

## 達伯坦錠(Pemazyre Tablets)

### 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	Pemazyre	成分	pemigatinib
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	錠劑；4.5 毫克、9 毫克或 13.5 毫克		
主管機關許可適應症	適用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌。 <sup>a</sup>		
建議健保給付之適應症內容	適用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性肝內膽管癌。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議劑量為 13.5 毫克，每日口服一次，連續服用 14 天，接著停藥 7 天，整個週期為期 21 天。</li> <li>持續接受治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。</li> </ul>		
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：

本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，本報告在綜合考量臨床指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、ATC分類及相對療效實證資料後，認為本案藥品無合適參考品。

<sup>a</sup> 此適應症為依據替代指標（整體反應率和反應持續時間）採加速核准的方式，後續須執行確認性試驗以證明確實達到臨床上的效益。參考衛生福利部食品藥物管理署網站公告之「新成分新藥核准審查報告摘要」，廠商後續需提交的確認性試驗為第三期隨機對照試驗 FIGHT-302，惟其旨在比較一線治療使用 pemigatinib 或合併 gemcitabine, cisplatin 用於具有 FGFR2 重排之無法切除或轉移性膽管癌病人之療效與安全性，與本案評估主題不同，將無法就目前評估的臨床地位提供額外參考訊息。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）第二期單臂試驗 FIGHT-202

此為第II期、多國、多中心、開放式作業(open-label)、單臂試驗，旨在探討 pemigatinib 用於先前曾接受過至少一線全身性治療且惡化之晚期膽管癌成年病人的療效及安全性；試驗包含三個cohort (共146人)，其中cohort A符合我國上市許可範圍，納入107位經中央實驗室確認為FGFR2融合或重排的病人。主要療效指標為cohort A 經獨立審查的整體反應率，摘述結果於後。

病人特性	Cohort A病人的年齡中位數為56歲，多數為女性(61%)，亞裔佔比為10%，98%為肝內膽管癌，82%具轉移性疾病，39%接受過二線以上治療。			
療效	Cohort A經獨立審查的整體反應率為35.5%，其95%信賴區間下限高於試驗預設的正向結果閾值，但不具統計效力。			
	整體反應率 (ORR)	反應持續時間 (DOR)中位數	無惡化存活期 (PFS)中位數	整體存活期 (OS)中位數
	35.5% (95% CI 26.5 to 45.4)	7.5個月	6.9個月	17.5個月*
* 此數值擷取更新分析的數據(追蹤時間中位數27.9個月)。				
安全性 (所有cohort病人)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 最常見的不良事件為高血磷(發生率為60%)；64%病人出現三級以上不良事件(以低血磷[12%]最常見)，45%病人發生嚴重不良事件，9%病人因不良事件終止治療，試驗中未發生治療相關死亡事件。</li> <li>• 其他臨床關注事件方面，指甲相關不良事件發生率為42%(三級以上事件為2%)，視網膜下積液(subretinal fluid accumulation)造成之視網膜剝離發生率為4%(多屬一至二級不良事件)。</li> </ul>			

（二）其他比較性資訊

建議者提供一份配對調整間接比較研究，以比較pemigatinib用於具FGFR2融合或重排病人與mFOLFOX、合併irinotecan, capecitabine等化學治療用於未知FGFR2變異情形病人做為第二線以後治療的療效，詳如內文表九整理；惟解讀時須留意 (1) 此研究僅以研討會摘要形式發表，對於研究方法揭露資訊有限，(2) 研究族群各篇存在差異性，包括無法確認比較藥品之臨床試驗受試族群的FGFR2變異情形，且FIGHT-202試驗cohort A病人有98%為肝內膽管癌，相較於與其他研究明顯較高。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告於此摘述主要醫療科技評估組織報告中蒐集的病友意見供作參考：

（一）膽管癌屬於較為罕見之癌症類型，臨床上現有的藥品治療或許能延長壽命，但

隨之而來的副作用，可能顯著影響病人的生活品質(摘要自英國 NICE)。

- (二) 病人重視生活品質、腫瘤反應、延緩疾病惡化及提供額外的治療選擇。使用過 pemigatinib 的病友表示，剛開始需要一些時間使藥品調整到最適合的劑量，然而，這樣的副作用不會造成太大的挑戰，副作用包含掉髮、頭痛及手指關節痠痛(摘要自加拿大 CADTH)。

此外，本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 111 年 9 月 20 日止，共獲得一筆由 1 個病友團體提供之病友意見。該意見是以問卷方式收集到 2 位病人及 3 位照顧者代填，共 5 位病人的意見。

- (一) 5 位病人中有 3 位有使用本案藥品經驗，其中 2 位病人認為相較先前藥物，使用本品可以控制癌症與症狀，但另 1 位病人則認為不確定。病人認為使用本品後可縮小腫瘤、降低黃疸和改善呼吸困難症狀。另有病人因先前服用類似機轉之藥物經驗，害怕再次使用本品會導致相似之副作用(如：指甲分離、高血磷及視網膜問題)。
- (二) 2 位未接受過本品治療之病人，目前在接受 gemcitabine (健擇注射劑，Gemzar) 治療；其中 1 位病人認為目前治療有一定程度的效果，但另 1 位則持不確定之態度。病人接受現有治療後，較困擾之情形為夜間盜汗。
- (三) 多數病人認為對生活之影響為醫療費用造成家庭經濟負擔，而有 2 位病人另提到罹病後身體虛弱、心情不佳，影響生活品質。此外，病人之照顧者及同住家人需承受心理與生活時間安排壓力。
- (四) 1 位病人期待新治療能讓治療過程較為舒適。

#### 五、成本效益

- (一) 加拿大 CADTH 於民國 110 年 12 月公告建議草案，初步不建議給付 pemigatinib。依據廠商提出之建議價格加幣 830.30 元 (約新台幣 18,300 元)/顆(4.5 mg、9 mg 及 13.5 mg 均價)，CADTH 推估 pemigatinib 與合併 mFOLFOX, ASC 相比的 ICER 值為 261,226 加幣/QALY gained，需降價 95% 才能符合成本效益。
- (二) 英國 NICE 於民國 110 年 8 月公告評估報告，認為 pemigatinib 在符合臨終條款 (End of life) 標準下為具有成本效益的治療選擇，因此建議給付。廠商提出的建議價格約為英鎊 511.36 元(約新台幣 19,100 元)/顆(13.5 mg 規格)，但於商業協議中另有提出折扣建議，而依據建議的折扣價格，NICE 推估 pemigatinib 與合併 mFOLFOX, ASC 相比的 ICER 值應可低於成本效益閾值 50,000 英鎊/QALY gained。

#### 六、財務衝擊

- (一) 建議者預估未來五年本案藥品使用人數為第一年 7 人至第五年 27 人，年度藥費 (即藥費財務影響) 約為第一年 1,800 萬至第五年 7,100 萬元，若納入 NGS 檢

測費用，總額財務影響約為第一年 2,100 萬至第五年 8,200 萬元。

- (二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為目標族群推估未考量初診斷早期病人於術後亦可能復發為晚期或轉移性，以及設定 NGS 檢測率為第一年 25%至第五年 85%可能低估。
- (三) 本報告根據健保資料庫的病人數分析結果，並校正 FGFR2 融合比例、NGS 檢測率後，推估本案藥品使用人數為第一年 26 人至第五年 52 人，年度藥費（即藥費財務影響）約為第一年 6,900 萬元至第五年 1.37 億元，若納入 NGS 檢測費用，總額財務影響約為第一年 7,800 萬元至第五年 1.55 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 111 年 4 月份及 8 月份藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議納入給付並訂定初核價格，且另建議年度藥費限量額度。本報告依初核價格更新財務影響推估，並調整評估年度為民國 112 至 116 年，推估本案藥品使用人數為第一年 27 人至第五年 54 人，年度藥費（即藥費財務影響）約為第一年 0.70 億元至第五年 1.39 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Pemazyre	無合適參考品
主成分/含量	pemigatinib；每錠 4.5 毫克、9 毫克或 13.5 毫克	—
劑型/包裝	錠劑；Aclar/PVC 泡殼膠膜 (Blister Film)盒裝	—
WHO/ATC 碼	L01EN02	—
主管機關許可適應症	適用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌	—
健保給付條件	擬訂中	—

健保給付價	擬訂中	—
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 13.5 毫克，每日口服一次，連續服用 14 天，接著停藥 7 天，整個週期為期 21 天	—
療程	持續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性	—
每療程花費	擬訂中	—
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		—
具間接比較（indirect comparison）		—
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		—
目前臨床治療指引建議的首選		—
其他考量因素，請說明：		—
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 110 年 12 月公告一份建議草案(Draft Recommendation)，<b>不建議給付</b> pemigatinib 用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌。</p> <p><b>【評估考量】</b></p> <p>委員會認同此病人族群確屬罕見，存在著未被滿足之醫療需求，然就目前 pemigatinib 的療效證據，仍無法確認其是否可滿足病人對於腫瘤反應、延緩疾病惡化及生活品質的期待。</p>
PBAC (澳洲)	至民國 110 年 12 月 24 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	於民國 110 年 8 月公告， <b>建議給付</b> pemigatinib 在其上市許可範圍

圍內，用作成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌的一項治療選擇，惟廠商須依商業協議提供藥價折扣。

**【評估考量】**

- 因 pemigatinib 未與現有治療選擇(如症狀控制合併或不合併 mFOLFOX)進行直接比較，其相對療效具有不確定性，但委員會基於此病人族群的罕見性，認為此不確定性是可接受的。
- Pemigatinib 符合生命臨終標準，雖然成本效果估計值具有不確定性，但可能落在 NICE 認為具有成本效益的範圍內。

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。

## 【達伯坦錠】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 111 年 10 月 04 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[1]

膽管癌 (cholangiocarcinoma) 以部位來區分，可分為肝內膽管癌 (intrahepatic) 及肝外膽管癌 (extrahepatic)，其中，肝外膽管癌又可細分為肝門型 (perihilar) 及遠端型 (distal) 兩類<sup>a</sup>。肝內膽管癌約佔整體膽管癌的 5 至 10%，而肝外膽管癌中以肝門型較常見，佔肝外膽管癌的 60 至 70% [1, 2]；然而，如果以晚期膽管癌的病人族群，則主要以肝內膽管癌為主，根據林口長庚的研究，72.9% 為肝內膽管癌，15.3% 為膽囊癌或其他，7.6% 為肝外膽管癌 [3]。依據 2021 年衛生福利部國民健康署公布的 2018 年癌症登記資料 [4]，肝內膽管癌的發生個案數為 1,059 位；而膽囊及肝外膽管癌惡性腫瘤的發生個案數為 1,129 位，佔消化器官及腹膜個案數的 2.89%。根據歐洲膽管癌研究網絡 (European Network for the Study of Cholangiocarcinoma) 於 2016 年發表的研究 [5]，發現亞洲國家普遍有較高的膽管癌發生率，如台灣為每年每 10 萬人有 4.7 人、日本為 3.5 人、韓國為 7.25 人，

<sup>a</sup> 早期針對肝外膽道腫瘤 (extrahepatic biliary tract malignancies)，會區分成膽囊癌 (gallbladder)、肝外膽管癌 (extrahepatic duct) 及壺腹癌 (ampulla of Vater carcinoma)。然而，近年的名詞膽管癌 (cholangiocarcinoma) 則專指膽道之癌症，因此，排除了膽囊癌及壺腹癌。

相較於美國為 1.6 人及英國為 2.17 人。<sup>b</sup>

在死亡率部分，全球每年每 10 萬人有 1 至 6 人死亡，而 5 年存活率也僅有 7 至 20% [6]。肝內膽管癌隨著近幾年的發生率上升而造成死亡率上升，約每年每 10 萬人有 1 至 2 人死亡；相反地，肝外膽管癌隨著腹腔鏡手術的進步，在死亡率部分有下降的趨勢，約每年每 10 萬人有少於 1 人死亡[7]。

在臨床症狀及表現上，肝外膽管癌如果腫瘤阻塞膽道時會有黃疸的表現，其他則包含腹部疼痛、體重減輕及發燒；相反的，肝內膽管癌較不會有黃疸的表現，而常有右上腹悶痛及體重減輕等表現。早期的膽管癌並無特別症狀，如果有以上症狀表現，多半已經晚期，合併發生膽管阻塞情形[2]。

