



日沛樂膜衣錠 240 毫克(Zelboraf)

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	Zelboraf film-coated tablets 240mg	成分	vemurafenib
建議者	羅氏大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	羅氏大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	240 毫克 膜衣錠		
衛生署許可適應症	Zelboraf 可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤		
建議健保給付之適應症內容	Zelboraf 可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議病患持續接受 Zelboraf 治療，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：本品以第一類新藥申請健保給付，若審議結果認可本品屬於第一類新藥，則不需核價參考品。但建議以 dacarbazine 作為療效參考品。若審議結果認為第二類新藥，因 dacarbazine 與本品有直接比較試驗，根據核價參考品選取原則，為可能的核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料係經文獻搜尋篩選所得一篇 BRIM-3 trial 文獻報告。此試驗結果顯示在整體存活期(OS)以及無惡化存活期(PFS)，vemurafenib 具有達到統計上顯著優於



dacarbazine 的效果。

1. BRIM-3 試驗為多國多中心、隨機、開放標示(非盲性)、活性對照藥品(dacarbazine) 試驗，試驗期間自 2010 年 1 月至 2010 年 12 月，共有 675 位受試者 (罹患第 III 或 IV 期 BRAF V600 突變陽性轉移性黑色素瘤) 以 1:1 的比例被隨機分派至接受口服 vemurafenib (960 mg 每日兩次；人數=337) 或 dacarbazine (每平方公尺體表面積 1000 mg，每 3 週靜脈輸注一次；人數=338) 直到疾病惡化或出現無法耐受之毒性反應為止，並對兩藥品進行比較。
 2. 主要療效評估指標為包括整體存活時間(OS)及無惡化存活時間(PFS)之共同主要療效指標(joint primary outcome)。根據 2010 年 12 月資料截斷點(data cut-off point)分析之相對療效結果：
 - 接受vemurafenib的治療可使死亡率達到統計上顯著的降低 (hazard ratio : 0.37 ; 95% CI : 0.26 to 0.55) ; 於6個月時，vemurafenib組的整體存活率為84% (95% CI : 78 to 89%)，而dacarbazine組為64% (95% CI : 56 to 73%)。
 - 接受vemurafenib治療者也在腫瘤惡化率(tumor progression)方面呈現統計上顯著的降低效果 (hazard ratio : 0.26 ; 95% CI : 0.20 to 0.33 ; p<0.001) ; 無惡化存活時間中位數估計值(於549名受試者中評估而得)在vemurafenib組內為5.32 個月 (95% CI : 4.86 to 6.57)，而dacarbazine組則為1.61個月 (95% CI : 1.58 to 1.74)。
 3. 次要療效指標之腫瘤客觀反應率：共有439名(65%)受試者可評估之。在vemurafenib 治療組219名受試者中，有106人 (48% ; 95% CI : 42 to 55%) 產生經確認之客觀反應 (包含產生完全反應者2人，以及產生部分反應者104人)，且反應出現前所經時間的中位數為1.45個月。而在接受dacarbazine治療的220名受試者中，則僅有12 人 (5% ; 95% CI : 3 to 9%) 產生部分反應 (無人產生完全反應)，且反應出現前所經時間的中位數為2.7個月。
 4. 安全性 (採用 2010 年 12 月的資料截斷點)
 - 接受vemurafenib治療者中，共有61人 (18%) 曾發生第3級皮膚鱗狀細胞癌、角化棘皮瘤、或同時罹患兩者，並接受了單純切除的治療。
 - 接受 vemurafenib 治療者中，記錄到治療相關不良事件的人數較多。不良事件導致 vemurafenib 組內 38% 受試者 (336 人中有 129 人) 劑量受到調整或治療中斷，而 dacarbazine 組內則為 16% (282 人中有 44 人)。調整劑量的最常見原因為不良事件，或治療週期內漏服藥品。在 vemurafenib 治療組受試者中，因不良事件而停用治療的受試者人數多於 dacarbazine 組 (88 人比上 15 人)
- 四、 醫療倫理：無本土相關資料可供參考。不過本品 NICE 認為本品的相關特性符合其「延長壽命」(預期可因治療多得到 3 個月以上的餘命)、「生命末期」(若不治療其餘命小於 24 個月)之相關規定。



- 五、 成本效益：無本土成本效果分析資料可供參考。
- 六、 財務衝擊：廠商預估若 vemurafenib 納入給付後，第一年之年度藥物費用約兩千萬元，第五年降至七百萬元。查驗中心以全部黑色素瘤病人數重新估算可能使用本藥物的病人數，並排除廠商預估市場占有率將逐年下降之假設，預估每年度藥費將增加約 2,770 萬元-4,247 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Zelboraf	Dacarbazine
主成分/含量	Vemurafenib/240mg/tab	Dacarbazine/200 mg/vial
劑型/包裝	膜衣錠	凍晶注射劑
WHO/ATC 碼	L01XE15	L01AX04
衛生署許可適應症	Zelboraf 可用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤	惡性黑色素腫瘤症狀之改善
健保給付 條件	擬訂中	無
健保給付價	擬訂中	879 元
仿單建議 劑量與用法	口服 960 mg (4 顆 240mg 錠劑)，一日 2 次。	250 mg/m ² /day 連續投與 5 天，每隔 3 星期再重複投與。
療程	建議病患持續接受 Zelboraf 治療，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。	連續五天，每隔 3 星期再重複投與。
每療程 花費	擬訂中	以 BSA=1.6/m ² 計算，每 3 週一次的療程費用為:8790 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
CADTH/pCODR (加拿大)	民國101年6月公告，建議應於vemurafenib (Zelboraf) 之成本效益修正至可接受之水準後 (cost-effectiveness of vemurafenib being improved to an acceptable level)，方可提供vemurafenib藥費補助。
PBAC (澳洲)	民國 102 年 3 月公告，暫緩 (deferred) 納入給付。
NICE (英國)	民國 101 年 12 月公告「vemurafenib 治療已轉移或 BRAF V600 突變陽性之黑色素瘤之病人」之治療指引，其中建議「只有在藥廠以風險分擔方案 (patient access scheme) 中所協定之折扣價供應 vemurafenib 時，方建議以 vemurafenib 作為 BRAF V600 突變陽性且無法切除或已轉移之黑色素瘤的一項治療選項」。

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

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

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

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

【日沛樂膜衣錠 240 毫克】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 102 年 10 月 8 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。唯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

黑色素瘤 (melanoma) 是一種起源於黑色素細胞系統的腫瘤 [1]。依據國外的文獻資料指出 [2, 3]，黑色素瘤佔所有皮膚癌案例的比例小於5%，在男性中是第5位常見的癌症，於女性中則是第6位常見的癌症 [2, 3]。除女性的肺癌以外，黑色素瘤發生率的上升速度乃高於任何其他實質腫瘤類型 [1]。在高加索人 (Caucasians)，常見的黑色素瘤亞型為表淺擴散型黑色素瘤 (superficial spreading melanoma, SSM)；在亞洲，最常見的黑色素瘤亞型卻為肢端型黑色素瘤 (acral lentiginous melanoma, ALM) [4-7]。與黑色素瘤有關的基因突變主要包括 BRAF (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) gene、NRAS (neuroblastoma RAS viral [v-ras] oncogene homolog)、c-KIT、CDK4 (cyclin-dependent kinase 4) 等；其中最常見、和皮膚黑色素瘤 (cutaneous melanoma) 有關的基因突變為 BRAF，而 c-KIT 基因突變則較常見於亞裔族群且與黏膜型 (mucosal melanoma) 和肢端型黑色素瘤 (acral melanoma) 的發生有關聯。針對 BRAF 基因突變的發生率在台灣的文獻相當有限，一項在中國進行之包括 432 位黑色素瘤的世代研究中，發現 BRAF 基因突變的發生率約為 25.5% (110/432) [8]。其中，在 110 位 BRAF 基因突變病人中，98 位 (89.1%) 為 V600E 突變 [8]。

於2012年，估計美國國內至少有76,000例成人黑色素瘤診斷案例（44,000名男性和32,000名女性）[1]。在這些確診案例當中，估計有9,200人死於此種惡性腫瘤 [2, 9, 10]。儘管小於65歲的年齡層中，黑色素瘤的發生率在兩性中相近，但是在大於等於65歲的年齡層中，男性被診斷出黑色素瘤的機率卻是同齡女性的2倍以上 [1]。此外，白種人有較高的罹病風險，其發生黑色素瘤的可能性為黑人的10倍 [10, 11]。若為局部疾病，腫瘤有可能獲得治癒，且大多數病人首次就診時罹患的都是局部疾病 [1]。不過，有2%到5%的病人於首次就診時即已出現轉移性擴散；這類病人的存活時間中位數不到1年，而且即使接受標準治療，仍僅有小於10%的病人可達成長期存活之目標 [2, 9, 12]。在台灣，一針對181位惡性黑色素瘤 (melanoma) 之病程預後研究 (prognostic study) 發現，病人的發病年齡中位數為61歲，依據黑色素瘤分期stages I、II、III及IV，5年的存活率分別為84.39%、56.03%、34.7% 及 0% [7]。

過去30年來，此種惡性腫瘤的治療方式效果始終相當有限 [11, 13-15]。雖然相關研究指出，支持性化學治療作為緩解性療法使用時可帶來效益，但一般不認為化學治療可提供持久的治療反應，而且過去也並未指出任何藥品或藥品組合可顯著延長病人之存活時間 [1]。

細胞毒性化學治療（尤其是dacarbazine療法）長久以來一直被認為是大部分已發生轉移性擴散之黑色素瘤病人的標準療法 [16, 17]。組合式化學療法過去亦曾改善治療反應，但與dacarbazine (DTIC)單一療法相同的是，組合式化學療法也未能使病人的存活時間延長 [1]。而相關研究指出高劑量介白素-2 (high dose interleukin-2, HDIL-2) 治療可能僅適用於體能狀態極佳，及未罹患重大共存疾病者 [18-20]；即使在這群挑選過、除黑色素瘤外其他方面尚屬健康的病人中，出現完全反應的比例也僅接近5%，治療對整體存活狀況並未達到顯著影響 [1]。然而於2010年的研究指出，免疫療法中的單株抗體藥品ipilimumab（可阻斷細胞毒性T淋巴球相關抗原4 [cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA4]）可增加病人的整體存活時間，且效果優於gp100抗癌疫苗（死亡方面的危險比 [HR] = 0.66；P = 0.003） [21, 22]；其後ipilimumab於2011年3月取得美國食品藥品管理局（FDA）核准使用於無法切除或轉移性黑色素瘤 [1]。但相較於標準療法（對照組），ipilimumab於研究中所觀察到的長期效益並不大，且治療僅額外影響了10%的病人 [22-24]。

約40-60%的黑色素瘤，會出現負責轉譯出蛋白激酶serine-threonine protein kinase BRAF的基因上的突變 [25-27]，在這些BRAF突變中，約90%涉及BRAF V600E突變 [26, 27]。BRAF V600E突變會不間斷地活化BRAF蛋白，以及MAPK (mitogen-activated protein kinase) 路徑中的下游訊號傳導作用 [26-28]，這會導致細胞在沒有生長因子的環境下仍可增生（正常情況下需要生長因子才會出現增生作用） [26, 29]。最近的研究則顯示，阻斷此類訊號傳導的抑制劑 (signal

transduction inhibitors) 如 vemurafenib、dabrafenib，可以有效的延長病人存活的時間 [39]。

本申請藥品，vemurafenib（一種選擇性小分子 BRAF V600E 抑制劑），此藥為口服劑型小分子激酶抑制劑，能夠以具有 BRAF V600E 突變的細胞作為選擇性作用標的 [1, 30-32]。美國國家癌症中心聯盟（National Comprehensive Cancer Network）治療指引建議用以治療轉移性或無法切除之黑色素瘤患者的全身性治療選項之一 [12]。美國食品藥物管理局於 2011 年 8 月核准 vemurafenib 的上市申請，可用以治療轉移性或無法切除之黑色素瘤 [27, 33-36]。在歐洲，已核准 vemurafenib 可治療罹患 BRAFV600 突變陽性且無法切除或轉移性黑色素瘤的成年患者 [29]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本申請藥品vemurafenib依WHO ATC code查詢，其ATC code為L01XE15，而與本案藥品 (L01XE15) 相同ATC的藥品類別（L01XE Protein kinase inhibitors）另有21個成分，但目前查無與本品ATC code前5碼相同且適應症相似可用於治療「黑色素瘤」之藥品^a [37]。
2. 於衛生福利部食品藥物管理局，藥品許可證暨相關資料查詢作業 [38]，於適應症（藥品）部分以關鍵字「黑色素瘤」、「黑色瘤」、「黑色素腫瘤」、「黑色素細胞瘤」或「黑色素癌」查詢，共有 5 個藥品成分及 1 個偵測黑色素瘤注射劑，Iner Fludeoxyglucose F18 Injection（適應症：肺癌、大腸癌、淋巴瘤、黑色素瘤、冠心病、癲癇之偵測），相關藥品分述如表三整理，而 dacarbazine 與本申請藥品 vemurafenib 有直接比較之研究 [39]。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況 [37, 38]

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
L01XX05 Hydroxyurea	黑色素瘤、抵抗性慢性髓性 白血病、復發、轉移或不可 開刀之卵巢癌、與放射線治 療併用於除唇外之原發性頭 及頸鱗狀細胞癌之局部控制	膠囊劑	500/cap	同許可適 應症範圍 內容
L01AA03	局部惡性黑色素瘤、軟組織	凍晶乾	50 mg/inj	同許可適

