



抑癌特膜衣錠(Inlyta®)

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	抑癌特膜衣錠 1 毫克,5 毫克	成分	Axitinib 1mg , 5mg
建議者	輝瑞大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1) Axitinib 1mg → 56 錠/盒 (2) Axitinib 5mg → 28 錠/盒		
衛生署許可適應症	治療已接受過 Sunitinib 或 Cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患		
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	每日劑量： (1) 一般劑量：5mg 每日兩次；建議依據個人的安全性與耐受性表現來提高或降低劑量。 (2) 最大劑量：10mg；每日兩次。		
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 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：建議以 everolimus 或 sorafenib 為核價參考品。
- 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）：
 1. 相對療效比較 - 本品與 everolimus 相比：



目前無直接比較之試驗結果可供參考。

2. 相對療效比較 –本品與 sorafenib 相比:

根據 axitinib 樞紐試驗結果，主要療效指標無惡化存活期部分(PFS)，axitinib 組中位數為 6.8 個月，sorafenib 組中位數為 4.7 個月(HR: 0.670; 95%CI: 0.558, 0.805; $p < 0.0001$)；次族群分析結果顯示先前經過 sunitinib 治療的受試者，兩組 PFS 中位數差異為 1.4 個月(4.8 個月 vs. 3.4 個月；HR=0.74; 95%CI: 0.58, 0.94; $p = 0.0063$)，先前經過 cytokine 類藥物治療者，兩組 PFS 中位數差異為 5.4 個月(12.0 個月 vs. 6.6 個月；HR=0.52; 95%CI: 0.38, 0.72; $p < 0.0001$)。次要療效指標在整體存活期(OS)部分，針對先前曾經接受過 sunitinib 治療者，與 sorafenib 組受試者相比，axitinib 組受試者並未在存活時間方面展現任何效益(HR=0.997; 95%CI: 0.78, 1.27)。但是，另一方面，先前曾經接受過 cytokine 類藥物治療者，當與 sorafenib 組受試者相比時，axitinib 組受試者的確展現出整體存活時間較長的情形(29.4 個月 vs. 27.8 個月；HR=0.813; 95%CI: 0.56, 1.19; $p = 0.1435$)。

3. 藥物安全性部分：

在 axitinib 樞紐試驗中，幾乎所有的受試者在試驗期間都經驗過至少一次的副作用事件(axitinib 組 95.3% vs. Sorafenib 組 97.7%)。Axitinib 組最常見的副作用分別為腹瀉、高血壓、疲倦、發聲困難、噁心等。大部份這些副作用的嚴重程度為 1~2 級。雖然，在幾項常見副作用的個別發生率，sorafenib 組與 axitinib 組的表現並不相同，但是，整體來說，兩組的藥物副作用發生率相近。

4. 在生活品質改善部分：

在 axitinib 樞紐試驗中，依據 FKSI-15、FKSI-DRS 以及 EQ-5D 等生活品質評量工具，並使用混合效果模型(mixed-effects model)分析的結果顯示，試驗組與對照組之間的表現，無統計顯著差異的結果顯現(無數據可供參考)。

四、 醫療倫理：無國內資料可供參考。

五、 成本效益：建議者提出一份本土的藥物經濟學報告。但該藥物經濟學報告於本土的適用性仍具有相當高的不確定性。

六、 財務衝擊：建議者估計，本品若納入健保給付於晚期腎細胞癌的二線治療，第一年至第五年之年度藥費約為 4,200 萬元~1.32 億元，財務衝擊約為 1,300~3,600 萬元。查驗中心重新之預估則為：若假設 Inlyta 僅核准給付於一線使用 cytokine 的病人，給付第 1~5 年的藥費約為 2,000 萬~3,500 萬元，財



務衝擊約為 800 萬~1,400 萬元。若假設 Inlyta 核准給付於一線使用 cytokine 或 sunitinib 的病人，給付第 1~5 年的藥費約為 7,800 萬~1.69 億元，財務衝擊約為 3,500 萬~7,600 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	Inlyta	Nexavar	Afinitor
主成分/含量	Axitinib 1mg 及 5mg	Sorafenib 200mg	Everolimus 5mg 及 10 mg
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠	錠劑
WHO/ATC 碼	L01XE17	L01XE05	L01XE10
衛生署許可適應症	治療已接受過 Sunitinib 或 Cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患	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	治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。不適合以上兩種藥物治療之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 sorafenib。但須列舉出所符合之禁忌症及檢附相關證明。 2. 無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。 3. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。 2. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

		一次。	
健保給付價	擬訂中	1,092 元/200 mg	2175 元/5 mg ; 3916 元/10mg
仿單建議劑量與用法	建議起始口服劑量為 5 毫克每日兩次，兩次間隔約 12 小時。另外，依據個人的安全性與耐受性表現，可提高或降低劑量。	一次 400 毫克(2 顆 200 毫克錠劑)，一天服用 2 次，不與食物一起服用(至少用餐前一小時或用餐後 2 小時)	口服 10 毫克，應於每天同一時間服用一次，與食物或不與食物併服都可以
療程	單一療程 28 天	單一療程 28 天	觀察到臨床效益期間或在出現不能接受的毒性反應前，應持續治療
每療程花費	擬訂中	28 天: 122,304 元	以 28 天計算: 109,648 元
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 (加拿大)	pCODR 於民國 102 年 3 月公告。建議給付 axitinib 做為無法耐受目前正在服用有效劑量之 everolimus 治療，或者屬 everolimus 使用禁忌之轉移性亮細胞型腎細胞癌病人的二線用藥。
PBAC (澳洲)	至民國 102 年 5 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	目前已公告評估報告初稿之內容並將於民國 102 年 6 月 10 日召開申訴公聽會議。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【抑癌特膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 102 年 5 月 31 日

前言：

近年來世界各國紛紛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）受行政院衛生署委託，對於建議者向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保局來函後，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，並於健保局網站公開。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

針對本案申請藥品 Axitinib 的適應症「晚期腎細胞癌」，以關鍵字“腎細胞癌”經過網頁搜尋，我們僅發現數篇由臨床醫師所撰寫的文章[1-13]，查無國內在此一疾病方面相關的治療指引或共識。故而，此處將綜合整理經由美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)[14]、歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)[15]、MD Consult 等搜尋所找到最新的國外書籍、文獻或治療共識，並佐以國內的資料以供參考：

1. 定義：

當腎臟細胞異常增殖形成腫瘤時，就會產生腎細胞癌。隨著腫瘤成長，異常細胞有可能經由血流散佈到人體的其他部位，這種現象稱為「轉移」；而當這些細胞在其他器官形成新的腫瘤時，就稱為「轉移性腎細胞癌」(metastatic Renal Cell Carcinoma 或縮寫為 mRCC)[7]。

台灣一年約有 500 人罹患腎細胞癌。依病理分類而言，亮細胞型(clear cell type)最多，約佔所有腎細胞癌的 75%，其次則為乳突型(papillary cell type)，約佔 10%，其他較少見的尚有嫌色細胞型(chromophobe)以及集尿小管細胞型

(collecting duct cell)腎細胞癌[5]。

2. 危險致病因子[8, 9, 15]：

- (1) 抽菸(包括抽菸者與吸二手菸的人)
- (2) 肥胖：尤其在女性。
- (3) 高血壓
- (4) 腎疾患：後天性囊腎腫的洗腎病人，腎結石及反復性腎感染等。
- (5) 結節性硬化症(tuberous sclerosis)
- (6) 職業暴露：皮革、石棉工人。
- (7) 飲食：高卡路里飲食。
- (8) 遺傳：約占 2% ~ 3%。

3. 臨床表現[4, 7-9, 15]：

腎細胞癌通常沒有任何症狀。但是，當腫瘤長到一定程度，可能會導致病人覺得疼痛、摸得到腫塊或出現血尿等症狀。如果癌症已經擴散，有可能在身體其他部位出現症狀，例如，骨痛或肺部結節等。除此之外，病人可能也會有體重減輕、不明原因發熱、貧血或紅血球增加等情況出現[4, 7-9, 15]。

4. 分期[15]：

為了準確地進行分期，需給予病人腹部與肺部的 CT 或 MRI 檢驗。根據國際抗癌聯盟(Union for International Cancer Control, UICC)2009 年 10 月公布的第 7 版癌症分期，腎細胞癌的分期如下：

- (1) 第一期：T1N0M0
- (2) 第二期：T2N0M0
- (3) 第三期：T3N0M0、T1-3N1M0
- (4) 第四期：T4 Any M0、Any Any M1

5. 預後指標[15]：

腎細胞癌是一種疾病進程(natural history)多變的疾病。目前已經發展數項風險評估模型，用以提供病人預後或臨床試驗風險分類所需的相關資訊。

當腎細胞癌的癌細胞仍為局部病灶(localized disease)時，評估疾病進展風險的工具具有 SSIGN (the staging size grade and necrosis score)分數與 UISS 分級系統 (the UCLA Integrated Staging System)兩種。如果腎細胞癌已屬晚期(advanced disease)，評估疾病預後的模型則有 MSKCC (The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)或 Motzer 分數 (Motzer score)兩種。

以下僅略述晚期腎細胞癌目前較常用的 MSKCC 分數以供參考：

可以依據六項風險因子將病人進行分類——

- (1) Karnofsky score (體能狀態) < 80%
- (2) 血紅蛋白數值小於正常值的下限
- (3) 從診斷到治療的時間小於一年
- (4) 校正後的血清鈣濃度大於正常值的上限
- (5) 血小板數值大於正常值的上限
- (6) 嗜中性粒細胞數值大於正常值上限

將病人具有的風險因子項數加總，可以得到的風險分類高低如下：

風險因子總數	風險分類	整體存活期中位數	整體存活期為 2 年的比例
0	良好	(無參考值)	75%
1-2	中等	27 個月	53%
3-6	差	8.8 個月	7%

6. 治療[15]：

- (1) 局部病灶(local disease) / 局部-區域病灶(loco-regional disease)：

腫瘤組織小於 7 公分、仍侷限在腎臟被膜的腎細胞癌，以手術局部切除治療為主。射頻燒灼治療(radio frequency treatment)或冷凍消融治療(cryo-ablative treatment)也是另外可以選擇的治療方案。對於年齡較長有其他共病(co-morbidity)、預期壽命較短的病人，或者是腎腫瘤(solid renal tumors)量測小於 4 公分者，可給予主動監測(active surveillance)的處置。當腫瘤組織大於 7 公分時，則可以進行腹腔鏡腎臟根除手術(laparoscopic radical nephrectomy)。

針對局部晚期腎細胞癌(T3 與 T4)的病人，雖然可以考慮給予腹腔鏡手術，但是，一般開腹的腎臟根除術(open radical nephrectomy)仍為此類患者的標準治療。不建議局部晚期腎細胞癌的病人採用輔助性治療(adjuvant treatment)。新輔助性治療(neo-adjuvant treatment)仍屬試驗階段，除了參加臨床試驗時可以給予此類治療之外，不應建議病人接受此種治療。

- (2) 轉移病灶(metastatic disease)：

- (a) 手術治療：

以往比較強調免疫治療的時候，會給予身體狀態良好(good Karnovsky performance status)的病人細胞減量腎切除術(cyto-reductive nephrectomy)治療。但是，這項建議在標靶治療

為主的現況是否仍舊適用，則仍待正在進行的臨床試驗提供解答。

針對接受過腎切除術的病人，或者，轉移病灶對免疫治療或標靶治療有部分反應的病人，給予此類病人轉移病灶切除術治療後，其無惡化存活期(progression-free survival, PFS)較長。

(b) 系統性治療：(僅摘述病理分類屬亮細胞型病患之相關資訊)

第一線治療：

➤ 疾病預後分類屬「良好」或「中等」的病人

一般標準治療包括 sunitinib(證據等級 I A)、bevacizumab+interferon- α (證據等級 II A)、pazopanib(證據等級 II A)等藥物。當給予病人前述藥物有安全性方面的顧慮，或者對於一些特殊的病例，另外尚有 sorafenib(證據等級 II B)、interleukin-2(白介素-2，證據等級 III C)以及 interferon- α (干擾素，證據等級 I D)等藥物可供選擇。

➤ 疾病預後分類屬「差」的病人

Temsirolimus 是目前唯一在臨床療效表現上治療疾病預後屬「差」的病人的 I 等級藥物(證據等級 I B)。除此之外，其他的選擇尚有 sunitinib(證據等級 II B)以及最佳支持療法(best supportive care)。

第二線治療：

➤ 先前接受過 cytokines 類藥物治療的病人

一般標準治療可以給予 sorafenib(證據等級 I A)、pazopanib(證據等級 II A)、axitinib(證據等級 I A)。其他的選擇尚有 sunitinib(證據等級 III A)。

➤ 先前接受過 TKIs(Tyrosine-kinase inhibitor)藥物治療的病人

一般標準治療可以給予 everolimus(證據等級 II A)、axitinib(證據等級 I A)。其他的選擇尚有加入臨床試驗或者從一種 TKIs 類藥物轉為另一種 TKIs 類藥物，例如從 sunitinib 轉而使用 sorafenib(證據等級 III B)。

第三線治療：

- 當情況允許時，應建議病人加入臨床試驗。
- 先前接受過兩種 TKIs 類藥物(或一種 TKI 與 bevacizumab 合併)治療的病人，可以給予 everolimus(證據等級 II A)。
- 先前接受過血管內皮生長因子標靶治療(VEGF-targeted therapy)的病人以及 mTOR 抑制劑(mTOR inhibitor)治療的病人，再次接受 TKIs 類藥物是一種可能的治療選項(證據等級 III B)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. ATC Index 分類碼[16]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面下，查詢到本案申請藥品之 ATC 碼為 L01XE17，屬其他抗腫瘤藥物(L01X Other Antineoplastic Agents)、蛋白激酶抑制劑(L01XE protein kinase inhibitors)類成分。此一分類層級之下，共有 22 項不同的藥物成分。經逐一查核，同屬治療晚期腎細胞癌且已經獲得國內上市許可者，有 sunitinib、sorafenib、temsirolimus、everolimus、pazopanib 等幾項。

2. 衛生署藥品許可證查詢[17] / 健保用藥品項查詢[18]

在衛生署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁下，鍵入「適應症：腎細胞癌，註銷狀態：未註銷者」，共得到 13 筆資料如下：

藥品名稱	適應症 (僅節錄適應症內容與本案相關者)	健保給付價 (新台幣)
Sunitinib (3 個品項)	治療晚期或轉移性腎細胞癌(病理上為亮細胞癌(clear cell carcinoma))	12.5mg 1315, 25.0mg 2622, 50.0mg 4719
Sorafenib (1 個品項)	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。	1092
Temsirolimus (1 個品項)	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)	29102

