

威絡益凍晶注射劑 100 毫克 (VYLOY Powder for concentrate for solution for infusion 100 mg)

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	VYLOY Powder for concentrate for solution for infusion 100mg	成分	zolbetuximab
建議者	台灣安斯泰來製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣安斯泰來製藥股份有限公司		
含量規格劑型	100 毫克單劑量小瓶凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	與含氟嘧啶 (fluoropyrimidine) 和含鉑的化療併用，適用於 Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處 (GEJ) 腺癌成人病人的第一線治療。		
建議健保給付之適應症內容 ^a	與含氟嘧啶 (fluoropyrimidine) 和含鉑的化療併用，適用於 Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃癌病人的第一線治療。		
建議健保給付條件	<p>■ 有，</p> <ol style="list-style-type: none"> 限與含氟嘧啶 (fluoropyrimidine) 和含鉑的化療併用，適用於 Claudin (CLDN) 18.2 陽性^b、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃癌病人的第一線治療，且符合下列條件： <ol style="list-style-type: none"> 病人身體狀況良好 (ECOG ≤ 1)。 初次申請時需檢附確實患有局部晚期不可切除或轉移性胃癌之病理或細胞檢查報告以及 Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性檢測報告。 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。 		

^a 本案原為平行送審案件，此處所載之適應症係根據建議者申請查驗登記宣稱之適應症，非最終核准適應症。

^b 仿單說明應使用經驗證的免疫組織化學染色法確定 CLDN18.2 為陽性；定義為 75% 以上的腫瘤細胞 CLDN18.2 染色強度顯示中至強表現。此外，仿單提及兩項樞紐臨床試驗均是以 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx 進行分析。

	3. <u>患者若同時符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定，治療期間不得同時申請該適應症之免疫檢查點抑制劑併用，除因耐受性不良，方可轉換使用。</u>
建議療程	<p>單次初始劑量: 800 mg/m² 靜脈輸注第 1 週期 (第 1 天)。</p> <p>維持劑量: 600 mg/m² 靜脈輸注每 3 週一次或 400 mg/m² 靜脈輸注每 2 週一次。</p> <p>治療持續至疾病惡化或出現不可接受的毒性。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥
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

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告綜合考量 WHO ATC code、相對療效實證、臨床治療指引，建議者宣稱適應症與建議健保給付規定，且考量部分病人同時符合 PD-L1 CPS^c ≥5 與 CLDN18.2 陽性等，因此，本報告認為適當之參考品可為 nivolumab^d。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 本報告經快速電子資料庫回顧後，獲得包含 2 項 SPOTLIGHT 試驗之文獻、2 項 GLOW 試驗之文獻、1 項彙整 SPOTLIGHT 試驗和 GLOW 試驗的生活品質研究、1 項取自歐洲藥品管理局（EMA）的試驗彙整結果等 6 項隨機對照試驗之結果，以及 1 項網絡統合分析，符合本案研究之 PICOS。本案目標病人群體可再細分為，PD-L1 CPS ≥5 與 CPS <5；前者適當之比較對象應為合併 nivolumab，化學治療與 pembrolizumab，化學治療，而後者為化學治療組合。針對 CLDN18.2 為陽性且 PD-L1 CPS ≥5 病人，本報告並未獲得與 nivolumab，化學治療與 pembrolizumab，化學治療 進行直接比較的臨床試驗。雖有網絡統合分析結果比較本案治療組合與 nivolumab，化學治療與 pembrolizumab，化學治療，但該研究納入試驗中，PD-L1 抑制劑之試驗並未測量 CLDN18.2 狀態，而本案藥品治療組合之試驗亦並非篩選 PD-L1 CPS ≥5 的受試者進行分析，故此部分可能有不確定性；對於後者，兩項隨機對照試驗中大部分病人 PD-L1 CPS <5，應為符合此目標群體基本特徵。

(二) 相對療效

1. SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗

兩項試驗設計相似，皆為多國多中心、雙盲、隨機對照試驗。納入 CLDN18.2 陽性（利用試驗性之免疫組織化學染色 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx 檢測套組；陽性定義為 75% 以上腫瘤細胞具有中至強度細胞膜染色）、HER2 陰性、局部晚期無法切除或經放射學評估疾病為轉移性之胃腺癌或胃食道交界處腺癌，尚未接受治療且 28 天內開始試驗藥物治療的病人。受試者以 1:1 與分層因子隨機分派至合併 zolbetuximab，化療組與合併安慰劑，化療組。

	SPOTLIGHT 試驗	GLOW 試驗
試驗 納入	<ul style="list-style-type: none"> 試驗組和介入組年齡中位數分別為 62 與 60 歲、胃腺癌 	<ul style="list-style-type: none"> 試驗組和介入組年齡中位數分別為 61 與 59 歲、胃腺癌

^c CPS, combined positive score，綜合陽性分數。

^d 在 CLDN18.2 陽性且 PD-L1 CPS <5 的病人中，療效參考品則為化學治療組合。

病人特徵	<p>分別占 77%與 74%；整體來說男性佔 62%、約 78%病人轉移器官在 2 個以內、75%病人腫瘤可測量。</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗中有 311 位病人有測量 PD-L1 表現量，其中有 13% 病人 CPS\geq5。 	<p>分別占 86%與 83%、分別有 77%與 81%病人腫瘤可測量；整體來說男性約佔 62%、約 74%病人轉移器官在 2 個以內。</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗中有 311 位病人有測量 PD-L1 表現量，其中有 22% 病人 CPS\geq5。
試驗介入	<ul style="list-style-type: none"> Zolbetuximab 組：第一療程第一天以靜脈輸注 zolbetuximab 800 mg/m²，後續每次 zolbetuximab 600 mg/m²，每 3 週給藥一次；併用化療靜脈輸注 mFOLFOX6[†]每 2 週給藥一次。 安慰劑組：以安慰劑併用 mFOLFOX6。 <p>每週期 42 天，共進行 4 個週期；治療持續直到出現疾病惡化、出現毒性反應，或其他符合停藥標準的事件。</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zolbetuximab 組：第一療程第一天以靜脈輸注 zolbetuximab 800 mg/m²，接著以 zolbetuximab 600 mg/m²併用 CAPOX[§]。 安慰劑組：以安慰劑併用 CAPOX。 <p>每週期 21 天，共進行 8 個週期；治療持續直到出現疾病惡化、出現無法接受的毒性，或其他符合停藥標準的事件。</p>
<p>[†]mFOLFOX6 治療方案包含 folinic acid(在日本是使用 levofolinate)和 fluorouracil、oxaliplatin；劑量與給藥時間點參見內文說明。</p> <p>[§]CAPOX 治療方案包含 capecitabine 與 oxaliplatin；劑量與給藥時間點參見內文說明。</p>		

兩項試驗結果顯示，合併 zolbetuximab，化療組，與對照組相比均可降低 PFS 與整體存活事件發生風險，且具統計上顯著差異。

	<u>zolbetuximab</u> ，化療組	<u>安慰劑</u> ，化療組
SPOTLIGHT 試驗	n = 283	n = 282
主要療效指標－無惡化存活期中位數(月)	10.61 (8.90 to 12.48)	8.67 (8.21 to 10.28)
風險比(95%信賴區間)	0.751 (0.598 to 0.942); p=0.0066	
次要療效指標－整體存活期中位數(月)	18.23 (16.43 to 22.90)	15.54 (13.47 to 16.53)
風險比(95%信賴區間)	0.750 (0.601 to 0.936); p=0.0053 [†]	
GLOW 試驗	n = 254	n = 253
主要療效指標－無惡化存活期中位數(月)	8.21	6.80

風險比(95%信賴區間)	0.687 (0.544 to 0.866); p=0.0007	
次要療效指標－整體存活期中位數(月)	14.39	12.16
風險比(95%信賴區間)	0.771 (0.615 to 0.965); p=0.0118†	
†整體存活經控制多重比較，期中分析 p 邊界值為 0.0125，故達統計顯著差異。		

EMA 新藥評估報告整合 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗結果亦顯示相較於對照組，zolbetuximab 有較佳的 PFS 和 OS 結果。

在次族群方面，兩項試驗未針對 PD-L1 CPS \geq 5 的受試者進行分析。試驗預先設定之次族群分析中，大部分次群體其無惡化存活與整體存活效應值方向與全體受試者一致；但需留意胃食道交界處腺癌病人，在兩項試驗結果其方向皆顯示 zolbetuximab, 化療組 有較差傾向。

研討會摘要報告 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗之後續更新追蹤結果。相較於安慰劑組，zolbetuximab 組仍有持續有相似的 PFS 和 OS 的改善，且沒有出現新的安全性議題訊號。

在生活品質研究中，整合納入 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗的病人，使用生活品質量表（EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25，定義詳見內文註腳說明）評估病人的整體健康狀態/生活品質、生理功能、腹部疼痛與不適、噁心/嘔吐之情形。結果顯示，雖相較於安慰劑, 化療組，zolbetuximab, 化療組在各構面的首次發生經確認惡化的時間之中位數均較佳，但未達統計上顯著差異。然而整體而言，合併 zolbetuximab, 化療組與合併安慰劑, 化療組之生活品質有相似的結果。

2. 網絡統合分析－Zhang et al. (113 年)

在此分析中，針對無法切除或轉移性、HER2 陰性胃腺癌與胃食道交界處腺癌病人第一線治療，NMA 結果中大致顯示在無惡化存活與整體存活方面 zolbetuximab, 化療組傾向優於化療組合，與直接比較之兩項隨機對照試驗結果一致。

zolbetuximab, 化療組與 nivolumab, 化療組、pembrolizumab, 化療組相比時，在無惡化存活、整體存活方面則無統計上明顯差異。

考量此研究結果時，除前述病人群體差異外，尚需留意各納入試驗搭配的化療組合亦各有不同。

(三) 相對安全性

1. 在 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗中，所有等級不良事件、所有等級嚴重不良事件兩組並無明顯差異；但第 3 級強度以上的不良事件發生比例則是以 zolbetuximab, 化療組略高於化學治療組。

在所有等級的試驗期間發生不良事件、與試驗治療有關的不良事件導致停止試

驗藥物的比例，zolbetuximab，化療組皆高於化學治療組；治療期間發生的不良事件，或與試驗治療有關的不良事件導致死亡比例也是以 zolbetuximab，化療組高於安慰劑，化療組。

個別事件方面，zolbetuximab，化療組發生腸胃道相關事件，包含噁心、嘔吐、食慾減退等明顯在比例上較安慰劑，化療組高。

	<u>Zolbetuximab</u> ，化療組		<u>安慰劑</u> ，化療組	
SPOTLIGHT 試驗	n = 283		n = 282	
	所有等級			
TEAE 導致任何試驗藥物停藥	120 (43)		NR	
TRAE 導致任何試驗藥物停藥	106 (38)		NR	
TEAE 導致 <u>zolbetuximab</u> 或安慰劑停藥	55 (20)		NR	
TRAE 導致 <u>zolbetuximab</u> 或安慰劑停藥	38 (14)		NR	
TEAE 導致死亡	22 (8)		24 (9)	
TRAE 導致死亡	5 (2)		4 (1)	
不良事件	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
噁心	230 (82)	45 (16)	169 (61)	18 (6)
嘔吐	188 (67)	45 (16)	99 (36)	16 (6)
食慾減退	131 (47)	16 (6)	93 (33)	9 (3)
GLOW 試驗	n = 254		n = 249	
	所有等級			
TEAE 導致任何試驗藥物停藥	79 (31.1)		63 (25.3)	
TRAE 導致任何試驗藥物停藥	55 (21.7)		39 (15.7)	
TEAE 導致 <u>zolbetuximab</u> 或安慰劑停藥	51 (20.1)		36 (14.5)	
TRAE 導致 <u>zolbetuximab</u> 或安慰劑停藥	18 (7.1)		11 (4.4)	
TEAE 導致死亡	27 (10.6)		32 (12.9)	
TRAE 導致死亡	6 (2.4)		7 (2.8)	
不良事件	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
噁心	174 (68.5)	22 (8.7)	125 (50.2)	6 (2.4)
嘔吐	168 (66.1)	31 (12.2)	77 (30.9)	9 (3.6)
食慾減退	105 (41.3)	17 (6.7)	84 (33.7)	4 (1.6)

數值皆為 n (%)。

NR, not reported; TEAE, treatment-emergent adverse event; TRAE, treatment-related adverse event.

2. Zhang et al. (113 年)

此網絡統合分析並未對安全性指標進行間接比較，惟仍對此進行質性描述。作者描述免疫檢查點抑制劑 (immuno-checkpoint inhibitors)，化學治療的安全性資料特徵與抗 CLDN18.2 標靶治療有所不同。前者有約 6 成至 7 成病人發生第 3 級以上與治療有關的不良事件，又以嗜中性球數量減少為最常見者，後者則有 7 成至 8 成左右病人發生第 3 級以上與治療有關的不良事件，且以噁心、嘔吐等胃腸道不良事件為主。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告參考加拿大 CDA-AMC 所收集到之病友意見，以及自衛生福利部中央健康保險署《新藥新藥及新醫材病友意見分享平台》中收集之我國病友意見以供參考。

(一) 加拿大 CDA-AMC 評估報告收集之病友意見

1. 一個非營利病友團體透過線上問卷收集到 35 名病友回覆，其中 30 人為病人、5 人為照顧者。僅有 3 人表示 CLDN18.2 為陽性。
2. 絕大部分病友表示轉移性癌症對於生活品質有重大影響，並影響生心理，使病人焦慮。
3. 多數病人經現有治療後，發生許多副作用，包含疲憊和體重減輕。
4. 對於新治療期待方面，病友希望可提供存活率和生活品質；在考量治療選擇時會納入存活益處、副作用、生活品質、方便性，但多數病友會以存活為優先考量，不論副作用。

(二) 衛生福利部中央健康保險署《新藥新藥及新醫材病友意見分享平台》收集之病友意見

1. 截至民國 114 年 9 月 1 日為止，收集到 7 筆意見。經排除 1 筆未填答意見後，納入 6 筆來自 3 位病人（其中一人為 HER2 陽性晚期胃癌，不符本案目標病人群，故僅摘錄其疾病治療現況）和 3 位照顧者的意見。另於 2026 年 2 月 10 日接受病友團體來函提供之病友使用新藥意見。
2. 本次收集到意見中，有 1 位病人接受過本案藥品治療。該病友最初接受胃切除三分之二手術、1 次術後腹腔溫熱化療，與靜脈化療；治療初期出現多項副作用。病友後續經檢測後醫師評估適合使用本案藥品，故後續合併本案藥品與化療治療約 6 個月。病人表示接受化療合併標靶治療的反應良好，經追蹤後未發現新腫瘤後，醫師將標靶治療由 2 週一次調整為每 3 週一次，並將靜脈注射化療改為口服化療，可明顯降低整體不適感，減輕噁心嘔吐、疲憊程度，減少對日常生活的影響，改善生活品質。
3. 在醫療現況方面，病人主要接受治療有化療、保疾伏 (Opdivo[®], nivolumab)、賀癌平 (Herceptin[®], trastuzumab)、欣銳擇 (Cyramza[®], ramucirumab) 等免疫

或標靶治療藥物。4 位病友與 2 位照顧者均表示，現有治療效果不佳，造成諸多副作用。3 位病友表示血液指數難符合標準而需要輸血，也出現包含疲憊、虛弱、焦慮、高血壓、味覺苦化、舌頭麻木、落髮等副作用；1 位病友也表示化療造成白血球降低，需於化療後施打白血球生長激素。1 位病人使用保疾伏與化療的病人表示治療後腫瘤有縮小，在接受藥物治療後可完成手術和熱化療，惟後續保疾因失去效果而健保停止給付；另 1 位可能為 HER2 陽性的晚期胃癌病友表示因目前自費使用賀癌平、欣銳擇與化療，治療後發生高血壓和紅血球減少，且有 1 位照顧者也表示病人有類似副作用；1 位病人表示在化療後開刀切除腫瘤，而化療造成食慾不振、腹瀉等腸胃道副作用。

4. 在生活品質方面，病人提及自我照護能力明顯降低，無法做簡單家務；日常活動也因步態不穩、疼痛、虛弱而有困難；治療效果不佳也造成病人情緒低落、焦慮、絕望。照顧者也表示會受到病人影響而情緒不穩定；陪病也影響照顧者工作。
5. 病友表示對於晚期無法手術的病人治療藥物有限，希望有新藥可使腫瘤縮小、抑制擴散，控制病情。為了效果，有病人表示可忍受藥物副作用，但也有病人表示希望減少化療造成的噁心、嘔吐副作用，提升日常生活自理、進食能力。

五、成本效益：

NICE 於評估報告草案中，表示廠商的經濟模型存在未解決的高度不確定性，其主要對於 zolbetuximab 的長期存活數據，以及各項比較治療的療效數據存在疑慮，即使考慮了疾病嚴重度及其對生活品質和壽命的影響，zolbetuximab 合併化療相較於單用化療的 ICER 估計結果仍超過 NICE 可接受的範圍；與 nivolumab 或 pembrolizumab 併用化療相比，亦不符合成本效益，因此，NICE 初步不建議給付 zolbetuximab 合併化療。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預計本品納入給付與化療併用，用於 CLDN 18.2 陽性、HER2 陰性的局部晚期或轉移性胃癌第一線治療，會取代單用化療以及 nivolumab 合併化療（針對 CPS \geq 5 者）。建議者以癌登年報數據推估胃癌人數，並設定 HER2 陰性比例 92.2%、CLDN 18.2 陽性率 42.3% 等參數推估目標病人數；再假設現行約三成病人使用 nivolumab 合併化療，依本品可取代單用化療和免疫治療的比例，推估本品使用人數。建議者依臨床試驗 mPFS（10.6 個月）和相對劑量強度 92.34%，推估本品併用化療的藥費。另以健保支付標準，計算檢測 CLDN 18.2 所衍生的 IHC 檢測費用。
- (二) 本報告認為建議者的推估架構為合宜，但在本品取代單用化療或取代免疫治療的比例上有較大的不確定性。本報告參考臨床專家意見，假設在本品納入給付後，CLDN 18.2 陽性的病人幾乎不會選擇單用化療，皆會接受本品治療；而符合免疫治療條件的病人則有 60% 會選擇免疫治療，其餘接受本品治療。本報告亦

針對取代率的假設進行敏感度分析。

(三) 建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）推估結果彙整如後表

推估項目	建議者推估	查驗中心推估	
		基礎分析 (取代率依專家建議)	敏感度分析 (取代率依建議者設定)
本品使用人數	232 至 244 人	332 至 298 人	219 至 229 人
本品年度藥費	3.70 億至 3.89 億元	5.30 億至 4.75 億元	3.49 億至 3.65 億元
本品併用化療藥費	3.95 億至 4.15 億元	5.59 億至 5.02 億元	3.69 億至 3.86 億元
藥費財務影響	2.94 億至 2.87 億元	4.65 億至 4.14 億元	2.64 億至 2.58 億元
整體財務影響*	2.95 億至 2.88 億元	4.67 億至 4.15 億元	2.66 億至 2.59 億元
*納入 CLDN 18.2 檢測費			

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經健保藥品專家諮詢會議審議，結論為建議將本品納入給付。本報告依初核價格更新財務影響評估並更新評估年度，推估 115 至 119 年本案藥品用於 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、局部晚期不可切除或轉移性胃癌病人第一線治療，使用人數約為第一年 320 人至第五年 291 人，本品年度藥費約為第一年 5.11 億元至第五年 4.64 億元，本品併用化療年度藥費約為第一年 5.36 億元至第五年 4.88 億元，藥費財務影響約為第一年增加 4.49 億元至第五年增加 4.03 億元，總額財務影響約為第一年增加 4.51 億元至第五年增加 4.04 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	VYLOY [®] 威絡益 [®]	Opdivo [®] 保疾伏 [®]
主成分/含量	zolbetuximab/ 100mg for 5mL	nivolumab/ 10mg/mL
劑型/包裝	凍晶注射劑/小瓶	注射劑
WHO/ATC 碼	L01FX31	L01FF01
主管機關許可適應症或申請查驗登記宣稱之適應症 ^o	與含氟嘧啶(fluoropyrimidine)和含鉑的化療併用，適用於 Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2)陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處 (GEJ)腺癌成人病人的第一線治療。	胃癌、胃食道癌或食道腺癌 <ul style="list-style-type: none"> 併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER2 過度表現的胃癌或胃食道癌 (Gastroesophageal Junction, GEJ) 或食道腺癌的病人（詳見附錄一）。 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌的病人。
健保給付條件	擬訂中	併用 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人（詳見附錄一）。
健保給付價	擬訂中	10mL：37,784 元 12mL：40,806 元
仿單建議劑量與用法 ^o	首次起始劑量：於第 1 週期第 1 天給予 800 mg/m ² 靜脈輸注。 維持劑量：600 mg/m ² 靜脈輸注每 3 週一次或 400 mg/m ² 靜脈輸注每 2 週一次。 治療需合併含氟嘧啶和含鉑化學治療療程。	<ul style="list-style-type: none"> 單一藥物：3 mg/kg，每 2 週一次；或 240 mg，每 2 週一次；或 480 mg，每 4 週一次。 併用其他治療藥物：360 mg，每 3 週一次隨後給予 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療，每 3 週一次；或 240 mg，

^o Opdivo 僅摘錄與本案有關的適應症；完整適應症參見附錄一。

		每 2 週一次隨後給予 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療，每 2 週一次。 以連續靜脈輸注 30 分鐘給藥。
療程	Zolbetuximab 維持劑量每 3 週一次或每 2 週一次給藥，視搭配之化學治療方案而定。化學治療療程依照臨床試驗 Zolbetuximab 應持續治療直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。	直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或治療至多為期 2 年。
每療程花費	擬訂中	依據 CHECKMATE-649 試驗，mPFS 8.3 個月，以 28 天為一療程換算，nivolumab 共計施打 8.9 個療程。每 28 天療程藥費約 16 萬元，總療程藥費約 145 萬元。
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
CDA-AMC (加拿大)	至民國 113 年 12 月 27 日為止，未獲得建議報告。目前 CDA-AMC 正在評估中。
PBAC(澳洲)	至民國 113 年 12 月 27 日為止，未獲得建議報告。目前 PBAC 正在評估中。
NICE (英國)	至民國 113 年 12 月 27 日為止，本案尚在 NICE 審議程序中，尚未公告最終評估報告。而 NICE 評估報告草案的內容為不建議本品納入給付 ^f 。 委員會認為，兩項隨機對照試驗實證顯示合併 <u>zolbetuximab</u> ，化學治療相較於單獨使用化學治療有較佳療效；而一項網絡統合分析結果顯示，合併 <u>zolbetuximab</u> ，化療與合併 <u>pembrolizumab</u> ，化療、合併 <u>nivolumab</u> ，化療相比，相對療效部分並無統計上顯著差異。然而，成本效果分析結果顯示無論與單獨使用化療或合併 <u>pembrolizumab or nivolumab</u> ，化學治療相比，合併 <u>zolbetuximab</u> ，化療皆不具成本效益，故於草案內容中提到不建議本品納入給付。

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。

^f 目前正在收集各利害關係人意見，並待第二次會議討論。

【威絡益凍晶注射劑 100 毫克^g】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 115 年 02 月 12 日

前言：

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

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引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

