

伏腸剋膠囊(Fruzaqla)

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	Fruzaqla capsules	成分	fruquintinib
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	1mg、5mg；膠囊劑		
主管機關許可適應症	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病人，包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。		
建議健保給付之適應症內容	用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>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。</u> 2. <u>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，才可以繼續使用。</u>		
建議療程	1. 建議劑量為前 21 天口服 5 毫克每天一次，以 28 天為一個週期循環，直到發生疾病惡化或無法接受的毒性。 2. 無法耐受口服 3 毫克一天一次的病人應永久停用。		
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 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：經綜合考量 WHO ATC code、國際臨床指引、我國主管機關許可適應症、我國健保收載情況及相對療效實證資料結果後，本報告了解到後線治療選擇雖有合併 cetuximab, irinotecan、特定生物標記標靶治療、regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 等，然前兩項治療實際使用線別應於本案藥品之前，故 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 與本案藥品具更相近治療地位，為本案藥品之合適療效參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。
- 三、相對療效與安全性(人體健康)：關於 fruquintinib 用於治療先前曾接受過標準治療等多線治療的轉移性大腸直腸癌(mCRC)病人，本報告主要參考 2 項隨機安慰劑對照之第三期臨床試驗(FRESCO-2 及 FRESCO)，另輔以一項比較 mCRC 三線藥物療效與安全性之統合分析研究。

FRESCO-2 試驗納入已接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療、anti-VEGF 治療和/或 anti-EGFR 治療(RAS 原生型)者，值得注意的是，其限定病人需為於 trifluridine/tipiracil 或 regorafenib 治療後疾病惡化或對藥物無法耐受者；而 FRESCO 試驗則是納入已接受至少 2 種標準化學治療者，並對病人曾接受過的 anti-VEGF 及 anti-EGFR 治療藥品選項進行設限。2 項試驗皆以 2:1 進行隨機分派，且介入方式皆為 fruquintinib 合併最佳支持性照護(BSC)或安慰劑合併 BSC；惟 FRESCO-2 試驗採多國多中心設計，而 FRESCO 試驗僅納入中國籍病人。試驗中主要療效指標為整體存活期(OS)；關鍵次要療效指標為無惡化存活期(PFS)。

病人基期特徵(詳如內文表八)	FRESCO-2：兩組分別有 461 位及 230 位病人，基期特徵大致平衡，年齡中位數為 64 歲，曾接受治療線別中位數為 4 線。 FRESCO：兩組分別有 278 位及 138 位病人，年齡中位數為 55 歲，曾接受第二或三線全身性化療者約 70%，曾接受 anti-VEGF 治療者約 30%，曾接受 anti-EGFR 治療者約 14%。
相對療效(詳如內文表九)	FRESCO-2：至數據截止日期，追蹤時間中位數為 11.3 個月時， 1. OS 為 7.4 vs 4.8 個月 (HR = 0.66；95% CI = 0.55 to 0.80)。 2. PFS 為 3.7 vs 1.8 個月 (HR = 0.32；95% CI = 0.27 to 0.39)。 FRESCO：至數據截止日期，追蹤時間中位數為 13.3 個月時， 1. OS 為 9.3 vs 6.6 個月 (HR = 0.65；95% CI = 0.51 to 0.83)。 2. PFS 為 3.7 vs 1.8 個月 (HR = 0.26；95% CI = 0.21 to 0.34)
相對安全性(詳如內文表十和表十	FRESCO-2 試驗結果顯示，至數據截止日期，治療時長中位數分別為 3.1 個月 vs 1.8 個月，以 fruquintinib 組較長。與 fruquintinib 治療相關最常見的不良事件為高血壓、無力、手足症候群、腹瀉、食慾不振。

一)	特別關注的不良事件 (adverse events of special interest, AESI) 包含高血壓、皮膚毒性、手足症候群、肝臟功能異常、甲狀腺功能異常等，並以 fruquintinib 組發生率顯著高於安慰劑組，但多為輕微且可控的事件。FRESCO 試驗中觀察到的常見不良事件項目與 FRESCO-2 試驗觀察到的相似。
健康相關生活品質	於 FRESCO-2 試驗中以 EORTC QLQ-C30 量表及 EQ-5D 量表評估，兩組與基期相比的量表分數改變量相似。另以 fruquintinib 組完成至少四個治療週期比例較高，分別為 48.9%與 14.8%。
統合分析	比較 fruquintinib、trifluridine/tipiracil、合併 <u>trifluridine/tipiracil, bevacizumab</u> 、regorafenib 160 mg、regorafenib 80mg 劑量遞增及 BSC： 1. OS 及 PFS 以合併 <u>trifluridine/tipiracil, bevacizumab</u> 數據最佳。 2. OS：trifluridine/tipiracil 與本品相比，HR 為 1.04；regorafenib 160 mg 與本品相比，HR 為 1.09，均未達統計顯著差異。 3. PFS：本品與 trifluridine/tipiracil 相比，HR 為 0.58；本品與 regorafenib 160 mg 相比，HR 為 0.59，均以本品顯著較優。 4. 不良事件以 regorafenib 160 mg 發生風險最高。 值得注意的是該統合分析於試驗族群異質性、部分數據缺失、不良事件定義差異等面向仍具研究限制，於解讀時須留意，且於此研究發表時 FRESCO-2 試驗結果尚未發表。

四、醫療倫理：本報告未搜尋到系統性收集之醫療倫理相關文獻，為彌補不足之處，於此處摘述加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 所蒐集之病友團體意見，以及自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》摘錄所收集到之我國病友意見。

1. 主要醫療科技評估組織報告中收集到的相關意見指出，大腸直腸癌之腹痛、血便及腹瀉等症狀會影響病人生活品質及日常生活，然現有治療多具噁心及周邊神經病變等副作用，故期待有其他可改善症狀及生活品質之治療選擇，並認為 fruquintinib 有望改善整體存活期，且具口服劑型之便利性。
2. 衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》摘錄之病友意見

至 2025 年 9 月 18 日為止，收集到來自 2 個病友團體的資料，分別為癌症希望基金會（包含 2 位照顧者）與台灣癌症基金會（包含 1 位病友）所提供之資料。本次收到的意見中無病人使用過本案藥品。

當前醫療現況方面，病友接受過的治療包含手術治療、化學治療、放射治療、標靶治療〔癌思停 (Avastin[®]; bevacizumab)、抗癌妥 (Campto[®]; irinotecan)、友復 (Ufur[®]; tegafur, uracil)、洛滿舒 (Lumakras[®]; sotorasib)〕。病友認為目前的治療尚可控制疾病，但仍會出現抗藥性或轉移。主要副作用有腹瀉、便秘、噁心/嘔吐、食慾不振、口腔黏膜破損/潰瘍、暈眩、疲倦/容易累、體力差、水腫、睡覺時間長、睡不好、虛弱無力、皮膚乾癢/起疹，影響生活品質。

病人生活品質受到癌症影響。癌症造成病人身體虛弱無力，生活無法自理。化療和標靶治療期間造成病人胃口、睡眠不佳、體力均不佳。一名病友表示在完成注射治療之後，改由口服治療，認為過去三個月內整體生活品質良好，注意力與體能皆恢復普通水準，醫療支出與收入之間能達到平衡，亦能有自己正常的社交活動；但該病友表示年紀大得癌症，非常難以接受且情緒失落，認為很多事情都失去掌控力。在照顧者方面，1位照顧者表示在照護過程中感到疲憊，且觀察到病人逐漸衰弱，有點焦慮；另位照顧者表示每週需要回診一次，家庭、社交、工作會受到影響。

病友希望新藥可以控制或消滅癌細胞，降低轉移性大腸直腸癌的進展；可有更多口服的藥物選擇，對年長者更友善，也讓醫師有更多的治療選擇。

五、成本效益：

1. 加拿大 CDA-AMC 於 113 年 12 月公告評估報告，經 CDA-AMC 調整參數重新分析顯示，fruquintinib 相較於 BSC 的 ICER 約為 325,989 加幣/QALY gained，在 WTP 為 50,000 加幣/QALY gained 下，fruquintinib 需降價 87% 才符合成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 113 年 9 月召開會議，認為 fruquintinib 相較 trifluridine/tipiracil 具療效上之不劣性，雖然兩藥品在安全性方面呈現不同的不良反應型態，惟均屬可接受與可管理範圍，並基於與 trifluridine/tipiracil 之 CMA，建議給付 fruquintinib 用於治療 mCRC 病人。
3. 英國 NICE 於 113 年 10 月公告評議草案，在考量廠商、EAG 與委員會設定之基礎分析及外推存活模型的不確定性後，認為將 fruquintinib 不太可能具有成本效益。然而，正式評估報告尚未公告，最終評估結果仍有機會更動。

六、財務衝擊：

1. 根據建議者之財務影響分析，若本品納入健保給付至 mCRC，預估未來五年本品使用人數約為第一年 669 人至第五年 1,125 人，本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 3.09 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.45 億元至第五年 0.79 億元。
2. 本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，但在目標族群人數與本品藥費推估部分具有不確定性，經校正相關參數重新推估，預估未來五年本品使用人數約為第一年 771 人至第五年 1,276 人，本品年度藥費約為第一年 2.29 億元至第五年 3.79 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.69 億元至第五年 1.18 億元。
3. 本報告之財務影響高於建議者之估計，主要是建議者之目標族群人數推估參考相關文獻、HTA 報告及專家意見等資料，涉及許多假設而具有不確定性，本報告參考健保資料庫分析 CRC 之 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 用藥人

數進行調整。另外，建議者的本品用藥時間設定（mPFS：3.7 個月）與取代藥品（平均治療時間）不一致，本報告將本品藥費以平均治療時間（4.0 個月）進行校正。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本報告參考藥品專家諮詢會議建議之本品初核價格及給付規定，並按取代藥品之最新健保支付價更新財務影響，預估未來五年本品使用人數約為第一年 771 人至第五年 1,276 人，本品年度藥費約為第一年 2.29 億元至第五年 3.79 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.69 億元至第五年 1.20 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Fruzaqla	Lonsurf	Stivarga
主成分/含量	fruquintinib 1mg、5mg	trifluridine/tipiracil 15/6.14mg; 20/8.19mg	regorafenib 40mg
劑型/包裝	膠囊劑/塑膠瓶裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	膜衣錠/塑膠瓶裝
WHO/ATC 碼	L01EK04	L01BC59	L01EX05
主管機關許可適應症	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病人，包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	轉移性大腸直腸癌：作為單一藥物或併用 bevacizumab 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人病人，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	大腸直腸癌：regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。
健保給付條件	擬訂中	見附錄二	見附錄二
健保給付價	擬訂中	20 mg：902 元 15 mg：672 元	40 mg：885 元
仿單建議劑量與用法	建議劑量為前 21 天口服 5 毫克每天一次，以 28 天為一個週期循環，直到發生疾病惡化或無法接受的毒性。	作為單一藥物或併用 bevacizumab 的初始建議劑量為每劑 35 毫克/平方公尺，至多每劑 80 毫克(劑量以 trifluridine 之含量表示)，每日兩次，早晚餐後服用。	一個週期為 28 天，建議劑量為每個週期的前 21 天，每日一次口服 160mg (四顆)，持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。

		一個週期為 28 天，於第 1 天至第 5 天及第 8 天至第 12 天服藥，直到疾病惡化或是發生無法耐受之副作用；劑量的計算為進位至最接近之 5 的倍數。	
療程	持續使用至疾病惡化或無法耐受。	持續使用至疾病惡化或無法耐受。	持續使用至疾病惡化或無法耐受。
每療程 花費	擬訂中	每療程（28 天）： 54,120 元	每療程（28 天）： 74,340 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）		✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			✓
目前臨床治療指引建議的首選		✓	✓
其他考量因素，請說明：			
<p>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。</p>			

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)	<p>至民國 113 年 12 月公告，建議有條件給付 fruquintinib 用於已經接受過或不適合現有標準治療的 mCRC 成人病人，相關條件重點摘要如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 已經接受過或不適合下列現有標準治療： <ol style="list-style-type: none"> 1. fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療。 2. 抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 治療。 3. 若 KRAS 為野生型 (wild type) 病人，先接受抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 治療。 4. trifluridine/tipiracil 為基礎的治療。 • 若為 MSI-H、dMMR 型態的腫瘤，符合條件者須先接受過免疫檢查點抑制劑治療。 • 若為 BRAF 突變的腫瘤，符合條件者須先接受過 BRAF 抑制劑治療。 • 病人應具備良好的體能狀態 (體能狀態分數超過 1 分者，需由醫師評估)
PBAC(澳洲)	<p>於民國 113 年 9 月公告，建議 fruquintinib 用於已經接受過或不適合 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療、抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 製劑、抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 製劑的轉移性大腸直腸癌病人，且應符合以下條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 體能狀態分數必須為 0 或 1。 • 未曾因此適應症獲得 PBS 給付藥物治療或同時符合： <ol style="list-style-type: none"> 1. 目前接受的治療非 PBS 給付。 2. 開始非 PBS 給付治療前未曾使用 fruquintinib。 3. 開始非 PBS 給付治療後，尚未疾病惡化。 • 此治療必須是針對此適應症的唯一 PBS 給付療法。
NICE (英國)	<p>至 114 年 4 月 23 日止，未查獲相關評估報告；評議尚在進行中，目前僅有初步建議草案可供參考。</p>

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

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

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

【伏腸剋膠囊】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 115 年 04 月 11 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

轉移性大腸直腸癌（metastatic colorectal cancer, mCRC），亦稱為第四期大腸直腸癌，通常是指腫瘤通過淋巴、血液、鄰近組織及腹膜的途徑轉移，最常見的轉移部位是淋巴結、肝臟、肺部和腹膜。病人可能會出現與轉移部位相關的病徵或症狀，包含右上腹痛、腹脹、過早飽足感、鎖骨上方淋巴結腫大或肚臍周圍腫塊，這些通常都是晚期、轉移性疾病的訊號[1]。

根據衛生福利部國民健康署 2022 年癌症登記報告，結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門惡性腫瘤當年度發生個案數占整體惡性腫瘤發生個案數的 13.54%，初次診斷為此惡性腫瘤者共計 17,643 人^a，男性發生率高於女性[2]。而根據 2022 年台灣癌症登記中心公告之統計資料，結腸癌與直腸癌第四期人數分別為 2,567 人及 1,277 人；結腸癌病人 *KRAS*^b 及 *NRAS*^c 突變比例分別為 43.04% 及 4.91%；直

^a 當年度此惡性腫瘤死亡人數占整體惡性腫瘤死亡人數的 13.20%，共計 6,853 人。

^b Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog。

^c Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog。

腸癌病人 *KRAS* 及 *NRAS* 突變比例分別為 43.12% 及 4.73% [3, 4]。

一項回顧性文獻指出，有 20% 至 25% 大腸直腸癌病人在初次診斷時被診斷為轉移性；大腸直腸癌轉移部位最主要為肝臟(超過 50%)，其次為肺臟(約 20%)，約 40% 至 50% 病人在原發性腫瘤診斷後的 3 年內出現肝臟轉移。肺部或肝臟的異時性轉移 (metachronous metastases) 會出現在手術後 8% 至 13% 的病人。肝臟轉移病人若未接受治療，整體存活期中位數約 5 至 20 個月 [5]。

