

朗斯弗® 膜衣錠 15 毫克/ 20 毫克 (LONSURF®
Film-Coated Tablet 15 mg /20 mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	LONSURF® Film-Coated Tablet 15 mg /20 mg	成分	trifluridine/tipiracil HCl
建議者	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	15 mg/tab 8~1000 粒 PTP 鋁箔盒裝 20 mg/tab 8~1000 粒 PTP 鋁箔盒裝		
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。		
建議健保給付之適應症內容	同主管機關許可適應症。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	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，早晚餐後一小時內服用。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。		
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：本報告考量目前臨床指引、ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，建議療效部分參考品可為 regorafenib。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

- 三、相對療效與安全性(人體健康):3 項試驗(TERRA 試驗、RECOURSE 試驗、Yoshino et al. (2012)) 均證實 trifluridine/tipiracil 複方相對於最佳支持療法 (best supportive care) 而言具有效性; 然而根據 Abrahao et al. (2017) 此份網絡統合分析結果, regorafenib 與 trifluridine/tipiracil 複方兩者整體存活並未發現統計上顯著差異。3 項試驗、一份系統性回顧、一份網絡統合分析、一份回溯性世代研究皆顯示兩者在安全性部分則呈現不同樣態: trifluridine/tipiracil 複方以血液學方面不良事件為主, 而 regorafenib 則以手足症候群及肝功能不良較為明顯。
- 四、醫療倫理: 在主要醫療科技評估組織中, 其中, 蘇格蘭藥物委員會, 依據生命臨終及孤兒相似藥品(end-of-life and orphan-equivalent)審議流程審理此案, 建議在特定限縮條件之下收載 trifluridine/tipiracil。
- 五、成本效益: 建議者未提供適用我國情境之成本效益分析。澳洲 PBAC 的評估報告中指出, 本品的 ICER 估計值為 15,000 至 45,000 澳幣/LY 以及 45,000 至 75,000 澳幣/QALY。英國 NICE 的評估報告中指出, FTD/TPI 複方符合生命臨終治療的標準, ICER 估計值為 49,392 英鎊/QALY。英國 SMC 的評估報告中指出, 基礎分析結果顯示, 在考量 PAS 的情況下, FTD/TPI 複方相較於最佳支持性療法的 ICER 值為 49,225 英鎊/QALY。
- 六、財務衝擊: 本報告依據 107 年 6 月健保署藥品專家諮詢會議初核之本品價格, 重新計算本品之財務影響。預估 2019 至 2023 年, 有 168 至 1,028 名病患使用本品, 本品年度藥費約為第一年的 3,100 萬元至第五年的 1 億 8,700 萬元, 扣除取代費用後, 對健保的財務影響約為第一年增加 145 萬元至第五年增加 885 萬元。在敏感度分析的部分, 針對本品劑量、regorafenib 既有市佔率、本品市佔率等參數進行調整後, 對健保的財務影響約為第一年增加 70 萬元至 524 萬元之間, 第五年增加 800 萬元至 3,200 萬元之間。

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	LONSURF [®] Film-Coated Tablet 15 mg /20 mg 朗斯弗 [®] 膜衣錠 15 毫克/20 毫克	Stivarga [®] Film-Coated Tablets 40mg 癌瑞格 [®] 膜衣錠 40 毫克
主成分/含量	● 15 mg: trifluridine 15mg/ tirpiracil hydrochloride 7.065 mg	regorafenib 40 mg

	● 20 mg: trifluridine 20 mg/ tirpiracil hydrochloride 9.42 mg	
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠
WHO/ATC 碼	L01BC59	L01XE21
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。腸胃道間質腫瘤：適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質腫瘤。肝細胞癌：適用於治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病患。
健保給付條件	擬訂中	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)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。 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。
健保給付價	擬訂中	941 元/錠
仿單建議劑量與用法	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，早晚餐後一小時內服用。劑	一個服藥週期為 28 天，建議劑量為每日一次口服 160 mg（四顆 40 mg 藥錠）。

	量的計算為進位至最接近之 5 的倍數。	
療程	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。	每 28 天服藥 21 天。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。
每療程 花費	擬訂中	每 28 天療程 79,044 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 1：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。

註 2：與本案藥品無關適應症以灰階呈現。

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 107 年 4 月 25 日查詢到一筆申請紀錄。該申請於 106 年 11 月 6 日提交，pCODR 預計於 107 年 5 月 17 日公布初步結果。
PBAC (澳洲)	民國 105 年 11 月、106 年 3 月、106 年 7 月、106 年 11 月公布。PBAC 皆不建議收載本品用於先前曾接受或不適用於下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，包括以 fluoropyrimidine 為基礎，及以 oxaliplatin 為基礎，及以 irinotecan 為基礎之化療、抗血管內皮生長因子療法(anti-VEGF)和抗表皮生長因子受體療法(anti-EGFR)。此建議乃基於 PBAC 認為本品的臨床效益有限(modest clinical benefit)，且在試驗中所觀察到的臨床效益可能無法反映在臨床實踐上，而本品納入給付後將帶來 3,000 萬至 6,000 萬澳幣的財務衝擊，對澳洲聯邦(Commonwealth)來說所承擔的機會成本相當可觀，故不建議收載本品。

NICE (英國)	<p>民國 105 年 8 月 24 日公告與本品相關之醫療科技評估報告 (TA405), 建議收載 trifluridine-tipiracil 在其上市許可範圍內做為轉移性大腸直腸癌(mCRC)之治療用藥, 須符合以下條件: (1) 先前曾接受下列療法的成年患者, 包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 或 irinotecan 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子療法(anti-VEGF)和抗表皮生長因子受體療法(anti-EGFR), 或不適用於上述療法的病患; 且(2)廠商願意提供於病人用藥可近性方案(patient access scheme)中同意的價格折扣(discount)。</p>
-----------	--

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。

VEGF: vascular endothelial growth factor, EGFR: epidermal growth factor receptor

【朗斯弗[®]膜衣錠 15 毫克/20 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 107 年 10 月 03 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

轉移性結腸直腸癌（metastatic colorectal cancer [mCRC]）臨床分期為第四期。轉移途徑常經由淋巴或血行散布，故常見轉移位置包含淋巴結、肝臟、肺臟、腹膜。根據民國 104 年癌症登記年報[1]，新診斷為結腸癌人數為 10,749 人，其中有 1,736 人臨床期別為第四期（即已遠端轉移），佔 16.2%；新診斷為直腸癌人數為 5,755 人，臨床期別為第四期者人數為 875 人，佔 15.2%。mCRC 病人可能會發生與轉移位置有關症狀；右上腹痛、腹脹、早期飽腹感（early satiety）、鎖骨上腺病（supraclavicular adenopathy）、肚臍周圍結節（periumbilical nodules）等皆可能為轉移後產生之徵兆或症狀。

mCRC 在治療方面為連續過程，其中間界線並無明確界定，而是依照個別病人共病（comorbidity）、體能狀態（performance status）、藥品毒性反應、腫瘤對療程反應等等來選擇治療以及決定劑量。

歐洲腫瘤學學會 ESMO (European Society for Medical Oncology Congress) mCRC 治療指引共識[2]中指出, mCRC 病人可由臨床表徵將病人分為「適合(fit)」及「不適合(unfit)」接受治療兩類。適合治療病人又可依可切除與否區分, 可切除者則應先接受手術以及後續化學治療(化療); 初始無法切除者, 再依腫瘤情形判斷, 有機會可切除者應接受積極(intensive)化學治療, 臨床治療目標為縮小腫瘤(tumor shrinkage)、達到「治癒」(無疾病證據); 完全無法切除者臨床治療目標為控制病情、減緩疾病進展(control of progression)。不適合積極治療病人則以最佳支持療法為主(best supportive care [BSC]), 臨床目標為使病人進入安寧緩和狀態(palliative)。對於「適合」進行治療之病人, 還可依 RAS 及 BRAF 基因型決定最適當之治療策略; 此外, 當一段積極治療之主要療程結束後且反應良好時, 可接受低強度維持療法直至疾病再度進展。對於「不適合」之病人, 若醫師認為仍可接受(suitable)治療並得到益處, 第一線首選為 fluoropyrimidine + bevacizumab、次選為降低劑量之雙重化學治療(CT doublet); 若表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor [EGFR])為野生型(wild type), 還可有第三選擇為 EGFR 抗體(cetuximab 或 panitumumab)。維持治療首選為合併 FP, bevacizumab, 次選為 fluoropyrimidine; 若醫師認為完全無法接受治療之病人則建議接受 BSC。ESMO mCRC 治療共識指引改編版治療部分整理於表三。

美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) 結腸癌治療指引[3]及直腸癌治療指引[4]將晚期或轉移性病人分為適合接受積極治療者, 及不適合接受積極治療者。對於可接受積極治療者, NCCN 建議第一線可接受化療療程包含 mFOLFOX6, FOLFIRI, CapeOX, infusional 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV), capecitabine, FOLFOXIRI 等六種^b; 另外再依腫瘤位置與 RAS 基因型選擇加入 EGFR 受體抑制劑或血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor [VEGF])抑制劑。對於不適合接受積極治療者, NCCN 建議以毒性較低之 5-FU/LV 或 capecitabine、或 EGFR 受體抑制劑(KRAS/NRAS wild type 且腫瘤位於左側者)、或 programmed cell death 1 (PD-1) 受體抑制劑(核酸誤配修復酵素喪失 [defective mismatch repair] / 微小衛星體不穩定性 [microsatellite instability] 者)等治療; 若病人恢復至可接受積極治療者時再考慮上述第一線治療, 若未能恢復時則給予 BSC。

疾病進展後, 後續治療骨幹是依首次治療時選擇 oxaliplatin 或 irinotecan 決定, 即第二線治療應換用另一種。若第一線未曾用過 bevacizumab, 在後線應加入併用; 若第一線已用過, 則可考慮續用或改用 aflibercept (需考慮主幹必搭配 FOLFIRI, 故僅適用於第一線使用 FOLFOX) 或 ramucirumab 等。使用 EGFR 抑制劑^c需考量 RAS 基因型; 除基因型考量外, 在 ESMO^d mCRC 治療共識指引改

^b mFOLFOX6: oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil (5-FU); FOLFIRI: irinotecan, leucovorin, 5-FU; CapeOX: capecitabine, oxaliplatin; FOLFOXIRI: irinotecan, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU

^c Cetuximab and panitumumab

編版中認為 EGFR 抑制劑僅適用於腫瘤位於左側，而 NCCN 指引則認為在第一線治療時腫瘤需位於左側，若於後線考量時腫瘤位於右側亦可選用。除此之外，若 *BRAF* 基因有突變者亦不建議使用 EGFR 抑制劑。NCCN 轉移性結腸癌與直腸癌指引整理於表四。

在最後線治療選擇方面，ESMO 指引共識[2]與 NCCN 指引[3, 4]中皆建議 regorafenib 或合併 trifluridine, tipiracil (FTD/TPI)複方；而 NCCN 在第二線、第三線、第四線多建議 PD-1 受體抑制劑，但使用後若無療效則是回到同階段其他治療。

^d European Society for Medical Oncology，歐洲腫瘤醫學會

表三、ESMO mCRC 治療指引共識治療部分整理[2]

治療目標	減少癌細胞（縮小腫瘤）			疾病控制（控制疾病進展）		
Molecular profile	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt
第一線						
首選						
原發位置為左側	CT doublet ^a + EGFR antibody ^{b, c}	CT doublet ^a + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet ^a + EGFR antibody ^b	CT doublet ^a + bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab
原發位置為右側	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab
次選	CT doublet ^a + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab	FP + bevacizumab		CT doublet ^a + bevacizumab
第三選擇		FOLFOXIRI	FOLFOXIRI			
維持治療						
首選	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab ^d	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab
次選	pause					
第二線						
首選	CT doublet ^a + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab or CT doublet ^a + EGFR antibody ^b	CT doublet ^a + bevacizumab	CT doublet ^a + bevacizumab
次選	CT doublet ^a + EGFR antibody ^{b, e} or FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab
第三線						
首選	CT doublet ^a + EGFR antibody ^{b, e} or irinotecan + cetuximab ^e	Regorafenib or FTD/TPI	or Regorafenib or FTD/TPI	or CT doublet ^a + EGFR antibody ^{b, e} or irinotecan + cetuximab ^g	Regorafenib or FTD/TPI	or Regorafenib or FTD/TPI
次選	EGFR antibody monotherapy ^e			EGFR antibody monotherapy ^e		
第三選擇	Regorafenib or			Regorafenib or		

FTD/TPI

FTD/TPI

^aCT doublet, SOX (S-1 plus oxaliplatin) is an alternative to FOLFOX (infusional 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin) or, CAPOX, (capecitabine plus oxaliplatin), and S-1 plus irinotecan is an alternative to FOLFIRI (infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan).

^bCetuximab and panitumumab EGFR-targeting monoclonal antibody therapies. Panitumumab is approved first line in combination with FOLFOX and second line in combination with FOLFIRI for patients who have received first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy (excluding irinotecan).

^cIn patients in need of a rapid reduction of tumour burden because of impending clinical threat, impending organ dysfunction and severe disease-related symptoms a similar strategy can be proposed, although the consensus on the preferred treatment of choice was less strong. For those patients who have RAS wt disease, a cytotoxic doublet plus an EGFR antibody is a preferred option. A cytotoxic triplet plus or minus bevacizumab may be an alternative for selected, very fit and motivated patients.

^dIn patients where a bevacizumab-containing regimen was started. In patients where a cetuximab-containing combination was started: pause or less intensive regimen.

^eIf not yet pretreated with EGFR antibody.

BSC, best supportive care; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FP, fluoropyrimidine; FOLFOXIRI, infusional 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin; mt, mutant; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil; wt, wild-type.