(一) 疾病簡介

胃癌是全世界第五大常見的癌症，也是癌症死亡的主要原因，在 2020 年全球新增 110 萬個病例，造成約 80 萬人死亡，較高齡、男性、亞洲族群（尤其東亞國家）胃癌的發生率較高[1-3]，幽門螺旋桿菌感染、吸菸、飲酒、肥胖以及攝取富含硝酸鹽和亞硝酸鹽的飲食也是胃癌的危險因子[3, 4]。根據統計，胃癌為 2021 年整體國人發生率第 10 大癌症，每十萬人口粗發生率達 17.37 例，其中在男性較女性族群之發生率較高（每十萬人口粗發生率分別為 20.84 和 13.96 例）[5]；在 2023 年的胃癌在全體國人的死亡率達每十萬人口 10 例，共 2,327 例死亡[6]。而隨著胃幽門螺旋菌的感染率下降，臺灣胃癌的發生率與死亡率自 1999 年至 2019 年有下降的趨勢[7]。

(二) 臨床表現與診斷

^g 本案為平行送審案件，本案藥品 VYLOY[®]（zolbetuximab）尚未取得藥品許可證，所載適應症係根據建議者申請查驗登記宣稱之適應症；療程與用法用量則來自建議者提供之仿單擬稿。

胃癌相關的最常見的症狀是消化不良 (dyspepsia)、厭食症 (anorexia) 或過早飽足 (satiety)、體重減輕和腹痛，近端胃癌或胃食道交界處癌可能會出現吞嚥困難 (dysphagia) 或逆流 (regurgitation) 的情形，出血性癌症則可能出現貧血，如果在診斷時有出現症狀，通常已是晚期且無法治癒[8]。

經由內視鏡診斷可以確認胃部腫瘤的位置與肉眼可見的類型 (macroscopic type)，並後續進行檢驗以確認組織學結果。並根據美國癌症聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 依照腫瘤、淋巴結、轉移分類的 TNM 分期標準，為病人進行癌症分期，以決定後續治療路徑[8, 9]。

多數的胃癌屬於腺癌 (adenocarcinomas)，其餘包含胃腸基質瘤 (gastrointestinal stromal tumors)、淋巴瘤 (lymphomas) 和神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumors) 等胃癌類型則較不常見[10]，根據我國 2022 年癌症登記報告亦顯示，胃癌中的腺癌占比最高，在男性與女性中分別有 75.73%與 67.92%，其次為胃腸基質瘤，在男性與女性中分別有 17.64%與 25.8%[11]。在胃癌的診斷中可採用包含 CEA、CA-125 等血清腫瘤標記以識別腫瘤情形，其在胃癌的病人可能較為升高，但由於其敏感度和特異度較低，因此在診斷的利用有限[9]。對於轉移性胃癌的病人，應評估第二型人類表皮生長因子接受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 狀態和程序性死亡配體 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 綜合陽性分數 (combined positive score, CPS)，以決定化療治療方案；另外高微衛星不穩定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) / 錯誤配對修復缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR) 者與第四期胃癌的治療反應率有關，第二型纖維母細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)、claudin-18.2 (CLDN18.2)^h 等生物標記 (biomarkers) 的表現，也與癌症的治療相關[10]。根據文獻回顧的結果顯示，胃癌和胃食道交界處癌平均有 17.9% 具 HER2 過度表現[13]，但在臺灣的研究中則顯示經免疫組織化學 (immunohistochemistry, IHC) 檢驗後，僅 7.8% 呈 HER2 陽性[14]。有關 Claudin 18.2 的表現，對於胃腺癌或胃食道交界處腺癌的病人大約有 24% 至 33.4% 的病人呈 Claudin18.2 陽性，而在 Claudin 18.2 陽性的病人，約有 17.4% 的 PD-L1 CPS \geq 5[15]；另根據一篇在南韓首爾的研究結果顯示，對於轉移、復發性或不可切除的胃腺癌或胃食道交界處腺癌的病人，經 IHC 檢驗後整體約 31.3% Claudin 18.2 呈陽性；而 PD-L1 之 CPS \geq 5 的病人，有 33.9% Claudin 18.2 呈陽性；HER2 陰性的病人，有 32.7% 的病人 Claudin 18.2 呈陽性；而 Claudin 18.2 呈陽性者，其整體存活期 (overall survival) 與結果呈陰性者無統計上顯著差異[16]。

^h Claudin 是一種跨膜蛋白，在維持細胞上皮和內皮組織緊密連結的完整性有重要的作用，其表現的變化與癌症的進程有關。其中 Claudin 18.2 僅在胃部上皮的分化細胞和幹細胞中，為胃癌的重要生物標記[12]。尚無具共識中譯，或可譯為密連蛋白 18.2 或緊密連結蛋白 18.2。

(三) 臨床治療

根據診斷期別，胃癌在早期診斷發現且可手術切除時，其 5 年存活率約 95% 至 99%，但在晚期診斷時，其 5 年存活率則低於 30%，透過內視鏡篩檢及早發現可以有效降低胃癌死亡率[9]。對於本案疾病「Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃癌」之治療指引，本報告參考美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）、歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）之治療指引，如以下說明。ⁱ

1. 美國 NCCN[17]

根據美國在 2024 年 12 月公告之胃癌治療指引之 2024 年第 5 版，經由病史、理學檢查、上胃腸道內視鏡、組織切片、電腦斷層等檢查檢驗之結果給予臨床分期之診斷，對於分期為早期的胃癌病人，可進行內視鏡切除術（endoscopic resection）、外科手術、化學治療、化放療等方式治療；對於無法手術局部晚期、局部復發或轉移性胃癌的病人，若體能狀態 Karnofsky 功能評估量表結果 $\geq 60\%$ 或 ECOG 體能狀態得分 ≤ 2 ^j，可根據 HER2、PD-L1 和微衛星檢驗結果給予化放療、全身性治療等適當處置，反之則建議以緩和治療處置[17]。

有關本案疾病 HER2 陰性晚期無法手術局部晚期、局部復發或轉移性胃癌的第一線全身性治療，NCCN 建議的相關治療方案如表三。

表三 NCCN 對於 HER2 陰性晚期無法手術局部晚期、局部復發或轉移性胃癌的

ⁱ 本報告透過 Google 搜尋分別以 gastric cancer、guideline 為關鍵字，納入主要國際癌症醫學組織之資訊，共包含 NCCN、ESMO 等組織之治療指引，再進一步搜尋本案疾病晚期胃癌之相關藥物治療。

^j Karnofsky 功能評估量表(Karnofsky performance score)[18]：得分自 0 至 100 分，得分與狀態表示如下：

狀態	得分
正常，沒有不舒服或疾病	100
可以正常活動，輕微的疾病徵兆或症狀	90
勉強可正常活動，有些微疾病徵兆或症狀	80
可以自理，無法正常活動或工作	70
有時需要協助，但大多可以滿足自理的需求	60
需要相當程度的協助，並經常要接受醫療照護	50
殘疾，需要特殊照護和協助（臥床的時間超過 50%）	40
嚴重殘疾，需要住院治療但不會致死（幾乎完全臥床）	30
需要住院、非常虛弱，需要積極的支持性治療（完全臥床），需要專業人員或家屬照護	20
瀕臨死亡，致死性的快速惡化（昏迷或幾乎無法叫醒）	10
死亡	0

ECOG 體能狀態得分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status score)[19]：得分為 0-5 分，0 分為最佳，表示可完全活動，不受限制地進行所有動作；1 分表示在激烈活動受到限制，但可以走動，能夠進行輕度或久坐的工作；5 分表示死亡。

第一線全身性治療相關治療方案

類別	治療方案 ^{† ‡}	建議等級 [§]
HER2 陰性	<u>Fluoropyrimidine, oxaliplatin, nivolumab</u> (PD-L1 CPS ≥5)	Category 1
	<u>Fluoropyrimidine, oxaliplatin, pembrolizumab</u> (PD-L1 CPS ≥1)	PD-L1 CPS ≥ 10 , category 1
		PD-L1 CPS 1 to <10 , category 2B
	<u>Fluoropyrimidine, oxaliplatin, zolbetuximab-clzb</u> (for CLDN 18.2 陽性) ¹	Category 1
	<u>Fluoropyrimidine, oxaliplatin</u>	Category 2A
	<u>Fluoropyrimidine, cisplatin, and pembrolizumab</u> (PD-L1 CPS ≥1)	PD-L1 CPS ≥ 10 , category 1
		PD-L1 CPS 1 to <10 , category 2B
<u>Fluoropyrimidine, cisplatin</u>	Category 2A	
MSI-H/dMMR 腫瘤 (無論 PD-L1 狀態)	Pembrolizumab	Category 2A
	Dostarlimab-gxly	Category 2A
	<u>Nivolumab, ipilimumab</u>	Category 2A
	<u>Fluoropyrimidine, oxaliplatin, nivolumab</u>	Category 2A
	<u>Fluoropyrimidine, oxaliplatin, pembrolizumab</u>	Category 2A
其他建議方案	<u>Fluorouracil, irinotecan</u>	Category 2A
	Paclitaxel 可併用 carboplatin 或 cisplatin	Category 2A
	Docetaxel 可併用 cisplatin	Category 2A
	Fluoropyrimidine	Category 2A
	<u>Docetaxel, cisplatin 或 oxaliplatin, fluorouracil</u>	Category 2A
	<u>Fluoropyrimidine, oxaliplatin, nivolumab</u> (PD-L1 CPS <5) (HER2 陰性)	Category 2B
[†] Fluoropyrimidine 使用 fluorouracil 或 capecitabine。 [‡] 相比 cisplatin, oxaliplatin 因有較低的毒性而應優先使用。 [§] NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證 (實證至少有，一項第三期隨機對照試驗或一項高品質穩健之統合分析)，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2A 為根據較低等級實證 (實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩		

¹ Zolbetuximab-clzb 即 zolbetuximab。

類別	治療方案 ^{† ‡}	建議等級 [§]
健之統合分析), NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識(專家小組 85%以上); Category 2B 為根據較低等級實證, NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識(專家小組 50%以上但未達 85%)。		
註: HER2: 第二型人類表皮生長因子接受體; MSI-H/dMMR: 高微衛星不穩定性/錯誤配對修復缺陷; PD-L1: 程序性死亡配體 1; CPS: 綜合陽性分數		

2. 歐洲 ESMO

本報告經搜尋得到 2 項 ESMO 公告之指引, 其一為 ESMO 於 2022 年公告之胃癌診斷、治療、追蹤之臨床實務指引[10], 另一項為 2024 年依據 ESMO 胃癌照護指引改編發表適用於亞洲病人的泛亞洲改編版指引 (Pan-Asian guidelines adaptation) [20]。^m

2022 年公告之胃癌診斷、治療、追蹤之臨床實務指引[10], 對於局部晚期無法手術和轉移性疾病胃癌的病人, 表示有較不佳的預後, 併用化療的治療方案可改善存活率, 近來使用 nivolumab 併用化療可改善晚期或轉移性疾病的存活率。對於晚期或轉移性不可切除胃癌的第一線藥物治療, 如表四所示。

表四 ESMO 指引建議晚期或轉移性不可切除胃癌的第一線治療

治療情境	治療方案 [†]	證據等級, 建議等級 [§]
HER2 陽性	Platinum 與 fluoropyrimidine 化療, 併用 trastuzumab	I, A
PD-L1 陽性 [‡]	Platinum 與 fluoropyrimidine 化療, 併用 nivolumab	I, A
[†] Platinum 使用 oxaliplatin 或 cisplatin, 選用 oxaliplatin 優先於使用 cisplatin, 尤其對於老年病人。使 fluoropyrimidine 建議使用靜脈注射 5-FU (fluorouracil) 或口服 capecitabine, 或口服 S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil)。 <u>Irinotecan, 5-FU</u> 可用於對 platinum 製劑無法耐受的替代選項。 [‡] PD-L1 的狀態須根據 CPS 的結果, CPS \geq 5 建議使用 nivolumab 併用化療。 [§] 根據 ESMO 之定義, 指引之建議可根據證據等級與建議等級分類如下: 證據等級: 分為 I 至 V 級共 5 級, I 級為最高, 乃基於至少一項良好品質的大型隨機對照試驗或未具異質性有良好隨機試驗的統合分析。建議等級: 分為 A 至 E 級共 5 級, A 級為最強, 乃基於強烈的臨床效益而強力建議。 註: HER2: 第二型人類表皮生長因子接受體; PD-L1: 程序性死亡配體 1; CPS: 綜合陽性分數。		

有關 2024 年依據 ESMO 胃癌照護指引改編發表適用於亞洲病人的泛亞洲改

^m 本案藥品於 2024 年 9 月 19 日起獲得歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency) 之核准上市。

編版指引 (Pan-Asian guidelines adaptation)ⁿ[20]，對於胃癌的生物標記檢驗建議如後：根據 IHC 和/或原位雜交 (situ hybridisation) 放大檢驗 HER2 的過度表現、透過 IHC 之 CPS 得知 PD-L1 之結果，與 MSI-H/dMMR 的篩檢結果，可做為預測生物標記，亦可以經由 IHC 檢驗 Claudin 18.2 的結果做為參考。有關晚期無法切除和轉移性 HER2 陰性^o胃癌的照護，ESMO 泛亞洲改編版建議是以化療方案為基礎，依不同生物標記情形再考慮加入不同治療藥物；治療方案如表五。

表五 ESMO 泛亞洲改編版指引對於無法切除的晚期和轉移性 HER2 陰性胃癌的第一線治療

化療方案	治療情境	併用藥物 [†]	證據等級，建議等級 [§]
Platinum 與 fluoropyrimidine 化療 (證據與建議等級：I, A)	MSI-H	Nivolumab 或 pembrolizumab	I, A
	PD-L1 CPS \geq 1	Pembrolizumab	I, A
	PD-L1 CPS \geq 5	Nivolumab	I, A
	PD-L1 CPS \geq 10	Pembrolizumab	II, C
		Nivolumab	I, A
Claudin 18.2 陽性	Zolbetuximab [‡]	II, A	

[†] Platinum 使用 oxaliplatin 或 cisplatin，選用 oxaliplatin 優先於使用 cisplatin，尤其對於老年病人。使 fluoropyrimidine 建議使用靜脈注射 5-FU (fluorouracil) 或口服 capecitabine，或口服 S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil)。Fluoropyrimidine 單一療法或可併用 irinotecan 或 taxane 可做為對 platinum 製劑無法耐受的替代選項。

[‡] 指引公告時尚未獲得上市核准。

[§] ESMO 證據等級由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II 表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；III 表示為前瞻性世代研究；IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究；V 表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。

ESMO 建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效證據或效益不足，沒有大於風險或缺點。D 表示通常不推薦，具有中等證據反對其療效或顯示有不良事件；E 表示永不推薦，具有強烈證據反對其療效或顯示有不良事件。

註：MSI-H：高微衛星不穩定性；PD-L1：程序性死亡配體 1；CPS：綜合陽性分數。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Vyloy[®] 主成分為 zolbetuximab 之凍晶注射劑，zolbetuximab (以下簡稱本案藥品) 為一種針對 CLDN 18.2 的細胞溶解抗體，透過抗體依賴性細胞毒性

ⁿ 考量對於亞洲癌症治療的差異，經由包含臺灣在內與日本、印度、印尼、韓國、馬來西亞、菲律賓、新加坡、泰國的合作與共識，建立泛亞洲的改編版指引。

^o HER2 陰性指 IHC0 或 IHC1+，或 FISH(螢光原位雜交法)陰性。

(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 和補體依賴性細胞毒性 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 消耗 CLDN18.2 陽性細胞。相較於單獨使用 zolbetuximab 或化療，在 CLDN18.2 表現的小鼠腫瘤模型中 zolbetuximab 與化療併用可增加抗腫瘤活性[21]。建議者申請查驗登記時，宣稱之許可適應症為「Zolbetuximab 與含氟嘧啶 (fluoropyrimidine) 和含鉑的化療併用，適用於 Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處 (GEJ) 腺癌病人的第一線治療」[21]^P。

以下將由藥品分類碼、藥物上市許可適應症與健保給付規定等三個面向，呈現與本案藥品具有相同治療地位之藥品資訊。

(一) WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之藥品解剖治療化學 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 分類系統[22]得知，本案藥品 zolbetuximab 尚無 ATC 分類碼；經進一步查詢 ATC 分類更新清單，得知本案藥品 zolbetuximab 之 ATC 分類碼暫定為 L01FX31，預計於 2025 年 1 月 1 日公告成為正式分類[23]。而 ATC 分類碼前 5 碼 L01FX 屬「其他單株抗體與抗體藥物複合體」(Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates) 之藥品共有 29 項^Q，其中 gemtuzumab ozogamicin、ipilimumab、brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、enfortumab vedotin、polatuzumab vedotin、sacituzumab govitecan、amivantamab、tremelimumab、loncastuximab tesirine、teclistamab、mosunetuzumab、epcoritamab、glofitamab、talquetamab 等 17 項已取得我國藥品許可證，但均未有用於胃癌相關適應症[24]。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[24]，以本案相關適應症「Claudin 18.2 陽性之局部晚期不可切除或轉移性 HER2 陰性胃癌」搜尋，無藥品可用於本案之適應症。^{r s}

^P 本案屬於平行送審案件，截至 2024 年 12 月 27 日本案藥品尚未核准取得藥品許可證；建議者宣稱適應症是依建議者建議書所述。

^Q 已實施分類 ATC 分類碼之前 5 碼同屬 L01FX 之藥品共有 edrecolomab、gemtuzumab ozogamicin、catumaxomab、ipilimumab、brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、mogamulizumab、olaratumab、bermekimab、tafasitamab、enfortumab vedotin、polatuzumab vedotin、belantamab mafodotin、oportuzumab monatox、sacituzumab govitecan、amivantamab、sabatolimab、tremelimumab、naxitamab、loncastuximab tesirine、tisotumab vedotin、teclistamab、mosunetuzumab、mirvetuximab soravtansine、epcoritamab、glofitamab、talquetamab 等 29 項。

^r 本案屬於平行送審案件，截至 2024 年 12 月 17 日本案藥品尚未核准取得藥品許可證，因此 zolbetuximab 尚無法於我國主管機關查獲相關許可適應症資訊。

^s 以「Claudin 18.2」為關鍵字搜尋，無任何藥品符合此適應症。

另以「HER2 陰性」、「晚期」、「不可（無法）切除」或「轉移性」之胃癌^t為關鍵字搜尋，得知共有 7 項藥品，分別為：capecitabine、irinotecan、oxaliplatin、gimeracil/tegafur/oteracil、nivolumab、pembrolizumab、tipiracil hydrochloride/trifluridine^u，經彙整後可用於局部晚期不可切除或轉移性 HER2 陰性胃癌第一線治療藥品共有 capecitabine、oxaliplatin、gimeracil/tegafur/oteracil、nivolumab、pembrolizumab 等藥。^v

(三) 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2024 年 11 月 26 日公告之最新藥品給付規定內容[24]，與本案適應症於第一線治療相關可使用的藥品，目前已有健保給付規定者有 5 項，包含：docetaxel、oxaliplatin、uracil-tegafur、capecitabine、nivolumab 等藥^w。

(四) 具有相近治療地位之藥品

根據國際臨床治療指引，輔以 WHO ATC 分類、藥品許可證核准、健保給付規定，得知與本案藥品具有相近治療地位的藥品，可根據不同治療情境區分；由於本案藥品之治療為須與含氟嘧啶（fluoropyrimidine）和含鉑的化療併用之化療組合，因此對於 PD-L1 CPS \geq 5 的病人而言，nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 和含鉑的化療之組合與本案藥品併用化療之方案具有相近治療地位；若 PD-L1

^t依本案適應症，搜尋之胃癌僅包含胃腺癌。

^u 根據關鍵字搜尋，得到 HER2 陰性晚期不可（無法）切除轉移性胃癌之藥品包含：

- Capecitabine：合併 PLATINUM 可使用於晚期胃癌之第一線治療。
- Irinotecan：用於不可切除局部晚期及復發/轉移性胃癌之第二線治療。
- Oxaliplatin：和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌。
- Gimeracil/tegafur/oteracil：可用於治療無法切除之晚期胃癌。
- Nivolumab：併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER2 過度表現的胃癌或胃食道癌(gastroesophageal junction, GEJ)或食道腺癌。
- Pembrolizumab：與 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陰性胃腺癌(adenocarcinoma)或胃食道接合部(gastroesophageal junction, GEJ)腺癌成年病人的第一線治療。
- Tipiracil hydrochloride/trifluridine：用於適用於治療先前曾接受兩種(含)以上治療（包括含 fluoropyrimidine-、platinum-、taxane-或 irinotecan 為基礎的化學療法，以及 HER2/neu 標靶治療[如果適合]）的轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌。

^v 另篩選「未註銷」且「非原料藥劑型」，以「胃癌」為適應症關鍵字搜尋，共有 60 筆藥品，其中部分可能適用於本案疾病，但於許可證之適應症未詳述適用於 Claudin 18.2 陽性之局部晚期不可切除或轉移性 HER2 陰性胃癌，考慮到其他段落已包含其他可用於本案疾病的藥品，因此暫未於本段細部討論其中各藥品成分之應用。

^w 健保藥品給付規定，晚期或轉移性胃癌第一線治療相關藥品使用規定摘要如下：

- Docetaxel：可用於晚期胃腺癌。
- Oxaliplatin：與 fluoropyrimidine 類藥物(如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1)併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。
- Uracil-Tegafur：可用於轉移性胃癌。
- Capecitabine：合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。
- Nivolumab：以 120mg 規格量品項併用 fluoropyrimidine（5-FU 或 capecitabine）及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌。

CPS<1 者則以化學治療方案 fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine) , oxaliplatin , 或 uracil-tegafur 與本案藥品具有相近治療地位，如表六所示。

表六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品 (詳見附錄一) ^x

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
L01FX31 Zolbetuximab (本案藥品)	與含氟嘧啶 (fluoropyrimidine) 和含鉑的化療併用，適用於 Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處 (GEJ) 腺癌病人的第一線治療 (尚未獲准上市) ^y	凍晶注射劑	100 mg/ 5mL	建議收載中。
L01FF01 nivolumab	併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER2 過度表現的胃癌或胃食道癌 (Gastroesophageal Junction, GEJ) 或食道腺癌的病人	注射劑	10 mg/mL	併用 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人。
L01FF02 pembrolizumab	胃癌：與 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陰性胃腺癌 (adenocarcinoma) 或胃食道接合部 (gastroesophageal junction, GEJ) 腺癌成年病人的第一線治療藥物。與 trastuzumab、fluoropyrimidine 及含鉑化	注射劑	25 mg/mL	健保未給付用於胃癌。

^x 本表格僅摘錄與本案相關適應症與給付條件，各藥品詳細許可證與給付條件請參見附錄一。

^y 本案藥品尚未核准取得藥品許可證，本段落敘述為建議者申請查驗登記時所宣稱之許可適應症。

	學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之HER2 陽性胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌病人的第一線治療藥物。			
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	與其他藥品併用於癌症治療。
L01BC06 capecitabine	合併 PLATINUM 可使用於晚期胃癌之第一線治療。	膜衣錠	每錠 150 mg 或 500 mg	局部晚期或轉移性乳癌、轉移性結腸直腸癌、第三期結腸癌、晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌。
L01XA03 oxaliplatin	Oxaliplatin 和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發／轉移性胃癌之治療。	凍晶注射劑	5 mg/mL	轉移性結腸直腸癌、轉移性胰臟癌、晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人。
L01BC53 uracil-tegafur	胃癌、大腸(結腸直腸)癌、乳癌、與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。	膠囊劑	tegafur 100 mg 及 uracil 224 mg	轉移性胃癌。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CDA-AMC	至 2024 年 12 月 27 日，CDA 評估中，尚未公告評估報