膽管癌的診斷主要以影像學檢查為主，針對具有黃疸表現或是無黃疸表現但有右上腹痛的病人，在非侵入性檢查方面，腹部超音波為一高敏感性檢測，以檢查膽道擴張及阻塞情形，對於疑似膽道腫瘤之病人可以進一步進行電腦斷層掃描 (如 multidetector-row computerized tomography, MDCT) 或核磁共振 (如 magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)，評估腫瘤大小及侵犯程度。在侵入性檢測方面，則為膽道攝影，分為經皮穿肝膽道攝影術 (percutaneous transhepatic cholangiography, PTC) 及經內視鏡逆行性膽管攝影術 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 兩種方式，好處是同時具有治療的功能，例如：內視鏡取石、膽汁引流等[8]。

針對可切除性腫瘤進行手術切除，其中遠端型膽管癌相較於肝門型膽管癌及肝內膽管癌具有較高的可切除率 (resectability rate, 91% vs. 56% & 50%) [9]；腫瘤切除後之 5 年存活率，肝外膽管癌為 20% 至 50%，肝內膽管癌為 11% 至 40% [10]。

根據 2021 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 第五版肝膽癌症指引 [11] 及 2016 年歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 膽道癌指引 [12]，針對局部晚期 (無法切除) 及轉移性疾病之病人，依疾病的位置及程度，可採取的治療選項如後：

- 放射線治療 (合併 fluoropyrimidine)
- 經動脈血管栓塞治療 (肝內膽管癌)<sup>c</sup>
- 肝臟移植 (肝外膽管癌)
- 膽道引流 (肝外膽管癌)
- 全身性治療

<sup>b</sup> 然而即使亞洲人數發生率相對較高，膽管癌依然是屬於發生人數較少的癌症類型。以 2018 年我國癌症登記資料為例，發生率以每年每 10 萬人口為單位，第一名的女性乳房腫瘤為 143 人，一直到第十名的皮膚腫瘤為 19 人；相對來看，膽管癌的發生率僅有 4.7 人。

<sup>c</sup> 如釷-90 微球放射栓塞治療。



- 最佳支持性療法(best supportive care, BSC)<sup>d</sup>

綜合整理 NCCN 及 ESMO 建議的全身性治療選擇如後表。

一線治療		
推薦使用	其他建議	特殊條件之建議
合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> (category 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 合併 <u>5-FU, oxaliplatin</u></li> <li>• 合併 <u>5-FU, cisplatin</u> (category 2B)</li> <li>• 合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u></li> <li>• 合併 <u>capecitabine, cisplatin</u> (category 2B)</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, oxaliplatin</u></li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, cisplatin, nab-paclitaxel</u> (category 2B)</li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u></li> <li>• 合併 <u>gemcitabine, capecitabine</u></li> <li>• 單一藥品治療 (5-FU、capecitabine 或 gemcitabine)<sup>e</sup></li> </ul>	<p><u>NTRK 基因融合</u><sup>f</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib</li> <li>• Larotrectinib</li> </ul> <p><u>MSI-H/dMMR</u><sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul>
二線治療 <sup>h</sup>		
推薦使用	其他建議	特殊條件之建議
FOLFOX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI (category 2B)</li> <li>• Regorafenib (category 2B)</li> <li>• 或前列一線治療之其他建議 (依據先前接受的治療及肝功能不全程度決定)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab (category 2B)</li> <li>• 合併 <u>lenvatinib, pembrolizumab</u></li> </ul> <p><u>NTRK 基因融合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib</li> <li>• Larotrectinib</li> </ul> <p><u>MSI-H/dMMR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab (亦可於 TMB-H)</li> <li>• <u>Dostarlimab</u></li> </ul> <p><u>FGFR2 融合或重排</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemigatinib</li> <li>• Infigratinib</li> </ul> <p><u>IDH1 突變</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ivosidenib</li> </ul>

<sup>d</sup> 根據定義[13]，best supportive care (BSC)及 active symptomatic control (ASC)視作相似之概念；以膽管癌為例，BSC/ ASC 如處理膽道相關之併發症(如膽道引流)、癌症相關症狀控制、緩和治療及輸血等[14]。

<sup>e</sup> 針對日常體能狀態 ECOG 為 2 分的病人。

<sup>f</sup> NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase)，一旦 NTRK 基因融合(fusion)，會導致轉錄轉譯後的嵌合 TRK 蛋白產生結構活化或激酶過度表現，而造成致癌的可能性。

<sup>g</sup> 高微衛星不穩定性 (high microsatellite instability, MSI-H)和錯配修復缺陷 (defective mismatch repair, dMMR)

<sup>h</sup> 為 NCCN 之建議，有鑑於 2016 年 ESMO 指引中，並未建議何種二線治療，僅提及主要以 fluoropyrimidine 為主。

		<b>BRAF-V600E 突變</b> • 合併 <u>dabrafenib, trametinib</u>
--	--	--

根據 2019 年日本肝膽胰腺外科學會(Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery)第三版之膽道癌指引[15]，整理如後表。

	化學治療組合	臨床試驗	等級
一線治療	• 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u>	ABC-02 (phase 3)	1A
	• 合併 <u>gemcitabine, S-1</u> <sup>i</sup>	JCOG1113 (phase 3)	1A
	• 合併 <u>gemcitabine, cisplatin, S-1</u>	KHBO1401 (phase 3)	1A
二線治療	• Fluoropyrimidine-based therapy <sup>j</sup>	no phase 3 study <sup>k</sup>	2C
	• Pembrolizumab	no phase 3 study	2C

綜觀上述指引，在現有局部晚期及轉移性膽管癌二線治療臨床建議中，雖然，2016 ESMO 之指引並未建議何種二線治療，不過有提及主要為 fluoropyrimidine，且在當時提及留待正在進行的 ABC-06 試驗給予更多之療效證據。因此，在 2021 年 3 月 ABC-06 試驗[14]結果發表後，在 2021 年的 NCCN 指引也加入 FOLFOX 作為推薦之二線治療選項，此試驗為目前最大型之三期臨床試驗<sup>l</sup>。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### 【本案藥品介紹】

纖維細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptors, FGFR) 為配體依賴性受體，目前發現總共有 4 種類型，分別為 FGFR1 至 FGFR4；纖維細胞生長

<sup>i</sup> 為複方劑型，成分包含 tegafur、gimeracil 及 oteracil。

<sup>j</sup> 在日本，TS-1 (口服的 fluoropyrimidine) 為一個可選擇之二線治療藥品。

<sup>k</sup> 有鑑於 ABC-06 試驗為 2021 年 3 月時發表，因此，在 2019 年發表的日本治療指引中，並無任何治療選擇具有三期臨床試驗結果，不過指引中有提及在合併 gemcitabine, cisplatin 失敗後，最常使用的二線治療為含有 fluoropyrimidine 類藥物。

<sup>l</sup> ABC-06 試驗為第 III 期、單一國家(英國)、多中心、開放式作業、隨機對照試驗，旨在評估晚期膽管癌(包含膽管癌、膽囊癌及壺腹癌)病人，一線合併 gemcitabine, cisplatin 失敗後，二線合併 ASC, FOLFOX 相較於單獨 ASC 之療效及安全性，試驗結果如後。

試驗分組	ASC 組 (81 人)	合併 <u>ASC, FOLFOX</u> 組 (81 人)
整體存活期(中位數)	5.3 個月	6.2 個月
	HR 0.69 (95% CI 0.50 至 0.97) ; p=0.031	
無惡化存活期(中位數)	-	4.2 個月
客觀反應率	-	4 (5%)
安全性	合併 <u>ASC, FOLFOX</u> 組有較多三級以上之嗜中性白血球低下 (12%)、疲勞(11%)及感染(10%)。	

因子 (fibroblast growth factor, FGF) 會與 FGFR 結合，使 FGFR 二聚體化，進一步活化細胞內的下游路徑，使細胞生長與分化[16]。

在膽管癌中，FGFR2 的基因融合或重排幾乎僅發生於肝內膽管癌，10 至 15% 的肝內膽管癌具有此基因的融合或重排[16]，一旦發生基因異常，FGFR2 會在不需要 FGF 的活化下，自行活化下游路徑而造成細胞不正常的分化及增生，而導致癌化的可能性。

本案藥品 pemigatinib 為酪胺酸激酶抑制劑，藉由與 FGFR1、2、3 結合，阻斷這些受體的下游活化路徑，而達到抑制腫瘤細胞的增生與分化。

本案藥品於我國取得的許可適應症為「適用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌」；此次建議者限縮於「適用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性**肝內**膽管癌」。建議劑量為 13.5 毫克，每日口服一次，連續服用 14 天，接著停藥 7 天，整個週期為期 21 天，持續接受治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

#### 【與本案藥品具有相近治療地位之藥品】

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 網頁[17]，本案藥品 pemigatinib 之 ATC 分類碼為「L01EN02」，而 ATC 分類碼前五碼同屬「L01EN」(antineoplastic agents/protein kinase inhibitors/fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitors)之其他藥品成分共有 3 項，其中無任何已於我國上市且許可適應症範圍涵蓋「膽管癌」之藥品<sup>m</sup>。

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[18]，以「膽管癌、膽道癌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」；經逐項篩選，除本案藥品 pemigatinib 外，其他獲准用於「治療膽管癌、膽道癌」之藥品包括 gemcitabine、品項 Tedofuryl (成分為 tegafur)及品項 Picibanil (成分為 streptococcus pyrogene)。

以上述三藥品 (gemcitabine、Tedofuryl及Picibanil)查詢中央健康保險署《健保用藥品項查詢》網頁，皆已獲健保給付。另以上述三藥品及「膽管癌、膽道癌」搜尋健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節抗癌藥物》內容[19]，其中 gemcitabine給付用於「無法手術切除或晚期或

<sup>m</sup> Erdafitinib (L01EN01)目前於我國核准之適應症為泌尿道上皮癌；infigratinib (L01EN03)我國目前並無許可證，而於美國 FDA 則已核准用於與本案相同之許可適應症；futibatinib (L01EN04)則無許可適應症。

復發之膽道癌(含肝內膽管)病患」，品項Tedofuryl無健保給付規定，品項Picibanil限給付用於「限惡性腫瘤患者患有惡性腹水，肋膜積水或心包膜積水時使用」，並未查獲其他藥品。

經諮詢臨床專家，針對治療局部晚期或轉移性膽管癌之二線治療，主要為仿單外使用(off-label use) mFOLFOX、FOLFIRI 或合併 gemcitabine, TS-1<sup>n</sup>，目前僅有 mFOLFOX 具有第三期臨床試驗，然而因為客觀反應率僅有 5%，且只比 ASC 在整體存活期多增加 0.9 個月，無惡化存活期僅為 4.2 個月，因此，臨床上為了提升整體反應率，對於體力及經濟許可的病人，也會嘗試 FOLFIRINOX 進行治療。

綜合上述查詢結果，我國現有可用於治療局部晚期或轉移性膽管癌的全身性治療包括 gemcitabine 及 tegafur；而參考臨床治療指引建議及臨床專家意見，可選擇的全身性治療包含仿單外使用(off-label use)合併 gemcitabine, TS-1、mFOLFOX 及 FOLFIRI，彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品於表三，並以個別成分呈現。

表三 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
L01BC05 gemcitabine	治療晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)	注射劑	38 mg/ml	無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患
L01BC03 Tegafur (Tedofuryl)	消化系統之癌症(胃癌、膽道癌、脾臟癌、結腸癌、直腸癌)	膠囊劑	200 mg	健保已收載，無給付規定
L01BC53 TS-1	胃癌、胰臟癌、大腸直腸癌及晚期非小細胞肺癌	膠囊劑	20、25 mg	限用於胃癌、胰臟癌及晚期非小細胞肺癌
L01BC02 fluorouracil	消化器官癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)自覺或他覺症狀之緩解	注射劑	50 mg/ml	未收載用於膽管癌
L01XA03 oxaliplatin	結腸直腸癌及胃癌	注射劑	5 mg/ml	未收載用於膽管癌

<sup>n</sup> 因目前一線治療有七成病人使用合併 gemcitabine, cisplatin，三成病人使用合併 gemcitabine, TS-1，其中第一線使用合併 gemcitabine, TS-1 的考量為年紀較大、腎功能較不好的病人；因此，在大部分病人一線治療為合併 gemcitabine, cisplatin 的情形下，二線治療則可以從合併 gemcitabine, cisplatin 改為合併 gemcitabine, TS-1。

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
L01CE02 irinotecan	大腸直腸癌、胰臟癌	注射劑	20 mg/ml	未收載用於膽管癌

### 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)	評估進行中，於 2021 年 11 月召開專家會議，並於 2021 年 12 月公告建議草案(Draft Recommendation)。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 12 月 10 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2021 年 8 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：評估進行中，預計於 2022 年 2 月公告評估報告。
	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) [20]

