

安得能微脂體注射劑 5 毫克/毫升 (Onivyde)

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	Onivyde	成分	Irinotecan liposome
建議者	智擎生技製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	智擎生技製藥股份有限公司		
含量規格劑型	Irinotecan liposome injection, 5mg/mL		
主管機關許可適應症	Onivyde (irinotecan 微脂體注射劑) 適用於轉移性胰腺癌，合併 5-fluorouracil 和 leucovorin 治療曾接受過 gemcitabine 的患者。		
建議健保給付之適應症內容	Onivyde (irinotecan 微脂體注射劑) 適用於轉移性胰腺癌，合併 5-fluorouracil 和 leucovorin 治療曾接受過 gemcitabine 的患者。		
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 80 mg/m ² 靜脈輸注 90 分鐘，每 2 週注射一次。		
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 type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 <u>含 irinotecan 之注射劑等共 22 品項</u> ，從民國 104 年 6 月 1 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本案藥品 Onivyde (irinotecan liposome injection) ATC code 為 L01XX19。綜合考量最新版之國際臨床指引建議、我國健保給付規定、直接比較或間接比較之臨床實證、ATC 碼及諮詢相關領域專家等，建議的療效參考品為 fluorouracil (5-FU)、TS-1。但值得注意的是：5-FU 在我國具有胰臟癌之許可適應症之品項 ("Y.H." fluorouracil injection [衛署藥字第 022587 號]) 無健保給付價格。

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）：

（一）相對療效

1. 證據來源 — NAPOLI-1 試驗

NAPOLI-1 試驗為在全球 14 個國家、共計 76 家醫院進行的隨機分派、開放標籤、第三期臨床試驗。共收納 417 位曾接受過 gemcitabine 治療的轉移性胰腺癌病人，將病人隨機分派至三組治療組：1) Onivyde 單一治療組 (N = 151)、2) Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組 (N = 117)、3) 5-FU/LV 組 (N = 149；對照組)。療效分析資料來自意圖治療 (intention-to-treat, ITT) 族群 (N=417)；安全性分析資料來自有接受藥物治療的病人 (N=396)。相對於對照組 5-FU/LV 單一治療，接受 Onivyde, 5-FU/LV 合併治療的病人之整體存活期 (OS)、無惡化存活期 (PFS) 皆有顯著改善；但接受 Onivyde 單一治療的病人則未有顯著療效。

2. 整體存活期 (Overall survival, OS)

相較於 5-FU/LV 組，Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組可延長整體存活期中位數 1.9 個月 (6.1 個月 vs 4.2 個月， $p = 0.012$)；Onivyde 單一治療組則未達顯著差異。

3. 無惡化存活期 (PFS)

Onivyde, 5-FU/LV 組較 5-FU/LV 組長 (3.1 個月 vs. 1.5 個月， $p = 0.0001$)。

4. 生活品質

三治療組皆未顯示有明顯改善或惡化。

(二) 相對安全性

1. 毒性反應

- (1) 含有 Onivyde 的治療組 (Onivyde, 5-FU/LV 合併治療與 Onivyde 單一治療) 出現之嚴重不良反應最常被報告的為腹瀉、嘔吐、噁心。
- (2) 最常見的實驗室檢查毒性反應為嗜中性白血球低下 (neutropenia)、貧血、低鉀血症 (hypokalemia)。

2. 治療引發之不良反應 (treatment emergent adverse events, TEAEs)

- (3) 發生等級 3 以上的 TEAEs：

含有 Onivyde 的治療組別較對照組 (5-FU/LV 組) 高。

- (4) TEAEs 發生率：

Onivyde, 5-FU/LV 組為 92%、Onivyde 組為 87%、5-FU/LV 組為 69%。

- (5) 嗜中性白血球低下併有發燒 (febrile neutropenia)：

Onivyde, 5-FU/LV 組與 Onivyde 組的發生率分別為 3% 和 4%，各有 17% 和 12% 的患者接受生長激素的支持療法 (growth factor support)。

四、醫療倫理：無系統性的相關資料可供參考。

五、成本效益：建議者並未提出國內藥物經濟學研究。而加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆對本品提出相關評估報告，其經濟評估結果均指出因建議價格太高，導致本品不具成本效益。

六、財務衝擊：

建議者認為本品納入健保給付後之臨床使用地位屬新增關係，推估在納入健保後，未來 5 年用藥病人數第一年 174 人至第五年 554 人，年度藥費第一年約 5,980 萬元至第五年約 1 億 9,090 萬元，對健保整體財務影響第一年增加約 6,090 萬元至第五年增加約 1 億 9,420 萬元。本報告認為建議者分析架構清楚，且多有說明參數推估參考依據，但仍有部分假設及參數具有不確定性；本報告在校正本品及其前一線藥物之用藥病人比率、市佔率、用藥療程時間、衍生之其他費用等參數後，推估本品未來 5 年用藥病人數第一為 123 人至第五年 212 人，而年度藥費第一年約 6,800 萬元至第五年約 1 億 1,800 萬元，對健保整體財務影響第一年增加約 7,000 萬元至第五年增加約 1 億 2,000 萬元。

因難以推估在 gemcitabine 後使用本品的病人比率，以此參數進行敏感度分析：參考文獻資料將用藥病人比率範圍設定為 16%~68%，當用藥病人比率為 16% 時，本品年度藥費第一年約 2,500 萬元至第五年約 4,400 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 2,600 萬元至第五年增加約 4,500 萬元；當用藥病人比率為 68% 時，本品年度藥費第一年約 1 億 800 萬元至第五年約 1 億 8,600 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 1 億 1,000 萬元至第五年增加約 1 億 9,000 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Onivyde	"Y.H." fluorouracil injection	TS-1
主成分/含量	Irinotecan liposome injection, 5mg/mL	fluorouracil (5-FU), 50 mg/mL	<u>規格 1</u> tegafur 20 mg, gimeracil 5.8 mg, oteracil potassium 19.6mg; <u>規格 2</u> tegafur 25 mg, gimeracil 7.25 mg,

			oteracil potassium 24.5 mg
劑型/包裝	注射劑/ 10 mL 小瓶	注射劑/50 mg/mL	一般錠劑膠囊劑/20 mg, 50 mg
WHO/ATC 碼	L01XX19	L01BC02	L01BC53
主管機關許可適應症	適用於轉移性胰腺癌，合併 5-fluorouracil (5-FU) 和 leucovorin (LV) 治療曾接受過 gemcitabine 的患者。	結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌、 胰臟癌 、不可以手術之胃腸道乳部惡性腫瘤的姑息療法。	胰臟癌：TS-1 適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。
健保給付條件	擬訂中	-	9.46.1 1.治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。 2.胃癌 (1)胃癌術後輔助性化療，用於罹患 TNM Stage II (排除 T1)、III A 或 III B 胃癌且接受過胃癌根治性手術的成年患者，限用 1 年。 (2)需經事前審查核准後使用。
健保給付價	擬訂中	-	規格 1：170 元 規格 2：190 元
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 80 mg/m ² 靜脈輸注 90 分鐘，每 2 週注射一次。	靜脈輸注。 (查無仿單)	一般劑量：80-120 mg/日，每日兩次，連續服用 4 週，整個療程為 6 週。
療程	每 2 週注射一次	依病情需求而定。	連續給予 28 天，之後停藥 14 天。
每療程	擬訂中	依病情需求而定。	約 26,740~ 28,560 元 (用藥 28 天)

花費			
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：			

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	民國 106 年 11 月 2 日發布一份初次建議報告，初步決議若廠商降價使其成本效益值落入可接受範圍的條件下，則建議給付 Onivyde 合併 5-FU/LV，用於曾接受過 gemcitabine 治療失敗但體能狀態佳的局部晚期、無法切除或轉移性胰腺癌患者，直到疾病惡化或是出現無法接受之毒性反應。
PBAC（澳洲）	民國 105 年 11 月公告，不建議給付。
NICE（英國）	民國 106 年 4 月公告，不建議 Pegylated liposomal irinotecan 用於曾接受 gemcitabine 治療之胰臟轉移性腺癌。

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。

【安得能微脂體注射劑 5 毫克/毫升】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 106 年 12 月 13 日

前言：

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

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、 疾病治療現況

(一) 疾病與治療現況簡介

近幾年癌症治療大幅進步，但胰臟癌仍是預後較差的癌症之一。由於缺乏有效的篩選方法及明顯且特殊的症狀，故不易早期診斷。以下針對病理、疾病負擔、治療選項，以及我國現況整理如下：

1. 病理 [1, 2]

胰臟也稱胰腺，是具有內分泌和外分泌功能的腺體。組織學上，胰臟腫瘤 (pancreatic neoplasms) 可能與正常的導管細胞 (ductal cells)、腺細胞 (acinar cells)，或是胰島細胞 (islet cells) 相似，分為良性 (benign) 或惡性 (malignant) 腫瘤。胰臟癌 (pancreatic cancer，或 carcinoma of the pancreas) 中，最常見的為導管腺癌 (ductal adenocarcinoma)，佔所有胰臟腫瘤的 85%，大於 95% 的胰臟惡性腫瘤皆來自外分泌腺[2]，小於 5% 的胰臟腫瘤來自內分泌腺，即胰島細胞癌 (islet cell tumor) [1]。

2. 疾病負擔 [3]

胰臟癌的死亡率高，在美國死因排名第 4 位，超過肺癌、大腸癌、乳癌。2017 年的美國癌症統計顯示，胰臟癌的 5 年相對存活率 (relative survival rate)^a 為 8%，5 年存活率僅 3%。低存活率的原因是由於半數患者在診斷時已發生遠端轉移 (distant metastasis) [4]，遠端轉移的患者 1 年存活率為 12%，5 年存活率則降至 1% [5]。

造成胰腺癌死亡率高的原因，除了胰腺腫瘤侵犯性高之外，還包括複雜的突變範圍 (mutational landscape) [6]、腫瘤基質纖維化 (desmoplastic stroma) [7]，以及缺乏有效的治療方式。

3. 診斷 [2]

胰臟癌症狀不明顯，故早期診斷不易。美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 建議針對胸部、腹部、骨盆部位進行多相位電腦斷層掃描 (multiphase computed tomography) 來判別癌症分期與是否可進行手術切除 [2]。

CA 19-9 (Cancer Antigen 19-9) 是效度最好的生物標記 (biomarker)，可以幫助早期偵測與疾病監測，是良好的診斷指標，診斷敏感度為 79% - 81%，特異度為 80% - 90% [8]，但陽性檢測率 (positive predictive value) 低，因此不是好的篩檢 (screening) 指標 [9]，常作為追蹤病情的腫瘤標記 [10]。

4. 治療 [3]

手術切除是唯一根治性的治療方式，但只有少數比例的病人 (10 至 20%) 可進行手術切除 [11, 12]。大多數的病人在診斷時已無法手術切除，局部晚期 (locally advanced) 約占 40%，轉移性 (metastatic) 占 40-45%，整體存活期中位數 (median overall survival) 分別為 6-11 個月及 2-6 個月 [11, 13, 14]。此外，胰腺癌的特徵為早期微轉移 (micrometastatic spread) [15]，手術後 2 年內有 80% 的病人會發生局部或遠端復發，因此長期存活率低 [16]。

2017 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 發布的胰腺癌治療指引，針對不同癌症期別病人的治療建議如下 [10]：

