



癌瑞格 (Stivarga)

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	Stivarga	成分	regorafenib
建議者	台灣拜耳公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳公司		
含量規格劑型	regorafenib 40mg/tablet		
主管機關許可適應症	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	160 mg regorafenib (4 顆 40mg/tablet)，每日一次口服使用。每週期為 4 週，包含 3 週用藥期及一周停藥期。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：本品以第一類新藥進行收載之建議，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。但若本品尚不能稱為第一類新藥，查驗中心認為本品無合適之核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：
相對療效實證為一篇隨機分派、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗 CORRECT 的

文獻，結果於主要療效指標總存活期(OS)和無惡化存活期(PFS)，regorafenib 組均較安慰劑組延長。

- Regorafenib 加最佳支持治療比較安慰劑加最佳支持治療：CORRECT study
 1. 為一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗評估 regorafenib 加最佳支持治療 (N=505) 相較於安慰劑加最佳支持治療 (n=255) 在轉移性大腸直腸癌病患的安全性和有效性。Regorafenib 每日一次投予 160 毫克，給藥 3 週後停藥 1 週。納入試驗的病患為先前曾接受 fluoropyrimidine 基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法，及，若為 KRAS wild type，則先前已給予過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)療法的轉移性大腸直腸癌病患。主要療效指標為總存活期(overall survival, OS)。
 2. 主要療效指標(OS)：regorafenib 組相較於安慰劑組之 OS 中位數為 6.4 個月與 5.0 個月(HR=0.77, 95% CI 0.64 to 0.94)。
 3. 無惡化存活期(PFS)：regorafenib 組相較於安慰劑組 PFS 中位數為 1.9 個月與 1.7 個月(HR=0.49, 95% CI 0.42 to 0.58)。
 4. 安全性：相較於安慰劑組，與 regorafenib 相關且達 grade 3 的不良事件高達 4 倍 (51% vs. 12%)及有更多致命性的肝臟毒性事件。於加拿大 pERC 委員會評估後認為僅有一件致命性的肝臟毒性事件被認為與 regorafenib 有關，其他事件則與疾病本身有關。該委員會認為對於許多患者的不良事件可以降低劑量的方式來處理。其他的 regorafenib 組常見不良反應包括疲勞、手足症狀(hand-foot syndrome)、高血壓、腹瀉和皮疹。

四、 醫療倫理：查無醫療倫理相關之國內資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效用評估研究可供參考。

六、 財務衝擊：廠商估計若將本品納入給付，預估第一年至第五年間各約有 1,000 名先前曾接受其他療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)者將接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 4.2 億元至 4.7 億元的藥費支出；查驗中心認為廠商的財務衝擊分析架構清楚，但估算轉移性大腸直腸癌病人數的過程有些錯誤或假設不合理之處，且低估每人每年所需的平均藥費成本；查驗中心重新估算後，推估接受本品治療的可能病人數略高於廠商原推估人數，再對每位病人每年平均治療成本進行校正後，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 4.7 億元至 5.7 億元的藥費支出；此外，查驗中心認為，由於適用本品之轉移性大腸直腸癌病人數與市場滲透率等參數具有較高的不確定性，因此預算衝擊之推估值具有高度不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Stivarga®	無合適參考品
主成分/含量	Regorafenib / 40 mg	
劑型/包裝	膜衣錠	
WHO/ATC 碼	L01XE21	
主管機關許可適應症	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為野生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	
健保給付條件	擬訂中	
健保給付價	擬訂中	
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每天一次口服使用，每次 160 mg (4 錠)；每個週期為 4 週，包含 3 週的用藥期以及 1 週的停藥期。	
療程	每 4 週為一週期	
每療程花費	擬訂中	
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)	基於 regorafenib 加最佳支持治療相較於安慰劑加最佳支持治療，僅有幅度非常有限的總存活期及無惡化存活期，生活品質與安慰劑相當，具有中等但並非不顯著的毒性及在經濟考量方面不具成本效益。pCODR 的專家審議委員會(pERC)不建議支付 regorafenib (Stivarga)用於先前曾接受 fluoropyrimidine 為基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法，及，若為 KRAS wild type，則先前已給予過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)療法的轉移性大腸直腸癌病患。(November 15, 2013)
PBAC (澳洲)	至 2014 年 1 月 25 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評估資料。
NICE (英國)	NICE 於 2013 年 8 月公告：由於 regorafenib 的製造商無法於 7 月 24 日最後期限前提交本次評估之申請。故 NICE 已暫停此案之評價。

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。

【癌瑞格】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 103 年 3 月 6 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

依據國民健康署所公布的報告，大腸癌(含結腸及直腸) 在民國 98 年之總發生人數為 12,488 人，標準人口死亡率達每十萬人口中 14.8 人，居所有癌症發生及死亡之第三位。

就疾病型態而言，依據國衛院 TCOG 2010 年「大腸癌臨床診療指引」彙整大腸癌流行病學相關文獻顯示，大腸癌好發年齡在 40 歲以上，但近年來由於飲食西化，年輕病人逐漸增加。大腸癌有多重危險因子，除了複雜的飲食因素及體能活動等環境因子外，亦有 15~30%的發病是來自基因遺傳[1]。

約 50-60%大腸癌病患會發生轉移，包括首次發現時已有癌轉移(同發性轉移 synchronous metastasis)及根治性腸癌切除後發現有轉移或復發者(metachronous metastasis)。遠端轉移以肝為最常見，其次為肺轉移，其他轉移包括腹膜轉移、骨骼轉移、腦轉移或遠處淋巴腺轉移等。除了遠處轉移之外，大腸癌治療後也可能發生局部性復發，復發可發生在腸吻合處或骨盆腔局部性復發。轉移性大腸癌的存活期中位數自 1990-1997 年的 14.2 個月，至 2004-2006 年已達 29.3 個月[1,2]。

大腸癌(含結腸及直腸)合併轉移的疾病治療現況：

大腸直腸癌的治療包括手術、化學療法及放射療法，過去 20 年，以上三者如何合併及使用時機，一直處於研究改變中[1]。對於轉移性大腸癌的化學治療藥物主要有 5-FU/leucovorin、UFT/ leucovorin、capecitabine、irinotecan、oxaliplatin，生物製劑則包括 bevacizumab、cetuximab*、ziv-aflibercept、regorafenib 等。這些藥物可單獨使用亦可合併使用。治療處方之選擇，主要應考慮之前治療藥物的種類及治療的時間，其次則是考慮治療藥物的毒性[1,3,4]。