於 2021 年 12 月 10 日，於 CADTH/pCODR 之公開網頁，鍵入關鍵字「pemigatinib」，共查獲 1 份於 2021 年 12 月公告的本案相關建議草案(Draft Recommendation)；摘述於後。

##### 1. 給付建議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee [pERC]；以下稱委員會) 不建議給付pemigatinib用於成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有FGFR2融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌。

## 2. 不建議給付理由

委員會認同此病人族群確實屬於少數族群，存在著未被滿足之醫療需求，然而，就目前pemigatinib的證據，仍無法確認其是否可滿足病人對於腫瘤反應、延緩疾病惡化及生活品質的期待。

基於一項第II期、多國、多中心、開放式作業 (open-label)、單臂試驗FIGHT-202。儘管有35.5%的客觀反應率，然而基於其單臂之試驗設計，未能與現行常用之治療選項進行相對療效的比較，故pemigatinib仍存在高程度的臨床效益不確定性。廠商有繳交一份間接比較研究，與現行常用處方FOLFOX進行比較，然而，因為納入的研究存在試驗設計與研究族群的異質性，因此，無法進一步針對具有FGFR2突變的族群進行比較。

## 3. 參考品

現無標準治療，治療選擇包括FOLFOX、FOLFIRI、5-FU、capecitabine及最佳支持療法(best supportive care)。

## 4. 臨床證據

### (1) FIGHT-202試驗

- A. 委員會認為此試驗無有關統計顯著、假說檢定、點估計值及95%信賴區間等用以描述治療效果之報告，僅以客觀反應率之95%信賴區間下限超過15%作為正面結果之門檻。
- B. Cohort A的病人皆接受pemigatinib，因此，無法解讀此存活結果是基於腫瘤的自然病程或是接受此治療所導致，且根據現有證據，仍無法了解具有FGFR2突變與疾病預後之關聯性。

### (2) 間接比較

- A. 委員會認為廠商提供之間接比較證據有其限制性，所納入之研究存在異質性，包含研究設計及病人族群。
- B. 委員會認為FGFR2突變幾乎只會出現於肝內膽管癌，且少於20%的肝內膽管癌病人具有此突變。ABC-06試驗並無FGFR2的報告，因此，FIGHT-202及ABC-06兩個試驗在FGFR2突變上，具有較大的差異可能性。
- C. FIGHT-202試驗只納入膽管癌 (cholangiocarcinoma)的病人；ABC-06試驗納入膽道癌(biliary tract cancer)的病人，意即除膽管癌(cholangiocarcinoma)外，尚包含膽囊癌(gallbladder cancer)及壺腹癌 (ampullary cancer)。FIGHT-202試驗的Cohort A中，98%是肝內膽管癌，在ABC-06試驗中，肝內膽管癌的比例分別是42% (合併mFOLFOX, ASC)及47% (ASC)，且此差異並無在間接比較

的權重(weighting)中進行設定。

- D. 委員會認為在weighting的設定中，並無納入前線治療的差異，因此，兩試驗的比較存在不確定性。

## 5. 病人團體意見

病人重視生活品質、腫瘤反應及疾病惡化的延後，並且，三個病人團體<sup>o</sup>認為如果病人有FGFR2突變，且有相對應之標靶治療會因此提升病人治療此癌症的希望。根據四位病人接受pemigatinib的經驗，剛開始需要一些時間使藥品調整到最適合的劑量，然而，這樣的副作用不會造成太大的挑戰，副作用包含掉髮、頭痛及手指關節痠痛。

## (二) PBAC (澳洲)

至 2021 年 12 月 10 日止查無資料。

## (三) NICE (英國)

於 2021 年 11 月 29 日，於 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字「pemigatinib」，共查獲 1 份於 2021 年 8 月公告的本案相關科技評議指引 (technology appraisal guidance) [21]。

### 1. 給付建議

建議給付 pemigatinib 在其上市許可範圍內，用作成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌的一項治療選擇；惟廠商須根據商業協議 (commercial arrangement) 提供藥價折扣。

### 2. 建議理由

- (1) 目前臨床上針對此次申請之病人族群，一線全身性藥物治療惡化後，採行之常見治療方式為症狀控制 (symptom control) 或症狀控制合併 modified FOLFOX<sup>p</sup>。
- (2) 雖然目前 pemigatinib 的療效證據研究中並未與常見之治療方式進行直接比較，然而，由於這群特徵的病人數量較少，因此，難以獲得較穩固的相對療效結果，因此，這樣的不確定性是可以被接受的。

<sup>o</sup> 包括 Cholangiocarcinoma Foundation (CCF)、Canadian Liver Foundation (CLF) 及 Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)。

<sup>p</sup> 此治療組合包括 folinic acid、5-FU 和 oxaliplatin。

- (3) Pemigatinib 符合生命臨終標準 (end-of-life criteria)，雖然，在成本效果分析上具有不確定性，然而，NICE 認為 pemigatinib 仍能落在一般被認為具有成本效果的範圍內。

### 3. 參考品

參考臨床專家之意見，委員會同意最適當的參考品為活動性症狀控制(active symptom control, ASC)或合併 ASC, modified FOLFOX。

### 4. 臨床證據

- (1) 廠商提交之臨床證據為二期、開放式作業、非隨機分派 FIGHT-202 試驗，然而，在此試驗中，只有 cohort A 為確實具有 FGFR2 融合或重排的病人族群，故委員會認為應以此族群在試驗中的結果作為依據。試驗的初步結果顯示無惡化存活期中位數為 6.9 個月，整體存活期中位數為 21.1 個月；廠商另有提交更新的數據，但屬機密資料。委員會認為此試驗為一單臂試驗，無法與現有治療進行直接相對療效比較，廠商亦提及晚期化學治療難治型膽管癌病人數較少，難以進行直接性的相對療效研究，因此，委員會認為須進行與參考品之間接療效比較研究。
- (2) 證據評估小組 (Evidence Review Group, ERG) 強調在 cohort A 有 98% 的病人為肝內膽管癌，但上市許可範圍包含非肝內膽管炎；臨床專家認為在晚期膽管癌中，約有 40% 屬於肝內膽管癌；然而，專家認為應以 FGFR2 融合或重排的有無(少見於非肝內膽管炎)，而非膽管癌次分類(於晚期疾病時不易區別)進行此藥物的給予。因此，委員會認為 cohort A 是適合的評估族群。
- (3) 委員會認為目前最適合的療效比較研究為 ABC-06 試驗，此試驗為三期、開放式作業、隨機對照試驗，針對先前使用過合併 gemcitabine, cisplatin 仍惡化之局部晚期或轉移性膽管癌病人，比較單獨 ASC 或合併 ASC, modified FOLFOX 之療效。委員會認為 FIGHT-202 與 ABC-06 試驗的病人族群有所不同，ABC-06 試驗病人並不具有 FGFR2 的詳細結果，而在第二次委員會議時，廠商提供新的證據說明 FGFR2 突變並非整體存活之顯著預測因子，因此，委員會認為目前 FGFR2 突變與病人預後之關係仍存在不確定性。
- (4) 廠商提供之間接比較研究為 unanchored matching adjusted 的間接比較，權重為利用羅吉斯回歸模型 (logistic regression) 所產生之傾向分數 (propensity score)，作為不同試驗間病人預後因子 (prognostic factors) 不平衡之校正方式，在整體存活部分，pemigatinib 相較於單獨 ASC 或合併 ASC, modified FOLFOX 有較低之危險比；在無惡化存活期部分，pemigatinib 相較於合併 ASC, modified FOLFOX 亦有較低之危險比(單獨 ASC 無此項資料)。證據評估小組認為仍存在可能的偏差性，因為，此統計 (matching adjusted indirect comparison) 為在錯配對的研究族群 (mismatched study population) 中進行



(如：FGFR2 突變與否及膽管癌類型等)。因此，委員會認為在直接證據缺乏下，此間接比較結果顯示 pemigatinib 相較於參考品可能有較好的療效，然而，此結果仍存在不確定性。

- (5) 在相對安全性部分，廠商並未進行 matching adjusted 的間接比較，然而，廠商有提供額外分析說明相對安全性資料對於成本效果之分析結果不具敏感性。因此，委員會認為雖然缺乏相對安全性結果，不過其造成之成本效果分析影響之可能性較低。

## 5. 其他考量

- (1) 委員會認為 pemigatinib 用於曾接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌成年病人，符合生命延長之生命臨終標準。

## (四) 其他實證資料

### 1. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

評估進行中，預計於 2022 年 2 月公告評估報告。

### 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：

<b>Population</b>	<p>納入條件：</p> <p>成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌</p>
<b>Intervention</b>	pemigatinib

Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗(若無，放寬為臨床試驗)、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 12 月 7 日止，以 (pemigatinib) 及 (cholangiocarcinoma)<sup>9</sup> 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

## (2) 搜尋結果

### 【在 PubMed 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字後，查獲 44 筆文獻資料，經過逐筆標題及摘要閱讀後，本報告共納入 1 筆隨機對照試驗資料(源自 FIGHT-202 試驗)。

### 【在 Embase 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字後，查獲 139 筆文獻資料，經過逐筆標題及摘要閱讀後，本報告共納入 8 筆隨機對照試驗資料(皆源自 FIGHT-202 試驗)及 1 筆間接比較文獻摘要。

### 【在 Cochrane Library 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字並限縮資料類型後，經過逐筆標題及摘要閱讀後，未有符合條件之文獻<sup>r</sup>。

### 【在 Google 網頁的搜尋結果】

有鑑於 CADTH 評估報告中，有提及最新之 FIGHT-202 試驗結果，因此，額外在 Google 網路搜尋引擎，我們也找到 1 筆 FIGHT-202 試驗之結果更新資料。

總結電子資料庫相關文獻的搜尋結果，本報告共納入 10 筆資料，其中 9 筆來自一項臨床試驗「FIGHT-202 試驗」，另 1 筆為間接比較文獻摘要，有鑑於此間接比較文獻僅有摘要結果，且與建議者提供之詳細間接比較資料相同，因此，

<sup>9</sup> Cholangiocarcinoma 關鍵字另包含下列同義字：bile duct neoplasms 及 biliary tract neoplasms。

<sup>r</sup> 其中搜尋到的兩篇文獻皆為進行中試驗 FIGHT-302，此試驗為比較一線使用 pemigatinib 或合併 gemcitabine, cisplatin 於 FGFR2 重排之不可切除或轉移性膽管癌病人。

綜合論述及整理於(五)建議者提供之資料[22]。

在 9 筆 FIGHT-202 試驗相關文獻資料中，其中 1 筆為發表文章[23]，其他 8 筆皆以「研討會摘要」形式發表：分別為 2 筆 FIGHT-202 期中摘要報告[24, 25]、1 筆探討 FGFR2 的重排夥伴基因(rearrangement partners)對於臨床結果的影響[26]、2 筆分別在 2020 年 1 月世界腸道腫瘤研討會[27]及 2021 年 6 月歐洲腫瘤醫學會之腸道癌症研討會[28]發表的 FIGHT-202 事後分析(post hoc analysis)，分析具有 FGFR2 重排病人在接受試驗用藥前之無惡化存活期時間，1 筆 FIGHT-202 更新最終結果[29]，1 筆中國人之次族群分析[30]及 1 筆病人生活品質之事後分析[31]。

### 【隨機對照試驗 FIGHT-202】

以下摘要說明 FIGHT-202 試驗。

#### A. 試驗基本資料

主旨	針對先前曾接受過至少一線全身性治療且惡化之局部晚期或轉移性膽管癌病人，評估 pemigatinib 於 FGFR2 基因融合或重排病人之療效及安全性。
設計	第 II 期、多國、多中心、開放式作業(open-label)、單臂試驗
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 男性或女性年齡 18 歲以上</li> <li>• 組織學或細胞學上確認的晚期/轉移或不可切除之膽管癌，會進一步分派到下列三組中之一組：             <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) Cohort A：經中央實驗室 (FoundationOne<sup>*</sup>) 確認為 FGFR2 融合或重排</li> <li>(b) Cohort B：其他 FGF/FGFR 突變</li> <li>(c) Cohort C (限美國)：FGF/FGFR 突變陰性</li> </ul> </li> <li>• 可測量的疾病(依 RECIST 第 1.1 版定義)</li> <li>• 具有 FGF/FGFR 基因狀態之紀錄</li> <li>• 具有先前曾接受過至少一線全身性治療且惡化之紀錄</li> <li>• ECOG 體能狀態分數為 0 至 2 分</li> <li>• 預期壽命為 12 週以上</li> </ul>
主要排除條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 先前曾接受過選擇性 FGFR 抑制劑</li> <li>2. 具有異位性骨化/鈣化病史，包含但不侷限在軟組織、腎臟、腸道、心肌或肺部 (淋巴結鈣化或無症狀主動脈/軟骨/肌腱鈣化除外)。</li> <li>3. 眼科醫師確診臨床顯著之角膜/視網膜異常</li> <li>4. 在開始使用第一劑試驗藥物前的 14 天或 5 個半衰期內使用</li> </ol>

