

## 維必施注射劑 (Vectibix solution for infusion)

### 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	Vectibix	成分	Panitumumab
建議者	台灣安進藥品有限公司		
藥品許可證持有商	台灣安進藥品有限公司		
含量規格劑型	注射液；每毫升濃縮液含有 20 毫克 panitumumab。		
主管機關許可適應症	治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病人： 1. 與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法。 2. 在接受含有 Fluoropyrimidine、Oxaliplatin 與 Irinotecan 之化學療法失敗後，作為單一療法使用。		
目前健保已給付之適應症內容	與 FOLFOX (folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 FOLFIRI (folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 合併使用於治療 K-RAS 基因及 N-RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療 (略)。		
此次建議健保給付之適應症內容	接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 與 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體表現型且 K-RAS 基因正常型的轉移性大腸直腸癌病人。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每 2 週施打一次，每一次 6 毫克/公斤體重。		

#### 醫療科技評估報告摘要

##### 摘要說明：

- 一、案由：本案為台灣安進藥品有限公司再次提出申請，建議擴增 panitumumab 納入健保給付用於「已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 與 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體表現型且 KRAS 基因正常型的轉移性大腸直腸癌病人」，本中心受健保署委託，執行醫療科技評估作業，以供後續審議會議參考。
- 二、參考品：本報告經綜合考量 WHO ATC 分類碼、我國許可適應症、健保收載情況及藥品給付規定後，認為合適之療效參考品為 cetuximab, irinotecan。值得注意的是，目前 cetuximab 於我國僅許可作為轉移性直腸結腸癌之一線治療；此外，

目前缺乏單用 panitumumab 及 cetuximab, irinotecan 之比較性證據可供參考。

### 三、主要醫療科技評估組織之給付建議：(詳如表二)

澳洲 PBAC 建議單獨給付 panitumumab 或合併 irinotecan 用於第一線化學治療失敗之 *RAS* 原生型的轉移性大腸直腸癌；英國 NICE 則不建議給付；加拿大 CDA-AMC 查無相關評估報告。

### 四、相對療效與安全性 (人體健康)：

針對「已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 與 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體表現型且 *KRAS* 基因正常型的轉移性大腸直腸癌病人」之相對療效及安全性，本報告參考 3 項隨機對照試驗及 1 項統合分析研究。其中 3 項隨機對照試驗的比較策略有不同，統合分析研究則為比較 panitumumab 及 cetuximab，簡要摘述如後。

#### 1. 隨機對照試驗

3 項隨機對照試驗分別為比較 panitumumab, 最佳支持性治療 (best supportive care, BSC) 及 BSC (樞紐試驗)、panitumumab 及 cetuximab (ASPECCT 試驗)，和 panitumumab, irinotecan 及 cetuximab, irinotecan (WJOG 6510G 試驗)。

2. 樞紐試驗針對 *KRAS* 原生型次族群進行回溯性分析的結果指出，panitumumab, BSC 相較於 BSC，統計上可顯著延長 5 個月的無惡化存活期，但整體存活期 2 組則無差異。值得注意的是，BSC 組有 76% 受試者轉換組別至接受 panitumumab 治療，使得實際的治療效益幅度具有不確定性。

3. ASPECCT 試驗針對 *KRAS* exon 2 原生型的結果指出，單用 panitumumab 整體存活不劣於單用 cetuximab，且無惡化存活期亦呈現相當。

4. WJOG 6510G 試驗針對 *KRAS* exon 2 原生型的結果指出，panitumumab, irinotecan 無惡化存期不劣於 cetuximab, irinotecan，且整體存活期亦呈現相當。

	樞紐試驗 (詳如報告內文表六至表八)		ASPECCT 試驗 (詳如報告內文表九至表十三)		WJOG 6510G 試驗 (詳如報告內文表十四至表十七)				
試驗設計	多國多中心、開放式作業、第三期試驗		多國多中心、開放式作業、不劣性、第三期試驗		多中心、開放式作業、不劣性、第二期試驗				
試驗族群	接受 irinotecan、oxaliplatin 及 fluoropyrimidine 治療惡化之轉移性大腸直腸癌，並非限制 <i>KRAS</i> exon 2 原生型。		接受 irinotecan、oxaliplatin，及 thymidylate synthase 抑制劑治療惡化之 <i>KRAS</i> exon 2 原生型的轉移性大腸直腸癌		接受 irinotecan、oxaliplatin 及 fluorouracil 治療惡化之 <i>KRAS</i> exon 2 原生型的轉移性大腸直腸癌				
相對療效	<b><i>KRAS</i> exon 2 原生型次族群</b>		<b>整體族群</b>		<b>整體族群</b>				
		<u>Pani, BSC</u> (n=124)	BSC (n=119)		<u>Pani</u> (n=499)	<u>Cetu</u> (n=500)		<u>Pani, iri</u> (n=61)	<u>Cetu, iri</u> (n=59)
	mPFS (主要指標)	12.3 個月	7.3 個月	mPFS	4.2 個月	4.4 個月	mPFS (主要指標)	5.42 個月	4.27 個月
		<b>HR 0.45</b> <b>95% CI 0.34 至 0.59</b>			<b>HR 0.98</b> <b>95% CI 0.87 至 1.12</b>			<b>HR 0.64</b> <b>95% CI 0.44 至 0.94</b>	
	mOS	8.1 個月	7.6 個月	mOS (主要指)	10.2 個月	9.9 個月	mOS	14.85 個月	11.53 個月

	HR 0.99 95% CI 0.75 至 1.29	標)	HR 0.94 95% CI 0.82 至 1.07	HR 0.66 95% CI 0.44 至 1.00
相對 安全 性	<u>Panitumumab, BSC</u> 有較高皮膚相關毒性及血鎂濃度下降的發生率。	單獨接受 panitumumab 相較於 cetuximab，有較高血鎂濃度下降的發生率，但 2 組皮膚毒性發生率相似。		<u>Panitumumab, irinotecan</u> ，有較高血鎂濃度下降的發生率，但 2 組皮膚毒性發生率相似。
病人 報告 指標	-	Panitumumab 和 cetuximab，生活品質的改善幅度並無統計上顯著差異。		-
縮寫 mPFS, median progression free survival 無惡化存活期中位數；mOS, median overall survival，整體存活期中位數；Pani, panitumumab；Cetu, cetuximab；Pani, iri, panitumumab, irinotecan；Cetu, iri, cetuximab, irinotecan；BSC, best supportive care 最佳支持性治療。				

## 5. 統合分析

Liu T 等人於 112 年發表的統合分析研究共納入 4 項研究，包含 2 項隨機對照試驗及 2 項回溯性研究。該項研究結果指出，不論是整體存活期或是無惡化存活期，panitumumab 皆不劣於 cetuximab。值得注意的是，該項統合分析研究仍存在研究限制，應謹慎解讀。

五、醫療倫理：本案藥品無系統性蒐集相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題之不足，本報告參考主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見，以及自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》摘錄所收集到之我國病友意見，以供參考。

1. 英國 NICE 醫療科技評估報告中的病友意見指出，對於需要接受化學治療作為後線治療選擇的轉移性大腸直腸癌病人表示，即便是僅能小幅度延長存活，但可對於生活做妥善的安排。
2. 健保署《新藥及新特材病友意見分享平台》收集到之我國病友意見
  - (1) 至民國 114 年 10 月 14 日止，共收到 1 筆來自癌症希望基金會提供之意見。該筆意見以問卷收集 9 位病友自行填答、6 位由家屬代填答之資料。
  - (2) 2 位病友自述有本品使用經驗。第一位使用 1 年 7 個月，一開始治療就使用，停藥原因是產生「抗藥性」；治療期間出現皮膚症狀、甲溝炎等症狀。第二位使用 3 個療程，停藥原因是需自費。停藥之後只能使用化療；相較於本品，化療的副作用較嚴重，目前有長疹子、腸胃不適等副作用。
  - (3) 在醫療現況方面，13 項病友意見回應中，有 9 位接受手術、13 位接受化學治療(使用藥物包含好復、抗癌妥、歐力普等)、10 位接受標靶治療(使用藥物包含令癌莎、癌思停、朗斯弗、爾必得舒、迫癌癒、截瘤達等)、1 位接受免疫治療。病人自述副作用包含手腳麻木、虛弱、皮膚癢、口腔潰瘍等症狀之外，也提及私密處容易感染且不易改善，及因甲溝炎影響活動，與失眠、換藥的焦慮感等心理影響。
  - (4) 在病人生活品質方面

- A. 因化療副作用而難以自我照護，無法進食、需旁人協助如廁盥洗。
  - B. 因化療出現四肢麻木、手足症候群、手腳疼痛不適、畏寒、腹瀉、頻繁上廁所而影響日常活動、工作。
  - C. 因化療使體力、精神變差，難以上班、心情憂鬱。
- (5) 在照護者生活品質方面，照護者表示影響家庭氣氛、犧牲照顧者與家人時間；且因需陪伴病人而無法找固定工時工作，進而影響經濟。照顧者也因陪伴照顧病人導致自身病痛。
- (6) 13 筆病友意見期待新治療可減少手腳麻痺症狀、減少化療副作用、有效抑制癌細胞。

#### 六、成本效益：

根據澳洲 PBAC 於 102 年 11 月公告的報告，廠商提交最低成本分析，比較 panitumumab 與 cetuximab 用於 KRAS 原生型轉移性大腸直腸癌之後線治療，設定等效劑量為 panitumumab 每兩週使用 6 mg/kg，以及 cetuximab 起始劑量為 400 mg/m<sup>2</sup> 之後每週使用 250 mg/m<sup>2</sup>。PBAC 認為有足夠證據支持 panitumumab 不劣於 cetuximab，故同意廠商的最低成本分析結果，並建議給付 panitumumab 且給付條件需與 cetuximab 相同。而後於 103 年 7 月，PBAC 將給付規定調整為用於治療 RAS 原生型 mCRC 後線治療。

英國 NICE 於 101 年 1 月公告報告，僅有 cetuximab 成分之持有商提交經濟模型，NICE 經調整模型設定後，認為單用 cetuximab、cetuximab 併用化療、單用 panitumumab 等治療，與最佳支持性療法相比的 ICER 皆過高，其中 panitumumab 的 ICER 值可能介於 110,000 至 150,000 英鎊/QALY gained，不符合成本效益，故不建議給付上述療法做為 mCRC 第一線化療之後的治療。

#### 七、財務衝擊：

建議者預估本品擴增給付於 mCRC 第三線治療後，會取代 cetuximab 併用 irinotecan。建議者參考先前的 HTA 報告及市場調查報告，推估 all-RAS 基因原生型、接受第一線使用 VEGF 藥物的 mCRC 人數，再依據文獻推估接受三線治療人數，並以健保給付規定之使用上限 18 週，計算本品及被取代品之藥費。

本報告認為建議者參考先前 HTA 報告推估接受第一線治療的 mCRC 人數係為合理，然而，建議者在推估接受三線治療人數時，所引用的治療比例有重複折算之疑慮，另外在計算被取代藥費時，建議者未計算到合併之 irinotecan 費用，且 cetuximab 健保價有所誤植，故本報告主要針對上述予以調整。

建議者與本報告推估之未來五年（115 至 119 年）財務影響彙整如後表。值得注意的是，cetuximab 雖給付於 mCRC 三線治療，但於我國僅許可做為第一線治療。

推估項目	建議者	查驗中心
本品使用人數	141 人至 283 人	188 人至 390 人
本品年度藥費	0.46 億元至 0.92 億元	0.61 億元至 1.26 億元
被取代藥費	0.65 億元至 1.30 億元 (僅計算 cetuximab)	1.02 億元至 2.11 億元 (計算 cetuximab 併用 irinotecan)
財務影響	第一年節省 0.19 億元至 第五年節省 0.39 億元	第一年節省 0.41 億元至 第五年節省 0.85 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，建議擴增給付於轉移性直腸結腸癌第三線及以上治療，以及開放同適應症之第一線治療療程至疾病惡化。爰本報告據以更新財務影響推估。針對本品擴增於第三線及以上治療，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 752 人至第五年 829 人，本品年度藥費為第一年約 2.40 億元至第五年約 2.64 億元；針對本品開放第一線治療療程至疾病惡化，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 449 人至第五年 598 人，本品第一線併用化療增加藥費為第一年約 3,100 萬元至第五年約 1.43 億元。整體而言，若假設不取代 Erbitux 的情況下，財務影響為第一年增加 2.71 億元至第五年增加 4.07 億元；在假設可取代 Erbitux 的情況下，則財務影響為第一年節省 0.64 億元至第五年增加 0.39 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
商品名	Vectibix®	Erbitux®
主成分/含量	Panitumumab 20 毫克/毫升	Cetuximab 5 毫克/毫升
劑型/包裝	注射液/每一小瓶內裝含有 100 毫克 panitumumab 的 5 毫升輸注用濃縮液。	注射劑/每一個藥瓶中有 20 毫升或 100 毫升供輸注用溶液。
WHO/ATC 碼	L01FE02	L01FE01
主管機關許可適應症	<p>治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌（mCRC）成人病人：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法。</li> <li>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。</li> </ul>	<p>目前 cetuximab 僅許可作為 RAS 原生型轉移性直腸結腸癌之一線治療，摘述如後：</p> <p>適用於治療 RAS 原生型（wild-type）之轉移性直腸結腸癌病人：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>與 FOLFIRI（Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan）合併使用之第一線治療。</li> <li>與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。</li> </ul>
此次建議健保給付之適應症	接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 與 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體表現型且 K-RAS 基因正常型的轉移性大腸直腸癌病人。	
健保給付條件	擬訂中	<p>（僅摘錄第三線之給付規定）</p> <p>與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體（EGFR）表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險</p>

		藥品給付規定之通則十二。 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。
健保給付價	8,992 元	5,698 元
仿單建議劑量與用法	每 2 週一次，每一次 6 毫克/公斤體重。	每週劑量：起始劑量是每平方公尺體表面積 400 毫克；後續劑量每週的劑量是每平方公尺體表面積 250 毫克。 每 2 週劑量：初始及後續劑量皆為每平方公尺體表面積 500 毫克。
療程	直至病程惡化或無法耐受	直至病程惡化
每療程花費	以體重 64 公斤計算，每 2 週療程為 35,968 元，總療程 18 週為 323,712 元。	以體表面積 1.69 m <sup>2</sup> 計算，每 2 週療程為 51,282 元，總療程 18 週為 461,538 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：		

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 8 月 21 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 97 年 11 月公告、民國 102 年 3 月、民國 102 年 11 月、民國 103 年 7 月公告。PBAC 建議給付 panitumumab 作為單一療法或與 irinotecan 為基礎的化療合併用於第一線化療失敗後之 RAS 原生型轉移性大腸直腸癌病人。</p> <p><b>【主要建議理由】</b></p> <p>(1) 根據 panitumumab 作為第三線治療之 ASPECCT 試驗及間接比較研究結果指出，panitumumab 不劣於 cetuximab。</p> <p>(2) 綜合考量醫療用品管理局對相關產品資訊文件的修訂、臨床醫師建議及指引等證據，PBAC 認為 RAS 突變者對於 panitumumab 和 cetuximab 有較差的療效，若僅限用於 KRAS 原生型的給付規定可能使某些病人面對更糟糕的健康結果。</p>
NICE (英國) #	<p>於民國 101 年 1 月公告，不建議給付 panitumumab 作為單一療法用於第一線化療失敗後之轉移性大腸直腸癌病人。</p> <p><b>【主要不建議理由】</b></p> <p>Panitumumab 相較最佳支持治療，雖可延長 5 週的無惡化存活期，但兩者於整體存活期並不具統計顯著差異；此外，儘管對於轉換組別治療進行校正，但 panitumumab 於存活的益處仍具不確定性。</p>

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。

# NICE 評估 panitumumab 療效的證據並非來自 ASPECCT 試驗，而是一項開放式作業、隨機分派、第三期試驗，旨在比較 panitumumab, 最佳支持治療 相較於最佳支持治療用於曾接受以 irinotecan 及 oxaliplatin 為基礎的化療失敗後的治療效益；其選定的對照組是最佳支持治療，與我國治療情境並不相同。

## 【維必施 注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 12 月 15 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

本案藥品維必施注射劑(Vectibix solution for infusion)，成分為 panitumumab，目前經我國核准適用於 *RAS*<sup>a</sup> 基因正常之轉移性大腸直腸癌成人病人之兩種臨床治療地位，包含：(1) 與 FOLFOX<sup>b</sup> 或 FOLFIRI<sup>c</sup> 併用作為第一線療法、及 (2) 在接受含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 之化學療法失敗後，作為單一療法使用。目前全民健康保險已給付本案藥品與 FOLFOX 或 FOLFIRI 合併使用於治療 *KRAS*<sup>d</sup> 基因及 *NRAS*<sup>e</sup> 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病人之第一線治療。

台灣安進藥品有限公司（以下簡稱建議者）此次建議擴增 panitumumab 用於「已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 與 oxaliplatin 二線以上之細胞毒

<sup>a</sup> *RAS*：Rat sarcoma virus。*RAS* 基因突變會導致 *RAS* 蛋白質（如 *KRAS*、*NRAS*）持續性的活化，而不受 *EGFR* 的調控，進而造成 *EGFR* 標靶治療無效。

<sup>b</sup> FOLFOX：併用 folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin 之化療治療組合。

<sup>c</sup> FOLFIRI：併用 folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan 之化療治療組合。

<sup>d</sup> *KRAS*：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog。*KRAS* 基因是 *EGFR* 下游的致癌蛋白質。

<sup>e</sup> *NRAS*：Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog。*NRAS* 基因是 *EGFR* 下游的致癌蛋白質。