表四、NCCN 轉移性結腸癌／直腸癌指引治療部分整理[3, 4]

第一線治療	惡化後接續治療 1	惡化後接續治療 2	惡化後接續治療 3	惡化後接續治療 4	惡化後接續治療 5
■ FOLFOX ± bevacizumab or CAPEOX ± bevacizumab or FOLFOX + (cetuximab or panitumumab)	■ FOLFIRI or irinotecan ■ FOLFIRI + (bevacizumab or ziv-aflibercept or ramucirumab) ■ Irinotecan + (bevacizumab or ziv-aflibercept or ramucirumab)	Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) ■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil	■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil		
		Nivolumab or pembrolizumab*			■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil ■ Best supportive care
		■ FOLFIRI + (cetuximab or panitumumab) ■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) ■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) + vemurafeninib	■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil		
		Nivolumab or pembrolizumab*			
Nivolumab or pembrolizumab*					
■ FOLFIRI ± bevacizumab or FOLFIRI ± (cetuximab or panitumumab)	■ FOLFOX ■ FOLFOX + bevacizumab ■ CAPEOX + bevacizumab	Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) ■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil	■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil		
		Nivolumab or pembrolizumab*			■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil ■ Best supportive care
		■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) ■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) + vemurafeninib	■ FOLFOX ■ CAPEOX	■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil	
		Nivolumab or pembrolizumab*			
Nivolumab or pembrolizumab*					
FOLFOXIRI ± bevacizumab	■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) ■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) +	■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil			
		Nivolumab or pembrolizumab*			

			vemurafeninib							
			<ul style="list-style-type: none"> ■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil 							
			Nivolumab or pembrolizumab*							
<ul style="list-style-type: none"> ■ 5-FU/LV ± bevacizumab ■ Capecitabine ± bevacizumab 	±	bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> ■ FOLFOX + bevacizumab ■ CAPEOX + bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Irinotecan ± (cetuximab or panitumumab) ■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) + vemurafeninib 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) ■ Regorafenib ■ Trifluridine + tipiracil ■ Nivolumab or pembrolizumab* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 前一線使用 Irinotecan + (cetuximab or panitumumab) 者，尚可選擇 <ul style="list-style-type: none"> ● Regorafenib ● Trifluridine + tipiracil ■ 其它治療則進至最後線 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Regorafenib + tipiracil ■ Best supportive care 			
			<ul style="list-style-type: none"> ■ FOLFIRI or irinotecan ■ (FOLFIRI or irinotecan) + (bevacizumab or ziv-aflibercept or ramucirumab) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FOLFFOX ■ CAPEOX 				<ul style="list-style-type: none"> ■ Nivolumab or pembrolizumab* 		
			Irinotecan + oxaliplatin ± bevacizumab							

*PD-1 抑制劑無效後重新考量該階段其他治療

^前一階段接受 irinotecan + (cetuximab or panitumumab)者，其他直接進到下一階段

FOLFOX: leucovorin, 5-fluorouracil (5-FU) and oxaliplatin; FOLFIRI: leucovorin, 5-FU and irinotecan; CAPEOX: capecitabine and oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin.

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品朗斯弗 (Lonsurf[®]) 為 trifluridine/tipiracil hydrochloride 複方口服膜衣錠，衛生福利部食品藥物管理署核發適應症為「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。」Trifluridine 為 thymidine 類似物，進入癌細胞後會嵌入 DNA 並干擾 DNA 合成及抑制細胞增生。Tipiracil 為 thymidine phosphorylase 抑制劑，可抑制 trifluridine 被 thymidine phosphorylase 代謝而增加 trifluridine 的暴露。

FTD/TPI 複方製劑在世界衛生組織 (World Health Organization) ATC/DDD 網站中分類碼為 L01BC59[5]，屬於 L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/L01 ANTINEOPLASTIC AGENTS/ L01B ANTIMETABOLITES/ L01BC Pyrimidine analogues。ATC 分類碼同為 L01BC 且適應症中含直腸癌或結腸癌 (不分期別) 者，包含 tegafur, combinations, fluorouracil, combinations, capecitabine, fluorouracil。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[6]中，以「直腸結腸癌」、「大腸直腸癌」、「結腸癌」、「直腸癌」等關鍵字於適應症欄位進行搜尋，註銷狀態設定為未註銷時，獲得 cetuximab, irinotecan, leucovorin, tegafur/gimeracil/oteracil potassium 複方製劑, bevacizumab, panitumumab, aflibercept, regorafenib, ramucirumab, oxaliplatin, fluorouracil, capecitabine, protein bound polysaccharide extracted from mycelia of coriolus versicolor (kawaratake)，以及本案藥品 trifluridine/tipiracil hydrochloride 複方製劑等藥品。

指引方面，ESMO[°] mCRC 治療指引共識[2]及 NCCN 指引[3, 4]，皆將 FTD/TPI 與 regorafenib 共同列於最後線治療。

綜合上述資料，適應症主要為轉移性或晚期結腸直腸癌之藥品包含 cetuximab、irinotecan、bevacizumab、panitumumab、aflibercept、regorafenib、ramucirumab、oxaliplatin、capecitabine、tegafur/gimeracil/oteracil potassium 複方製劑等；fluorouracil 適應症為直腸癌及結腸癌，leucovorin 適應症為與 fluorouracil 併用治療大腸直腸癌。其中僅有 regorafenib 適應症與本案藥品類似且治療地位與本品相同，適用於曾接受過 fluoropyrimidine 類、oxaliplatin、irinotecan 以及 VEGF 抑制劑治療過後仍惡化之病人，並已被健保給付[7]。因此，本報告認為可能之療效參考品為 regorafenib。Regorafenib 相關資料整理於表五。

[°] European Society for Medical Oncology，歐洲腫瘤醫學會

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L01BC59 trifluridine/tipiracil hydrochloride 本案藥品	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，和抗血管內皮生長因子療法；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	20mg/9.42 mg	健保收載中
L01XE21 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。 腸胃道間質腫瘤： 適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib	膜衣錠	40 mg	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)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR) 療法。 (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

	malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。肝細胞癌：適用於治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病患。		(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。 2.胃腸道間質瘤(GIST)(105/8/1) (1)先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。 (2)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以3個月為限，送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次。
註：與本案無關適應症及給付規定以灰體顯示。			

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR（加拿大）	2018年4月25日查詢到1筆申請紀錄。
PBAC（澳洲）	2018年4月3日查詢到4筆會議紀錄，分別於2016年11月、2017年3月、2017年7月、2017年11月公布。
NICE（英國）	於2016年8月24日公布。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
SMC（蘇格蘭）	2017年2月13日公布。
Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。	
建議者提供之資料	
註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。	

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

2018年4月25日於CADTH網站[8]以「trifluridine」查詢得到一筆紀錄，為Taiho Pharma Canada, Inc.申請用於治療mCRC病人；mCRC病人必須曾以fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan為基礎之化療，和抗血管內皮生長因子療法治療過，或是無法接受前述治療；若病人之RAS基因為原生型，則需接受過抗表皮生長因子受體療法。該申請於2017年11月6日提交，pCODR預計於2018年5月17日公布初步結果。

(二) PBAC (澳洲)

2018年4月3日於PBAC網站上以「trifluridine」為關鍵字查詢，得到4筆與本案藥品相關紀錄，摘錄如下。

許可證持有商Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd.共申請4次，PBAC分別於2016年11月[9]、2017年3月[10]、2017年7月[11]、2017年11月[12]會議中討論。四次會議摘要整理如表六。FTD/TPI複方於Therapeutic Goods Administration (TGA)獲得之許可適應症為「用於治療已經fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan等為基礎之化學療法，以及VEGF抑制劑^f、EGFR抑制劑^g等治療過後之mCRC成年病人，或是不為上述治療目標對象之病人。」

^f Anti-VEGF agent

^g Anti-EGFR agent

表六、PBAC 四次會議結果整理[11, 12]

項目	2016 年 11 月[9]	2017 年 3 月[10]	2017 年 7 月[11]	2017 年 11 月[12]
申請給付適應症及給付規定	Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd.建議以簡化式事先申請 (Authority Required [STREAMLINED]) 給付用於治療經過任何可得治療後或不適用之 mCRC 病人。	請求以事先申請或簡化式事先申請方式給付。	以簡化式事先申請 (Authority Required [STREAMLINED]) 給付用於治療經過任何可得治療後或不適用之病人。但此次申請中將處方箋再調劑次數設定為 0 次 (前二次中皆為 2 次)。	以簡化式事先申請 (Authority Required [STREAMLINED]) 給付用於治療經過任何可得治療後或不適用之病人。此次申請將處方箋再調劑次數設定回 2 次。
比較品	最佳支持療法	未改變。	未改變。	未改變。
PBAC 對比較品選擇意見	PBAC 認為最佳支持療法為適當比較對象。			
臨床證據	主要試驗：RECOURSE 試驗 (n = 800)，為一項直接比較 RCT。(經濟模型中所使用之資料來源) 支持試驗：J003 試驗 (n = 169)，由於試驗對象為亞洲族裔故認定為支持性研	修正後之經濟模型是利用合併 RECOURSE 試驗及 J003 試驗之無惡化存活期資料。	未改變。	未改變。

	究。(因為回報 ECOG 資料故未使用於經濟模型中)。		
PBAC			
對臨床證據意見	J003 試驗結果與 RECURSE 試驗結果類似。		
關鍵相對療效證據	<p>RECURSE 試驗</p> <p>平均整體存活：</p> <p>trifluridine/tipiracil: 9.7 個月 (95% CI 9.2 至 10.3)</p> <p>安慰劑：7.2 個月 (95% CI 6.6 至 7.9)</p> <p>惡化至 ECOG-PS \geq 2 平均時間：</p> <p>trifluridine/tipiracil: 6.5 個月 (6.1 至 6.9)</p> <p>安慰劑：4.8 個月 (4.3 至 5.3)</p>	<p>合併 RECURSE 試驗及 J003 試驗結果</p> <p>平均整體存活：</p> <p>trifluridine/tipiracil: 10.0 個月</p> <p>安慰劑：7.4 個月</p> <p>平均無惡化存活期：</p> <p>trifluridine/tipiracil: 3.7 個月</p> <p>安慰劑：1.9 個月</p>	<p>無新增證據</p> <p>無新增證據</p>
臨床宣稱	在有效性上優於最佳支持療法，但在安全性上較劣。	未改變	未改變
PBAC 對建議者所提	<p>有效性：其提供之證據可適當支持其宣稱，然而其效益強度不大且可能無法在臨床實踐中達成。</p> <p>安全性：安全性劣於最佳支持療法合理</p>	<p>PBAC 認為其有效性強度不大，並重申前次考量點，即試驗中所看到之效益強度可能無法在臨床實踐中實</p>	<p>未改變</p> <p>未改變</p>

<p>出之 臨床 宣稱 意見</p>	<p>的。Trifluridine/tipiracil 之毒性可預測， 骨髓抑制 (myelosuppression) 是重要不良 事件。</p>	<p>現。</p>		
<p>風險分 攤</p>	<p>建議者有提出但於此評估報告中無細節 說明。</p>	<p>此部分百分比被隱匿。對於 超過年度補助上限者會還 款特定百分比 (最高至特定 百分比); 再超過特定百分 比者會再額外還款特定百 分比。</p>	<p>超過年度補助上限者會 依任何實際支出還款特 定百分比。</p>	<p>提出特別價格協議, 以及 超過支出上限時還款一 定比例。</p>
<p>PBAC 對風 險分 攤意 見</p>		<p>儘管 PBAC 認為不大可能 達到財務上限, 提議之還款 百分比被認為是不足的。</p>		<p>PBAC 認為儘管經調整 後對聯邦財務影響下 降, 但仍然是相當巨大。 PBAC 認為預測可能會 高估, 故可能不會碰觸到 支出上限。PBS 給付意味 著有顯著機會成本。</p>
<p>PBAC 討論結 果</p>	<p>PBAC 不建議 PBS 給付 FTD/TPI 複方用 於之前已接受過治療或不適合任何現有 治療之 mCRC 病人。此決定是基於不大的 臨床效益、高且不確定之遞增成本效益 比 (incremental cost-effectiveness ratio)、</p>	<p>PBAC 不建議給付, 理由與 首次申請時相同。</p>	<p>PBAC 不建議給付, 理由 與首次申請時相同。</p>	<p>PBAC 不建議給付, 理由 與首次申請時相同。</p>

臨床試驗中所觀察到之效益可能無法在臨床應用中實現等原因。

**PBAC
對再申
請建議**

PBAC 認為任何再申請皆須提供涵蓋以疾病進展為基礎之健康狀態經濟模型，並且應使用 regorafenib 治療 mCRC 之研究中之效用值 (utility)。PBAC 認為此情境下基礎 ICER 在每 QALY 不應超過 45,000 至 75,000 澳幣。

Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd. 提供一項修正後模型，ICER 估計值在 45,000 至 75,000/QALY 之間。

PBAC 認為應考量實際在臨床應用後可能獲得益處；風險分攤協議應適當包含財務風險。

PBAC 認為此次申請中所呈現之估計模型是以臨床試驗中之最佳案例來計算，故實際臨床應用時之 ICER 應會高於申請估計。PBAC 建議降低藥品價格以達到具有成本效益的結果。

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, mCRC: metastasis colorectal cancer, PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme, QALY: quality-adjusted life year

1. 首次申請（2016年11月會議）[9]

(1) 建議給付對象

Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd. 建議以簡化式事先申請（Authority Required [STREAMLINED]）給付用於治療經過任何可得治療，包含以 fluoropyrimidine 為基礎，及以 oxaliplatin 為基礎，及 irinotecan 為基礎之化學治療，以及 VEGF 抑制劑及 EGFR 抑制劑後用之 mCRC 病人；或不適用之病人。

(2) 給付條件

病人必須為 WHO 體能狀態為 1 以下；並且先前必須曾經接受過以 fluoropyrimidine 為基礎，及以 oxaliplatin 為基礎，及 irinotecan 為基礎之化學治療及 VEGF 抑制劑、EGFR 抑制劑等，或非為上述治療對象。

(3) 背景

首次申請時是以 TGA/PBAC 平行送審模式進行。PBAC 開會時已收到 TGA 臨床評估者首輪報告，但尚無法獲得 TGA 最終臨床報告及 TGA 代表概觀報告。

2016年8月24日英國 NICE 亦發布其對於 FTD/TPI 複方用於治療已接受過其他治療之 mCRC 病人評議結果。其與 PBAC 申請主要差異在於經濟模型之結構及應用之效用值。

在 2014 年 7 月時 PBAC 拒絕 regorafenib 申請用於治療對先前治療無效或無法耐受之 mCRC 病人。雖然此次申請提供之臨床結果與前述申請大部分相似，但效應程度及安全性仍有不同。

(4) 臨床地位

直腸結腸癌在澳洲是癌症診斷第二位，五年存活期約為 68%。診斷為 mCRC 之存活期中位數大約為兩年。此次申請將 FTD/TPI 複方置於最後線治療，病人必須經第一線及第二線化學治療、VEGF 抑制劑、EGFR 抑制劑（若 RAS 基因型為 wild type）治療且失敗，或是無法耐受或不適用上述治療。

(5) 比較品

此申請書基於 FTD/TPI 複方提案之臨床位置推選 BSC 作為主要比較對象。經濟評估次委員會（Economics Sub Committee [ESC]）評估後認為此為適當比較對象；PBAC 亦認為此為適當之比較對象。

(6) 臨床試驗

此申請書是基於一項 FTD/TPI 複方與 BSC 直接比較試驗。RECOURSE 試驗招納 800 名受試者並依 2:1 比例隨機分派至 FTD/TPI 複方組及 BSC 組。第二項

