



癌必定膜衣錠 (Cabometyx 20, 40, 60 mg tablet)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Cabometyx 20, 40, 60 mg tablet	成分	Cabozantinib
建議者	法商益普生股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	法商益普生股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	1. 單位含量：20 mg、40 mg、60 mg 2. 包裝規格量：每瓶 30 錠塑膠瓶裝 3. 劑型：膜衣錠		
主管機關許可適應症	1. 腎細胞癌 單一療法適用於： (1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。 (2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。本品與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 2. 肝細胞癌 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。 3. 分化型甲狀腺癌 適用於治療成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。		
目前健保已給付之適應症內容	1. 適用於未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。 2. 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)治療無效的晚期腎細胞癌病人。 (詳細給付規定請見附錄一)		
此次建議健保給付之適應症內容	局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有 1. 成人及 12 歲以上兒童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人 2. 須經事前審查核准後使用，每次申請療程以 3 個月為限，送		



	審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次，無疾病惡化方可繼續使用。
建議療程	持續治療直到疾病惡化或出現無法接受之不良反應。



醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、案由：法商益普生股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）於 112 年 3 月建議擴增健保給付，以納入分化型甲狀腺癌的治療。最終該案並未進入全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論。今建議者再次提出建議擴增 cabozantinib 給付範圍至「成人及 12 歲以上兒童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌」。健保署委託查驗中心對此案進行醫療科技評估。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - (一) 本報告經快速電子資料庫搜尋，獲得一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第 III 期臨床試驗。此試驗納入年齡在 16 歲及以上，放射性碘治療後復發的分化型甲狀腺癌病人（包括乳頭狀及濾泡性甲狀腺癌及其變異型），且 ECOG PS 為 0 或 1；病人先前需曾接受過血管內皮生長因子受體（VEGFR）治療後疾病惡化。符合資格之受試者依 2:1 方式隨機分派至 cabozantinib 組與安慰劑組；安慰劑組受試者在疾病惡化後可轉接受 cabozantinib 治療。Cabozantinib 組受試者接受治療直至疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。然而，本報告未獲得 12 歲以上未滿 18 歲之青少年群體之實證。
 - (二) 試驗共納入 187 位病人進行分析。隨機分派後，125 位病人被分派至 cabozantinib 組，62 位則在安慰劑組中。前 100 位隨機分派的病人被納入客觀反應率意圖分析群體（Objective response rate intention-to-treat, OITT）分析，平均年齡為 62 至 63 歲。而在 ITT 分析（所有隨機分派的病人）中，所有病人的平均年齡為 65 至 66 歲。男性與女性病人的疾病發生比例相近。試驗於資料截止時間點 109 年 8 月 19 日主要分析結果顯示，cabozantinib 在 ORR 部分並未達統計意義上優於安慰劑組（ $p=0.028$ ， $\alpha=0.01$ ）；PFS 期中分析結果則顯示 cabozantinib 組統計上優於安慰劑組，風險比為 0.22（96% CI 0.13 to 0.36, $p<0.0001$ [期中分析邊界值為 0.00036]）。後續療效與安全性追蹤結果摘要如下：



相對療效	資料切點	110 年 2 月 8 日	
	追蹤時間中位數，月	10.1 (範圍 0.2 to 23.4)	
	分組	Cabozantinib (n = 170)	安慰劑 (n = 88)
	主要療效指標		
	ORR，%	11 (95% CI 6.9 to 16.9)	0 (95% CI 0 to 4.1)
	PFS，中位數月 (96% CI)	11.0 (7.4 to 13.8)	1.9 (1.9 to 3.7)
	HR (96% CI)，p 值	0.22 (0.15 to 0.31)	
	其他療效指標		
	OS，中位數月(95% CI)	19.4 (15.9 to 19.4)	NE (NE to NE)
	HR	0.76 (0.45 to 1.31)	
相對安全性	資料切點：109 年 8 月 19 日	cabozantinib (n= 125)	安慰劑 (n= 62)
	任何等級的不良事件	94%	93%
	與治療有關的不良事件	20 (16%)	1 (2%)
	資料切點：110 年 2 月 8 日	cabozantinib (n= 170)	安慰劑 (n= 88)
	第 3 級和第 4 級不良事件	62%	28%
	最常見的不良事件包括高血壓（12%對 2%）、手足症候群（10%對 0%）和疲勞（9%對 0%）。Cabozantinib 組暴露中位數為 6.0 個月；有 80%受試者因不良事件而需要劑量調整、71%曾經暫停治療、67%曾降低劑量、9%完全停止治療。與治療相關的嚴重不良事件則包含腹瀉、深層靜脈栓塞、高血壓、肺栓塞。		
CI: confidence interval；DOR: duration of response；HR: hazard ration；NE not estimable；ORR: objective response rate；OS: overall survival；PFS: progression-free survival。			

(三) 次族群分析結果顯示預先設定的各項次族群分析中，cabozantinib 組的 PFS 皆傾向優於安慰劑組。在不同組織學分類 (包括乳突癌、濾泡癌、oncocytic 亞型和分化不良亞型) 中，cabozantinib 組均有統計名義上的顯著延長 PFS。

四、醫療倫理：無系統性收集的相關資訊可供參考。以下摘錄加拿大評估報告中病人團體的意見。

(一) 評估報告中提及包含由加拿大癌症病友團體 (Canadian Cancer Society, CCS) 及加拿大甲狀腺癌病友團體 (Thyroid Cancer Canada, TCC) 共同提交的病人意見。該意見源自 2 位病人之意見調查回應，其中 1 位有 cabozantinib 使用經驗。

(二) 這 2 位病人皆表示，分化型甲狀腺癌的症狀對其工作、旅行、家務、家庭責任的履行以及維持心理健康造成了中等程度的影響。同時，他們指出治療帶來了收入減少和交通支出增加的財務壓力，然而，並未進一步提供對病人重要的臨床指標。病人還反映在使用 cabozantinib 治療期間出現了噁心、嘔吐、腹瀉和疲倦等不良反應。



五、成本效益：

1. 加拿大 CDA-AMC 於 111 年 11 月發布評估報告，主要調整經濟分析中的存活期推估模型及效用值參數，重新分析的結果顯示，cabozantinib 合併標準支持療法相較於標準支持療法的 ICER 為 664,742 加幣/QALY gained。若成本效益閾值設定為 50,000 加幣/QALY gained，則 cabozantinib 須降價 95%才建議納入給付。
2. 澳洲 PBAC 於 113 年 3 月發布評估報告，PBAC 認為在廠商針對效用值設定、排除惡化成本另納入臨終醫療費用、並調降建議支付價格 12%之後，重新推估之結果具有成本效益且預期財務影響不大，故建議給付。
3. 英國 NICE 於 112 年 11 月發布評估報告，NICE 認為 cabozantinib 推估之 ICER 須達到可接受成本效益範圍（20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained）的下限值，然而 ICER 估計結果卻達到上限值，基於廠商無法提出更多試驗證據來解決 cabozantinib 在效益上的不確定性，故不建議給付。

六、財務衝擊：

1. 建議者認為本次擴增對於健保財務而言應屬取代關係。其透過 109 年至 111 年健保資料庫，分析分化型 DTC 病人接受第一線 VEGF 標靶治療新病人數、續用第二線治療比例以及第二線治療中 lenvatinib 與 sorafenib 的占比，推估兩項藥品未來五年第二線治療病人數後，再自行設定之本品對於 lenvatinib 與 sorafenib 的各別取代率，計算新情境下本品使用人數。在本品年度藥費部分，則按臨床試驗中本品接續 lenvatinib 或 sorafenib 使用之各別 mPFS 做為用藥時長，按仿單用法用量以及現行健保支付價計算。至於取代藥品年度藥費部分，則各別按各自臨床試驗的 mPFS 作為治療時長，依仿單用法用量以及現行健保支付價計算。
2. 本報告認為本次建議擴增之給付規定，本品的使用除可能在第二線治療產生取代效果外，亦可能會在第三線新增使用；此外，建議者以年度新使用者進行推估，可能會導致過往曾使用 VEGFR 的病人被遺漏；又 VEGFR 第二線治療比例的計算邏輯，因前後線使用的病人未必為同一群病人，故將導致相關估算結果或具不確定性；最後在取代藥品設定的使用時長上，因建議者引用之資料非為二線使用數據，故本報告對此具有疑慮。
3. 本報告透過 108 年至 112 年健保資料庫分析 VEGFR 進行第二線治療的 DTC 盛行病人數，並按使用現況計算未來五年 lenvatinib 與 sorafenib 於第二線各別使用人數，再依建議者設定之本品取代率計算新情境下本品第二線治療人數，並參考健保資料庫分析結果，接續計算本品第三線治療人數。本品年度藥費推估部分，主要參照各別之臨床試驗、仿單用法用量、以及現行健保支付價計算；而取代藥品年度藥費推估部分，則按臨床試驗、健保資料庫分析結果、仿單用法用量以及現行健保支付價計算。
4. 本報告與建議者推估結果彙整如後表。



項目	建議者推估 (114 年至 118 年)	查驗中心推估 (114 年至 118 年)
本品使用人數	60 人至 169 人	64 人至 176 人
本品年度藥費	0.59 億元至 1.52 億元	0.81 億元至 1.92 億元
取代藥品年度藥費	0.69 億元至 1.92 億元	0.49 億元至 1.18 億元
藥費財務影響	節省 0.10 億元至 節省 0.40 億元	增加 0.32 億元至 增加 0.74 億元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Cabometyx [®]	無合適參考品
主成分/含量	Cabozantinib；20、40、60 mg/tablet	-
劑型/包裝	膜衣錠；塑膠瓶裝	-
WHO/ATC 碼	L01EX07	-
主管機關許可適應症	1. 腎細胞癌：單一療法適用於： (1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。 (2) 先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。本品與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 2. 肝細胞癌：適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。 3. 分化型甲狀腺癌：適用於治療成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。	-
此次建議健保給付之適應症	成人及 12 歲以上兒童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌	
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	4,395 元/錠（2024.11.22 查詢）	-
仿單建議劑量與用法	成人及體表面積大於或等於 1.2 m² 的 12 歲以上孩童病人，單一療法的建議劑量為 60 mg 每日一次。 體表面積小於 1.2 m² 的 12 歲以上孩童病人，單一療法的建議劑量為 40 mg 每日一次。	-

療程	持續治療直到疾病惡化或出現無法耐受之不良反應。	-
每療程花費	4,395 元/日	-
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：		

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
CDA-AMC (加拿大)	於民國 111 年 11 月公告，建議有條件給付 cabozantinib 作為治療局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的成年病人，病人必須是接受過 VEGFR 標靶治療後病情惡化，且對放射碘治療無效或不適合接受放射碘治療。 病人需符合以下條件： A. 首次處方 cabozantinib，病人必須符合下列所有條件： (1) 對於先前的放射碘治療無效或不適合接受放射碘治療。 (2) 曾接受 1 至 2 種 VEGFR-TKI（酪胺酸激酶抑制劑, tyrosine kinase inhibitor）治療。 (3) 有良好體能狀況（ECOG 為 0 或 1 分） B. 對 cabozantinib 有治療反應並且能耐受治療的病人應持續使用： (1) 治療反應需透過臨床評估、生化標記及放射影像確認 (2) 病人應每 3 至 4 個月或依據醫生判斷接受治療反應評估 C. 當病人疾病惡化或發生無法接受的毒性時，應停止 cabozantinib 治療。 D. 病人應由有甲狀腺癌治療經驗的腫瘤科或內分泌科醫師照護。 E. 與最佳支持性治療相比，cabozantinib 若要達到每增加一個 QALY 需花費 50,000 加幣的遞增效益比值（ICER），其價格至少需要降低 95%。
PBAC（澳洲）	於民國 113 年 3 月公告，建議給付 cabozantinib 用於治療對放射碘治療無效或不適合接受治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人，且這些病人在接受 VEGFR-TKI 治療後病情惡化或不耐受 VEGFR-TKI 治療。 給付條件： 1. 必須對放射碘治療無效或者病人不適合接受放射性碘治療；且 2. 在接受 VEGFR-TKI 治療時病情仍惡化，或曾因嚴重不耐受 VEGFR-TKI 治療而需要永久中止治療；且 3. WHO 體能狀態不能高於 2；且 4. 已適當抑制甲狀腺刺激激素(TSH)
NICE (英國)	於民國 112 年 11 月公告，不建議 cabozantinib 用於治療對放射碘治療不適合或無反應，且已接受全身性治療後仍有惡化的局部

	晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的成人病人 【理由】 1. 英國國家健康醫療服務 (National Health Service, NHS) 目前沒有針對<u>晚期分化型甲狀腺癌</u>且對放射碘治療無反應 (難治性) 或不適合的治療方法，尤其是經過系統性治療後病情仍惡化的患者。標準治療方式為最佳支持性療法。 2. 臨床試驗證據顯示，與最佳支持性療法相比，cabozantinib 可延長病人病情惡化前的時間。但尚不清楚是否能延長生命，因為病人追蹤時間不足，以及研究設計的方式導致的不確定結果。
	註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC； 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。

【癌必定膜衣錠】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 113 年 11 月 25 日

前言：

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

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引伸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、背景說明

本案藥品 cabozantinib 於 2018 年 10 月在我國首次獲得上市許可，適應症包括晚期腎細胞癌、肝細胞癌及晚期或轉移性分化型甲狀腺癌。目前，cabozantinib 已取得對晚期腎細胞癌和肝細胞癌的健保給付。法商益普生股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）於 2023 年 3 月建議擴增健保給付，以納入分化型甲狀腺癌的治療。後經 2023 年 12 月健保署藥品專家諮詢會議後，建議考量財務影響再與建議者進行協議。最終該案並未進入全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論。

今建議者再次提出建議擴增 cabozantinib 給付範圍至「成人及 12 歲以上兒童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌」。故健保署委託查驗中心對此案進行醫療科技評估。

二、疾病治療現況

甲狀腺癌在病理組織上可分為分化型甲狀腺癌（differentiated thyroid cancer, DTC）、甲狀腺髓質癌（medullary thyroid cancers, MTCs）和未分化甲狀腺癌（anaplastic thyroid cancer）。分化型甲狀腺癌最為常見，約占全部甲狀腺癌 90%。分化型甲狀腺癌型態中以乳突狀甲狀腺癌（papillary thyroid cancer, PTC）最多，濾泡性甲狀腺癌（follicular thyroid cancer）與其變異型赫式細胞（Hürthle cell^a）甲狀腺癌次之。根據世界衛生組織國際癌症研究機構的 GLOBOCAN 2020 資料庫，甲狀腺癌在全球癌症發生率中排名第九。雖然甲狀腺癌可發生於任何性別，但女性約占有所有甲狀腺癌病人的 75%。甲狀腺癌在各年齡層均有可能發生，診斷的中位年齡約為 50 歲，且是 16 至 33 歲青少年和年輕成人中最常見的惡性腫瘤 [1]。

依據衛生福利部國民健康署 2023 年公告的 2021 年癌症登記年報資料顯示，甲狀腺癌為我國前十大癌症之一，發生個案數占全部發生個案數的 3.80%，因甲狀腺癌死亡的人數占全部癌症死亡人數的 0.39%。診斷為甲狀腺癌的病人，以分化型甲狀腺癌中乳頭狀癌最多（男性 91.05%，女性 92.68%）、濾泡狀癌次之（男性 4.61%，女性 4.46%），髓質癌（男性 1.33%，女性 0.63%）與未分化癌（男性 1.51%，女性 0.92%）則分別居第三及第四。甲狀腺癌病人首次療程以手術治療者最多，占 94.66% [2]。

甲狀腺癌的預後與年齡、起始治療（initial therapy）及癌症期別相關，其中年齡為甲狀腺癌死亡率最重要的預後因子。兒童病人通常為較晚期疾病，並且腫瘤復發率更高 [3]；而成年病人年齡 45 歲以上相較 45 歲以下的甲狀腺癌預後較差 [4]。

根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）[5] 與歐洲腫瘤學學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）[6, 7] 的臨床治療指引，成人分化型甲狀腺癌的首選治療是手術切除全部或部分甲狀腺，術後應進行放射性碘治療（radioactive iodine, RAI）以清除殘餘病灶。

原則上，RAI 治療無效或不適用的無症狀且病情穩定的病人，建議定期追蹤觀察。若 RAI 治療無效或不適用，且病人有症狀或疾病持續惡化，對於單一病灶的病人建議採用局部治療；若有多處病灶，則建議全身性藥物治療。全身性治療的建議整理如下：

- NCCN (2024 年第 4 版)

首選療法(Preferred)	Lenvatinib (category 1)
其他推薦療法	Sorafenib (category 1)

^a Hürthle 細胞癌約占甲狀腺癌的 5%，其惡性度比乳突癌和濾泡癌稍高，又稱為 oncocytic carcinoma。

有條件狀況下使用	Cabozantinib (category 2A for follicular carcinoma; Category 1 for papillary carcinoma) – 經 lenvatinib 和/或 sorafenib 治療後，病情惡化 Larotrectinib or entrectinib or repotrectinib – <i>NTRK</i> 基因融合陽性 Selpercatinib or pralsetinib – <i>RET</i> 基因融合陽性 Pembrolizumab – 腫瘤突變負荷高^b，或對先前治療後病情惡化且無滿意替代選項的 MSI-H 或 dMMR^c 病人 Dabrafenib/trametinib – <i>BRAF V600E</i> 基因突變
----------	--

- ESMO (2022 公告)

第一線治療 • Lenvatinib • Sorafenib 其他選擇 • <i>NTRK</i> 基因融合陽性：Larotrectinib or entrectinib • <i>RET</i> 基因融合陽性：Selpercatinib or pralsetinib
第二線治療 經 lenvatinib 和/或 sorafenib 治療後，病情惡化：cabozantinib 在接受放射碘治療後，病情仍然惡化或對放射碘治療無反應的晚期或轉移性分化型甲狀腺癌（DTC）中，多激酶抑制劑和選擇性激酶抑制劑的最佳使用順序尚不明確，但治療應持續進行，直到疾病惡化、出現不可接受的毒性或病人要求停止為止。 ESMO 指引特別說明 lenvatinib 於曾接受過 sorafenib 的病人中具有療效且有實證支持，與 cabozantinib 同為第二線可能的選擇。

依據 ESMO 指引，對於分化型甲狀腺癌的兒童病人，只有 entrectinib 與 larotrectinib 兩種藥物被認核准使用。NCCN 的指引則未特別註明建議於兒童病人的使用藥物，而 2022 年發表的英國治療共識指引認為 sorafenib 與 lenvatinib 尚未有足夠的證據支持於兒童病人的療效，但目前已有仿單外適應症（off-label

^b 高腫瘤突變負荷（Tumor Mutational Burden High, TMB-H）是指腫瘤組織中每兆鹼基存在的突變數量達到或超過 10 個

^c MSI-H or dMMR tumors 是具有高微衛星不穩定性（microsatellite instability high, MSI-H）或基因複製時的錯配修復系統存在缺陷（mismatch repair deficiency, dMMR）的腫瘤

use) 治療兒童乳突狀分化型甲狀腺癌 (PTC) 的治療經驗 [8, 9]。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 (cabometyx[®]，成分為 cabozantinib，是新一代口服之多重機轉標靶藥物，它通過抑制多個酪氨酸激酶^d (如 MET、VEGFR-1、VEGFR-2、AXL 等) 來阻止腫瘤生長和轉移，並減少腫瘤血管生成和耐藥性。主管機關許可適應症為 (1)未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人、(2)先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人，(3)曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人，以及(4)成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR^e標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人 [10]。本次建議者提出之之給付範圍與適應症相同。Cabozantinib 錠劑須整粒吞服，並避開進食；於分化型甲狀腺癌病人之用法是依體表面積區分，1.2 m² 以上的成人或兒童病人每日口服一次，每次 60 mg；體表面積 1.2 m² 以下的兒童病人，每日口服一次，每次 40 mg；治療應持續至疾病惡化，或出現無法接受之毒性為止。

(一) WHO ATC 分類碼查詢[11]

Cabozantinib 的 ATC 分類碼^f為「L01EX07」，藥品治療分類為 L 抗腫瘤和免疫調節劑/L01 抗腫瘤劑/L01E 蛋白激酶抑制劑/L01EX 其他蛋白激酶抑制劑。以 L01EX 分類碼進行查詢，共有 25 個品項；經逐一查詢，其中僅有 sorafenib 與 lenvatinib 在我國已取得治療「分化型甲狀腺癌」之藥品許可適應症。

(二) 我國藥品許可證查詢[10]

於衛生福利部食品藥物管理署的《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁，以註銷狀態為「未註銷」、適應症為「甲狀腺癌」之藥品，本案藥品以外，查得 sorafenib、sodium iodide、lenvatinib、selpercatinib 等成分；進一步用適應症「分化型甲狀腺癌」進行搜尋，本案藥品外，查得 sorafenib、lenvatinib 兩項成分，惟兩藥品之核准適應症皆為治療「放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性 (progressive) 分化型甲狀腺癌 (DTC)」病人，而本案藥品之建議

^d 這些酪氨酸激酶受體參與了維持正常細胞功能及細胞病變的過程，如腫瘤形成、腫瘤細胞轉移、腫瘤血管新生、抗藥性及腫瘤微環境的維持。

^e VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor, 血管內皮生長因子受體。

^f 世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)，將藥品以 ATC 分類碼 (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code) 進行歸類。

給付於治療「曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人」。

(三) 藥品健保給付規定查詢[12]

衛生福利部中央健康保險署所公告「全民健康保險藥品給付規定內容」中「第 9 節抗腫瘤藥物」(2024 年 9 月 26 日版)，以「甲狀腺癌」為關鍵字搜尋相關規定，查獲 sorafenib 與 lenvatinib 用於給付分化型甲狀腺癌，以及 larotrectinib 治療 *NTRK* 基因融合甲狀腺癌的相關給付條件。