轉移性大腸癌第一線治療(initial therapy)或是第二、三線治療的建議，在臨床上應用時是其實是連續的，其中間界線常是模糊的[1]。而評估某一病患使用處方的效果和安全性，也須考慮藥物的劑量和給予的方式，以及手術切除時的可能性和病患的身體狀況。當病人狀況適合積極治療時，其第一線治療的考慮上，下列五種處方都是合適的選擇：FOLFOX^a、CapeOX^b、FOLFIRI^c、5-FU/leucovorin 或 FOLFOXIRI^d。當選用 FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI 作為第一線治療時，可以考慮加上 bevacizumab 或 cetuximab (必須無 K-RAS codon 12 及 codon 13 基因突變)。FOLFIRI 和 5-FU/leucovorin 建議與 bevacizumab 併用，若選用 FOLFOXIRI 則不加上標靶治療。若病患的狀況不適合積極治療，第一線的選擇包括 5-FU/leucovorin、UFT/ leucovorin、capecitabine (加或不加 bevacizumab)或是單獨使用 cetuximab (無 K-RAS codon 12 及 codon 13 基因突變) [1,3,4]。

晚期或轉移性大腸癌於第一線治療之後若發生病程進展(progression)，依據第一線治療使用之不同藥物以及病程進展發生次數兼併考量病人體能狀態，而有不同的第二、三線治療藥物組合的選項。在 2013 年 NCCN guidelines 於《轉移性大腸癌診療指引 3.2013 版》^e中更新部份亦提及，近來研發上市的 ziv-aflibercept、regorafenib 新藥於治療轉移性大腸癌時適合的臨床定位；該指引建議以 regorafenib 做為“an additional line of therapy”，即當所有標準治療之後仍發生病程進展之第三或第四線用藥[建議等級 2A] [60]。

* 使用 cetuximab 需為 K-RAS wild-type only

KRAS 是一個被發現有突變或改變的基因(在 exon 2 的 codon 12,13)，在大腸癌早期即可出現，其與表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)藥物療效不佳有密切關係。KRAS 基因突變約出現於 40% 的大腸癌病患中，其他 60% 的大腸癌患者則無此基因之突變(又稱為“wild type”) [1,5]。

^a FOLFOX: Oxaliplatin/infusional 5-Fluorouracil(5-FU) / Leucovorin(LV)

^b CapeOX: Capecitabine/Oxaliplatin)

^c FOLFIRI: Irinotecan/infusional 5-FU/ LV

^d FOLFOXIRI: Oxaliplatin/ Irinotecan/infusional 5-FU/LV

^e Metastatic colon cancer, version 3.2013: Featured updates to the NCCN (the National Comprehensive Cancer Network) guidelines.

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「regorafenib」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，僅查獲本案藥品一品項[5]。

若以「轉移性大腸直腸癌」或「轉移性直腸結腸癌」作為關鍵字查詢藥品許可證網頁，除本案藥品 regorafenib 外，尚有 irinotecan、bevacizumab、cetuximab、aflibercept 及 panitumumab 等五成份共九品項資料[5]。但此五成份均為本案藥品 regorafenib 之核准適應症中，先於 regorafenib 治療之前線藥品。

成分	商品名	核准適應症
irinotecan hydrochloride trihydrate	IRINO SOLUTION FOR I.V. INFUSION 益立諾靜脈輸注液 CAMPTO CONC. SOLUTION FOR I.V. INFUSION 抗癌妥靜脈輸注濃縮液 Irinotel Injection 癌治佳靜脈輸注濃縮液 Irinotecan Sandoz 20mg/ml concentrate for solution for infusion 怡瑞納"山德士"注射液	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。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-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
bevacizumab	Avastin Injection 癌思停注射劑(羅氏) Avastin Injection 癌思停注射劑(瑞士廠)(羅氏)	轉移性大腸直腸癌(mCRC) Avastin (bevacizumab)與含有 irinotecan/ 5-fluorouracil/leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用，可作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。Avastin 與含有 5-fluorouracil/ leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 Avastin 治療的轉移性大腸或直腸癌患者的治療。轉移性乳癌、惡性神經膠質瘤及晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌等疾病之適應症略。

panitumumab	Vectibix solution for infusion 維必施 注射劑	「Vectibix 單方療法，適用於已使用含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 化學療法失敗的具表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 KRAS 野生型(wild type)之轉移性大腸直腸癌病患」。
cetuximab, chimeric antibody	ERBITUX 爾必得舒注射液	Erbitux 與 FOLFIRI (Folinic acid/5-FU/Irinotecan)合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing), KRAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。 局部晚期之口咽癌、下咽癌、喉癌及復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌等疾病之適應症略。
aflibercept	ZALTRAP 柔癌捕注射劑	與 5-fluorouracil、leucovorin、irinotecan-(FOLFIRI)合併使用，治療已使用含有 oxaliplatin 化學療法無效或惡化之轉移性大腸直腸癌病患。
regorafenib (本案藥品)	Stivarga Film-Coated Tablets 癌瑞格膜衣錠	用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法;若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

Regorafenib 之 ATC code 為 L01XE21，相同類別之藥品成分 (L01XE antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / other antineoplastic agents / protein kinase inhibitors) 除 regorafenib 外，並無其他相同 ATC 類別之藥品成分於我國上市且核准用於大腸直腸癌或直腸結腸癌之治療 [5,6]。ATC 同類藥品在我國的核准適應症請參附錄一。

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)	於 2013 年 11 月 15 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 1 月 25 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評估資料。
NICE (英國)	NICE 於 2013 年 8 月公告：由於 regorafenib 的製造商無法於 7 月 24 日最後期限前提交本次評估之申請。故 NICE 已暫停此案之評價。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2014 年 1 月 25 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評估資料。
	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) [7]

pCODR 的專家審議委員會(pERC)不建議支付 regorafenib (Stivarga)用於先前曾接受 fluoropyrimidine 為基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法，及，若為 KRAS wild type，則先前已給予過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)療法的轉移性大腸直腸癌病患。委員會做出此建議的理由為：相較於安慰劑加最佳支持治療，regorafenib 加最佳支持治療僅有幅度非常有限的總存活期及無惡化存活期，生活品質與安慰劑相當，具有中等但並非不顯著的毒性及在經濟考量方面不具成本效益。

pCODR 的主要療效證據為一個隨機雙盲對照試驗 --CORRECT study (Grothey et al, 2013)，評估 regorafenib 加最佳支持治療 (N=505) 相較於安慰劑加最佳支持治療 (n=255) 在轉移性大腸直腸癌病患的安全性和有效性。每日一次投予 regorafenib 160 毫克，給藥 3 週後停藥 1 週。試驗組間沒有交叉設計 (crossover)。試驗所收納的病患於先前曾接受 fluoropyrimidine 為基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法，及，若為 KRAS wild type，則先前已給予過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)療法的轉移性大腸直腸癌病患。主要療效指標為總存活期(overall survival, OS)。Regorafenib 組相較於安慰劑組之總存活期中位數為 6.4 個月與 5.0 個月 (HR=0.77, 95% CI 0.64 to 0.94)；無惡化存活期中位數為 1.9 個月與 1.7 個月