疾病分期	建議治療方式
(1) 可切除或臨界可切除 (borderline resectable)	前導性 (neoadjuvant) 化療 ^b
(2) 無法切除之局部晚期 (locally advanced)	若體能狀態 (performance status) 好，使用化療 (chemotherapy，以下簡稱：化療) 或是化學放射治療 (chemoradiation) 合併第二線治療

^a 相對存活率：比較同樣的年齡和性別的癌症患者與沒有被診斷患有癌症的一般族群之存活率。

^b 前導性化療：在局部性治療(手術及放射線治療)以前所做的化療就是前導性化療。目的為減少局部腫瘤體積，使開刀較容易，減少遠端轉移以及評估腫瘤對化療的反應。目的在增加癌腫瘤完全切除 (R0 resection) 的機率。

(3) 轉移性 (metastatic)	若體能狀態好，使用化療和第二線治療
(4) 晚期患者 (有膽道或胃阻塞、嚴重腹部疼痛，或其他腫瘤相關症狀)	緩和性 (palliative) 化療 ^c
(5) 所有期別患者	參與臨床試驗，使用研究性 (investigational) 藥品

NCCN 建議無法切除之局部晚期與轉移性病人使用化療，可為前導性 (neoadjuvant) 或是輔助性 (adjuvant) 化療^d；不建議轉移性病人使用放射治療，除非目的為緩和性治療。第一線治療優先選項包括：1) 臨床試驗、2) FOLFIRINOX^e、3) gemcitabine + albumin-bound paclitaxel；曾接受過 gemcitabine 治療之第二線治療選項包括：1) 臨床試驗、2) 5-FU + leucovorin (LV) + liposomal irinotecan (Onivyde)、3) 以 fluoropyrimidine 為基礎的化療 (fluoropyrimidine-based chemotherapy) 藥品、4) 針對麻醉藥品治療失敗的嚴重疼痛進行放射治療 (radiation therapy)。第二線治療之後建議進行緩和治療、最佳支持性療法 (best supportive care)，或臨床試驗 [10]。NCCN 建議轉移性胰腺癌治療流程如附錄一、化療選項 (包括第一線化療與曾接受過 gemcitabine 治療失敗之第二線化療) 如附錄二。

ASCO 建議轉移性病人應針對疼痛與症狀進行積極治療。症狀嚴重的患者，在治療一開始便轉介緩和與醫療諮詢 (palliative care consultation)，緩和治療的早期介入，可改善臨床症狀與生活品質，進而延長存活期 [2]。

NCCN 建議在手術前、輔助性化療前檢測血清 CA 19-9 濃度，並針對診斷時 CA 19-9 濃度過高者進行監測 [10]。

5. 我國現況 [17, 18]

胰臟惡性腫瘤 (即胰臟癌) 為台灣十大癌症死因第 8 位，且死亡率逐漸升高。統計資料整理如下：

(1) 發生率與死亡率

民國 103 年，初次診斷為胰惡性腫瘤者共計 2,108 人，死因為胰惡性腫瘤者共計 1,890 人；發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 2.04%，但死亡人數卻占 4.10%；發生率排名男、女性均為第 13 位，死亡率的排名男性為第 8 位、女性為第 5 位。

(2) 生命年數損失

民國 105 年胰臟癌死亡年齡中位數為 70 歲，男性為 67 歲、女性為 73

^c 緩和性化療：針對轉移性疾病，保守地不以治癒為目標，使用化療藥物減輕癌症引起的症狀，提高病人的生活品質，即使無法延長生命。

^d 輔助性化療：施行於外科手術或放射線治療後，用以殺死肉眼看不見之殘餘癌細胞。目的在減少局部復發及減少遠端轉移的機率。

^e FOLFIRINOX: LV + 5-FU + irinotecan + oxaliplatin

歲。生命年數損失平均 10.9 年，男性 11.5 年、女性 9.9 年。

(3) 組織形態

男、女性患者的組織形態分布，均以腺癌最多，男性個案數為 729 人，女性為 593 人，共計 1,322 人，分別占男性個案之 63.78%，女性個案之 61.45%。

(4) 首次療程

2,108 位胰惡性腫瘤個案接受治療之情形，以化療者最多，占 46.96%；緩和治療次之，占 43.88%。

(二) 新醫療科技簡介 [19]

Irinotecan 及其有效之活性代謝物 SN-38 是具特異性、可逆的拓撲異構酶 I 抑制劑 (reversible topoisomerase I inhibitor)。Onivyde 是聚乙二醇化微脂體製劑 (pegylated liposomal formulation)，由奈米微脂體 (liposome nanoparticles) 包覆 irinotecan，並用聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 聚合物塗覆於微脂體外表，可增加安定性，提高 irinotecan 和 SN-38 在腫瘤中的濃度與作用時間。與傳統 irinotecan 製劑相比，能延長在血中作用的時間，使腫瘤細胞能吸收更多劑量，並轉換成活性成分 SN38。

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) WHO 疾病分類碼查詢 [20]

Onivyde (irinotecan liposome injection) 在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼與傳統 irinotecan 製劑相同，ATC code 為 L01XX19。與本申請藥品同屬 L01XX Other antineoplastic agents (其他抗腫瘤藥物) 的共有 53 項，於我國皆無胰臟癌之許可適應症。

(二) 具胰臟癌許可適應症之藥品 [21, 22]

於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，適應症 (藥品) 部分以關鍵字「胰臟癌」查詢共有 16 個品項，主成分包括：fluorouracil、gemcitabine、tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑 (TS-1)、sunitinib (Sutent Capsules)、everolimus (Afinitor)，具胰臟癌適應症藥品與其健保現行給付條件整理如表三：

表三、具胰臟癌許可適應症之藥品

ATC code 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
L01BC02 fluorouracil ("Y.H." fluorouracil injection) (衛署藥字 第 022587 號)	結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌、 胰臟癌 、不可以手術之胃腸道乳 部惡性腫瘤的姑息療法	該品項 ^f 無健保給付價格
L01BC05 gemcitabine (如 Gemzar)	<ul style="list-style-type: none"> • 非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。 • 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病人。 • 用於曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第第二線治療。 • 膽道癌。 	9.4. 限用於： <ol style="list-style-type: none"> 1. 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病人。 2. 晚期膀胱癌病人。 3. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病人。 4. 用於曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第第二線治療。 5. 無法手術切除或晚期或復發之膽道癌 (含肝內膽管)病人。

^f衛署藥字第 022587 號

<p>L01BC53 tegafur/ gimeracil/ oteracil 複 方製劑(如 TS-1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 胃癌： 1. 胃癌術後輔助性化療，TS-1 用於罹患 TNM STAGE II (排除 T1)，IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術之成年患者。 2. 治療無法切除之晚期胃癌。 • 胰臟癌：TS-1 適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。 • 大腸直腸癌：TS-1 與 irinotecan 合併使用於已使用含有 oxaliplatin 化學療法失敗之轉移性大腸直腸癌患者。 	<p>9.46.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。 2. 胃癌 <ol style="list-style-type: none"> (1)胃癌術後輔助性化療，用於罹患 TNM Stage II (排除 T1)、IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術的成年患者，限用 1 年。 (2)需經事前審查核准後使用。
<p>L01XE04 paclitaxel (Abraxane) (衛部藥輸 字第 026484 號)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 轉移性乳癌：Abraxane 用於以合併化療治療轉移疾病失敗之乳癌。除非臨床上禁用，否則先前治療應包含一種 anthracycline。 • 非小細胞肺癌：對於無法手術或放射治療的患者，AbraxaneE 併用 carboplatin，做為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療。 • 胰腺癌：Abraxane 合併 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。 	<p>該品項[§]無健保給付價格</p>

(三)相近治療地位之藥品 [21, 22]

根據 2017 年 NCCN 的胰腺癌治療指引將本案申請藥品 Onivyde 合併 fluorouracil (5-FU) 與 leucovorin (LV) 列為曾接受過 gemcitabine 治療的第二線治療優先考量選項 (建議等級 1)；其他第二線治療選項包括：capecitabine、oxaliplatin、irinotecan，但於我國皆無胰臟癌之許可適應症，詳細許可適應症如附錄三 [10]。

[§]衛部藥輸字第 026484 號

本報告根據我國主管機關許可適應症並諮詢臨床醫師意見，目前轉移性胰腺癌第二線治療藥物的藥品包括：fluorouracil (5-FU)、TS-1。5-FU 具有胰臟癌之許可適應症，但目前有胰臟癌適應症之品項 ("Y.H." fluorouracil injection [衛署藥字第 022587 號]) 無健保給付價格；TS-1 為口服劑型，服用方便，是台灣臨床上轉移性胰腺癌第二線治療中最常使用之藥品。

與本案申請藥品具有相同適應症且具有相近治療地位之藥品，及其健保現行給付規定如表四。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L01BC02 fluorouracil ("Y.H." fluorouracil injection)	結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌、 胰臟癌 、不可以手術之胃腸道乳部惡性腫瘤的姑息療法。	注射劑	50 mg/mL	該品項無健保給付價格
L01BC53 tegafur/ gimeracil/ oteracil 複 方製劑 (如 TS-1)	胰臟癌 :TS-1 適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。	膠囊劑	<u>規格 1</u> tegafur 20 mg, gimeracil 5.8 mg, oteracil potassium 19.6mg <u>規格 2</u> tegafur 25 mg, gimeracil 7.25 mg, oteracil potassium 24.5 mg	9.46.1 1.治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。 2.胃癌 (1)胃癌術後輔助性化療，用於罹患 TNM Stage II (排除 T1)、III A 或 III B 胃癌且接受過胃癌根除性手術的成年患者，限用 1 年。 (2)需經事前審查核准後使用。

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 Library/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及

目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 11 月 2 日提出之初次建議 (initial recommendation) 報告，初步建議在符合條件的情況下予以給付。若廠商降價使其成本效益值落入可接受範圍的條件下，同意給付 Onivyde 合併 5-FU 和 LV，用於曾接受過 gemcitabine 治療失敗但體能狀態佳的局部晚期、無法切除或轉移性胰腺癌患者，直到疾病惡化或是出現無法接受之毒性反應。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 11 月公告，不建議給付。
NICE (英國)	於 2017 年 4 月公告，不建議給付。
其他實證資料	電子資料庫搜尋結果共 3 篇文獻，包括：2 篇隨機對照試驗、1 篇統合分析研究。
	SMC 於 2017 年 3 月 13 日公告，不建議給付。
建議者提供之資料	1. PBAC、NICE 評估報告。 2. 共 3 篇文獻：2 篇隨機對照試驗、1 篇文獻回顧。
註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。	

CADTH/pCODR、PBAC、NICE 以及 SMC 的評估報告中，廠商申請之給付條件皆與本案相同，即合併 5-FU 和 LV，用於治療曾接受過 gemcitabine 的轉移性胰腺癌患者，且都以 NAPOLI-1 試驗做為相對療效主要證據。NAPOLI-1 試驗重點整理於加拿大評估報告中。

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [23]

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字「Onivyde」，共搜尋到 2 筆資料。其中於 2017 年 11 月 2 日發布的評估報告「Onivyde for Metastatic Pancreatic Cancer」與本案主題相符，包括 pCODR 發布的初步臨床指引 (initial clinical guidance)，以及 pCODR 專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 所提出之初步建議 (initial recommendation)，重點整理如下。