(二) 臨床治療指引

針對先前曾接受 irinotecan、oxaliplatin 等基礎化學治療的轉移性大腸直腸癌，本報告摘要美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指引、歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 泛亞洲區指引之治療建議於後 [6, 7]。

根據美國 NCCN 於 2025 年 1 月發布之 2025 年第一版大腸直腸癌治療指引 [6]，對於晚期或轉移性疾病的全身性治療，於先前曾接受含 irinotecan 與 oxaliplatin 化療者，若 *KRAS/NRAS/BRAF* 為原生型^d則第二線以上治療選擇建議為單獨使用 cetuximab 或 panitumumab，或合併 irinotecan；若具生物標記 (biomarker)，可依照生物標記選擇特定治療。而經上述治療後病情仍惡化的病人可以選擇 fruquintinib、regorafenib、單獨使用 trifluridine/tipiracil 或合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab，詳細內容彙整於表三。

表三、NCCN 指引建議

先前接受過含 irinotecan 與 oxaliplatin 化療的第二線及後續治療選擇建議	
<i>KRAS/NRAS/BRAF</i> 原生型*	單獨使用 cetuximab 或 panitumumab 或前述藥物擇一合併 irinotecan 治療 [†]
依生物標記治療	依據 <i>BRAF</i> V600E 突變型、HER-2 基因擴增 (gene amplification)、 <i>KRAS</i> G12C 突變型、 <i>NTRK</i> 基因融合、 <i>RET</i> 基因融合選擇對應治療
治療後病情仍惡化	<ul style="list-style-type: none"> • Fruquintinib • Regorafenib • 單用 trifluridine/tipiracil 或合併 bevacizumab (NCCN 偏好合併 bevacizumab 治療)
最佳支持性照護 (best supportive care)	以病人／家庭／照護者為中心的照護方式，著重於身心症狀管理

縮寫：KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog；NRAS, Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog；BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B；HER-2, human epidermal growth factor receptor 2；NTRK, neurotrophic tyrosine kinase。

^d wild type 係指基因沒有突變，亦稱為原生型或野生型。

*除了 BRAF V600E 突變型外，其他 BRAF 突變可以接受表皮生長因子受體(EGFR)抗體治療。
 †建議以合併治療為主，對於 irinotecan 無法耐受時才選擇單獨使用。
 註：上述建議均為 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）。

歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2023 年發表的泛亞洲版指引（Pan-Asian adaptation）[7]，對於第四期無法切除且 *RAS* 及 *BRAF* 為原生型之 mCRC 的第三線以上治療選擇建議為單獨使用 EGFR 單株抗體，如 panitumumab、合併 irinotecan, cetuximab、單用 trifluridine/tipiracil、合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 或 fruquintinib，而具 *RAS* 突變型之 mCRC 的第三線以上治療選擇建議為 regorafenib、單用 trifluridine/tipiracil、合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 或 fruquintinib。詳細內容彙整於表四。

表四、ESMO 指引建議

第四期無法切除之轉移性大腸直腸癌第三線及後續治療選擇建議	
<i>RAS/BRAF</i> 原生型	<ul style="list-style-type: none"> • 單獨使用 EGFR 單株抗體*，如 panitumumab [I^{\$}, A[#]; MCBS score@:3] • 合併 <u>irinotecan, cetuximab</u>*[II, B] • 單用 trifluridine/tipiracil [I, A; MCBS score:3] • 合併 <u>trifluridine/tipiracil, bevacizumab</u> • Fruquintinib
<i>RAS/BRAF</i> 突變型	<ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib [I, A; MCBS score:1] • 單用 trifluridine/tipiracil [I, A; MCBS score:3] • 合併 <u>trifluridine/tipiracil, bevacizumab</u> • Fruquintinib
<i>BRAF</i> V600E 突變型	<ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>encorafenib, cetuximab</u> [I, A; MCBS score 4; ESCAT I-A†]+/- binimetinib • Regorafenib[I, A; MCBS score:1] • 單用 trifluridine/tipiracil[I, A; MCBS score: 3] • 合併 <u>trifluridine/tipiracil, bevacizumab</u> • Fruquintinib
<i>HER-2</i> 陽性	針對 <i>HER-2</i> 的組合治療(詳細資料於附錄一)

縮寫：RAS, rat sarcoma viral oncogene homolog；BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B；EGFR, epidermal growth factor receptor；HER-2, human epidermal growth factor receptor 2。

*先前治療未使用過 EGFR 單株抗體的 *RAS* 原生型病人。

\$ 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 建議等級分為 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。

@ MCBS 全名為 ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1，用於評估新癌症治療能帶來之臨床效益大小。針對非根治性的適應症，5 分為最高等級，1 分為最低，4 或 5 分的新癌症治療皆被認為有顯著臨床效益。

† ESCAT 評分僅適用於基因變異與用藥，此評分由指引作者定義經 ESMO 驗證，分別為：I 級、II 級、III 級、IV 級、V 級、X 級；I-A 為經前瞻性隨機臨床試驗證明，對於特定腫瘤型態的藥物具臨床定義上改善存活期效果[8]。

綜合以上所述，本案藥品 fruquintinib 治療轉移性大腸直腸癌的使用時機，於 NCCN 建議於單獨使用 cetuximab 或 panitumumab，或前述藥物擇一合併 irinotecan、生物標記特定治療後疾病惡化時，選擇使用；而 ESMO 建議於轉移型大腸直腸癌的第三線以上治療選擇使用。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Fruzaqla 之主成分為 fruquintinib 是一種血管內皮生長因子受體 (VEGFRⁱ)-1、-2 及 -3 的小分子激酶抑制劑，其 IC₅₀^j 值分別為 33、35 和 0.5 nM。體外研究顯示 fruquintinib 抑制 VEGF 媒介的內皮細胞增生和管狀的形成，而體內研究顯示 fruquintinib 抑制了大腸癌腫瘤異種移植老鼠模型的腫瘤生長[9]。其經我國主管機關許可之適應症為「適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病人，包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 KRAS 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法」[10]。本次台灣武田藥品工業股份有限公司 (以下簡稱建議者) 建議將本案藥品納入健保給付，其建議給付範圍同許可適應症。

本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與 fruquintinib 具有相近治療地位之藥品，說明如後：

(一) WHO ATC 分類碼[11]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面，查得 fruquintinib 之 ATC 分類碼為 L01EK04。ATC 分類碼前 5 碼為「L01EK (血管內皮生長因子受體激酶抑制劑[Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitors]) 之藥品成分共有 4 項^k，除本案藥品外，其他 3 項成分皆尚未於我國核准用於大腸直腸癌。

ⁱ VEGFR 為 vascular endothelial growth factor receptor 血管內皮生長因子受體的縮寫。

^j IC₅₀ 為 half maximal inhibitory concentration 半抑制濃度的縮寫，此指細胞生長抑制達半數時，所需的抑制劑濃度。

^k 除本案藥品 fruquintinib 外，另外 3 項成分為 axitinib、cediranib 及 tivozanib。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢[12]

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥許可證查詢》網頁，以「直腸結腸癌」、「大腸直腸癌」、「結腸癌」、「直腸癌」作為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，註銷狀態為「未註銷」，共查獲109筆資料，經排除重複搜尋結果後，查得用於治療腫瘤屬高度微衛星不穩定性（MSI-H¹）或錯誤配對修復功能不足（dMMR^m）者的成分包含ipilimumab、nivolumab及pembrolizumab；用及治療*BRAF* V600E突變者的成分包含trametinib、dabrafenib、encorafenib；其餘成分包含cetuximab、irinotecan、capecitabine、tegafur、gimeracil/tegafur/oteracil、ramucirumab、trifluridine/tipiracil、regorafenib、panitumumab、bevacizumab、oxaliplatin、fluorouracil及本案藥品fruquintinibⁿ。

(三) 衛生福利部中央健康保險署已給付品項查詢[13]

目前健保署已給付用於轉移性「直腸結腸癌」、「大腸直腸癌」、「結腸癌」、「直腸癌」治療藥物包含以下成分，詳細給付規定參見附錄二：

- oxaliplatin：限和 5-FU 和 folinic acid 併用
- uracil-tegafur：未設限
- irinotecan：限第一線治療
- capecitabine：限第一線治療
- panitumumab：限第一線治療
- cetuximab：(1)第一線治療；(2)與 irinotecan 合併使用，已接受過含 5-FU、irinotecan 及 oxaliplatin 治療失敗，具 *EGFR* 表現型且 *K-RAS* 基因沒有突變者
- bevacizumab：(1)第一線治療；(2)與有 5-FU/leucovorin/oxaliplatin 合併使用，已接受過 fluoropyrimidine 併用 cetuximab 或 panitumumab 無效，*RAS* 基因沒有突變者
- regorafenib：已接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 及 anti-VEGF 和/或 anti-EGFR (*KRAS* wild type) 治療者
- trifluridine/tipiracil：已接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 及 anti-VEGF 和/或 anti-EGFR (*KRAS* wild type) 治療者
- larotrectinib：限 *NTRK* 基因融合且已接受過 FOLFIRI (folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 治療者

(四) 與本案治療組合具有相近治療地位之藥品

¹ MSI-H 為 microsatellite instability-high 高度微衛星不穩定性之縮寫。

^m dMMR 為 defective mismatch repair 錯誤配對修復功能不足之縮寫。

ⁿ 另查有 folinate calcium 為化療組合中的輔助藥物；fludeoxyglucose 則用於大腸癌的偵測。

綜合國際治療指引建議、我國主管機關核准許可適應症與我國健保收載情況後，了解到雖指引提及 mCRC 後線治療選擇繁多，然合併 cetuximab, irinotecan 之實際使用時機更可能於接受本品治療前，而單用 panitumumab 或合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 等於我國尚未給付，故本報告認為目前與本案藥品具有相近治療地位之藥品為 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil，相關內容詳見表五。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅摘錄與本案相關適應症內容）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行 給付條件
L01EK04 fruquintinib	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病人，包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法	膠 囊 劑	1 mg、 5 mg	建議收載 中
L01CE02 irinotecan	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：(1)與 5-FU 和 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之病人。(2)單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之病人。(3)與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體(EGFR)表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌病人。(4)與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌病人的第一線治療藥物。(5)與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療藥物。	注 射 劑	100 mg/ 5mL	詳見附錄 二
L01FE01 cetuximab	(1) 適用於治療 RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病人。 (2) 與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan) 合併使用之第一線治療。 (3) 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。 (4) 併用 encorafenib，用於治療帶有併用 BRAF V600E 突變且曾接受過治療之轉移性直腸結腸癌 (CRC) 成人病人。	注 射 劑	5 mg/ mL	詳見附錄 二
L01FE02	治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌	注	20	詳見附錄

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
panitumumab	(mCRC) 成人病人：(1) 與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法。(2) 在接受含有 Fluoropyrimidine、Oxaliplatin 與 Irinotecan 之化學療法失敗後，作為單一療法使用。	射 劑	mg/ mL	二
L01BC59 trifluridine/ tipiracil	轉移性大腸直腸癌：作為單一藥物或併用 bevacizumab 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人病人，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	膜 衣 錠	15 mg、 20 mg	詳見附錄 二
L01FG01 bevacizumab	轉移性大腸直腸癌(mCRC)：(1) 與含有 5-fluorouracil 為基礎的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌病人的第一線治療。(2) 與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 bevacizumab 治療的轉移性大腸或直腸癌病人的治療。(3) 與含有 fluoropyrimidine- irinotecan- 或 fluoro-pyrimidine- oxaliplatin- 為基礎的化學療法合併使用，可以做為第一線已接受過以 bevacizumab 併用化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌病人的第二線治療。	注 射 劑	100 mg	詳見附錄 二
L01EX05 regorafenib	大腸直腸癌：regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan- 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	膜 衣 錠	40 mg	詳見附錄 二

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 9 月公告。
NICE (英國)	至 2025 年 4 月 23 日止，評議尚在進行中。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告，至 2025 年 4 月 23 日止，評議尚在進行中。。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 4 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) [14]

於 CDA-AMC 之公開網頁，鍵入關鍵字「fruquintinib」，查獲一份本案藥品用於轉移性大腸直腸癌報告，該份報告於 2024 年 12 月公告[14]。

1. 建議內容

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議有條件給付 fruquintinib 用於已經接受過或不適合接受現有標準治療的 mCRC 成人病人，詳細給付條件如表六。

表六、加拿大 CDA-AMC 建議給付內容

給付條件	執行指引
1. fruquintinib 僅能給付於符合以下條件的 18 歲以上成人： 1.1 經組織學和／或細胞學證據確診轉移性大腸直腸癌 1.2 已經接受過或不適合接受下列現有標準治療： (1) fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療	1. 對於曾接受術前輔助性或術後輔助性化學治療病人，癌症在治療期間或治療結束後 6 個月內復發，則該次化療被認定為已接受標準治療。 2. 若病人錯過合併 <u>trifluridine/tipiracil</u> ，

給付條件	執行指引
(2) 抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 治療 (3) 若 <i>KRAS</i> 為原生型病人，先接受抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 治療 (4) trifluridine/tipiracil 為基礎的治療 1.3 若為 MSI-H、dMMR 型態的腫瘤，符合條件者須先接受過免疫檢查點抑制劑治療 1.4 若為 <i>BRAF</i> 突變的腫瘤，符合條件者須先接受過 <i>BRAF</i> 抑制劑治療	<u>bevacizumab</u> 治療，視為符合 fruquintinib 治療條件。 3. 接受過 regorafenib 或不適合 regorafenib 治療，視為符合 fruquintinib 治療（因 regorafenib 在加拿大並未被廣泛使用，所以沒有特別於給付條件中註明）
2. 病人應具備良好的體能狀態	病人 ECOG*體能狀態分數超過 1 分者，需由醫師評估是否適合 fruquintinib 治療。
3. 以下情況不予給付： 3.1 具神經系統不穩定的中樞神經系統轉移 3.2 具須增加類固醇劑量控制的中樞神經系統疾病	-
4. 發生以下情況應停止 fruquintinib 治療： 4.1 由臨床診斷或影像學診斷的疾病惡化 4.2 無法耐受的毒性	-
5. 治療應由具有轉移性大腸直腸癌經驗的專業醫療人員進行。	-
6. fruquintinib 合併其他全身性治療藥物則不予給付	-
7. 需降價 87%以符合 5 萬加幣之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 閾值	-

縮寫：VEGF: vascular endothelial growth factor receptor; EGFR: epidermal growth factor receptor; MSI-H: microsatellite instability-high; dMMR: defective mismatch repair; *BRAF*: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

* ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數的縮寫。其評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高，體能狀態愈差。

2. 建議理由

專家委員會指出，依據第三期雙盲隨機對照試驗 FRESCO-2 結果，在先前接受過化學治療、anti-VEGF 治療、anti-EGFR 治療（若 *KRAS* 為原生型），且後續接受 trifluridine/tipiracil 或 regorafenib 治療後惡化或不耐受藥物毒性病人，使用 fruquintinib 合併最佳支持性照護（best supportive care, BSC）與安慰劑合併 BSC

