (0.76 至 1.46)	1.01 (0.72 至 1.43)	1.09 (0.49 至 2.41)

<sup>†</sup> 資料來源為 2023 年 10 月於 ESMO 研討會發表的研討會摘要[29]。GENERATE (N=476) 是一項日本多中心、開放式作業、第 II/III 期三臂 (1:1:1) 隨機對照試驗, 比較 modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX; n=175)、合併 TS-1, irinotecan, oxaliplatin (S-IROX; n=176) 及合併 gemcitabine, nab-paclitaxel (n=176), 作為轉移性或復發性胰臟癌的第一線化療。

PBAC 進一步指出，與 GENERATE 試驗的 FOLFIRINOX 相比，合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的 OS 中位數改善約 3 個月，比 PFS 中位數改善約 1 個月來的長，可能反映出此 OS 結果受到後續治療的影響。雖然 PBAC 未評估基於 GENERATE 試驗的單步驟間接比較，但出於前述多種疑慮，PBAC 認為其結果並不可靠 (unreliable)。

#### 4. 其他議題的討論要點

- (1) PBAC 認為胰臟癌病人對有效治療的臨床需求很高，但在臨床效益和風險方面，NALIRIFOX 與澳洲藥品給付清單 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 現有的治療方案相比，澳洲病友的觀點不一<sup>u</sup>。
- (2) PBAC 認為給付條件應與臨床實證 (NAPOLI-3 試驗) 和臨床治療指引 (如 NCCN 指引) 一致，限用於 ECOG PS 0 至 1 分的病人。PBAC 認為，由於 NALIRIFOX 的嚴重腹瀉風險導致其與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 相比的毒性相對較大，因此不太可能提供 NALIRIFOX 給 ECOG 2 分的病人。
- (3) 雖然澳洲廠商認為 NALIRIFOX 將取代<sup>v</sup>目前第一線治療最常使用的合併 gemcitabine, nab-paclitaxel，然而，PBAC 認為 NALIRIFOX 的毒性特徵更類似於 FOLFIRINOX，許多適用合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的病人可能不適用 NALIRIFOX 治療。因此，PBAC 不接受澳洲廠商提出的臨床治療地位，並認為 NALIRIFOX 的主要參考品是 FOLFIRINOX，適用病人族群的特徵包括較年輕和良好的體能狀態 (ECOG PS 0 至 1 分)。

### (三) NICE (英國<sup>w</sup>) [31]

至 2024 年 7 月 26 日止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字「irinotecan」，查獲一項與本案相關之記錄顯示暫停評估[31]。該紀錄顯示本案相關之評估於 2024 年 7 月 11 日因主題選擇作業<sup>x</sup> (topic selection) 納入醫療科技評估，然而，由於英國廠商表示不會為此評估提交證據，因此，NICE 暫停評估，目前未有本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

### (四) 其他實證資料

<sup>u</sup> 詳細病友相關意見請參考本報告於「醫療倫理」章節的摘述。

<sup>v</sup> 澳洲廠商提交的資料認為雖然 NALIRIFOX 可取代 FOLFIRINOX，但只會發生在目前接受 FOLFIRINOX 的少數病人，並假設在基本情境的經濟和財務評估中不會取代 FOLFIRINOX。

<sup>w</sup> 截至 2024 年 7 月 26 日，本案藥品未於英國獲得轉移性胰腺癌第一線治療相關核准適應症[30]。

<sup>x</sup> 新興醫療科技由英國國家衛生研究院的科技偵測與情報中心 (National Institute for Health and Care Research Innovation Observatory, NIHR-IO) 整理相關資訊，並根據 NICE 主題選擇手冊的標準提交給 NICE 參考。

## 1. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2024 年 7 月 26 日止，於 SMC 網頁鍵入關鍵字「irinotecan」，查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

## 2. 歐美法規單位

### (1) 歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) [32]

至 2024 年 7 月 26 日止，於 EMA 網頁鍵入關鍵字「irinotecan」，查獲一筆於 2024 年 5 月發布的相關審查資料[32]。由 EMA 審查報告得知，本案藥品組合用於轉移性胰腺癌第一線治療的療效及安全性證據主要來自一項開放式作業 (open-label)、多國多中心、第 III 期樞紐試驗 (NAPOLI-3 試驗<sup>y</sup>)。重點摘述 EMA 審查資料中，本案藥品於相關適應症之療效與安全性考量如後。

EMA 審查報告於試驗設計及執行評估方面，提及 NAPOLI-3 試驗曾修改 4 次試驗計畫書 (protocol amendment)，其中，第 4 次修訂之計畫書是距離最終分析資料截止日不到一年的時間內提出，此次修改將最終分析所需 OS 事件數由原先的 565 件改為 543 件。EMA 認為在已收集大量數據且接近最終結果分析的開放式作業試驗中，第 4 次修訂是不適當且令人擔憂的。然而，根據統計分析計畫書 (statistical analysis plan, SAP) 的一項關鍵敏感度分析 (sensitivity analysis)，以 565 個 OS 事件的原始分析計畫進行的敏感度分析結果與主要分析結果一致。此外，根據臨界點分析<sup>z</sup> (tipping point analysis)，NALIRIFOX 組的所有受試者因失去追蹤 (lost to follow-up) 或撤回知情同意 (withdrawal of consent) 而被設限，與繼續試驗的受試者相比，OS 事件風險需要增加至少 2.5 倍方能推翻 OS 主要分析結果；而資料截止日由主要分析資料截止日 2022 年 7 月 23 日更新至 2023 年 10 月 3 日<sup>aa</sup>的更新分析結果亦與主要分析結果一致，支持主要分析結果的穩健性 (robustness)。

EMA 審查報告中，與澳洲 PBAC 評估報告一樣提及合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組有大量受試者 (22.5%) 的 PFS 分析因使用後續治療前未發生疾病惡化而被設限，且較 NALIRIFOX 高 (14.6%)；此外，PFS 的評估並未經由獨立盲性審查委員會 (independent blinded review committee) 進行評估。然而，考量到 PFS 非主要療效指標，且 p 值較低 (<0.0001)，PFS 的改善在統計上仍被認為是

<sup>y</sup> 詳細試驗資訊請參考本報告於「電子資料庫相關文獻」章節的摘述。

<sup>z</sup> 臨界點分析將因缺失值導致的所有可能結果，透過列舉的方式列出，並逐一進行假設檢定，找到使結果發生轉變的組合，從而得到缺失資料存在的情況下最完整的結果。

<sup>aa</sup> 更新的分析數據請參考本報告於「電子資料庫相關文獻」章節的摘述。

穩健的。在 ORR 方面，值得注意的是，很大一部分受試者被標記為未進行評估；其中，NALIRIFOX 組和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組中分別有 70 人 (18.3%) 和 67 人 (17.3%) 因為沒有基期後的腫瘤評估數據<sup>bb</sup>；兩組缺乏基期後腫瘤評估數據的比例是平衡的。

在次族群分析方面，OS 及 PFS 的次族群分析結果（基期有無肝臟轉移、轉移部位的數量、日常體能狀態、地理區域、胰臟腫瘤主要位置、基期 CA 19-9 是否大於 37 U/mL、種族、性別、年齡）與主要分析結果一致。另外，考慮到開放式作業設計和病人通報結果（patient-reported outcomes, PRO）資料的高度缺失，PRO 和健康相關生活品質（Health-related quality of life, HRQoL）的治療效果無法可靠的評估。

安全性方面，雖然 NALIRIFOX 組在 TEAE、 $\geq 3$  級 TEAE、嚴重 TEAE、嚴重且與治療相關的 TEAE 和導致 NALIRIFOX 組治療終止/減少劑量的 TEAE 整體發生率高，但與對照組合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 相似。因此，EMA 結論為本案藥品與先前已知的毒性特徵一致，沒有新的安全性疑慮。

### 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：

Population	接受第 1 線治療之轉移性胰腺癌成人病人
Intervention	合併 <u>irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil</u> （簡稱 NALIRIFOX）
Comparator	未設限
Outcome	相對臨床療效或安全性
Study design	第 III 期隨機對照試驗（Randomized controlled trials）、系統性文獻回顧及統合分析（systemic review and meta-analysis）

<sup>bb</sup> 大部分是由於缺乏基期後評估（未完成或缺失），NALIRIFOX 組和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組分別有 68 人 (17.8%) 和 65 人 (16.8%)；另一個較常見的原因是 NALIRIFOX 組和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組分別有 16 人 (4.2%) 和 22 人 (5.7%) 在第 8 週未確認是否為疾病穩定狀態。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 7 月 21 日止，以「irinotecan liposome」、「pancreatic cancer」等做為關鍵字進行搜尋，詳細搜尋策略請見附錄四。

## (2) 搜尋結果

2024 年 7 月 21 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 103 筆資料；PubMed 得到 1,472 筆資料；Embase 得到 639 筆資料。排除重複之文獻後共得到 2,037 筆資料。經逐筆文獻標題及摘要閱讀後，排除與 PICOS 不符的文獻、登錄於臨床試驗相關平台之資訊後，最後納入一項 NALIRIFOX 用於治療胰腺癌之第 III 期、開放式作業的隨機對照試驗「NAPOLI-3」之期刊文獻[19]，及 7 篇相關研討會摘要<sup>cc</sup>（包含療效及安全性分析摘要[33, 34]、HRQoL[35]、第 12 和第 18 個月的存活率[36]、整體存活期設限在開始下一線治療的敏感度分析[37]，以及針對亞裔族群[38]和 65 歲以上[39]的次族群分析結果），進行相對療效及相對安全性探討；和 1 篇系統性文獻回顧及統合分析之期刊文獻[28]，比較本案藥品組合與 FOLFIRINOX 和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的相對療效及安全性。此外，本報告另輔以參考 EMA 評估報告中的長期試驗結果及病人通報結果供參考。

重點摘述前述搜尋所得之與本案相關的文獻結果如後：

### A. NAPOLI-3 試驗 (NCT04083235) [19, 32, 35, 38]

#### (a) 試驗設計[19]

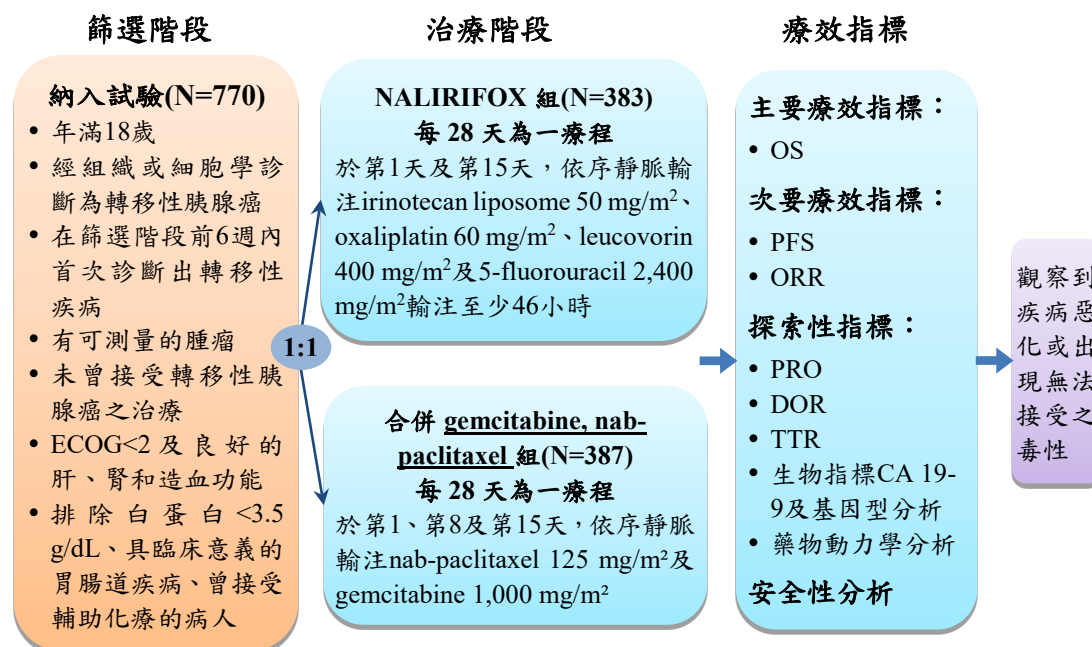
NAPOLI-3 試驗為開放式作業、多國多中心之第 III 期隨機分派試驗，旨在比較 NALIRIFOX 與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 於未曾接受轉移性胰腺癌治療之病人的療效與安全性。試驗由 Ipsen 資助，起始日為 2020 年 2 月，預計完成日為 2024 年 12 月。