	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。	
Everolimus (2 個品項)	治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。	5.0mg 2715, 10.0mg 3916
Pazopanib (2 個品項)	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。	711
Axitinib (2 個品項)	治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。	本案申請藥品
Aldesleukin (1 個品項)	治療轉移性腎細胞癌。	12202
Interferon alpha-2A (1 個品項)	腎細胞癌	3MIU 412 4.5MIU 621 6MIU 830

3.健保局藥品給付規定[19]

根據衛生署中央健康保險局所公告之「全民健康保險藥品給付規定(102 年版)」，我們查詢到與本案申請藥品相關之給付規定內容如下(僅節錄與本案申請藥品適應症相近者)：

第八章 免疫製劑

8.2.6.短效干擾素、長效干擾素：

8.2.6.1. Interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A) ; peginterferon alfa-2a (如 Pegasys)

限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)」：

限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type)

第 9 章 抗癌瘤藥物

9.13. Aldesleukin (如 Proleukin for Injection)：

限轉移性腎細胞癌及惡性黑色素癌病患使用。

9.31. Sunitinib (如 Sutent)：

晚期腎細胞癌部份：

(1)可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)。

(2)無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine

kinase inhibitor, TKI)。

(3)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以三個月為限，送審時需檢送影像資料，每三個月評估一次。

(4)病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

9.34. Sorafenib (如 Nexavar)：

晚期腎細胞癌部分：

(1)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。不适合以上兩種藥物治療之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 sorafenib。但須列舉出所符合之禁忌症及檢附相關證明。

(2)無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor,TKI)。

(3)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

9.36. Everolimus：

9.36.1.Everolimus 5mg 及 10mg (如 Afinitor 5mg 及 10mg)：

1.治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。

3.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

9.38. Temsirolimus (如 Torisel)：

1.需經事前審查核准後使用，每次給付 3 個月藥量，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

(1)治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。

(2)需具有下列六個風險因子中至少 3 個以上因子：

I.距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年

II.Karnofsky Performance scale 界於 60 至 70 之間

III.血色素低於正常值 12gm/dL

IV.矯正後血鈣值超過 10mg/dL

V.乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限

VI.超過一個以上的器官有轉移病灶。

(3)無效後則不給付其他酪胺酸激酶阻斷劑 TKI。

2.病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。

9.41.Pazopanib (如 Votrient)：

1.可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。

- 2.本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus 或其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 等藥品。
- 3.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以三個月為限，送審時需檢送影像資料，每三個月評估一次。
- 4.病人若對藥物產生耐受性不佳(intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	於 2013 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 5 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	目前已公告評估報告草稿並將於 2013 年 6 月 10 日召開申訴公聽會議。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
	目前正在進行的臨床試驗資料(ClinicalTrials.gov)
建議者提供之資料	2013 年 5 月 2 日收訖(查驗中心接案後的第 10 個日曆天)

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

(一)pCODR (加拿大) [20]

由於目前加拿大癌症用藥的給付建議與評估，係由泛加拿大腫瘤藥物審評機構 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 執行。故而，此一部份內容將引用 pCODR 所公告之報告內容。

在加拿大境內，泛加拿大腫瘤藥物審評機構 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 是由加拿大各省和地方衛生部所共同建立(魁北克省除外)，用以協助各省和地方癌症藥物的評估以及藥物給付決策建議。經查證，該單位於 2012 年 8 月 16 日受理輝瑞大藥廠加拿大分公司 axitinib 的送審資料，並於 2013 年 3

月 7 日公告其審議決議^a。以下將重點摘要 pCODR 審議報告的內容以供參考：

(a) 加拿大衛生部許可適應症內容：

轉移性腎細胞癌(metastatic renal cell carcinoma)

(b) 廠商申請給付適應症內容：

用於治療先前經過一次系統性治療(sunitinib 或一項 cytokine 類藥物)失敗之轉移性腎細胞癌病人(病理分類為亮細胞型者)^b。

(c) pERC^c委員會決議：

- 委員會建議給付 axitinib 做為無法耐受目前正在服用有效劑量之 everolimus 治療，或者屬 everolimus 使用禁忌之轉移性亮細胞型腎細胞癌病人的二線用藥。前述無法耐受或禁忌症的判定係由醫師與病人雙方相互評斷(mutual assessment)決定。委員會不建議給付 axitinib 用於較廣的病人群，主要是因為缺乏隨機相對療效試驗的直接比較證據，用以證明 axitinib 的療效相近於 everolimus。但是，基於臨床上，某部份無法耐受 everolimus 治療，或者屬於 everolimus 使用禁忌的病人，他們需要額外的治療選項，所以，即使在相對療效的比較部分仍有許多不確定性存在，委員會仍建議部分給付 axitinib。委員會准予部分給付 axitinib，是基於在標準治療劑量的時候，axitinib 與 everolimus 的費用相近的理由。
- 委員會並未建議將 axitinib 做為使用 everolimus 之外的另一個藥物選項，或者將之做為 everolimus 治療無效後，病人的第三線治療用藥。

(d) 臨床療效評估：

背景說明：加拿大國內，治療晚期或轉移性腎細胞癌(病理分類屬亮細胞型者)病人的藥物，第一線為 sunitinib 或 pazopanib，第二線為 everolimus 或 sorafenib(用於先前接受過 cytokine 類藥物治療者)。而此一給付情況，與我國目前健保給付內容相同^d。

^a pERC 委員會審議案件主要從四個面向做整體的考量，即臨床療效(clinical benefit)、經濟分析(economic evaluation)、病人觀點(patient-based values)、決議採納後的可行性(adoption feasibility)等。四個面向的比重相同。

^b原文為“*For the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) of clear histology after failure of prior systemic therapy with either a cytokine or the VEGFR-TKI, sunitinib.*”

^c pERC (pCODR expert review committee)，即泛加拿大腫瘤藥物審評機構的專家評審委員會。

^d 請參見附錄二查驗中心針對加拿大、澳洲、英國、紐西蘭等國家之晚期腎細胞癌用藥給付狀況進行簡單的整理。

- 委員會審議的資訊：包括 pCODR 執行的系統性文獻回顧結果、與臨床治療指引相關之文獻、對於廠商經濟模型與預算衝擊分析的評估結果、pCODR 臨床和經濟審查小組的指引(guidance)、病友團體的意見、pCODR 省諮詢團隊(provincial advisory group)的意見等。
- 委員會審議的範圍：與先前接受過系統性治療失敗之晚期或轉移性腎細胞癌病人的二線標準治療藥物相比，axitinib 的療效與安全性表現。
- 納入評估的研究：pCODR 執行的系統性文獻回顧共納入一篇臨床研究 AXIS study(Rini et al 2011)^e、一篇間接比較分析(axitinib vs. everolimus) 以及數篇與比較品相關的研究，包括 everolimus(RECORD-1, Motzer et al 2008 以及 Motzer et al 2010)、temsirolimus(INTORSECT study)。
- 評估的限制：委員會認為此次評估最大的限制即在於沒有與目前二線治療用藥 everolimus 直接比較的試驗可以參考。除此之外，委員會也瞭解到目前沒有任何正在進行或計畫進行的直接比較試驗。
- 比較品：由於缺乏 axitinib 與 everolimus 直接比較的證據，所以，委員會討論與比較品相關的幾項臨床試驗以及一項間接比較結果。其中，在間接比較的分析中，委員會瞭解到，因為被納入分析的幾項臨床研究所針對的病人族群不盡相同、RECORD-1 與 AXIS 兩項試驗的試驗設計不一樣、各個試驗之間欠缺一個共同比較品 (common control group) 等因素，使得這項間接比較分析有一些限制而且其不確定性極高 (be extremely uncertain)。
- 臨床需要：委員會瞭解到，針對轉移性腎細胞癌的病人，第二線的標準治療用藥為 everolimus。如果病人無法耐受 everolimus 或者屬於 everolimus 使用禁忌症範圍，那麼，該名病人目前將無任何其他已給付藥品可以選擇。

(e) 病人觀點(patient-based values)：

- 病人希望在治療其轉移性腎細胞癌時，能有多一項治療選項可以去控制疾病進展，並同時維持他們的生活品質。
- 基於病人的觀點，延長無惡化存活期以及對疾病的控制(例如腫瘤縮小或處於穩定期)都是他們認為重要的治療目標。
- 病友團體反映，肺部受損 (lung impairment) 的病人無法接受 everolimus 治療，所以需要額外的治療選項。
- 病友團體表示，從少數幾位曾經接受過 axitinib 治療的病人處瞭解到，他們其中大多數人都願意接受因為服用 axitinib 所帶來的副作用。

^e AXIS study 即 axitinib 之樞紐試驗。關於樞紐試驗之詳細數據，請參閱本報告附錄一之內容，此處將不再贅述。

用，並認為在服用 axitinib 期間的生活品質等級是介在中到高度 (moderate to high)之間。

(f) pERC 委員會審議總結：

首先，委員會瞭解到，目前治療轉移性腎細胞癌的第二線標準治療用藥為 everolimus。但是，系統性文獻回顧中所納入評估的臨床試驗，其相對療效比較為 axitinib 比上 sorafenib。雖然，sorafenib 的適應症內容為「用於治療先前系統性治療失敗或無法耐受系統性治療者」，但是，目前僅有數據支持 sorafenib 用於先前接受 cytokine 治療失敗者，而 cytokine 藥物用於第一線治療現在臨床上已經很少見了，臨床上多給予病人 sunitinib 治療以代替 cytokine 治療。因此，委員會認為臨床試驗中使用 sorafenib 做為 axitinib 相對療效的比較品與臨床實際情況的相關性有其侷限性(limited relevance)。也由於這樣的情況，當委員會在確認 axitinib 與 everolimus 相對療效時，也面臨某種程度的不確定性。

其次，當考慮 AXIS 試驗的結果時，基於主要療效指標以及一項與加拿大臨床實際情況最相近的次族群分析結論，委員會認為 axitinib 的臨床效益是較 sorafenib 為佳的。但是，另一方面，委員會並不確定當 axitinib 與 everolimus 相比較時，臨床效益孰優孰劣。

再者，當考慮一項由廠商所提供之未經發表的間接比較分析結果，委員會對於廠商陳述相對比較結果的強度與方向(the magnitude and direction of benefit)部份可能存在的不確定性表達關切之意(廠商根據幾項不同試驗之間的交互比較所做出的結論)。

基於上述幾項不確定性的情況，委員會並不支持給付 axitinib 用於治療轉移性腎細胞癌病人的第二線用藥。但是，對於少部分無法耐受 everolimus 副作用的病人，可能會需要 axitinib 做為其第二線治療用藥。所以，委員會最終同意僅給付給無法耐受目前正在服用有效劑量之 everolimus 治療，或者屬 everolimus 使用禁忌之轉移性亮細胞型腎細胞癌病人的二線用藥。另一方面，委員會也注意到，無法耐受 everolimus 的評估需由醫師與病人共同完成，而此一情況也無法藉由給予「無法耐受 everolimus」定義達成，因為，如果給予無法耐受定義，則有可能會延遲病人接受 axitinib 治療的時間。所以，在給付建議中，也載明「無法耐受 everolimus 的評估需由醫師與病人共同完成」。

(二)PBAC (澳洲) [21]

至 2013 年 5 月 24 日止查無相關醫療科技評估報告。

(三)NICE (英國) [22-29]

本案申請藥品 axitinib 在 NICE 的評估過程已經完成，若依據 NICE 最初的時程設定，目前應屬於「公告評估報告初稿接受各方意見」的階段^f。但是，由於 NICE 在公告評估報告初稿後接到四份申訴(appeals)申請^g，所以，將於 2013 年 6 月 10 日召開申訴公聽會議，聽取申訴者的口頭報告。

根據日前公告的評估報告之初稿內容[25]，NICE 將建議「不給付 axitinib 用於治療先前接受過 sunitinib 或一項 cytokine 類藥物治療失敗之晚期腎細胞癌成年病人」^h。

由於本案目前仍屬申訴階段，正式評估報告尚未公布，所以，以下僅就評估報告初稿之內容，摘要出 NICE 委員會評估的依據以及會議結論的考量點(臨床效益評估部份)以供參考[25]：

1. 主要參考資料：

NICE 委員會所參考的資料為廠商的送審資料以及實證資料審閱小組 (Evidence Review Group, ERG) 的評估報告。其中，廠商的送審資料包括一項隨機分派試驗 (AXIS study，即 axitinib 樞紐試驗，直接比較 axitinib 與 sorafenib) 以及一項間接比較試驗 (包括 TARGET study、RECORD-1 study、AXIS study，間接比較 axitinib 與最佳支持療法)。實證資料審閱小組則在評估報告中針對廠商送審資料提出幾項意見，主要係針對廠商進行間接比較分析時的分析方法提出疑義。

2. 其他參考資訊：

- (1) 委員會聽取臨床專家意見後瞭解到，對於第一線治療失敗的病人，目前需要更多的藥物選項以供選擇。
- (2) 委員會聽取病人專家意見後瞭解到，針對本案所討論的病人族群，目前存在著臨床上迫切的需求 (unmet clinical needs)，因為 NICE 並未收載任何二線藥物以供臨床使用。對於病人來說，多一項治療選項即代表著希望，對病人家屬與工作單位來說，則可以減輕因為病人無藥可用所造成的心理負擔。另一方面，病人專家也表示他們清楚了解到服用 axitinib 後可能產生的副作用情況。

^f NICE 最初預計評估報告的最終版本將於今年五月份正式公告。

^g 四項申訴分別來自輝瑞大藥廠 (Pfizer Ltd)、James Whale 腎癌基金 (James Whale Fund for Kidney Cancer)、英國腎癌協會 (Kidney Cancer UK) 以及皇家內科醫學院 (Royal College of Physicians)。

^h 原文為 "Axitinib is not recommended within its marketing authorization, that is, for the treatment of adults with advanced renal cell carcinoma after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine."