1. 初步建議

pERC 的初次建議報告中，初步建議在符合條件的情況下予以給付。若廠商降價使其成本效益值落入可接受範圍的條件下，同意給付 Onivyde 合併 5-FU 和 LV，用於曾接受過 gemcitabine 治療失敗但體能狀態佳的局部晚期、無法切除或轉移性胰腺癌患者，直到疾病惡化或是出現無法接受之毒性反應。

2. NAPOLI-1 試驗 [24]

在全球 14 個國家、共計 76 家醫院，針對曾接受過 gemcitabine 治療的轉移性胰腺癌病人，所進行的第三期臨床試驗。試驗重點整理於表五。

表五、NAPOLI-1 試驗重點

試驗設計	<ul style="list-style-type: none"> • 試驗代碼 (ClinicalTrials.gov) NCT01494506 • 設計 全球、多中心、隨機分派、三組、開放標籤、第 3 期試驗 • 地點 共 14 個國家、76 家醫院，包括：北美 (20)、歐洲 (30)、亞洲 (12)、南美 (8)、大洋洲 (6) • 開始時間 2012/01 • 主要資料終止時間 (primary data cut-off) 2014/02/14 • 最終終止時間 (final data cut-off) 2015/11 • 贊助商 Merrimack Pharmaceuticals 		
納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 組織學或細胞學確認為胰臟外分泌腺癌 (adenocarcinoma of the exocrine pancreas) 2. 轉移性 (metastatic) 疾病 3. 曾接受過 gemcitabine 治療且疾病惡化 4. 體能狀態佳：KPS (Karnofsky performance status) ≥ 70 5. 骨髓、血液與腎臟功能正常 		
樣本數	隨機分派人數：N = 417 (納入療效分析) 實際治療人數：N = 396 (納入安全性分析)		
治療組別 (N = 人數)	試驗組	Onivyde 單一治療組 (N = 151)	N = 151
	試驗組	Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組	N = 117
	對照組	5-FU/LV 組	N = 149
試驗指標	主要指標	<ul style="list-style-type: none"> • 整體存活期 (overall survival, OS) 	

	次要指標	<ul style="list-style-type: none"> • 無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) • 腫瘤反應率 (ORR) • 至治療失敗的時間 (time to treatment failure, TTF) • CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9) • 臨床效益反應 (clinical benefit response, CBR) • 生活品質 (quality of life) • 安全性
--	------	---

(1) 試驗方法

A. 收納人數

共收納 417 位病人；其中，台灣共有 95 位病人 (22.8%) 參與本試驗，收案率為全球之冠 [25]。

B. 流程

a. 隨機分派

一開始以 1:1 的比例將病人隨機分派至兩組：Onivyde 單一治療組和 5-FU/LV 組 (Protocol version 1)，之後修改研究計畫，加入第三組 Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組 (Protocol version 2)。

b. 治療組別

依照基準期的白蛋白 (albumin)、體能狀態 (KPS)、種族將病人作分層，以 1:1:1 的比例將病人隨機分派至三組治療組：

- I. Onivyde 單一治療組 (N = 151)：每 3 週靜脈注射 Onivyde 120 mg/m²。
- II. Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組 (N = 117)：每 2 週靜脈注射 Onivyde (80 mg/m²)，加上 5-FU/LV (2400 mg/m², 400 mg/m²)。
- III. 5-FU/LV 組 (N = 149)：一治療週期 6 週，前 4 週每週靜脈注射 5-FU (2000 mg/m²) 和 LV (400 mg/m²)。

c. 治療中止

病人接受治療直到出現疾病惡化 (經由放射檢查或臨床診斷)、無法耐受之毒性反應，或符合其他中止治療標準。

d. 療效分析

療效資料來自進行隨機分派階段的意圖治療 (intention-to-treat, ITT) 族群 (N=417)。

e. 安全性分析

安全性資料來自有接受藥物治療的病人 (N=396)。

(2) 試驗結果

相對於對照組 5-FU/LV 單一治療，接受 Onivyde, 5-FU/LV 合併治療的病人之整體存活期 (OS)、無惡化存活期 (PFS) 皆有顯著改善；但接受 Onivyde 單一治療的病人則未有顯著療效。

A. 療效

NAPOLI-1 試驗之主要療效結果整理於表六。

表六、NAPOLI-1 試驗之主要療效

療效指標	合併治療組之比較		單一治療組之比較	
	試驗組 Onivyde, 5-FU/LV 組 (N=117)	對照組 5-FU/LV 組 (N=119 [^])	試驗組 Onivyde 組 (N=151)	對照組 5-FU/LV 組 (N=149 [^])
主要療效指標				
死亡率 (人數)	64% (75)	67% (80)	85% (129)	73% (109)
整體存活期 (OS) 中位數, 月 (95% CI)	6.1 (4.8, 8.9)	4.2 (3.3, 5.3)	4.9 (4.2, 5.6)	4.2 (3.6, 4.9)
風險比 (HR) [†] (95% CI)	0.67 (0.49, 0.92)		0.99 (0.77, 1.28)	
P 值	p = 0.012*		p = 0.94	
次要療效指標				
無惡化存活期 (PFS) 中位數, 月 (95% CI)	3.1 (2.7, 4.2)	1.5 (1.4, 1.8)	2.7 (2.1, 2.9)	1.6 (1.4, 1.8)
風險比 (HR) [†] (95% CI)	0.56 (95% CI 0.41, 0.75)		0.81, (95% CI 0.63, 1.04)	
P 值	p = 0.0001*		p = 0.10	
TTF 中位數, 月 (95% CI)	2.3 (1.6, 2.8)	1.4 (1.3, 1.4)	1.7 (1.5, 2.7)	1.4 (1.3, 1.4),
風險比 (HR) [†] (95% CI)	0.60 (0.45, 0.78)		0.82 (0.65, 1.03)	
P 值	p = 0.0002*		p = 0.10	

縮寫：HR = Hazard Ratio; 5-FU = 5-fluorouracil; LV = leucovorin; CI = confidence interval; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTF = time to treatment failure

* $P < 0.05$ ，與對照組相比，試驗組達統計顯著。

^此兩組收納之病人有重複

†風險比 (HR) < 1 : 表示對照組 (5-FU/LV 組) 較差

a. 主要療效

I. 整體存活期 (OS)

i. Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組較 5-FU/LV 治療組優越 (6.1 個月 vs 4.2 個月, $p = 0.012$)，可延長存活期約 1.9 個月，增加 45% 的臨床相關存活期。

ii. Onivyde 單一治療組與 5-FU/LV 組則無差別。

II. 一年存活率估算 (12-month survival estimate)

i. Onivyde, 5-FU/LV 組：26% 的病人比例。

ii. 5-FU/LV 組：16% 的病人比例。

III. 敏感度分析

所有敏感度分析都支持主要療效分析。

b. 次要療效

I. 無惡化存活期 (PFS)

Onivyde, 5-FU/LV 組為 5-FU/LV 組的兩倍 (3.1 個月 vs. 1.5 個月, $p = 0.0001$)。

II. 腫瘤反應率 (ORR)

Onivyde, 5-FU/LV 組之反應率達 7.7%，5-FU/LV 組只有 0.84%；但此為未確認 (unconfirmed) 之 ORR。

III. 至治療失敗的時間 (Time to treatment failure, TTF)^h

Onivyde, 5-FU/LV 組的 TTF 較 5-FU/LV 組長 (2.3 個月 vs. 1.4 個月, $p = 0.0002$)。

IV. CA19-9 反應率ⁱ

^h TTF 所定義之事件為「退出試驗」，原因包含疾病惡化、毒性、安全性、死亡等。

ⁱ CA19-9 腫瘤指數比基準期測得之腫瘤指數下降幅度 $\geq 50\%$ 。此一分析只納入基準期 CA19-9

- i. Onivyde, 5-FU/LV 組達到 CA19-9 反應的患者比例較 5-FU/LV 組高 (29% vs. 9% , p=0.0006)。
- ii. Onivyde 組亦較 5-FU/LV 組高 (24% vs. 11.4% , p = 0.024)。

V. 生活品質

使用 EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) 生活品質量表，三組皆未顯示有明顯改善或惡化。

B. 安全性

a. 毒性反應

Onivyde, 5-FU/LV 組中最常見之嚴重 (Grade 3 或 4) 不良反應包括為嗜中性白血球減少 (neutropenia) (32 [27%])、腹瀉 (15 [13%])、嘔吐 (13 [11%])，和疲勞 (16 [14%])。

b. 不良反應導致治療中止之發生率

Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組為 11% (13/117)，Onivyde 單一治療組為 12% (17/147)，5-FU/LV 組為 7% (10/134)。

c. 試驗意義

NAPOLI-1 是目前全球臨床試驗中，第一個證實可延長 gemcitabine 治療失敗後的轉移性胰腺癌病人存活期的試驗。

3. 評估

(1) NAPOLI-1 試驗

- A. 檢定力：主要療效指標為整體存活期 (OS)，與對照組相比，可偵測出死亡風險比 (HR) 為 0.5 的檢定力 (power) 設定在 98%。
- B. 隨機分派：三組治療組人數分配平均、病人資料特性相當。
- C. 試驗設計：為開放標籤，並非雙盲性試驗。但由於疾病惡化為研究者決定，可能會有研究者的判斷偏差。
- D. 主要分析計畫：在 305 人死亡後開始。
- E. 試驗終止：在所有病人結束治療以及至少 90% 事件發生後。

(2) 疾病負擔與臨床需求

- A. 近幾年針對晚期胰臟癌的緩和治療 (palliative treatment) 可以提升 8 個月中位存活期，但難以提高長期存活期，只有不到二成病人有超過 18 個月的存活期。

值較高 (>30 U/mL) 的患者。

- B. 針對局部惡化與轉移的胰臟癌病人，第一線治療的選項包括：
FOLFIRINOX、併用 gemcitabine, nab-paclitaxel、gemcitabine 單一治療。
- C. 目前沒有任何單一或合併使用的藥品被核准使用於已惡化的病人。
- D. 根據針對局部晚期與轉移性胰臟癌的兩項試驗 PRODIGE ACCORD [26] 和 MPACT [27]，約四成病人在惡化之後仍會持續治療，顯示雖缺乏廣泛被接受的一致性治療標準，但臨床醫師仍會繼續使用現有的化療藥品。
- E. 加拿大目前沒有標準治療，臨床使用上，接受 gemcitabine 治療失敗且惡化的病人大部分會使用以 fluoropyrimidine 為基礎的藥品作為第二線治療。
- F. 針對惡化性胰臟癌的治療有未被滿足之臨床需求 (unmet need)。

(3) 療效參考品

pERC 認為 NAPOLI-1 試驗中以 5-FU/LV 作為 Onivyde, 5-FU/LV 的比較品為合理的，但將申請廠商針對胰臟癌患者的治療提出的一項網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 納入考量，NMA 研究整理如下：目的將 Onivyde, 5-FU/LV 與 5-FU/LV、OFF、mFOLFOX^j、mFOLFIRI^k，以及最佳支持性療法做比較。

A. 結果

a. Onivyde, 5-FU/LV vs. mFOLFOX

Onivyde, 5-FU/LV 的 PFS (HR: 1.95, 95% CI: 1.02 to 3.67) 和 OS (HR: 2.35, 95% CI: 1.20 to 4.46) 皆顯著較 mFOLFOX 佳。

b. Onivyde, 5-FU/LV vs. 5-FU/LV

Onivyde, 5-FU/LV 的 PFS (HR: 2.07, 95% CI: 1.48 to 2.91) 和 OS (HR: 1.45, 95% CI: 1.03 to 2.08) 顯著較 5-FU/LV 佳。