綜合上述查詢，並參考國際臨床治療指引建議，目前我國用於「放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人」之藥品，包括 sorafenib 和 lenvatinib，兩藥品之核准適應症皆未限制治療線別，而本案藥品 cabozantinib 建議給付於治療「曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人」，故本報告認為與目前 lenvatinib 與 sorafenib 給付治療目標族群略有不同。而參考國際臨床治療指引建議，lenvatinib 可用於曾使用 sorafenib 的分化型甲狀腺癌病人。因此，與 cabozantinib 具有相近治療地位者包含 lenvatinib，與 *RET*、*NTRK*、*BRAF V600E* 等受體抑制劑；相關整理參見表三。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症（僅擷取甲狀腺癌相關適應症）	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L01EX02 Sorafenib	放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。	膜衣錠	200 mg	1.用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(RAI-RDTC)： (1) 放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌。 (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。 (3) Sorafenib 與 lenvatinib 不得合併使用。
L01EX08 Lenvatinib	適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人病人。	膠囊劑	4 mg 10 mg	1.用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(RAI-RDTC)： (1) 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。 (2) Lenvatinib 與 sorafenib 不得合併使用。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症（僅擷取甲狀腺癌相關適應症）	劑型	單位含量	健保現行給付條件
<i>RET</i> 標靶治療藥品				
L01EX22 Selpercatinib	適用於治療需要接受全身性療法且以放射性碘治療無效(若適合接受放射性碘)之晚期或轉移性 <i>RET</i> 基因融合陽性甲狀腺癌的成人病人。	膠囊劑	40 mg 80 mg	健保未收載
L01EX23 Pralsetinib	適用於需接受全身性治療且經放射性碘治療無效(如適用放射性碘治療)的晚期或轉移的 <i>RET</i> 融合陽性甲狀腺癌成人病人。	膠囊劑	100 mg	健保未收載
<i>NTRK</i> 標靶治療藥品				
L01EX12 Larotrectinib	適用於有 <i>NTRK</i> 基因融合的實體腫瘤之成人 and 兒童病人，並應符合以下三項條件: 1、具 <i>NTRK</i> 基因融合且無已知的後天阻抗性突變； 2、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症； 3、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。	口服液劑 膠囊劑	20 mg/ml 25 mg 100 mg	1.適用於有 <i>NTRK</i> 基因融合的實體腫瘤成人 and 兒童病人，並應符合以下條件： (1)具 <i>NTRK</i> 基因融合且無已知的後天阻抗性突變。 (2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症。 (3)沒有合適的替代治療選項(包含免疫檢查點抑制劑)。 其餘給付條件細節請詳見附錄二
L01EX14	<i>NTRK</i> 基因融合陽性之實體腫瘤：適用於治療	膠囊劑	100 mg	未給付於分化型甲狀腺癌。

ATC 分類碼 成分名		我國許可適應症（僅擷取甲狀腺癌相關適應症）	劑型	單位含量	健保現行給付條件
Entrectinib		<i>NTRK</i> 基因融合陽性之實體腫瘤的成人及 12 歲(含)以上小兒病人，並應符合以下條件：(1) 具 <i>NTRK</i> 基因融合且無已知的後天阻抗性突變，(2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病狀，(3)於治療後發生疾病惡化，或沒有合適的替代治療選項。		200 mg	
<i>BRAF V600E</i> 標靶治療藥品					
合併使用	L01EC02 Dabrafenib	Dabrafenib 與 trametinib 併用，可用於治療 <i>BRAF V600E</i> 突變之無法切除或轉移性實體腫瘤的 6 歲以上兒童及成人病人，前述病人於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇。	膠囊劑	50 mg 75 mg	未給付於分化型甲狀腺癌。
	L01EE01 Trametinib		膜衣錠	0.5 mg 2 mg	

四、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 2022 年 11 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2024 年 3 月公告。
NICE（英國）	於 2023 年 11 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告： 於 2023 年 11 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

（一）CDA-AMC（加拿大）[13]

加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）之腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）於 2022 年 11 月發布與本案相關之評估報告 [PC0287-000]。

1. 建議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC），建議給付 cabozantinib 治療局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌（DTC）的成人病人，病人先前已接受血管內皮生長因子受體（VEGFR）的標靶治療後病情惡化，並且對放射碘治療無反應（radioactive iodine refractory, RAI-R）或不適合接受該治療，但需符合以下條件：

(1) 首次處方 cabozantinib 時，病人應同時符合下列所有條件：

A. 放射碘治療無效，或不適用放射碘治療

- B. 曾接受 1 至 2 種 VEGFR 標靶藥品
- C. 有良好體能狀況 (ECOG 為 0 或 1 分)

(2) 對 cabozantinib 治療有反應並且能耐受的病人，應持續使用

- A. 治療反應需透過臨床評估、生化標記及放射影像確認
- B. 病人應每 3 至 4 個月或依據醫生判斷接受治療反應評估

(3) 當病人疾病惡化或發生無法接受的毒性時，應停止 cabozantinib。

(4) 病人應由有甲狀腺癌治療經驗的腫瘤科或內分泌科醫師照護。

(5) 降低價格。

2. 建議的理由

(1) 由一項正在進行中的隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗 (COSMIC-311) 證明，對於曾接受 VEGFR-TKI 治療且對放射碘治療無效的晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人，使用 cabozantinib 治療可增加無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)。Cabozantinib 組相較於安慰劑組可顯著延長 PFS 中位數 (11.1 個月 vs. 1.9 個月, $p < 0.0001$)。CADTH 的臨床專家認為 PFS 的結果對病人跟臨床醫師有意義。此外 cabozantinib 治療中伴隨的嚴重不良事件是可以處置的。整體而言，pERC 認為 cabozantinib 滿足了對放射碘治療無反應的分化型甲狀腺癌病人，特別是那些在使用 lenvatinib 後病情惡化的病人。

(2) 使用加拿大廠商提交的 cabozantinib 與其他藥品的價格，cabozantinib 合併最佳支持療法 (best supportive care, BSC) 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 相較於單用 BSC，在每健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-year, QALY) 需花費 664,742 加幣。根據該 ICER，cabozantinib 在每獲得一個 QALY 的支付意願閾值為 50,000 加幣的情況下，對於局部惡化或轉移性分化型甲狀腺癌病人並不具成本效益。為了使 cabozantinib 具備成本效益，必須對其價格進行調整 (降低 95%)，以符合每獲得一個 QALY 花費 50,000 加幣的標準。

3. 討論重點

(1) pERC 提到在加拿大有少數放射碘治療無效的分化型甲狀腺癌的病人。COSMIC-311 試驗顯示，與安慰劑相比，cabozantinib 在有接受過 VEGFR-TKI 治療的放射碘治療無效的分化型甲狀腺癌病人帶來了延長 PFS 的益處。然而，整體存活期 (overall survival, OS) 數據尚不成

熟，且統計分析上未控制多重比較。Cabozantinib 對健康相關生活質量（HRQoL）的影響存在不確定性，因為該結果未經過調整。

- (2) 目前尚無此目標族群接受 *RET* 融合陽性或 *NTRK* 融合標靶治療的臨床實證資料。若 *RET* 融合陽性或 *NTRK* 融合標靶藥品獲得給付，亦僅適用少數病人；而其他不具有 *RET* 或 *NTRK* 基因融合突變的病人可接受 cabozantinib 治療。
- (3) 安全性方面，COSMIC-311 試驗觀察到的不良事件與 cabozantinib 已知的特性一致，臨床上應可處理。pERC 指出臨床試驗 COSMIC-311 中，病人因不良事件終止治療的比例較低。

4. 病人意見

- (1) 加拿大癌症協會（Canadian Cancer Society, CCS）與甲狀腺癌加拿大（Thyroid Cancer Canada, TCC）兩個病友團體等共同提交了一份意見書。該問卷共有兩名病人回應，其中一位有使用 cabozantinib 的經驗。意見書指出，這種類型的甲狀腺癌是罕見的。
- (2) 這兩位病人表示，與晚期分化型甲狀腺癌相關的症狀對他們的工作、旅遊、運動、家務料理、家庭義務的履行以及維持正面心理健康的能力造成了中度影響。此外，兩位病人均提到在治療過程中面臨經濟困境，例如收入損失和交通費用。然而，意見中未提供對病人來說重要的結果的具體細節。值得注意的是，病人在治療過程中遭遇了噁心、嘔吐、腹瀉和疲勞等不良反應。

(二) PBAC（澳洲）[14]

PBAC 於 2023 年 11 月與 2024 年 3 月發布兩筆跟本案相關的報告。2024 年 3 月建議給付 cabozantinib，用於治療放射碘治療無效或不適用的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的病人，這些病人在接受 TKI 治療後病情惡化，或對之前的 VEGF 標靶治療產生不耐受性。PBAC 提及申請書中對經濟模型進行了所要求的修改，但認為包括生命末期成本的方法不適當。然而，PBAC 認為加入一些疾病進展後的成本是合適的，且 cabozantinib 建議的價格可能具有成本效益，估計的財務影響較小。此外，澳洲廠商必須簽訂特殊價格協議。

PBAC 建議給付規定如下：

治療階段	臨床條件
起始治療	• 疾病必須對放射碘治療無效 [§] 或者病人不適合接受

[§] 放射碘治療無效的定義為，在放射性碘（RAI）掃描中，病變部位無碘吸收，或已接受累積劑

	放射性碘治療；且 • 病人在接受 VEGFR-TKI [†] 治療時病情仍惡化（依 RECIST 判定 [†] ），或曾因嚴重不耐受 VEGFR-TKI 治療而需要永久中止治療；且 • 病人的 WHO 體能狀態不能高於 2；且 • 澳洲藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme）對此疾病狀態僅給付此一付療法；且 • 已適當抑制甲狀腺刺激激素(TSH)。
持續治療	疾病反應必須是穩定或對治療有反應 [†] 。
[†] VEGF-TKI：lenvatinib [†] 疾病反應是依固體腫瘤療效評估標準（The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）。完全反應定義為所有目標病灶皆消失；部分反應表示目標病灶最長直徑總和減少 30%以上；惡化定義為目標病灶最長直徑總和增加 20%以上；病情穩定表示改變量少於上述所有標準。	

1. 相對療效與相對安全性考量

委員會藥品療效的評估主要依據 COSMIC-311（N=258）臨床試驗，這是一項隨機、雙盲、多中心、安慰劑對照的第三期臨床試驗，使用 cabozantinib 在曾使用過 VEGF 標靶藥物後仍病情惡化的 RAI-DTC 病人，研究中主要分析的病人定義為 OITT^h、ITTⁱ 與 Full ITT^j 共 3 個不同時間切點的病人群進行分析，綜整 COSMIC-311 臨床試驗的結果：

- (1) 整體反應率（overall response rate, ORR）有輕微的改善。在 OITT 分析中，cabozantinib 組的 ORR 為 15%（99% CI：5.8 to 29.3），相比之下，安慰劑組的 ORR 為 0%（99% CI：0.0 to 14.8），統計上有顯著差異（ $p=0.0281$ ）；然而，仍未能拒絕研究前設定的 1% 顯著的虛無假設。因此相較於安慰劑，每 100 名接受 cabozantinib 治療的病人，在中位數 6 個月的治療期間內，約有 15 名病人會出現總體反應。
- (2) PFS 有統計學上的顯著改善，不論是在 ITT 病人群，或僅接受過 lenvatinib 治療的次族群。在 Full ITT 病人群中，cabozantinib 組的中位 PFS 為 11.0 個月，而安慰劑組為 1.9 個月（HR= 0.22（95% CI：0.15 to 0.32）， $p<0.0001$ ）。在 12 個月時，cabozantinib 組的無事件存活率為 45.6%，而安慰劑組為 1.8%。因此相較於安慰劑，對於每 100 名接受 cabozantinib 治療的病人，在 12 個月時：約 44 名