CYP3A4 抑制劑或誘導劑 (外用 ketoconazole 除外)。				
試驗分組	A. FGFR2 組 (107 人)	B. 其他 FGF/FGFR 組 (20 人)	C. 無突變組 (18 人)	未知 FGF 組 <sup>†</sup> (1 人)
主要指標	客觀反應率：只針對 Cohort A (FGFR2 組)[獨立審查]			
次要指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohort B、Cohort C 及整體族群的客觀反應率</li> <li>• 反應持續時間(duration of response)</li> <li>• 疾病控制比例(proportion of disease control)</li> <li>• 無惡化存活期(progression-free survival, PFS)</li> <li>• 整體存活期(overall survival, OS)</li> <li>• 安全性結果</li> </ul>			
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 療效結果於 FGF/FGFR 狀態經過中心實驗室確認且至少接受過一劑 pemigatinib 之族群(共 145 人)中分析；安全性結果於所有至少接受過一劑 pemigatinib 之族群中分析(包含未知 FGF 組，共 146 人)。</li> <li>• 敏感性分析：試驗計劃書有進行後續變更，因此，分析試驗最初 60 位病人及試驗計劃書變更後所額外加入之病人的客觀反應率是否具一致性。</li> <li>• 為使客觀反應率有大於 95%的機率使 95%的信賴區間下限在至少 15%的客觀反應率(15%的客觀反應率為臨床可接受膽管癌之有效最低限度)，在試驗假設 33%的客觀反應率條件下，預計必須納入至少 100 位病人，才足以達到上述條件。</li> <li>• 針對其他 FGF/FGFR 突變組或沒有突變組，在假設 30%的客觀反應率條件下，須納入至少 20 位病人以達到 80%的機率在各群組中至少 4 位病人具有反應。</li> <li>• 本試驗設計不具有組間比較的統計力。</li> </ul>			
試驗計劃書變更 <sup>‡</sup>	初始計劃書在最後排除不符合的病人後，收納 61 位病人，然而，為了達到上述統計的人數需求，進行試驗計劃書的變更，額外納入 85 位病人，使最後病人數為 146 位。			

\* 為羅氏基準醫學之癌症基因檢測平台

† 有鑑於腫瘤組織檢體不足

‡ protocol amendment：額外納入之 85 位病人皆為先前已經經過 FoundationOne 報告或經過 Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA)認證之實驗室確認 FGF/FGFR 狀態。

## B. 受試族群

- (a) 於 2017 年 1 月至 2019 年 3 月期間，共納入 146 位受試者，其中 107 位受試者為 FGFR2 融合或重排(Cohort A)，20 位受試者為其他 FGF/FGFR 突變(Cohort B)，18 位受試者為無 FGF/FGFR 突變(Cohort C)，三組皆接受

pemigatinib 的治療。

- (b) 三組受試者的基本特性及疾病特徵大致相似，唯獨以下特徵：
- I. 年齡中位數：Cohort A 較為年輕，年齡中位數為 56 歲，相較於 Cohort B 為 63 歲及 Cohort C 為 65 歲。
  - II. 性別：Cohort A 以女性居多(61%)，而其他兩組則以男性居多。
  - III. Cohort A 具有最低比例的 ECOG 2 分病人數(5%)，相較於 Cohort B 有 15%及 Cohort C 有 17%。
  - IV. Cohort A 具有最高比例的肝內膽管癌病人(98%)，相較於後兩者的 65% 及 61%。
  - V. 其他疾病特徵詳如表四及表五
- (c) 在 146 位受試者中，使用試驗藥物前之全身性化學治療種類，以合併 gemcitabine, cisplatin 最多，共有 68 位(47%)，其次為合併 gemcitabine, oxaliplatin，共 10 位(7%)，FOLFOX 共 9 位(6%)。
- (d) 由表五的結果可以知道亞洲人之 FGFR2 重排或融合發生比例比歐美國家少，美國有 15.2%，歐洲有 7.4%，亞洲僅有 2.1%。

表四、試驗族群特徵分布

	Cohort A (107 人)	Cohort B (20 人)	Cohort C (18 人)
種族			
白人	79 (74%)	9 (45%)	15 (83%)
亞洲人	11 (10%)	11 (55%)	0
非裔美國人	7 (7%)	0	1 (6%)
轉移性癌症			
有	88 (82%)	20 (100%)	16 (89%)
無	16 (15%)	0	2 (11%)
先前全身性治療數量			
1	65 (61%)	12 (60%)	12 (67%)
2	29 (27%)	7 (35%)	2 (11%)
≥3	13 (12%)	1 (5%)	4 (22%)
手術	38 (36%)	6 (30%)	4 (22%)
放射線治療	28 (26%)	3 (15%)	5 (28%)
膽管癌位置			
肝內膽管癌	105 (98%)	13 (65%)	11 (11%)
肝外膽管癌	1 (1%)	4 (20%)	7 (39%)
其他或資料遺失	1 (1%)*	3 (15%)†	0

\* 在資料截止時間點為資料遺失，然而，後續評估結果為肝內膽管癌。

† 2 位為膽囊癌，1 位為壺腹癌。

表五、FIGHT-202 試驗 FGFR2 重排比例各國分布<sup>s</sup>

地區	國家	FGFR2+, n	N	比例, %	
				國家	地區
全球	-	74	1206		6.1
美國	美國	21	138	15.2	15.2
歐洲	法國	10	107	9.4	7.4
	英國	7	81	8.6	
	德國	5	61	8.2	
	比利時	4	50	8	
	義大利	13	171	7.6	
	西班牙	3	99	3.0	
其他地區	泰國	2	32	6.2	2.2
	以色列	1	25	4.0	
	台灣	1	44	2.3	
	韓國	5	283	1.8	
	日本	2	115	1.7	

## C. 療效結果(數據分析截止時間：2019 年 3 月 22 日)

## (a) 主要療效指標

- I. 在整體追蹤時間中位數約 17.8 個月時，Cohort A 經獨立審查的客觀反應率為 35.5% (95% CI 26.5 至 45.4)。
- II. 敏感性分析：試驗最初 60 位病人之客觀反應率為 35% (95% CI 23.1 至 48.4)；試驗計劃書變更後額外加入 Cohort A 之 47 位病人之客觀反應率為 36.2% (95% CI 22.7 至 51.5)。

## (b) 次要療效指標

- I. 在 Cohort A 中之 103 位有基期後之腫瘤大小測量數據(post-baseline measurement)中，有 88%的病人具有縮小之腫瘤大小結果。
- II. 在反應持續時間方面(duration of response, DoR)，Cohort A 之 DoR 中位數為 7.5 個月(5.7 至 14.5 個月)，約 37%的病人能維持反應超過 1 年；Cohort B 及 Cohort C 因無具有反應者，因此，無此數據。

<sup>s</sup> 本結果為來自 FIGHT-202 試驗，最初始進行 FGFR2 prescreen 的總病人數 1206 位進行分析，最後這 1206 位共納入 61 位，再加上先前有 FGFR2 report 的 85 位，合併最後共納入 146 位，結果發表於參考資料[32]的 Supplementary table S1。

III. Cohort B 及 Cohort C 中，無完全緩解或部分緩解的病人，其他數據陳列於表六

表六、主要與次要療效指標整理

	Cohort A (107 人)	Cohort B (20 人)	Cohort C (18 人)
最佳整體反應			
完全緩解 (CR)	3 (2.8%)	0	0
部分緩解 (PR)	35 (32.7%)	0	0
穩定疾病 (SD)	50 (46.7%)	8 (40%)	4 (22.2%)
疾病進展 (PD)	16 (14.9%)	7 (35%)	11 (61.1%)
反應持續時間 (月)	7.5 (5.7 至 14.5)	無具有反應者	無具有反應者
疾病控制比例*	82% (74 至 89)	40% (19 至 64)	22% (6 至 48)
無惡化存活期中位數(月)	6.9 (6.2 至 9.6)	2.1 (1.2 至 4.9)	1.7 (1.3 至 1.8)
整體存活期中位數(月)	21.1 <sup>†</sup>	6.7 (2.1 至 10.6)	4 (2.3 至 6.5)

\* Disease control : complete response + partial response + stable disease

† 於數據截止時間點，僅有 37% 的人死亡，因此資料尚未成熟。在最終之數據截止時間(2020 年 4 月 7 日)，Cohort A 的追蹤時間中位數為 27.9 個月，而 Cohort A 的整體存活期中位數為 17.5 個月(95% CI 14.4 至 22.9)，客觀反應率為 37% (95% CI 27.9 至 46.9) [29]。

(c) 客觀反應率次族群分析(Cohort A)

I. 在次族群分析中，皆呈現一致之結果，包含先前治療數量及 FGFR2 基因重排夥伴種類等，以表格摘述結果。

表七、客觀反應率次族群分析結果

	n/N	% (95% CI)
性別		
男	13/42	31 (17.62 至 47.09)
女	25/65	38.5 (26.65 至 51.36)
種族		
白人	27/79	34.2 (23.87 至 45.71)
亞洲人	4/11	36.4 (10.93 至 69.21)
其他	7/17	41.2 (18.44 至 67.08)
ECOG		
0	22/45	48.9 (33.70 至 64.23)

	n/N	% (95% CI)
1 或 2	16/62	25.8 (15.53 至 38.50)
轉移性疾病		
有	29/88	33 (23.3 至 43.79)
無	8/16	50 (24.65 至 75.35)
先前全身性治療數量		
1	24/65	36.9 (25.28 至 49.80)
2	10/29	34.5 (17.94 至 54.33)
≥3	4/13	30.8 (9.09 至 61.43)
FGFR2 重排基因種類		
BICC1	10/31	32.3 (16.68 至 51.37)
其他	28/76	36.8 (26.06 至 48.69)

D. 病人通報結果(為根據 2021 年美國臨床腫瘤醫學會之胃腸道癌症研討會摘要進行整理[31])

- (a) 此結果為一縱向性評估，評估工具為歐洲癌症研究及治療組織 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer, EORTC)所發展的生活品質核心問卷 (Quality of Life Questionnaire Core-30, QLQ-C30)及膽道癌問卷 (QLQ-BIL21)<sup>u</sup>。
- (b) 結果為評估基期與治療 16 週間之生活品質改變情形。在情緒功能方面 (emotional functioning)，CR/PR 及 SD 的病人具有相似的改變量 (2.2 及 -0.6)，而在，PD 的病人則為 (-11.7)。在角色功能(role functioning)及社會功能(social functioning)方面，所有次族群皆呈現降低的結果分別為 (-4, -12, -20)及 (-5.9, -11.1, -6.7)。
- (c) 膽道癌問卷在疼痛部分，CR/PR、SD 及 PD 分別是(-5.7, -3.5, 8.3)，在焦慮部分分別是(-2.9, -5.4, 8.3)；而三個次族群在治療相關的副作用部分，皆因此增加，分別是(19, 13.9, 6.7)。

E. 安全性結果

- (a) 最常見之副作用為高磷酸血症，共有 60%的病人出現高磷酸血症<sup>v</sup>，發生的

<sup>u</sup> 病人自我報告的生活品質評估主要是採用歐洲癌症研究與治療組織開發的生活品質評估量表 (European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-Core 30, EORTC QLQ-C30)，共 30 題，可分為 15 個領域，分別為 5 個功能領域、3 個症狀領域、1 個總體健康狀況/生命品質領域和 6 個單一條目，此量表總共為 0 至 100 分，分數越高代表生活品質越好，分數增減 10 分以上為臨床有意義的改變。QLQ-BIL21 問卷共 21 題，分別為 3 個單一問題及 5 個問題領域，分別為飲食狀態 (4 題)、黃疸症狀 (3 題)、疲憊 (3 題)、疼痛 (4 題)及焦慮 (4 題)，每題皆為 0 至 4 分，最終總分會轉換為 0 至 100 分之結果，分數越高代表膽道相關生活品質越不好。