進行比較，在整體存活期 (overall survival, OS) 與無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 均達統計學上的顯著性。雖然 fruquintinib 在 3 級以上不良事件 (包含手足症候群及高血壓) 與安慰劑相比發生率更高，但委員會認為 fruquintinib 與其他 anti-VEGF 治療已知不良事件類型相近。

委員會認為 fruquintinib 能夠滿足部份病人需求，例如口服給藥的便利性、改善整體存活期與無惡化存活期，且具可控的不良反應，雖然健康相關生活品質 (health related quality of life, HRQoL) 於相關研究中顯示較少的生活品質惡化，但委員會認為數據存在缺失問題，研究結果存在不確定性。

委員會考量到合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 已被建議為轉移性大腸直腸癌的第三線以上治療，fruquintinib 則可能作為第四線以上的治療選擇。對於合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 治療中出現疾病惡化、耐受性不佳或錯過治療時機的病人皆符合 fruquintinib 治療的資格。

3. 主要療效證據

委員會評估主要參考兩項第三期臨床試驗 FRESCO 及 FRESCO-2，兩項試驗皆為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，研究探討 fruquintinib 合併 BSC 與安慰劑合併 BSC 對於成人轉移性大腸直腸癌的療效與安全性。FRESCO 試驗納入中國 28 個研究地點的病人，而 FRESCO-2 試驗納入 124 個各國研究地點的病人。在治療差異上，FRESCO 試驗納入先前至少兩線標準化學治療後惡化或耐受性不佳的病人，FRESCO-2 試驗納入先前接受過標準化學治療、anti-VEGF、anti-EGFR (*RAS* 為原生型)，且於 trifluridine/tipiracil 或 regorafenib 治療後惡化或不耐受藥物毒性病人、及部分皆受過免疫檢查點抑制劑及／或 *BRAF* 抑制劑治療的病人。

兩項試驗中，受試者以 2:1 的比例隨機分派接受 fruquintinib 合併 BSC 或安慰劑合併 BSC，直至疾病惡化或出現無法耐受之毒性，試驗中主要療效指標為整體存活期，次要療效指標為無惡化存活期 (FRESCO 試驗的次要指標; FRESCO-2 試驗的關鍵次要指標)、EORTC QLQ-C30^o (FRESCO-2 試驗的次要療效指標)。

委員會認為試驗設計適當，除了性別之外其他病人基期特徵保持平衡。試驗有適當的盲性設計，但由於 fruquintinib 具特有的不良事件如高血壓及手足症候群，故病人和研究人員可能會根據主觀判斷其分配的組別，因而造成偏誤風險，

^o EORTC QLQ-C30 是一份包含 30 個題目的問卷，五種功能面向：身體功能(費力活動、長短距離步行、日常活動)、角色功能(工作受限、休閒娛樂受限)、情緒功能(緊張、焦慮等)、認知功能(注意力及記憶力)、社會功能(家庭生活社交活動)，以及整體健康狀態(身體狀況、健康狀況)，還包括三項複合症狀指標(疲勞、噁心、嘔吐)與六項單一症狀指標(疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉)。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。

也可能會使 HRQoL 結果偏向 fruquintinib 組，而主觀的危害結果偏向安慰劑組。此外，FRESCO-2 試驗中的 HRQoL 及 FRESCO 試驗中的 PFS 未進行多重性校正，因此統計學上顯著結果會存在較高的型一偏誤風險（偽陽性結果）。

根據 FRESCO-2 試驗計畫書內容，受試者即使經過實體腫瘤反應評估標準（response evaluation criteria in solid tumours, RECIST）第 1.1 版判斷的疾病惡化，若研究人員認為受試者仍可獲得治療益處，則可以繼續接受治療，fruquintinib 組 461 名受試者中有 301 名受試者發生疾病惡化，其中 99 名（32.9%）在疾病惡化後至少接受 1 劑 fruquintinib 治療而安慰劑組沒有記錄相關數據。但由於此項治療決定是研究人員在盲性的情況下進行，不太可能因此產生誤差。fruquintinib 組與安慰劑組後續癌症治療的比例為 29.4%與 34.3%，這可能對於整體存活期結果產生誤差。對於預先計畫的次族群 OS 與 PFS 分析結果，由於缺乏樣本數考量、多重性校正和交互分析處理，因此無法準確推論次族群的結果。

FRESCO-2 試驗納入的受試者族群符合目前加拿大對於轉移性大腸直腸癌治療方式，需要注意試驗中部分受試者並非於先前治療中發生疾病惡化才開始臨床試驗治療，對於試驗結果外推至第四線以上治療存在不確定性。但根據加拿大臨床專家意見，此問題影響不大，因為在實際臨床治療中，通常會於疾病惡化或藥物不耐受時才會進行藥物更換。

雖然 FRESCO-2 試驗進行時有 91.6%受試者接受過 trifluridine/tipiracil 治療，但當時合併 bevacizumab 治療相關證據有限，因此，加拿大廠商無法提供合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 治療的數據。

間接比較部分，加拿大廠商提供一項間接比較資料，比較 fruquintinib 與其他三線以上轉移性大腸直腸癌的治療，但由於加拿大衛生部（Health Canada）核准之許可適應症為轉移性大腸直腸癌第四線以上治療，與廠商提供資料所針對目標族群不完全相符，委員會認為與該次審查相關性有限，並未進一步進行評論。

4. 病友團體意見與倫理相關議題

加拿大 CDA-AMC 收到 Colorectal Cancer Resource & Action Network (CCRAN) 及 Colorectal Cancer Canada 兩個病友組織對於轉移性大腸直腸癌的意見資料，多數病人提到了腹痛、脹氣、腹脹、疼痛、疲勞、虛弱、血便及腹瀉等會影響生活品質的症狀，這些症狀會造成無法工作、運動、注意力難以集中、社交活動及家庭活動受限，病人最常接受的治療藥物包含以 fluorouracil 為基礎的化學治療、capecitabine、bevacizumab 及 panitumumab，常見的副作用為疲勞、落髮、噁心、周邊神經病變及腹瀉。病人期待新治療方法可以改善身體症狀（如腫瘤縮小、穩定病情、減輕疼痛、改善呼吸情況）以及生活品質，病友團體認為 fruquintinib 對於轉移性大腸直腸癌治療具重要性，因其提供更多治療選項、穩定

病情以及改善生活品質。

(二) PBAC (澳洲) [15]

於 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字「fruquintinib」，查獲一份本案藥品用於轉移性大腸直腸癌報告，該份報告於 2024 年 9 月公告[15]。

1. 建議內容

委員會建議 fruquintinib 用於已經接受過或不適合 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療、抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 製劑及抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 製劑的轉移性大腸直腸癌病人，詳細給付條件如表七呈現。

表七、PBAC 建議於 PBS^P給付清單 fruquintinib 內容

適應症：轉移性大腸直腸癌
治療須符合以下條件：
1. 先前已接受過或不適合 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療、anti-VEGF 製劑及 anti-EGFR 製劑的轉移性大腸直腸癌病人。
2. 在開始用此藥物治療此疾病前，病人體能狀態分數 (performance status) 必須為 0 或 1。
3. 病人未曾因此適應症獲得 PBS 給付藥物治療或同時符合以下條件：
3.1 目前接受的治療非 PBS 給付
3.2 開始非 PBS 給付治療前未曾使用 fruquintinib
3.3 開始非 PBS 給付治療後，尚未疾病惡化
4. 此治療必須是針對此適應症的唯一 PBS 給付療法。

2. 建議理由

- (1) 委員會認為轉移性大腸直腸癌是常見癌症，因此臨床上有替代療法的需求，目前 PBS 給付的藥物對於轉移性大腸直腸癌只有中等療效，而 fruquintinib 可以為病人提供第三線及第四線治療的額外選擇，並且具有臨床益處。
- (2) 委員會認為 fruquintinib 的臨床證據顯示適用於轉移性大腸直腸癌第三線以上的病人，所以並未限制 fruquintinib 用於特定臨床線別 (例如取代三線治療 trifluridine/tipiracil 或用於第四線作為 trifluridine/tipiracil 治療後使用)。

3. 參考品

^P PBS 為 pharmaceutical benefits scheme 的縮寫。

針對轉移性大腸直腸癌，經過先前的化學治療及 anti-VEGF、anti-EGFR，目前 PBS 給付的藥物為 trifluridine/tipiracil，而 regorafenib 於 2021 年 11 月提出申請但並未獲得 PBAC 建議給付。另外，雖合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 治療基於 SUNLIGHT 試驗結果被委員會視為次要參考品，然其目前尚未獲 PBS 給付，亦尚無廠商提出合併治療給付申請。

4. 主要療效證據

- (1) 澳洲廠商於申請給付時提供間接比較資料，主要以 FRESCO 試驗、FRESCO-2 (fruquintinib) 試驗與 RECURSE (trifluridine/tipiracil) 試驗進行比較。委員會認為 FRESCO-2 試驗納入受試者條件並不完全符合澳洲廠商所申請的轉移性大腸直腸癌第三線治療，因為 FRESCO-2 試驗所納入的受試者部分為 trifluridine/tipiracil 或 regorafenib 治療後惡化或不耐受藥物毒性病人；另外，認為 FRESCO 試驗受試者僅納入中國籍，可能影響試驗對於澳洲族群的外推性，但委員會認可 FRESCO 試驗、FRESCO-2 試驗的療效結果，綜合考量後認為 fruquintinib 不劣於 trifluridine/tipiracil。
- (2) 在安全性部分，委員會不支持 fruquintinib 與 trifluridine/tipiracil 的安全性不劣性宣稱，因認為其不良事件特性有明顯差異；其中，fruquintinib 不良事件包含高血壓、手足症候群，而 trifluridine/tipiracil 為骨髓抑制相關不良事件。委員會認為兩者安全性不同可以為病人帶來益處，特別是 fruquintinib 更適合容易受到骨髓抑制不良事件影響的病人。整體而言，委員會認為 fruquintinib 和 trifluridine/tipiracil 安全性不同，但屬於可以控制範圍。

5. 病友團體意見與倫理相關議題

委員會蒐集了三個病友團體的意見，並且，包含 Bowel Cancer Australia、Rare Cancers Australia 和 Medical Oncology Group of Australia (MOGA)，相關意見綜整如下：(1) fruquintinib 可以改善整體存活期，以及考量到口服劑型可增加病人的藥物可近性和便於管理性。(2) fruquintinib 納入 PBS 給付可以減輕病人自費藥物的負擔。(3) MOGA 提供 ESMO-MCBS 對於 fruquintinib 的評分，其分數為 3 (4 分以上代表顯著改善)。

(三) NICE (英國) [16]

截至 2025 年 4 月 23 日止，於 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字「fruquintinib」，查得一項用於轉移性大腸直腸癌治療相關評議正在進行中，於後呈現初步建議草案內容，惟未來仍需追蹤最終決議結果[16]。

1. 初步建議草案內容

不建議 fruquintinib 用於成人轉移性大腸直腸癌，且先前已接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療、anti-VEGF 治療和/或 anti-EGFR 治療（若 *KRAS* 為原生型）。此建議不影響已經於 NHS（National health service）接受 fruquintinib 治療病人，現有治療可以繼續進行並獲得給付，直至 NHS 醫療人員認為停止治療。

2. 初步建議評估考量

目前轉移性大腸直腸癌在化學治療、anti-VEGF 治療及 anti-EGFR 治療後的標準治療為 trifluridine/tipiracil 及 regorafenib。於臨床試驗中 fruquintinib 與安慰劑相比可以延緩癌症惡化及延長病人存活期。但 fruquintinib 並未在試驗中與標準治療進行直接比較，而在間接比較中顯示 fruquintinib 與標準治療於病人存活情形沒有差異。另外，經濟模型尚存在不確定性，成本效益分析結果可能未達 NICE 認可的範圍，需要進一步釐清不確定性，因此，不建議 fruquintinib 納入常規治療。

3. 參考品

英國廠商提出了三種參考品 trifluridine/tipiracil、regorafenib 及 BSC。委員會指出，目前另有合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 正在評估中，若該項合併治療獲得 NICE 建議使用，則會影響到參考品的選擇。

4. 相對療效證據評論

委員會對於 fruquintinib 的療效證據來自於兩項第三期臨床試驗 FRESCO 及 FRESCO-2，試驗結果顯示，fruquintinib 與安慰劑治療相比，在兩項試驗中皆呈現較佳的整體存活期與無惡化存活期。其中，FRESCO 試驗納入的受試者主要為中國籍，而 FRESCO-2 試驗是全球性試驗；FRESCO 試驗受試者約 30% 曾接受過 anti-VEGF，FRESCO-2 試驗超過 96% 受試者曾接受過 anti-VEGF 治療，而 NICE 並無建議 anti-VEGF 用於治療轉移性大腸直腸癌。

外部評估小組（external assessment group, EAG）指出 FRESCO 與 FRESCO-2 受試者年齡有差異（55 歲與 62 歲）、曾接受的治療不同、診斷為轉移性癌症的時間不同。EAG 認為族群差異不會影響治療效果，但是否經過 anti-VEGF 治療則有可能會影響治療效果。

由於沒有直接比較證據，英國廠商提供網絡統合分析推估整體存活期與無惡化存活期的相對療效，fruquintinib 與 trifluridine/tipiracil、regorafenib 在整體存活期部分無顯著差異，在無惡化存活期部分 fruquintinib 優於 trifluridine/tipiracil 及 regorafenib。英國廠商進一步分析先前接受 anti-VEGF 治療與族群差異，大部分

結果與整體族群的網絡統合分析結果相似，只有在未經 anti-VEGF 治療的次族群中 regorafenib 整體存活期優於 fruquintinib。外部評估小組指出該次族群樣本數較少對於結果應該謹慎解讀。另外，委員會關注到整體存活期與無惡化存活期之間的差異，fruquintinib 在無惡化存活期的優勢並未連帶提升整體存活期。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

英國病友團體 Bowel Cancer UK 提出以下意見：(1)新療法能改善病人及其家人的生活，化學治療使病人身體衰弱並影響生活品質。(2)由於晚期病人的存活率較低，新治療對於晚期病人非常重要。(3)目前的治療選擇有限，fruquintinib 可以增加晚期病人的治療選擇。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2025 年 4 月 23 日止，以關鍵字「fruquintinib」搜尋蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 公開網頁，查獲一項有關 fruquintinib「單獨使用於轉移性大腸直腸癌成人病人，其先前治療中接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療可併用或不併用抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 治療；若為 RAS 原生型病人且經醫學評估則接受抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 治療」之評議正在進行中。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	colorectal cancer
Intervention	fruquintinib
Comparator	不設限