^a 與 vemurafenib 具相同前五碼 ATC code 且適應症相似者有 dabrafenib，於 2013.05.30 取得 U.S FDA 核准，暫定之 WHO ATC code 為 L01XE23。

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
Melphalan injection	肉瘤、多發性骨髓瘤、卵巢 癌、神經母細胞瘤	燥 注 射 劑		應症範圍 內容
L03AC01 Aldesleukin	治療轉移性腎細胞癌及惡性 黑色素癌	凍 晶 乾 燥 注 射 劑	18 MIU/mL	同許可適 應症範圍 內容
L03AB05 Interferon alph-2B	慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝 炎/非 A 非 B 型肝炎、多毛狀 細胞白血球過多病、慢性骨 髓性白血病、多發性白血 病、非何杰金氏淋巴瘤、 AIDS 病患之卡波西氏肉 瘤、惡性黑色素細胞瘤	注 射 劑	15 MIU/mL	同許可適 應症範圍 內容
L01AX04 Dacarbazine	惡性黑色素腫瘤症狀之改善	凍 晶 注 射 劑	200mg/inj	同許可適 應症範圍 內容
L01XE23 Dabrafenib	我國尚未上市	膠 囊	50mg,70mg /capsule	我國尚未 上市

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	於 2012 年 6 月 1 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2012 年 12 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	查驗中心在 2013 年 9 月 6 日 (Day 10) 收到本案 廠商遞送之補充資料。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [40]

評估日期：2012年6月

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 專家審議委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議之重點摘要如表四所示 [40]：

表四、加拿大腫瘤藥物共同評估組織專家審議委員會建議之重點摘要 [40]

pERC 建議	<p>應於vemurafenib (Zelboraf) 之成本效益修正至可接受之水準後，方可提供vemurafenib藥費補助。</p> <p>(1) 提供藥費補助時的適應症應為： 作為第一線療法，治療罹患BRAF V600突變陽性且無法切除之第III或IV期黑色素瘤的病人，或發生轉移性疾病的病人。病人應具備 (ECOG ≤ 1分)，若已發生腦部轉移，則轉移瘤須已接受治療且處於穩定狀態。治療可持續施行至疾病惡化為止。</p> <p>(2) 委員會認為儘管臨床試驗之設計存在些許缺點，但vemurafenib仍具有優於dacarbazine之整體臨床效益。然而，就此次提案中之價格與經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 對於成本效益比(ICER)增加之最佳估計值而言，仍無法將vemurafenib之成本效益視為優於dacarbazine。</p>
利害關係人後續可採取之措施	<p>(1) 調整定價 (pricing arrangements) 以改善成本效益： 有鑑於 pERC 已確信「儘管臨床試驗之設計存在些許缺點，vemurafenib 仍具備淨臨床效益」，各轄區可考慮調整定價及／或成本結構，進而將 vemurafenib 之成本效益改善至可接受之水準。</p> <p>(2) Vemurafenib 與 BRAF 基因突變檢測之並行： 由於使用 vemurafenib 的前提為「病人罹患 BRAF V600 突變陽性黑色素瘤」，因此 vemurafenib 若欲取得藥費補助，應推出 BRAF V600 突變之診斷性檢測。</p> <p>(3) 在第二線治療情境中，對 vemurafenib 的時效性需求： 實行vemurafenib之藥費補助建議時，各轄區可考慮解決「於vemurafenib上市前接受第一線治療後疾病惡化的BRAF V600突變陽性患者」此一小群對象在第二線治療情境中對vemurafenib的短期、附時效需求，但委員會同時也認為以vemurafenib作為第二線療法之成本效益分析實證方面，缺乏強健 (robust) 的數據支持。</p>

Summary of pERC Deliberations

pERC 認為：

- 目前轉移性黑色素瘤並無標準療法，而醫界需要可以在整體存活期上展現改善效果的較佳療法。
- 於未曾接受治療的轉移性黑色素瘤患者中，最常用的第一線療法為 dacarbazine，而且直到最近，大多數第二線療法一直都是效果不佳。
- 一項對 vemurafenib 和 dacarbazine 進行比較的開放標示、隨機對照試驗（BRIM-3；已納入 pCODR 的系統性回顧之中），其結果乃適用於第一線治療的情境。
- pERC 已對 BRIM-3 試驗的結果進行評估；該試驗是以 960 mg 每日兩次（每日 8 錠）之劑量口服 vemurafenib 作為轉移性黑色素瘤第一線療法的治療情況。

pERC 做出下列結論：

1. 儘管 BRIM-3 試驗中可觀察到些許限制，但 vemurafenib 仍具備淨臨床效益。pERC 認為：於大約 6 個月時進行的預定期中分析中，以及於預定期中分析的 3 個月後和 10 個月後進行的探索性整體存活狀況分析中，在整體存活期的 hazard ratio 方面都出現統計上顯著的改善。pERC 也對第三次分析中所取得之整體存活時間中位數數據進行評估，並認定該等數據具有臨床意義。不過，pERC 認為該 BRIM-3 試驗缺乏盲性設計，可能因此影響到試驗結果的正確性及效益觀察值的大小。
2. pERC 認為：
 - 雖然在非盲性試驗中整體存活狀況可能不會受到直接的影響，但試驗中受試者所接受的支持性照護處置卻可能受到影響，因而對整體試驗結果造成偏誤。
 - 委員會認為隨機雙盲試驗為公認之黃金標準（gold standard），因此對口服和靜脈注射療法進行比較時，可嘗試採用雙虛擬（double dummy）的設計。
3. 若在第二線治療情境下使用 vemurafenib 的考量
 - pERC 認為 BRIM-3 試驗僅納入未曾接受治療的病人，且目前尚無針對先前曾接受治療之病人評估 vemurafenib 的隨機對照試驗證據。pERC 針對藥廠在第二線治療情境下使用 vemurafenib 的相關證據方面所提出之資料進行考量，並進一步對 BRIM-2 試驗（一項針對先前曾接受治療的病人所進行的單組試驗）的結果進行評估。pERC 討論到非隨機分派試驗的缺點，並認定支持 vemurafenib 使用於第二線治療情境的證據，其品質並不強健（robust），且試驗原本應可採行更有力的試驗設計。
 - pERC 認為：由於 BRIM-2 試驗缺乏對照組，因此，vemurafenib 治療反

應的幅度並不明確，而且很可能高估了 vemurafenib 使用於先前曾接受治療之病人時所產生之臨床效益的幅度。儘管證據有上述缺點，pERC 仍討論了 BRAF V600 突變陽性患者是否有在第二線治療情境下使用 vemurafenib 的需求。

- 針對省級顧問小組（Provincial Advisory Group）所提出、認為「存在部分 BRAF V600 突變陽性患者曾於 vemurafenib 上市之前使用其他藥品作為第一線療法」的資料，pERC 進行了考量。由於有前述事情，這些病人因此不具資格於第一線治療情境中獲得 vemurafenib 的藥費補助；而且除非開放 vemurafenib 可作為第二線療法使用，否則這些病人將沒有機會接受 vemurafenib 的治療。
 - pERC 已認定：過去在 vemurafenib 上市以前，第一線治療情境下的治療選項種類有限；如果在某一時限內，准許於接受第一線療法（如 dacarbazine、臨床試驗中的療法）後疾病惡化的 BRAF V600 陽性患者於第二線治療情境下有機會使用 vemurafenib，將會是臨床上合理之做法。
4. 對於 BRAF V600 基因突變之診斷性檢測的考量
- pERC 認為：vemurafenib 的有效性乃取決於病人是否患有 BRAF V600 突變陽性黑色素瘤。pERC 建議：vemurafenib 若欲取得藥費補助，應同時推出 BRAF V600 突變之診斷性檢測。
5. 安全性
- pERC 根據 BRIM-3 試驗所觀察到的嚴重不良事件，探討 vemurafenib 的毒性特性。
 - 相較於 dacarbazine 組受試者，vemurafenib 組受試者有較高比例曾經歷非致命性嚴重不良事件。
 - Vemurafenib 組受試者中有超過四分之一曾發生皮膚鱗狀細胞癌 (cutaneous squamous cell carcinomas)、新出現的原發性惡性黑色素瘤 (new primary malignant melanomas) 及其他皮膚病灶，而 dacarbazine 組則少於 1%。pERC 認為這些不良事件都可以透過切除或局部療法加以處置，但委員會仍對 vemurafenib 可能帶來的長期影響表示關切。
 - pERC 決議：由於試驗追蹤期較短（約為 7 個月），因此 vemurafenib 的長期安全性仍屬不明；且應針對長期存活者施行監測，以瞭解長期、連續施用 vemurafenib 後是否會發生不良事件。
6. 病人權益促進小組提供的資料
- 針對病人權益促進小組 (patient advocacy group) 所提出：「若治療有機會延長壽命且副作用可獲得有效的控制，病人往往對新療法的副作用具有相當高的耐受力」的資料，pERC 也進行了斟酌。pERC 也認知，具有 vemurafenib 使用經驗的病人曾指出：相較於其他用於末期黑色素瘤的療法（如 dacarbazine），vemurafenib 的副作用較為輕微。
 - 病人往往較偏好口服療法，且口服途徑可能提升治療的可近性。

- 考量到病人權益促進小組所提供的資料，pERC 認定 vemurafenib 能夠貼近病人的價值觀。然而，pERC 也認為生活品質是一項病人所明示之價值 (patient-expressed value)，而 pCODR 黑色素瘤臨床指引小組 (pCODR Melanoma Clinical Guidance Panel) 認定 BRIM-3 試驗中的生活品質數據並未達到強健 (robust) 程度，因此無法評斷 vemurafenib 對生活品質所帶來的影響。
 - pERC 討論到：生活品質是一項相當重要的評估指標，因此試驗委託者 (包含藥廠) 應於臨床試驗中，針對此項對病人極為重要的評估指標收集品質良好的數據。在檢視病人權益促進小組所提供的資料時，pERC 認為該等資料的依據僅為一小群病人的回覆。雖然體認到病人權益促進小組可能難以聯絡到大量的病人，但 pERC 仍認為應自為數更多的病人中取得資料 (以同時納入 vemurafenib 的正面和負面使用經驗)，才是較有助益的做法。
7. 轉移性黑色素瘤所造成的疾病負荷
- pERC 認為：雖然此疾病僅發生於少數人身上，但其並非罕見疾病，且發生率有逐漸上升的趨勢。儘管患者不多，但若考量到其財務衝擊，pERC 也認為：由於沒有明確的治療期間，因此病人對於 vemurafenib 的負擔能力具有不確定性。
 - pERC 也考量了病人權益促進小組所提供的資料，並認為：黑色素瘤患者往往較為年輕，而患者工作、充當家人之經濟支柱的能力可能受到負面影響。

整體臨床效益

1. pCODR review scope

pCODR 的審查乃針對罹患 BRAF V600 突變陽性且無法切除或轉移性黑色素瘤的患者，評估以 vemurafenib、相較於以標準療法、安慰劑或最佳支持性照護治療前述患者的治療情況。
2. 納入考量之臨床研究
 - pCODR 以系統性文獻回顧方式 (systematic review) 後，納入一項針對罹患無法切除、BRAF V600E 突變陽性之第 IIIC 或 IV 期黑色素瘤且先前未曾接受治療的患者身上，比較 vemurafenib (960 mg 每日兩次；亦即每日 8 錠) 和 dacarbazine 的開放標示、隨機對照試驗 (BRIM-3)。
 - BRIM-3 試驗的共同主要評估指標為整體存活時間，以及無惡化存活時間。
 - 根據預定期中分析時達到統計上顯著的結果，數據暨安全監督委員會建議應於大約 6 個月後停止試驗對受試者的進一步招收，且接受 dacarbazine 治療的受試者得以跨組而開始接受 vemurafenib 的治療。
3. pCODR 的審查也為 BRAF 突變檢測及 BRIM-2 試驗提供的資訊。該試驗

(Sosman, 2012 [36]) 是一項於先前曾接受治療的患者中對 vemurafenib 進行評估的單組、非隨機分派試驗；但由於該試驗缺少對照治療組，因此並未納入此次系統性審查中。

4. BRIM-3 試驗納入研究的受試者:

針對於未曾接受治療而具有良好的體能狀態且 BRAF V600 突變陽性之黑色素瘤患者

5. pERC 於 BRIM-3 試驗中認為：

- 進入試驗時，各治療組整體而言在人口統計學和疾病特性上都相當近似。
- BRIM-3 試驗僅納入 ECOG 分數為 0 或 1 分的受試者，代表受試者的體能狀態良好。且 BRIM-3 試驗排除了先前曾接受治療的病人。
- 目前尚無針對先前曾接受治療之病人評估 vemurafenib 的隨機對照試驗證據，但有一項非隨機單組試驗 (BRIM-2 試驗，總人數=132) 曾於先前曾接受治療的病人中對 vemurafenib 進行評估。
- BRAF V600 突變是透過藥廠的診斷性檢測 (Cobas 4800 BRAF V600 突變) 而找出。由於 vemurafenib 的臨床效果僅限於具有 V600 突變的病人，因此 pERC 認定診斷性檢測有其存在的必要性；若欲實行 vemurafenib 的藥費補助建議，將需要診斷性檢測的一併實行。