<sup>v</sup> FGF23 及 FGFR1 是身體磷平衡的關鍵角色，當 FGF23 與 FGFR1 結合時，FGFR1 活化，進一



時間中位數為開始治療後的 15 天<sup>w</sup>，處置方式為低磷飲食、磷結合劑(18%)、利尿劑(1%)及藥物中斷(1%)等。根據 FIGHT-202、FIGHT-101 及 FIGHT-102 的整合性事後分析結果顯示，pemigatinib 的劑量暴露與血中磷的濃度變化量具有相關性，且當血中磷的濃度變化量在 2.74 至 3.5mg/dL 時，具有最佳之客觀反應率<sup>x</sup>。

- (b) 64%病人出現三級以上不良事件，其中最常見之副作用依序為低磷酸血症 12%、關節疼痛(arthralgia) 6%、口腔炎(stomatitis) 5%、低血鈉 5%、腹部疼痛 5%及疲憊 5%。
- (c) 有 42%的病人具有指甲相關不良事件，有 3 位(2%)三級以上之指甲相關不良事件，發生的時間中位數為開始用藥後 6 個月，且有 5 位需要減低藥物劑量及 6 位需要藥物中斷。
- (d) 有 6 位(4%)視網膜下積液(subretinal fluid accumulation)造成之視網膜剝離，多屬 1 至 2 級不良事件。
- (e) 有 65 位(45%)病人發生嚴重不良事件，其中最常見之嚴重不良事件依次為 7 位腹部疼痛、7 位發燒(pyrexia)、5 位膽管炎及 5 位肋膜積水。
- (f) 有 20 位(14%)病人因不良事件而降低試驗藥物劑量，最常見之原因依次為 5 位口腔炎、5 位手足症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)及 5 位關節疼痛。
- (g) 有 62 位(42%)病人因不良事件而中斷試驗藥物，最常見之原因依次為 11 位口腔炎、8 位手足症候群及 7 位關節疼痛。
- (h) 有 13 位(9%)病人因不良事件而停止試驗藥物，最常見之原因為腸阻塞(n=2)及急性腎損傷(n=2)。

表八、常見及具特殊性之與治療相關不良事件

不良事件, n (%)	所有等級	三級以上
高磷酸血症	88 (60)	0
指甲事件	62 (42)	3 (2)

步抑制近端腎小管細胞(proximal tubular cell)上的磷酸鈉共轉運蛋白(sodium/phosphate co-transporters)，而造成腎小管磷酸再吸收的抑制和磷酸的排除增加，進而降低血中磷酸濃度。因此，當 FGFR 抑制劑，如 pemigatinib 與 FGFR 結合時，抑制 FGFR 的活化，進而導致血中磷酸濃度上升，同時 FGF23 的活性被抑制造成活化態的維生素 D<sub>3</sub> 生成增加，活化態的維生素 D<sub>3</sub> 具有增加腸胃道吸收鈣磷的功能，進而造成高血磷的生成。(身體對於血磷濃度上升時，副甲狀腺素及 FGF23 會上升，促進磷酸鹽從尿液中排出；另外，FGF23、副甲狀腺素及維生素 D 三者間具有回饋的關係，副甲狀腺素會促進 1- $\alpha$  hydroxylase 活性，增加活化態的維生素 D<sub>3</sub>，而活化態的維生素 D<sub>3</sub> 有下面兩個調控路徑，其一為負回饋抑制副甲狀腺素，使副甲狀腺素分泌下降，也就是回到平衡狀態，其二為促進 FGF23 的產生，FGF23 會抑制 1- $\alpha$  hydroxylase 活性，進一步降低活化態的維生素 D<sub>3</sub>，進而讓以上機制都回復到平衡狀態，以上為身體的磷平衡調控機轉)。[33, 34]

<sup>w</sup> 在開始治療的第 15 天會有最高的血中磷濃度，隨著高血磷的處置，或身體負回饋機制，副甲狀腺素及活化態的維生素 D<sub>3</sub> 的血中濃度會降低，而處於低血磷、低活化態的維生素 D<sub>3</sub> 及低副甲狀腺素，不過副甲狀腺素會再回到正常值。(根據 FIGHT-202 試驗補充資料第 24 頁)

<sup>x</sup> 根據 FIGHT-202 試驗發表文獻補充資料第 22、23 頁。

口腔炎	51 (34)	8 (5)
關節疼痛	36 (24)	9 (6)
腹部疼痛	33 (23)	7 (5)
低磷酸血症	33 (23)	18 (12)
低鈉血症	16 (11)	8 (6)
視網膜剝離	6 (4)	0

F. FGFR2 重排病人在接受試驗用藥前之無惡化存活期時間之事後分析摘要[27, 28]

- (a) 一篇由 *Bibeau* 等人發表於 2020 年 1 月世界腸道腫瘤研討會，另一篇由 *Abou-Alfa* 發表於 2021 年 6 月歐洲腫瘤醫學會之腸道癌症研討會，皆在探討 FIGHT-202 試驗中，FGFR2 病人族群在接受試驗藥物前，針對目前之標準治療 (standard systemic therapy) 之一線及二線無惡化存活期。
- (b) 第一篇中，從 FIGHT-202 試驗中回溯病人之案例報告 (case report form) 以蒐集前線治療資料，最後納入 102 位病人，一線治療的無惡化存活期中位數為 5.5 個月 (95% CI 4.0 至 8.0)，先前接受至少兩線治療的病人族群中，二線治療的無惡化存活期中位數為 4.4 個月 (95% CI 3.0 至 5.3)。
- (c) 第二篇中，從 FIGHT-202 試驗中回溯病人之案例報告 (case report form) 以蒐集前線治療資料，最後納入 108 位病人，一線治療的無惡化存活期中位數為 5.6 個月 (95% CI 4.0 至 8.3)，二線治療的無惡化存活期中位數為 4.4 個月 (95% CI 3.0 至 5.3)。針對只經歷一次標準治療惡化之病人，二線接受 pemigatinib 治療之二線治療無惡化存活期中位數為 7 個月 (95% CI 4.9 至 11.1)。針對經歷兩次標準治療惡化之病人，三線接受 pemigatinib 治療之三線治療無惡化存活期中位數為 8.9 個月 (95% CI 4.9 至 13.1)，結果整理如後表。
- (d) 兩篇摘要作者皆指出具有 FGFR2 重排的病人族群，有較短的一線治療無惡化存活期，相較於合併 gemcitabine, cisplatin 的 ABC-02 三期臨床試驗[35]結果 (無惡化存活期中位數為 8 個月)，而從第二篇研究之結果可了解接受 pemigatinib 相較於二線標準治療，有較長之無惡化存活期，然而，以上兩篇皆為回溯性之研究，且樣本數相對較少，因此，仍留待更大型的研究以回答此發現。

作者	<i>Bibeau</i> [27]	<i>Abou-Alfa</i> [28]
一線 PFS 中位數	5.5 個月 (95% CI 4.0 至 8.0)	5.6 個月 (95% CI 4.0 至 8.3)
二線 PFS 中位數		
標準治療	4.4 個月 (95% CI 3.0 至 5.3)	4.4 個月 (95% CI 3.0 至 5.3)

作者	<i>Bibeau</i> [27]	<i>Abou-Alfa</i> [28]
pemigatinib	—	7 個月 (95% CI 4.9 至 11.1)
三線 pemigatinib PFS 中位數	—	8.9 個月 (95% CI 4.9 至 13.1)

### (五) 建議者提供之資料

建議者建議給付本品用於「成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性肝內膽管癌」，並提供全民健康保險給付建議書一份以及附件 6 項，其中與療效相關的資料包括 FIGHT-202 試驗、美國 FDA 藥品審查報告、2021 年 ISPOR 間接比較 pemigatinib 與標準治療分析結果及 pemigatinib 英國 NICE 醫藥科技評估資料。

上述資料中，與本案相關且有全文發表之文獻的相關重點皆已於前述，此處不再贅述。而該項與標準治療進行配對調整間接比較研究<sup>y</sup>，則僅摘述 2021 年 ISPOR 發表之研討會摘要[22]。

<sup>y</sup> 採行的方式為 unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison，因為各研究間不具有可建立連結之基準品或標準品，因此，稱為 unanchored，此研究放入權重調整的變項為年齡、性別、ECOG PS 分數、白蛋白數值。值得注意處為三個點，第一點，研究族群各篇存在差異性，有些僅納入肝內肝外，有些則是包含膽囊癌；第二點為肝內膽管癌比例，pemigatinib 的研究中有 98% 皆為肝內膽管癌，與其他研究相比明顯較高；第三點，FGFR2 的融合情形僅有 pemigatinib 的研究有此資料，其他研究則屬未知。

表九、配對調整間接比較研究結果整理

第一作者 (年份)	試驗設計	收納族群	治療選擇	人數	FGFR 變異	年齡 中 位數	肝內 膽管 癌	ECOG PS 0-1	OS HR (pemigatinib vs)	PFS HR (pemigatinib vs)
Abou-Alfa (2020)	第二期、開 放式、單臂	接受過至少一 線全身性化學 治療且惡化之 局部晚期或轉 移性膽管癌病 人(僅納入肝內 及肝外膽管癌) (Cohort A)	pemigatinib	107	100%	56	98%	95%	ref	ref
Lamarca et al (2019)[14]	第三期、開 放式、隨機	一線合併 <u>gemcitabine,</u> <u>cisplatin</u> 失敗後 之局部晚期、 轉移性膽道癌 (包含：膽管 癌、膽囊癌及 壺腹癌)	合併 <u>ASC,</u> <u>mFOLFOX</u>	81	NR	65	42%	100%	0.209 (0.127, 0.313)	0.436 (0.319, 0.599)
			ASC	81	NR	65	47%	100%	0.163 (0.099, 0.249)	NR
Kim et al (2017)[36]	回溯性、單 中心(韓國)	一線合併 <u>gemcitabine,</u> <u>cisplatin</u> 失敗後 之局部晚期、 轉移性膽道癌	Fluoropyrimidine alone	255	NR	60	44%	91.3%	0.281 (0.194, 0.387)	0.340 (0.281, 0.411)
			合併 <u>Fluoropyrimidine</u> <u>, platinum</u>	66	NR				0.270 (0.185, 0.374)	0.280 (0.215, 0.364)

第一作者 (年份)	試驗設計	收納族群	治療選擇	人數	FGFR 變異	年齡 中位數	肝內 膽管 癌	ECOG PS 0-1	OS HR (pemigatinib vs)	PFS HR (pemigatinib vs)
		(包含：膽管 癌、膽囊癌)， <b>排除壺腹癌</b>								
Zheng et al (2018)[37]	第二期、隨 機、單中心 (中國)	一線失敗後之 局部晚期、轉 移性膽道癌(包 含：膽管癌、 膽囊癌)， <b>無提 及壺腹癌</b>	合併 <u>Irinotecan,</u> <u>capecitabine</u>	30	NR	54	67%	100%	0.388 (0.223, 0.479)	0.430 (0.321, 0.562)
			Irinotecan	30	NR	55	70%	100%	0.231 (0.155, 0.328)	0.195 (0.117, 0.302)
Lowery et al (2019)[38]	多中心、回 溯性(美國)	一線失敗後之 局部晚期、轉 移性膽道癌(包 含：膽管癌、 膽囊癌)， <b>排除 壺腹癌</b>	Standard of care (chemotherapy)	198	NR	62	NR	NR	0.475 (0.328, 0.657)	NR
Schweitzer et al (2019)[39]	單中心、回 溯性(德國)	一線失敗後之 局部晚期、轉 移性膽道癌(包 含：膽管癌、 膽囊癌)， <b>排除 壺腹癌</b>	Standard of care (chemotherapy)	144	NR	60	NR	83.6%	0.436 (0.285, 0.640)	NR

## 四、療效評估結論

### (一)療效參考品

建議者建議本品納入健保給付用於「成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性肝內膽管癌」

目前國內具有膽管癌適應症的藥品為 gemcitabine 及品項 Tedofuryl，兩者皆有健保給付，gemcitabine 給付用於「無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患」(不限線別)，而品項 Tedofuryl 無健保給付規定。

參考臨床指引，列為受偏好的治療選擇為 FOLFOX。經諮詢臨床專家，針對治療局部晚期或轉移性膽管癌之二線治療，目前臨床二線治療主要為 mFOLFOX (off-label use)、FOLFIRI (off-label use)或合併 gemcitabine, TS-1 (off-label use)。

在綜合考量臨床治療指引建議、我國藥品許可證適應症、現行健保給付條件、療效實證資料及臨床專家意見後，本報告認為此病人族群的療效參考品為 mFOLFOX (off-label use)、FOLFIRI (off-label use)或合併 gemcitabine, TS-1 (off-label use)，惟皆非針對 FGFR2 變異狀態之治療。