Outcome	不設限
Study design	meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 4 月 24 日止，以 fruquintinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告於 2025 年 4 月 24 日止，使用前述關鍵字及附錄三之檢索策略進行檢索，於 PubMed 查獲 73 筆資料；於 Embase 查獲 76 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 33 筆資料。排除重複資料後逐筆閱讀標題及摘要進行篩選，標題摘要符合的篩選條件初步納入 7 筆資料，其中，6 項與臨床試驗相關文獻資料以及 1 項系統性文獻回顧暨統合分析研究[17-23]，6 項臨床試驗相關資料包含第三期樞紐試驗 FRESCO-2、FRESCO-2 試驗安全性報告、FRESCO-2 試驗 HRQoL 報告、FRESCO-2 試驗年齡次族群報告、FRESCO 中國籍受試者第三期試驗、FRESCO 試驗安全性報告。以下重點摘錄試驗之相關內容：

A. FRESCO-2 試驗[17]

a. 試驗設計（此試驗是由和黃醫藥資助）

研究目的	對於先前經過多線治療的轉移性大腸直腸癌病人，比較 fruquintinib 合併最佳支持性照護與安慰劑合併最佳支持性照護的療效與安全性。
研究設計	<ul style="list-style-type: none"> • 全球性、隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心第三期臨床試驗。 • 隨機分派將以下列因素進行分層分析： <ol style="list-style-type: none"> 1. 比較先前治療單獨使用 trifluridine/tipiracil、單獨使用 regorafenib 與兩者皆有使用病人。 2. 比較 RAS 原生型與突變型病人。 3. 比較轉移性癌症持續時間，分為 18 個月以下與 18 個月以上。
研究族群	<p>主要納入條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 受試者須年滿 18 歲(日本受試者為年滿 20 歲)。 2. 經組織學和／或細胞學診斷的轉移性大腸直腸癌。 3. 受試者須已接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療、anti-VEGF 治療、RAS 原生型病人則須經 anti-EGFR 治療，並於 trifluridine/tipiracil 或 regorafenib 治療後疾病惡化或對藥物無法耐受。 4. 具有 MSI-H 或 dMMR 腫瘤型態病人，若受試者國家已經核可使用免疫治療且被認為適合，則必須接受免疫檢查點抑制劑治療。

	<ol style="list-style-type: none"> 5. 若在輔助性化學治療中使用 oxaliplatin 的受試者，則限制於輔助治療後 6 個月內疾病惡化。 6. 體重\geq 40 公斤。 7. ECOG 體能狀態分數為 0 至 1 分。 8. 預期存活期 12 週以上。 <p>主要排除條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 絕對嗜中性白血球(Absolute neutrophil count, ANC)$<1.5\times 10^9/L$、血小板數$<100\times 10^9/L$ 或血紅素<9.0 g/dL。禁止在試驗前 7 日內進行輸血以符合受試資格。 2. 無肝臟轉移受試者 ALT 或 AST>2.5 倍正常值上限，有肝臟轉移受試者 ALT 或 AST>5 倍正常值上限。 3. 血清肌酸酐>1.5 倍正常值上限或肌酸酐清除率<60 mL/min。 4. 未控制的高血壓，定義為經治療後收縮壓≥ 140 mm Hg 或收縮壓≥ 90 mm Hg。 5. 參與試驗前 6 個月內有胃／十二指腸潰瘍或潰瘍性結腸炎病史、未切除的胃腸道腫瘤出血、穿孔或瘻管、或研究人員判斷可能導致胃腸道出血的情況，或試驗前 2 個月內有其他部位出血病史。 6. 參與試驗前 6 個月有發生血栓事件，包含深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis, DVT)、肺栓塞(pulmonary embolism, PE)或動脈栓塞。 7. 經研究人員評估不合適參與試驗的心血管疾病。 8. 未經治療的腦部轉移和／或脊髓壓迫。
試驗介入	<ul style="list-style-type: none"> • 受試者以 2:1 比例隨機分配至 fruquintinib 合併最佳支持性照護及安慰劑合併最佳支持性照護(以下簡稱 fruquintinib 組及安慰劑組)。 • 每日服用一次，每次 5 mg 膠囊，以 28 天為治療週期，服用 21 日，停藥 7 日，可空腹或飯後服用，如果需要調整劑量則使用 1mg 膠囊。 • 治療持續至根據 RECIST v1.1 評估的疾病惡化、出現不可耐受毒性、取消同意試驗或死亡，取先發生者為準。 • 每 8 週進行一次影像學評估。
研究指標	<p>主要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 整體存活期(OS)，定義為隨機分派後到任何原因死亡的時間(以月為單位)，計算公式為：$(\text{死亡日期或最後已知存活日期} - \text{隨機分派日期} + 1) / 30.4375$。 <p>關鍵次要療效指標(經研究人員以 RECIST v1.1 評估)：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 無惡化存活期(PFS)。 <p>其他次要療效指標(經研究人員以 RECIST v1.1 評估)：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 客觀反應率\dagger(objective response rate, ORR)、疾病控制率\ddagger(disease control rate, DCR)、反應持續時間(duration of response, DOR)。 2. 安全性和藥物耐受性。

	<p>3. fruquintinib 及其代謝物於受試者藥物動力學數據。</p> <p>4. fruquintinib 對心電圖中 QTc intervals 影響，以及 fruquintinib 及其代謝物血中濃度的潛在關係。</p> <p>5. EORTC QLQ-C30 和 EQ-5D-5L 的量表分數*。</p> <p>6. 醫療資源使用情況。</p> <p>探索性指標</p> <ul style="list-style-type: none"> • fruquintinib 潛在的預測生物指標。
統計分析及其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> • 本研究目的是驗證 fruquintinib 組相較於安慰劑組，在轉移性大腸直腸癌受試者的整體存活期是否具有較優性(superiority)，對於主要療效指標 OS 的虛無假設 H0 為風險比(hazard ratio, HR)等於 1；對立假設 Ha 為風險比小於 1。 • 研究的樣本數和治療意向族群用於評估整體存活期事件數量是根據下列假設設計： <ol style="list-style-type: none"> (1) 使用單側 log rank test 檢定，顯著水準(significance level) $\alpha = 0.025$。 (2) 假設整體存活期風險比為 0.73 時，可以提供約 80%檢定力，能檢測 fruquintinib 組相對於安慰劑組的較優性。 (3) 每年退出試驗率為 10%。 (4) 隨機分派比率為 2：1。 (5) 數據成熟度 70%。 • 採用固定序列方法(Fixed-Sequence Method)對於 OS 與 PFS 進行多重檢定，當 OS 於雙側 0.05 具統計學顯著性時，進一步以雙側 0.05 對 PFS 進行較優性檢定。 • 使用 Kaplan-Meier 法評估各治療組的 PFS 及雙側 95%信賴區間(confidence interval, CI)，利用 COX model 計算風險比及雙側 95%信賴區間。

縮寫：RAS, rat sarcoma viral oncogene homolog；VEGF, vascular endothelial growth factor receptor；EGFR, epidermal growth factor receptor；RECIST, response evaluation criteria in solid tumours；PFS, progression free survival；OS, overall survival；ORR, objective response rate；DoR, duration of response；DCR, disease control rate；AEs, adverse events；SAEs, serious adverse events；ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group；MSI-H, microsatellite instability-high；dMMR, defective mismatch repair。

* EORTC QLQ-C30 是一份包含 30 個題目的問卷，五種功能面向：身體功能(費力活動、長短距離步行、日常活動)、角色功能(工作受限、休閒娛樂受限)、情緒功能(緊張、焦慮等)、認知功能(注意力及記憶力)、社會功能(家庭生活社交活動)，以及整體健康狀態(身體狀況、健康狀況)，還包括三項複合症狀指標(疲勞、噁心、嘔吐)與六項單一症狀指標(疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉)。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。歐洲生活品質量表(European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level, EQ-5D-5L) 共包含五個面向：行動能力(mobility)、自我照顧(self-care)、日常生活(usual activities)、疼痛或不適(pain/discomfort)、焦慮或沮喪(anxiety/depression)，將健康狀態程度分為 5 種程度評分，level 5 最嚴重。

†達到完全緩解及部分緩解的病人比例。

‡達到完全緩解、部分緩解及無變化至少 7 週的病人比例。

b. 受試者基期資料

FRESCO-2 試驗於 2020 年 8 月 12 日至 2021 年 12 月 2 日間，在 14 個國家／地區共有 691 名受試者進行隨機分派，461 名受試者分配於 fruquintinib 組、230 名受試者分配於安慰劑組。

整體受試者病人基期特徵大致平衡，年齡中位數為 64 歲(範圍 56 至 70 歲)，整體 691 名受試者中，436 名受試者 (63%) 為 *RAS* 突變，495 名受試者 (72%) 為肝臟轉移病人，病人先前接受治療線別中位數為 4 線 (四分位距 3 to 6)，502 名受試者 (73%) 先前接受過 3 線轉移性大腸直腸癌治療，以治療類型區分，666 名受試者 (96%) 接受過 anti-VEGF 治療，268 名受試者接受過 anti-EGFR 治療，先前接受 trifluridine/tipiracil、regorafenib 或兩者皆有的病人人數分別為 361 名 (52%)、58 名 (8%) 與 272 名 (39%)，詳細受試者基期特徵資料於表八。

表八、受試者基期特徵資料

	fruquintinib 組 (n = 461)	安慰劑組 (n = 230)
年齡中位數(範圍)	64 (56 to 70)	64 (56 to 69)
性別 no. (%)		
女性	216 (47%)	90 (39%)
男性	245 (53%)	140 (61%)
種族 no. (%)		
白種人	367 (80%)	192 (83%)
亞裔	43 (9%)	18 (8%)
非裔	13 (3%)	7 (3%)
其他	38 (8%)	13 (6%)
ECOG 體能狀態 no. (%)*		
0	196 (43%)	102 (44%)
1	265 (57%)	128 (56%)
初次診斷原發部位 no. (%)		
左側結腸	192 (42%)	92 (40%)
右側結腸	97 (21%)	53 (23%)
左右側結腸	4 (1%)	2 (1%)
未知	25 (5%)	13 (6%)
直腸	143 (31%)	70 (30%)
肝臟轉移 no. (%)		
有	339 (74%)	156 (68%)
轉移性疾病持續時間，月(%)†		
超過 18 個月	424 (92%)	217 (94%)
<i>RAS</i> 型態 no. (%)		

	fruquintinib 組 (n = 461)	安慰劑組 (n = 230)
RAS 突變	291 (63%)	145 (63%)
BRAF V600E 突變 no. (%)		
無	401 (87%)	198 (86%)
有	7 (2%)	10 (4%)
其他或未知	53 (11%)	22 (10%)
MSI-H、dMMR 型態 no. (%)		
MSI-H 或 dMMR	5 (1%)	4 (2%)
未知	29 (6%)	11 (5%)
先前接受治療線別		
中位數(範圍)	4 (3 to 6)	4 (3 to 6)
3 線以下	125 (27%)	64 (28%)
先前治療類型 no. (%)		
anti-VEGF	445 (97%)	221 (96%)
anti-EGFR	180 (39%)	88 (38%)
免疫治療	21 (5%)	11 (5%)
BRAF 抑制劑	9 (2%)	7 (3%)
先前接受 Trifluridine/tipiracil 或 Regorafenib no. (%)		
Trifluridine/tipiracil	240 (52%)	121 (53%)
Regorafenib	40 (9%)	18 (8%)
兩者皆有	181 (39%)	91 (40%)

縮寫：RAS, rat sarcoma viral oncogene homolog；VEGF, vascular endothelial growth factor receptor；EGFR, epidermal growth factor receptor；ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group；MSI-H, microsatellite instability-high；dMMR, defective mismatch repair。

* ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數的縮寫，其評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。

† 轉移性疾病持續時間：(隨機分派日期 - 轉移性疾病診斷日期) / 30.4375。

c. 相對療效結果

試驗開始於 2020 年 8 月 12 日，截至最後更新數據於 2022 年 6 月 24 日，fruquintinib 組追蹤時間中位數為 11.3 個月（範圍 9.0 至 14.2 個月），安慰劑組為 11.2 個月（範圍 8.7 至 15.5 個月），在此次分析時，有 20 名受試者（4%）繼續接受 fruquintinib 治療，而 1 名受試者（<1%）接受安慰劑治療。

主要療效指標整體存活期於 490 名受試者(71%)發生死亡事件時進行分析，fruquintinib 組整體存活期為 7.4 個月，安慰劑組為 4.8 個月 (HR = 0.66, 95% CI = 0.55 to 0.80, p < 0.0001)；關鍵次要療效指標無惡化存活期部分，691 名受試者，共有 605 名 (88%) 發生疾病惡化或死亡，fruquintinib 組無惡化存活期 3.7 個月，

安慰劑組 1.8 個月(疾病惡化或死亡的 HR = 0.32, 95% CI = 0.27 to 0.39, p < 0.0001), 主要療效指標與次要療效指標整理於表九。

表九、主要療效指標與關鍵次要療效指標 (最後資料擷取時間為：2022 年 6 月 24 日)

	fruquintinib 組 (n = 461)	安慰劑組 (n = 230)
主要療效指標		
OS 中位數, 月 (95% CI)	7.4 (6.7 to 8.2)	4.8 (4.0 to 5.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.55 to 0.80) p < 0.0001	
關鍵次要療效指標		
PFS 中位數, 月 (95% CI)	3.7 (3.5 to 3.8)	1.8 (1.8 to 1.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.32 (0.27 to 0.39) p < 0.0001	
次要療效指標		
ORR, 人數 (%)	7 (2%)	0 (0%)
DCR, 人數 (%)	256 (56%)	37 (16%)
整體最佳反應(best overall response)*		
完全緩解人數. (%)	0	0
部分緩解人數. (%)	7 (2%)	0
無變化. (%)	249 (54%)	37 (16%)
疾病惡化(%)	139 (30%)	143 (62%)
無法評估(%)	6 (1%)	1 (<1%)
NA(%)†	60 (13%)	49 (21%)
DOR, 月 (95% CI)		
中位數	10.7 (3.9 to NE)	0 (NA)
範圍	2.1 to 16.9§	NA

縮寫：OS, overall survival；CI, confidence interval；PFS, progression-free survival；aHR, adjusted hazard ratio；ORR, objective response rate；DCR, disease control rate；NA, not applicable；NE, not estimable；DOR, duration of response。

*計算的分母為治療意向族群(intention-to-treat population)。

†此類別指的是基期或試驗期間缺乏影像資料的受試者。

§採用 Kaplan-Meier 法處理設限資料(censored data)所分析的反應持續時間。

d. 安全性結果[17, 18]

安全性分析群體包含 686 名受試者，3 名分派於 fruquintinib 組受試者於試驗中 2 名接受安慰劑治療，1 名未接受治療；安慰劑組有 2 名受試者沒有接受治療。試驗兩組治療時長中位數於 fruquintinib 組為 3.1 個月 (四分位距 1.8 to 5.6 個月)，安慰劑組為 1.8 個月 (四分位距 1.0 to 2.3 個月)。與 fruquintinib 治療相關最常見的不良事件為高血壓、無力、手足症候群、腹瀉、食慾不振，詳細不良事件內容如表十。安全性分析報告中記錄特別關注的不良事件 (adverse events of special interest, AESI)，常見的 AESI 為高血壓、皮膚毒性和甲狀腺功能障礙，而