6. 關鍵療效結果 (Key efficacy results)：Vemurafenib 的整體存活效益

- pERC 所考量的關鍵療效評估指標為整體存活時間。而在 BRIM-3 試驗中的共同主要評估指標為整體存活時間 (overall survival, OS) 及無惡化存活時間 (progression-free survival, PFS)。
- 於 6 個月時進行的預定期中分析中，接受 vemurafenib 治療的受試者在整體存活時間方面展現出統計上顯著優於 dacarbazine 組的表現 (HR：0.37；95% CI：0.26 to 0.55)。
- 存活時間中位數估計值係於第三次分析中取得(約於期中分析的 10 個月後進行)。此時(數據因跨組而遭到截斷)，vemurafenib 組和 dacarbazine 組的存活時間中位數估計值分別為 13.2 個月和 9.6 個月 (HR：0.62；95% CI：0.49 to 0.77)。於此項第三次分析中，總共有 81 名 dacarbazine 組受試者從 dacarbazine 組跨組而接受 vemurafenib 的治療。

7. 療程時間: Vemurafenib treatment duration unknown

- BRIM-3 試驗中並無固定的治療長度，且受試者可持續接受治療，直到受試者經歷腫瘤惡化、無法耐受之毒性反應、死亡或試驗因其他因素終止為止。
- Vemurafenib 組的治療長度中位數為 4.2 個月，而 dacarbazine 組為 0.8 個月。因此，pERC 認定長期、連續施用 vemurafenib 所帶來的影響仍屬未知，且該治療的可負擔性及財務衝擊也同樣不明。

8. 生活品質: Quality of life data not robust

- Vemurafenib 對生活品質的影響是 BRIM-3 試驗中預定評估的一項次要評

估指標。然而，由於受試者只有在疾病惡化前才需要填寫問卷，因此僅有少數受試者完成全部的生活品質評估程序，而這些數據的強健度也不足以在 vemurafenib 對末期黑色素瘤患者之生活品質所造成的影響方面，做出具體的結論。

- pERC 曾對此進行斟酌，並認為生活品質對病人相當重要，因此務必測定 vemurafenib 對生活品質所帶來的影響。pERC 建議：試驗主持人與藥廠應於臨床試驗中，為此項評估指標收集品質良好的數據。

9. 安全性

- Vemurafenib 治療組內有 43% 受試者發生嚴重非致命性不良事件，而 dacarbazine 組有 18%。pERC 也考量了下列事實：vemurafenib 組內有超過 4 分之一的受試者經歷皮膚鱗狀細胞癌、新發生的原發性惡性黑色素瘤及其他皮膚病灶，而 dacarbazine 組則不到 1%。
- pERC 認為這些是具有臨床重要性的不良事件，但是都可以透過切除或局部療法獲得控制。pERC 認為能夠控制不良事件對於病人而言相當重要，也認為：有 vemurafenib 使用經驗的病人曾指出其副作用比標準療法（如 dacarbazine）所帶來的副作用更加輕微。
- 針對 vemurafenib 可能造成的長期影響，委員會認為：由於試驗追蹤期較短（約為 7 個月），因此 vemurafenib 的長期安全性仍屬不明；且應針對長期存活者施行監測，以瞭解長期、連續施用 vemurafenib 後是否會發生不良事件（包含發生於其他部位的鱗狀細胞癌）。

10. 主要臨床試驗之研究限制：缺乏盲性設計及追蹤時間短

- BRIM-3 試驗是一項非盲性試驗，而這樣的設計可能已經衍生出觀察者偏誤（observer bias），同時導致 dacarbazine 組的退出率偏高。雖然在非盲性試驗中整體存活狀況可能不會受到直接的影響，但試驗中受試者所接受的支持性照護處置卻可能受到影響，間接影響到試驗的整體結果。
- Dacarbazine 組內約有 11% 受試者退出試驗，而 vemurafenib 組則無人退出。
- BRIM-3 試驗由於追蹤期較短（約為 7 個月），因此會使有關 vemurafenib 之長期安全性和有效性、以及藥品利用和治療長度方面的結論有所侷限。

11. 先前曾接受治療的病人：證據並不強健，且效益幅度不明確

- pERC 針對藥廠在第二線治療情境下使用 vemurafenib 的相關證據方面所提出之資料進行考量，並進一步對 BRIM-2 試驗的結果進行評估。
- pERC 曾討論到非隨機分派試驗的缺點，並認定支持 vemurafenib 使用於第二線治療情境的證據，其品質並不強健，且認為原本應可採用更有力的試驗設計（例如：與最佳支持性照護進行比較，或採用歷史性對照組）。
- pERC 認為該試驗中達成了 53% 的最佳整體反應率（95% 信賴區間：44% 到 62%），且其中 6% 受試者產生完全反應。
- 由於缺乏對照組，因此 vemurafenib 治療反應的幅度並不明確，而且很可能高估了 vemurafenib 臨床效益的幅度。

12. 需求：可改善整體存活狀況的新治療選項

pERC 認為醫界目前需要可治療轉移性黑色素瘤的有效療法。目前沒有證據顯示 dacarbazine（最常用的第一線療法）可改善整體存活狀況，而且 dacarbazine 可能帶來病人有時難以耐受的副作用。pERC 也認為轉移性黑色素瘤患者往往較為年輕；儘管這種癌症可能僅影響少數患者，但其發生率正持續攀升，而且無法被視為一項罕見疾病。

13. 以病人觀點為基礎之價值 (Patient-based values)

■ 末期黑色素瘤患者的價值觀：延長壽命與改善生活品質

病人權益促進小組所提供的資料指出：對於末期黑色素瘤患者而言，其所能選用的療法種類有限，因此可能延長其預期餘命的新療法對他們而言十分重要。BRIM-3 試驗中接受 vemurafenib 治療者，其整體存活時間大約比接受 dacarbazine 治療者延長 3.6 個月。

■ pERC 也認為生活品質是一項病人所明示之價值，而 pCODR 黑色素瘤臨床指引小組 (pCODR Melanoma Clinical Guidance Panel) 認定 BRIM-3 試驗中的生活品質數據並未達到強健程度，因此無法評斷 vemurafenib 對生活品質所帶來的影響。pERC 認為生活品質是一項重要的評估指標，因此試驗委託者及藥廠應於臨床試驗中，針對此項對病人極為重要的評估指標收集品質良好的數據。

14. 病人在治療方面的價值觀 (patient values on treatment)：偏好口服療法且願意忍受副作用

- pERC 曾討論到病人權益促進小組所提供的資料指出：病人往往偏好口服療法，且口服途徑可能提升治療對病人而言的可近性。儘管 vemurafenib 可能帶來副作用，但病人權益促進小組所提供的資料指出：如果新療法可延長其預期餘命，病人往往願意耐受某些副作用。
- 在 vemurafenib 的使用經驗中，最常見的嚴重不良事件為次發性皮膚癌的發生率上升，但此項副作用可以利用切除或其他局部療法加以處置。pERC 也認知具有 vemurafenib 使用經驗的病人曾指出：相較於其他用於末期黑色素瘤的療法（如 dacarbazine），vemurafenib 的副作用較為輕微。
- 在檢視病人權益促進小組所提供的資料時，pERC 認為該等資料的依據僅為一小群病人的回覆。雖然體認到病人權益促進小組可能難以聯絡到大量的病人，但 pERC 仍認為應自為數更多的病人中取得資料（以同時納入 vemurafenib 的正面和負面使用經驗），才是較有助益的做法。
- pERC 檢視一個病人權益促進小組針對 pERC 的 vemurafenib 初步建議所提出的回饋資料後，發現有些人的意見與 pERC 的建議一致。針對於 vemurafenib 以第一線療法的型態上市之前接受第一線療法（如 dacarbazine、臨床試驗中的療法）後疾病惡化的 BRAF 突變陽性患者，pERC 可體會這些患者的需求。
- pERC 已認定：如果在某一時限內，讓這類 BRAF V600 突變陽性患者（雖

然先前曾接受治療) 仍有機會使用 vemurafenib, 將會是臨床上合理之做法, 而且也會與病人所認定的價值觀一致。

(二) PBAC (澳洲) [41]

Product: Vemurafenib; 240 mg/tablet, Zelboraf

評估日期:2013 年 3 月

PBAC 結論

暫緩 (deferred) 廠商在此次申請的提案「vemurafenib 治療 WHO 體能狀態 ≤ 2 、BRAF V600 突變陽性且罹患無法切除 (第 III 期) 或轉移性 (第 IV 期) 黑色素瘤之病人的用途上, 列為一項須事先授權 (authority required) 的藥品」之藥品給付。

背景說明

廠商在 2012 年 7 月首次向 PBAC 提出須事先授權 (authority required) 藥品之申請。PBAC 於該次會議的主要建議為: PBAC 需要從廠商與 Medical Services Advisory Committee (MSAC) 獲得更多資訊才得已作最後決定。PBAC 為了減少風險分擔方案中的不確定性, 請 MSAC 針對相關因素提供意見, 其中包括此一疾病有哪些已給付的檢驗方式需檢測、需作幾次檢測、每位病人需多久進行一次檢測、以 vemurafenib 治療之病人的檢測花費需花多少、檢測抗藥性的花費為多少與 BRFA 突變陽性的普及率 [42]。

本次廠商再提案 (re-submission) 目的為: 尋求讓 vemurafenib 在治療 WHO 體能狀態 ≤ 2 、BRAF V600 突變陽性且罹患無法切除 (第 III 期) 或轉移性 (第 IV 期) 黑色素瘤之病人的用途上, 列為一項須事先授權 (authority required) 的藥品 [41]。

Registration Status

Vemurafenib 於 2012 年 5 月 10 日獲得 TGA 核可的適應症為治療 BRAF V600 突變陽性且罹患無法切除 (第 III 期) 或轉移性 (第 IV 期) 黑色素瘤之病人。

臨床定位

黑色素瘤 (melanoma) 是一種由黑色素細胞所衍生的惡性腫瘤。晚期黑色素瘤 (無法切除的第 III 期至第 IV 期黑色素瘤, 或轉移性黑色素瘤) 則是一種具

有侵略性和侵犯性的疾病，其存活時間之中位數約為 6 至 9 個月。在黑色素瘤的形成過程中，最強的環境危險因子為日光紫外線輻射的間歇性曝曬。澳洲的地理位置及其主要由白種人構成的族群特性，共同促使澳洲具有世界上最高的每人發生率[41]。

在晚期黑色素瘤中，治療目標為針對疾病各期做出最佳處置，同時盡量延長整體存活時間。晚期黑色素瘤的療法種類相當有限，包含全身性療法(dacarbazine [DTIC]、fotemustine、ipilimumab或temozolomide)、緩和性療護 (palliative care) / 放射治療、緩和性手術，或不予治療。

此次的再提案提議：以 vemurafenib 作為第一線療法，治療 WHO 體能狀態小於等於 2、BRAF V600 突變陽性且罹患無法切除（第 III 期）或轉移性（第 IV 期）黑色素瘤之病人。

比較藥品

主要比較藥品為 dacarbazine (DTIC)。另外，以 fotemustine 為次要比較藥品。在 PBAC 的要求下，由於假設最佳支持性照護將會是 WHO 體能狀態為 2 之病人的比較藥品，因此也將其納入。

臨床試驗

在此再次申請中，廠商更新 BRIM 3 試驗至 2012 年 2 月截止 (cut-off) 的資料。

試驗結果

- BRIM-3 試驗中的共同主要評估指標為「整體存活時間 (OS)」及「無惡化存活時間 (PFS)」。
- 結果指出，接受 vemurafenib 治療的病人，在療效指標部分顯著優於對照組 dacarbazine (DTIC)。
- 在「整體存活時間 (OS)」部分，接受 vemurafenib 治療的病人較對照組 dacarbazine 多 3.3 個月 (中位數) (without censoring at crossover; HR 0.76; 95% CI 0.63 to 0.93; $p < 0.001$) 至 3.9 個月 (with censoring at crossover),
- 在「無惡化存活時間 (PFS)」部分，接受 vemurafenib 治療的病人較對照組 dacarbazine 增加 5.2 個月 (中位數) (HR 0.38; 95% CI 0.32 to 0.46; $p < 0.001$)。
- PBAC 認為「整體存活時間增幅的真實數值，將落在以兩種方法 (有 censoring 和無 censoring) 估算而得的數值之間」。

安全性部分

- 於 2012 年 2 月的數據中 (cut-off) 並無安全性數據，且文獻中並未找到新的安全性相關試驗。不過，2012 年 7 月提案中的證據指出：接受 vemurafenib

治療時，最常見的嚴重不良事件為「任何類型的腫瘤」，且皮膚的鱗狀細胞癌（cutaneous squamous cell carcinomas, cuSCC）和角化棘皮瘤（keratocanthoma, KAs）為其中最常見者。

- 接受 vemurafenib 治療時，相較於 dacarbazine，這兩種事件的發生率絕對增幅為 25%（RR = 143.5；95% CI：8.94 to 2302.99）。PBAC 因此做出下列結論：vemurafenib 的副作用特性乃有別於化學治療。
- 於範圍為 2011 年 8 月 17 日到 2012 年 2 月 16 日之間的定期安全性更新報告（Periodic Safety Update Report, PSUR）中，不良事件（AE）發生率乃高於 BRIM 3 試驗的數據。此次提案中並無證據指出存在新的安全性疑慮。
- PBAC 做出下列結論：vemurafenib 和 DTIC 的毒性特性並不相同，而 vemurafenib 的使用會伴隨可處置的不良事件。針對 vemurafenib 的最常見不良事件，其發生率數據與 BRIM 3 試驗的數據一致。

臨床部分的訴求

此次提案資料根據 BRIM 3 試驗做出下列結論：以 vemurafenib 治療先前未接受治療的無法切除（第 III 期）或轉移性（第 IV 期）黑色素瘤時，會比 DTIC 顯著更加有效，而且兩種藥品具有不同的毒性特性。