(加拿大)	告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 12 月 27 日, PBAC 評估中, 尚未公告評估報告。
NICE (英國)	至 2024 年 12 月 27 日, NICE 評估中, 尚未公告評估報告。評估報告草案初步不建議使用。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告, 至 2024 年 12 月 27 日尚未查獲評估報告。
建議者提供之資料	於 2024 年 11 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)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC) 網站中[25], 查詢關於本案藥品的給付建議結果, 得知加拿大廠商建議 zolbetuximab 與含 fluoropyrimidine 和 platinum (鉑類) 之化療併用, 做為局部晚期無法切除或轉移性 HER2 陰性帶有 Claudin 18.2 陽性的胃腺癌或胃食道交界處腺癌病人之第一線治療, 目前尚在評估中[26], 截至 2024 年 12 月 27 日止, 尚無查獲已公告之評估報告可供參考。

目前在本案的評估階段中, CDA-AMC 公告所收集之病友與臨床意見[27]。整體收集到 35 項回應, 包含 85.7% 的病人意見 (包含 68.6% 已完成治療者與 17.1% 正在治療者) 與 14.3% 的照顧者意見。在所收集到的意見中, 88.6% 為胃癌, 其餘 11.4% 為胃食道交界處腺癌, 診斷為第三期與第四期者分別有 28.6% 與 25.7%, 而經檢驗結果為 CLDN 18.2 陽性者佔 8.6%。在收集到的意見中, 多數 (97.2%) 表示癌症的診斷顯著影響他們的生活品質, 包含生理、心理、飲食、工作、經濟等層面。面對轉移性疾病, 病人和照顧者表示產生心理健康的衰退與對於癌症診斷和治療經濟的焦慮, 病人經常在治療時無法工作而使收入受影響。在體重變化、因疲倦等原因造成日常活動影響、焦慮、社交生活變化、經濟等影響較頻繁被提及是癌症對生活的衝擊。正在治療的病人中, 45.7% 的病人接受 FLOT 化療方案, 8.6% 為 FOLFOX 或 FOLFIRI 治療^z, 8.6% 為化療合併免疫治療, 多數病人經歷的副作用以疲憊 (91.4%)、體重減輕為最多 (77.1%), 其次包含食慾改變、化療腦/化療霧、神經病變等問題。有 62.9% 的病人認為所接受的治療非常有效、31.5% 認為有中等效果、5.6% 感覺治療少有效果或無效果。多數 (82.9%) 回應表示不論治療的副作用而希望選擇可延長壽命與存活率的治療方式, 病友團體強烈支持

^z FLOT 為 5-FU, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel; FOLFOX 為 folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin; FOLFIRI 為 folinic acid, fluorouracil, irinotecan。

zolbetuximab 合併化療用於局部晚期無法切除或轉移性 HER2 陰性帶有 Claudin 18.2 陽性的胃腺癌或胃食道交界處腺癌病人之第一線治療。

對於臨床意見而言，臨床醫師團體認為對於腫瘤細胞有 CLDN 18.2 過度表現者之治療有未滿足的需求，zolbetuximab 將可提供臨床使用 nivolumab 的替代選擇。目前第一線的 zolbetuximab 與 nivolumab 未有針對 CLDN 18.2 過度表現者直接比較試驗，醫師團體認為 zolbetuximab 合併化療是 CLDN 18.2 過度表現且 PD-L1 陰性或低度表現的第一線療法。當病人為 CLDN 18.2 陽性且 PD-L1 陽性時，臨床醫師可根據共病症與毒性選擇使用 zolbetuximab、nivolumab 或免疫治療，以維持病人良好的生活品質。

(二) PBAC (澳洲)

本報告經澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網站[28]查詢截至 2024 年 12 月 27 日尚無查獲已公告之評估報告可供參考。另於藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 網站之藥品狀態 (medicine status) 頁面[29]查詢，得知澳洲廠商建議本案藥品用於局部晚期無法切除或轉移性 HER2 陰性胃腺癌或胃食道交界處腺癌之第一線治療，目前尚在評估中，預計 2025 年 3 月進行會議[30, 31]。

(三) NICE (英國)

透過英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網站[32]查詢相關評估報告，截至 2024 年 12 月 27 日止，尚無查獲已公告之評估報告。另於進行中 (in development) 的頁面中[33]，得知本案藥品尚在評估中，欲評議 zolbetuximab 與化療併用於未治療的 claudin 18.2 陽性 HER2 陰性無法切除晚期胃腺癌或胃食道交界處腺癌的臨床療效與成本效果，然而尚未完成評估故暫無評估報告可供參考[34]。

根據 NICE 對於本案藥品之評估報告草案，得知 NICE 初步不建議對於 zolbetuximab 與含 fluoropyrimidine 和 platinum 化療併用於未治療的局部晚期、無法手術或轉移性 claudin 18.2 陽性、HER2 陰性的胃腺癌或胃食道交界處腺癌之成人治療。英國現有對於胃腺癌或胃食道交界處腺癌標準治療為使用化療，或可併用 nivolumab 或 pembrolizumab；本案藥品併用含 fluoropyrimidine 和 platinum 化療則是 claudin 18.2 表現之病人的治療選擇之一。委員會認為兩項臨床試驗實證 (SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗) 顯示相較於安慰劑併用化療治療，zolbetuximab 併用化療可以有較長的惡化時間與存活時間。然而，英國廠商提供一項固定效應之網絡統合分析，比較 zolbetuximab 併用化療與 pembrolizumab 併用

化療、nivolumab併用化療的相對療效結果顯示，zolbetuximab與其他2項治療沒有療效上的差異。經濟模型對成本效果的推估方面，在長期存活的估算，以及運用資料評估每種治療的效果的方式，皆具有不確定性。即使考慮到此病情的嚴重性，與其療效品質與存活時間，現有最適合的成本效果分析對於zolbetuximab併用化療相較於單用化療的推估，仍高於NICE認為可接受的英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）資源使用範圍；相較於nivolumab或pembrolizumab併用化療，zolbetuximab併用化療未顯示具成本效益，因此不建議收載給付。

在此案中，雙藥化學治療（fluorouracil 或 capecitabine，合併 cisplatin 或 oxaliplatin）、nivolumab合併化學治療（CPS \geq 5）、pembrolizumab合併化療〔胃食道接合處腺癌且CPS \geq 5（以及胃腺癌或胃食道接合處腺癌且CPS \geq 1，正在審議中）〕是可能的比較對象。

在臨床試驗方面，委員會認為兩項臨床試驗實證（SPOTLIGHT試驗與GLOW試驗）顯示相較於安慰劑併用化療（SPOTLIGHT試驗為mFOLFOX^{aa}，GLOW試驗為CAPOX^{bb}）治療，zolbetuximab併用對應之化療可以有較長的惡化時間與存活時間，且具有統計意義。然而，在固定效應網絡統合分析中，外部評估小組（external assessment group）的看法，認為納入的各項試驗基礎期PD-L1 CPS、試驗設計、給與化療種類等皆有差異；且PD-L1表現量在此群體中是否為修飾因子（effect modifier）尚未可知。委員會認為即使假設PD-L1表現量並非修飾因子，分析納入的各研究仍具有明顯異質性。

（四）其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

- SMC（蘇格蘭）

透過蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）公開網站[35]查詢相關評估報告，關於本案藥品的給付建議，截至2024年12月27日尚無查獲已公告之評估報告可供參考。

2. 法規單位評估報告

根據歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）對於本案藥品之評估報告[36]，本案藥品於2024年9月取得歐盟藥品許可證，適應症為zolbetuximab與含fluoropyrimidine和platinum的化療併用，做為腫瘤帶有Claudin 18.2陽性之局部晚期無法切除或轉移性HER2陰性胃腺癌或胃食道交界處腺癌之成人病

^{aa} 即合併 fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin。

^{bb} 即合併 capecitabine, oxaliplatin。

人第一線治療。

EMA 表示相較於單用化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX)，zolbetuximab 併用化療有益於無惡化存活期與整體存活期，並認為 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗的對於主要療效指標無惡化存活期的分析具有穩健性。本案藥品最常見 (大於 20% 的病人發生) 的治療中出現的不良反應包含：噁心、嘔吐、食慾下降、貧血、腹瀉、嗜中性白血球數量減少、周邊感覺神經病變、嗜中性白血球減少症、便秘、疲憊、AST 升高、腹痛、無力、血小板數量減少等；相較於對照組，使用 zolbetuximab 治療發生治療中出現的不良反應比例 $\geq 10\%$ 的反應為噁心、嘔吐、食慾下降，其餘包含周邊水腫、低白蛋白血症亦較常發生於以 zolbetuximab 治療組。zolbetuximab 併用化療與安慰劑併用化療之兩組在發生嚴重 (serious) 不良反應的比例相似，大約分別為 46.0% 與 46.5%；而相較於對照組，以 zolbetuximab 治療組發生的嚴重不良反應稍微較普遍，使用 zolbetuximab 治療組與安慰劑組發生率分別為 18.2% 和 12.7%；整體因治療中出現的不良反應導致死亡的發生率在兩組相似，使用 zolbetuximab 治療組與安慰劑組分別為 9.2% 與 10.6% [37]。

在所提供的資料中，顯示因為停藥、治療中斷導致較低的治療暴露可能導致於在次族群分析中，白種人相較於亞洲人有較低的治療效果；同樣地，對於試驗中包含胃腺癌或胃食道交界處腺癌的病人，在次族群分析中顯示胃食道交界處腺癌相較於胃腺癌病人的療效較差，可能亦因胃食道交界處腺癌的病人有較多的停藥或劑量中斷，使得 zolbetuximab 和 oxaliplatin 的暴露產生差異，而影響到療效 [37]。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：接受第一線治療之 HER2 陰性、局部晚期無法切除或轉移性胃癌之病人 ^{cc}
Intervention	Zolbetuximab

^{cc} 雖 Claudin 18.2 是本案重要的生物標記，但考量過去藥品未針對此生物標記做為治療決策之選擇，為與現有治療相比其療效與安全性，因此實證資料之搜尋未設限於 Claudin 18.2 陽性者。

Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧研究 (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 2024 年 12 月 26 日止，以 “HER2 negative advanced unresectable” or “metastatic gastric cancer” 與 “zolbetuximab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 15 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 38 筆，在 Embase 共尋獲 56 筆資料資料。經逐筆標題與摘要篩選，並排除重複文獻，初步共納入 7 筆資料，以符合本報告訂定的 PICOS；後續經排除評論或未提供全文者，以及不符合本案評估主題者，再以外部資源搜尋納入 EMA 評估報告中對於兩項試驗療效指標的整合分析結果；故本報告最終納入 6 項臨床研究文獻^{dd}，及 1 篇網絡統合分析研究^{ee}。

A. SPOTLIGHT 試驗 (NCT03504397，由 Astellas Pharma, Inc. 出資進行) [41]

• 試驗簡介

SPOTLIGHT 試驗為一個多國、多中心、隨機、以安慰劑為對照、雙盲之第三期臨床試驗，共納入來自 20 個國家 (包含臺灣) 215 個中心的病人。納入先前未治療的 claudin 18.2 陽性、HER2 陰性無法切除局部晚期胃腺癌或胃食道交界處腺癌的病人，受試者將隨機分派至合併 zolbetuximab, mFOLFOX6 組 (以下簡稱 zolbetuximab 組) 或 安慰劑, mFOLFOX6 組 (以下簡稱安慰劑組)，主要療效指標為由獨立審查委員會評估的無惡化存活期，另亦評估藥物對於所有接受治療病人的安全性。有關 SPOTLIGHT 試驗的研究說明如表七所示。

^{dd} 另有尋獲一篇 FAST 試驗之文獻[38]，為第 2b 期臨床試驗之結果，然而其納入的 CLDN 18.2 的陽性標準 (腫瘤表現 CLDN 18.2 ≥ 40) 與本案藥品條件 (腫瘤表現 CLDN 18.2 ≥ 75) 不符，且併用之化療組合 (EOX，即 epirubicin, oxaliplatin, capecitabine) 亦未符合本案疾病現行治療情境，因此排除此文獻。

^{ee} 另有尋獲 2 篇統合分析研究[39, 40]符合本案設定之 PICOS，但與本報告所納入的網絡統合分析研究與 EMA 評估報告中提供的合併分析差異在，這兩項研究皆多納入前述第 2b 期臨床試驗 FAST 試驗結果。考量 FAST 試驗納入病人特徵略有不同，故本報告未納入。兩項統合分析結果無惡化存活、整體存活結果與 NMA 相似 (無惡化存活風險比為 0.64 與 0.68，而整體存活風險比為 0.72 與 0.73)。

表七 SPOTLIGHT 試驗之研究簡介

試驗設計	全球、隨機、以安慰劑為對照、雙盲之第三期臨床試驗，以研究地區（亞洲或不是亞洲地區）、轉移器官數（0 至 2 個或 3 個以上）與是否先前已做胃部切除術進行分層，依 1：1 隨機分派受試者進入 zolbetuximab 組或安慰劑組。
試驗族群與納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡 18 歲以上 • 依中央判定 CLDN18.2 陽性（定義為有$\geq 75\%$腫瘤細胞免疫組織化學對細胞膜 CLDN18 染色呈中度到強度）[¶] • HER2 陰性 • 未接受治療 • 局部晚期無法切除或轉移性的胃腺癌或胃食道交界處腺癌；診斷 28 天內要接受試驗藥物治療。 • 根據 RECIST 1.1 版[†]為放射影像可評估的疾病 • ECOG 體能狀態得分為 0 分或 1 分 • 足夠的肝腎器官功能與血液功能[‡]
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 先前已接受全身性化療者；但若在隨機分派至少 6 個月以前已完成術前或術後輔助化療、免疫療法或其他全身性治療者，或在隨機分派超過 28 天前使用其他已知抗腫瘤活性的草藥者，不在此限。 • 在隨機分派前 14 天內接受放射治療，且其相關毒性尚未恢復 • 在隨機分組前 14 天內曾接受全身性免疫抑制治療者，包含使用全身性皮質類固醇
試驗藥物與給藥方式	<ul style="list-style-type: none"> • Zolbetuximab 組：第一週期第一天以靜脈輸注 zolbetuximab 800 mg/m²，後續每次 zolbetuximab 600 mg/m²，每 3 週給藥一次（第一週期第 22 天，後續的第 1 天和第 22 天）；併用化療靜脈輸注 mFOLFOX6[§]每 2 週給藥一次（每一週期第 1、15、29 天）。 • 安慰劑組：以安慰劑併用 mFOLFOX6。 <p>共進行 4 個 42 天的週期，治療持續直到出現疾病惡化、出現毒性反應，或其他符合停藥標準的事件。繼續使用 zolbetuximab 或安慰劑超過 4 個週期未惡化者，由計畫主持人決定是否繼續併用 folinic acid（或在日本用 levofolinate）與 fluorouracil。</p>
主要療效指標	由獨立審查委員會根據 RECIST 1.1 版認定的無惡化存活期。
次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • 關鍵次要療效指標：整體存活期、出現確認惡化的時間[Ⓞ]。 • 其他次要療效指標：客觀反應率、反應持續時間、安全性與耐受性、其他病人回報結果、藥物動力學和免疫原性（immunogenicity）結果。

統計分析	<p>使用 Kaplan–Meier 呈現，並以分層 log rank 檢定評估無惡化存活期、整體存活期與反應持續時間。無惡化存活期的最終分析計劃在 300 名病人出現疾病惡化或死亡時進行，以提供 93% 的檢力檢測組間差異；假設無惡化存活期在兩組分別為 9 個月與 6 個月（風險比為 0.67），比較兩組治療效果且整體單尾顯著性水準設定為 0.025。根據計畫的事件發生數，無惡化存活分析之風險比的顯著邊界定為 0.8。預先訂定的多重比較校正方法會控制整體單尾型一誤差為 0.025；首先會檢定無惡化存活期，在虛無假設被拒絕後，才會對整體存活期進行檢驗。療效指標以全體接受分派病人的資料分析，安全性指標以所有接受至少一劑藥物的接受隨機分派之病人進行分析。</p> <p>整體存活的期中分析預定是在無惡化存活最終檢定時進行，p 邊界值為 0.0135；整體存活的最終分析則是在發生 396 個死亡事件時進行。</p>
	<p>[¶]使用試驗性的 VENTANA CLDN18 [43-14A]Rx Dx 進行檢測。</p> <p>[†]Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)：固體腫瘤反應評估標準。</p> <p>[‡]肝功能中天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 和丙胺酸轉胺酶 (ALT) 不得超過正常上限值的 2.5 倍，腎功能之肌酸酐清除率須 ≥ 30 mL/min，血液功能包含紅血球、中性球、血小板、白蛋白等。</p> <p>[§]mFOLFOX6 治療方案為 folinic acid 400 mg/m²[或在日本以 levofolinate 200 mg/m²]和 fluorouracil 400 mg/m²灌注後於 46 至 48 小時內輸注給予 fluorouracil 2400 mg/m²，與 oxaliplatin 85 mg/m²。</p> <p>[Ⓢ]使用生活品質量表 EORTC QLQ-C30 和 QLQ-OG25 測量的生理功能、OG25-Pain 和 GHS/QoL（整體健康狀態/生活品質）得分來確認惡化的時間。相較於無惡化存活期是以隨機分派時到出現獨立審查委員會根據 RECIST 1.1 版認定的放射學影像惡化疾病或因任何原因死亡（以最早時間為準）的時間，測量方式與評估者不相同。</p>

• 試驗結果

此試驗篩檢後獲得 2,403 名病人的 CLDN18.2 之狀態，顯示 38% 符合 CLDN18.2 陽性標準；其中有 2,004 名病人 HER2 為陰性，而有 839 人 (42%) CLDN18.2 為陽性。扣除其他因素而未進入隨機分派的病人後，最終共 565 名病人接受隨機分派，分別有 283 名病人進入 zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 組（以下簡稱 zolbetuximab 組），282 人進入安慰劑併用 mFOLFOX6 組（以下簡稱安慰劑組）。

兩組各有 99% 的病人至少接受一劑治療，而在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別有 218 人和 232 人中斷治療，最常見的原因是發生疾病惡化分別導致 48% 和 64% 中斷治療；受試者主動退出試驗的人數在 zolbetuximab 組有 29 人，安慰劑組則有 16 人。兩組受試者的人口學特徵與基期特性大致相同，納入受試者年齡中位數為 61 歲；整體來說有 76% 病人是胃腺癌，其餘為胃食道接合處腺癌，但

兩組分布略有不同。在可評估 PD-L1 CPS 表現量的 311 個病人中有 13% 的病入之 PD-L1 CPS \geq 5。有關受試者的基期特性如表八。

表八 SPOTLIGHT 試驗受試者之基期特性

特性 (%)	zolbetuximab 組(n=283)	安慰劑組(n=282)
年齡 (四分位距)	62.0 (51.0 to 69.0)	60.0 (50.0 to 69.0)
男性	62	62
亞洲	31	32
非西班牙裔或拉丁裔	80	76
轉移器官 0 至 2 個	77	78
先前未接受胃切除術	70	71
原發部位		
胃癌	77	74
胃食道交界處癌	23	26
依 Lauren 分類之腫瘤細胞組織學		
瀰漫型	29	41
腸道型	25	23
混合型	11	5
未知	17	14
其他	18	15
遺漏值	<1	1
ECOG 體能狀態		
0 分	44	41
1 分	54	58
2 分 [¶]	<1	1
遺漏值 [†]	1	1
腫瘤可測量	75	75
註：ECOG 體能狀態得分 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status score)。		
[¶] 基期特性為病人在第一週期第一天的測量結果，在當時病人的 ECOG 得分為 2 分，後續評估為 0 分或 1 分方納入試驗。		
[†] 依據計畫基期測量係報告病人在第一週期第一天的基期特性，結果為遺漏值的病人未接受任何治療，因此沒有提供基期測量結果，後續評估為 0 分或 1 分方納入試驗。		

研究結果顯示，無惡化存活期的追蹤中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別 12.94 個月和 12.65 個月，zolbetuximab 組治療相較於安慰劑組可以顯著降低疾病惡化或死亡風險，且據統計意義 (風險比[HR]為 0.75，95%信賴區間[CI]：0.6 to 0.94，p=0.0066)。整體存活期而言，使用 zolbetuximab 的治療相較於安慰劑可以顯著降低死亡風險 (HR: 0.75，95% CI: 0.6 to 0.94，p=0.0053；p 值小於期中分析之邊界值 0.0135)，整體存活期中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別

為 18.23 個月和 15.54 個月。對於 zolbetuximab 組和安慰劑組之相對療效如表九所示。

在次族群分析中，胃腺癌病人的無惡化存活中位數在 zolbetuximab 組(n=219)和安慰劑組 (n=210) 分別為 12.22 個月和 8.38 個月 (HR: 0.69, 95% CI: 0.53 to 0.89)，而整體存活期中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 20.24 個月和 13.83 個月 (HR: 0.67, 95%CI: 0.52 to 0.86)；另在胃食道交界處腺癌的病人使用 zolbetuximab 組 (n=64) 相較於安慰劑組 (n=72) 的無惡化存活期之風險比為 1.02 (95% CI: 0.65 to 1.59)，整體存活期之風險比為 1.07(95% CI: 0.69 to 1.67)。在其他次族群分析中，≤75 歲者、在亞洲地區、轉移部位為 0 至 2 個、先前有做胃部切除術、原發部位為胃部、依 Lauren 分類為腸道型、亞裔者，在無惡化存活期之指標 zolbetuximab 組顯著優於安慰劑組；≤65 歲者、≤75 歲者、在亞洲地區、轉移部位為 0 至 2 個、先前有做胃部切除術、原發部位為胃部、依 Lauren 分類為腸道型、亞裔、未吸菸者，在整體存活期之指標 zolbetuximab 組顯著優於安慰劑組；有關各次族群的相對療效結果，可參見附錄三。

表九 SPOTLIGHT 試驗 zolbetuximab 和安慰劑之相對療效

療效指標	Zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 (N = 283)	安慰劑併用 mFOLFOX6 (N = 282)	風險比	P 值
無惡化存活				
n(事件數)/N(人數) (%)	146/283 (52%)	167/282 (59%)		
無惡化存活期中位數 (月) (95% CI)	10.61 (8.90 to 12.48)	8.67 (8.21 to 10.28)	0.751 (0.598 to 0.942)	0.0066
12 個月估計之無惡化 存活率(95% CI)	49 (42 to 55)	35 (28 to 42)		
24 個月估計之無惡化 存活率(95% CI)	24 (17 to 32)	15% (9 to 22)		
整體存活期				
n(事件數)/N(人數) (%)	149/283 (53%)	177/282 (63%)		
整體存活期中位數(月) (95% CI)	18.23 (16.43 to 22.90)	15.54 (13.47 to 16.53)	0.750 (0.601 to 0.936)	0.0053