- (3) 參與藥物評估會議討論的諮詢者(consultee)除了強調臨床上迫切的需求之外，也提出目前這樣的給付情況與人權法第二條的規定「生命的權利」(the right to life, Human Right Act (1998))是有潛在的落差的(potential breach)。
- (4) 委員會考量到 axitinib 的適用對象問題(即先前接受 cytokine 類藥物或 sunitinib 治療的病人)，並諮詢臨床專家意見。委員會瞭解到，目前臨床上僅有少數病人使用 cytokine 類藥物做為起始治療，大部份的病人都會接受 sunitinib 或 pazopanib 治療。另一方面，委員會也注意到歐洲藥品管理局(EMA)的上市許可評估報告(CHMP assessment report)中提及，當討論 axitinib 用於先前接受過 cytokine 或 sunitinib 治療失敗病人治療價值(therapeutic value)的問題時，CHMP 有一些委員抱持相反的意見(divergent position)。最終，CHMP 同意 axitinib 獲得歐盟上市許可並於報告中總結治療價值存在於先前接受過 sunitinib 者ⁱ。
- (5) 經諮詢臨床專家後委員會瞭解到，目前獲得 NICE 建議的第一線治療用藥為 sunitinib 與 pazopanib，雖然 sunitinib 與 pazopanib 可以互換使用(used interchangeably)，但是目前臨床實務上病人越來越多使用的是 pazopanib 治療。委員會認為，因為 axitinib 樞紐試驗當中只有研究對於先前接受過 sunitinib 失敗病人的結果，如果准予給付 axitinib 之後，在未來可能造成臨床上用藥習慣改變的問題表達關切之意。但是，臨床專家表示，axitinib 同樣可以用在先前接受過 pazopanib 治療失敗的病人身上，因為 pazopanib 與 sunitinib 同屬 TKIs(tyrosine kinase inhibitors)類藥物，有著相近的生化結構。

3. 委員會考量要點：

背景說明：本案申請藥品 axitinib 在英國進行的是單一科技評值(Single Technology Appraisal)的醫療科技評估過程，評估範圍是「axitinib 用在系統性治療失敗之晚期腎細胞癌病人時，對 axitinib 的臨床療效與經濟效益表現」。於此評估範圍內，所選擇的比較品是最佳支持療法(best supportive care, BSC)。由於 BSC 並非本案在國內申請健保給付時可能的比較品選項，故而，NICE 報告中與此相關之討論均予以略過。

- (1) 在藥物療效方面，委員會認為 axitinib 受試者無惡化存活期良好的表現並沒有延續到他們的整體存活率上(未得到具統計顯著果)。關於此一問題，廠商的說明是，這種現象可能與受試者疾病進展之後所接受的後續治療方案有關。
- (2) 在藥物安全性部份，綜合 AXIS 試驗數據、臨床專家意見以及病人

ⁱ查驗中心註：關於 CHMP 委員會的論述可以參考該份評估報告第 87 頁“Discussion on the benefit-risk balance”章節，或者，本報告附錄一之第 7 點「CHMP 委員會意見」部分之說明。

專家意見，委員會總結，認為與其他治療晚期腎細胞癌的藥物相比，axitinib 相關的藥物副作用都是可以控制的。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [30]

蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)於 2013 年 3 月 8 日公布其評估結果，建議不收載 axitinib。

(a) 評估之適應症內容：

治療先前接受過 sunitinib 或一種 cytokine 藥物治療失敗之成年晚期腎細胞癌病人。

(b) 不收載之理由：(療效部分)

在一項第三期公開標籤的試驗中，與其他標靶治療藥物相比，axitinib 顯著改善受試者的無惡化存活期。但是，這些病人的整體存活期卻沒有改善。

(c) 比較品：

目前獲得上市許可，用於治療腎細胞癌的二線用藥包括 everolimus(接受過血管內皮生長因子受體治療後)、sorafenib、sunitinib(接受過 cytokine 類藥物治療後)、pazopanib(第一線用藥或者第二線在使用過 cytokine 類藥物後)。

但是，蘇格蘭醫藥協會尚未給付任何藥物做為二線治療用藥，故而，比較品應選擇最佳支持療法。

(d) 委員會考量要點：

AXIS 試驗部份：

➤ 此一直接比較試驗的結果顯示，axitinib 組受試者的無惡化存活期表現較 sorafenib 組為佳。但是，支持 axitinib 獲得上市許可的證據是來自該試驗的次族群分析(先前接受過第一線藥物 sunitinib 或 cytokine 類藥物者)。次族群分析結果顯示先前接受過 sunitinib 治療的 axitinib 組受試者的無惡化存活期較 sorafenib 組為長，但是差異不大(中位數 4.8 個月比上 3.4 個月)。而先前接受過 cytokine 類藥物治療者的無惡化存活期(中位數)表現為，axitinib 組 12.1 個月比上 sorafenib 組 6.5 個月。所以，歐洲藥品管理局的上市許可評估報

告(CHMP assessment report)中也提到，有一些委員在綜合考量 axitinib 藥物的療效與風險時(benefit-risk balance)認為，先前接受過 sunitinib 此一次族群，其效益風險評比值應為負向(negative)的，並且提出先前接受 sunitinib 治療的病人是否有出現交叉抗藥性(cross resistance)^j的可能。

另一方面，雖然先前接受過 cytokine 類藥物的病人表現較佳(無惡化存活期之中位數為 12.1 個月比上 6.5 個月)。但是，第一線使用 cytokine 類藥物的情況已經被血管內皮因子標靶治療(VEGF-targeted therapy)所取代，所以，臨床上，現在第一線 cytokine 類藥物治療失敗之後再接受 axitinib 的病人數量可能不多。

Pazopanib 目前被給付做為晚期腎細胞癌第一線治療用藥，AXIS 試驗中並未針對此一次族群進行分析，所以，axitinib 也未得到此一部份的適應症。

本試驗中無惡化存活期的效益並未延續到受試者的整體存活率上。但是，此一現象也有可能被這些受試者疾病進展後所接受的治療方案所影響。

- AXIS 試驗的一些限制，包括不清楚對於病況較不好的病人(ECOG 分數大於 1 者)使用 axitinib 的療效如何、不清楚對於病理分類非亮細胞型的病人使用 axitinib 的療效如何、不清楚對於已經發生中樞神經系統轉移的病人使用 axitinib 的療效如何等。
- 目前蘇格蘭醫藥協會尚未給付任何藥物做為治療晚期腎細胞癌二線治療用藥。雖然現在臨床的情況，應該會有比較多一線接受 sunitinib 治療失敗的病人在二線選擇 axitinib 治療，但是，axitinib 在此一次族群的療效表現是較不好的(markedly less)。有些歐洲藥品管理局的 CHMP 委員，對於病人第一線接受 TKI 類藥物治療後，再繼續接受另一種 TKI 藥物治療的合理性(rationale)表達不確定之意。

廠商送審資料部份：

此一部份內容主要討論廠商提送之間接比較分析的問題。由於蘇格蘭醫藥協會尚未給付任何藥物做為二線治療用藥(比較品應選擇最佳支持療法)，所以，廠商雖然已經遞送一份直接比較分析結果(直接比較 axitinib 與 sorafenib)，但是由於比較品不符合蘇格蘭境內情況，故而，廠商另

^j查驗中心註：交叉抗藥性係指對一種藥物產生抗藥性之後，對另外一種化學結構相近之藥物也產生抗藥性。

外執行了一份間接比較分析(比較 axitinib 與最佳支持療法)做為補充資料。因為，此一狀況與我國之情況不同，所以此處將蘇格蘭評估報告的內容予以略過。

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：

透過 Embase/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2013 年 5 月，以”axitinib ”做為關鍵字，並設定英文發表之研究，進行文獻搜尋步驟（無發表年限之設定）。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。搜尋策略請參閱附錄表一。

(2) 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請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：晚期腎細胞癌病人 排除條件：無
Intervention	axitinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析類

(3) 搜尋結果

首先，在 Cochrane Library 電子資料庫，經鍵入關鍵字 axitinib，共獲得 12 筆資料，其中，與本案研究主題相近之文獻中，並無任何系統性文獻回顧或統合分析類文獻可供參考。

其次，在 Embase 電子資料庫，經鍵入關鍵字 axitinib，設定主題為晚期腎細胞癌並於 2011 年~2013 年間發表者，共可以獲得 56 篇回顧(review)類研究。經過標題閱讀，共有 15 篇文獻[31-45]與本案研究主題相近。這 15 篇文獻經摘要閱讀後，僅有 3 篇[32, 39, 45]被納入最終分析。其餘被排除的文獻所討論的主題包括各種標靶藥物使用的先後順序(sequential therapy)、首次接受 TKIs 類藥物的病人對於 TKIs 類藥物沒有反應的探討、輔助性治療在腎細胞癌處置中的角色、藥物引發的高血壓問題等等。

以下將重點摘要這 3 篇研究的結果以供參考：

(a) 發表年代：

有兩篇研究發表於 2013 年，一篇研究發表於 2011 年。

(b) 發表型態：

包括一篇 Cochrane review(2011)、一篇系統性文獻回顧以及一篇一般文獻回顧研究。

(c) 研究結果：

➤ Cochrane review[45]

研究主題為「分子標靶藥物對於治療晚期腎細胞癌病人的療效與安全性表現」。在 MEDLINE、EMBASE 以及 Cochrane Collaboration 等電子資料庫，經由系統性的方式，搜尋發表於 2011 年 6 月之前的隨機分派對照試驗，同時，也搜尋發表於各癌症研討會或泌尿科學研討會議的摘要。主要療效指標為無惡化存活期(progression free survival)。最終結果顯示，在被納入分析的 28 篇試驗中，包括 15 篇試驗研究共 5587 位受試者，研究抗血管內皮生長因子藥物(包括 bevacizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, tivozanib, axitinib)的療效。

在相對療效與安全性比較部分的結果，由於被納入研究之抗血管內皮生長因子藥物之間，其抑制作用的範圍都不盡相同，作者表示在其進行研究之時，並未有足夠的資料可供分析並說明相同作用機轉的抗血管內皮生長因子藥物中，相對療效的比較結果為何。又，本文獻進行研究之時，僅有本案申請藥品之樞紐試驗為一直接比較試驗(Axis study, 比較 axitinib 與 sorafenib)。

➤ 系統性文獻回顧[39]

研究主題為「對於治療晚期腎細胞癌二線藥物進行療效與安全性方面的分析」。在 OVID MEDLINE、OVID EMBASE、Cochrane Library、Health Technology Assessment Database 等電子資料庫，經由系統性的方式，搜尋以英文發表的隨機分派試驗，同時，也搜尋發表於 2007~2012 年間各項研討會的摘要。主要療效指標為無惡化存活期。分析方法為間接比較分析(使用固定效果模型, fixed-effect Bayesian model)。最終結果顯示，在被納入分析的 3 篇試驗中，針對先前接受過 cytokine 類藥物的受試者，axitinib 的療效較安慰劑

(HR=0.25, 95% CrI: 0.17-0.38)、sorafenib (HR=0.46, 95% CrI:0.32-0.68)或 pazopanib (HR=0.47, 95% CrI: 0.26-0.85)為佳。如果針對所有被納入分析的受試者，無論其先前接受過的治療為何，也可以得到與前述相近的結論。

➤ 一般文獻回顧[32]

作者以一般回顧的方式，總結治療轉移性腎細胞癌第一、二線藥物，並特別針對本案申請藥品 axitinib，給予較多的探討。

本文作者認為，根據 axitinib 的樞紐試驗(Axis study)，在主要療效指標無惡化存活期部分，axitinib 的表現較 sorafenib 為佳(具統計顯著的結果)。在次要療效指標整體存活期(overall survival)部分，axitinib 組與 sorafenib 組的表現並未獲得具統計顯著差異的結果。除此之外，作者亦提出一些問題點，例如，樞紐試驗之公開標籤(open-label trial)的試驗設計以及 axitinib 組受試者可以調整劑量等問題(即，對於調整劑量後在療效方面是否有任何額外的效益仍不明確)。

另一方面，針對 axitinib 所進行的間接比較試驗，作者認為將之視為佐證 axitinib 療效的說服力力弱，主要原因是由於被納入分析的不同臨床試驗之間，其病人族群的差異明顯。

(d) 利益衝突：

被納入分析之三篇研究中，僅有第二篇系統性文獻回顧研究[39]係由輝瑞大藥廠贊助；其餘兩篇[32, 45]研究的作者表示未有任何利益衝突之處。

3. 目前正在進行的臨床試驗資料(ClinicalTrials.gov)[46]

在 ClinicalTrials.gov 網頁下，經鍵入關鍵字“axitinib”後，共獲得 72 筆資料。如果，我們將關鍵字修改為“axitinib renal cell carcinoma”，則可獲得 21 筆資料。經逐筆確認資料後，扣除樞紐試驗、癌症登記或者已經暫停的試驗之外，尚有以下幾項研究方向可供參考：

試驗藥物	治療方向	試驗起始日	試驗預定結束日
Dalantcept 合併 axitinib 治療與 axitinib 單獨治療相比 (Phase 2)	用以治療晚期腎細胞癌病人	2012/12	2018/12
TRC105 合併 axitinib (Phase 1B)	用以治療晚期腎細胞癌病人	2013/03	2014/05

Axitinib (Phase 2)	檢視給予病人較高劑量之 axitinib 之療效	2009/08	2013/09
Axitinib (Phase 2)	用以治療局部晚期腎細胞癌病人	2011/02	2015/02
Axitinib 與安慰劑比較 (Phase 3)	用於已接受過手術的高風險病人，axitinib 預防其腎細胞癌復發的表現	2012/04	2019/05
Axitinib (Phase 2)	用於已接受過手術與輔助性治療 (sunitinib 或 sorafenib) 的復發或轉移性腎細胞癌病人	2012/07	2015/11
Axitinib (Phase 2)	用於不適合接受手術治療的轉移性腎細胞癌病人	2012/10	2016/09
Axitinib (Phase 2)	用以治療先前接受過 temsirolimus 的轉移性非亮細胞型腎細胞癌病人	2013/02	2016/12

建議者提供之資料

1. 療效實證資料

在提供臨床療效證據部份，廠商於送審資料中提供包括了申請資料摘要、國際治療準則與給付建議的整理、axitinib 臨床試驗亞洲人研究的整理、相對療效比較實證資料的整理等等。整體來說，內容大致清晰完整，唯未見廠商對於其所提供之相對療效實證資料的文獻搜尋與篩選步驟給予任何說明。

(1) 數據資料

(a) 「申請資料摘要」章節

- 在此章節第二頁，即申請資料摘要第七點療效說明之「病人回報之生活品質之比較」內容，若根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)所公布的評估報告[47]第 59 頁資料顯示，依據 FKSI-15 以及 EQ-5D 等生活品質評量工具分析的結果顯示，axitinib 組與 sorafenib 組兩組之間的表現無統計顯著差異的結果顯現，惟歐洲藥品管理局的評估報告並未提供相關數據供參考。
- 在此章節第二頁，即申請資料摘要第十點「亞洲人之數據結果」內容，在試驗結論部分，查驗中心僅看到 AXIS 樞紐試驗主要療效指標無疾病惡化存活期的結果，以及次要療效指標客觀腫瘤反應率的結果，並沒有看到次要療效指標整體存活期的結