(HR=0.49, 95% CI 0.42 to 0.58)。

pERC 討論 regorafenib 在 CORRECT 試驗中的毒性研究結果：相較於安慰劑組，與 regorafenib 相關且達 grade 3 的不良事件高達 4 倍 (51% vs. 12%) 及有更多致命性的肝臟毒性事件。然而，pERC 認為僅有一件致命性的肝臟毒性事件被認為與 regorafenib 有關，其他事件則與疾病本身有關。pERC 也認為對於許多患者不良事件可以降低劑量的方式來處理。其他的 regorafenib 組常見不良反應包括疲勞、手足症狀(hand-foot syndrome)、高血壓、腹瀉和皮疹。

pERC 認同病患群體提出之 regorafenib 的口服治療較靜脈治療更容易提供病患使用，可提升生活品質，因為病人可在家中接受治療，減少至醫院就診的次數，及病患認為生命的任何延長都有意義，無論此生命延展的長度能有多長。但儘管經過此調整，pERC 仍認為 CORRECT 試驗中所顯示的總存活期及無惡化存活期的獲益幅度非常有限，且 regorafenib 加最佳支持治療相較於安慰劑加最佳支持治療沒有改善生活品質，且有與 regorafenib 相關的重要副作用。因此，pERC 仍認為 regorafenib 所觀察到的淨效益是不夠的。整體考量所有因素，pERC 認為 regorafenib 的整體臨床淨效益不夠充分以支付此用藥計畫。

(二)PBAC (澳洲)

至 2014 年 1 月 25 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評估資料。

(三)NICE (英國)

NICE 於 2013 年 8 月公告：由於 regorafenib 的製造商無法於 7 月 24 日最後期限前提交本次評估之申請。故 NICE 已暫停此案之評價。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 1 月 25 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評估資料。

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）、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表：

Population	metastatic colorectal cancer
Intervention	regorafenib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT 或 Systematic Review

依照上述之PICOS，透過Cochrane/ Embase/ Pubmed等文獻資料庫，於2013年9月23日，以[regorafenib]做為關鍵字進行搜尋，Embase及 Pubmed資料庫之資料搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	'regorafenib'/exp OR regorafenib
#2	#1 AND ('phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND 'metastatic colorectal cancer'/de AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND 'regorafenib'/de AND ('article'/it OR 'review'/it)

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

#1	("regorafenib"[Supplementary Concept] OR "regorafenib"[All Fields]) AND ("loattrfull text"[sb]
----	--

(2) 搜尋結果

以 regorafenib 作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2014 年 1 月 25 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關系統性文獻回顧報告。

Embase 及 Pubmed 二資料庫中近五年有關 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之文獻，扣除於二資料庫中重複及無摘要者，共查獲 52 篇相關文獻。其中 10 篇探討 regorafenib 用於癌症治療之機轉研究[8-17]；13 篇探討 regorafenib 用於膠質母細胞瘤(Glioblastoma)、胃腸道基質瘤(Gastrointestinal stromal tumors, GIST)、腎細胞癌(renal cell cancer, RCC)、肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等癌症之研究[18-30]；13 篇為大腸直腸癌應用 VEGF 及 EGFR 之研究回顧，或目前可用之大腸直腸癌治療方案的論述，或大腸直腸癌之分子生物學應用於個人化醫學的探討[31-43]；有 5 篇分別為對於轉移性大腸直腸癌治療策略之回顧及統計顯著不一定等同於臨床意義之探討、VEGFR-TKIs 療法之出血風險探討、regorafenib 引起高血壓之生物標誌的探討、抗癌藥品於皮膚方面副作用之回顧與提醒，及 regorafenib 治療 mCRC, GIST, RCC 及 HCC 之臨床試驗中發生 hand-foot skin reaction (HFSR)之統合分析等議題之研究[44-48]；有 4 篇為 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌之 Phase I/II 安全性及藥物動力學研究[49-52]；7 篇文獻為對於 regorafenib 之介紹及 regorafenib 之 CORRECT 試驗[53-54]，與 regorafenib 通過美國 FDA 及歐盟之報導[55-59]；另有一篇為 NCCN Guidelines—Colon Cancer 之 2013 年更新版[60]。

對於報導 regorafenib 通過美國 FDA 及歐盟之文章，所依據的療效證據均為 CORRECT 試驗[53]，CORRECT 試驗在前述加拿大 pCODR 的評估報告中已有摘述，此處不再贅述。

NCCN Guidelines—Colon Cancer 在 2013 年的更新版中則已將 regorafenib 納入，作為大腸直腸癌經第一線、第二線或第三線治療後病情仍惡化之治療方案的選項之一(視之前所接受過的治療而定)；最佳支持性治療和臨床試驗也被列為相對於 regorafenib 之治療選項參考。NCCN 指引對於 regorafenib 的使用建議：regorafenib 每日口服 160 mg，每 28 天為一週期，重複使用每週期之第 1~21 天，用量用法與 regorafenib 的關鍵樞紐試驗(CORRECT 試驗)相同。NCCN 指引對於 regorafenib 的療效證據為參考 CORRECT 試驗[54]。

(五)建議者提供之資料

本案建議者提供三篇有關療效證據之資料，分別為 CORRECT 試驗之發表

[53]、加拿大 pCODR 對本案之評估報告[7]、NCCN Guidelines—Colon Cancer 2013 更新版[60]及歐盟 EMA 對本案之許可上市公告。已於前述章節報告，此處不再贅述。

四、療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 pCODR 於 2013 年 11 月發布本案的評估報告：基於 regorafenib 加最佳支持治療相較於安慰劑加最佳支持治療，僅有幅度非常有限的總存活期及無惡化存活期，生活品質與安慰劑相當，具有中等但並非不顯著的毒性及在經濟考量方面不具成本效益。pCODR 的專家審議委員會(pERC)不建議支付 regorafenib (Stivarga)用於先前曾接受 fluoropyrimidine 為基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法，及，若為 KRAS wild type，則先前已給予過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)療法的轉移性大腸直腸癌病患。

至 2014 年 1 月 25 日止查無澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 對於 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評估資料。

2. 相對療效與安全性（人體健康）：

pCODR 的主要療效證據為一個隨機雙盲對照試驗(CORRECT study)，評估 regorafenib 加最佳支持治療(N=505)相較於安慰劑加最佳支持治療(n=255)在轉移性大腸直腸癌病患的安全性和有效性。每日一次投予 regorafenib 160 毫克，給藥 3 週後停藥 1 週。試驗所收納的病患於先前曾接受 fluoropyrimidine 為基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法，及，若為 KRAS wild type，則先前已給予過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)療法的轉移性大腸直腸癌病患。療效與安全性試驗結果：

Regorafenib 組相較於安慰劑組之總存活期中位數為 6.4 個月與 5.0 個月(HR=0.77, 95% CI 0.64 to 0.94)；無惡化存活期中位數為 1.9 個月與 1.7 個月(HR=0.49, 95% CI 0.42 to 0.58)。