性治療失敗、具有表皮生長因子受體<sup>f</sup>表現型且 *KRAS* 基因正常型的轉移性大腸直腸癌病人<sup>g</sup>，且無提出額外健保給付條件。

查驗中心受健保署委託，就本案藥品擴增用於「治療 *RAS* 基因正常之轉移性大腸直腸癌成人病人之第三線治療」，協助審查建議者送件資料及執行醫療科技評估業務，以供後續會議研議參考。

## 二、疾病治療現況

大腸直腸癌 (colorectal cancer, CRC) 大部分由腺瘤性息肉癌變而來，其症狀和腫瘤生長位置有關，發生在左側位置的大腸癌，其症狀包括直腸出血、排便習慣改變、新發生的便秘或腹瀉、大便變細小和腹痛等；發生在右側位置的大腸癌，其症狀則為疲倦、貧血、腹瀉、腹部腫塊等；發生在直腸位置的直腸癌，其症狀包括排便急迫感、裡急後重感、排便時會帶血或粘液、排便不完全感等[1]。當癌細胞已經轉移到遠端的器官，如遠端淋巴結、肝臟、肺、腹膜或卵巢等，即為第IV期或轉移性大腸直腸癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) [1, 2]。

對於轉移性大腸直腸癌轉移部位難以手術切除時的第一線治療，依據病人體能狀態、原發性腫瘤位置、*RAS/KRAS/NRAS/BRAF*<sup>g</sup> 基因突變表現狀態以及 *MMR*<sup>h</sup>/*MSI*<sup>i</sup> 等腫瘤細胞特徵來決定化學治療 (fluoropyrimidine、5-FU、capecitabine、FOLFOX、FOLFIRI、CAPEOX<sup>j</sup>、FOLFOXIRI<sup>k</sup>、FOLFIRINOX<sup>l</sup>) ± 標靶治療、或免疫治療，前述治療策略於各國國際指引[3-5]、中華民國大腸直腸外科醫學會[6]皆有一致建議。此外，無論第二線治療是否合併標靶治療，若第一線接受含 oxaliplatin 為基礎的化療失敗後，第二線治療會改用含 irinotecan 為基礎的化療；相反的，若第一線接受含 irinotecan 為基礎的化療失敗後，第二線治療會改用含 oxaliplatin 為基礎的化療[3-5]。根據此次建議修訂之 panitumumab 給付規定，以下彙整已接受過含 irinotecan 與 oxaliplatin 化療失敗之 *RAS/KRAS/NRAS* 原生型<sup>p</sup> mCRC 之第三線治療選項。

參考美國國家癌症資訊網 (National Cancer Comprehensive Network, NCCN)

<sup>f</sup> 表皮生長因子受體：epidermal growth factor receptor, *EGFR*。

<sup>g</sup> *BRAF*：v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, v-raf 鼠肉瘤病毒基因同源物 B。

<sup>h</sup> *MMR*：mismatch repair, DNA 錯誤配對修復機制；p*MMR*：proficient mismatch repair, DNA 修復機制正常；d*MMR*：deficient mismatch repair, DNA 修復機制能力下降或缺失。

<sup>i</sup> *MSI*：microsatellite instability, 微衛星不穩定性；*MSS*：microsatellite stable, 微衛星穩定；*MSI-H*：microsatellite instability high, 高度微衛星不穩定性，*MSI-H* 者，可能從免疫治療中獲益。

<sup>j</sup> *CAPEOX*：併用 capecitabine, oxaliplatin 之化療藥物組合，又可稱為 *CAPOX*。

<sup>k</sup> *FOLFOXIRI*：併用 folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan 之化療藥物組合。

<sup>l</sup> *FOLFIRINOX*：併用 folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan 之化學治療組合，與 *FOLFOXIRI* 相比，*FOLFIRINOX* 含較高劑量 irinotecan 及快速輸注 (bolus) 5-FU。

<sup>p</sup> 原生型：wild type, 基因沒有突變，基因正常型。

2024 年第四版大腸癌指引[3]及 2024 年第四版直腸癌指引[4]，對於轉移部位難以手術切除且 pMMR/MSS 之 mCRC 的第二線及後續治療，會依據病人功能狀態改善程度、曾接受過的第一線治療，及生物標記檢測結果選擇合適的後線治療方案。其中，曾接受含 irinotecan 與 oxaliplatin 化療失敗後且 *RAS/KRAS/NRAS* 為原生型的第二線及後續治療選項為：(cetuximab 或 panitumumab) ± irinotecan。當前線接受過含 oxaliplatin 及 irinotecan 的化療及所有可用治療方式仍惡化時，可選擇 fruquintinib、regorafenib、併用 trifluridine/tipiracil ± bevacizumab。此外，*RAS* 及 *BRAF* 為原生型且 *HER2* 為擴增者 (amplified) 之第二線及後續治療選項則為併用 trastuzumab, (pertuzumab、lapatinib 或 tucatinib)。彙整與 *RAS/KRAS/NRAS* 原生型相關的後線及後續治療選項於表三。

表三 NCCN 2024 年第四版大腸癌指引 [3] 及第四版直腸癌指引 [4]：*RAS/KRAS/NRAS* 為原生型且 pMMR/MSS 之 mCRC，其第二線及後續治療方式

選擇第二線及後續治療的考量因素		第二線及後續治療	
曾接受之治療	生物標記		
含 oxaliplatin 為基礎的化療，但不包含 irinotecan	<i>KRAS/NRAS/BRAF</i> <sup>¥</sup> 為原生型	→	• 併用 <u>FOLFIRI, (cetuximab 或 panitumumab)</u> * • (cetuximab 或 panitumumab)* ± irinotecan
含 irinotecan 為基礎的化療，但不包含 oxaliplatin		→	• 併用 (FOLFOX <sup>¶</sup> 或 CAPEOX <sup>¶</sup> ) , (cetuximab 或 panitumumab) • (cetuximab 或 panitumumab)* ± irinotecan
含 oxaliplatin 及 irinotecan 的化療		→	• (cetuximab 或 panitumumab)* ± irinotecan
不含 oxaliplatin 或 irinotecan 的化療		→	• 併用 <u>FOLFIRI, (cetuximab 或 panitumumab)</u> * • (cetuximab 或 panitumumab)* ± irinotecan
-	<i>RAS</i> 及 <i>BRAF</i> 為原生型且 <i>HER2</i> 擴增	→	• 併用 <u>trastuzumab, (pertuzumab、lapatinib 或 tucatinib)</u>

¥ 於 *KRAS* 第 2、3 或 4 外顯子或 *NRAS* 第 2、3 或 4 外顯子具突變之 mCRC 不應接受 cetuximab 或 panitumumab，但具 *KRAS* G12C 變異之 mCRC 除外。具 *BRAF* 變異型之 mCRC 可以考慮 cetuximab 或 panitumumab，但具 *BRAF* V600E 變異除外。

\* 建議合併 (cetuximab 或 panitumumab), irinotecan 為基礎的化療；但對於無法耐受 irinotecan 治療的 mCRC，則可選擇 cetuximab 或 panitumumab 作為單一治療。

¶ 治療 3 至 4 個月後，應強烈考慮停止使用 oxaliplatin，但維持使用其他製劑直到疾病惡化。如果因神經毒性而非疾病惡化而停止使用 oxaliplatin，則可以重新使用 oxaliplatin。

註：建議等級皆為 category 2A；證據等級較低，NCCN 一致共識認為此介入適當。

參考歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）2023年泛亞洲版（Pan-Asian）mCRC 診斷、治療與追蹤指引[5]，及 2024 年更新的 mCRC 第三線治療建議[7]，第IV期無法切除且 *RAS* 及 *BRAF* 為原生型之 mCRC 的第三線及以上治療選擇為 cetuximab、panitumumab、fruquintinib、regorafenib、併用 irinotecan, cetuximab、trifluridine/tipiracil、及併用 trifluridine/tipiracil, bevacizumab。*RAS* 為原生型但 *HER2* 為陽性者之第三線及以上治療選項則為併用 trastuzumab, (lapatinib、pertuzumab 或 deruxtecan)。彙整與 *RAS/KRAS/NRAS* 原生型相關之第三線及以上治療選項整理於表四。

表四、ESMO 2023 年泛亞洲版 mCRC 指引、2024 年更新的 mCRC 第三線治療建議：第IV期無法切除且 *RAS* 及 *BRAF* 為原生型之 mCRC，其第三線及以上的治療選項

以腫瘤細胞特徵作為第三線及以上治療的考量因素	第三線及以上治療選項	
<i>RAS</i> 及 <i>BRAF</i> 原生型	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 單用 cetuximab 或 panitumumab<sup>§¶</sup> [I, A]<sup>x</sup></li> <li>• 併用 <u>irinotecan, cetuximab</u><sup>*</sup> [II, B]</li> <li>• 併用 trifluridine/tipiracil<sup>‡</sup> [I, A]</li> <li>• 併用 <u>trifluridine/tipiracil, bevacizumab</u><sup>‡</sup>[I, A]</li> <li>• Fruquintinib<sup>¥</sup> [I, B]</li> <li>• Regorafenib [I, A]</li> </ul>
<i>RAS</i> 及 <i>BRAF</i> 原生型且 <i>HER2</i> 陽性	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 併用 <i>HER2</i> 抑制劑 [III, C]：併用 <u>trastuzumab, (lapatinib、pertuzumab 或 deruxtecan)</u></li> </ul>

§ 建議先前未接受過 anti-EGFR 治療的 *RAS* 原生型病人使用 [I, A]。

¶ 對於某些 *RAS* 原生型病人，使用 anti-EGFR 單株抗體作為再度治療也是選項之一 [III, E]；但如果病人對 cetuximab 或 panitumumab 其中一種 anti-EGFR 單株抗體沒有反應 (refractory)，則不建議使用另一種 anti-EGFR 單株抗體治療 [I, E]。

\* 對於 irinotecan-refractory 病人，併用 irinotecan, cetuximab 治療優於 cetuximab 單一治療 [II, B]。

‡ 對於曾接受過 fluoropyrimidines、oxaliplatin、irinotecan 與生物製劑 (biologics)，或接受 oxaliplatin 與 irinotecan 治療失敗的病人，建議併用 trifluridine/tipiracil ± bevacizumab 治療 [I, A]。

¥ 對於曾接受過 fluoropyrimidines、oxaliplatin、irinotecan 與生物製劑治療的病人，fruquintinib 也是一種額外的選項 [I, B]。

綜整上述 NCCN 及 ESMO mCRC 指引如下：(1) mCRC 病人是否適用 panitumumab 與 *RAS* (包含 *KRAS* 和 *NRAS*) 及 *BRAF* 基因是否突變有關。(2) 當

<sup>x</sup> ESMO 證據等級 I：證據來自大型且偏差風險低之隨機分派試驗或來自綜合此類試驗且試驗間異質性低之統合分析；II：證據來自小型或有偏差風險的臨床試驗、或具有試驗間異質性之統合分析；III：證據來自前瞻性世代研究。建議等級 A 表示具有很強的證據支持療效有實質臨床效益，為強烈推薦；B 表示具有強或中等的證據支持療效為有限的臨床效益，為一般推薦；C 表示療效或效益的證據不足，沒有大於風險或缺點 (不良事件、成本等)，可選擇/非必須；D 表示中等強度的證據證明無臨床效益或具有不良預後，一般不推薦；E 表示有很強的證據證明無臨床效益或具有不良預後，強烈不推薦。

前線接受含 oxaliplatin 及 irinotecan 的化療失敗後之 *RAS/KRAS/NRAS* 原生型 mCRC，其第三線治療選項包含：cetuximab、panitumumab、fruquintinib、regorafenib、併用 irinotecan, cetuximab、(cetuximab 或 panitumumab) ± irinotecan、trifluridine/tipiracil、及併用 trifluridine/tipiracil, bevacizumab。(3) 原則上，如果病人對 cetuximab 或 panitumumab 其中一種 anti-EGFR 單株抗體沒有反應 (refractory)，則不建議使用另一種 anti-EGFR 單株抗體治療。(4) 此外，當 *RAS* 及 *BRAF* 為原生型且 *HER2* 為擴增之治療選項並非 anti-EGFR 單株抗體，而是併用 trastuzumab, (pertuzumab、lapatinib、tucatinib 或 deruxtecan)。

### 三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品維必施注射劑 (Vectibix solution for infusion)，成分為 panitumumab。Panitumumab 為基因重組的全人類 IgG2 單株抗體，與人類上皮生長因子受體 (EGFR) 形成高親和力及專一性的結合後，可抑制表現 EGFR 之腫瘤細胞的生長與存活、減少介白素 8 以及血管內皮生長因子[8]。

#### 1. WHO ATC code 前五碼

截至 2024 年 8 月 26 日為止，查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) ATC/DDD Index 2024 網頁[9]，本案藥品之 ATC 分類碼為「L01FE02」，屬於抗腫瘤劑 (L01, antineoplastic agents) 中的 EGFR 抑制劑 (L01FE, EGFR inhibitors)。ATC 分類碼同屬 L01FE 者有 cetuximab、necitumumab 及本案藥品 panitumumab。目前僅有 cetuximab 與本案藥品 panitumumab 取得我國藥品許可適應症核准用於 mCRC。

#### 2. 西藥·醫療器材許可證相關查詢

截至 2024 年 8 月 29 日為止，查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥·醫療器材許可證相關查詢》網頁[10]，以「大腸直腸癌」、「直腸結腸癌」及「結腸直腸癌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制註銷狀態為「未註銷」，共查獲 47 筆許可證資料。經逐項比對，許可適應症內容包含「化療失敗後之 *RAS* 原生型 mCRC」的藥品成份，包含 trifluridine/tipiracil 及本案藥品 panitumumab；許可適應症內容包含「化療失敗後之 *KRAS* 原生型 mCRC」的藥品成份則為 regorafenib 及 irinotecan 與 cetuximab 合併使用。

另外，查得指引中提及之 fruquintinib，於我國尚未取得藥品許可證。

#### 3. 健保用藥品項查詢及全民健康保險藥物給付項目及支付標準

於 2024 年 8 月 30 日查詢健保署《健保用藥品項網路查詢服務》網頁[11]及公告之藥品給付規定[12]，健保目前給付「cetuximab 與 irinotecan 合併使用於二線以上化療失敗之 *KRAS* 原生型 mCRC」。而 trifluridine/tipiracil 及 regorafenib 若給付用於(K)RAS 原生型，則需先「接受 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子，再加上 anti-EGFR 治療失敗後」，方可使用；irinotecan 則是給付「限轉移性大腸直腸癌之一線治療」。

#### 4. 具有相近治療地位藥品

本報告綜合考量臨床指引建議、ATC 分類碼、我國主管機關核准許可適應症及我國藥品收載情況，本報告認為，健保目前已給付之與本案藥品具相近治療地位的藥品為 cetuximab, irinotecan，相關資訊整理於表五。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅摘錄與 mCRC 相關之適應症及給付條件）

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
L01FE02 Panitumumab (本案藥品)	治療 <i>RAS</i> 基因正常之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病人： <ol style="list-style-type: none"> <li>與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法。</li> <li>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。</li> </ol>	注射液	20 毫克/毫升	<ol style="list-style-type: none"> <li>與 FOLFOX (folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 FOLFIRI (folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 合併使用於治療 <i>K-RAS</i> 基因及 <i>N-RAS</i> 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。需檢附 All-<i>RAS</i> 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。</li> <li>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。</li> <li>Panitumumab 與 cetuximab 二者僅能擇一使用，唯有在無法忍受化療（其副作用）時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 36 週為上限。</li> <li>本藥品不得與 bevacizumab 併用。</li> </ol>
L01FE01 Cetuximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>適用於治療 <i>RAS</i> 原生型 (wild-type) 之轉移性直腸結腸癌病人</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>與 FOLFIRI (Folinic acid/5-FU/Irinoteca) 合併使用之第一線治療。</li> <li>與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>併用 encorafenib，用於治療帶有 <i>BRAF</i>V600E 突變且曾</li> </ul>	注射劑	5 毫克/毫升	<ol style="list-style-type: none"> <li>直腸結腸癌治療部分：           <ol style="list-style-type: none"> <li>與 FOLFIRI (Folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型 (<i>EGFR</i> expressing)，<i>RAS</i> 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。需檢附 All-<i>RAS</i> 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。</li> </ol> </li> <li>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。</li> </ol>

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
	接受過治療之轉移性直腸結腸癌 (CRC) 成人病人。			<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 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。</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>

#### 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 Library /PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC（加拿大）	至 2024 年 8 月 21 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	於 2008 年 11 月、2013 年 3 月、2013 年 11 月及 2014 年 7 月會議結論。
NICE（英國）	於 2012 年 1 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2008 年 5 月及 2012 年 1 月公告。
	Cochrane Library /PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2024 年 8 月收訖。

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

##### （一）CDA-AMC（加拿大）[13]

截至 2024 年 8 月 21 日為止，於 CDA-AMC 首頁[13]，輸入關鍵字「panitumumab」，查無相關之評估報告可供參考。

##### （二）PBAC（澳洲）[14-17]

截至 2024 年 8 月 21 日為止，於 PBAC 首頁，輸入關鍵字「panitumumab」，查獲四份與本案相關之評估報告並依日期舊至新摘要如下：

2008 年 11 月的會議結論，基於 panitumumab 相較最佳支持治療（best supportive care, BSC）在無惡化存活期及整體存活期之治療效益具有不確定性，使得成本效果比值（cost effectiveness ratio）有高度不確定性，因此 PBAC 不建議給付 panitumumab 用於經接受 fluoropyrimidine、irinotecan 與 oxaliplatin 化療失敗後之 *KRAS* 原生型 mCRC[14]。

