

迫癌癒膠囊 (Braftovi)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Braftovi	成分	encorafenib
建議者	友華生技醫藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	友華生技醫藥股份有限公司		
含量規格劑型	75 mg 膠囊		
主管機關許可適應症	1. 與 binimetinib 併用，治療帶有 BRAF V600 突變且無法切除或有轉移現象的黑色素瘤成人病人。 2. 與 cetuximab 併用，治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌(CRC)成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	和 cetuximab 併用，治療 BRAF V600 突變陽性且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌成年病人。 ^a		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有。1、需檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果。2、病人需於先前曾接受過全身性治療。3、ECOG 分數 ≤ 2。4、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。		
建議療程	每日一次 300 毫克 (4 顆 75 毫克膠囊)。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本案建議者以突破創新新藥提出申請，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，惟若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，本報告參考國際轉移性結腸直

^a 建議者此次申請之健保給付條件有超出許可適應症範圍之虞(許可適應症為 BRAF V600E 突變、建議健保給付條件為 BRAF V600 突變)；根據「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」第 12 條第 1 項第 4 款之規定，不符藥品許可證所載適應症規定者，全民健康保險不予給付；惟特殊病例得以個案向保險人申請事前審查，並經核准後給付。

腸癌治療指引、我國健保收載情況及藥品給付規定，本報告認為當本案藥品用於第二線治療，則合適的療效參考品為 FOLFOX 與 FOLFIRI，當本案藥品用於第三線後治療，則合適的療效參考品為合併 irinotecan, cetuximab，而考量建議者建議之健保給付條件未排除先前使用過 cetuximab 的病人，故 trifluridine/tipiracil 及 regorafenib 亦應為合適的療效參考品；若進一步參照核價參考品選取原則，本報告認為無合適核價參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

詳如表二，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 均建議給付合併 encorafenib, cetuximab 用於先前經至少一次全身性治療之轉移性結腸直腸癌，其中，加拿大 CADTH 限制病人先前須未接受 EGFR 抑制劑或 BRAF 抑制劑、澳洲 PBAC 未限制病人 BRAF 的突變須為 BRAF V600E，不同於其他兩國之建議，且可使用於先前經 cetuximab 治療未發生疾病惡化的病人。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌，使用合併 encorafenib, cetuximab 的療效證據主要來自一項第三期、開放式作業、以標準治療（FOLFIRI 合併 cetuximab 或合併 irinotecan, cetuximab）為對照之隨機對照試驗 BEACON，相關療效結果摘要如後表：

	<u>Encorafenib, cetuximab</u>	標準治療	<u>Encorafenib, cetuximab</u>	標準治療
資料截斷日期	108 年 2 月 11 日(期中分析)		108 年 8 月 15 日(最終分析)	
追蹤中位數(月)	7.8		12.8	
整體存活期				
整體存活期中位數(月)	8.4	5.4	9.3	5.9
HR (95%信賴區間)	0.60 (0.45 至 0.79)		0.61 (0.48 至 0.77)	
客觀反應率				
客觀反應率(%)	20	2	20	2
P 值	<0.001		<0.001	
無惡化存活期				
無惡化存活期中位數(月)	4.2	1.5	4.3	1.5
HR (95%信賴區間)	0.40 (0.31 至 0.52)		0.44 (0.35 至 0.55)	
EORTC 整體健康狀態分數				
至明確惡化時間中位數(月)	6.2	2.8	-	-
HR (95%CI)	0.61 (0.49 至 0.75)		-	
縮寫：HR, hazard ratio; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality				

of Life Questionnaire Core 30。

註：**粗體**標示者表示具統計顯著差異。

整體而言，針對帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌成人病人，使用合併 encorafenib, cetuximab 相比標準治療（有包含我國第三線後治療之合適療效參考品合併 irinotecan, cetuximab）具較佳的整體存活期、客觀反應率、無惡化存活期與健康相關生活品質；惟須留意開放式作業設計可能影響生活品質此主觀的指標結果。另外，BEACON 試驗之安全性相關結果顯示合併 encorafenib, cetuximab 相比標準治療可顯著降低第三級以上不良事件與腹瀉，但合併 encorafenib, cetuximab 有較高比例的病人發生肌酸酐升高、關節痛、肌肉痛；常見的不良事件包括腹瀉、瘡瘡樣皮炎、噁心、嘔吐、腹痛。

四、醫療倫理：

無系統性收集之相關資訊可供參考，故本報告摘述醫療科技評估報告中之病人觀點意見。BRAF 突變的轉移性結腸直腸癌病人具有高度未滿足醫療需求，因其預後差、治療選擇有限，且相較於無突變的病人，對化療的反應亦較差。合併 encorafenib, cetuximab 為第一個針對 BRAF 突變的治療，其能延長整體存活期、延緩疾病惡化以及維持生活品質，跟化療相比，合併 encorafenib, cetuximab 有較佳的副作用特性，能減少病人與照護者的負擔，因此不論病人或臨床專家，都期待新治療的准入。

五、成本效益：

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆曾發布與本品相關之醫療科技評估報告。因各國藥品給付情境有所不同，故成本效用分析模型中所挑選的對照品有所差異，但都指出本品相較於對照品的相對療效有高度不確定性，此外，考量臨床試驗的追蹤時間較短，療效參數的外推結果也大幅影響經濟評估結果，但仍考量本品具有臨床高度需求，故皆建議給付本品用於 BRAF V600 變異 mCRC。

六、財務衝擊：

- （一）建議者推估合併本品, cetuximab 若納入健保給付用於 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌（以下簡稱 mCRC），合併本品, cetuximab 用藥人數為第一年 60 人至第五年 120 人，未來五年合併本品, cetuximab 年度藥費約為第一年 6,700 萬元至第五年 1.37 億元（包含本品第一年 0.35 億元至第五年 0.71 億元，cetuximab 第一年 0.32 億元至第五年 0.66 億元），並將部份取代合併 etuximab, irinotecan 年度藥費為第一年 0.24 億元至第五年 0.50 億元，若以藥費觀點的財務影響為第一年 0.43 億元至第五年 0.87 億元。另因使用本品需檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果，將衍生相關檢測費用約第一年 0.028 億元至第五年 0.032 億元納入估算，則整體財務影響為第一年 0.46 億元至第五年 0.9 億元。
- （二）本報告認為建議者提出的財務影響於以下參數有較大疑慮：1、原設定被取代品與本品臨床地位並無完全相符：本報告參考台灣大腸直腸外科醫學會治療共

識、專家意見及健保藥品給付條件，考量目前健保僅給付 cetuximab 用於第一線與第三線治療，故本品納入健保給付僅能與 cetuximab 用於第三線，倘若健保同時放寬 cetuximab 可用於 BRAF V600 基因變異的第二線治療，本品則允許提前與 cetuximab 用於第二線，因此可能存在二種情境：（1）情境一、本品用於第三線治療：合併本品, cetuximab 將取代合併 cetuximab, irinotecan；（2）情境二、本品用於第二線治療：合併本品, cetuximab 將取代第二線化療組合；2、低估目標族群人數：建議者納入第 III C 期至第 IV 期 CRC 的病人，則第 IV 期才符合 mCRC 之定義，且僅納入新診斷個案未將復發而進展成 mCRC 之病人納入推估，則使目標族群人數有低估之虞；3、低估本品市占率；4、低估接受基因檢測的人數；以及 5、本品用藥期間有不確定性等。

（三）本報告將相關參數予以調整後，重新推估財務影響如後：

情境一、本品用於第三線治療：合併本品, cetuximab 用藥人數為第一年 60 人至第五年 80 人，未來五年合併本品, cetuximab 年度藥費約為第一年 0.92 億元至第五年 1.21 億元（包含本品第一年 0.47 億元至第五年 0.62 億元，cetuximab 第一年 0.45 億元至第五年 0.59 億元），並將部份取代合併 etuximab, irinotecan 年度藥費為第一年 0.14 億元至第五年 0.2 億元，若以藥費觀點的財務影響為第一年 0.76 億元至第五年 1.01 億元。另因使用本品需檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果，將衍生相關檢測費用約第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元，整體財務影響為第一年 0.87 億元至第五年 1.12 億元。

情境二、本品用於第二線治療：合併本品, cetuximab 用藥人數為第一年 190 人至第五年 260 人，未來五年合併本品, cetuximab 年度藥費約為第一年 2.78 億元至第五年 3.72 億元（包含本品第一年 1.46 億元至第五年 1.95 億元，cetuximab 第一年 1.32 億元至第五年 1.77 億元），並將部份取代 FOLFOLX、FOLFIRI 年度藥費為第一年 500 萬元至第五年 600 萬元，若以藥費觀點的財務影響為第一年 2.73 億元至第五年 3.65 億元。另因使用本品需檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果，將衍生相關檢測費用約第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元，整體財務影響為第一年 2.83 億元至第五年 3.76 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
商品名	Braftovi	無合適參考品
主成分/含量	Encorafenib；50 mg、75 mg	-
劑型/包裝	膠囊劑/鋁箔盒裝	-

WHO/ATC 碼	L01EC03	-
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 與 binimetinib 併用，治療帶有 BRAF V600 突變且無法切除或有轉移現象的黑色素瘤成人病人。 與 cetuximab 併用，治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌(CRC)成人病人。 	-
健保給付條件	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 本案藥品 encorafenib：擬訂中 ✓ cetuximab：1.與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併使用於治療具 EGFR 表現型，RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。 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 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。 	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> ✓ encorafenib：當與 cetuximab 併用時，每日一次 300 毫克(4 顆 75 毫克膠囊)；如果 encorafenib 被永久停用，也應停用 cetuximab，反之亦然。 ✓ cetuximab：一星期輸注一次，起使劑量是 400 mg/m²，之後每一星期的劑量是 250 mg/m²。 	-
療程	持續治療，直到疾病惡化或是發生無法耐受之副作用。	-
每療程花費	擬訂中	-
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		-
具間接比較 (indirect comparison)		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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

議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 110 年 7 月公告，建議給付 <u>encorafenib</u> 於 BRAF V600E 突變的轉移性結腸直腸癌。 【條件】初始使用需與 cetuximab 併用、先前接受過一次全身性治療且未接受過 EGFR 抑制劑或 BRAF 抑制劑治療。 【理由】委員會滿意合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 的療效，其滿足了延長壽命、減少副作用、改善症狀等未滿足需求。
PBAC (澳洲)	於民國 110 年 5 月公告，建議給付合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 用於治療曾接受過全身性治療、BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌。 【條件】初始治療先前需至少經過一次化療而未緩解、先前未接受 cetuximab 治療或接受 cetuximab 治療時未發生疾病惡化。 【理由】BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌治療具高度未滿足需求，且 BEACON 試驗整體偏差風險低，足以支持合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 的療效優於現有治療。另限於 BRAF V600 突變以符合 encorafenib 用於黑色素瘤的給付規定，且絕大多數 (90 至 95%) 的 BRAF V600 突變皆為 BRAF V600E 突變。
NICE (英國)	於民國 110 年 1 月公告，建議給付合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 用於 BRAF V600E 突變且接受過至少一次全身性治療的轉移性結腸直腸癌病人。 【條件】英國廠商須依據商業協議(Commercial arrangements)提供藥品。 【理由】合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 符合 NICE 的臨終標準(end of life criteria)，儘管相對療效具不確定性，仍應具成本效益，故建議給付。

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

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

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

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

【迫癌癒膠囊】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 112 年 05 月 05 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、疾病治療現況

根據我國 109 年癌症登記報告[1]，結腸直腸癌的粗發生率為每 10 萬人口 90 人，為所有癌症排名第二，死亡率為每 10 萬人口 28 人，為所有癌症排名第三；其中，男性的粗發生率為每 10 萬人口 104 人，為男性所有癌症排名第一。於當年度新發個案中，約有 20% 為第四期，即為轉移性結腸直腸癌（metastatic colorectal cancer, mCRC），常見轉移處有肝臟、肺部以及腹膜。結腸直腸癌症狀包含腹痛、血便、排便習慣改變，轉移後可能出現的症狀視轉移處有不同，包含右上腹痛、腹脹、鎖骨上腺病（supraclavicular adenopathy）、肚臍週圍結節（periumbilical nodules）[2]。

診斷為 mCRC 後，往往需進行基因檢測以利後續的治療選擇。BRAF 突變位於 RAS/RAF/MAPK 路徑，且僅在 RAS 野生型才可能有 BRAF 突變，發生率約佔 mCRC 病人 5 至 12%。BRAF 突變又以 V600E 為大宗，若有 BRAF V600E 突變，其對表皮生長因子生長受體（epidermal growth factor receptor, EGFR）單株抗體的反應亦會降低，且預後較沒有突變的病人差[3]。本案藥品 encorafenib 為針對 BRAF V600E 突變的標靶藥物，然而若其單獨使用於治療 mCRC，可能

藉由 BRAF 繞過訊號傳導來重新活化 EGFR，產生抗藥性，因此需併用 EGFR 單株抗體，如 cetuximab，來預防抗藥性的發生[4]。

參考 2023 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 的第一版結腸癌與直腸癌指引[5, 6]，將 mCRC 的全身性治療路徑簡要整理以表三呈現。指引建議若為高度微衛星不穩定性 (microsatellite instability high, MSI-H) 者，於第一線應接受免疫治療，爾後惡化再接受全身性治療。微衛星穩定者 (microsatellite stable, MSS)，第一線治療為以化療為主，可合併 bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab。BRAF 突變者，可於第一線全身性治療惡化後接受 encorafenib 加 cetuximab 或 panitumumab 治療。

根據 2022 年歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 的 mCRC 治療指引[7]，無法進行手術且具 BRAF 突變的 mCRC 病人，第一線治療可為 (FOLFOX、FOLFIRI 或 CAPEOX)^b ± bevacizumab [I, B]^{c, d}，若腫瘤位於右結腸另可選擇 FOLFIRINOX^e ± bevacizumab [II, B]。若第一線治療惡化，可選擇第二線合併 encorafenib, cetuximab [I, A; MCBS 4]^f。若第二線治療惡化，可選擇合併 encorafenib, cetuximab^g [I, A; MCBS 4]、regorafenib [I, A; MCBS 1] 或 trifluridine/tipiravil [I, A; MCBS 3]，流程圖如圖一所示。

另參考 2023 年美國臨床腫瘤醫學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 的 mCRC 治療指引[8]，微衛星穩定 (microsatellite stable, MSS) 或錯配修復功能完整 (proficient mismatch repair, pMMR) 且 RAS 野生型的病人，應於第一線接受雙化療 (FOLFOX、FOLFIRI 或 CAPEOX) 加上 EGFR 單株抗體 (證據品質：中。建議強度：強)。若病人具 BRAF V600E 突變且先前經至少一次治療後惡化，應接受合併 encorafenib, cetuximab 治療 (證據品質：中。建議強度：強)。

^b FOLFOX 為 fluorouracil+ leucovorin+ oxaliplatin; FOLFIRI 為 fluorouracil+ leucovorin+ irinotecan; CAPEOX 為 capecitabine+ oxaliplatin。

^c 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；證據等級 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；證據等級 III=證據來自前瞻性世代研究(prospective cohort study)。

^d 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；建議等級 B=一般建議(generally recommended)，中至強度的療效證據但臨床效益有限；建議等級 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。

^e FOLFIRINOX 為 fluorouracil+ leucovorin+ oxaliplatin+ irinotecan。

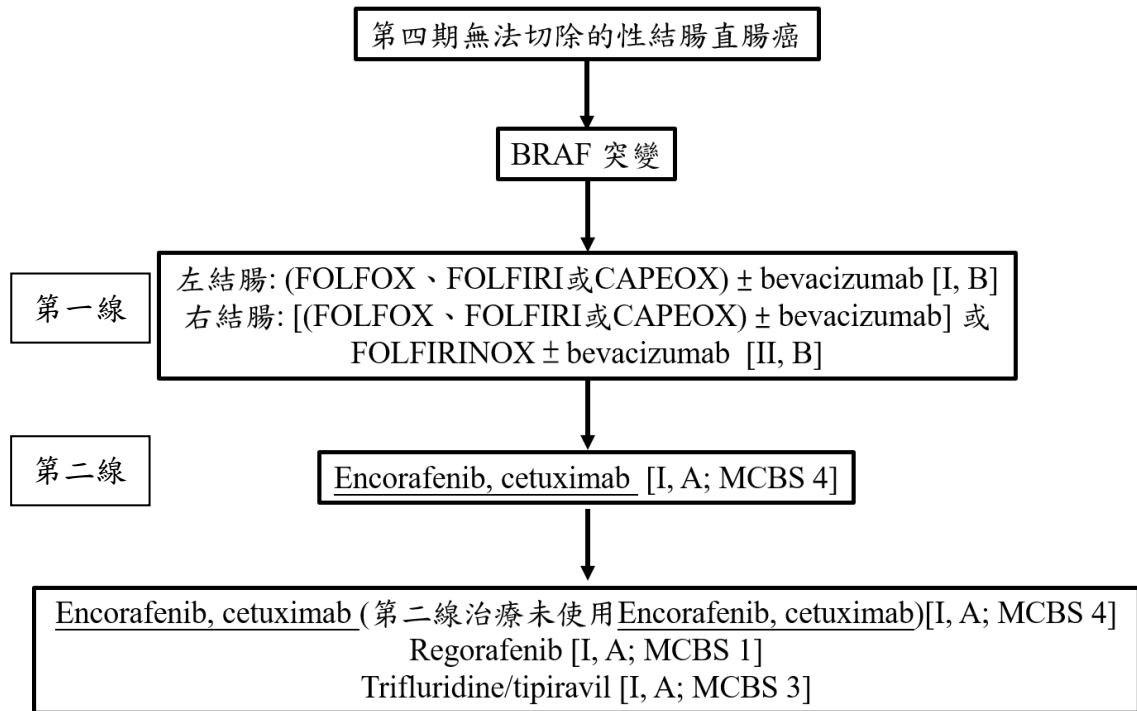
^f MCBS 為 Magnitude of Clinical Benefit Scale 的縮寫，對於無法治癒的適應症分為 1 至 5 分，越高分表示越應該納入給付。在標準治療的整體存活期小於 12 個月的情況下，4 分意指死亡風險比小於 0.65 以及整體存活期延長超過 3 個月，或兩年存活期增加超過 10%。

^g 第二線治療未使用 encorafenib, cetuximab 才於第三線使用。

表三 NCCN 指引建議加強初始治療（intensive therapy recommended）且不適用免疫療法的 mCRC 病人治療流程

初始治療	惡化後接續治療一	惡化後接續治療二	惡化後接續治療三	惡化後接續治療四	
<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX ± bevacizumab CAPEOX ± bevacizumab FOLFOX + (cetuximab or panitumumab)* or CAPEOX + (cetuximab or panitumumab)* 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI or irinotecan FOLFIRI + (bevacizumab or ziv-ablifercept or ramucirumab) Irinotecan + (bevacizumab or ziv-ablifercept or ramucirumab) 	<ul style="list-style-type: none"> (Cetuximab or panitumumab)* ±irinotecan 	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab Best supportive care 	
		<ul style="list-style-type: none"> [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti[†] 	參考其他惡化後接續治療二		
	<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI + (cetuximab or panitumumab)* (Cetuximab or panitumumab)* ±irinotecan 	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti[†] 		參考其他惡化後接續治療二
		<ul style="list-style-type: none"> Encorafenib + (cetuximab or panitumumab)[‡] [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti[†] 	參考其他惡化後接續治療一		
<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI ± bevacizumab FOLFIRI + (cetuximab or panitumumab)* 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX or CAPEOX FOLFOX + bevacizumab CAPEOX+ bevacizumab FOLFOX + (cetuximab or panitumumab)* CAPEOX + (cetuximab or panitumumab)* 	<ul style="list-style-type: none"> (Cetuximab or panitumumab)* ±irinotecan 	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab Best supportive care 	
		<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti[†] 		參考其他惡化後接續治療二