12 個月估計之整體存活率	68 (61 to 73)	60 (54 to 66)		
24 個月估計之整體存活率	39 (32 to 46)	28 (22 to 35)		
客觀反應率(95% CI)	48 (42 to 54)	48 (42 to 54)		
反應持續期間(月)(95% CI)	9 (6.87 to 10.25)	8.05 (6.47 to 10.81)	0.876 (0.623 to 1.233)	
後續接受抗癌治療(%)	48	53		
註：CI：信賴區間 (confidence interval)。				

Zolbetuximab 組和安慰劑組分別有 279 人和 278 人納入安全性結果分析 (至少接受一劑試驗治療)，所有在治療期間發生現的事件 (treatment-emergent events) 的情形在兩組皆 >99% (分別有 278 人和 277 人)，發生第 3 級^{ff}以上的治療期間出現的事件比例在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 87% 和 78%，出現嚴重 (serious) 治療期間出現的事件比例分別為 45% 和 44%。所有等級的不良事件中，最常出現的是：噁心、嘔吐、食慾減退等，此三項不良事件在 zolbetuximab 組和安慰劑組的發生率相差超過 10%，這些不良事件在第一個週期最為常見，在後續週期即減少。與治療相關的不良事件導致停藥的比例，在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 14% 和 2%；與治療相關的不良事件導致死亡的比例，在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 5 名 (2%) 和 4 名 (1%) 病人。有關 zolbetuximab 組和安慰劑組在治療中出現不良事件比例 20% 以上的安全性比較如表十，詳細兩組的安全性比較請參見附錄四。

表十 SPOTLIGHT 試驗 zolbetuximab 組和安慰劑組的安全性比較 (節錄單一組別發生率 ≥ 20%)

事件類型，事件數(%)	Zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 (N = 279)		安慰劑併用 mFOLFOX6 (N = 278)	
	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
所有 TEE	278 (>99)	242 (87)	277 (>99)	216 (78)

^{ff} 不良事件分級係參考自美國 National Cancer Institute 的 Common Terminology Criteria for Adverse Events 第 4.03 版，將不良事件分為 5 個等級，第 1 級為最輕微，第 2 級為中等不良事件，第 3 級為嚴重或醫學上重要的不良反應，第 4 級為危及生命須緊急介入的不良反應，至第 5 級表示因不良事件導致死亡[42]。

事件類型，事件數(%)	Zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 (N = 279)		安慰劑併用 mFOLFOX6 (N = 278)	
	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
嚴重 TEE	125 (45)	-	121 (44)	-
TEE 導致任何試驗藥物停藥	120 (43)	-	106 (38)	-
TRE 導致任何試驗藥物停藥	106 (38)	-	82 (29)	-
TEE 導致 zolbetuximab 或安 慰劑停藥	55 (20)	-	30 (11)	-
TRE 導致 zolbetuximab 或安 慰劑停藥	38 (14)	-	6 (2)	-
TEE 導致死亡	-	22 (8)	-	24 (9)
TRE 導致死亡	-	5 (2)	-	4 (1)
噁心	230 (82)	45 (16)	169 (61)	18 (6)
嘔吐	188 (67)	45 (16)	99 (36)	16 (6)
食慾減退	131 (47)	16 (6)	93 (33)	9 (3)
腹瀉	110 (39)	12 (4)	122 (44)	9 (3)
周邊感覺神經病變	106 (38)	11 (4)	118 (42)	15 (5)
嗜中性球低下	102 (37)	79 (28)	94 (34)	65 (23)
貧血	100 (36)	24 (9)	104 (37)	26 (9)
便秘	99 (35)	3 (1)	112 (40)	2 (1)
嗜中性球數量下降	95 (34)	69 (25)	91 (33)	69 (25)
疲勞	78 (28)	17 (6)	91 (33)	14 (5)
虛弱	74 (27)	20 (7)	64 (23)	7 (3)
腹痛	67 (24)	12 (4)	82 (29)	6 (2)
口腔炎	58 (21)	7 (3)	57 (21)	3 (1)
體重減輕	55 (20)	5 (2)	54 (19)	2 (1)

註：TEE 為治療中出現的不良事件(treatment-emergent events)；TRE 為與試驗治療相關的不良事件(treatment-related events)。

- 文獻討論

有關各次族群的相對療效結果，作者表示因資料不足，對各次族群分析無法給予有效的結論，在解釋時宜謹慎。另本研究納入胃腺癌與胃食道交界處腺癌，

其中胃食道交界處腺癌在接受 zolbetuximab 在長期存活的獲得的益處較胃腺癌病人少，但這也在相對小的次族群，因此需要謹慎解讀。作者表示，在此試驗中安慰劑組的無惡化存活期和整體存活期相較於其他全球性研究（如 CheckMate 649 試驗⁸⁸）較長，可能的原因是在本試驗中納入較多來自日本與韓國的病人。雖然無惡化存活期的中位數差異小於統計假設所預期的 3 個月，但這可能受到安慰劑組的中位數無惡化存活期較預期長的影響，可能是兩組病人的存活曲線分離的延遲原因。

- 療效與安全性更新資料[44]

根據研討會摘要，更新 SPOTLIGHT 試驗的療效與安全性結果，截至 2023 年 6 月 29 日，zolbetuximab 組和安慰劑組的 PFS 追蹤時間中位數分別為 17.9 個月和 15.2 個月，OS 中位追蹤之中位數分別為 31.1 個月和 29.6 個月時，無惡化存活期之中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 11.0 個月和 8.9 個月(HR: 0.73[95% CI: 0.59 to 0.91], P=0.0022)；整體存活期中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 18.2 個月和 15.6 個月(HR:0.78 [95% CI:0.64 to 0.95], P=0.0067)；24 個月整體存活率分別為 37.7%和 29.1%。在 zolbetuximab 組和安慰劑組最常見的 TEAE 為噁心（82.4%和 61.5%）、嘔吐（67.4%和 36.3%）和食慾下降（48.7%和 34.9%）；兩組之間嚴重 TEAE 的發生率相似（47.0%和 46.4%）。結果顯示，相較於安慰劑組，zolbetuximab 組之 PFS 和 OS 持續具有統計上的顯著改善，且沒有出現新的安全性訊號。

B. GLOW 試驗（NCT03653507，由 Astellas 出資進行）[45]

- 試驗簡介

GLOW 試驗為一個全球、隨機、雙盲之第三期臨床試驗，病人將以 1:1 隨機分派接受合併 zolbetuximab, CAPOX(口服 capecitabine 與靜脈輸注 oxaliplatin) 治療（以下簡稱 zolbetuximab 組），或合併 安慰劑, CAPOX 治療（以下簡稱安慰劑組），共 8 個 21 天的週期。受試者來自 18 個國家（包含臺灣）共 166 個中心的病人，並須為未經治療、claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、無法切除局部晚期胃腺癌或胃食道交界處腺癌。本試驗目的為評估合併 zolbetuximab, CAPOX 與安慰劑合併 CAPOX 做為第一線治療對 CLDN18.2 陽性、HER2 陰性、局部晚期不可切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處腺癌病人的療效和安全性。有關 GLOW 試驗的研究說明如表十一所示。

⁸⁸ CheckMate 649 試驗為多國多中心、隨機、開放式作業的第三期臨床試驗。納入共 1,581 名未治療、無法切除、非 HER2 陽性的胃、胃食道交界處、食道腺癌的病人，不論 PD-L1 的表現，將病人隨機分派接受 nivolumab, 化療或 nivolumab, ipilimumab 或化療[43]。

表十一 GLOW 試驗之研究簡介

試驗設計	全球、隨機、雙盲之第三期臨床試驗，以研究地區（亞洲或不是亞洲地區）、轉移器官數（0 至 2 個或 3 個以上）與是否先前已做胃部切除術進行分層，依 1：1 隨機分派受試者進入實驗組或對照組。
試驗族群與主要納入條件 [‡]	<ul style="list-style-type: none"> • 根據當地法規為成年人 • CLDN18.2 陽性(定義為免疫組織化學檢驗有$\geq 75\%$腫瘤細胞具有中度到強度的細胞膜 CLDN18 染色；檢測套組是使用試驗性之 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx Assay) • HER2 陰性 • 未接受治療 • 診斷為局部晚期無法切除或經放射學評估疾病為轉移性之胃腺癌或胃食道交界處腺癌，且 28 天內開始試驗藥物治療 • 根據 RECIST 1.1 版[†]為放射影像可評估的疾病 • ECOG 體能狀態得分為 0 分或 1 分 • 器官功能足夠良好
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 先前已接受全身性化療者，但若在隨機分派前至少 6 個月可能已接受術前或術後輔助化療、免疫療法或其他全身性治療者不在此限 • 在隨機分派前 28 天內使用其他已知抗腫瘤活性的草藥或其他治療者 • 在隨機分派前 14 天內接受放射治療，且其相關毒性尚未恢復 • 在隨機分派前 14 天內曾接受全身性免疫抑制治療者，包含使用全身性皮質類固醇
試驗藥物與給藥方式	<ul style="list-style-type: none"> • Zolbetuximab 組：第一週期第一天以靜脈輸注 zolbetuximab 800 mg/m²，後續每次 zolbetuximab 600 mg/m²，每 3 週給藥一次（每次週期第 1 天），併用 CAPOX[§]。 • 安慰劑組：以安慰劑併用 CAPOX。 <p>共進行 8 個 21 天的週期，繼續使用 zolbetuximab 或安慰劑超過 8 個週期未惡化者，由計畫主持人決定併用 capecitabine，治療持續直到出現疾病惡化、出現無法接受的毒性，或其他符合停藥標準的事件。</p>
主要療效指標	由獨立審查委員會根據 RECIST 1.1 版認定的無惡化存活期。
關鍵次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • 關鍵次要療效指標：整體存活期、出現確認惡化的時間[Ⓢ]。 • 其他次要療效指標：客觀反應率、反應持續時間、安全性與耐受性、其他病人回報結果、zolbetuximab 的藥物動力學和免疫原性（immunogenicity）結果。

統計分析	<p>使用 Kaplan-Meier 評估無惡化存活期、整體存活期與反應持續時間中位數與分布，並以分層 log rank 檢定兩組差異。預先訂定的多重性調整方法用以控制整體單尾型一錯誤定為 0.025。無惡化存活期的最終分析計劃在 300 名病人出現疾病惡化或死亡時進行，以提供 93.4% 的檢力檢測組間差異；假設無惡化存活期在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 9 個月與 6 個月（風險比為 0.67），整體單尾顯著性水準設定為 0.025。為嚴格控制單尾型一錯誤率為 0.025，僅在無惡化存活期的虛無假設被拒絕後，才會對整體存活期進行檢驗。</p> <p>整體存活的期中分析預定是在無惡化存活最終檢定時進行，p 邊界值為 0.0135；整體存活的最終分析則是在發生 396 個死亡事件時進行。</p>
<p>†Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)：固體腫瘤反應評估標準。</p> <p>‡其餘條件包含肝功能中天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 和丙胺酸轉胺酶 (ALT) 不得超過正常上限值的 2.5 倍，腎功能之肌酸酐清除率須≥ 30 mL/min，血液功能包含紅血球、中性球、血小板、白蛋白等亦須符合條件。</p> <p>§ CAPOX 治療方案為在每個週期的第 1-14 天每天 2 次口服 capecitabine 1000 mg/m²，與每個週期第一天靜脈輸注 oxaliplatin 130 mg/m²。</p> <p>® 使用生活品質量表 EORTC 整體健康狀態，與生活品質、生理功能和腹部疼痛與不適測量以評估確認惡化的時間。</p>	

• 試驗結果

此試驗共篩檢 2,333 人，而 2,104 名病人之腫瘤完成篩選，結果顯示 808 人 (38.4%) 符合 CLDN18.2 陽性標準；而 2,104 人中有 1,701 人為 HER2 陰性，其中符合 HER2 陰性的病人中有 729 人 (42.9%) 亦為 CLDN18.2 陽性。經排除不符條件者，最終共 507 名病人接受隨機分派，分別有 254 名病人進入 zolbetuximab 組，253 人進入安慰劑組。

試驗於 2019 年 1 月至 2022 年 2 月招募病人，本次分析資料截止日期為 2022 年 10 月 7 日；此時 zolbetuximab 組和安慰劑組在無惡化存活期的追蹤時間中位數分別 12.62 個月和 12.09 個月，在整體存活期的追蹤時間中位數分別為 17.71 個月和 18.43 個月。人口學特徵與基期特性在兩組之間大致平衡，其中對於 288 名病人進行 PD-L1 的表現檢驗，結果顯示 PD-L1 CPS < 5 的比例為 78.1%。療效指標是以治療意向族群 (intent-to-treat [ITT]，即整體接受分派的病人) 進行分析，而安全性指標以所有接受至少一劑藥物的病人進行分析。有關 GLOW 試驗的受試者基期特性如表十二所示。

表十二 GLOW 試驗受試者之基期特性

特性 (%)	zolbetuximab 組 (n=254)	安慰劑組 (n=253)
--------	------------------------	--------------

年齡（四分位距）	61.0 (22 to 82)	59.0 (21 to 83)
男性	62.6	61.7
亞洲地區	61.8	62.5
轉移器官 0 至 2 個	74.4	74.3
先前未接受胃切除術	70.5	70.4
原發部位		
胃腺癌	86.2	82.6
胃食道交界處腺癌	13.8	17.4
依 Lauren 分類之腫瘤細胞組織學		
瀰漫型	34.4	39.5
腸道型	14.2	16.2
混合型	7.9	8.3
未知	30.0	25.3
其他	13.4	10.7
遺漏值 [¶]	1 人	0
ECOG 體能狀態 [†]		
0 分	42.7	43.2
1 分	57.3	56.8
遺漏值	1 人	3 人
腫瘤可測量	76.8	81.0
[†] ECOG 體能狀態得分（Eastern Cooperative Oncology Group performance status score）。在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別有 1 名和 3 名病人遺漏基期 ECOG 體能狀態得分，依據計畫基期測量係報告病人在第一週期第一天的基期特性，而尚未接受任何治療，後續評估為 0 分或 1 分方納入試驗。		

試驗結果顯示，主要療效指標無惡化存活期在 zolbetuximab 組相對於安慰劑組較為延長，在 zolbetuximab 組和安慰劑組之中位數分別為 8.21 個月與 6.8 個月（HR：0.687，95% CI：0.544 to 0.866，p=0.0007），估計在第 12 個月和在第 24 個月的無惡化存活期，一致較傾向 zolbetuximab 組較佳。Zolbetuximab 組和安慰劑組之相對療效如表十三所示。

在期中分析時，納入的 507 名病人有 318 例（62.7%）死亡，zolbetuximab 組和安慰劑組之中分別有 56.7%和 68.8%。在整體存活分析的結果顯示，zolbetuximab 組相較於安慰劑組可統計上顯著延長病人之整體存活；zolbetuximab 組和安慰劑組分別的整體存活期中位數分別為 14.39 個月和 12.16 個月（HR：0.771，95% CI：0.615 to 0.965；p=0.0118，小於期中分析 p 邊界值 0.0135），在多數次族群中顯示 zolbetuximab 組有較長的整體存活期。

在多數次族群中亦顯示 zolbetuximab 組有較長的無惡化存活期。然而，在 GEJ 次族群（介入組與對照組分別為 35 人與 44 人）中，無惡化存活（風險比 1.351；95%信賴區間 0.731 to 2.496）和整體存活（風險比 1.013；95%信賴區間 0.563 to 1.823）皆與整體受試者方向不同。在整體存活其餘次族群分析中，Lauren 分類為混合或其他、轉移位置 3 以上、現在有抽菸史的次族群其效應值較接近 1；詳細數據參見附錄五。

表十三 GLOW 試驗 zolbetuximab 和安慰劑之相對療效

療效指標	Zolbetuximab 併用 CAPOX (N = 254)	安慰劑併用 CAPOX (N = 253)	風險比 (95% CI)	P 值
無惡化存活				
n(事件數)/N(人數) (%)	137/254 (54%)	172/253 (68%)	-	
無惡化存活期中位數(月)	8.21	6.80	0.687 (0.544 to 0.866)	0.0007
估計第 12 個月的無惡化存活率	35	19		
估計第 24 個月的無惡化存活率	14	7		
整體存活期				
n(事件數)/N(人數) (%)	144/254 (57%)	174/253 (69%)	-	
整體存活期中位數(月)	14.39	12.16	0.771 (0.615 to 0.965)	0.0118
估計第 12 個月的整體存活率	58	51		
估計第 24 個月的整體存活率	29	17		
客觀反應率 (%) (95% CI)	42.5 (36.36 to 48.8)	40.3 (34.22 to 46.64)	-	-
反應持續期間 (月)(範圍)	6.14 (5.03 to 8.08)	6.08 (4.44 to 6.34)	-	-

Zolbetuximab 組和安慰劑組平均治療暴露時間分別為 6.4±6.3 個月和 5.81±4.88 個月，中位數為 4.4 個月（範圍自 0.03 - 30.7 個月）和 4.86 個月（範圍自 0.03 - 27.9 個月）。根據美國 National Cancer Institute 的 Common Terminology Criteria for Adverse Events 第 4.03 版進行不良事件嚴重程度之分級。安全性結果

顯示，在 zolbetuximab 組和安慰劑組發生所有等級治療中出現的不良事件（treatment-emergent adverse events, TEAEs）的比例分別為 98.8%和 98%，發生第 3 級以上 TEAEs 則分別有 72.8%和 69.9%；最常見的第 3 級以上的 TEAE 為嘔吐、貧血、嗜中性球數量下降、噁心，其中噁心與嘔吐是所有等級的 TEAE 中在 zolbetuximab 組和安慰劑組發生率差異超過 10%的不良事件，但其在第一週期最常發生而在後續週期則減少發生。對於先前接受胃部切除術的病人，則不論是 TEAE 或與治療相關的不良事件（treatment-related adverse events, TRAEs）中，嘔吐是兩組之間發生率差異超過 10%的不良事件。

在 zolbetuximab 組和安慰劑組中，因 TRAEs 導致停止使用任何試驗藥物者分別有 21.7%和 15.7%，因 TRAEs 導致停止使用 zolbetuximab 或安慰劑的比例則分別為 7.1%和 4.4%；發生第 5 級 TRAE 者（死亡）在 zolbetuximab 組和安慰劑組則分別有 6 例（2.4%）和 7 例（2.8%）。有關 zolbetuximab 組和安慰劑組在治療中出現不良事件比例 20%以上的安全性比較如表十四，詳細兩組的安全性比較請參見附錄六。

表十四 GLOW 試驗 zolbetuximab 組和安慰劑組的安全性比較安全性比較（發生率≥20%）

事件類型，事件數(%)	Zolbetuximab 併用 CAPOX (N = 254)		安慰劑併用 CAPOX (N = 249)	
	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
所有等級 TEAE	251 (98.8)		244 (98.0)	
第 3 級以上 TEAE	185 (72.8)		174 (69.9)	
嚴重(serious)TEAE	120 (47.2)		124 (49.8)	
TEAE 導致任何試驗藥物停藥	79 (31.1)		63 (25.3)	
TRAE 導致任何試驗藥物停藥	55 (21.7)		39 (15.7)	
TEAE 導致 zolbetuximab 或安慰劑停藥	51 (20.1)		36 (14.5)	
TRAE 導致 zolbetuximab 或安慰劑停藥	18 (7.1)		11 (4.4)	
TEAE 導致死亡	27 (10.6)		32 (12.9)	
TRAE 導致死亡	6 (2.4)		7 (2.8)	
事件類型	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
噁心	174 (68.5)	22 (8.7)	125 (50.2)	6 (2.4)
嘔吐	168 (66.1)	31 (12.2)	77 (30.9)	9 (3.6)
食慾減退	105 (41.3)	17 (6.7)	84 (33.7)	4 (1.6)
貧血	90 (35.4)	27 (10.6)	91 (36.5)	28 (11.2)
腹瀉	80 (31.5)	15 (5.9)	86 (34.5)	18 (7.2)

嗜中性球低下	70 (27.6)	26 (10.2)	59 (23.7)	24 (9.6)
AST 升高	63 (24.8)	6 (2.4)	72 (28.9)	7 (2.8)
血小板減少	61 (24.0)	19 (7.5)	60 (24.1)	20 (8.0)
低白蛋白血症	57 (22.4)	8 (3.1)	35 (14.1)	4 (1.6)
周邊感覺神經病變	56 (22.0)	1 (0.4)	56 (22.5)	6 (2.4)
白血球減少	51 (20.1)	5 (2.0)	39 (15.7)	9 (3.6)

註：TEAE 為治療中出現的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs)；TRAE 為與治療相關的事件(treatment-related adverse events, TRAEs)；AST 為天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase)，為肝功能指數。

• 文獻討論

相較於 SPOTLIGHT 試驗，GLOW 試驗中兩組存活曲線分離延遲的程度較小，在此二試驗中對於此觀察的解釋可能是因為 zolbetuximab 透過抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 誘導先天免疫系統的作用機制，或因 zolbetuximab 組病人因噁心和嘔吐而提前停藥而導致。

在過去的第二期臨床試驗中 FAST 試驗^{hh}結果顯示，在 CLDN18.2 陽性 HER2 陰性的晚期或轉移性胃或胃食道交界處腺癌的病人以 zolbetuximab 併用化療能相較於單用化療有更佳的客觀反應率 (在 zolbetuximab 組和安慰劑組的客觀反應率分別為 39%和 25%)，但此試驗與 GLOW 試驗和 SPOTLIGHT 試驗的設計不同，在跨研究比較時宜謹慎。作者表示 zolbetuximab 合併化療的治療可能可以延長疾病的穩定持續時間，以延長無惡化存活期與整體存活期，而非縮小腫瘤。但對於在 GLOW 試驗和 SPOTLIGHT 試驗中 zolbetuximab 未能改善反應率的原因尚不清楚。作者提醒，由於本試驗中的次族群樣本數相對較小，因此對於結果的解讀宜謹慎ⁱⁱ。因在試驗研究開始時，nivolumab 尚未核准用於本案族群，因此本

^{hh} FAST 試驗為多國多中心、隨機分派的第二期臨床試驗，納入 CLDN18.2 陽性 ($\geq 40\%$ 腫瘤細胞免疫組織化學檢驗染色結果呈 2+ 或 3+) 的局部晚期無法手術或轉移性胃或胃食道交界處腺癌成人病人，未區分病人之 HER2 亞型。試驗以 1:1 隨機分派接受第一線的 epirubicin, oxaliplatin, capecitabine (EOX) 或 zolbetuximab 併用 EOX，主要療效指標為無惡化存活期，次要療效指標為整體存活期。結果顯示全體病人中相較於單獨使用 EOX，zolbetuximab 併用 EOX 可以顯著改善無惡化存活期 (HR: 0.44, 95% CI: 0.29 to 0.67, $P < 0.0005$) 和整體存活期 (HR: 0.55, 95% CI: 0.39 to 0.77, $P < 0.0005$)。其中腫瘤細胞具有中度至強度 CLDN18.2 表達程度達 $\geq 70\%$ 者使用 zolbetuximab 併用 EOX 相較於單用 EOX 其 PFS 和 OS 有顯著改善，但對於腫瘤細胞 CLDN18.2 表達程度 40% 至 69% 者，各組間的 PFS 和 OS 沒有顯著差異[38]。