根據以上的評估，PBAC 建議：

1. 符合資格而可接受突變檢測以及（若為 BRAF V600 陽性）vemurafenib 療法的族群，應包含罹患無法切除之第 III 期（亦即包含第 IIIA、IIIB、IIIC 期）疾病者（PBAC 同時認為這與 ipilimumab 的建議合格族群一致），但關鍵試驗（BRIM 3 試驗）中僅納入少量的第 III 期疾病人者；
2. 符合 vemurafenib 治療資格的族群應包含具有任何一種 BRAF V600 突變者，而非僅限於具有 V600E 者。PBAC 認為：若欲採用較寬鬆的限制條件，將需要輔以一項資料收集程序，進一步調查各種 V600 突變於澳洲的盛行率以及 vemurafenib 於各種 V600 突變類型中的療效；
3. 符合 vemurafenib 治療資格的族群應為先前不曾為其第 III 或第 IV 期黑色素瘤接受治療者；但可能的例外為：正對另一種 BRAF 抑制劑（如 dabrafenib）產生不耐受性而必須永久停用者；
4. 符合 vemurafenib 治療資格的族群，除了 WHO 體能狀態為 0 或 1 者以外，尚應包含 WHO 體能狀態為 2 者：此部分雖然可證明「vemurafenib 在預期所佔比例不高的 WHO 體能狀態為 2 者之次族群組中有療效」的薄弱證據僅取自觀察性研究，但 PBAC 仍體認到此藥在所有 WHO 次族群組中都可能帶來有利的治療反應，且具有可處置的毒性特性；
5. 符合 vemurafenib 治療資格的族群不應排除患有腦部轉移的病人；
6. 符合 vemurafenib 治療資格的族群，一開始可包含未曾經歷疾病惡化而遭到排

除的病人；

7. 由 PBS 補助藥費的 vemurafenib 療法在疾病惡化後，即不得繼續施用。
8. PBAC 對提案中所提的 vemurafenib 比較藥品表示認可，但考量到 dabrafenib（另一種 BRAF 抑制劑，因此也是 vemurafenib 在藥理學上的類似物）的提案曾於 2013 年 3 月的 PBAC 會議上提出，因此 PBAC 認為 dabrafenib 也是一項合理的比較藥品。
9. PBAC 認同 vemurafenib 確實比 DTIC 更有效：無惡化存活時間（在現有最晚近的數據截斷點上 (cut off)，中位數增幅為 5.2 個月）和整體存活時間（中位數增幅落在 3.3 至 3.9 個月之間）方面都出現統計上和臨床上顯著的改善效果，且 PBAC 也認同 vemurafenib 和 DTIC 的毒性特性並不相同：vemurafenib 的使用會伴隨可處置的毒性反應。
10. 因此 PBAC 做出下列結論：vemurafenib 比 DTIC 更能滿足明確的臨床需求。PBAC 更進一步歸結：整體而言，dabrafenib 和 vemurafenib 在臨床上都不劣於對方。此一結論的主要依據為兩者在無惡化存活時間上相較於 DTIC 的增幅相近。不過，PBAC 也認為 dabrafenib 的毒性特性較佳—證據為其劑量強度調降次數較少且調降幅度較低，而且在不良事件（例如光敏感性、皮膚鱗狀細胞癌；但不包含發燒）發生率上表現也較佳。但是，dabrafenib 與 vemurafenib 不同，並未展現出 dabrafenib 勝過 DTIC 的明確整體存活優勢。
11. PBAC 在此份報告的建議結論部分以“暫緩 (deferred)”「vemurafenib (Zelboraf) 治療 WHO 體能狀態 ≤ 2 、BRAF V600 突變陽性且罹患無法切除（第 III 期）或轉移性（第 IV 期）黑色素瘤之病人的用途上，列為一項須事先授權 (authority required) 的藥品」之建議。

(三)NICE（英國）[43]

英國 NICE 於 2012 年 12 月發表一「vemurafenib 治療已轉移或 BRAF V600 突變陽性之黑色素瘤之病人」之醫療科技評議指引。其中建議：

「只有在藥廠以風險分擔方案 (patient access scheme) 中所協定之折扣價供應 vemurafenib 時，方建議以 vemurafenib 作為 BRAF V600 突變陽性且無法切除或已轉移之黑色素瘤的一項治療選項」[43]。

The Technology

Vemurafenib (Zelboraf) 是一種口服型酪胺酸激酶抑制劑 (oral tyrosine kinase inhibitor)，可抑制具有致癌性的 BRAF V600 蛋白激酶 (oncogenic BRAF V600 protein kinase)。此藥已於英國獲准上市，能夠「治療罹患 BRAF V600 突變陽性

且無法切除或已轉移之黑色素瘤的成年患者」。所有開始接受 vemurafenib 療法的病人，均應事先接受 BRAF V600 突變檢測並取得陽性檢測結果。Vemurafenib 的開發乃配合羅氏的 cobas 4800 BRAF V600 突變檢測一併進行，而後者已於歐盟上市。Vemurafenib 的藥廠目前正為英國 3 處 BRAF 參考檢測中心提供資金，藉此使 BRAF V600 突變檢測維持免費 [43]。

The manufacturer's submission

1. 關鍵臨床證據乃源自一項多中心、隨機、開放標示、活性藥品對照 (active-controlled trial) 試驗 (BRIM3)；該試驗在罹患第 III 或 IV 期 BRAF V600 突變陽性轉移性黑色素瘤、且先前未曾接受治療的成年人身上，持續施用 vemurafenib (960 mg 每天口服兩次；人數=337) 或 dacarbazine (每平方公尺體表面積 1000 mg，每 3 週靜脈輸注一次；人數=338) 直到疾病惡化或出現無法耐受之毒性反應為止，並對兩藥品進行比較。其隨機分派程序產生了人數相同的組別。不過，被隨機分派至 dacarbazine 的受試者中，有 14% (48/338) 並未接受治療 (主因為撤回受試同意或拒絕接受治療)。試驗中受試者的中位數年齡，在接受 vemurafenib 治療者中為 56 歲，而在接受 dacarbazine 治療者中為 52 歲。約有 60% 的受試者來自西歐，而美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能分數為 0 的受試者比例，在 vemurafenib 組和 dacarbazine 組內均為 68%。進入試驗時，超過 90% 的受試者罹患第 IV 期疾病。
2. 在美國食品藥物管理局的要求下，BRIM3 試驗的主要療效指標曾經於試驗期間，從整體存活狀況 (overall survival) 變更為由整體存活狀況 (overall survival) 和無惡化存活狀況 (progression-free survival) 組成的共同主要療效指標 (joint primary outcome)。次要療效指標 (Secondary outcomes) 則包含：經確認之最佳整體反應率 (confirmed best overall response rate)、反應持續時間 (duration of response)，以及反應出現前所經時間 (time to response)。
3. 藥廠根據 3 種不同的數據截斷點 (cut-off points) (2010 年 12 月、2011 年 3 月和 2011 年 10 月) 提出了 3 種整體存活狀況的分析結果。數據暨安全監督委員會 (The Data and Safety Monitoring Board) 則是在對預定之期中整體存活狀況分析結果進行審查後，建議將期中療效分析的結果公布；因此試驗於此時 (2010 年 12 月) 終止，並允許受試者跨組接受治療 (crossover)。藥廠後來額外進行了 2 項分析 (採用 2011 年 3 月和 2011 年 10 月兩種數據截斷點)，藉此證明 vemurafenib 於追蹤期間所提供的存活效益 (survival benefit)。
4. 在結果部分，若採用 2010 年 12 月之數據截斷點 (cut-off) 的 BRIM3 試驗結果顯示：vemurafenib 的治療可使死亡率達到統計上顯著的降低 (HR: 0.37; 95% 信賴區間 [CI]: 0.26 to 0.55; $p < 0.001$)。於 6 個月時，vemurafenib 組的整體存活率為 84% (95% CI: 78 to 89%)，而 dacarbazine 組為 64% (95% CI: 56 to 73%)。接受 vemurafenib 治療者也在腫瘤惡化率方面呈現統計上顯著降低的效

- 果 (HR : 0.26 ; 95% CI : 0.20 to 0.33 ; $p < 0.001$)。
5. 無惡化存活時間中位數估計值 (於549名受試者中評估而得) 在vemurafenib組內為5.32個月 (95% CI : 4.86 to 6.57)，而dacarbazine組則為1.61個月 (95% CI : 1.58 to 1.74)。
 6. 針對2010年12月之數據截斷點，有439名受試者可算出經確認腫瘤反應此項次要療效指標 (secondary outcome)。在vemurafenib治療組219名受試者中，有106人 (48% ; 95% CI : 42 to 55%) 產生經確認之客觀反應 (包含產生完全反應者2人，以及產生部分反應者104人)，且反應出現前所經時間的中位數為1.45個月。而在接受dacarbazine治療的220名受試者中，則僅有12人 (5% ; 95% CI : 3 to 9%) 產生部分反應 (無人產生完全反應)，且反應出現前所經時間的中位數為2.7個月。
 7. 若採用2011年3月之數據截斷點的試驗結果，包含了50名 (15%) 由dacarbazine換成vemurafenib的受試者。整體存活率的截斷時 (2011年3月) 危險比為0.44 (95% CI : 0.33-0.59)。
 8. 若採用2011年10月之數據截斷點的試驗結果則包含24% (81名) 於疾病惡化時由dacarbazine換成vemurafenib的受試者；該等結果顯示：vemurafenib組的整體存活時間中位數為13.2個月，而接受dacarbazine治療者為9.6個月 (截斷時HR : 0.62 ; 95% CI : 0.49-0.77)。
 9. 另外，藥廠也提出了採用2012年2月之數據截斷點的試驗結果 (包含了34%由dacarbazine換成vemurafenib和其他BRAF抑制劑的受試者)。結果顯示：
 - I. 相較於dacarbazine，vemurafenib可以在無惡化存活時間方面帶來統計上顯著的效益 (HR : 0.38 ; 95% CI : 0.32-0.46 ; $p < 0.001$)。
 - II. 整體存活時間中位數在vemurafenib組內為13.6個月，而在dacarbazine組內為10.3個月 (未截斷HR : 0.76 ; 95% CI : 0.63-0.93 ; $p < 0.01$)。
 - III. 腫瘤反應率 (定義為腫瘤大小至少下降30%) 在vemurafenib組內為57% (337人中有192人)，而dacarbazine組內為8.6%。
 - IV. 在vemurafenib組內，產生完全反應 (亦即疾病完全消退) 的受試者佔5.6%，而dacarbazine組內則為1.2%。
 10. 藥廠所陳送的結果是源自一系列事先預定的次群組 (pre-specified subgroups)，包括區分年齡、性別、ECOG體能狀態、腫瘤期別和地理區域所形成的次群組。該等結果顯示：整體而言，vemurafenib療法所帶來的存活效益在各個不同次群組內都存在。
 11. 在BRIM3試驗中，於接受vemurafenib治療時最常通報的第2級 (含) 以上不良事件為皮膚事件、關節痛與疲累 (採用2010年12月的數據截斷點，並以618名受試者為對象)。
 - I. 接受dacarbazine治療者則曾發生疲累、噁心、嘔吐和嗜中性球低下。
 - II. 接受vemurafenib治療者中，共有61人 (18%) 曾發生第3級皮膚鱗狀細胞癌、角化棘皮瘤、或同時罹患兩者，並接受了單純切除的治療。

- III. 接受vemurafenib治療者中，記錄到治療相關不良事件的人數較多；這可能可以利用「vemurafenib組受試者接受治療的時間長於dacarbazine組受試者」此一事實加以解釋（根據截斷於2010年12月的數據，vemurafenib組為3.1個月，而dacarbazine組為0.76個月）。
- IV. 在vemurafenib治療組受試者中，因不良事件而停用治療的受試者人數多於dacarbazine組（88人比上15人）。
12. 藥廠曾利用癌症療法功能性評估-黑色素瘤（functional assessment of cancer therapy-melanoma, FACT-M）問卷，收集BRIM3試驗中的健康相關生活品質數據；不過由於填答率偏低，並未提報其分析結果，因此改採一項由Beusterien等人（2009）所進行之試驗中的效用（utility）數值。此項試驗採用標準博奕法（standard gamble methods），藉此於一般大眾的成員中取得晚期黑色素瘤健康狀態的效用值（utilities）。該等數據會與不良事件相關負效用（disutility）數值（由Beusterien等人〔2009〕和另一項由Nafees等人〔2008〕所進行的試驗中取得）結合。在藥廠的基礎案例分析（base-case analysis）中，無惡化存活率的效用（a utility for progression-free survival）經過計算，在接受vemurafenib治療者中為0.806，而接受dacarbazine治療者則為0.767。根據Beusterien等人（2009）所進行的該項試驗估計，疾病惡化的效用為0.59。
13. 經委員會要求後，針對使用其他並未發生受試者跨組治療現象的試驗數據來代表dacarbazine臨床有效性的做法，藥廠提出了一份相關討論資料。藥廠針對BRIM3試驗以及其他將dacarbazine納為比較藥品的試驗，比較了兩者的受試族群。藥廠發現：不同試驗之間存在某些相似之處，但是在已知預後因子（例如：乳酸脫氫酶 [lactate dehydrogenase] 上升的受試者比例）的通報數據上卻並不一致。其中一項試驗（Bedikian等人〔2011〕）曾在惡性黑色素瘤患者族群中對dacarbazine進行評估，而其受試者特性在年齡和疾病期別方面都與BRIM3試驗相近。藥廠曾經表示，在運用其他試驗的數據對dacarbazine組的存活狀況建立模型時應當謹慎；然而在藥廠的陳送資料中，卻納入了一項運用Bedikian試驗之分析，作為敏感性分析。
14. 委員會曾要求藥廠另外提供一份比較vemurafenib和dacarbazine的情境分析——於該項分析中，要求其應自14個月以後（利用2012年2月的數據截斷點）對BRIM3試驗各組套用各自獨立的exponential hazards。藥廠拒絕提供此項情境分析，聲稱於該項外推性分析中，vemurafenib治療組受試者的惡化後存活時間竟比dacarbazine治療組受試者短了2.2個月，因而認定其為不合理之結果。藥廠認為這項不合理的結果可能肇因於對RPSFT法（the rank preserving structural failure time [RPSFT] method）所採用之加速係數校正不足，所以認為此項外推分析在運用上應謹慎。藥廠更為其不提供額外情境分析的決定提供進一步解釋：登錄庫資料顯示與黑色素瘤相關的死亡機率會隨著時間遞減，但指數模型（exponential modeling）卻假定機率在不同時間點下均保持固定；因此，任何根據指數模型所估算出的結果，其外部效度都會不佳。