果。

- 在此章節第三頁，即「英、澳洲及加拿大對於二線治療期腎細胞癌用藥之 HTA 評估總整理」內容，對於廠商認為「三國之二線給付晚期腎細胞癌治療與台灣給付狀況不同，可參考性低」部分，查驗中心亦進行相同之分析。整理結果發現，除了每一項藥物之重複給付方式與我國不盡相同之外，加拿大的給付規定與我國幾乎相同。查驗中心的分析結果與參考資料，請參閱附錄表二。

(b) 「亞洲人研究整理」章節(附件八)

關於 axitinib 之樞紐試驗 AXIS study 在亞洲的試驗結果，根據廠商送審資料中一份未發表的試驗數據顯示，「亞洲族群之 axitinib 組和 sorafenib 組的 PFS 中位數分別為 10.3 個月及 4.7 個月。(HR=0.578, 95%CI[0.362, 0.924], one side p=0.0096)」，此一結果較樞紐試驗全球的結果為佳(6.7 個月 vs. 4.7 個月; HR=0.665, 95%CI[0.544, 0.812], P<0.0001)。然其中值得注意的地方是，根據該份資料，「亞洲族群當中，受試者先前接受過 cytokine 類藥物的比例較高，而在非亞洲族群受試者中，先前接受過 sunitinib 的比例較高」。亞洲族群 PFS 中位數在先前接受過 cytokine 類藥物者表現較好的情況也在 axitinib 全球的樞紐試驗中看到。

另一方面，在附件八中，未見關於亞洲人整體存活期結果的呈現。

在相對安全性方面的表現，根據送審資料的數據(AG-013736 table 11)，axitinib 樞紐試驗亞洲族群中，無論是 axitinib 組或 sorafenib 組，各項副作用相關數據，亞洲人發生的比例都較白人為高。其中，差異較明顯的是第三級或以上的藥物相關副作用(59.7% vs. 45.7%)。

(c) 「英、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估報告整理」章節(附件十)

此一部分內容需要討論之處係加拿大的部分，廠商共整理了兩項藥品 sorafenib 與 everolimus 的給付規定，資料來自三個不同單位，分別是 CADTH(sorafenib)、British Columbia Cancer Agency(everolimus)以及 Ontario Ministry of Health and Long-Term Care(everolimus)。

以 sorafenib 為例，廠商提出 CADTH 於 2007 年公告的評估報告結果，並認為加拿大並不給付 sorafenib 治療晚期腎細胞癌或轉移性

腎細胞癌病人。但是，若根據加拿大腫瘤藥物審評 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) axitinib 評估報告[20]第 8 頁內容「目前標準治療」的說明，第一線可使用 pazopanib 與 sunitinib，第二線可使用 everolimus 與 sorafenib(之前接受過 cytokines 類藥物治療者)。除此之外，若根據 Ontario Ministry of Health and Long-Term Care 2013 年 4 月公告之常用藥品給付規定[48]第 80 頁內容，給付 sorafenib 用於先前接受過 cytokines 類藥物治療之轉移性亮細胞型腎細胞癌病人。

2. 參考品選擇

基於本案申請藥品 axitinib 在國內獲得的許可適應證內容以及廠商建議健保給付之適應症內容「治療已接受過 Sunitinib 或 Cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患」，axitinib 之治療地位應屬治療晚期腎細胞癌的第二線用藥。此一情況下，根據我國健保給付規定，同屬第二線的健保給付藥品有 everolimus(先前使用 sunitinib 治療失敗者)與 sorafenib(先前接受過 interferon -alpha 或 interleukin-2 治療失敗者)。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

基於本案申請藥品 axitinib 在國內獲得的許可適應症內容以及廠商建議健保給付之適應症內容「治療已接受過 Sunitinib 或 Cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患」，axitinib 之治療地位應屬治療晚期腎細胞癌的第二線用藥。此一情況下，根據我國健保給付規定，同屬第二線目前健保已給付之藥品有 everolimus(先前使用 sunitinib 治療失敗者)與 sorafenib(先前接受過 interferon -alpha 或 interleukin-2 治療失敗者)。進一步綜合考量現在國內臨床實務狀況，大部分病人第一線使用 sunitinib 治療，則查驗中心建議可以 everolimus 做為療效參考品較符合我國國情。惟目前可以獲得的直接比較證據為 axitinib 與 sorafenib 相比的結果(axitinib 樞紐試驗)。在間接比較證據部分(比較 axitinib 與 everolimus)，目前沒有符合我國國情且偏差性較小的數據結果可供參考。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 pCODR

委員會建議給付 axitinib 做為無法耐受目前正在服用有效劑量之

everolimus 治療，或者屬 everolimus 使用禁忌之轉移性亮細胞型腎細胞癌病人的二線用藥。前述無法耐受或禁忌症的判定係由醫師與病人雙方相互評斷(mutual assessment)決定。委員會不建議給付於較廣的病人群，主要是因為缺乏隨機相對療效試驗的直接比較證據，用以證明 axitinib 的療效相近於 everolimus。但是，基於臨床上，某部份無法耐受 everolimus 治療，或者屬於 everolimus 使用禁忌的病人，他們需要額外的治療選項，所以，即使在相對療效的比較部分仍有許多不確定性存在，委員會仍建議部分給付 axitinib。委員會准予部分給付 axitinib，是基於在標準治療劑量下，axitinib 與 everolimus 的費用相近的假設情況下。

(2) 澳洲 PBAC

至 2013 年 5 月 24 日止查無相關醫療科技評估報告。

(3) 英國 NICE

本案申請藥品 axitinib 在 NICE 的評估過程已經完成，若依據 NICE 最初的時程設定，目前應屬於「公告評估報告初稿接受各方意見」的階段。但是，由於 NICE 在公告評估報告初稿後接到四份申訴 (appeals) 申請，所以，將於 2013 年 6 月 10 日召開申訴公聽會議，聽取申訴者的口頭報告。根據日前公告的評估報告之初稿內容[25]，NICE 將建議「不給付 axitinib 用於治療先前接受過 sunitinib 或一項 cytokine 類藥物治療失敗之晚期腎細胞癌病人」。

3. 相對療效與安全性

(1) 相對療效比較 – axitinib vs. everolimus

目前無直接比較之試驗結果可供參考。

(2) 相對療效比較 – axitinib vs. sorafenib

根據 axitinib 樞紐試驗結果^k，主要療效指標無惡化存活期部分 (PFS)，axitinib 組中位數為 6.8 個月，sorafenib 組中位數為 4.7 個月 (HR: 0.670; 95% CI: 0.558, 0.805; p<0.0001)；次族群分析結果顯示先前經過 sunitinib 治療的受試者，兩組 PFS 中位數差異為 1.4 個月 (4.8 個月 vs. 3.4 個月；HR=0.74; 95% CI: 0.58, 0.94; p=0.0063)，先前經過 cytokine 類藥物治療者，兩組 PFS 中位數差異為 5.4 個月 (12.0 個月

^k查驗中心根據歐洲藥品管理局的評估報告內容，重點摘要 AXIS 樞紐試驗於附錄一部分。

vs. 6.6 個月；HR=0.52; 95%CI: 0.38, 0.72; p<0.0001)。次要療效指標在整體存活期(OS)部分，針對先前曾經接受過 sunitinib 治療者，與 sorafenib 組受試者相比，axitinib 組受試者並未在存活時間方面展現任何效益(HR=0.997; 95%CI: 0.78, 1.27)。但是，另一方面，先前曾經接受過 cytokine 類藥物治療者，當與 sorafenib 組受試者相比時，axitinib 組受試者的確展現出整體存活時間較長的情形(29.4 個月 vs. 27.8 個月；HR=0.813; 95%CI:0.56, 1.19; p=0.1435)。

在藥物安全性部分，幾乎所有的受試者在試驗期間都經驗過至少一次的副作用事件(axitinib 組 95.3% vs. Sorafenib 組 97.7%)。Axitinib 組最常見的副作用分別為腹瀉、高血壓、疲倦、發聲困難、噁心等。大部份這些副作用的嚴重程度為 1~2 級。雖然，在幾項常見副作用的個別發生率，sorafenib 組與 axitinib 組的表現並不相同，但是，整體來說，兩組的藥物副作用發生率相近。

在生活品質改善部分，依據 FKSI-15、FKSI-DRS 以及 EQ-5D 等生活品質評量工具，並使用混合效果模型(mixed-effects model)分析的結果顯示，試驗組與對照組之間的表現，無統計顯著差異的結果顯現(無數據可供參考)。

4. 醫療倫理

無國內資料可供參考。

5. 電子資料庫相關文獻

透過 Embase/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2013 年 5 月，以”axitinib ” 做為關鍵字，並設定英文發表之研究，進行文獻搜尋步驟(無發表年限之設定)。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。最終共納入三篇系統性文獻回顧類研究進行分析。這三篇研究包括一篇發表於 2011 年的 Cochrane review、一篇發表於 2013 年的系統性文獻回顧(由輝瑞藥廠贊助)以及一篇發表於 2013 年的一般性回顧研究。總結來說，除了廠商贊助的文獻結果顯示，axitinib 的療效表現較 sorafenib 或 pazopanib 為佳之外，其餘兩篇研究均因納入之各個臨床試驗之間差異明顯，而無法做出相對藥物療效比較的結果。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，用以探討 axitinib 做為國內 mRCC 病患二線治療的成本效益。

此藥物經濟學報告包含成本效果分析(cost-effectiveness analysis)及成本效用分析(cost-utility analysis)，分析以健保局觀點出發，比較治療有二，第一個比較品為與 axitinib 有直接比較試驗的 sorafenib，另一比較品為本土常見的二線治療 everolimus。建議者之分析模型為馬可夫模型，包含三個疾病狀態：(1)疾病無惡化期，(2)疾病惡化期，及(3)死亡期。分析時限為 15 年，年折現率為 3%。療效指標有三：(1)生命年 (life years, LYs)；(2)健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)；及(3)無惡化生命年 (progression free life years, PFLYs)，療效主要資料來源為藥品直接比較的臨床試驗(已發表之 AXIS trial；主要為 axitinib 與 sorafenib 的療效比較)及藥品的間接比較結果(研究者自行進行之 mixed treatment comparison，無法確定是否有發表；主要目的為 axitinib 與 everolimus 的療效比較)。病人的健康相關生活品質數據從 AXIS trial 中收集，以 EQ-5D 問卷進行量測。成本方面僅考慮直接醫療成本，其項目包含例行門診診察費、檢驗費（包含血液檢查及放射學檢驗）、晚期腎細胞癌的治療藥費、發生藥品副作用的處理費用、疾病惡化時所需 ICU 住院費用及病患終期的安寧療護費用，其項目單價參考健保局定價，而其使用量則經由專家面訪獲得。成本效果分析結果主要以遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratios)呈現，並進行單維、多維及機率性敏感度分析。

研究之基礎案例分析結果整理如下表。

1. 在成本方面，axitinib、sorafenib 及 everolimus 的總治療花費分別約為 232 萬元、104 萬元及 184 萬元。
2. 在臨床效果方面，axitinib、sorafenib 及 everolimus 的預期存活生命年分別為 2.26 年、2.22 年及 2.04 年，無惡化生命年分別為 0.90 年、0.65 年及 0.82 年，健康品質校正生命年分別為 1.42 年、1.30 年及 1.29 年。

晚期腎細胞癌各種治療之總治療花費及治療效果估計

	axitinib	sorafenib	everolimus
總治療花費	2,318,178	1,044,721	1,836,526
生命年(LYs)	2.26	2.22	2.04
無惡化生命年(PFLYs)	0.90	0.65	0.82
健康品質校正生命年(QALYs)	1.42	1.30	1.29

遞增成本效果分析結果整理如下表。

1. axitinib 與 sorafenib 相比，ICER 值約為 2,626 萬元/LY gained、511 萬元/PFLY gained 及 1,102 萬元/QALY gained。
2. axitinib 與 everolimus 相比，ICER 值約為 214 萬元/LY gained、602 萬元/PFLY gained 及 379 萬元/QALY gained。

Axitinib 與比較治療之遞增成本效果分析結果估計

	Axitinib vs. sorafenib	Axitinib vs. everolimus
\$ / LYs	26,257,599	2,136,933
\$ / PFLYs	5,107,874	6,018,412
\$ / QALYs	11,019,172	3,788,053

目前國內仍未有 ICER 閾值應為多少之共識。若假設 ICER 閾值為台灣三倍之 GDP (國際貨幣基金組織估計 2012 年台灣之 GDP 為 20,328 美元，三倍 GDP 約新台幣 180 萬元/QALY gained)，敏感度分析結果顯示：axitinib 與 sorafenib 相比，其符合成本效益的機率低於 0.05%；axitinib 與 everolimus 相比，其符合成本效益的機率約為 24%。若 ICER 閾值更低，則具成本效益的機率更低。

研究報告結論認為：axitinib 與 sorafenib 相比，可增加兩個月的無病惡化存活期(中位數)，但治療花費較高。經濟模型分析結果顯示：axitinib 於晚期腎細胞癌的二線治療，於台灣的健保體制下很難符合成本效益，但這分析結果存在較高的不確定性。

2. 查驗中心評論

整體而言，查驗中心認為建議者之藥物經濟學報告執行品質大致良好，但有以下幾點可進行討論：

- (1) 建議者雖然表示報告之流行病學資料引用國內既有統計資料(癌症登記資料庫)，但報告中並未說明其如何引用及何處引用。
- (2) 報告中未呈現其經濟分析引用之安全性數據。

- (3) 經濟分析之其他醫療成本部分，建議者說明其各成本項目主要參考健保之定價，並以專家意見方式獲得各成本項目之使用頻率。若能進一步說明專家面訪對象及面訪方式、或利用國內的健保資料庫進行分析獲得相關實際臨床數據，將更有證據力。
- (4) 建議者之報告雖然有對分析中引用之某些假設進行討論，惜完整性不足，建議於方法章節即表列各項假設，並陳述其假設理由。
- (5) 建議者於報告中表示其利用各參數估計值之正負 20% 進行敏感度分析，但其敏感度分析使用之參數範圍可能大於其說明之參數範圍（如 Best supportive care 於疾病惡化狀態之生活品質效用值，低者為-0.07，高者為 1.00）。
- (6) 敏感度分析若有負值之 ICER 值產生，宜說明其負值產生的原因，並做做正確的呈現（新藥與比較治療孰優孰劣）。