試驗 (J003) 被排除在主要分析外；主要原因為此試驗招納受試者主要為亞洲裔且相較於 RECURSE 試驗，受試者在進入試驗前接受之治療較少（因為限制必須先接受過 bevacizumab 及 EGFR 抑制劑）。而在次要分析中，兩試驗結果皆被納入分析。雖然 J003 試驗之受試者同樣符合提議之澳洲健保給付 (Pharmaceutical Benefits Scheme [PBS]) 條件，排除此試驗並不合理，但在次要分析中納入此試驗之分析結果與 RECURSE 試驗結果類似。由於未來 regorafenib 可能會提出再申請，故 ESC 在以間接比較方式比較了 FTD/TPI 複方與 regorafenib；其中 regorafenib 之資料部分是利用 CORRECT 試驗結果。試驗特徵參見表七。

表七、PBAC 納入考量試驗整理[9]

試驗	N	設計	Risk of bias	受試者	結果
Trifluridine/tipiracil 複方比上安慰劑					
RECURSE	800	2:1 R (介入：安慰劑), DB	低	難治性 mCRC	OS, PFS, ECOG PS 低於 2 分病人惡化至 2 分以上時間、安全性、耐受性
J003	169	2:1 R (介入：安慰劑), DB	低	難治性 mCRC	OS, PFS、安全性、耐受性
統合分析	969	納入 RECURSE 試驗及 J003；評估 OS			
Regorafenib 比上安慰劑					
CORRECT	760	2:1 R (介入：安慰劑), DB	低	曾接受過治療病人	OS, PFS, EORTC QLQ-C30, EQ-5D, 安全性及耐受性

DB: double blind, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, R: randomized, mCRC: metastatic colorectal cancer, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension

(7) 相對療效

ESC 及 PBAC 以 RECURSE 試驗更新至 2014 年 10 月 8 日為止之資料進行評估。RECURSE 試驗結果整理參考表八。

表八、PBAC 整理 RECURSE 試驗結果[9]

指標	Trifluridine/tipiracil 複方 (N = 534)	安慰劑 (N = 266)
整體存活發生事件人數 (百分比)		

未設限 (死亡)	463 (86.7)	249 (93.6)
設限	71 (13.3)	17 (6.4)
存活曲線估計存活月數中位數 (95% CI)	7.2 (6.6 to 7.8)	5.2 (4.6 to 5.9)
HR (95% CI)	0.69 (0.59 to 0.81), p <0.0001	
無惡化存活期發生事件人數 (百分比)		
未設限 (惡化或死亡)	496 (92.9)	254 (95.5)
設限	38 (7.1)	12 (4.5)
存活曲線估計無惡化存活期中位數 (95% CI)	2.0 (1.9 to 2.1)	1.7 (1.7 to 1.8)
HR (95% CI)	0.49 (0.42 to 0.58), p <0.0001	
ECOG PS 發生事件人數 (百分比)		
未設限 (ECOG PS ≥ 2)	470 (88.0)	251 (94.4)
設限	64 (12.0)	15 (5.6)
ECOG PS 惡化至 ≥ 2 時間		
中位數 (95% CI)	6.2 (5.6 to 6.8)	4.4 (3.6 to 5.1)
平均 (95% CI)	6.5 (6.1 to 6.9)	4.8 (4.3 to 5.3)
HR (95% CI)	0.74 (0.64 to 0.84), p = 0.0002	

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

影像學診斷之無惡化存活期 (progression-free survival [PFS]) 中位數在 FTD/TPI 複方組要比安慰劑組多 0.3 個月。建議者 Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd.認為 PFS 作為測量效益之準確指標是不適合的，因 RECURSE 試驗中每 8 週才以影像學評估 PFS。最終經濟評估中並未使用 PFS，然而 ESC 談論到由於 FTD/TPI 複方組與安慰劑組在 PFS 部分皆進展快速，因此兩組 PFS 中位數差異不大。

J003 試驗方面，其 hazard ratio (HR)ⁱ在數值上低於 RECURSE 試驗 (J003 試驗 HR 為 0.56，95% CI^j為 0.39 至 0.81，p = 0.0011；RECURSE 試驗 HR 為 0.69，95% CI 為 0.59 至 0.81，p < 0.0001)。以隨機效應模式將兩者合併分析後可得到一致之 OS 結果 (HR 為 0.67，95% CI 為 0.57 至 0.78)。J003 試驗之 OS 中位數為 FTD/TPI 複方組比安慰劑組多出 2.4 個月，而合併後 OS 中位數為多出 2.04 個月。經影像學診斷之 PFS 部分，FTD/TPI 複方組在統計上優於安慰劑組 (HR

ⁱ 瞬時風險比

^j Confidence interval，信賴區間

為 0.41，95% CI 為 0.28 至 0.59， $p < 0.0001$)，與 RECURSE 試驗結果類似；FTD/TPI 複方組 PFS 中位數亦較安慰劑組多 1 個月，比 RECURSE 試驗中多 0.3 個月要長。此情形可能是由於在 J003 試驗中每四週才進行一次影像學評估。

在間接比較方面，結果發現 FTD/TPI 複方與 regorafenib 相比在死亡 HR 上並未有統計上顯著差異 (HR 為 0.90，95% CI 為 0.70 至 1.15)。

(8) 相對安全性

RECURSE 試驗結果顯示，FTD/TPI 複方組在 Grade 3 以上不良事件 (adverse events [AE]) 發生次數較安慰劑組多 (FTD/TPI 複方組 69%，安慰劑組 52%)；其中主要 AE 為骨髓抑制。此外，Grade 3 以上貧血與 Grade 3 血小板低下 (thrombocytopenia)^k 在 FTD/TPI 複方組發生率顯著高於安慰劑組。其他較常回報之 AE 包含噁心、嘔吐、食慾降低、疲憊、腹瀉等；另有一名與治療有關，因敗血性休克導致之死亡發生在 FTD/TPI 複方組。

FTD/TPI 複方之安全性資料不同於 regorafenib。在 CORRECT 試驗中，regorafenib 組最常發生 Grade 3 以上 AE 為手足皮膚反應 (hand-foot skin reaction)、疲憊、腹瀉、高血壓、紅疹或脫屑 (desquamation)。在 Grade 3 以上之間接比較中，FTD/TPI 複方組與 regorafenib 組相比之 odds ratio 為 0.58 (95% CI 為 0.37 至 0.89)。在 2014 年 11 月審查中，PBAC 提到該試驗中，regorafenib 組比起安慰劑組，每治療 100 名病人會有一名死於與治療有關 AE。RECURSE 試驗血液學相關 AEs 整理於表九。

表九、PBAC 整理 RECURSE 試驗血液學相關 AEs 整理[9]

	FTD/TPI 複方	安慰劑	RR (95% CI)	每百名病人發生率		RD (95% CI)
				FTD/TPI 複方	安慰劑	
嗜中性球低下						
任何等級	353/528	2/263	87.9 (22.1 to 350.1)	66.9	0.8	66.1 (61.9 to 70.2)
Grade ≥ 3	200/528	0/263	Not calculable	38	0	38 (24 to 42)
白血球減少症						
任何等級	407/528	12/263	16.9 (9.7 to 29.4)	77.1	4.6	72.5 (68.1 to 76.9)
Grade ≥ 3	113/528	0/263	Not calculable	21	0	21 (18 to 25)
貧血						
任何等級	404/528	87/263	2.3 (1.9 to 2.8)	76.5	33.0	43.4

^k 在 RECURSE 試驗中，貧血發生率在 FTD/TPI 複方組 18%，安慰劑組為 3%；血小板低下在 FTD/TPI 複方組 5%，安慰劑組為 < 1%。

						(36.9 to 50.1)
Grade ≥ 3	96/528	8/263	6.0 (3.0 to 12)	18	3	15 (11 to 19)

FTD/TPI: trifluridine, tipiracil; RR: risk ratio; RD: risk difference; CI: confidence interval

(9) 廠商臨床宣稱

Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd. 在此次申請中宣稱 FTD/TPI 複方在治療難治性 mCRC 之有效性上較安慰劑佳，亦宣稱其在安全性上劣於安慰劑；AEs 主要為骨髓抑制，但可由劑量調整或延長治療間隔來控制。ESC 同意此宣稱但論及 OS 及 PFS 在臨床上顯著性可能存有不確定性。PBAC 認為有適當證據支持 FTD/TPI 複方相對於安慰劑之有效性，但認為此效益不大，且在實際臨床應用中所看到之效益可能會更小。PBAC 認為安全性部分宣稱是合理的。Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd. 在申請中另宣稱與 regorafenib 相比，FTD/TPI 複方在有效性上不劣於 regorafenib；而安全性部分是不同的。PBAC 認為在有效性上兩者相似，但談到 FTD/TPI 複方似乎耐受性較好。

(10) PBAC 建議

PBAC 不建議 PBS 給付 FTD/TPI 複方用於之前已接受過治療或不適合任何現有治療之 mCRC 病人。此決定是由於臨床效益不大、遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio [ICER]) 高且不確定、臨床試驗中所觀察到之效益可能無法在臨床應用中實現等原因。

在申請中主要依據為二項隨機對照試驗 (randomized controlled trials [RCT]) 結果，但其 PFS 中位數差異不大 (0.3 個月)；PBAC 注意到這反應了在兩組中大部分受試者在第一次評估 (8 週) 前疾病就已惡化，但也認同有部分病人的確自 FTD/TPI 複方獲益。PBAC 同意 Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd. 在 PSCR 回應中所述 (平均 OS 差異可提供資訊)，因為在試驗追蹤結束時多數病人已死亡 (FTD/TPI 複方組為 87%，安慰劑組為 94%)，故存活資料近乎完整。PBAC 認為較為優越之有效性宣稱是有適當證據支持的，但認為其效益強度不大。在安全性宣稱方面，PBAC 認為 FTD/TPI 複方較安慰劑差是合理的。PBAC 認為與 FTD/TPI 複方有關之毒性是可預測的，其中骨髓抑制是最主要 AE。與 regorafenib 相比，兩者有效性相似，但 FTD/TPI 複方似乎耐受性較佳。

PBAC 提出試驗結果於澳洲臨床應用性等議題，並論及試驗中觀察到之效益強度可能無法在臨床應用中實現。首先，試驗受試者平均而言較日常臨床病人健康，特別是 FTD/TPI 複方組中大部分病人 ECOG PS¹ 分數為 0 (RECOURSE 試驗中 63%，J003 試驗中 57%)；而實際臨床上治療之病人會有較高比例 ECOG PS 為 1。其次，RECOURSE 試驗中有 9.4% 病人因嗜中性球低下 (neutropenia) 有

¹ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，美國東岸癌症臨床合作組織日常體能狀態

接受 GCSF^m。PBAC 考量點為在澳洲臨床應用中，GCSF 並未常規用於治療嗜中性球低下，因此可能會降低 FTD/TPI 複方治療劑量或延遲接受治療，對有效性造成衝擊。

2. 第二次申請（2017 年 3 月會議）[10]，及第三次申請（2017 年 7 月會議）[11]，及第四次申請（2017 年 11 月會議）[12]

(1) 背景

澳洲許可證持有商 Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd 在 2016 年 11 月 FTD/TPI 複方以與 TGA/PBAC 平行送審方式進行 PBAC 主要申請，但被拒絕給付；第三度申請在 2017 年 7 月時進入 PBAC 會議討論，仍被拒絕給付；第四次申請在 2017 年 11 月時進入 PBAC 會議討論，仍然被拒絕給付。

(2) 與首次申請主要差異

第二次再申請、第三次再申請、第四次再申請皆為次要申請，並未提供更多臨床證據，僅是在相對療效部分將 RECURSE 試驗及 J003 試驗兩者結果合併分析（表十），並納入經濟評估分析；在給付適應症、給付條件、比較品、臨床證據等並無差異。

表十、合併 RECURSE 試驗及 J003 試驗結果分析

結果（月）	Trifluridine/tipiracil	安慰劑	差異
平均無惡化存活期	3.7	1.9	1.8
平均整體存活期	10.0	7.4	2.6

對於首次申請時 PBAC 所提出之議題（試驗所納入之受試者其 ECOG PS 分數主要為 0，而臨床應用時病人大多為 1），第二次再申請時，廠商同意藥品上市後接受 FTD/TPI 複方治療之病人不僅限於 ECOG PS 分數為 0。

(3) PBAC 建議

三次再申請結果皆為 PBAC 不建議給付，理由與首次申請時相同，皆因 ICER 過高且具不確定性、效益不大、還款百分比不足等原因而拒絕給付此藥品。PBAC 再次申明其觀點為，對於接受現行可使用之治療方式治療後失敗或不適合使用之 mCRC 病人，確實有未滿足之醫療需求。PBAC 注意到 MOGAⁿ表示對 FTD/TPI 複方之支持，且是基於 ESMO-MCBS^o評分為 2 分（最高 5 分，其中 5 和 4 分代表具有重大進步）。

在第二次再申請中，PBAC 注意到此次再申請是基於 RECURSE 試驗及

^m granulocyte colony stimulating factors，顆粒性白血球聚落刺激因子

ⁿ The Medical Oncology Group of Australia

^o European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale

J003 試驗合併分析結果，而合併分析後之整體存活與 RECURSE 試驗單獨結果相似。PBAC 認為此效益不大，並重申在首次申請中即提出之疑慮：在試驗中觀察到此效益強度可能無法在臨床應用中實現。

在第三次再申請中，PBAC 注意到 Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd 在第二次申請中對於 GCSF 議題提出之理由並未提供任何佐證。

在第四次再申請中，PBAC 認為 FTD/TPI 複方淨財務影響巨大及效益不大且須考慮藥品不良事件產生等因素，認為即便給付 FTD/TPI 複方亦無法解決「未滿足之醫療需求」之議題。

(三) NICE (英國)

2018 年 4 月 3 日於 NICE 網站上以「trifluridine」為關鍵字查詢，得到一筆與本案藥品相關紀錄[13]，摘錄如下。

1. 建議

NICE 於 2016 年 8 月 24 日公告與本品相關之醫療科技評估報告 (TA405)，建議收載 FTD/TPI 複方在其上市許可範圍內做為轉移性大腸直腸癌之治療用藥，但須符合以下條件：(1) 先前曾接受下列療法的成年患者，包括 fluoropyrimidine 或 oxaliplatin 或 irinotecan 為基礎之化學治療、和抗血管內皮生長因子療法(anti-VEGF)、和抗表皮生長因子受體療法(anti-EGFR)；或不適用於上述療法的病患；且(2)廠商願意以於病人用藥可近性方案 (patient access scheme [PAS]) 中同意之價格折扣 (discount) 提供藥品。