安全性方面：相較於安慰劑組，與 regorafenib 相關且達 grade 3 的不良事件高達 4 倍 (51% vs. 12%)及有更多致命性的肝臟毒性事件。加拿大 pERC 委員會同意僅有一件致命性的肝臟毒性事件被認為與 regorafenib 有關，其他

事件則與疾病本身有關。pERC 也認為對於許多患者不良事件可以降低劑量的方式來處理。其他的 regorafenib 組常見不良反應包括疲勞、手足症狀 (hand-foot syndrome)、高血壓、腹瀉和皮疹。

3. 參考品：無適當之療效參考藥品。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2013 年 11 月 15 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 2 月 11 日止查無資料。
NICE (英國)	NICE 於 2013 年 8 月公告：由於 regorafenib 的製造商無法於 7 月 24 日最後期限前提交本次評估之申請。故 NICE 已暫停此案之評價。
其他醫療科技評估 組織	至 2014 年 2 月 11 日止查無 SMC (蘇格蘭) 相關醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/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。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

泛加拿大腫瘤藥物審查中心 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 在 2013 年 11 月 15 日公佈其專家審議委員會 (Expert Review Committee, pERC) 對 regorafenib 的評議結果[7]，並不推薦收載 regorafenib 用以治療先前曾接受 fluoropyrimidine 為基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法之轉移性大腸直腸癌病患，若為 KRAS wild type 之病患，則先前還需已接受過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)治療。pERC 作出此決議的理由除了療效方面的考量外，在經濟方面 pERC 認為 regorafenib 並不符合

成本效益，但 pERC 特別說明拒絕收載之決議主要是基於療效考量。

以下摘錄有關經濟評估方面的資訊[61]：

廠商遞交一份比較 regorafenib 及最佳支持療法的成本效用分析研究，接受治療族群為先前曾接受 fluoropyrimidine 為基礎之化學療法或 oxaliplatin、irinotecan 與抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法之轉移性大腸直腸癌病患，若為 KRAS wild type 之病患，則先前還需已接受過抗表皮細胞生長因子接受器(anti-EGFR)治療。此經濟評估研究依據 CORRECT 臨床試驗的結果，納入 regorafenib 在存活率及無惡化存活率的療效益處，並對試驗結束後的追蹤期間 regorafenib 在存活率及無惡化存活率的可能療效好處進行外推。在成本方面，納入的成本包括藥品治療、常規治療、藥品不良事件的處理等相關成本。Regorafenib 的訂價(list price)每錠 40 mg 為 74 加幣，依照建議使用方式，平均每 28 天的療程約需 6,237 加幣。廠商對 pCODR 另外提供有較優惠的建議價格，但不對外公開，因此無法獲知詳細資訊。在廠商的經濟評估模式中，即以後者外加 8%作為 regorafenib 的價格，並依據 CORRECT 臨床試驗的結果，假設實際治療劑量平均為仿單建議的 78.9%。廠商最後的分析結果顯示，regorafenib 相較於最佳支持療法可增加 0.15 個生命年(約 1.8 個月)及 0.09 個生活品質調整生命年(quality-adjusted life year gains, QALY)，但整體需增加 17,493 加幣的支出，增加成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER 值)為 189,914 加幣/QALY，或 124,338 加幣/生命年。然而，pCODR 的經濟指導小組(Economic Guidance Panel, EGP)則認為廠商所用的療效外推假設對模式所預測的結果有很大的影響，且未考慮 regorafenib 的包裝為內含 28 錠的密封罐，故須以 28 錠作為處方單位來給藥，可能因而產生藥品的浪費，但廠商的經濟模式中並未將此點納入考量，經濟指導小組在對這些因素進行調整，給予不同的療效外推假設後，重新估算結果顯示 regorafenib 相較於最佳支持療法可增加 0.05 個 QALY，並需增加 17,888 加幣，ICER 值因 QALY 減少增加至 365,830 加幣/QALY。對於廠商與 EGP 提供的成本效益分析結果，pERC 認為最主要的差異來自於對療效外推假設的不同，但此假設的不確定性相當高，因此，pERC 認為 regorafenib 相較於最佳支持療法的 ICER 值具有相當高的不確定性，但符合成本效益的機率相當小。

在有關 regorafenib 若納入給付可能帶來的財務影響評估上，pERC 認為 regorafenib 若納入給付應是作為額外的治療選擇，且不會取代現有治療，因此會使轉移性大腸直腸癌病患的整體藥品治療費用增加，然而整體的預算衝擊則因適用族群人數及市佔率等參數較難掌握而具有較高的不確定性。

2. PBAC (澳洲)

至 2014 年 2 月 11 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評

估資料。

3. NICE (英國)

至 2014 年 2 月 11 日止並未查詢到 NICE 對 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之醫療科技評估報告。另外在 2011 年 8 月，英國的國家水平掃描中心 (National Horizon Scanning Center) 曾公布對 regorafenib 的評估結果，但當時因藥價仍不明，並無相關經濟評估，而該評估結果則建議 NICE 進一步對 regorafenib 進行完整的醫療科技評估[62]。然而後來由於 regorafenib 的製造商無法在預訂的期限內提交相關評估申請，因此 NICE 已在 2013 年 8 月時公告暫停此案之評價。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 2 月 11 日止查無 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之相關評估資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/Embase、國內期刊論文電子資料庫之方法說明如下：

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

Population	納入條件：metastatic colorectal cancer
Intervention	regorafenib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase、國內期刊論文等文獻資料庫，於 2014 年 2 月 11 日進行搜尋，搜尋關鍵字與紀錄請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

經前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase、及國內期刊論文電子資料庫進行搜尋，經標題及摘要閱讀後共尋獲 1 篇來自國外針對 regorafenib 用於轉移性大腸直腸癌治療之成本效益分析研究[63]。此篇為拜耳藥廠所贊助於 2013 年的腸胃道癌症研討會(Gastrointestinal Cancers Symposium)上發表的研究，僅有摘要而無全文。該研究以美國健康照護付費者(health care payer)的觀點，分析 regorafenib 在此次建議之適應症下使用相較於最佳支持療法的成本效益，模式中的平均治療時間(regorafenib 為 3 個月，最佳支持療法則為 2.1 個月)、效用(治療期間為 0.71，治療後為 0.59)、及重大不良事件率皆來自臨床試驗，藥品治療費用、醫師診療費用、轉移性大腸直腸癌的照護成本、及不良事件成本等來自 Medicare 給付價格或大型保險申報資料分析。結果顯示接受 regorafenib 治療的病人擁有較長的預期存活期間(regorafenib 為 0.75 年，最佳支持療法為 0.60 年)，但終身醫療成本亦較高(regorafenib 為 97,700 美元，最佳支持療法為 59,494 美元)；由於此群病人先前已接受過數種化學治療，因此 regorafenib 在 QALY 上的改善較小(regorafenib 為 0.47，最佳支持療法為 0.37)，ICER 值約為 382,000 美元/QALY。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並未針對本次給付建議提出其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