量大於或等於 600 mCi 的放射性碘治療，或在接受單次放射性碘治療後 12 個月內病情惡化，或在 12 個月內接受兩次放射性碘治療後病情惡化。

^h 首批 100 名隨機分配接受試驗治療的受試者，N=100

ⁱ 截至首次臨床數據截止（CCO1，2020 年 8 月 19 日）時，隨機分配接受試驗治療的病人 N=187

^j 截至第二次臨床數據截止（CCO2，2021 年 2 月 2 日）時，隨機分配接受試驗治療的病人 N=258

病人會無病情惡化。

- (3) OS 在 ITT 病人群，或僅接受過 lenvatinib 治療的次族群分析中都無統計學意義。在 CCO2^k時，Full ITT 病人群中，OS 的 HR=0.76 (95% CI: 0.45 to 1.31; p=0.3260)；共報告了 58 例死亡 (37 例來自 cabozantinib 組，21 例來自安慰劑組)。Cabozantini 組和安慰劑組的整體存活分析設限資料比例相似 (78%對比 76%)。設限資料的原因主要是沒有記錄到事件，顯示研究觀察的中位數較短 (10.1 個月)。在安慰劑組中，40 例 (45%) 病人轉換至開放式的 cabozantinib 治療。對於 ITT 分析，安慰劑組的總體生存率結果受到了病人轉換到開放式作業 cabozantinib 治療的干擾，因為這些病人在病情惡化後才轉換至 cabozantinib 治療。
- (4) 安全性方面，PBAC 認為 cabozantinib 劣於安慰劑。在 Full ITT 病人群中，接受 cabozantinib 組中 98% 都經歷了不良事件，而接受安慰劑治療的病人為 85%。cabozantinib 治療組中，最常見治療相關不良事件為：腹瀉、手足症候群、高血壓、肝指數升高、食慾減退、疲勞和噁心。

PBAC 表示雖然 cabozantinib 的治療顯示 PFS 有顯著改善，但由於安慰劑組病人在解盲後因病情惡化轉為接受開放式的 cabozantinib 治療，導致 OS 結果可能存在較高的偏差風險。此試驗設計使 OS 的統計估算受到了限制。此外，多數病人缺乏客觀反應結果資料，或因無 PFS/OS 數據而被設限。在 OITT 分析中，cabozantinib 組有 7.5% 的病人缺乏 ORR 資料，而安慰劑組則為 0%。最後，由於 cabozantinib 的高毒性，病人和研究者可能無法保持盲性。

針對此試驗的結果也評估澳洲當地的適用性，委員會提及 COSMIC-311 試驗中允許的治療時間與 PBS 的規範不同，且試驗中病人的過去用藥史與 PBS 的給付政策不同；最後則提及因有腦轉移的病人在 COSMIC-311 試驗中是排除條件，因此對有腦轉移的病人，cabozantinib 的臨床療效仍有不確定性。

2. 比較對象

TKI 是對於放射碘治療無效的分化型甲狀腺癌病人的標準治療方法，其中 lenvatinib 已有給付，而 sorafenib 無給付。因此澳洲廠商將最佳支持治療 (BSC) 作為主要的參考品對象。BSC 包括藥物、醫療程序、心理治療、促生長因子、姑息性手術或其他任何對症治療，但不包括抗腫瘤藥物、抗腫瘤化療、激素治療或免疫治療。

澳洲經濟評估次委員會 (ESC) 認定，將 BSC 作參考品是合理的，因為 BSC

^k CCO2: Clinical Cut-off 2 第二次臨床數據截止點, 2021 年 2 月 2 日

是目前對這些病人來說最常見、最基本的支持性治療方式，不涉及特定的抗癌藥物，因此有助於評估所申請的治療是否能帶來額外的療效或臨床優勢。根據澳洲藥品給付諮詢委員會(PBAC)的要求，這樣的比較能夠充分反映新療法對病人的實際價值。

3. 病友意見

本項目未收到病友的意見，但收到了來自醫護專業人員和機構的反饋。他們指出，使用 cabozantinib 治療可以延長經一線治療後病情惡化的分化型甲狀腺癌病人的無惡化生存期。此外，澳洲甲狀腺基金會的意見也強調，將 cabozantinib 納入 PBS¹有助於改善公平性。

(三) NICE (英國) [15]

NICE 於 2023 年 11 月發布與本案相關之評估報告[TA928]，不建議給付 cabozantinib 於不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且曾接受全身性治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成年病人。

1. 不建議原因

- (1) 英國國民健康服務體系 (NHS) 沒有專門針對不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且曾接受全身性治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成年病人的治療方法。NICE 認為當時標準治療是最佳支持治療。
- (2) COSMIC-311 試驗證據顯示，與最佳支持療法相比，cabozantinib 可延長病人病情惡化的時間。但因試驗追蹤時間不足，目前尚不清楚是否可延長壽命。
- (3) 當時委員會認為尚不清楚 cabozantinib 是否能有效延長病人壽命，因此其成本效果估算必須位於 NICE 認為 NHS 資源合理可接受範圍的下限。當時分析數據顯示，考量該疾病的嚴重程度、對生活質量及壽命的影響，並且也考慮到了目前尚無足夠的替代治療方案，但最可能的成本效果估計值仍接近 NICE 所接受範圍的上限。
- (4) 若有更多的證據可能有助於解決關於 cabozantinib 效益的不確定性，但英國廠商表示，COSMIC-311 試驗不會再提供額外證據。

2. 委員會討論要點

¹ PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme 藥品給付清單

(1) 臨床管理

A. 臨床需求

分化型甲狀腺癌的治療，在英國包括手術切除，病人術後會接受放射碘治療，以清除手術殘餘的癌細胞，其中仍有約 5 至 15% 病人對放射碘治療沒有反應。而對放射碘治療無效病人，第一線的全身性治療藥品為 lenvatinib 或 sorafenib，若使用第一線治療後惡化，NHS 當時尚無第二線治療藥品可選用，故委員會認為存在未滿足醫療需求。

B. 治療選擇

對於在使用 lenvatinib 或 sorafenib 治療後病情仍惡化且不再接受這些治療的病人，最佳支持療法 (best supportive care, BSC) 是剩下的選擇。

RET (rearranged during transfection) 可能可使用 selpercatinib 治療，而 *NTRK* (neurotrophic tyrosine receptor kinase) 融合陽性病人可能可接受 entrectinib 或 larotrectinib 治療，但 *RET* 或 *NTRK* 融合陽性的分化型甲狀腺癌病人較少見，且上述藥品目前皆以癌症藥品基金 (Cancer Drugs Fund, CDF) 給付，非 NHS 常規給付，因此不適合做為 cabozantinib 的比較品。此外，NICE 外部評估小組 (external assessment group, EAG) 提到臨床醫師可能在疾病惡化後持續以 lenvatinib 治療，因此 lenvatinib 可能可以做為 cabozantinib 的潛在比較品，臨床醫師對此說明 lenvatinib 在疾病惡化後使用為特殊情況。據此，委員會結論認為最佳支持療法為 cabozantinib 合適的參考品。

C. Cabozantinib 的臨床地位

COSMIC-311 臨床試驗顯示，76% 的受試者曾接受 sorafenib 或 lenvatinib 治療。英國廠商建議將 cabozantinib 作為不適合或對放射碘治療無效的局部晚期或轉移性甲狀腺癌 (DTC) 的二線治療選擇。依現行 NICE 建議給付藥品，在第一線全身性治療後沒有治療建議，故認為 cabozantinib 的定位合適。

(2) 臨床效果

A. COSMIC-311 trial

Cabozantinib 的主要證據來源於 COSMIC-311 研究。這是一項隨機、雙盲的第 3 期臨床試驗，旨在比較 cabozantinib 加最佳支持療法與安慰劑加最佳支持療法的效果。研究對象為在先前的系統性治療期間或治療後仍出現病情惡化的放射碘治療復發晚期 DTC 病人。EAG 指出，在該試驗中，兩組受試者的設限比例偏高。至資料截止日期 2021 年 2 月，cabozantinib 組和安慰劑組的設限比例分別為 64% 和 22%，這意味著在該時間點，PFS 和 OS 的資訊仍不完整。在意向分析族群（intention-to-treat, ITT）中，OS 分析未顯示出統計上的顯著差異。然而，EAG 也發現，作為二線治療的次族群分析結果顯示，cabozantinib 在 PFS 和 OS 方面的表現較全體族群更佳，但仍未達到統計上的顯著差異。

B. 交叉調整（crossover adjustment）

EAG 評估 COSMIC-311 試驗有高偏差風險，因為受試者之間存在較高的轉換率。在影像學惡化後，對照組受試者可以轉為接受開放式設計的 cabozantinib。雖然進行了跨組調整分析，但 OS 數據仍顯示不確定性，委員會已將這一點納入決策考量。

(3) 平等問題

雖女性更容易被診斷出罹患甲狀腺癌。但臨床專家解釋，在轉移性 DTC 中，男性和女性的比例相近。這一點在 COSMIC-311 的試驗人群中也可見到。沒有發現其他平等或社會價值問題。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[16]

蘇格蘭藥物委員會（The Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2024 年 2 月發布與本案相關之評估報告[SMC2590]，不建議給付 cabozantinib 於不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且接受全身性治療後或治療中惡化的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成年病人。

SMC 主要認為在 COSMIC-311 試驗結果顯示，RAI 治療無效，且曾接受 1 至 2 種全身性治療無效的 DTC 病人，接受 cabozantinib 治療後的 PFS 統計上顯著優於安慰劑組。然而，英國廠商提出論證治療成本的證據並不夠充分，經濟分析結果穩健程度不足以說服 SMC 建議給付。

A. 摘要臨床效果考量

(a) 主要優勢

Cabozantinib 是第一個獲准用於局部晚期或轉移性、對放射性碘治療無效或不符合使用條件且無基因突變的 DTC 病人的第二線及後續治療藥物。在雙盲隨機第三期研究（COSMIC-311）中，與安慰劑相比，cabozantinib 的期中分析中顯著改善了 PFS。

(b) 主要不確定性

Cabozantinib 在首批 100 名病人的 ORR 分析中未顯著改善。其次，OS 和其他次要結果之統計分析並未控制多重比較之第 I 型錯誤，僅呈現描述性統計數據。PFS 結果來自期中分析，追蹤觀察時間短且事件數少，導致長期生存效益不確定。OS 結果有因安慰劑組病人轉至 cabozantinib 治療而受到干擾，分析難以解釋，且試驗未來也不會持續更新 OS 分析。此外，試驗中主要是納入接受過 1 種治療的病人，缺乏接受 2 種以上 VEGFR TKI 治療病人的使用證據，使結果可能無法外推至健康狀態較差的病人；也因此，缺少與後續可能的治療選擇比較的實證。最後，COSMIC-311 試驗納入 ECOG PS^m 0 至 1 分病人，故試驗結果可能無法外推至體能狀態較差的病人。

B. 摘要安全性證據

在 COSMIC-311 研究中，cabozantinib 的安全性可以透過劑量調整被管理，與預期一致，且未發現新的安全性信號。與治療相關的不良事件裡，以腹瀉、肢端紅腫症（palmer-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPE，又或稱手足症候群）、高血壓、肝酵素升高、噁心和食慾減少是最常見的。需緊急處置的第 3 級或 4 級不良事件主要包括高血壓、PPE 和疲勞。此外，最常見的嚴重不良事件包括腹瀉、胸腔積液、肺炎和高血壓等。

^m 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態（Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS）。ECOG 體能狀態分數共分為 0-5，0 分是充分活躍，能夠不受疾病限制地進行所有活動；1 分是體力活動受限，但可以走動並能夠進行輕度或久坐的工作，例如：一般家務、辦公室工作。

C. 摘要病人與照顧者參與

晚期的 DTC 病人承受嚴重病症，影響生活品質。缺乏有效的第二線治療，cabozantinib 可作為新的治療選擇，改善病情控制、延長無惡化存活期，並可能使病人恢復日常功能和獨立性，減少醫療接觸，提供便利的口服治療選擇。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效，或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌 排除條件：未設限
Intervention	Cabozantinib
Comparator	未限制
Outcome	未限制
Study design	臨床試驗（Clinical Trial）、隨機對照試驗（Randomized Controlled Trial）、系統性回顧（Systemic Review）、整合分析（Meta-Analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 18 日，以（differentiate thyroid cancer）和 Cabozantinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