2013 年 3 月的會議結論，PBAC 建議單獨給付 panitumumab 或合併 irinotecan 為基礎之化學治療，用於曾接受以 fluoropyrimidine 為基礎之第一線化學治療失敗後（irinotecan 為基礎的化療除外）之 *KRAS* 原生型 mCRC；但因為目前缺乏證據顯示 panitumumab 療效不劣於 cetuximab，因此 panitumumab 藥費須低於 cetuximab[15]。

基於澳洲廠商（Amgen Australia Pty Ltd）不接受 2013 年 3 月會議的收載建議，再次提交申請後，於 2013 年 11 月的會議結論，基於 panitumumab 作為第三線治療之 ASPCCCT 試驗及間接比較證據指出，panitumumab 不劣於 cetuximab，

採用成本最小化 (cost-minimisation) 及 equi-effective doses (有效等效劑量) 是合適的方式，因此 PBAC 建議單獨 panitumumab 或合併 irinotecan 為基礎之化學治療用於接受第一線化療失敗後之 *KRAS* 原生型 mCRC[16]。

最終，於 2014 年 7 月的會議結論，根據 TGA<sup>z</sup>對相關產品資訊文件的修訂、更新的指引、以及聽證會中臨床醫師的意見，PBAC 認為 *RAS* 突變者對於 anti-EGFR 單株抗體 panitumumab 和 cetuximab 有較差的療效，再加上現行限用於 *KRAS* 原生型 mCRC 的給付規定可能使某些病人面對更糟糕的健康結果，PBAC 建議緊急修訂 panitumumab 給付規定為接受第一線化療失敗後之 *RAS* 原生型 mCRC，同時，也應一併修訂 cetuximab 給付規定[17]。修訂後之 panitumumab 給付規定如下：

PBAC 建議給付 panitumumab 用於治療 mCRC，且須滿足以下述條件：

- 臨床條件：
  - 病人為 *RAS* 原生型
  - 病人 WHO 日常體能狀態分數須為 2 分以下
  - 第一線化療失敗者
  - Panitumumab 須作為單一療法使用或與 irinotecan 為基礎的化療合併使用
  - Panitumumab 應為此狀態下，由藥品給付清單 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 給付的唯一 anti-EGFR 抗體類藥物
- 續用條件
  - *RAS* 原生型 mCRC 於第一線化療失敗後以 panitumumab 為初次處方
  - 疾病沒有出現惡化
- 開立處方者之規範 (prescriber instructions)
  - 不適用於接受 cetuximab 治療後發生疾病惡化的病人，除非出現 cetuximab 嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況
- 藥品管理建議 (administrative advice)
  - 適用特殊價格協議 (Special Pricing Arrangements apply)
  - 當 panitumumab 與 oxaliplatin 為基礎的化療合併使用時，panitumumab 不屬於 PBS 給付範圍

### (三) NICE (英國) [18]

截至 2024 年 8 月 21 日為止，於 NICE 首頁，輸入關鍵字「panitumumab」，查獲一份與本案相關之評估報告於 2012 年 1 月發布[18]。NICE 不建議給付

<sup>z</sup> TGA: Therapeutic Goods Administration, 醫療用品管理局。

panitumumab 作為單一療法用於第一線化療失敗後之 mCRC，於 2015 年 3 月再度檢視相關證據，沒有發現可能改變該項評估報告建議的新證據[19]。委員會評估 panitumumab 療效的證據來自一項開放式作業、隨機分派、第三期、比較併用 panitumumab, 最佳支持治療 (BSC) vs. BSC 用於第一線化療失敗後之 mCRC 的 panitumumab 樞紐試驗[20]及其 KRAS 原生型 vs. KRAS 突變型次族群結果[21]；該試驗主要是納入曾接受 1 線或 2 線 fluoropyrimidine·irinotecan 與 oxaliplatin 化學治療惡化後之 mCRC。委員會認為 panitumumab 相較 BSC，雖可延長 5 週的無惡化存活期，但兩者於整體存活期並不具統計顯著差異；此外，委員會指出，該項試驗 BSC 組有多數病人轉換組別治療 (crossed over) 至接受 panitumumab，儘管對於轉換組別治療進行校正，panitumumab 可提供較佳的存活效益，但效益幅度仍具不確定，因此 NICE 不建議給付 panitumumab 用於治療第一線化療失敗後之 mCRC。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭) [22, 23]

2024 年 8 月 21 日止，於 SMC 首頁，輸入關鍵字「panitumumab」，查獲兩份與本案相關之評估報告，分別於 2008 年 5 月[22]及 2012 年 1 月[23]發布。基於蘇格蘭廠商 (Amgen Ltd) 皆未提送兩份申請，因此 SMC 無法針對 panitumumab (Vectibix®) 於 NHS 蘇格蘭境內提出收載建議。

##### 2. 電子資料庫相關文獻

###### (1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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：

<b>Population</b>	接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 與 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有 EGFR 表現型且 KRAS 基因正常型的轉移性大腸直腸癌病人
<b>Intervention</b>	Panitumumab
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性文獻回顧 (systematic review, SR) 及統合分析 (meta-analysis, MA)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library /PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 4 日止，以「panitumumab」、「metastatic colorectal cancer」、「KRAS」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略詳見附錄一。

## (2) 搜尋結果

依據上述搜尋策略，於 PubMed、Embase 和 Cochrane Library 分別查獲 47、99、262 筆臨床試驗文獻和 39、99、5 筆系統性文獻回及統合分析的文獻。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案目標族群之文獻，最終納入 4 筆比較性研究，比較目的分別說明如下：

- 評估併用 panitumumab, BSC vs. BSC 用於治療曾接受 fluoropyrimidine、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *EGFR* 表現型 mCRC 的相對療效與安全性：多國多中心、開放式作業、隨機對照試驗之第三期 panitumumab 樞紐試驗[20]，及其 *KRAS* 原生型 vs. *KRAS* 突變型之次族群分析結果[21]
- 評估 panitumumab vs. cetuximab 用於治療曾接受以 irinotecan 及 oxaliplatin 為基礎的化療失敗後之 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC 的相對療效與安全性：多國多中心、隨機分派、開放式作業、不劣性之第三期 ASPCCCT 試驗[24] 及其最終追蹤結果[25]
- 評估併用 panitumumab, irinotecan vs. 併用 cetuximab, irinotecan 用於治療曾接受 fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC 的療效與安全性：單一國家（日本）多中心、隨機分派、開放式作業、不劣性之第二期 WJOG 6510G 試驗[26]
- 評估 panitumumab vs. cetuximab 治療 mCRC 的療效與安全性：Liu T 等人進行之系統性文獻回顧暨統合分析研究[27]

納入文獻之重點摘要如下：

- A. 多國多中心、開放式作業、隨機對照試驗之第三期 panitumumab 樞紐試驗[20] 及其 *KRAS* 原生型 vs. *KRAS* 突變型之次族群分析結果[21]

Panitumumab 樞紐試驗目的為，評估併用 panitumumab, BSC vs. BSC 用於治療曾接受 fluoropyrimidine、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *EGFR* 表現型 mCRC 的相對療效與安全性。該項試驗由 Amgen 廠商出資進行。Panitumumab 樞紐試驗之試驗設計摘要整理於表六。

### 【整體族群試驗結果】

從 2004 年 1 月至 2005 年 6 月，panitumumab 樞紐試驗共納入 463 位受試者，隨機分派至併用 panitumumab, BSC 組（N=231）或 BSC 組（N=232）。兩組各項特徵大致平衡；僅有 1 位受試者未曾接受至少 2 線的化療。37%受試者曾接受 3 線的化療。

整體病人追蹤時間中位數約為 35 週（範圍 15 至 76）。76% BSC 組受試者轉換組別至接受 panitumumab 治療，至轉換組別時間中位數為 7 週（範圍 6.6 至

7.3)，轉換組別後追蹤時間中位數為 61 週（範圍 18 至 103）。主要療效指標結果顯示，併用 panitumumab, BSC 組與 BSC 組之 PFS 中位數分別為 8 週及 7.3 週，達統計顯著差異（HR = 0.54，95% CI = 0.44 至 0.66）。所有敏感度分析結果與主要療效分析結果一致，皆有利於併用 panitumumab, BSC 組。次族群觀察到的 PFS 結果亦與整體族群一致，皆有利於併用 panitumumab, BSC 組，包含曾接受 2 種或 3 種化學治療方案者。整體病人追蹤時間中位數約為 72 週（範圍 52 至 113）時，併用 panitumumab, BSC 組與 BSC 組各發生 186 例（81%）及 194 例（84%）死亡事件，兩組之 OS 不具統計顯著差異（HR = 1.00，95% CI = 0.82 至 1.22）。而在至少追蹤 12 個月後，兩組之 ORR 分別為 10% 及 0%，併用 panitumumab, BSC 組可達到較高的 ORR（ $P < 0.0001$ ）。

併用 panitumumab, BSC 組與 BSC 組分別各有 229 位及 234 位受試者納入安全性分析，兩組分別有 90% 及 9% 受試者發生與皮膚相關的毒性；血鎂濃度下降的比例分別為 36% 及 1%。總共有 3% 受試者發生 Grade 3/4 低血鎂。疾病惡化是最常導致死亡的原因。並未出現與治療相關的死亡。

#### 【次族群試驗結果】

在次族群分析方面，共有 427 位受試者（92%）之腫瘤組織 *KRAS* 檢測結果，併用 panitumumab, BSC 組與 BSC 組各有 208 位及 219 位受試者進行 *KRAS* 原生型 vs. *KRAS* 突變型之次族群分析。兩組各項特徵大致平衡。次族群基期特徵整理於表七。

在 BSC 組，有 76% *KRAS* 原生型受試者及 77% *KRAS* 突變型受試者，分別在 PFS 中位數 7.1 週及 6.3 週後，轉換組別至接受 panitumumab 治療。次族群分析結果顯示，在 *KRAS* 原生型次族群中，併用 panitumumab, BSC 組與 BSC 組之 PFS 中位數分別為 12.3 週及 7.3 週，達統計顯著差異（HR = 0.45，95% CI = 0.34 至 0.59，分層 log-rank  $p < 0.0001$ ）；但在 *KRAS* 突變型次族群中，兩組之 PFS 中位數則分別為 7.4 週及 7.3 週，不具統計顯著差異（HR = 0.99，95% CI = 0.73 至 1.36）。次族群 PFS 分析結果與治療意向族群（intent-to-treat）結果一致。定量交互作用檢定（quantitative-interaction test）結果顯示，*KRAS* 原生型次族群與 *KRAS* 突變型次族群於 PFS 相對治療效果，達統計顯著差異（ $p < 0.0001$ ）。此外，*KRAS* 原生型次族群相較 *KRAS* 突變型次族群，有較長的整體存活期，校正隨機分派分層因子及隨機分派治療之 adjusted HR = 0.67，95% CI = 0.55 至 0.82。兩組之 ORR 分別為 17% 及 0%。詳細次族群療效結果整理於表八。

*KRAS* 原生型次族群與 *KRAS* 突變型次族群接受 panitumumab 療程之中位數分別為 8 個及 4 個，與較長的暴露時間一致，*KRAS* 原生型次族群有較高的 Grade 3 與治療相關的毒性發生率。*KRAS* 原生型次族群觀察到的毒性結果與整體族群並不具統計顯著差異。

整體而言，該試驗之文獻作者認為 panitumumab 可顯著改善曾接受 fluoropyrimidine、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *EGFR* 表現型 mCRC 的 PFS，且 panitumumab 的毒性屬於可控制及處理的範圍；次族群分析結果顯示，單獨接受 panitumumab 的療效僅限於 *KRAS* 原生型 mCRC。試驗限制包含：開放

式作業以及允許轉換組別接受 panitumumab 治療等試驗設計，可能出現有利於 panitumumab 的偏差。

表六、Panitumumab 樞紐試驗之設計摘要

目的	評估併用 panitumumab, BSC vs. BSC，用於治療曾接受 fluoropyrimidine、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 EGFR 表現型 mCRC 的相對療效與安全性	
試驗設計	多國多中心、開放式作業、隨機對照試驗、第三期	
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用含 fluoropyrimidine、irinotecan 及 oxaliplatin 化學治療期間或最後一次治療的六個月內發生影像學惡化之經組織病理學確診為轉移性大腸直腸腺癌者</li> <li>• 過去接受過的化學治療劑量平均強度，在 irinotecan 為每週達 65 mg/m<sup>2</sup>，oxaliplatin 則為每週 30 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• 年齡 ≥ 18 歲</li> <li>• ECOG 日常體能狀態 0 至 2</li> <li>• 曾接受過兩種或三種化學治療方案</li> <li>• 免疫組織化學染色確定腫瘤細胞的 EGFR 呈陽性 (≥ 1% 腫瘤細胞的細胞膜具有染色訊號<sup>§</sup>)</li> </ul>	
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腦轉移、間質性肺炎或肺纖維化</li> <li>• 接受過 anti-EGFR 治療，或隨機分派前 30 天內曾接受過全身性化學治療或放射治療</li> </ul>	
分組/給藥方式	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 受試者以 1:1 比例隨機分派至併用 panitumumab, BSC 組或 BSC 組，並依照 ECOG 日常體能狀態 (PS=0 或 1 vs. 2) 及地理位置 (西歐 vs. 中東歐 vs. 其他) 進行分層</li> <li>• BSC 組受試者出現疾病惡化後，允許轉換組別接受 panitumumab 治療</li> </ul>	
	併用 panitumumab, BSC 組	每 14 天給予 panitumumab 6 mg/kg，直至疾病惡化或出現無法接受的毒性
	BSC 組	由試驗主持人給予最佳緩和照護 (best palliative care)，但不包括抗腫瘤劑
療效指標	主要	盲性中央影像學評估無惡化存活期 (PFS)
	次要	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 共同次要療效指標為盲性中央評估的客觀反應率 (ORR) 和整體存活期 (OS)；</li> <li>• 其餘描述性的次要指標為至反應出現時間 (TTR)、反應持續時間 (DOR)</li> </ul>
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要指標 PFS 分析族群包括所有接受隨機分派的受試者；</li> <li>• 前瞻性的敏感度分析包括，(1) 僅包含初始治療階段所發生的事件，意即不包含 BSC 組轉換組別治療後的數據、(2) 當地放射學審查結果、(3) 依計畫書分析群體 (Per-Protocol) 等次要分析集 (secondary analysis sets)</li> <li>• 在追蹤時間至少 12 個月後，對於 OS 進行主要分析，和 ORR 及 DOR 進行數據更新</li> </ul>	
次族群分析	回溯性分析，僅包含已知 KRAS 突變表現狀態的受試者*	

縮寫：BSC = best support care，最佳支持治療；EGFR = epidermal growth factor receptor，表皮

生長因子受體；mCRC = metastatic colorectal cancer，轉移性大腸直腸癌；ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，美國東岸癌症臨床研究合作組織；PS = performance status，體能狀態；PFS = progression free survival，無惡化存活期；OS = overall survival，整體存活期；ORR = objective response rate，客觀反應率；TTR = time to response，至反應出現時間；DOR = duration of response，反應持續時間；vs. = versus，與...相對；KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，大鼠肉瘤病毒癌基因同源物。

§ 計畫書原先定義腫瘤細胞的 EGFR 呈陽性的條件為  $\geq 10\%$  腫瘤細胞的細胞膜具有染色訊號，後續經過試驗計畫書變更為  $\geq 1\%$ 。

\* 檢測腫瘤組織中 KRAS 第 12 和 13 位密碼子共 7 個突變位點 (Gly12Asp、Gly12Ala、Gly12Val、Gly12Ser、Gly12Arg、Gly12Cys 及 Gly13Asp<sup>bb</sup>)。

表七、Panitumumab 樞紐試驗之 KRAS 原生型 vs. KRAS 突變型之次族群基期特徵

	KRAS 原生型		KRAS 突變型	
	Panitumumab, BSC 組	BSC 組	Panitumumab, BSC 組	BSC 組
受試者人數	124 人	119 人	84 人	100 人
男性	83 (67)	76 (64)	47 (56)	64 (64)
白人	122 (98)	118 (99)	84 (100)	97 (97)
年齡，中位數	62.5	63.0	62.0	62.0
主診斷				
- 大腸癌	86 (69)	82 (69)	53 (63)	65 (65)
- 直腸癌	38 (31)	37 (31)	31 (37)	35 (35)
ECOG 日常體能狀態				
- 0	53 (43)	40 (34)	43 (51)	37 (37)
- 1	56 (45)	62 (52)	28 (33)	47 (47)
- $\geq 2$	15 (12)	17 (14)	13 (15)	16 (16)
腫瘤細胞膜具有染色訊號的比例				
- 1%至<10%	31 (25)	29 (24)	20 (24)	23 (23)
- 10%至100%	93 (75)	89 (75)	63 (75)	77 (77)
腫瘤細胞膜具有染色訊號的強度				
- 3+，強	25 (20)	22 (18)	17 (20)	17 (17)
- 2+，中等	69 (56)	58 (49)	42 (50)	51 (51)
- 1+，弱	30 (24)	39 (33)	24 (29)	32 (32)
- 0	0	0	(1) 1	0
曾接受過輔助性化療	50 (40)	32 (27)	27 (32)	40 (40)
曾接受化學治療的線數				
- 2 線	79 (64)	63 (53)	54 (64)	74 (74)
- 3 線	41 (33)	49 (41)	23 (27)	24 (24)

未標記結果呈現方式者為 n (%)。

縮寫：KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；BSC = best support care，最佳支持治療；ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，美國東岸癌症臨床研究合作組織。