主要納入條件為 18 歲以上、在篩選階段前 6 週內經組織學或細胞學首次診斷為轉移性胰腺癌、未曾接受轉移性胰腺癌之治療、有可測量的轉移性腫瘤，且有良好日常體能狀態 (ECOG PS 0 或 1 分)，及良好的肝、腎和造血功能<sup>dd</sup>。試

<sup>cc</sup> 由於療效及安全性分析摘要[33, 34]、第 12 和第 18 個月的存活率[36]、整體存活期設限在開始下一線治療的敏感度分析[37]和 65 歲以上[39]的次族群分析結果於期刊文獻[19]皆有完整呈現相關分析方法及結果，故本報告於後主要擷取期刊文獻內容。

<sup>dd</sup> 肝功能：總膽紅素 < 1.5 倍正常值上限，以及天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate transaminase) 和丙胺酸轉胺酶 (alanine transaminase) < 2.5 倍正常值上限 (若有肝臟轉移，則可接受 < 5 倍正常值上限)；腎功能：肌酸酐清除率 (creatinine clearance) ≥ 30 mL/min；造血功能：於隨機分派前 7 天內未使用造血生長因子 (haemopoietic growth factors) 之下絕對嗜中性白血球 (absolute neutrophil count) ≥ 2,000/mm<sup>3</sup>、血小板 > 100,000/mm<sup>3</sup>，以及隨機分派前 14 天內血紅素 ≥ 9 g/dL。

驗排除白蛋白<3.5 g/dL、具臨床意義的胃腸道疾病<sup>ec</sup>、曾接受輔助化療的病人；但若輔助化療最後一次給藥已超過 12 個月，且未有持續的治療相關毒性，則可納入試驗。符合納入條件的病人以 1:1 隨機分派<sup>ff</sup>至 NALIRIFOX 組或合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組，劑量療程及試驗設計如圖二所示。



DOR=反應持續時間(duration of response); ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數(Eastern Cooperative Oncology Group); NALIRIFOX=合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU; ORR=整體反應率(overall response rate); OS=整體存活(overall survival); PFS=無惡化存活期(progression-free survival); PRO=病人通報結果(patient-reported outcomes); TTR=至發生反應的時間(time to response)

圖二、NAPOLI-3 試驗設計[19]

主要療效指標為 OS；次要療效指標為 PFS<sup>gg</sup>及整體反應率<sup>hh</sup>(overall response rate, ORR)。其他事先預定的探索性指標包括病人通報結果 (PRO)、反應持續時間<sup>ii</sup> (duration of response, DOR)、至發生反應的時間<sup>jj</sup> (time to response, TTR) 等。所有療效指標使用治療意向族群 (intention-to-treat, ITT) 分析，安全性指標則是針對接受至少一劑試驗用藥的所有受試者進行分析。

<sup>ec</sup> 如肝臟疾病、出血、發炎、阻塞、>1 級腹瀉、吸收不良症候群 (malabsorption syndrome)、潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)、發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 或部分腸阻塞。

<sup>ff</sup> 依病人的地理區域 (北美 vs. 東亞 vs. 其他)、日常體能狀態 (ECOG PS 0 vs. 1)、肝臟轉移 (是 vs. 否) 進行分層。

<sup>gg</sup> 研究人員根據 RECIST version 1.1 評估疾病第一次發生惡化，或因任何原因發生死亡。

<sup>hh</sup> 定義為根據 RECIST version 1.1 評估治療反應達部分反應或完全反應的病人比例。

<sup>ii</sup> 定義為根據 RECIST version 1.1 評估自達部分反應或完全反應起至疾病惡化或任何原因死亡的時間。

<sup>jj</sup> 定義為根據 RECIST version 1.1 評估自隨機分派起至達部分反應或完全反應的時間。



試驗規劃對主要療效指標進行期中分析<sup>kk</sup>(interim analysis)及最終分析(final analysis)，OS 事件數依樣本數計算假設<sup>ll</sup>，最終分析時需至少有 543 個 OS 事件以檢定試驗用藥的療效無益<sup>mmm</sup>(futility)或優越性(superiority)。若主要療效指標 OS 達統計顯著差異，則按事先設定的階層(hierarchical)先後檢定 PFS 及 ORR，以控制整體的型一錯誤。

#### (b) 病人基期特徵[19]

於 2020 年 2 月 19 日至 2021 年 8 月 17 日期間共篩選 1,084 位病人，共有 770 位病人符合納入條件，並接受 1:1 隨機分派，其中 383 人分配至 NALIRIFOX 組，合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組則為 387 人<sup>mm</sup>。ITT 族群的年齡中位數為 65 歲(範圍 20 至 85)、約 50% 為 65 歲或更年長、56.4% 為男性、83% 為白人，僅 4.9% 為亞洲人。ECOG PS 為 0 分或 1 分的病人各佔 42.6% 和 57.3%；80% 的病人有肝臟轉移。整體而言，兩組基礎期特徵分布相似，詳細資料如表五。

表五、病人基期特徵[19]

基期特徵	NALIRIFOX (N=383)	合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> 組 (N=387)
年齡中位數,歲(IQR)	64.0 (57 至 70)	65.0 (59 至 70)
男性, n (%)	204 (53%)	230 (59%)
種族, n (%)		
白人	315 (82%)	324 (84%)
亞洲人	20 (5%)	18 (5%)
黑人或非裔美洲人	12 (3%)	7 (2%)
ECOG PS 分數, n (%)		

<sup>kk</sup> 根據 EMA 評估報告，試驗原先規劃 2 次期中分析分別在發生 181 件及 401 件 OS 事件後執行，後因 2021 年 8 月第 4 次修訂之計畫書(protocol amendment 4)，改為於 272 件 OS 事件發生後執行一次期中分析，最終分析事件數亦由原先的 565 件改為 543 件。

<sup>ll</sup> 假設 NALIRIFOX 組的 OS 中位數為 12 個月、合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組為 9 個月，兩組以單邊檢定的 HR 為 0.75，以型一錯誤(type I error)為單邊 0.025、檢定力(power)90%、招募 16 個月、失去追蹤比例(lost-to follow-up rate)為 5% 等條件之下計算樣本數約需 750 人。

<sup>mmm</sup> 期中分析預定在至少 50% 的事件(272 件)發生後執行，以 Hwang-Shih-DeCani method 控制整體的型一錯誤。療效無益及療效優越性對應的風險比如下：

分析	事件數	療效無益(futility)				療效優越性(superiority)			
		Z <sub>boundary</sub>	p <sub>boundary</sub>	CUM β-spend	HR <sub>crit</sub>	Z <sub>boundary</sub>	p <sub>boundary</sub>	CUM α-spend	HR <sub>crit</sub>
期中	272	-0.592	0.277	0.038	0.931	-2.750	0.003	0.003	0.716
最終	543	-1.981	0.024	0.100	0.844	-1.981	0.024	0.025	0.844

Z<sub>boundary</sub> 為檢定療效無益 (<Z) 或優越 (>Z) 的統計檢定值；p<sub>boundary</sub> 為比較兩組差異的單邊 p 值閾值；CUM α-spend 和 CUM β-spend 分別為每次分析累積的型一和型二類錯誤；HR<sub>crit</sub> 為觀察到的風險比閾值 (>HR 表示療效無益，<HR 表示具療效優越性)。

<sup>mm</sup> 隨機分派之 ITT 族群於試驗組及對照組分別為 383 人及 387 人，其中試驗組及對照組分別有 13 人及 8 人未接受試驗用藥治療，故安全性分析於兩組分別為 370 人及 379 人。

基期特徵	NALIRIFOX (N=383)	合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> 組 (N=387)
0	160 (42%)	168 (43%)
1	222 (58%)	219 (57%)
2	1 (<1%)*	0
轉移部位的數量, n (%)		
1	114 (30%)	138 (36%)
2	120 (31%)	108 (28%)
≥3	149 (39%)	141 (36%)
肝臟轉移, n (%)	307 (80%)	311 (80%)
地理區域, n (%)		
北美	120 (31%)	122 (32%)
東亞	11 (3%)	11 (3%)
其他 <sup>†</sup>	252 (66%)	254 (66%)
胰臟腫瘤主要位置, n (%)		
胰臟頭部	147 (38%)	156 (40%)
其他	236 (62%)	231 (60%)
基期 CA 19-9 <sup>‡</sup> , n (%)		
<37 U/mL	60 (16%)	71 (18%)
≥37 U/mL	321 (84%)	316 (82%)
中位數, U/mL (IQR)	1856.0 (178.0 至 8000.0)	1544.0 (93.7至8000.0)
先前接受過治療, n (%)	22 (6%)	27 (7%)
化療	14 (4%)	16 (4%)
放射治療	10 (3%)	6 (2%)
手術	18 (5%)	25 (7%)
自診斷為轉移性胰腺癌到隨機分派的時間		
平均值, 週 (SD)	3.6 (2)	3.9 (2)
中位數, 週 (IQR)	3.0 (2.1至4.7)	3.6 (2.4至5.1)

\* 1 位 NALIRIFOX 組的受試者在隨機分派後被認為 ECOG PS 為 2 分，並繼續接受治療。

<sup>†</sup> 體部、尾部或未知位置。

<sup>‡</sup> NALIRIFOX 組中 2 位病人 (1%) 的基期 CA 19-9 值缺失。檢測上限為 8000 U/mL。

縮寫全稱：CA=carbohydrate antigen; ECOG PS=美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status); IQR=四分位距 (interquartile range); NALIRIFOX=合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU; SD=標準差 (standard deviation)

### (c) 療效分析結果[19, 32]

#### I. ITT 族群主要分析結果[19, 32]

ITT 族群於主要療效指標 OS 方面，NALIRIFOX 組相較於合併 gemcitabine,

nab-paclitaxel 組具有統計顯著改善。次要療效指標中，於 PFS 方面，NALIRIFOX 組統計上顯著優於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組；ORR 呈現 NALIRIFOX 較佳但未達統計顯著差異。前述療效指標結果重點整理於表六。值得注意的是，於事前訂定針對依計畫書（per-protocol）分析族群進行的敏感度分析結果亦指出，NALIRIFOX 組相較於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組，可達到較長的整體存活期（11.5 個月 vs. 9.3 個月，HR=0.82，95% CI=0.69 至 0.97）。