Grade 3 級以上 AESI 為高血壓、皮膚毒性與肝臟功能異常，相關數據彙整於表十一。以分析結果而言，fruquintinib 組 AESI 發生率高於安慰劑組，但多為較輕微且可控制不良事件。另外，所有安全性評估族群（safety population）中因不良事件而中止治療的病人比例於兩組分別為 20%（93 名受試者）與 21%（49 名受試者）。

表十、所有等級與 Grade 3 級以上不良事件（摘錄發生率>15%） [17]

不良事件，人數 (%)	fruquintinib 組 (n = 456)		安慰劑組 (n = 230)	
	整體	Grade 3 級以上	整體	Grade 3 級以上
所有事件	451 (99%)	286 (63%)	213 (93%)	116 (50%)
嚴重不良事件	172 (38%)	163 (36%)†	88 (38%)	85 (37%)†
不良事件致死*	49 (11%)	49 (11%)	45 (20%)	45 (20%)
高血壓	168 (37%)	62 (14%)	20 (9%)	2 (1%)
無力†	155 (34%)	35 (8%)	52 (23%)	9 (4%)
食慾下降	124 (27%)	11 (2%)	40 (17%)	3 (1%)
腹瀉	110 (24%)	16 (4%)	24 (10%)	0
甲狀腺功能低下	94 (21%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
疲憊	91 (20%)	18 (4%)	37 (16%)	2 (1%)
手足症候群	88 (19%)	29 (6%)	6 (3%)	0
腹痛	83 (18%)	14 (3%)	37 (16%)	7 (3%)
噁心	79 (17%)	3 (1%)	42 (18%)	2 (1%)
蛋白尿	79 (17%)	8 (2%)	12 (5%)	2 (1%)
便秘	78 (17%)	2 (<1%)	22 (10%)	0
失聲	74 (16%)	0	12 (5%)	0
口腔炎	67 (15%)	8 (2%)	8 (3%)	1 (<1%)

*因不良事件導致死亡，其因最多為疾病惡化(fruquintinib 組 7%、安慰劑組 13%)。

†無力是病人因不良事件停止治療最常見的原因，共有 7 例病人因無力的不良事件而中止治療。

表十一、所有等級與 3 級以上特別關注的不良事件（摘錄發生率>10%） [18]

特別關注的不良事件，人數 (%)	fruquintinib 組 (n = 456)		安慰劑組 (n = 230)	
	整體	Grade 3 級以上	整體	Grade 3 級以上
高血壓*	139 (30.5)	51 (11.2)	12 (5.2)	2 (0.9)
皮膚毒性	129 (28.3)	29 (6.4)	17 (7.4)	0
手足症候群	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0
肝臟功能異常	46 (10.1)	12 (2.6)	9 (3.9)	3 (1.3)
甲狀腺功能異常	87 (19.1)	2 (0.4)	3 (1.3)	0
甲狀腺功能低下	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0
蛋白尿	63 (13.8)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)

*包含高血壓、高血壓危象、高舒張壓、血壓升高、高血壓性視網膜病變。

e. 生活品質量表 (health related quality of life, HRQoL) [19]

病人於治療基期及每個治療週期 (28 天) 的第一天以數位形式完成 EORTC QLQ-C30 量表及 EQ-5D 量表直到治療結束。在 FRESCO-2 試驗中，fruquintinib 組治療週期中位數為 3.0 (四分位距 2.0 to 6.0)，48.9% 病人完成至少四個治療週期；安慰劑組治療週期中位數為 2.0 (四分位距 1.0 to 3.0)，14.8% 病人完成至少四個治療週期。fruquintinib 組與安慰劑組 QLQ-C30 量表於基期完成率為 91.1% 及 94.3%，EQ-5D 量表基期完成率為 91.3% 及 95.7%，數據截至第 5 個治療週期時，QLQ-C30 量表與 EQ-5D 量表完成率於 fruquintinib 組為 $\geq 85.1\%$ 、 $\geq 86.3\%$ ，安慰劑組為 $\geq 84.1\%$ 、 $\geq 87.3\%$ 。

HRQoL 結果部分，於基期時 fruquintinib 組及安慰劑組健康狀態／生活品質 (QLQ-C30 GHS/QOL) 分數平均為 62.2 (標準差 19.9) 及 64.6 (標準差 19.7)，自基期計算最小平方差異分數於第二週期分別為 -2.1 與 -3.7，第三週期為 -4.5 與 -6.1。EQ-5D 量表計分量尺 (visual analogue scale, VAS) 基期平均分數為 67.0 (標準差 19.0) 與 66.6 (標準差 20.3)，自基期計算最小平方差異分數於第二週期分別為 -0.3、-0.9，第三週期分別為 -1.1、-2.5。至治療結束時，QLQ-C30 量表分數於 fruquintinib 組及安慰劑組分別為 53.8 (標準差 21.6) 及 52.3 (標準差 24.3)，EQ-5D 量表分別為 58.9 (標準差 20.0) 及 58.5 (標準差 20.7)。

ECOG PS 結果部分，於基期時 fruquintinib 組及安慰劑組 0 分與 1 分的病人比例平衡，於治療期間，ECOG PS 較基期增加 1 分以上病人比例 fruquintinib 組為 52.1%，安慰劑組為 54.0%。

根據量表分數而言，fruquintinib 治療不會對於 HRQoL 產生負面影響，其分數下降與安慰劑組差異不大，且 fruquintinib 組完成至少四個治療週期比例較安慰劑組高分別為 48.9% 與 14.8%。

f. FRESCO-2 試驗年齡次族群療效與安全性[20]

一份研討會摘要報告 FRESCO-2 試驗的年齡次族群分析，以 55 歲以下、55 至 64 歲、65 至 74 歲及 75 歲以上病人進行分析。主要療效指標 OS 與次要療效指標 PFS 部分，在四組都可觀察到 fruquintinib 組較長於安慰劑組。安全性部分，fruquintinib 組中最常見的 3 級以上治療期間不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAE) 在 55 歲以下、55 至 64 歲、65 至 74 歲皆為高血壓，而 75 歲以上為手足症候群。詳細次族群療效結果於表十二。惟需留意研討會摘要之不確定性，於解讀時宜謹慎。

表十二、年齡次族群療效與安全性

次族群	小於 55 歲		55 至 64 歲		65 至 74 歲		75 歲以上	
	F	P	F	P	F	P	F	P
人數	103	44	144	75	170	96	44	15
年齡中位數	48	49	60	61	69	68	77	77
男性，%	48	57	57	60	51	58	93	64
ECOG PS 1 分，%	54	48	48	56	64	56	73	73
接受過三線以上治療，%	77	68	72	69	71	77	75	67
OS，月	6.6	4.5	7.9	5.3	7.6	4.4	7.0	5.4
HR (95% CI)	0.73 (0.48 to 1.10)		0.68 (0.47 to 0.96)		0.67 (0.50 to 0.91)		0.56 (0.26 to 1.21)	
PFS，月	3.0	1.8	3.8	1.9	3.7	1.8	3.7	1.9
HR (95% CI)	0.45 (0.30 to 0.67)		0.22 (0.15 to 0.32)		0.32 (0.24 to 0.43)		0.20 (0.09 to 0.44)	
TEAE 人數	102	42	142	76*	169	97*	43	15
整體 AE，%	98	98	99	88	99	95	100	87
Grade 3 級以上 AE，%	62	52	63	41	60	59	72	40

縮寫：F, fruquintinib；P, placebo；ECOG PS, eastern cooperative oncology group performance score；OS, overall survival；PFS, progression free survival；HR, hazard ratio；95% CI, 95% confidence interval；TEAE, treatment emergent adverse event。

*病人隨機分派在 fruquintinib 組但接受安慰劑治療，少數病人沒有接受治療。

g. 研究限制

該試驗研究限制為過程中經歷 COVID-19 疫情影響到檢測工具的配送與樣本回收，血中循環腫瘤 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA) 相關分析數據缺失，雖然影響到探索性指標的分析但這些數據缺失並未影響到主要療效指標及次要療效指標的結果與研究結論。此外，值得注意的是該試驗由和黃醫藥 (HUTCHMED) 資助。

h. FRESCO-2 試驗小結

FRESCO-2 試驗顯示出 fruquintinib 在轉移性大腸直腸癌治療與安慰劑相比可以延長整體存活期與無惡化存活期，安全性屬於可以控制，生活品質影響部分與安慰劑差異不大，將為轉移性大腸直腸病人提供更多治療選項。

B. FRESCO 試驗[21]

FRESCO 試驗為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，由和記黃埔醫藥 (Hutchison MediPharma) 資助，且亦獲得中華人民共和國科學技術部與上海市浦東新區科技發展基金資助。

試驗受試者為 28 間醫院 18 歲至 75 歲轉移性大腸直腸癌中國籍病人，先前接受至少 2 種標準化學治療，在最後一次標準治療期間或治療結束後 3 個月內出現疾病惡化，或因不可耐受的毒性而停止治療，病人必須為體能狀態分數 0 至 1 分，預期壽命至少 12 週。

受試者若先前接受過 anti-VEGF 治療（如 bevacizumab、 aflibercept）或 anti-EGFR 治療（Cetuximab）是允許參加試驗，並將其作為分層分析的因子，但曾接受過其他 anti-VEGF 治療（如 sorafenib、sunitinib、axitinib、regorafenib、ramucirumab、apatinib、 axitinib、famitinib 及其他 tyrosine kinase 抑制劑）病人則不納入試驗。

病人會以先前是否接受過 anti-VEGF 治療及 *KRAS* 突變情況分層，再以 2：1 比例隨機分派接受 fruquintinib 與安慰劑分別合併最佳支持性照護，試驗治療以 28 天為治療週期，直到疾病惡化、死亡、發生不可耐受的毒性、病人撤回同意或醫師決定停止治療為止。

試驗於 2014 年 12 月 8 日至 2016 年 5 月 13 日間，共篩選 278 名受試者納入 fruquintinib 組、138 名受試者為安慰劑組，fruquintinib 組年齡中位數為 55.0 歲（範圍 23 至 75 歲）而安慰劑組 57.0 歲（範圍 24 至 74 歲），兩組病人基期特徵包含肝臟轉移、先前接受過 anti-VEGF 治療、anti-EGFR 治療及 *KRAS* 突變情況比例相似；於病人基期資料部分，肝臟轉移人數比例於兩組分別為 66.5%與 73.9%、先前接受過二或三線全身性化療於兩組比例分別為 68.3%與 71.0%、先前接受過 anti-VEGF 治療病人於兩組比例分別為 30.2%與 29.7%、接受過 anti-EGFR 治療人於兩組比例為 14.4%與 13.8%、*KRAS* 突變於兩組比例為 56.5%與 53.6%。

數據截止至 2017 年 1 月 17 日，數據追蹤時間中位數於 fruquintinib 組與安慰劑組分別為 13.3 個月及 13.2 個月。主要療效指標整體存活期於 fruquintinib 組為 9.30 個月（95% CI = 8.18 to 10.45），安慰劑組為 6.57 個月（95% CI = 5.88 to 8.11），風險比為 0.65（95% CI = 0.51 to 0.83, $p < 0.01$ ）。次要療效指標無惡化存活期部分，fruquintinib 組為 3.71 個月（95% CI = 3.65 to 4.63），安慰劑組為 1.84 個月（95% CI = 1.81 to 1.84），疾病惡化或死亡的風險比為 0.26（95% CI = 0.21 to 0.34, $p < 0.01$ ）。

次族群分析結果中，整體存活期結果與治療意向族群相近，大部分的次族群都顯示出 fruquintinib 治療相比於安慰劑的益處；在女性病人、65 歲以上病人及原發性腫瘤位於右側病人次族群中，兩組未呈顯著差異。無惡化存活期部分，全部次族群分析都顯示出 fruquintinib 治療相比於安慰劑的益處，但只有 *KRAS* 次族群分析達統計學上顯著，其他各組由於樣本數較少無法得出確切的結論。

安全性數據部分，FRESCO 試驗兩組治療時間中位數於 fruquintinib 組為 3.7 個月（範圍 0.1 至 21.9 個月），安慰劑組為 1.8 個月（範圍 0.1 至 11.1 個月），

fruquintinib 組 274 名 (98.6%) 與安慰劑組 121 名受試者 (88.3%) 出現至少一次治療期間不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAE)。fruquintinib 組中最常見的治療相關不良事件為高血壓 (59.4%)、手足症候群 (49.3%) 和蛋白尿 (51.8%)、出血 (35.3%)、甲狀腺功能障礙 (19.4%)，Grade 3 級以上不良事件為高血壓 (23.0%)、手足症候群 (10.8%) 及蛋白尿 (4.3%)；安慰劑組常見治療相關不良事件為蛋白尿 (28.5%)、高血壓 (16.8%)、出血 (16.1%)，Grade 3 級以上不良事件為高血壓 (2.2%) [22]。

綜合以上數據，FRESCO 試驗呈現至少接受兩種標準化學治療後出現疾病惡化的轉移性大腸直腸癌中國籍病人，相比於安慰劑，在整體存活期部分有顯著的優勢。受限於 FRESCO 試驗進行時中國尚未核准 regorafenib 上市，研究排除了曾經使用 regorafenib 及部分 anti-VEGF 的病人。與北美及歐洲的治療方式不同，中國在轉移性大腸直腸癌的第一、二線治療中尚未常規合併 bevacizumab 治療，本研究中所納入先前使用 anti-VEGF 治療的病人族群，其次族群研究結果可能不適用於所有在治療早期合併 anti-VEGF 治療的病人。而不良事件部分，雖然 fruquintinib 組發生率高於安慰劑組，但大多可以透過支持性治療或調整劑量進行控制。

C. 系統性文獻回顧暨統合分析[23]

經搜尋電子資料庫，查獲一項為轉移性大腸直腸癌三線藥物療效與安全性系統性文獻回顧暨網絡統合分析。該研究於 PubMed、Embase, Web of Science 和 Cochrane Central Register of Controlled Trials 電子資料庫搜尋 2005 年 5 月 1 日至 2023 年 5 月 20 日間，有關轉移性大腸直腸癌三線藥物療效與安全性的第二期與三期隨機對照試驗，最終，共納入 9 項試驗，分析 3,456 名病人於六種轉移性大腸直腸癌治療的試驗結果，六種治療方式包含 fruquintinib、trifluridine/tipiracil、合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab、regorafenib 160 mg、regorafenib 80mg 劑量遞增及最佳支持性照護 (BSC)。

網絡統合分析利用貝氏統計^q (Bayesian) 進行馬可夫鏈蒙地卡羅模擬法 (Markov chain Monte Carlo, MCMC) 進行。整體存活期部分，相較於 BSC，regorafenib 160 mg (HR = 0.71, 95% CrI = 0.60 to 0.84)、trifluridine/tipiracil (HR = 0.67, 95% CrI = 0.60 to 0.76)、fruquintinib (HR = 0.65, 95% CrI = 0.51 to 0.83)、regorafenib 80mg 劑量遞增^r (HR = 0.51, 95% CrI = 0.32 to 0.81)、合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab (HR = 0.41, 95% CrI = 0.32 to 0.52)；整體存活期之 SUCRA^s數值結果排名依序為合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab、regorafenib