本報告以上述搜尋策略於 PubMed / Embase /Cochrane Library 資料平台，

分別有 16/116/32 筆文獻，經逐筆審閱標題與摘要，排除重複文獻、不符合本案 PICOS 之文獻、回顧性/評論性文章、臨床試驗註冊資訊不同於本案 PICO、海報或會議摘要等，最終納入 1 項臨床試驗（共 9 筆文獻）做為療效與安全性評估參考，摘述說明如後：

A. 臨床試驗 COSMIC-311[17-23]

COSMIC-311 (ClinicalTrials.gov ID: NCT03690388) 是一項全球、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，探討 cabozantinib 對於不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且曾接受過 VEGFR 標靶治療後疾病惡化的分化型甲狀腺癌病人的療效，此臨床試驗由 Exelixis 公司資助執行。

試驗的病人為年齡在 16 歲及以上，放射性碘治療後復發的分化型甲狀腺癌病人（包括乳頭狀及濾泡性甲狀腺癌及其變異型），且 ECOG PS 為 0 或 1。隨機分派方式是先根據先前 lenvatinib 治療狀況（有或無）和年齡（65 歲以上或未滿）進行分層，在每個分層內，病人再以 2:1 的比例隨機分配到口服 cabozantinib（每日 60 毫克）或相應的安慰劑組。

試驗期間，cabozantinib 組病人及安慰劑組病人均同時接受最佳支持療法（best supportive care, BSC），包含止痛藥、抗生素和心理支持或諮商。若治療期間發生不良反應，可依試驗主持人評估調整藥品劑量或給予支持性治療，劑量調整可以是中斷治療及/或降低劑量，病人應持續接受治療直到確認為疾病惡化（依據 RECIST 1.1 版之標準ⁿ），或發生無法耐受之不良事件。當病人因疾病惡化解盲後為安慰劑組病人，且試驗主持人評估該病人能因為接受 cabozantinib 治療獲得臨床益處，則該病人會轉為開放式作業（open-label）的 cabozantinib 組進行治療。

COSMIC-311 主要療效指標有兩項，前 100 位隨機分派病人的客觀反應率（objective response rate, ORR），和所有病人的無疾病惡化存活期（progression free survival, PFS）；資料分析切點時，採用納入的所有病人（intention-to-treat, ITT）進行分析。

表四、COSMIC-311 試驗之設計[19]

COSMIC-311 (ClinicalTrials.gov ID: NCT03690388)	
研究設計	全球多國、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗
研究對象	篩選條件如下：

ⁿ RECIST, The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST, 固體腫瘤的療效評價標準，目前參考本為 1.1 版，2009/1/20 公告，一套能夠客觀評估實體腫瘤療效的標準，用以明確臨床試驗中實體腫瘤的測量方法和療效評估的方式

	納入條件	
	診斷	經組織學或細胞學證實的分化型甲狀腺癌（乳突狀癌或濾泡狀癌及其變異型）。
	疾病狀態	隨機分派前 28 天內有 CT 或 MRI 檢查，且符合 RECIST 1.1 之可測量的疾病。
		接受過放射性碘治療或不適合接受放射碘治療。
		先前至少接受過 lenvatinib 或 sorafenib 治療；允許先前最多使用兩種 VEGFR-TKI。
		必須在接受 VEGFR-TKI 治療期間或之後，有影像學惡化（根據 RECIST 1.1）。
		必須從先前治療相關的毒性中恢復到基線水平或 ≤ 1 級（CTCAE 5 版 ^o ）。
	年齡	16 歲以上
	體能狀態	ECOG 評分為 0 或 1
	器官功能	隨機分派前 10 天內須具備足夠的骨髓和器官(血液、生化及尿液檢查正常)功能
	甲狀腺功能	過去曾接受甲狀腺素替代療法，隨機分派前 28 天內甲狀腺刺激激素(TSH)濃度必須低於參考範圍的下限或低於 0.50 mIU/L
	排除條件	
	藥物或治療紀錄	曾接受過下列之一：
		• Cabozantinib • 選擇性的 <i>BRAF</i> 抑制劑（例如：vemurafenib, dabrafenib） • 使用 > 2 種 VEGFR-TKI • 使用 > 1 種免疫檢查點抑制劑 • 使用 > 1 個化療療程
		隨機分派前 2 個星期內使用過小分子激酶抑制劑或仍在該藥物的 5 個半衰期內。
		隨機分組前 4 週內接受過任何類型的抗癌抗體（包括研究性抗體）或全身性化療。
		隨機分組前 2 週內接受過骨轉移的放療或在 4 週內接受過其他放療。
		已知的腦轉移或顱內硬膜外病症 ^p 。

^o CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (常見毒性標準), 用於描述病人接受化療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)、死亡 (5 級)。

^p 除非經過充分治療（放療和/或手術），且在隨機分組前至少穩定 4 週，符合資格的病人必須在

	隨機分組前使用口服抗凝血藥物或抗小板藥物 ^q 。
隨機分組	- 以 2:1 的比例隨機分配至 cabozantinib 或安慰劑 - 根據是否接受過 lenvatinib 治療（有或無）及年齡（≤65 歲 vs >65 歲）進行分層。
遮盲	確保病人、研究者、現場人員和研究贊助者皆不知道受試者被分配到哪種治療
試驗介入與流程	實驗組：每日口服 1 次 cabozantinib 60 mg + 最佳支持性療法^r 對照組：安慰劑 + 最佳支持性療法 不良事件 - 試驗主持人可依藥物產生的不良事件進行劑量調整(不能忍受的 2 級或達到 3-4 級)或支持性照護。 - 若發生不可接受的毒性或其他原因（如病人決定、違規或懷孕）可終止治療。 解盲 - 影像學惡化時解盲 - 發現是安慰劑組的病人，如果符合資格，可以轉換為接受開放式作業的 cabozantinib 組。 - cabozantinib 組的病人，只要在研究者認為他們仍有臨床利益，也可以轉換為開放標籤的 cabozantinib。

隨機分組時無神經症狀且不使用皮質類固醇治療。

^q 不包含低劑量 aspirin（根據研究各地適用指導方針）和低分子量肝素（LMWH）

^r 最佳支持性療法包含止痛、抗生素治療感染、貧血輸血、營養支持，以及根據需要提供的心理支持，包括藥物治療或輔導

療效指標	主要指標	
	客觀反應率(objective response rate, ORR)	評估隨機分配的前 100 名病人 (Objective response rate intention-to-treat, OITT)，依獨立盲性委員會 (blinded independent radiology committee, BIRC) 的評估，定義為經確認的完全或部分反應的病人比例，需至少追蹤 6 個月。
	無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)	在所有隨機分配的病人中評估 (ITT)，定義為從隨機分配到影像學惡化或任何原因死亡的時間。
	其他指標	
	整體存活期 (overall survival, OS)	在所有隨機分配的病人中評估 (ITT)，定義為從隨機分配到任何原因死亡的時間。
	反應持續時間 (Duration of response, DoR)	從首次客觀反應確認 (至少 28 天後確認) 到疾病惡化或任何原因死亡的時間。
	血清甲狀腺球蛋白濃度變化	從基線、第五週第一天和第九週第一天的評估。
	輔助指標	
	疾病穩定率 (disease stabilization rate, DSR)	達到經確認反應 (完全或部分) 或至少持續 16 週的穩定疾病病人的比例。
	安全性和耐受性	從至少接受一劑試驗介入的所有病人中進行分析。
統計方法	附加指標	包括 cabozantinib 的藥物動力學、生物標記與結果的關聯、與健康相關的生活品質以及醫療資源使用情況等。
	• ORR 以費雪精確檢定(Fisher's exact test)進行分析，使用雙尾檢定，設定 $\alpha=0.01$，計算 ORR 的點估計和 99%信賴區間 (CI)；如果雙尾費雪精確檢定結果的 p 值 < 0.01，且 cabozantinib 的點估計高於對照組，則將拒絕無差異的虛無假設，推斷 cabozantinib 組的 ORR 優於安慰劑組。 • PFS 假設檢定使用分層 log-rank 檢定 (stratified log-rank test)，是雙尾檢定，顯著的標準定義為 p 值需要小於 0.04 或 0.05。PFS 的中位數時間及其 95%信賴區間將使用 Kaplan-Meier 方法進行估算。分層風險比 (HR) 及其 96%或 95%信賴區間將使用 Cox 比例風險模型(Cox proportional-hazard model)進行估算。如果分層 log-rank 檢定顯示出統計學差異，且 cabozantinib 組的 HR 小於	

	1，將拒絕無差異的虛無假設。代表 cabozantinib 組的 PFS 效果優於安慰劑組。 • 在進行 ORR 的檢定時，同時會進行 PFS 的期中分析。為了控制可能的統計錯誤（特別是型一錯誤），使用了特定的統計方法（Lan-DeMets-O' Brien Fleming alpha spending function）來調整顯著性水平，以根據當時的 PFS 事件數量來確保檢驗的結果更為準確和可靠。 • 用修改版的 Bonferroni 程序來控制型一錯誤，將 ORR 的顯著性水平設為 1%，PFS 的顯著性水平設為 4%。如果 ORR 的結果能夠拒絕虛無假設，則可以將 1% 的顯著性水平繼續用於後續的 PFS 分析。反之，若 ORR 的結果無法拒絕虛無假設，則 PFS 分析的顯著性水平保持在 4%。 • 使用 Kaplan-Meier 方法估算 OS 的中位數時間及其 95% CI。分層危險比及其 95% 信賴區間將使用 Cox 比例風險模型估算。
--	---

(a) COSMIC-311 試驗療效指標[19]

本研究共納入 187 位病人進行分析。隨機分配後，125 位病人被分配至 cabozantinib 組，62 位則在安慰劑組中。前 100 位隨機分配的病人被納入 OITT 分析，平均年齡為 62 至 63 歲。而在 ITT 分析中，所有病人的平均年齡為 65 至 66 歲。男性與女性病人的疾病發生比例相近。基本特徵分析還包括 ECOG 狀態、甲狀腺癌組織學亞型分類、是否曾使用過 VEGFR-TKI 藥物及其使用數量等，相關數據已整理於表五中。

各療效指標詳細資料整理於表六。在資料截止時間點 2020 年 8 月 19 日時，在 OITT 受試者群體中，67 人接受 cabozantinib 治療的病人中，有 10 人（15%；99% CI 5.8 to 29.3）達到了 ORR，而 33 名接受安慰劑的病人中沒有人（0%；0 to 14.8）達到 ORR（ $p=0.028$ ）。然而，這個結果並未達到預先設定的顯著性水平（ $\alpha=0.01$ ）。此資料切點亦為 PFS 期中分析（Interim Analysis），以 ITT 族群分析 PFS，相比於安慰劑組，cabozantinib 在 PFS 有達統計上顯著改善，HR 為 0.22（96% CI=0.13 to 0.36, $p<0.0001$ [期中分析邊界值為 0.00036]）；惟此時發生事件人數不足以得到 PFS 中位數（not reach）。資料截止時間為 2021 年 2 月 8 日的延伸追蹤分析結果顯示[22]，相對於安慰劑組的 PFS 中位數時間為 1.9 個月（96% CI=1.9 to 3.7），cabozantinib 組為 11.0 個月（96% CI=7.4 to 13.8），HR 為 0.22（96% CI=0.15 to 0.32）。在 ORR 比較，安慰劑組為 0%（95% CI = 0.0 to 4.1），而 cabozantinib 組中有一名病人達到完全反應，ORR 為 11%（95% CI=