表六、ITT 族群療效指標結果整理[19, 32]（更新的結果截取自 EMA 報告[32]）

	NALIRIFOX (N=383)	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u> (N=387)	NALIRIFOX (N=383)	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u> (N=387)
資料截止日	2022 年 7 月 23 日 <sup>[19, 32]</sup>		2023 年 10 月 3 日 <sup>[32]</sup>	
追蹤時間中位數,月 (95% CI)	16.0 (15.0 to 16.8)	16.3 (15.0 to 17.5)	28.7 (27.3 to 30.1)	29.7 (27.7 to 31.6)
<b>整體存活率(OS)</b>				
事件數, n (%)	259 (67.6)	285 (73.6)	328 (85.6)	345 (89.1)
設限, n (%)	124 (32.4)**	102 (26.4)**	55 (14.4)	42 (10.9)
OS 中位數, 月 (95% CI)	11.1* (10.0 to 12.1)	9.2* (8.3 to 10.6)	11.1* (10.0 to 12.1)	9.2* (8.3 to 10.6)
HR (95% CI) <sup>†</sup>	<b>0.83 (0.70 to 0.99)</b>		<b>0.84 (0.72 to 0.98)</b>	
存活率, % (95% CI)				
6 個月	72.4 (67.6 to 76.6)	68.4 (63.5 to 72.8)	72.4 (67.6 to 76.6)	68.4 (63.5 to 72.8)
12 個月	45.6 (40.5 to 50.5)	39.5 (34.6 to 44.4)	45.6 (40.5 to 50.5)	39.6 (34.7 to 44.5)
18 個月	26.2 (20.9 to 31.7)	19.3 (14.8 to 24.2)	26.6 (22.2 to 31.1)	20.0 (16.1 to 24.1)
<b>無惡化存活期(PFS)</b>				
事件數, n (%)	249 (65.0)	259 (66.9)	NR	NR
疾病惡化	183 (47.8)	176 (45.5)	NR	NR
死亡	66 (17.2)	83 (21.4)	NR	NR
設限, n (%)	134 (35.0) <sup>††</sup>	128 (33.1) <sup>††</sup>	NR	NR
PFS 中位數, 月 (95% CI)	7.4 (6.0 to 7.7)	5.6 (5.3 to 5.8)	NR	NR
HR (95% CI) <sup>†</sup>	<b>0.69 (0.58 to 0.83)</b>		NR	
無惡化存活率, % (95% CI)				

	NALIRIFOX (N=383)	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u> (N=387)	NALIRIFOX (N=383)	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u> (N=387)
6 個月	56.4 (50.7 to 61.6)	43.2 (37.6 to 48.6)	NR	NR
12 個月	27.4 (22.3 to 32.7)	13.9 (9.7 to 18.9)	NR	NR
18 個月	11.4 (7.1 to 16.9)	3.6 (0.5 to 12.3)	NR	NR
<b>整體反應率(ORR)</b>				
ORR (達到 CR 或 PR), n (%)	160 (41.8)	140 (36.2)	NR	NR
95% CI <sup>‡</sup>	(36.8 to 46.9)	(31.4 to 41.2)	NR	NR
OR (95% CI) <sup>§</sup>	1.26 (0.95 to 1.69)		NR	
DOR 中位數, 月 (95% CI) <sup>¶</sup>	7.3 (5.8 to 7.6)	5.0 (3.8 to 5.6)	NR	NR
HR (95% CI) <sup>†</sup>	0.67 (0.48 to 0.93)		NR	
最佳整體反應, n (%)				
完全反應	1 (<1)	1 (<1)	NR	NR
部分反應	159 (42)	139 (36)	NR	NR
疾病穩定	99 (26)	101 (26)	NR	NR
疾病惡化	38 (10)	56 (15)	NR	NR
無法評估 <sup>  </sup>	86 (23)	90 (23)	NR	NR

**粗體字**表示兩組之間具有統計上顯著差異。

\* Kaplan-Meier 估計值。

† HR 和 95% CIs 以 stratified Cox proportional hazards regression model 估計，以病人的地理區域、日常體能狀態、肝臟轉移進行分層。

‡ 95% CIs 使用 Clopper–Pearson method 計算。

§ OR、95% CIs 和 p 值使用 Cochran–Mantel–Haenszel method 估計，以病人的地理區域、日常體能狀態、肝臟轉移進行校正。

¶ 反應持續時間(DOR)僅計算有達到治療反應者。

|| NALIRIFOX 組和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組分別有 68 人 (18%) 和 64 人 (17%) 於基期後未進行評估。

\*\* 兩組於 OS 分析被設限的主要因為至資料截止日前仍存活；因失去追蹤或撤回知情同意而被設限的比例相似。

†† 由於已公開的資料未提供被設限者的特徵，兩組被設限原因的比例不平衡可能導致結果偏誤。例如：兩組於 PFS 分析被設限的主要因為病人使用後續治療前未發生疾病惡化(NALIRIFOX 組 14.6% vs. 合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組 22.5%)，其他原因包括：在試驗第一天設限 (7.6% vs. 4.9%)、缺乏連續超過 2 次的腫瘤評估數據 (1.3% vs. 0.5%)、撤回同意書並失去追蹤 (0% vs. 2.1%)、設限在最後一次的腫瘤評估 (11.5% vs. 3.1%)。

縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval)；HR=風險比(hazard ratio)；NALIRIFOX=合併

irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU；NR=未報告(non-reported)；OR=勝算比(odds ratio)；ORR=整體反應率(overall response rate)；OS=整體存活(overall survival)；PFS=無惡化存活期(progression-free survival)

## II. 次族群分析結果[19] (包括亞裔次族群[38])

整體而言，OS 及 PFS 的次族群分析結果 (基期有無肝臟轉移、轉移部位的數量、日常體能狀態、地理區域、胰臟腫瘤主要位置、基期 CA19-9 是否大於 37 U/mL、種族、性別、年齡) 與主要分析族群結果一致[19]。

另有一篇研討會摘要探討亞裔次族群分析結果[38]，整理如表七。該研討會摘要顯示試驗共有 38 位亞裔人士來自韓國或非亞洲地區，平均年齡 60.3 歲、60.5%為男性。兩組在基期特徵方面表現平衡，與 ITT 族群相比，亞裔次族群的 ECOG PS 較差、CA19-9 濃度較低。針對亞裔次族群，於 OS 及 PFS 方面亦呈現 NALIRIFOX 組優於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組，惟須注意亞裔次族群分析結果僅於研討會摘要報告，未有經同儕審查發表之文獻可供參考，解讀時仍須留意。

表七、亞裔次族群療效指標結果整理[38] (資料截止日為 2022 年 7 月 23 日止)

	NALIRIFOX	合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>	HR (95% CI)
OS 中位數, 月			
ITT 族群	11.1	9.2	<b>0.83 (0.70 to 0.99)</b>
亞裔次族群	14.5	11.1	<b>0.31 (0.10 to 0.98)</b>
PFS 中位數, 月			
ITT 族群	7.4	5.6	<b>0.69 (0.58 to 0.83)</b>
亞裔次族群	10.0	7.4	0.59 (0.21 to 1.60)
ORR, %			
ITT 族群	41.8	36.2	NR
亞裔次族群	70.0	41.8	NR

縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval)；HR=風險比(hazard ratio)；NALIRIFOX=合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU；NR=未報告(non-reported)；ORR=整體反應率(overall response rate)；OS=整體存活(overall survival)；PFS=無惡化存活期(progression-free survival)；ITT=治療意向族群(intention-to-treat)。

### (d) 安全性分析結果[19, 38]

最常見之終止試驗治療方案的原因為疾病惡化，NALIRIFOX 組與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組分別為 48%及 46%。

安全性分析結果整理如表八。整體而言，NALIRIFOX 組與合併 gemcitabine,

nab-paclitaxel 組相比，治療相關的 TEAE 發生率似乎較高，包括治療相關 $\geq 3$  級 TEAE、治療相關嚴重不良事件，以及治療相關 TEAE 導致治療終止或降低劑量；任何原因的 TEAE 也觀察到類似的趨勢，NALIRIFOX 在大多數類別不良事件的發生率略高一些。在 $\geq 3$  級 TEAE 方面，NALIRIFOX 相較於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 在腹瀉和噁心等腸胃道不良事件的發生率較高；但在嗜中性球減少症及貧血等血液不良事件的發生率則是合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組較高。

另外，根據亞裔次族群的研討會摘要[38]，在 NALIRIFOX 組中，亞裔次族群的 $\geq 3$  級血液不良事件較 ITT 族群高 (40% vs. 33%)，而腹瀉不良事件則較 ITT 族群低 (5% vs. 20%)。惟須注意亞裔次族群分析結果僅於研討會摘要報告，未有經同儕審查發表之文獻可供參考，解讀時仍須留意。

表八、安全性分析結果[19]

不良事件及相關資訊	NALIRIFOX N=370	合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> N=379
治療持續時間中位數, 週	24.3	17.6
治療療程中位數, 療程	5.0	4.0
任何原因導致劑量降低, n (%)	220 (60%)	204 (54%)
任何原因 TEAE, n (%)	369 (>99%)	376 (>99%)
$\geq 3$ 級 TEAE, n (%)	322 (87%)	326 (86%)
任何嚴重 TEAE, n (%)	201 (54%)	195 (52%)
TEAE 導致治療終止, n (%)	118 (32%)	112 (30%)
TEAE 導致降低劑量, n (%)	208 (56%)	190 (50%)
TEAE 導致死亡, n (%)	22 (6%)	23 (6%)
治療相關的不良反應事件		
任何治療相關 TEAE, n (%)	352 (95%)	352 (93%)
治療相關 $\geq 3$ 級 TEAE, n (%)	262 (71%)	258 (68%)
任何治療相關嚴重 TEAE, n (%)	98 (27%)	72 (19%)
任何治療相關 TEAE 導致治療終止, n (%)	94 (25%)	88 (23%)
任何治療相關 TEAE 導致降低劑量, n (%)	198 (54%)	184 (49%)
任何治療相關 TEAE 導致死亡, n (%)	6 (2%)	8 (2%)
任一治療組中 $\geq 5\%$ 病人發生的 3 至 4 級 TEAE		
腹瀉, n (%)	75 (20%)	17 (5%)
噁心, n (%)	44 (12%)	10 (3%)
嘔吐, n (%)	26 (7%)	8 (2%)
食慾下降, n (%)	32 (9%)	10 (3%)
低血鉀, n (%)	56 (15%)	15 (4%)

不良事件及相關資訊	NALIRIFOX N=370	合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> N=379
疲勞, n (%)	23 (6%)	20 (5%)
乏力, n (%)	33 (9%)	19 (5%)
嗜中性白血球減少症, n (%)	52 (14%)	93 (25%)
貧血, n (%)	39 (11%)	66 (17%)
週邊神經病變, n (%)	12 (3%)	22 (6%)
$\gamma$ -glutamyltransferase 增加, n (%)	23 (6%)	21 (6%)

縮寫全稱：TEAE=治療中出現不良事件(treatment-emergent adverse event)

#### (e) 病人通報結果 (PRO) [32, 35]

NAPOLI-3 試驗針對病人生活品質評估採用歐洲癌症治療與研究組織 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 所發展的 30 項目癌症生活品質核心問卷<sup>oo</sup> (Quality of Life Questionnaire Core 30, QLQ-C30)，並在基期、每 28 天週期的第 1 天以及治療結束時評估。