B. 結論

由於研究設計與病人的異質性過大，此一結果不具可信度與高不確定性，解釋力有限。

基於此 NMA 研究，與具相似臨床地位之藥品相比，Onivyde, 5-FU/LV 的相對療效具有不確定性。

(4) 相對療效

A. 整體存活期 (OS)

相較於 5-FU/LV 治療組，Onivyde, 5-FU/LV 合併治療組可延長整體存

^j mFOLFOX: oxaliplatin + LV + 5-FU

^k mFOLFIRI3: irinotecan + LV + 5-FU

活期中位數 1.9 個月 (4.2 個月 vs. 6.1 個月， $p = 0.012$)；Onivyde 單一治療組則無顯著差異。

B. 無惡化存活期 (PFS)

Onivyde, 5-FU/LV 組較 5-FU/LV 組長 (3.1 個月 vs. 1.5 個月， $p = 0.0001$)。

C. 生活品質

三治療組皆未顯示有明顯改善或惡化，但此結果可能源自於大量資料缺失 (missing data)。

(5) 相對安全性

A. 毒性反應

含有 Onivyde 的治療組 (Onivyde, 5-FU/LV 合併治療與 Onivyde 單一治療) 出現之嚴重不良反應 (等級 3 以上) 中：

- a. 最常被報告的毒性反應為腹瀉、嘔吐、噁心。
- b. 最常見的實驗室檢查毒性反應為嗜中性白血球低下 (neutropenia)、貧血、低鉀血症 (hypokalemia)。

B. 治療引發之不良反應 (treatment emergent adverse events, TEAEs)

- a. 發生等級 3 以上的 TEAEs：
含有 Onivyde 的治療組別較對照 (5-FU/LV 組) 高。
- b. TEAEs 發生率：
Onivyde, 5-FU/LV 組為 92%、Onivyde 組為 87%、5-FU/LV 組為 69%。
- c. 嗜中性白血球低下併有發燒 (febrile neutropenia)：
Onivyde, 5-FU/LV 組與 Onivyde 組的發生率分別為 3% 和 4%，各有 17% 和 12% 的患者接受生長激素的支持療法 (growth factor support)。然而，使用生長激素並非加拿大緩和治療的常規臨床使用。

4. 結論

(1) 療效與安全性

申請藥品具有淨臨床效益 (net clinical benefit)¹，且在整體存活期 (OS) 與無惡化存活期 (PFS) 上具中等 (modest) 效益。與 5-FU/LV 相比，毒性反應增加但可控制。

(2) 臨床需求

¹ 此處之淨臨床效益包含改善病人之整體存活期、生活品質、可控制之藥物副作用可控制，以及此類病人對於新藥的需求 (unmet need)。

存活效益滿足此一患者族群之需求。

(3) 成本效益

依照目前廠商定價，Onivyde 合併 5-FU/LV 並不符合成本效益。

(二)PBAC (澳洲) [28]

在澳洲衛生部藥品給付方案 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 網頁鍵入關鍵字「Onivyde」，共搜尋到 6 筆資料。於 2016 年 11 月發布的評估報告「Irinotecan (nanoliposomal): Injection concentrate for I.V. infusion 43 mg (as sucrosfate) in 10 mL; Onivyde®」為本案藥品，重點整理如下。

1. 決議

不建議給付。

2. 評估

(1) 臨床使用定位

申請廠商將 Onivyde 定位在曾接受 gemcitabine 治療之轉移性胰腺癌患者的新療法，可用於任一種化療目的，包括：第一線、第二線、輔助性、前導性、手術後。

(2) 同治療地位藥品

A. 曾接受 gemcitabine 治療無效的治療選項為以 fluoropyrimidine 為基礎之治療 (fluoropyrimidine-based therapy)，包括以下兩項：

- a. 含 irinotecan 的治療方案 (irinotecan-containing regimens)：例如 FOLFIRI^m、FOLFIRINOXⁿ。
- b. 含 oxaliplatin 的治療方案 (oxaliplatin-containing regimens)：例如 XELOX^o、mFOLFOX6^p、OFF^q。

沒有任何治療指引建議使用 5-FU/LV 做為單一治療藥品。

B. 療效參考品

a. 廠商送件

基於具有直接比較之臨床試驗的理由，申請廠商以 5-FU/LV 作為主要

^m FOLFIRI: LV + 5-FU + irinotecan

ⁿ FOLFIRINOX: LV + 5-FU + irinotecan + oxaliplatin

^o XELOX: capecitabine + oxaliplatin

^p mFOLFOX6: 5-FU + LV + oxaliplatin

^q OFF: 5-FU + LV + oxaliplatin

比較品。

b. 專家意見

5-FU/LV 可以被視為目標患者族群最常使用治療選項 (包括以 fluoropyrimidine 為基礎之治療, 如 capecitabine) 的代表療法, 因為這些常用藥品, 包括 capecitabine, 皆為 5-FU 的 pro drug 且會在體內代謝為 5-FU。

c. PBAC 意見

- I. PBAC 認為適合的參考品為含 oxaliplatin 的治療方案 (如: mFOLFOX6), 或 capecitabine, 或是較少患者使用的 FOLFIRINOX。
- II. 理論上, PBAC 同意 5-FU/LV 可以代表以 mFOLFOX6 治療的療效與毒性。
- III. 根據效用資料 (utilization data), 在臨床使用上 5-FU/LV 很少被用於單一治療藥品, 因此經濟小組委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 認為 5-FU/LV 並非合適參考品。

(3) 相對療效

A. 直接比較: Onivyde vs. 5-FU/LV

a. NAPOLI-1 試驗 (n=236)

比較 Onivyde 和 5-FU/LV 用於曾接受 gemcitabine 治療失敗之胰臟轉移性腺癌患者的開放標籤 (open-label)、直接比較 (head-to-head) 試驗。

b. PBAC 意見

I. 相對療效

與 5-FU/LV 相比, Onivyde 具有中等優越 (modestly superior) 療效。

II. 證據品質

由於兩組的監測頻率 (frequency of monitoring) 不同, 可能造成疾病控制與偵測誤差 (detection bias)。

B. 間接比較: Onivyde vs. 含 oxaliplatin 之治療方案

a. 間接比較 (naïve indirect comparison)

將 NAPOLI-1 試驗資料與含 oxaliplatin 治療方案的兩項試驗 - CONKO-003 (n=126 和 PANCREOX (n=108) 之統合分析結果作間接比較。

b. PBAC 意見

- I. 同意 naïve 間接比較可用於具高度臨床需求且預後差的不常見臨床治療

狀況。

- II. 由於三項試驗皆為開放標籤，此一試驗具高度資料偏差風險 (high risk of bias)。
- III. 由於異質性 (heterogeneity) 過高、臨床實務應用性 (applicability) 低，且此三項試驗之可轉換性 (exchangeability) 低，此一間接比較之證據可信度不高。
- IV. 相對療效：雖然證據可信度低，但整體來說與含 oxaliplatin 之治療方案相比，Onivyde 具有優異 (superior) 相對療效。

(4) 相對安全性

- A. Onivyde 之安全性劣於 5-FU/LV。
- B. Onivyde 之安全性與含 oxaliplatin 之治療方案相當 (兩組都有明顯的毒性反應)，但可能劣於其他第第二線治療選項。

3. 結論

- (1) PBAC 建議廠商重新提交 Onivyde 相對於 mFOLFOX6 之成本效果分析，以 NAPOLI-1 試驗中與 5-FU/LV 之比較作為基準 (proxy)，提供 Onivyde 對比於含 oxaliplatin 之治療方案的增加效益 (incremental benefit)。
- (2) 基於中度且具不確定性的增加效益，建議大幅降價以符合成本效果。

(三) NICE (英國) [29]

在 NICE 網頁，鍵入關鍵字「Onivyde」，共搜尋到 1 筆資料。於 2017 年 4 月，NICE 針對 Onivyde, 5-FU/LV 用於曾接受 gemcitabine 治療之胰臟轉移性腺癌，發布一份科技評議指引「Technology appraisal guidance [TA440] - Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine」，重點整理如下。

1. 決議

不建議 Pegylated liposomal irinotecan 用於曾接受 gemcitabine 治療之胰臟轉移性腺癌。

2. 評估

(1) 臨床需求

曾接受 gemcitabine 治療失敗之胰臟轉移性腺癌的預後差，目前治療選擇很少且療效不佳，存活期常小於 6 個月，引進更多治療選項具有臨床價值。

(2) 新科技價值

- A. 臨床專家與病人團體認為 Onivyde, 5-FU/LV 可提供新的治療選項，但此一治療並不具創新性 (innovative)。
- B. 在計算 QALY 時，此一治療未增加健康相關生活品質 (health-related quality of life)。

(3) 同治療地位藥品

- A. 英國現行臨床使用上，曾接受 gemcitabine 治療無效之患者，會使用 oxaliplatin, 5-FU/LV 合併治療或 capecitabine 單一藥物治療。
- B. 委員會、申請廠商、ERG (Evidence Review Group)、臨床專家一致認為 Onivyde, 5-FU/LV 的最合適參考品為 oxaliplatin, 5-FU/LV。

(4) 相對療效

- A. 證據來源
 - a. 直接比較
 - i. 主要證據來自 NAPOLI-1 試驗，比較 Onivyde, 5-FU/LV 與 5-FU/LV 用於曾接受 gemcitabine 治療失敗之胰臟轉移性腺癌患者。
 - ii. Onivyde, 5-FU/LV 組之整體存活期 (OS) 顯著高於 5-FU/LV 組 (6.2 個月 vs. 4.2 個月)。
 - b. 間接比較

申請廠商認為由於試驗異質性太大，並不合適將 Onivyde, 5-FU/LV 與 oxaliplatin, 5-FU/LV 做間接比較。
- B. 證據與臨床實務之相關性

NAPOLI-1 試驗條件符合臨床實務。
- C. 證據具有不確定性 (uncertainty)

將 Onivyde, 5-FU/LV 與 oxaliplatin, 5-FU/LV 做間接比較時證據具有不確定，因而難以評估相對療效。根據回顧文獻，整體存活期 (OS) 與無惡化存活期兩組結果相似。
- D. 次群組差異

委員會認為沒有臨床相關次群組所產生之療效差異。
- E. 證據強度
 - a. NAPOLI-1 試驗之結果顯示，Onivyde, 5-FU/LV 與 5-FU/LV 相比，整體存活期 (OS) 之延長中位數為 1.9 個月。
 - b. 將 Onivyde, 5-FU/LV 與 oxaliplatin, 5-FU/LV 做間接比較時，申請廠商與 ERG 都無法對整體存活期之差異作出有效估計；但將 oxaliplatin,

5-FU/LV 的三項試驗與 NAPOLI-1 的試驗結果比較，兩者的整體存活期 (OS) 中位數相似。

(5) 相對安全性

NAPOLI-1 試驗中，Onivyde, 5-FU/LV 組引發之嚴重不良反應高於 5-FU/LV 組 (47.9% vs. 44.8%)；但兩組在第 6、12 週之健康相關生活品質評估結果並無差異。