Consideration of the evidence

1. 針對 vemurafenib 在局部晚期或轉移性 BRAF V600 突變陽性惡性黑色素瘤病人之臨床照護途徑中所具有的地位。委員會自臨床專科醫師處得知：過去 30 年來 dacarbazine 已持續用於第一線處置之中；而儘管其耐受性良好，但 dacarbazine 需要在醫院內透過靜脈途徑給藥。
2. 委員會認為：對於轉移性黑色素瘤患者而言，現有的有效療法種類非常有限，但也同意目前有越來越多的臨床試驗探討此一疾病的各種新式療法。委員會自臨床專科醫師處知悉：vemurafenib 的疾病反應率 (high disease response rate) 乃高於 dacarbazine，而且即使在疾病相當晚期的患者身上，也往往能取得迅速的症狀改善效果；此外，目前逐步累積中的 vemurafenib 臨床使用經驗證實了此藥可為病人帶來其他藥品無法達成的臨床效益 (clinical benefits)。
3. 病人專家指出：vemurafenib 可以在數天或數週內緩解症狀，進而改善病人的生活品質；vemurafenib 的副作用比 dacarbazine 更易於處置；而且由於其為口服劑型，使用上也比 dacarbazine 更容易、方便。因此，vemurafenib 讓部分病人有機會返回職場，繼續過正常的生活。委員會已自臨床專科醫師處知悉並認同：vemurafenib 在晚期惡性黑色素瘤的處置上是一項重大變革，且此等病人族群對於有效的療法有相當大的需求。

臨床效果 (Clinical effectiveness)

1. 委員會曾針對藥廠所提出、與 vemurafenib 臨床有效性有關的研究結果進行考量。委員會認為，藥廠所提供的療效數據主要都源自 BRIM3 試驗。該試驗顯示：若採行 2012 年 2 月的數據截斷點，那麼在先前未曾接受治療的晚期或轉移性疾病患者中，相較於 dacarbazine，vemurafenib 療法可使無惡化存活時間 (PFS) 中位數在統計上顯著延長 5.3 個月 (HR: 0.38; 95% CI: 0.32 to 0.46)，而整體存活時間 (OS) 中位數則延長約 3.3 個月 (未截斷 HR: 0.76; 95% CI: 0.63 to 0.93)。委員會也特別認為對 vemurafenib 療法的反應率會隨著時間提升，並認同：在 2012 年 2 月的數據截斷點之下，病人對 vemurafenib 療法產生完全反應的受試者比例為 5.6%，而 2010 年 12 月時則為 0.9%。委員會同意此療法對於部分病人而言可能具有長期效益，並做出下列結論：對於局部晚期或轉移性 BRAF V600 突變陽性惡性黑色素瘤而言，vemurafenib 是一項非常有效的療法。
2. 委員會曾討論 BRIM3 試驗的結果是否可類推到英國地區的臨床醫療實務上。委員會認為 BRIM3 試驗納入的是 ECOG 體能狀態為 0 或 1 級的病人，並已針對「ECOG 體能狀態為 2 或 3 級的病人是否可能在英國臨床醫療實務中接受 vemurafenib 的治療」此一問題進行討論。委員會自臨床專科醫師處知悉：vemurafenib 的使用對象不太可能僅限於體能狀態良好的病人，因案例研究已證實即使預後最差的病人仍可自治療中獲益。委員會做出下列結論：

BRIM3 試驗的結果可類推到英國地區的臨床醫療實務上。

3. 針對藥廠所提出的、BRIM3 試驗中的 4 種不同數據截斷點，委員會已加以考量。委員會已瞭解：數據暨安全監督委員會曾根據一項於 2010 年 12 月進行的期中分析中、證明 vemurafenib 具有療效的證據，提前終止該試驗，並允許受試者於疾病惡化後從 dacarbazine 換成 vemurafenib（或其他療法）。
4. 委員會認為：無論數據截斷點為何，vemurafenib 在無惡化存活狀況（PFS）和整體存活（OS）狀況等主要療效指標上均優於 dacarbazine，且此等優勢在所有數據截斷點上都達到統計上顯著。
5. 委員會瞭解：截斷於 2011 年 3 月的數據包含了 15% 於疾病惡化後從 dacarbazine 換用 vemurafenib 的受試者，而且儘管 2011 年 10 月和 2012 年 2 月兩種數據截斷點分別提供額外 7 個月和 11 個月的數據，但也包含了較高比例的、從 dacarbazine 換用 vemurafenib 的受試者（使換藥率上升至 2011 年 10 月的 24% 及 2012 年 2 月的 34%）。
6. 臨床專科醫師和藥廠都對委員會提出提醒：利用較晚近之數據截斷點所取得的整體存活狀況數據不但會受到 dacarbazine 換成 vemurafenib 的換藥行為干擾，也會因為體內疾病未展現出客觀反應的受試者能夠接受各種其他療法（包含 ipilimumab [轉移性黑色素瘤的另一種療法] 和其他研究性 BRAF 抑制劑療法）而受到干擾。委員會已知悉臨床專科醫師的疑慮，但仍傾向於認定：2012 年 2 月數據截斷點為 vemurafenib 長期臨床有效性提供較多資訊的重要性，乃高於相較於先前數據截斷點的數據強健性疑慮。然而，委員會也同意：在有大量試驗參與者從某種療效有限之藥品換用療效顯著較高之藥品的情況下，應將前述現象可能對未截斷試驗組之結果所造成的影響納入考量。
7. 委員會曾討論 BRIM3 試驗中的換藥問題。委員會已知悉 dacarbazine 組受試者可以在疾病惡化後改成接受 vemurafenib 的治療，也瞭解到這種換成更有效之療法的行為可能干擾 vemurafenib 所帶來之整體存活效益的計算。委員會同意：應當利用統計模型法或其他技巧，對截斷於 2012 年 2 月的整體存活狀況結果（其中，vemurafenib 組的整體存活時間中位數估計值為 13.6 個月，而 dacarbazine 組為 10.3 個月 [HR: 0.76; 95% CI: 0.64 to 0.93]）進行校正，藉此消弭換藥所造成的干擾。不過委員會也認同：任何以這類技巧獲得的整體存活時間估計值都還是會有不確定性的問題。
8. 針對藥廠「利用 RPSFT 法，對 BRIM3 試驗中 dacarbazine 組之存活時間估計值（採用 2012 年 2 月之數據截斷點）進行校正，以避免疾病惡化後將藥品換成 vemurafenib 的受試者所造成的干擾」之行為。委員會已考量藥廠所概述、可支撐 RPSFT 法的關鍵前提，以及其相對於 BRIM3 試驗的效度。委員會認為：藥廠和 ERG 均認同 vemurafenib 療法對死亡率的影響會隨著時間改變，因此套用單一加速係數的做法可能過度簡化，而且解讀該等結果時應謹慎為之。為評估以 RPSFT 法取得之 ICER 的合理性，委員會認為整體存活狀況（採用 2012 年 2 月的數據並以 RPSFT 法校正）的 HR 為 0.64（95% CI: 0.53 to

0.78； $p < 0.0001$ ），並承認該等數據與利用 2011 年 10 月數據截斷點所算出的整體存活狀況 HR 一致（截斷後 HR：0.62；95% CI：0.49 to 0.77）。

9. 委員會接著考量利用外部數據（Bedikian 等人〔2011〕）來代表 dacarbazine 臨床有效性的情境，並承認其確實與 BRIM3 試驗的受試族群有相似之處。針對使用外部試驗而非 BRIM3 試驗現有數據的做法，委員會表示應謹慎進行，但仍認同：此一做法產生了近似於、但比 RPSFT 法還低的 ICER 數值，得以信服 RPSFT 法在此例中是合理的處理方式。委員會認同：有證據顯示 vemurafenib 治療下的整體存活時間長於 dacarbazine，並做出下列結論：在各種為了跨組治療而對 BRIM3 試驗數據進行校正的方法中，RPSFT 法是最合理的方法，因其分析結果與另一項用以移除跨組治療之影響的間接方法（Bedikian 等人〔2011〕）一致。
10. 委員會已討論 vemurafenib 相對於 dacarbazine 的效益在治療終止後是否持續存在，或者反而出現更迅速的疾病惡化現象。委員會認為 ERG 曾討論病人可能在停用 vemurafenib 療法後，經歷疾病加速惡化的現象。委員會自臨床專科醫師處知悉：以 vemurafenib 治療後疾病惡化的病人，其體內的腫瘤負荷可能小於接受 dacarbazine 治療者，因為 vemurafenib 方面可觀察到較高的疾病反應率。因此，疾病惡化後這些病人可能還是有存活時間上的優勢。臨床專科醫師亦解釋：部分病人會在停用治療後繼續獲得效益，因為他們會經歷不一致的惡化現象（若其腫瘤僅有一塊區域〔可獨立接受切除或治療〕惡化，但其他部分並未惡化）。委員會認為：目前並不確定停止治療後 vemurafenib 的效益是否可持續存在或維持其幅度，但也同意目前並無證據顯示停用 vemurafenib 治療的病人，其疾病惡化速度會比曾接受 dacarbazine 治療者來得迅速。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[44]

評估日期：2012 年 8 月

結論：SMC 不建議給付 vemurafenib 作為 BRAF V600 突變陽性且無法切除或已轉移之黑色素瘤的單一治療^c。主要因為 SMC 認為廠商未提出足夠穩健的經濟分析報告，相較於本藥品可提供的臨床好處（health benefits），SMC 無法接受廠商提出的藥價。

^c 註：原文為 SMC did not accept vemurafenib as monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutationpositive unresectable or metastatic melanoma

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：罹患 BRAF V600 突變陽性且無法切除之黑色素瘤的病人，或發生轉移性疾病的病人。
Intervention	口服 vemurafenib 960 mg 每日兩次 (每日 8 錠)
Comparator	標準療法、安慰劑或最佳支持性照護治療
Outcome	主要療效指標：整體存活時間和無惡化存活時間
Study design	隨機分派研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 9 月 14 日，以 (vemurafenib and melanoma and BRAF and randomized)^d 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

在結果部分，僅有一篇為針對「罹患 BRAF V600 突變陽性且無法切除之黑色素瘤的病人，或發生轉移性疾病的病人」之非盲性隨機分派研究 [39]。另外，針對先前接受過全身療法的病人，則有一篇單組、多中心的跨國試驗 [36]，摘要如後。

1. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation [39]

此為 1 項多中心、隨機、開放標示、活性藥品對照 (active-controlled trial) 試驗 (BRIM3 試驗)；研究期間為自 2010 年 1 月至 2010 年 12 月。共有 675 位受試者以 1:1 的比例被隨機分派至接受口服 vemurafenib (960 mg 每日兩

^d ("PLX4032"[Supplementary Concept] OR "PLX4032"[All Fields] OR "vemurafenib"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields]) AND BRAF[All Fields] AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

次；人數=337) 或 dacarbazine (每平方公尺體表面積 1000 mg，每 3 週靜脈輸注一次；人數=338) 直到疾病惡化或出現無法耐受之毒性反應為止，並對兩藥品進行比較。

I. 納入受試資格主要條件包括：

罹患第 IIIC 或 IV 期 BRAF V600 突變陽性轉移性黑色素瘤 (其中，僅有 20 位受試者為非 V600E 突變者)、且先前未曾接受治療的成年人身上。且 ECOG 分數為 0 或 1 分。

II. 療效評估指標

- 主要療效評估指標 (joint primary outcome)：整體存活時間 (overall survival, OS)及無惡化存活時間 (progression-free survival, PFS)。
- 次要療效指標 (Secondary outcomes) 則包含：經確認之最佳整體反應率 (confirmed best overall response rate)、反應持續時間 (duration of response)，以及反應出現前所經時間 (time to response)。

III. 結果 (根據 2010 年 12 月之數據截斷點)：

主要療效評估指標

- 接受vemurafenib的治療可使死亡率達到統計上顯著的降低 (HR：0.37；95% 信賴區間 [CI]：0.26 to 0.55； $p < 0.001$)。
- 於6個月時，vemurafenib組的整體存活率為84% (95% CI：78 to 89%)，而dacarbazine組為64% (95% CI：56 to 73%)。
- 接受vemurafenib治療者也在腫瘤惡化率方面呈現統計上顯著的降低 (HR：0.26；95% CI：0.20 to 0.33； $p < 0.001$)。
- 無惡化存活時間中位數估計值 (於549名受試者中評估而得) 在vemurafenib組內為5.32個月 (95% CI：4.86 to 6.57)，而dacarbazine組則為1.61個月 (95% CI：1.58 to 1.74)。接受vemurafenib組在疾病惡化的HR為0.26；95% 信賴區間 [CI]：0.20 to 0.33； $p < 0.001$)。