根據 EMA 審查報告，EORTC QLQ-C30 的基期遵從率 (compliance rate)，於 NALIRIFOX 組為 77.3%，第 4 至 52 週期間為 60.5%至 75.1%；合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組的基期遵從率為 73.1%，第 4 至 52 週期間的遵從率為 57.1%至 79.2%。EORTC QLQ-C30 整體健康狀態結果顯示，NALIRIFOX 組有 75 位受試者 (19.6%) 病情惡化<sup>pp</sup>；合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組有 67 位受試者 (17.3%) 病情惡化。NALIRIFOX 組的惡化時間中位數為 15.7 個月；合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組為 12.2 個月，HR 為 0.74 (95% CI 0.53 至 1.04)。考慮到開放式作業設計和 PRO 資料的高度缺失，使其評估的治療效果無法可靠的評估，僅能作為支持性證據。

#### B. 系統性文獻回顧及統合分析：NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis (Nichetti et al; 2024 年) [28]

##### I. 研究設計

此項統合分析研究以圖形重建演算法 (graphic reconstructive algorithm)，從

<sup>oo</sup> QLQ-C30 問卷包含五種功能面向：生理功能 (physical function)、角色功能 (role function)、情緒功能、社會功能、認知功能；疲勞、噁心嘔吐、整體生活品質三項症狀構面；以及評估其他症狀之單一症狀、單一題目構面。解釋時會將各構面轉換為 0 至 100 分，最小顯著變化為 5 至 10 分，整體健康狀態及功能與生活品質是分數愈高愈好，症狀與單項症狀題目則是愈高分症狀愈嚴重。

<sup>pp</sup> 定義為首次出現 QLQ-C30 評分下降 10 分，且沒有因停藥而改善。

原始第Ⅲ期試驗的 Kaplan-Meier 圖提取 OS 及 PFS 的合併個別病人數據 (pooled individual patient data)，旨在比較 NALIRIFOX、FOLFIRINOX 和合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 做為轉移性胰臟癌第一線的相對療效以及安全性。本研究作者未說明研究出資者。

## II. 研究結果

此文獻納入 7 項第Ⅲ期隨機對照試驗，共 2,581 位病人納入分析。其中，與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel<sup>99</sup>相比，NALIFIROX 和 FOLFIRINOX 在 OS 和 PFS 方面表現較優，然而，NALIFIROX 和 FOLFIRINOX 之間沒有統計上明顯差異，主要療效指標結果整理如表九。該文獻進一步使用單步驟、frequentist 方法的網絡統合分析 (frequentist-based network meta-analysis) 確認治療方案之間的相對療效排序，其分析結果與主要分析結果一致。

安全性方面，NALIRIFOX 與其他兩種治療方案相比，有較低 $\geq 3$  級的血液事件發生率；但 NALIRIFOX 相較於 gemcitabine, nab-paclitaxel，則有較高嚴重腹瀉的發生率。

此研究的研究限制如：治療方案的研究數量有限，且樣本數不平衡、NAPOLI-3 試驗追蹤時間與其他試驗相比較短、未提及第一線治療惡化後之後續治療相關議題，以及研究間異質性，皆有可能造成分析結果的不確定性。本報告認為，此研究可提供 NALIRIFOX 在轉移性胰臟癌第一線使用之臨床地位的部分參考。

表九、Nichetti et al 主要療效指標結果[28]

治療方案	人數	OS 中位數(95% CI)	HR (95% CI)	p 值
NALIFIROX	383	11.1 月 (10.1 to 12.3)	參考組	-
FOLFIRINOX	433	11.7 月 (10.4 to 13.0)	1.06 (0.81 to 1.39)	0.65
合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>	1,765	10.4 月 (9.8 to 10.8)	1.18 (1.00 to 1.39) vs FOLFIRINOX : 1.11 (0.88 to 1.39)	0.05 0.37
治療方案	人數	PFS 中位數(95% CI)	HR (95% CI)	p 值
NALIFIROX	383	7.4 月(6.1 to 7.7)	參考組	-
FOLFIRINOX	433	7.3 月(6.5 to 7.9)	1.21 (0.86 to 1.70)	0.28
合併	1,765	5.7 月(5.6 to 6.1)	<b>1.45 (1.22 to 1.73)</b>	<0.01

<sup>99</sup> 作者於討論處提及，比較使用合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 作為標準治療的第Ⅲ期試驗，觀察到隨時間的推移合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 療效明顯改善，導致近期的試驗結果類似於使用 NALIRIFOX 和 FOLFIRINOX 觀察到的結果。作者認為可能是由於多年來臨床醫師處置合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 的能力不斷提高，進而控制其毒性作用並維持劑量密度和強度。



治療方案	人數	OS 中位數(95% CI)	HR (95% CI)	p 值
<u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u>			vs FOLFIRINOX : 1.20 (0.88 to 1.64)	0.25

### (五) 建議者提供之資料

建議者建議給付本案藥品用於「與 oxaliplatin、5-FU 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療」，並提供全民健康保險給付申請公文一份以及附件 11 項，其中與相對臨床療效及安全性較為相關的資料為一項 NAPOLI-3 試驗期刊文獻[19]及一項病患生活品質改善之研討會摘要[35]。前述資料中，與本案相關之文獻的相關重點皆已於前述，故此處不再贅述。

針對此次建議擴增給付範圍的相對療效實證資料，建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，或對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明。因此，本報告並無法清楚瞭解被納入之文獻，是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持其相關論述。

## 五、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本次建議者建議將本案藥品擴增給付範圍於「與 oxaliplatin、5-FU 和 leucovorin 併用，作為轉移性胰腺癌成人病人的第一線治療」，同許可適應症。參考 NCCN、ESMO、日本胰臟學會及高雄榮總治療指引建議，於體能狀態良好者之第一線治療主要建議為本案藥品組合 NALIRIFOX、FOLFIRINOX、合併 gemcitabine, nab-paclitaxel；於體能狀態較差或高齡病人則建議使用合併 gemcitabine, nab-paclitaxel、gemcitabine 單一化療，在日本及我國尚有 TS-1 相關治療組合。前述藥品成分僅本案藥品未獲健保給付做為轉移性胰腺癌之第一線治療。

本報告經諮詢臨床專家，目前我國臨床最常使用組合為合併 gemcitabine, nab-paclitaxel，且與本案藥品組合具直接比較試驗；而 FOLFIRINOX 的活性成分組成及毒性特徵與本案藥品組合相似。前述 2 項藥品組合皆與本案藥品組合具間接比較研究。綜合上述考量，本報告認為本案藥品合適的療效參考品為合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 及 FOLFIRINOX。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 7 月 26 日為止，於加拿大 CDA-AMC 及英國 NICE 網站查無本案相關之醫療科技評估報告可供參考；澳洲 PBAC 認為 NALIRIFOX 主要參考品是 FOLFIRINOX，但澳洲廠商提交的資料並未證明 NALIRIFOX 相對於 FOLFIRINOX 的優越性，故不建議給付。

## (三) 相對臨床療效與安全性

### 1. 直接比較試驗-NAPOLI-3 試驗

NAPOLI-3 試驗的主要療效指標 OS 方面，NALIRIFOX 組相較於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組具有統計顯著改善。次要療效指標中，於 PFS 方面，NALIRIFOX 組統計上顯著優於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組；ORR 呈現 NALIRIFOX 較佳但未達統計顯著差異（詳見表六）。OS 及 PFS 結果於事先定義的次族群分析結果與主要分析結果一致；針對亞裔次族群，於 OS 及 PFS 方面亦呈現 NALIRIFOX 組優於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組，惟須注意亞裔次族群分析結果僅於研討會摘要報告，解讀時仍須留意。

安全性方面，雖然兩組不良事件的整體發生率相似（詳見表八），但 NALIRIFOX 組在治療相關嚴重之 TEAE、導致治療終止的 TEAE 和治療相關 TEAE 的發生率與合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 相比皆較高。在 ≥3 級 TEAE 方面，NALIRIFOX 相較於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 在腹瀉和噁心等腸胃道不良事件的發生率較高；但在嗜中性球減少症及貧血等血液不良事件的發生率則是合併 gemcitabine, nab-paclitaxel 組較高。

### 2. 間接比較結果

Nichetti et al 於 2024 年的統合分析研究結果顯示，NALIFIROX 和 FOLFIRINOX 在 OS 和 PFS 方面優於 gemcitabine, nab-paclitaxel；然而，NALIFIROX 和 FOLFIRINOX 之間沒有明顯差異。安全性方面，NALIRIFOX 與其他兩種治療方案相比有較低的血液事件發生率，但嚴重腹瀉的發生率較高。然而，此研究具有諸多研究限制，因此仍應謹慎解讀。

## (四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題資訊不足，

於此呈現澳洲 PBAC 評估報告中蒐集的病友相關意見。

澳洲 PBAC 蒐集到病友團體意見(Pankind、Pancare、Rare Cancers Australia)，包括澳洲的病人經驗，強調轉移性胰腺癌存活率低且治療選擇有限，迫切需要新的有效治療，若本案藥品未獲 PBS 給付，很可能因為成本的原因影響病人用藥可近性。然而，一位醫事人員指出，使用本案藥品作為 NALIRIFOX 的組成之一似乎並未較 FOLFIRINOX 具有效性優勢，但與 FOLFIRINOX 相比具有相似的毒性特徵且將增加額外的費用；此外，一位曾接受本案藥品治療的病人指出，與本案藥品相關的副作用導致其決定停止治療。

## 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 PubMed 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)	至 2024 年 7 月 23 日止，查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2024 年 7 月 23 日止，查無相關醫療科技評估報告。
其他醫療科技評估 組織	至 2024 年 7 月 23 日止，查無 SMC (蘇格蘭) 醫療科技 評估報告。
電子資料庫	PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。
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 2024 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。	

#### 1. CDA-AMC (加拿大)

至 2024 年 7 月 23 日止，並未於 CDA-AMC 網頁查詢到符合本次目標族群的相關評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲) [27]

澳洲藥物福利諮詢委員會(Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC)於 2024 年 3 月公告一份醫療科技評估報告，不建議 NALIRIFOX (irinotecan liposome 與 oxaliplatin、fluorouracil 和 leucovorin 併用) 用於轉移性胰腺癌的第一線治療。

委員會不建議的理由主要為臨床比較的證據不足，PBAC 不接受建議者提出的 NALIRIFOX 大部分會取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 的臨床定位，主因是其安全性並未低於 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel，並認為比較品應設定為 FOLFIRINOX。雖然目前的證據表明 NALIRIFOX 相對於 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 具有較優的效果，但是可能在臨床上意義不大，且在安全性的結果，未能證明其不劣性 (non-inferior)。另外，藉由不同分析方法的證據得出的結果不支持 NALIRIFOX 相較 FOLFIRINOX 在臨床上有較優的效果，亦無證據能充分證明 NALIRIFOX 相較 FOLFIRINOX 在安全性具有優勢。

廠商提交一份成本效用和成本效果分析，介入策略為 NALIRIFOX，比較策略為 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel，並另外提供 FOLFIRINOX 作為替代的情境分析結果。研究採用分段存活模型 (partitioned survival models)，分析期間設定為 5 年，折現率設為每年 5%。療效的參數來自於 NAPOLI-3 試驗，效用的參數來源為 NAPOLI-3 試驗與過去文獻，並以 SIEGE 試驗和 Romanus 發表的文獻結果進行敏感度分析，成本的參數則來自於 PBS。

委員會就廠商提交經濟模型提出的討論主要為比較品的設定，PBAC 認為 FOLFIRINOX 是更合適的比較品，雖然建議者提出一個基於 FOLFIRINOX 的情境分析結果，但是 PBAC 認為建議者假設的 NALIRIFOX 優於 FOLFIRINOX 未有臨床證據的支持。