### (二)主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 不建議給付 pemigatinib 用於曾接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 FGFR2 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性膽管癌之成年病人。

英國 NICE 則是在當廠商根據商業協議 (commercial arrangement)提供藥價折扣之條件下予以建議使用。

加拿大 CADTH 及英國 NICE 皆根據 FIGHT-202 試驗及廠商提供的間接比較研究進行討論。兩國皆提及 FIGHT-202 試驗為單臂試驗，未與現行臨床常用治療進行比較，然而，英國認為此特徵的病人數量較少，難以與現行治療進行直接比較來獲得較穩固的相對療效結果，因此，認為此不確定性是可以被接受的；加拿大則認為單臂試驗的設計，儘管客觀反應率為 35.5%，然而，無進行有關之統計顯著、假說檢定，因此，認為存在高度不確定性。

在間接比較結果中，兩國皆認為所納入之試驗並未有 FGFR2 融合及重排之數據，且納入之病人族群也有所不同，例如 FIGHT-202 為膽管癌之病人，其他研究除了有納入膽管癌之病人還有膽囊癌或壺腹癌等特徵病人，因此，皆認為相對療效結果具不確定性。

在相對安全性部分，英國提及廠商有提供額外分析說明相對安全性資料對於成本效果之分析結果不具敏感性。因此，委員會認為雖然缺乏相對安全性結果，不過其造成之成本效果分析影響之可能性較低。

### (三)相對療效及安全性

於電子資料庫以「pemigatinib」進行搜尋，經排除重複文獻以及逐筆文獻標題及摘要閱讀後，最後主要摘錄一篇第二期單臂臨床試驗 (FIGHT-202)。

#### 1. FIGHT-202 試驗

FIGHT-202 試驗為一開放式作業、多國多中心、第二期單臂試驗，納入先前接受過至少一線全身性治療且惡化之局部晚期或轉移性膽管癌成年病人，評估 pemigatinib 之療效及安全性。最後共納入 146 位受試者，107 位受試者為 FGFR2 融合或重排(Cohort A)，20 位受試者為其他 FGF/FGFR 突變(Cohort B)，18 位受試者為無 FGF/FGFR 突變(Cohort C)，三組皆接受 pemigatinib 的治療。其中的 Cohort A 與符合我國上市許可範圍，其中 10%為亞洲人，82%為轉移性疾病，98%為肝內膽管癌，先前只接受過一線治療的佔比為 61%。

療效分析結果方面，主要療效指標之客觀反應率為 35.5% (95% CI 26.5 至 45.4)；次要療效指標之 DoR 中位數為 7.5 個月(95% CI 5.7 至 14.5)，約 37%的病人能維持反應超過 1 年，疾病控制比例為 82%(95% CI 74 至 89)，於整體追蹤時間中位數為 17.8 個月時，PFS 中位數為 6.9 個月(95% CI 6.2 至 9.6)，OS 中位數則尚未成熟。

於長期追蹤結果(追蹤時間中位數為 27.9 個月)，主要指標之客觀反應率為 37% (27.9 至 46.9)，而次要指標之 OS 中位數為 17.5 個月(14.4 至 22.9)，其他指標則與先前結果相似。

安全性分析結果方面，嚴重不良事件為 45%；64%病人出現三級以上不良事件，其中最常見之副作用依序為低磷酸血症 12%、關節疼痛(arthralgia) 6%，有 3 位(2%)三級以上之指甲相關不良事件，發生的時間中位數為開始用藥後 6 個月。有 6 位(4%)視網膜下積液(subretinal fluid accumulation)造成之視網膜剝離，多屬 1 至 2 級不良事件。此外，有 13 位(9%)病人因不良事件而停止試驗藥物，20 位

(14%)病人因不良事件而降低試驗藥物劑量，常見的調降劑量原因為口腔炎、手足症候群及關節疼痛。

#### (四) 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考。另外，本報告摘錄 CADTH 及 NICE 評估報告所蒐集的病友意見供參考。

##### 1. 臨床需求

膽管癌屬於較為罕見之癌症類型，而膽管癌的治療在近十年間並無獲得改善，臨床上現有的藥物治療或許能延長壽命，但隨之而來的副作用，可能顯著影響病人的生活品質 (摘要自英國 NICE 評估報告內容)。

目前並無其他針對 FGFR2 融合或重排的晚期膽管癌藥物，病友及臨床專家強調改善衰弱症狀、生活品質及延長壽命的重要性，且 pemigatinib 具有上述的潛在效益 (摘要自英國 NICE 評估報告)。

##### 2. 病人偏好

病人重視生活品質、腫瘤反應、延緩疾病惡化及提供額外的治療選擇，且這樣的突變有相對應之標靶治療會因此提升病人治療此癌症的希望 (摘要自加拿大 CADTH 評估報告)。

##### 3. 病人使用經驗

使用過 pemigatinib 的病友表示，剛開始需要一些時間使藥物調整到最適合的劑量，然而，這樣的副作用不會造成太大的挑戰，副作用包含掉髮、頭痛及手指關節痠痛 (摘要自加拿大 CADTH 評估報告)。



## 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/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
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 12 月公告建議草案 (draft recommendation)
PBAC (澳洲)	至 2021 年 12 月 7 日止查無資料
NICE (英國)	於 2021 年 8 月公告醫療科技評估報告 (TA722)
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭): 至 2021 年 12 月 7 日止查無資料
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關資料

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. CADTH/pCODR (加拿大) [20]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 於 2021 年 12 月公告有關 pemigatinib 用於膽管癌的建議草案 (draft recommendation)，初步不建議給付 pemigatinib 用於曾接受治療、具有 FGFR2 融合或重排、無法切除的局部晚期或轉移性膽管癌成人病人。廠商提出之建議價格加幣 830.30 元 / 顆 (4.5 mg、9 mg 及 13.5 mg 均價)。

委員會不建議的理由為，雖然第二期臨床試驗 FIGHT-202 顯示接受 pemigatinib 的病人 35.5% 達到客觀反應，但受限於研究設計，可直接歸因於

pemigatinib 的臨床效益具有高度不確定性，且其相較於其他治療選項的效益亦不明確；廠商雖有提供 pemigatinib 與其他治療的間接比較，但該分析有明顯限制，因此未能就相對療效做出結論。雖然委員會同意具有 FGFR2 融合或重排的膽管癌病人是罕見的，且此類病人對於有效的治療選項有未被滿足的需求，但委員會認為目前缺乏足夠證據去支持 pemigatinib 能滿足這些需求，因此不建議給付。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商使用分段存活模型 (partitioned survival model)，以加拿大醫療付費者觀點，評估 pemigatinib 用於曾接受治療、具有 FGFR2 融合或重排、無法切除的局部晚期或轉移性膽管癌成人病人的成本效益。比較品為單獨接受症狀控制療法 (active symptom control, ASC)，和合併 mFOLFOX, ASC，評估期間設定為終生 (20 年)。療效數據主要來自 FIGHT-202 試驗，以及廠商所執行的配對校正間接比較 (matching adjusted indirect comparison, MAIC) 結果。

CADTH 就廠商的經濟分析提出以下限制：(1) 廠商執行的 MAIC 未能解決不同試驗之間的病人異質性，仍有干擾因素存在，致 pemigatinib 相較於 ASC 和 mFOLFOX 的相對療效具有高度不確定性；(2) 廠商用參數存活外推模型 (parametric survival extrapolation) 估計出的存活效益，並不符合臨床現況；(3) pemigatinib 組的治療時間低於對照組，臨床專家認為不恰當；(4) 加拿大目前未公費給付 FGFR2 基因檢測，此部分的成本具不確定性；(5) 廠商所假設的病人惡化前後之效用值，不符合臨床預期；(6) 分析中未納入後續治療的成本及結果；(7) 分析中未納入仿單適應症外 (off-label) 的比較品，因此 pemigatinib 相較於此類治療的成本效益仍屬未知。

基於 MAIC 的數據在本質上有高度不確定性，CADTH 無法執行基礎分析，僅能改用較合適的假設來重新進行分析，然而此分析中所估計的 pemigatinib 效益可能有高估的情形。CADTH 調整上述限制後，推估 pemigatinib 相較於 ASC 的 ICER 值為 252,718 加幣/QALY gained，在願付閾值 (willingness-to-pay) 為 50,000 加幣/QALY 的前提下，pemigatinib 需降價將近 100% 才能符合成本效益，若是 FGFR2 檢測的成本不由加拿大公費支出，則 pemigatinib 需要降價 77%；而相較於合併 mFOLFOX, ASC 的 ICER 值為 261,226 加幣/QALY gained，pemigatinib 需降價 95% 才能符合成本效益，若 FGFR2 檢測成本不由加拿大公費支出，則需降價 72%。

## 2. PBAC (澳洲)

至 2021 年 12 月 7 日止，查無 pemigatinib 相關評估報告。

## 3. NICE (英國) [21]

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 2021 年 8 月公告有關 pemigatinib 用於膽管癌之醫療科技評估報告（TA722），建議收載 pemigatinib 用於接受過系統性治療後惡化、具有 FGFR2 融合或重排的局部晚期或轉移性膽管癌成人病人，前提是廠商須依據商業協議內容（commercial arrangement）提供 pemigatinib。

委員會建議的理由為，此適應症的現行治療為 ASC，可搭配或不搭配 mFOLFOX 化學治療，有一項臨床證據顯示 pemigatinib 可能比現有治療更為有效，雖然該研究並未直接比較 pemigatinib 和 ASC 或 mFOLFOX 而具有不確定性，但此癌症較為罕見，可參與研究的人數很少，以至於難以收集穩健的比較性資料，因此委員會認為此不確定性是可接受的；再者 pemigatinib 符合臨終條款（End of life）的治療標準，雖然成本效益估計結果具不確定性，但仍可能落在 NICE 認為具成本效益的範圍內，因此委員會建議收載 pemigatinib。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提出的建議價格約為英鎊 511.36 元(約新台幣 19,100 元)/顆(13.5 mg 規格)，但廠商於商業協議中有提出折扣建議。廠商評估 pemigatinib 相較於合併 mFOLFOX, ASC，以及相較於單獨使用 ASC 的成本效益。其使用分段存活模型，並用參數模型（parametric models）來外推治療時間、無惡化存活期、整體存活期，評估期間設定為終生，以每 1 週為循環週期，年折現率設為 3.5%。在療效部分，廠商採用第二期臨床試驗 FIGHT-202 中接受 pemigatinib 治療的存活期數據，選擇 log-logistic 模型來外推 pemigatinib 組的長期存活，並利用 MAIC 所得出的風險比（hazard ratio, HR），來估計對照組的長期存活。

NICE 委員會對廠商的分析提出以下評論：（1）採用 HR 方法需符合等比例風險假設（proportional-hazards assumption），而 log-logistic 模型並非等比例風險模型，委員會認為廠商採用此法並不恰當，對此廠商雖然有再提供可支持此估計方法的資料，但委員會仍認為應獨自外推治療組與對照組的存活期；（2）有關外推模型的選擇，廠商基於臨床專家意見及統計配適度而選擇 log-logistic 模型，並藉由外部數據來驗證對照組的存活期結果，也在情境分析中探索了 generalised gamma 模型的合理性。委員會認為兩種模型皆合理，但 log-logistic 模型有較佳的統計配適度，故認同 log-logistic 模型最為適當；（3）使用 pemigatinib 治療會額外增加 FGFR2 基因檢測的成本，且接受 pemigatinib 有時會導致視網膜色素上皮剝離（retinal pigment epithelial detachment），因此須在治療前後使用眼部光學同調斷層掃描（optical coherence tomography, OCT）進行檢查，此部分的成本應納入經濟評估中。

廠商後續將 FGFR2 基因檢測和 OCT 的額外成本納入之後，重新估計

pemigatinib 相較於合併 mFOLFOX, ASC 的 ICER 值為 42,076 英鎊/QALY gained，相較於單獨使用 ASC 的 ICER 值為 45,029 英鎊/QALY gained。NICE 委員會在療效推估部分，改為獨自外推治療組與對照組的存活期，並同樣採用 log-logistic 模型，據此估計 pemigatinib 相較於合併 mFOLFOX, ASC 的 ICER 值為 45,051 至 45,808 英鎊/QALY gained，相較於單獨使用 ASC 的 ICER 值為 44,354 至 45,010 英鎊/QALY。若改用 generalised gamma 模型，則會有較高的 ICER 值。