大腸直腸癌是我國民眾最常發生的癌症之一，在 2010 年新確診的九萬名癌症病人中，其中屬大腸直腸癌者共 14,040 人，就發生人數排名第一[64]。且近十年來大腸直腸癌的發生率仍持續攀升，其中直腸癌發生率由每 10 萬人口 14.74 增加到每 10 萬人口 16.12，而大腸癌發生率由每 10 萬人口 18.76 增加到每 10 萬人口 24.97[65]。

進一步分析 2004 年到 2009 年間確診的大腸直腸癌病人，其中約有 75% 具分期資訊，依美國聯合癌症委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 之病理分期系統，確診時為第三期者約佔 31% (含 3a、3b 與 3c)，確診為第四期者約佔 18%，換言之，近半數的病人在確診時具局部淋巴結轉移 (第三期) 或遠端轉移 (第四期) [65]。

大腸直腸癌造成的疾病負擔甚鉅，在病人死亡風險，每年因大腸直腸癌死亡的人數近五千人，以 2011 年為例，因直腸癌死亡人數為 1,381 人，因大腸癌死亡人數為 3,523 人（詳請參見表四）[65]；在醫療財務風險，全民健康保險每年支出於治療大腸直腸癌的費用近 54 億元，以 2011 年為例，給付於直腸癌近 24 億點，給付於大腸癌近 30 億點[66]。

全民健康保險每年支出於抗腫瘤藥與免疫調節藥物的費用近 186 億元，且成長率高達 23%（2010 年統計結果），其中用以治療大腸直腸癌的標靶藥物 cetuximab，其 2009 年的年度藥費為 34.7 億，成長率為 10.5%[67]，惟 cetuximab 亦給付於口咽癌、下咽癌及喉癌治療[68]，故上述藥費不限於轉移性大腸直腸癌治療所用。

(二)核價參考品之建議

本品以第一類新藥進行收載之申請；若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品尚不能稱為第一類新藥，則查驗中心建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2014 編碼為 L01XE21，屬「L01X：other antineoplastic agents」的「L01XE：protein kinase inhibitors」類[6]，與本品同屬此類的藥品尚有 23 種成份，其中 15 種成份已於我國取得藥品許可證，但其核可適應症皆未包含轉移性大腸直腸癌[5]。另考量適應症含「轉移性大腸直腸癌」或「轉移性直腸結腸癌」之藥品除本品外，尚有 irinotecan、bevacizumab、cetuximab、afibercept 及 panitumumab 等 5 成份，其中 irinotecan、bevacizumab（抗血管內皮生長因子療法，anti-VEGF）、及 cetuximab（抗表皮生長因子受體療法，anti-EGFR）等 3 成份藥品已獲健保給付，但由於本品之適用病人族群需先接受此 3 種藥品之治療，臨床治療地位並不相同，因此，查驗中心在考量 ATC 分類及臨床治療地位後認為，目前並無合適之藥品可作為 regorafenib 之核價參考藥品。

(三)財務影響

依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品納入給付，預估第一年至第五年間各約有 1,000 名先前曾接受其他療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)者將接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 4.2 億元至 4.7 億元的藥費支出。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 轉移性大腸直腸癌人數：依據 2008 年至 2010 年之癌症登記報告取得大腸癌與直腸癌的新發個案數及各期別之比例，推估未來第一年至第五年第 IV 期大腸直腸癌病人數，其中除納入首次診斷時即屬第 IV 期之病人數，並納入其他首次診斷為第 IIIb 期及第 IIIc 期的病人但隨後惡化至第 IV 期的病人數，推估過程所需之各期別存活率、及不同期別的惡化率資料則取自和信治療中心醫院 1990 年至 2007 年大腸直腸癌患者預後研究。
2. 先前曾接受其他療法的轉移性大腸直腸癌人數：廠商假設本品在 KRAS 基因為原生型的病人中將作為第四線的治療，在 KRAS 基因有突變的病人中則作為第三線的治療；推估人數時首先依癌症登記報告中第 IV 期接受治療人數比例估算其中有接受化學治療的人數，再自文獻與拜耳公司的市場調查中分別取得 KRAS 基因突變比例參數、及接受各線化療藥物的比例，最後求得符合本品核可適應症所述之病人族群，即先前曾接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan、anti-VEGF、anti-EGFR(若為 KRAS 基因為原生型的病人)等化療藥品的治療，在 KRAS 基因為原生型及有突變的轉移性大腸直腸癌病人中各約有 28%及 51%符合本品核可適應症所述之病人族群。
3. 本品在適用族群之市場滲透率：在 KRAS 基因為原生型且已接受過前述定義之化學治療的病人族群中，廠商假設本品的市場滲透率為 50%，而在 KRAS 基因有突變的適用族群中，廠商假設本品的市場滲透率為 40%。
4. 本品之年度藥費：依廠商建議價與本品之用法用量估算每月療程費用(84 錠)，並參考 CORRECT 臨床試驗的結果，以平均治療時間 2.8 個月作計算，推估每位患者每年的平均治療成本。
5. 劑量調整：在廠商的基礎方案分析中，假設劑量調整對藥費的影響可忽略；廠商另外依 CORRECT 試驗中所觀察到的 78.9%劑量攝取率估算，各年的藥品費用降低至 3.3 億至 3.7 億元。

查驗中心針對廠商前述假設的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚，且提供 Excel 試算表有助於驗證工作進行。
2. 在估算轉移性大腸直腸癌人數時，廠商引用之數據有部份誤植、計算過程有部份不正確、或是採用之部份假設不甚合理的情形；查驗中心另外以歷年死於大腸直腸癌之人數來作為另一種推估各年度轉移性大腸直腸癌人數的方法，依照第 IV 期病人之存活率推算，第 IV 期病人平均存活期約為二年，因此該年大腸直腸癌死亡人數約略與二年前進展為第 IV 期之病人數(包含初診斷即為第 IV 期之病人及剛由其他期別惡化至第 IV 期之病人)相當，亦即以 2016 年~2020 年之大腸直腸癌死亡人數作為 2014 年(第一年)~2018 年(第五年)之第 IV 期大腸直腸癌的人數估計；據此，查驗中心推估 2014 年~2018 年每年約有 6,200 名~7,500 名進展為轉移性大腸直腸癌的病人，略高於廠商估算之人數。
3. 廠商自文獻中取得 KRAS 基因突變比例參數，但由於廠商對該文獻出處的說

明過於簡略，造成驗證上的困難；查驗中心另外查詢到一篇來自台灣的研究，在台灣的大腸直腸癌病人中，KRAS 基因的突變比例約為 37%^[68]，略低於廠商採用之比例。