初始治療	惡化後接續治療一	惡化後接續治療二	惡化後接續治療三	惡化後接續治療四
	<ul style="list-style-type: none"> (Cetuximab or panitumumab)* ±irinotecan Encorafenib + (cetuximab or panitumumab) ‡ 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX or CAPEOX [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti† 	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab <p>參考其他惡化後接續治療二</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti† 	參考其他惡化後接續治療一		
<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRINOX ± bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> (Cetuximab or panitumumab)* ±irinotecan Encorafenib + (cetuximab or panitumumab) ‡ 	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti† 	參考其他惡化後接續治療二	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab Best supportive care
	<ul style="list-style-type: none"> Regorafenib Trifluridine/tipiravil ± bevacizumab 			
	<ul style="list-style-type: none"> [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti† 	參考其他惡化後接續治療一		
<p>註：FOLFOX 為 fluorouracil+ leucovorin+ oxaliplatin；FOLFIRI 為 fluorouracil+ leucovorin+ irinotecan；CAPEOX 為 capecitabine+ oxaliplatin。所有建議等級為 category 2A，表示基於較低品質的證據，且專家一致同意。</p> <p>* Cetuximab or panitumumab 用於 KRAS/NRAS/BRAF 野生型；且若為結腸癌，cetuximab 或 panitumumab 僅應被用於左側腫瘤。</p> <p>† [Trastuzumab + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)] or fam-trastuzumab deruxtecan-nxti 用於人類上皮生長因子第二型受體(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 陽性且 RAS/BRAF 野生型。</p> <p>‡ Encorafenib + (cetuximab or panitumumab) 用於 BRAF 突變。</p>				



圖一 ESMO 指引針對 BRAF 突變的轉移性結腸直腸癌治療路徑

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 encorafenib 是一種強效、高選擇性、ATP 競爭型小分子 RAF 激酶抑制劑，在表現出多種突變型 BRAF 激酶（V600 E、D 和 K）的腫瘤細胞中，encorafenib 可抑制 RAF/MEK/ERK 路徑，抑制 BRAF V600E 突變型結腸直腸癌細胞的生長。我國核准的結腸直腸癌適應症為「與 cetuximab 併用，治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌(mCRC)成人病人」[4]。

本次建議者建議 encorafenib 給付於「和 cetuximab 併用，治療 BRAF V600 突變陽性且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌成年病人，需同時符合下列條件：1、需檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果。2、病人需於先前曾接受過全身性治療。3、ECOG 分數 \leq 2。4、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。」。

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 Index 頁面[9]，本案藥品之 ATC 碼為 L01EC03，屬抗腫瘤製劑（L01, antineoplastic agents）中蛋白激酶抑制劑（L01E, protein kinase inhibitors）之 BRAF 抑制劑（L01EC, BRAF inhibitors）。此一分類層級共有 3 項成分，另外兩種成分 vemurafenib 以及 dabrafenib 皆已於台灣上市。

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[10]，以「BRAF」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」且許可證種類為「藥品」後，查獲 vemurafenib、dabrafenib 以及 encorafenib，惟 vemurafenib 以及 dabrafenib 未核准用於結腸直腸癌。以「結腸癌」、「直腸癌」或「大腸癌」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」且許可證種類為「藥品」後，除本案藥品外，尚得 fluorouracil、folinate、oxaliplatin、irinotecan、capecitabine、tegafur、bevacizumab、ramucirumab、aflibercept、cetuximab、panitumumab、ipilimumab、nivolumab、pembrolizumab、trifluridine/tipiracil、regorafenib。

根據健保署公告之藥品給付規定《第9節抗腫瘤藥物》[11]，vemurafenib 及 dabrafenib 皆已給付用於轉移性黑色素瘤，但未給付用於轉移性結腸癌。

綜合國際臨床治療指引內容、建議者建議之健保給付規定以及我國許可適應症與健保給付規定，將與本案藥品 encorafenib 具相近治療地位藥品整理如表四，部分藥品現行之健保給付規定詳見附錄一。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC分類碼 成分名	我國核可相關適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
L01EC03 Encorafenib (本案藥品)	與 cetuximab 併用，治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌（CRC）成人病人。	膠囊劑	50 mg/cap 75 mg/cap	75 mg 建議收 載中。
單株抗體				
L01XC06 Cetuximab	適用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing)，RAS 原生型 (wild-type) 之轉移性直腸結腸癌患者 <ul style="list-style-type: none"> 與 FOLFIRI 合併使用之第一線治療。 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。 	注射劑	5 mg/mL	詳見附 錄一。
L01XC08 Panitumumab	治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病人： <ol style="list-style-type: none"> 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。 	注射劑	20 mg/mL	詳見附 錄一。
L01XC07 Bevacizumab	Avastin (bevacizumab) 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。 Avastin 與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 Avastin 治療的轉移性大腸或直腸癌病人的治療。 Avastin (bevacizumab) 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 Avastin 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 mg/mL	詳見附 錄一。
L01XC21	Ramucirumab 併用 FOLFIRI	注	10 mg/mL	健保未

ATC分類碼 成分名	我國核可相關適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
Ramucirumab	(irinotecan、葉酸及5-fluorouracil)適用於治療正接受或接受過bevacizumab、oxaliplatin及fluoropyrimidine治療仍疾病惡化之轉移性大腸直腸癌(mCRC)。	射劑		收載於結腸直腸癌。
化學治療				
L01BC02 Fluorouracil	消化器癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。	注射劑	50 mg/mL	健保給付，未訂給付規定。
L01XA03 Oxaliplatin	治療轉移性結腸直腸癌	注射劑	5 mg/mL	詳見附錄一。
L01CE02 Irinotecan	<p>晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：</p> <ul style="list-style-type: none"> 與5-FU和folinic acid合併，使用於未曾接受過化學治療之病人。 單獨使用於曾接受5-FU療程治療無效之病人。 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病人。 與5-fluorouracil、folinic acid及bevacizumab合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌病人的第一線治療藥物。 與capecitabine合併治療，做為轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療藥物。 	注射劑	20 mg/mL	詳見附錄一。
L01BC59 Trifluridine/ tipiracil	適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病人，包括fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)療法；若RAS為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	膜衣錠	15、20 mg/tab	詳見附錄一。
L01BC06	治療轉移性大腸(結腸直腸)癌病患。	膜	500	詳見附

ATC分類碼 成分名	我國核可相關適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
Capecitabine		衣錠	mg/tab	錄一。
標靶藥物				
L01EX05 Regorafenib	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法；若 KRAS為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	膜衣錠	40 mg/tab	詳見附錄一。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 5 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 1 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2021 年 5 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 3 月 25 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [12]

1. 給付建議與理由

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR Expert Review

Committee, pERC)建議給付encorafenib於BRAF V600E突變的轉移性結腸直腸癌，給付條件與理由以表五呈現。整體而言，委員會滿意encorafenib, cetuximab的療效，其滿足了延長壽命、減少副作用、改善症狀等未滿足需求，且encorafenib為口服，僅cetuximab為注射，相比其他治療組合能縮短輸注時間。

表五 pCODR建議給付encorafenib之條件與理由

條件	理由
初次使用	
需與cetuximab併用	<ul style="list-style-type: none"> • BEACON 試驗中，病人接受 encorafenib 合併 cetuximab。 • 加拿大適應症闡明 encorafenib 需併用 cetuximab。
需為 BRAF V600E 突變的 mCRC	<ul style="list-style-type: none"> • BEACON 試驗中僅納入 BRAF V600E 突變的病人。 • 加拿大適應症闡明 encorafenib 需用於 BRAF V600E 突變的 mCRC 病人，且需經過驗證的檢測方式。
先前至少接受過一次全身性治療	<ul style="list-style-type: none"> • BEACON 試驗中僅納入經 1 至 2 次療程治療後惡化的轉移性病人。 • 加拿大適應症闡明 encorafenib 需接在全身性治療後。
良好的日常體能狀態	<ul style="list-style-type: none"> • BEACON 試驗排除 ECOG 分數大於 1 的病人。
先前未接受 EGFR 抑制劑或 BRAF 抑制劑治療	<ul style="list-style-type: none"> • BEACON 試驗排除先前接受過 EGFR 抑制劑或 BRAF 抑制劑的病人。
具足夠的器官功能	<ul style="list-style-type: none"> • BEACON 試驗僅納入具足夠器官功能的病人。
接續使用	
臨床與影像學上證據顯示緩解且對治療耐受	<ul style="list-style-type: none"> • 需顯示持續的緩解與耐受方能繼續使用。
每 2 到 4 週評估臨床狀態，每 8 到 12 週評估影像學狀態	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床專家對 pERC 的建議。
停止使用	
根據 RECIST 條件顯示疾病惡化或無法耐受 encorafenib 或 cetuximab 的毒性	<ul style="list-style-type: none"> • BEACON 試驗中，無法耐受 encorafenib 或 cetuximab 的毒性者皆停止治療。且疾病惡化後，若醫師認為病人能從治療中得到益處且病人有意願持續治療時，方能持續治療。 • 藥品仿單闡明若中斷 cetuximab，亦需中斷 encorafenib。

條件	理由
處方使用	
限用於具有mCRC治療經驗的中心或醫師處方下使用	<ul style="list-style-type: none"> • 確保合適的病人接受合適的治療。
Cetuximab需在核准的癌症輸注機構給予	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab需靜脈注射使用。

2. 討論要點

- (1) 病人團體與醫師皆強調 BRAF V600E 突變的轉移性結腸直腸癌為高侵襲性的癌症，治療選擇少以及預後差。
- (2) 委員會討論到試驗中僅納入 BRAF V600E 突變的病人，故試驗結果無法外推到其他 BRAF V600 突變或 BRAF 突變狀態未知的病人。
- (3) 試驗中 cetuximab 計量為初始 400 mg/m²，後續每週 250 mg/m²。委員會討論到加拿大實務上較常使用每兩週 500 mg/m² 的療程，以減少病人與醫療機構負擔，儘管無臨床證據顯示這兩個療程療效相當，但藥物動力學研究與臨床專家皆支持使用每兩週 500 mg/m² 的療程。
- (4) 試驗中納入先前接受過一次全身性治療的病人，然而未有次族群分析評估合併 encorafenib, cetuximab 作為第二線或第三線治療的差異，因此這些次族群的成本效益具不確定性。

3. 臨床證據考量

BEACON 為一多國多中心、開放式作業、第三期隨機對照試驗，旨在評估合併 encorafenib, cetuximab、合併 encorafenib, binimetinib, cetuximab 以及標準治療組（FOLFIRI 合併 cetuximab 或 irinotecan, cetuximab）的有效性與安全性。相較於標準治療組，合併 encorafenib, cetuximab 統計上顯著降低 60% 死亡風險 (HR^g 0.40, 95%CI^h 0.45 至 0.79) 與 40% 死亡或惡化風險 (HR 0.60, 95%CI 0.31 至 0.52)，並顯著改善客觀反應率 (Objective response rate, ORR) (20.4% vs. 1.9%, p<0.0001)。探索性分析健康相關生活品質 (Health-related quality of life, HRQoL) 顯示合併 encorafenib, cetuximab 能延長至生活品質惡化的時間 (Time to deterioration, TTD)。

委員會亦提及試驗限制，包括試驗為開放式作業試驗，可能影響安全性以及生活品質等主觀性的評估結果；整體存活期 (Overall survival, OS) 結果未校正各組間後續治療差異，導致可能低估或高估 OS。

^g Hazard Ratio, 風險比。

^h 95% confidence interval, 95%信賴區間。

4. 病人團體觀點

委員會收到兩組病人團體，加拿大結腸直腸癌（Colorectal Cancer Canada）與結腸直腸癌資源與行動網絡（Colorectal Cancer Resource & Action Network），的意見。病人團體指出疲憊與疼痛是最需控制的症狀，且由於疾病的緣故，病人難以工作以及盡到家庭的責任。治療引起最難受的副作用包括噁心嘔吐、紅疹、疼痛、神經病變、掉髮以及血小板低下。治癒、延長生命、改善生活品質是病人對新治療的重要考量。

3 位病人分享了合併 encorafenib, cetuximab 的治療經驗，病人表示副作用相比先前的治療較耐受，然而腸胃道副作用、疲勞、情緒消耗、藥物治療為 encorafenib, cetuximab 治療過程中最困難的課題。

5. 其他臨床議題

- (1) 委員會同意專家意見，表示合併 encorafenib, cetuximab 可考慮用在對 cetuximab 過敏或偏好 panitumumab 的病人。專家表示儘管目前無合併 encorafenib, panitumumab 的實證，但考量 panitumumab 與 cetuximab 療效相似，應該同樣有效。
- (2) BEACON 試驗排除先前接受過 EGFR 抑制劑的病人，但委員會同意專家意見表示，由於治療選擇少，若病人正接受 cetuximab 或 panitumumab 治療且尚無惡化，方能接受合併 encorafenib, cetuximab 或合併 encorafenib, panitumumab 繼續治療。
- (3) 某些病人可能同時具 BRAF 突變以及高度微衛星不穩定性（Microsatellite instability high, MSI-H），委員會同意專家意見表示，此類病人第一線治療應先接受治療 MSI-H 的 pembrolizumab，後續再使用合併 encorafenib, cetuximab 或合併 encorafenib, panitumumab 作為第二或第三線治療。

(二)PBAC（澳洲）[13]

1. 給付建議

2021 年 3 月，由於澳洲醫療服務諮詢委員會（Medical services advisory committee, MSAC）尚未決議 BRAF V600 突變檢測是否納入給付，PBAC 延後決議給付 encorafenib。2021 年 4 月，MSAC 決議給付 BRAF V600 突變檢測後，同年 5 月 PBAC 建議給付合併 encorafenib, cetuximab 用於治療曾接受過全身性治療、BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌，給付條件如下。

(1) 初始治療

- A. 病人須為具 BRAF V600 突變陽性之轉移性結腸直腸癌；且
- B. 需與 cetuximab 併用；且
- C. 病人先前未接受 cetuximab 治療轉移性結腸直腸癌，或，病人接受 cetuximab 治療轉移性結腸直腸癌時未發生疾病惡化；且
- D. 先前至少經過一次化療而未緩解；且
- E. WHO 日常體能狀態（performance status）小於等於 2。

(2) 持續治療

- A. 病人需曾接受藥品給付計畫（Pharmaceutical benefits scheme, PBS）補助的合併 encorafenib, cetuximab 用於治療轉移性結腸直腸癌；且
- B. 需與 cetuximab 併用；且
- C. 使用合併 encorafenib, cetuximab 時未發生疾病惡化。

2. 建議理由

- (1) PBAC 認同 BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌治療具高度未滿足需求。BEACON 試驗整體偏差風險低，足以支持合併 encorafenib, cetuximab 的療效優於現有治療。
- (2) 考量到澳洲藥物管理局（Therapeutic good administration, TGA）核准的適應症、臨床證據以及經濟模型中僅考慮 cetuximab，PBAC 認為若 encorafenib 合併 panitumumab 獲許可適應症，歡迎澳洲廠商再次提出給付申請。
- (3) 給付規定未限於 BRAF V600E 突變，而是 BRAF V600 突變，以符合 encorafenib 用於黑色素瘤的給付規定，且絕大多數（90 至 95%）的 BRAF V600 突變皆為 BRAF V600E 突變。
- (4) 澳洲廠商建議給付 50 mg 與 75 mg 膠囊，PBAC 考量到 TGA 核准的計量調整是以 75 mg 為單位，故不建議給付 50 mg。

3. 參考品

澳洲廠商稱 FOLFIRI 合併 cetuximab 是最常用在 BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌的二線治療，故認定其為主要的參考品；然而，經濟評估次委員會（Economics sub committee, ESC）表示澳洲或近期之指引因 EGFR 抑制劑在這群病人可能沒有反應，故並未建議此治療組合。儘管如此，臨床醫師與廠商到會聲明皆表示 FOLFIRI 合併 cetuximab 仍是目前臨床上常用的組合，因這類病人非常難以存活，就算僅有些微的反應也具臨床意義。綜合以上意見，PBAC 認為 FOLFIRI 合併 cetuximab 是最可能被取代的組合，然而 cetuximab 的取代率仍不確定，此外亦可能取代以 irinotecan 為基礎的治療組合。

4. 證據考量

證據主要來源為 BEACON 試驗，整體而言 PBAC 認為試驗偏差風險低，但仍有以下幾點須留意。

- (1) 就病人基礎特性，於合併 encorafenib, cetuximab 組相較於標準治療組有較高的 MSI-H 比例(9.8% vs. 5.4%)，然而目前仍不清楚 MSI 是否影響 encorafenib 療效。此外，就原發性腫瘤位於左結腸的比例，合併 encorafenib, cetuximab 組高於標準治療組 (37.7% vs. 30.8%)。澳洲防癌協會 (Cancer council Australia) 的臨床指引指出原發性腫瘤位於左結腸相較於右結腸有較好的預後，儘管差異不顯著 (RDⁱ 0.70, 95%CI -0.019 至 0.158)，仍可能造成結果偏差。
- (2) 客觀反應率分析中 (資料截止日期為 2019 年 2 月 11 日)，僅 331 位病人納入分析而非整體試驗族群，可能有耗損性偏差 (attrition bias)。
- (3) 可能由於為開放式作業試驗，標準治療組相較於合併 encorafenib, cetuximab 組有較高比例的病人終止試驗 (59.3% vs. 44.5%)。
- (4) 標準治療組可依醫師選擇合併 irinotecan, cetuximab 或 FOLFIRI 合併 cetuximab，可能影響療效與不良事件結果。

根據 BEACON 試驗結果，PBAC 認同澳洲廠商宣稱的合併 encorafenib, cetuximab 療效優於標準治療組。就安全性而言，PBAC 不認同澳洲廠商宣稱的合併 encorafenib, cetuximab 安全性優於對照組，儘管合併 encorafenib, cetuximab 相比標準治療可顯著降低第三級以上治療相關不良事件、任何不良事件導致劑量調降，但考量合併 encorafenib, cetuximab 在關節痛、四肢疼痛、頭痛、肌肉痛及搔癢的比例均顯著高於標準治療組，而在嗜中性球低下、口炎、掉髮、低血鉀、瘡癬樣皮疹以及腹瀉則低於標準治療組，故 PBAC 認為應解讀為合併 encorafenib, cetuximab 安全性不劣於標準治療組。

5. 消費者意見

PBAC 收到個人、臨床專家以及學會的意見，皆表示 BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌預後差、治療選擇有限，並闡述合併 encorafenib, cetuximab 的整體存活期以及生活品質益處。

(三) NICE (英國) [14]