<sup>bb</sup> 常見位於 KRAS exon 2 之突變位點。

表八、Panitumumab 樞紐試驗之 *KRAS* 原生型 vs. *KRAS* 突變型次族群分析結果

	<i>KRAS</i> 原生型		<i>KRAS</i> 突變型	
	<u>Panitumumab,</u> BSC 組	BSC 組	<u>Panitumumab,</u> BSC 組	BSC 組
受試者人數	124 人	119 人	84 人	100 人
疾病惡化或任何原因死亡事件數，n (%)	115 (93%)	114 (96%)	76 (90%)	95 (95%)
PFS 中位數，週	12.3	7.3	7.4	7.3
	HR = 0.45，95% CI = 0.34 至 0.59，分層 log-rank p < 0.0001		HR = 0.99 95% CI = 0.73 至 1.36	
	定量交互作用檢定 p < 0.0001			
死亡事件數，n (%)	107 (86%)	110 (92%)	79 (94%)	95 (95%)
OS 中位數，月	8.1	7.6	4.9	4.4
	HR = 0.99 95% CI = 0.75 至 1.29		HR = 1.02 95% CI = 0.75 至 1.39	
	adjusted HR = 0.67，95% CI = 0.55 至 0.82			
ORR <sup>§</sup>	17%	0	0	0
完全反應	0	0	0	0
部分反應	17%	0	0	0
疾病穩定	34%	12%	12%	8%
疾病惡化	36%	75%	70%	60%

縮寫：KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；BSC = best support care，最佳支持治療；PFS = progression free survival，無惡化存活期；HR = hazard ratio，危險比；CI = confidence interval，信賴區間；OS = overall survival，整體存活期；ORR = objective response rate，客觀反應率；RECIST = response evaluation criteria in solid tumors，固體腫瘤反應評估標準。

§ ORR 採固體腫瘤反應評估標準 (RECIST) 評估

#### B. 多國多中心、隨機分派、開放式作業、不劣性之第三期 ASPECCT 試驗 (ClinicalTrials.gov ID：NCT01001377) [24, 25]

ASPECCT 試驗目的為，評估 panitumumab vs. cetuximab 用於曾以 irinotecan 及 oxaliplatin 為基礎的化療失敗後之 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC 的相對療效與安全性。該項試驗由 Amgen 廠商出資進行。ASPECCT 試驗設計摘要整理於表九。

從 2010 年 2 月 2 日至 2012 年 7 月 19 日，ASPECCT 試驗共納入 1,010 位受試者隨機分派至 panitumumab 組 (N=506) 或 cetuximab 組 (N=504)。兩組分別有 7 位、4 位受試者未接受治療，因此，panitumumab 組與 cetuximab 組各有 499 位與 500 位受試者接受治療。受試者以體能狀態良好、90%轉移部位發生在肝臟以外、對 oxaliplatin 與 irinotecan 沒有反應居多。26%受試者曾接受 bevacizumab 治療。兩組受試者之基期特徵整理於表十。

ASPECCT 試驗兩個不同數據分析時間的療效及安全性結果如下：

截至 2013 年 2 月 5 日數據分析時間，panitumumab 組與 cetuximab 組追蹤時間中位數分別為 41.4 週及 40.5 週時，各發生 383 例 (77%)、392 例 (78%) 死亡事件，主要療效指標 OS 中位數分別為 10.4 個月及 10.0 個月，HR=0.97 (95% CI=0.84 至 1.11)，panitumumab 不劣於 cetuximab (Z-score=-3.19; p=0.0007)，panitumumab 可保留 105.7% 的 cetuximab 整體存活效益。另針對治療意向族群 (intent-to-treat) 進行分析的結果顯示，cetuximab 相較於 panitumumab 並不具較優性，整體存活期之 HR=0.97 (95% CI=0.84 至 1.12)。此外，兩組在無惡化存活期亦呈現相似，HR=1.00 (95% CI=0.88 至 1.14)，包含曾經是否接受過 bevacizumab。在預先設定的次族群方面，觀察到的 OS 結果與整體族群大致相似。

截至 2014 年 9 月 15 日最終分析時間，在整體病人追蹤時間中位數為 41.3 週時，panitumumab 組與 cetuximab 組各發生 446 例 (89%) 及 456 例 (91%) 死亡事件，主要療效指標 OS 中位數分別為 10.2 個月及 9.9 個月，HR=0.94 (95% CI=0.82 至 1.07)，panitumumab 不劣於 cetuximab (Z-score=-3.58; p=0.0002)，panitumumab 可保留 111% 的 cetuximab 整體存活效益。次要療效指標結果顯示，panitumumab 組與 cetuximab 組的 PFS 中位數分別為 4.2 個月及 4.4 個月，HR=0.98 (95% CI=0.87 至 1.12)；兩組之 ORR 分別為 22.0% 及 19.8%，OR=1.15 (95% CI=0.83 至 1.58)。次族群觀察到的 OS 結果與整體族群大致相似。詳細療效結果整理於表十一。

生活品質結果顯示，兩組於歐洲生活品質 5 構面 (EQ-5D)、歐洲生活品質視覺類比量表 (EQ VAS) 及癌症治療功能性評估表之大腸直腸癌量表 (FACT Colorectal Symptom Index, FCSI) 的分數相似。詳細病人報告結果整理於表十二。

截至 2013 年 2 月 5 日之安全性分析結果顯示，panitumumab 組 (N=496) 與 cetuximab 組 (N=503) 之治療期間出現的不良事件發生率 (98% vs. 98%)、嚴重不良事件發生率 (30% vs. 34%)、Grade 3 不良事件發生率 (36% vs. 32%)、Grade 4 不良事件發生率 (7% vs. 5%)，皆大致相似。兩組發生致命不良事件的比例分別為 6% 及 10%，多數致命不良事件歸因於疾病惡化；cetuximab 組發生 1 例與治療相關的致命不良事件 (肺部感染)。兩組因治療相關的不良事件而導致治療中斷的比例皆為 3%，因不良事件而須降低劑量的比例分別為 35% 及 36%。相較 cetuximab 組，panitumumab 組有較低比例的輸注反應 (3% vs. 13%)、較高比例的 Grade 3/4 低血鎂 (7% vs. 3%)、較高比例的因低血鎂終止治療 (1% vs. < 0.5%)、較高比例的因低血鎂調整劑量 (5% vs. 3%)。兩組之皮膚和皮下組織毒性發生率呈現相似。相關安全性結果整理於表十三。截至 2014 年 9 月 15 日之最終安全性分析結果顯示，兩組之間的安全性與先前一致，並沒有發現新的毒性。

整體而言，研究文獻作者認為 panitumumab 療效不劣於 cetuximab，能夠替 irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC 提供類似於 cetuximab 的整體存活效益；panitumumab 和 cetuximab 毒性與預期一致。該試驗限制包含：(1) 試驗僅評估 panitumumab vs. cetuximab 治療 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC 的療效與安全性，限制了評估 *KRAS* 其他突變和 *NRAS* 作為預測 anti-EGFR 單株抗體療效之生物標記的可能性、(2) 未能計算先前接受治療線數及合計使用人數。

表九、ASPECCT 試驗之設計摘要

目的	評估 panitumumab vs. cetuximab 用於治療曾接受以 irinotecan 及 oxaliplatin 為基礎的化療失敗後之 <i>KRAS</i> exon 2 原生型 mCRC 的相對療效與安全性	
試驗設計	多國多中心、隨機分派、開放式作業、第三期、不劣性 (non-inferiority)	
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡 ≥ 18 歲</li> <li>• 經組織病理學或細胞學確診為轉移性大腸腺癌或轉移性直腸腺癌，且腫瘤組織之 <i>KRAS</i> exon 2 為原生型（檢測位於 <i>KRAS</i> exon 2 的 7 個突變位點）</li> <li>• 可測量或不可測量之病灶是經由固體腫瘤反應評估標準第 1.1 版 (RECIST v 1.1) 評估</li> <li>• 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態 (PS) ≤ 2 分</li> <li>• 曾接受過以 irinotecan 及 oxaliplatin 為基礎的化療，及 thymidylate synthase 抑制劑（包括 fluorouracil、capecitabine、raltitrexed 或 fluorouracil-uracil）後發生疾病惡化或無法耐受</li> </ul>	
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 曾接受過 anti-EGFR 治療、30 天內曾接受過抗腫瘤治療、28 天內曾進行過大手術、14 天內患有活動性感染症或無法控制之感染</li> </ul>	
分組 / 給藥方式	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 受試者以 1:1 比例隨機分派至 panitumumab 組或 cetuximab 組，並依照地理位置（北美 vs. 西歐 vs. 澳洲 vs. 其他）、ECOG 體能狀態 (PS = 0 或 1 vs. 2) 進行分層</li> <li>• 治療直至疾病惡化、無法耐受或撤回同意</li> <li>• 治療期間不允許轉換組別治療</li> </ul>	
	Panitumumab 組	每 14 天為一個療程，於每個療程的第 1 天靜脈注射 panitumumab 6 mg/kg
	Cetuximab 組	起始劑量為 cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> ，後續劑量以每 7 天為一個療程，於每個療程的第 1 天靜脈注射 250 mg/m <sup>2</sup>
療效指標	主要	整體存活期 (OS)：針對至少接受 1 劑分派用藥治療者
	次要	無惡化存活期 (PFS)、客觀反應率 (ORR)、至治療失敗時間 (TTF)、至反應出現時間 (TTR)、反應持續時間 (DOR) 及安全性
病人回報結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 歐洲生活品質 5 構面 (EQ-5D<sup>cc</sup>)、歐洲生活品質視覺類比量表 (EQ VAS<sup>dd</sup>)，及癌症治療功能性評估表之大腸直腸癌量表 (FACT Colorectal Symptom Index, FCSI<sup>ee</sup>) 為評估工具</li> </ul>	
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不劣性試驗目的為，評估 panitumumab 是否保有 (retain) 50% 或更高的 cetuximab 整體存活效益</li> <li>— 以漸進標準常態方法 (asymptotic standard normal test) 檢定，當</li> </ul>	

<sup>cc</sup> EQ-5D：歐洲生活品質 5 構面，評估行動能力、自我照顧、平常活動、疼痛或不舒服、焦慮或沮喪共 5 個面向，分數越高表示 HRQoL 越好。

<sup>dd</sup> EQ visual analog scale：歐洲生活品質視覺類比量表，分數越高代表想像中最佳的健康狀況。

<sup>ee</sup> FCSI：癌症治療功能性評估表之大腸直腸癌量表，評估身體健康、社會/家庭健康、情緒健康、功能健康及 CRC 子量表 (CRC Subscale) 共 5 個面向。分數越高表示 HRQoL 越好。

	<p>Z-score &lt; -1.96 時，則可宣稱 panitumumab 不劣於 cetuximab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 當保留率 (retention rate) ≥ 50% 時，則可宣稱 panitumumab 不劣於 cetuximab</li> <li>• 若 panitumumab 不劣於 cetuximab 成立，則進一步以 Cox 模型探討治療意向族群，panitumumab vs. cetuximab 於整體存活期是否達到較優性 (superiority)</li> </ul>
--	--

縮寫：KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；mCRC = metastatic colorectal cancer，轉移性大腸直腸癌；RECIST = response evaluation criteria in solid tumors，固體腫瘤反應評估標準；ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，美國東岸癌症臨床研究合作組織；PS = performance status，體能狀態；anti-EGFR = anti-epidermal growth factor receptor，抗表皮生長因子受體藥物；OS = overall survival，整體存活期；PFS = progression free survival，無惡化存活期；ORR = objective response rate，客觀反應率；TTF = time to treatment failure，至治療失敗時間；TTR = time to response，至反應出現時間；DOR = duration of response，反應持續時間；EQ-5D = EuroQol instrument for measuring health outcomes in 5 dimension，歐洲生活品質 5 構面；EQ VAS = EuroQol Visual Analogue Scale，歐洲生活品質視覺類比量表；FCSI = FACT Colorectal Symptom Index，癌症治療功能性評估表之大腸直腸癌量表；FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy，癌症治療功能性評估；BSC = best support care，最佳支持治療；CI = confidence interval，信賴區間；vs. = versus，與...相對。

表十、ASPECCT 試驗受試者基期特徵

	panitumumab 組 (N = 499)	cetuximab 組 (N = 500)
年齡	61.0 (54 至 67)	60.5 (53 至 68)
男性	315 (63%)	318 (64%)
種族		
- 白人	266 (53%)	258 (52%)
- 亞洲人	222 (44%)	228 (46%)
- 西班牙裔或拉丁裔	6 (1%)	7 (1%)
- 黑人	2 (< 0.5%)	4 (< 1%)
- 日本人	1 (< 0.5%)	0
- 其他	2 (< 0.5%)	3 (< 1%)
從主要診斷到隨機分派的時間，月	25.3 (16.3 至 40.8)	27.0 (16.5 至 45.6)
從癌症轉移確診到隨機分派的時間，月	19.6 (12.9 至 29.4)	19.8 (13.2 至 30.6)
ECOG 體能狀態		
- 0	154 (31%)	163 (33%)
- 1	303 (61%)	297 (59%)
- 2	42 (8%)	40 (8%)
原生癌發生位置		
- 大腸	292 (59%)	326 (65%)
- 直腸	207 (42%)	174 (35%)
曾接受過放射線治療	131 (26%)	128 (26%)
曾接受過 bevacizumab 治療	126 (25%)	132 (26%)
對 oxaliplatin 或 irinotecan 沒有反應 <sup>§</sup> (refractory)	495 (99%)	496 (99%)

	panitumumab 組 (N = 499)	cetuximab 組 (N = 500)
轉移部位		
- 僅肝轉移	52 (10%)	50 (10%)
- 轉移至其他部位 ± 肝臟	447 (90%)	450 (90%)

結果呈現方式為 n (%) 或中位數 (IQR)。

縮寫：ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，美國東岸癌症臨床研究合作組織。

§ 接受含 irinotecan 及 oxaliplatin 為基礎的化療後失敗，是 ASPECCT 試驗的受試者納入條件；irinotecan 及 oxaliplatin 可以依序或合併使用。

表十一、ASPECCT 試驗之療效結果 (截至 2013 年 2 月 5 日數據分析時間、2014 年 9 月 15 日最終分析時間)

	Panitumumab 組 (N = 499)	Cetuximab 組 (N = 500)	Panitumumab 組 (N = 499)	Cetuximab 組 (N = 500)
	截至 2013 年 2 月 5 日 數據分析時間		截至 2014 年 9 月 15 日 最終分析時間	
追蹤時間中位數，週 (IQR)	41.4 (22.1 至 71.6)	40.5 (21.3 至 68.9)	41.3	
治療持續時間中位數，週 (IQR)	14.3 (6.1 至 29.3)	14.1 (6.0 至 29.0)	-	-
死亡事件數	383 (77%)	392 (78%)	446 (89%)	456 (91%)
OS 中位數，月 (95% CI)	10.4 (9.4 至 11.6)	10.0 (9.3 至 11.0)	10.2 (9.4 至 11.4)	9.9 (9.0 至 10.8)
	HR = 0.97 (0.84 至 1.11) Z-score = -3.19；保留率 = 105.7% (81.9 至 129.5)		HR = 0.94 (0.82 至 1.07) Z-score = -3.58；保留率 = 111% (88 至 133)	
疾病惡化或死亡事件數	477 (96%)	477 (95%)	486 (97%)	490 (98%)
PFS 中位數，月 (95% CI)	4.1 (3.2 至 4.8)	4.4 (3.2 至 4.8)	4.2 (3.2 至 4.8)	4.4 (3.2 至 4.8)
	HR = 1 (0.88 至 1.14)		HR = 0.98 (0.87 至 1.12)	
有可測量疾病之病人數	486 人	485 人	486 人	485 人
ORR <sup>§</sup>	107 (22.0%)	96 (19.8%)	107 (22.0%)	96 (19.8%)
	OR = 1.15 (0.83 至 1.58)		OR = 1.15 (0.8 至 1.6)	
- 完全反應	2 (<0.5%)	0	2 (0.4%)	0
- 部分反應	105 (22%)	96 (20%)	105 (21.6%)	96 (19.8%)
- 疾病穩定	226 (47%)	236 (49%)	226 (46.5%)	236 (48.7%)
- 疾病惡化	121 (25%)	124 (26%)	121 (24.9%)	124 (25.6%)
- 無法評估	5 (1%)	4 (<1%)	-	-
- 尚未評估	27 (6%)	25 (5%)	-	-
TTR 中位數，	1.5 (1.2 至 3.0)	2.6 (1.2 至	-	-

	Panitumumab 組 (N = 499)	Cetuximab 組 (N = 500)	Panitumumab 組 (N = 499)	Cetuximab 組 (N = 500)
	截至 2013 年 2 月 5 日 數據分析時間		截至 2014 年 9 月 15 日 最終分析時間	
週 (IQR)		3.1)		
DOR 中位數， 月 (95% CI)	3.8 (3.7 至 4.8)	5.4 ( 3.8 至 5.5)	-	-
TTF 中位數， 月 (95% CI)	3.4 (3.2 至 4.6)	3.3 ( 3.2 至 3.9)	-	-

未標記結果呈現方式者為 n (%)。

縮寫：OS = overall survival，整體存活期；PFS = progression free survival，無惡化存活期；ORR = objective response rate，客觀反應率；TTR = time to response，至反應出現時間；DOR = duration of response，反應持續時間；TTF = time to treatment failure，至治療失敗時間；HR = hazard ratio，危險比；OR = odds ratio，勝算比；CI = confidence interval，信賴區間；IQR = interquartile range，四分位距。