(6) 其他考量

A. 用藥可近性方案 (Patient access schemes)

專家委員會有將病人參與資料列入評估考量。

B. 臨終條款 (end-of life considerations)[†]

此治療藥品符合短暫預期餘命 (short life expectancy)，但根據試驗結果與模型推估出的存活期與 oxaliplatin, 5-FU/LV 的相關試驗結果做比較，Onivyde, 5-FU/LV 無法延長臨終病人壽命，因此不符合臨終條款。

C. 此評估無公平性與社會價值考量。

3. 結論

(1) 參考品

Onivyde, 5-FU/LV 的最合適療效參考藥品為 oxaliplatin, 5-FU/LV。

(2) 相對療效

直接比較之 NAPOLI-1 試驗顯示，對比於 5-FU/LV，Onivyde, 5-FU/LV 臨床療效較好，但也較多治療引發之嚴重不良反應。由於試驗異質性太大，Onivyde, 5-FU/LV 不適合與 oxaliplatin, 5-FU/LV 做間接比較。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC (蘇格蘭) [30]

(1) 決議

於 2017 年 3 月 13 日公告，不建議給付。

(2) 評估

依據生命臨終 (end of life) 與孤兒藥 (orphan medicine) 審議流程。

[†] NICE 為了能將可延長臨終病人壽命的治療給予較高的價值，因此制定了臨終條款 (End-of-life considerations)，考量的條件包括：(1)若無治療則僅有短暫的預期餘命 (小於 24 個月)、(2)病人數少 (<2,000 人)、(3)該治療可延長病人至少 3 個月的壽命，若符合此臨終條款，病人臨終期間的壽命可獲得較高的權重，此舉將可使 ICER 值降低。

(3) 結論

主要療效證據來自 NAPOLI-1 試驗，療效評估結果與本報告前段摘要主要醫療科技評估組織之報告結果一致。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：胰腺癌患者 排除條件：無設限
Intervention	Onivyde (irinotecan liposome injection, Nanoliposomal irinotecan, liposomal irinotecan)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (Randomized controlled trial, RCT)、統合分析 (Meta-analysis, MA)、系統性文獻回顧 (Systematic Review)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 11 月 17 日，以「irinotecan liposome injection 或 nanoliposomal irinotecan 或 liposomal irinotecan」，以及「Pancreatic Neoplasms 或 Carcinoma, Pancreatic Ductal、pancreas adenocarcinoma」等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略如附錄四。

(2) 搜尋結果

共 3 篇相關文獻，包括 2 篇隨機對照試驗、1 篇統合分析研究。

A. 隨機對照試驗

- 篇名：Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial [24]

此篇為 NAPOLI-1 試驗，整理於前段落加拿大 CADTH 報告摘要段落中。

- 篇名：Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWiST analysis [31]

此篇文獻為針對 NAPOLI-1 試驗的事後分析 (post-hoc analysis)，簡述如下：

a. 目的

針對 NAPOLI-1 試驗進行了品質校正存活期 (quality-adjusted survival) 分析。

b. 方法

- I. 以無疾病惡化症狀或無毒性反應之品質校正存活期 (quality-adjusted time without symptoms or toxicity, Q-TWiST) 之分析法來檢驗不同治療組間的品質校正存活期。
- II. 將 ITT 族群患者的整體存活期 (OS) 依照不同健康狀態分為下列三種時間：
 - i. TOX：不良反應等級 ≥ 3 之時間。
 - ii. REL：疾病惡化時間。
 - iii. TWiST：未出現不良反應等級 ≥ 3 之症狀。

Q-TWiST 平均值的計算方式為上述三種時間乘以相對應的效用 (utility) 指數。

c. 結果

- I. Onivyde, 5-FU/LV 組之 TOX 和 Q-TWiST 較 5-FU/LV 組長 (平均值：1.0 vs 0.3 個月；3.4 vs 2.4 個月)；REL 兩組相似 (2.5 vs 2.7 個月)。
- II. 整體來看，Onivyde, 5-FU/LV 組之 Q-TWiST 較 5-FU/LV 組長 1.3 個月 (95% CI, 0.4 to 2.1；5.1 vs 3.9 個月；threshold analyses range: 0.9-1.6 個月)。

d. 結論

NAPOLI-1 試驗結果顯示，相較於 5-FU/LV，Onivyde, 5-FU/LV 可延長品質校正存活期，此效果具統計顯著且具有臨床意義。

B. 統合分析

- 篇名：Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis [32]

a. 目的

針對難治型胰腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma) 的第二線治療進行統合分析，欲得知在使用 gemcitabine 作為第一線治療惡化的患者身上，使用 fluoropyrimidine (FP) 治療時加上 oxaliplatin (OX) 或 irinotecan 的療效。

b. 方法

I. 搜尋資料庫：

Cochrane library /PubMed/Embase 電子資料庫。

II. 搜尋目標：

比較 FP 單一治療與 FP 合併治療用於第一線治療惡化患者之 RCT 試驗。FP 合併治療包括：含 oxaliplatin 成分的治療組合 (FPOX) 或含 irinotecan 分的治療組合 (FPIRI)。

III. 療效指標：

整體存活期 (OS) 與無惡化存活期 (PFS)。

c. 結果

I. 共收納五篇研究 (N=895)，包括 NAPOLI-1 試驗。

II. 相較於 FP 單一治療，FP 合併治療 (FPIRI/FPOX) 在 PFS 有顯著改善，OS 較長但未達顯著。

III. 相較於 FP 單一治療，FPIRI 在 PFS 與 OS 皆有顯著改善 (PFS: hazard ratio, 0.64; 95% confidence interval, 0.47-0.87; P = .005 ; OS: hazard ratio, 0.70; 95% confidence interval, 0.55-0.89; P = .004) ; FPOX 則只有在 PFS 有些為改善，OS 並未改善。

d. 結論

I. 相較於 FP 單一治療，含 oxaliplatin 成分或含 irinotecan 成分的 FP 合併化療可明顯改善 PFS。

II. FPIRI 具有存活期優勢，但 FPOX 則沒有。

III. 針對 gemcitabine 治療失敗的患者，使用 fluoropyrimidine 與 irinotecan 合併治療為合適的後線治療選項。

(五)建議者提供之資料

於申請資料中檢附澳洲 PBAC、英國 NICE 評估報告，以及療效相關文獻，但未檢附加拿大 CADTH/pCODR 評估報告。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

本案藥品 Onivyde (irinotecan liposome injection) ATC code 為 L01XX19。綜合考量最新版之國際臨床指引建議、我國健保給付規定、直接比較或間接比較之臨床實證、ATC 碼及諮詢相關領域專家等，建議的療效參考品為 fluorouracil (5-FU)、TS-1。但值得注意的是：5-FU 在我國具有胰臟癌之許可適應症之品項 ("Y.H." fluorouracil injection [衛署藥字第 022587 號]) 無健保給付價格。

(二)相對療效與相對安全性

1. 相對療效

(1) 相對療效證據

主要來自隨機分派的 NAPOLI-1 試驗，顯示 Onivyde, 5-FU/LV 合併治療相較於對照組 (5-FU/LV) 可增加 1.9 個月的整體存活期，此一療效改善具有臨床意義。

(2) 次要療效指標

包括 PFS、ORR、CA19-9 反應率等都顯示 Onivyde, 5-FU/LV 較對照組優越。

(3) 淨臨床效益

相較於 5-FU/LV，Onivyde, 5-FU/LV 合併治療用於曾接受 gemcitabine 治療失敗之胰臟轉移性腺癌患者具有淨臨床效益。

2. 安全性

Onivyde, 5-FU/LV 合併治療出現較高的毒性反應，包括胃腸不良反應以及嗜中性白血球減少。

(三)主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH

於 2017 年 11 月 2 日提出之初次建議 (initial recommendation) 報告，建議在符合條件的情況下建議給付。若廠商降價使其成本效益值落入可接受範圍的條件下，同意給付 Onivyde 合併 5-FU/LV，用於曾接受過 gemcitabine 治療失敗但體能狀態佳的局部晚期、無法切除或轉移

性胰腺癌患者，直到疾病惡化或是出現無法接受之毒性反應。

2. 澳洲 PBAC

於 2016 年 11 月 公告，不建議給付。

3. 英國 NICE

於 2017 年 4 月公告，不建議 Pegylated liposomal irinotecan 用於曾接受 gemcitabine 治療之胰臟轉移性腺癌。

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 2017 年 11 月 2 日提出初次建議報告。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 4 月 26 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2017 年 2 月 10 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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) [23]

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)於 2017 年 11 月 2 日提出初次建議(Initial Recommendation)，報告指出在符合成本效益的前提下，才建議 irinotecan liposome(Onivyde)併用 5-fluorouracil(5-FU)及 Leucovorin(LV)用於曾經接受過 gemcitabine 的局部晚期、腫瘤不可切除或移轉性胰腺癌病人。委員會做出此項建議乃是因為相較於單獨使用 5-FU/LV，irinotecan liposome 併用 5-FU/LV 有較好的臨床效益，但廠商所提之建議價格卻使其不具成本效益。

在病人代表團體的意見反應上，顯示病人由改善生活品質及延長壽命的觀點來評估新治療方案。pERC 注意到病人表示極為珍視整體存活時間的微幅改善，但病人也重視新治療方案在療效與不良反應的平衡，以及對生活品質的影響；pERC 指出在 NAPOLI 試驗中並沒有呈現病人生活品質的改善，但 pERC 也指出由於低度的服藥順從度及大量的遺漏資料，使得在臨床試驗中只能得到有限且具不確定性的病人生活品質資料。

而在成本效益的評估上，廠商提交了成本效果分析及成本效用分析，以 5-FU/LV、mFOLFOX 或 OFF(oxaliplatin 併用 5-FU)為比較品，此經濟模型包含 4 個健康狀態：惡化前期接受治療狀態、惡化前期停止治療狀態、惡化後期狀態以及死亡狀態，成本估算則包含治療成本、管理成本及不良反應成本，而治療效果則包含整體存活時間、疾病無惡化存活時間、治療無效時間、不良反應發生率以及負效用值等結果，所有參數估計值均是來自臨床試驗的完整資料。

審視 irinotecan liposome 併用 5-FU/LV 與單用 5-FU/LV 二種治療方案的成本效果，pCODR 的經濟指導小組(Economic Guidance Panel, EGP)所估算的遞增成本效果比值(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)介於 \$326,774/QALY ~ 335,528/QALY 之間，比廠商所推估的 \$182,719/QALY 高出許多，主要的差異是因為經濟指導小組對於廠商在藥品浪費的推估、藥品成本的參考資料來源、用藥期間以治療失敗時間計算以及效用值參考文獻資料推估上的疑慮，因此校正了相關的參數，包含以無惡化存活期間來計算用藥期間、將病人用藥的不良反應所產生的負效用值納入、採用加拿大本土的效用值資料、刪除惡化後期更後線的治療、藥品成本採用標準價格計算、成本與效果均以折現率 1.5% 進行估算。整體而言，經濟分析的結果為因藥品建議價格太高，使得 irinotecan liposome 併用 5-FU/LV 不具成本效益。

2. PBAC (澳洲) [28]

澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)於 2016 年 11 月公告 Onivyde[®] 併用 5-fluorouracil (5-FU)及 folinic acid 用於曾經接受過 gemcitabine 的第四期(移轉性)胰腺癌病人的評估報告，評估結論為基於 irinotecan(nanoliposomal)增加的臨床效益有限但增加的成本卻很高，因此不建議 Irinotecan (nanoliposomal)合併 5-FU 及 folinic acid 納入給付。