^q 使用貝氏統計則母數為一個機率分布，可信區間 (credible interval, CrI) 用來描述參數在區間內的機率。

^r 起始劑量 80 mg，在沒有不良反應的情況下每週增加 40 mg 直至每日劑量 160 mg。

^s SUCRA(surface under the cumulative ranking curve)，用於網絡統合分析中評估不同介入措施的

80mg 劑量遞增、fruquintinib、trifluridine/tipiracil 及 regorafenib。無惡化存活期部分，相較於 BSC，regorafenib (HR = 0.45, 95% CrI = 0.39 to 0.53)、trifluridine/tipiracil (HR = 0.46, 95% CrI = 0.40 to 0.52)、fruquintinib (HR = 0.27, 95% CrI = 0.21 to 0.34)、regorafenib 80mg 劑量遞增 (HR = 0.38, 95% CrI = 0.25-0.58)、合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab (HR = 0.21, 95% CrI = 0.16 to 0.25)，無惡化存活期 SUCRA 數值結果排名依序為合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab、fruquintinib、regorafenib 80mg 劑量遞增、regorafenib 160 mg、trifluridine/tipiracil。相關比較結果彙整如圖一。

		PFS				
OS	Regorafenib	1.01 (0.83, 1.22)	0.59 (0.44, 0.78)	0.84 (0.57, 1.24)	0.45 (0.34, 0.58)	2.2 (1.90, 2.55)
	1.05 (0.86, 1.29)	TAS-102	0.58 (0.45, 0.77)	0.84 (0.54, 1.29)	0.44 (0.37, 0.53)	2.19 (1.93, 2.48)
	1.09 (0.81, 1.46)	1.04 (0.79, 1.36)	Fruquintinib	1.43 (0.88, 2.30)	0.76 (0.55, 1.05)	3.74 (2.94, 4.76)
	1.39 (0.91, 2.13)	1.32 (0.82, 2.12)	1.27 (0.76, 2.14)	Regorafenib 80+	0.53 (0.33, 0.85)	2.61 (1.73, 3.96)
	1.75 (1.30, 2.34)	1.65 (1.34, 2.04)	1.60 (1.13, 2.25)	1.26 (0.75, 2.12)	TAS-102 + Bevacizumab	4.93 (3.94, 6.16)
	0.71 (0.60, 0.84)	0.67 (0.60, 0.76)	0.65 (0.51, 0.83)	0.51 (0.32, 0.81)	0.41 (0.32, 0.52)	BSC

圖一、轉移性大腸直腸癌三線治療網絡統合分析風險比及可信區間[23]

安全性部分，Grade 3 級以上不良事件發生率相較於 BSC 的相對風險 (relative risk, RR) 為 regorafenib 160 mg (RR = 3.88, 95% CrI = 2.98 to 5.23)、trifluridine/tipiracil (RR = 1.63, 95% CrI = 1.43 to 1.88)、fruquintinib (RR = 3.13, 95% CrI = 2.26 to 4.59)、合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab (RR = 1.72, 95% CrI = 1.42 to 2.04)。

本項研究有幾個研究限制，首先研究納入的病人樣本數有限，而且部分納入的研究進行次族群分析其內容不一致或不完整，再者，研究納入的不良事件定義各試驗間有所不同，可能會造成結果不一致。另外，網絡統合分析並未形成閉環無法驗證一致性 (consistency)，研究中也納入了一期與二期試驗，造成不同研究納入的標準不同，以及病人種族差異也可能造成研究結果誤差。此外，此研究發表時 FRESCO-2 試驗結果尚未發表，故宜謹慎解讀分析結果。

整體而言，在此研究中療效以合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 在 OS 與 PFS 上呈現優勢，不良事件則為 regorafenib 呈現更高的比率。

優劣順序。它計算了每種治療排名第一的機率，以直觀的方法呈現不同治療的療效，SUCRA 數值越高，表示該項治療被排名第一的可能性越大。

(五) 建議者提供之資料

建議者以非突破創新新藥提出申請，建議之給付規定為「適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌（mCRC）成人病人，包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子（anti-VEGF）等療法；若 *KRAS* 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR) 療法」，同我國主管機關許可適應症範圍。

建議者送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者為：「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」、「加拿大醫藥科技評估資料」及「其他參考文獻」中符合本案探討主題之研究內容等，相關療效資料已摘錄於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，其中包含第三期樞紐試驗 FRESCO 試驗、FRESCO-2 試驗相關報告及系統性文獻回顧暨統合分析研究[17-23]。整體而言，建議者提供之療效相關資料完整。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Fruzaqla 1 mg/ 5 mg 膠囊劑，主成分為 fruquintinib。建議者建議本案藥品 fruquintinib 納入健保給付，建議之給付規定為「適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌（mCRC）成人病人，包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子（anti-VEGF）等療法；若 *KRAS* 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR) 療法」，同主管機關許可適應症範圍。

考量我國藥品許可適應症、我國藥品收載現況以及健保給付藥品與規定並參考國際轉移性大腸直腸癌相關指引，可用於轉移性大腸直腸癌成人病人，先前曾接受 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，anti-VEGF、anti-EGFR (*KRAS* wild type)，且已獲我國健保給付之藥品有 trifluridine/tipiracil 及 regorafenib。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

截至 2025 年 4 月 23 日止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 公開網頁，查獲加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 已給付本案藥品並公告相關評估結果，而英國 NICE 目前尚在評議中，就目前公開之初步建議草案內容，其考量經濟模型存在不確定性，故暫不建議 fruquintinib 納入常規治療。

有關加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 之建議彙整如下：

給付條件	給付考量理由
加拿大 CDA-AMC (2024/12)	
<p>建議有條件給付 fruquintinib 用於已經接受過或不適合接受現有標準治療的 mCRC 成人病人，相關條件如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 歲以上成人，經組織學和／或細胞學證據確診轉移性大腸直腸癌。 2. 已經接受過以下現有標準治療或不適合現有標準治療： <ol style="list-style-type: none"> (1) fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療。 (2) anti-VEGF 治療。 (3) 若 KRAS 為原生型病人，先接受 anti-EGFR 治療。 (4) trifluridine/tipiracil 為基礎的治療。 3. 若為 MSI-H、dMMR 型態的腫瘤，符合條件者須先接受過免疫檢查點抑制劑治療 4. 若為 BRAF 突變的腫瘤，符合條件者須先接受過 BRAF 抑制劑治療 5. 病人 ECOG 體能狀態分數超過 1 分者，需由醫師評估是否適合 fruquintinib 治療 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床證據顯示，fruquintinib 於 OS 和 PFS 指標顯著優於安慰劑，雖 Grade 3 級以上不良事件（如手足症候群及高血壓）發生率較高，但認為與其他 anti-VEGF 治療已知不良事件類型相近。 2. 考量合併 <u>trifluridine/tipiracil</u>、<u>bevacizumab</u> 已被建議為轉移性大腸直腸癌的第三線以上治療，fruquintinib 則可能作為第四線以上的治療選擇。對於合併 <u>trifluridine/tipiracil</u>、<u>bevacizumab</u> 治療中出現疾病惡化、耐受性不佳或錯過治療時機的病人皆符合 fruquintinib 治療的資格。
澳洲 PBAC (2024/9)	
<p>建議給付於轉移性大腸直腸癌且須符合以下條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先前已接受過或不適合 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化學治療、anti-VEGF 製劑及 anti-EGFR 製劑的轉移性大腸直腸癌病人。 2. 在開始用此藥物治療此疾病前，病人體能狀態分數（performance status）必須為 0 或 1。 3. 病人未曾因此適應症獲得 PBS 給付藥物治療或同時符合以下條件： <ol style="list-style-type: none"> 3.1 目前接受的治療非 PBS 給付 3.2 開始非 PBS 給付治療前未曾使用 fruquintinib 3.3 開始非 PBS 給付治療後，尚未疾病惡化 4. 此治療必須是針對此適應症的唯一 PBS 給付療法 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床上有替代療法的需求，目前 PBS 給付的藥物對於轉移性大腸直腸癌只有中等療效，而 fruquintinib 可以為病人提供第三線及第四線治療的額外選擇且具有臨床益處。 2. 臨床證據顯示 fruquintinib 適用於轉移性大腸直腸癌第三線以上的病人，並未限制 fruquintinib 用於特定臨床線別（如取代三線治療 trifluridine/tipiracil 或用於第四線作為 trifluridine/ tipiracil 治療後使用）。

(三) 相對療效與安全性

本案藥品對先前曾接受 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，anti-VEGF、anti-EGFR (*KRAS* wild type) 的轉移性大腸直腸癌之療效與安全性數據主要來自隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心第三期臨床試驗 FRESCO 及 FRESCO-2。

FRESCO 試驗受試者為 28 間醫院 18 歲至 75 歲轉移性大腸直腸癌中國籍病人，先前接受至少 2 種標準化學治療。病人會以先前是否接受過 anti-VEGF 及 *KRAS* 突變情況分層，再以 2:1 比例隨機分派接受 fruquintinib 與安慰劑分別合併最佳支持性照護。試驗共篩選 278 名受試者納入 fruquintinib 組、138 名受試者為安慰劑組，兩組病人基期特徵包含肝臟轉移、先前接受過 anti-VEGF、anti-EGFR 及 *KRAS* 突變情況比例相似。

主要療效指標整體存活期於 fruquintinib 組為 9.30 個月，安慰劑組為 6.57 個月，風險比為 0.65 (95% CI: 0.51 to 0.83, $p < 0.01$)。次要療效指標無惡化存活期部分，fruquintinib 組為 3.71 個月，安慰劑組為 1.84 個月，疾病惡化或死亡的風險比為 0.26 (95% CI: 0.21 to 0.34, $p < 0.01$)。

安全性部分，FRESCO 試驗中 fruquintinib 組中最常見的治療相關不良事件為高血壓、手足症候群和蛋白尿、出血、甲狀腺功能障礙，Grade 3 級以上不良事件為高血壓、手足症候群及蛋白尿。

FRESCO-2 試驗在 14 個國家/地區共有 691 名受試者以 2:1 進行隨機分派，461 名受試者分配於 fruquintinib 組、230 名受試者分配於安慰劑組。整體受試者病人基期特徵大致平衡，年齡中位數為 64 歲，有 63% 病人為 *RAS* 突變，先前接受 trifluridine/tipiracil 的人數為 361 名 (52%)、regorafenib 58 名 (8%)、兩者皆有 272 名 (39%)。

主要療效指標整體存活期 fruquintinib 組整體存活期為 7.4 個月，安慰劑組為 4.8 個月 (風險比為 0.66, 95% confidence interval, CI: 0.55 to 0.80, $p < 0.0001$)；關鍵次要療效指標無惡化存活期部分，fruquintinib 組無惡化存活期 3.7 個月，安慰劑組 1.8 個月(疾病惡化或死亡的風險比為 0.32, 95% CI: 0.27 to 0.39, $p < 0.0001$)。

在安全性部分，特別關注的不良事件(adverse events of special interest, AESI)，常見的 AESI 為高血壓、皮膚毒性和甲狀腺功能障礙，而 Grade 3 級以上 AESI 為高血壓、皮膚毒性與肝臟功能異常。以分析結果而言，fruquintinib 組 AESI 發生率高於安慰劑組，但多為較輕微且可控制不良事件。

綜上，FRESCO 試驗呈現至少接受兩種標準化學治療後出現疾病惡化的轉移

性大腸直腸癌中國籍病人，相比於安慰劑，在整體存活期部分有顯著的優勢。受限於 FRESCO 試驗進行時中國尚未核准 regorafenib 上市，研究排除了曾經使用 regorafenib 及部分 anti-VEGF 的病人，且當時標準治療尚未合併 bevacizumab，使其 anti-VEGF 病人次族群研究結果不適合外推所有先前經 anti-VEGF 治療之轉移性大腸直腸癌病人。安全性方面，雖不良事件發生率高於安慰劑組但大多為可控制不良事件。FRESCO-2 試驗顯示出 fruquintinib 在先前接受 3 線以上治療的轉移性大腸直腸癌與安慰劑相比可以延長整體存活期與無惡化存活期，安全性屬於可以控制，生活品質影響部分與安慰劑差異不大。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此簡要彙整主要醫療科技評估組織加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 醫療科技評估報告中病友相關組織觀點：

- 多數病人提到了腹痛、脹氣、腹脹、疼痛、疲勞、虛弱、血便及腹瀉等會影響生活品質的症狀，這些症狀會造成無法工作、運動、注意力難以集中、社交活動及家庭活動受限
- 病人最常接受的治療藥物包含以 fluorouracil 為基礎的化學治療、capecitabine、bevacizumab、panitumumab，常見的副作用為疲勞、落髮、噁心、周邊神經病變及腹瀉。
- 病人期待新治療方法可以改善身體症狀(如腫瘤縮小、穩定病情、減輕疼痛、改善呼吸情況)以及生活品質，病友團體認為 fruquintinib 對於轉移性大腸直腸癌治療具重要性，因其提供更多治療選項、穩定病情以及改善生活品質。
- fruquintinib 為口服劑型可增加病人的藥物可近性和便於管理性。

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 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 9 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 10 月公告草案一份。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2025 年 3 月 27 日止，查無資料。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 3 月收到建議者完整資料光碟一份。

1. CDA-AMC (加拿大) [14]

加拿大 CDA-AMC 於 2024 年 12 月公告評估報告，建議有條件給付 fruquintinib 用於治療曾接受或不適用標準療法（包括以 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，以及 anti-VEGF 治療；若 RAS 為原生型，則需再加上接受過 anti-EGFR）；以及 trifluridine/tipiracil 之 mCRC 成人患者。病人整體身體狀態需為良好，且無神經系統不穩定的中樞神經系統轉移，或不需透過增加類固醇劑量來控制中樞神經系統疾病；fruquintinib 應由專門診斷和治療 mCRC 的臨床醫師開立處方，若病情惡化或患者出現嚴重副作用需停用 fruquintinib。CDA-AMC 建議給付之理由主要為 FRESCO-2 試驗結果顯示，fruquintinib 相較於安慰劑，能夠顯著改善患者的 OS 及 PFS，且 fruquintinib 不良事件發生為可控的且同時 fruquintinib 方便服用，惟藥價須調降 87% 才符合成本效益。

經濟評估方面，廠商採用加拿大公共醫療照護付費者觀點，以分段存活模型

(partitioned survival model) 執行成本效用分析，評估 fruquintinib 相較於 BSC 及合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 用於三線以上治療的成本效益；模型中療效及效用值參數根據 FRESCO 試驗、FRESCO-2 試驗及網絡統合分析 (Network meta-analysis, NMA) 數據進行設定。分析結果顯示，fruquintinib 相較於 BSC 會提高 0.24 QALY 並增加 38,292 加幣；相較於合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 則會減少 0.45 QALY 並節省 19,813 加幣；若以 BSC 為參照對象，fruquintinib 相較於合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 並非具有成本效益的治療選項。

pERC 考量已建議給付合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 用於三線以上治療，認為 fruquintinib 較可能用於四線以上治療，建議改用 FRESCO-2 試驗數據設定療效參數。此外，CDA-AMC 移除 OS 上限、調整藥費成本，以及移除依年齡調整效用值等設定，重新分析 fruquintinib 相較於 BSC 能夠增加 0.09 QALY 及 28,076 加幣，ICER 為 325,989 加幣/QALY gained。另由於 CDA-AMC 諮詢之臨床專家表示合併 trifluridine/tipiracil, bevacizumab 不太可能做為第四線治療，且送件資料並未提供該治療組合做為第四線治療的證據，故不適合做為比較品。