PBAC 最終建議若要重新提交申請，應設定 FOLFIRINOX 作為比較品。若證據無法證明 NALIRIFOX 在療效或安全性方面優於 FOLFIRINOX，則經濟評估應採用最低成本分析方法 (cost-minimization analysis, CMA)。

### 3. NICE (英國)

至 2024 年 7 月 23 日止，僅查詢到 NICE 針對符合本次目標族群的暫停評估中[31]，目前尚未發表相關的評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2024 年 7 月 23 日止，並未於 SMC 網頁查詢到符合本次目標族群的相關評估報告。

## 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：

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：

<b>Population</b>	metastatic pancreatic cancer
<b>Intervention</b>	Onivyde (liposomal irinotecan)
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study, economic evaluation

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2024 年 7 月 10 日止，以“metastatic pancreatic cancer”、“Onivyde”、“liposomal irinotecan”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed 資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查無與本案相關之經濟研究。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他與本案相關之成本效益研究資料。

## 七、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記報告[40]，當年度初次診斷為「胰惡性腫瘤」者共計 3,190 人，粗發生率為每 10 萬人口 12.56~14.75 人，死亡率的排名於男性為第 7 位、女性為第 5 位。「胰惡性腫瘤」中經細胞或病理證實組織型態為「腺癌」佔比最多，共計 2,282 人，分別占男性個案之 72.48%，女性個案之 70.45%。首次療程治療方式以接受化療為最多（60.31%），其次為緩和治療（44.51%）、手術治療（25.92%）。根據國內研究[41]，胰臟癌病人初次診斷為第 IV 期的比例為 55.3%。

### (二) 財務影響

#### 建議者財務影響推估

建議者提供的財務影響評估，係設定 Onivyde（含 liposomal irinotecan 成分藥品，以下簡稱本品）合併 oxaliplatin、5-fluorouracil 及 leucovorin 之化療組合（以下簡稱 NALIRIFOX）擴增健保給付用於「轉移性胰腺癌成年病人之第一線治療」，建議者考量目前健保給付本品可用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌，故財務影響同時考量本品之第一線與第二線的治療。

由於建議者檢附之報告內容與試算表有部分落差，以下主要呈現試算表之結果。建議者推估本品擴增給付後，未來五年（2025 年至 2029 年）本品第一線使用人數約為第一年 121 人至第五年 152 人，本品第一線治療藥費約為第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元，NALIRIFOX 之年度藥費為第一年 0.89 億元至第五年 1.11 億元，藥費財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 0.27 億元，考量其他相關醫療費用後，估計本品之整體財務影響約為第一年 0.22 億元至第五年 0.29 億元。

#### 1. 臨床地位設定

建議者認為目前健保已給付 gemcitabine 之單一藥物治療、gemcitabine-based 之化療組合（包含 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel，和 gemcitabine 併用 TS-1）、TS-1 之單一藥物治療、FOLFIRINOX 之化療組合（合併使用 irinotecan、oxaliplatin、fluorouracil 及 leucovorin）等藥品用於轉移性胰腺癌病人的第一線治療，建議者在計算時設定本品用於第一線治療之臨床地位為取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel。

## 2. 目標族群人數推估

建議者根據 2017 年至 2021 年癌症登記年報[40]新診斷為胰臟癌之人數，以複合成長率 6%外推，再以 2021 年癌症年報之腺癌細胞或病理證實比例(70.4%)估算胰腺癌人數；接續，根據 Yang 等人發表的國內研究，假設新診斷患者中屬於轉移性之比例約為 55%[41]；其餘 45%患者，建議者根據專家意見假設 78.3%會於隔兩年度發生轉移，最後再以 2021 年癌症年報之接受化療比例 60.3%，推估未來五年接受一線治療之轉移性胰腺癌人數約為第一年 1,463 人至第五年 1,828 人。

另外，建議者同時評估第二線治療情形，故根據 NAPOLI 3 試驗使用 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 的對照組結果假設會接受二線治療的比例為 54%，推估未來接受第二線治療的人數約為第一年 790 人至第五年 987 人。

## 3. 本品使用人數推估

建議者根據國內市場調查結果假設本品市占率第一年至第五年均為 8.3%，推估未來五年本品使用人數為第一年 121 人至第五年 152 人。

## 4. 新情境藥費

建議者考量目前健保給付本品可用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌，故在基礎分析的財務影響同時包含轉移性胰腺癌的第一線和第二線，推估新情境藥費合計約為第一年 8.09 億元至第五年 10.12 億元，細部內容如下。

### (1) 第一線治療

建議者設定目前健保給付用於轉移性胰腺癌之第一線治療選擇包含 gemcitabine 單一治療、gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel、gemcitabine 併用 TS-1、TS-1 單一治療、FOLFIRINOX 共五種，並認為本品擴增給付於第一線後，會取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 組合的市場。

藥費計算部分，建議者依各治療選擇之仿單建議用法用量，並根據國民營養健康狀況變遷調查成果報告公告之我國男女平均身高體重計算體表面積約 1.7 平方公尺，再依健保 2024 年 4 月 1 日前公告之健保支付價格，以及各治療選擇臨床試驗或統合分析之無惡化存活時間 (progression-free survival, PFS) 中位數計算療程數[10, 13, 14, 19, 42, 43]。在本品第一線治療，建議者以每人使用 7.4 個月，推估本品每人藥費約為 67.5 萬元，NALIRIFOX 之每人藥費為 73.2 萬元。

建議者根據所假設之各藥品市佔率進行計算，推估本品第一線治療之年度藥



費為第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元，NALIRIFOX 之年度藥費為第一年 0.89 億元至第五年 1.11 億元，其他治療組合年度藥費合計為第一年 4.37 億元至第五年 5.45 億元。

## (2) 第二線治療

建議者設定目前健保給付用於轉移性胰腺癌之第二線治療選擇包含 gemcitabine 單一治療與本品之化療組合（合併使用本品、fluorouracil 及 leucovorin）。在本品第二線治療，建議者以每人使用 3.1 個月，推估本品每人藥費為 40.1 萬元，本品併用 fluorouracil 及 leucovorin 之每人藥費為 41 萬元。

建議者根據所假設之各藥品市佔率進行計算，推估本品第二線治療之年度藥費為第一年 2.75 億元至第五年 3.43 億元，本品第二線治療組合之年度藥費為第一年 2.81 億元至第五年 3.51 億元，gemcitabine 單一治療之年度藥費為第一年 0.03 億元至第五年 0.04 億元。

建議者設定之藥品組合及市占率	PFS 中位數(月)	每人藥費	原情境市占率	新情境市占率
<b>第一線治療</b>				
NALIRIFOX (本品併用 oxaliplatin、fluorouracil 和 leucovorin)	7.4	73.2 萬	0%	8.3%
gemcitabine 單一藥物治療	4.1	4.8 萬	3.3%	3.3%
gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel	5.5	35.3 萬	90%	81.7%
gemcitabine 併用 TS-1	5.7	15.1 萬	1.7%	1.7%
TS-1 單一藥物治療	3.8	6.4 萬	1.7%	1.7%
FOLFIRINOX(irinotecan 併用 oxaliplatin、fluorouracil 和 leucovorin)	6.4	13.1 萬	3.3%	3.3%
<b>第二線治療</b>				
gemcitabine 單一藥物治療	2.9	3.1 萬	5%	13.3%
本品併用 fluorouracil 及 leucovorin	3.1	41 萬	95%	86.7%

## 5. 原情境藥費

如新情境藥費段落所述，建議者依各治療選擇之仿單建議用法用量、體表面積、健保支付價格、療程數及所假設之市佔率進行計算，推估原情境中第一線及第二線治療藥費合計約為第一年 7.88 億元至第五年 9.85 億元，其中本品第二線治療之年度藥費為第一年 3.01 億元至第五年 3.76 億元，本品併用 fluorouracil 及 leucovorin 之年度藥費為第一年 3.08 億元至第五年 3.85 億元。

## 6. 其他醫療費用

由於本品組合相較被取代藥品的治療時間較長，故建議者計算使用本品會增加的其他相關醫療費用，其根據各藥品組合施打的時間，對應的化療注射費（診療項目代碼：一小時以內為 37038B、一至四小時為 37039B、八小時以上為 37041B），以及每次化學腫瘤藥品處方之藥事服務費為每天 365 元（診療項目代碼為 05221A）進行計算，再根據療程數、健保醫療服務給付項目及支付標準公告之支付價，推估其他相關醫療費用約為第一年增加 143 萬元至第五年增加 182 萬元。

## 7. 財務影響

綜上，建議者將新情境藥費扣除原情境藥費，推估本品擴增給付於第一線治療後，對健保的藥費財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 0.27 億元。若考量其他相關醫療費用後，整體財務影響約為第一年 0.22 億元至第五年 0.29 億元。

## 8. 情境分析

建議者在情境分析僅考慮轉移性胰腺癌之第一線治療進行財務影響的計算（詳見表十）。

表十、建議者之整體財務影響與情境分析結果

推估項目	未來五年推估值（2025 至 2029 年）	
	基礎分析(包含第一、二線)	僅考量本品第一線治療
本品第一線人數	121 人至 152 人	121 人至 152 人
本品第一線藥費	0.82 億元至 1.03 億元	0.82 億元至 1.03 億元
藥費財務影響	0.21 億元至 0.27 億元	0.46 億元至 0.58 億元
整體財務影響	0.22 億元至 0.29 億元	0.48 億元至 0.60 億元

## 9. 敏感度分析

建議者考量轉移性胰腺癌比例、原情境與新情境之市占率具不確定性，故進行敏感度分析。建議者將轉移性胰腺癌比例調整為以癌登年報之腺癌個案數進行計算（自 70.4%調整為 71.54%）；市佔率部分，原情境各治療組合之市占率根據建議者假設，新情境則設定本品會取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 組合（6.2%）和 FOLFIRINOX 之化療組合（2.1%）的市場。建議者對上述兩參數進行敏感度分析之結果詳見表十一。

表十一、建議者之整體財務影響與敏感度分析結果

推估項目	未來五年推估值 (2025 至 2029 年)		
	基礎分析	調整轉移性胰腺癌比例	調整原情境與新情境之市占率
本品第一線人數	第一年 121 人至第五年 152 人	第一年 124 人至第五年 154 人	第一年 121 人至第五年 152 人
本品第一線藥費	第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元	第一年 0.84 億元至第五年 1.04 億元	第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元
整體財務影響	第一年 0.22 億元至第五年 0.29 億元	第一年 0.30 億元至第五年 0.36 億元	第一年 0.35 億元至第五年 0.45 億元

由於廠商未檢附敏感度分析的試算表，故在敏感度分析本報告以廠商檢附的紙本報告結果為主。

### 查驗中心評論與校正

#### 1. 臨床地位設定

本報告經檢視現行健保給付規定，認為轉移性胰腺癌病人的第一線治療包含 gemcitabine 之單一藥物治療、gemcitabine-based 之化療組合、TS-1 之單一藥物治療、FOLFIRINOX 之化療組合。而針對建議者設定本品僅會取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel，本報告經諮詢臨床專家，專家表示本品若擴增給付於第一線治療，更可能會取代成分相似的 FOLFIRINOX，故本報告認為本品將主要取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel，以及 FOLFIRINOX。