針對建議者之藥物經濟學報告於國內的適用性，受限於國內的健保給付規定，目前國內晚期腎細胞癌之二線治療多以 everolimus 為主，僅有少數病人的二線治療可使用 sorafenib；又 axitinib 與 everolimus 的相對療效比較證據來自於間接比較，而該間接比較目前仍存在諸多研究限制，不確定性甚高，因此，查驗中心總結認為：建議者所提出此份藥物經濟學報告，其本土的適用性仍具有相當高的不確定性。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
pCODR (加拿大)	於 2013 年 3 月公告，HTA 報告一份
PBAC (澳洲)	至 2013 年 5 月 15 日止，查無資料
NICE (英國)	於 2013 年 3 月公告，FAD 報告一份
其他醫療科技評估組織	
SMC (蘇格蘭)	於 2013 年 4 月公告，HTA 報告一份

1. pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review, 加拿大) [20]

加拿大 pCODR 之評估報告於 2013 年 3 月公告。pCODR 建議 axitinib 可做為惡性亮細胞型腎細胞癌病患的二線治療，但病人需經過醫生及病人相互評估

後，屬於無法耐受 everolimus 有效治療劑量或對 everolimus 有治療禁忌的病人才可使用 axitinib。

在經濟評估方面，在缺乏 axitinib 與 everolimus 直接比較試驗的情況下，pCODR 基於一個間接比較分析，假設 axitinib 與 everolimus 有相同的療效及安全性，並以最低成本分析(cost minimization analysis)進行評估。雖然療效之間接比較存在諸多研究限制使最低成本分析的方式不甚理想，但 pCODR 認為在目前情況下，採用最低成本分析進行評估仍屬合理。

在兩藥品的藥費部分，axitinib 的表列價格(list price)為 1mg 18.60 加幣及 5mg 93.00 加幣；everolimus 的表列價格為 5mg 及 10mg 皆為 186 加幣。在建議劑量下，axitinib 與 everolimus 兩藥品 30 天的平均藥費相同，皆為 5,580 加幣。然而，pCODR 發現 AXIS 試驗中大部分接受 axitinib 的病人需進行劑量調整，且高比例的病人會使用高於 axitinib 每日建議劑量之 10mg，因此，pCODR 認為 axitinib 的劑量調整可能使 axitinib 的藥費高於 everolimus 的藥費。

2. PBAC (澳洲)

查驗中心至 2013 年 5 月 15 日止，查無 axitinib 相關之經濟評估報告。

3. NICE (英國) [25]

英國 NICE 之評估報告尚未做出結論，目前之報告為 FAD，於 2013 年 3 月 28 日公告。

英國 NICE 之 FAD 目前不建議收載 axitinib 用於已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，因為 axitinib 在 NHS 使用可能不符合成本效益。

在經濟評估方面，廠商提出一個馬可夫模型，分別針對 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，比較 axitinib 與最佳支持療法(best supportive care)的成本效益，分析從 NHS 觀點及社會觀點出發，分析時限為 10 年，年折現率為 3.5%。

針對廠商之經濟分析，NICE 委員會提出幾點疑慮：

- (1) 利用不同統計模型估計病人的存活，會導致分析結果有相當大的改變。
- (2) 在間接比較中，可能高估最佳支持療法組的存活情況，此會影響經濟分

析的結果。

- (3) 針對 sunitinib 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，進行 axitinib 與最佳支持療法的比較結果需小心詮釋，因為此情況缺乏臨床合理性。

將病人可近性方案(patient access scheme)納入考量，廠商之分析結果為：

- (1) 針對 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，axitinib 與最佳支持療法相比，ICER 值為 55,300 英鎊/QALY gained。NICE 委員會認為此分析結果可能為高估，但仍認為其最可能的 ICER 值仍高於 NHS 常用的符合成本效益閾值。
- (2) 針對 sunitinib 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，NICE 委員會認為 ICER 值最可能落於 33,500~52,900 英鎊/QALY gained；在平衡各種證據的情況下，NICE 委員會認為 ICER 值可能接近較高的估計值。

雖然 NICE 委員會認同 axitinib 對於「sunitinib 治療失敗的晚期腎細胞癌病患」屬於延長生命，且生命終期的治療(life-extending, end-of-life treatment)，但考量成本效益分析的不確定性及其結果後，NICE 委員會仍認為 axitinib 於 NHS 使用不是符合成本效益的治療。

4. 其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭) [30]

蘇格蘭 SMC 之評估報告於 2013 年 3 月 8 日公告。蘇格蘭 SMC 目前不建議收載 axitinib 用於已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，因為 SMC 委員會認為廠商之送審文件並無足夠證據合理化 axitinib 之治療藥費與其健康效益的關係，且 SMC 認為廠商並沒有提供足夠穩健(robust)的經濟分析來獲得收載許可。

在經濟評估方面，廠商提出一個成本效用分析(cost-utility analysis)，針對 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，比較 axitinib 與最佳支持療法於二線治療的成本效益。SMC 的臨床專家認為最佳支持療法是合適的比較品。廠商之分析模型為馬可夫模型，分析時限為 10 年。療效數據主要來自 AXIS 試驗，並利用統計模型進行療效結果的外推。成本數據包含治療藥費、處理第三、四級藥物不良反應的費用及相關臨床處置費用（如醫生、護士訪視費用、斷層掃描費用、血液檢查費用、止痛藥費及生命終期的安寧療護費用）。

基於商業機密，SMC 並不能公開廠商之經濟分析結果。但 SMC 認為此分析

結果受到間接比較的方法所影響。此外，也受到療效外推方法的影響。因此，由於分析過程中有許多不確定性，且 ICER 值仍顯著高於 SMC 可接受的範圍，SMC 委員會認為 axitinib 無法呈現符合成本效益的結果。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據國民健康局今年五月公布的癌症登記資料顯示[67]，2010 年國內初次診斷為腎惡性腫瘤之個案數為 1,028 人，其中男性占 65.95% (678 人)。年齡標準化發生率男性為每十萬人口 4.60 人，女性為每十萬人口 2.27 人，發生率的排行於男性為第 14 位、女性為第 20 位，發生年齡中位數男性為 61 歲，女性為 63 歲。2010 年國內因為腎惡性腫瘤而死亡者共計 490 人，死亡率的排行於男性為第 14 位、女性為第 15 位。2009 年初次診斷為腎惡性腫瘤之個案，組織型態分佈以腎細胞癌最多，分別占男性個案的 92.04%，女性個案的 89.71%。

關於腎細胞癌分期，成大醫院在 2001 年發表 92 位腎細胞癌病人的分析數據顯示，初發診斷為第 I 期者佔 30.4%，第 II 期佔 13.0%，第 III 期佔 40.2%，第 IV 期佔 16.3%[68]。

(二)核價參考品之建議

查驗中心建議可選用(1) sorafenib 或 (2) everolimus，做為 axitinib 之核價參考品，因為上述兩藥品與 axitinib 有相似的 ATC 分類碼，並且具有相似的適應症；而此兩藥品並無優先順序。理由如下說明：

1. sorafenib 與 axitinib 具有臨床直接比較試驗 (AXIS trial)，可做為核價時的重要參考。然而，由於 sorafenib 之核可適應症為「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」，目前國內晚期腎細胞癌第一線系統性治療僅有少數病人會使用 interferon-alpha 或 interleukin-2 (第一線系統性治療首選為 sunitinib)，因此，sorafenib 做為國內晚期腎細胞癌二線治療的情況較少。再者，根據 sunitinib 的健保給付規定：「病人使用 sunitinib 治療無效後不再給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)」，此給付規定也限制 sorafenib 做為晚期腎細胞癌第二線治療的可能性。

2. everolimus 之核可適應症為「治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患」，在目前國內晚期腎細胞癌第一線系統性治療之首選為 sunitinib 的情況下，everolimus 在國內經常被做為二線治療的選擇（也和 sunitinib 治療無效後健保不再給付 TKI 的規定有關）。然而，everolimus 與 axitinib 並沒有臨床直接比較試驗。

(三)財務影響

建議者預估

根據建議者估計，若 Inlyta 納入健保給付於晚期腎細胞癌的二線治療，第一年至第五年之年度藥費約為 4,200 萬元~1.32 億元；進一步考慮現有治療被取代而節省之藥費，則 Inlyta 納入健保給付第一年至第五年之年度財務衝擊約為 1,300~3,600 萬元。

查驗中心評論

查驗中心認為建議者之分析邏輯清楚，但各治療的治療藥費、療程時間及每年接受各治療之治療人數皆沒有於報告中清楚呈現；此外，分析中某些數據並沒有清楚交代其資料收集過程（如某些參數為參考專家意見，但報告中並未交代其諮詢專家之人數、背景及諮詢方式等），因此，查驗中心並無法驗證建議者提供之財務衝擊分析之正確性。

查驗中心預估之財務衝擊分析

查驗中心根據晚期腎細胞癌病人先前接受過治療的不同，將病人群分為下列兩群：

- (1) 先前接受過 cytokines 類藥物治療的病人；
- (2) 先前接受過 TKIs 類藥物治療的病人。

Inlyta 目前核准於上述兩組病人群，然而，在目前晚期腎細胞癌抗癌藥物（如 Sutent 或 Votrient）的健保給付規定下：「TKIs 藥物治療無效的病人，健保不再給付其它 TKI」；若健保給付規定沒進一步更改，健保並不會給付 Inlyta 用於先前 TKIs 藥物治療無效的病人。換句話說，在目前健保給付規定的範圍內，健保只可能給付 Inlyta 於「先前 cytokines 類藥物治療無效病人」的二線治療。

查驗中心先假設 Inlyta 仍可用於上述兩類病人群，並估計兩類病人群潛在可能使用 Inlyta 的病人數如表 1。查驗中心預估：晚期腎細胞癌病人於一線使用 cytokine，並可能進一步接受二線治療之人數，每年為 38~41 人；根據健保給付

規定，其可選擇 sorafenib 做為其二線治療，查驗中心假設這類病人之二線治療皆以 sorafenib 為主。查驗中心預估：晚期腎細胞癌病人於一線使用 sunitinib，並可能進一步接受二線治療之人數，每年為 226~245 人，根據健保給付規定，目前這類病人的二線治療健保只給付 everolimus。

情境一：健保給付未更改(TKIs 藥物治療無效的病人，健保不再給付其它 TKI)，假設 Inlyta 僅核准給付於一線使用 cytokine 的病人

sorafenib 於二線治療的處方比率，根據建議者估計，在 Inlyta 未獲得健保給付情境，每年為 20% 至 12%（逐年遞減）；在 Inlyta 獲得健保給付後，建議者預估 sorafenib 之處方比率每年降為 10% 至 2%（逐年遞減）。從建議者提供之處方使用率估計，查驗中心假設原本二線治療使用 sorafenib 的病人，在 Inlyta 獲得健保給付後，每年約有 50%~83.33% 會轉而使用 Inlyta，預估每年 Inlyta 之使用人數為 19~34 人。

Inlyta 之財務衝擊預估如表 2。在情境一，查驗中心預估 Inlyta 給付第 1~5 年的藥費約為 2,000 萬~3,500 萬元，財務衝擊約為 800 萬~1,400 萬元。

情境二：健保給付更改(TKIs 藥物治療無效的病人，健保准予再給付其它 TKI)，假設 Inlyta 核准給付於一線使用 cytokine 或 sunitinib 的病人

Sorafenib 於二線治療的處方使用率變化同情境一，根據建議者估計，原本二線治療使用 sorafenib 的病人每年約有 50%~83.33% 會轉而使用 Inlyta，預估每年為 19~34 人。而 everolimus 於二線治療的處方使用率，根據建議者估計，在 Inlyta 未獲得健保給付情境，每年為 80% 至 88%（逐年遞增）；在 Inlyta 獲得健保給付後，everolimus 之處方比率每年降為 60% 至 41%（逐年遞減）。從建議者提供之處方使用率估計，查驗中心假設原本使用 everolimus 的病人，在 Inlyta 獲得健保給付後，每年約有 25%~53.41% 會轉而使用 Inlyta，預估每年為 57~131 人。查驗中心預估：一線使用 cytokine 或 sunitinib 的病人，每年轉而使用 Inlyta 之人數合計為 76~165 人。

Inlyta 之財務衝擊預估如表 3。在情境二，查驗中心預估 Inlyta 給付第 1~5 年的藥費約為 7,800 萬~1.69 億元，財務衝擊約為 3,500 萬~7,600 萬元。

表 1、晚期腎細胞癌接受二線治療人數預估

給付年度	參數數值	2013	2014	2015	2016	2017	參考文獻及說明
總人口數(a)		23,268,372	23,733,739	24,208,414	24,692,583	25,186,434	
腎細胞癌發生人數(b)	0.0038%	884	902	920	938	957	[67] ; (b)=(a)*0.0038%
第三期發生人數(c)	40.20%	355	363	370	377	385	[68] ; (c)=(b)*40.2%
第四期發生人數(d)	16.30%	144	147	150	153	156	[68] ; (d)=(b)*16.3%
第三期復發進入第四期人數(e)	50.00%	178	181	185	189	192	[6] ; (e)=(c)*50%
第四期人數小計(f)		322	328	335	342	348	(f)=(d)+(e)
系統性治療							
一線治療人數(g)	95.00%	306	312	318	324	331	假設 95%病人會接受一線治療， (g)=(f)*95%
一線使用 cytokine 治療人數(h ₁)	15.00%	46	47	48	49	50	[6] ; 假設非亮細胞癌病人皆會接受 cytokine , (h ₁)=(g)*15%
一線使用 sunitinib 治療人數(h ₂)	85.00%	260	265	270	276	281	[6] ; 假設亮細胞癌病人皆會接受 sunitinib , (h ₂)=(g)*85%
二線治療							
一線使用 cytokine , 接受二線治療人數(k ₁)	83.00%	38	39	40	40	41	[69] ; 假設接受 cytokine 仍存活的 病人皆會接受二線治療， (k ₁)=(h ₁)*83%
一線使用 sunitinib , 接受二線治療人數(k ₂)	87.00%	226	231	235	240	245	[69] ; 假設接受 sunitinib 仍存活的 病人皆會接受二線治療， (k ₂)=(h ₂)*87%