2. 委員會討論議題

(1) 病人觀點

病人專家表示在多線治療後 mCRC 更有可能對其他藥品產生抗性，因此新增另一項治療，特別是口服且可提供一些存活效益者，可給病人一線希望。委員會認同病人專家看法。

(2) 臨床地位

委員會注意到 NICE 在 CRC 臨床診療指引建議 FOLFOX 或 XELOX^P做為第一線治療；FOLFIRI 和 irinotecan 單獨使用做為第二線治療 (irinotecan 單獨使用只能接在 FOLFOX 之後)。委員會了解當時 NICE 未有第 3 線或後續治療指引。

委員會討論到 FTD/TPI 複方之核准適應症，並了解建議者提案將 FTD/TPI

^P Xeloda (capecitabine), oxaliplatin 合併治療

複方置於第三線或後續線治療。臨床專家亦同意此論點。

(3) 臨床療效

委員會考量了二項 Servier Laboratories 提供之臨床試驗，Yoshino et al. (2012) 及 RECURSE 試驗。二項試驗皆為 RCTs，比較 FTD/TPI 複方與安慰劑用於治療已接受過 2 項以上標準化學治療療程，其中包含 fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan 等已經無效或無法使用之 mCRC 成年病人；二項試驗主要結果指標亦皆為整體存活期。委員會同意二項試驗皆與待決定問題有關且適合用於評估 FTD/TPI 複方臨床療效。

在試驗結果外推性方面，委員會了解到二項試驗皆提供了 FTD/TPI 複方在已接受過 2 項以上治療病人之證據，但並未提供用於治療不適用可得治療病人之證據。委員會知道僅有一些病人是不被認為可以接受 NICE 建議之第一線及第二線治療的。此外，臨床專家表示 FTD/TPI 複方應不會取代上述治療。最終委員會同意這些證據可被外推至不適用可得療法之病人。

委員會瞭解到在 RECURSE 試驗中受試者在進入試驗前必須已接受過 bevacizumab 治療，而 KRAS wild type 者必須先接受過 cetuximab 或 panitumumab 治療，但 Yoshino et al. (2012) 並無此條件。委員會談論到上述治療皆未被 NICE 建議或被 Cancer Drug Fund 資助用於治療曾接受過治療之 mCRC 病人。因此，英格蘭之病人不大可能在接受 FTD/TPI 複方前先接受 bevacizumab 或 cetuximab 或 panitumumab 治療。Servier Laboratories 認為並無生物學上之因素會使 FTD/TPI 複方治療病人時，會因病人先前接受過生物製劑療法與否而產生差異。委員會注意到在 Yoshino et al. (2012) 試驗中有 22% 病人未曾接受過 bevacizumab 治療。在此次族群中，整體存活之 HR 為 0.37 (95% CI 為 0.16 至 0.86)，而曾接受過 bevacizumab 治療者之整體存活 HR 為 0.63 (95% CI 為 0.42 至 0.95)；在兩組間並未有統計上顯著之交互作用。儘管如此，由於不清楚兩次族群間以前治療差異是否會影響存活結果，委員會認為這些結果並無定論。委員會從專家處得知隨著每多一線治療，療效減弱是可預期的。此外，臨床專家對 bevacizumab 是否則延長存活抱有疑問；因此，先前曾以 bevacizumab 治療之長期效益並不清楚。委員會結論認為，FTD/TPI 複方用於治療，先前曾接受過 bevacizumab 治療者，或未曾接受過者，此二次族群之效果相似；且這些試驗結果可外推至未曾接受過 bevacizumab 之英國國民健康服務英格蘭^s病人。

在臨床試驗部分，經討論試驗結果後，委員會注意到存活資料是「完整的」，意即大多數病人在追蹤結束時已死亡 (Yoshino et al. [2012]: 72.8%; RECURSE: 89.0%)。相較於安慰劑組，FTD/TPI 複方在 Yoshino et al. (2012) 研究中可增加整體存活中位數 2.4 個月，在 RECURSE 試驗中可增加 2.0 個月。在 Servier

^s National Health Service (NHS) England

Laboratories 進行之統合分析結果顯示，FTD/TPI 複方在統計上可顯著提高整體存活（HR 為 0.67，95% CI 為 0.58 至 0.78）及 PFS（HR 為 0.46，95% CI 為 0.40 至 0.53）。委員會自臨床專家及病人專家處得知，在最後線治療中延長生命，即使只有小幅度亦為重要。委員會結論認為 FTD/TPI 複方之存活效益儘管相對小，但臨床上仍有意義。

在不良事件部分，委員會注意到在臨床試驗中比起安慰劑組，FTD/TPI 複方與不良事件發生率有關（Yoshino et al. [2012]: 96.5%, 70.2%; RECURSE: 85.7%, 54.7%）。委員會得知病人認為此安全性是可接受的。臨床專家亦表示 FTD/TPI 複方在有參加 named patient programme 之病人中表現出良好耐受性，且引起疲憊情形少於 regorafenib（此藥品在治療路徑中可能與 FTD/TPI 複方用於相同階段）。委員會結論認為 FTD/TPI 複方之不良事件負擔是可接受的。

（四）其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

（1） SMC（蘇格蘭）

2018 年 4 月 13 日於 SMC 網站以關鍵字「trifluridine」查詢獲得二筆紀錄，其中一筆與本案有關[14]，相關意見摘錄如下。

A. SMC 建議

SMC 於 2017 年 2 月 13 日發布的第 1221/17 號報告中，依據生命臨終及孤兒相似藥品（end-of-life and orphan-equivalent）審議流程審理此案，建議在有條件之下收載 FTD/TPI 複方，用於先前曾接受或不適用於下列療法之 mCRC 成年病人，包括以 fluoropyrimidine 為基礎、以 oxaliplatin 為基礎、以 irinotecan 為基礎之化療、抗血管內皮生長因子療法（anti-VEGF）和抗表皮生長因子受體療法（anti-EGFR）。SMC 建議收載的理由為 FTD/TPI 複方相較於最佳支持性療法，可改善 mCRC 病人之整體存活期，且 PAS 可改善本品之成本效益；惟此項建議是基於 PAS 能持續於蘇格蘭國民健康服務（National Health Service [NHS] Scotland）中執行，或 FTD/TPI 複方定價與 PAS 協議中有效價格相當或較低時才建議給付。

B. 臨床議題

CRC 為蘇格蘭第三常診斷出之癌症，大約占每年癌症診斷量之 12%；此外，CRC 在蘇格蘭是死因第二位。在蘇格蘭，治療 mCRC 方式包含手術切除及系統性抗腫瘤治療。抗癌症治療骨幹為 fluoropyrimidine 化學療法，搭配 oxaliplatin 或 irinotecan，組成 FOLFOX, FOLFIRI, CapOX 等療程。生物製劑如 EGFR 之單株抗體（cetuximab）及 VEGF 抑制劑（afibrecpt）會經由 SMC/Healthcare Im-

provement Scotland 建議給付於特定病人；而其他治療選擇如 VEGF 抗體 bevacizumab、EGFR 抗體 panitumumab、多重激酶(multi-kinase)抑制劑 regorafenib 等有獲得許可治療 mCRC，但並未被推薦在 NHS Scotland 使用。FTD/TPI 複方被核准使用之臨床情境及地位為最後線。從 RECURSE 試驗及 regorafenib 之樞紐試驗 (CORRECT 試驗) 中可以得知此情境下以 BSC 處置之病人存活中位數分別為 5.2 及 5.0 個月。因此，FTD/TPI 複方符合 SMC 之臨終及孤兒藥等價 (orphan-equivalent) 標準。

在比較品部分，BSC 是最相關之比較品。Regorafenib 被核准用於治療 mCRC，但並未被 SMC 建議使用。

SMC 所諮詢之臨床專家認為此治療範疇有未滿足需求，即在蘇格蘭中此類病人缺乏治療選擇。

RECURSE 試驗在 BSC 背景下提供了 FTD/TPI 複方對比安慰劑之比較資料；BSC 被認為是當時 NHS Scotland 實務上相關比較對象。FTD/TPI 複方與顯著整體存活有相關，HR 為 0.69、整體存活中位數可增加 2 個月，一年整體存活率為 10%。歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency) 認為在此疾病階段背景中，雖然效益絕對值微小，但臨床上是有關連性的。然而，研究並未監測受試者健康相關生活品質 (health-related quality of life [HRQoL]) 之衝擊。申請中並未呈現任何 HRQoL 資料。兩組間 PFS 中位數差異微小 (FTD/TPI 複方組多 0.3 個月)，但 PFS 存活曲線在中位數後分離。在 4 個月時，PFS 之效益較為明顯。

RECURSE 試驗受試者被要求在先前需經過 VEGF 抗體 bevacizumab 治療，而此並未被 NHS Scotland 給付。一項在日本進行之第二期研究可提供支持性證據，即 FTD/TPI 複方用於治療未曾接受 bevacizumab 之病人。此研究之次族群分析結果顯示以 FTD/TPI 複方治療未曾接受 bevacizumab 病人之效果並未有負面影響。另一方面，約有五分之一 RECURSE 試驗受試者在進入試驗前曾接受 regorafenib 治療，而 regorafenib 在 NHS Scotland 並非常規可獲得給付之藥品。次族群分析結果顯示 FTD/TPI 複方在治療未曾接受 regorafenib 治療之病人時，仍有維持住治療效果。

給付 FTD/TPI 複方對處理全身性抗腫瘤療程治療失敗後之未滿足需求有幫助。SMC 諮詢之臨床專家則認為 RECURSE 試驗整體而言是穩健的；而基於此試驗所展現出 FTD/TPI 複方之有效性，此複方在治療上確有優勢。

從處理 AEs 角度而言，特別是骨髓抑制及胃腸道毒性，可能會有需要醫療服務意義，且藥品特性整理建議對此應調整劑量。在上市前研究中，有約 50% 病人需要延後療程起始時間，15% 病人需要降低劑量。

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	轉移性結腸直腸癌
Intervention	Trifluridine/tipiracil
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，以 colorectal cancer、trifluridine、tipiracil、TAS-102 及相關字詞做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

2018 年 4 月 16 日以上述關鍵字進行搜尋後，於 Pubmed 搜尋到 42 筆紀錄、Embase 搜尋到 10 筆紀錄、Cochrane Library 搜尋到 68 筆紀錄。最終納入 3 項 RCTs 及 1 項系統性文獻回顧 (systematic review [SR]) 及 1 項網絡統合分析 (network meta-analysis [NMA])。

A. **TERRA Study (Xu et al. [2018])[15]**

TERRA 試驗為一項第三期、雙盲、多國多中心隨機對照試驗。此試驗收納 406 名已接受過或無法耐受至少 2 項療程，包含 fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin 等化學治療之 mCRC 病人；不限制病人先前是否曾接受過 EGFR 抑制劑或 VEGF 抑制劑；受試者須為 18 歲以上，且 ECOG PS 分數須為 1 或 0。

此試驗共納入 406 受試者，其中 305 名為中國籍、81 名為韓國籍、20 名為泰國籍，以 KRAS 基因型、國籍分層後，依 2:1 比例隨機分派至 FTD/TPI 複方組 (271 名) 及安慰劑組 (135 名)。主要治療停止條件為疾病惡化；此外，若受試者發生不良反應或耐受性問題時，試驗人員可依試驗計畫書暫停治療或降低治療劑量至多三次；若超過 3 次或降低劑量後無法達到回復治療標準，則受試者須停止治療。主要試驗結果為整體存活；關鍵次要指標為無惡化存活及安全性、耐受性。

文獻中說明整體存活截止日期為 2016 年 2 月 16 日。在結果方面，FTD/TPI 複方組較安慰劑組延長整體存活中位數 0.7 個月；PFS 較安慰劑組延長 0.2 個月

(表十一)。

在安全性方面，32 名 (8.5%) FTD/TPI 複方組受試者及 1 名 (0.7%) 安慰劑組受試者至少降低一次劑量。此外，療程起始時間在 FTD/TPI 複方組有 77 名 (33.2%) 受試者延後 4 至 7 天，安慰劑組則有 5 名病人 (4.5%)；延後超過 8 天者在 FTD/TPI 複方組有 33 名 (14.2%)，在安慰劑組有 2 名 (1.8%)。在 AE 部分，FTD/TPI 複方組有 27 名 (10.0%) 受試者因 AEs 導致治療停止，而在安慰劑組有 13 名 (9.6%) 病人；前者最常之原因為小腸阻塞、嘔吐、疲勞，後者最常之原因為食慾不振 (anorexia)。在治療期間發生之不良事件 (treatment-emergent AEs) 導致死亡部分，FTD/TPI 複方組有 5 名受試者 (原因分別為小腸阻塞、未知原因、肝衰竭、肺炎、急性腎衰竭)，安慰劑組有 1 名受試者，原因為食慾不振。上述二組之 AE 導致死亡案例皆不被認為與治療有關。FTD/TPI 複方組共有 63 名 (23.2%) 受試者發生 SAEs，安慰劑組則有 31 名 (23.0%) 受試者。在 AE 種類部分，FTD/TPI 複方組在血液學相關異常明顯要比安慰劑組高；但未有回報嗜中性球低下發燒 (febrile neutropenia)。TERRA 試驗主要 AEs 整理於表十二。

TERRA 試驗由大鵬藥品 (Taiho Pharmaceutical) 贊助。

表十一、TERRA 試驗主要結果整理

	FTD/TPI 複方 (n = 271)	安慰劑 (n = 135)	Hazard ratio P value
整體存活月數中 位數 (95% CI)	7.8 (7.1 to 8.8)	7.1 (5.9 to 8.2)	0.79 (0.62 to 0.99) P = 0.035
無惡化存活期中 位數 (95% CI)	2.0 (1.9 to 2.8)	1.8 (1.7 to 1.8)	0.43 (0.34 to 0.54) P < 0.001

FTD/TPI: trifluridine, tipiracil; CI: confidence interval

表十二、TERRA 試驗主要不良事件及實驗室檢查異常整理，摘錄任何 Grade 發生率 5% 以上

不良事件	FTD/TPI 複方 (n = 271)		安慰劑 (n = 135)	
	任何 Grade	Grade 3 以上	任何 Grade	Grade 3 以上
與治療有關，但非血液相關之 TEAE				
任何事件	244 (90.0)	124 (45.8)	70 (51.9)	14 (10.4)
噁心	98 (36.2)	2 (0.7)	15 (11.1)	0
食慾不振 (anorexia)	67 (24.7)	2 (0.7)	10 (7.4)	0
疲勞 (fatigue)	55 (20.3)	4 (1.5)	9 (6.7)	0
嘔吐	50 (18.5)	2 (0.7)	5 (3.7)	0
腹瀉	40 (14.8)	2 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)