綜上所述，CDA-AMC 認為 fruquintinib 能填補當前 mCRC 四線治療的缺口，但在願付價格 (willingness to pay, WTP) 閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的情境下，fruquintinib 相較於 BSC 用於 mCRC 後線治療不具成本效益，需調降藥費才可能建議給付。

2. PBAC (澳洲) [15]

澳洲 PBAC 於 2024 年 9 月建議給付 fruquintinib 用於治療曾接受或不適合接受以 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療、anti-VEGF 治療，以及 anti-EGFR 治療的 mCRC 病人。

經濟評估方面，由於 FRESCO-2 與 RECURSE 試驗的間接比較結果顯示，fruquintinib 與 trifluridine/tipiracil 在 OS 及 PFS 皆無顯著差異，因此廠商採用最低成本分析 (cost-minimisation analysis, CMA) 進行評估。PBAC 認為 fruquintinib 相較於 trifluridine/tipiracil 具療效上之不劣性 (non-inferior)，雖然兩個藥品在安全性方面呈現不同的不良事件發生型態，惟均屬可接受與可管理範圍，故接受採用 CMA。治療時間部分，fruquintinib 與 trifluridine/tipiracil 於各自臨床試驗的平均用藥時間分別為 4.0 個月及 2.9 個月，PBAC 考量該差異可能受到臨床試驗設計影響，故接受廠商假設治療時間一致之設定。此外，PBAC 認為兩個藥品在不良事件發生處置費用相近，故同意不納入模型分析。最終，基於 CMA 評估結果，PBAC 建議給付 fruquintinib 用於治療 mCRC 病人。

3. NICE (英國) [16]

英國 NICE 於 2024 年 10 月發布一份評議草案 (ID6274)，不建議給付 fruquintinib 用於治療曾接受以 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 為基礎的化療，且有搭配或未搭配 anti-VEGF 治療之 mCRC 成人病人；若 RAS 為原生型，則需再加上接受過 anti-EGFR。不建議給付的原因為 fruquintinib 與現行標準治療 (regorafenib 及 trifluridine/tipiracil) 之間接比較結果顯示在改善病人 OS 部分無顯著差異，另經濟模型中病人存活期的估算方式使分析結果具有不確定性，且其成本效益估算結果並未在 NHS 可接受範圍內。

經濟評估方面，廠商提交包含無疾病惡化 (progression-free)、疾病惡化 (post-progression) 以及死亡 (death) 的分段存活模型，評估 fruquintinib 相較於標準治療的成本效益。廠商根據 FRESCO 及 FRESCO-2 試驗數據外推 fruquintinib 之 OS 及 PFS，並以 NMA 之 HR 推估 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 之 OS 及 PFS，同時假設病人僅會接受 1 週的後續治療。效用值部分，廠商採用 FRESCO-2 試驗之 EQ-5D-3L 數據進行計算，並依據病人健康狀態設定效用值。

EAG 對廠商的外推方式表達疑慮，認為比例風險假設 (proportional hazards assumption) 並未完全成立，regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 之 OS 及 PFS 應分別採用 CORRECT 及 RECURSE 試驗數據進行外推；後續治療時間設定依據臨床專家意見調整為 8 週。效用值部分參考 regorafenib、trifluridine/tipiracil 評估報告之設定，認為廠商在疾病惡化後的效用值設定偏高。NICE 委員會認為廠商提交的模型適合協助決策，OS 及 PFS 外推方式則偏好以 trifluridine/tipiracil 之臨床試驗及 SACT 資料真實世界數據進行外推，再以 NMA 之 HR 推估 fruquintinib 及 regorafenib 的 OS 及 PFS，但在應用 NMA 的 HR 之前，還需進一步評估比例風險假設是否適用，若不適用，則需要探索放寬比例風險假設的替代方法；後續治療時間採用 EAG 意見；效用值部分，委員會認為應進一步對 CORRECT 試驗的效用值及整合所有相關效用值進行分析。

委員會考量廠商、EAG 與委員會設定之基礎分析結果，以及外推存活模型的不確定性，認為將 fruquintinib 納入給付不太可能具有成本效益。然而，NICE 仍在執行相關評估，正式評估報告尚未公告，最終評估結果仍有機會更動。

4. 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)、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	metastatic colorectal cancer
Intervention	fruquintinib、Fruzaqla
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-minimization analysis、cost-benefit analysis、 cost consequence analysis、cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 3 月 27 日止，進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed、Cochrane 及 Embase 進行搜尋，經排除重複、篩選標題及摘要後納入 5 篇文獻，相關內容摘要如下：

A. Kang DW et al., 2025 [24]

此研究參考 FRESCO-2 臨床試驗，以難治型 mCRC 病人為目標族群，介入策略為 fruquintinib，比較策略為安慰劑，以美國付費者為評估觀點，採用分段存活模型進行成本效用分析，評估期間設定 10 年，成本與效用值參數參考已發表文獻。研究結果顯示 fruquintinib 相較於安慰劑，增加 0.073 QALY 及 112,294 美元，ICER 為 1,546,619 美元/QALY gained。在美國 WTP 閾值設定為 100,000 美元/QALY gained 的情境下，基礎分析、敏感性分析與情境分析皆顯示 fruquintinib 為不具成本效益之治療選項。

B. Peng Z et al., 2020 [25]

此研究參考 FRESCO 臨床試驗，以 mCRC 病人（三線治療）為目標族群，介入策略為 fruquintinib，比較策略為安慰劑，以中國健康照護系統為評估觀點，採用分段存活模型進行成本效用分析，評估期間設定為終身。研究結果顯示 fruquintinib 相較於安慰劑，會增加 0.162 QALY 及 8,709 美元，ICER 約為 53,509 美元/QALY gained。在中國 WTP 閾值設定為 3 倍人均 GDP（27,130 美元/QALY gained）的情境下，fruquintinib 為不具成本效益之治療選項。

C. Huang Z et al., 2024 [26]

此研究參考 FRESCO-2 臨床試驗，以 mCRC 病人為目標族群，介入策略為

fruquintinib，比較策略為安慰劑，以中國健康照護系統為評估觀點，採用分段存活模型進行成本效用分析，成本與效用值參數參考 FRESCO-2 試驗及已發表文獻數據。研究結果顯示 fruquintinib 相較於安慰劑，會增加 0.18 QALY 及 5,715 美元，ICER 約為 31,748 美元/QALY gained，介於中國 2022 年 1 倍至 3 倍人均 GDP。

D. Guan X et al., 2021 [27]

此研究參考 FRESCO 及 CONCUR 臨床試驗，以 mCRC 病人（三線治療）為目標族群，介入策略為 fruquintinib，比較策略為 regorafenib，以中國健康照護系統為評估觀點，採用三階段馬可夫模型進行成本效用分析，評估期間設定為終身，成本與效用值參數參考已發表文獻。研究結果顯示 fruquintinib 相較於 regorafenib，會降低 0.05 QALY 並節省 11,454 美元，regorafenib 相較於 fruquintinib 之 ICER 約為 231,697 美元/QALY gained，在中國 WTP 閾值設定為 2019 年 3 倍人均 GDP（32,224 美元/QALY gained）的情境下，fruquintinib 相較於 regorafenib 具有成本效益。

E. Zhang PF et al., 2020 [28]

此研究參考 FRESCO 臨床試驗，以 mCRC 病人（三線治療）為目標族群，介入策略為 fruquintinib 搭配 BSC，比較策略為 BSC，以中國健康照護系統為評估觀點，採用三階段馬可夫模型進行成本效用分析。研究結果顯示，相較於 BSC，fruquintinib 搭配 BSC 會增加 0.16 QALY 及 5,801 美元，ICER 約為 36,254 美元/QALY gained，其中對 ICER 最具影響的參數為疾病無惡化與疾病惡化階段的效用值。在中國 WTP 閾值設定為 28,988 美元/QALY gained 的情境下，fruquintinib 搭配 BSC 為不具成本效益之治療選項。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

截至 2025 年 1 月 31 日止，建議者透過 PubMed 資料庫進行文獻搜尋，經篩選摘要後尋獲 5 篇經濟效益評估相關文獻，並皆已於前述進行摘述。

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[2]，結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門癌的發生率於男性排名第一，於女性排名第三，年齡標準化發生率為每 10 萬人口 41.1 人，新發個案數共計 17,643 人。死亡率則位居國內十大癌症第三，為每 10 萬人

口 14.6 人，2022 年共計 6,853 人死於大腸直腸癌。按臨床、病理整併期別分類，第 IV 期 mCRC 病患約占所有個案約 18%，其中治療方式以手術合併化療或/與標靶治療（29.1%）及化療或/與標靶治療（23.7%）為主。

根據中央健康保險署 2024 年癌症前十大醫療支出統計顯示[29]，結腸、直腸和肛門癌之就醫病人數於各類癌症中位居第二，僅次於乳房癌，為 117,294 人，藥費與醫療費用則排名第三，分別為 55.7 億元及 170.3 億元。

(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。

Fruquintinib（下稱本品）於 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為 L01EK04，屬「L01E：Protein kinase inhibitors」的「L01EK：Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitors」類[11]，同屬此項分類的其他藥品成分包括 axitinib、cediranib 及 tivozanib 共 3 項，其中僅有 axitinib 取得我國上市核可，但與本品之核准適應症不同[12]。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[12]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「轉移性大腸直腸癌」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「轉移性大腸直腸癌」，且適用於「治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和 anti-VEGF 等療法；若 RAS 為原生型，則需再加上接受過 anti-EGFR 療法」的藥品成分有 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil，其臨床地位與本品相近，並皆已納入健保給付[30]。

經查詢現行健保給付規定第 9 節 9.51「regorafenib（如 Stivarga）」及 9.66「trifluridine/tipiracil（如 Lonsurf）」相關內容：「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 anti-VEGF 等療法；若 RAS 為原生型，則需再加上接受過 anti-EGFR 療法」[31]，regorafenib 與 trifluridine/tipiracil 的現行健保給付範圍與本品建議給付範圍相近，皆用於 mCRC 後線治療。

綜上所述，本報告基於 ATC、同藥理作用或同治療類別之選取原則，以及其臨床地位與本品相近（用於 mCRC 後線治療）者，認為與本品同屬於標靶藥物的 regorafenib 為可能之核價參考品；另基於本品臨床地位與現行健保給付規定，trifluridine/tipiracil 亦為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

若本品給付用於治療 mCRC，建議者推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 669 人至第五年 1,125 人，本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 3.09 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.45 億元至第五年 0.79 億元。建議者採用的評估假設及理由如下：

(1) 臨床地位設定

建議者預期本品用於治療 mCRC，將會取代 regorafenib 與 trifluridine/tipiracil 之部分市場，對健保而言屬於取代關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者根據 2018 年至 2022 年癌症登記年報之 CRC 死亡人數[32]，以複合成長率(4.2%)推估 2028 年至 2032 年 CRC 死亡人數約為 8,750 人至 10,299 人。建議者表示考量 mCRC 病人的存活時間約為兩年，故假設當年度 mCRC 人數為兩年後 CRC 死亡人數，以此預估未來五年（2026 年至 2030 年）mCRC 人數為 8,750 至 10,299 人。接續，建議者參考 2022 年癌症登記年報資料，設定病人接受治療比例為 96%，並參考中國文獻設定 mCRC 病人具 K-ras 突變及原生型比例分別為 38.1%及 61.9%[33]。最後，建議者參考 Stivarga 醫療科技評估報告及專家意見，假設 K-ras 突變病人接受三線治療比例為 40%；K-ras 原生型病人接受四線治療比例為 20%，據此推估目標族群人數約為第一年 2,390 人至第五年 2,813 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者預期本品主要取代同為標靶治療的 regorafenib，並取代少部分化療藥品（trifluridine/tipiracil）市場。建議者參考歷年被取代藥品之市場成長速度及醫院進藥量，預估本品市占率將由 28%提升至 40%，推估本品使用人數約為第一年 669 人至第五年 1,125 人。

(4) 原情境年度藥費推估

建議者依據 regorafenib 仿單建議劑量（每 28 天服用 21 日；每日 160 mg）及 CORRECT 臨床試驗平均治療時間（2.8 個月），推估 regorafenib 人年藥費約為 20.8 萬元；同樣依據 trifluridine/tipiracil 仿單建議劑量（每 28 天服用 10 日；每日 35 mg/m² 兩次）及 RECURSE 臨床試驗平均治療時間（12.7 週），並假設

病人的體表面積為 1.67 mg/m²，估計 trifluridine/tipiracil 人年藥費約為 17.2 萬元。此外，建議者根據目前市場分佈情形假設 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 未來五年市占率分別為 60%及 40%，據此推估原情境年度藥費約為第一年 4.63 億元至第五年 5.45 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

建議者依據本品仿單建議劑量（每 28 天服用 21 日；每日 5 mg）及 FRESCO-2 臨床試驗之 mPFS（3.7 個月），推估本品人年藥費約為 27.5 萬元，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 3.09 億元。建議者估計之本品、regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 的治療時間及療程藥費彙整如下表：

藥品	每月療程藥費	治療時間	總療程藥費
本品	74,340 元	3.7 個月	27.5 萬元
regorafenib	74,340 元	2.8 個月	20.8 萬元
trifluridine/tipiracil	54,120 元	3.2 個月	17.2 萬元

根據建議者預估之未來五年本品、regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 市占率，推估新情境年度藥費約為第一年 5.08 億元至第五年 6.24 億元。

(6) 財務影響

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，建議者預估未來五年財務影響約為第一年 0.45 億元至第五年 0.79 億元。

2. 本報告之評論及校正

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，但在目標族群人數及本品藥費推估部份使財務影響評估具有不確定性，本報告之評論及調整說明如下：

(1) 臨床地位設定

經諮詢臨床專家意見，針對 mCRC 三線以上治療，考量作用機轉，本品預期主要取代 regorafenib，並少部分取代 trifluridine/tipiracil，故本報告認為建議者設定之本品臨床地位為取代關係應屬合理。

(2) 目標族群人數推估

建議者根據癌症登記年報之 CRC 死亡人數，推估未來五年 mCRC 人數，並

參考相關文獻、HTA 報告及專家意見推估目標族群人數。考量其中涉及許多假設，使目標族群人數推估具有不確定性。本報告透過健保資料庫分析 2021 年至 2024 年診斷為 CRC 的 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 用藥人數，並以線性成長率推估未來五年（2026 年至 2030 年）目標族群人數約為第一年 2,752 人至第五年 3,191 人。