1. 給付建議

NICE 建議給付合併 encorafenib, cetuximab 用於 BRAF V600E 突變且接受過

ⁱ Relative difference, 相對差異

至少一次全身性治療的轉移性結腸直腸癌病人，惟英國廠商須依據商業協議（Commercial arrangements）提供藥品。

2. 建議理由

- (1) 在BRAF V600E突變且先前接受過至少一次全身性治療的轉移性結腸直腸癌病人，目前的治療為先使用化療，通常為FOLFIRI，後續trifluridine/tipiracil，再接續最佳支持療法（best supportive care）。合併encorafenib, cetuximab是目前唯一針對BRAF V600E突變的治療選項，可用於第二線或第三線治療。
- (2) 臨床試驗比較合併encorafenib, cetuximab以及FOLFIRI合併cetuximab或合併irinotecan, cetuximab的療效差異。然而在英國情境下cetuximab未給付於轉移性結腸直腸癌的後線治療，因此需透過其他試驗間接比較encorafenib, cetuximab與FOLFIRI或trifluridine/tipiracil的療效，增加了結果的不確定性。
- (3) 合併encorafenib, cetuximab符合NICE的臨終標準（end of life criteria），儘管相對療效具不確定性，仍應具成本效益，故建議給付。

3. 比較品選擇

NICE 依治療線別分別列出合併 encorafenib, cetuximab 的比較品。

- (1) 先前接受一次全身性治療：FOLFIRI 以及 trifluridine/tipiracil
- (2) 先前接受兩次全身性治療：trifluridine/tipiracil

於先前接受一次全身性治療的情境下，irinotecan 單獨使用為不合適的比較品；因臨床專家表示 irinotecan 相比 FOLFIRI，在單獨使用的情況下劑量較高，相較於合併使用不易耐受，且僅約 2%的病人會單獨使用，因此委員會認同 irinotecan 單獨使用相比 FOLFIRI 不具臨床相等，非合適的比較對象。

最佳支持療法並非合適的比較對象，因臨床專家表示接受最佳支持療法的病人因日常體能狀態，往往無法接受積極治療，委員會亦同意此說法。

4. 證據考量

- (1) 臨床專家表示根據 CRYSTAL 試驗^j[15]，cetuximab 應對 BRAF V600E 突變的轉移性結腸直腸癌病人有效，然而實際效益仍不確定。因此委員會認為 BEACON 試驗結果可能低估合併 encorafenib, cetuximab 與 FOLFIRI 的相對療效。

^j 為第三期隨機對照試驗，旨在比較 FOLFIRI 合併 cetuximab 與 FOLFIRI 第一線使用於 KRAS 野生型與 BRAF V600E 突變的轉移性結腸直腸癌病人的療效，結果顯示 BRAF V600E 突變的病人於 FOLFIRI 合併 cetuximab 組有較佳的整體存活期中位數（14.1 個月 vs. 10.3 個月），惟統計不顯著（HR 0.91, 95%CI 0.51 至 1.62）。

- (2) 委員會意識到，BEACON 試驗中各組惡化後的後續治療具有差異，可能影響整體存活期。英國廠商表示儘管無法校正後續治療差異，仍提供各組後續治療的情形給委員會參考。臨床專家表示合併 encorafenib, cetuximab 組的後續治療應不會延長壽命，而標準治療組的病人後續多接受 BRAF 抑制劑治療，可能改善整體存活期，故合併 encorafenib, cetuximab 組的存活效益可能低估。因此委員會認為後續治療對存活效益影響不大。

5. 間接比較

(1) FOLFIRI

英國廠商根據 Peeters 等人的試驗^k[16]結果進行了間接比較，該試驗為隨機對照試驗，比較 FOLFIRI 以及 FOLFIRI 合併 panitumumab 的療效，由於與 BEACON 試驗未有共同的比較品，因此須符合以下假設才能進行間接比較。

- A. Cetuximab 與 panitumumab 療效相等
- B. FOLFIRI 與單用 irinotecan 療效相等

儘管委員會認同 cetuximab 與 panitumumab 療效相等，但不認同 FOLFIRI 與單用 irinotecan 療效相等，因此該間接比較結果具不確定性。

(2) Trifluridine/tipiracil

英國廠商將 RECURSE 試驗^l[17]中 trifluridine/tipiracil 與 BEACON 試驗中合併 encorafenib, cetuximab 的結果進行比較。委員會考量兩試驗族群可能具異質性、RECURSE 試驗未檢測 BRAF 突變^m，故該間接比較結果具不確定性。

6. 病人意見

病人專家陳述了診斷為 BRAF V600E 突變的轉移性結腸直腸癌的心理壓力，與現有治療造成的神經痛副作用。病人專家表示接受合併 encorafenib, binimetinib, cetuximab 治療後病情快速緩解，與先前的治療相比大幅改進，且副作用可處理，

^k 為第三期隨機對照試驗，旨在比較 FOLFIRI 以及 FOLFIRI 合併 panitumumab 於轉移性結腸直腸癌病人的療效。結果顯示 BRAF V600E 突變的病人於 FOLFIRI 合併 panitumumab 組的整體存活期中位數為 4.7 個月。

^l 為第三期隨機對照試驗，旨在比較 trifluridine/tipiracil 與安慰劑於頑固轉移性結腸直腸癌病人的療效，其中 trifluridine/tipiracil 組的整體存活期中位數為 7.1 個月（95%CI 6.5 至 7.8）。

^m 英國廠商假設 RECURSE 試驗族群有 5% 具 BRAF 突變，且由於 BRAF 突變預後較差，英國廠商根據一統合分析結果，預設 BRAF 突變的死亡風險比為 2.2，以校正基礎風險。實證資料審查小組（Evidence review group, ERG）根據一英國本土研究，將風險比調整為 1.8，並同時提供未校正 BRAF 突變比例的結果。委員會認為應考量 BRAF 突變比例，且統合分析結果的風險比數值較值得信賴。

生活品質大幅提升。委員會認為不論病人或臨床專家，都很期待新治療的准入。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [18]

A. 給付建議

建議給付合併 encorafenib, cetuximab 用於 BRAF V600E 突變且接受過至少一次全身性治療的轉移性結腸直腸癌病人。

此建議基於蘇格蘭國民健康服務 (Scotland National Health Service, NHS Scotland) 能夠持續採用病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，或能夠直接取得等同於該方案或更低的公開藥價，以達到成本效果。

B. 建議理由

在 BRAF V600E 突變且接受過至少一次全身性治療的轉移性結腸直腸癌病人，合併 encorafenib, cetuximab 相較於 cetuximab 合併化療的組合，能顯著延長整體存活期。

C. 相對療效與安全性

表六整理 BEACON 試驗的關鍵次要療效指標 (Key secondary outcome)，顯示 encorafenib, cetuximab 相較於標準治療組，有更優秀的整體存活期、客觀反應率以及無惡化存活期。

表六 BEACON 試驗的關鍵次要療效指標結果

	<u>Encorafenib, cetuximab</u>	標準治療	<u>Encorafenib, cetuximab</u>	標準治療
資料截止日期	2019年2月11日		2019年8月15日	
觀察時間中位數(月)	7.6	7.2	12.3	12.9
整體存活期				
整體存活時間中位數(月)	8.4	5.4	9.3	5.9
HR (95%信賴區間)	0.60 (0.41 至 0.88)		0.61 (0.48 至 0.77)	

	<u>Encorafenib, cetuximab</u>	標準治療	<u>Encorafenib, cetuximab</u>	標準治療
客觀反應率				
客觀反應率(%)	20	1.9	20	1.8
P 值	<0.001		<0.001	
無惡化存活期				
無惡化存活時間中位數(月)	4.2	1.5	4.3	1.5
HR (95%信賴區間)	0.40 (0.30 至 0.55)		0.44 (0.35 至 0.55)	

蘇格蘭廠商根據 Peeters 等人的試驗結果進行了間接比較，該試驗為隨機對照試驗，比較 FOLFIRI 以及 FOLFIRI 合併 panitumumab 的療效。蘇格蘭廠商在 cetuximab 與 panitumumab 療效相同，且 FOLFIRI 與 irinotecan 療效相同的前提下，認為合併 encorafenib, cetuximab 相較於 FOLFIRI 統計上顯著延長整體存活期(HR 0.39, 95%CI 0.19 至 0.81)與無惡化存活期(HR 0.30, 95%CI 0.14 至 0.68)。

此外，蘇格蘭廠商亦提供了一份合併 encorafenib, cetuximab 與 trifluridine/tipiracil 的間接比較，惟未呈現相對療效結果。

安全性的資訊簡要整理如表七。

表七 BEACON 試驗中的安全性資料摘要

(%)	<u>Encorafenib, cetuximab</u>	標準治療
第三級以上不良事件	57	64
嚴重(serious)不良事件	40	40
因不良事件降低劑量	12	32
因不良事件中斷療程	51	55
因不良事件停止治療	12	17

D. 療效相關臨床議題

- a. 臨床專家表示，在蘇格蘭的臨床情境下，FOLFIRI 多用於轉移性結腸直腸癌二線治療，而 trifluridine/tipiracil 則會用在更後線，且在 BRAF 突變的病人確實有未滿足醫療需求。
- b. BEACON 試驗為開放式作業設計，可能因此造成標準治療組相較於合併 encorafenib, cetuximab 組經隨機分派但未接受治療的比例較高(13% vs. 1.8%)與撤除同意的比例較高(9% vs. 2.3%)。
- c. 試驗排除了之前使用過 EGFR 抑制劑的病人，然而臨床專家表示他們仍會使

用合併 encorafenib, cetuximab 於先前第一或第二線使用過 EGFR 抑制劑的病人。試驗僅納入 ECOG 分數 0 到 1、先前未超過 2 線治療轉移性結腸直腸癌的病人，限制了外推性。

- d. 在蘇格蘭廠商提交的間接比較中，因 Peeters 等人的試驗僅少數有 BRAF 突變的病人，且該分析為事後分析，也無法與 BEACON 試驗比較病人的基本特性，故該結果具不確定性。

E. 病人與醫師觀點

- a. 轉移性結腸直腸癌是一個無法治癒的疾病，並伴隨各種症狀與併發症，疾病本身與化療給病人以及照護者帶來很大的影響。
- b. BRAF 突變的病人具有高度未滿足醫療需求，因其預後差，且相較於無突變的病人，對化療的反應較差。
- c. 合併 encorafenib, cetuximab 為第一個針對 BRAF 突變的治療，其能延長整體存活期、延緩疾病惡化以及維持生活品質，醫師表示對病人來講，這是能改變人生的治療新選擇。
- d. 跟化療相比，合併 encorafenib, cetuximab 有較佳的副作用特性，能減少病人與照護者的負擔。

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	曾接受過全身性治療、BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌
Intervention	<u>Encorafenib, cetuximab</u>
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 3 月 31 日止，以「encorafenib」、「colorectal cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜

尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 Pubmed 獲得 9 筆資料，經標題與摘要篩選後得 5 篇文獻。於 Embase 獲得 60 筆資料，經標題與摘要篩選後得 26 篇文獻。於 Cochrane 獲得 48 筆資料，經標題與摘要篩選後得 24 篇文獻。綜合各資料庫所尋獲的資料，經排除重複文獻後，得 6 篇與樞紐試驗 BEACON 相關的文獻，包括 1 篇期中分析結果[19]、1 篇最終分析結果[20]、1 篇生活品質結果[21]、1 篇深度分析安全性結果[22]、1 篇應德國 HTA 組織要求的分析結果[23]以及 1 篇研討會論文[24]，摘述如下。

A. BEACON 試驗

a. 研究設計

BEACON 試驗設計摘要整理如表八。

表八 BEACON 試驗設計

試驗 (發表年份)	BEACON (2019)
試驗編號	NCT02928224
試驗目的	針對 BRAF V600E 突變且接受過一或兩次全身性治療惡化的轉移性結腸直腸癌病人，探討 <u>encorafenib, cetuximab</u> 再加上 binimetinib* 相較於標準治療 (FOLFIRI 合併 cetuximab 或 <u>irinotecan, cetuximab</u>)，是否有較佳的整體存活期(OS)。
試驗設計	第三期、開放式作業、多國多中心、隨機分派、具 3 個治療組的對照試驗。
試驗地點	419 個試驗中心；26 個國家 (亞洲地區包含台灣)。
病人族群 (主要納入與排除條件)	<u>主要納入條件</u> ：年齡≥18 歲、於腫瘤轉移階段經 1 或 2 次治療後疾病惡化 [†] 、ECOG 體能狀態 0 或 1、腫瘤組織具 BRAF V600E 突變、足夠的骨髓/心臟/腎臟/肝臟功能。 <u>主要排除條件</u> ：先前接受過 RAF 抑制劑/MEK 抑制劑/cuticumab 或 panitumumab 或其他 EGFR 抑制劑、有症狀的腦轉移、腦膜轉移(leptomeningeal disease)。
納入病人數	665 人
隨機分派方式	依據 ECOG 體能狀態、先前是否使用 irinotecan、cetuximab 的來源(美國或是歐洲)，病人以 1：1：1 的比例隨機分派至 <u>encorafenib, binimetinib, cetuximab</u> (三藥組)、 <u>encorafenib, cetuximab</u> (兩藥組)或標準治療組。

試驗 (發表年份)	BEACON (2019)
三藥組 (224 人)	Encorafenib 每日一次 300 mg、binimetinib 每日兩次 45 mg、cetuximab 首次 400 mg/m ² ，後續每週 250 mg/m ² 。
兩藥組 (220 人)	Encorafenib 每日一次 300 mg、cetuximab 首次 400 mg/m ² ，後續每週 250 mg/m ² 。
標準治療組(對照組 221 人)	FOLFIRI 合併 cetuximab 或 <u>irinotecan, cetuximab</u> 。Cetuximab 首次 400 mg/m ² ，後續每週 250 mg/m ² ；irinotecan 於每個 cycle 第 1 及 15 天給予 180 mg/m ² ；folinic acid 於每個 cycle 第 1 及 15 天給予 180 mg/m ² ；fluorouracil 於每個 cycle 第 1 及 15 天給予 400 mg/m ² ，再接再給兩天 1200 mg/m ² /day。一個 cycle 為 28 天。
主要療效指標	<u>encorafenib, binimetinib, cetuximab</u> 以及標準治療組的整體存活期(OS)以及客觀反應率(ORR)差異。 [‡]
關鍵次要療效指標	<u>encorafenib, cetuximab</u> 以及標準治療組的整體存活期(OS)差異。
其他次要療效指標	三藥組或兩藥組相比標準治療組之無惡化存活期(PFS)、反應持續時間(DoR)、健康相關生活品質以及安全性差異。
統計分析摘要	使用後備方法(fallback procedure) [†] 與守門檢定策略(gate keeping procedure) [√] 來避免型一錯誤。
<p>縮寫：ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI, fluorouracil+ folinic acid+ irinotecan; OS, overall survival; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; DoR, duration of response。</p> <p>* Binimetinib 為 mitogen-activated extracellular kinase (MEK)抑制劑，目前台灣未上市。</p> <p>†於輔助治療(adjuvant therapy)時或輔助治療結束後 6 個月內疾病惡化，會被視為腫瘤轉移階段；而於腫瘤轉移階段使用的維持治療並不會被視為另一線療程。</p> <p>‡由獨立盲性評估者，以 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 評估腫瘤反應。初始的 24 週內每 6 週評估一次，後續每 12 週評估一次。若有腫瘤反應後每 4 週評估一次。</p> <p>[†]若三藥組對比標準治療組的客觀反應率單尾 alpha 值<0.005 時，則三藥組對比標準治療的整體存活期單尾 alpha 值為 0.025，反之則為 0.020。</p> <p>[√]若三藥組對比標準治療的整體存活期顯著，則依序檢定兩藥組對比標準治療的整體存活期、兩藥組對比標準治療的客觀反應率、三藥組對比標準治療的無惡化存活期、兩藥組對比標準治療的無惡化存活期。</p>	

b. 病人基本特性

2017 年五月至 2019 年一月間，共納入 665 位病人隨機分派，224 位合併 encorafenib, binimetinib, cetuximab (以下簡稱三藥組)、220 位合併 encorafenib, cetuximab (以下簡稱兩藥組) 以及 221 位標準治療組。各組基本特性以表九呈現，整體而言，三組各項基本特性分布平均，但合併 encorafenib, cetuximab 相比其他兩組有較低比例的病人具右結腸腫瘤。

表九 病人基本特性

特性 (人數, %)	三藥組 (n=224)	兩藥組 (n=220)	標準治療組 (n=221)
性別			
男	105 (47)	115 (52)	94 (43)
女	119 (53)	105 (48)	127 (57)
年齡(年)			
中位數	62	61	60
範圍	26-85	30-91	27-91
ECOG 分數			
0	116 (52)	112 (51)	108 (49)
1	108 (48)	104 (47)	113 (51)
2	0	4 (2)	0
腫瘤原發位置			
左結腸(包含直腸)	79 (35)	83 (38)	68 (31)
右結腸	126 (56)	110 (50)	119 (54)
包含左右結腸或 未知	19 (8)	27 (12)	34 (15)
大於等於三個器官 侵襲	110 (49)	103 (47)	98 (44)
肝臟轉移	114 (64)	134 (61)	128 (58)
原發腫瘤移除			
完全移除	133 (59)	123 (56)	122 (55)
部分移除或未移 除	91 (41)	97 (44)	99 (45)
前線治療療程數			
1	146 (65)	146 (66)	145 (66)
2*	78 (35)	74 (34)	76 (34)
先前接受過 oxaliplatin	199 (89)	210 (95)	201 (91)
高度微衛星不穩定 [†]	22 (10)	19 (9)	12 (5)
基礎 CEA 大於 5 µg/L	179 (80)	153 (70)	178 (81)
基礎 CRP 大於 10 mg/L	95 (42)	79 (36)	90 (41)
<p>註：CEA 為癌胚胎抗原(carcinoembryonic antigen)；CRP 為 C 反應蛋白(C-reactive protein)。</p> <p>* 1 位於 <u>encorafenib, binimetinib, cetuximab</u> 以及 1 位於標準治療組曾接受兩線以上治療。</p> <p>[†]透過聚合酶連鎖反應定性檢驗。</p>			

c. 療效結果

期中分析資料截止日為 2019 年 2 月 11 日，追蹤時間中位數為 7.8 個月；最終分析資料截止日為 2019 年 8 月 15 日，追蹤時間中位數為 12.8 個月。兩次分析結果以表十、表十一呈現。最終分析結果顯示合併 encorafenib, cetuximab 相較於標準治療組能統計上顯著延長整體存活期（9.3 月 vs. 5.9 月, HR 0.61, 95%CI 0.48 至 0.77）、增加客觀反應率的病人比例（20% vs. 2%, $p < 0.0001$ ）與延長無惡化存活期（4.3 月 vs. 1.5 月, HR 0.44, 95%CI 0.35 至 0.55）。

表十 期中分析結果

	三藥組	兩藥組	標準治療組
整體存活期			
中位數 (月, 95%CI)	9.0 (8.0 至 11.4)	8.4 (7.5 至 11.0)	5.4 (4.8 至 6.6)
hazard ratio (95%CI)	0.52 (0.39 至 0.70)	0.60 (0.45 至 0.79)	-
客觀反應率*			
完全或部分反應 (人數, %)	29 (26)	23 (20)	2 (2)
95%CI	18 至 35	13 至 29	<1 至 7
P 值 vs. 標準治療	<0.001	<0.001	
反應持續時間			
大於等於 6 個月 (%)	7/29 (24)	10/23 (43)	1/2 (50)
無惡化存活期			
中位數 (月, 95%CI)	4.3 (4.1 至 5.2)	4.2 (3.7 至 5.4)	1.5 (1.5 至 1.7)
hazard ratio (95%CI)	0.38 (0.29 至 0.49)	0.40 (0.31 至 0.52)	
*僅 111 位三藥組、113 位兩藥組以及 107 位標準治療組納入分析。			