廠商對 PBAC 提出一份成本效用分析的經濟評估，比較 Irinotecan (nanoliposomal)併用 5-FU/folinic acid 與單獨使用 5-FU/folinic acid 或使用 mFOLFOX6(oxaliplatin plus 5-FU/folinic acid)三種處方的成本效益。該模型的研究期間包含 5 年及 2 年，模型循環週期為 1 個星期，健康狀態分為惡化前期接受治療狀態、惡化前期停止治療狀態、惡化後期狀態以及死亡狀態，並採用 5% 對

成本及結果進行折現。模型中健康狀態的轉移機率主要來自 NAPOLI-1 trial 的資料所外推的存活曲線，而病人的存活時間主要來自於 NAPOLI-1 trial，而比較品 mFOLFOX6 的用藥病人存活時間則是以 5-FU/folinic acid 用藥病人的存活時間資料推估，效用值資料則來自於已發表文獻及臨床試驗中不良反應事件的資料。

PBAC 認為廠商的經濟模型有幾點不恰當或不合適之處，包含認為胰腺癌 5 年存活率非常低，因此設定研究期間為 5 年是不合理的；而在健康狀態的轉移機率上，因廠商所提交的資料不佳，導致無法驗證這些數據的合理性，而高估惡化前期停止治療狀態的病人比率，也使得藥物成本沒有增加，且模型在整體存活時間(overall survival, OS)、無惡化存活時間(progression free survival, PFS)及治療的時間(time to treatment)3 個結果指標之間缺乏相關性，導致 PFS 及治療的時間在敏感度分析上不具意義；此外，模型中效用值的設定也不太合理，PBAC 認為治療前期效用值設定為 0.8 可能有偏高的疑慮，而參考其他研究，轉移性胰腺癌病人的效用值介於 0.6~0.7 之間。另在惡化後期的治療成本上，模型假設此階段病人可能會使用 irinotecan(nanoliposomal)單一藥物治療，但這並未呈現所有可能的治療處方，故此部分的成本推估具有不確定性。

在模型的分析結果上，在 irinotecan(nanoliposomal)相較於 5-FU/folinic acid 的成本效益分析上，每增加 1 個 QALY 所增加的成本為\$75,000~\$105,000，每增加 1 個生命年所增加的成本為\$105,000~\$200,000，但經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)認為 5-FU/folinic acid 並不是一個恰當的比較品；而在 irinotecan(nanoliposomal)相較於 mFOLFOX6 的成本效益分析上，每增加 1 個 QALY 所增加的成本為\$105,000~\$200,000。

最終，基於對經濟模型在模型架構、存活時間推估、效用值及成本估算上的疑慮，PBAC 認為廠商所計算的 ICER 值可能低估，此外，PBAC 認為 irinotecan(nanoliposomal)增加的臨床效益有限但增加的成本卻很高，因此不建議將其納入給付。

3. NICE (英國) [29]

英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)於 2017 年 4 月 26 日公告一份科技評估報告，結果為不建議 Pegylated liposomal irinotecan 合併 5-fluorouracil(5-FU)及 leucovorin(LV)給付於先前接受過 gemcitabine 之轉移性胰腺癌病人。

對於廠商提交的成本效用經濟分析，委員會認為經濟模型架構是合適的，但因廠商估計病人整體存活時間、無惡化存活時間及治療失敗的時間的方法，是採用對數常態分配的曲線配適(curve fitting)，委員會認為此種方法並不恰當，因為臨床試驗已完成，因此直接採用追蹤的病人存活資料以 Kaplan–Meier 法推估會

比較恰當。此外，廠商以間接比較研究來推估 irinotecan 併用 5FU/LV 與 oxaliplatin 併用 5FU/LV 之存活時間，委員會認為間接比較的結果並不可信，而廠商假設使用 oxaliplatin 併用 5FU/LV 的 QALY 比單獨使用 5FU/LV 來得低，委員會也認為不合理。

而經濟模型中成本的估算，廠商假設當病人發生不良反應時，藥品的劑量會減少，因此使得藥費成本節省，但委員會認為此假設並不恰當，應該以完整療程的藥費成本來進行基礎值分析；另外，在比較品的藥費成本計算上，因廠商未採用較佳的藥品價格參考資料來源，且僅以最小規格量產品來計算比較品藥費成本，因此委員會也認為廠商所估算的比較品藥費成本不恰當。

而經濟模型的效用值設定上，由於 NAPOL-1 trial 收案的病人體能狀態與 NICE 針對 paclitaxel 所做評估報告中之病人體能狀相似，因此廠商參考 paclitaxel 評估報告中的效用值估計值，假設病人惡化前期的效用值為 0.742、惡化後期的效用值為 0.671；雖然委員會認為廠商所使用的效用值具有不確定性，但在決策分析上是可以接受的。

廠商所推估 irinotecan 併用 5FU/LV 相較於僅使用 5FU/LV 的 ICER 為 £96,591/QALY；但委員會認為 ICER 值應會超過£100,000/QALY，比 NHS 資源使用的成本效用閾值高出許多，因此 irinotecan 併用 5FU/LV 被認為不具成本效益。而在臨終條款的考量上，委員會認為 oxaliplatin 併用 5FU/LV 的整體存活時間與 irinotecan 併用 5FU/LV 的存活時間相似，因此 irinotecan 併用 5FU/LV 未能符合 NICE 的臨終條款的條件。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [30]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 就 liposomal irinotecan 併用 fluorouracil (5-FU) 及 leucovorin (folinic acid) 用於已接受過 gemcitabine 之轉移性胰腺癌病人之治療於 2017 年 2 月 10 日提出評估報告，評估結果為不建議納入給付。

建議廠商提交了一份成本效用分析 (cost-utility analysis)，對 liposomal irinotecan 併用 5-FU/folinic acid 與 oxaliplatin 併用 5-FU/folinic acid 二種療法進行成本效益比較；該經濟模型的研究期間為 10 年，健康狀態包含無惡化存活狀態、惡化存活狀態以及死亡，而主要的臨床結果參數為整體存活時間與無惡化存活時間，而病人的存活時間的推估則是利用關鍵樞紐試驗的資料以 Kaplan-Meier curves 及 log-normal function 方法來進行配適，但由於該臨床試驗的病人於 2016 年 3 月前已經全部死亡，因此 SMC 認為廠商並不需要去配適病人存活時間。此

外，由於沒有與比較品的直接比較研究，因此廠商在療效參數上採用間接比較的資料，而效用值參數則是採用美國已發表的文獻資料，並且也將不良反應的負效用值納入模型。而在成本的估算上，納入了藥品成本、管理成本、監測成本以及不良反應的治療成本等。該模型的基礎值分析結果顯示，相較於 oxaliplatin 併用 5-FU/folinic acid，liposomal irinotecan 併用 5-FU/folinic acid 的 ICER 為 £65,922/QALY，其中增加的成本為£14,647、增加的 QALY 為 0.222；而在敏感度分析中，顯示病人在第二線治療後繼續化療的比率對成本效益分析結果影響最大。

SMC 就廠商提供之經濟模型提出以下幾點意見：

- A. 在風險函數比(hazard ratio, HR)的估計上，liposomal irinotecan 併用 5-FU/folinic acid 與 oxaliplatin 併用 5-FU/folinic acid 二種療法並未達顯著差異，這顯示 liposomal irinotecan 併用 5-FU/folinic acid 的臨床效益具有相當的不確定性。雖然廠商額外提供了敏感度分析，並以最低成本分析法進行比較，但 SMC 認為此法相對保守，因此建議可進一步以機率敏感度分析去處理風險函數比的變異，以說明相關的不確定性對成本效益分析結果的影響。
- B. 在療效的比較上，沒有 head-to-head 的直接比較資料，但源自於間接比較的資料有許多缺點，這進一步限制了經濟分析結果的有效性。
- C. 在存活時間的估計上，廠商以 log-normal 轉換參數後再以 Kaplan-Meier 法進行存活分析，但因為臨床試驗所收集的存活時間的資料已經完整，因此 SMC 認為廠商的推估具有不確定性；廠商回覆此乃因在 oxaliplatin 的文獻資料中，缺少完整的存活時間資料，因此才會二種療法的存活時間都採用 log-normal 轉換參數。SMC 要求廠商直接以臨床試驗的資料進行 Kaplan-Meier 存活分析並修正經濟分析，分析結果 ICER 為£74,340/QALY。
- D. 廠商由美國文獻資料所引用的效用值相當的高，在校正英國人口後，將會提高 ICER 值；而廠商在調低效用值後，重新分析的結果 ICER 為 £81,488/QALY。

在考量各種臨床證據及相關會議的討論後，SMC 指出由於廠商並未充足說明藥品在成本與健康效益之間的關係，且亦未呈現穩健的療效與經濟結果，因此決議為不建議給付 liposomal irinotecan。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：pancreatic cancer 排除條件：未設限
Intervention	Irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin
Comparator	未設限
Outcome	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 2017 年 11 月 13 日，以 pancreatic cancer、Irinotecan 及 cost 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀後，並無查獲與本品相關之經濟研究。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 103 年癌症登記報告[17]，103 年因胰臟癌死亡者共計 1,890 人，胰臟癌粗死亡率為 8.07 人/每十萬人口，為死亡率排名第八之十大癌症；而 103 年胰臟癌之新診斷個案共計 2,108 人，其中男性共 1,143 人、粗發生率為 9.77 人/每十萬人口，而女性共 965 人、粗發生率為 8.22 人/每十萬人口。103 胰臟癌新發個案之癌症組織型態分布以腺癌最多，佔男性個案之 63.78%、佔女性個案之 61.45%。而新發個案所接受的治療方式，以化學治療者最多，佔 46.96%，其次為緩和照護，佔 43.88%。而於衛生福利部國民健康署癌症登記線上互動查詢系統網頁[33]所查詢的胰臟癌存活率統計資料，推估胰臟癌之 1 年存活率約 27%、

5 年存活率約 7.6%。另根據衛生福利部衛生統計互動指標查詢之「前十五大癌症死因之全民健康保險醫療利用」指標[34]，103 年因胰臟癌就醫之病人數為 7,819 人，門、急、住診合計醫療費用約 8.27 億元。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017[35]編碼為 L01XX19，屬「L01X：other antineoplastic agents」的「L01XX：Other antineoplastic agents」類，而同屬 L01XX 類的藥品共有 41 項；經查詢中央健康保險署《健保用藥品項網路查詢服務》網頁[36]，共有 12 種成分目前健保有給付，但此等藥品之適應症均未包含胰臟癌疾病。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[21]，以胰臟癌為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含胰臟癌疾病的藥品成分有「fluorouracil 5-, sodium hydroxide, water for injection」、「gemcitabine hydrochloride」以及「tegafur (ftorafur), gimeracil, oteracil potassium」，而此 3 類藥品於目前之健保給付規定中，僅 gemcitabine 及 Tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑給付用於胰臟癌病人，而 5-fluorouracil 之給付適應症則未包含胰臟癌，僅給付用於頭頸癌、直腸結腸癌及大腸癌病人上。