虛弱 (asthenia)	20 (7.4)	2 (0.7)	5 (3.7)	0
差於起始之臨床指標				
血液學方面				
貧血	209 (77.1)	48 (17.7)	52 (38.5)	8 (5.9)
白血球低下	190 (70.1)	56 (20.7)	4 (3.0)	0
嗜中性球低下	182 (67.2)	90 (33.2)	1 (0.7)	0
淋巴球低下	146 (53.9)	39 (14.4)	34 (25.2)	3 (2.2)
血小板低下	96 (35.4)	8 (3.0)	10 (7.4)	2 (1.5)
淋巴球增生	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
生化指標方面				
鹼性磷酸酶升高	91 (33.6)	11 (4.1)	58 (43.0)	(3.7)
高血糖	98 (36.2)	7 (2.6)	50 (37.0)	3 (2.2)
總膽紅素升高	99 (36.5)	19 (7.0)	28 (20.7)	10 (7.4)
低白蛋白血症	78 (28.8)	8 (3.0)	44 (32.6)	0
低血鈉	81 (29.9)	12 (4.4)	38 (28.1)	6 (4.4)
低血鈣	77 (28.4)	3 (1.1)	33 (24.4)	1 (0.7)
AST 升高	63 (23.2)	10 (3.7)	40 (29.6)	7 (5.2)
ALT 升高	48 (17.7)	3 (1.1)	29 (21.5)	4 (3.0)
肌酸酐	31 (11.4)	2 (0.7)	11 (8.1)	1 (0.7)

FTD/TPI: trifluridine, tipiracil; TEAE: treatment-emergent adverse events; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase

B. RECOURSE 試驗 (Mayer et al. [2015])[16]

此試驗為第三期雙盲隨機臨床對照試驗。受試者必須罹患細胞學證實或有病史之結腸或直腸腺癌，且已轉移，並經過至少 2 項療程治療無效；療程必須包含 fluoropyrimidines, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab 等；KRAS 基因型為 wild type 者須再接受至少一項 EGFR 抗體。若病人是因耐受性問題而停止上述治療亦符合納入條件；若病人在接受輔助性化學治療 (adjuvant chemotherapy) 後 6 個月內或是在治療期間內復發，該輔助性治療亦可算做一項療程。此外，受試者須為 18 歲以上，ECOG PS 分數必須為 0 或 1 分

此試驗共納入 800 名受試者，依腫瘤 KRAS 基因型、距離首次診斷 mCRC 時間 (小於 18 個月及 18 個月以上)、地理位置等分層後，再依 2:1 比例隨機分派至 FTD/TPI 複方組 (534 名) 及安慰劑組 (266 名)。試驗計劃書中允許最多可減少劑量 3 次。主要治療停止條件為疾病惡化、發生嚴重不良事件 (severe adverse events)、死亡、醫師判斷停止治療符合受試者最佳利益等。

主要試驗指標為整體存活。次要試驗指標包含無惡化存活、腫瘤反應、疾病

控制、安全性等。

在結果方面，Mayer et al. (2015) 發表此試驗結果時資料最後截止時間為 2013 年 10 月 8 日。FTD/TPI 複方組之整體存活中位數為 7.1 個月 (95% CI 為 6.5 至 7.8)，安慰劑組為 5.3 個月 (95% CI 為 4.6 至 6.0)，如下表。

	FTD/TPI 複方 (n = 534) 安慰劑 (n = 266)		Hazard ratio
			P-value
整體存活月數中位數 (95% CI)	7.1 (6.5 to 7.8)	5.3 (4.6 to 6.0)	0.68 (0.58 to 0.81) P < 0.001
無惡化存活期中位數 (95% CI)	2.0 (1.9 to 2.1)	1.7 (1.7 to 1.8)	0.48 (0.41 to 0.57) P < 0.001

FTD/TPI: trifluridine, tipiracil; CI: confidence interval

安全性部分，在 FTD/TPI 複方組中有 53% 受試者在開始新療程時因毒性而延遲 4 天以上；其中又約有半數延遲超過 8 天。FTD/TPI 複方組中有 73 名 (14%) 受試者需要降低劑量，其中分別有 53 名受試者降低一次、18 名降低兩次、2 名降低三次。FTD/TPI 複方組中有 4% 受試者因 AE 停止治療，而安慰劑組有 2%。RECOURSE 試驗不良事件整理參見表十三。

RECOURSE 試驗由大鵬藥品 (Taiho Pharmaceutical) 贊助。

表十三、RECOURSE 試驗不良事件整理[16]

不良事件 n (%)	FTD/TPI 複方 (n = 533) 安慰劑 (n = 265)			
	任何 Grade	Grade 3 以 上	任何 Grade	Grade 3 以上
任何事件	524 (98)	370 (69)	247 (93)	137 (52)
任何 serious AE	158 (30)		89 (34)	
最常發生之 AE				
噁心	258 (48)	10 (2)	63 (24)	3 (1)
嘔吐	148 (28)	11 (2)	38 (14)	1 (<1)
食慾不振 (anorexia)	208 (39)	19 (4)	78 (29)	13 (5)
疲勞 (fatigue)	188 (35)	21 (4)	62 (23)	15 (6)
腹瀉	170 (32)	16 (3)	33 (12)	1 (<1)
腹痛	113 (21)	13 (2)	49 (18)	10 (4)
發燒	99 (19)	7 (1)	37 (14)	1 (<1)
虛弱 (asthenia)	97 (18)	18 (3)	30 (11)	8 (3)
與 fluoropyrimidine 治療有關之 AEs				

嗜中性球低下發燒 (febrile neutropenia)	20 (4)	20 (4)	0	0
口炎 (stomatitis)	43 (8)	2 (<1)	17 (6)	0
手足症候群 (hand-foot syndrome)	12 (2)	0	6 (2)	0
心臟缺血*	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
實驗室檢驗數值異常 n/N (%) [†]				
嗜中性球低下	353/528 (67)	200/528 (38)	2/263 (<1)	0
白血球低下	407/528 (77)	113/528 (21)	12/263 (5)	0
貧血	404/528 (77)	96/528 (18)	87/263 (33)	8/263 (3)
血小板低下	223/528 (42)	27/528 (5)	21/263 (8)	1/263 (<1)
ALT 升高	126/526 (24)	10/526 (2)	70/263 (27)	10/263 (4)
AST 升高	155/524 (30)	23/524 (4)	91/262 (35)	16/262 (6)
總膽紅素 (total bilirubin) 升高	189/526 (36)	45/526 (9)	69/262 (26)	31/262 (12)
鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 升高	205/526 (39)	42/526 (8)	118/262 (45)	28/262 (11)
肌酸酐 (creatinine) 升高	71/527 (13)	5/527 (<1)	32/263 (12)	2/263 (<1)

FTD/TPI: trifluridine, tipiracil; AE: adverse event; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase;

*包含心肌梗塞、心絞痛、心肌缺血

[†]百分比所使用之分母為開始治療後至少有一次測量之病人數

C. Yoshino et al. (2012)[17]

此試驗為第 2 期、多中心、雙盲隨機對照試驗。受試者必須年滿 20 歲，確診為 mCRC 並已接受過至少 2 項療程（包含 fluoropyrimidines, irinotecan, oxaliplatin）而無效或無法耐受之。受試者 ECOG PS 分數必須介於 0 至 2。

此試驗共收納 172 名受試者，依 ECOG PS 分數分層後，以 2:1 比例隨機分派至 FTD/TPI 複方組（112 名）或安慰劑組（57 名）。對於服藥後發生 AE 之受試者，若有必要的話，可以 10 mg/day 降幅降低劑量。治療會持續至腫瘤惡化、無法接受之毒性反應、或病人停止同意繼續試驗。

此試驗主要指標為整體存活；次要試驗指標為無惡化存活、客觀反應

(objective response)、疾病控制、反應持續時間、不良事件等等。

此試驗整體存活截止日為 2011 年 2 月 4 日。在結果方面，FTD/TPI 複方組整體存活中位數為 9.0 個月 (95% CI 為 7.3 至 11.3)，安慰劑組為 6.6 個月 (4.9 至 8.0) (hazard ratio 為 0.56，95% CI 為 0.39 至 0.81，P = 0.0011)。FTD/TPI 複方組無惡化存活期為 2.0 個月 (95% CI 為 1.9 至 2.8)，安慰劑組為 1.0 個月 (95% CI 為 1.0 至 1.0) (hazard ratio 為 0.41，95% CI 為 0.28 至 0.59，P < 0.001)。

安全性方面，FTD/TPI 複方組有 22 名受試者需要降低劑量至少一次。主要因為嗜中性球低下、血小板低下或兩者兼有。此外，FTD/TPI 複方組有 35 名受試者需要暫停治療，絕大部分是因為嗜中性球低下。治療中斷中位數為 7 天 (IQR[†] 為 3.0 至 8.5)。不良事件方面，FTD/TPI 複方組較常發生 Grade 3 以上不良事件，而安慰劑組較為少見。FTD/TPI 複方組有 21 名 (19%) 受試者發生嚴重不良事件 (serious AEs)，而安慰劑組有 5 名 (9%)。21 名在 FTD/TPI 複方組發生嚴重不良事件受試者中，有 4 名發生嗜中性球低下發燒，是最常發生之事件。FTD/TPI 複方組有 4 名 (4%) 受試者、安慰劑組有 1 名受試者 (2%) 因藥品相關 AE 停止治療 (如表十四)。

此試驗由大鵬藥品 (Taiho Pharmaceutical) 贊助。

表十四、Yoshino et al. (2012) 不良事件整理[17]

不良事件	FTD/TPI 複方 (n = 113)		安慰劑 (n = 57)	
	任何 Grade	Grade 3 以上	任何 Grade	Grade 3 以上
血液學相關				
嗜中性球低下	81 (72%)	57 (50%)	1 (2%)	0
白血球低下	86 (76%)	32 (28%)	2 (4%)	0
貧血	82 (73%)	19 (17%)	9 (16%)	3 (5%)
淋巴球低下	39 (35%)	11 (10%)	7 (12%)	2 (4%)
血小板低下	44 (39%)	5 (4%)	1 (2%)	0
非血液學相關				
疲勞	66 (58%)	7 (6%)	24 (42%)	2 (4%)
腹瀉	43 (38%)	7 (6%)	12 (21%)	0
噁心	73 (65%)	5 (4%)	16 (28%)	0
厭食症 (anorexia)	67 (24.7)	5 (4%)	19 (33%)	2 (4%)
嗜中性球低下發燒	5 (4%)	5 (4%)	0	0
嘔吐	50 (18.5)	4 (4%)	5 (3.7)	0

FTD/TPI: trifluridine, tipiracil

[†] Interquartile range，四分位距

D. Arnold et al. (2018)[18]

Arnold et al. (2018)為一項系統性文獻回顧，目的為評估治療 mCRC 之二線後藥品，包含試驗性藥品、已核准藥品、以及再次使用前線藥品之有效性、安全性、病人報告結果 (patient-reported outcome)，以期發現最佳做法。

作者搜尋 Cochrane Database of Systematic Reviews、EMBASE、Medline 等資料庫，時間介於 2002 年 1 月至 2017 年 5 月；另外還搜尋了 Cochrane Central Register of Controlled Trials 及 ClinicalTrials.gov 以發現執行中之試驗、時間介於 2014 年 1 月及 2017 年 6 月之研討會^u摘要等。

納入研究條件主要為第二或三期，隨機或非隨機試驗。單組、前瞻性之觀察性研究及回溯性研究亦被納入。介入則必須為試驗中之三或四線藥品、再次於後線使用之第一或二線藥品、經核准第二線以後藥品。評估指標為整體存活、無惡化存活、客觀反應率、健康相關生活品質或功能狀態 (functional status)、Grade 3 至 4 與治療相關之 AEs。排除條件則為第一期試驗、臨床前試驗、敘述性回顧等非上述研究設計，或是可供評估方法學及品質資料不足之研討會摘要。

在已核准藥品部分，此 SR 納入一項 SR 暨 NMA、五項 RCTs (RECOURSE 試驗[16]、CORRECT 試驗[19]、CONCUR 試驗[20]、TERRA 試驗[15]、Yoshino et al. [2012][17])、一篇 RECOURSE 試驗之更新分析、三篇 RECOURSE 試驗之次分組分析。額外低品質證據部分包含有一項 regorafenib 非比較性單組試驗、一項 FTD/TPI 複方回溯性研究、三項回溯性比較 regorafenib 與 FTD/TPI 複方研究。由於 RECOURSE 試驗、TERRA 試驗、Yoshino et al. [2012]等試驗已於章節三之(四)之2之(2)中 A 至 C 點呈現，此處不再贅述；NMA 亦將於 E 點呈現，此處亦不再贅述。

整體而言，作者認為基於 regorafenib 與 FTD/TPI 複方之有效性資料，兩者皆為二線後適當首選。因此，決定使用何者治療之因素可能是兩者造成日常體能狀態及安全性影響資料。FTD/TPI 複方最主要與血液學相關毒性有關，而 regorafenib 與手足症候群、高血壓、肝毒性等有關。在 QoL 方面，與安慰劑相比時並未發現 regorafenib 會惡化 QoL；而雖然 FTD/TPI 複方試驗中雖未直接測量 QoL，但與安慰劑相比時 FTD/TPI 複方仍有維持住 ECOG PS。

作者自陳研究限制包含使用同一套搜尋策略於不同資料庫；納入太多不同研究設計、族群、結果之研究，導致無法進行統合分析。

此 SR 贊助者為 Servier。

^u American Association for Cancer Research, American Society of Clinical Oncology (ASCO), ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), European Society for Medical Oncology (ESMO), and ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer

E. Abrahao et al. (2017)[21]

此研究為一項 NMA，旨為評估 FTD/TPI 複方與 regorafenib 之間有效性及安全性。作者搜尋至 2015 年 11 月為止之 PubMed, Medline (OVID version), Embase (OVID version), Scopus, Cochrane databases 等資料庫。

研究納入條件為以英文寫作、第三期臨床試驗；介入為 FTD/TPI 複方或 regorafenib；主要分析結果為整體存活，次要結果包含無惡化存活、客觀反應率、疾病控制、毒性（包含所有 Grade 毒性、Grade 3 以上毒性）。統合分析是利用 Review Manager 5.1 進行，間接比較則是利用 NMA 方式（R package “netmeta”）進行，皆以隨機效應模式分析。

此研究最終納入 3 項第三期臨床試驗，分別為 RECURSE 試驗[16]、CORRECT 試驗[19]、CONCUR 試驗[20]。此三試驗皆納入難治性 mCRC 病人，並已接受過標準化學療法（floropyrimidines, irinotecan, oxaliplatin）、生物製劑（bevacizumab, cetuximab and panitumumab）而無效或惡化。3 項試驗之受試者皆是接受治療致病情惡化、或是出現無法接受之毒性反應、或死亡、或放棄同意繼續試驗；所有受試者皆有接受 BSC。