§ 客觀反應率包含完全反應率及部分反應率。

表十二、ASPECCT 試驗之病人報告結果

量表	Panitumumab 組 (N = 143)	Cetuximab 組 (N = 150)	2 組差異*
EQ-5D health state index score	-0.0216 (-0.0691 至 0.0260)	-0.0341 (-0.0806 至 0.0123)	0.0126 (-0.0353 至 0.0605)
EQ visual analog scale	2.3037 (-0.8532 至 5.4605)	3.9782 (0.8842 至 7.0722)	-1.6745 (-4.9331 至 1.5841)
FCSI CRC score	3.0473 (-0.1782 至 6.2728)	2.0101 (-1.1477 至 5.1679)	1.0372 (-2.3267 至 4.4010)
FCSI physical well-being scale	2.4614 (-1.0442 至 5.9670)	1.8778 (-1.5524 至 5.3080)	0.5836 (-3.0269 至 4.1941)
FCSI functional well-being scale	1.1569 (-4.4887 至 6.8025)	1.3567 (-4.1564 至 6.8697)	-0.1998 (-6.0093 至 5.6098)

結果呈現方式為從試驗第 1 天至試驗最後 1 天或疾病惡化之量表分數最小平方平均差(95% CI)。

縮寫：EQ-5D = EuroQol instrument for measuring health outcomes in 5 dimension，歐洲生活品質 5 構面；FCSI = FACT Colorectal Symptom Index，癌症治療功能性評估表之大腸直腸癌量表；FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy，癌症治療功能性評估；CRC = colorectal cancer，轉移性大腸直腸癌。

\* difference > 0 時，有利於 (favours) panitumumab 組。

表十三、ASPECCT 試驗之安全性結果 (截至 2013 年 2 月 5 日數據分析時間)

	Panitumumab 組 (N = 496)				Cetuximab 組 (N = 503)			
	Grade 1 至 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 至 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
所有不良事件	239 (48%)	180 (36%)	37 (7%)	29 (6%)	258 (51%)	159 (32%)	27 (5%)	50 (10%)
低血鎂	101 (20%)	26 (5%)	9 (2%)	0	76 (15%)	10 (2%)	3 (<1%)	0
皮膚和皮下組織毒性	368 (74%)	60 (12%)	2 (< 0.5%)	0	392 (78%)	48 (10%)	0	0

	Panitumumab 組 (N = 496)				Cetuximab 組 (N = 503)			
	Grade 1 至 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 至 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
輸注反應	14 (3%)	1 (< 0.5%)	0	0	63 (13%)	5 (1%)	4 (<1%)	0

結果呈現方式為 n (%)

C. 單一國家（日本）多中心、隨機分派、開放式作業、不劣性之第二期 WJOG 6510G 試驗 (UMIN-CTR<sup>ff</sup> ID: UMIN000006643) [26]

WJOG 6510G 試驗目的為，評估併用 panitumumab, irinotecan vs. 併用 cetuximab, irinotecan，用於治療曾接受 fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC 的相對療效與安全性。該項試驗由 WJOG<sup>gg</sup> 非營利組織出資進行。WJOG 6510G 試驗設計摘要整理於表十四。

從 2011 年 12 月至 2014 年 9 月，WJOG 6510G 試驗共納入 121 位受試者隨機分派至併用 panitumumab, irinotecan 組 (N=61) 或併用 cetuximab, irinotecan 組 (N=60)。全分析群體 (full analysis set, FAS) 排除併用 cetuximab, irinotecan 組 1 位受試者因其具有兩種癌症，因此，兩組各納入 61 位及 59 位受試者進行分析。整體而言，兩組各項特徵大致平衡。87% 受試者原發性腫瘤位置在左側、63% 受試者出現肝轉移、97% 受試者先前接受過 bevacizumab 治療。兩組受試者之基期特徵整理於表十五。

截至 2015 年 12 月數據擷取時間，併用 panitumumab, irinotecan 組與併用 cetuximab, irinotecan 組追蹤時間中位數分別為 13.9 個月及 11.5 個月，共發生 116 起 (97%) 疾病惡化或任何原因死亡事件；兩組 PFS 中位數分別為 5.42 個月及 4.27 個月，HR = 0.64 (95% CI = 0.44 至 0.94)，併用 panitumumab, irinotecan 組不劣於併用 cetuximab, irinotecan 組， $P_{\text{non-inferiority}} < 0.001$ 。預先計畫探索性質之較優性檢定結果顯示<sup>hh</sup>，併用 panitumumab, irinotecan 相較併用 cetuximab, irinotecan 有些微較長 (marginally longer) 的 PFS ( $P_{\text{superiority}} = 0.058$ )。次要療效指標結果顯示，兩組的 OS 中位數分別為 14.85 個月及 11.53 個月，HR = 0.66，95% CI = 0.44 至 1.00 ( $P_{\text{non-inferiority}} < 0.001$ ,  $P_{\text{superiority}} = 0.050$ )；兩組的 ORR 則分別為 26% 及 22% ( $p = 0.67$ )。在次族群方面，無論年齡、性別、體能狀態、原生癌發生部位、原生癌發生位置、病理組織分化程度、先前中斷 oxaliplatin 原因，及先前使用 bevacizumab 與否，觀察到的 PFS 及 OS 皆偏向於併用 panitumumab, irinotecan，但交互作用 (interaction) 並無達統計上顯著差異。詳細療效結果整理於表十六。

併用 panitumumab, irinotecan 組與併用 cetuximab, irinotecan 組各有 60 位、58 位受試者納入安全性分析。兩組之皮膚毒性發生率與嚴重程度大致相似。併用 cetuximab, irinotecan 組有較高比例的 Grade  $\geq 3$  白血球減少 (3.3% vs. 19.0%) 和嗜中性白血球減少症 (8.3% vs. 27.6%)；但併用 panitumumab, irinotecan 組則

<sup>ff</sup> UMIN-CTR: University hospital Medical Information Network – Clinical Trial Registry。

<sup>gg</sup> WJOG: West Japan Oncology Group。

<sup>hh</sup> 校正分層因子。

有較高比例的 Grade  $\geq 3$  低血鎂 (16.7% vs. 6.9%)。兩組發生輸注反應的比例均低 (1.7% vs. 0%)。併用 cetuximab, irinotecan 組有 1 件與治療相關的死亡發生 (2%)。疾病惡化是最常導致治療中斷的原因，兩組因疾病惡化導致治療終止的比例，併用 panitumumab, irinotecan 組及併用 cetuximab, irinotecan 組分別為 67% 及 81%，而因不良事件終止治療的比例則分別為 21% 及 10%。與治療相關的不良事件整理於表十七。

整體而言，該試驗文獻作者認為併用 panitumumab, irinotecan 不劣於併用 cetuximab, irinotecan。對於 fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC，併用 panitumumab, irinotecan 可作為併用 cetuximab, irinotecan 的替代治療。試驗限制包含：(1) 第二期、非確認性且樣本數小的試驗、(2) 僅評估 panitumumab 與 cetuximab 於 *KRAS* exon 2 原生型 mCRC 的療效與安全性，並未考慮 *KRAS* 其他突變、*NRAS* 及 *BRAF* 對於 anti-EGFR 藥物的影響、(3) 並未蒐集與生活品質相關的數據。

表十四、WJOG 6510G 試驗之設計摘要

目的	評估併用 <u>panitumumab, irinotecan</u> vs. 併用 <u>cetuximab, irinotecan</u> ，用於治療曾接受 fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 化療後失敗後之 <i>KRAS</i> exon 2 原生型 mCRC 的相對療效與安全性	
試驗設計	單一國家 (日本) 多中心、隨機分派、開放式作業、第二期、不劣性	
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 經組織學確診為無法切除之 mCRC</li> <li>• 曾接受過含 fluorouracil、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療後失敗</li> <li>• <i>KRAS</i> exon 2 為原生型</li> <li>• 年齡 <math>\geq 20</math> 歲</li> <li>• 日常體能狀態 (PS) <math>\leq 2</math></li> <li>• 有可測量的病灶</li> </ul>	
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 接受過 anti-EGFR 治療</li> </ul>	
分組/給藥方式	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 受試者以 1:1 比例、採用最小化 (minimization) 方式隨機分派至併用 <u>panitumumab, irinotecan</u> 組或併用 <u>cetuximab, irinotecan</u> 組，並依照日常體能狀態、先前終止 oxaliplatin 治療的原因、是否使用過 bevacizumab 及執行機構進行分層</li> <li>• 治療直至疾病惡化、出現不可接受的不良事件或撤回同意</li> <li>• 如果中斷 irinotecan 治療，允許單獨使用 panitumumab 或 cetuximab 治療</li> </ul>	
	併用 <u>panitumumab, irinotecan</u> 組	每 14 天給予 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panitumumab 6 mg/kg</li> <li>• Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>
	併用 <u>cetuximab, irinotecan</u> 組	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 起始劑量為 cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup>，後續劑量以每 7 天為一個療程，於每個療程的第 1 天靜脈注射 250 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>

		• 每 14 天給予 irinotecan 150 mg/m <sup>2</sup>
療效指標	主要	無惡化存活期 (PFS)：針對全分析群體
	次要	整體存活期 (OS)、客觀反應率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、及毒性
統計分析	假設兩組之 PFS 中位數為 6.0 個月、HR = 1.0，使用未分層 Cox 比例風險模型，約需 111 起 PFS 事件以顯示不劣性臨界值 HR = 1.3 (單尾 $\alpha = 0.2$ ，試驗檢定力 0.7)	

縮寫：KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；mCRC = metastatic colorectal cancer，轉移性大腸直腸癌；PS = performance status，體能狀態；anti-EGFR = anti-epidermal growth factor receptor，抗表皮生長因子受體藥物；PFS = progression free survival，無惡化存活期；OS = overall survival，整體存活期；ORR = objective response rate，客觀反應率；DCR = disease control rate，疾病控制率；HR = hazard ratio，危險比；vs. = versus，與...相對。

表十五、WJOG 6510G 試驗受試者基期特徵

	<u>Panitumumab, irinotecan</u> 組 (N = 61)	<u>Cetuximab, irinotecan</u> 組 (N = 59)
年齡	64 (41 至 80)	64 (33 至 79)
男性	42 (68.9)	37 (62.7)
ECOG 體能狀態		
- 0	38 (62.3)	32 (54.2)
- 1	22 (36.1)	26 (44.1)
- 2	1 (1.6)	1 (1.7)
原生癌發生部位		
- 大腸	36 (59.0)	28 (47.5)
- 直腸	25 (41.0)	31 (52.5)
原生癌發生位置		
- 右側	9 (14.8)	7 (11.9)
- 左側	52 (85.2)	52 (88.1)
病理組織型態為腺癌	61 (100)	59 (100)
病理組織分化		
- 良好或中度分化	55 (90.2)	56 (94.9)
- 未分化或分化不良	2 (3.3)	2 (3.4)
- 黏液性	4 (6.6)	1 (1.7)
肝轉移	36 (59.0)	38 (64.4)
腫瘤標記		
- 癌胚胎抗原 (CEA)	84.6 (1.3 至 25,738)	53.5 (2.0 至 2,554)
- CA19-9	45.0 (0.0 至 58,557)	75 (0.6 至 2,025)
先前接受過腫瘤切除	51 (83.6)	49 (83.1)
先前接受過 bevacizumab	59 (96.7)	57 (96.6)
使用 bevacizumab 後立即參與試驗	45 (73.8)	41 (69.5)
先前中斷 oxaliplatin 原因		
- 沒有反應	35 (57.4)	31 (52.5)

	<u>Panitumumab, irinotecan 組</u> (N = 61)	<u>Cetuximab, irinotecan 組</u> (N = 59)
- 無法耐受	26 (42.6)	28 (47.5)
先前使用 irinotecan 劑量 (mg/m <sup>2</sup> )	144 (100 至 270)	140 (100 至 250)
從第一線化療到參與試驗的時間，月	21.5 (3.9 至 64.5)	19.9 (6.4 至 65.6)

結果呈現方式為 n (%) 或中位數 (範圍)。

縮寫：ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，美國東岸癌症臨床研究合作組織；CEA = carcinoembryonic antigen，癌胚胎抗原；CA = cancer antigen，癌抗原。

表十六、WJOG 6510G 試驗之療效結果

	<u>Panitumumab, irinotecan 組</u> (N = 61)	<u>Cetuximab, irinotecan 組</u> (N = 59)
追蹤時間中位數，月	13.9	11.5
疾病惡化或任何原因死亡事件數	58	58
PFS 中位數，月 (95% CI)	5.42 (4.14 至 6.90)	4.27 (3.48 至 5.39)
	HR = 0.64 (95% CI = 0.44 至 0.94) P <sub>non-inferiority</sub> < 0.001、P <sub>superiority</sub> = 0.058	
死亡事件數	44	53
OS 中位數，月 (95% CI)	14.85 (12.81 至 17.54)	11.53 (10.05 至 14.13)
	HR = 0.66 (95% CI = 0.44 至 1.00) P <sub>non-inferiority</sub> < 0.001、P <sub>superiority</sub> = 0.050	
ORR <sup>§</sup> ，% (95% CI)	26.2 (15.8 至 39.1)	22.0 (15.8 至 39.1)
完全反應	0 (0%)	0 (0%)
部分反應	16 (26.2%)	13 (22.0%)
疾病穩定	34 (55.7%)	31 (52.5%)
疾病惡化	8 (13.1%)	11 (18.6%)
無法評估	3 (4.9%)	4 (6.8%)
疾病控制率，(95% CI)	82.0 (70.0 至 90.6)	74.6 (61.6 至 85.0)

未標記結果呈現方式者為 n (%) 或 N。

縮寫：OS = overall survival，整體存活期；PFS = progression free survival，無惡化存活期；ORR = objective response rate，客觀反應率；RECIST = response evaluation criteria in solid tumors，固體腫瘤反應評估標準；HR = hazard ratio，危險比；CI = confidence interval，信賴區間。

§ 客觀反應率包含完全反應及部分反應，由試驗主持人依據 RECIST v1.1 評估。

表十七、WJOG 6510G 試驗之與治療相關的不良事件

	<u>Panitumumab, irinotecan 組</u> (N = 60)		<u>Cetuximab, irinotecan 組</u> (N = 58)	
	任何 grade	Grade ≥ 3	任何 grade	Grade ≥ 3
白血球減少	27 (45.0)	2 (3.3)	37 (63.8)	11 (19.0)
嗜中性白血球減少症	29 (48.3)	5 (8.3)	38 (65.5)	16 (27.6)
血小板減少	4 (6.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)

	Panitumumab, irinotecan 組 (N = 60)		Cetuximab, irinotecan 組 (N = 58)	
	任何 grade	Grade ≥ 3	任何 grade	Grade ≥ 3
血色素減少	15 (25.0)	4 (6.7)	24 (41.4)	6 (10.3)
嗜中性白血球減少症 合併高體溫	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
低血鎂	49 (81.7)	10 (16.7)	39 (67.2)	4 (6.9)
低血鈣	17 (28.3)	2 (3.3)	8 (13.8)	0 (0.0)
輸注反應	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性肺炎	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	4 (6.7)	2 (3.3)	7 (12.1)	3 (5.2)
皮膚紅疹	52 (86.7)	8 (13.3)	51 (87.9)	3 (5.2)
皮膚乾燥	41 (68.3)	4 (6.7)	40 (69.0)	2 (3.4)
甲溝炎	36 (60.0)	5 (8.3)	39 (67.2)	8 (13.8)
其他皮膚毒性	12 (20.0)	1 (1.7)	12 (20.7)	1 (1.7)
死亡 NOS <sup>§</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)

結果呈現方式為 n (%)。

§ NOS: Not otherwise specified, 無其他分類、未明示。

#### D. Liu T 等人 (2023 年) 進行一項系統性文獻回顧暨統合分析研究, 評估 panitumumab vs. cetuximab 治療 mCRC 的療效與安全性[27]

Liu T 等人進行的系統性文獻回顧暨統合分析之研究設計摘要整理於表十八。最終納入 4 項研究, 包含 2 項 RCT (ASPECCT 試驗最終結果、WJOG 6510G 試驗) 及 2 項回溯性研究, 於 2016 年至 2020 年進行。納入研究的特徵整理於表十九。作者聲稱此研究未接受任何資助。

統合分析結果顯示, panitumumab vs. cetuximab 於 OS、PFS 及客觀反應率均無統計顯著差異 (整體存活期之 HR = 0.91, 95% CI = 0.81 至 1.03, p = 0.14,  $I^2 = 14\%$ ; 無惡化存活期之 HR = 0.92, 95% CI = 0.83 至 1.02, p = 0.11,  $I^2 = 49\%$ ; 反應率之 OR = 1.22, 95% CI = 0.96 至 1.61, p = 0.14,  $I^2 = 0\%$ )。在不良事件方面, panitumumab 有較低的甲溝炎發生率 (OR = 0.74, 95% CI = 0.55 至 1.00, p = 0.05,  $I^2 = 0\%$ ); cetuximab 則是有較低的低血鎂 (OR = 1.85, 95% CI = 1.41 至 2.41, p < 0.00001,  $I^2 = 0\%$ )、及較低的嚴重低血鎂發生率 (OR = 2.66, 95% CI = 1.52 至 4.67, p = 0.0006,  $I^2 = 0\%$ ); 其他不良事件發生率, 2 組則呈現相當, 例如嚴重瘡癩狀紅疹 (acneiform rash) 及嚴重腹瀉等。

該文獻研究作者提到的研究限制, 包含: (1) 部分納入分析的研究並未呈現腫瘤轉移部位的數量、先前手術狀況及病理組織型態, 這可能影響研究結果的可信度、(2) 僅納入 4 項研究, 其中 RCT 僅有 2 項, 這可能增加偏差風險; 此外, 由於參與 RCT 之受試者和研究人員都知道接受或實施何種治療, 增加了介入措施偏離原計畫書的偏差風險, (3) 僅納入 1 項 cetuximab vs. panitumumab 單一療法的研究, 其他 3 項研究則是與 irinotecan 併用, 這可能會影響研究結果的正確性。