ⁱⁱ 在主要療效指標中，次族群分析之無惡化存活期結果多數均呈療效以 zolbetuximab 併用 CAPOX 較優於安慰劑併用 CAPOX，雖未必所有次族群之風險比 95% 信賴區間皆未包含 1，但風險比結果皆小於 1，但在原發部位為胃食道交界處腺癌的次族群除外，其風險比為 1.351，雖 95% 信賴區間包含 1 (95% CI: 0.731 to 2.496)，但與其他次族群相比有不同的療效傾向結果。在關鍵療效指標整體存活期的結果則包含原發部位為胃食道交界處腺癌者與現為吸菸者的風險比大於 1 (分別為 1.013 [95% CI: 0.563–1.823] 和 1.006 [95% CI: 0.541–1.873])，但作者未進一步針對此次族群分析結果說明。

試驗未評估 zolbetuximab 與 nivolumab 併用之療效，而採用化療做為對照組。

- 療效與安全性更新資料[46]

根據一篇研討會議論文摘要，對於 GLOW 試驗的療效與安全性結果之更新，顯示截至 2023 年 6 月 29 日，zolbetuximab 組和安慰劑組的 PFS 追蹤時間中位數分別為 17.8 個月和 15.1 個月、OS 中位追蹤之中位數分別為 26.1 個月和 26.2 個月時，無惡化存活期之中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 8.3 個月和 6.8 個月（HR：0.68 [95% CI：0.55 to 0.85]，P=0.0004）；整體存活期中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 14.3 個月和 12.2 個月（HR：0.77 [95% CI：0.62 to 0.95]，P=0.0079）；24 個月整體存活率分別為 28.3%和 18.8%。在 zolbetuximab 組和安慰劑組最常見的 TEAE 為噁心(68.9%和 50.2%)、嘔吐(66.1%和 31.3%)和食慾下降(41.3%和 34.5%)；兩組之間嚴重 TEAE 的發生率相似(48.0%和 50.6%)。結果顯示，相較於安慰劑組，zolbetuximab 組仍有持續的 PFS 和 OS 的改善，且沒有出現新的安全性訊號。

C. SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗之整合療效結果(資料取自於 EMA 之評估報告) [37]

根據 EMA 對於 zolbetuximab 之評估報告中，整合來自 SPOTLIGHT 試驗和 GLOW 試驗的療效分析結果。相較於對照組，zolbetuximab 有較佳的 PFS 結果（HR：0.72 [95% CI：0.61 to 0.85]），PFS 中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 8.9 和 8.2 個月，在第 18 個月時的 PFS 比例差異為 11.5%。在至少追蹤 20 個月的 OS 資料中，顯示 zolbetuximab 有較佳的 OS 結果（HR：0.76 [95% CI：0.65 to 0.89]），OS 中位數在 zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 16.5 個月和 13.6 個月，在第 18 個月和第 24 個月時的 OS 比例兩組差異大約為 10%。

有關首次發生確認惡化的時間（time to first confirmed deterioration, TTCD）ⁱⁱ、客觀反映率、反應持續時間等指標，在兩組的結果是相似的。然而在次族群分析中，白種人的 PFS 和 OS 的風險比為 0.92（95% CI: 0.7 to 1.2），胃食道交界處腺癌之 PFS 風險比為 1.1（95% CI: 0.8 to 1.6）、OS 風險比為 1.1（95% CI: 0.7 to 1.5），使得白種人和胃食道交界處腺癌的次族群之結果可能令人擔憂其在歐洲族群療效的利弊；但另外包含 428 名病人以地理區域區分的探索性分析顯示歐洲族群稍有利的趨勢，其 PFS 風險比為 0.85（95% CI: 0.66 to 1.1）、OS 風險比為 0.87（95% CI: 0.67 to 1.12），而較接近全體試驗族群對於療效結果之風險比。

D. SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗之生活品質研究（由 Astellas 出資進行）

ⁱⁱ 首次發生確認惡化的時間（time to first confirmed deterioration, TTCD）定義為自隨機分派起，到發生首次與基期相比時變化至少一個閾值單位（即預先訂定之生活品質得分差異）具有臨床意義惡化的時間；且此變化是經次回測量確認者。受試者發生死亡事件則為設限（censoring）。

[47]

本研究目的為探討 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗之病人報告結果 (patient-reported outcomes, PRO)，以分析 zolbetuximab 併用化療在第一線治療的益處與副作用觀點。根據 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗進行生活品質之全體資料分析，使用歐洲癌症治療與研究組織與癌症生活品質核心問卷 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients Core Questionnaire, EORTC QLQ-C30)^{kk}和食道胃模組 (QLQ-OG25)^{ll}，以及整體疼痛^{mmm}與 EQ-5D-5L 問卷ⁿⁿ，分析整體健康狀態/生活品質 (GHS/QoL)、生理功能、腹部疼痛與不適、噁心/嘔吐之情形。在病人篩選時、治療期間每 3 週測量一次，在接受止吐藥或研究藥物治療與討論病情之前施測，且在停藥時、停藥後 30 天和 90 天亦進行測量。綜合評估自基期到首次明確惡化的時間 (time to first definitive deterioration, TTDD)^{oo}的最小平方方法變化，而 TTCD 則是於 SPOTLIGHT 試驗和 GLOW 試驗個別獨立評估。在此分析中，QLQ-C30 與 QLQ-OG25 的最小臨床意義改變量設定為 10 分。

在納入 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗之完整分析資料集 (full analysis set)，共有 1,072 名病人，分別有 537 名病人接受 zolbetuximab 併用化療，535 名病人為安慰劑併用化療。

SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗的病人在基期的生活品質得分相近，如表十五所示。

表十五 合併 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗的基期生活品質得分

	Zolbetuximab 併用化療 (n = 537)	安慰劑併用化療 (n = 535)
整體健康狀態/生活品質		

^{kk} QLQ-C30 包含 30 個針對癌症的量表，由 5 個功能量表 (身體、角色、情緒、社會和認知)、9 個症狀量表與題項 (疲勞、噁心和嘔吐、全身疼痛、呼吸困難、失眠、失去食慾、便秘、腹瀉、財務困難) 組成，分數為 0-100 的範圍，對於整體健康狀態而言分數越高表示功能越好，對於症狀量表與題項方面分數越高表示症狀越差，其評估病人過去 7 天的經驗。

^{ll} QLQ-OG25 由 6 個量表 (吞嚥困難、飲食限制、逆流、吞嚥痛、疼痛和不適以及焦慮) 和 10 個項目 (在別人面前吃飯、口乾、味覺困難、言語困難、體態、吞嚥唾液困難、吞嚥時窒息、咳嗽困難、說話困難、體重減輕和落髮) 組成，分數為 0-100 的範圍，對於症狀量表與題項方面分數越高表示症狀越差，其評估病人過去 7 天的經驗。

^{mmm} 為對整體疼痛 (包含疼痛的生理、心理和臨床影響，以及對日常活動的困擾) 進行單一評估的工具，評分範圍為 0 到 10 分，其評估病人過去 24 小時的經驗。

ⁿⁿ EQ-5D-5L 是一種用於測量健康結果的標準化工具，以視覺化的視覺模擬量表 (VAS) 方式評估病人的 5 個面向 (活動能力、自我照顧、日常活動、疼痛和不適、焦慮和憂鬱)，並將其分為五個等級，其評估病人當天的經驗。

^{oo} 首次明確惡化的時間 (time to first definitive deterioration, TTDD) 定義為自隨機分派到與基期相比至少發生一個病人閾值單位 (即預定之生活品質得分差) 的首次惡化時間。受試者發生死亡事件則為設限 (censoring)。

人數	499	500
平均 (SD)	66.45 (20.08)	64.77 (20.07)
生理功能		
人數	499	500
平均 (SD)	81.66 (18.84)	81.09 (19.47)
噁心/嘔吐		
人數	499	500
平均 (SD)	13.03 (21.40)	16.17 (23.79)
腹痛與不適		
人數	499	498
平均 (SD)	25.32 (25.38)	25.90 (26.46)
註：SD 為標準差。		

在 49 週內，個別試驗與合併兩項試驗的 PRO 結果中，兩組（zolbetuximab 組和安慰劑組）均未觀察到相對於基期有臨床意義的最小平方惡化變化。在 49 週內兩個治療組的腹痛和不適評分皆較基期改善，而噁心/嘔吐分數初期相較於基期較為惡化，但在前 6-8 次 zolbetuximab 之治療後（即 18 至 24 週後）即恢復至基期之狀態。

在 SPOTLIGHT 試驗中，在 61 週內，任一治療組均未觀察到 GHS/QoL、生理功能或腹痛和不適有臨床意義的最小平方惡化變化。第 1 週時，在 zolbetuximab 組中觀察到噁心/嘔吐評分相對於基期有臨床意義的最小平方變化，但在前 3 次 zolbetuximab 治療（即治療 9 週）後，兩個治療組的噁心/嘔吐評分均恢復至基期狀態。而在 GLOW 試驗中，在 49 週內任一治療組均未觀察到 GHS/QoL、生理功能、腹痛和不適或噁心/嘔吐相對於基期有臨床意義的最小平方惡化之變化。

在 SPOTLIGHT 試驗和 GLOW 試驗中，出現噁心的病人之比例高於嘔吐的病人，且在這兩項試驗中皆顯示，相較於基期，兩組在早期的治療週期中出現噁心的病人比例差異，多於出現嘔吐的病人比例的差異。

在至生活品質最小臨床意義的惡化時間方面，個別試驗的分析結果和合併兩項試驗的結果，zolbetuximab 組和安慰劑組在 TTCD、TTDD^{PP}兩種不同計算方式

^{PP} 合併兩試驗的 GHS/QoL 結果顯示，zolbetuximab 組和安慰劑組之 TTDD 中位數分別為 21.06 個月和 17.61 個月（HR:0.88 [95%CI: 0.7 to 1.1]）；以生理功能測量結果顯示，zolbetuximab 組和安慰劑組之 TTDD 中位數分別為 19.81 個月和 13.9 個月（HR: 0.96[95%CI: 0.77 to 1.19]）；以腹痛與不適測量結果顯示，zolbetuximab 組未到達 TTDD 之中位數，安慰劑組之 TTDD 中位數為 25.82 個月（HR: 0.85[95%CI: 0.64 to 1.13]）；以噁心/嘔吐測量結果顯示，zolbetuximab 組未到達 TTDD 之中位數，安慰劑組 TTDD 之中位數為 23.52 個月（HR: 1.04[95%CI: 0.79 to 1.35]）。相較於安慰劑組，zolbetuximab 組病人的腹痛和不適以及噁心/嘔吐的出現早期惡化的 TTDD 數

下皆未達到統計上顯著差異；GHS/QoL、生理功能、腹痛和不適、噁心/嘔吐、整體疼痛和 EQ-5D-5L VAS 之測量結果相似，如表十六所示。

整體而言，根據整體 GHS/QoL、生理功能、腹痛和不適、噁心/嘔吐之測量結果，在各試驗中兩組結果相似。在 SPOTLIGHT 試驗中，第 49 週在安慰劑組有較大比例的穩定生理功能結果（zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 46.97%和 60.78%），而 zolbetuximab 組也有較多改善和變差的比例（zolbetuximab 組和安慰劑組改善者分別為 28.79%和 24.24%，變差者分別為 17.65%和 21.57%），zolbetuximab 有較多比例改善腹痛和不適（zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 50%和 39.22%）。在 GLOW 試驗中，第 49 週安慰劑組有較多比例有穩定腹痛和不適的得分（zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 41.03%和 54.17%），但在 zolbetuximab 組有更多比例的改善得分（zolbetuximab 組和安慰劑組分別為 43.59%和 33.33%）。

值較為延遲。

表十六 SPOTLIGHT 試驗和 GLOW 試驗根據主要闕值之 TTCD 和 TTDD 結果

測量工具	構面		TTCD 中位數(月) (95% CI)				TTCD 中位數(月)(95% CI)			
			SPOTLIGHT 試驗		GLOW 試驗		SPOTLIGHT 試驗		GLOW 試驗	
			Zolbetuximab + mFOLFOX6	安慰劑 + mFOLFOX6	Zolbetuximab + CAPOX	安慰劑 + CAPOX	Zolbetuximab + mFOLFOX6	安慰劑 + mFOLFOX6	Zolbetuximab + CAPOX	安慰劑 + CAPOX
QLQ-C30	GHS/QoL	中位數 (95% CI)	15.44 (6.90 to 22.83)	11.83 (8.74 to 15.08)	9.69 (7.39 to NC)	7.49 (6.11 to 9.86)	21.06 (18.20 to NC)	20.90 (15.11 to NC)	21.42 (11.73 to NC)	10.41 (7.92 to NC)
		HR (95% CI)	1.17 (0.89 to 1.53)		0.85 (0.64 to 1.13)		1.05 (0.75 to 1.47)		0.77 (0.56 to 1.06)	
	生理功能	中位數 (95% CI)	10.71 (6.01 to NC)	12.32 (9.26 to NC)	8.31 (5.88 to 19.81)	7.92 (6.47 to 11.10)	30.32 (15.01 to NC)	20.50 (13.90 to NC)	18.76 (13.37 to NC)	9.59 (7.79 to NC)
		HR (95% CI)	1.31 (1.00 to 1.71)		1.00 (0.76 to 1.32)		1.21 (0.88 to 1.64)		0.76 (0.56 to 1.03)	
	噁心/嘔吐	中位數 (95% CI)	8.25 (4.47 to 17.97)	15.08 (8.74 to 29.57)	5.52 (3.78 to 9.17)	11.89 (7.69 to NC)	NR (22.83 to NC)	20.90 (18.30 to 29.57)	NR (21.19 to NC)	NR (12.94 to NC)
		HR (95% CI)	1.30 (0.99 to 1.70)		1.48 (1.12 to 1.96)		0.97 (0.66 to 1.42)		1.11 (0.76 to 1.61)	

QLQ-OG25	腹痛和不適	中位數 (95% CI)	19.35 (15.77 to NC)	15.61 (12.32 to NC)	19.81 (9.53 to NC)	12.94 (10.41 to NC)	NR	27.40 (16.43 to NC)	NR (19.81 to NC)	25.82 (13.34 to NC)
		HR (95% CI)	1.07 (0.79 to 1.46)		1.01 (0.73 to 1.41)		0.87 (0.58 to 1.31)		0.84 (0.57 to 1.24)	
整體疼痛		中位數 (95% CI)	18.89 (15.18 to NC)	18.40 (13.37 to NC)	11.73 (8.18 to NC)	26.51 (12.02 to NC)	27.17 (23.33 to NC)	28.75 (18.40 to NC)	NR (13.63 to NC)	26.51 (NC to NC)
		HR (95% CI)	0.92 (0.67-1.26)		1.31 (0.95 to 1.82)		0.83 (0.56 to 1.23)		1.15 (0.79 to 1.69)	
EQ-5D-5L	EQ VAS	中位數 (95% CI)	6.83 (4.40 to 16.79)	9.36 (6.97 to 15.08)	7.20 (5.62 to 11.30)	6.51 (4.96 to 7.79)	18.66 (12.78 to 30.82)	15.11 (12.25 to NC)	13.83 (12.62 to NC)	8.84 (6.80 to 15.41)
		HR (95% CI)	1.20 (0.93 to 1.55)		0.93 (0.71 to 1.21)		1.04 (0.78 to 1.40)		0.74 (0.55 to 0.99)	

註：TTCD：首次發生確認惡化的時間；TTDD：首次明確惡化的時間；HR：風險比；NC：無法計算；NR：未到達；95% CI：95%信賴區間。

E. 網絡統合分析文獻（由北京自然科學基金會 [Beijing Natural Science Foundation] 與中國國家自然科學基金委員會 [National Natural Science Foundation of China] 出資進行） [48]

- 研究簡介

本網絡統合分析研究目的為評估多種免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors, ICIs）之免疫療法和抗 CLDN 18.2 標靶療法在 HER2 陰性、不可切除或轉移性胃癌第一線治療的治療效果。此研究納入第三期隨機對照臨床試驗，針對 HER2 陰性無法切除或轉移性胃癌的病人，將免疫療法與抗 claudin 18.2 製劑的相對療效進行比較性分析。自 PubMed、Embase、Web of Science、Scopus Cochrane Database 等電子資料庫，以胃癌、第一線、隨機對照試驗為關鍵字搜尋以英文發表於 2015 年 3 月至 2023 年 3 月之間的文獻；若近十年發表於國際腫瘤醫學會議的研討會摘要亦可納入評讀。研究遵循系統性回顧與統合分析首選報告項目延伸至網絡統合分析（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses extension for Network Meta-analyses, PRISMA-NMA）之指引。

此研究排除非介入性之試驗，而納入條件如下：

- a. 以病理診斷為 HER2 陰性的胃腺癌或胃食道交界處腺癌的病人且接受第一線治療。
- b. Fluorouracil 和含鉑製劑雙藥治療須被包含於化學治療方案的每一項治療分組。
- c. 實驗組評估的標靶治療或免疫治療須為「單一」成分，而非多項標靶或免疫治療成分合併治療。
- d. 研究需要報告至少一項感興趣的指標，包含整體存活期、無惡化存活期、客觀反應率。

此研究主要療效指標為整體存活期，定義為自接受隨機至全因死亡的時間；次要療效指標包含無惡化存活期（定義為接受隨機至出現疾病惡化或全因死亡的時間）以及客觀反應率（定義為經歷客觀反應做為對治療的最佳反應的病人百分比）與安全性（包含第 3 級以上的 TRAEs）。

採用系統性回顧與統合分析首選報告項目延伸至網絡統合分析（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses extension for Network Meta-analyses, PRISMA-NMA）之指引。使用網絡統合分析方法，p 值皆為雙尾檢定之結果， $p < 0.05$ 視為統計顯著。

- 研究結果

此研究經搜尋後納入 8 篇原著文獻，包含 6,455 名病人進行分析。包含的試驗使用 fluoropyrimidine 與含鉑製劑，併用抗 PD-L1 製劑 nivolumab、pembrolizumab、sintilimab、sugemalimab、tislelizumab 等免疫檢查點抑制劑，或抗 claudin 18.2 製劑 zolbetuximab 之治療。在納入的 6,455 名病人中，有 2,721 名接受化療併用 ICI，537 名病人接受化療併用 claudin 標靶治療，其餘 3,197 名病人接受化療併用對應的安慰劑。此研究所納入的試驗如表十七。

表十七 網絡統合分析納入文獻之特性

試驗名稱	發表年分	研究組別	樣本數	族群	主要療效指標	治療方案	偏差風險評估 [†]
CheckMate-649[43]	2023	組別 1	833	所有接受隨機的病人	<ul style="list-style-type: none"> OS (CPS \geq 5) PFS (CPS \geq 5) 	Nivolumab 360 mg + XELOX Q3W 或 nivolumab 240 mg + FOLFOX Q2W	低風險
		組別 2	789			XELOX Q3W 或 FOLFOX Q2 W	
Keynote-062[49]	2019	組別 2	257	PD-L1 CPS \geq 1 之病人	<ul style="list-style-type: none"> OS (CPS \geq 1) OS (CPS \geq 10) PFS (CPS \geq 1) 	Pembrolizumab 200 mg + FP Q3W 或 pembrolizumab 200 mg + XP Q3W	低風險
		組別 3	250			FP Q3W 或 XP Q3W	
GEMSTONE-303[50]	2022	組別 1	共 479 人	PD-L1 CPS \geq 5 之病人	<ul style="list-style-type: none"> OS (CPS \geq 5) PFS (CPS \geq 5) 	Sugemalimab 1200 mg + XELOX Q3W	有疑慮
		組別 2				XELOX Q3W	
ORIENT-16[51]	2022	組別 1	327	所有接受隨機的病人	<ul style="list-style-type: none"> OS (ITT) OS (CPS \geq 5) 	Sintilimab 200 mg 或 3 mg/kg + XELOX Q3W	有疑慮
		組別 2	323			XELOX Q3W	
RATIONALE-305[52]	2023	組別 1	274	所有接受隨機的病人	<ul style="list-style-type: none"> OS (ITT) OS (CPS \geq 1) 	Tislelizumab 200 mg + XELOX Q3W 或 tislelizumab 200 mg + FP Q3W	低風險
		組別 2	272			XELOX Q3W 或 FP Q3W	
Keynote-859[53]	2023	組別 1	790	所有接受隨機的病人	OS (ITT)	Pembrolizumab 200 mg + XELOX Q3W 或 pembrolizumab 200 mg + FP Q3W	低風險
		組別 2	789			XELOX Q3W 或 FP Q3W	

SPOTLIGHT[41]	2023	組別 1	283	Claudin 18.2 陽性的病人(≥75%腫瘤細胞有中度至強度染色)	PFS (ITT)	Zolbetuximab 800 mg/m ² 接續以 600 mg/m ² + mFOLFOX6 Q3W	低風險
		組別 2	282			mFOLFOX6 Q3W	
GLOW[45]	2023	組別 1	254	Claudin 18.2 陽性的病人(≥75%腫瘤細胞有中度至強度染色)	PFS (ITT)	Zolbetuximab 800 mg/m ² 接續以 600 mg/m ² + XELOX Q3W	低風險
		組別 2	253			XELOX Q3W	
<p>註：CPS 為綜合陽性分數，FOLFOX：5-FU+oxaliplatin+leucovorin；FP：fluorouracil+cisplatin；ITT：治療意向族群；mFOLFOX6：5-FU+oxaliplatin+leucovorin；OS：整體存活期；PFS：無惡化存活期；XELOX：capecitabine+oxaliplatin；XP：capecitabine+cisplatin；Q2W：每 2 週給藥；Q3W：每 3 週給藥。</p> <p>†使用修訂後的 Cochrane 偏差風險工具 RoB2 評估網絡統合分析中研究品質。</p>							

網絡統合分析結果顯示，對於 HER2 陰性無法切除或轉移性胃癌的第一線治療中，各種不同的 ICIs 與抗 claudin 18.2 標靶治療的在無惡化存活期、整體存活期、客觀反應率的療效相當。有關 ICI 和抗 claudin 18.2 標靶治療相對療效之網絡統合分析結果，如表十八所示。

表十八 網絡統合分析對於化療、免疫治療與 zolbetuximab 之療效比較

	整體存活期	無惡化存活期	客觀反應率
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	OR (95% CrI)
Nivolumab [†]	1	1	1.5 (0.92 to 2.4)
化療 [‡]	1.11 (1.06 to 1.16)	1.11 (1.05 to 1.16)	1
pembrolizumab	1.00 (0.94 to 1.07)	1.00 (0.93 to 1.06)	1.5 (1.1 to 2.2)
sintilimab	0.99 (0.89 to 1.09)	0.91 (0.83 to 1.00)	1.5 (0.88 to 2.5)
sugemalimab	0.98 (0.87 to 1.10)	0.92 (0.84 to 1.02)	無資料
tislelizumab	0.97 (0.87 to 1.09)	0.93 (0.84 to 1.03)	1.3 (0.79 to 2.3)
zolbetuximab	0.98 (0.91 to 1.07)	0.96 (0.88 to 1.05)	1.1 (0.72 to 1.6)

註：HR：風險比；95% CI：95%信賴區間；95%CrI：95%可信區間；OR：勝算比(odds ratio)。
[†]整體存活期與無惡化存活期以 nivolumab 做為參考基準。
[‡]客觀反應率以化療做為參考基準。