由於具有 FGFR2 融合或重排的復發或頑固性膽管癌病人，接受現有治療的平均餘命僅有約 4.7 至 10 個月，少於 24 個月，故此適應症符合 NICE 的較短平均餘命標準，而 pemigatinib 可延長的存活期遠大於 3 個月，因此委員會認為 pemigatinib 可被視為在生命末期能延長生命的治療。對於此類治療，NICE 認為具有成本效益的 ICER 上限值為 50,000 英鎊/QALY gained，而 pemigatinib 的 ICER 值落在此標準內，因此委員會認為 pemigatinib 符合成本效益而建議收載。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

有關 pemigatinib 做為單獨治療用於至少接受過一次系統性治療後惡化、具有 FGFR2 融合或重排的局部晚期或轉移性膽管癌成人病人，SMC 預計於 2022 年 1 月召開會議、2022 年 2 月公告評估報告。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件： cholangiocarcinoma, bile duct carcinoma 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	pemigatinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限

Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies
--------------	--

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 12 月 7 日止，以 “pemigatinib” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，未查獲相關研究

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2017 年癌症登記報告[40]，當年度初次診斷為「肝及肝內膽管癌」者共計 11,225 人，粗發生率為每 10 萬人口 47.6 人，死亡率在十大癌症中排名第二，僅次於肺、支氣管及氣管癌。「肝及肝內膽管癌」中組織型態為「膽管癌」及「合併肝細胞癌和膽管癌」共計 1,257 人，約佔 11.2%，有 6 成為男性。當年度「肝內膽管癌」發生人數為 986 人，有 58.3% 病人初次診斷為第 IV 期，第 IV 期病人之治療方式以單獨接受化療為最多 (38.1%)，其次為緩和治療 (22.8%)、放療合併化療 (12.7%)，治療方式包含化療的病人比例為 58.6%。根據國內研究資料[41, 42]，肝內膽管癌病人具有 FGFR2 基因融合的比例介於 4.7% 至 11.8% 之間。

### (二) 核價參考品之建議

Pemazyre (以下簡稱本品) 申請以第一類新藥進行收載，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，可參考本報告依據全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範之相關考量，所提出的核價參考品選擇建議，說明如下。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2021 編碼為 L01EN02，屬「L01EN：Fibroblast

growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitors」類，而同屬此類的藥品尚有另外 3 項成分，erdafitinib 之核准適應症為泌尿道上皮癌，而 infigratinib、futibatinib 則尚未取得我國主管機關核准適應症。以關鍵字「膽管癌」於食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁進行搜尋，僅查獲成分 pemigatinib(本案藥品)；另以關鍵字「膽道癌」進行搜尋，查獲成分 gemcitabine、品項 Tedofuryl(成分為 tegafur)及品項 Picibanil(成分為 streptococcus pyrogene)。進一步查詢中央健康保險署《健保用藥品項查詢》及《藥品給付規定》，成分 gemcitabine 限給付於「無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病人」；品項 Picibanil 限「惡性腫瘤患者患有惡性腹水，肋膜積水或心包膜積水時使用」；品項 Tedofuryl 已納入健保收載但未訂有給付規定。

本品建議給付於「接受過全身性藥物治療」之患者，本品之臨床地位與常做為第一線用藥之 gemcitabine 不同；另經諮詢臨床專家，本案目標族群主要以 FOLFOX（合併 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin）、FOLFIRI（合併 5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan）或合併 gemcitabine, TS-1 做為二線治療，然而 oxaliplatin、irinotecan、TS-1 於我國並未取得膽管癌之核准適應症。綜合上述，本報告認為本品並無合適之核價參考品。

### (三) 財務影響

建議者預估 pemigatinib 納入健保給付後，於 2022 至 2026 年之本品使用人數為第一年 7 人至第五年 27 人，年度藥費與財務影響約為第一年 2,100 萬元至第五年 8,200 萬元。其採用之主要假設與理由如下：

#### 1. 臨床使用地位

建議者表示目前沒有其他藥品對基因變異有適應症，因此認為本品納入健保給付後為新增關係。

#### 2. 符合給付條件之病人數推估

建議者根據 2013 至 2018 年癌症登記年報之肝內膽管癌新診斷總病人數，以複合成長率推估未來病人數，再根據癌登年報中有接受化學治療的病人比例（42%），並表示因有接受化療的病人存活期中位數低於 1 年，故僅計算新診斷人數，推估局部晚期及轉移性病人數為第一年 585 至第五年 715 人。

建議者進一步根據國內數據，肝內膽管癌具有 FGFR2 融合或重排比例介於 2.3 至 11.8%[32, 41, 42]，建議者加總數篇研究之人數後，以 7%進行計算；再根據臨床醫師意見及臨床試驗結果[43, 44]，假設真實世界中有 60%病人會接受二

線治療。推估具有 FGFR2 融合或重排且可接受二線治療的肝內膽管癌人數，為第一年 25 人至第五年 31 人。

### 3. 本品使用人數推估

建議者表示若病人檢驗出有 FGFR2 融合或重排，會 100% 使用本品，故實際用藥人數受 NGS 檢測率影響。建議者考量目前 NGS 檢測的普遍性不高，假設本品給付後第一年，病人自費檢測的比例為 25%；隨著精準醫療意識抬頭，檢測率逐年增加 10%；預計第四年起由健保給付 NGS 檢測，並參考癌登年報中細胞或病理證實百分比，假設第四、五年的檢測率為 85%。據此推估未來本品使用人數為第一年 7 人至第五年 27 人。

### 4. 本品年度藥費

建議者依照仿單建議計算使用劑量，每 21 天為一療程，每療程服用本品 14 天，每日口服一次 13.5mg；使用療程部分則根據 FIGHT-202 臨床試驗中，病人接受本品的 PFS 中位數為 6.9 個月，據此推估本品年度藥費約為第一年 1,800 萬元至第五年 7,100 萬元。

### 5. 其他醫療費用

建議者表示本品須搭配 NGS 檢測，根據可接受二線治療的膽管癌人數，以及上述所假設的檢測率計算檢測人數，並推估每次 NGS 檢測費用為 30,000 元，推估本品納入給付後所須增加的 NGS 檢測費用約為第一年 260 萬元至第五年 1,100 萬元。

### 6. 財務影響

建議者預估於 2022 至 2026 年，本品納入給付後的藥費財務影響約為第一年增加 1,800 萬元至第五年增加 7,100 萬元；若考量 NGS 檢測須增加的費用，總額財務影響約為第一年增加 2,100 萬元至第五年增加 8,200 萬元。

### 7. 敏感度分析

建議者調整給付本品後前三年的 NGS 檢測率，敏感度分析結果如後表。

	低推估	高推估
NGS 檢測率	10%至 85%	50%至 85%
本品使用人數	第一年 3 人至第五年 27 人	第一年 13 人至第五年 27 人
本品年度藥費 (藥費財務影響)	第一年 790 萬元至第五年 7,100 萬元	第一年 3,400 萬元至第五年 7,100 萬元

	低推估	高推估
總額財務影響	第一年 900 萬元至第五年 8,200 萬元	第一年 4,000 萬元至第五年 8,200 萬元

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，且附有參數依據並清楚說明，本報告針對建議者之估算評論如後：

## 1. 臨床使用地位

建議者認為本品屬於新增關係。根據 NCCN 臨床指引[11]，病人若在第一線全身性治療後疾病惡化，建議下一線可接受 FOLFOX 或其他化療組合<sup>25</sup>，若有 FGFR2 融合或重排則建議使用 pemigatinib 或 infigratinib。然而，指引建議之化療組合多數成分於我國並未取得膽管癌之核准適應症，且 infigratinib 亦尚未取得許可症。國內臨床專家表示，目前第二線主要為病人自費使用 FOLFOX、FOLFIRI、合併 gemcitabine, TS-1，或 mFOLFIRINOX（合併 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin, irinotecan）。基於本案目標族群目前並無已給付的治療選項，故本品屬於新增關係為合理。

## 2. 符合給付條件之病人數推估

### (1) 接受化療的局部晚期及轉移性肝內膽管癌病人數

建議者根據癌登年報數據推估病人數，並表示接受化療的病人存活期少於 1 年，故僅推估新診斷人數。本報告經查，發現該數據是指病人已接受化療後的存活期，仍有部分初診斷為早期病人於手術後復發至晚期或轉移性疾病[17, 45]才進而接受化學治療，故本報告認為建議者未將此類病人納入目標病人數，將使人數有所低估。因此，本報告直接分析 2016 至 2020 年健保資料庫，符合肝內膽管癌診斷 (ICD-10-CM=C221)、當年度未接受手術且使用任一種化學治療的病人數，並以線性迴歸推估未來五年人數，約為第一年 970 人至第五年 1,100 人。

### (2) 具有 FGFR2 融合或重排且可接受二線治療的肝內膽管癌人數

建議者設定可接受下一線治療的病人比例為 60%。本報告經檢視建議者提供的研究[43, 44]，發現第一線接受 gemcitabine 化療組合的病人約有 7 成會接受下一線治療(台灣 62.7 至 69.6%；日本 75.9%)，且主要為化學治療。針對第一線接受 gemcitabine 的病人，本報告依國內病人接受下一線治療的比例 (69.6%) 來推估；而對於已接受過二線化療的病人，則參考臨床專家建議之用藥比例 (30 至

<sup>25</sup> 建議治療有 FOLFIRI 以及 5-fluorouracil、oxaliplatin、cisplatin、capecitabine、gemcitabine、albumin-bound paclitaxel 等成分之組合。國內僅有合併 5-fluorouracil, cisplatin 有膽管癌許可適應症且取得健保給付。



40%)，所推估之接受下一線治療比例與建議者之設定接近。

在 FGFR2 融合比例部分，建議者合計 3 項國內統計資料的結果為 7%。然而，其中 FIGHT-202 試驗中進行基因初篩的對象包含了肝內、肝外膽管癌的病人[32]，但 FGFR2 融合主要發生在肝內膽管癌。本報告考量 FGFR2 融合的比例在肝內、肝外膽管癌有差異，因此僅參考另外兩篇肝內膽管癌病人的結果[41, 42]，推估國內肝內膽管癌病人具有 FGFR2 融合的比例為 8.6%。

綜上，本報告依據健保資料庫分析之病人數，並調整接受下一線治療比例、具 FGFR2 融合的比例後，推估具有 FGFR2 融合或重排且可接受二線治療的肝內膽管癌人數，未來五年約為第一年 52 人至第五年 61 人。

### 3. 本品使用人數推估

建議者認為目前 NGS 檢測並不普遍，故設定前兩年的檢測率較低，為第一年 25%至第五年 85%。然而本報告認為，根據 2020 年 ESMO 發布的「NGS 技術應用在轉移性癌症治療之建議」[18]，FGFR2 基因檢測被 ESMO 建議為常規性使用，加上本案病人族群對於有效治療有未被滿足的需求，若本品納入健保給付應會誘發較高之檢測率。因此，本報告根據臨床專家意見，假設 NGS 檢測率為第一年 50%，隨著臨床使用經驗累積，逐年提升 10%，第四、五年參考建議者假設之 85%，推估本品使用人數為第一年 26 人至第五年 52 人。

### 4. 本品年度藥費

建議者依仿單建議劑量推估本品每 28 天療程藥費，並以 FIGHT-202 試驗之 PFS 中位數（6.9 個月）做為使用療程。本報告經驗證後認為其數據引用合理，根據上述用藥人數推估本品年度藥費為第一年 6,900 萬元至第五年 1.37 億元。

### 5. 其他醫療費用

建議者根據自行假設之 NGS 檢測率，並設定每次檢測費用為 30,000 元推估 NGS 檢測費用。本報告經查各醫院及檢驗單位執行 NGS 技術用於癌症用藥的公開自費價格，認為建議者之設定尚在可接受範圍內，因此，本報告根據所假設的 NGS 檢測率，推估本品納入給付須伴隨增加的 NGS 檢測費用為第一年 900 萬元至第五年 1,800 萬元。

### 6. 財務影響

本報告預估本品納入給付後，2022 至 2026 年對健保的藥費財務影響約為第一年增加 6,900 萬元至第五年增加 1.37 億元；若 NGS 檢測費用由健保支出，則總額財務影響約為第一年增加 7,800 萬元至第五年增加 1.55 億元。

## 7. 敏感度分析

### (1) 具有 FGFR2 融合的比例

本土研究資料顯示肝內膽管癌病人具有 FGFR2 融合的比例分別為 4.7%、11.8%，由於 2 篇研究的數據有所差異，故本報告對此區間進行敏感度分析，以推估本品納入給付後可能的財務影響範圍，結果整理如後表。