#### 2. 目標族群人數推估

本報告經檢視癌症登記年報數據，認為建議者引用之新診斷胰腺癌人數為合理；針對建議者依據國內文獻設定之轉移性比例，本報告另分析 2023 年癌症登記檔以進行驗證，分析結果與建議者設定相近（以臨床分期和病理分期定義為第四期的平均比例為 56%）；而針對新診斷為非轉移性患者，本報告經諮詢臨床專家，專家表示須考量患者是否為局部晚期，若為局部晚期者約有八成會於兩年後發生轉移，本報告考量目前建議者的設定屬保守估計，故認為可接受。另外，本報告經分析健保資料庫中胰臟癌第一線治療人數，認為建議者之目標族群人數推估結果尚在可接受範圍內，故本報告同樣推估未來五年目標族群人數為第一年 1,462 人至第五年 1,827 人。

針對建議者假設之第二線治療比例，本報告考量 NAPOLI3 試驗介入組與對照組接受後線治療的比例不同，故根據兩組接受後線治療的比例之平均值 52.5% 進行調整，推估未來五年接受第二線治療的人數為第一年 767 人至第五年 959 人。

#### 3. 本品使用人數推估

建議者根據國內市調結果假設本品市佔率第一年至第五年均為 8.3%，本報告經分析健保資料庫中與本品第一線治療組合成分相近之 FOLFIRINOX，其於胰臟癌第一線治療的比例低於 10%，故認為建議者之假設尚可接受，因此本報告暫且沿用建議者假設，推估未來五年本品使用人數為第一年 121 人至第五年 152 人，並另於敏感度分析中調整本品市佔率。

#### 4. 新情境藥費

本報告的財務影響同時包含轉移性胰腺癌的第一線和第二線，推估新情境藥費合計約為第一年 6.73 億元至第五年 8.41 億元，細部內容如下。

##### (1) 第一線治療

建議者認為本品納入健保給付後，主要會取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 組合的市場，如臨床地位段落所述，本報告根據臨床專家意見，將被取代藥品調整為 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 與 FOLFIRINOX，並假設各有 50% 之取代；而各藥品之市占率，本報告另以健保資料庫中新診斷胰臟癌病人的第一線治療組合比例進行調整（詳見表十二）。

於藥費計算部分，針對各治療選擇之用法用量、體表面積及市占率，本報告經檢視後認為建議者之設定為合理，惟本報告依照建議者提供之 PFS 中位數估算療程數，發現部分治療選擇之所需總量有計算錯誤（如 TS-1 單一藥物治療應使用 84 天），故略有進行調整，另外本報告以健保最新公告之各藥品支付價進行計算。

本報告調整後，推估本品第一線治療之年度藥費為第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元，NALIRIFOX 之年度藥費為第一年 0.87 億元至第五年 1.10 億元，其他治療組年度藥費合計為第一年 2.96 億元至第五年 3.70 億元。

##### (2) 第二線治療

有關建議者設定本品擴增給付於一線後本品二線市占率會下降，本報告經諮詢臨床專家後，認為本品二線使用情形會受病人是否一線使用本品所影響，但建議者申請本品免除事前審查，故本報告認為本品二線市占率是否會下降有不確定性，故基礎分析暫依建議者假設，另於敏感度分析調整本品之二線市占率。

本報告推估本品二線治療之年度藥費為第一年 2.81 億元至第五年 3.51 億元，本品併用 fluorouracil 及 leucovorin 之年度藥費為第一年 2.85 億元至第五年 3.57 億元，gemcitabine 單一治療之年度藥費為第一年 0.04 億元至第五年 0.05 億元。

表十二、各藥品組合之 PFS 中位數、每人藥費與市占率

本報告設定之藥品組合及市占率	PFS 中 位數(月)	每人藥 費	原情境 市佔率	新情境 市佔率
<b>第一線治療選擇</b>				
NALIRIFOX (本品併用 oxaliplatin、 fluorouracil 和 leucovorin)	7.4	72.1 萬	0%	8.3%
gemcitabine 單一藥物治療	4.1	6.5 萬	15.1%	15.1%
gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel	5.5	37.9 萬	43.7%	39.6%
gemcitabine 併用 TS-1	5.7	17.2 萬	14.4%	14.4%
TS-1 單一藥物治療	3.8	7.1 萬	19.0%	19.0%
FOLFIRINOX (irinotecan 併用 oxaliplatin、fluorouracil 和 leucovorin)	6.4	12.4 萬	7.7%	3.6%
<b>第二線治療選擇</b>				
gemcitabine 單一藥物治療	2.9	4.3 萬	5%	13.3%
本品併用 fluorouracil 及 leucovorin	3.1	42.9 萬	95%	86.7%

#### 5. 原情境藥費

如新情境藥費段落所述，本報告根據健保資料庫分析結果調整各藥品市占率，並以最新健保公告各藥品之支付價與調整的療程數進行更新。推估原情境藥費約為第一年 6.41 億元至第五年 8.0 億元，其中本品第二線治療之年度藥費為第一年 3.08 億元至第五年 3.85 億元，本品併用 fluorouracil 及 leucovorin 之年度藥費為第一年 3.13 億元至第五年 3.91 億元。

#### 6. 其他醫療費用

本報告經檢視健保醫療服務給付項目及支付標準公告之支付價，認為建議者估算大致合理，本報告主要針對如新情境藥費段落所述之療程數進行更新，推估其他相關醫療費用約為第一年增加 94 萬元至第五年增加 124 萬元。

#### 7. 財務影響

綜上所述，本報告以新情境藥費扣除原情境藥費後，推估本品擴增給付後，對健保的藥費財務影響約為第一年 0.32 億元至第五年 0.41 億元。若考量其他相關醫療費用後，估整體財務影響約為第一年 0.33 億元至第五年 0.42 億元。

#### 8. 敏感度分析

本報告考量本品於第一線、二線之市占率，以及被取代品之取代率設定較有不確定性，因此針對上述參數進行敏感度分析，考量的原因與結果分述如下，並

將結果整理如表十三：

- (1) 本品於第一線與第二線之市占率：本報告考量建議者提出本品免除事前審查，以致本品市佔率具不確定性，故本報告將本品第一線市佔率調高 5%，設定為 13.3%，並假設本品於第二線之市占率維持原情境之 95%。
- (2) 被取代藥品之取代率：考量本品之取代比例具不確定性，故本報告參考專家建議，假設本品完全取代成分相近之 FOLFIRINOX（原情境市占率 7.7%，新情境市占率 0%）、部分取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel 組合（原情境市占率 43.7%，新情境市占率 43.1%），據此進行敏感度分析。

表十三、本報告推估之敏感度分析結果

推估項目	未來五年推估值（2025 至 2029 年）		
	基礎分析	調整本品於第一線與第二線之市占率	調整被取代藥品之取代率
本品第一線人數	第一年 121 人至第五年 152 人	第一年 194 人至第五年 243 人	第一年 121 人至第五年 152 人
本品第一線藥費	第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元	第一年 1.31 億元至第五年 1.64 億元	第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元
藥費財務影響	第一年 0.32 億元至第五年 0.41 億元	第一年 0.91 億元至第五年 1.14 億元	第一年 0.46 億元至第五年 0.57 億元
整體財務影響	第一年 0.33 億元至第五年 0.42 億元	第一年 0.93 億元至第五年 1.17 億元	第一年 0.46 億元至第五年 0.58 億元

## 八、經濟評估結論

### (一) 主要醫療科技評估組織報告

1. PBAC 於 2024 年 3 月公告醫療科技評估報告，廠商提交一份成本效用和成本效果分析，設定介入策略為 NALIRIFOX，比較策略為 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel，並另外提供 FOLFIRINOX 作為替代的情境分析結果。委員會就廠商提交經濟模型提出的討論主要為比較品的設定，PBAC 認為 FOLFIRINOX 是更合適的比較品，雖然建議者提出一個基於 FOLFIRINOX 的情境分析結果，但是 PBAC 認為建議者假設的 NALIRIFOX 優於 FOLFIRINOX 未有臨床證據的支持，故 PBAC 不建議 NALIRIFOX 用於轉移性胰腺癌的第一線治療。
2. 截至 2024 年 7 月 23 日止，於加拿大 CDA-AMC 及英國 NICE 查無相關報告。

### (二) 財務影響

1. 建議者預估本品擴增給付於轉移性胰腺癌第一線治療後，臨床地位為取代 gemcitabine 併用 albumin-based paclitaxel，其以癌症登記年報之胰臟癌人數、胰腺癌比例為基礎，接續參考國內研究與專家意見計算轉移性胰腺癌人數，並根據 2021 年癌登年報之接受化療比例推估未來目標族群人數，再以本品市占率 (8.3%) 推估本品使用人數，並根據 NAPOLI3 試驗之本品 PFS 中位數 7.4 個月，據此推估本品藥費。
2. 針對建議者提出的財務影響分析，本報告認為其架構尚屬合理，但對於取代品之設定有疑慮，故根據專家建議進行調整，另在藥費部分以最新健保公告各藥品組合之支付價格進行更新。
3. 建議者與本報告之未來五年推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估 (2025 年至 2029 年)	本報告推估 (2025 年至 2029 年)
本品第一線用藥人數	第一年 121 人至第五年 152 人	第一年 121 人至第五年 152 人
本品第一線藥費	第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元	第一年 0.82 億元至第五年 1.03 億元
藥費財務影響	第一年 0.21 億元至第五年 0.27 億元	第一年 0.32 億元至第五年 0.41 億元
整體財務影響	第一年 0.22 億元至第五年 0.29 億元	第一年 0.33 億元至第五年 0.42 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 2024 年 10 月及 2025 年 3 月藥品專家諮詢會議討論，建議納入健保給付並提出初核價格。因此，本報告依據本品初核價格以及被取代品最新健保支付價更新財務影響推估，預估未來五年本品一線使用人數為第一年 121 人至第五年 152 人，本品一線治療之年度藥費約為第一年 0.57 億元至第五年 0.71 億元，本品一線組合 NALIRIFOX 之年度藥費為第一年 0.62 億元至第五年 0.77 億元，考量一線治療被取代藥費及二線治療藥費變化後，藥費財務影響約為第一年節省 0.61 億元至第五年節省 0.76 億元；若再考量其他相關醫療費用後，整體財務影響約為第一年節省 0.60 億元至第五年節省 0.74 億元。



## 參考資料

1. Castillo CF-d. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer. UpToDate.  
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer>. Published 2024. Accessed July 12, 2024.
2. Cancer stat facts: Pancreatic cancer (2014-2020). National Cancer Institute.  
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed July 22, 2024.
3. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2023; 34(11): 987-1002.
4. NCCN Guidelines for Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2024) National Cancer Comprehensive Network.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf).  
Published 2024. Accessed July 15, 2024.
5. ESMO-MCBS Scorecards: Irinotecan liposome (NAPOLI 3). European Society for Medical Oncology.  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-431-1>. Published 2024. Accessed July 15, 2024.
6. Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2022 from the Japan pancreas society: a synopsis. *International Journal of Clinical Oncology* 2023; 28(4): 493-511.
7. 高雄榮民總醫院胰臟癌癌症診療指引(2024年03月19日第一版). 高雄榮民總醫院胰臟癌醫療團隊.  
<https://www.fs.vghks.gov.tw/Download.ashx?u=LzAwMS9WZ2hrc1VwbG9hZEZpbGVzLzI5MC9ja2ZpbGUvYzE1ZWQ0YWUtODMyZi00NzczLTk1YWUtYmJhZTU4N2EwMTk1LnBkZg%3d%3d&n=MjAyNOW5tOesrOS4gOeJiOiDsOiHn%2beZjOiouueZguaMh%2bW8IS5wZGY%3d>. Published 2024. Accessed July 17, 2024.
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.  
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Published 2009. Accessed July 18, 2024.
9. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