4. 廠商以該公司的市場調查資料作為接受各線化療藥物比例的參數來源，由於未提供相關說明，較難進行參數驗證工作。
5. 廠商假設 KRAS 基因為原生型及有突變的病人群具有不同的市場滲透率，但並無提供支持該假設的相關說明，因此較難了解該假設之合理性。
6. 在計算每位病人每年平均治療成本時，平均治療時間 2.8 個月相當於 12 週，依本品每 4 週為一個完整治療週期換算相當於 3 個週期，但廠商將 4 週療程費用直接乘以 2.8 個月來求得本品之年度藥費，略低估了每人每年所需的平均治療成本。
7. 有關劑量調整之問題，由於本品之包裝以 28 顆為一瓶，實際處方時因劑量調整而衍生的藥費節省可能相當有限，因此查驗中心認為廠商採用的基礎方案分析假設應為合理。

綜合而言，查驗中心認為廠商的財務衝擊分析架構清楚，但估算轉移性大腸直腸癌病人數的過程有些錯誤或假設不合理之處，且低估每人每年所需的平均治療成本；查驗中心重新估算轉移性大腸直腸癌病人數，並校正其他參數如 KRAS 基因突變比例後，推估接受本品治療的可能病人數較廠商原推估人數約高出 40~140 名，再對每位病人每年平均藥費成本進行校正後，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 4.7 億元至 5.7 億元的藥費支出；此外，查驗中心認為，由於適用本品之轉移性大腸直腸癌病人數與市場滲透率等參數具有較高的不確定性，因此預算衝擊之推估值具有高度不確定性。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 在加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織中，僅有加拿大的 pCODR 已對本品進行完整的醫療科技評估，並於 2013 年 11 月作出不建議收載 regorafenib 的決議；作出此決議的理由除了療效方面的考量外，經濟評估結果顯示 regorafenib 並不符合成本效益，但 pCODR 特別說明拒絕收載之決議主要是基於療效考量，而非經濟考量。
3. 本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，在考量 ATC 分類及臨床治療地位後，查驗中心認為目前並無合適之藥品可作為 regorafenib 之核價參考藥品。
4. 在預算衝擊部分，廠商估計若將本品納入給付，預估第一年至第五年間各約有 1,000 名先前曾接受其他療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)者將接受本品治

療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 4.2 億元至 4.7 億元的藥費支出；查驗中心認為廠商的財務衝擊分析架構清楚，但估算轉移性大腸直腸癌病人數的過程有些錯誤或假設不合理之處，且低估每人每年所需的平均藥費成本；查驗中心重新估算後，推估接受本品治療的可能病人數略高於廠商原推估人數，再對每位病人每年平均治療成本進行校正後，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 4.7 億元至 5.7 億元的藥費支出；此外，查驗中心認為，由於適用本品之轉移性大腸直腸癌病人數與市場滲透率等參數具有較高的不確定性，因此預算衝擊之推估值具有高度不確定性。

參考資料

1. 台灣癌症臨床研究合作組織 (TCOG), 大腸癌臨床診療手冊. 國家衛生研究院. Published 2010. Accessed June 24, 2014.
2. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(22): 3677-3683.
3. 化學治療在大腸直腸癌治療的角色. *長庚醫訊* 2013; 34(7).
4. 王照元. 大腸癌手術後的輔助性治療：如何預防大腸癌手術後的復發. *癌症新探* 2012; 61.
5. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dsxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dsxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx).
Accessed Jan 24, 2014.
6. ATC/DDD Index 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Published 2013. Accessed Jan 24, 2014.
7. Stivarga for Metastatic Colorectal Cancer
http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/Regorafenib-Stivarga-mCR C?_afLoop=3329838999585000&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1b52wn73hg_111 Accessed Jan 24, 2014.
8. Vasudev NS, Goh V, Juttla JK, Thompson VL, Larkin JM, Gore M, Nathan PD, Reynolds AR. Changes in tumour vessel density upon treatment with anti-angiogenic agents: relationship with response and resistance to therapy. *Br J Cancer*. 2013 Sep 3;109(5):1230-42.
9. Sajithlal GB, Hamed HA, Cruickshanks N, Booth L, Tavallai S, Syed J, Grant S, Poklepovic A, Dent P. Mol Pharmacol. Sorafenib/regorafenib and phosphatidyl inositol 3 kinase/thymoma viral proto-oncogene inhibition interact to kill tumor cells. 2013 Oct;84(4):562-71.
10. Hwang SH, Weckslar AT, Zhang G, Morisseau C, Nguyen LV, Fu SH, Hammock BD. Bioorg Med Chem Lett. Synthesis and biological evaluation of sorafenib- and regorafenib-like sEH inhibitors. 2013 Jul 1;23(13):3732-7.
11. Shahda S, Saif MW. Regorafenib: from bench to bedside in colorectal cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 May;6(3):243-8.
12. Martinelli E, Troiani T, D'Aiuto E, Morgillo F, Vitagliano D, Capasso A, Costantino S, Ciuffreda LP, Merolla F, Vecchione L, De Vriendt V, Tejpar S, Nappi A, Sforza V, Martini G, Berrino L, De Palma R, Ciardiello F. Antitumor activity of pimasertib, a selective MEK 1/2 inhibitor, in combination with

- PI3K/mTOR inhibitors or with multi-targeted kinase inhibitors in pimasertib-resistant human lung and colorectal cancer cells. *Int J Cancer*. 2013 Nov;133(9):2089-101.
13. Eroglu Z, Stein CA, Pal SK. Targeting angiopoietin-2 signaling in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 Jul;22(7):813-25.
 14. Davis SL, Eckhardt SG, Messersmith WA, Jimeno A. The development of regorafenib and its current and potential future role in cancer therapy. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Feb;49(2):105-15.
 15. Aprile G, Macerelli M, Giuliani F. Regorafenib for gastrointestinal malignancies : from preclinical data to clinical results of a novel multi-target inhibitor. *BioDrugs*. 2013 Jun;27(3):213-24.
 16. Kato S. New molecular-targeted agents for colorectal cancer - regorafenib and aflibercept. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013 Jan;40(1):6-9. Japanese.
 17. Saif MW. Anti-VEGF agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): Are they all alike? *Cancer Management and Research* 2013 5:1 (103-115)
 18. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, Mazzaferro V, Wiest R, Reig M, Wagner A, Bolondi L. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3412-9.
 19. Carr BI, D'Alessandro R, Refolo MG, Iacovazzi PA, Lippolis C, Messa C, Cavallini A, Correale M, Di Carlo A. Effects of low concentrations of regorafenib and sorafenib on human HCC cell AFP, migration, invasion, and growth in vitro. *J Cell Physiol*. 2013 Jun;228(6):1344-50.
 20. Carr BI, Cavallini A, Lippolis C, D'Alessandro R, Messa C, Refolo MG, Tafaro A. Fluoro-Sorafenib (Regorafenib) effects on hepatoma cells: growth inhibition, quiescence, and recovery. *J Cell Physiol*. 2013 Feb;228(2):292-7.
 21. Strumberg D, Schultheis B. Regorafenib for cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Jun;21(6):879-89. Review.
 22. George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, Choy E, Tap WD, Yap JT, Van den Abbeele AD, Manola JB, Solomon SM, Fletcher JA, von Mehren M, Demetri GD. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2401-7.
 23. Bareck E, Ba-Ssalamah A, Brodowicz T, Eisterer W, Häfner M, Högenauer C, Kastner U, Kühr T, Längle F, Liegl-Atzwanger B, Schoppmann SF, Widmann G, Wrba F, Zacherl J, Ploner F; Gastrointestinal stromal tumors: diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. *Austrian representatives of Medical and Surgical*