有關安全性之結果則略有不同，ICI 通常會引起免疫相關之不良事件，合併 ICI 與化療治療的病人有 59.0%至 73.2% 發生第 3 級以上的 TRAE，其中嗜中性球低下和嗜中性球數量下降是最常見的第 3 級以上的 TRAE；接受抗 claudin 18.2 標靶治療的 zolbetuximab 合併化療的病人，有 72.8%至 86.7%發生第 3 級以上的 TRAE，主要導致噁心、嘔吐等胃腸道不良事件，因此在選擇適當治療方案時也應考慮病人對於治療的耐受性。

作者表示，雖然抗 claudin 18.2 標靶療法和 ICIs 的治療對 claudin 18.2 陽性、未特定 PD-L1 表現的病人有相似的效果，應根據 PD-L1 CPS 和 claudin 18.2 的表現進一步對病人分層，由於過去次級分析結果顯示 ICI 對 PD-L1 低度表現的胃癌病人缺乏益處[54]，因此對於 PD-L1 陽性、claudin 18.2 陰性之胃癌病人，應可優先考慮 ICI，而對於 PD-L1 陰性、claudin 18.2 陽性的胃癌病人，首選為 zolbetuximab；對於 PD-L1 陽性、claudin 18.2 陽性的胃癌病人，根據以抗 PD-L1 療法之 Keynote-859 試驗與 CheckMate-649 試驗，顯示高綜合陽性分數可延長抗 PD-1 治療的反應持續時間（Keynote-859 試驗中 CPS \geq 10 次族群之反應持續時間為 10.9 個月，而 CheckMate-649 試驗中 CPS \geq 5 次族群之反應持續時間為 9.5 個月），輔以使用抗 claudin 18.2 療法的 GLOW 試驗與 SPOTLIGHT 試驗之反應持續時間結果（GLOW 試驗中包含 21.9%的病人為 PD-L1 CPS \geq 5，在 SPOTLIGHT

試驗中包含 13% 的病人為 PD-L1 CPS ≥ 5 ，全體族群使用抗 claudin 18.2 療法之反應持續時間，在 GLOW 試驗為 6.3 個月，在 SPOTLIGHT 試驗為 9.0 個月)，作者認為高度綜合陽性分數與 claudin 18.2 陽性的病人，免疫治療可能相較於抗 claudin 18.2 療法更可延長反應持續時間。目前 ILUSTRO 試驗⁹⁹比較 zolbetuximab 合併化療和抗 PD-1 抗體，正在進行療效和安全性的臨床試驗，可能可以使療效與安全性的結果獲得釐清。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供一份藥品送件資料摘要，說明目前胃癌於我國流行病學、預後、健保給付治療現況；在療效方面，則提供兩項試驗資料，包含 SPOTLIGHT 試驗[41]與 GLOW 試驗[45]之文獻，此二試驗之研究結果已在前段摘要說明，除此之外未提供其餘療效相關參考資料。對於 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗，其均包含 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性局部晚期無法切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處腺癌之病人，然而在本案中，建議者建議健保給付本案藥品僅用於胃腺癌之病人，與適應症相比略有限縮。所提供之臨床試驗資料中，並未有提供以胃腺癌病人為目標群體之研究結果；雖在 SPOTLIGHT 試驗[41]與 GLOW 試驗[45]之文獻內文中，有將原發部位為胃部或胃食道交界處的病人進行次族群分析，然而其作者均提及各次族群的樣本數較小，次族群分析之結果宜謹慎解讀。

此外，本案的目標族群為 claudin 18.2 陽性、HER2 陰性局部晚期無法切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處腺癌之病人，其中可區分為 PD-L1 CPS ≥ 5 或 PD-L1 CPS < 5 的病人族群。由於現行健保給付規定中對於本案目標族群之治療，可能已包含免疫檢查點抑制劑 nivolumab 之臨床治療，本案目標族群中若符合 PD-L1 CPS ≥ 5 的病人亦可適用 nivolumab 併用化療的治療方案。若建議者可提供本案藥品與 nivolumab 之直接或間接比較之文獻，與本案藥品於 PD-L1 CPS ≥ 5 或 PD-L1 CPS < 5 的病人之治療結果實證，則可使決策者更加清楚本案藥品之臨床價值。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 zolbetuximab 建議者宣稱之許可適應症為「Zolbetuximab 與含氟嘧啶

⁹⁹ ILUSTRO 試驗為進行中的非隨機、雙盲第二期臨床試驗，目的為比較 zolbetuximab 單獨給藥時對於腫瘤控制的療效。共有五個治療組別，分別使用 zolbetuximab、mFOLFOX6, zolbetuximab、zolbetuximab, mFOLFOX6, nivolumab、zolbetuximab, FLOT 治療，預定於 2026 年 12 月 31 日完成[55]。

(fluoropyrimidine) 和含鉑的化療併用，適用於Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃腺癌或胃食道交界處 (GEJ) 腺癌病人的第一線治療」，建議用於病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 之患有局部晚期不可切除或轉移性胃癌之Claudin (CLDN) 18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之病人。

根據歐洲ESMO在2024年依據胃癌照護指引改編發表適用於亞洲病人的泛亞洲改編版指引 (Pan-Asian guidelines adaptation)，得知claudin 18.2陽性、HER2陰性局部晚期無法切除或轉移性的胃腺癌病人之第一線治療，可用化療併用本案藥品之外，符合PD-L1 CPS \geq 5的病人亦可使用nivolumab治療。因此，療效參考品方面可根據檢驗結果，對於本案藥品目標族群中符合PD-L1 CPS \geq 5的病人而言，nivolumab為本案藥品之療效參考品；而若PD-L1 CPS $<$ 5者，則化學治療方案 fluoropyrimidine (fluorouracil或capecitabine) , oxaliplatin或uracil-tegafur可為該族群之本案藥品療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

根據加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織對於本案藥品之評估報告，均尚未公告本案藥品相關醫療科技評估報告，截至2024年12月17日尚無查獲已公告之評估報告可供參考。

(三) 相對臨床療效與安全性

根據電子資料庫搜尋結果，統整與本案藥品及疾病相關之臨床試驗，結果顯示在 SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗均顯示對於 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性局部晚期無法切除或轉移性的胃或胃食道交界處腺癌病人，使用本案藥品併用化療，可相較於安慰劑併用化療有顯著較佳的無惡化存活期與整體存活期；在 SPOTLIGHT 試驗中顯示 zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 與安慰劑併用 mFOLFOX6 之無惡化存活期分別為 10.61 個月和 8.67 個月，整體存活期分別為 18.23 個月和 15.54 個月；GLOW 試驗的結果則顯示 zolbetuximab 併用 CAPOX 與安慰劑併用 CAPOX 之無惡化存活期分別為 8.21 個月和 6.8 個月，整體存活期分別為 14.39 個月和 12.16 個月。

在安全性方面，SPOTLIGHT 試驗中發生研究治療中出現的嚴重 (serious) 不良事件比例在 zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 與安慰劑併用 mFOLFOX6 分別為 45%和 44%；GLOW 試驗中發生研究治療中出現的嚴重不良事件比例分別為 47.2%和 49.8%，其中兩試驗發生噁心、嘔吐、食慾減退均為最常見發生之不良反應。

在生活品質方面，兩項試驗結果均顯示 zolbetuximab 組與安慰劑組相比，在

主要的生活品質指標方面並無臨床上明顯差異。

根據研討會發布摘要更新兩項試驗結果，顯示本案藥品的治療能相較於安慰劑組有持續的無惡化存活與整體存活的顯著益處，且沒有出現新的安全性訊號。在生活品質方面，整體而言，使用本案藥品併用化療與安慰劑併用化療有相似的生活品質結果，本案藥品的治療未對生活品質產生負面影響。

另外，透過網絡統合分析的研究結果，可知相較於合併 nivolumab, 化學治療，本案藥品在無惡化存活期、整體存活期與客觀反應率無顯著差異，對於同時符合 PD-L1 CPS \geq 5 且 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性局部晚期無法切除或轉移性的胃腺癌病人，使用免疫療法與本案藥品治療在療效上無顯著差異。但免疫治療較易引起免疫相關不良反應，而本案藥品較易出現胃腸道不良反應，在臨床治療方案選擇時可考量病人對於治療的耐受性。目前亦無明確實證可支持在不同特性病人中，應優先選擇合併 zolbetuximab, 化學治療，或是 PD-L1 抑制劑, 化學治療；亦無實證證明先後使用之療效。

現有臨床試驗之相對療效與安全性之結果，係根據各試驗的納入條件均包含胃與胃食道交界處腺癌的病人，針對胃腺癌的病人僅為次族群之分析，其樣本數較少可能無法得出確切的療效與安全性之結論；而對於同時符合 PD-L1 CPS \geq 5 且 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性局部晚期無法切除或轉移性的胃腺癌病人，亦缺乏本案藥品與免疫療法之直接比較試驗，因此對於整體而言的相對療效與安全性之結果宜謹慎解讀。

(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之不足，以下摘錄 CDA-AMC 收集到，由一個非營利病友團體透過線上問卷收集到 35 名病友回覆（其中 30 人為病人、5 人為照顧者。僅有 3 人表示 CLDN18.2 為陽性）[27]之結果：

- 所收集到的意見中，有 97.2% 的病人認為癌症的診斷顯著影響他們的生活品質，且影響生理、心理與社交活動等層面。
- 病人與照顧者的回應中，顯示轉移性疾病強烈地使他們的心理健康衰退，且對於癌症的診斷和治療非常焦慮。
- 在現有的治療中，多數的病人歷經許多副作用，包含疲憊（91.4%）、體重減輕（77.1%）。
- 在評估治療選擇時，會考量到生活品質、治療副作用、治療方便性、治療期間與存活的益處，多數（82.9%）回應中表示，不論副作用會選擇可以提供延長壽命與存活率的治療。
- 病人希望可以得知他們的生物標記與符合資格的治療選項，而能沒有阻礙地

- 開始第一線治療，且生物標記之檢驗應在疾病發生時所有人均可進行。
- 期待新的標靶治療可以提高存活率與生活品質，病人與照顧者應可根據個人的價值觀和偏好選擇治療方案，且治療方案應有健保體系的覆蓋以嘉惠癌症病人。

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 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)	至 2024 年 12 月 19 日止，CDA-AMC 評估中，尚未公告相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 12 月 19 日止，PBAC 評估中，尚未公告相關評估報告。
NICE (英國)	至 2024 年 12 月 19 日，NICE 評估中，評估報告草案為不建議納入給付，但最終完整報告尚未公布。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 12 月 19 日止查無相關資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供與本案相關之經濟評估研究。

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

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

1. CDA-AMC (加拿大) [26]

至 2024 年 12 月 19 日止，CDA-AMC 評估中，尚未公告相關評估報告。

2. PBAC (澳洲) [28]

至 2024 年 12 月 19 日止，PBAC 評估中，尚未公告相關評估報告。

3. NICE (英國) [32]

至2024年12月19日止，NICE尚未公告最終評估報告。根據評估報告草案，在經濟分析模型中，廠商提交一份以分割存活模型所建構的成本效用分析，模型包含三種健康狀態：疾病惡化前（pre-progression）、疾病惡化後（post-progression）及死亡。目標族群為未曾接受治療、Claudin 18.2陽性（至少75%的細胞具表現量）、HER2陰性、局部晚期無法切除或轉移性胃腺癌或胃食道接合腺癌的成人病人。療效及效用參數主要來自SPOTLIGHT及GLOW試驗，模型週期長度為4週，評估期間為40年。廠商指出，CAPOX是英國最常使用的化療組合，並假設CAPOX的療效與FOLFOX相當，且以CAPOX的藥費作為化療費用的代表。該模型包括一項主要分析和一項次要分析：

- 主要分析：針對全部目標族群，評估「zolbetuximab合併化療」相較於「單用化療」的效果；
- 次要分析：針對 CPS \geq 5的病人，評估「zolbetuximab合併化療」相較於「單用化療」及「nivolumab合併化療」的效果。

然而，NICE認為此模型存在未解決的高度不確定性，包含：用於間接比較的網絡統合分析來自異質性高的臨床試驗、化療組的數據整合來自 CheckMate-649、SPOTLIGHT 及 GROW 試驗、假設 nivolumab 合併化療與 zolbetuximab 合併化療具有相同療效。基於上述原因，由於 NICE 對於 zolbetuximab 長期存活數據，及各治療比較組合的療效數據存在疑慮，即使考慮疾病的嚴重性及其對生活品質和壽命的影響，相較於單用化療，zolbetuximab 合併化療的成本效果推估結果高於 NICE 認為可接受的英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）資源使用範圍。藉由間接比較結果，相較於 nivolumab 或 pembrolizumab 合併化療，zolbetuximab 合併化療也不具成本效益。因此，NICE 初步不建議納入給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[35]

至 2024 年 12 月 19 日止，SMC 評估中，尚未公告相關評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(2) 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：

Population	納入條件：Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、局部晚期不可切除或轉移性胃癌 排除條件：未設限
Intervention	zolbetuximab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、cost-consequence analysis 及 cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 12 月 19 日止，以「zolbetuximab」、「gastric cancer」、「claudin」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄七。

(3) 搜尋結果

本報告經排除非經濟評估相關研究，共查獲 1 篇與 zolbetuximab 相關的成本效益研究，此篇為中國研究，摘述如下：

Lei 等人於 2024 年發表一篇以馬可夫模型所建構的成本效用分析研究[56]，目標族群為 HER2 陰性、局部晚期或無法切除的轉移性胃腺癌或胃食道交界處腺癌第一線治療病人。模型將病人健康狀態分為無惡化、疾病惡化、及死亡三個階段。介入策略為 zolbetuximab 合併 CAPOX，比較策略為安慰劑合併 CAPOX，評估觀點為付費者觀點，評估時間為 10 年。療效參數取自 GLOW 試驗，效用參數取自公開文獻，成本參數僅納入直接醫療成本。研究結果顯示，相較於安慰劑合併 CAPOX，在美國 zolbetuximab 合併 CAPOX 的 ICER 值為 821,516 美元/QALY gained；在中國則為 273,568 美元/QALY gained。敏感度分析結果指出，zolbetuximab 的藥價對研究結果影響最為顯著。當美國願付閾值設定為 150,000 美元/QALY gained 或中國願付閾值設定為 38,188 美元（2023 年三倍人均 GDP）/QALY gained 的情況下，zolbetuximab 合併 CAPOX 具有成本效益的機率為 0%。若要使 zolbetuximab 合併 CAPOX 符合成本效益，zolbetuximab 的藥價在美國須降低 83.37%，在中國須降低 82.25%。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提交其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2022 年癌症登記年報[11]，2022 年胃癌發生個案數共 3,850 人，年齡中位數為 69 歲，發生率的排名於男性為第 7 位、女性為第 10 位，當年度新發個案中整併期別為 IV 期者約占 29%；當年度死因為胃惡性腫瘤者共計 2,277 人，死亡年齡中位數男性 73 歲、女性 74 歲。組織型態中，以腺癌最多，約占當年度總發生個案數之 72%。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查含 zolbetuximab 成分藥品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 L01FX31[23]，屬「L01F: MONOCLONAL ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG CONJUGATES」的「L01FX: Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」類。同屬此分類的藥品成分共有 34 項，而於我國取得上市核可且與本品同具「胃癌」適應症的成分共 0 項。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材許可證查詢網頁[24]，設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症(藥品): 胃癌、轉移性胃癌、晚期胃癌」進行搜尋，其中適應症包含「胃癌、轉移性胃癌或晚期胃癌」的藥品成分有 capecitabine、tegafur、uracil/tigafur、gimeracil、oteracil、gimeracil/oteracil/tegafur、fluorouracil、oxaliplatin、irinotecan、trifluridine/tipiracil、trastuzumab、trastuzumab deruxtecan、epirubicin、coriolus versicolor (polysaccharide-K)、mitomycin C、ramucirumab、nivolumab、pembrolizumab 等 18 種。其中，nivolumab 已被納入健保給付用於不具有 HER2 過度表現、CPS \geq 5、晚期或轉移性胃癌病人之第一線治療。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別及考量臨床地位之選取原則，本報告認為針對 PD-(L)1 具表現(CPS \geq 5)之病人，nivolumab 為可能之核價參考品；若病人不符合前述條件，則無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者推估

建議者表示本品若納入健保給付，推估未來五年（2025年至2029年）本品使用人數約第一年232人至第五年244人，本品年度藥費約第一年3億7,018萬元至第五年3億8,933萬元，建議者預期本品的給付可取代單用化療 mFOLFOX6 或 CAPOX，及 nivolumab 併用化療之部分市場，故在扣除取代藥品年度藥費後之藥費財務影響約為第一年2億9,381萬元至第五年2億8,667萬元，若考量 IHC 檢測之新增費用後，總額財務影響約為第一年2億9,545萬元至第五年2億8,819萬元。建議者之計算過程說明如後：

1. 臨床地位

建議者預期本品若納入健保給付與化療(mFOLFOX6或CAPOX)合併使用，用於 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、局部晚期不可切除或轉移性胃癌病人之第一線治療，將取代目前健保已給付之單用化療(mFOLFOX6或CAPOX)，及免疫治療(nivolumab)合併化療(mFOLFOX6或CAPOX)之部分市場。

2. 目標族群推估

建議者根據2017年至2021年癌登年報以線性回歸推估未來五年（2025至2029年）之胃腺癌新發個案數為第一年2,922至第五年2,696人。根據2021年之癌登年報資料，推算符合「局部晚期不可切除或轉移性」胃癌比例為35.3%，據此推估新發為「局部晚期不可切除或轉移性」病人；並將非屬「局部晚期不可切除或轉移性」之胃癌病人進一步以期別進行區分，並根據文獻[57]，認為胃癌病人接受手術後，五年復發率在第0至1期為3%、第2期為26.2%、第3期為44.3%，期別不詳則為上述期別五年復發率的平均24.5%，據此推估復發為「局部晚期不可切除或轉移性」病人數。將復發後符合「局部晚期不可切除或轉移性」的病人，加上新發即符合「局部晚期不可切除或轉移性」之胃癌病人後，推估未來五年符合「局部晚期不可切除或轉移性」之胃癌總病人數為第一年1,442人至第五年1,329人。

接著，建議者根據文獻、市調資料及臨床專家意見，設定 ECOG 分數 0 至 1 比例為 93.3%、IHC 檢測比率為 90%、HER2 陰性比率為 92.2%、Claudin 18.2 陽性比率為 42.3%、胃癌病人接受第一線治療比率為 89%，據此推估未來五年本品目標族群人數為第一年 421 人至第五年 387 人。

3. 本品使用人數推估

建議者預估未來五年本品市佔率約 55%至 63%，推估本品使用人數為第一年 232 人至第五年 244 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者依據 SPOTLIGHT 試驗及 GLOW 試驗之設計，設定本品療程劑量為首次 800 mg/m²，之後每三周 600 mg/m²，並根據 2021 年癌登資料之胃癌病人男女比例，及國健署統計資料之台灣成年男性、女性平均身高體重，加權計算胃癌病人體表面積為 1.618 m²，經考量相對劑量強度 (relative dose density, RDI)，將本品使用劑量均僅計算 92.34%後，並依據 SPOTLIGHT 試驗所觀察到本品無惡化存活期中位數 (mPFS) 為 10.61 個月，以 28 天為一療程進行換算，共計施打 11.4 個療程。本品每人首次療程為 17 萬元，而後每 28 天之本品療程藥費為 14 萬元，總療程藥費約為 160 萬元。本品需與化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX) 併用，併用時間為 10.61 個月 (即 11.4 個 28 天療程)，本品合併 mFOLFOX6 總療程藥費約為 168 萬元，本品合併 CAPOX 總療程藥費約為 173 萬元。

最後，根據前述估算的本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 3 億 7,018 萬元至第五年 3 億 8,933 萬元；結合建議者市調資料之化療組合市占率 (mFOLFOX6 為 55%；CAPOX 為 45%) 後，推估本品併用化療的年度藥費約為第一年 3 億 9,456 萬元至第五年 4 億 1,495 萬元。

5. 取代藥品年度藥費推估

建議者參考文獻資料，認為胃癌病人可符合 nivolumab 健保給付規範之 PD-L1 表現量 (CPS ≥ 5) 的病人比例為 30%至 40%[58]，故假設原情境中，病人使用 nivolumab 合併化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX) 的比率為 28%至 30%，其餘病人則單用化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX)。當本品納入給付後，nivolumab 合併化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX) 的比率下降為 15%至 11%，而單用化療的比率則為 30%至 26%。

在藥費估算上，建議者分別依據 CHECKMATE-649、SPOTLIGHT、GROW 等試驗，及比照本品之計算，設定胃癌病人體表面積為 1.618 m²，計算療程費用。除 nivolumab 因無法取得相對劑量強度，而將 nivolumab 之使用劑量以完整療程估算外，其餘 mFOLFOX6 及 CAPOX 均考慮組合中各藥品之相對劑量強度而給予劑量折扣。mFOLFOX6 組合中，5-fluorouracil 的相對劑量強度為 93%、leucovorin 為 90.49%、oxaliplatin 為 87.04%；CAPOX 組合中，capecitabine 的相對劑量強度為 82.5%、oxaliplatin 為 95.04%。

建議者依據 CHECKMATE-649 試驗所觀察到 nivolumab 合併化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX) 無惡化存活期中位數 (mPFS) 為 8.3 個月、SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗所觀察到的單用化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX) 之 mPFS，結合市調資料之市占率 (mFOLFOX6 為 55%；CAPOX 為 45%) 後，設定單用化療組合之 mPFS 為 7.8 個月。以 28 天為一療程進行換算，共計 nivolumab 合併化

療者施打 8.9 個療程、單用化療者施打 8.4 個療程。Nivolumab 總療程藥費約為 145 萬元，nivolumab 合併 mFOLFOX6 總療程藥費約為 152 萬元，nivolumab 合併 CAPOX 總療程藥費約為 157 萬元。單用 mFOLFOX6 總療程藥費約為 7 萬元，單用 CAPOX 總療程藥費約為 12 萬元。最終推估本品納入給付後，本品併用化療，將取代「nivolumab 併用化療」和「單用化療」，未來五年取代藥品年度藥費約為第一年 1 億 75 萬元至第五年 1 億 2,827 萬元。

6. 其他醫療費用

建議者以支付標準 25012B 免疫組織化學染色（每一抗體），支付點數 1,354 點，計算新增之 Claudin 18.2 檢測費，推估未來五年因本品納入健保給付所新增的其他醫療費用約為第一年 164 萬元至第五年 151 萬元。

7. 財務影響

以本品治療組合年度藥費扣除取代藥品年度藥費後即為藥費財務影響，建議者推估本品給付後未來五年藥費財務影響約為第一年增加 2 億 9,381 萬元至第五年增加 2 億 8,667 萬元，進一步考量 Claudin 18.2 之 IHC 檢測新增費用後，總額財務影響約為第一年增加 2 億 9,545 萬元至第五年增加 2 億 8,819 萬元。

8. 敏感度分析

建議者考量台灣胃癌 CPS \geq 5 比率具不確定性，故參考 CHECKMATE-649 試驗中 CPS \geq 5 比率 60%，調整 nivolumab 合併化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）之市占率（原情境：58%至 60%；新情境：30%至 26%），推估本品給付後未來五年藥費財務影響第一年增加 2 億 202 萬元至第五年增加 2 億 230 萬元，進一步考量 Claudin 18.2 之 IHC 檢測新增費用後，總額財務影響約為第一年增加 2 億 366 萬元至第五年增加 2 億 381 萬元。