- <https://www.cebm.ox.ac.uk/files/levels-of-evidence/cebm-levels-of-evidence-2-1.pdf>. Published 2011. Accessed July 18, 2024.
10. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(18): 1691-1703.
  11. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(25): 2395-2406.
  12. Burris 3rd H, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(6): 2403-2413.
  13. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(13): 1640-1648.
  14. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(19): 1817-1825.
  15. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(24): 3946-3952.
  16. Ouyang G, Liu Z, Huang S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in the treatment of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology* 2016; 14: 1-9.
  17. Chiang N-J, Tsai K, Chen J-S, et al. Multicenter, phase II trial of biweekly S-1, leucovorin (LV), oxaliplatin and gemcitabine (SLOG) in metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC): Final report of TCOG T1211 study. *Annals of Oncology* 2018; 29: viii251.
  18. Okada K-i, Kawai M, Hirono S, et al. Impact of treatment duration of neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a pilot trial. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2016; 78: 719-726.
  19. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10409): 1272-1281.
  20. 安能得微脂體注射劑[仿單電子檔]. 智擎生技製藥股份有限公司.  
<https://mcp.fda.gov.tw/exportpdf/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5>

- [%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC026655%E8%99%9F](#). Published 2024. Accessed July 9, 2024.
21. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Published 2024. Accessed July 17, 2024.
  22. 西藥許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed July 17, 2024.
  23. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Published 2024. Accessed July 17, 2024.
  24. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-113.06.26 更新. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61741-ef3fcae5171e405c9f1548463d6dc30c-1.pdf>. Published 2024. Accessed July 9, 2024.
  25. ONIVYDE (Irinotecan Liposome for Injection) suspension for injection, for intravenous use [package insert on the Internet]. Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00074870.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074870.PDF). Published 2023. Accessed July 26, 2024.
  26. Drug and Health Product Submissions Under Review (SUR): Supplemental submissions under review. Health Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-review-approval/submissions-under-review/supplemental-submissions-under-review.html>. Accessed July 26, 2024
  27. Public Summary Document - nanoliposomal irinotecan (Onivyde®) - March 2024 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/files/irinotecan-nanoliposomal-psd-march-2024.pdf>. Published 2024. Accessed July 23, 2024.
  28. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open* 2024; 7(1): e2350756.
  29. Ohba A, Ozaka M, Ogawa G, et al. 1616O Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1611, GENERATE): A multicentred, randomized, open-label, three-arm, phase II/III trial. *Annals of Oncology* 2023; 34: S894.

30. Summary of Product Characteristics- ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/ml concentrate for dispersion for infusion Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.  
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/dca7247679fc1f251164455e85f591f4dfda626e>. Published 2023. Accessed July 26, 2024.
31. Pegylated liposomal irinotecan in combination for untreated metastatic pancreatic cancer [ID6461]. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11580>. Published 2024. Accessed July 26, 2024.
32. Onivyde pegylated liposomal-H-C-004125-II-0034 : EPAR - Assessment report - Variation. European Medicines Agency.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/onivyde-pegylated-liposomal-h-c-004125-ii-0034-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/onivyde-pegylated-liposomal-h-c-004125-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Published 2024. Accessed July 18, 2024.
33. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NAPOLI-3: a randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan+ 5-fluorouracil/leucovorin+ oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel+ gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(4\_suppl): LBA661.
34. Goetze T, Melisi D, Macarulla T, et al. V54 NAPOLI-3: a randomized, open-label Phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *Oncology research and treatment* 2023; 46: 12-14.
35. Melisi D, Macarulla T, de la Fouchardiere C, et al. 1619P Health-related quality of life with nalirifox versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): EORTC QLQ-C30 results from the NAPOLI 3 trial. *Annals of Oncology* 2023; 34: S896-S897.
36. O'Reilly EM, Melisi D, Macarulla T, et al. Liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nabpaclitaxel + gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): 12- and 18-month survival rates from the phase 3 NAPOLI 3 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(16): 4006.
37. Wainberg Z, Melisi D, Macarulla T, et al. O-1 Liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal

- adenocarcinoma: Sensitivity analysis of survival from the NAPOLI 3 trial. *Annals of Oncology* 2023; 34: S180.
38. Lee W, Kim IH, Oh SC, et al. Effect of NALIRIFOX in Asian patients (pts) with treatment-naïve metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPAC): Results from the NAPOLI 3 trial. In; 2024:S136-S137.
  39. Macarulla Mercade T, Pazo Cid RA, Womack M, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine (Gem+NabP) in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): Subgroup analysis of patients aged 65 years or older in NAPOLI 3. In; 2024:S135-S136.
  40. 癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.  
[https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File\\_23506.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf). Published 2021.  
Accessed July 26, 2024.
  41. Yang SH, Kuo YH, Tien YW, et al. Inferior survival of advanced pancreatic cancer patients who received gemcitabine-based chemotherapy but did not participate in clinical trials. *Oncology* 2011; 81(3-4): 143-150.
  42. King G, Ittershagen S, He L, Shen Y, Li F, Villacorta R. Treatment Patterns in US Patients Receiving First-Line and Second-Line Therapy for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in the Real World. *Adv Ther* 2022; 39(12): 5433-5452.
  43. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* 2019; 108: 78-87.

## 附錄

### 附錄一、與本案相關的健保給付規定

9.4. Gemcitabine(如 Gemzar):(92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1、105/2/1)  
限用於

1. 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。
2. 晚期膀胱癌病患。(92/12/1)
3. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1)
4. 用於曾經使用含鉑類藥物(platinum-based)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。(96/5/1、99/10/1)
5. 無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。(105/2/1)

9.5.2. Albumin-based paclitaxel (如 Abraxane) : (108/11/1)

限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。

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. 與 fluoropyrimidine 類藥物(如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1)併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用)。(98/2/1、98/3/1、98/7/1、102/9/1、102/12/1、109/12/1)
3. 與 5-fluorouracil、leucovorin 及 irinotecan 併用(FOLFIRINOX)，作為轉移性胰臟癌之第一線治療。(110/5/1、110/6/1、110/7/1、111/11/1)
4. 與 nivolumab 120mg 規格量品項及 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 併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，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(113/4/1、113/6/1)

9.12. Irinotecan(90/10/1、107/8/1、110/5/1、110/7/1、110/8/1、112/2/1)

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. 與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 併用(FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療(限用 Irino、Irinotel、Campto、Irinotecan Injection Concentrate、Irican、Innocan、Irinotecan Injection)。(110/5/1、110/7/1、110/8/1、112/2/1)

9.12.2. Irinotecan 微脂體注射劑(如 Onivyde)：(107/8/1)

1. 與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌。
2. 需經事前審查核准後使用。

9.46. Tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑(如 TS-1)：(103/6/1、105/12/1、109/2/1、113/2/1)

1. 治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。
2. 胃癌(105/12/1)
  - (1)胃癌術後輔助性化療，用於罹患 TNMS tageII(排除 T1)、IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術的成年患者，限用 1 年。
  - (2)需經事前審查核准後使用。
3. 非小細胞肺癌(109/2/1)
  - (1)曾使用含鉑之化學藥物治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。
  - (2)不得與標靶治療、其他化療或免疫檢查點抑制劑併用。
4. 與 gemcitabine 合併使用作為晚期或復發之膽道癌第一線治療。(113/2/1)

## 附錄二、NCCN 治療指引 (2024 v.2) 針對轉移性胰腺癌的治療選擇建議[4]

(一) 轉移性胰腺癌之第一線治療：除非治療目的為安寧照護 (palliative care)，否則轉移性胰腺癌病人不適合接受放射治療。

	首選治療	其他推薦治療	特定情形有效
體能狀態 良好 (ECOG PS 0 至 1 分)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRINOX (category 1) 或 modified FOLFIRINOX*</li> <li>• NALIRIFOX<sup>‡</sup>(category 1) 本案藥品組合</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> (category 1)</li> </ul> <p>已知 <i>BRCA1/2</i> 或 <i>PALB2</i> 基因突變：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRINOX (category 1) 或 modified FOLFIRINOX*</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine (category 1)</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, erlotinib</u><sup>†</sup> (category 1)</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, capecitabine</u></li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel, cisplatin</u></li> <li>• 合併 <u>fluoropyrimidine 類化療, oxaliplatin</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u> (category 2B)</li> <li>➢ 合併 <u>5-FU, leucovorin, oxaliplatin</u> (OFF) (category 2B)</li> </ul> </li> <li>• 合併 <u>固定劑量輸注 gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX)</u> (category 2B)</li> </ul>	<p>若 <i>NTRK</i> 基因融合：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib</li> <li>• Larotrectinib</li> </ul> <p>若 <i>RET</i> 基因融合：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib</li> </ul> <p>若 MSI-H、dMMR 或 TMB-H：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul> <p>若 <i>BRAF</i> V600E 基因突變：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>dabrafenib, trametinib</u> (category 2B)</li> </ul>
體能狀態 中等 (ECOG PS 2 分)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u> (category 1)</li> <li>• Capecitabine</li> <li>• Gemcitabine</li> </ul> <p>若無法耐受 FOLFIRINOX，可考慮：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>5-FU, leucovorin, oxaliplatin</u> (FOLFOX)</li> <li>• 合併 <u>5-FU, leucovorin, irinotecan</u></li> <li>• 合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 無</li> </ul>	
體能狀態 不佳	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine (category 2B)</li> <li>• 連續靜脈輸注 5-FU (category 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 無</li> </ul>	<p>若 <i>NTRK</i> 基因融合：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib (category 2B)</li> </ul>



	首選治療	其他推薦治療	特定情形有效
(ECOG PS 3 分)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 每 28 天療程的第 1、8、15 天，以 30 分鐘靜脈輸注 1000 mg/m<sup>2</sup> (category 1)</li> <li>➢ 固定劑量輸注(10 mg/m<sup>2</sup>/min)可取代 30 分鐘標準靜脈輸注 (category 2B)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larotrectinib</li> </ul> 若 MSI-H、dMMR 或 TMB-H： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul> 若 BRAF V600E 基因突變： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>dabrafenib, trametinib</u> (category 2B)</li> </ul>

灰底字為我國未上市或健保未給付於本案相關適應症之藥品。Category 1 為根據高等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；category 2A 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識。除非另有說明，否則所有建議均為 category 2A。

\* 由於毒性高，FOLFIRINOX 治療組合中以 IV bolus 投予的 5-FU 常被省略。

† 儘管合併 gemcitabine, erlotinib 組合顯著提高存活率，但實際效益很小，只有少部分病人受益。

‡ 雖然有高等級實證支持 NALIRIFOX 優於合併 gemcitabine, nab-paclitaxel，但 NCCN 專家小組認為 NALIRIFOX 似乎未優於 FOLFIRINOX，且與 FOLFIRINOX 相比增加更多的費用。

縮寫全稱：dMMR=基因錯配修復功能缺陷(mismatch repair deficient); FOLFIRINOX=合併 leucovorin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin; MSI-H=高度微衛星不穩定 (microsatellite instability-high); NALIRIFOX=合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU; TMB-H=高腫瘤突變負荷量(tumor mutational burden-high)，定義為每 1 兆鹼基中有≥10 個突變