表十八、Liu T 等人進行的系統性文獻回顧暨統合分析之研究設計摘要

研究目的	評估 panitumumab vs. cetuximab 治療 mCRC 的療效與安全性	
搜尋範圍	以「cetuximab」、「panitumumab」、「colorectal cancer」等關鍵字檢索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、China National Knowledge Infrastructure (中國知網) 及 WanFang Data (萬方數據知識服務平台) 截至 2022 年 4 月的文獻	
文獻納入條件	目標族群	確診為 mCRC
	治療方法	panitumumab 單一療法或併用化療
	對照品	cetuximab 單一療法或併用化療
	療效指標	主要 OS、PFS 次要 客觀反應率、不良事件
文獻排除條件	Letter、文獻回顧、研討會摘要、動物實驗、基礎研究、研究結果無法進行統合分析、介入組與對照組所併用的化療不一致	
品質分析	Cochrane 偏差風險評估工具 2.0 (RoB2)、紐卡索渥太華品質評估量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS)	
統計分析	Cochrane Q 檢定及 $I^2$ 檢定研究之間的異質性，視異質性結果進行固定效應模式或隨機效應模式	

表十九、納入研究的特徵

研究	研究設計	治療方法 vs. 對照品	分組人數	KRAS 型態	先前接受何種化療	研究品質
Price 2016[25]	RCT	Pmab vs. Cmab	499、500 人	KRAS exon 2 原生型	Fluoropyrimidines、oxaliplatin 及 irinotecan	於偏離預期介入面向有疑慮，其餘面向皆為低風險 NOS = 9
Sakai 2020[26]	RCT	併用 Pmab、irinotecan vs. 併用 Cmab、irinotecan	61、59 人			
Yamaguchi 2016[28]	回溯性	併用 Cmab、irinotecan	42、97 人			
Hayashi 2018[29]	回溯性	irinotecan	44、134 人			

縮寫：KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；RCT = randomized controlled trial，隨機對照試驗；Pmab = panitumumab；Cmab = cetuximab；NOS = Newcastle-Ottawa Scale，紐卡索渥太華品質評估量表。

## (五) 建議者提供之資料

建議者此次未針對療效文獻進行系統性文獻回顧，僅提供 1 篇 ASPECCT 試驗文獻[24]、1 篇 WJOG 6510G 試驗文獻[26]、NCCN 2024 年第三版大腸癌指引、第二版直腸癌指引、ESMO 2023 年泛亞洲版 mCRC 指引[5]。相關 RCT 試驗結果、NCCN 最新版大腸癌、直腸癌指引以及 ESMO 指引已於前摘述，於此不再贅述。此外，建議者另提供 4 篇其他參考文獻，其中，3 篇文獻與本案 PICO 不符[30-32]、1 篇為 mCRC 治療順序的文獻回顧[33]，於此不另外摘述。

## 五、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案藥品 Vectibix<sup>®</sup> 維必施注射劑 (成分 panitumumab)，於我國核准適用於

*RAS* 基因正常之轉移性大腸直腸癌成人病人之兩種臨床治療地位，包含：「(1) 與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法、及(2)在接受含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 之化學療法失敗後，作為單一療法使用」。目前健保已給付本案藥品 panitumumab 與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線治療。建議者此次建議擴增 panitumumab 用於「已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 與 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體表現型且 *KRAS* 基因正常型的轉移性大腸直腸癌病人」，且無提出額外健保給付條件。

經參考 NCCN 及 ESMO mCRC 指引，接受過含 oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療失敗後之 *RAS/KRAS/NRAS* 原生型之轉移性大腸直腸癌病人，其第三線治療選擇包含 cetuximab、panitumumab、fruquintinib、regorafenib、併用 irinotecan、cetuximab、trifluridine/tipiracil、併用 trifluridine/tipiracil、bevacizumab 等。最後，經綜合考量 ATC 分類碼、我國許可適應症、健保收載情況及藥品給付規定後，認為本案藥品之合適療效參考品為 cetuximab、irinotecan。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 8 月 21 日止，於加拿大 CDA-AMC 查無相關之評估報告可供參考。

澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月公告，建議給付 panitumumab 作為單一療法或與 irinotecan 為基礎的化療合併用於，第一線化療失敗後之 *RAS* 原生型轉移性大腸直腸癌病人。建議給付主要理由有二：(1) 基於 ASPECCT 試驗及間接比較證據指出，panitumumab 不劣於 cetuximab，採用成本最小化及有效等效劑量是合適的方式，(2) 綜合考量醫療用品管理局對相關產品資訊文件的修訂、臨床醫師建議及指引等證據，PBAC 認為 *RAS* 突變者對於 panitumumab 和 cetuximab 有較差的療效，若僅限用於 *KRAS* 原生型的給付規定可能使某些病人面對更糟糕的健康結果。

英國 NICE 於 2012 年 1 月公告，不建議給付 panitumumab 作為單一療法用於第一線化療失敗後之轉移性大腸直腸癌病人。此決議主要是基於 panitumumab 樞紐試驗結果，NICE 認為 panitumumab 相較最佳支持治療，雖可帶來 5 週無惡化存活期之益處，但兩者於整體存活期並不具統計顯著差異，panitumumab 於存活的益處具不確定性。

## (三) 相對療效與安全性

主要證據來自多國多中心、開放式作業、隨機對照試驗之第三期 panitumumab 樞紐試驗及其 *KRAS* 次族群分析結果。該試驗結果顯示 panitumumab 相較最佳支持治療，統計上顯著改善曾接受 fluoropyrimidine、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *EGFR* 表現型且 *KRAS* exon 2 原生型之轉移性大腸直腸癌的無惡化存活期 (HR = 0.45, 95% CI = 0.34 至 0.59)，但整體存活期則無統計上差異。

除 panitumumab 第三期樞紐試驗外，另有 2 項相關試驗：

1. 多國多中心、隨機分派、開放式作業、不劣性之第三期 ASPECCT 試驗結果顯示，panitumumab 整體存活療效不劣於 cetuximab (HR = 0.97, 95% CI = 0.84 至 1.11)，且亦呈現相當的無惡化存活期。
2. 單一國家(日本)多中心、隨機分派、開放式作業、不劣性之第二期 WJOG 6510G 試驗結果顯示，併用 panitumumab, irinotecan 無惡化存活效益不劣於併用 cetuximab, irinotecan，且亦呈現相當的整體存活期。

在安全性方面，綜合考量上述 1 項樞紐試驗、2 項不劣性試驗及 1 項系統性文獻回顧暨統合分析結果，作為 fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 化療失敗後之 *KRAS* exon 2 原生型之轉移性大腸直腸癌的治療藥物，panitumumab 相較最佳支持治療或 cetuximab，有較高的低血鎂發生率，但屬於可控管及處理的範圍。

當進一步將建議者建議之治療情境與臨床試驗證據、我國現行治療情境、主要醫療科技評估給付條件，及最新治療指引進行比較，主要差異點有：(1) 目前健保給付規定是以 cetuximab 與 irinotecan 併用為原則，而非 cetuximab 單獨治療、及 (2) 當初 panitumumab 相關臨床試驗進行時，基因檢測主要標的為 *KRAS* exon 2，但隨著分子生物學的進步，轉移性大腸直腸癌病人是否適用 panitumumab，已與 *RAS* (包含 *KRAS* 和 *NRAS*) 是否為原生型有關，若於我國健保情境中未滿足此條件，給付後是否可以和標靶藥物的療效相呼應，仍具不確定性。

#### (四) 醫療倫理

本案雖無系統性收集相關文獻可供參考，但為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告於此摘述英國 NICE 醫療科技評估報告中的病友意見。

- 需要接受二線和三線化療的轉移性大腸直腸癌病人，特別重視預期餘命 (life expectancy)，即便是小幅度地延長預期餘命，但這些額外的時間可以讓病人對自己以及家人的生活做妥善的安排。
- 對於轉移性大腸直腸癌病人而言，有機會接受積極治療而不是單純的緩和照護非常重要。

## 六、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	截至 2024 年 9 月 12 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2008 年 11 月、2013 年 3 月、2013 年 11 月及 2014 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2012 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 2008 年 5 月及 2012 年 1 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	一篇 Christopher N. Graham 等人研究。

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

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

#### 1. CDA-AMC (加拿大)

截至 2024 年 9 月 12 日止，查無相關資料。

#### 2. PBAC (澳洲) [14-17]

澳洲 PBAC 於 2008 年 11 月、2013 年 3 月、2013 年 11 月及 2014 年 7 月公告四份評估報告。在 2008 年 11 月報告中，PBAC 不建議給付 panitumumab 用於經接受 fluoropyrimidine、irinotecan 與 oxaliplatin 化療失敗後之 KRAS 原生型 mCRC。

因為相較於最佳支持性療法(BSC)，panitumumab 在無惡化存活期和整體存活期的臨床效益具有不確定性，使得成本效果比值具高度不確定性。後續在 2013 年 3 月的報告中，PBAC 建議給付 panitumumab 做為後線治療藥物，且可單一使用或與 irinotecan 合併使用，但因尚缺乏令人信服的證據，故建議 panitumumab 的價格應低於 cetuximab；然而 PBAC 注意到 panitumumab 與 cetuximab 做為第三線單一治療的隨機對照試驗(ASPECCT)結果將於 2013 年底公布，認為此結果後續可進一步證實 panitumumab 是否不劣於 cetuximab。在 2013 年 11 月的報告中，PBAC 同樣建議給付 panitumumab 做為後線治療藥物，且可單一使用或與 irinotecan 合併使用，並表示廠商重新提交的資料可證實 panitumumab 在療效和安全性上不劣於 cetuximab。而最近一次在 2014 年 7 月報告中，PBAC 建議將 panitumumab 的給付規定，由用於治療 *KRAS* 原生型 mCRC 修訂為用於治療 *RAS* 原生型 mCRC，然而報告中未對此修改經濟評估內容。

於 2013 年 3 月、2013 年 11 月報告中，廠商提交最低成本分析方法，PBAC 認為廠商於 2013 年 11 月重新提交的資料中，其 ASPECCT 試驗，panitumumab 與 cetuximab 均作為單一療法使用，病人族群為年齡在 18 歲或以上、ECOG ≤ 2、*KRAS* 原生型、曾接受 irinotecan 與 oxaliplatin 為基礎之化療的轉移性大腸直腸癌病人。等效劑量估算為 panitumumab 每兩週 6 mg/kg，使用直到疾病惡化；cetuximab 在第一週使用 400 mg/m<sup>2</sup> 作為開始劑量，之後每週 250 mg/m<sup>2</sup>，使用直到疾病惡化。當一併考量 ASPECCT 試驗結果與 panitumumab 與 cetuximab 用於第二線治療的間接比較時，PBAC 認為有足夠證據支持 panitumumab 用於後線合併治療情境下的不劣性，因此亦認為廠商使用最低成本分析方法和等效劑量是適當的。

在財務影響預估方面，廠商預估上市後第 5 年，使用 panitumumab 的人數會少於 10,000 人，費用為 1,000 萬至 3,000 萬澳幣之間，而在考量與 cetuximab 的成本抵消之後，可以達到節省費用；廠商提交的資料亦聲稱可減少化療次數，進而節省政府預算。PBAC 對此認為，該成本節省之論點可能高估，因為其估算的病人比例是基於接受化療的診斷關聯群(Australian Refined-Diagnosis related Groups；AR-DRG)數據，而非 cetuximab 的使用數據；此外，PBAC 同意經濟小組委員會(ESC)的觀點，由於公共醫院系統中的資源通常會被重新分配，對其他政府醫療預算的成本節省不太可能成為實際的財務節省。PBAC 也指出，廠商重新提交的資料未考慮門診化療和相關專業服務，及醫療服務計劃(MBS)累積的成本。因此，PBAC 認為廠商估算在第 5 年可達到的費用節省，並無法完全實現。另外，PBAC 注意到廠商願意提供特殊定價協議(special pricing arrangement)，PBAC 對此認為將 panitumumab 納入對應的 cetuximab 風險分擔協議是合理的。

### 3. NICE (英國) [18]

英國 NICE 於 2012 年 1 月公告評估報告(TA242)，評估 cetuximab、bevacizumab 和 panitumumab 用於治療第一線化療之後的轉移性大腸直腸癌病人。報告中 NICE 不建議使用 panitumumab 單一治療在第一線化療後病情惡化的轉移性大腸直腸癌病人，不建議的理由為 panitumumab 單一治療的 ICER 值過高(介於 110,000 英鎊至 150,000 英鎊/QALY gained)，對 NHS 而言並不符合成本效益。

經濟評估部分，Amgen 公司(panitumumab 成分之持有商)和 Roche Products 公司(bevacizumab 成分之持有商)並未提交經濟模型，而 Merck Serono 公司(cetuximab 成分之持有商；以下簡稱廠商)提供了一個馬可夫模型。

廠商的經濟模型中，病人族群為已接受二線或後續線別化療的 EGFR 表現型、K-RAS 原生型轉移性大腸直腸癌病人。評估觀點為英國國民健康服務(NHS)的觀點，評估時間為 10 年，週期為 1 週，未進行半週期校正。模型包含三個健康狀態：疾病無惡化存活期、疾病進展和死亡。為了比較 cetuximab 合併最佳支持療法(best supportive care, BSC)與僅使用 BSC，廠商使用病人層級資料估算疾病無惡化存活期和疾病進展狀態的機率，並根據配適度選擇了不同的函數。廠商使用健康效用指數(HUI)量表重新分析了 CO.17 試驗中的數據，以獲得每個健康狀態的效用值。這些效用值隨後應用於 cetuximab 合併 irinotecan 和 BSC，以及 panitumumab 合併 BSC，分別為無惡化存活期 0.809、疾病進展 0.789 和死亡 0.000。

廠商在模型中作出以下假設：cetuximab 合併 BSC 的平均治療時間為 2.6 個月；cetuximab 合併 irinotecan 和 BSC、僅使用 BSC 的平均治療時間為 4.4 個月；即使病人的疾病尚未惡化，治療也會在設定的截止時間點停止，即 cetuximab 合併 BSC 的截止時間為 13 週、cetuximab 合併 irinotecan 及 BSC 的截止時間為 24 週。在基礎分析下，成本效益分析結果如後表。

介入策略	比較策略	廠商評估之 ICER
cetuximab 合併 BSC	BSC	47,095 英鎊/QALY gained
cetuximab 合併 irinotecan 和 BSC	BSC	43,887 英鎊/QALY gained
cetuximab 合併 BSC	panitumumab 合併 BSC	panitumumab 減少 0.193 個 QALYs，但成本增加 2,629 英鎊
cetuximab 合併 irinotecan 和 BSC	panitumumab 合併 BSC	21,819 英鎊/QALY gained

廠商另執行單因子敏感度分析，發現唯一顯著影響 ICER 值的因素為 cetuximab 的成本，包括藥物價格變化、給藥成本和/或治療持續時間。而機率性敏感度分析顯示，在 50,000 英鎊/QALY gained 的假設下，相較於 BSC，cetuximab

合併 BSC、cetuximab 合併 irinotecan 分別有 64.7% 和 68% 的機會被認為是具有成本效益的。在 15,000 英鎊/QALY gained 的假設下，與 panitumumab 合併 BSC 相比，cetuximab 合併 BSC 具有 100% 的機會符合成本效益。cetuximab 合併 irinotecan，相較於 panitumumab 合併 BSC，在 30,000 英鎊/QALY gained 的假設下有 73.8% 可符合成本效益；而在 50,000 英鎊/QALY gained 的假設下有 93% 符合成本效益。

NICE 評估小組(Assessment Group)的評論如下：

評估小組質疑廠商從 CO.17 試驗中獲得的效用值的效度，因為這些數值超出了與 CO.17 試驗相關的健康經濟評估所產生的數值。評估小組使用「曲線下面積模型」(area under the curve model)比較在接受過至少二線化療的 EGFR 表現型、KRAS 原生型轉移性大腸直腸癌病人中的成本效益。模型以英國 NHS 的觀點進行分析，評估時間為 10 年，週期為 1 個月，且應用了半週期校正。模型包含三種健康狀態：疾病無惡化存活期、疾病進展和死亡。評估小組使用「曲線下面積」方法來確定每個模型週期中處於各健康狀態的人數，而不是使用轉換機率(transition probabilities)。評估小組從 Mittman 等人(2008)的研究中獲得了效用值，該研究使用了 CO.17 試驗的病人層級數據和健康效用指數(HUI)數據。評估小組在無惡化存活期使用的效用值包括：cetuximab 合併 BSC 為 0.81，單用 BSC 為 0.75，cetuximab 合併 irinotecan 為 0.75，panitumumab 合併 BSC 為 0.87；而所有治療方法中疾病惡化狀態的效用值則皆為 0.69。評估小組經濟模型與廠商提供之經濟模型具體差異如下：

- cetuximab 的平均治療時間估計不同：評估小組估計為 4.8 個月，廠商則估計為 2.6 個月。
- 藥物成本的估計因治療持續時間的差異而有所不同：評估小組估計為 14,400 英鎊，而廠商估計為 8,200 英鎊。
- 藥物管理成本的估計因治療持續時間的差異而有所不同：評估小組估計為 5,500 英鎊，而廠商估計為 2,000 英鎊。
- 效用值的估計由評估小組直接採用了 Mittman 等人(2008)的數據，而廠商使用了 CO.17 試驗的重新分析估計值。
- 評估小組的模型對比最佳支持療法時，針對 panitumumab 的整體存活期風險比進行了交叉調整，而廠商的模型未進行此調整。

在基礎分析下，評估小組經濟模型的成本效益結果如下：

介入策略	比較策略	評估小組評估之 ICER
cetuximab 合併 BSC	BSC	98,000 英鎊/QALY gained
cetuximab 合併 irinotecan 及 BSC	BSC	88,000 英鎊/QALY gained

panitumumab 合併 BSC	BSC	150,000 英鎊/QALY gained
--------------------	-----	------------------------

評估小組亦進行了決定性單因子敏感性分析，發現唯一顯著改變 ICER 值的因素是整體存活期的估計。在所有情境中皆與最佳支持療法相比，結果如下：

介入策略	比較策略	評估小組評估之 ICER
cetuximab 合併 BSC	BSC	均超過 70,000 英鎊/QALY gained
cetuximab 合併 irinotecan	BSC	均超過 55,000 英鎊/QALY gained
panitumumab 合併 BSC	BSC	均超過 110,000 英鎊/QALY gained

當使用 Amgen 試驗中未調整的無疾病惡化存活期估計時，panitumumab 合併 BSC 的 ICER 值降至 109,000 英鎊/QALY gained。評估小組另將 BSC 的整體存活期從 6.8 個月提高至 7.2 個月，結果顯示 panitumumab 合併 BSC 相比單純 BSC 的 ICER 值變為 119,000 英鎊/QALY gained。

在機率性敏感度分析顯示，當 ICER 閾值低於 60,000 英鎊/QALY gained 時，所評估的任何藥物都不是轉移性大腸直腸癌二線或後續化療中最具成本效益的治療方案。而當 ICER 閾值高於 90,000 英鎊/QALY gained 時，相比於 BSC，cetuximab 合併 irinotecan 可能是最具成本效益的治療方案，而 cetuximab 單一療法或 panitumumab 從未被視為最具成本效益的選擇。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [22, 23]

SMC 於 2008 年 5 月及 2012 年 1 月發布二份與本案相關之評估報告。然基於蘇格蘭廠商 (Amgen Ltd) 皆未提送申請，因此 SMC 無法針對 panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>) 提出給付建議。

#### 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>	納入條件：K-RAS 基因原生型的轉移性大腸直腸癌 排除條件：第一線治療、第二線治療
<b>Intervention</b>	panitumumab
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 12 日止，以“panitumumab”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、Embase、CRD 等電子資料庫進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，並剔除一篇同建議者提供之文獻，以下兩篇文獻摘述如下：

1. Hoyle, Martin et al. “Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer.” *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* vol. 16,2 (2013): 288-96 [34].