在二者以隨機效應進行之間接比較結果中，regorafenib 相比 FTD/TPI 複方之整體存活 hazard ratio 為 0.97（95% CI 為 0.57 至 1.66，P = 0.91）；無惡化存活期 hazard ratio 為 0.85（95% CI 為 0.40 至 1.81，P = 0.67）；所有受試者皆未有人達到完全緩解；客觀反應率差為 0.0061（95% CI 為 -0.044 至 0.056，P = 0.81）；疾病控制率差為 0.091（95% CI 為 -0.20 至 0.386，P = 0.54）。

在安全性部分，regorafenib 與 FTD/TPI 複方之間在任何等級任何毒性反應發生率差為 0.35（95% CI 為 0.04 至 0.67，P = 0.013）；在任何 Grade 3 至 5 及毒性反應中，regorafenib 發生率仍然統計上顯著較 FTD/TPI 複方高（發生率差為 0.22，95% CI 為 0.13 至 0.31，P = 0.013）。整體而言，regorafenib 在手足症候群發生率顯著較 FTD/TPI 複方高，但血液學相關毒性 FTD/TPI 複方發生率皆顯著較 regorafenib 高。

此研究作者結論認為兩者在有效性上未有統計上顯著差異，但在任何 Grade 毒性 Grade 3 至 5 毒性發生率上 regorafenib 要高於 FTD/TPI 複方（表十五），因非血液相關毒性發生率較高。作者認為兩者在毒性方面差異會影響實際臨床決策時治療選擇。

雖然此研究並未納入 TERRA 試驗[15]結果，但作者認為 TERRA 試驗結果與 RECURSE 試驗相似，應不至於對此研究結果產生衝擊。

此研究並未說明贊助來源，但作者群皆聲明無利益衝突。

表十五、Abraham et al. (2017) 毒性間接比較整理[21]

毒性	發生率差 (regorafenib-FTD/TPI 複方)	95% 信賴區間
任何 Grade 毒性		
任何 Grade 毒性事件	0.35	0.04 至 0.66
血液學相關		
嗜中性球低下	-0.61	-0.67 至 -0.55
貧血	-0.38	-0.45 至 -0.31
血小板低下	-0.23	-0.32 至 -0.15
非血液學相關		
手足症候群	0.59	0.37 至 0.81
腹瀉	0.23	-0.08 至 0.55
疲勞	0.13	-0.11 至 0.37
Grade 3 至 5 毒性		
任何 Grade 3 至 5 毒性事件	0.22	0.13 至 0.31
血液學相關		
嗜中性球低下	-0.36	-0.40 至 -0.31
貧血	-0.13	-0.17 至 -0.09
血小板低下	-0.02	-0.05 至 0.00
非血液學相關		
手足症候群	0.16	0.13 至 0.19
疲勞	0.05	0.00 至 0.09
腹瀉	0.01	-0.02 至 0.04

(3) 電子資料庫小結

A. RCTs

本報告共納入了 3 項試驗[15-17]。3 項試驗皆比較 FTD/TPI 複方與 BSC 在治療經標準化學療法 (fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin) 治療失敗之 mCRC 病人之有效性。其中 RECURSE 試驗[16]受試者還必須經 bevacizumab 及至少一項 EGFR 抗體治療。3 項試驗結果皆顯示 FTD/TPI 複方相較於 BSC 之有效性，但主要結果整體存活中位數差自 0.7 至 3.3 個月。在安全性方面，FTD/TPI 複方在血液學相關毒性發生率明顯較 BSC 高。

B. SR 及 NMA

本報告納入一項 SR[18]及一項 NMA[21]。

SR 目的為評估治療 mCRC 二線後藥品之有效性、安全性、病人報告結果等，搜尋資料庫時間自 2002 年 1 月至 2017 年 5 月。在已核准治療部分為 regorafenib 與 FTD/TPI 複方。作者認為基於有效性證據，二者皆為適當首選；而會依二者造成日常體能狀態及安全性影響決定使用何者治療：FTD/TPI 複方最主要與血液學相關毒性有關，而 regorafenib 與手足症候群、高血壓、肝毒性等有關。

NMA 則納入 3 項第三期 RCTs 進行分析，有效性部分結果發現 regorafenib 相比 FTD/TPI 複方之整體存活 hazard ratio 為 0.97 (95% CI 為 0.57 至 1.66, P = 0.91)；安全性部分則發現 regorafenib 在手足症候群發生率顯著較 FTD/TPI 複方高，但血液學相關毒性 FTD/TPI 複方發生率皆顯著較 regorafenib 高。作者認為兩者在毒性方面差異會影響實際臨床決策時治療選擇。

(五) 建議者提供之資料

建議者所提供資料包含 RECURSE 試驗[16]、Moriwaki et al. (2017)[22]、Abrahao et al. (2017)[21]；以及建議者建議之療效參考品 regorafenib 之 CORRECT 試驗[19]。其中 RECURSE 試驗及 Abrahao et al. (2017) 研究已於三之(四)之 2 之(2)呈現，此處不再贅述。CORRECT 試驗中介入及對照皆非 FTD/TPI 複方，故此處亦不贅述。

Moriwaki et al. (2017) [22] 為一項回溯性世代研究，目的為比較 regorafenib 與 FTD/TPI 複方之間用於治療 mCRC 病人之有效性差異；其中 mCRC 病人必須已接受過 fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, and anti-EGFR antibody (若 KRAS/NRAS 為 wild type)、ECOG PS 分數在 2 分以下、主要器官功能正常。此研究以日本 24 間醫學中心於 2014 年 6 月至 2015 年 11 月資料為基礎，收集初次使用 regorafenib 或 FTD/TPI 複方之 mCRC 病人資料；以 20 項變項進行之 multivariable logistic regression 計算出 propensity score (PS) 後，在主分析是以 PS 校正，而敏感度分析則以 PS 進行 1:1 比例配對分析。最終符合條件之病例共 550 名 (regorafenib 組 223 名，FTD/TPI 複方組 327 名)，經配對後二組皆為 174 名。

研究主要結果發現兩治療在 OS、PFS 等統計上皆未有顯著差異 [OS: HR 為 0.96 (95% CI 為 0.78 至 1.18)；PFS: HR 為 0.94 (95% CI 為 0.78 至 1.14)]。在安全性部分，Grade 3 以上血液學相關毒性中 FTD/TPI 複方組發生率高於 regorafenib 組，特別是嗜中性球低下；而在 Grade 3 以上非血液學相關毒性中，regorafenib 組發生率高於 FTD/TPI 複方組，特別是手足症候群及肝功能不良 (表十六)。此外，在 regorafenib 組中有一名病例是因肝衰竭死亡。與治療有關之死

亡在 regorafenib 組中有 4 名病例，在 FTD/TPI 複方組中有 2 名。

此研究由日本大腸癌研究會（大腸癌研究会，Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum）贊助；第一作者接受數間藥商，包含 Taiho Pharmaceutical 之研究贊助以及酬金，和 Bayer 之酬金。

表十六、Moriwaki et al. (2017) 研究中與治療相關，Grade 3 以上，在各組中發生率大於 3% 不良事件整理[22]

事件	Regorafenib (n = 223) n (%)	FTD/TPI 複方 (n = 327) n (%)	P value
血液學相關毒性			
任何	30 (13)	128 (39)	< 0.001
嗜中性球低下	6 (3)	107 (33)	< 0.001
貧血	11 (5)	35 (11)	0.017
血小板低下	14 (6)	11 (3)	0.14
非血液學相關毒性			
任何	104 (47)	41 (13)	< 0.001
疲勞	7 (3)	8 (2)	.61
食慾不振 (anorexia)	10 (4)	18 (6)	.69
嗜中性球低下發燒 (febrile neutropenia)	0	9 (3)	.013
高血壓	13 (6)	0	< 0.001
手足症候群 (hand-foot skin reaction)	44 (20)	0	< 0.001
肝功能不良 (liver dysfunction) *	27 (12)	1 (0.3)	< 0.001
皮膚不適 [#]	8 (4)	1 (0.3)	.004

* 包含 alanine transaminase 上升、aspartate aminotransferase 上升、total bilirubin 上升、alkaline phosphatase 上升

[#] 包含 erythema multiforme、Stevens-Johnson syndrome

四、療效評估結論

(一) 在主要醫療科技評估組織部分結論如下：

1. CADTH 於本報告查詢日（2018 年 4 月 3 日）仍在評估中。
2. PBAC 不建議給付 FTD/TPI 複方用於之前已接受過治療或不適合任何現有治療之 mCRC 病人，因為臨床效益不大、ICER 高且具不確定性、臨床試驗

中所觀察到之效益可能無法在臨床應用中實現。PBAC 認為難以看出增加 FTD/TPI 複方選擇後可解決此部分需求。

3. NICE 則建議 FTD/TPI 複方做為治療 mCRC 選項之一；其中 mCRC 病人必須已接受過包含 fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan 等化學治療及 VEGF 抑制劑、EGFR 抑制劑等治療，或不適用上述治療。此外，Servier Laboratories 必須以用藥可近性方案中同意之折讓比例提供藥品。NICE 同意在臨床應用上，FTD/TPI 複方主要會用於已接受過 2 項以上療法且已無更進一步治療選擇之病人。NICE 在有效性結論部分認為 FTD/TPI 複方之存活效益儘管相對小，但臨床上仍有意義；安全性部分則認為不良事件負擔是可接受的。
4. SMC 建議 NHS Scotland 接受給付 FTD/TPI 複方用於治療成年 mCRC 病人；mCRC 病人必須先接受過可得治療，包含 fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan 等化學治療及 VEGF 抑制劑、EGFR 抑制劑等，或不為上述治療對象。而此為考量 PAS 方案效益過後之意見，因此取決於 PAS 於 NHS Scotland 之持續可得性或有相等或更低之給付價。SMC 認為，FTD/TPI 複方符合 SMC 之臨終及孤兒藥等價標準，所申請之治療範疇有未滿足需求。SMC 認為引入 FTD/TPI 複方對處理全身性抗腫瘤療程治療失敗後之未滿足需求有幫助。SMC 諮詢之臨床專家則認為 RECURSE 試驗整體而言是穩健的；而基於此試驗所展現出 FTD/TPI 複方之有效性，此複方在治療上確有優勢。

(二) 根據 FTD/TPI 複方之核准適應症、建議者建議給付規定、現行健保給付規定，本報告認為適當之療效參考品應為 regorafenib。

(三) 在電子資料庫相關文獻部分，本報告共納入 3 項 RCTs、1 項 SR、1 項 NMA。3 項 RCTs 皆與 BSC 比較，亦皆發現 FTD/TPI 複方在 OS 上較 BSC 佳，但中位數差距在 0.7 個月至 3.3 個月間。SR 及 NMA 則主要比較 FTD/TPI 複方與 regorafenib 之差異，但皆認為以目前證據在整體存活上兩者並無顯著差異，治療選擇主要是考量安全性差異。FTD/TPI 複方不良事件主要以血液學相關事件為主，例如嗜中性球低下等；而 regorafenib 不良事件是以手足症候群及肝功能不良為主。

(四) 建議者提供資料中僅多出一項比較 FTD/TPI 複方及 regorafenib 之回溯性世代研究。此研究資料來自日本 24 間醫學中心，療效結果與前述試驗及 NMA 相似，並未發現顯著差異。安全性部分結果亦與前述研究結果相似。

(五) 以現有證據而言，FTD/TPI 複方相對於 regorafenib 之療效並未發現統計上顯著差異，但兩者在安全性部分則呈現不同樣態：FTD/TPI 複方以血液學方面 AE 為主，而 regorafenib 則以手足症候群及肝功能不良較為明顯。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/ 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
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 4 月 3 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 11 月、2017 年 3 月、2017 年 7 月、2017 年 11 月發佈共 4 份公開摘要文件。
NICE (英國)	於 2016 年 8 月公告一份相關醫療科技評估報告(TA405)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)於 2017 年 2 月公告一份相關醫療科技評估報告(1221/17)。
電子資料庫	CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 共搜尋到 3 篇相關文獻。
建議者提供之資料	建議者未提出相關資料。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [8]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 預計於 2018 年 4 月 19 日召開專家審查委員會會議(pERC Meeting)，對 FTD/TPI 複方用於先前曾接受或不適用於下列療法的轉移性大腸直腸癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子療法(anti-VEGF)和抗表皮生長因子受體療法(anti-EGFR)，進行醫療科技評估，報告發布日期待確認。

2. PBAC (澳洲) [9-12]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2016 年 11 月、2017 年 3 月、2017 年 7 月、2017 年 11 月發佈共 4 份公開摘要文件(Public Summary Document), 皆不建議收載本品用於先前曾接受或不適用於下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者, 包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子療法(anti-VEGF)和抗表皮生長因子受體療法(anti-EGFR)。此建議乃基於 PBAC 認為本品的臨床效益有限(modest clinical benefit), 且在試驗中所觀察到的臨床效益可能無法反映在臨床實踐上, 而本品納入給付後將帶來 3000 萬至 6000 萬澳幣的財務衝擊, 對澳洲聯邦(Commonwealth)來說所承擔的機會成本相當可觀, 故不建議收載本品。

以下針對經濟分析內容進行摘述：

廠商提交以試驗為基礎(trial-based analysis)的經濟分析, 比較 FTD/TPI 複方 與最佳支持性療法(best supportive care, BSC)。其使用分段存活模型(partitioned survival model), 將循環週期設為一個月, 並以日常體能狀態(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS)定義病人的健康狀態, 將其分為 ECOG-PS<1、ECOG-PS≥2 及死亡三種, 主要參數來源為第三期臨床試驗 RECURSE。分析結果顯示, FTD/TPI 複方 相較於最佳支持性療法的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)為每個生命年(life year, LY) 45,000 至 75,000 澳幣, 以及每個經健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life year, QALY) 75,000 至 105,000 澳幣。PBAC 對此表示, 以 ECOG-PS 定義病人的健康狀態具有不確定性, 過去 mCRC 相關的經濟評估模型皆使用疾病惡化來定義, 因透過影像檢查來評估疾病為較客觀的作法, 且雖有研究證實 ECOG-PS 與生活品質的相關性, 但廠商參考的文獻中僅有部分病人為 mCRC, 故 PBAC 對於其效用值能否應用在 mCRC 病患存有疑慮。再者, PBAC 注意到廠商提交至英國 NICE 的本品評估報告, 係以疾病惡化來定義, 且採用評估 regorafenib 的臨床試驗 CORRECT 中的效用值。因此, PBAC 認為在模型中應以疾病是否惡化來定義健康狀態會較合適, 也有較完整的資料可使用。廠商於 PBAC 會議前嘗試修正經濟模型, 包括將存活期進行外推、以疾病惡化來定義健康狀態、採用臨床試驗 CORRECT 的效用值參數等, 修正後的 ICER 估計值為 45,000 至 75,000 澳幣/QALY。然而, PBAC 表示修正後的分析結果與先前差異過大, 具有不確定性。整體來說, PBAC 認為在廠商所提的價格之下, FTD/TPI 複方 的 ICER 估計值高於可接受的程度, 且有低估之虞。