次要療效指標

- 有439名受試者可算出經確認腫瘤反應此項次要療效指標 (secondary outcome)。
- 在vemurafenib治療組219名受試者中，有106人(48%；95% CI:42 to 55%) 產生經確認之客觀反應 (包含產生完全反應者2人，以及產生部分反應者104人)，且反應出現前所經時間的中位數為1.45個月。
- 而在接受dacarbazine治療的220名受試者中，則僅有12人(5%；95% CI：

3 to 9%) 產生部分反應 (無人產生完全反應), 且反應出現前所經時間的中位數為2.7個月。

安全性 (採用 2010 年 12 月的數據截斷點)

- 接受vemurafenib治療時最常通報的第2級 (含) 以上不良事件為皮膚事件、關節痛與疲累 (以618名受試者為對象)。
- 接受dacarbazine治療者則曾發生疲累、噁心、嘔吐和嗜中性球低下。
- 接受vemurafenib治療者中, 共有61人 (18%) 曾發生第3級皮膚鱗狀細胞癌、角化棘皮瘤、或同時罹患兩者, 並接受了單純切除的治療。
- 接受vemurafenib治療者中, 記錄到治療相關不良事件的人數較多。不良事件導致vemurafenib組內38%受試者 (336人中有129人) 劑量受到調整或治療中斷, 而dacarbazine組內則為16% (282人中有44人)。調整劑量的最常見原因為不良事件, 或治療週期內漏服藥品。在vemurafenib治療組受試者中, 因不良事件而停用治療的受試者人數多於dacarbazine組 (88人比上15人)。

2. 針對先前接受過全身療法的病人

Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib [36]

此為一單組、多中心的跨國第2期臨床試驗。針對132位罹患第IV期BRAF V600突變陽性轉移性黑色素瘤 (以Cobas 4800 BRAF V600突變檢驗測出) 的成年人, 至少接受過1次全身療法 (包括interleukin-2或標準化學治療) 且 ECOG分數為0或1分。受試者接受口服vemurafenib (960 mg每日兩次)。該試驗之主要療效評估指標為最佳整體反應率 (由獨立的審核委員會 [independent review committee, IRC] 進行評估); 次要療效指標為整體存活期。

結果:

- 針對132位受試者, 試驗的追蹤期中位數為12.9 個月 (範圍: 0.6至20.1 個月); 年齡的中位數為52歲, 其中, 19%的病人大於65歲。另外, 男性占61%。49%的病人之前接受過大於2種以上的治療, 試驗的追蹤期為6.84個月 (範圍: 0.6至11.3個月)。
- 經獨立的審核委員會進行評估確認之最佳整體反應率為53% (95%CI: 44.0% to 62.0%)。其中, 6% 為全反應、47% 為部分反應。出現反應所需時間中位數為6.7個月(95%CI: 5.6 % to 8.6)。
- 整體存活期之中位數為 15.9 個月 (95%CI: 11.6 to18.3)。

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2013 年 9 月 6 日 (Day 10) 收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中主要提供 1 項多中心、隨機、開放標示、與 dacarbazine 活性藥品對照 (active-controlled trial) 之第 3 期臨床試驗 (BRIM3 試驗)，此部分已整理於此份報告內文中，在此段落不再贅述。

四、療效評估結論

1 本案藥品 vemurafenib 與其相同前五碼 ATC code 有 dabrafenib (暫定為 L01XE23)，dabrafenib 雖與 vemurafenib 屬於相同藥理作用為 BRAF 抑制劑，且在臨床上 PBAC 認為 dabrafenib 和 vemurafenib 彼此均不劣於對方，但尚未於我國申請上市。基於 ATC 分類碼、核可適應症、健保署給付規定及 vemurafenib 的第 3 期隨機分派、活性對照藥品之直接比較臨床試驗，查驗中心建議以 dacarbazine 作為療效參考品。

2 在主要醫療科技評估組織部份，加拿大 pCODR、澳洲 PBAC 及英國 NICE 分別於 2012 年 6 月、2013 年 3 月及 2012 年 12 月公告相關評估內容，重點摘要如後：

2.1 加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 專家審議委員會 (pERC) 建議應於 vemurafenib (Zelboraf) 之成本效益修正至可接受之水準後，方可提供 vemurafenib 藥費補助。

- 而提供藥費補助時的適應症應為：

作為第一線療法，治療罹患 BRAF V600 突變陽性且無法切除之第 III 期或 IV 期黑色素瘤的病人，或發生轉移性疾病的病人。病人應具備 (ECOG \leq 1 分)，若已發生腦部轉移，則轉移瘤須已接受治療且處於穩定狀態。治療可持續施行至疾病惡化為止。
- 委員會認為儘管臨床試驗之設計存在些許缺點，但 vemurafenib 仍具有優於 dacarbazine 之整體臨床效益。然而，就此次提案中之價格與經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 對於成本效益比 (ICER) 的增加之最佳估計值而言，仍無法將 vemurafenib 之成本效益視為優於 dacarbazine。

2.2 澳洲 PBAC 則建議暫緩 (deferred) 廠商在 2013 年 3 月此次申請的提案「vemurafenib 治療 WHO 體能狀態 \leq 2、BRAF V600 突變陽性且罹患無法切除 (第 III 期) 或轉移性 (第 IV 期) 黑色素瘤之病人的用途上，列為一項須事先授權 (authority required) 的藥品」之藥品給付。

2.3 英國 NICE 於 2012 年 12 月發表一「vemurafenib 治療已轉移或 BRAF V600 突變陽性之黑色素瘤之病人」之醫療科技評議指引。其中建議：「只有在藥廠以風險分擔方案 (patient access scheme) 中所協定之折扣價供應 vemurafenib 時，方建議以 vemurafenib 作為 BRAF V600 突變陽性且無法切除或已轉移之黑色素瘤的一項治療選項」。

3. 查驗中心經以系統性文獻搜尋篩選，尋得 1 項多中心、隨機、開放標示、活性藥品對照 (active-controlled trial) 試驗 (BRIM3 試驗) 符合 PICOS。該研究期間為自 2010 年 1 月至 2010 年 12 月。共有 675 位受試者 (罹患第 III 或 IV 期 BRAF V600 突變陽性轉移性黑色素瘤) 以 1:1 的比例被隨機分派至接受口服 vemurafenib (960 mg 每日兩次；人數=337) 或 dacarbazine (每平方公尺體表面積 1000 mg，每 3 週靜脈輸注一次；人數=338) 直到疾病惡化或出現無法耐受之毒性反應為止，並對兩藥品進行比較。研究之主要療效評估指標 (joint primary outcome) 包括：整體存活時間 (OS) 及無惡化存活時間 (PFS)。

3.1 結果 (根據 2010 年 12 月之數據截斷點)：

I. 主要療效評估指標

- 接受vemurafenib的治療可使死亡率達到統計上顯著的降低 (HR: 0.37; 95% CI: 0.26 to 0.55; p<0.001)。
- 於6個月時，vemurafenib組的整體存活率為84% (95% CI: 78 to 89%)，而dacarbazine組為64% (95% CI: 56 to 73%)。
- 接受vemurafenib治療者也在腫瘤惡化率方面呈現統計上顯著的降低效果 (HR: 0.26; 95% CI: 0.20 to 0.33; p<0.001)。
- 無惡化存活時間中位數估計值 (於549名受試者中評估而得) 在vemurafenib組內為5.32個月 (95% CI: 4.86 to 6.57)，而dacarbazine組則為1.61個月 (95% CI: 1.58 to 1.74)。接受vemurafenib組在疾病惡化的HR為0.26; 95% CI: 0.20 to 0.33; p<0.001)。

II. 次要療效指標

- 有439名受試者可算出經確認腫瘤反應此項次要療效指標 (secondary outcome)。
- 在vemurafenib治療組219名受試者中，有106人 (48%; 95% CI: 42 to 55%) 產生經確認之客觀反應 (包含產生完全反應者2人，以及產生部分反應者104人)，且反應出現前所經時間的中位數為1.45個月。
- 而在接受dacarbazine治療的220名受試者中，則僅有12人 (5%; 95% CI: 3 to 9%) 產生部分反應 (無人產生完全反應)，且反應出現前所經

時間的中位數為2.7個月。

III. 安全性（採用 2010 年 12 月的數據截斷點）

- 接受vemurafenib治療者中，共有61人（18%）曾發生第3級皮膚鱗狀細胞癌、角化棘皮瘤、或同時罹患兩者，並接受了單純切除的治療。
- 接受vemurafenib治療者中，記錄到治療相關不良事件的人數較多。不良事件導致vemurafenib組內38%受試者（336人中有129人）劑量受到調整或治療中斷，而dacarbazine組內則為16%（282人中有44人）。調整劑量的最常見原因為不良事件，或治療週期內漏服藥品。在vemurafenib治療組受試者中，因不良事件而停用治療的受試者人數多於dacarbazine組（88人比上15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 CADTH、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
pCODR (加拿大)	於 2012 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2012 年 6 月、2013 年 3 月公告兩份評估報告。
NICE (英國)	於 2012 年 12 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告:於 2012 年 8 月公告。
	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果:未尋獲與本品相關的經濟評估文獻。
建議者提供之資料	未提供。

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. pCODR (加拿大) [40]

加拿大 pCODR 之評估報告於 2012 年 6 月公告。pCODR 評估 vemurafenib 是否給付第一線治療用於 BRAF V600 突變陽性、且無法以手術切除或轉移性的第 III C 期或第 IV 期黑色素瘤病人，經濟評估相關內容摘要如下：

pCODR 之經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 評估 vemurafenib 相較於 dacarbazine，使用於未接受過治療的 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的黑色素瘤病人，進行成本效果分析與成本效用分析。

經濟評估模型所納入的成本參數包括了 vemurafenib 與比較品的治療費用、各個健康階段的醫療資源使用花費、處理嚴重不良事件費用、以及就診費用。其中並未考慮到 BRAF 突變的基因檢測費用，雖然 pERC 認為若 vemurafenib 納入給付，整體而言應將 BRAF 檢測費用之花費納入考量，但 pERC 了解相對於藥物費用，檢測費用較低且對整體成本效益分析結果之影響較小。

療效參數來自 BRIM-3 臨床試驗之無惡化存活期(PFS, progression-free survival)與死亡率(mortality rates)；效用值(utility values)則來自文獻回顧。無惡化存活平均時間和無惡化存活期之效用值是影響療效呈現的兩個關鍵參數；並假設病人在疾病惡化後，死亡率並沒有差異，推估 vemurafenib 是較具有臨床療效的。由於 BRIM-3 試驗無法提供品質優良的效用值數據，因此效用值數據則來自文獻回顧。

在加拿大 vemurafenib 240 mg 價格為 46.54 加幣，建議劑量為每日兩次 960 mg(一日 8 粒)，每日藥費為 372.32 加幣，平均 28 日藥費為 10,425.34 加幣。pERC 注意到 vemurafenib 使用時間長短並不清楚，因此無法清楚估計病人長期使用本藥物所造成的預算衝擊。

pERC 注意到若未計算檢測費用，經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 評估之最佳估算值將介於 221,668 加幣-275,707 加幣/QALY，pERC 認為本藥物並不具成本效益。

pERC 也注意到廠商與經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 所設定的評估時間都為 5 年，但 BRIM-3 研究追蹤時間較短，缺乏長期的療效證據，因此 pERC 認為經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 所評估的 ICER 值，可能有所低估。

pCODR 委員會建議在 vemurafenib 的遞增成本效果比值(ICER)改善到可接受範圍的前提條件下，准予給付 vemurafenib。

查驗中心說明：根據 pCODR 網站最新統計(至 2013 年 6 月 15 日)，已經給付 vemurafenib 的省分包括了卑斯省(BC)、亞伯達省(AB)、沙士卡其灣省(SK)、緬尼托巴省(MB)、安大略省(ON)、諾瓦斯科西亞省 (NS)；尚未給付的省分則包括了新布倫瑞克省(NB)、紐芬蘭和拉布拉多省(NL)、愛德華王子島省(PEI)。

2. PBAC (澳洲) [41-42]

澳洲 PBAC 於 2012 年 6 月、2013 年 3 月公告兩份評估報告。PBAC 評估 vemurafenib 是否給付第一線治療用於 BRAF V600 突變陽性、且無法以手術切除或轉移性的第 III 期或第 IV 期黑色素瘤病人，經濟評估相關內容摘要如下：

廠商第一次遞送(2012年6月)的報告主要依據 BRIM 3 試驗的結果，基於廠商宣稱本藥品(vemurafenib)之療效優於 DTIC 且藥物安全性(毒性)不同，以執行的成本效果分析(CUA)。主要針對 BRAF 基因突變的病人，將平均追蹤 5.52 個月的試驗數據外推至 5 年，經濟評估所求得之 ICER 值為 105,000 澳幣-200,000 澳幣/QALY。

廠商第二次遞送的報告將非健康治療成本(non-health cost)納入評估模型當中，所求得的 ICER 介於 75,000 澳幣-105,000 澳幣/QALY。PBAC 注意到在經濟評估報告中包括了非健康治療成本(non-health cost)，並不符合 PBAC 的指引，但若不計算非健康治療成本，ICER 值雖然較高但仍在相同範圍之內。

PBAC 也注意到若以廠商提供有折扣(rebate)之藥價納入評估，則包括非健康治療成本(non-health cost)所求得的 ICER 介於 45,000 澳幣-75,000 澳幣/QALY；不包括非健康治療成本(non-health cost)，所求得的 ICER 介於 75,000 澳幣-105,000 澳幣/QALY。