表十一 最終分析結果

	三藥組	兩藥組	標準治療組
整體存活期			
中位數 (月, 95%CI)	9.3 (8.2 至 10.8)	9.3 (8.0 至 11.3)	5.9 (5.1 至 7.1)
hazard ratio (95%CI)	0.60 (0.47 至 0.75)	0.61 (0.48 至 0.77)	-
客觀反應率			
完全或部分反應 (人數, %)	60 (27)	43 (20)	4 (2)
95%CI	21 至 33	15 至 25	<1 至 5
P 值 vs. 標準治療	<0.0001	<0.0001	
反應持續時間			
大於等於 6 個月 (%)	19/60 (32)	16/43 (37)	1/4 (25)
中位數 (月, 95%CI)	4.4 (3.7 至 7.3)	5.5 (4.1 至 8.3)	5.5 (2.6 至 NR)
無惡化存活期			

	三藥組	兩藥組	標準治療組
中位數 (月, 95%CI)	4.5 (4.2 至 5.4)	4.3 (4.1 至 5.4)	1.5 (1.5 至 1.9)
hazard ratio (95%CI)	0.42 (0.33 至 0.53)	0.44 (0.35 至 0.55)	
註：NR=Not Reached			

由於本次建議者申請納入給付，故在此呈現合併 encorafenib, cetuximab 對比標準治療組整體存活期的最終次族群分析結果，以表十二呈現。整體而言各次族群均受益於合併 encorafenib, cetuximab 的療效，惟高度微衛星不穩定的病人較無法受益於合併 encorafenib, cetuximab 治療 (HR 0.74, 95%CI 0.29-1.89)。

表十二 整體存活期的最終次族群分析結果

次族群		hazard ratio (95%CI)
ECOG 分數	0	0.49 (0.34 至 0.71)
	1	0.70 (0.51 至 0.95)
先前使用 irinotecan	無	0.51 (0.36 至 0.71)
	有	0.71 (0.51 至 0.99)
前線治療療程數	1	0.60 (0.45 至 0.81)
	2 線以上	0.71 (0.51 至 0.99)
年齡	<65	0.56 (0.42 至 0.76)
	≥65	0.65 (0.44 至 0.95)
性別	男	0.57 (0.41 至 0.80)
	女	0.64 (0.46 至 0.88)
器官侵襲	≤2	0.48 (0.34 至 0.68)
	≥3	0.76 (0.54 至 1.05)
微衛星不穩定性	高	0.74 (0.29 至 1.89)
	正常	0.48 (0.36 至 0.64)
基礎 CEA	>正常上限	0.66 (0.51 至 0.86)
	≤正常上限	0.61 (0.35 至 1.07)
基礎 CRP	>正常上限	0.77 (0.55 至 1.07)
	≤正常上限	0.53 (0.38 至 0.75)
腫瘤位置	左結腸	0.57 (0.38 至 0.85)
	右結腸	0.65 (0.47 至 0.90)
腫瘤移除狀態	完全移除	0.54 (0.39 至 0.75)
	部分移除或未移除	0.69 (0.49 至 0.97)
註：CEA 為癌胚胎抗原(carcinoembryonic antigen)；CRP 為 C 反應蛋白(C-reactive protein)。		

另根據德國 HTA 組織要求的分析結果，將 encorafenib, cetuximab 對比標準

治療組的至反應時間 (time to response, TTR)、第二次無惡化存活期ⁿ (progression free survival 2, PFS2)、至第一次後續治療時間 (time to first subsequent therapy, TFST)、至第二次後續治療時間 (time to second subsequent therapy, TSST) 整理如表十三所示。

表十三合併 encorafenib, cetuximab 與標準治療相比之 TTR、PFS2、TFST、TSST 結果

(月)	兩藥組 中位數 (95% CI)	標準治療組 中位數 (95% CI)	hazard ratio (95% CI)
TTR	n.c. (n.c. 至 n.c.)	n.c. (n.c. 至 n.c.)	10.46 (3.75 至 29.15)
PFS2	8.3 (7.7 至 9.8)	5.3 (4.6 至 6.2)	0.62 (0.48 至 0.78)
TFST	5.6 (4.9 至 6.6)	3.0 (2.5 至 3.5)	0.61 (0.49 至 0.75)
TSST	8.8 (8.0 至 10.3)	5.1 (4.6 至 5.8)	0.60 (0.48 至 0.75)

縮寫：TTR, time to response; PFS2, progression free survival; TFST, time to first subsequent therapy; TSST, time to second subsequent therapy。

註：n.c.= not calculated；由於兩組都沒有 50% 的病人達到反應，故無法計算。

d. 健康相關生活品質結果

研究採用 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC) 第三版^o 以及 Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) 問卷^p 來測量病人健康相關生活品質，資料截止日為 2019 年 2 月 11 日。測量時間點為第一輪治療的第一天、30 天量測一次以及治療終止。結果以至明確惡化時間 (time to definitive deterioration)^q 呈現，並呈現校正 ECOG PS 分數、先前是否使用 irinotecan 以及 cetuximab 來源後的 hazard ratio (風險比)。分析結果顯示不論是兩藥組或是三藥組均顯著降低生活品質惡化的風險，數據整理如表十四。

表十四 健康相關生活品質結果

	三藥組	兩藥組	標準治療組
EORTC 整體健康狀態分數			

ⁿ 意指自隨機分派到接受第一次後續治療惡化或死亡的時間。

^o 評估面向包含整體健康狀態 (global health status)、五項功能指標 (生理、角色、心理、認知、社交)、三項複合症狀指標 (疲勞、噁心、嘔吐) 以及六項單一症狀指標 (疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉)。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。

^p 為 Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) 的延伸，包含 27 題評估生理、社交、心理、功能四大面向 (整體健康分數) 與 9 題評估轉移性結腸直腸癌的特定問題，每個問題 0 至 4 分，越高分生活品質越好。

^q 明確惡化定義為與基礎期相比分數惡化至少 10%，並在之後試驗期間無改善。

	三藥組	兩藥組	標準治療組
至明確惡化時間中位數 (月)	5.6	6.2	2.8
hazard ratio (95%CI)	0.65 (0.52至0.80)	0.61 (0.49至0.75)	-
FACT-C			
至明確惡化時間中位數 (月)	5.9	6.5	2.4
hazard ratio (95%CI)	0.58 (0.47至0.71)	0.53 (0.43至0.66)	-

另根據德國HTA組織要求的分析結果，將生活品質結果以mixed effect model repeat measurement (MMRM) 的方式分析，encorafenib, cetuximab與標準治療組的差異以least square (LS) mean difference呈現，並若Hedges'g 95%信賴區間範圍超過0.2或低於-0.2則視為差異具臨床意義。將具統計顯著性之指標結果以表十五呈現，各指標均偏好於encorafenib, cetuximab組，且於腹瀉指標具有臨床意義。

表十五 合併encorafenib, cetuximab與標準治療相比之生活品質結果

	LS- mean (95%CI)	P值	Hedges'g (95%CI)
EORTC			
整體健康狀態	3.92 (0.26至7.57)	0.036	0.23 (0.02至0.44)
腹瀉	-12.61 (-17.75至-7.47)	<0.0001	-0.53 (-0.74至-0.31)
噁心嘔吐	-4.62 (-7.75至-1.48)	0.004	-0.31 (-0.52至-0.11)
降低食慾	-6.72 (-12.07至-1.38)	0.014	-0.27 (-0.48至-0.06)
便秘	-5.68 (-10.08至-1.28)	0.012	-0.28 (-0.48至-0.07)
FACT-G			
整體健康分數	3.78 (1.05至6.50)	0.007	0.29 (0.09至0.50)
生理	1.62 (0.70至2.54)	<0.001	0.37 (0.16至0.58)

e. 安全性結果

表十六呈現2019年8月15日分析的安全性結果，分析族群為至少接受一次試驗用藥治療且至少有一次安全性評估的病人，分析當下於三藥、兩藥與標準治療組分別尚有30、30與7位接受試驗用藥。整體而言，合併encorafenib, cetuximab相較於標準治療除了肌酸酐升高 (53.7% vs. 37.8%)、關節痛 (22.7% vs. 1.6%)、肌肉痛 (15.3% vs. 2.1%) 有較高的比例外，其餘未有明顯較高的不良事件，並有較低的第三級以上不良事件 (57.4% vs. 64.2%) 以及腹瀉 (48.7% vs. 38.4%) 比例。

表十六 最終安全性分析結果

	三藥組 (n=222)	兩藥組 (n=216)	標準治療組 (n=193)
--	----------------	----------------	------------------

	三藥組 (n=222)		兩藥組 (n=216)		標準治療組 (n=193)	
治療時間中位數 (月)	21		19		7	
因不良事件停藥 (%)	9		9		11	
因不良事件死亡 (%)	5		4		4	
人數 (%)	所有等級	≥第三級	所有等級	≥第三級	所有等級	≥第三級
任何不良事件	220 (99.1)	146 (65.8)	212 (98.1)	124 (57.4)	190 (98.4)	124 (64.2)
腹瀉	147 (66.2)	24 (10.8)	83 (38.4)	6 (2.8)	94 (48.7)	20 (10.4)
瘡癤樣皮炎	111 (50.0)	6 (2.7)	65 (30.1)	1 (0.5)	77 (39.9)	5 (2.6)
噁心	107 (48.2)	10 (4.5)	82 (38.0)	1 (0.5)	84 (43.5)	3 (1.6)
嘔吐	98 (44.1)	12 (5.4)	59 (27.3)	3 (1.4)	61 (31.6)	6 (3.1)
腹痛	76 (34.2)	14 (6.3)	60 (27.8)	7 (3.2)	54 (28.0)	10 (5.2)
疲勞	74 (33.3)	5 (2.3)	72 (33.3)	9 (4.2)	54 (28.0)	9 (4.7)
食慾降低	66 (29.7)	4 (1.8)	67 (31.0)	3 (1.4)	56 (29.0)	6 (3.1)
便秘	63 (28.4)	1 (0.5)	39 (18.1)	0 (0.0)	39 (20.2)	2 (1.0)
虛弱	62 (27.9)	8 (3.6)	52 (24.1)	8 (3.7)	53 (27.5)	10 (5.2)
關節痛	25 (11.3)	0 (0.0)	49 (22.7)	3 (1.4)	3 (1.6)	0 (0.0)
肌肉痛	20 (9.0)	0 (0.0)	33 (15.3)	1 (0.5)	4 (2.1)	0 (0.0)
血紅素降低	154 (69.4)	52 (23.4)	85 (39.4)	12 (5.6)	89 (46.1)	10 (5.2)
肌酸酐升高	176 (79.3)	12 (5.4)	116 (53.7)	7 (3.2)	73 (37.8)	2 (1.0)

另根據德國HTA組織要求的分析結果，運用存活分析呈現合併encorafenib, cetuximab相較於標準治療在嚴重不良事件、第三級以上不良事件、因不良事件停藥的風險比 (hazard ratio)，相關資訊整理於表十七呈現。結果顯示合併encorafenib, cetuximab有較低的不良事件、第三級以上不良事件風險，並具統計顯著。

表十七 運用存活分析呈現合併encorafenib, cetuximab相較於標準治療之安全性結果

至不良事件時間 (月)	兩藥組 中位數 (95% CI)	標準治療組 中位數 (95% CI)	hazard ratio (95% CI)
嚴重不良事件	12.0 (2.9 至 n.c.)	5.2 (3.2 至 n.c.)	0.65 (0.47 至 0.89)
第三級以上不良	4.7 (3.9 至 6.4)	1.4 (1.1 至 2.1)	0.47 (0.36 至 0.62)

至不良事件時間 (月)	兩藥組 中位數 (95% CI)	標準治療組 中位數 (95% CI)	hazard ratio (95% CI)
事件			
因不良事件停藥	n.r. (17.5 至 n.c.)	n.r. (8.1 至 n.c.)	0.36 (0.21 至 0.63)
肌肉痛	n.r. (15.9 至 n.r.)	n.r. (n.r. 至 n.r.)	0.45 (0.20 至 1.00)
手足症候群	n.r. (n.r. 至 n.r.)	n.r. (n.r. 至 n.r.)	0.58 (0.36 至 0.93)
嚴重(serious)胃腸 道副作用	22.8 (22.8 至 n.r.)	n.r. (n.r. 至 n.r.)	0.58 (0.36 至 0.93)

註：n.r. 為 not reached；n.c. 為 not calculable。

f. 後續治療差異

英國NICE提及試驗中各組惡化後的後續治療可能影響整體存活期，故以表十八呈現各組後續治療情形。整體而言標準治療組有較高比例使用BRAF抑制劑，可能使該組後續存活期延長，故應不至於影響試驗結論。

表十八 各組後續治療藥物比例

(%)	三藥組 (n=104)	兩藥組 (n=99)	標準治療組 (n=104)
Fluorouracil	25.0	25.9	19.9
Irinotecan	24.6	26.8	16.3
Folinic acid	16.5	未報告	未報告
Oxaliplatin	6.7	8.2	13.1
Bevacizumab	9.8	12.7	10.9
Aflibercept	未報告	5.5	未報告
Cetuximab	5.8	4.1	14.5
Regorafenib	5.4	5.5	5.0
Trifluridine/tipiracil	4.0	2.3	7.2
Vemurafenib	未報告	未報告	9.5
BRAF/MEK/EGFR抑制劑	2	0.5	8
BRAF/EGFR抑制劑	1	0.5	2

g. 研討會論文

一篇2022於*Annals of oncology*的研討會論文，旨在探討年齡是否影響後續存活期與健康相關生活品質。作者將病人分成<50歲與≥50歲兩組，結果顯示各組別間<50歲相比≥50歲之整體存活期（三藥組：HR 0.92, 95%CI 0.60至1.40；兩藥組：HR 0.63, 95%CI 0.37至1.08；標準治療組：HR 1.24, 95%CI 0.85至1.80）與健康相關生活品質未有統計上顯著差異。然而在兩藥組，<50歲相較於≥50歲的病人有較

少第三級以上不良事件發生（39.4% vs. 60.7%）。此分析受限於<50歲的族群稀少，仍待後續更多分析結果驗證。

(五) 建議者提供之資料

本案建議者自評為突破創新新藥，因此需執行系統性回顧。建議者納入 4 篇樞紐試驗 BEACON 相關文獻，與 1 篇真實世界研究。其中 3 篇試驗相關文獻已於前面章節說明，1 篇為安全性導入（safety lead-in）試驗，旨在評估合併 encorafenib, binimetinib, cetuximab 的安全性，並不符合本次 PICOS。1 篇義大利的回溯性研究旨在探討合併 encorafenib, binimetinib, cetuximab 與合併 encorafenib, cetuximab 的安全性與有效性。共 97 位病人接受合併 encorafenib, cetuximab 治療，腫瘤客觀反應率為 17%，無惡化存活期中位數為 4.5 個月，整體存活期中位數為 7.2 個月，與 BEACON 試驗結果相似。

整體而言，建議者的搜尋方法合理，並清楚呈現 PICOS、搜尋策略與結果、文獻篩選流程，以利本報告驗證。惟僅搜尋 PubMed，未搜尋其他資料庫，且納入不符合 PICOS 的文獻。此外，若只納入一篇試驗結果，應不需執行統合分析，且建議建議者可以參考 NICE 及 SMC 的 HTA 報告，提供合併 encorafenib, cetuximab 與我國相近治療地位藥品的間接比較結果。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Braftovi 的主成分為 encorafenib，適應症為「與 cetuximab 併用，治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌（mCRC）成人病人」。建議者申請健保給付適應症為「和 cetuximab 併用，治療 BRAF V600 突變陽性且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌成年病人，需同時符合下列條件：1、需檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果。2、病人需於先前曾接受過全身性治療。3、ECOG 分數 \leq 2。4、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。」。須特別留意的是，我國僅核准 encorafenib 用於 BRAF V600E 突變而非 BRAF V600 突變，因此建議者的給付條件恐有超出適應症範圍的疑慮。

參考治療指引、建議者給付規定以及我國核准適應症與健保給付規定，若本品用於第二線治療，則合適的參考品為 FOLFOX 或 FOLFIRI；若本品用於第三線後治療，則合適的參考品為合併 irinotecan, cetuximab，另考量建議者建議的給付規定未排除先前使用過 cetuximab 的病人，因此將 trifluridine/tipiracil 以及

regorafenib 也視為療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於2023年3月31日在加拿大 CADTH、澳洲PBAC、英國NICE 等主要醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「encorafenib」進行搜尋，於國際主要醫療科技評估組織均建議給付合併encorafenib, cetuximab於轉移性結腸直腸癌，詳細資訊整理以表十九呈現。整體而言，國際主要醫療科技評估組織評估的族群與本次建議者建議的目標族群一致，其中CADTH於續用條件未限制與cetuximab併用，可與panitumumab併用；PBAC於初始治療條件包含經cetuximab治療尚未發生疾病惡化的病人，且限BRAF V600突變而非BRAF V600E；NICE則由於英國未給付cetuximab於mCRC第一線之後，故將trifluridine/tipiracil列為比較品，同時，儘管NICE認為具BRAF V600E突變且先前未經EGFR抑制劑治療的轉移性結腸直腸癌病人可受益於合併encorafenib, cetuximab，但並未特別限制使用合併encorafenib, cetuximab時須排除先前用過cetuximab的病人。

表十九 國際主要醫療科技評估組織給付建議與理由彙整

加拿大 CADTH	建議
	建議給付 <u>encorafenib</u> 於 BRAF V600E 突變的轉移性結腸直腸癌，惟初始與續用治療須同時符合以下條件： <ul style="list-style-type: none"> • 初始使用 <ul style="list-style-type: none"> - 需與 cetuximab 併用； - 先前至少接受過一次全身性治療； - 良好的體能狀態； - 先前未接受 EGFR 抑制劑或 BRAF 抑制劑治療。 • 接續使用 <ul style="list-style-type: none"> - 臨床與影像學上證據顯示緩解且對治療耐受。
	理由 <ul style="list-style-type: none"> • 委員會滿意合併<u>encorafenib, cetuximab</u>的療效，其滿足了延長壽命、減少副作用、改善症狀等未滿足需求。 • Encorafenib為口服，僅cetuximab為注射，相比其他治療組合能縮短輸注時間。
澳洲 PBAC	建議
	建議給付合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 用於治療曾接受過全身性治療、BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌，惟初始與持續治療須同時符合以下條件： <ul style="list-style-type: none"> • 初始治療 <ul style="list-style-type: none"> - 病人先前未接受 cetuximab 治療轉移性結腸直腸癌，或，病人接受 cetuximab 治療轉移性結腸直腸癌時未發生疾病惡化；

	<ul style="list-style-type: none"> - 先前至少經過一次化療而未緩解； - WHO 日常體能狀態 (performance status) 小於等於 2。 • 持續治療 - 需與 cetuximab 併用； - 未發生疾病惡化。
	理由
	<ul style="list-style-type: none"> • PBAC 認同 BRAF V600 突變的轉移性結腸直腸癌治療具高度未滿足需求。BEACON 試驗整體偏差風險低，足以支持合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 的療效優於現有治療。 • 給付規定未限於 BRAF V600E 突變，而是 BRAF V600 突變，以符合 encorafenib 用於黑色素瘤的給付規定，且絕大多數 (90 至 95%) 的 BRAF V600 突變皆為 BRAF V600E 突變。
英國 NICE	建議
	建議給付合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 用於 BRAF V600E 突變且接受過至少一次全身性治療的轉移性結腸直腸癌病人，惟英國廠商須依據商業協議 (Commercial arrangements) 提供藥品。
	理由
	<ul style="list-style-type: none"> • 在 BRAF V600E 突變且接受過至少一次全身性治療的轉移性結腸直腸癌病人，目前治療選擇多為 FOLFIRI，後續 trifluridine/tipiracil，再接續最佳支持療法 (Best supportive care)。合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 是目前唯一針對 BRAF V600E 突變的治療選項，可用於第二線或第三線治療。 • 臨床試驗比較了合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 以及 FOLFIRI 合併 cetuximab 或合併 <u>irinotecan, cetuximab</u> 的療效差異。然而在英國情境下 cetuximab 未給付於轉移性結腸直腸癌的后線治療，因此需透過其他試驗間接比較合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 與 FOLFIRI 或 trifluridine/tipiracil 的療效，增加了結果的不確定性。 • 合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> 符合 NICE 的臨終標準 (End of life criteria)，儘管相對療效具不確定性，仍應具成本效益，故建議給付。