(3) 本品使用人數推估

參考臨床專家意見，本報告認為建議者假設未來五年之本品市占率尚屬合理，推估未來五年本品使用人數約為第一年 771 人至第五年 1,276 人。

(4) 原情境年度藥費推估

建議者根據各取代藥品之臨床試驗平均治療時間估算藥費，本報告經諮詢臨床專家表示多數病人能夠申請使用 1 次至 2 次（每次申請為 8 週），故認為用藥時間設定尚屬合理。市占率部分，建議者假設 regorafenib 與 trifluridine/tipiracil 市占率為 60%及 40%，與健保資料庫分析結果及臨床專家意見相近，據此推估原情境年度藥費約為第一年 5.33 億元至第五年 6.18 億元。此外，本報告考量 regorafenib 與 trifluridine/tipiracil 的 mPFS 分別僅有 1.9 個月及 2.0 個月，故將於情境分析中採用藥品之 mPFS 進行藥費推估。

(5) 新情境年度藥費推估

本報告認為建議者之藥費估計大致合理，惟本品的用藥時間設定為 3.7 個月，與 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil（平均治療時間）不一致，參考各藥品之臨床試驗，將 mPFS、平均治療時間及治療時間中位數彙整於後表：

藥品	mPFS	治療時間中位數	平均治療時間
Fruzaqla	3.7 個月	3.1 個月	4.0 個月
Stivarga	1.9 個月	1.7 個月	2.8 個月
Lonsurf	2.0 個月	1.7 個月	3.2 個月

本報告經調整本品用藥時間設定（4.0 個月）後，估算本品人年藥費約為 29.7 萬元。新情境之各藥品市占率部分，建議者之假設與專家意見相近，據此推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.29 億元至第五年 3.79 億元，新情境年度藥費約為第一年 6.02 億元至第五年 7.36 億元。

(6) 財務影響

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，本報告預估未來五年財務影響約為第一年 0.69 億元至第五年 1.18 億元。

本報告之財務影響高於建議者之估計，主要是因本報告參考健保資料庫分析 CRC 之 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil 用藥人數進行目標族群推估。另外，建議者的本品用藥時間設定（mPFS：3.7 個月）與取代藥品（平均治療時間）不一致，本報告將本品以平均治療時間（4 個月）進行校正。

(7) 敏感度分析

A. 調整本品取代 regorafenib 市占率

本報告將本品取代 regorafenib 市占率加減 5% 進行敏感度分析。於高推估情境中，未來五年本品使用人數約為 908 人至 1,436 人，本品年度藥費約為 2.70 億元至 4.27 億元，財務影響約為第一年 0.81 億至第五年 1.33 億元；於低推估情境中，未來五年本品使用人數約為 633 人至 1,117 人，本品年度藥費約為 1.88 億元至 3.32 億元，財務影響約為第一年 0.56 億至第五年 1.04 億元。

B. 以藥品之 mPFS 推估藥費

本報告採用各項藥品之 mPFS 設定用藥時間，據此估計本品、regorafenib、trifluridine/tipiracil 之人年藥費分別約為 27.5 萬元、14.1 萬元、10.8 萬元，財務影響約為第一年 1.03 億元至第五年 1.75 億元。

七、經濟評估結論

1. 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。
2. 主要醫療科技評估組織之給付建議
 - (1) 加拿大CDA-AMC：建議有條件給付 fruquintinib 用於治療曾接受或不適用標準療法，以及trifluridine/tipiracil治療之mCRC成人患者。經濟評估方面，經CDA-AMC調整參數後推估fruquintinib相較於BSC的ICER約為325,989加幣/QALY gained，在WTP為50,000加幣/QALY gained下，fruquintinib需降價87%才符合成本效益。
 - (2) 澳洲PBAC：建議給付 fruquintinib用於治療曾接受或不適合接受以fluoropyrimidine、oxaliplatin 及irinotecan為基礎的化療、anti-VEGF，及anti-EGFR的mCRC病人。PBAC認為fruquintinib相較trifluridine/tipiracil具療效上之不劣性，並基於與trifluridine/tipiracil之CMA，建議給付fruquintinib用於治療mCRC病人。
 - (3) 英國NICE：評議草案暫不建議給付fruquintinib用於曾接受以fluoropyrimidine、oxaliplatin與irinotecan為基礎的化療，且有搭配或未搭配anti-VEGF治療之mCRC成人病人；若RAS為原生型，則需再加上接受過anti-EGFR。經濟評估方面，NICE委員會考量廠商、EAG與委員會設定之基礎分析及外推存活模型的不確定性，認為將fruquintinib納入給付不太可能具有成本效益。然而，NICE仍在執行評估，正式報告尚未公告，最終評估結果仍有機會更動。
3. 財務影響推估
 - (1) 根據建議者之財務影響分析，本品納入給付後，預估未來五年本品使用人數約為第一年669人至第五年1,125人，本品年度藥費約為第一年1.84億元至第五年3.09億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年0.45億元至第五年0.79億元。
 - (2) 本報告認為建議者在目標族群人數與本品藥費推估部分使財務影響評估具有不確定性，重新分析後預估本品使用人數約為第一年771人至第五年1,276人，本品年度藥費約為第一年2.29億元至第五年3.79億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年0.69億元至第五年1.18億元。
 - (3) 本報告針對本品取代regorafenib市占率加減5%進行敏感度分析，高推估之財務影響約為第一年0.81億至第五年1.33億元；低推估之財務影響約為第一年0.56億至第五年1.04億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本報告參考藥品專家諮詢會議建議之本品初核價格及給付規定，並按取代藥品之最新健保支付價更新財務影響，預估未來五年本品使用人數約為第一年 771 人至第五年 1,276 人，本品年度藥費約為第一年 2.29 億元至第五年 3.79 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.69 億元至第五年 1.20 億元。

參考資料

1. Finlay A Macrae MRP, MD, MSRocco Ricciardi, MD, MPH. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colon%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2. Published 2025. Accessed April 24, 2025.
2. 111 年癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=18683>. Published 2024. Accessed April 24, 2025.
3. 長表特定因子 (SSF) 分布統計 . 台灣癌症登記中心 . https://twcr.tw/wp-content/uploads/2025/02/Y111_SSF.pdf. Published 2024. Accessed April 24, 2025.
4. 民國 111 年長表申報 17 種癌症期別與治療方式統計. 台灣癌症登記中心. https://twcr.tw/wp-content/uploads/2025/02/CA17_LF111.pdf. Published 2024. Accessed April 24, 2025.
5. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2017; 7(2): 166-175.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>. Published 2025. Accessed April 24, 2025.
7. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2023; 8(3).
8. Cervantes A, Martinelli E. Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Annals of Oncology* 2024; 35(2): 241-243.
9. 西藥品仿單資料查詢 FRUZAQLA. 衛生福利部食品藥物管理署 . <https://mcp.fda.gov.tw/im>. Published 2025. Accessed April 24, 2025.
10. 西藥醫療器材許可證相關查詢 . 衛生福利部食品藥物管理署 <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQ1000Result?licBaseId=93170F45-73CE-4836-A297-42474F75B1AE>. Published 2025. Accessed April 24, 2025.
11. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L01EK04&showdescription=yes.

- Published 2025. Accessed April 24, 2025.
12. 西藥許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Published 2025.
 Accessed April 24, 2025.
 13. 最新版藥品給付規定內容(分章節). 衛生福利部中央健保署.
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Accessed April, 2025.
 14. Fruquintinib. Canada's Drug Agency (CDA-AMC).
<https://www.cda-amc.ca/fruquintinib>. Published 2024. Accessed April 24, 2025.
 15. Fruquintinib (Fruzaqla[®]). Australian Government Department of Health and
 Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-09/Fruquintinib-PSD-Sep-2024>. Published 2024. Accessed April 24, 2025.
 16. Fruquintinib for previously treated metastatic colorectal cancer ID6274. National
 Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11280>. Published 2024.
 Accessed April 24, 2025.
 17. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in
 patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an
 international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*
 2023; 402(10395): 41-53.
 18. Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with
 refractory metastatic colorectal cancer: safety analysis of FRESCO-2. *The
 Oncologist* 2025; 30(3).
 19. Sobrero A, Dasari A, Aquino J, et al. Health-related quality of life associated
 with fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer: Results from the
 FRESCO-2 study. *European Journal of Cancer* 2025; 218: 115268.
 20. Fernandez MEE, Dasari NA, Lonardi S, et al. 526P Efficacy and safety of
 fruquintinib in refractory metastatic colorectal cancer: A FRESCO-2 subgroup
 analysis by age. *Annals of Oncology* 2024; 35: S442-S443.
 21. Li J, Qin S, Xu R-H, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival
 in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO
 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(24): 2486-2496.
 22. Li J, Guo W, Bai Y, et al. Safety Profile and Adverse Events of Special Interest
 for Fruquintinib in Chinese Patients with Previously Treated Metastatic
 Colorectal Cancer: Analysis of the Phase 3 FRESCO Trial. *Adv Ther* 2020;
 37(11): 4585-4598.
 23. Gao L, Tang L, Hu Z, Peng J, Li X, Liu B. Comparison of the efficacy and safety
 of third-line treatments for metastatic colorectal cancer: a systematic review and

- network meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1269203.
24. Kang D-W, Lynn PB, Wang L, Zhou S, Shen C. Cost-Effectiveness of Fruquintinib for Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the USA. *PharmacoEconomics - Open* 2025; 9(1): 93-101.
 25. Peng Z, Hou X, Huang Y, Xie T, Hua X. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib for metastatic colorectal cancer third-line treatment in China. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 990.
 26. Huang Z, Zhou L, Zheng H, Zhan M. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib in Chinese patients with refractory metastatic colorectal cancer. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2024; 46(4): 872-880.
 27. Guan X, Hongchao L, Xiaomo X, et al. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib versus regorafenib as the third-line therapy for metastatic colorectal cancer in China. *Journal of Medical Economics* 2021; 24(1): 339-344.
 28. Zhang P-F, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib as third-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Tumori Journal* 2020; 106(5): 400-405.
 29. 癌症費用排行 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-6018-9886a-3042-1.html>. Accessed Apr 24, 2025.
 30. 健保用藥品項網路查詢服務 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed April 24, 2025.
 31. 藥品給付規定 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/np-2505-1.html>. Accessed April 24, 2025.
 32. 癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed Apr 24, 2025.
 33. Moosazadeh M, sadough A, Afshari M, et al. Prevalence of BRAF gene mutation in samples of primary and metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *European Journal of Cancer Care* 2019; 28(6): e13160.

附錄

附錄一、ESMO 指引 HER-2 陽性第三線及第三線以上治療建議

治療選擇	劑量與療程	試驗
Trastuzumab–lapatinib	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab: 4 mg/kg i.v. loading dose, then 2 mg/kg once per week • Lapatinib: 1000 mg PO daily 21-day cycles	HERACLES
Trastuzumab–pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab: 840 mg i.v. loading dose, then 420 mg • Trastuzumab: 8 mg/kg i.v. loading dose, then 6 mg/kg Repeated every 3 weeks	MYPATHWAY TRIUMPH
Trastuzumab–deruxtecan (T-DXd)	<ul style="list-style-type: none"> • T-DXd: 6.4 mg/kg i.v. Repeated every 3 weeks	DESTINY-CRC01

縮寫：HER2, human epidermal growth factor receptor 2；i.v., intravenously；mCRC, metastatic colorectal cancer；PO, by mouth。

附錄二、與本案相關之健保給付規定（僅列出大腸直腸癌相關規定）

第 9 節 抗癌藥物 Antineoplastics drugs

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

1. 和 5-FU 和 folinic acid 併用

(1) 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan（如 Campto）則不予給付。（91/10/1）

(2) 作為第三期結腸癌(Duke's C) 原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。（98/2/1）

9.11. Uracil-Tegafur：（如 Ufur）（100/1/1）

1. 限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用（89/10/1、97/12/1）。

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

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

1. 限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物：

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

(2) 單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。

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

3. 治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。（92/6/1）

4. 第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。（96/9/1）

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

1. 直腸結腸癌治療部分：

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

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

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

III. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。

(2) 與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS

基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(98/8/1、110/6/1、113/6/1)

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

II. 使用總療程以 18 週為上限。

9.37. Bevacizumab (如 Avastin) : (100/6/1、101/05/1、106/4/1、108/3/1、109/6/1、112/8/1、113/3/1、113/6/1、113/9/1、114/3/1、114/4/1)

1. 轉移性大腸或直腸癌：

(1) Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。(108/3/1)

I. 使用總療程以 36 週為上限(106/4/1)。

II. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。(106/4/1)

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

(2) Bevacizumab (除 Zirabev 以外) 與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法併用 cetuximab 或 panitumumab 無效且未曾接受過 bevacizumab 治療，RAS 基因沒有突變的轉移性大腸或直腸癌病人的第二線治療。(114/3/1、114/4/1)

I. 需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 All-RAS 基因突變分析檢測報告。

II. 使用總療程以 24 週為上限。

III. 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：RECIST criteria）證實無惡化，才可繼續使用。

IV. 使用劑量：限 5mg/kg，每兩週一次。

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

1. 轉移性大腸直腸癌(mCRC)：

(1) 用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(110/6/1、113/6/1)

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

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

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。(98/8/1、110/6/1、113/6/1)

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

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

4.本藥品不得與 bevacizumab 併用。(107/6/1)

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

1.轉移性大腸直腸癌：

(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(110/6/1、113/6/1)

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

(3)本藥品不得與 regorafenib 併用。

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

1. 適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人和兒童病人，並應符合以下條件：(112/12/1)

(1)具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。

(2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。

(3)沒有合適的替代治療選項(包含免疫檢查點抑制劑)。

3.前述 1.之成人(≥18 歲)病人，包括之適應症有：(112/12/1)

(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。

附錄三、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed (搜尋日期：2025 年 4 月 24 日止)		
#1	"Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms]	254,720
#2	"HMPL-013"[Supplementary Concept] OR "HMPL-013"[All Fields] OR "fruquintinib"[All Fields]	185
#3	#1 AND #2	73
EMBASE (搜尋日期：2025 年 4 月 24 日止)		
#1	'colorectal cancer'/exp	430,394
#2	'fruquintinib'/exp	538
#3	#1 AND #2	389
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	76
Cochrane Library (搜尋日期：2025 年 4 月 24 日止)		
#1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	12,928
#2	fruquintinib	106
#3	#1 AND #2	33

附錄四、經濟評估文獻搜尋結果

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2025/3/27	#1	metastatic colorectal cancer	56,126
		#2	fruquintinib or Fruzaqla	183
		#3	cost	1,185,809
			#1 AND #2 AND #3	11
Embase	2025/3/27	#1	'metastatic colorectal cancer'/exp OR 'metastatic colorectal cancer' OR (metastatic AND colorectal AND ('cancer'/exp OR cancer))	61,705
		#2	fruquintinib OR fruzaqla	531
		#3	cost	1,210,081
			#1 AND #2 AND #3	24
Cochrane Library	2025/3/27	#1	metastatic colorectal cancer	5,639
		#2	fruquintinib or Fruzaqla	104
		#3	cost	100,417
			#1 AND #2 AND #3	6