該研究建立了一個「曲線下面積」/「分段存活」馬可夫模型，評估 K-RAS 原生型轉移性大腸直腸癌病人在第三線及後續療程中，cetuximab 單一療法、cetuximab 加 irinotecan、以及 panitumumab 單一療法相對於最佳支持療法(BSC) 的成本效益。評估觀點為英國國民健康服務(NHS)和個人社會服務，評估時間為 10 年，週期為 1 個月，並用半週期校正。模型包含三個健康狀態分別為：疾病無惡化存活期(PFS)、疾病進展(PD)和死亡。成本和效益按每年 3.5%的折現率進行折現。

臨床數據來自多個文獻及臨床試驗，試驗中的病人族群相似：中位年齡在 59 到 63 歲之間，幾乎所有病人都曾接受過 irinotecan 和 oxaliplatin 治療。模型效用值如下：

- 最佳支持療法效用值來自 Merck Serono 的估算：PFS 狀態為 0.75，PD 狀態為 0.69
- cetuximab 在 PFS 的平均效用值 0.78，其取自於 70 歲的英格蘭和威爾斯人群；PD 狀態之效用值為 0.69
- panitumumab 在 PFS 的效用也設定為 0.78

成本估算包含藥物成本、KRAS 檢測、給藥成本、專科門診、電腦斷層掃描(CT)、疾病進展期的最佳支持治療及不良事件的治療。所有成本均按 2011-2012 年的價值進行通貨膨脹調整。

相對於最佳支持療法，cetuximab 的 ICER 值為 95,000 英鎊/QALY gained; panitumumab 的 ICER 值為 187,000 英鎊/QALY gained; cetuximab 合併 irinotecan 的 ICER 值為 88,000 英鎊/QALY gained。總結來說，這三種療法在英國均不被認為是具有成本效益。

2. Carvalho, Adriana Camargo et al. “Cost-effectiveness of cetuximab and panitumumab for chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.” *PloS one* vol. 12,4 e0175409 [35].

該研究使用馬可夫模型評估 cetuximab 與 panitumumab 相比於最佳支持療法，用於對化療無效之轉移性大腸直腸癌病人的成本效益。評估觀點為巴西公共衛生觀點，評估時間為終身。轉換機率和死亡率來自加拿大國家癌症研究所臨床試驗組 CO.17 試驗，安全性數據則來自 ASPECCT 研究，治療成本則來自巴西衛生部規範的價格表。作者考量巴西公共醫療系統(SUS)的給付範圍限制，僅估算了與治療反應控制和臨床毒性管理相關的直接且重要的成本。模型中未包含非醫療和間接成本。該研究採用了世界衛生組織建議的每人均國內生產總值(GDP)的三倍作為成本效益的標準。

相比於最佳支持療法，cetuximab 與 panitumumab 可以額外延長 0.22 年的生命年，但其 ICER 值分別為 58,240 美金/LY gained 和 52,772 美金/LY gained，均超過巴西人均國內生產總值(GDP)三倍限額 24,751 美金。因此，從巴西公共醫療系統的角度而言，這兩種藥物治療均不具有成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提交一份 Christopher N Graham 等人的成本效益文獻[36]。

該研究使用 ASPECCT 臨床試驗數據 (Panitumumab 第三期隨機開放式比較試驗)，評估針對先前接受 irinotecan 和 oxaliplatin 和至少接受過一種胸苷酸合成酶抑制劑(thymidylate synthase inhibitor)治療失敗後的 K-RAS (第 2 外顯子; exon

2) 基因原生型的轉移性大腸直腸癌(metastatic colorectal cancer; mCRC)病人，使用 panitumumab 或 cetuximab 作為後續治療的成本效益。

研究以決策分析模型進行最小成本分析(cost-minimization analysis)，並另以半馬可夫模型(semi-Markov model)進行成本效益分析(cost-effectiveness analysis)。評估觀點為美國第三方支付者。兩個模型皆估算與藥物採購、投藥方式(panitumumab 每兩週一次；cetuximab 每週一次)以及輸注反應發生率相關的成本。成本效益模型另外包含醫師訪視、疾病進展監測、最佳支持療法、臨終成本以及從 ASPECCT 的 EQ-5D 健康生活品質測量問卷中評估的效用值權重。所有成本和結果均按照年折扣率 3.0%進行折現。

成本最小化分析的確定性結果顯示，相較於 cetuximab 單一治療，接受 panitumumab 單一治療具有成本節省效果，每位病人節省 9,468 美元。在成本效益分析結果顯示，相較於 cetuximab 單一治療，接受 panitumumab 單一治療的病人有較高的 QALY (0.736 vs. 0.726)，且成本較低(150,657 美金 vs. 157,213 美金)。情境分析皆顯示 panitumumab 單一治療具有成本效益絕對優勢。另在機率敏感性分析中，panitumumab 單一治療在願付價格閾值為 50,000 美金或更高時具有成本效益。

## 七、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

我國大腸直腸癌(含原位癌)之發生率排名第二，僅次於乳癌。依據國民健康署公布之 2021 年癌症登記報告[37]，該年度診斷結腸、直腸、乙狀結腸連接部及肛門惡性腫瘤共有 19,678 人、粗發生率為每十萬人口 84.18 人。若依性別分，其發生率在男性十大癌症中排名第一、粗發生率為每十萬人口 98.95 人，在女性十大癌症中則排名第三、粗發生率為每十萬人口 69.69 人。

在死亡人數方面，2021 年共 6,657 人死於結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門癌，粗死亡率為每十萬人口 28.48 人，僅次於肺癌及肝癌。死亡率不論在男性或女性十大癌症均排名第三。

依據 2022 年度全民健康保險醫療統計年報[38]，該年度因結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門癌就診之人數為 114,630 人，全民健康保險支出點數則超過 93 億點。

## (二) 財務影響

建議者預估本品擴增給付後，將取代 Erbitux (cetuximab) 合併 irinotecan 治療之市場，故本品臨床使用地位為取代關係，推估未來五年 (2025 至 2029 年) 本品使用人數約為第一年 141 人至第五年 283 人，本品年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 0.92 億元。對健保財務影響約為第一年減少 0.19 億元至第五年減少 0.39 億元。建議者推估過程與理由說明如後：

### 1. 臨床使用地位

建議者本次申請的給付條件為「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表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性大腸直腸癌的病患」。建議者預期本品擴增給付後，預期將取代 Erbitux (cetuximab) 合併 irinotecan 治療，故對健保財務影響而言，屬於取代關係。

### 2. 目標族群人數推估

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC)第一線治療人數

建議者參考先前的醫療科技評估報告中，2018 年至 2022 年健保資料庫大腸直腸癌第一線標靶治療合併化學治療人數，以線性回歸推估未來五年(2026 年至 2030 年)轉移性大腸直腸癌第一線治療人數約為第一年 4,300 人至第五年 4,600 人。

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC) all-RAS 基因原生型人數

建議者參考 2021 年第四季市場調查報告，顯示 mCRC 族群病人中 all-RAS 基因原生型比例為 50%，推估未來五年此族群第一年約為 2,150 人至第五年約為 2,300 人。

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC) all-RAS 基因原生型接受第一線標靶藥物治療人數

建議者依據治療準則，表示部分病人不需接受標靶藥物治療即可接受手術。依據市場調查結果，此族群約為 5%，因此設定接受第一線標靶藥物治療病人約為 95%，推估未來五年此族群第一年約為 2,043 人至第五年約為 2,185 人。

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC) all-RAS 基因原生型接受第一線 VEGF 藥物治療人數

建議者參考查驗中心 Mvasi 醫療科技評估報告設定之第一線 VEGF 藥物治療市佔率為 52%，據此推估未來五年接受第一線 VEGF 藥物治療約為第一年 1,062 人至第五年 1,136 人。

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC) all-RAS 基因原生型接受第一線 VEGF 藥物治療後再接受第二線及第三線治療之病人數

建議者參照 PARADIGM 臨床試驗探索性分析數據中[31]，接受第一線 VEGF 藥物治療後再接受第二線藥物及第三線藥物治療的比率分別為 81.1%及 64.9%，推估未來五年接受第二線藥物治療的病人數約為第一年 869 人至第五年 929 人。最終推估未來五年接受第三線 EGFR 標靶藥物治療的病人數約為第一年 564 人至第五年 603 人。

### 3. 本品使用人數

建議者預期本品擴增給付後，預期將取代部分 cetuximab 於第三線治療的市佔率，並推估未來五年本品市占率分別為 25%、45%、47%、47%及 47%，預估未來五年使用本品人數約為第一年 141 人至第五年 283 人。

### 4. 本品年度藥費

建議者參考國民營養健康狀況變遷調查(民國 106-109 年)成果報告之性別、年齡別的平均身高與平均體重[39]，再以 2021 年癌症登記報告中結腸、直腸、乙狀結腸連結及肛門發生人數之性別比加權平均[37]，計算得出轉移性大腸直腸癌病人身高、體重、體表面積分別為：平均身高 161.9 公分、平均體重 66 公斤，計算體表面積為 1.72 平方公尺。並依本品仿單建議用法用量，每 2 週使用一次、每一次劑量為 6 毫克/公斤體重，推估每次療程使用 4 瓶，再以健保給付療程 18 週為限，推估每人每年總療程費用約為 32.4 萬元。綜上，推估本品擴增給付後，本品年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 0.92 億元。

### 5. 被取代品年度藥費

建議者參考 cetuximab 仿單用法用量，並根據專家諮詢，第三線大腸直腸癌治療臨床使用方式為每兩週一次、每一次劑量為每平方公尺體表面積 500 毫克，推估每次療程使用 9 瓶，再以健保給付療程 18 週為限，推估每人每年總療程費用約為 46.1 萬元。

假設本品未擴增健保前，僅有 cetuximab 給付用於第三線治療，故原情境其市佔率為 100%，若本品擴增健保給付後，推估未來五年 cetuximab 的市占率約為第一年 75%至第五年 53%，將原情境與新情境藥費相減後，估計未來五年被取

代品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 1.30 億元。

## 6. 財務影響

建議者推估本品擴增健保給付後，未來五年財務影響約為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。

## 7. 敏感度分析

建議者考量 cetuximab 給付於第三線治療已近 5 年，具有先進者優勢，因此估計本品擴增給付之後於 3L 治療之市佔率每年皆為 50%，據此進行敏感度分析，結果如表二十：

表二十、建議者財務影響之基礎分析與敏感度分析結果

項目	基礎分析	敏感度分析
本品市佔率	25% 至 47%	未來五年皆 50%
本品使用人數	第一年 141 人至第五年 283 人	第一年 282 人至第五年 301 人
本品年度藥費	第一年 0.46 億元至 第五年 0.92 億元	第一年 0.91 億元至 第五年 0.97 億元
被取代的年度藥費	第一年 0.65 億元至 第五年 1.30 億元	第一年 1.30 億元至 第五年 1.39 億元
財務影響	第一年節省 0.19 億元至 第五年節省 0.39 億元	第一年節省 0.39 億元至 第五年節省 0.41 億元

本報告認為建議者之財務分析架構大致合理，主要針對推估第三線 EGFR 藥物治療人數比例及考量市占率具不確定性，進行參數微調與敏感度分析。本報告之評論與估算如下：

### 1. 臨床使用地位

建議者提出之給付條件為「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表現型且 K-RAS 基因原生型的轉移性大腸直腸癌的病患」，本報告經檢視現行給付規範，認為本品擴增給付後臨床地位為取代 Erbitux (cetuximab) 合併 irinotecan 應屬合理。

### 2. 目標族群人數推估

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC)第一線治療人數

建議者參考先前完成之醫療科技報告分析 2018 年至 2022 年健保資料庫的人數，並以線性回歸推估未來五年(2026 年至 2030 年)轉移性大腸直腸癌第一線治療人數。本報告對此認為合宜，亦採用該報告之健保資料庫數據，惟同樣以該報告之推估方法，以推估結果屬於中推估之複合成長率，推估未來五年轉移性大腸直腸癌第一線治療人數約為第一年 4,450 人至第五年 4,900 人。

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC) all-RAS 基因原生型人數

建議者參考 2021 年第四季市場調查報告，顯示 mCRC 族群病患中 all-RAS 基因原生型比例為 50%。本報告經查詢相關文獻[40]，認為此假設合理，並沿用此參數。

另建議者依據治療準則及其內部市場調查結果，假設 5%病人不需接受標靶藥物治療即可接受手術。本報告考量建議者於前述引用之目標族群，即為健保資料庫中「接受第一線標靶治療合併化療的轉移性大腸直腸癌」之實際人數，故不需再另行扣除不需接受標靶藥物治療之比例。本報告推估未來五年轉移性大腸直腸癌 all-RAS 基因原生型且接受第一線標靶治療的人數約為第一年 2,220 人至第五年 2,450 人。

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC) all-RAS 基因原生型接受第一線 VEGF 藥物治療人數

建議者參考查驗中心於 Mvasi 醫療科技評估報告中設定之第一線 VEGF 藥物治療市佔率 52%，本報告同樣據此推估未來五年接受第一線 VEGF 藥物治療約為第一年 1,150 人至第五年 1,270 人。

- 轉移性大腸直腸癌(mCRC) all-RAS 基因原生型接受第一線 VEGF 藥物治療後再接受第二線及第三線治療之病人數

建議者參照 PARADIGM 臨床試驗探索性分析數據中[31]，接受第一線 VEGF 藥物治療後再接受第二線藥物及第三線藥物治療的比率分別為 81.1%及 64.9%，推估接受第二線藥物治療後再接受第三線藥物治療的人數。本報告同採用 PARADIGM 臨床試驗數據，然考量其第三線藥物治療比例之母群體為接受第一線 VEGF 藥物治療人數，非由接受第二線藥物治療人數依序推估之比例。因此，本報告僅採用接受第一線 VEGF 治療人數及第三線藥物治療比例 64.9%，推估未來五年接受第三線治療的病人數約為第一年 752 人至第五年 829 人。

### 3. 本品使用人數

建議者預期本品擴增給付後，將取代部分 cetuximab 於第三線治療的市佔率，並推估未來五年本品市占率為 25%至 47%。經參考歐洲腫瘤醫學會(ESMO)於 2023 年 5 月發表泛亞洲的改編臨床指引(Pan-Asian adapted clinical practice guidelines)建議[5]，針對未接受過 anti-EGFR 治療、RAS 原生型轉移性大腸直腸癌病人，本品和 cetuximab 皆為第三線及後續線別之治療建議。另本報告亦認為 cetuximab 具先行者優勢，因此沿用建議者設定，預估未來五年使用本品人數約為第一年 188 人至第五年 390 人。

然考量 ESMO 指引中本品單用之證據及推薦等級皆為最高(I, A)，而現行健保給付之 cetuximab 合併 irinotecan 於轉移性大腸直腸癌三線及後續治療之證據及推薦等級為次優(II, B)，認為本品市占率有其不確定性，故另進行敏感度分析。