建議者另考量本品與單用化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）之藥費差距較大，設定本品只取代單用化療，調整單用化療之市占率（原情境：100%至 100%；新情境：45%至 37%），推估本品給付後未來五年藥費財務影響第一年增加 3 億 7,394 萬元至第五年增加 3 億 9,316 萬元，進一步考量 Claudin 18.2 之 IHC 檢測新增費用後，總額財務影響約為第一年增加 3 億 7,558 萬元至第五年增加 3 億 9,467 萬元。

查驗中心推估

1. 臨床地位

經檢視臨床指引及國內藥品給付現況，基於本品需與化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）合併使用，本報告認為本品用於 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、局部晚期不可切除或轉移性胃癌病人之第一線治療，對單用化療者之臨床地位為合併關係，會新增本品藥費，而對符合免疫治療（nivolumab）健保給付規範之 PD-L1 表現量（CPS \geq 5）者為取代關係。本報告根據臨床專家意見，考量臨床使用率，認同建議者設定本品主要取代的單用化療組合為 mFOLFOX6 或 CAPOX。

2. 目標族群推估

本報告認同建議者設定，本品之目標族群為新診斷和復發為「局部晚期不可切除或轉移性」之胃癌病人，經檢視建議者援引之文獻資料並諮詢臨床專家，認為建議者所設定之各項參數尚屬合理。惟因癌登年報已更新至 2022 年，本報告根據建議者推估架構，以 2018 年至 2022 年癌登年報數據進行線性回歸，推估未來五年（2025 至 2029 年）胃腺癌新發個案數為第一年 2,913 人至第五年 2,653 人。本報告另根據 2022 年癌登資料，推算符合「局部晚期不可切除或轉移性」新發胃癌比例為 32.5%，經結合建議者所設定之各期別五年復發率，推估未來五年符合「局部晚期不可切除或轉移性」之胃癌總病人數為第一年 1,367 人至第五年 1,248 人。

本報告進一步根據建議者設定，設定 ECOG 分數 0 至 1 比例為 93.3%、IHC 檢測比率為 90%、HER2 陰性比率為 92.2%、Claudin 18.2 陽性比率為 42.3%、胃癌病人接受第一線治療比率為 89%，據此推估未來五年本品目標族群人數為第一年 399 人至第五年 364 人。

3. 本品使用人數推估

有關原情境中各治療組合之占比，針對 Claudin 18.2 陽性之病人，本報告參考臨床專家意見，預期至少 20% 以上的病人為 CPS \geq 5，故認同建議者於原情境中設定使用 nivolumab 合併化療的比率為 28% 至 30%，使用單用化療的比率為 72% 至 70%。

在新情境中本品市占率部分，本報告經諮詢臨床專家，認為若本品納入健保給付，符合本品給付規範之病人中，選擇單用化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）的病人數應趨近於零。另外，臨床專家考量免疫治療的新穎性及病人腎功能條件限制後，預期 Claudin 18.2 陽性且符合免疫治療給付規範者約有 60% 會使用免疫治療，有 40% 可能轉用本品，故本報告設定新情境中使用 nivolumab 合併化療比率為 17% 至 18%，其餘 Claudin 18.2 陽性之病人皆使用本品，即本品之市占率為 83% 至 82%。綜合以上設定，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 332 人至第五年 298 人。

本報告考量 Claudin 18.2 陽性病人中，屬 CPS \geq 5 者之比例可能存在不確定性，另分別以原情境中使用 nivolumab 合併化療的比率為 18%至 20%（低推估）與 38%至 40%（高推估）執行敏感度分析。此外，鑑於本品納入給付後，各治療組合的市占率亦存在不確定性，本報告參考建議者設定，以建議者於新情境中所設定之各治療組合市占率執行敏感度分析。

4. 本品年度藥費推估

本報告認為建議者設定之藥品用法大致合宜，經根據 SPOTLIGHT 試驗所觀察到本品無惡化存活期中位數（mPFS）為 10.61 個月，以 28 天為一療程進行換算，共計施打 11.4 個療程。本品每人首次療程為 17 萬元，而後每 28 天之本品療程藥費為 14 萬元，總療程藥費約為 160 萬元。本品需與化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）併用 10.61 個月（即 11.4 個 28 天療程）。針對 mFOLFOX6 及 CAPOX 之藥費，建議者僅以各藥品的單一規格計算，本報告考量健保於部分藥品（如 fluorouracil）有收載不同規格，經選擇最不浪費的規格搭配後，推估本品合併 mFOLFOX6 總療程藥費約 165 萬元，本品合併 CAPOX 總療程藥費約 173 萬元。

本報告根據前述估算的本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 5 億 2,974 萬元至第五年 4 億 7,549 萬元；經沿用建議者設定，結合市調資料之化療組合市占率（mFOLFOX6 為 55%；CAPOX 為 45%）後，本品併用化療的年度藥費約為第一年 5 億 5,888 萬元至第五年 5 億 167 萬元。

5. 取代藥品年度藥費推估

本報告根據臨床專家意見，於原情境中沿用建議者假設，設定使用 nivolumab 合併化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）的比率為 28%至 30%，其餘病人則單用化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）。當本品納入給付後，預期約有 40%符合免疫治療給付規範者可能轉用本品，故設定新情境中，nivolumab 合併化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）的比率下降為 17%至 18%，而單用化療的比率則皆為 0%。

在各藥品之劑量估算上，本報告認為建議者設定之藥品用法大致合宜。惟本報告考量建議者除 nivolumab 外，針對本品、mFOLFOX6 及 CAPOX 皆考量相對劑量強度（RDI）而給予劑量折扣，為求藥費計算基礎之一致性，本報告暫比照本品的 RDI（92.34%）對 nivolumab 進行劑量估算。另以本品及取代藥品之藥費均不考量 RDI，而將各治療組合以完整療程估算劑量執行敏感度分析。

本報告沿用建議者參考相關試驗之 mPFS 結果，設定 nivolumab 合併化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）使用時間為 8.3 個月，單用化療（mFOLFOX6 或 CAPOX）使用時間為 7.8 個月。以 28 天為一療程進行換算，共計 nivolumab 合併化療者施打 8.9 個療程、單用化療者施打 8.4 個療程。經考量健保於各藥品收

載的不同規格，選擇最不浪費的規格搭配後，推算 nivolumab 總療程藥費約為 145 萬元，nivolumab 合併 mFOLFOX6 總療程藥費約為 152 萬元，nivolumab 合併 CAPOX 總療程藥費約為 157 萬元。單用 mFOLFOX6 總療程藥費約為 6 萬元，單用 CAPOX 總療程藥費約為 12 萬元。最終推估本品納入給付後，本品併用化療，將取代「nivolumab 併用化療」和「單用化療」，未來五年取代藥品年度藥費約為第一年 9,388 萬元至第五年 8,798 萬元。

6. 其他醫療費用

本報告經諮詢臨床專家，基於現行臨床對晚期胃癌病人幾乎已常規檢測 HER2 及 PD-L1 表現量，故認為建議者設定本品納入給付後，僅計算 Claudin 18.2 所新增之 IHC 檢測費應屬合理。本報告根據支付標準「25012B 免疫組織化學染色（每一抗體）」之支付點數 1,354 點進行估算，推估未來五年因本品納入健保給付所新增的其他醫療費用約為第一年 155 萬元至第五年 142 萬元。

7. 財務影響

以本品治療組合年度藥費扣除取代藥品年度藥費後即為藥費財務影響，本報告推估本品給付後未來五年藥費財務影響約為第一年增加 4 億 6,499 萬元至第五年增加 4 億 1,369 萬元，進一步考量 Claudin 18.2 之 IHC 檢測新增費用後，總額財務影響約為第一年增加 4 億 6,655 萬元至第五年增加 4 億 1,511 萬元。

8. 敏感度分析

(1) 調整各治療組合市占率，請如後表彙整。

項目	未來五年市占率					本品 使用 人數	本品 年度 藥費	藥費 財務 影響	總額 財務 影響
	原情境		新情境						
	免 疫 合 併 化 療 ^a	單 用 化 療 ^b	本 品 合 併 化 療 ^c	免 疫 合 併 化 療 ^a	單 用 化 療 ^b				
基礎分 析	28% 至 30%	72% 至 70%	83% 至 82%	17% 至 18%	0% 至 0%	332 人 至 298 人	5.3 億 至 4.8 億元	4.6 億 至 4.1 億元	4.7 億 至 4.2 億元
敏感度 分析 (一) ^d	18% 至	82% 至	89% 至	11% 至	0% 至	356 人 至 320 人	5.7 億 至 5.1 億元	5.3 億 至 4.7 億元	5.3 億 至 4.7 億元
	20% 至	80% 至	88% 至	12% 至	0% 至	308 人 至 277 人	4.9 億 至 4.4 億元	4.0 億 至 3.6 億元	4.0 億 至 3.6 億元
	38% 至 40%	62% 至 60%	77% 至 76%	23% 至 24%	0% 至 0%	308 人 至 277 人	4.9 億 至 4.4 億元	4.0 億 至 3.6 億元	4.0 億 至 3.6 億元

敏感度 分析 (二)°	28% 至 30%	72% 至 70%	55% 至 63%	15% 至 11%	30% 至 26%	219 人 至 229 人	3.5 億 至 3.7 億元	2.6 億 至 2.6 億元	2.7 億 至 2.6 億元
a. nivolumab 合併 mFOLFOX6 或 CAPOX b. mFOLFOX6 或 CAPOX c. zolbetuximab 合併 mFOLFOX6 或 CAPOX d. 調整原情境中，Claudin 18.2 陽性病人中，屬 CPS \geq 5 者之比例（基礎分析 \pm 10%） e. 原情境及新情境中，各藥品組合之市占率皆依照建議者設定									

(2) 未考慮 RDI，各治療組合以完整療程估算藥費

本報告另以本品及取代藥品之藥費均不考量 RDI，將各治療組合皆以完整療程估算藥費，推估本品總療程藥費約為 177 萬元，本品合併 mFOLFOX6 總療程藥費約為 182 萬元，本品合併 CAPOX 總療程藥費約為 192 萬元，nivolumab 總療程藥費約為 145 萬元，nivolumab 合併 mFOLFOX6 總療程藥費約為 152 萬元，nivolumab 合併 CAPOX 總療程藥費約為 159 萬元，單用 mFOLFOX6 總療程藥費約為 6 萬元，單用 CAPOX 總療程藥費約為 13 萬元。未來五年本品使用人數約第一年 332 人至第五年 298 人；本品年度藥費約第一年 5 億 8,733 萬元至第五年 5 億 2,718 萬元；藥費財務影響第一年約增加 5 億 2,260 萬元至第五年增加 4 億 6,543 萬元；總額財務影響第一年約增加 5 億 2,415 萬元至第五年增加 4 億 6,684 萬元。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 英國 NICE 尚未公告正式評估報告，但其評估草案顯示，NICE 對於 zolbetuximab 的長期存活數據，及各治療比較組合的療效數據存在疑慮，認為 zolbetuximab 合併化療相較於單用化療，或相較於 nivolumab 或 pembrolizumab 合併化療，皆不具成本效益。因此初步不建議納入給付。

(二) 財務影響

1. 建議者預期本品納入健保給付用於 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、局部晚期不可切除或轉移性胃癌病人之第一線治療，將取代單用化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX)，及免疫治療 (nivolumab) 合併化療 (mFOLFOX6 或 CAPOX)，推估未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品使用人數約第一年 232 人至第五年 244 人；本品年度藥費約第一年 3 億 7,018 萬元至第五年 3 億 8,933 萬元；本品併用化療年度藥費約第一年 3 億 9,456 萬元至第五年 4 億 1,495 萬元；藥費財務影響第一年約增加 2 億 9,381 萬元至第五年增加 2 億 8,667 萬元；總額財務影響第一年約增加 2 億 9,545 萬元至第五年增加 2 億 8,819 萬元。
2. 本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，惟對於本品納入給付後之各藥品組合市占率，本報告經諮詢臨床專家，認為符合 Claudin 18.2 陽性之病人單用化療的比率應趨近於零，建議者可能高估本品給付後仍接受單用化療之病人數，而使本品使用人數之推算存在不確定性。
3. 本報告經調整本品納入給付後之各藥品組合市占率，並根據 2022 年癌登年報更新目標族群人數後，重新推估未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品使用人數約第一年 332 人至第五年 298 人；本品年度藥費約第一年 5 億 2,974 萬元至第五年 4 億 7,549 萬元，本品併用化療年度藥費約第一年 5 億 5,888 萬元至第五年 5 億 167 萬元；藥費財務影響第一年約增加 4 億 6,499 萬元至第五年增加 4 億 1,369 萬元；總額財務影響第一年約增加 4 億 6,655 萬元至第五年增加 4 億 1,511 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經健保藥品專家諮詢會議討論，結論為建議將本品納入健保給付，並提出初核支付價。本報告依本品初核價格更新財務影響評估並更新評估年度，推估未來五年 (2026 至 2030 年) 本品用於 Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、局部晚期不可切除或轉移性胃癌病人之第一線治療，本品使用人數約為第一年 320 人至第五年 291 人，本品年度藥費約為第一年 5 億 1,059 萬元至第五年 4 億 6,432 萬元，本品併用化療年度藥費約為第一年 5 億 3,608 萬元至第五年 4 億 8,752 萬元，藥

費財務影響第一年約增加 4 億 4,903 萬元至第五年增加 4 億 262 萬元，總額財務影響第一年約增加 4 億 5,053 萬元至第五年增加 4 億 400 萬元。

參考資料

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol* 2022; 28(12): 1187-1203.
2. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine* 2022; 47: 101404.
3. Wong MCS, Huang J, Chan PSF, et al. Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. *JAMA Network Open* 2021; 4(7): e2118457-e2118457.
4. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 71(3): 264-279.
5. 國民健康署 . 十大癌症發生率 . https://www.gender.gov.tw/gecdb/Stat_Statistics_DetailData.aspx?sn=nLF9GdMD!!v41SsobdVgKw%40%40&d=194q2o4!otzoYO!8OAMYew%40%40. Published 2024. Accessed Dec 6, 2024.
6. 衛生福利部 . 主要癌症死亡原因 . <https://www.mohw.gov.tw/dl-89202-2d22e1f6-3389-45c0-a186-feb95e678d30.html>. Published 2024. Accessed Dec 6, 2024.
7. Chen MJ, Bair MJ, Chen PY, et al. Declining trends of prevalence of Helicobacter pylori infection and incidence of gastric cancer in Taiwan: An updated cross-sectional survey and meta-analysis. *Helicobacter* 2022; 27(5): e12914.
8. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396(10251): 635-648.
9. Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer. *Journal of surgical oncology* 2022; 125(7): 1104-1109.
10. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33(10): 1005-1020.
11. 國民健康署 . 中華民國 111 年癌症登記報告 . https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/18683/File_25342.pdf. Published 2024. Accessed Dec 19, 2024.
12. Tojjari A, Idrissi YA, Saeed A. Emerging targets in gastric and pancreatic cancer: Focus on claudin 18.2. *Cancer Letters* 2025; 611: 217362.
13. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol* 2016; 22(19): 4619-4625.
14. Huang SC, Ng KF, Lee SE, Chen KH, Yeh TS, Chen TC. HER2 testing in paired

- biopsy and excision specimens of gastric cancer: the reliability of the scoring system and the clinicopathological factors relevant to discordance. *Gastric Cancer* 2016; 19(1): 176-182.
15. Kubota Y, Shitara K. Zolbetuximab for Claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2024; 16: 17588359231217967.
 16. Kim TY, Kwak Y, Nam SK, et al. Clinicopathological analysis of claudin 18.2 focusing on intratumoral heterogeneity and survival in patients with metastatic or unresectable gastric cancer. *ESMO Open* 2024; 9(12): 104000.
 17. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Published 2024. Accessed Dec 25, 2024.
 18. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013; 13(1): 72.
 19. Azam F, Latif MF, Farooq A, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol* 2019; 12(3): 728-736.
 20. Shitara K, Fleitas T, Kawakami H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer. *ESMO Open* 2024; 9(2).
 21. USFDA. FDA-Approved Drugs: Vyloy. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2024. Accessed Dec 10, 2024.
 22. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Dec 10, 2024.
 23. World Health Organization. New ATC 5th levels 2025. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/updates_included_in_the_atc_ddd_index/new_atc_5th_levels_2025/. Published 2024. Accessed Dec 19, 2024.
 24. 食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Dec 10, 2024.
 25. CDA-AMC. Reimbursement Review Reports. <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed Dec 27, 2024.
 26. CDA-AMC. zolbetuximab. <https://www.cda-amc.ca/zolbetuximab>. Published 2024. Accessed Dec 27, 2024.
 27. CDA-AMC. zolbetuximab: Patient and Clinician Group Input. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0338_zolbetuximab-

- [Patient_Clinician_Input.pdf](#). Published 2024. Accessed Dec 25, 2024.
28. PBAC. Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed Dec 27, 2024.
 29. PBS. The Pharmaceutical Benefits Scheme Medicine Status Website. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?sort=psproperty-drug-name>. Accessed Dec 11, 2024.
 30. PBS. Medicine Status Website: ZOLBETUXIMAB. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1344.html>. Accessed Dec 11, 2024.
 31. PBS. March 2025 - PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/march-2025-pbac-meeting>. Published 2024. Accessed Dec 11, 2024.
 32. NICE. Published: Guidance, quality standards and advice. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed Dec 27, 2024.
 33. NICE. Published: Guidance, quality standards and advice: In development. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment?sp=on>. Accessed Dec 11, 2024.
 34. NICE. Zolbetuximab with chemotherapy for untreated claudin 18.2-positive HER2 negative unresectable advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [ID5123]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11316>. Published 2024. Accessed Dec 11, 2024.
 35. SMC. Medicines advice. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed Dec 27, 2024.
 36. EMA. Vyloy: zolbetuximab. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyloy>. Published 2024. Accessed Dec 12, 2024.
 37. EMA. Assessment report: Vyloy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2024. Accessed Dec 25, 2024.
 38. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32(5): 609-619.
 39. de Moraes FCA, Pasqualotto E, Chavez MP, Ferreira ROM, De Castria TB, Burbano RMR. Efficacy and safety of Zolbetuximab plus chemotherapy for

- advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cancer* 2024; 24(1): 240.
40. Liang Z, Liu L, Li W, et al. Efficacy and safety of zolbetuximab for first-line treatment of advanced Claudin 18. 2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2023; 13: 1258347.
 41. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10389): 1655-1668.
 42. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Published 2010. Accessed Dec 16, 2024.
 43. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10294): 27-40.
 44. Ajani JA, Lordick F, Bang YJ, et al. LBA82 Updated efficacy and safety results from phase III SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients with claudin-18 isoform 2-positive (CLDN18.2+), HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2023; 34: S1322.
 45. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nature medicine* 2023; 29(8): 2133-2141.
 46. Lordick F, Shah MA, Shitara K, et al. LBA81 Updated efficacy and safety results from phase III GLOW study evaluating zolbetuximab + CAPOX as first-line (1L) treatment for patients with claudin-18 isoform 2-positive (CLDN18.2+), HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2023; 34: S1321.
 47. Lordick F, Van Cutsem E, Shitara K, et al. Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. *ESMO Open* 2024; 9(8): 103663.

48. Zhang Z, Xie T, Wang Y, Shen L, Zhang X, Peng Z. Immune checkpoint inhibitors or anti-claudin 18.2 antibodies? A network meta-analysis for the optimized first-line therapy of HER2-negative gastric cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2024; 16.
49. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(10): 1571-1580.
50. Zhang X, Wang J, Wang G, et al. LBA79 GEMSTONE-303: Prespecified progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) final analyses of a phase III study of sugemalimab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in treatment-naïve advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2023; 34: S1319.
51. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study. *Annals of Oncology* 2021; 32: S1331.
52. Moehler MH, Kato K, Arkenau H-T, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(4_suppl): 286-286.
53. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(11): 1181-1195.
54. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2022; 40(4): 392-402.
55. ClinicalTrials.gov. A Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Adults With Gastric Cancer (ILUSTRO). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505320>. Published 2024. Accessed Dec 17, 2024.
56. Lei J, Zhang J, You C, Fu W, Liu M, Li N. First-line treatment with zolbetuximab plus CAPOX for CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2024; 17: 17562848241297052.
57. Yago A, Haruta S, Ueno M, et al. Adequate period of surveillance in each stage for curatively resected gastric cancer: analyzing the time and rates of recurrence.

Gastric Cancer 2021; 24(3): 752-761.