## (二) 局部晚期或轉移性胰腺癌經治療後復發之後線治療

	首選治療	其他推薦治療	特定情形有效
體能狀態良好 (ECOG PS 0 至 1)	若 <i>NTRK</i> 基因融合： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib</li> <li>• Larotrectinib</li> </ul>	若 <i>BRAF</i> V600E 基因突變： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>dabrafenib, trametinib</u> (category 2B)</li> </ul> 若 <i>RET</i> 基因融合：	若 <i>KRAS</i> G12C 基因突變： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adagrasib</li> <li>• Sotorasib</li> </ul>

	首選治療	其他推薦治療	特定情形有效
分)	<p>若未曾接受免疫療法，且 MSI-H、dMMR 或 TMB-H：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib</li> </ul> <p>若未曾接受免疫療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostarlimab (若 MSI-H 或 dMMR)</li> <li>• 合併 nivolumab, ipilimumab (若 TMB-H) (category 2B)</li> </ul> <p>若先前使用 gemcitabine-based 治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 5-FU, leucovorin, irinotecan liposome (category 1)</li> <li>• 合併 5-FU (IV bolus), leucovorin</li> <li>• Capecitabine</li> <li>• 合併 capecitabine, oxaliplatin</li> <li>• 連續靜脈輸注 5-FU</li> <li>• 合併 5-FU, leucovorin, irinotecan</li> <li>• FOLFIRINOX 或 modified FOLFIRINOX*</li> <li>• 合併 5-FU, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX)</li> <li>• 合併 5-FU, leucovorin, oxaliplatin (OFF)</li> </ul> <p>若先前使用 fluoropyrimidine-based 治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 5-FU, leucovorin, irinotecan liposome (若未曾接受 irinotecan)</li> </ul>	<p>若 HER2 陽性(IHC3+)：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fam-trastuzumab deruxtecan</li> </ul> <p>若符合以下情形，且先前未曾使用，可考慮 chemoradiation：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 局部晚期疾病，且原發部位是唯一的惡化部位</li> <li>• 疾病復發的病人合併全身性治療</li> </ul>

	首選治療	其他推薦治療	特定情形有效
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u></li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> (若已知 <i>BRCA1/2</i> 或 <i>PALB2</i> 基因突變)</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, erlotinib<sup>†</sup></u></li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel, cisplatin</u> (category 2B)</li> </ul>	
體能狀態 中等 (ECOG PS 2 分)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 無</li> </ul>	<p>若先前使用 fluoropyrimidine-based 治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>5-FU, leucovorin, irinotecan liposome</u> (若未曾接受 irinotecan)</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u></li> </ul> <p>若先前使用 gemcitabine-based 治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>5-FU, leucovorin, irinotecan liposome</u> (轉移性階段為 category 1)</li> </ul>	<p>若 <i>KRAS</i> G12C 基因突變：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Adagrasib</u></li> <li>• <u>Sotorasib</u></li> </ul> <p>若 <i>BRAF</i> V600E 基因突變：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>dabrafenib, trametinib</u></li> </ul> <p>若 <i>NTRK</i> 基因融合：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Entrectinib</u></li> <li>• <u>Larotrectinib</u></li> </ul> <p>若符合以下情形，且先前未曾使用，可考慮 chemoradiation：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 局部晚期疾病，且原發部位是唯一的惡化部位</li> <li>• 疾病復發的病人合併全身性治療</li> </ul>

	首選治療	其他推薦治療	特定情形有效
			若未曾接受免疫療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostarlimab (若 MSI-H 或 dMMR)</li> <li>• Pembrolizumab (若 MSI-H、dMMR 或 TMB-H)</li> <li>• 合併 nivolumab, ipilimumab (若 TMB-H) (category 2B)</li> </ul>
體能狀態不佳 (ECOG PS 3 分)	若 <i>NTRK</i> 基因融合： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib</li> <li>• Larotrectinib</li> </ul> 若未曾接受免疫療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab (若 MSI-H、dMMR 或 TMB-H)</li> <li>• Dostarlimab (若 MSI-H 或 dMMR) (category 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine (category 2B)</li> <li>• 連續靜脈輸注 5-FU (category 2B)</li> <li>• Gemcitabine               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 每 28 天療程的第 1、8、15 天，以 30 分鐘靜脈輸注 1000 mg/m<sup>2</sup> (category 1)</li> <li>➢ 固定劑量輸注(10 mg/m<sup>2</sup>/min)可取代 30 分鐘標準靜脈輸注 (category 2B)</li> </ul> </li> </ul>	若 <i>BRAF</i> V600E 基因突變：           合併 <u>dabrafenib, trametinib</u>  若 <i>KRAS</i> G12C 基因突變： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adagrasib (category 2B)</li> <li>• Sotorasib (category 2B)</li> </ul>

灰底字為我國未上市或健保未給付於相關適應症之藥品。Category 1 為根據高等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；category 2A 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識。除非另有說明，否則所有建議均為 category 2A。

\* 由於毒性高，FOLFIRINOX 治療組合中以靜脈注射投予的 5-FU 常被省略。

† 儘管合併 gemcitabine, erlotinib 組合顯著提高存活率，但實際效益很小，只有少部分病人受益。

## 附錄三、PBAC 參酌的臨床試驗結果摘要

PBAC 參酌的臨床試驗	ACCORD11/PRODIGE4 試驗 (N=342)		MPACT 試驗 (N=861)		NAPOLI-3 試驗 (N=770)	
	FOLFIRINOX	gemcitabine	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u>	gemcitabine	NALIRIFOX	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u>
n	171	171	431	430	383	387
追蹤時間中位數, 月(95% CI)	26.6 (20.5 to 44.9)		9.1 (0.1 to 36.9)	7.4 (0.0 to 31.3)	16.0 (15.0 to 16.8)	16.3 (15.0 to 17.5)
<b>整體存活率(OS)</b>						
OS 事件數, n (%)	273 (79.8)		333 (77.3)	359 (83.5)	259 (67.6)	285 (73.6)
存活率, % (95% CI)						
6 個月	75.9 (NR)	57.6 (NR)	67 (62 to 71)	55 (50 to 60)	72.4 (67.6 to 76.6)	68.4 (63.5 to 72.8)
12 個月	48.4 (NR)	20.6 (NR)	35 (30 to 39)	22 (18 to 27)	45.6 (40.5 to 50.5)	39.5 (34.6 to 44.4)
18 個月	18.6 (NR)	6.0 (NR)	16 (12 to 20)	9 (6 to 12)	26.2 (20.9 to 31.7)	19.3 (14.8 to 24.2)
OS 中位數, 月(95% CI)	11.1 (9.0 to 13.1)	6.8 (5.5 to 7.6)	8.5 (7.9 to 9.5)	6.7 (6.0 to 7.2)	11.1 (10.0 to 12.1)	9.2 (8.3 to 10.6)
HR (95% CI)	<b>0.57 (0.45 to 0.73)</b>		<b>0.72 (0.62 to 0.83)</b>		<b>0.83 (0.70 to 0.99)</b>	
<b>無惡化存活期(PFS)</b>						
PFS 事件數, n (%)	317 (92.7)		276 (64.0)	266 (61.8)	249 (65.0)	259 (66.9)
無惡化存活率, % (95% CI)						
6 個月	52.8	17.2	44 (39 to 50)	25 (20 to 30)	56.4 (50.7 to 61.6)	43.2 (37.6 to 48.6)

PBAC 參酌的臨床試驗	ACCORD11/PRODIGE4 試驗 (N=342)		MPACT 試驗 (N=861)		NAPOLI-3 試驗 (N=770)	
	FOLFIRINOX	gemcitabine	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u>	gemcitabine	NALIRIFOX	合併 <u>gemcitabine,</u> <u>nab-paclitaxel</u>
n	171	171	431	430	383	387
12 個月	12.1	3.5	16 (12 to 21)	9 (5 to 14)	27.4 (22.3 to 32.7)	13.9 (9.7 to 18.9)
18 個月	3.3	0	NR	NR	11.4 (7.1 to 16.9)	3.6 (0.5 to 12.3)
PFS 中位數, 月(95% CI)	6.4 (5.5 to 7.2)	3.3 (2.2 to 3.6)	5.5 (4.5 to 5.9)	3.7 (3.6 to 4.0)	7.4 (6.0 to 7.7)	5.6 (5.3 to 5.8)
HR (95% CI)	<b>0.47 (0.37 to 0.59)</b>		<b>0.69 (0.58 to 0.82)</b>		<b>0.69 (0.58 to 0.83)</b>	
<b>整體反應率(ORR)</b>						
最佳整體反應, n (%)						
完全反應(CR)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.002)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
部分反應(PR)	53 (31.0)	16 (9.4)	98 (22.7)	31 (7.2)	159 (41.5)	139 (35.9)
疾病穩定(SD)	66 (38.6)	71 (41.5)	118 (27.4)	122 (28.4)	99 (25.8)	101 (26.1)
疾病惡化(PD)	26 (15.2)	59 (34.5)	86 (20.0)	110 (25.6)	38 (9.9)	56 (14.5)
無法評估	25 (14.6)	25 (14.6)	128 (29.7)	167 (38.8)	86 (22.5)	90 (23.3)
ORR (CR 或 PR), n (%)	54 (31.6)	16 (9.4)	99 (23.0)	31 (7.2)	160 (41.8)	140 (36.2)
95% CI	(24.7 to 39.1)	(5.4 to 14.7)	(19 to 27)	(5 to 10)	(36.8 to 46.9)	(31.4 to 41.2)
RR/OR (95% CI)	NR		<b>RR = 3.19 (2.18 to 4.66)</b>		OR = 1.26 (0.95 to 1.69)	

**粗體字**表示兩組之間具有統計上顯著差異。縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval)；HR=風險比(hazard ratio)；FOLFIRINOX=合併 leucovorin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin；NALIRIFOX=合併 irinotecan liposome, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU；NR=未報告(non-reported)；OR=勝算比(odds ratio)；OS=整體存活(overall survival)；PFS=無惡化存活期(progression-free survival)；RR=相對風險(relative risk)。

## 附錄四、相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
<b>PubMed</b> (搜尋日期：2024 年 7 月 21 日止)		
#1	pancreatic cancer OR pancreatic adenocarcinoma OR pancreatic ductal adenocarcinoma	150,324
#2	irinotecan liposome OR liposomal irinotecan OR Onivyde	13,465
#3	#1 AND #2	1,472
<b>EMBASE</b> (搜尋日期：2024 年 7 月 21 日止)		
#1	pancreatic cancer'/exp OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic adenocarcinoma'/exp OR 'pancreatic adenocarcinoma' OR 'pancreatic ductal adenocarcinoma'/exp OR 'pancreatic ductal adenocarcinoma'	169,309
#2	irinotecan liposome'/exp OR 'irinotecan liposome' OR 'liposomal irinotecan'/exp OR 'liposomal irinotecan' OR 'Onivyde'	976
#3	#1 AND #2	639
<b>Cochrane</b> (搜尋日期：2024 年 7 月 21 日止)		
#1	pancreatic cancer OR pancreatic adenocarcinoma OR pancreatic ductal adenocarcinoma	6,791
#2	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	2,798
#3	irinotecan liposome OR liposomal irinotecan OR Onivyde	166
#4	(#1 OR #2) AND #3	103

## 附錄五、經濟評估文獻搜尋紀錄

PubMed (搜尋日期：2024年7月10日止)		
#1	(metastatic pancreatic cancer)	20,738
#2	(Onivyde ) OR (liposomal irinotecan)	13,445
#3	#1 AND #2	686
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	28
篩選後篇數：0		