由於本品之建議健保給付適應症為「適用於轉移性胰腺癌，合併 5-fluorouracil 和 leucovorin 治療曾接受過 gemcitabine 的患者」，因此本品屬 gemcitabine 的下一線化療用藥，但目前 Tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑(TS-1)之健保給付規定並未限定用於已接受過 gemcitabine 的病人，故與本品之適應症範圍不盡相同，因此在本品核價參考品部分，本報告無法提供合適的參考品。

(三)財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析資料，認為本品納入健保給付後，未來 5 年之年度藥費第一年約 5,980 萬元至第五年約 1 億 9,090 萬元，對健保之財務影響第一年增加約 6,090 萬元至第五年增加約 1 億 9,420 萬元。建議者財務影響分析之相關假設及估算過程說明如下：

1. 臨床使用地位：因為目前胰腺癌在 gemcitabine 治療無效後，健保並無給付第二線藥物，因此臨床使用地位屬新增關係。
2. 符合適應症病人數：推估未來 5 年符合本品適應症的病人數第一年為 695 人至第五年為 853 人。建議者透過推估胰腺癌盛行個案數、胰腺癌病人接受 gemcitabine 治療比率、胰腺癌病人以 gemcitabine 治療無效後進入後線治療比

率等過程，估算出符合適應症病人數，並以線性成長法推估未來 5 年符合適應症病人數；其中，在胰腺癌盛行個案數的推估上，建議者參考癌症登記資料，認為胰臟癌每年死亡個案數接近新發個案數，據此假設胰腺癌發生率等於盛行率，並以癌症登記資料之新發個案數作為盛行個案數；而在以 gemcitabine 治療的病人比率推估上，建議者認為胰腺癌新發個案若接受積極治療，之後有極高比率會接受 gemcitabine 治療，因此以癌症登記資料中胰臟癌首次接受積極治療(即非採用緩和照護)之病人比率，推估胰腺癌病人接受 gemcitabine 治療的比率為 55.57%；此外，在以 gemcitabine 治療無效後進入下一線治療比率的推估上，建議者參考文獻資料[37]，假設約有 68% 的病人會接受下一線治療。

3. 可能用藥病人數：推估未來 5 年本品可能用藥病人數第一年 174 人至第五年 554 人。建議者依其內部銷售投資等資料，以未來 5 年市佔率為 25%~65% 推估用藥人數。
4. 本品藥費成本：參考 NAPOLI-1 trial 之用藥時間中位數(median exposure time)的資料，假設本品平均用藥療程期間為 8.7 週，以每 2 週注射 1 次估算每位病人平均注射 4.35 次、每次注射 3 瓶，再以建議價格推估本品年度藥費第一年約 5,980 萬元至第五年約 1 億 9,090 萬元。
5. 衍生的其他醫療費用：推估併用藥物 5-FU 及 LV 衍生之藥費第一年約 100 萬元至第五年約 330 萬元。建議者依據國民營養健康狀況變遷調查結果，以男女平均體表面積 1.73m² 推估每位病人之 5-FU 及 LV 藥費。
6. 財務影響：本品年度藥費加上衍生的其他醫療費用，推估本品納入健保後未來 5 年的財務影響第一年增加約 6,090 萬元至第五年增加約 1 億 9,420 萬元。

本報告認為建議者財務影響分析架構清楚，且多有說明參數推估參考依據；本報告對於建議者之財務影響分析相關假設之評論如下：

1. 臨床使用地位：目前健保給付於轉移性胰臟癌的化療藥品包含 gemcitabine 及 TS-1，胰腺癌病人使用之第一線健保化療用藥可能包含 gemcitabine 單一治療、TS-1 單一治療、gemcitabine 合併 TS-1 治療，而其中採用 gemcitabine 單一治療的病人，可能以 TS-1 做為下一線治療，因此本報告認為本品若納入健保給付後，可能會取代目前以 TS-1 作為 gemcitabine 的下一線治療的部分市場；然而，經諮詢臨床專家，其表示目前常見的 gemcitabine 的下一線化療藥品為 TS-1 及 5-FU，但比例非常少，因多數病人在 gemcitabine 治療無效後存活時間有限，因此多以支持性照護為主；因此，本報告推估以 TS-1 作為 gemcitabine 的下一線治療比例應該很低，故可接受建議者假設本品臨床地位屬新增關係之假設。
2. 符合適應症病人數：建議者假設胰腺癌接受化學治療之病人均會接受 gemcitabine 治療，但經本研究團隊諮詢臨床專家，表示化學治療者約有 50% 會以 gemcitabine 治療，因此顯示研究者推估之以 gemcitabine 治療之病人比率

有高估之虞；本研究另利用健保資料庫，估算新診斷之胰臟癌病人 3 年內約有 23% 會以 gemcitabine 治療，此數據與本報告另以癌症登記統計資料及臨床專家意見所估算之比率相近(化療比率 56%×使用 gemcitabine 比率 50%=28%)。此外，研究者依據文獻[37]假設以 gemcitabine 治療病人中約有 68% 會以本品作為下一線治療，但經重新檢視該篇文獻，發現該研究係依據一篇系統性文獻回顧研究[38]，指出相關研究中，胰腺癌病人接受第二線化療的比率約為 16%~68%(平均值約 43%)，因此顯示建議者所假設之 68% 並不恰當；此外，如前述之臨床專家意見，胰臟癌病人在 gemcitabine 治療無效多接受支持性治療，因此本報告認為建議者所假設之以 gemcitabine 治療後接受本品治療的病人比率高估以之虞。

3. 用藥人數：建議者以未來 5 年市佔率 25%~65% 推估用藥人數，但因目前健保給付用於胰腺癌之抗腫瘤藥物僅 gemcitabine 及 Tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑，病人的選擇性有限，因此若本品納入健保作為胰腺癌病人第二線化療用藥，產品市佔率可能比建議者之推估還要高，建議者所設定之市佔率相對保守。
4. 藥費成本：建議者參考 NAPOLI-1 trial 中之用藥時間中位數 8.75 週來計算病人的用藥時間，但本報告認為以病人無惡化存活時間 3.1 個月來估算療程週數可能較為恰當。
5. 衍生的其他醫療費用：建議者除估算 5-FU/LV 之藥品費用外，未將衍生之化療注射費及藥事服務費等納入。

綜合上述，本報告在調整使用 gemcitabine 治療病人比率、在 gemcitabine 治療後使用本品的病人比率、本品市佔率、療程週數及衍生其他醫療費用等參數後，推估若本品納入健保給付，未來 5 年使用人數第一年為 123 人至第五年 212 人，本品年度藥費第一年約 6,800 萬元至第五年約 1 億 1,800 萬元，而衍生之其他醫療費用為第一年約 160 萬元至第五年約 270 萬元，對健保之整體財務影響第一年增加約 7,000 萬元至第五年增加約 1 億 2,000 萬元。

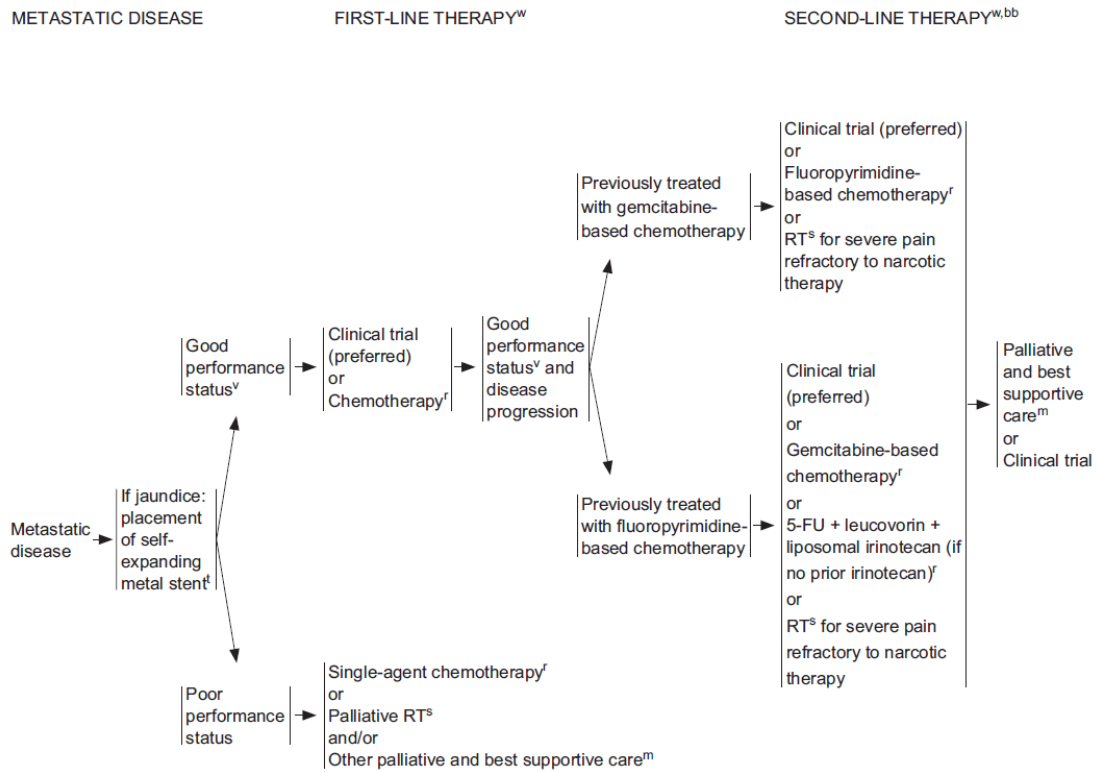
由於胰腺癌病人以 gemcitabine 治療後會繼續以本品作為下一線化療的病人比率具有不確定性，因此本報告參考文獻資料[38]，假設會繼續以本品作為 gemcitabine 下一線化療的病人比率範圍為 16%~68%，並以此進行敏感度分析；分析結果為當以本品作為下一線化療的比率為 16% 時，本品年度藥費第一年約 2,500 萬元至第五年約 4,400 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 2,600 萬元至第五年增加約 4,500 萬元；當以本品作為下一線化療的比率為 68% 時，本品年度藥費第一年約 1 億 800 萬元至第五年約 1 億 8,600 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 1 億 1,000 萬元至第五年增加約 1 億 9,000 萬元。

七、經濟評估結論

- (一)加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆對本品提出相關評估報告，其經濟評估結果均指出因本品的建議價格太高，導致不具成本效益，因此 PBAC、NICE 及 SMC 均建議不納入給付，而 CADTH 初步建議亦為在降價的條件下才予以給付。
- (二)依據建議者所提供之財務影響分析，其認為因目前胰腺癌在 gemcitabine 治療無效後健保並無給付第二線藥物，因此認為本品納入健保給付後之臨床使用地位屬新增關係；此外，建議者推估在本品納入健保後，未來 5 年用藥病人數第一年 174 人至第五年 554 人，而本品年度藥費第一年約 5,980 萬元至第五年約 1 億 9,090 萬元，衍生之其他藥品費用第一年約 100 萬元至第五年約 330 萬元，對健保整體財務影響第一年增加約 6,090 萬元至第五年增加約 1 億 9,420 萬元。
- (三)對於建議者之財務影響分析，本報告認為其分析架構清楚，且多有說明參數推估參考依據，但其中有幾個假設及參數可能需加以校正，包括高估以 gemcitabine 治療的病人比率、高估以本品作為 gemcitabine 後線化療的病人比率、以較為保守的市佔率推估用藥人數、以較短的用藥療程時間來估算用藥成本以及未將衍生之注射費及藥事服務費納入等；在校正前述相關參數後，本報告推估在本品納入健保後，未來 5 年用藥病人數第一為 123 人至第五年 212 人，而本品年度藥費第一年約 6,800 萬元至第五年約 1 億 1,800 萬元，衍生之其他醫療費用第一年約 160 萬元至第五年約 270 萬元，對健保整體財務影響第一年增加約 7,000 萬元至第五年增加約 1 億 2,000 萬元。
- (四)此外，因較難推估以本品作為 gemcitabine 後線化療的病人比率，因此本報告對此參數進行敏感度分析，當本品用藥病人比率為 16% 時，本品年度藥費第一年約 2,500 萬元至第五年約 4,400 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 2,600 萬元至第五年增加約 4,500 萬元；當本品用藥病人比率為 68% 時，本品年度藥費第一年約 1 億 800 萬元至第五年約 1 億 8,600 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 1 億 1,000 萬元至第五年增加約 1 億 9,000 萬元。