6.9 to 16.9), $p=0.003$ 。

OS 方面，在資料截止時間點 2020 年 8 月 19 日時兩組中位數皆尚未達到；HR 為 0.54 (95% CI=0.27 to 1.11)，在兩組間無顯著差異。資料截止時間為 2021 年 2 月 8 日的延伸追蹤分析結果顯示，cabozantinib 組中位數為 19.4 個月，安慰劑組則尚未達到；HR 為 0.76 (95% CI=0.45 to 1.31)。值得注意的是，研究最後統計有 40 位安慰劑組的病人因在病情惡化後，轉為接受開放式的 cabozantinib 組治療，約佔原本安慰劑組病人的 45.45%。

根據澳洲評估報告[14]中提及，COSMIC-311 研究的 The 5-level EQ-5D version (EQ-5D-5L)^s 分數和 EuroQol-visual analogue scales (EQ-VAS)^t 的分數差異在統計上不顯著。EQ 分數在 cabozantinib 組相較於安慰劑組在生活品質指標上變化不大，且統計結果顯示無顯著差異($p=0.6797$)。EQ-VAS 在 cabozantinib 組在自評健康狀況上也未顯示出明顯的改善($p=0.8510$)。

(b) COSMIC-311 次族群分析[24]

在資料截止時間點 2020 年 8 月 19 日時，預先設定的各項次族群分析中，cabozantinib 組的 PFS 皆傾向優於安慰劑組；除亞洲族群外，其它特性均在統計名義上達顯著差異。

在追蹤時間中位數 10.1 個月時，無論病人先前接受過 sorafenib、lenvatinib 或兩者治療，cabozantinib 均能顯著延長 PFS；僅接受過 sorafenib 治療的病人，cabozantinib 組的 PFS 中位數時間為 16.6 個月，安慰劑組為 3.2 個月 (HR=0.13, 95% CI=0.06 to 0.26)。僅接受過 lenvatinib 治療的病人，cabozantinib 組的 PFS 中位數時間為 5.8 個月，安慰劑組為 1.9 個月 (HR=0.28, 95% CI=0.16 to 0.48)。接受過 sorafenib 和 lenvatinib 治療的病人，cabozantinib 組的中位 PFS 為 7.6 個月，安慰劑組為 1.9 個月 (HR=0.27, 95% CI=0.13 to 0.54)。ORR 和 DSR 不論在哪一種治療背景下，cabozantinib 組均高於安慰劑組。大多數接受 cabozantinib 治療的病人，無論先前接受過何種治療，其腫瘤病灶均縮小，詳細數據整理於表七。

相較安慰劑組，在所有組織學分類裡（包括乳突癌、濾泡癌、oncocytic 亞型和分化不良亞型），cabozantinib 組均有統計名義上的

^s 歐洲生活品質 5 構面 5 層級。

^t 歐洲生活品質視覺類比量表。

顯著延長 PFS；乳突癌病人分析，cabozantinib 組的 PFS 中位數時間為 9.2 個月，安慰劑組為 1.9 個月（HR=0.27, 95% CI=0.17-0.43）。濾泡癌病人在 cabozantinib 組的 PFS 中位數時間為 11.2 個月，安慰劑組為 2.5 個月（HR=0.18, 95% CI=0.10-0.31）。Oncocytic 亞型病人在 cabozantinib 組的 PFS 中位數時間為 11.2 個月，安慰劑組為 2.5 個月（HR=0.06, 95% CI=0.02-0.21）。最後在分化不良亞型病人裡，cabozantinib 組的 PFS 中位數時間為 7.4 個月，安慰劑組為 1.8 個月（HR=0.18, 95% CI=0.08-0.43）。根據不同的組織學型態次群組分析結果，無論是以 ORR（客觀反應率）還是 DSR（疾病穩定率）為指標，cabozantinib 組的表現均顯著優於安慰劑組。大多數接受 cabozantinib 治療的病人，無論其腫瘤組織學類型如何，其腫瘤病灶均縮小。詳細數據整理於表八。

(c) COSMIC-311 安全性分析

在資料截止時間點 2020 年 8 月 19 日時，兩組受試者發生任何等級的不良事件（adverse event）人數比例相近（94% vs. 93%）。57% 的 cabozantinib 病人出現了 3 級或 4 級不良事件，而安慰劑組為 26%。最常見的不良事件包括手足症候群（palmar-plantar erythrodysesthesia）、高血壓和疲勞。Cabozantinib 組有 16% 的病人出現了與治療相關的嚴重不良事件，而安慰劑組僅有 2%。Cabozantinib 組中有 10 起與治療相關的不良事件導致治療停止，但研究中未發現與治療相關的死亡事件。與 cabozantinib 治療有關的嚴重不良事件則包含腹瀉、深層靜脈栓塞、高血壓、肺栓塞，詳細數據整理於表九。

資料截止時間為 2021 年 2 月 8 日的安全性分析顯示，cabozantinib 組治療期間發生的第 3 級和第 4 級不良事件比例為 62%，而安慰劑組則為 28%。最常見的不良事件包括高血壓（12%對 2%）、手足症候群（10%對 0%）和疲勞（9%對 0%）。未觀察到第 5 級的治療相關事件。Cabozantinib 組暴露中位數為 6.0 個月；有 80% 受試者因不良事件而需要劑量調整、71% 曾經暫停治療、67% 曾降低劑量、9% 完全停止治療。整體來說，因不良事件需要調整劑量的病人比例在 cabozantinib 組顯著高於安慰劑組。治療中止的情況也顯示 cabozantinib 組有較高的比例。

資料截止時間為 2021 年 2 月 8 日時，在先前有 VEGFR-TKI 治療的次族群中，接受 cabozantinib 的病人中有超過 96% 在開始治療後

有發生不良事件 (TEAE^u)，而接受安慰劑的病人則為超過 81%。先前僅接受 sorafenib 病人、僅接受 lenvatinib 病人、同時接受兩者病人中，cabozantinib 組分別有 63%、57%、69% 發生第 3/4 級的 TEAEs，而安慰劑組則分別為 21%、41% 和 19%。最常見的第 3/4 級的 TEAEs 包括高血壓、手足症候群、疲勞，以及低血鈣症。

^u TEAE, treatment-emergent adverse event

表五、COSMIC-311 病人的基本特徵分析

特徵	期中分析				延伸分析	
	OITT ^v		ITT ^w		Full ITT ^x	
	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib	Placebo
人數	67	33	170	88	170	88
年齡（歲），中位數（範圍）	62 (56 to 71)	63 (55 to 71)	65 (56 to 72)	66 (56 to 72)	65 (31 to 85)	66 (37 to 83)
性別，人數(%)						
女性	35 (52)	21 (64)	68 (54)	34 (55)	87 (51)	49 (56)
男性	32 (48)	12 (36)	57 (46)	28 (45)	83 (49)	39 (44)
種族，人數(%)						
白人	47 (70)	20 (61)	90 (72)	41 (66)	121 (71)	59 (67)
亞洲人	10 (15)	9 (27)	20 (16)	14 (23)	29 (17)	20 (23)
黑人	1 (1)	1 (3)	1 (1)	2 (3)	2 (1)	2 (2)
其他	3 (4)	0 (0)	5 (4)	1 (2)	6 (4)	3 (3)
未知	6 (9)	3 (9)	9 (7)	4 (6)	12 (7)	4 (5)
地區，人數(%)						
歐洲	35 (52)	14 (42)	65 (52)	32 (52)	82 (48)	39 (44)
亞洲	6 (9)	8 (24)	16 (13)	13 (21)	24 (14)	19 (22)
美國/加拿大	8 (12)	6 (18)	13 (10)	9 (15)	15 (9)	12 (14)

^v OITT, 隨機分派的前 100 名病人接受研究分析。^w ITT, 至 2020 年 8 月 19 日的第一次臨床截止日期 (CCO1)，隨機分派接受研究的病人。^x Full ITT, 至 2021 年 2 月 2 日的第二次臨床截止日期 (CCO2)，隨機分派接受研究的病人。

特徵	期中分析				延伸分析	
	OITT ^v		ITT ^w		Full ITT ^x	
	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib	Placebo
除了上述的其他地區	18 (27)	5 (15)	31 (25)	8 (13)	49 (29)	18 (20)
ECOG 體能狀態, 人數(%)						
0	33 (49)	17 (52)	74 (44)	59 (47)	74 (44)	43 (49)
1	34 (51)	16 (48)	95 (56)	66 (53)	95 (56)	45 (51)
組織學分型, 人數(%)						
乳突癌	39 (58)	20 (61)	67 (54)	35 (56)	96 (56)	54 (61)
濾泡癌	30 (45)	13 (39)	62 (50)	28 (45)	78 (46)	35 (40)
曾使用 sorafenib 或 lenvatinib, 人數(%)						
sorafenib	26 (39)	12 (36)	46 (37)	23 (37)	101 (59)	54 (61)
lenvatinib	22 (33)	13 (39)	48 (38)	26 (42)	108 (64)	55 (63)
2 者皆有	19 (28)	8 (24)	31 (25)	13 (21)	39 (23)	21 (24)
曾使用過幾種 VEGFR-TKI, 人數(%)						
1	46 (69)	24 (73)	91 (73)	48 (77)	126 (74)	65 (74)
2	21 (31)	9 (27)	34 (27)	14 (23)	43 (25)	23 (26)
轉移部位, 人數(%)						
骨頭	35 (52)	14 (42)	62 (50)	24 (39)	51 (30)	21 (24)
肝臟	15 (22)	4 (12)	27 (22)	6 (10)	25 (15)	9 (10)
肺臟	46 (69)	26 (79)	88 (70)	49 (79)	121 (71)	61 (69)
其他	57 (85)	28 (85)	104 (83)	56 (90)	127 (75)	70 (80)

表六、COSMIC-311 主要療效指標結果

	期中分析 (資料截止時間：2020 年 8 月 19 日)				延伸分析 (資料截止時間：2021 年 2 月 8 日)	
	OITT		ITT		Full ITT	
追蹤時間，中位數，月(範圍)	8.9 (7.1 to 10.5)		6.2 (3.4 to 9.2)		10.1 (0.2 to 23.4)	
分組	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑
人數	67	33	125	62	170	88
主要療效指標						
ORR, % (99 % CI for OITT; 95% CI for ITT and full ITT)	15 (5.8 to 29.3)	0 (0 to 14.8)	9 (4.5 to 15.2)	0 (0 to 14.8)	11 (6.9 to 16.9)	0 (0.0 to 4.1)
<i>p</i> 值	0.028		0.017		0.0003	
PFS, 中位數(月), (96% CI)			NR (5.7 to NE)	1.9 (1.8 to 3.6)	11.0 (7.4 to 13.8)	1.9 (1.9 to 3.7)
HR (96% CI), <i>p</i> 值			0.22 (0.13 to 0.36), <i>p</i> <0.0001		0.22 (0.15 to 0.3), <i>p</i> <0.0001	
其他療效指標						
OS, 中位數(月), (95% CI)			NE (NE to NE)	NE (NE to NE)	19.4 (15.9 to 19.4)	NE (NE to NE)
HR (95% CI)			0.54 (75.0 to 91.0)		0.76 (0.45 to 1.31)	
DoR, 中位數(月), (95% CI)	NR (4.1 to NE)	NA	NR (4.1 to NE)	NA	10.2 (9.3 to NE)	NA
疾病穩定率, % (95% CI)	60 (47.0 to 71.5)	27 (13.3 to 45.5)	43 (34.4 to 52.4)	16 (8.0 to 27.7)	53	19
CI, confidence interval，信賴區間；DoR, duration of response，反應持續時間；HR, hazard ratio，風險比；NA, not applicable，不適用；NE, not estimable，無法估計；NR, not reached 未達到；ORR, objective response rate，客觀反應率；OITT, ORR intention-to-treat，客觀反應率意圖分析；PFS, progression-free survival，無惡化存活期。						