58. Narita Y, Muro K. Updated Immunotherapy for Gastric Cancer. *J Clin Med* 2023; 12(7).

附錄

附錄一 與本案藥品具有相近治療地位之藥品之許可適應症與健保現行給付條件

一、Nivolumab

(一) 許可適應症

1、無法切除或轉移性黑色素瘤：單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。 2、黑色素瘤之輔助治療：適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。 3、可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療：併用含鉑化學治療適用於可切除（腫瘤 \geq 4公分或淋巴結陽性）且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的術前輔助治療。 4、非小細胞肺癌：(1)併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 (\geq 1%)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。(2)併用 ipilimumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。(3)併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab 適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(non-squamous NSCLC) 成年病人的第一線治療。(4)適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 5、惡性肋膜間皮瘤：併用 ipilimumab 適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。 6、腎細胞癌：(1)適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2)併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。(3)併用 cabozantinib 適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 7、頭頸部鱗狀細胞癌：適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。 8、典型何杰金氏淋巴瘤：適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人：(1)接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或 (2)接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 9、泌尿道上皮癌：(1)併用 cisplatin 和 gemcitabine 適用於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人的第一線治療。(2)適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要

後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。(3)適用於在接受根治性切除術後，有高度復發風險的泌尿道上皮癌病人輔助治療。

10、胃癌、胃食道癌或食道腺癌：(1)併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER2 過度表現的胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)或食道腺癌的病人。(2)適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌的病人。

11、肝細胞癌：併用 ipilimumab 適用於治療先前曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。

12、轉移性大腸直腸癌：單一藥物或併用 ipilimumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。本適應症係依據客觀反應率獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

13、食道鱗狀細胞癌：(1)併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。(2)併用 ipilimumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。(3)適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)病人。

14、食道癌或胃食道癌切除的輔助治療：適用於曾接受術前同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy)與手術完全切除，經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤之食道癌或胃食道癌病人的輔助治療。

(二) 健保現行給付條件

- 免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab ; ipilimumab 製劑)：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1)黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。

(2)非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

I.不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：

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

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。

III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺癌成人患者。

(3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後 brentuximab vedotin (BV) 治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。(4) 泌尿道上皮癌 (略)

(5) 頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：

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

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

III. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

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

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

(8) 晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I. Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

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

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

IV. 未曾進行肝臟移植。

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

(9)默克細胞癌：(略)

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

2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：

(1)晚期肝細胞癌第一線用藥 (略)

(2)轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥 (略)

(3)小細胞肺癌 (略)

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

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

3.使用條件：

(1)病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)。

(2)病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

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

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

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

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

ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。

iii.泌尿道上皮癌維持治療 (112/10/1) : eGFR>30mL/min/1.73m²。

iv.其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。

(3)病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

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

				占腫瘤區域超過1%) 或 IC=100% (如 IC 占腫瘤區域 等於1%)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	CPS \geq 20	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	TPS \geq 50%	TC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	CPS \geq 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌第一線用藥(併用 bevacizumab)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
默克細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
小細胞肺癌(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌第一線用藥(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症	CPS \geq 5	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	TC \geq 1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

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

(4)每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物（atezolizumab 與 bevacizumab 併用於晚期肝

細胞癌第一線用藥除外)，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。(enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥除外)。(108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1)

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

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

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

I.確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)

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

III.病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。

IV.病人 12 週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

V.先前已接受過之治療與完整用藥資料(如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程)及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E.治療紀錄。

VI.使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫(treatment protocol)。

VII.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

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

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

VIII. 其他佐證病歷資料。

(8) 用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：(109/4/1、109/11/1)

I. 有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；

II. 出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；

III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。

IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。

(9) 申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)

I. 病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。

II. 以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定之藥物療效反應(PR、CR、SD)資料、影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

III. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

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

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

IV. 其他佐證病歷資料。

4.登錄與結案作業：(109/11/1)

(1)醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記(PD-L1)檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。

(2)病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。

(3)已結案者自結案日後不予支付藥費。

二、Fluorouracil

(一) 許可適應症

消化器癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。

(二) 健保現行給付條件

- Docetaxel：

頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。

- Oxaliplatin：

1.和 5-FU 和 folinic acid 併用

(1)治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto)則不予給付。

(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。

2.與 fluoropyrimidine 類藥物(如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1)併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用)。

3.與 5-fluorouracil、leucovorin 及 irinotecan 併用(FOLFIRINOX)，作為轉移性胰臟癌之第一線治療。

4.與 nivolumab 120mg 規格量品項及 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

- Irinotecan(如 Campto injection)：(需符合藥品許可證登載之適應症)

1.限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物：

(1)與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。

(2)單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。

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

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

1.與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌。

2.需經事前審查核准後使用。

- Trastuzumab

3.轉移性胃癌(限 IV 劑型)

Trastuzumab 合併 capecitabine (或 5-fluorouracil)及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。

(其餘略)

- Cetuximab

1.直腸結腸癌治療部分：

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

則十二。

I.本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

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

III.本藥品不得與 bevacizumab 併用。

(2)與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

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。

（其餘略）

- Bevacizumab

1.轉移性大腸或直腸癌：

(1)Bevacizumab 與 FOLFIRI（Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan）或 FOLFOX（Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin）或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

(2)使用總療程以 36 週為上限。

(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。

(4)本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。

（其餘略）

- Regorafenib

1.轉移性大腸直腸癌(mCRC)：

(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

(其餘略)

- Panitumumab

1.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。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。

2.本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

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

4.本藥品不得與 bevacizumab 併用。

- Trifluridine/tipiracil

1.轉移性大腸直腸癌：

(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

(2)須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

(3)本藥品不得與 regorafenib 併用。

2.轉移性胃癌：

(1)用於治療先前曾接受兩種(含)以上治療(包括含 fluoropyrimidine、

platinum-、taxane-或 irinotecan 為基礎的化學療法，以及 HER2/neu 標靶治療 [如果適合] 的轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病人。

(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。

- 免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab ; ipilimumab 製劑)：

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

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

（其餘略）

- Larotrectinib

(2)大腸直腸癌:先前已使用過 FOLFIRI（folinic acid/5- fluorouracil/irinotecan）或 FOLFOX（folinic acid/5- fluorouracil/oxaliplatin）治療失敗，又有疾病惡化之轉移性直腸結腸癌患者。

（其餘略）

三、Capecitabine

(一) 許可適應症

乳癌：與 DOCETAXEL 併用於治療對 ANTHRACYCLINE 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。亦可單獨用於對紫杉醇（TAXANE）及 ANTHRACYCLINE 化學治療無效，或無法使用 ANTHRACYCLINE 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。結腸癌或大腸(結腸直腸)癌：可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。可治療轉移性大腸(結腸直腸)癌病患。胃癌：合併 PLATINUM 可使用於晚期胃癌之第一線治療。

(二) 健保現行給付條件

- Oxaliplatin

2.與 fluoropyrimidine 類藥物(如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1)併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用)。

4.與 nivolumab 120mg 規格量品項及 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

(其餘略)

- Capecitabine

1.Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。

2.用於局部晚期或轉移性乳癌，需符合下列條件之一：

(1)Capecitabine 單獨用於無法接受 anthracycline 治療者。

(2)Capecitabine 合併 ixabepilone 用於對 taxane 有抗藥性且無法接受 anthracycline 治療者。

(3)Capecitabine 單獨或合併 ixabepilone 用於對 taxane 及 anthracycline 治療無效者。

3.治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。

4.第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。

5.Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。

6.與 nivolumab 120mg 規格量品項及 oxaliplatin 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

- Trastuzumab

3.轉移性胃癌(限 IV 劑型)

Trastuzumab 合併 capecitabine (或 5-fluorouracil)及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。

(其餘略)

- Lapatinib

1.與 capecitabine 併用，使用於曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之轉移性乳癌併有腦部轉移，且為 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)患者。

2.每 3 個月需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。

3.Lapatinib 和 trastuzumab emtansine 僅能擇一使用，不得互換。

- 免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab ; ipilimumab 製劑)

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

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

(其餘略)

- Ixabepilone

1.限 Ixabepilone 合併 capecitabine 用於局部晚期或轉移性乳癌患者，需符合以下條件之一：

(1)對 taxane 有抗藥性且無法接受 anthracycline 治療者。

(2)對 taxane 及 anthracycline 治療無效者。

2.每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。

3.Ixabepilone 與 eribulin 用於治療上述之轉移性乳癌患者時，僅得擇一使用，且不得互換(ixabepilone 限用於未曾使用過 eribulin 之病患)。

四、Oxaliplatin

(一) 許可適應症

和 5-fluorouracil (5-FU)及 folinic acid (FA)併用，作為第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。治療轉移性結腸直腸癌。Oxaliplatin 和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發／轉移性胃癌之治療。

(二) 健保現行給付條件

- Oxaliplatin :

- 1.和 5-FU 和 folinic acid 併用

- (1)治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto)則不予給付。

- (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。

- 2.與 fluoropyrimidine 類藥物(如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1)併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用)。

- 3.與 5-fluorouracil、leucovorin 及 irinotecan 併用(FOLFIRINOX)，作為轉移性胰臟癌之第一線治療。

- 4.與 nivolumab 120mg 規格量品項及 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

- Irinoteca

- 1.限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物:

- (1)與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。

- (2)單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。

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

- Irinotecan 微脂體注射劑(如 Onivyde) :

- 1.與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉

移性胰腺癌。

2.需經事前審查核准後使用。

- Cetuximab

1.直腸結腸癌治療部分：

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

I.本藥品需經事前審查核准後使用, 每次申請事前審查之療程以 18 週為限, 再次申請必須提出客觀證據(如: 影像學) 證實無惡化, 才可繼續使用。

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

III.本藥品不得與 bevacizumab 併用。

(2)與 irinotecan 合併使用, 治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告, 且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(98/8/1、110/6/1、113/6/1)

I.本藥品需經事前審查核准後使用, 每次申請事前審查之療程以 9 週為限, 再次申請必須提出客觀證據(如: 影像學) 證實無惡化, 才可繼續使用。

II.使用總療程以 18 週為上限。

(其餘略)

- Bevacizumab

1.轉移性大腸或直腸癌：

(1)Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合

併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

(2)使用總療程以 36 週為上限。

(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。

(4)本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。

（其餘略）

- Regorafenib

1.轉移性大腸直腸癌(mCRC)：

(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

（其餘略）

- Panitumumab

1.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。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。

2.本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

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

4.本藥品不得與 bevacizumab 併用。

- Trifluridine/tipiracil

1.轉移性大腸直腸癌：

(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF)等療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

(2)須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

(3)本藥品不得與 regorafenib 併用。

2.轉移性胃癌：

(1)用於治療先前曾接受兩種(含)以上治療（包括含 fluoropyrimidine-、platinum-、taxane-或 irinotecan 為基礎的化學療法，以及 HER2/neu 標靶治療 [如果適合]）的轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病人。

(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。

- 免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab 製劑)：

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

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

（其餘略）

- Larotrectinib

(2)大腸直腸癌:先前已使用過 FOLFIRI（folinic acid/5- fluorouracil/irinotecan）或 FOLFOX（folinic acid/5- fluorouracil/oxaliplatin）治療失敗，又有疾病惡化之轉移性直腸結腸癌患者。

（其餘略）

- Polatuzumab vedotin

1.限與 bendamustine 和 rituximab 併用，適用於第三線治療復發型（relapsed）或難治型（refractory）且未曾接受及不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）成年病人，並須完全符合下列條件：

(1)ECOG 分數 \leq 2。

(2)未曾接受幹細胞移植且需先經兩位曾接受血液及骨髓移植訓練並合格之醫師評估為不適合接受移植之病人並滿足下列條件之一：

I.年齡在 65 歲（含）以上，且使用過的第二線治療含鉑類藥物（cisplatin、oxaliplatin、carboplatin）後，以影像學檢查證實疾病惡化中。

II.年齡在 65 歲以下，符合 HCT-CI \geq 3 分，且使用過的第二線治療含鉑類藥物（cisplatin、oxaliplatin、carboplatin）後，以影像學檢查證實疾病惡化中。

III.使用過第二線治療含鉑類藥物（cisplatin、oxaliplatin、carboplatin）後，在收集造血幹細胞時，即使使用 plerixafor 後收集的 CD34 陽性原始細胞仍未達每公斤體重 200 萬顆細胞，且以影像學檢查證實疾病惡化中。

(3)病人須經兩次（含）以上 rituximab 合併化學治療無效或復發者。

2.需經事前審查核准後使用：

(1)每次申請事前審查以 3 個療程為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，若病情惡化即不得再次申請。

(2)每位病人終生限給付 6 個療程。

3.病人接受本藥物治療後，不給付造血幹細胞移植與 tisagenlecleucel。

五、Uracil-tegafur

(一) 許可適應症

胃癌、大腸(結腸直腸)癌、乳癌、與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。

(二) 健保現行給付條件

- Uracil-Tegafur：(如 Ufur)

1. 限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用 (。
 2. 頭頸部鱗狀上皮癌。
 3. 與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。
 4. 直腸癌、結腸癌第 II、III 期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過 2 年。
 5. 用於病理分期為 T2 且腫瘤 $\geq 3\text{cm}$ 之肺腺癌病人，作為手術後輔助治療，使用期限以二年為限。
- Oxaliplatin :
 2. 與 fluoropyrimidine 類藥物(如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1)併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用)。
- (其餘略)

附錄二 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 12 月 26 日止)		
#1	(gastric cancer) OR (gastric adenocarcinoma)	181,891
#2	zolbetuximab	96
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,295,933
#4	#1 AND #2 AND #3	15
Cochrane (搜尋日期：2024 年 12 月 26 日止)		
#1	((gastric cancer) OR (gastric adenocarcinoma)) :ti,ab,kw	1,006
#2	zolbetuximab	43
#3	#1 AND #2	38
Embase (搜尋日期：2024 年 12 月 26 日止)		
#1	'gastric cancer'/exp OR 'gastric cancer' OR (gastric AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR 'gastric adenocarcinoma'/exp OR 'gastric adenocarcinoma' OR (gastric AND ('adenocarcinoma'/exp OR adenocarcinoma))	244,228
#2	zolbetuximab	264
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,787,015
#4	#1 AND #2 AND #3	56

附錄三 SPOTLIGHT 試驗各次族群之相對療效結果[41]

	無惡化存活中位數(月)			整體存活中位數(月)		
	Zolbetuximab 併用 mFOLFOX6	安慰劑併用 mFOLFOX6	風險比 (95%信賴區間)*	Zolbetuximab 併用 mFOLFOX6	安慰劑併用 mFOLFOX6	風險比 (95%信賴區間)*
≤65 歲	11.04	8.94	0.77 (0.58–1.02)	20.24	15.57	0.74 (0.56–0.98)
>65 歲	10.61	8.57	0.71 (0.49–1.04)	16.16	15.28	0.76 (0.53–1.09)
男性	10.61	8.94	0.78 (0.59–1.02)	17.38	15.57	0.76 (0.58–1.00)
女性	11.04	8.38	0.71 (0.49–1.03)	23.75	15.28	0.73 (0.50–1.05)
亞洲地區	12.55	8.21	0.56 (0.37–0.85)	21.49	17.74	0.64 (0.44–0.95)
不是亞洲地區	9.69	9.36	0.85 (0.65–1.11)	16.99	13.73	0.80 (0.61–1.04)
轉移部位 0 至 2 個	12.35	9.20	0.73 (0.56–0.94)	19.68	15.84	0.77 (0.59–0.99)
轉移部位>3 個	8.11	8.18	0.84 (0.55–1.30)	16.43	12.02	0.67 (0.44–1.03)
先前未接受胃切除術	9.30	8.57	0.81 (0.62–1.05)	16.95	14.32	0.84 (0.65–1.09)
先前已有接受胃切除術	12.42	9.26	0.62 (0.41–0.94)	24.80	15.74	0.58 (0.38–0.87)
原發部位為胃癌	12.22	8.38	0.69 (0.53–0.89)	20.24	13.83	0.67 (0.52–0.86)
原發部位為胃食道交界癌	8.77	8.94	1.02 (0.65–1.59)	15.80	16.39	1.07 (0.69–1.67)
Lauren 分類為瀰漫型	12.48	10.28	0.76 (0.51–1.13)	20.63	15.84	0.77 (0.53–1.11)
Lauren 分類為腸道型	10.28	6.57	0.58 (0.38–0.89)	22.90	13.83	0.55 (0.36–0.85)
白種人	8.94	10.15	0.93 (0.68–1.27)	16.13	15.28	0.95 (0.70–1.29)
亞裔	13.96	8.21	0.53 (0.35–0.79)	23.33	16.53	0.57 (0.39–0.83)
從未吸菸	10.35	8.25	0.74 (0.54–1.01)	18.96	13.47	0.68 (0.49–0.93)
現有吸菸	10.28	8.67	1.00 (0.48–2.09)	19.35	15.57	0.82 (0.40–1.69)
先前吸菸	12.32	9.76	0.71 (0.50–1.02)	17.81	15.84	0.81 (0.58–1.13)

*當風險比<1 時，傾向 Zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 較佳，風險比>1 時，傾向安慰劑併用 mFOLFOX6 較佳。

附錄四 SPOTLIGHT 試驗 zolbetuximab 組和安慰劑組的安全性比較（發生率 ≥10%） [41]

事件類型，事件數(%)	Zolbetuximab 併用 mFOLFOX6 (N = 279)		安慰劑併用 mFOLFOX6 (N = 278)	
	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
噁心	230 (82)	45 (16)	169 (61)	18 (6)
嘔吐	188 (67)	45 (16)	99 (36)	16 (6)
食慾減退	131 (47)	16 (6)	93 (33)	9 (3)
腹瀉	110 (39)	12 (4)	122 (44)	9 (3)
周邊感覺神經病變	106 (38)	11 (4)	118 (42)	15 (5)
嗜中性球低下	102 (37)	79 (28)	94 (34)	65 (23)
貧血	100 (36)	24 (9)	104 (37)	26 (9)
便秘	99 (35)	3 (1)	112 (40)	2 (1)
嗜中性球數量下降	95 (34)	69 (25)	91 (33)	69 (25)
疲勞	78 (28)	17 (6)	91 (33)	14 (5)
虛弱	74 (27)	20 (7)	64 (23)	7 (3)
腹痛	67 (24)	12 (4)	82 (29)	6 (2)
口腔炎	58 (21)	7 (3)	57 (21)	3 (1)
體重減輕	55 (20)	5 (2)	54 (19)	2 (1)
發燒	54 (19)	1 (<1)	48 (17)	1 (<1)
白血球數量下降	50 (18)	8 (3)	46 (17)	16 (6)
低鉀血症	50 (18)	16 (6)	41 (15)	10 (4)
周邊水腫	49 (18)	2 (1)	26 (9)	0
AST 升高	49 (18)	4 (1)	44 (16)	7 (3)
上腹痛	47 (17)	4 (1)	32 (12)	0
感覺異常	44 (16)	6 (2)	46 (17)	4 (1)
低白蛋白血症	43 (15)	11 (4)	17 (6)	2 (1)
味覺障礙	41 (15)	1 (<1)	40 (14)	0
血小板數量下降	40 (14)	3 (1)	49 (18)	6 (2)
頭暈	36 (13)	0	27 (10)	1 (<1)
ALT 升高	34 (12)	2 (1)	47 (17)	7 (3)
背痛	34 (12)	0	30 (11)	0
頭痛	31 (11)	2 (1)	35 (13)	1 (<1)
高血壓	31 (11)	15 (5)	22 (8)	10 (4)
低鈣血症	30 (11)	6 (2)	9 (3)	0
失眠	29 (10)	1 (<1)	25 (9)	0

血小板低下	28 (10)	4 (1)	45 (16)	4 (1)
咳嗽	28 (10)	0	28 (10)	0
呼吸急促	20 (7)	3 (1)	32 (12)	6 (2)
<p>註：TEE 為治療中出現的不良事件(treatment-emergent events)；TRE 為與試驗治療相關的不良事件(treatment-related events)；AST 為天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase)，為肝功能指數；ALT 為丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase)，為肝功能指數。</p>				

附錄五 GLOW 試驗各次族群之相對療效結果[45]

	無惡化存活中位數(月)			整體存活中位數(月)		
	Zolbetuximab 併用 CAPOX	安慰劑併用 CAPOX	風險比(95%信賴區 間)*	Zolbetuximab 併用 CAPOX	安慰劑併用 CAPOX	風險比(95%信賴區 間)*
≤65 歲	8.31	6.44	0.606 (0.463–0.794)	14.52	11.83	0.664 (0.507–0.869)
>65 歲	7.13	8.21	0.917 (0.596–1.410)	14.39	12.94	0.951 (0.637–1.420)
男性	8.18	6.28	0.679 (0.513 – 0.898)	13.08	11.53	0.779 (0.593–1.025)
女性	8.31	8.08	0.700 (0.474 – 1.035)	16.49	13.17	0.722 (0.494–1.054)
亞洲地區	8.48	6.31	0.583 (0.436 – 0.781)	15.47	11.24	0.674 (0.508 – 0.893)
不是亞洲地區	7.95	8.11	0.928 (0.645 – 1.336)	12.55	13.27	0.903 (0.630 – 1.294)
轉移部位 0 至 2 個	8.31	7.69	0.691 (0.529 – 0.904)	16.36	12.94	0.708 (0.544 – 0.922)
轉移部位>3 個	7.89	6.05	0.682 (0.445 – 1.045)	11.10	9.86	0.903 (0.598 – 1.362)
先前未接受胃切除術	8.21	6.54	0.696 (0.533 – 0.909)	13.60	11.93	0.804 (0.622 – 1.040)
先前已有接受胃切除術	8.28	7.75	0.726 (0.472 – 1.114)	18.83	12.55	0.632 (0.408 – 0.982)
原發部位為胃癌	8.31	6.37	0.619 (0.484 – 0.791)	14.52	12.06	0.718 (0.565 – 0.913)
原發部位為胃食道交界癌	6.24	9.23	1.351 (0.731 – 2.496)	13.08	12.29	1.013 (0.563 – 1.823)
Lauren 分類為瀰漫型						
Lauren 分類為腸道型						
白種人	7.98	8.11	0.918 (0.629–1.339)	13.27	13.67	0.891 (0.615 – 1.291)
亞裔	8.44	6.31	0.587 (0.440–0.785)	15.47	11.24	0.678 (0.512 – 0.898)
從未吸菸	8.31	6.54	0.684 (0.499–0.938)	14.52	11.24	0.656 (0.481 – 0.895)
現有吸菸	8.15	7.95	0.742 (0.404–1.362)	12.29	15.01	1.006 (0.541 – 1.873)
先前吸菸	8.51	6.51	0.622 (0.418–0.927)	14.32	11.93	0.793 (0.545–1.154)

*當風險比<1 時，傾向 Zolbetuximab 併用 CAPOX 較佳，風險比>1 時，傾向安慰劑併用 CAPOX 較佳。

附錄六 GLOW 試驗 zolbetuximab 組和安慰劑組的安全性比較安全性比較（發生率 $\geq 10\%$ ） [45]

事件類型，事件數(%)	Zolbetuximab 併用 CAPOX (N = 254)		安慰劑併用 CAPOX (N = 249)	
	所有等級	第 3 級以上	所有等級	第 3 級以上
噁心	174 (68.5)	22 (8.7)	125 (50.2)	6 (2.4)
嘔吐	168 (66.1)	31 (12.2)	77 (30.9)	9 (3.6)
食慾減退	105 (41.3)	17 (6.7)	84 (33.7)	4 (1.6)
貧血	90 (35.4)	27 (10.6)	91 (36.5)	28 (11.2)
腹瀉	80 (31.5)	15 (5.9)	86 (34.5)	18 (7.2)
嗜中性球低下	70 (27.6)	26 (10.2)	59 (23.7)	24 (9.6)
AST 升高	63 (24.8)	6 (2.4)	72 (28.9)	7 (2.8)
血小板減少	61 (24.0)	19 (7.5)	60 (24.1)	20 (8.0)
低白蛋白血症	57 (22.4)	8 (3.1)	35 (14.1)	4 (1.6)
周邊感覺神經病變	56 (22.0)	1 (0.4)	56 (22.5)	6 (2.4)
白血球減少	51 (20.1)	5 (2.0)	39 (15.7)	9 (3.6)
嗜中性球減少症	50 (19.7)	18 (7.1)	35 (14.1)	7 (2.8)
體重減輕	50 (19.7)	1 (0.4)	25 (10.0)	1 (0.4)
ALT 上升	48 (18.9)	2 (0.8)	52 (20.9)	7 (2.8)
肢端紅腫症	41 (16.1)	4 (1.6)	49 (19.7)	9 (3.6)
腹痛	40 (15.7)	1 (0.4)	54 (21.7)	4 (1.6)
便秘	39 (15.4)	-	52 (20.9)	-
低鉀血症	36 (14.2)	14 (5.5)	36 (14.5)	16 (6.4)
疲勞	34 (13.4)	7 (2.8)	42 (16.9)	9 (3.6)
發熱	34 (13.4)	1 (0.4)	23 (9.2)	0
虛弱	33 (13.0)	7 (2.8)	32 (12.9)	3 (1.2)
不適	31 (12.2)	1 (0.4)	22 (8.8)	0
感覺遲鈍	30 (11.8)	1 (0.4)	30 (12.0)	0
血小板減少症	28 (11.0)	7 (2.8)	31 (12.4)	7 (2.8)
失眠	27 (10.6)	-	16 (6.4)	-
周邊水腫	26 (10.2)	1 (0.4)	6 (2.4)	0

註：AST 為天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase)，為肝功能指數；ALT 為丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase)，為肝功能指數。

附錄七 經濟評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
#1	zolbetuximab	94
#2	gastric cancer	87,772
#3	cost-effectiveness	115,631
#4	#1 and #2 and #3	1
EMBASE (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
#1	zolbetuximab	261
#2	gastric cancer	123,073
#3	cost-effectiveness	231,031
#4	#1 and #2 and #3	2
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
	(zolbetuximab) AND ("gastric cancer") AND (cost-effectiveness)	0
INAHTA (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
	(zolbetuximab) AND ("gastric cancer") AND (cost-effectiveness)	0
CRD (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
	(zolbetuximab) AND ("gastric cancer") AND (cost-effectiveness)	0