在預算衝擊部分，若本品納入給付，每年可能使用人數將少於 10,000 人，預計至第五年的藥物費用約 3,000 萬澳幣-6,000 萬澳幣。在廠商再次遞送的報告當中，提出了風險分擔方案，以降低藥物的支出。

最終，PBAC 再次暫緩(deferred)將 vemurafenib 納入給付，主要基於下列考量：

若以廠商於申請過程中提出有折讓之價格計算，在不計非健康治療成本(non-health cost)的前提下，所求得的 ICER 介於 75,000 澳幣-105,000 澳幣/QALY，PBAC 認為這樣的 ICER 值過高且具不確定性。

相較於 ipilimumab，於 2012 年 11 月針對 ipilimumab 所做的評估報告，所求得的 ICER 值介於 45,000 澳幣-75,000 澳幣/QALY，雖然 PBAC 同樣認為這樣的 ICER 值是過高且具有不確定性的，但是 PBAC 注意到 ipilimumab 之 ICER 值是隨著病人存活時間增加而增加，因此 PBAC 認為若在臨床使用 ipilimumab 時，病人能如同模型預期增加存活時間，則可以接受 ipilimumab 納入給付；另一方面，PBAC 建議 ipilimumab 應執行風險分擔方案(risk-share arrangement)。然而，vemurafenib 相較於 ipilimumab 在價格協商部分，尚有以下數點劣勢：

- (1) Vemurafenib 治療族群，需要經過 BRAF 基因檢測，確定有突變方適用 vemurafenib，若部分病人之 BRAF 檢測結果不正確，例如發生偽陽性的情形，將直接降低 vemurafenib 的成本效益；然而 ipilimumab 不需要基因檢測，不會產生類似的問題。
- (2) 由於在臨床試驗中僅有少數病人屬於 V600K 交互作用(cross-reacted)者，因

此可支持「非 V600E」基因突變的病人使用 vemurafenib 之療效證據力較弱，而符合給付限制的病人族群中「非 V600E」基因突變的病人約 27%。

相較於 dabrafenib，PBAC 認為在臨床療效上 vemurafenib 與 dabrafenib 不具差異(non-inferior)，建議以最小成本分析法(cost minimisation analysis)進行分析。

3. NICE (英國) [43]

英國 NICE 針對 vemurafenib 是否用於 BRAF V600 突變之惡性黑色素瘤病人，於 2012 年 12 月公布評估報告[TA 269]，經濟評估相關內容摘要如下：

廠商所提出之經濟評估模型係利用 BRIM 3 試驗所提供的療效參數，截至 2012 年 2 月參與 BRIM 3 試驗的病人，最長只治療了 14 個月，廠商假設在第 14 個月，兩組疾病惡化後之死亡率相同。

委員會注意到廠商使用 RPSFT 法校正跨組接受治療(crossover)的影響，並且將 dacarbazine 的外部療效資料帶入經濟模型當中，以進行敏感度分析。廠商與 ERG 均同意 vemurafenib 療法對死亡率的影響會隨著時間改變，因此 RPSFT 法套用單一加速係數做法可能過度簡化而且解讀該等結果時應謹慎為之。

廠商經濟評估模型所引用的效用值(utility values)來自文獻回顧，且 ERG 認為相較於疾病於短時間惡化的病人，存活期較久者的效用值較高，委員會接受此論述。

廠商之經濟評估模型納入數據截斷點為 2012 年 2 月的臨床試驗數據，vemurafenib 相較於 dacarbazine 的 ICER 為 51,800 英鎊/QALY；若將 dacarbazine 的外部資料帶入經濟評估模型，則 ICER 為 44,000 英鎊/QALY；ERG 不接受廠商的分析結果，使用數據截斷點為 2012 年 2 月的臨床試驗數據，另外進行經濟評估分析，所求的 ICER 值為 121,000 英鎊/QALY；然而，委員會認為 121,000 英鎊/QALY 並不能代表 vemurafenib 之價值；最終，委員會認為最合宜的 ICER 將介於 44,000 英鎊-51,800 英鎊/QALY。

廠商提出病人可近性方案(PAS, patient access scheme)^a，提供一個保密的藥費折扣。

在有關生命末期規定(end-of-life)的部分，委員會注意到適用本藥品的病人族群，平均預期餘命 3-9 個月，繼續存活超過 24 個月的機會很低；委員會根據 BRIM 3 臨床試驗結果，認為相較於目前 NHS 能提供的治療方案，若病人使用本藥品，預期可至少增加 3 個月的壽命；委員會依廠商與臨床專家的預估，認為於英格蘭

^a病人可近性方案(patient access scheme)類似於我國之風險分擔方案。

與威爾斯使用本藥品的病人數將不超過 1000 人，屬於小型的病人族群；因此，最終委員會認為本藥品符合延長壽命(life-extending)、生命末期(end-of-life)之相關規定。

此報告建議只有在廠商提出病人可近性方案(PAS, patient access scheme)，降低藥品價格的條件下，可將 vemurafenib 納入由 NHS 給付(NHS-funded)的治療惡性黑色素瘤用藥名單。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [44]

蘇格蘭 SMC 之評估報告於 2012 年 8 月 10 日公告，廠商遞送成本效用分析報告(cost-utility analysis)，比較 vemurafenib 相較於 dacarbazine 的成本效益。分析模型為由三個健康狀態組成包括了無疾病惡化期、疾病惡化期與死亡；評估時間為 30 年，病人納入模型的起始年齡設為 54 歲。

療效數據主要來自 BRIM 3 臨床試驗，分析 2011 年 3 月之前所蒐集的數據，雖然有較為近期的資料，但考量病人跨組接受治療(crossover)的影響，因此廠商認為使用 2011 年 3 月之前的資料較為合適。

針對本藥物，廠商有提出病人可近性方案(PAS, patient access scheme)，同意提供藥費折扣，且已經由 PASAG (Patient Access Scheme Assessment Group) 評估後，接受此方案於蘇格蘭執行的可能性。

在廠商提供 PAS 的前提下，引用截至 2011 年 3 月的試驗數據，其中共有 15% 使用 dacarbazine 的病人轉換使用 vemurafenib，經濟評估所求得的 ICER 值為 45,279 英鎊/QALY；若將評估時間縮短為 20 年，在廠商提供 PAS 的前提下，則 ICER 為 52,000 英鎊/QALY。

最終 SMC 不建議給付 vemurafenib 用於 BRAF V600 突變惡性黑色素瘤病人之第一線治療，主要因為 SMC 認為廠商未提出足夠穩健的經濟分析報告，且 SMC 認為相較於本藥品可提供的臨床好處，SMC 無法接受廠商提出的藥價。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Melanoma
Intervention	Vemurafenib
Comparator	不限制
Outcome	ICER
Study design	Cost-effective analysis, Cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 9 月 13 日，以 (melanoma, cost, vemurafenib) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表 3。

(2) 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終未尋獲與本案相關的經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本藥物之經濟效益評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

雖然東方人皮膚黑色素瘤發生率較西方人低，但是學者分析我國健保資料庫，發現在 1997 年到 2008 年，發生皮膚黑色素瘤個案數仍有 2665 位，平均發病年齡為 62.2 歲，年平均發生率為每 10 萬人中發生 0.9 例[45]；根據林口長庚醫院進行的病例回顧研究，於 1992 年到 2001 年共納入了兩百二十一位黑色素細胞瘤患者，結果顯示全部病人之五年存活率為 45.63%，第一、二期的病患五年存活率分別為 84.39%、56.03%，而第三期的五年存活期則明顯降低至 34.7%，第四期患者五年存活期為 0%；黑色素瘤的型態則以肢端型黑色素瘤(ALM, acral lentiginous melanoma)最為常見[7]。

依據民國 99 年癌症登記報告[46]，皮膚惡性黑色素瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.23%，當年因皮膚惡性黑色素瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.28%，初次診斷為皮膚惡性黑色素瘤者共計 212 人；當年死因為皮膚惡性黑色素瘤者共計 116 人。於民國 99 年尚有其他惡性腫瘤病人其組織形態為惡性黑色素瘤，個案數分別為發生於：口腔、口咽及下咽 13 位、食道 2 位、結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門 7 位、鼻腔、副竇、中耳及內耳 6 位、陰道、外陰部 12 位、腎盂及其他泌尿器官 3 位、眼及淚腺 17 位。

整理民國 93 年至民國 99 年癌症登記報告書，有關皮膚黑色素瘤每年新發生個案以及死亡個案相關資料如表五、表六，民國 94 年新發生個案數最少共 158 人，民國 98 年最高共 258 人；每年死亡個案數以民國 96 年、民國 97 年最多，每年約有 170 名死亡個案，98 年開始每年死亡個案降至 110 名左右。

表五、民國 93 年至民國 99 年，皮膚黑色素瘤病人個案數、年齡中位數、標準化發生率

年度	個案數			年齡中位數		標準化發生率 ^a	
	男性	女性	合計	男性	女性	男性	女性
93	90	82	172	68	63	0.71	0.66
94	88	70	158	70	59	0.64	0.54
95	98	77	176	67	55	0.71	0.58
96	106	86	192	67	63	0.78	0.61
97	102	86	188	68	63	0.68	0.60
98	136	122	258	65	68	0.91	0.80
99	125	87	212	66	67	0.85	0.54

a：每 10 萬人口標準化發生率 (2000 年世界標準人口) 資料來源：癌症登記報告書

表六、民國 93 年至民國 99 年，皮膚黑色素瘤病人死亡個案數、年齡中位數、標準化發生率

年度	個案數			年齡中位數		標準化發生率 ^a	
	男性	女性	總共	男性	女性	男性	女性
93	66	65	131	70	68	0.52	0.50
94	91	69	160	72	67	0.68	0.52
95	81	68	149	69	71	0.59	0.48
96	98	75	173	68.5	67	0.68	0.54
97	99	71	170	71	72	0.70	0.46
98	61	54	115	71	72	0.41	0.35
99	65	51	116	67	68	0.43	0.31

a：每 10 萬人口標準化發生率 (2000 年世界標準人口) 資料來源：癌症登記報告書

(二)核價參考品之建議

廠商建議將本品 vemurafenib 納入健保給付為第 1 類新藥，若審議結果認可本品屬於第 1 類新藥，則根據「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」，本品不需核價參考品。若 vemurafenib 不被認可為第 1 類新藥，依據全民健康保險藥物給付項目及支付標準，選擇核價參考品之考量如下：

Vemurafenib 在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 L01XE15，屬「L01X：OTHER ANTINOPELASTIC AGENTS」的「L01XE: Protein kinase inhibitors」類，此分類中共有 21 個品項[37]，查詢我國衛生福利部藥物許可證網頁，ATC 編碼前五碼相同中未有相同適應症(皮膚黑色素瘤)之藥品[38]，目前於我國並無與 vemurafenib 相同藥理作用且同治療類別之藥品，因此查驗中心認為無合適的核價參考品；若考量 dacarbazine 與 vemurafenib 曾執行臨床對照試驗[39]，則 dacarbazine 可考慮為核價參考品。

(三)財務影響

廠商主要根據台灣流行病學資料，推估皮膚黑色素瘤病人數，再依照本建議案所申請之給付條件，進一步估算本藥物潛在使用族群人數，預估若 vemurafenib 納入給付後，第一年之年度藥物費用約兩千萬元，第五年降至七百萬元，查驗中心將其估算方式整理如下：

1. 按照民國 90 至民國 99 年之癌症登記年報每年皮膚惡性黑色素癌發生病人數，以 5.8%之病人成長率推估未來五年發生人數約 200-400 人，無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤病人數估算方式如下：
 - (1) 依據長庚醫院於 2004 年發表的文獻，於 1992 年~2001 年 168 名病人完成疾病分期分析，其中第三期病人占 33.9%，第四期病人占 25.1%，另諮詢專科醫師意見，醫師認為第 III C 期病人約占第三期病人的三分之一，因而估計第 III C 期與第四期病人比例為 36.4%。
 - (2) 另參考民國 99 年癌症登記報告，212 位皮膚惡性黑色素瘤個案，首次治療接受手術治療者占 81.13%；反之推估無法接受手術之病人約占 18.87%。
 - (3) 因考量長庚醫院為大型醫學中心，病人族群之病情可能較為嚴重；但引用癌登報告亦可能有所偏差；因而取上述兩種估算結果之平均，以 28%來計算無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤病人數，則每年約有 80-100 人。
2. 本藥物限用於 BRAF 基因突變(V600E 或 V600K)之病人，廠商參考中國之相關研究，評估 BRAF 基因突變機率約 25.5% [8]，其中 91.8%為 V600 突變[8]，預計具 BRAF 基因突變(V600E 或 V600K)之病人數，每年約

20 人。

3. 廠商表示將支付 BRAF 基因檢測費用，預估接受檢測的比例約 85% 至 95%；另評估自 2015 年起將逐年出現其他新的競爭藥品進入市場，預估未來五年市場占有率將由 75% 降到 20%，則每年接受 vemurafenib 治療之病人數不到 10 人。
4. 在藥物費用部分，廠商依據仿單建議劑量 960 mg(4 顆 240 mg)，一天兩次，另參考 BRIM3 試驗結果，以 vemurafenib 組無惡化存活期(PFS)中位數為 5.3 個月估算藥品使用時間，則本藥物納入給付後第一年到第五年之藥物費用約兩千萬至七百萬元。
5. 由於使用本藥物可能取代 dacarbazine 之藥物支出，參考 BRIM3 試驗結果，以 dacarbazine 組無惡化存活期(PFS)中位數為 1.6 個月估算藥品使用時間，則每年可減少近 20 萬元 dacarbazine 藥費支出。
6. 最後，廠商預估 vemurafenib 納入給付後第一年到第五年之預算衝擊約兩千萬元至七百萬元。