表七、先前接受 sorafenib 或/和 lenvatinib 治療病人的反應結果

背景	只用過 sorafenib		只用過 lenvatinib		用過 sorafenib 跟 lenvatinib	
分組	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑
人數	63	33	68	34	39	21
追蹤時間, 中位數(月)	9.1		9.9		10.7	
ORR, % (95% CI)	21 (11.5 to 32.7)	0 (0 to 10.6)	4 (0.9 to 12.4)	0 (0 to 10.3)	8 (1.6 to 20.9)	0 (0 to 16.1)
PFS, 中位數(月), (95% CI)	16.6 (11.0 to NE)	3.2 (1.9 to 5.5)	5.8 (5.1 to 9.3)	1.9 (1.7 to 3.7)	7.6 (3.8 to 13.8)	1.9 (1.8 to 3.8)
HR (95% CI), <i>p</i> 值	0.13 (0.06 to 0.26), <i>p</i> <0.0001		0.28 (0.16 to 0.48), <i>p</i> <0.0001		0.28 (0.13 to 0.54), <i>p</i> <0.0001	
疾病穩定率, % (95% CI)	70 (57.0 to 80.8)	24 (11.1 to 42.3)	41 (29.4 to 53.8)	15 (5.0 to 31.1)	46 (30.1 to 62.8)	19 (5.4 to 41.9)
CI, confidence interval, 信賴區間; HR, hazard ratio, 風險比; NA, not applicable, 不適用; NE, not estimable, 無法估計; NR, not reached 未達到; ORR, objective response rate, 客觀反應率; PFS, progression-free survival, 無惡化存活期。						

表八、不同 DTC 組織學分類病人的反應結果

組織學分類	乳突癌		濾泡癌		oncocytic 亞型		分化不良亞型	
分組	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑
人數	96	54	78	35	28	15	23	13
追蹤時間, 中位數(月)	8.5		10.9		11.2		10.7	
ORR, % (95% CI)	15 (8.2 to 23.3)	0 (0 to 6.6)	8 (2.9 to 16.0)	0 (0 to 10.0)	11 (2.3 to 28.2)	0 (0 to 21.8)	9 (1.1 to 28.0)	0 (0 to 24.7)
PFS, 中位數(月), (96% CI)	9.2 (5.6 to 13.8)	1.9 (1.8 to 3.7)	11.2 (7.5 to NE)	2.5 (1.8 to 4.6)	11.2 (7.4 to NE)	2.5 (1.6 to 5.1)	7.4 (3.6 to NE)	1.8 (1.3 to 1.9)

組織學分類	乳突癌		濾泡癌		oncocytic 亞型		分化不良亞型	
分組	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑	Cabozantinib	安慰劑
人數	96	54	78	35	28	15	23	13
HR (95% CI), <i>p</i> 值	0.27 (0.17 to 0.43) <i>p</i> <0.0001		0.18 (0.10 to 0.31) <i>p</i> <0.0001		0.06 (0.02 to 0.21) <i>p</i> <0.0001		0.18 (0.08 to 0.43) <i>p</i> <0.0001	
疾病穩定率, % (95% CI)	50 (39.6 to 60.4)	19 (9.3 to 31.4)	59 (47.3 to 70.0)	20 (8.4 to 36.9)	71 (51.3 to 86.8)	20 (4.3 to 48.1)	48 (26.8 to 69.4)	8 (0.2 to 36.0)
CI, confidence interval, 信賴區間; HR, hazard ratio, 風險比; NA, not applicable, 不適用; NE, not estimable, 無法估計; NR, not reached 未達到; ORR, objective response rate, 客觀反應率; PFS, progression-free survival, 無惡化存活期。								

表九、治療相關的嚴重不良事件 (serious adverse events*) (資料截止時間：2020 年 8 月 19 日)

	Cabozantinib (人數=125)			Placebo (人數=62)		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4	Any Grade	Grade 3-4	Grade 4
任何治療造成的不良事件	20 (16%)	20 (16%)	4 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	0
腹瀉	4 (3%)	4 (3%)	0	0	0	0
深層靜脈栓塞	2 (2%)	1 (1%)	0			
高血壓	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0	0
肺栓塞	2 (2%)	2 (2%)	0	0	0	0
*不良事件定義為不論因果關係，在治療期間發生之事件；此處僅取至少有 1% 的病人發生，且經判定與治療有關。嚴重程度依據癌症治療藥物的常見毒性分級(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)第五版						

3. 法規單位審查意見

考量本次建議者提出之給付族群包含 12 至 18 歲的兒童及青少年分化型甲狀腺癌病人，而建議者提供之實證資料與本報告經系統性文獻搜尋之結果，主要納入療效評估參考之臨床試驗 COSMIC-311 的納入條件為 16 以上的病人，因為實際並未納入 12 歲以上、未滿 16 歲的受試者；參考之主要醫療科技評估組織中，加拿大 CDA-AMC 建議給付之範圍僅為成人，僅澳洲 PBAC 核准使用於 12 歲以上的兒童以及成年病人，故本報告另外參考其他法規單位針對 cabozantinib 治療兒童族群之審查意見，摘述於下：

(1) 美國食品藥物管理署 (Food and Drug Administration, FDA) [25, 26]

美國 FDA 在 2021 年 9 月 17 日核准 cabozantinib 使用於曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、且對放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成人病人及 12 歲以上之兒童病人。

2022 年發表於《Clinical Cancer Research》期刊的核准摘要中，詳細說明了 cabozantinib 在分化型甲狀腺癌的適應症與條件，主要基於臨床試驗 COSMIC-311 的結果。該研究顯示，PFS 作為療效指標在統計上具有可靠性和臨床意義，並證明 cabozantinib 的風險利益資料 (benefit-risk profile) 對於放射碘治療無效的局部晚期或轉移性成人及 12 歲以上的分化型甲狀腺癌病人是有益的。

建議的劑量參考了納入第一期臨床試驗結果 (Trial ADVL1211, NCT01709435)，該試驗的主要對象為兒童與青少年病人，並依疾病類別分為兩類：第一類針對復發或難治型固體腫瘤，包括中樞神經系統腫瘤；第二類則專門針對甲狀腺髓質癌 (MTC) 病人。根據該臨床試驗的藥物動力學研究結果，cabozantinib 在兒童病人中的使用劑量以體表面積 (BSA) 1.2 m^2 為界，對於體表面積 1.2 m^2 以上的病人，建議劑量為每日 60 毫克；而對於體表面積 1.2 m^2 以下的病人，則建議劑量為每日 40 毫克。值得注意的是，美國 FDA 參考的這項第一期臨床試驗中納入的病人皆為 MTC 病人，未包括分化型甲狀腺癌病人。

(2) 歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) [27]

歐洲 EMA 認為審議期間可得的實證資料不足以說明 cabozantinib 治療未滿 18 歲，曾接受過放射碘治療失敗的分化型甲狀腺癌病人的療效，故僅核准 cabozantinib 於「單獨使用治療局部晚期或轉移性，不適用放射碘、曾接受放射碘治療或全身性治療後疾病惡化的分化型甲狀腺癌成年病人」，未包含未滿 18 歲的分化型甲狀腺癌病人。

歐洲藥品管理局 (EMA) 指出，cabozantinib 的療效可能會受到前線治療的

影響。而對於經歷放射碘治療後疾病惡化的病人，建議的全身性治療藥物 sorafenib 和 lenvatinib 均未獲得兒童病人的使用批准，因此無法確定 cabozantinib 在兒童與成人病人之間的療效是否相當。此外，cabozantinib 在其他核准適應症（如晚期腎細胞癌和肝細胞癌）方面，也尚未核准用於 18 歲以下的病人，因此對於 cabozantinib 在這些病人中的治療經驗和潛在療效的了解仍然有限。歐洲廠商提供三項試驗 ADVL1211 及 ADVL1622，以及一項單臂 CABONE 試驗試圖支持小兒群體之 DTC 適應症。

在第一期臨床試驗 ADVL1211 中，cabozantinib 的藥物動力學研究結果顯示，cabozantinib 在兒童病人藥物動力學結果與成人一致，惟本研究主要納入的疾病是甲狀腺髓質癌(MTC)病人，文獻指出兒童病人的分化型甲狀腺癌較具侵略性、分類上相對成人屬於晚期，且有較多淋巴結和遠端轉移情形，與成人有所差異，故不建議將未滿 18 歲與成人之分化型甲狀腺癌視為相同疾病。

Cabozantinib 於未滿 18 歲分化型甲狀腺癌病人之臨床實證資料有限，相關的資料中，除了一項多中心、開放式的第二期臨床試驗 ADVL1622 中，納入 1 位具有 *RET* 融合陽性的濾泡狀甲狀腺癌病人外，其餘試驗(包含樞紐試驗 COSMIC-311)皆未納入未滿 18 歲之分化型甲狀腺癌病人。

未滿 18 歲分化型甲狀腺癌發生率低，而其中接受放射碘治療後疾病惡化的分化型甲狀腺癌病人更少，歐洲 EMA 認為不太可能執行進一步臨床試驗，也不容易取得更多實證資料，因此對這群病人而言，cabozantinib 可能為一項治療選擇。但是未滿 18 歲病人的疾病組織學、基因型、治療及預後，仍不清楚是否與成人病人相當，且前線接受的全身性治療也可能會影響結果，結論為尚無法支持 cabozantinib 由成年病人的療效結果外推至未滿 18 歲病人的合理性。

(五) 建議者提供之資料

本次建議者提供的療效實證資料主要為 COSMIC-311 臨床試驗之發表資料。本報告已於「電子資料庫相關文獻」章節摘述相關內容，此處不再贅述。

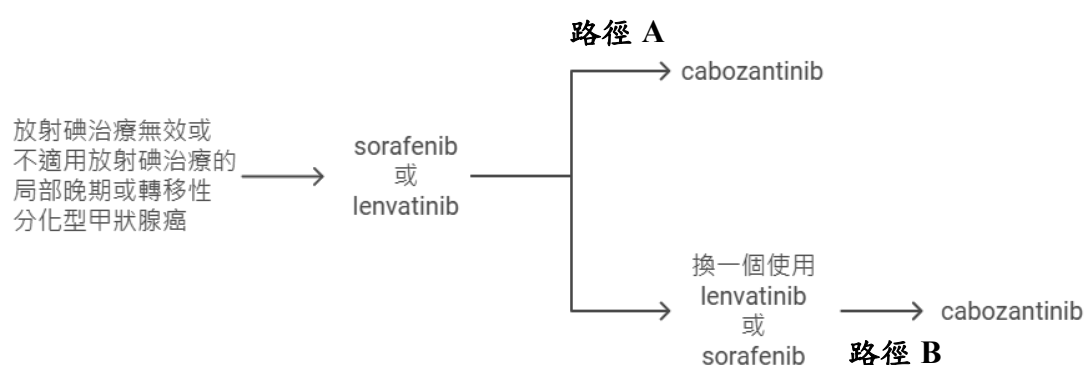
五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Cabometyx[®]的主成分為 cabozantinib，主管機關許可適應症範圍包含「晚期腎細胞癌、肝細胞癌、以及分化型甲狀腺癌」，建議者建議給付用於「成