表 2、情境一 假設 Inlyta 僅核准給付於一線使用 cytokine 的病人

Inlyta 未獲得健保給付情境						
給付年度	2013	2014	2015	2016	2017	備註
inlyta 使用人數	0	0	0	0	0	根據建議者提供之處方使用率預估
sorafenib 使用人數	38	39	40	40	41	根據建議者提供之處方使用率預估
everolimus 使用人數	226	231	235	240	245	根據建議者提供之處方使用率預估
inlyta 藥費	0	0	0	0	0	
sorafenib 藥費	23,835,500	24,312,210	24,798,454	25,294,423	25,800,311	根據 AXIS 試驗，療程假設為 4.7 個月
everolimus 藥費	124,226,176	126,710,699	129,244,913	131,829,812	134,466,408	根據 RECORD-1 試驗，療程假設為 4.6 個月
二線治療藥費(1)	148,061,676	151,022,909	154,043,367	157,124,235	160,266,719	
Inlyta 獲得健保給付情境						
給付年度	2013	2014	2015	2016	2017	備註
inlyta 使用人數	19	22	25	29	34	根據建議者提供之處方使用率預估
sorafenib 使用人數	19	17	15	12	7	根據建議者提供之處方使用率預估
everolimus 使用人數	226	231	235	240	245	根據建議者提供之處方使用率預估
inlyta 藥費	19,540,614	22,146,030	25,412,569	29,623,795	35,252,316	根據 AXIS 試驗，療程假設為 6.7 個月
sorafenib 藥費	11,917,750	10,805,427	9,299,420	7,226,978	4,300,052	根據 AXIS 試驗，療程假設為 4.7 個月
everolimus 藥費	124,226,176	126,710,699	129,244,913	131,829,812	134,466,408	根據 RECORD-1 試驗，療程假設為 4.6 個月
二線治療藥費(2)	155,684,540	159,662,156	163,956,903	168,680,584	174,018,775	
財務衝擊	7,622,864	8,639,246	9,913,535	11,556,350	13,752,056	(2)-(1)

表 3、情境二 假設 Inlyta 核准給付於一線使用 cytokine 或 sunitinib 的病人

Inlyta 未獲得健保給付情境						
給付年度	2013	2014	2015	2016	2017	備註
inlyta 使用人數	0	0	0	0	0	根據建議者提供之處方使用率預估
sorafenib 使用人數	38	39	40	40	41	根據建議者提供之處方使用率預估
everolimus 使用人數	226	231	235	240	245	根據建議者提供之處方使用率預估
inlyta 藥費	0	0	0	0	0	
sorafenib 藥費	23,835,500	24,312,210	24,798,454	25,294,423	25,800,311	根據 AXIS 試驗，療程假設為 4.7 個月
everolimus 藥費	124,226,176	126,710,699	129,244,913	131,829,812	134,466,408	根據 RECORD-1 試驗，療程假設為 4.6 個月
二線治療藥費(1)	148,061,676	151,022,909	154,043,367	157,124,235	160,266,719	
Inlyta 獲得健保給付情境						
給付年度	2013	2014	2015	2016	2017	備註
inlyta 使用人數	76	106	126	146	165	根據建議者提供之處方使用率預估
sorafenib 使用人數	19	17	15	12	7	根據建議者提供之處方使用率預估
everolimus 使用人數	170	146	134	123	114	根據建議者提供之處方使用率預估
inlyta 藥費	77,573,884	108,771,301	128,917,393	149,930,100	169,452,437	根據 AXIS 試驗，療程假設為 6.7 個月
sorafenib 藥費	11,917,750	10,805,427	9,299,420	7,226,978	4,300,052	根據 AXIS 試驗，療程假設為 4.7 個月
everolimus 藥費	93,169,632	80,353,126	73,854,236	67,447,811	62,649,122	根據 RECORD-1 試驗，療程假設為 4.6 個月
二線治療藥費(2)	182,661,266	199,929,854	212,071,050	224,604,889	236,401,611	
財務衝擊	34,599,591	48,906,945	58,027,682	67,480,654	76,134,891	(2)-(1)

七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土的藥物經濟學報告。該報告受限於國內的健保給付規定，目前國內晚期腎細胞癌之二線治療多以 everolimus 為主，僅有少數病人的二線治療可使用 sorafenib；又 axitinib 與 everolimus 的相對療效比較證據來自於間接比較，而該間接比較目前仍存在諸多研究限制，不確定性甚高。因此，查驗中心總結認為：建議者所提之藥物經濟學報告於本土的適用性仍具有相當高的不確定性。
2. 目前加拿大及英國曾公布 axitinib 之醫療科技評估報告，其中英國 NICE 的評估報告尚未做成結論。
3. 加拿大 pCODR 基於一個間接比較分析，假設 axitinib 與 everolimus 具有相同的療效及安全性，並以最低成本分析方式有條件地收載 axitinib。兩藥品在建議劑量下，30 天的平均藥費相同，皆為 5,580 加幣，但 pCODR 同時也發現：axitinib 的劑量調整可能使 axitinib 的藥費高於 everolimus 的藥費。
4. 英國 NICE 之 FAD 報告指出：針對 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患，與最佳支持療法相比，axitinib 在英國 NHS 使用可能不符合成本效益。
5. 在財務衝擊分析方面，根據建議者估計，若 Inlyta 納入健保給付於晚期腎細胞癌的二線治療，第一年至第五年之年度藥費約為 4,200 萬元~1.32 億元，財務衝擊約為 1,300~3,600 萬元。查驗中心評論認為：建議者之分析邏輯清楚，但許多數據皆沒有於報告中清楚呈現，因此，查驗中心並無法驗證建議者提供之財務衝擊分析之正確性。
6. 查驗中心重新預估 Inlyta 納入健保給付之財務衝擊。若假設 Inlyta 僅核准給付於一線使用 cytokine 的病人，查驗中心預估 Inlyta 給付第 1~5 年的藥費約為 2,000 萬~3,500 萬元，財務衝擊約為 800 萬~1,400 萬元。若假設 Inlyta 核准給付於一線使用 cytokine 或 sunitinib 的病人，Inlyta 給付第 1~5 年的藥費約為 7,800 萬~1.69 億元，財務衝擊約為 3,500 萬~7,600 萬元。

參考資料

1. 高雄榮民總醫院外科部泌尿外科一般衛教文件. 高雄榮民總醫院.
http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=%E8%85%8E%E8%87%9F%E7%B4%B0%E8%83%9E%E7%99%8C+%E5%AF%A6%E8%AD%89%E8%85%AB%E7%98%A4%E8%A1%80%E6%B6%B2%E5%AD%B8&source=web&cd=3&cad=rja&ved=0CD0QFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww3.vghks.gov.tw%2FHE%2Fpdf%2F3060006_1.pdf&ei=fTI-UYGMGY-LIAW9mIDQBQ&usg=AFQjCNHhDmJRz0NiXk6w1LsdA6VkgqeMXw&bvm=bv.45645796,d.dGI. Published November 2012. Accessed April 29th, 2013.
2. 林晉弘、何沁沁. 晚期腎細胞癌之標靶治療. 台北榮民總醫院.
http://homepage.vghtpe.gov.tw/~pharm/JHP/JHP%20_content/201109-12.htm. Accessed April 29th, 2013.
3. 董筱玲醫師. 晚期腎細胞癌的藥物治療新進展. 東元綜合醫院.
<http://w3.tyh.com.tw/htm/epaper/0138/medicalnews2.htm>. Published March 2013. Accessed April 29th, 2013.
4. 蔡育傑醫師. 腎細胞癌. 台大醫院健康教育中心知識庫.
<http://health.ntuh.gov.tw/health/new/5983.htm>. Published May 2011. Accessed April 29th, 2013.
5. 林家齊、蒲永孝. 腎細胞癌的分子標靶治療. 台灣癌症防治網.
<http://cisc.twbbs.org/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=1778&blogId=1>. Published April 2009. Accessed April 29th, 2013.
6. 腎臟細胞癌. 台灣癌症防治網.
http://www.tmn.idv.tw/tcfund/blood/blood_18.htm. Accessed April 29th, 2013.
7. 台北榮民總醫院泌尿外科. 什麼是腎細胞癌(RCC)?
<http://tvgurology.i2w.com.tw/medicaldetail.asp?cid=21&id=221>. Published 2013. Accessed May 2013.
8. 台北榮民總醫院血液腫瘤科. 腎細胞癌.
<http://wd.vghtpe.gov.tw/hemaonco/site.jsp?id=3914>. Accessed May, 2013.
9. 財團法人台灣癌症臨床研究發展基金會. 腎臟細胞癌.
http://www.tmn.idv.tw/tcfund/blood/blood_18.htm. Published 2004. Accessed May, 2013.
10. 歐建慧醫師. 腎細胞癌.
http://www.uroncku.org.tw/health/health_View.asp?Volumn_ID=367&NW_ID=1045&Keyword=. Accessed May, 2013.
11. 沈書慧醫師. 腎細胞癌的診斷.
<http://tvgurology.i2w.com.tw/medicaldetail.asp?cid=21&id=149>. Published 2011. Accessed May, 2013.

12. 陳國強醫師. 腎臟癌. <http://www.cgh.org.tw/tw/cancer/intropage14.htm>.
Published 2012. Accessed May, 2013.
13. 長庚紀念醫院. 認識腎臟腫瘤.
http://www.cgmh.org.tw/asproot/article/health_cntt.asp?artno=00127. Accessed
May, 2013.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Kidney
Cancer. National Comprehensive Cancer Network.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#kidney.
Accessed April 29th, 2013.
15. B. Escudier, T. Eisen, C. Porta, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical
Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23
(Supplement 7): vii65-vii71; 2012.
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index
2013 - Protein kinase inhibitors.
http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE. Published 2013. Accessed
May, 2013.
17. 行政院衛生署. 行政院衛生署西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢.
<http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180.asp>. Accessed April 26, 2013.
18. 行政院衛生署中央健康保險局. 健保用藥品項查詢.
[http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=83
1](http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831). Accessed April 26, 2013.
19. 衛生署中央健康保險局. 全民健康保險藥品給付規定-102 年版.
[http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定
-102 年版\(整份帶走\).doc](http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版(整份帶走).doc). Accessed April 26, 2013.
20. Axitinib (Inlyta) for mRCC - pERC Final Recommendation. Pan-Canadian
Oncology Drug Review.
[http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/InlytaMRCC?
_afLoop=932481927174000&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=10nw8saqse_42](http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/InlytaMRCC?_afLoop=932481927174000&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=10nw8saqse_42).
Published March 07th 2013. Accessed April 26th 2013, 2013.
21. Australian Government Department of Health and Ageing. Public Summary
Document. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>.
Accessed April, 2013.
22. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior
systematic treatment. Kleijnen Systematic Reviews Ltd in collaboration with
Erasmus University Rotterdam and Maastricht University.
[http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/Consultation/EvaluationReport/Eviden
ceReviewGroupReport/pdf/English](http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/Consultation/EvaluationReport/EvidenceReviewGroupReport/pdf/English). Accessed April 26th, 2013.
23. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior

- systemic treatment - Addendum to Evidence Review Group's Report following Pfizer's response to the ACD and revised patient access scheme of 11 January 2013. Kleijnen Systematic Reviews Ltd. in collaboration with Erasmus University Rotterdam and Maastricht University.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/FAD/ERGReviewAdditionalEvidence/pdf/English>. Published January 30th 2013. Accessed April 26th, 2013.
24. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment - Single technology appraisal (STA). Pfizer Ltd.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/Consultation/EvaluationReport/ManufacturerSubmissions/ManufacturerSubmission/pdf/English>. Published August 13th 2012. Accessed April 26th, 2013.
25. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment - Final appraisal determination. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>. Published May 2013. Accessed April 26th, 2013.
26. Comments on Axitinib Renal ACD. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/FAD/ExpertStatements/Hawkins/pdf/English>. Accessed April 26th, 2013.
27. Comments on the ACD Received from the Public through the NICE Website. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/FAD/WebComments/pdf/English>. Accessed April 26th, 2013.
28. NICE issues final draft guidance on a new kidney cancer drug. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEIssuesFinalDraftGuidanceKidneyCancerDrug.jsp>. Accessed April 26th, 2013.
29. NICE_Response to consultee, commentator and public comments on the Appraisal Consultation Document (ACD). National Institute for Health and Clinical Excellence.
- <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/616/FAD/ResponseCCCommentsACD/pdf/English>. Accessed April 26th, 2013.
30. Scottish Medicines Consortium Advice - Axitinib 1mg and 5mg film-coated tablets (Inlyta®) Scottish Medicines Consortium.
- http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=axitinib&Submit=Search. Published March 08th 2013. Accessed April 26th, 2013.
31. Grünwald V. and Merseburger A.S. Axitinib for the treatment of patients with

- advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment. *OncoTargets and Therapy* 2012; 5: 111-117.
32. Ansari J., Hussain S.A., Ansari A. and Glaholm J. Critical appraisal of axitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Biologics: Targets and Therapy* 2013; 7(1): (39-46).
 33. Grossman E. and Messerli F.H. Drug-induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *American Journal of Medicine* 2012; 125(1): 14-22.
 34. Kenney P.A. and Wood C.G. Integration of Surgery and Systemic Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Urologic Clinics of North America* 2012; 39(2): 211-231.
 35. Wood L.S., Gornell S. and Rini B.I. Maximizing clinical outcomes with axitinib therapy in advanced renal cell carcinoma through proactive side-effect management. *Community Oncology* 2012; 9(2): 46-55.
 36. Procopio G., Sabbatini R., Porta C., Verzoni E., Galligioni E. and Ortega C. Optimizing further treatment choices in short-and long-term responders to first-line therapy for patients with advanced renal cell carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2012; 12(8): 1089-1096.
 37. Porta C., Sabbatini R., Procopio G., Paglino C., Galligioni E. and Ortega C. Primary resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma: State-of-the-science. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2012; 12(12): 1571-1577.
 38. Zustovich F., Lombardi G., Nicoletto O. and Pastorelli D. Second-line therapy for refractory renal- cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012; 83(1): 112-122.
 39. Larkin J., Paine A., Tumor I., et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013; 14(1): 27-39.
 40. Felici A., Bria E., Tortora G., Cognetti F. and Milella M. Sequential therapy in metastatic clear cell renal carcinoma: TKI-TKI vs TKI-mTOR. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2012; 12(12): 1545-1557.
 41. Oudard S. and Elaidi R.-T. Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: Optimizing patient benefit. *Cancer Treatment Reviews* 2012; 38(8): 981-987.
 42. Singer E.A., Gupta G.N. and Srinivasan R. Targeted therapeutic strategies for the management of renal cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology* 2012; 24(3): 284-290.
 43. Procopio G., Verzoni E. and De Braud F. Targeted therapies and survival: What we can learn from studies in advanced renal cell carcinoma. *Oncology (Switzerland)*

- 2013; 84(1): 39-42.
44. Procopio G, Verzoni E., Iacovelli R., Guadalupi V., Gelsomino F. and Buzzoni R. Targeted therapies used sequentially in metastatic renal cell cancer: overall results from a large experience. *Expert review of anticancer therapy* 2011; 11(11): 1631-1640.
 45. Coppin C., Kollmannsberger C., Le L., Porzsolt F. and Wilt T.J. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU International* 2011; 108(10): 1556-1563.
 46. U.S. National Institute of Health. ClinicalTrials.gov.
<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/home>. Accessed May, 2013.
 47. CHMP assessment report - Inlyta. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002406/human_med_001573.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published May 24th 2012. Accessed April 26th, 2013.
 48. U.S. Food and Drug Administration. Medical Review(s) - Inlyta (axitinib).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000TOC.cfm. Published 2012. Accessed April 2013.
 49. Ontario Public Drug Programs.
http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced_rec_table.aspx. Accessed May, 2013.
 50. Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications.
http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=Reimbursement+Criteria+for+Frequently+Requested+Drugs+and+Indications&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.health.gov.on.ca%2Fen%2Fpro%2Fprogrms%2Fdrugs%2Fpdf%2Ffrequently_requested_drugs.pdf&ei=JdqdUem JIK8kAXyxYDYAQ&usg=AFQjCNF2RM1PjkqJrrQS1opGgcMJ9gW2fQ&bvm=bv.46865395,d.dGI. Published 2013. Accessed May 23, 2013.
 51. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Find a Review.
http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview?_afLoop=2753242031835000&lang=en&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=11jm3qpr14_133. Accessed May, 2013.
 52. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. <http://guidance.nice.org.uk/TA178>. Published 2009. Accessed May 23, 2013.
 53. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma.
<http://publications.nice.org.uk/everolimus-for-the-second-line-treatment-of-advanced-renal-cell-carcinoma-ta219>. Published 2011. Accessed May 23, 2013.

54. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma.
<http://guidance.nice.org.uk/TA215/Guidance/pdf/English>. Published 2011.
Accessed May 23, 2013.
55. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. <http://guidance.nice.org.uk/TA169/Guidance/pdf/English>. Published 2009. Accessed May 23, 2013.
56. SMC Advice - everolimus (Afinitor).
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/595_10_everolimus_Afinitor_/everolimus_Afinitor_. Published 2010. Accessed May 23, 2013.
57. SMC Advice - pazopanib (Votrient).
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/676_11_pazopanib_Votrient/pazopanib_Votrient. Published 2011. Accessed May 23, 2013.
58. SMC Advice - sorafenib (Nexavar).
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/sorafenib_200mg_tablets_Nexavar_/sorafenib_200mg_tablets_Nexavar_. Published 2006. Accessed May 23, 2013.
59. SMC Advice - sunitinib (Sutent).
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Sunitinib_50mg_capsule_Sutent_343_07_/sunitinib_50mg_capsule_Sutent_. Published 2007.
Accessed May 23, 2013.
60. SMC Advice - axitinib (Inlyta).
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/855_13_axitinib_Inlyta/axitinib_Inlyta. Published 2013. Accessed May 23, 2013.
61. Public Summary Document - Everolimus.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-everolimus-nov11>. Published 2011. Accessed May 24, 2013.
62. Public Summary Document - Pazopanib.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/pazopanib>. Published 2012. Accessed May 24, 2013.
63. Public Summary Document - Sorafenib (November 2006).
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sorafenib-nov06>. Published 2006. Accessed May 24, 2013.
64. Public Summary Document - Sorafenib (March 2008).
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sorafenib-tosylate-mar08>. Published 2008. Accessed May 24, 2013.
65. Public Summary Document - Sorafenib (November 2012).
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/sorafenib>. Published 2012. Accessed May 24, 2013.

66. Public Summary Document - Sunitinib.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sunitinib-malate-july08>. Published 2008. Accessed May 24, 2013.
67. 民國 99 年癌症登記報告
[<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Web/Service/FileCount.aspx?file=StatisticsFile&StatisticsFile=201305061037065219&StatisticsFileName=99%e5%b9%b4%e7%99%8c%e7%97%87%e7%99%bb%e8%a8%98%e5%a0%b1%e5%91%8a.pdf>]
68. 林憲雄, 蔡宗欣, 林信男, 唐一清, 楊文宏, 張建成, 鄭鴻琳, 林永明, 蔡育賢: 偶發性腎臟細胞癌: 成大經驗. *中華民國泌尿科醫學會雜誌* 2001, 12(4):166-170.
69. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST *et al*: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2007, 356(2):115-124.

附錄

附錄一 Inlyta (axitinib) 樞紐試驗 Study A4061032 [47]

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)所公布的評估報告，2012年5月，axitinib獲得歐盟國家的上市許可，適應症內容為“for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine.”，核准的用法用量為，起始治療劑量是一天兩次每次5mg，醫師可依照個別病人對藥物的反應進行劑量調整。如果病人可以良好的耐受起始劑量，並且沒有血壓升高、服用降血壓藥物等情形，醫師可以將治療劑量首先調升至一天兩次每次7mg，最高的治療劑量為一天兩次每次10mg。

我國核准之 axitinib 適應症內容與歐洲藥品管理局所核准之適應症內容相同。美國食品藥品管理局(US FDA)於2012年1月核准 axitinib 上市，核准的適應症內容為「Inlyta is a kinase inhibitor indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of one prior systemic therapy.」，核准的用法用量與歐洲藥品管理局所核准者相同[48]。

1. 試驗目的：

執行此項試驗主要用以證明，與 sorafenib 相比，axitinib 在治療接受過一次全身性系統治療(例如 sunitinib、bevacizumab+IFN- α 、temsirolimus、cytokine(s)、或這些藥物的組合療法)失敗後的晚期腎細胞癌(advanced RCC)病人的療效和安全性方面表現。

2. 試驗設計：

此項試驗是一項為期三年、公開標籤、隨機分派、多中心(22個國家175個臨床試驗中心)、活性對照(active-controlled)的第三期臨床研究。

3. 受試者納入/排除標準：

主要納入標準：

- (1) 年齡大於等於18歲
- (2) 男性或女性皆可
- (3) 經組織學或細胞學檢驗確診為腎細胞癌之病人，且其病理分類需為亮細胞型(clear cell type)，並有腫瘤轉移之證據。
- (4) 病人需有至少一處可測量的目標病灶(具CT或MRI報告)。

- (5) 進入試驗前曾經歷過一次系統性的第一線治療(治療晚期腎細胞癌)。
- (6) 先前的治療方案需包括下列藥物的其中一種或多種：sunitinib、bevacizumab+IFN- α 、temsirolimus 或 cytokine(s)。
- (7) 先前進行的系統性治療、放射治療或手術治療，需在進入本試驗前至少兩周結束該項治療(如為接受 bevacizumab+IFN- α 治療者，需在進入試驗前 4 周結束治療)。
- (8) 病人的身體情況良好，ECOG^a分數為 0 或 1，壽命預估(life expectancy)大於等於 12 周以上。

主要排除標準：

- (1) 先前接受過超過一項以上的系統性治療。
- (2) 先前接受過輔助性(adjuvant)或新輔助性(neoadjuvant)的系統性治療。
- (3) 在進入試驗前四周內接受過手術治療，或者在進入試驗前兩周內接受過放射治療。
- (4) 針對轉移病灶的支持性放射線治療(palliative radiotherapy)，已獲得許可得以進行，並且至少有一個病灶並未接受過放射線治療。

4. 試驗藥物與治療方式：

依據受試者其身體情況(ECOG 分數)與其先前接受過的治療方案為何，以 1:1 的比例隨機分派到下列各組之中。治療是以四周為一個療程。在試驗過程中，化學治療或者其他實驗性抗癌治療(experimental anticancer treatments)都不可以同時進行。對於疾病相關症狀的支持性治療可以同時進行。支持性的放射線治療僅被准許給予在疼痛控制或骨骼疾病出現時。

試驗組：

受試者被給予一天兩次每次 5mg 的 axitinib。Axitinib 需與食物同時服用。如果受試者可以良好的耐受 axitinib 的起始劑量，連續兩周都沒有發生 CTCAE^b二級以上的副作用，則建議將劑量調整至一天兩次每次 7mg axitinib，隨後，除非受試者的血壓高於 150/90mmHg，或者受試者服用降血壓藥，最高可以將劑量調整至一天兩次每次 10mg axitinib。另一方面，如果

^a ECOG 數值是一種評估癌症患者日常體能狀態的方法，可以用來做為病患是否適合接受治療的評斷標準之一。 ECOG 數值由 0 到 4 分，數值越高者，代表病患體能狀態越差，平均存活時間越短。

^b 不良事件常用術語標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)被廣泛用於癌症研究之中，CTCAE 包括一些制式的詞彙，用來方便研究者描述在治療癌症病人過程中，其藥物副作用的程度高低。除此之外，CTCAE 也提供一項嚴重等級量表(a severity grading scale)，用來評價該項副作用的嚴重程度與對受試者的影響大小。等級共分為五級，級數越高病人受藥物副作用影響的嚴重程度越大。

受試者發生與 axitinib 相關、等級三級以上的非血液毒性(non-hematologic toxicity)時，可以將劑量調降至一天兩次每次 3mg axitinib，隨後，最多可以將劑量調降至一天兩次每次 2mg axitinib。如果受試者發生與 axitinib 相關、等級四級的血液毒性(hematologic toxicity)或非血液毒性時，將立即停藥，直到受試者的 CTCAE 等級小於二級，才開始再次給予一天兩次每次 3mg axitinib 的治療。

對照組：

受試者被給予一天兩次每次 400mg 的 sorafenib。Sorafenib 無需與食物同時服用。當受試者出現 sorafenib 相關之藥物副作用需減少藥物劑量時，首先可以將劑量調降至每天一次每次 400mg sorafenib。隨後，如果藥物劑量仍需調降，可以每隔一天給予一次 400 sorafenib。

5. 療效指標：

主要療效指標：

無惡化存活期(progression-free survival, PFS)

次要療效指標：

包括整體存活期(overall survival, OS)、客觀緩解率(objective response rate, ORR)、評估 axitinib 的藥物安全性以及耐受性、藥物反應持續時間(duration of response, DR)、腎臟特異性症狀、受試者的身體健康狀況等。

6. 試驗結果：

- (1) 兩組受試者的平均年齡為 60 歲(最年輕者為 22 歲，最年長者為 82 歲)，年齡小於 65 歲者占 66%，男性約占 72%，75% 為白人，亞洲人^c占 22%(中國人約占 7%)，平均體重為 77 公斤(體重最輕為 36.9 公斤，最重為 182.8 公斤)，ECOG 值為 0 者約占 55%，約 50% 的受試者來自歐洲，56% 的受試者其 MSKCC^d風險分類屬中等，42% 屬良好。
- (2) 兩組受試者初次確診至今平均約 181 周，初次診斷有腫瘤轉移至今平均約 91 周，組織學分類有 98% 屬亮細胞型，89% 屬第四期(11% 屬第三期)，

^c 亞洲受試者來自中國、印度、日本、韓國、新加坡以及台灣。

^d MSKCC(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)風險等級被廣泛的使用於轉移性腎細胞癌的臨床研究中，用以反應病人的存活風險(survival risk)。MSKCC 基於五項風險因子，將晚期腎細胞癌病人的存活風險分為良好(favorable/*good)、中等(intermediate)以及差(poor)。本試驗中引用四項風險因子，分別為高乳酸脫氫酶(high lactate dehydrogenase, 大於正常上限值的 1.5 倍)、低血紅蛋白(low serum hemoglobin, 低於正常值的下限)、高校正血鈣(high corrected serum calcium, > 10mg/dL)、先前未進行腎切除手術(absence of prior nephrectomy)。

約 78% 的受試者有肺部的轉移病灶，55% 有淋巴結轉移的情況。

- (3) 兩組受試者在進入試驗前曾接受過的藥物治療，53% 服用過 sunitinib、34.5% 服用過 cytokine 類藥物。受試者進入試驗前最佳的治療結果，40% 屬病情穩定狀態 (stable disease)、35% 屬疾病進展狀態 (progressive disease)、19% 屬部份緩解狀態 (partial response)。91% 的受試者接受過腎切除術，79.5% 的受試者接受過放射線治療。
- (4) 本試驗雖然為一公開標籤試驗，但是，在進行主要療效指標數據分析時，乃由一獨立評估團隊以盲化方式進行數據分析。本試驗進行數據分析的時間為兩次，即期中分析與期末分析。
- (5) 本試驗共納入 723 位病人。藥物療效部份的分析是以治療意向族群 (intention to treat) 為主，即試驗組 361 人以及對照組 362 人皆被納入分析之中；而藥物安全性部份的分析則是以至少接受過一劑試驗藥物者做為分析對象。
- (6) 試驗結果：(藥物療效)

由於先前接受過 temsirolimus 或 bevacizumab+IFN- α 的受試者人數過少 (n=25 與 n=59)，所以療效部份沒有此一部分族群的受試結果呈現。

主要療效指標：無惡化存活期(PFS)

期中分析→

axitinib 組中位數為 6.7 個月，sorafenib 組中位數為 4.7 個月
(HR: 0.665; 95%CI: 0.544, 0.812; p<0.0001)

期末分析→

axitinib 組中位數為 6.8 個月，sorafenib 組中位數為 4.7 個月
(HR: 0.670; 95%CI: 0.558, 0.805; p<0.0001)

次族群分析→

先前經過 sunitinib 治療的受試者，兩組 PFS 中位數差異為 1.4 個月
(4.8 個月 vs. 3.4 個月；HR=0.74; 95%CI: 0.58, 0.94; p=0.0063)

先前經過 cytokine 類藥物治療者，兩組 PFS 中位數差異為 5.4 個月
(12.0 個月 vs. 6.6 個月；HR=0.52; 95%CI: 0.38, 0.72; p<0.0001)

次要療效指標：整體存活期(OS)、客觀緩解率(ORR)

(a) 整體存活期(OS)