財務影響方面, 廠商預估 FTD/TPI 複方 納入給付後未來六年, 每年的淨成本約為 3000 萬至 6000 萬澳幣。PBAC 針對廠商的財務分析表示, 其在估算病人數時未將符合「不適用於第一線與第二線療法」此條件之病人族群納入分析。再者, 廠商以國內病人的樣本數進行分析雖為合理, 但未提供分析細節, 故難以驗

證其估計結果。此外，考量到病人的 WHO 體能狀態必須為 1 或少於 1 才能使用本品，PBAC 認為廠商可能高估了符合本品適應症之病人數。本品滲透率的部分，廠商以問卷調查 13 位腫瘤科醫師的意見，然而 PBAC 表示部分醫師的行為難以代表其他亦能開立處方之臨床人員，認為本品滲透率有高估之虞，且對於其他國家的滲透率能否反映澳洲的臨床狀況亦有所疑慮。

廠商針對 PBAC 的評論多次修正提案內容，調整經濟模型的架構及各項參數，亦進一步調降本品價格並提高還款(rebate)比例，最終的 ICER 估計值為 15,000 至 45,000 澳幣/LY 以及 45,000 至 75,000 澳幣/QALY。PBAC 表示該 ICER 值仍然過高且具有不確定性。此外，PBAC 認為在試驗中所觀察到的本品效益，並不能完全反映在臨床實踐上，因實際在臨床上以本品治療的病人，相較於被納入 RECURSE 試驗的病人有較差的預後，對於本品副作用的耐受度較低。PBAC 另外提到試驗中部分病人曾接受過顆粒性白血球聚落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)，但在澳洲臨床實踐上並無常規性地給予轉移性癌症患者該藥品，故 PBAC 認為嗜中性白血球低下症(neutropenia)可能導致本品劑量降低或延遲，進而影響本品的實際療效。廠商雖針對此部分進行敏感度分析，然而，PBAC 表示此分析仍無法解決國內病人族群相較於試驗的病人族群有較多合併症的事實。在財務影響的部分，廠商調降本品價格及提高還款比例後，仍無法有效處理顯著的財務衝擊，本品納入給付未來六年的淨成本約為 3,000 萬至 6,000 萬澳幣，對澳洲聯邦來說所承擔的機會成本相當可觀。綜合上述，PBAC 決議不建議收載本品。

3. NICE (英國) [13]

英國國家健康及照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE)於 2016 年 8 月 24 日公告與本品相關之醫療科技評估報告(TA405)，建議收載 FTD/TPI 複方在其上市許可範圍內做為轉移性大腸直腸癌(mCRC)之治療用藥，須符合以下條件：(1)先前曾接受下列療法的成年患者，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 或 irinotecan 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子療法(anti-VEGF)和抗表皮生長因子受體療法(anti-EGFR)，或不適用於上述療法的病患；且(2)廠商願意提供於病人用藥可近性方案(patient access scheme)中同意的價格折扣(discount)。經濟評估內容摘要如下：

廠商提交一份比較 FTD/TPI 複方與安慰劑的經濟分析，使用分段存活模型(partitioned-survival model)，並針對治療組與對照組分別建構兩個獨立模型。NICE 的證據審查小組(Evidence Review Group, ERG)則偏好使用單一模型，且將治療變項設為共變量(covariate)，因其認為存活模型具有等比例風險的假設(proportional hazards assumption)。委員會表示整體存活期(overall survival)與無惡化存活期(progression-free survival)的資料已相當完整，模型的選擇對分析結果並

無太大影響，認為廠商的作法較為合理。此外，本品劑量須依據病人的體表面積 (body surface area, BSA) 計算，廠商以對數常態分佈 (log-normal distribution) 外推病人的 BSA，而 ERG 認為應直接使用 RECOURCE 臨床試驗的真實數據。委員會對此表示，試驗中病人的 BSA 雖較英國整體平均值來的低，但經臨床專家證實，晚期大腸直腸癌患者的 BSA 小於一般常規族群 (general population) 實屬合理，故委員會認為使用試驗中的資料為較佳方式。在健康相關生活品質 (health-related quality of life) 方面，與本品相關的臨床試驗並無資料可參採，故廠商的效用值來源為評估 regorafenib 的 CORRECT 試驗與先前 cetuximab 的 NICE 醫療科技評估報告，並將兩者的效用值取平均值。然而 ERG 對 cetuximab 醫療科技評估報告的效用值存有疑慮，認為僅需採用 CORRECT 試驗的參數。委員會表示 CORRECT 試驗的病人族群與本案的目標族群相近，故同意 ERG 僅使用 CORRECT 試驗的數據即可。分析結果顯示，廠商估計 FTD/TPI 複方 相較於最佳支持性療法 (best supportive care) 的 ICER 值為 42,674 英鎊/QALY，然而委員會認為 ERG 有較佳的分析方式，因此較認同 ERG 所估計的 49,392 英鎊/QALY。

生命臨終 (end-of-life) 的部分，符合本品適應症的 mCRC 病人平均餘命 (life expectancy) 少於 24 個月，且在病人存活期僅有 7.9 個月的情況下，本品相較於最佳支持性療法仍可延長病人壽命 3 個月以上，委員會認為其在臨床上提供了顯著效益，故同意 FTD/TPI 複方 做為 mCRC 第三線或更後續的用藥，符合生命臨終治療的標準。

整體來說，委員會認為 FTD/TPI 複方 符合生命臨終治療的標準，且最可信的 ICER 估計值為 49,392 英鎊/QALY，是具有成本效益的治療選項，故建議收載 FTD/TPI 複方 用於先前曾接受下列療法的 mCRC 成人病患，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 或 irinotecan 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子療法 (anti-VEGF) 和抗表皮生長因子受體療法 (anti-EGFR)，或不適用於上述療法的病患，且廠商願意提供於病人用藥可近性方案中同意的價格折扣。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2017 年 2 月 13 日發布的第 1221/17 號報告中，依據生命臨終及孤兒相似藥品 (end-of-life and orphan-equivalent) 審議流程審理此案，建議在條件之下收載 FTD/TPI 複方，用於先前曾接受或不適用於下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成年患者，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子療法 (anti-VEGF) 和抗表皮生長因子受體療法 (anti-EGFR)。SMC 建議收載的理由為本品相較於最佳支持性療法能改善 mCRC 病患的整體存活期，

且病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)可改善本品的成本效益，惟此項建議是基於 PAS 能持續於蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)中執行，或在本品定價與目前藥品的價格相當或較低的條件之下建議給付。

以下針對經濟分析內容進行摘述：

廠商提交比較 FTD/TPI 複方最佳支持性療法的成本效用分析(cost-utility analysis)，目標族群為先前曾接受或不適用於 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 為基礎的化療、anti-VEGF 和 anti-EGFR 的 mCRC 患者。本品的臨床地位為第三線或更後續的治療，因目前並無針對第三線治療的相關建議，故 SMC 認為以最佳支持性療法做為比較品應屬合理。廠商使用包含三個疾病狀態的分段存活模型(partitioned-survival model)，評估期間為 10 年，每天為一個循環週期。療效參數來源為第三期臨床試驗 RECURSE 及第二期的日本臨床試驗，將兩試驗的療效資料合併，並透過函數外推整體存活期與無惡化存活期。效用值方面，兩試驗皆無相關的參數，故使用目標族群與本案相近的 CORRECT 試驗之 EQ-5D 資料。成本則包括藥費、醫療資源使用(門診、儀器檢查、家庭醫師診療、居家照護)、臨終照護及不良事件等醫療相關費用。此外，本品的劑量減量與治療期間亦依據 RECURSE 試驗納入分析考量。在病人用藥可近性方案的部分，廠商提供本品的價格折扣(discount)，經病人用藥可近性方案評估小組(patient access scheme assessment group, PASAG)評估後，認為其在執行上為可行。基礎分析結果顯示，在考量 PAS 的情況下，FTD/TPI 複方相較於最佳支持性療法的 ICER 值為 49,225 英鎊/QALY。

SMC 針對廠商提出的經濟評估做出以下評論：(1)將兩項試驗的療效資料合併會破壞隨機分配，影響內在效度及導致偏誤(bias)，且偏誤造成的影響具有不確定性。情境敏感度分析中，單一使用 RECURSE 試驗參數所估計的 ICER 值為 51,000 英鎊/QALY，稍微高於基礎分析的結果；(2) SMC 對於無惡化存活期外推函數的配適度存有疑慮，然而就情境敏感度分析的結果而言，選擇不同的函數進行外推對 ICER 值並無太大影響。SMC 另外提到，倘若不使用外推方式，改採完整的存活資料進行分析，在合併兩項試驗的基礎分析中，考量 PAS 後的 ICER 值為 60,000 英鎊/QALY；而單一使用 RECURSE 試驗資料所估計的 ICER 值則為 63,000 英鎊/QALY，此估計值能做為上限值參考；(3) SMC 認為 RECURSE 試驗的外推性有部分限制，試驗中納入的病人皆曾接受過 bevacizumab 治療，但該藥品於蘇格蘭並非標準療法。然而，依據第二期臨床試驗結果，本品用於先前未接受 bevacizumab 的病患應不至於有不利的治療效果。

SMC 從決策修飾因子(SMC decision modifiers)的條件中考量本品的效益，同意本品為孤兒相似藥品，在經濟分析中有較大的不確定性是可接受的。依據現有證據及病人與臨床專業共同參與小組(Patient and Clinician Engagement, PACE)的

審議結果，並考量決策修飾因子的條件後，SMC 決議在條件之下收載本品。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：metastatic colorectal cancer 排除條件：未設限
Intervention	trifluridine/tipiracil
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 4 月 3 日，以 trifluridine/tipiracil 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，共查獲三篇與 FTD/TPI 複方 相關之經濟評估研究，內容摘要如下：

第一篇 Bullement 等人的研究[23]，以英國國民健康服務(NHS)觀點評估 FTD/TPI 複方、regorafenib 與最佳支持性療法，用於先前曾接受或不適用於標準化學治療之 mCRC 患者的成本效益。研究者建立評估期間為終生的分段存活模型(partitioned survival model)，以評估成本與效益。療效參數來自比較 FTD/TPI

複方與安慰劑的 RECURSE 樞紐試驗與第二期臨床試驗，以及比較 regorafenib 與安慰劑的 CORRECT 樞紐試驗，並將結果外推至終生。成本包括藥品及醫療資源利用的費用，依據公開資料進行計算，健康相關生活品質則採用 CORRECT 試驗的 EQ-5D-3L 效用值，成本及效果的折現率皆設為 3.5%。結果顯示，FTD/TPI 複方相較於最佳支持性療法增加了 0.27 生命年(life-years, LYs)與 0.27QALY，ICER 值為 51,194 英鎊/QALY。FTD/TPI 複方相較於 regorafenib 則具有絕對優勢 (dominant)，FTD/TPI 複方有較佳的效果與較低的成本。敏感度分析顯示，造成不確定性的主要因素為存活效益的估計值與效用值。總結來說，FTD/TPI 複方較 regorafenib 具有成本效益，且臨床效果顯著優於最佳支持性療法。依據研究結果，針對在生命臨終保有良好體能狀態的 mCRC 患者，FTD/TPI 複方為重要的治療選項。

第二篇研究[24]為研討會摘要，評估 FTD/TPI 複方相較於 regorafenib 或最佳支持性療法，用於先前曾接受或不適用於下列療法的 mCRC 患者，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 為基礎的化療、anti-VEGF 和 anti-EGFR。研究者以希臘第三支付者觀點，建立一評估期間為 10 年以上的分段存活模型 (partitioned-survival model)。療效、安全性及效用值等參數擷取自相關的臨床試驗與公開研究，醫療資源耗用的成本則透過問卷收集專家意見，並輔以官方資料。主要結果將呈現 LY、QALY、總成本及 ICER 值，成本及效果的折現率為 3.5%，並將願付成本的閾值訂為 51,000 歐元，以進行機率性敏感度分析。研究結果顯示，FTD/TPI 複方、最佳支持性療法與 regorafenib 的成本分別為 10,443、1,879 與 11,094 歐元。在健康效果上，FTD/TPI 複方比起最佳支持性療法與 regorafenib 增加了 0.25LY 與 0.11LY，以及 0.17 QALY 與 0.07QALY。FTD/TPI 複方相較於最佳支持性療法的 ICER 值為 34,137 歐元/LY 與 49,732 歐元/QALY，而相較於 regorafenib 則具有絕對優勢。總結來說，FTD/TPI 複方提供了 mCRC 患者具有成本效益的第三線治療選項。

Almeida 等人的研究[25]亦為研討會摘要，評估在葡萄牙的情境中，FTD/TPI 複方做為 mCRC 患者第三線或第四線療法的成本效益。研究者建立評估期間為終生的分段存活模型(partitioned-survival model)，比較品為最佳支持性療法。療效與安全性參數來源為第二期臨床試驗 J003 與第三期臨床試驗 RECURSE 的合併資料，並選擇具有最佳配適度的存活函數進行分析。成本的部分則取自公開資料，且將成本與效果的年折現率設為 5%。結果將呈現每個生命年(LY)所增加的成本。結果顯示，FTD/TPI 複方比起最佳支持性療法增加了 0.27LY 與 9,899 歐元，ICER 值為 39,487 歐元/LY。於敏感度分析中調整成本與療效參數後，結果無太大變化，所增加的 LY 介於 0.24 至 0.26，ICER 值則介於 37,489 至 41,508 歐元/LY。機率性敏感度分析顯示，在願付成本的閾值為 50,000 歐元/LY 時，FTD/TPI 複方有 80%的機率具成本效益。總結來說，在有限的後線治療選項中，FTD/TPI 複方能具有臨床意義地延長病患的平均餘命，且其增加的成本尚在可接

受範圍內。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供兩篇成本效益文獻，其中一篇同前述查獲之第一篇研究。另一篇為日本研究[26]，比較同為晚期或復發性大腸直腸癌之第三線或更後續治療的regorafenib 與 FTD/TPI 複方，將兩項藥品進行成本效果分析。成本的部分僅納入直接成本，包括藥費、檢驗費及門診檢查費；效果的部分則以第三期臨床試驗 CORRECT 與 RECURSE 的中位數存活期(median survival time)做為臨床療效，計算成本效果比值(cost-effectiveness ratio)。分析結果顯示，regorafenib 與 FTD/TPI 複方 的成本分別為每位病人 705,330 與 371,198 日幣；成本效果比值方面，則每多存活一個月的成本分別為 110,207 與 52,281 日幣。依據上述研究結果，FTD/TPI 複方 較 regorafenib 具有成本效益。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據 2015 年癌症登記年報[1]，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，於女性排名第二，年齡標準化發生率為每 10 萬人口 43 人，新發個案數共計 15,579 人。死亡率則位居國內十大癌症第三，為每 10 萬人口 14.7 人，2015 年逾 5,700 人死於大腸直腸癌，其標準化死亡率近年來雖有漸緩的趨勢，但死亡個案數仍每年持續增加。按臨床、病理整併期別分類，第 IV 期之轉移性大腸直腸癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)病患約占有個案的 15-17%，治療方式以化學治療為主，其於首次治療有接受化療的比例約為 77%。標靶治療的部分，則約有 35% 的第 IV 期結腸癌病患於首次治療接受標靶藥物。