	低推估	高推估
FGFR2 融合比例	4.7%	11.8%
本品使用人數	第一年 14 人至第五年 28 人	第一年 36 人至第五年 71 人
本品年度藥費 (藥費財務影響)	第一年 3,700 萬元至 第五年 7,500 萬元	第一年 9,400 萬元至 第五年 1.86 億元
總額財務影響	第一年 4,600 萬元至 第五年 9,300 萬元	第一年 1.03 億元至 第五年 2.04 億元

### (2) NGS 檢測率

考量未來 NGS 檢測是否納入健保給付仍有待商榷，本報告認為 NGS 的檢測率對財務影響有較大的不確定性，故針對納入給付前三年之檢測率調整 10%，結果整理如後表。

	低推估	高推估
NGS 檢測率	40%至 85%	60%至 85%
本品使用人數	第一年 21 人至第五年 52 人	第一年 31 人至第五年 52 人
本品年度藥費 (藥費財務影響)	第一年 5,500 萬元至 第五年 1.37 億元	第一年 8,200 萬元至 第五年 1.37 億元
總額財務影響	第一年 6,300 萬元至 第五年 1.55 億元	第一年 9,300 萬元至 第五年 1.55 億元

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。
2. 加拿大 CADTH 初步不建議給付 pemigatinib，CADTH 推估其相較於合併 mFOLFOX, ASC 的 ICER 值為 261,226 加幣/QALY gained，pemigatinib 需降價 95% 才能符合成本效益，若 FGFR2 檢測成本不由加拿大公費支出，則需降價 72%；英國 NICE 認為 pemigatinib 符合在生命末期可延長生命的治療標準，且 ICER 值落在具成本效益的範圍內（50,000 英鎊/QALY gained），因此建議給付。
3. 財務影響部分，建議者預估 2022 至 2026 年，在 NGS 檢測率為第一年 25% 至第五年 85% 的假設下，本品使用人數為 7 人至 27 人，本品年度藥費（即藥費財務影響）約為第一年增加 1,800 萬至第五年增加 7,100 萬元，若納入 NGS 檢測費用，總額財務影響約為第一年增加 2,100 萬至第五年增加 8,200 萬元。
4. 本報告主要疑慮為建議者未考量診斷時為早期但手術後復發為晚期或轉移性疾病的病人，且 NGS 檢測率的假設有低估的可能性。本報告根據健保資料庫的病人數分析結果，並校正 FGFR2 融合比例、NGS 檢測率後，推估本品使用人數為 26 至 52 人，本品年度藥費（即藥費財務影響）約為第一年增加 6,900 萬元至第五年增加 1.37 億元，若納入 NGS 檢測費用，總額財務影響約為第一年增加 7,800 萬元至第五年增加 1.55 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 4 月份及 8 月份藥品專家諮詢會議審議，會議結論為建議將本品納入給付，並提出初核支付價及建議之年度限量額度。因此，本報告依初核支付價重新計算本品藥費，並調整評估年度為 2023 至 2027 年後，推估本品使用人數為第一年 27 人至第五年 54 人，本品年度藥費（即藥費財務影響）約為第一年 0.70 億元至第五年 1.39 億元。

## 參考資料

1. Robert C Lowe M. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma?search=cholangiocarcinoma&topicRef=663&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma?search=cholangiocarcinoma&topicRef=663&source=see_link). Published 2021. Accessed December 2, 2021.
2. 黃筱珮等. 棘手難纏的膽管癌 怎發現? 怎治療?. 肝病防治學術基金會. <https://www.liver.org.tw/journalView.php?cat=71&sid=1021&page=1>. Published 2021. Accessed December 1, 2021.
3. Wu CE, Chou WC, Hsieh CH, et al. Prognostic and predictive factors for Taiwanese patients with advanced biliary tract cancer undergoing frontline chemotherapy with gemcitabine and cisplatin: a real-world experience. *BMC cancer* 2020; 20(1): 422.
4. 107 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=13498>. Published 2021. Accessed December 1, 2021.
5. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2016; 13(5): 261-280.
6. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020; 17(9): 557-588.
7. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 2019; 71(1): 104-114.
8. 陳佳佳. 膽管攝影術 揪出膽管癌. 肝病防治學術基金會. <https://www.liver.org.tw/journalView.php?cat=26&sid=393&page=5>. Published 2010. Accessed December 1, 2021.
9. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of surgery* 1996; 224(4): 463-473; discussion 473-465.
10. Christopher D Anderson M. Treatment of localized cholangiocarcinoma: Adjuvant and neoadjuvant therapy and prognosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-localized-cholangiocarcinoma-adjuvant-and-neoadjuvant-therapy-and->

- [prognosis?search=cholangiocarcinoma&topicRef=2500&source=see\\_link](#).  
Published 2021. Accessed January 4, 2022.
11. Hepatobiliary Cancers version 5. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438>.  
Published 2021. Accessed December 2, 2021.
  12. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27(suppl 5): v28-v37.
  13. Lee RT, Ramchandran K, Sanft T, Von Roenn J. Implementation of supportive care and best supportive care interventions in clinical trials enrolling patients with cancer<sup>&#x2020;</sup>. *Annals of Oncology* 2015; 26(9): 1838-1845.
  14. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(5): 690-701.
  15. Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2021; 28(1): 26-54.
  16. Goyal L, Kongpetch S, Crolley VE, Bridgewater J. Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 2021; 95: 102170.
  17. Yang H, Wang J, Li Z, et al. Risk factors and outcomes of early relapse after curative resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Frontiers in oncology* 2019; 9: 854.
  18. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology* 2020.
  19. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology* 2018; 29(9): 1895-1902.
  20. pemigatinib for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or other rearrangement.-Draft Recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0252%20Pemazyre%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%202%2C%2020>

- 21\_for%20posting.pdf. Published 2021. Accessed December 27, 2021.
21. Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. National Institute for Health and Care Excellence. Published 2021. Accessed November 29, 2021.
  22. Galeone C, Gregory J, Patterson K, Reason T, Macarulla T, Sabatelli L. PCN31 Matching Adjusted Indirect Treatment Comparison of FGFR2+ Patients in the FIGHT-202 Trial vs. Patients with Unspecified FGFR2 Status Receiving Standard of Care Treatments. *Value in Health* 2021; 24: S23-S24.
  23. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2020; 21(5): 671-684.
  24. Hollebecque A, Borad M, Sahai V, et al. Interim results of fight-202, a phase II, open-label, multicenter study of INCB054828 in patients (pts) with previously treated advanced/ metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma (CCA) with/ without fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor (FGFR) genetic alterations. *Annals of Oncology* 2018; 29: viii258.
  25. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, et al. Fight-202: A phase 2 study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). *Oncology Research and Treatment* 2020; 43: 220-221.
  26. Hollebecque A, Silverman I, Owens S, et al. Comprehensive genomic profiling and clinical outcomes in patients (pts) with fibroblast growth factor receptor rearrangement-positive (FGFR2+) cholangiocarcinoma (CCA) treated with pemigatinib in the fight-202 trial. *Annals of Oncology* 2019; 30: v276.
  27. Bibeau K, Féliz L, Barrett S, Na L, Lihou CF, Asatiani E. Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: An exploration of response to systemic therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(4): 588-588.
  28. Abou-Alfa G, Sahai V, Hollebecque A, et al. SO-4 Progression-free survival in patients with cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: A FIGHT-202 post-hoc analysis of prior systemic therapy response. *Annals of Oncology* 2021; 32: S203-S204.
  29. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma (CCA): Update of FIGHT-202. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15\_suppl): 4086-4086.
  30. Shi GM, Huang XY, Wen TF, et al. 50P Efficacy and safety of pemigatinib in Chinese patients with unresectable, advanced/ recurrent or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement that

- failed to prior systemic therapy. *Annals of Oncology* 2021; 32: S377.
31. Valle JW, Bibeau K, Cho Y, et al. Longitudinal evaluation of quality of life (QoL) in patients (Pts) with FGFR2-driven cholangiocarcinoma(CCA) treated with pemigatinib. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(3 SUPPL).
  32. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinicogenomic Analysis of FGFR2-Rearranged Cholangiocarcinoma Identifies Correlates of Response and Mechanisms of Resistance to Pemigatinib. *Cancer discovery* 2021; 11(2): 326-339.
  33. Mahipal A, Tella SH, Kommalapati A, Yu J, Kim R. Prevention and treatment of FGFR inhibitor-associated toxicities. *Critical reviews in oncology/hematology* 2020; 155: 103091.
  34. 江銘彥, 黃志強, 呂宜樺, et al. FGF-23 在慢性腎衰竭導致之續發性副甲狀腺機能亢進中所扮演的角色. *內科學誌* 2012; 23(3): 199-205.
  35. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 362(14): 1273-1281.
  36. Kim BJ, Yoo C, Kim KP, et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. *British journal of cancer* 2017; 116(5): 561-567.
  37. Zheng Y, Tu X, Zhao P, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *British journal of cancer* 2018; 119(3): 291-295.
  38. Lowery MA, Goff LW, Keenan BP, et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancers: A retrospective, multicenter analysis of outcomes. *Cancer* 2019; 125(24): 4426-4434.
  39. Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2019; 39(5): 914-923.
  40. 癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Accessed Dec 16, 2021.
  41. Chiang N-J, Liu C-T, Yeh K-H, Chen J-S, Chen M-H, Chen L-T. AB048. P-16. Molecular profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma in Taiwan using targeted next-generation sequencing. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 2019; 8(Suppl 1): AB048.
  42. Tan KT, Chen L-T, Chiang N-J. Characterization of Genomic landscape and

- impacts of frequently altered genes in Taiwanese intrahepatic cholangiocarcinoma patients. Asian and Pacific Conference of Correctional Administrators 2021; 2021.
43. Chiang NJ, Chen MH, Yang SH, et al. Multicentre, phase II study of gemcitabine and S-1 in patients with advanced biliary tract cancer: TG1308 study. *Liver International* 2020; 40(10): 2535-2543.
  44. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *British journal of cancer* 2010; 103(4): 469-474.
  45. Jeong S, Cheng Q, Huang L, et al. Risk stratification system to predict recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection. *BMC cancer* 2017; 17(1): 1-9.



## 附錄

## 附錄一 療效評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2021 年 12 月 7 日)		
#1	"cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields]	17485
#2	"bile duct neoplasms"[MeSH Terms] OR ("bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "bile duct neoplasms"[All Fields] OR ("bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "bile duct cancer"[All Fields]	27066
#3	"biliary tract neoplasms"[MeSH Terms] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "biliary tract neoplasms"[All Fields] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "biliary tract cancer"[All Fields]	34944
#4	#1 OR #2 OR #3	46844
#5	"pemigatinib"[Supplementary Concept] OR "pemigatinib"[All Fields]	57
#6	#4 AND #5	44
EMBASE (搜尋日期：2021 年 12 月 7 日)		
#1	'bile duct carcinoma'/exp OR 'bile duct carcinoma' OR 'bile tract carcinoma' OR 'biliary carcinoma' OR 'biliary duct carcinoma' OR 'biliary tract carcinoma' OR 'carcinoma, intrahepatic bile duct' OR 'cholangiocarcinoma' OR 'cholangiocellular carcinoma' OR 'cholangiolar carcinoma' OR 'extrahepatic bile duct carcinoma' OR 'extrahepatic biliary duct carcinoma' OR 'extrahepatic cholangiocarcinoma' OR 'gall duct carcinoma' OR 'hilar cholangiocarcinoma' OR 'intrahepatic bile duct carcinoma' OR 'intrahepatic biliary duct carcinoma' OR 'intrahepatic cholangiocarcinoma' OR 'malignant cholangioma' OR 'perihilar bile duct carcinoma' OR 'perihilar biliary duct carcinoma' OR 'perihilar cholangiocarcinoma'	36198
#2	'pemigatinib'/exp	215
#3	#1 AND #2	139

Cochrane Library (搜尋日期：2021 年 12 月 7 日)		
#1	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	238
#2	pemigatinib	9
#3	#1 and #2	2

## 附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後 篇數
PubMed	110.12.7	#1 (cholangiocarcinoma) OR (bile duct carcinoma) #2 pemigatinib #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0
EMBASE	110.12.7	#1 (cholangiocarcinoma) OR (bile duct carcinoma) #2 pemigatinib #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	2	0
Cochrane Library	110.12.7	#1 (cholangiocarcinoma) OR (bile duct carcinoma) #2 pemigatinib #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0
CRD	110.12.7	#1 (cholangiocarcinoma) OR (bile duct carcinoma) #2 pemigatinib #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0