(三) 相對臨床療效與安全性

BEACON 為多國多中心、開放式作業、第三期隨機對照試驗，試驗納入 BRAF V600E 突變且接受過一或兩次全身性治療惡化的轉移性結腸直腸癌病人，排除接受過 BRAF 抑制劑、MEK 抑制劑或 EGFR 抑制劑治療。旨在比較合併 encorafenib, binimetinib, cetuximab、合併 encorafenib, cetuximab 與標準治療 (FOLFIRI 合併 cetuximab 或合併 irinotecan, cetuximab) 的有效性及安全性，主要療效指標為合併 encorafenib, binimetinib, cetuximab 以及標準治療組的整體存活期以及客觀反應率

差異；關鍵次要療效指標為合併encorafenib, cetuximab以及標準治療組的整體存活期差異。

共 220 人與 221 人分派至合併 encorafenib, cetuximab 與標準治療組。結果顯示合併 encorafenib, cetuximab 相較於標準治療組有較佳的整體存活期 (HR 0.61, 95%CI 0.48 至 0.77)、無惡化存活期 (HR 0.44, 95%CI 0.35 至 0.55) 以及客觀反應率 (20% vs. 2%, $p < 0.0001$)。惟須注意高度微衛星不穩定性次族群可能無法受益於合併 encorafenib, cetuximab (HR 0.74, 95%CI 0.29 至 1.89)。

健康相關生活品質部分，不論採用 EORTC 或是 FACT-C，合併 encorafenib, cetuximab 相較於標準治療組皆能降低惡化風險 (HR 0.61, 95%CI 0.49 至 0.75；HR 0.53, 95%CI 0.43 至 0.66)。

安全性的部分，兩組常見的不良反應包含腹瀉、痤瘡樣皮炎、噁心、嘔吐、腹痛。合併 encorafenib, cetuximab 相比標準治療有較高的病人比例發生肌酸酐升高 (53.7% vs. 37.8%)、關節痛 (22.7% vs. 1.6%)、肌肉痛 (15.3% vs. 2.1%)；而任何不良事件 (98.1% vs. 98.4%) 以及因不良事件停藥 (9% vs. 11%) 的病人比例於兩組間則未有明顯差異，第三級以上不良事件 (57.4% vs. 64.2%) 及腹瀉 (48.7% vs. 38.4%) 的病人比例較標準治療低。整體而言合併 encorafenib, cetuximab 耐受性良好。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述主要醫療科技組織發布之評估報告中的病人及臨床醫師意見供作參考。BRAF 突變的轉移性結腸直腸癌病人具有高度未滿足醫療需求，因其預後差、治療選擇有限，且相較於無突變的病人，對化療的反應亦較差。合併 encorafenib, cetuximab 為第一個針對 BRAF 突變的治療，其能延長整體存活期、延緩疾病惡化以及維持生活品質，跟化療相比，合併 encorafenib, cetuximab 有較佳的副作用特性，能減少病人與照護者的負擔，因此不論病人或臨床專家，都期待新治療的准入。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 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
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 5 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 1 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 5 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	提供一份成本效用分析文獻。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Oncology Drug Review, pERC) 於 2021 年 7 月公告本品相關評估報告，有條件建議將 encorafenib 納入給付與 cetuximab 併用治療曾接受過前線治療且具有 BRAF V600E 基因突變的轉移性結腸直腸癌病人 (metastatic colorectal cancer, 以下簡稱 mCRC)。相關給付條件包括：

- 病人的 ECOG 分數不得大於 1 分。
- 病人的各項器官均具有正常功能。
- 醫師應每 2 至 4 周進行臨床評估，並每 8 至 12 周進行影像評估，確定腫瘤對治療持續有反應且病人對治療藥品具耐受性始得續用。
- 若疾病出現惡化或對治療藥品出現難以耐受之毒性應停止治療。

廠商針對此給付評估提出一項以 FOLFOX、FOLFIRI 或 cetuximab 併用 FOLFIRI/irinotecan 為對照品的成本效用分析，建立一個具有無疾病惡化、疾病已惡化以及死亡三個健康階段的馬可夫模型，並以 1 個月為一次周期、10 年為評估期間。合併 encorafenib, cetuximab 以及 cetuximab 併用 irinotecan 或 FOLFIRI 的相關參數來自 BEACON 臨床試驗，FOLFIRI 則參考 BEACON 試驗與另一項臨床試驗之間接比較結果，並假設 FOLFOX 的臨床數據與 FOLFIRI 相同。分析結果顯示其遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)值為每增加一個經健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life-year, QALY)需增加支出加幣 150,682 元。

CADTH 針對廠商提出之成本效用分析提出其包含之幾點限制：

- 目前仍缺乏 encorafenib, cetuximab 併用比較於 FOLFIRI 或 FOLFOX 的直接對照臨床證據，而臨床專家認為後兩者才是在加拿大最相關的對照治療選項。
- 包含 cetuximab 與 irinotecan 的療法在加拿大部分地區可能用於 oxaliplatin 或 irinotecan 治療失敗後的第三線治療。
- mCRC 的治療流程視病人的狀況高度個人化，而部分相關治療選項未於模型分析中呈現。
- CADTH 臨床專家認為模型中存活期外推結果缺乏表面效度，可能高估 encorafenib, cetuximab 併用組以及 cetuximab, FOLFIRI 併用組的整體存活期。CADTH 重新評估的基礎分析中，另行採用臨床專家認為較符合實際狀況的外推模型。
- 廠商在模型中假設不同的治療選項具有不同的效用值，但 CADTH 認為效用值不因治療選項有所差異，並且再重新評估的模型中進行校正。
- 廠商在模型中假設不同的治療選項有不同的治療時間，參考試驗中接受 encorafenib, cetuximab 併用治療的病人在醫師評估下可能在疾病惡化後繼續接受治療，但 cetuximab, FOLFIRI 或 irinotecan 併用組的病人則會在疾病惡化後即停止治療。CADTH 諮詢的臨床專家認為疾病惡化之後還持續使用原療法治療的可能性很低，且治療時間長度的假設應該一致。

CADTH 針對以上限制重新分析，調整的參數內容包括 encorafenib, cetuximab 併用與 cetuximab, FOLFIRI 併用治療的整體存活期，以及對相同的健康階段採用相同的效用值。而 CADTH 無法針對缺乏直接對照臨床證據、外推性受限的對照品等因子進行調整。重新分析的結果為每增加一個 QALY 需額外支出 198,779 加幣，若僅考慮 encorafenib 的價格，encorafenib, cetuximab 併用無法達到 ICER 每增加一個 QALY 支出 50,000 加幣的閾值。而若 cetuximab 降價 60%，則 encorafenib 降價 99% 時可達到前述閾值。由於缺乏相關臨床證據，CADTH 未針對 encorafenib, panitumumab 併用的治療選項進行經濟評估。

2. PBAC (澳洲) [13]

PBAC 公告 encorafenib 於 2021 年 3 月及 5 月的會議報告，2021 年 3 月會議考量 Medicare Benefits Schedule (MBS) 尚未收載 BRAF V600 基因檢測，故暫緩建議給付 encorafenib，MSAC 隨後於 2021 年 3 月 31 日至 4 月 1 日的會議中建議將 BRAF V600 基因檢測納入 MBS 收載品項 73338 的給付項目，故 PBAC 於 5 月會議再次確認 encorafenib 的評估結果，最終建議有條件給付 encorafenib, cetuximab 併用於曾接受過全身性治療且具 BRAF V600E 基因突變 mCRC，主要給付條件包括：

- 病人必須未曾接受過 cetuximab 治療，或接受 cetuximab 治療未發生疾病惡化。
- 病人必須曾經接受過其他化學治療並且發生疾病惡化。
- 必須符合特殊定價協議。

廠商於此次審查中提出一份合併 cetuximab, encorafenib 比較合併 cetuximab, FOLFIRI 或 irinotecan 的成本效用分析，建立一個 partitional survival model，其中包含三種健康狀態：無惡化存活、疾病惡化及死亡，評估期間為 7 年，一次週期為一個月，結果顯示合併 encorafenib, cetuximab 相較於對照藥品的 ICER 值範圍為 75,000 澳幣/QALY gained 至 95,000 澳幣/QALY gained。另外，因 BRAF 檢測已經在澳洲常規給付，因此合併 encorafenib, cetuximab 納入給付後預期將不會增加檢測費用。

PBAC 針對廠商提供的經濟評估模型所提出的論點如後：

- ESC 認為單用 FOLFIRI 作為對照組才符合澳洲情境，但考量合併 cetuximab, FOLFIRI 併用與單用 FOLFIRI 的療效相似，故廠商直接引用 BEACON 試驗中合併 encorafenib, cetuximab 相較於合併 cetuximab, FOLFIRI 的相對療效是可被接受的。
- 廠商以 BEACON 臨床試驗開始追蹤至整體存活期或無惡化存活期達到中位數之前最後一次療程，將這段區間作為療效參數的基準，超過以上區間的療效參數則以外推函數進行估算，然而，因臨床試驗的追蹤時間較短，導致不同外推函數所計算的結果差異較大。
- 廠商使用 BEACON 試驗中的治療終止時間 (time to discontinuation, TTD) 計算用藥時間，但考量建議給付條件為疾病惡化後應停止治療，因此採用無惡化存活期計算較符合給付條件的情境。
- 敏感度分析結果顯示，治療終止時間的外推估計方法對於經濟評估結果會有顯著影響，若以對數邏輯分布 (log-logistic distribution) 取代基本情境使用

的伽瑪分布(gamma distribution)估計治療終止時間，ICER 值會增加 25.9%。但 ESC 認為主要的爭議在於採用無惡化存活期或治療終止時間估算用藥時間，相較之下使用哪一種外推估計方法較不重要。

- 療效參數（如整體存活期）受評估期間長短的影響，雖然 PSCR 指出評估期間 7 年應符合該族群的預期壽命，但 ESC 參考過去 cetuximab 申請用於第二線治療的評估，係以 5 年作為評估期間。敏感度分析中若將評估時間縮短至 5 年，或 BEACON 試驗結果的 34 個月，ICER 會增加，若延長至 10 年，ICER 值範圍會從 75,000 澳幣/QALY gained 至 95,000 澳幣/QALY gained 降低至 55,000 澳幣/QALY gained 至 75,000 澳幣/QALY gained。
- 基礎分析假設不會有藥物耗損，但考量 cetuximab 是用靜脈注射，且併用 encorafenib 以及併用 FOLFIRI 或 irinotecan 時的劑量強度不同，且對照組的藥物耗損略高。因此 PBAC 認為不會有藥物耗損的假設會導致高估 ICER 結果。
- 模型中未將皮疹、皮膚反應或噁心嘔吐等不良事件的預防藥物納入評估；此外，對於不良事件處置的估算也僅計入一次性的花費，未考量同類不良事件在同一個療程中重複發生的可能性，因此可能導致不良事件相關預防或處置費用的低估。

PBAC 針對敏感度分析結果指出，對於 ICER 值影響最大的因素為外推估計方法，而評估期間及病人用藥配合度的影響程度則為中等。相較於基礎分析使用伽瑪分布，若採用對數邏輯分布外推治療終止時間、整體存活期以及無惡化存活期，會導致 ICER 值上升；若將評估期間由 7 年縮短至 5 年，以及病人完全配合治療，也都會增加 ICER 值；此外，cetuximab 價格也是一個重要的影響因素，未來若有 cetuximab 的生物相似藥上市並使其價格降低 25%，則會降低 ICER 值。但 PBAC 考量不同的敏感度分析中，ICER 值的差異相對較小，基本情境分析結果應具有一定可信度，因此 PBAC 認為將臨床端具有高度需求以及實際財務影響較低等因素納入考量，PBAC 最終認為 75,000 澳幣/QALY gained 至 95,000 澳幣/QALY gained 的 ICER 值是可被接受的。

3. NICE（英國） [14]

NICE 於 2021 年 1 月發布相關評估報告，在依照商業協議供應藥品的條件下，建議給付 encorafenib, cetuximab 併用於治療曾接受過全身性治療且具有 BRAF V600E 基因突變 mCRC 成人病人。以下摘要經濟評估相關內容：

廠商提出一份 encorafenib, cetuximab 併用比較 FOLFIRI 及 trifluridine-tipiracil 的成本效用分析，採用 partitioned survival model，包含三種健康狀態：無惡化存

活、疾病惡化、死亡，評估期間為 10 年，一次週期為一個月。但 FOLFIRI 的整體存活時間估計值是透過 BEACON 試驗中對照組以及 CRYSTAL 試驗的數據進行間接比較而得，因此具有不確定性；而 trifluridine-tipiracil 的整體存活時間則來自 RECOURSE 試驗結果與 BEACON 試驗進行單組間接比較，考量此試驗與 BEACON 試驗的受試者族群差異大，其整體存活時間是否適用於此經濟評估亦具有高度不確定性。

藥費成本部分，實證資料審閱小組（ERG）認為相較於無惡化存活期，治療終止時間更符合臨床上病人實際接受治療的時間長度，因此雖然部分對照品沒有這個數據而是使用無惡化存活時間計算，但 ERG 建議 encorafenib, cetuximab 併用的治療時間應採用治療終止時間的數據。此外，實際用藥量建議使用平均相對劑量強度，並且在計算藥品使用量時應將 10% 的用藥浪費納入口服藥物的使用量計算。

整體而言，評估委員會指出臨床證據以及評估模型假設因為下列因素而具有高度不確定性：

- 目前仍缺乏 encorafenib, cetuximab 併用與 FOLFIRI 或 trifluridine-tipiracil 的直接對照試驗。
- 廠商提供之間接比較分析進行了幾項具不確定性的臨床假設，包括假設 FOLFIRI 與 irinotecan 的療效具有臨床相等性。
- 廠商提供的 encorafenib, cetuximab 併用與 trifluridine-tipiracil 單組間接對照（naïve comparison）具有高度不確定性。
- 評估模型未考慮到 NHS 並未給付臨床試驗中部分後續治療選項。

由於廠商與 NICE 有簽署相關商業協議，因此未在報告中揭露成本效益評估結果，雖然評估模型具有高度不確定性，但若以符合可延長壽命生命終期療法條件之藥物來看，encorafenib, cetuximab 併用的 ICER 值具有成本效益。因此 NICE 認為可以建議將 encorafenib, cetuximab 併用納入給付用於廠商建議的適應症。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭） [18]

SMC 於 2021 年 5 月發布的評估報告中，有條件建議將合併 encorafenib, cetuximab 納入給付用於治療曾接受過全身性治療且具有 BRAF V600E 基因突變的 mCRC 病人。廠商於此次審查提出一項以 FOLFIRI 作為二線治療對照品以及 trifluridine-tipiracil 做為三線治療的對照品，與 encorafenib, cetuximab 併用進行比較的成本效用分析，partitioned survival model 中包含三個健康狀態：疾病未惡化、

疾病惡化以及死亡，並以 1 個月為一次週期，評估期間設定為 10 年。

依照建議給付價格計算後，encorafenib, cetuximab 併用相較於 FOLFIRI 做為第二線治療的 ICER 值為每增加一個 QALY 需額外支出 96,448 英鎊；作為第三線治療與 trifluridine-tipiracil 相比的 ICER 值為每增加一個 QALY 需額外支出 72,917 英鎊。但包括 encorafenib、cetuximab 以及 trifluridine-tipiracil 均與 NHS 另有病人可近性協議，將可近性協議納入考量的成本效用分析結果因協議保密故未於報告呈現。

SMC 指出此經濟分析模型具有以下幾點限制：

- BRACON 試驗中 cetuximab, FOLFIRI 或 irinotecan 併用的對照治療非蘇格蘭給付的治療選項，且試驗中假設 FOLFIRI 與 irinotecan 具有療效相等性。而 BEACON 試驗中對照組因為有使用 cetuximab 治療，因此其安全性數據也無法直接用於評估模型。
- 另一個作為 FOLFIRI 以及 irinotecan 療效數據來源的臨床試驗，以及 trifluridine-tipiracil 參考的 RESOURCE 試驗均有與 BEACON 試驗受試者族群差異很大的問題，模型中也未說明其風險比數據是否依據干擾因子進行修正。
- 相較於廠商採用對數邏輯分布得到較樂觀的整體存活期和無惡化存活期結果，專家建議使用韋伯分配 (Weibull distribution) 以估算較符合實際狀況的數據。採用韋伯分布的評估模型得到的 ICER 值較高，而廠商則是使用較新的臨床數據支持其採用對數邏輯分布的合理性。
- 根據 SMC 建議，廠商用參數模型 (parametric model) 取代分段線性回歸模型 (piecewise linear regression) 估算存活時間的 KM 曲線，此修改後的模型得到的結果相較基礎分析較保守。
- NHS Scotland 未給付 BEACON 試驗中部份後續治療選項，此狀況可能會影響評估模型中整體存活率的結果，但廠商未嘗試校正這個因子，可能會導致評估結果有所偏誤。
- 評估模型中對相同健康階段採用相同效用值雖然可接受，但 SMC 亦指出第二線和第三線病人在同一個健康階段的效用值不一定相同；此外，效用值的合併計算中排除 BEACON 試驗對照組 irinotecan 的效用值會對結果產生什麼影響仍未知；而評估中也未考慮參考其他效用值相關文獻進行敏感度或情境分析。

SMC 指出，雖然，encorafenib, cetuximab 併用的成本效益比在模型校正之後仍很高，但確實能夠提供目標族群顯著的治療效益，且作為孤兒藥，SMC 願意接受經濟評估中較大的不確定性。因此，將現有證據、病人與臨床專家意見以及相關的模型校正納入考慮，SMC 建議將 encorafenib, cetuximab 併用納入給付。

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 等資料庫之方法說明如下：

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

Population	納入條件：Metastatic colorectal cancer 排除條件：無
Intervention	Encorafenib
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	Cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost minimization analysis。

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 4 月 14 日止，以“colorectal cancer”、“colon cancer”、“rectal cancer”、“encorafenib”以及“cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

經搜尋相關資料庫，共獲得 INAHTA Database 其他醫療科技評估組織報告 1 篇，期刊文獻 36 篇。進一步排除重複文獻並進行摘要與全文篩選後，與本案相關之文獻共有醫療科技評估報告 1 篇以及期刊文獻 3 篇。其中，德國 IQWiG 發布之評估報告缺乏英文全文或摘要，故不納入本報告，以下針對 3 篇經濟評估期刊文獻進行摘要。

1. 雙活性成分治療用於轉移性 BRAF 變異結腸直腸癌之成本效益評估 [25]