針對先前曾經接受過 sunitinib 治療的次族群，當與 sorafenib 組受試者相比，axitinib 組受試者並未在存活時間方面展現任何效益 (HR=0.997; 95%CI: 0.78, 1.27)。但是，另一方面，先前曾經接受過 cytokine 類藥物治療的次族群，當與 sorafenib 組受試者相比時，axitinib 組受試者的確展現出整體存活時間較長的情形(29.4 個月 vs. 27.8 個月；HR=0.813; 95%CI:0.56, 1.19; p=0.1435)。

(b) 客觀緩解率(ORR)

針對先前曾經接受過 sunitinib 治療的次族群，兩組在 ORR 的差異為 3.6%(HR=1.477; 95%CI: 0.792, 2.754; p=0.1085)。另一方面，先前曾經接受過 cytokine 類藥物治療的次族群，axitinib 組表現較佳 (13.9%；HR=2.392; 95%CI: 1.434, 3.993; p=0.0002)。

(c) 藥物反應持續時間(DR)

試驗組與對照組兩組之間的表現無差異顯現(無數據可供參考)。

(7) 試驗結果：(藥物安全性)

幾乎所有的受試者在試驗期間都經驗過至少一次的副作用事件(axitinib 組 95.3% vs. Sorafenib 組 97.7%)。Axitinib 組最常見的副作用分別為腹瀉、高血壓、疲倦、發聲困難、噁心等。大部份這些副作用的嚴重程度為 1~2 級。

這些常見副作用的發生率，在 axitinib 組先前曾經接受過 sunitinib 的次族群比較高(與先前曾經接受過 cytokine 類藥物治療的次族群相比)。但是，在高血壓此一副作用方面，發生率卻在 axitinib 組先前曾經接受過 cytokine 類藥物治療的次族群比較高。

Axitinib 會影響病人的高血壓發生以及其甲狀腺功能，有些時候更會加重病人高血壓或甲狀腺的嚴重程度。不過，這些副作用產生時的情況大部份是可以控制下來的。如果給予病人 axitinib 治療，需在治療開始前以及治療期間，持續監視其血壓高低和甲狀腺功能的變化。

雖然，在幾項常見副作用的個別發生率，sorafenib 組與 axitinib 組的表現並不相同，但是，整體來說，兩組的藥物副作用發生率相近。

(8) 試驗結果：(生活品質)

依據 FKSI-15、FKSI-DRS 以及 EQ-5D 等生活品質評量工具，先在試驗

第一天收集受試者的數據，之後，每四周收集數據一次，直到試驗結束或受試者退出試驗為止，在隨訪期間，則於隨訪開始後第二十八天收集數據一次。根據混合效果模型(mixed-effects model)分析的結果顯示，試驗組與對照組之間的表現，無統計顯著差異的結果顯現(無數據可供參考)。

7. CHMP 委員會意見：(重點摘要)

- (1) 由於本試驗中，先前接受過 temsirolimus 或 bevacizumab+IFN- α 的受試者人數過少(n=25 與 n=59)，所以，axitinib 的適應症限縮於先前接受過 sunitinib 或 cytokine 的病人。
- (2) 基於整體存活期(OS)的分析結果，針對先前接受過 sunitinib 此一次族群，axitinib 並未展現出任何存活期延長的利益(與 sorafenib 相比)。
- (3) 當綜合考量 axitinib 藥物的療效與風險時(benefit-risk balance)，有部分委員認為，針對先前接受過 sunitinib 此一次族群，其效益風險評比值應為負向(negative)的。

附錄二 治療晚期腎細胞癌藥物的各國給付情況

台灣[19]	
第一線	收載 Pazopanib
	<p>1.可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。</p> <p>2.本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus 或其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 等藥品。</p> <p>3.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以三個月為限，送審時需檢送影像資料，每三個月評估一次。</p> <p>4.病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。</p>
	收載 Sunitinib
	<p>晚期腎細胞癌：</p> <p>(1)可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。</p> <p>(2)無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。</p> <p>(3)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以三個月為限，送審時需檢送影像資料，每三個月評估一次。</p> <p>(4)病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。</p>
	收載 Interferon alpha-2A
	限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type)
	收載 Aldesleukin
	限轉移性腎細胞癌及惡性黑色素癌病患使用。
	收載 Temsirolimus
	<p>1.需經事前審查核准後使用，每次給付 3 個月藥量，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。</p> <p>(1)治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。</p> <p>(2)需具有下列六個風險因子中至少 3 個以上因子：</p> <ul style="list-style-type: none"> I.距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年 II.Karnofsky Performance scale 界於 60 至 70 之間 III.血色素低於正常值 12gm/dL IV.矯正後血鈣值超過 10mg/dL V.乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限 VI.超過一個以上的器官有轉移病灶。

	<p>(3)無效後則不給付其他酪胺酸激酶阻斷劑 TKI。</p> <p>2.病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。</p>
第二線	<p>收載 Sorafenib</p> <p>晚期腎細胞癌部分：</p> <p>(1)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。不適合以上兩種藥物治療之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 sorafenib。但須列舉出所符合之禁忌症及檢附相關證明。(100/6/1)</p> <p>(2)無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor,TKI)。</p> <p>(3)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。</p>
	<p>收載 Everolimus</p> <p>治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。</p>
<p>加拿大[48, 50, 51]</p>	
第一線	<p>收載 sunitinib</p> <p>Treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC):</p> <p><input type="checkbox"/> First-line therapy for patients with MSK Prognostic Score of Favourable Risk or an Intermediate Risk OR</p> <p><input type="checkbox"/> Second-line therapy for patients where:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ The disease is of clear cell histology AND ○ Documented failure to first-line cytokine-based therapy. <p>Renewal will be considered for patients with documentation of radiography and/or scan results indicating no diseases progression.</p> <p><i>Note: The prescribed dosage should be 50 mg daily for four (4) weeks, followed by two (2) weeks off the Drug Product, in repeated six (6) week cycles.</i></p> <p>Standard Approval Duration: 1 year</p>
	<p>收載 pazopanib</p> <p>*廠商於 2013 年 2 月再次呈遞送審資料，欲尋求給付 pazopanib 給付於身體狀況良好之轉移性腎細胞癌病人的第一線用藥。該案目前仍在審議中，委員會開會討論時間為 2013 年 6 月 20 日。</p>
	<p>For the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma of clear cell histology in patients meeting the following criteria;</p> <p>i) are unable to tolerate ongoing use of an effective dose of sunitinib, as mutually assessed by the requesting physician and the patient; AND</p>

	<p>ii) have a MSK₁ prognostic score of favourable risk or intermediate risk; AND</p> <p>iii) have an ECOG₂ performance status of 0-1</p> <p>¹MSK = <i>Memorial Sloan-Kettering</i></p> <p>²ECOG = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i></p> <p>Renewals are considered for patients who</p> <p>i) have benefited from therapy (i.e. no disease progression) and is expected to continue to do so; AND</p> <p>ii) have a performance status of ECOG 0-1</p> <p>Standard Approval Duration: Initiation – 1 year, Renewal – 1 year.</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <p>Funding for Votrient will not be approved for patients who demonstrate disease progression while on sunitinib, sorafenib, temsirolimus, or everolimus.</p>
第二線	收載 everolimus
	<p>For the treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC) as second or third-line therapy in patients previously treated with sunitinib (Sutent), sorafenib (Nexavar), or both.</p> <p>Renewal will be considered for those who have demonstrated benefit from therapy and is expected to continue to benefit from Afinitor therapy.</p> <p>Standard Approval Duration: 1 year.</p>
	收載 sorafenib
	<p>For the treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC) for patients who have:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Histologically confirmed metastatic clear-cell renal-cell carcinoma; and <input type="checkbox"/> Experienced disease progression after prior cytokine therapy within the previous 8 months; and <input type="checkbox"/> A performance status of 0 or 1 on the basis of the Eastern Cooperative Oncology Group criteria; and <input type="checkbox"/> Intermediate-risk or low-risk status, according to the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic score. <p>Renewals will be considered with confirmation from the physician that the patient has benefited from therapy and is expected to continue to do so.</p> <p>Standard Approval Duration: 1 year</p>
	收載 axitinib
	<p>The pCODR Expert Review Committee recommends funding axitinib as a second-line treatment for patients with metastatic clear cell renal carcinoma who, based on the mutual assessment of the treating physician and the patient, are unable to tolerate ongoing use of an effective dose of everolimus or who have a contraindication to everolimus.</p>

第三線	收載 everolimus
	<p>For the treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC) as second or third-line therapy in patients previously treated with sunitinib (Sutent), sorafenib (Nexavar), or both.</p> <p>Renewal will be considered for those who have demonstrated benefit from therapy and is expected to continue to benefit from Afinitor therapy.</p> <p>Standard Approval Duration: 1 year.</p>
英國[52-55]	
第一線	收載 Sunitinib
	Sunitinib is recommended as a first-line treatment option for people with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma who are suitable for immunotherapy and have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1.
	收載 Pazopanib
	<p>Pazopanib is recommended as a first-line treatment option for people with advanced renal cell carcinoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • who have not received prior cytokine therapy and have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 and • if the manufacturer provides pazopanib with a 12.5% discount on the list price, and provides a possible future rebate linked to the outcome of the head-to-head COMPARZ trial, as agreed under the terms of the patient access scheme and to be confirmed when the COMPARZ trial data are made available.
	拒絕收載 bevacizumab、sorafenib、temsirolimus (by NICE on August 2009, TA178)
	Bevacizumab, sorafenib and temsirolimus are not recommended as first-line treatment options for people with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.
第二線	目前無任何藥品被給付
	拒絕收載 everolimus、sorafenib
	<p>Everolimus is not recommended for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma.</p> <p>Sorafenib and sunitinib are not recommended as second-line treatment options for people with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.</p>
	Axitinib 申訴中

蘇格蘭[56-60]	
第一線	收載 Pazopanib
	First-line treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) and for patients who have received prior cytokine therapy for advanced disease.
第二線	無任何藥品被給付
	拒絕收載 everolimus、sorafenib、sunitinib、axitinib
	<p>Everolimus (Afinitor®) is not recommended for use within NHS Scotland.</p> <p>Licensed indication under review: the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma, whose disease has progressed on or after treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.</p> <p>Sorafenib (Nexavar) is not recommended for use within NHS Scotland for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have failed prior interferon-alfa or interleukin- 2 based therapy or are considered unsuitable for such therapy.</p> <p>Sunitinib (Sutent®) is not recommended for use within NHS Scotland for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma after failure of interferon-alpha or interleukin-2 therapy.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) is not recommended for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine.</p>
澳洲[61-66]	
第一線	收載 sunitinib
	<p>Initial treatment, as the sole PBS-subsidised therapy, of Stage IV clear cell variant renal cell carcinoma (RCC) in a patient who meets the Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) low to intermediate risk group and has a WHO performance status of 2 or less.</p> <p>NOTE: No applications for increased maximum quantities and/or repeats will be authorised.</p> <p>Maximum quantity: 28</p> <p>Repeats: 1</p>
	收載 pazopanib
	Initial treatment, as the sole PBS-subsidised tyrosine kinase inhibitor

	<p>therapy, of Stage IV clear cell variant renal cell carcinoma (RCC) in a patient who meets the Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) low to intermediate risk group, and has a WHO performance status of 2 or less.</p> <p><u>Note:</u> Patients who have developed intolerance to sunitinib of a severity necessitating permanent treatment withdrawal are eligible to receive PBS-subsidised pazopanib.</p> <p>Patients who have progressive disease with pazopanib are no longer eligible for PBS-subsidised pazopanib.</p> <p><u>Note:</u> No applications for increased maximum quantities and/or repeats will be authorised.</p> <p><u>Max quantity:</u> 90 (200 mg) 60 (400 mg)</p> <p><u>Repeats:</u> 2</p> <p><u>Authority Required:</u> Continuing treatment beyond 3 months, as the sole PBS-subsidised therapy, of Stage IV clear cell variant renal cell carcinoma (RCC) in a patient who has previously been issued with an authority prescription for pazopanib and who has stable or responding disease according to RECIST criteria.</p> <p><u>Note:</u> Patients who have developed intolerance to sunitinib of a severity necessitating permanent treatment withdrawal are eligible to receive PBS-subsidised pazopanib. Patients who have progressive disease with pazopanib are no longer eligible for PBS-subsidised pazopanib.</p>
第二線	無任何藥品被給付
	拒絕收載 everolimus
	<p><u>Indication:</u> Treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with sorafenib or sunitinib.</p> <p><u>Listing requested:</u> Initial and continuing treatment of stage IV clear cell variant renal cell carcinoma in a patient with a WHO status of 2 or less who meets certain criteria.</p> <p><u>The PBAC rejected the submission</u> on the basis of uncertain clinical benefit and a high and uncertain cost-effectiveness ratio.</p>
	拒絕收載 sorafenib
	<p><u>Indication:</u> For the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma.</p> <p><u>Listing requested:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Year 2006 – The submission requested an Authority Required listing for sorafenib for initial and continuing treatment of advanced renal cell

	<p>carcinoma in patients who meet certain criteria.</p> <p><u>The PBAC rejected</u> the submission on the basis of uncertainty of the extent of gain in overall survival, and the resulting high and uncertain cost-effectiveness ratio.</p> <p>2. Year 2008 –</p> <p>The submission sought an Authority Required listing for initial and continuing treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in patients who meet certain criteria.</p> <p><u>The PBAC rejected</u> the submission based on an unacceptably high and uncertain cost effectiveness ratio. There is high clinical uncertainty associated with the claimed survival advantage, but the place of sorafenib in the treatment algorithm is uncertain.</p> <p>3. Year 2012 –</p> <p>The resubmission sought an extension to the current Authority Required listing to include the initial and continuing treatment of Stage IV clear cell renal carcinoma in a patient who has failed therapy with first line treatment and who meets certain criteria. Sorafenib is currently PBS-listed for the treatment of advanced (BCLC Stage C) hepatocellular carcinoma.</p> <p><u>The PBAC acknowledged</u> and noted the consumer comments on this item. The PBAC further acknowledged Kidney Health Australia’s letter of support for the need to have second line treatments available for renal cell carcinoma on the PBS. However, the PBAC considered that recommending further treatment options on the PBS for renal cell carcinoma in the second line setting would still need to be made on the basis of strong clinical evidence in the Australian clinical treatment context.</p> <p>Recommendation: Reject</p>
	目前查無 axitinib 相關評估報告

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20130517	#1 'axitinib'/exp OR axitinib #2 renal AND ('cell'/exp OR cell) AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) #3 advanced #4 #2 AND #3 #5 #1 AND #4 #6 #5 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND 'review'/it	56
2011-2013			
Cochrane Library	20130517	'axitinib'	12
1800-2012			