- Oncology, Pathology, Radiology, Nuclear Medicine, Gastroenterology, and Laboratory Medicine. *Wien Med Wochenschr.* 2013 Mar;163(5-6):137-52.
24. Rajendra R, Pollack SM, Jones RL. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol.* 2013 Feb;9(2):193-206. Review.
 25. Naito Y, Doi T. Novel molecular-targeted agents for GIST(Regorafenib etc.) *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013 Jan;40(1):15-8. Japanese.
 26. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):295-302.
 27. Demetri GD. Differential properties of current tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Semin Oncol.* 2011 Jun;38(3):467.
 28. Zaki K, Aslam S, Eisen T. Regorafenib (BAY 73-4506): stromal and oncogenic multikinase inhibitor with potential activity in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2013 Apr;15(2):91-7.
 29. Chowdhary S, Chamberlain M. Bevacizumab for the treatment of glioblastoma *Expert Review of Neurotherapeutics* 2013 13:8 (937-949)
 30. Eisen T, Joensuu H, Nathan PD, Harper PG, Wojtukiewicz MZ, Nicholson S, Bahl A, Tomczak P, Pyrhonen S, Fife K, Bono P, Boxall J, Wagner A, Jeffers M, Lin T, Quinn DI. Regorafenib for patients with previously untreated metastatic or unresectable renal-cell carcinoma: a single-group phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1055-62.
 31. Dietvorst MHP, Eskens FALM. Current and Novel Treatment Options for Metastatic Colorectal Cancer: Emphasis on Aflibercept. *Biologics in Therapy* 2013 3:1 (25-33)
 32. Prenen H, Vecchione L, Van Cutsem E. Role of targeted agents in metastatic colorectal cancer. *Targeted Oncology* 2013 8:2 (83-96)
 33. Saif MW Is there a benefit from addiction to anti-VEGF therapy in patients with colorectal cancer? *Anticancer Research* 2013 33:6 (2377-2380)
 34. Halford MM, Tebbutt N.C., Desai J., Achen M.G., Stacker S.A. Towards the biomarker-guided rational use of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Colorectal Cancer* 2012 1:2 (149-161)
 35. Ciombor KK, Bekaii-Saab T. Emerging treatments in recurrent and metastatic colorectal cancer. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2013 11:SUPPL.4 (S18-S27)

36. Rossi L, Vakiarou F, Zoratto F, Bianchi L, Papa A, Basso E, Verrico M, Russo GL, Evangelista S, Rinaldi G, Perrone-Congedi F, Spinelli GP, Stati V, Caruso D, Prete A, Tomao S. Factors influencing choice of chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Cancer Management and Research* 2013 5:1 (377-385)
37. Abubakr Y, Ahmed YAA. The role of the therapeutic promise of targeted angiogenesis inhibitor in management of metastatic colorectal cancer. *Cancer Therapy* 2013 9 (55-64)
38. Aprile G, Lutrino SE, Ferrari L, Casagrande M, Bonotto M, Ongaro E, Puglisi F. Evidence-based appraisal of the upfront treatment for unresectable metastatic colorectal cancer patients. *World Journal of Gastroenterology* 2013 19:46 (8474-8488)
39. Cheng YD, Yang H, Chen GQ, Zhang ZC. Molecularly targeted drugs for metastatic colorectal cancer. *Drug Design, Development and Therapy* 2013 7 (1315-1322)
40. Saif MW. Is there a benefit from addiction to anti-VEGF therapy in patients with colorectal cancer? *Anticancer Res.* 2013 Jun;33(6):2377-80. Review.
41. Marques I, Araújo A, de Mello RA. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer: Current and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology* 2013 19:44 (7955-7971)
42. Wong A, Ma BBY. Personalizing therapy for colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014 12:1 (139-144) Colorectal cancer (CRC)
43. Troiani T, Martinelli E, Orditura M, De Vita F, Ciardiello F, Morgillo F. Beyond bevacizumab: new anti-VEGF strategies in colorectal cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 Jul;21(7):949-59.
44. Saltz L. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 May;11(5 Suppl):649-52. Review.
45. Qi WX, Tang LN, Sun YJ, He AN, Lin F, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosinekinase inhibitors: An uptodate metaanalysis of 27 randomized controlled trials. *Annals of Oncology* 2013 24:12 (29432952)
46. JesusGonzalez N, Robinson E, Penchev R, von Mehren M, Heinrich MC, Tap W, Wang Q, Demetri G, George S, Humphreys BD. Regorafenib induces rapid and reversible changes in plasma nitric oxide and endothelin1. *Am J Hypertens.* 2012 Oct;25(10):111823.
47. Belum VR, Cercek A, SanzMotilva V, Lacouture ME. Dermatologic adverse events to targeted therapies in lower gi cancers: Clinical presentation and management. *Current Treatment Options in Oncology* 2013 14:3 (389404)

48. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of handfoot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: A metaanalysis. *Investigational New Drugs* 2013 31:4 (10781086)
49. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, Richly H, Frost A, Büchert M, Christensen O, Jeffers M, Heinig R, Boix O, Mross K. Regorafenib (BAY 734506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer*. 2012 May 22;106(11):17227.
50. Mross K, Frost A, Steinbild S, Hedbom S, Büchert M, Fasol U, Unger C, Krätzschmar J, Heinig R, Boix O, Christensen O. A phase I doseescalation study of regorafenib (BAY 734506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2012 May 1;18(9):265867.
51. Schultheis B, Folprecht G, Kuhlmann J, Ehrenberg R, Hacker UT, Köhne CH, Kornacker M, Boix O, Lettieri J, Krauss J, Fischer R, Hamann S, Strumberg D, Mross KB. Regorafenib in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first or secondline treatment of colorectal cancer: results of a multicenter, phase Ib study. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):15607.
52. Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, Orditura M, De Vita F, Belli G, Ciardiello F. Emerging VEGFreceptor inhibitors for colorectal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013 Mar;18(1):2537.
53. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):30312.
54. Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Result or a phase III randomized, doubleblind, placebocontrolled, multicenter trial(CORRECT) of regorafenib plus best supportive care(BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer(mCRC) who have progressed after standard therapys [abstract]. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl 4): LBA385
55. Shahda S, Saif MW Regorafenib. From bench to bedside in colorectal cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2013 6:3 (243248)
56. André T, Dumont SN. Regorafenib approved in Metastatic Colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2013 Oct;100(10):10279.
57. Sirohi B, Philip DS, Shrikhande SV. Regorafenib: carving a niche in the crowded therapeutic landscape. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Apr;13(4):38593.
58. Chu E. An update on the current and emerging targeted agents in metastatic

- colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2012 Mar;11(1):113.
59. Pal D, De T, Baral A, Kumar A Regorafenib (Stivarga). A new option in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013 5:3 (610)
 60. Benson III AB, BekaiiSaab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Jr WS, Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, FreedmanCass DA. Metastatic colon cancer, version 3.2013: Featured updates to the NCCN guidelines. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2013 11:2 (141152)
 61. pCODR. pCODR final economic guidance report: regorafenib (stivarga) for metastatic colorectal cancer; 2013 Nov 15.
 62. Centre NHS. Regorafenib for the treatment of metastatic colorectal cancer following prior treatment for metastatic disease; 2011 August.
 63. Seal BS, ÖzerStillman I, Whalen J, Ambavane A, Yaldo A, Vivek P. Costeffectiveness of regorafenib for pretreated metastatic colorectal cancer patients in the United States. In: Gastrointestinal Cancers Symposium Journal of Clinical Oncology; 2013:578.
 64. 避免癌症威脅戒『四害』，行『二善』衛生署公布 99 年新發生癌症人數及排名。行政院衛生署國民健康局。
<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Web/News/News.aspx?No=201304300001>. Accessed Feb 6, 2014.
 65. 癌症登記線上互動查詢系統。國民健康署。<https://cris.bhp.doh.gov.tw/>. Accessed Feb 6, 2014.
 66. 衛生署統計系列(四)全民健康保險醫療統計。行政院衛生福利部。
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1. Accessed Feb 6, 2014.
 67. 中央健康保險署，藥材專區：藥品使用量分析。行政院衛生福利部。
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2922. Accessed Feb 6, 2014.
 68. Chang YS, Chang SJ, Yeh KT, Lin TH, Chang JG. RAS, BRAF, and TP53 gene mutations in taiwanese colorectal cancer patients. Onkologie 2013; 36(12): 719724.

附錄

附錄表一 regorafenib 之 ATC 同類藥品於我國上市情形與核准適應症

ATC code	成分	我國上市情形	核准適應症
L01XE01	imatinib	V	<p>治療正值急性轉化期(BLAST CRISIS)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病(CML)患者。治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。用於治療初診斷為慢性骨髓性白血病(CML)的病人。治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL)且併用化療之成年及兒童患者。做為治療成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之單一療法。治療患有與血小板衍生生長因子受體 (PDGER)基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)之成人患者。治療患有系統性肥大細胞增生症(SM)，限具 FIP1L1-PDGFR 基因變異且不具有 c-Kit 基因 D816V 突變之成人患者。治療嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)與或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體(PDGER)基因重組之成人患者。作為成人 KIT(CD 117)陽性胃腸道基質瘤完全切除 (complete gross resection) 後之術後輔助治療。治療患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGER)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。</p>
L01XE02	gefitinib	V	<p>用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。IRESSA 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病患之第一線治療。</p>
L01XE03	erlotinib	V	<p>用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病患之第一線治療。適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。適用於已接受 4 個週期含 platinum-based 第一線化學療法且尚未惡化的局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。</p>

L01XE04	sunitinib	V	適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤；治療晚期或轉移性腎細胞癌(病理上為亮細胞癌(clear cell carcinoma));適用於進展性,無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患。
L01XE05	sorafenib	V	晚期腎細胞癌且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗,或不適合以上兩種藥物治療之病患。轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌,且須為 Child-Pugh A class 患者
L01XE06	dasatinib	V	治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。本品有效性是基於細胞染色體反應與主要分子反應率。試驗仍在進行中,長期結果仍需進一步資料決定。治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病,且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病,且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。
L01XE07	lapatinib	V	在和 capecitabine 併用的情況下, TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2 (ErbB2)過度表現之現象且曾接受 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期或轉移性乳癌患者。在和芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)併用的情況下, TYKERB 適用於治療 Her2/neu (ErbB2)過度表現,荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者,但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療,且目前不打算進行化療之停經後婦女。
L01XE08	nilotinib	V	治療慢性期及加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者,且該患者至少有過一次對先前的治療(包括 imatinib)有阻抗性或耐受性不良的經驗。
L01XE09	temsirolimus	V	治療晚期腎細胞癌;患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子:(1)距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年、(2)Karnofsky Performance scale (KPS)界於 60 至 70 之間、(3)血色素低於正常值、(4)矯正後血鈣值超過

			10mg/dl、(5)乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限、(6)超過一個以上的器官有轉移病灶。用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤
L01XE10	everolimus	V	腎臟及心臟移植 併用減量 ciclosporin 微乳製劑及類固醇，預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排次作用。肝臟移植 用於預防肝臟移植病患之器官排斥。Certican 應於接受移植手術至少 30 天後與減量的 tacrolimus 及類固醇併用。
L01XE11	pazopanib	V	晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受過細胞激素(CYTOKINE)治療失敗之晚期腎細胞癌患者。Votrient 適用於治療先前曾接受化療的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。使用限制: Votrient 對於脂肪細胞型(adipocytic) STS 或胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)的療效尚未獲得證實。
L01XE12	vandetanib	X	
L01XE13	afatinib	V	適用於具有 EGFR TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)患者之第一線治療。
L01XE14	bosutinib	X	
L01XE15	vemurafenib	V	用於治療 BRAF V600 突變陽性且無法以手術切除或轉移性的成人黑色素瘤。
L01XE16	crizotinib	V	曾接受一種含鉑化療處分之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。
L01XE17	axitinib	V	治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。
L01XE18	ruxolitinib	X	
L01XE19	ridaforolimus	X	
L01XE21	regorafenib (本案藥品)	V	適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。
L01XE22	masitinib	X	
L01XE23	dabrafenib	X	
L01XE24	ponatinib	X	

L01XE25	trametinib	X
---------	------------	---

附錄表二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 19502014	20140211	#1 regorafenib OR stivarga #2 metastatic colorectal cancer #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((costbenefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	2
EMBASE 19802014	20140211	#1 regorafenib OR stivarga #2metastatic colorectal cancer #3 (((economic)) OR (cost)) OR (((costbenefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	30
Cochrane Library 18002014	20140211	regorafenib Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140211	regorafenib limited to 'NHS EED'	0
CEPS 中文電 子期刊資料 庫暨平台服 務 AND CETD 中文碩 士論文資 料庫暨平台 服務	20140211	regorafenib	CEPS1 CETD0