此研究採取美國醫療體系觀點，建立一個以終生做為評估期間的馬可夫模型，比較曾接受過至少一種全身性治療的 BRAF 變異 mCRC 病人接受合併

encorafenib, cetuximab 治療與標準化學治療^a的病人的成本效益，並且以 ICER 值 150,000 美元/QALY 作為願付價格閾值。主要參數來源為 BEACON CRC 臨床試驗，並針對成本與效用值採用 3% 的年度折現率。

其結果顯示，接受合併 encorafenib, cetuximab 治療相較於標準化學治療可增加 0.15 個 QALY 以及 78,233 美元的醫療花費，得到 ICER 值 523,374 美元/QLAY 的結果。而根據其單因子敏感度分析，影響最大的因子包括轉移性結腸直腸癌的效用值、合併 encorafenib, cetuximab 治療相較於標準化學治療的風險比、因不良事件停用合併 encorafenib, cetuximab 治療的機率以及起始治療年齡中位數，但敏感度分析結果的 ICER 範圍介於 469,968 美元/QALY 至約 600,000 美元/QALY 之間，仍遠超過 150,000 美元/QALY gained 的願付價格閾值。因此研究結論認為除非 cetuximab 降價 60% 且 encorafenib 同時降價 90%，否則按此模型的評估結果，合併 encorafenib, cetuximab 治療不可能具有成本效益。

2. 合併 encorafenib, cetuximab 治療 BRAF V600E 突變結腸直腸癌之成本效益 [26]

此研究利用在義大利一間醫院接受治療的 441 名病人所產生的醫療花費，以及 BEACON 試驗中病人的整體存活期結果進行成本效益評估，並且以每增加一年存活期需增加的醫療成本為評估指標。

結果顯示做為第二線治療藥物，合併 encorafenib, cetuximab 治療相較於對照組^b每增加一個存活月需要額外支出 17,500 歐元。主要可能影響結果的因子包括存活期差異以及藥物本身的成本，其中此研究的存活期採用 BEACON CRC 的研究結果，可能與上市後實際治療情形有差異；另外，研究採用定價作為藥物成本，但歐洲各國多有不公開的藥價協議，導致研究的成本效益結果可能與實際狀況有所出入，但根據此研究的結果，作者結論為雖然合併 encorafenib, cetuximab 治療能夠顯著改善需要第二線治療的 BRAF V600E 突變轉移性結腸直腸癌病人的存活期，但其藥費仍太過昂貴，必須降價。

3. BRAF V600E 突變轉移性結腸直腸癌病人使用合併 encorafenib, cetuximab 治療於法國情境之治療之經濟評估 [27]

此從法國醫療體系觀點進行成本效益評估，該研究採用 partitioned survival analysis 模型，包含疾病未惡化、疾病惡化以及死亡三個健康階段，以 1 個月為 1 個週期並以終身做為評估期間。合併 encorafenib, cetuximab 治療的對照品包括合併 cetuximab, irinotecan 或 FOLFIRI、合併 bevacizumab, FOLFIRI 治療以及 FOLFIRI 化療。其中合併 encorafenib, cetuximab 治療以及合併 cetuximab, FOLFIRI

^a 標準化學治療包括 cetuximab 併用 irinotecan 或 FOLFIRI。

^b 對照組為 cetuximab 併用 irinotecan 或 FOLFIRI。

或 irinotecan 治療的相關臨床數據來自 BEACON 試驗，而合併 bevacizumab, FOLFIRI 治療以及 FOLFIRI 的數據則是透過系統性文獻回顧以及與 BEACON 試驗間接比較的結果。成本與效用值之折現率為 2.5%。

評估結果顯示，合併 encorafenib, cetuximab 治療的相較於合併 cetuximab, irinotecan 或 FOLFIRI、合併 bevacizumab, FOLFIRI 或 FOLFIRI 化療的 ICER 值分別為 69,823 歐元/QALY gained、72,336 歐元/QALY gained 以及 70,421 歐元/QALY gained，相較於 90,000 歐元/QALY gained 的願付價格閾值，合併 encorafenib, cetuximab 應為具有成本效益的治療選項。而敏感度分析中，影響較大的因子包括治療時間長度以及藥品的單位價格，相較於基礎情境，敏感度分析中最高的 ICER 值（71,649 歐元/QALY gained）約增加 3%。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一份成本效益文獻 [27]，相關內容已簡述於上述電子資料庫文獻搜尋，故不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

參考 2020 年癌症登記年報數據 [1]，結腸、直腸、乙狀結腸連結及肛門相關癌症數(ICD-O-3 編碼 C18-21，不含原位癌)新發個案共 16,829 人，死亡人數共 6,489 人，位居國人癌症發生率及死亡率第三名。其中，結腸癌(ICD-O-3 編碼 C18)於男性與女性的新發個案數分別為 5,741 人及 5,033 人，發生粗率分別為每 10 萬人 49.18 人及 42.34 人；死亡個案數分別為男性 2,605 人及女性 2,178 人。結腸、乙狀結腸連結部及肛門癌(ICD-O-3 編碼 C19-C21)於男性與女性的新發個案數分別為 3,736 人及 2,319 人，發生粗率分別為每 10 萬人 32.00 人及 19.51 人；死亡個案數分別為男性 1,031 人及女性 675 人。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為 L01EC03，屬「L01EC：B-Raf serine-threonine kinase (BRAF) inhibitors」類 [9]，同分類之品項尚有其他 2 種成分，包括 vemurafenib、dabrafenib。另查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁 [10]，以上 2 種成分藥品皆於我國上市，但僅准用於「黑色素瘤」或「非小細胞肺癌」相關適應症；若另外以「大腸癌」、「直腸癌」、「結腸癌」等為關鍵字查詢目前尚未註銷的成分品項中，共有 10 種成分品項，包括 cetuximab、panitumumab、bevacizumab、ramucirumab，及 fluorouracil、oxaliplatin、irinotecan、trifluridine/tipiracil、regorafenib 等。

本報告進一步參考衛生福利部中央健康保險署給付規定 [11]，以上 10 種品項除了 ramucirumab，目前皆已收載用於治療「大腸癌」、「直腸癌」或「結腸癌」，但並無任何品項針對 BRAF V600 變異 mCRC，相關核准適應症及給付條件請已詳述於療效章節。

綜上所述，雖然目前 BRAF V600 變異 mCRC 都可能使用上述健保給付之品項，但考量以上品項與本品的藥理機轉不同，且不同於本品主要針對 BRAF V600 變異，故本報告認為目前並無合適之核價參考品。

(三)財務影響

[建議者推估]

建議者提出合併本品, cetuximab，若納入健保給付於 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法的轉移性結腸直腸癌（以下簡稱 mCRC），合併本品, cetuximab 未來五年(2024年至2028年)藥費約為第一年6,700萬元至第五年1億3,700萬元，包含本品第一年3,500萬元至第五年7,100萬元，cetuximab 第一年3,200萬元至第五年6,600萬元；建議者表示合併本品, cetuximab 治療會部份取代合併 etuximab, irinotecan，約第一年2,400萬元至第五年5,000萬元，藥費觀點的財務影響約為第一年4,300萬元至第五年8,700萬元。另因使用本品需檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果，將衍生相關檢測費用約第一年280萬至第五年320萬元，總額觀點的財務影響約為第一年4,600萬元至第五年9,000萬元。建議者的推估過程及邏輯說明如後。

1. 臨床地位設定

建議者表示本品若納入健保給付，可用於 BRAF V600E 突變且曾接受全身性療法 mCRC 之二線以後治療，會取代現有合併 cetuximab, irinotecan 治療。

2. 目標族群人數推估

符合本品建議給付適應症「BRAF V600 突變陽性且曾接受全身性療法 mCRC」為本品目標族群。首先，建議者以 2015 年至 2019 年癌症登記年報結腸癌與直腸癌新發人數換算疾病發生率，乘上人口中推估計算未來五年 CRC 病人數，再以 2019 年癌症登記年度報告中，CRC 第 IIC 期與 IV 期的比例(23.05%)進一步估算 mCRC 人數，約第一年 5,400 人至第五年 6,200 人；再將以下參數依序相乘後得到目標族群人數，約第一年 120 人至第五年 130 人。

參數	數值	資料來源
BRAF 基因突變	5.08%	國內發表文獻
接受系統性藥物治療比例	80.49%	2019 年癌症登記年報
第二線以上治療比例	71%	國外發表文獻
ECOG \leq 2	73%	國外發表文獻

3. 本品使用人數推估

建議者表示本品納入健保給付後的市占率約第一年 50%至第五年 90%，推估本品使用人數約第一年 60 人至第五年 120 人。

4. 合併本品, cetuximab 年度藥費推估

建議者依合併本品, cetuximab 藥品用法用量（詳如表十四）及 BEACON 臨床試驗 PFS 中位數 4.3 個月作為用藥期間，推估未來五年合併本品, cetuximab 藥費約第一年 6,700 萬元至第五年 1 億 3,700 萬元，其中包含本品第一年 3,500 萬元至第五年 7,100 萬元，cetuximab 第一年 3,200 萬元至第五年 6,600 萬元。

5. 合併 cetuximab, irinotecan 被取代藥費推估

建議者依合併 cetuximab, irinotecan 藥品用法用量（詳如表十四）及 ELSIE 臨床試驗 PFS 中位數 2.79 個月作為治療期間，推估未來五年可能被取代藥費約第一年 2,400 萬元至第五年 5,000 萬元，包含 irinotecan 第一年 400 萬元至第五年 800 萬元，cetuximab 第一年 2,000 萬元至第五年 4,100 萬元。

表十四、各項藥品的用法用量

治療藥品	劑量劑型	用法用量	一次療程用量 ^{cd}	治療期間 ^e	療程數 ^f	總使用量 ^g
合併本品, cetuximab						
本品	75 mg/顆 口服	每日 300 mg	-	4.3 月	-	524 顆
Cetuximab	100 mg/瓶 針劑	7 天施打一次， 每次 250 mg/m ²	5 支		19	95 瓶
合併 cetuximab, irinotecan						
Irinotecan	100 mg/瓶 針劑	14 天施打一次， 每次 180 mg/m ²	4 支	2.79 月	6	24 瓶
Cetuximab	100 mg/瓶 針劑	7 天施打一次， 每次 250 mg/m ²	5 支		12	60 瓶

6. 其他醫療費用推估: BRAF V600 基因檢測

建議者表示臨床上會先進行 RAS 基因檢測，若為 RAS 原生型才會再考量其他基因型突變，故接受 BRAF V600 基因檢測的人數則為 RAS 原生型 mCRC 病人。建議者參考國內文獻 51.43% 作為 mCRC 之中 RAS 原生型比例，而 BRAF V600 基因檢測費用以「去氧核糖核酸類定性擴增試驗」醫療服務支付點數為 1,000 點（以一點為一元）^h，推估未來五年約為第一年 280 萬元至第五年 320 萬元。

7. 財務影響推估

- (1) 藥費觀點：合併本品, cetuximab 若納入健保給付所造成的財務影響約第一年 4,300 萬元至第五年 8,700 萬元，其中包括：(1) 本品新增藥費：第一年 3,500 萬元至第五年 7,100 萬元、(2) cetuximab 新增藥費：約第一年 1,200 萬元至第五年 2,400 萬元、(3) irinotecan 節省藥費：約第一年 400 萬元至第五年 800 萬元、
- (2) 總額觀點：若額外考慮 BRAF 基因檢測相關醫療費用，財務影響則增加為第一年 4,600 萬元至第五年 9,000 萬元。

^c 依國民營養健康狀況變遷調查結果，及 2019 年癌症登記年度報告中結腸直腸癌之男女比例，加權平均 BSA 約 1.7 m²

^d 以開瓶不共用方式計算一次療程用量 = [施打劑量 * BSA 1.7m²/每瓶含量]，如 irinotecan：[180 * 1.7/100]=4 支

^e 合併本品, cetuximab 與合併 cetuximab, irinotecan 用藥期間分別依 BEACON 及 ELSIE 臨床試驗的 PFS 中位數推估。

^f 療程數=365/12*治療期間/療程週期，如 irinotecan：365/12*2.79/14=19 個療程數

^g 本品總使用量=300/75*(365/12*4.3)=524；針劑藥品總使用量=一次療程用量*療程數，如 irinotecan：4*6=24 瓶。

^h 去氧核糖核酸類定性擴增試驗，支付代碼：12182C

8. 敏感度分析

建議者表示 BRAF 基因變異比例於國內外文獻各有差異，故調整 BRAF 基因變異比例進行敏感度分析，分述如後：

- (1) 低推估：建議者以另外一篇國內文獻 BRAF 基因突變於 CRC 比例為 4.24%，推估未來五年本品使用人數第一年 50 人至第五年 100 人，本品年度藥費調整為第一年 2,900 萬元至 6,000 萬元，整體財務影響為 3,800 萬元至 7,600 萬元。
- (2) 高推估：建議者以一篇統合分析文獻，西太平洋國家 BRAF 基因突 CRC 比例 5.38%，估計未來五年本品使用人數為第一年 60 人至第五年 130 人，本品年度藥費調整為第一年 3,800 萬元至第五年 7,600 百萬元，整體財務影響為第一年 4,900 萬元至第五年 9,600 萬元。

[本報告評論]

針對建議者提出的財務影響，本報告認為在臨床地位、目標族群、市占率，年度藥費計算，及接受基因檢測人數推估等有較大不確定性，詳細評論如後說明。

1. 建議者宣稱的被取代品項與本品臨床地位不完全相符

- (1) 依建議者提出的建議給付規定，本品可用於二線以後治療，但建議者提出的被取代品合併 cetuximab, irinotecan，其健保給付規定僅能用於第三線治療ⁱ。
- (2) 本報告參考台灣大腸直腸外科醫學會治療共識[28]、專家意見，以及健保藥品給付條件，將 mCRC 現行給付藥品及其臨床途徑彙整如表十五。因目前健保並無給付專屬 BRAF V600 變異 mCRC 藥品，及 BRAF V600 變異與 K-RAS 變異不會並存等情況，目前我國臨床上 BRAF V600 變異 mCRC 的治療策略與 K-RAS 原生型相同，以 bevacizumab 合併化療組合 (如 FOLFIRI、FOLFOX) 作為第一線，再使用一種化療組合後，第三線以後才可使用合併 cetuximab, irinotecan，後續治療還有口服藥品 regorafenib 或 trifluridine/tipiracil 複方等。

表十五、目前健保給付用於 mCRC 藥品其臨床途徑

基因型	第一線	第二線	第三線	第四線
-----	-----	-----	-----	-----

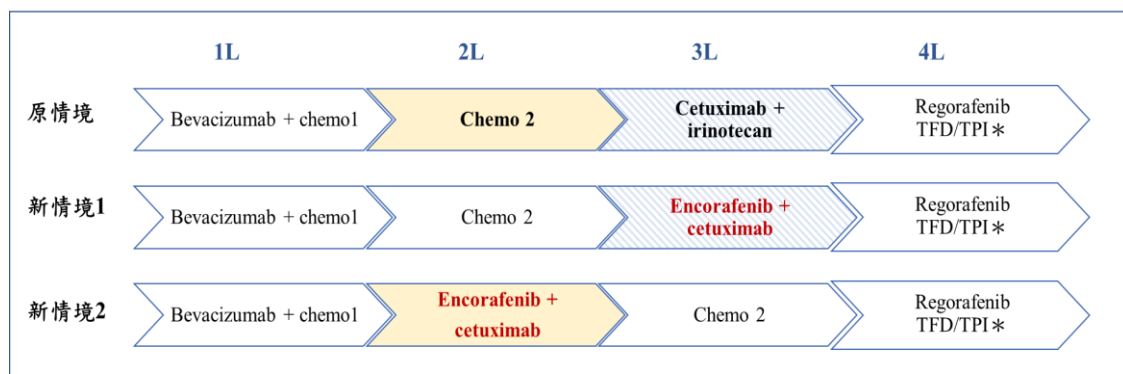
ⁱ 用於已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有 EGFR 表現型且 K-RAS 原生型的 mCRC。

★K-RAS 原生型	合併 Bevacizumab, 化療組合*	化療組合*	Cetuximab, <u>irinotecan</u> ^j	Regorafenib Trifluridine/tipiracil
K-RAS 變異			無須先用過 anti-EGFR，即可使用 regorafenib 或 trifluridin/tipiracil	

*化療組合主要為 FOLFOLX, FOLFIRI^k

(3) 依建議者提出的建議給付條件，本品可與 cetuximab 作為第二線的治療，而目前健保僅給付 cetuximab 用於第一線與第三線治療，故本品納入健保給付僅能與 cetuximab 用於第三線，倘若健保同時放寬 cetuximab 可用於 BRAF V600 基因變異的第二線治療，本品則允許提前與 cetuximab 用於第二線。兩種情境的被取代品分別說明如後：

- A. 本品用於第三線治療：參考圖一之情境 1，本品, cetuximab 併用於第三線治療，將取代 cetuximab, irinotecan 併用。
- B. 本品用於第二線治療：參考圖一之情境二，倘若 本品, cetuximab 併用於第二線治療，將取代第二線化療組合，而 regorafenib 或 trifluridine/tipiracil 受限給付規定^l，病人用藥前必須曾使用過兩組化療，故本品納入健保給付並不會導致 regorafenib 或 trifluridine/tipiracil 提前用藥，仍屬於第四線治療。



圖一、本品納入健保給付後的臨床途徑

2. 可能低估 mCRC 病人數

^j 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。(98/8/1)
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。

^k FOLFOX 包含 5-fu、leucovorin、oxaliplatin，而 FOLFIRI 包含 5-fu、leucovorin、irinotecan。

^l regorafenib 或 trifluridine/tipiracil 受限給付規定，即便本品擴增若用於 K-RAS 原生型為第四線治療健保給付規定：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(wildtype)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

- (1) 根據 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 系統，第IV期才符合 mCRC 之定義，而非建議者提出的第IIIc 期至第IV期^m。
- (2) 建議者宣稱 BRAF V600E 突變 mCRC 的存活期相當短，便無計算各年度復發病人數，僅以 CRC 新發個案作為目標族群人數的基數；但本報告參考一篇我國文獻，指出第III期 CRC 病人約 40% 會於第一年復發，另約 60% 病人會於第二年至第五年間復發 [29]，由此可知，仍有部分病人是因復發而進展成 mCRC，而非所有 mCRC 病人皆為該年度新診斷個案。
- (3) 本報告利用以下兩種方法推估 mCRC 病人數作驗證，發現兩種方法算出的病人數相近，且皆高於建議者推估值(第一年 5,400 人至第五年 6,200 人)，由此可見，建議者僅計算當年度新發人數有低估 mCRC 病人數之虞。
 - A. 因目前 mCRC 第一線治療以標靶藥物為主，故本報告利用健保資料庫分析該次處置有 CRC 診斷碼且同時申報第一線標靶藥物者即為 mCRCⁿ，予以推估未來五年 mCRC 病人數約第一年 7,700 人至第五年 8,800 人。
 - B. 參考 Lonsurf[®] 醫療科技評估報告，mCRC 由開始接受治療至死亡的時間約莫 2 年，故本報告援引癌症登記年報，以該年度 CRC 死亡人數回推前兩年 mCRC 病人數，推估未來五年 mCRC 病人數約為第一年 7,600 人至第五年 8,400 人。
3. 可能低估 BRAF V600 基因的突變比例

本報告參考其他文獻與多位臨床專家意見，國人 BRAF V600 基因突變的發生率介於 5% 至 10%，另考量本品若給付後，則係唯一專屬 BRAF V600 變異之治療藥品，有可能會增加基因檢測人數，進而增加基因變異比例，故本報告微調 BRAF V600 基因突變為 8%，另額外調整參數範圍(5% 至 10%) 進行敏感度分析。