附錄

附錄一、NCCN (2017) 胰腺癌治療指引 – 轉移性病人治療流程 [10]



附錄二、NCCN (2017) 胰腺癌治療指引 – 化學治療 [10]

A. 第一線治療

體能狀態好	體能狀態差
<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (category 1) (preferred) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel (category 1) (preferred) • Gemcitabine + erlotinib (category 1) • Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + capecitabine • Gemcitabine + cisplatin (Can be considered as an alternative to FOLFIRINOX in patients with possible hereditary cancers involving DNA repair mutations) • Fixed-dose-rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX regimen) (category 2B) • Fluoropyrimidine + oxaliplatin (category 2B) (eg, 5-FU/leucovorin/oxaliplatin or CapeOx) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine <ul style="list-style-type: none"> – 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) – Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) • Capecitabine (category 2B) • CI 5-FU (category 2B)

B. 曾接受過 gemcitabine 治療失敗 (post-Gem) 之第二線化療

局部晚期/無法切除/轉移性、體能狀態好
<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan (category 1 for metastatic disease) • FOLFIRINOX • Oxaliplatin/5-FU/leucovorin • FOLFOX¹ • Capecitabine/oxaliplatin • Capecitabine • Continuous infusion 5-FU • Chemoradiation (Only for locally advanced disease; if not previously given, and if primary site is the sole site of progression)

¹ FOLFOX (FOL: folinic acid [leucovorin, LV]; F: 5-FU; OX: oxaliplatin)

附錄三、NCCN 指引列舉 post-Gem 第二線化療藥品在我國之許可適應症 (皆無胰臟癌之許可適應症)

成分名	ATC code	我國許可適應症
capecitabine	L01BC06	<ul style="list-style-type: none"> • 乳癌： <ol style="list-style-type: none"> 1. Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化療無效之局部晚期或轉移性乳癌病人。 2. Capecitabine 亦可單獨用於對紫杉醇 (taxane) 及 anthracycline 化療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病人。 • 結腸癌或大腸（結腸直腸）癌：Capecitabine 可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。Capecitabine 可治療轉移性大腸（結腸直腸）癌病人。 • 胃癌：Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第第一線治療。
oxaliplatin	L01XA03	<ul style="list-style-type: none"> • 和 5-FU 及 folinic acid 併用，作為第三期結腸癌 (Duke's C) 原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。治療轉移性結腸直腸癌。 • Oxaliplatin 和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。
irinotecan (如 Campto)	L01XX19	<ul style="list-style-type: none"> • 晚期性大腸直腸癌之第第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化療之患者。 • 單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。 • 與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR) 表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者 • 與 5-FU、folinic acid 及 bevacizuma b 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第第一線治療藥物 • 與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第第一線治療藥物。

附錄四、文獻回顧搜尋策略

Cochrane library

ID	搜尋 (日期：2017/11/20)	篇數
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Pancreatic Ductal] explode all trees	58
#2	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	1170
#3	(#1 or #2)	1170
#4	MeSH descriptor: [Liposomes] explode all trees	336
#5	liposome (Word variations have been searched)	410
#6	irinotecan (Word variations have been searched)	1740
#7	onivyde (Word variations have been searched)	1
#8	(#4 or #5) and (#6 or #7)	7
#9	#3 AND #8	1

PubMed

ID	搜尋 (日期：2017/11/20)	篇數
#1	"Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/therapy"[Mesh]	28022
#2	"irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields] OR "Onivyde" [All Fields]) AND ("liposomes"[Pharmacological Action] OR "liposomes"[MeSH Terms] OR "liposomes"[All Fields] OR "liposome"[All Fields])	120
#3	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields] OR "Onivyde" [All Fields]) AND ("liposomes"[Pharmacological Action] OR "liposomes"[MeSH Terms] OR "liposomes"[All Fields] OR "liposome"[All Fields])) AND "Fluorouracil/administration and dosage"[Mesh] AND "Leucovorin/administration and dosage"[Mesh]	8
#4	("Pancreatic Neoplasms/therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Pancreatic Ductal/therapy"[Mesh]) AND (("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields] OR "Onivyde" [All Fields]) AND ("liposomes"[Pharmacological Action] OR "liposomes"[MeSH Terms] OR "liposomes"[All Fields] OR "liposome"[All Fields])) AND "Fluorouracil/administration and dosage"[Mesh] AND "Leucovorin/administration and dosage"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	2

Embase

ID	搜尋 (日期：2017/11/20)	篇數
#1	pancreas adenocarcinoma'/exp	20155
#2	'irinotecan'/exp OR 'irinotecan sucrosotate'/exp OR irinotecan	31959
#3	onivyde'/exp OR onivyde	163
#4	#2 OR #3	31961
#5	liposome'/exp OR 'liposome'	63635
#6	nanoliposome'/exp OR 'nanoliposome'	348
#7	#5 OR #6	63679
#8	#1 AND #4 AND #7	21
#9	#1 AND #4 AND #7 AND [randomized controlled trial]/lim AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	2

附錄四、經濟回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2017/11/13	1	"pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields]	89,606
		2	((("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("fluorouracil"[MeSH Terms] OR "fluorouracil"[All Fields] OR "5 fluorouracil"[All Fields])) AND ("leucovorin"[MeSH Terms] OR "leucovorin"[All Fields]))	1,725
		3	(((((Cost-consequence[All Fields] AND ("analysis"[Subheading] OR "analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields])) OR ((("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	226,186

			AND ("Studies"[Journal] OR "Stud Inst Divi Thomae"[Journal] OR "Brigham Young Univ Stud"[Journal] OR "studies"[All Fields]))	
		4	#1 AND #2 AND #3	9
Cochrane Library	2017/11/13	1	pancreatic cancer	2,976
		2	pancreatic cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26
		3	Cost-consequence analysis:ti,ab,kw or cost-benefit analysis or cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost studies (Word variations have been searched)	66,196
		4	#1 and #2 and #3	3
CRD	2017/11/13	1	pancreatic cancer and irinotecan and cost	1
Embase	2017/11/13	1	pancreatic AND cancer	88,424
		2	irinotecan AND '5 fluorouracil' AND leucovorin	1,149
		3	'cost consequence' AND analysis OR ('cost benefit' AND analysis) OR ('cost effectiveness' AND analysis) OR ('cost utility' AND analysis) OR (('cost'/exp OR cost) AND ('studies'/exp OR studies))	274,035
		4	#1 and #2 and #3	9

參考資料

1. Klimstra DS. Noductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1: S94-112.
2. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(23): 2784-2796.
3. Kipps E, Young K, Starling N. Liposomal irinotecan in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(3): 159-170.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017; 67(1): 7-30.
5. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46(3): 201-211.
6. Waddell N, Pajic M, Patch A-M, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518(7540): 495-501.
7. Kleeff J, Beckhove P, Esposito I, et al. Pancreatic cancer microenvironment. *Int J Cancer* 2007; 121(4): 699-705.
8. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35(8): 7459-7465.
9. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(2): 105-119.
10. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(8): 1028-1061.
11. Willett CG, Czito BG, Bendell JC, Ryan DP. Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(20): 4538-4544.
12. Gandy RC, Barbour AP, Samra J, et al. Refining the care of patients with pancreatic cancer: the AGITG Pancreatic Cancer Workshop consensus. *Med J Aust* 2016; 204(11): 419-422.
13. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/>. Accessed November 10, 2017.
14. Sclafani F, Iyer R, Cunningham D, Starling N. Management of metastatic pancreatic cancer: Current treatment options and potential new therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95(3): 318-336.

15. Sohal DPS, Walsh RM, Ramanathan RK, Khorana AA. Pancreatic adenocarcinoma: treating a systemic disease with systemic therapy. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(3): dju011.
16. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165(1): 68-72; discussion 72-73.
17. 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>. Published 2016. Accessed November 2, 2017.
18. 105 年國人死因統計結果. 衛生福利部統計處.
<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-33598-1.html>. Accessed November 2, 2017.
19. Onivyde. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004125/human_med_002022.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 10, 2017.
20. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC. Published Accessed November 10, 2017.
21. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 2, 2017.
22. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-106 年版. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919. Published 2017. Accessed November 2, 2017.
23. Onivyde for Metastatic Pancreatic Cancer. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).
<https://www.cadth.ca/onivyde-metastatic-pancreatic-cancer-details>. Accessed November 10, 2017.
24. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10018): 545-557.
25. 國家衛生研究院全球資訊網. 全球第一個證實可延長第一線化學治療失敗之轉移性胰腺癌患者整體存活期台灣癌症新藥開發史上重要里程碑.
http://www.nhri.org.tw/NHRI_WEB/nhriw001Action.do?status=Show_Dtl&nid=20151203724768660000&uid=20081204954976470000. Accessed November 10, 2017.
26. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817-1825.

27. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691-1703.
28. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), Irinotecan (nanoliposomal): Injection concentrate for I.V. infusion 43 mg (as sucrosfate) in 10 mL; Onivyde® . Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/irinotecan-nanoliposomal-psd-november-2016>. Accessed November 10, 2017.
29. Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Technology appraisal guidance [TA440]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440>. Accessed November 10, 2017.
30. Liposomal irinotecan (Onivyde). Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1217_19_liposomal_irinotecan_Onivyde/liposomal_irinotecan_Onivyde. Accessed November 10, 2017.
31. Pelzer U, Blanc J-F, Melisi D, et al. Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWiST analysis. *Br J Cancer* 2017; 116(10): 1247-1253.
32. Sonbol MB, Firwana B, Wang Z, et al. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Cancer* 2017; 123(23): 4680-4686.
33. 癌症登記線上互動查詢系統. 衛生福利部國民健康署.
<https://cris.hpa.gov.tw/pagepub/Home.aspx?itemNo=cr.a.10>. Accessed November 28, 2017.
34. 資料視覺化查詢網頁- 前十五大癌症死因之全民健康保險醫療利用. 衛生福利部.
<http://iiqsw.mohw.gov.tw/InteractiveIntro.aspx?TID=C680ABD66D6A0CFF#>. Accessed November 14, 2017.
35. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index 2017.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2017. Accessed November 10, 2017.
36. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831. Accessed November 10, 2017.

37. Aprile G, Negri FV, Giuliani F, et al. Second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: Which is the best option? *Critical reviews in oncology/hematology* 2017; 115: 1-12.
38. Nagrial AM, Chin VT, Sjoquist KM, et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015; 96(3): 483-497.