查驗中心就廠商提供之預算衝擊，提出以下意見：

1. 整體分析架構合理，所採用之參數亦多有清楚依據。
2. 由於廠商表示將支付 BRAF 基因檢測費用，因此整體財務影響分析未考慮檢測相關費用應屬合理。
3. 惟廠商僅以癌症登記報告書中，「皮膚」黑色素瘤的個案數推估本藥物潛在使用人數，未涵蓋其他部位發生黑色素瘤的個案數(例如：口腔、食道…等)，有可能低估使用人數。
4. 且廠商預估未來五年市場佔有率將逐年快速下降，由 75% 降至 20%，相關假設仰賴於競爭藥品是否進入市場，因此不確定性較高。

綜合以上，查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析大致清楚而合理，惟部分參數具不確定性，可能影響預算衝擊。查驗中心以全部黑色素瘤病人數(包括皮膚以外的黑色素瘤個案數)，重新估算可能使用本藥物的病人數，並排除廠商預估市場占有率將逐年下降之假設，預估每年使用人數約 10-20 人，年度藥費約 2,770 萬元-4,247 萬元。

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. 加拿大 pCODR 的經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 評估之最佳估算值將介於 221,668 加幣-275,707 加幣/QALY，pERC 認為本藥物

並不具成本效益，pERC 認為經濟指引小組 (Economic Guidance Panel) 所評估的 ICER 值有所低估的可能性。pCODR 委員會建議在 vemurafenib 的遞增成本效果比值(ICER)改善到可接受範圍的前提條件下，准予給付 vemurafenib。

3. 澳洲 PBAC 於 2012 年 6 月、2013 年 3 月公告兩份評估報告。在廠商第一次遞送(2012 年 6 月)的報告主要依據 BRIM 3 試驗的結果，針對 BRAF 基因突變的病人，將平均追蹤 5.52 個月的試驗數據外推至 5 年，經濟評估所求得之 ICER 值為 105,000-200,000 澳幣/QALY。廠商第二次遞送的報告將非健康治療成本(non-health cost)納入評估模型當中，所求得的 ICER 介於 75,000 澳幣-105,000 澳幣/QALY；PBAC 認為這樣的 ICER 值過高且具不確定性；且相較於 ipilimumab，Vemurafenib 治療族群需要經過 BRAF 基因檢測，若檢測結果不正確，例如發生偽陽性的情形，將直接降低 vemurafenib 的成本效益，另一方面在臨床試驗中僅有少數病人屬於 V600K 交互作用(cross-reacted)者，因此可支持「非 V600E」基因突變的病人使用 vemurafenib 之療效證據力較弱。
4. 英國 NICE 廠商之經濟評估模型納入數據截斷點為 2012 年 2 月的臨床試驗數據，vemurafenib 相較於 dacarbazine 的 ICER 為 51,800 英鎊/QALY；若將 dacarbazine 的外部資料帶入經濟評估模型，則 ICER 為 44,000 英鎊/QALY；委員會認為最合宜的 ICER 將介於 44,000 英鎊-51,800 英鎊/QALY；廠商有提出病人可近性方案，提供一個保密的藥費折扣；委員會認為本藥品符合延長壽命(life-extending)、生命末期(end-of-life)之相關規定。
5. 蘇格蘭 SMC 在廠商提供 PAS 的前提下，引用截至 2011 年 3 月的試驗數據(其中共有 15%使用 dacarbazine 的病人轉換使用 vemurafenib)，經濟評估所求得的 ICER 值為 45,279 英鎊/QALY；若將評估時間縮短為 20 年，則 ICER 為 52,000 英鎊/QALY。最終 SMC 不建議給付 vemurafenib，因為 SMC 認為廠商未提出足夠穩健的經濟分析報告，且 SMC 無法接受廠商所申請的藥物價格。
6. 在成本效益部分，未查獲 vemurafenib 用於黑色素瘤的成本效果分析研究。
7. 在預算衝擊部分，由於廠商表示將支付 BRAF 基因檢測費用，因此整體財務影響分析未考慮檢測相關費用應屬合理。廠商預估若 vemurafenib 納入給付後，第一年之年度藥物費用約兩千萬元，第五年降至七百萬元。查驗中心以全部黑色素瘤病人數重新估算可能使用本藥物的病人數，並排除廠商預估市場占有率將逐年下降之假設，預估每年度藥費將增加約 2,770 萬元-4,247 萬元。

參考資料

1. Ravnan MC, Matalka MS. Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma. *Clinical therapeutics* 2012; 34(7): 1474-1486.
2. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology And End Results (SEER) Program. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. (Accessed September 13, 2012).
3. American Society of Clinical Oncology Melanoma. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-key-statistics> (Accessed September 13, 2013).
4. Wu CE, Hsieh CH, Chang CJ, et al. Prognostic factors for Taiwanese patients with cutaneous melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Journal of the Formosan Medical Association* 2013 Aug 19. pii: S0929-6646(13)00222-2. doi: 10.1016/j.jfma.2013.06.018. [Epub ahead of print]
5. Ishihara K, Saida T, Yamamoto A. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. *International journal of clinical oncology* 2001; 6(3): 109-116.
6. Lee MW KJ, Kwon KS, Kim NI, Kim SW, Kim SN, et al. Clinical and histopathological study of cutaneous melanoma in Korea. *Korean J Dermatol* 2003; 41: 43e47.
7. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma research* 2004; 14(6): 537-541.
8. Si L, Kong Y, Xu X, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2012; 48(1): 94-100.
9. American Cancer Society Melanoma Skin Cancer. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-key-statistics> (Accessed September 13, 2013).
10. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians* 2010; 60(5): 277-300.
11. Boyle GM. Therapy for metastatic melanoma: an overview and update. *Expert review of anticancer therapy* 2011; 11(5): 725-737.
12. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma version 3.2012. Available from: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (Accessed September 13,

- 2013).
13. Eggermont AM. Advances in systemic treatment of melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 7: vii339-344.
 14. Livingstone E, Zimmer L, Piel S, Schadendorf D. PLX4032: does it keep its promise for metastatic melanoma treatment? *Expert opinion on investigational drugs* 2010; 19(11): 1439-1449.
 15. Puzanov I, Flaherty KT. Targeted molecular therapy in melanoma. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2010; 29(3): 196-201.
 16. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17(9): 2745-2751.
 17. Yang AS, Chapman PB. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematology/oncology clinics of North America* 2009; 23(3): 583-597, x.
 18. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(35): 5748-5754.
 19. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17(7): 2105-2116.
 20. McDermott DF, Atkins MB. More support for the judicious use of high-dose interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(25): 3791-3793.
 21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 2010; 363(8): 711-723.
 22. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 2011; 364(26): 2517-2526.
 23. Fisher R, Cahalin P, Gore M, Larkin J. A tale of two tumours and a plea for progress. *The lancet oncology* 2012; 13(2): 124-125.

24. Sondak VK, Smalley KS, Kudchadkar R, Grippon S, Kirkpatrick P. Ipilimumab. *Nature reviews Drug discovery* 2011; 10(6): 411-412.
25. Lemech C, Arkenau HT. Novel treatments for metastatic cutaneous melanoma and the management of emergent toxicities. *Clinical Medicine Insights Oncology* 2012; 6: 53-66.
26. Finn L, Markovic SN, Joseph RW. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC medicine* 2012; 10: 23.
27. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 2010; 363(9): 809-819.
28. Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. RG7204 (PLX4032), a selective BRAFV600E inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models. *Cancer research* 2010; 70(13): 5518-5527.
29. European Medicines Agency. Zelboraf (vemurafenib) 240 mg film-coated tablets: EU summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf (Accessed September 14, 2013).
30. Joseph EW, Pratilas CA, Poulikakos PI, et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107(33): 14903-14908.
31. Lee JT, Li L, Brafford PA, et al. PLX4032, a potent inhibitor of the B-Raf V600E oncogene, selectively inhibits V600E-positive melanomas. *Pigment cell & melanoma research* 2010; 23(6): 820-827.
32. Halaban R, Zhang W, Bacchiocchi A, et al. PLX4032, a selective BRAF(V600E) kinase inhibitor, activates the ERK pathway and enhances cell migration and proliferation of BRAF melanoma cells. *Pigment cell & melanoma research* 2010; 23(2): 190-200.
33. FDA approves vemurafenib for treatment of metastatic melanoma. *Oncology* (Huntington, NY). 2011;25:906.
34. Zelboraf (vemurafenib) [package insert]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Accessed September 13, 2013.
35. Vemurafenib (Zelboraf) for metastatic melanoma. *The Medical letter on drugs and therapeutics* 2011; 53(1374): 77-78.
36. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *The New England journal of*

- medicine* 2012; 366(8): 707-714.
37. WHO ATC/DDD Index 2013. Available from:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed September 12, 2013).
 38. 衛生福利部食品藥物管理署. 藥物許可證暨相關資料查詢作業. Available from:
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ayn1wa451yigzi55mb2gkb45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ayn1wa451yigzi55mb2gkb45))/H0001.aspx) (Accessed September 11, 2013).
 39. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine* 2011; 364(26): 2507-2516.
 40. The pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) : Vemurafenib for Advanced Melanoma-pERC Final Recommendation. Available from:
<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zelboraf-adv-mel-fn-rec.pdf> (Accessed September 16, 2013).
 41. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Vemurafenib, tablet, 240 mg, Zelboraf® - March 2013. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/vemurafenib-psd-03-2013.pdf> (Accessed September 14, 2013)
 42. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Vemurafenib, tablet, 240 mg, Zelboraf® - July 2012. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/vemurafenib.pdf> (Accessed September 14, 2013)
 43. NICE technology appraisal guidance 269. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Available from:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14005/61877/61877.pdf> (Accessed September 16, 2013).
 44. SMC vemurafenib 240mg film-coated tablet (Zelboraf®). Available from:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vermurafenib_Zelboraf_FIN_AL_August_2012_Amended_06.09.09_for_website.pdf. (Accessed September 16, 2013.)
 45. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Elevated risk of second primary cancer in patients with cutaneous malignant melanoma: a nationwide cohort study in Taiwan. *Journal of dermatological science* 2010; 60(3): 167-172.
 46. 中華民國 99 年癌症登記報告 行政院衛生福利部國民健康署. Available from:
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Service/FileCount.aspx?file=StatisticsFile&StatisticsFile=201305061037065219&StatisticsFileName=99%e5%b9%b4>

[%e7%99%8c%e7%97%87%e7%99%bb%e8%a8%98%e5%a0%b1%e5%91%8a.pdf](#). (Accessed September 16, 2013.)

附錄

表 1、臨床療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2013	20130914	("PLX4032"[Supplementary Concept] OR "PLX4032"[All Fields] OR "vemurafenib"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields]) AND BRAF[All Fields] AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])	14

表 2、臨床療效評估文獻搜尋記錄結果

編號	Titles	文獻出處	備註
1	[Unblocking antitumor immune response: novel possibilities for the immunotherapy of melanoma]. [Article in Hungarian; Abstract available in Hungarian from the publisher]	Magy Onkol. 2013 Jun;57(2):100-7	-
2	Vemurafenib: targeted inhibition of mutated BRAF for treatment of advanced melanoma and its potential in other malignancies.	Drugs. 2012 Dec 3;72(17):2207-22.	Review
3	Vemurafenib: in unresectable or metastatic melanoma.	BioDrugs. 2012 Oct 1;26(5):325-34.	Review
4	Vemurafenib: a new treatment for BRAF-V600 mutated advanced melanoma.	Cancer Manag Res. 2012;4:243-52.	Review
5	[BRAF mutation detection in metastatic melanoma]. [Article in German]	Pathologe. 2012 Jul;33(4):352-6.	-
6	BRIM-1, -2 and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAF(V600E) mutation.	Future Oncol. 2012 May;8(5):499-507.	Only abstract available

7	Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab.	Cancer Immunol Immunother. 2012 May;61(5):733-7.	ipilimumab
8	A brief history of melanoma: from mummies to mutations.	Melanoma Res. 2012 Apr;22(2):114-22.	Review
9	Cytotoxicity of new duplex drugs linking 3'-C-ethynylcytidine and 5-fluor-2'-deoxyuridine against human melanoma cells.	Int J Cancer. 2012 Nov 1;131(9):2165-74.	-
10	Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management.	Arch Dermatol. 2012 Mar;148(3):357-61.	Case report
11	Vemurafenib (PLX4032): an orally available inhibitor of mutated BRAF for the treatment of metastatic melanoma.	Ann Pharmacother. 2011 Nov;45(11):1399-405.	Review
12	Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.	N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.	phase 3 randomized clinical trial
13	What is new in the treatment of advanced melanoma? State of the art.	Contemp Oncol (Pozn). 2012;16(5):363-70.	Review
14	Recent advances in melanoma treatment - American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 perspective.	Contemp Oncol (Pozn). 2012;16(3):197-200.	Review

表 3、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2013	20130913	#1 vemurafenib #2 cost #3 melanoma #4 #1 AND #2 AND #3	4
EMBASE 1980-2013	20130913	#1 vemurafenib #2 cost #3 melanoma #4 #1 AND #2 AND #3	87
Cochrane Library 1800-2013	20130913	Vemurafenib	1
NHS Center for Reviews and Dissemination	20130913	Vemurafenib	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20130913	Vemurafenib	5