4. ECOG 作為病人使用藥品的篩選條件有待商榷

參考專家意見，由於 ECOG 為一項主觀評分，且目前 BRAF 基因突變的病人並無其他專屬治療選項，故未來本品若納入健保給付，會盡可能讓病人接受治療，因此 ECOG 分數之實質意義並不大，本報告暫予以刪除。

5. 可能低估本品市佔率

本報告考量本品為口服劑型，且納入健保後係唯一專屬 BRAF V600 變異之

^m 第IIIc 期之定義為 T3 or T4a, N2b, M0, The cancer has grown into the outermost layers of the colon or rectum (T3) or through the visceral peritoneum (T4a) but has not reached nearby organs. It has spread to 7 or more nearby lymph nodes (N2b). It has not spread to distant sites (M0)。

ⁿ 第一線用於 mCRC 標靶藥物包含 bevacizumab、cetuximab、panitumumab 三種，排除第一線使用 bevacizumab 或 panitumumab，再使用 cetuximab 第三線之重複計算者。

mCRC 藥品，故建議者提出的市占率可能有低估之虞(第一年 50%至第五年 90%)，本報告調高為第一年 80%至第五年 100%。

6. 建議者無更新 cetuximab 及 irinotecan 健保給付價。

7. 用藥期間有不確定性

(1) 合併 cetuximab, irinotecan

A. 建議者引用 ELSIE 臨床試驗 PFS 中位數 2.79 個月作為合併 cetuximab, irinotecan 用藥期間，但其受試者條件並不符合本品適應症「BRAF V600 變異」，考量 BRAF V600 變異 mCRC 的疾病進展會差於非 BRAF V600 變異者，故本報告認為直接引用 ELSIE 臨床試驗 PFS 中位數可能有偏誤。然而，BEACON 臨床試驗的對照組包括合併 cetuximab, FOLFIRI 及合併 cetuximab, irinotecan，故是否可直接引用對照組 PFS 中位數作為合併 cetuximab, irinotecan 用藥期間則有待商榷。

B. 本報告進一步參考臨床專家的實務經驗，病人使用 cetuximab 作為第三線治療的用藥時間大多無法超過 9 週^o；再參考 BEACON 臨床試驗的事後分析 [33]，及 CADTH 評估報告的次族群分析 (彙整如表十六) [12]，考量對照組 PFS 中位數在種族及不同治療線別之間並無太大差異，且治療天數的微差異對於針劑藥品施打數量並無影響，綜合以上考量，本報告採用 BEACON 事後分析中對照組 ITT 族群的 PFS 中位數 1.5 個月作為合併 cetuximab, irinotecan 用藥期間。

表十六、BEACON 試驗及事後分析的次族群分析結果[12]

PFS 中位數 (月)		BEACON 試驗		BEACON 事後分析	
		本品, cetuximab	對照組	本品, cetuximab	對照組
意圖治療群體 (intent-to-treat)		4.2	1.5	4.3	1.5
病人因 mCRC 曾接受過的治療種類數量	1 種	4.21	1.58	4.34	1.68
	2 種	4.14	1.48	4.17	1.48
亞洲族群		5.32	1.51	5.36	1.51

(2) 化療組合：BEACON 臨床試驗的對照組並無單獨使用化療組合，亦無其他適合的文獻可供引用於化療組合用於 BRAF V600 變異 mCRC 第二線治療的用藥期間；本報告考量化療組合的藥費遠低於本品及 cetuximab，用藥期間

^o 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。(98/8/1) 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。

的差異對於分析結果影響不大，故本報告沿用 BEACON 臨床試驗中對照組 ITT 族群的 PFS 中位數 1.5 個月作為化療組合的用藥期間。

- (3) 合併本品, cetuximab：參考表十六的次族群分析，合併本品, cetuximab 用於不同治療線別的差異不大，但於亞洲族群的 PFS 療效表現較好，故本報告考量採用 BEACON 事後分析的亞洲次族群 PFS 中為數 5.36 個月作為合併本品, cetuximab 於第二線及第三線治療的用藥期間。

8. BRAF 基因檢測費用有不確定

- (1) 目前健保並無給付專屬 BRAF V600 基因檢測的醫療服務，建議者係以「去氧核糖核酸類定性擴增試驗」計算 BRAF V600 基因檢測費用，但本報告查詢健保署公告「院所提報未列項目於新增支付標準前比照支付標準代碼表」，BRAF 基因檢測對應比照支付代碼為 12202C (支付點數 2,450 點)^P，本報告將以該支付項目(支付代碼 12202C)重新計算。
- (2) 專家表示，目前臨床實務上受限於標靶藥物的健保給付規定，以及不同標靶藥物的療效有特定基因專一性，大部分病人會在接受藥物治療前一併檢測 RAS 及 BRAF。故本報告將接受 BRAF V600 基因檢測的人數調整為每年首次使用第一線標靶藥物 mCRC 病人數(建議者以 RAS 原生型 mCRC 病人)。

[本報告重新計算]

本報告針對以上評論重新計算財務影響，並依本品臨床地位區分為兩個方案，如後說明：

● 情境一：本品作為第三線治療

1. 臨床地位：若設定合併本品, cetuximab臨床定位為用於 mCRC 第三線治療，將取代現行給付合併 cetuximab, irinotecan。
2. 本品用藥人數
 - (1) 本報告考量以下：(1) BRAF V600 基因變異與 K-RAS 變異型不會並存、(2) 第三線 cetuximab 僅給付用於 K-RAS 原生型、(3) 參考專家意見，國人 CRC 屬於 K-RAS 原生型及 BRAF V600 變異的比例分別約 60%及 8%；根據以上，本報告設定第三線 cetuximab 病人當中約 13%屬於 BRAF V600 變異者，以此作為本品目標族群。
 - (2) 本報告利用健保資料庫分析每年度首次使用 cetuximab 作為第三線治療的病

^P 12202C 支付標準中文名稱：C 型肝炎病毒核酸基因檢測—即時聚合酶連鎖反應，支付標準英文名稱：HCV Genotyping Test (RealTime PCR)

人數，再假設其中約 13% 屬於 BRAF V600 變異者，予以推估未來五年目標族群人數約第一年 75 人至第五年年 80 人，再以校正後市占率為第一年 80% 至第五年 100%，推估本品用藥人數約為第一年 60 人至第五年 80 人。

3. 合併本品, cetuximab 年度藥費

根據以上重新計算的用藥人數、更新 cetuximab 健保支付藥價、調整用藥期間，所計算的年度藥費如後表所示。

藥品	本品	cetuximab
每人每月藥費	14.1 萬元	13.5 萬元
用藥期間	BEACON 事後分析之亞洲次族群 PFS 中位數 5.36 個月	
年度藥費	第一年 0.47 億元至 第五年 0.62 億元	第一年 0.45 億元至 第五年 0.59 億元
合計	第一年 0.91 億元至第五年 1.21 億元	

4. 合併 cetuximab, irinotecan 年度藥費

根據以上重新計算的用藥人數、更新 irinotecan 與 cetuximab 現行支付價、調整用藥期間，所計算的年度藥費如下表所示。

藥品	irinotecan	cetuximab
每人每月藥費	2.5 萬元	13.5 萬元
用藥期間	BEACON 事後分析的 PFS 中位數 1.5 個月	
年度藥費	第一年 200 萬元至 第五年 300 萬元	第一年 0.12 億元至 第五年 0.17 億元
合計	第一年 0.14 億元至第五年 0.19 億元	

5. BRAF 基因檢測費用

依健保資料庫分析，未來五年首次使用第一線標靶藥物 mCRC 病人數為第一年 4,200 人至第五年 4,500 人，以此作為將接受 BRAF 基因檢測費用之人數，再以支付代碼 12202C 其支付點數 2,450 點，以一點為一元重新計算，BRAF V600 基因檢測費用約第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元。

6. 財務影響

本品若納入健保給付作為第三線治療，可能造成的財務影響包括：(1) 本品新增藥費、(2) cetuximab 新增藥費、(3) irinotecan 被取代的節省藥費、(4) BRAF

基因檢測費用。結果彙整如表十七：

表十七、本報告重新推估財務影響(本品用於第三線治療)

未來五年推估數據	合併本品, <u>cetuximab</u>	合併 <u>cetuximab</u> , <u>irinotecan</u>
用藥人數	60 人至 80 人	
年度藥費 (元)	本品：0.47 億至 0.62 億 Cetuximab: 0.45 億至 0.59 億	Irinotecan: 200 萬至 300 萬 Cetuximab: 0.12 億至 0.17 億
藥費財務影響 (元) D1=A+B-C	0.76 億至 1.01 億	
本品新增藥費(元) A	0.47 億至 0.62 億	
Cetuximab 新增藥費(元) B	0.32 億至 0.43 億	
Irinotecan 節省藥費(元) C	200 萬至 300 萬	
總額財務影響 (元) D2=E+D1	0.87 億至 1.12 億	
BRAF 檢測費用 (元) E	0.10 億至 0.11 億	

● 情境二：本品作為第二線治療

1. 臨床地位：若設定合併本品, cetuximab 臨床定位為用於 mCRC 第二線治療，將取代現行給付化療組合，主要以 FOLFOLX 或 FOLFIRI 為主。
2. 本品用藥人數
 - (1) 本報告依健保資料庫分析每年度首次使用標靶藥物作為第一線治療人數⁹，並假設約 8% 屬於 BRAF V600 變異者，及沿用建議者提出約 71% 會接受第二線治療，予以推估目標族群人數約第一年 240 人至第五年 260 人。
 - (2) 再依調整後市占率為第一年 80% 至第五年 100%，推估本品用藥人數約為第一年 190 人至第五年 260 人。
3. 合併本品, cetuximab 年度藥費

根據以上重新計算的用藥人數、更新 cetuximab 支付藥價、調整用藥期間，所計算的年度藥費如下表所示。

藥品	本品	cetuximab
每人每月藥費	14.1 萬元	13.5 萬元
用藥期間	BEACON 事後分析之亞洲次族群 PFS 中位數 5.36 個月	

⁹ 標靶治療包括 bevacizumab、cetuximab、panitumumab 三者，其中 cetuximab 給付用於第一線及 K-RAS 原生型第三線，其餘兩者僅給付於第一線治療。

年度藥費	第一年 1.46 億元至 第五年 1.95 億元	第一年 1.32 億元至 第五年 1.77 億元
合計	第一年 2.78 億元至第五年 3.71 億元	

4. FOLFOLX、FOLFIRI 年度藥費

根據以上重新計算的用藥人數、FOLFOLX、FOLFIRI 化療組合之各成分藥品現行支付價、調整用藥期間，所計算的年度藥費如下表所示。

藥品	FOLFOLX	FOLFIRI
每人每月藥費	2.39 萬元	0.94 萬元
用藥期間	BEACON 事後分析之 PFS 中位數 1.5 個月	
年度藥費	假設兩組化療的使用比例相同，加權計算年度藥費： 第一年 500 萬元至第五年 600 萬元	

5. BRAF 基因檢測費用

依健保資料庫分析，未來五年首次使用第一線標靶藥物 mCRC 病人數，約第一年 4,200 人至第五年 4,500 人，再以支付代碼 12202C 其支付點數 2,450 點，以一點為一元重新計算，BRAF V600 基因檢測費用約第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元。

6. 財務影響

本品若納入健保給付作為第三線治療，可能造成的財務影響包括：(1)本品新增藥費、(2) cetuximab 新增藥費、(3) 部分取代化療的藥費節省、(4) BRAF 基因檢測費用。結果彙整如表十八：

表十八、本報告重新推估財務影響(本品用於第三線治療)

未來五年推估數據	合併本品, cetuximab	FOLFOLX 或 FOLFIRI
用藥人數	190 人至 260 人	
年度藥費 (元)	本品：1.46 億至 1.95 億 Cetuximab: 1.32 億至 1.77 億	500 萬至 600 萬
藥費財務影響 (元) D1=A+B-C	2.73 億至 3.65 億	
本品新增藥費(元) A	1.46 億至 1.95 億	
Cetuximab 新增藥費(元) B	1.32 億至 1.77 億	
化療節省藥費(元) C	500 萬至 600 萬	
總額財務影響 (元) D2=E+D1	2.83 億至 3.76 億	
BRAF 檢測費用 (元) E	0.10 億至 0.11 億	

● 敏感度分析

考量 BRAF V600 變異發生率有較高不確定性，故本報告調整其參數的低推估值為 5%、高推估值為 10%，進行敏感度分析，結果彙整如表十九。

表十九、本報告重新推估財務影響 (敏感度分析)

未來五年推估值	8% (基礎分析)	5% (低推估)	10% (高推估)
情境一：合併本品, cetuximab 用於第三線治療			
本品用藥人數 (人)	60 至 80	40 至 50	80 至 100
本品年度藥費(億元)	0.47 至 0.62	0.29 至 0.39	0.58 至 0.77
藥費財務影響(億元)	0.76 至 1.01	0.48 至 0.63	0.95 至 1.27
總額財務影響(億元)	0.87 至 1.12	0.58 至 0.74	1.06 至 1.38
情境二：合併本品, cetuximab 用於第二線治療			
本品用藥人數 (人)	190 至 260	120 至 160	240 至 320
本品年度藥費(億元)	1.46 至 1.95	0.91 至 1.22	1.82 至 2.43
藥費財務影響(億元)	2.73 至 3.65	1.71 至 2.28	3.41 至 4.56
總額財務影響(億元)	2.83 至 3.76	1.81 至 2.39	3.51 至 4.67

七、經濟評估結論

(一) 其他國家醫療科技評估組織相關報告

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆曾發布與本品相關之醫療科技評估報告。因各國藥品給付情境有所不同，故成本效用分析模型中所挑選的對照品有所差異，但都指出本品相較於對照品的相對療效有高度不確定性，此外，考量臨床試驗的追蹤時間較短，療效參數的外推結果也大幅影響經濟評估結果，但仍考量本品具有臨床高度需求，故皆建議給付本品用於 BRAF V600 變異 mCRC。

(二) 建議者提出財務影響

建議者表示合併本品, cetuximab 若納入健保給付，可用於 BRAF V600E 突變 mCRC 的第二線治療，合併本品, cetuximab 未來五年(2024 年至 2028 年)用藥人數為第一年 60 人至第五年 120 人，合併本品, cetuximab 年度藥費約為第一年 6,700 萬元至第五年 1 億 3,700 萬元，其中本品藥費為第一年 3,500 萬元至第五年

7,100 萬元，cetuximab 為第一年 3,200 萬元至第五年 66,00 萬元。建議者表示合併本品，cetuximab 會部分取代合併 cetuximab, irinotecan，約第一年 2,400 萬至第五年 5,000 萬元，據以推估合併本品，cetuximab 造成的財務影響為第一年 4,300 萬元至第五年 8,700 萬元，包含項目：

1. 本品新增藥費：第一年 3,500 萬元至第五年 7,100 萬元。
2. Cetuximab 延長用藥期間而新增藥費：第一年 1,200 萬元至第五年 2,400 萬元。
3. 被本品取代的 irinotecan 藥費：第一年 400 萬元至第五年 800 萬元。

若額外加總 BRAF V600 基因檢測費用為第一年 280 萬元至第五年 320 萬元，總額財務影響約為第一年 4,600 萬元至第五年 9,000 萬元。

(三) 本報告提出評論及重新計算

本報告認為建議者提出的財務影響於以下參數有較大疑慮：(1) 原設定被取代品與本品臨床地位並無完全相符、(2) 低估目標族群人數、(3) 低估本品市占率、(4) 低估接受基因檢測的人數，以及(5) 本品用藥期間有不確定性等。本報告將相關參數予以調整後的財務影響結果彙整如下表，主要差異係建議者低估 mCRC 病人數，使本報告重新推估財務影響高於建議者推估值 (表二十)。

然而，本報告認為 BRAF V600 變異 mCRC 疾病進展快，不同線別藥品彼此間的轉換較複雜，本報告竭盡所能呈現本品納入健保給付後的財務影響情境，但考量本品納入給付後則為第一個專屬 BRAF V600 變異的 mCRC 治療藥品，是否會導致臨床上誘發需求 (induced demand) 等因素，為造成財務影響推估具不確定性。

表二十、彙整建議者與本報告推估財務影響之比較表

未來五年推估值	建議者	本報告重新調整	
		情境一	情境二
本品臨床地位	與 cetuximab 併用於第二線，取代 cetuximab, irinotecan	與 cetuximab 併用於第三線，取代 cetuximab, irinotecan	與 cetuximab 併用於第二線，取代化療
本品用藥人數	60 人至 120 人	60 人至 80 人	190 人至 260 人
本品新增藥費(A)	0.35 億至 0.71 億元	0.47 億至 0.62 億元	1.46 億至 1.95 億
Cetuximab 延長用藥而新增藥費(B)	0.12 億至 0.24 億元	0.32 億至 0.43 億	1.32 億至 1.77 億
被取代品藥費節省(C)	400 萬至 800 萬元	200 萬至 300 萬	500 萬至 600 萬

基因檢測費用(E)	280 萬至 320 萬元	0.10 億至 0.11 萬元	0.10 億至 0.11 萬元
藥費財務影響 (D1)=(A)+(B)-(C)	0.43 億至 0.87 億元	0.76 億至 1.01 億	2.73 億至 3.65 億
總額財務影響 (D2)=(D1)+(E)	0.46 億至 0.90 億元	0.87 億至 1.12 億	2.83 億至 3.76 億

參考資料

1. 中華民國 109 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/16434/File_20339.pdf. Published 2022. Accessed March 25, 2023.
2. Finlay A Macrae ARP, Rocco Ricciardi et al. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colon%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3. Published 2022. Accessed April 21, 2023.
3. Jeffrey W Clark HKS, Richard M Goldberg et al. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-metastatic-colorectal-cancer-general-principles?search=mcrc&source=search_result&selectedTitle=3~146&usage_type=default&display_rank=3. Published 2023. Accessed April 21, 2023.
4. 迫癌癒 75 毫克膠囊[仿單電子檔]. 友華生技醫藥股份有限公司. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028352%E8%99%9F. Published 2022. Accessed April 21, 2023.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Rectal Cancer. Version 1. editor. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Published 2023. Accessed March 31, 2023.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Colon Cancer. Version 1. editor. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Published 2023. Accessed April 20, 2023.
7. 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.
8. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023; 41(3): 678-700.
9. ATC / DDD Index 2023. editor. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. . https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed April 21, 2023.
10. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.