#### 4. 本品年度藥費

建議者參考國民營養健康狀況變遷調查(民國 106-109 年)成果報告之性別、年齡別的平均身高與平均體重[39]，再以 2021 年癌症登記報告中結腸、直腸、乙狀結腸連結及肛門發生人數之性別比加權平均[37]，計算得出轉移性大腸直腸癌病人身高、體重、體表面積。本報告認為此方法合理，惟發現建議者將女性之平均身高、體重誤用為全體人口之平均身高、體重，故本報告將此參數進行校正，然而對整體結果並不產生影響。依據本品仿單建議用法用量，每 2 週使用一次、每一次劑量為 6 毫克/公斤體重，推估每次療程使用 4 瓶，再以健保給付療程 18 週為限，推估每人每年總療程費用約為 32.4 萬元。綜上，推估本品擴增給付後，未來五年本品年度藥費約為第一年 0.61 億元至第五年 1.26 億元。

#### 5. 被取代品年度藥費

建議者參考 cetuximab 仿單用法用量[41]，再以健保給付療程 18 週為限，推估被取代品年度藥費。本報告發現建議者誤植 cetuximab 健保給付價格為 5,689 元，經校正為 5,698 元後，依 cetuximab 仿單用法用量，每兩週一次、每一次劑量為每平方公尺體表面積 500 毫克，推估每次療程使用 9 瓶，再以健保給付療程 18 週為限，每療程約 46.2 萬元。

另外，建議者未計算併用之 irinotecan 費用，本報告考量 cetuximab 健保給付條件須與 irinotecan 併用，故依大腸直腸癌治療指引[42]與 irinotecan 仿單用法用量[43]，以每 2 週一次，每平方公尺體表面積 180 毫克，推估每次療程使用 5 毫升 3 瓶與 2 毫升 1 瓶，再以療程 18 週為限，每療程約 7.9 萬元。

合併 cetuximab 與 irinotecan 之每療程費用約為 54.1 萬元。綜合以上推估，預估未來五年被取代藥費約為第一年 1.02 億元至第五年 2.11 億元。

## 6. 財務影響

本品擴增給付於大腸直腸癌第三線治療後，預計將取代 cetuximab 與 irinotecan 合併治療，本報告推估未來五年財務影響約為第一年減少節省 0.41 億元至第五年節省 0.85 億元。

## 7. 敏感度分析

本報告考量本品市佔率具不確定性，以±10%進行敏感度分析，如表二十一。  
表二十一、財務影響之基礎分析與敏感度分析結果-市佔率

項目	基礎分析	低推估	高推估
本品市佔率	25%至 47%	15%至 37%	35%至 57%
本品使用人數	第一年 188 人至 第五年 390 人	第一年 113 人至 第五年 307 人	第一年 263 人至 第五年 473 人
本品年度藥費	第一年 0.61 億元 至第五年 1.26 億元	第一年 0.37 億元至 第五年 0.99 億元	第一年 0.85 億元至 第五年 1.53 億元
被取代品年度藥費	第一年 1.02 億元至 第五年 2.11 億元	第一年 0.61 億元至 第五年 1.66 億元	第一年 1.42 億元至 第五年 2.56 億元
財務影響	第一年節省 0.41 億 元至第五年節省 0.85 億元	第一年節省 0.25 億 元至第五年節省 0.67 億元	第一年節省 0.57 億 元至第五年節省 1.03 億元

## 八、經濟評估結論

(一) 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 英國 NICE 不建議 panitumumab 單一治療使用於第一線化療後病情惡化的轉移性結大腸直腸癌病人。相比最佳支持療法，當 ICER 闕值高於 90,000 英鎊/QALY gained 時，cetuximab 合併 irinotecan 可能是最具成本效益的治療方案，而 cetuximab 單一療法或 panitumumab 從未被視為最具成本效益的選擇。
2. 澳洲 PBAC 同時考量 ASPECCT 試驗結果及 panitumumab 與 cetuximab 用於第二線治療的間接比較後，認為有足夠證據支持 panitumumab 不劣於 cetuximab，因此認為廠商使用最低成本分析方法和等效劑量應屬適當。

(三) 其他成本效益文獻

1. Hoyle, Martin 等人(2013)成本效益研究結果顯示，相對於最佳支持療法，cetuximab 的 ICER 值為 95,000 英鎊/QALY gained，panitumumab 的 ICER 值為 187,000 英鎊/QALY gained，cetuximab 合併 irinotecan 的 ICER 值為 88,000 英鎊/QALY gained。總結而言，這三種療法在英國均不被認為是具有成本效益。Carvalho, Adriana Camargo 等人(2017)結果顯示，相比於最佳支持療法，cetuximab 與 panitumumab 雖額外延長壽命，但其 ICER 值均超過巴西人均國內生產總值(GDP)三倍之 24,751 美金。因此，從巴西公共醫療系統的角度而言，這兩種藥物治療均不具有成本效益。
2. 建議者提交之成本效益文獻顯示，根據成本最小化分析結果，與 cetuximab 單一治療相比，在每位接受 panitumumab 單一治療的病人中可節省 9,468 美元。成本效益分析結果顯示，與 cetuximab 單一治療相比，接受 panitumumab 單一治療病人有較高的 QALY(0.736 vs. 0.726)，且成本較低(150,657 美金 vs. 157,213 美金)。

### (三) 財務影響推估

1. 建議者依據大腸直腸癌 all-RAS 基因原生型人數、接受第一線標靶藥物治療、第一線治療使用 VEGF 藥物等，推估未來五年(2026 年至 2030 年)本品使用人數約為第一年 141 人至第五年 283 人，本品年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 0.92 億元，財務影響約為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。
2. 本報告認為建議者的臨床地位設定、整體財務分析架構大致合理，惟針對第三線標靶藥物治療人數、被取代藥費部分進行調整，包含：
  - (1) 轉移性大腸直腸癌 all-RAS 基因原生型且接受第一線標靶治療人數：本報告考量目標族群即為健保資料庫中接受第一線標靶治療之族群，故未扣除建議者考量的 5%病人不需接受標靶藥物治療即可手術的情況；
  - (2) 第三線 EGFR 藥物治療人數：本報告考量 PARADIGM 臨床試驗之接受第三線治療之比例，係直接由接受第一線 VEGF 藥物治療之病人數中推估，而非逐層推估第二線和第三線治療的人數。因此，本報告僅採用接受第三線治療之比例推估第三線 EGFR 藥物治療的人數。
  - (3) 被取代品年度費用：本報告考量現行健保給付規定 cetuximab 需與 irinotecan 合併使用，故將 irinotecan 藥費納入被取代品藥費計算。

本報告推估未來五年(2026 年至 2030 年) 本品使用人數約為第一年 188 人至第五年 390 人，本品年度藥費約為第一年 0.61 億元至第五年 1.26 億元，財務影響約為第一年節省 0.41 億元至第五年節省 0.85 億元。

3. 本報告考量若本品擴增給付至轉移性大腸直腸癌的第三線治療，市占率具不確定性，依建議者預估之市占率調整 10% 進行敏感度分析。在低推估下，未來五年本品使用人數約為第一年 113 人至第五年 307 人，本品年度藥費約為第一年 0.37 億元至第五年 0.99 億元，財務影響約為第一年節省 0.25 億元至第五年節省 0.67 億元；在高推估下，未來五年本品使用人數約為第一年 263 人至第五年 473 人，本品年度藥費約為第一年 0.85 億元至第五年 1.53 億元，財務影響約為第一年節省 0.57 億元至第五年節省 1.03 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，建議擴增給付於轉移性直腸結腸癌三線及以上治療，以及開放同適應症之第一線治療療程至疾病惡化。爰本報告據以更新財務影響推估。針對本品擴增於三線及以上治療，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 752 人至第五年 829 人，本品年度藥費為第一年約 2.40 億元至第五年約 2.64 億元；針對本品開放第一線治療療程至疾病惡化，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 449 人至第五年 598 人，本品一線併用化療增加藥費為第一年約 3,100 萬元至第五年約 1.43 億元。若假設不取代 Erbitux 的情況下，財務影響為第一年增加 2.71 億元至第五年增加 4.07 億元；在假設可取代 Erbitux 的情況下，則財務影響為第一年節省 0.64 億元至第五年增加 0.39 億元。

## 參考資料

1. 林鵬展醫師、陳立宗醫師. 大腸直腸癌 (Colorectal Cancer). 財團法人台灣癌症基金會. <https://www.canceraway.org.tw/page.php?IDno=2212>. Accessed August 26, 2024.
2. 《大腸直腸癌》迎戰腸癌 愛相挺. 財團法人台灣癌症基金會. [https://elearning.canceraway.org.tw/uploads/File\\_20200318104413.pdf](https://elearning.canceraway.org.tw/uploads/File_20200318104413.pdf). Accessed August 26, 2024.
3. NCCN Guidelines®: Colon Cancer (Version 4. 2024). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>. Published 2024. Accessed August 23, 2024.
4. NCCN Guidelines®: Rectal Cancer (Version 4. 2024). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>. Published 2024. Accessed August 23, 2024.
5. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2023; 8(3): 101558.
6. Chen HH, Ke TW, Huang CW, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons Consensus on mCRC Treatment. *Front Oncol* 2021; 11: 764912.
7. Cervantes A, Martinelli E. Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Annals of Oncology* 2024; 35(2): 241-243.
8. 維必施注射劑 [仿單電子檔]. [https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000941%E8%99%9F?no=1110700210&token=oWnaIGT0Se1hfrqk](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000941%E8%99%9F?no=1110700210&token=oWnaIGT0Se1hfrqk). Accessed August 21, 2024.
9. ATC/DDD Index 2024. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Accessed August 26, 2024.
10. 西藥 · 醫療器材許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed August 29, 2024.
11. 健保用藥品項網路查詢服務. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed August 30, 2024.
12. 藥品給付規定通則 (113.08.20 更新). <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Accessed August 30, 2024.
13. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/>. Accessed August 21, 2024.

14. Public Summary Document - Panitumumab, concentrated solution for infusion, 20 mg per mL, 5 mL, Vectibix®, November 2008. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-panitumumab-nov08.pdf>. Published 2008. Accessed August 21, 2024.
15. Public Summary Document - Panitumumab, concentrate solution for infusion, 100 mg in 5 mL & 400 mg in 20 mL, Vectibix® - March 2013. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/panitumumab-psd-03-2013.pdf>. Published 2013. Accessed August 21, 2024.
16. Public Summary Document - Panitumumab, 100 mg/5 ml and 400 mg/20 ml injection, Vectibix® - November 2013. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/panitumumab-psd-11-2013.pdf>. Published 2013. Accessed August 21, 2024.
17. Public Summary Document - PANITUMUMAB, injection, 100 mg/5 mL and 400 mg/20 mL, Vectibix®, Amgen Australia Pty Ltd. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/panitumumab-psd-07-2014.pdf>. Published 2014. Accessed August 21, 2024.
18. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy [TA242]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242/resources/cetuximab-bevacizumab-and-panitumumab-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-after-first-line-chemotherapy-cetuximab-monotherapy-or-combination-chemotherapy-bevacizumab-in-combination-with--pdf-82600427700421>. Published 2012. Accessed August 21, 2024.
19. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy - Is this guidance up to date? National Institute for Health and Care Excellence.

- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242>. Published 2015. Accessed August 21, 2024.
20. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1658-1664.
  21. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626-1634.
  22. Medicines advice - panitumumab 20mg/ml concentrate for solution for infusion (Vectibix) (No. 486/08). Scottish Medicines Consortium. [https://scottishmedicines.org.uk/media/2111/panitumumab\\_vectibix\\_non\\_submission\\_final\\_may\\_2008\\_for\\_website\\_.pdf](https://scottishmedicines.org.uk/media/2111/panitumumab_vectibix_non_submission_final_may_2008_for_website_.pdf). Published 2008. Accessed September 2, 2024.
  23. Medicines advice - panitumumab (Vectibix®) 20 mg/ml concentrate for solution for infusion (No. 769/12). Scottish Medicines Consortium. [https://scottishmedicines.org.uk/media/2110/panitumumab\\_vectibix\\_non\\_submission\\_final\\_for\\_website.pdf](https://scottishmedicines.org.uk/media/2110/panitumumab_vectibix_non_submission_final_for_website.pdf). Published 2012. Accessed September 2, 2024.
  24. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(6): 569-579.
  25. Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016; 68: 51-59.
  26. Sakai D, Taniguchi H, Sugimoto N, et al. Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). *Eur J Cancer* 2020; 135: 11-21.
  27. Liu T, Jiang S, Teng X, et al. A comparison of panitumumab and cetuximab in the treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2023; 45(1): 1-9.
  28. Yamaguchi T, Iwasa S, Nagashima K, et al. Comparison of Panitumumab Plus Irinotecan and Cetuximab Plus Irinotecan for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2016; 36(7): 3531-3536.
  29. Hayashi K, Mitani S, Taniguchi H, et al. Panitumumab Provides Better

- Survival Outcomes Compared to Cetuximab for Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Prior Bevacizumab within 6 Months. *Oncology* 2019; 96(3): 132-139.
30. Manca P, Corallo S, Randon G, et al. Impact of early tumor shrinkage and depth of response on the outcomes of panitumumab-based maintenance in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2021; 144: 31-40.
  31. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(15): 1271-1282.
  32. Kelm M, Schollbach J, Anger F, et al. Prognostic impact of additive chemotherapy after curative resection of metachronous colorectal liver metastasis: a single-centre retrospective study. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 490.
  33. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2019; 109: 70-83.
  34. Hoyle M, Peters J, Crathorne L, et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value Health* 2013; 16(2): 288-296.
  35. Carvalho AC, Leal F, Sasse AD. Cost-effectiveness of cetuximab and panitumumab for chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175409.
  36. Graham CN, Maglinte GA, Schwartzberg LS, et al. Economic Analysis of Panitumumab Compared With Cetuximab in Patients With Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer That Progressed After Standard Chemotherapy. *Clin Ther* 2016; 38(6): 1376-1391.
  37. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 110 年癌症登記報告. [https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File\\_23506.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf). Published 2023. Accessed September 12, 2024.
  38. 衛生福利部統計處. 111 年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Published 2023. Accessed.
  39. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查 (106 – 109 年). [https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File\\_18775.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf). Accessed September 12, 2024.
  40. Chen SH, Tsai HL, Jiang JK, et al. Emergence of RAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab-based treatment: a study protocol. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 640.

41. 台灣默克股份有限公司. 爾必得舒 注射液 5 毫克/毫升[仿單].  
[https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000877%E8%99%9F?no=1120717254&token=XHv7k4Tu8JAp6Gk4](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000877%E8%99%9F?no=1120717254&token=XHv7k4Tu8JAp6Gk4). Accessed September 12, 2024.
42. 台北癌症中心. 大腸直腸癌診療指引.  
<https://www.cancertaipei.tw/wp-content/uploads/2023/06/02%E5%A4%A7%E8%85%B8%E7%9B%B4%E8%85%B8%E7%99%8C-%E4%B8%AD.pdf>.  
Accessed September 12, 2024.
43. 輝瑞大藥廠股份有限公司. 依瑞諾丁濃縮注射液 [仿單]  
[https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC024617%E8%99%9F?no=1110728335&token=XesywZemToWhKH1H](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC024617%E8%99%9F?no=1110728335&token=XesywZemToWhKH1H). Accessed September 12, 2024.

## 附錄

### 附錄一、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024年9月4日止)		
#1	Search: panitumumab	2,249
#2	Search: (metastatic) AND (colorectal cancer)	54,464
#3	Search: (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) OR (KRAS)	49,136
#4	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#3)	572
#5	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#3) Filters: Randomized Controlled Trial	47
#6	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#3) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	39
Embase (搜尋日期：2024年9月4日止)		
#1	'panitumumab'/exp OR panitumumab	10,691
#2	'metastatic colorectal cancer'/exp OR 'metastatic colorectal cancer' OR (metastatic AND colorectal AND ('cancer'/exp OR cancer))	59,491
#3	'kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog'/exp OR 'kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog' OR (kirsten AND ('rat'/exp OR rat) AND ('sarcoma'/exp OR sarcoma) AND viral AND ('oncogene'/exp OR oncogene) AND homolog)	809
#4	'kras'/exp OR kras	54,189
#5	#3 OR #4	54,256
#6	#1 AND #2 AND #5	1,435
#7	#6 AND 'randomized controlled trial'/de	99
#8	#6 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	99
Cochrane Library (搜尋日期：2024年9月4日止)		
#1	(panitumumab)	870
#2	(metastatic colorectal cancer) (Word variations have been searched)	5,516
#3	(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) (Word variations have been searched)	43
#4	(KRAS) (Word variations have been searched)	2,064
#5	#3 OR #4	2,066
#6	#1 AND #2 AND #5	262 Trials 5 Reviews

## 附錄二、經濟評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 9 月 12 日止)		
#1	Search: “panitumumab”	2,251
#2	Search: "metastatic colorectal cancer"	11,266
#3	Search: “cost” OR “cost effectiveness”	717,926
#4	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#3)	65
#5	Search: (((#1) AND (#2)) AND (#3))NOT “first line”	33
Embase (搜尋日期：2024 年 9 月 12 日止)		
#1	'panitumumab'/exp OR panitumumab	10,692
#2	“metastatic colorectal cancer”	25,238
#3	“cost” OR “cost effectiveness”	1,170,332
#4	#1 AND #2 AND #3	256
#5	“third-line treatment” OR “subsequent treatment”	15,734
#6	#4 AND #5	13
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 9 月 12 日止)		
#1	“panitumumab”	870
#2	“metastatic colorectal cancer”	5,501
#3	“cost” OR “cost effectiveness”	80,822
#4	#1 AND #2 AND #3	16
#5	“third-line treatment” OR “subsequent treatment”	31,383
#6	#4 AND #5	6