根據中央健康保險署 2016 年癌症前十大醫療支出統計顯示[27]，結腸、直腸和肛門癌之就醫病人數於各類癌症中位居第二，僅次於女性乳癌，為 95,015 人，藥費與醫療費用則排名第三，分別為 43.5 億元及 113 億元。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2018 編碼為 L01BC59[5]，屬「L01B：Antimetabolites」的「L01BC：Pyrimidine analogues」類，而同屬 pyrimidine analogues 類的藥品尚有另外 10 項，其中適用於大腸直腸癌且於我國取得許可證的有 fluorouracil、tegafur、capecitabine、fluorouracil, combinations、tegafur,

combinations。另以適應症「轉移性大腸直腸癌」或「轉移性結腸直腸癌」查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[6]，目前持有許可證的藥品包括 fluorouracil、oxaliplatin、irinotecan、capecitabine、tegafur、bevacizumab、cetuximab、panitumumab、aflibercept、regorafenib、ramucirumab、trifluridine, tipiracil hydrochloride (本案藥品)，其中獲我國健保給付於轉移性大腸直腸癌的有 fluorouracil、oxaliplatin、irinotecan、capecitabine、tegafur、bevacizumab、cetuximab、panitumumab、regorafenib。

根據本品申請之適應症內容與健保給付規定[7]，本品的適用病人族群需先接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，故上述獲健保給付之前 5 項藥品與本品臨床治療地位不同，而生物製劑 bevacizumab、cetuximab、panitumumab 在健保給付規定中，可與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併使用，做為轉移性大腸直腸癌病人的第一線治療，臨床地位亦不同於本品，應不適合做為核價參考品。Regorafenib 適應症為「治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌病人，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，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法」，與本案建議給付之適應症相同，皆做為轉移性大腸直腸癌後線用藥。考量 regorafenib 之適應症及臨床治療地位同本案藥品，本報告建議以 regorafenib 做為核價參考品。

(三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，預估 Lonsurf (trifluridine/tipiracil) 納入健保給付用於「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療法 (anti-VEGF)；若 RAS 為原生型，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法」，將取代 regorafenib 部分市場，於 2019 年至 2023 年估計有 187 至 1,249 名病患符合給付條件並接受本品治療，本品年度藥費約為第一年的 3 千 8 百萬元至第五年的 2 億 5 千萬元，取代現行藥品後，年度財務影響第一年約為 5 百萬元至第五年約 3 千 5 百萬元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品將取代 regorafenib 之部分市場。
2. 符合適應症之病人數推估：

(1) 轉移性大腸直腸癌(mCRC)病人數：建議者依據 2009 年至 2013 年癌症登記之粗死亡率，以算術平均成長率推估未來各年粗死亡率，並依國發會

2018 年至 2022 年之人口推計，計算各年大腸直腸癌死亡人數。而第 IV 期大腸直腸癌病人存活期約 2 年，故建議者將兩年後的死亡人數視為當年度 mCRC 病人數。

- (2) 先前曾接受治療的 mCRC 病人數：建議者假設本品將做為 RAS 基因突變型(mutation-type)病患的第三線治療，而在 RAS 基因原生型(wild-type)的病患中，則做為第四線治療。建議者依據國內文獻中 RAS 基因突變的比例 37%，並參考癌瑞格(Stivarga)醫療科技評估報告，假設 RAS 基因突變型病人接受第三線治療的比例為 51%，而 RAS 基因原生型病人接受第四線治療的比例為 28%，分別計算 RAS 基因突變型及原生型中符合本品適應症之病人數，合併之總病人數為第一年 2,520 至第五年 2,922 人。
3. 本品使用人數推估：建議者假設本品在不同 RAS 基因病人族群具有不同的市佔率。針對 RAS 基因突變型的病人，在 regorafenib 既有市佔率為 80% 的假設下，建議者預期本品第一年至第五年的市佔率為 5% 至 50%；在 RAS 基因原生型的病人中，則假設 regorafenib 的既有市佔率為 60%，本品市佔率預期為 10% 至 35%。推估未來五年本品使用人數為第一年的 187 人至第五年的 1,249 人。
 4. 本品年度藥費：建議者假設病人體表面積 1.6m^2 ，並依本品 15mg 及 20mg 的建議價格計算每日費用。在使用期間的部分，建議者採用臨床試驗 RE COURSE 的中位數治療期間 12.7 週，並依據試驗調整劑量為計劃劑量(planned dose)的 89%。估計本品納入健保給付後，年度藥費約為第一年的 3 千 8 百萬元至第五年的 2 億 5 千萬元。
 5. 取代品年度藥費：建議者依照資料管理公司之數據，假設 regorafenib (Stivarga) 之既有市佔率。如前述所提，於原情境中未來五年 regorafenib 用於 RAS 基因突變型病人的市佔率每年維持 80%，而用於 RAS 基因原生型病人的市佔率則維持 60%，估計接受 regorafenib 的病人數為 1,772 至 2,055 人。建議者依仿單之用法用量估算 regorafenib 的每療程費用，並參考臨床試驗 CORRECT 的結果，以中位數治療時間 2.8 個月，且調整劑量為計劃劑量的 78.9%，估算每位患者的每年治療費用。將原情境藥費成本減去新情境被取代藥品之藥費成本，估計被取代的年度藥費約為第一年的 3 千 3 百萬元至第五年的 2 億 2 千萬元。
 6. 財務影響：建議者預估本品納入健保給付後，於 2018 年至 2022 年對健保的財務影響約為第一年的 5 百萬元至第五年的 3 千 5 百萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚且說明完整，惟對部分假設與參數存有疑慮，本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 臨床地位：依據各國治療指引及我國治療與給付現況，regorafenib 與本品有相同的臨床地位，皆做為轉移性大腸直腸癌之後線治療，故本報告認為本品為取代關係應屬合理。
2. 符合適應症之病人數推估：建議者以人口數及死亡率推估死亡人數，並將兩年後的死亡人數視為當年度 mCRC 病人數。本報告認為此推估方式能包含新發及復發病患，且經文獻搜尋，國內研究顯示第 IV 期大腸癌之存活期約為 2 年[28]，故建議者之假設為合理。本報告直接參考癌登年報中歷年大腸直腸癌死亡人數，透過複合成長率推估 2021 年至 2025 年之死亡人數，以此做為 2019 年至 2023 年 mCRC 盛行人數。RAS 基因突變比例的部分，本報告另搜尋到一篇較近期之國內研究[29]，顯示我國 RAS 基因突變比例為 43%，此數值亦較接近 2015 年癌登長表特定因子分布統計之結果。本報告校正上述參數，並參考建議者之接受治療比例，推估符合本品給付適應症之病人數為第一年的 2,677 人至第五年的 3,094 人。
3. 本品使用人數推估：建議者假設本品在不同 RAS 基因型病人具有不同的市佔率，但並無提供相關說明支持該假設，因此較難了解其合理性。本報告經諮詢臨床專家後，參考建議者假設之市佔率，並依 RAS 基因突變比例、預期取代 regorafenib 既有市場的比例進行加權計算，預估未來五年使用本品的病人數為第一年的 168 人至第五年的 1,028 人。
4. 本品年度藥費：建議者以臨床試驗 RECURSE 的治療期間及調整後劑量進行藥費計算。因本品劑量需依據病人體表面積，本報告參考 2005 至 2008 年國民營養調查之成人身高體重[30]，以經性別加權之體表面積 1.7 m^2 進行計算。劑量調整的部分，RECURSE 試驗納入的病人族群之日常體能狀態 (ECOG Performance Status) 為 0 或 1 分，而本品的建議給付適應症並無此限制，故實際接受本品的病患可能有較差的健康狀態，且經諮詢臨床專家，考量到本品的副作用，劑量減量可能會較符合臨床狀況，因此本報告同意建議者假設。然而實際處方的劑量具不確定性，且對藥費仍有影響，故後續於敏感度分析中依仿單調整劑量。校正參數後，估計本品的年度藥費約為第一年的 3 千 7 百萬至第五年的 2 億 3 千萬元。
5. 取代品年度藥費：建議者假設 regorafenib 於 RAS 基因突變型與原生型病人的既有市佔率分別為 80% 及 60%，並參考臨床試驗 CORRECT 調整劑量。然而建議者並未提供市佔率的參數來源及相關說明，本報告難以進行驗證。為了解 regorafenib 的實際使用現況，本報告委請健保署分析健保資料庫。regorafenib 於 2015 年 9 月開始納入給付，故透過 2016 及 2017 年全人口申報資料，並以門、住診中任一主、次診斷為大腸直腸癌 (ICD-9-CM=153、154，ICD-10-CM=C18-C21) 且使用 regorafenib 為條件進行分析。結果顯示，使用

regorafenib 之 mCRC 病人數為 1,300 至 1,400 人之間，約佔符合本品適應症病人之 50-60%，意即 regorafenib 納入給付後兩年之實際市佔率約為 50-60%，且每位病人平均接受 2.2 個療程。故本報告假設未來五年 regorafenib 的既有市佔率維持 55%，以此推估 2019 年至 2023 年於原情境中使用 regorafenib 的病人數為 1,472 至 1,702 人，並依資料分析之實際用量及健保公告價計算藥費成本。在新情境中，依照預期被本品取代的比例計算 regorafenib 的使用人數及藥費。將原情境藥費成本減去新情境被取代藥品之藥費成本，估計被取代的年度藥費約為第一年的 2 千 9 百萬元至第五年的 1 億 8 千萬元。然而，針對 regorafenib 的實際使用情形，目前僅有兩年資料可參考，未來在使用上是否有所變動具不確定性，故後續將調整 regorafenib 之既有市佔率做為敏感度分析。

6. 財務影響：本報告將相關參數加以校正並重新評估，預估本品納入給付後，於 2019 年至 2023 年整體的健保財務影響約為第一年的 8 百萬元至第五年之 4 千 9 百萬元。
7. 敏感度分析：
 - (1) 本品使用全劑量：建議者依臨床試驗進行劑量減量，然而實際處方的劑量需依病人臨床情況判斷，具不確定性，且是否有劑量減量對整體的財務影響無法忽略，故本報告依照仿單建議劑量另外進行分析。在使用全劑量的情況下，估計未來五年之藥費增加至第一年的 4 千 2 百萬元至第五年 2 億 6 千萬元，整體財務影響約為 1 千 3 百萬元至 7 千 7 百萬元。
 - (2) Regorafenib 既有市佔率：依據健保資料庫分析結果，regorafenib 給付後兩年之實際既有市佔率約為 50-60%，然而其於 2015 年 9 月開始納入給付，實際使用情形僅有兩年資料可參考，未來在使用上是否有所變動具不確定性，且 regorafenib 之原有市場規模亦連動影響本品的市佔率。因此，本報告假設 regorafenib 既有市佔率會逐年增加，由 55% 穩定上升至 65%，推估本品使用人數為第一年的 168 人至第五年的 1,215 人，本品年度藥費約為 3 千 7 百萬元至 2 億 7 千萬元，整體的健保財務影響約為 8 百萬元至 5 千 8 百萬元。
 - (3) 本品市佔率：本品納入給付後，實際取代 regorafenib 的比例受市場機制影響大，不確定性亦高，故本報告將本品市佔率增減 3% 做為敏感度分析。在本品市佔率為第一年 3% 至第五年 30% 的情境下(低推估)，未來五年本品使用人數為 80 人至 928 人，本品年度藥費為第一年的 1 千 8 百萬元至第五年的 2 億 1 千萬元，整體財務影響約為第一年的 4 百萬元至第五年的 4 千 4 百萬元；而本品市佔率提高為第一年 9% 至第五年 36% 時(高推估)，本品使用人數為第一年的 241 人至第五年的 1,114 人，本品年度藥費約為 5 千 3 百萬元至 2 億 5 千萬元，整體的健保財務影響約為 1 千 2 百萬元至

5 千 3 百萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國情境之成本效益分析。
2. 回顧各國相關的醫療科技評估報告，澳洲 PBAC 不建議收載，英國 NICE、蘇格蘭 SMC 均建議在條件下收載本品，用於先前曾接受或不適用於下列療法的轉移性大腸直腸癌成年患者，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 為基礎的化療、抗血管內皮生長因子療法(anti-VEGF)和抗表皮生長因子受體療法(anti-EGFR)。
3. 電子資料庫相關文獻搜尋，共查獲三篇與 FTD/TPI 複方 相關之經濟評估研究，三篇皆顯示其為符合成本效益的治療選項。
4. 財務影響部分，本報告認為建議者的分析架構清楚且說明完整，惟對部分假設與參數存有疑慮，本報告嘗試修正相關參數並重新評估。因 regorafenib 實際的既有市佔率較建議者之假設來得低，依預期取代比例加權計算後之本品市佔率因而較低，故符合給付條件並接受本品治療的病人數低於建議者之估計人數，於 2019 至 2023 年為 168 人至 1,028 人。然而，本報告所估計的 regorafenib 被取代費用較少，故整體財務影響較建議者預估的高，約為第一年增加 8 百萬元至第五年增加 4 千 9 百萬元。考量到部分參數具不確定性且對整體財務有所影響，本報告另針對本品劑量、regorafenib 既有市佔率、本品市佔率進行敏感度分析。財務影響約為第一年增加 4 百萬元至 1 千 3 百萬元之間，第五年增加 4 千 4 百萬元至 7 千 7 百萬元之間。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品於 2018 年 6 月於健保署藥品專家諮詢會議討論，本報告依據該會議初核之價格，重新計算本品之財務影響。預估 2019 至 2023 年，有 168 至 1,028 名病患使用本品，本品年度藥費約為第一年的 3,100 萬元至第五年的 1 億 8,700 萬元，扣除取代費用後，對健保的財務影響約為第一年增加 145 萬元至第五年增加 885 萬元。在敏感度分析的部分，針對本品劑量、regorafenib 既有市佔率、本品市佔率等參數進行調整後，對健保的財務影響約為第一年增加 70 萬元至 524 萬元之間，第五年增加 800 萬元至 3,200 萬元之間。