- <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed April 21, 2023.
11. 藥品給付規定 - 第9節抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs editor. 衛生福利部 中 央 健 康 保 險 署 .
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2023. Accessed April 21, 2023.
 12. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Braftovi (encorafenib). editor. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0233%20Braftovi%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>. Published 2021. Accessed March 28, 2023.
 13. Public Summary Document - Encorafenib (Braftovi®) - May 2021 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-05/files/encorafenib-psd-may-2021.pdf>. Published 2021. Accessed March 29, 2023.
 14. Encorafenib plus cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer. editor. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/resources/encorafenib-plus-cetuximab-for-previously-treated-braf-v600e-mutationpositive-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82609265839813>. Published 2021. Accessed March 25, 2023.
 15. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15).
 16. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(24): 5469-5479.
 17. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1909-1919.
 18. Medicines advice - encorafenib, 50mg and 75mg hard capsules (Braftovi®) [SMC ID:2312]. editor. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5937/encorafenib-braftovi-final-april-2021docx-for-website.pdf>. Published 2021. Accessed March 25., 2023.
 19. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and

- Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1632-1643.
20. Taberero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(4): 273-284.
 21. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Quality of life with encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC. *ESMO Open* 2022; 7(3): 100477.
 22. Taieb J, Lonardi S, Desai J, et al. Adverse Events Associated with Encorafenib Plus Cetuximab in Patients with BRAFV600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer: An in-depth Analysis of the BEACON CRC Study. *Clin Colorectal Cancer* 2023; 22(1): 59-66.
 23. Stintzing S, Seufferlein T, Rosé C, Reichenbach F, Lüftner D. Encorafenib in Combination With Cetuximab After Systemic Therapy in Patients With BRAFV600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer: German Health Technology Assessment-Driven Analyses From the BEACON CRC Study. *Clinical Colorectal Cancer* 2022; 21(3): 244-251.
 24. Ng K, Ciardiello F, Van Cutsem E, et al. Evaluating age as a factor for survival and quality of life in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer treated with encorafenib + cetuximab ± binimetinib: subanalysis of BEACON CRC. *Annals of oncology* 2022; 33: S372-S373.
 25. Giuliani J, Mantoan B, Bonetti A. Cost-effectiveness of encorafenib plus cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28(1): 199-202.
 26. Li S, Hu H, Ding D, Zhu Y, Huang J. Cost-Effectiveness Analysis of Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Metastatic Colorectal Cancer in the USA. *Adv Ther* 2021; 38(3): 1650-1659.
 27. Trouiller JB, Macabeo B, Poll A, et al. Economic evaluation of encorafenib with cetuximab in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer in France: a cost-effectiveness analysis using data from the BEACON CRC randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022; 12(11): e063700.
 28. Chen HH, Ke TW, Huang CW, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons Consensus on mCRC Treatment. *Front Oncol* 2021; 11: 764912.
 29. Chang YT, Tsai HL, Chen YC, et al. Clinicopathological Features and Oncological Outcomes of Early and Late Recurrence in Stage III Colorectal

Cancer Patients after Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *J Oncol* 2023;
2023: 2439128.

附錄

附錄一 現行健保給付轉移性結腸直腸癌的藥品及給付條件

ATC分類碼 成分名	健保現行給付條件
L01XC06 Cetuximab	<p>(1)與 FOLFIRI (Folinicacid/ 5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/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。需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 All-RAS 基因突變分析檢測報告。</p> <p>I.本藥品需經事前審查核准後使用,每次申請事前審查之療程以 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。</p> <p>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。</p> <p>III.本藥品不得與 bevacizumab 併用。</p> <p>(2)與 irinotecan 合併使用,治療已接受過含 5-fluorouracil、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。需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 All-RAS 基因突變分析檢測報告。</p> <p>I.本藥品需經事前審查核准後使用,每次申請事前審查之療程以 9 週為限,再次申請必須提出客觀證據(如:影像學)證實無惡化,才可繼續使用。</p> <p>II.使用總療程以 18 週為上限。</p>
L01XC08 Panitumumab	<p>1.與 FOLFOX (folinicacid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 FOLFIRI (folinicacid/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。需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 All-RAS 基因突變分析檢測報告。</p> <p>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。</p> <p>3.Panitumumab 與 cetuximab 二者僅能擇一使用,唯有在無法忍</p>

	<p>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。</p> <p>4.本藥品不得與 bevacizumab 併用。</p>
L01XC07 Bevacizumab	<p>(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。</p> <p>(2)使用總療程以 36 週為上限。</p> <p>(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。</p>
L01XA03 Oxaliplatin	<p>和 5-FU 和 folinic acid 併用</p> <p>(1)治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto) 則不予給付。</p> <p>(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。</p>
L01CE02 Irinotecan	<p>限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物:</p> <p>(1)與 5-FU 及 folinic acid 合併,使用於未曾接受過化學治療之患者。</p> <p>(2)單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。</p>
L01BC59 Trifluridine/ tipiracil	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3)本藥品不得與 regorafenib 併用。</p>
L01BC06 Capecitabine	<p>治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。</p>
L01EX05 Regorafenib	<p>(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。</p> <p>(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。</p>

附錄二 療效文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2023/03/31	#1 (("encorafenib"[Supplementary Concept] OR "encorafenib"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]))	93
		#2 #1 AND Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	9
Embase	2023/03/31	#1 (encorafenib/exp OR encorafenib) AND ('colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer' OR (colorectal AND ('cancer'/exp OR cancer)))	536
		#2 #1 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	60
Cochrane library	2023/03/31	#1 encorafenib	125
		#2 colorectal cancer	18,602
		#3 #1 AND #2	48

附錄三

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2023/04/20	1	colon cancer	160,128
		2	rectal cancer	81,030
		3	colorectal cancer	291,400
		4	encorafenib	293
		5	cost	1,055,867
		6	economic	1,165,469
		7	((colon cancer) OR (rectal cancer)) OR (colorectal cancer)	344,303
		8	(cost) OR (economic)	1,520,960
		9	(((((colon cancer) OR (rectal cancer)) OR (colorectal cancer)) AND (encorafenib)) AND ((cost) OR (economic)))	5
Embase	2023/04/20	1	'colorectal cancer'	411,821
		2	colon AND cancer	237,653
		3	rectal AND cancer	91,391
		4	encorafenib	1,489
		5	cost	1,072,376
		6	economic	520,015
		7	#1 OR #2 OR #3	508,825
		8	#5 OR #6	1,451,916
		9	#4 AND #7 AND #8	28
Cochrane Library	2023/04/20	1	colon cancer OR rectal cancer OR colorectal cancer	26,165
		2	cost OR economic	83,322
		3	encorafenib	125
		4	#1 AND #2 AND #3	3
INAHTA	2023/04/20	1	encorafenib	5
納入文獻				3

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Braftovi

學名：encorafenib

事由：

1. 有關新成分新藥 Braftovi[®] (encorafenib, 以下簡稱本品) 合併 cetuximab 納入健保給付建議案, 台灣皮耶股份有限公司 (以下簡稱建議者) 針對健保署初核通知提出申復。建議者依據民國 112 年 7 月藥品專家諮詢會議結論, 建議本品併用 cetuximab 給付用於具有 BRAF V600E 突變且曾接受過全身性療法的轉移性結腸直腸癌的第二線治療, 並重新提出新財務影響評估。
2. 衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 於民國 112 年 9 月函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 協助更新評估報告。基於查驗中心已於民國 112 年 5 月完成醫療科技評估報告, 爰針對財務影響再次進行評估。
3. 本案後續經民國 113 年 3 月藥品專家諮詢會議討論並建議納入給付, 爰本報告依建議給付條件及初核價格, 更新本品用於 BRAF V600E 突變之轉移性結腸直腸癌成人病人之第二線治療之財務影響。
4. 本報告另就自健保署新藥及新醫材病友意見分享平台所蒐集之病友意見進行摘述, 以供後續研議參考。

完成時間：民國 114 年 12 月 10 日

評估結論

一、醫療倫理

查無系統性收集相關資訊。而為彌補不足之處, 本報告節錄自健保署新藥及新醫材病友意見分享平台截至 2024 年 3 月 13 日為止所收集到之 2 筆分別由照護者及病人提供之意見。

- 1、2 位病友表示疾病造成嚴重疼痛、體力下降; 癌細胞轉移至肝臟, 嚴重影響生活, 需由他人照護生活起居, 也嚴重影響照護者與家人生活。
- 2、病友目前接受合併化療藥品以及標靶藥品治療; 但認為療效不佳, 副作用包含虛弱、嘔吐, 降低病人治療意願。
- 3、病友期待新治療可縮小腫瘤、減緩症狀、提升病人生活品質以及延長生命。

二、財務影響

- 1、建議者本次重新提交的財務影響, 主要參考查驗中心於民國 112 年 5 月 5 日完成的醫療科技評估報告進行參數數據調整, 僅額外修改 (1) 調降本品建議價、(2) 更新 cetuximab 健保價、(3) cetuximab 每次療程使用量減少為每人 3 支 (前次設定 5 支); 建議者本次推估本品合併 cetuximab 作為具有 BRAF V600E 突變且曾接

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

受過全身性療法的轉移性結腸直腸癌的第二線治療用藥人數約第一年 190 人至第五年 260 人，本品, cetuximab 併用每人每月藥費約 19 萬元，本品年度藥費約第一年 1.26 億元至第五年 1.70 億元，本品, cetuximab 併用之年度藥費約為第一年 1.96 億元至第五年 2.65 億元。

- 2、本報告認為建議者本次參考醫療科技評估報告進行的參數調整應屬合理，而其在 cetuximab 每人每次療程使用量推估上，經本報告利用健保資料庫驗證後，亦認為應屬合理；但建議者並未考量本品可能取代的現行治療藥品，也未考量 cetuximab 提前至第二線使用而造成原本給付於第三線的藥費節省，亦忽略 BRAF V600 基因檢測費用。
- 3、本報告校上相關假設與參數後，推估本品用藥人數約第一年 190 人至第五年 260 人，本品年度藥費約 1.26 億元至 1.70 億元，造成財務影響的項目包含：(1) 本品新增藥費、(2) cetuximab 合併治療的新增藥費、(3) 被取代品 FOLFOLX 或 FOLFIRI 的藥費節省、(4) cetuximab, irinotecan 第三線治療藥費節省，合計藥費財務影響約第一年 1.79 億元至第五年 2.40 億元；若額外考量 BRAF V600 基因檢測費用，總額財務影響則約為第一年 1.89 億元至第五年 2.51 億元。

健保藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

依民國 113 年 3 月藥品專家諮詢會議後建議之給付條件及本品初核價格，本報告重新計算本品用於 BRAF V600E 突變之轉移性結腸直腸癌成人病人之第二線治療之財務影響。預估未來五年（民國 114 年至 118 年）本品用藥人數約第一年 208 人至第五年 262 人，本品年度藥費約第一年 1.16 億元至第五年 1.46 億元，合併使用的 cetuximab 年度藥費與本品相近，約第一年 1.16 億元至第五年 1.46 億元；再扣除可能取代的化療組合藥費，以及 cetuximab 擴增於第二線後對於 cetuximab 合併 irinotecan 原先用於第三線的藥費節省，財務影響約第一年 2.15 億元至第五年 2.72 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

健保署於 2023 年 3 月委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）針對友華生技醫藥股份有限公司（原建議者）申請本案藥品 Braftovi[®]（encorafenib，以下簡稱本品）合併 cetuximab 建議給付用於轉移性結腸直腸癌乙案進行評估，查驗中心於 2023 年 5 月 5 日完成醫療科技評估報告乙份。

該案經 2023 年 7 月健保藥品專家諮詢會議討論，專家委員基於療效證據，建議本品併用 cetuximab 給付用於具有 BRAF V600E 突變且曾接受過全身性療法的轉移性結腸直腸癌的第二線治療，但考量財務影響較大，請建議者重新提出財務方案再議。

後因藥品許可證變更，本案續由台灣皮耶法柏股份有限公司（本次建議者）依上述會議的建議內容重新提交一份財務影響，並於 2023 年 9 月 5 日提交給健保署；因此健保署於 2023 年 9 月 18 日再次委託查驗中心針對本次建議者更新的財務影響進行評估。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者推估

建議者本次重新提交的財務影響推估，其中參數多參考查驗中心於 2023 年 5 月 5 日完成的醫療科技評估報告中相關校正後數據，僅額外修改：(1) 調降本品建議價、(2) 更新 cetuximab 健保價、(3) cetuximab 每次療程使用量減少為每人 3 支（前次設定 5 支）。

建議者基於 7 月藥品專家諮詢會議之初核結果，表示本品合併 cetuximab 作為具有 BRAF V600E 突變且曾接受過全身性療法的轉移性結腸直腸癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的第二線治療，本品使用人數約第一年 190 人至第五年 260 人，本品, cetuximab 每人每月藥費約 19 萬元，本品年度藥費約第一年 1.26 億元至第五年 1.70 億元，本品, cetuximab 併用之年度藥費約為第一年 1.96 億元至第五年 2.65 億元。簡述建議者的計算過程及邏輯如後。

1. 臨床地位設定

建議者本次無特別說明本品臨床地位，以及是否會取代現行給付治療藥品。

2. 本品用藥人數推估

建議者參考前份報告中重新推估的目標族群人數，約第一年 240 人至第五年 260 人^a；再以前份報告所調整的市占率(第一年 80%至第五年 100%)，計算本品作為第二線治療的用藥人數約第一年 190 人至第五年 260 人。

3. 本品, cetuximab 併用每人每月藥費

建議者參考真實世界數據，cetuximab 每人每次療程使用量應約 2.77 支（前次報告中假設 5 支），因而設定 cetuximab 每人每月使用量約 12 支^b，再根據 cetuximab 最新健保價及調降後的本品建議價，計算本品, cetuximab 每人每月藥費約 19 萬。

4. 本品, cetuximab 併用年度藥費

建議者於 cetuximab, irinotecan 的用藥期間，參考查驗中心於前次報告中所引用 BEACON 事後分析的亞洲次族群無惡化存活時間(progression-free survival,

^a 利用健保資料庫分析每年度首次使用任一標靶藥物(bevacizumab、cetuximab、panitumumab)作為第一線治療人數，並假設約 8%屬於 BRAF V600 變異者、約 71%會接受第二線治療。

^b Cetuximab 用法用量為每 7 天施打一次。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PFS)中位數 5.36 個月，予以計算本品, cetuximab 年度藥費約為第一年 1.96 億元至第五年 2.65 億元。未來五年本品與 cetuximab 個別藥費如下表所示。

項目	每人每月使用量	每人每月藥費	總療程費用	年度藥費 (第一年至第五年)
本品	120 顆	12 萬元	65 萬元	1.26 億至 1.70 億元
Cetuximab	12 支	7 萬元	37 萬元	0.70 億至 0.95 億元
合計		19 萬元	102 萬元	1.96 億至 2.65 億元

(二) 本報告評論

針對建議者沿用前份報告的參數，如：目標族群人數、本品市占率、用藥人數及用藥期間等，本報告無額外修改意見；另外，本報告利用健保資料庫驗證 cetuximab 每人每次療程使用量^c與建議者設定相近，故本報告沿用建議者提出數據。然而，針對以下項目仍有疑慮，說明如後：

1. 建議者無說明本品可能取代的現行治療藥品：

(1) 本報告參考台灣大腸直腸外科醫學會治療共識[1]、專家意見，以及健保藥品給付條件，認為本品, cetuximab用於治療具有 BRAF V600E 突變且曾接受過全身性療法的 mCRC 的第二線治療，將取代現行給付化療組合，如 FOLFOLX 或 FOLFIRI。

(2) 本報告依各藥品的用法用量、健保價、BEACON 事後分析之對照組 PFS 中位數 1.5 個月，計算上述被取代藥費，約第一年 500 萬元至第五年 600 萬元。

2. 建議者未考量 cetuximab 提前至第二線使用而造成原本給付於第三線的藥費節省：本報告假設本品納入健保給付後，在原情境中將 cetuximab 合併 irinotecan 作為第三線治療的病人皆會提前於第二線與本品合併使用，約第一年 60 人至第五年 80 人^d，根據 cetuximab 及 irinotecan 健保價及用法用量，

^c 本報告利用以下步驟換算 cetuximab 用於 mCRC 的每人每次療程使用量：

- (1) 每人每年使用量：健保資料庫分析 2022 年首次使用 cetuximab 的 mCRC 病人，於該年度的每人使用量平均值為 48 支。
- (2) 每人平均治療週數：健保資料庫分析 2022 年首次使用 cetuximab 作為 mCRC 第一線及第三線治療人數分別為 634 人及 537 人，分別對應健保給付使用週數上限為 36 週及 18 週，並假設 70%病人都會用滿使用週數，再依上述人數加權計算整體 mCRC 病人使用 cetuximab 的治療週數平均值約每人 19.4 週。
- (3) 每人每次療程使用量：(1)/(3)=48 支/19.4 次療程=2.5 支/療程

^d 利用健保資料庫分析每年度首次使用 cetuximab 作為第三線治療的病人數，再假設其中約 13%屬於 BRAF V600 變異者，推估目標族群人數約第一年 75 人至第五年年 80 人，再以市占率為第一年 80%至第五年 100%，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估約第一年 0.15 億元至第五年 0.20 億元。

3. 建議者無計算 BRAF V600 基因檢測費用：本報告考量藥品療效對於特定基因的專一性，病人會在接受藥物治療前一併檢測 RAS 及 BRAF，而將接受檢測對象設定為每年首次使用第一線標靶藥物 mCRC 病人；本報告利用健保資料庫分析每年首次申報 mCRC 第一線標靶藥物的病人數，推估未來五年接受基因檢測人數約第一年 4,200 人至第五年 4,500 人，再以支付代碼 12202C 其支付點數 2,450 點^e，以一點為一元計算 BRAF V600 基因檢測費用，約第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元。

綜整上述，本報告計算本品用藥人數約第一年 190 人至第五年 260 人，本品年度藥費約 1.26 億元至 1.70 億元，造成財務影響的項目包含：(1) 本品新增藥費、(2) cetuximab 合併治療的新增藥費、(3) 被取代品 FOLFOLX 或 FOLFIRI 的藥費節省、(4) cetuximab, irinotecan 第三線治療藥費節省，合計約第一年 1.79 億元至第五年 2.40 億元，若額外考量 BRAF V600 基因檢測費用，總額財務影響則增加為第一年 1.89 億元至第五年 2.51 億元。

未來五年推估值	建議者推估	本報告推估
本品用藥人數	190 人至 260 人	
本品年度藥費 (A)	1.26 億元至 1.70 億元	
Cetuximab 年度藥費 (B)	0.70 億元至 0.95 億元	
被取代品年度藥費 (C)	無計算	500 萬元至 600 萬元
<u>Cetuximab, irinotecan</u> 第三線治療藥費節省 (D)	無計算	0.15 億元至 0.20 億元
基因檢測費用 (E)	無計算	0.10 億元至 0.11 億元
藥費財務影響 (F)=(A)+(B)-(C)-(D)	無計算	1.79 億元至 2.40 億元
總額財務影響 (G)=(F)+(E)	無計算	1.89 億元至 2.51 億元

推估本品用藥人數約為第一年 60 人至第五年 80 人。

^e 本報告查詢健保署公告「院所提報未列項目於新增支付標準前比照支付標準代碼表」，BRAF 基因檢測對應比照支付代碼為 12202C（支付點數 2,450 點）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

依 2024 年 3 月藥品專家諮詢會議討論結果及健保署提出的本品建議給付條件及本品初核價格，重新計算本品用於 BRAF V600E 突變之轉移性結腸直腸癌成人病人之第二線治療之財務影響。

未來五年(2025 年至 2029 年)本品用藥人數約第一年 208 人至第五年 262 人，本品療程時間為 5.3 個月，推估總療程費用約每人 56 萬元，年度藥費約第一年 1.16 億元至第五年 1.46 億元；另合併使用的 cetuximab 每人每次使用 5 支、療程時間同為 5.3 個月，推估總療程費用同於本品皆為每人約 56 萬元，年度藥費約第一年 1.16 億元至第五年 1.46 億元。接續，再扣除可能取代的化療組合，以及 cetuximab 擴增於第二線後對於 cetuximab 合併 irinotecan 原先用於第三線的藥費節省，本品合併 cetuximab 的財務影響約第一年 2.15 億元至第五年 2.72 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Chen HH, Ke TW, Huang CW, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons Consensus on mCRC Treatment. *Front Oncol* 2021; 11: 764912.