人及 12 歲以上兒童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人」納入健保給付。

綜合考量藥品適應症與我國的藥品給付規定用於放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人後，有 2 個可能的候選參考品，為 sorafenib 和 lenvatinib。但本案建議者提出的擴增給付治療族群為「曾接受 VEGFR 藥品後惡化的放射碘治療無效，或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌」病人，曾接受 VEGFR 的定義可能可能涉及的邏輯如下：路徑 A：1 線標靶藥物失敗後，就改用 cabozantinib，或路徑 B：1 線標靶藥物治療失敗後選用 2 線標靶藥物，都失敗後才用 cabozantinib。



如果依照路徑 A 的臨床地位，療效參考品可為 sorafenib 或 lenvatinib；若依路徑 B 的臨床地位，則無適合本案藥品的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH

依據 2022 年 11 月公告之評估報告，pCODR 建議給付 cabozantinib 治療局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的成人病人，病人先前已接受 VEGFR 的標靶治療後病情惡化，並且對放射碘治療無反應（radioactive iodine refractory, RAI-R）或不適合接受該治療，但需符合以下條件：

首次處方 cabozantinib 時，病人應同時符合下列所有條件：

- (1) 放射碘治療無效，或不適用放射碘治療
- (2) 曾接受 1 至 2 種 VEGFR 標靶藥品
- (3) 有良好體能狀況（ECOG 為 0 或 1 分）

對 cabozantinib 治療有反應並且能耐受的病人，應持續使用

- (1) 治療反應需透過臨床評估、生化標記及放射影像確認

(2) 病人應每 3 至 4 個月或依據醫生判斷接受治療反應評估
當病人疾病惡化或發生無法接受的毒性時，應停止 cabozantinib。
病人應由有甲狀腺癌治療經驗的腫瘤科或內分泌科醫師照護。
降低價格。

2. 澳洲 PBAC

依據 2024 年 3 月公告之評估報告，建議將 cabozantinib 用於治療 12 歲以上兒童及成人患有局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的病人；這些病人對放射碘治療無效或不適用，並且在接受 TKI 治療後病情惡化，或對過去的 VEGF 標靶治療產生不耐受性。

3. 英國 NICE

依據 2023 年 11 月公告之評估報告，不建議給付 cabozantinib 於不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且曾接受全身性治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成年病人。

(三) 相對療效與安全性

本報告主要參考第三期臨床試驗 COSMIC-311，納入 16 歲以上，不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且曾接受過 VEGFR 藥品治療的分化型甲狀腺癌青少年及成年病人，比較接受 cabozantinib 相對於安慰劑的療效與安全性；主要療效指標為客觀反應率（ORR）與無疾病惡化存活期（PFS）。

1. 相對療效

COSMIC-311 試驗在資料截止時間 2020 年 8 月 19 日時，ORR 之統計分析並未達預先設定的統計邊界而不具統計意義；但 PFS 期中分析結果則顯示 cabozantinib 組有達統計上顯著優於安慰劑組，HR 為 0.22（96% CI=0.13 to 0.36, $p<0.0001$ [期中分析邊界值為 0.00036]）。後續資料截止時間為 2021 年 2 月 8 日時的主要療效指標數據顯示，cabozantinib 組的 PFS 中位數時間為 11.0 個月，而安慰劑組為 1.9 個月，兩組間風險比為 0.22 (96% CI 0.15 to 0.32)。Cabozantinib 組的 ORR 達到 11%，而安慰劑組為 0%。Cabozantinib 組在療效分析中，PFS 在統計上顯著優於安慰劑組，但 ORR 部分則無統計意義。

在 cabozantinib 組中，共有 37 位 (22%) 死亡事件，而安慰劑組中有 21 位 (24%)。相較於安慰劑組，cabozantinib 組的死亡風險比為 0.76 (95% CI 0.45 to 1.31)，儘管 cabozantinib 組的死亡風險略低，但在統計上並未達到顯著差異。

整體而言，COSMIC-311 試驗結果支持 cabozantinib 組在 PFS 方面優於安慰劑組，惟可能因安慰劑組交叉轉而使用 cabozantinib 人數過多，而影響 OS 的分析結果，因此 PFS 成為評估 cabozantinib 療效的主要指標，而 OS 僅作為參考。

2. 相對安全性

部分接受 cabozantinib 治療的病人都有經歷不良事件。較常出現的不良事件包括腹瀉、手足症候群和高血壓。這些不良事件通常需要透過降低劑量或中斷治療來控制。其中，高血壓、手足症候群和疲倦也可能出現嚴重的不良反應。此外，嚴重的腹瀉、肋膜積液、肺炎和肺栓塞也要特別注意。低血鈣症也是一個需要關注的嚴重不良反應，在某些情況下需要調整劑量才能緩解。

3. 次族群分析

COSMIC-311 臨床試驗的次族群分析結果顯示，無論病理組織型態亞型或先前接受的 sorafenib 和/或 lenvatinib 治療為何，cabozantinib 組在主要療效指標 PFS 和 ORR 上都顯著的優於安慰劑組。

4. 18 歲以下分化型甲狀腺癌病人之考量

目前可得實證中，無青少年病人接受 cabozantinib 治療。本報告另外參考其他法規單位針對 cabozantinib 治療 18 歲以下病人之審查意見。參考的文獻所提供的目標與族群與本案分化型甲狀腺癌不同，需要收集更多數據進行分析。

(四) 醫療倫理

無系統性收集的相關資訊可供參考。以下摘錄加拿大評估報告中病人團體的意見。

評估報告中提及包含由加拿大癌症病友團體 (Canadian Cancer Society, CCS) 及加拿大甲狀腺癌病友團體 (Thyroid Cancer Canada, TCC) 共同提交的病人意見。該意見源自 2 位病人之意見調查回應，其中 1 位有 cabozantinib 使用經驗。

這 2 位病人皆表示，分化型甲狀腺癌的症狀對其工作、旅行、家務、家庭責

任的履行以及維持心理健康造成了中等程度的影響。同時，他們指出治療帶來了收入減少和交通支出增加的財務壓力，然而，並未進一步提供對病人重要的臨床指標。病人還反映在使用 cabozantinib 治療期間出現了噁心、嘔吐、腹瀉和疲倦等不良反應。

六、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 CDA-AMC、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
CDA-AMC (加拿大)	於 2022 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 11 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 於 2024 年 2 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA /Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關文獻。

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CDA-AMC (加拿大) [13]

本案藥品 Cabometyx[®] (cabozantinib) 用於成人及 12 歲以上兒童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌，已於 2023 年執行過醫療科技評估，關於加拿大 CDA-AMC 的評估結果當時已完整說明，本次將以重點摘要進行，節錄如下，至於其餘細節將不再贅述。

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC) 於 2022 年 11 月發布一份關於 Cabometyx[®] (cabozantinib) 的醫療科技評估報告，加

拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR）建議收載 cabozantinib 用於經血管內皮生長因子受體標靶藥品治療惡化、放射碘治療無效或不適用之局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。病人須符合以下條件：對先前放射性碘治療反應不佳或不適合接受放射碘治療、先前接受過 1 至 2 種酪氨酸酶抑制劑治療、病人體能狀態為良好。另建議 cabozantinib 需降價 95% 以符合成本效益。

加拿大 CDA-AMC 表示在一項雙盲、隨機、三期臨床試驗研究（COSMIC-311）中，對於不適用放射碘且在先前使用 VEGFR 酪氨酸激酶抑制劑的分化型甲狀腺癌病人，cabozantinib 的無惡化存活期相較於安慰劑有統計上顯著改善（11.1 個月 vs. 1.9 個月），且副作用是可控的。由於目前尚無給付放射碘治療反應不佳或不適合接受放射碘治療的分化型甲狀腺癌並經 lenvatinib 後的治療，cabozantinib 被認為可解決未滿足的治療需求。另外，CDA-AMC 以定價重新計算後 cabozantinib 合併最佳支持療法相比於最佳支持療法的 ICER 為 664,742 加幣/QALY gained，在願付價格為 50,000 加幣/QALY gained 的情形下不具成本效益，因此 CDA-AMC 建議在至少調降 95% cabozantinib 的價格情況下納入給付。

2. PBAC（澳洲）[14]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）分別於 2023 年 11 月、2024 年 3 月公佈關於 Cabometyx® (cabozantinib) 的醫療科技評估報告。PBAC 於 2023 年 11 月的報告中，基於經濟模型的不確定性，導致 ICER 可能被低估，不建議給付本品用於治療接受 TKI 治療後病情惡化，或對之前的 VEGF 標靶治療產生不耐受性的放射碘治療無效或不適用的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。然而在 2024 年 3 月的報告中，PBAC 基於 cabozantinib 的建議支付價格可能具有成本效益，且估計的財務影響較小，故建議將 cabozantinib 列入 General Schedule Authority Required (STREAMLINED) 清單，用於治療接受 TKI 治療後病情惡化，或對之前的 VEGF 標靶治療產生不耐受性的放射碘治療無效或不適用的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

在 2023 年 11 月的報告中，廠商提交一份 CUA，目標族群為在 COSMIC-311 試驗中僅接受 lenvatinib（未接受 sorafenib）的次族群，介入策略為 cabozantinib，比較策略為最佳支持性治療（安慰劑）。模型包含疾病無惡化、疾病惡化和死亡三種健康狀態，PBAC 認為廠商經濟模型的假設有以下 3 點不確定性，並調整效用值設定方法及排除惡化後成本後，重新推估 ICER 值介於 155,000 澳元/QALY gained 至 255,000 澳元/QALY gained 之間，表示需要降價才能被認為具有成本效益。

(1) 經濟評估的目標族群為 COSMIC-311 試驗中先前僅接受過 lenvatinib 治療的

病人次族群，分析的病人數量相對較少，導致結果的不確定性增加

- (2) 經濟模型使用文獻的效用值而非臨床試驗的效用，基於對臨床試驗的惡化後效用值具有不確定性，惡化前效用值應參考臨床試驗，惡化後效用值才參考文獻。
- (3) 模型包含 PBS 未給付的惡化後治療費用，導致惡化後治療的成本抵消 14,912 澳元，並且表示接受疾病惡化後治療的比例應提高（37% 提高到 74.6%），這會將成本抵消增長為 17,370 澳元，因此，認為惡化後成本設定是不可靠的，應從基礎分析中排除。

廠商重新提交的分析包含 COSMIC-311 試驗中全部病人，並根據臨床醫師意見，表示取消所有惡化後治療費用並不合理，故納入臨終醫療費用。

PBAC 表示重新提交的價格降低 12%，重新估算後的 ICER 介於 155,000 澳元/QALY gained 至 255,000 澳元/QALY gained 之間（調整效用值設定方法及排除惡化後成本），加上臨終醫療費用後，ICER 介於 55,000 澳元/QALY gained 至 75,000 澳元/QALY gained 之間，若目標族群為 COSMIC-311 試驗中全部病人，ICER 介於 15,000 澳元/QALY gained 至 25,000 澳元/QALY gained 之間。

PBAC 指出 cabozantinib 處於疾病惡化狀態的時間較短，故其臨終醫療費用低於安慰劑治療者，此假設缺乏表面效度，但也認為疾病惡化後的病人會產生追蹤和治療費用，消除所有費用是一種極端的情況。PBAC 也表示疾病惡化後成本不確定性高，但考慮到 2023 年 11 月提交的文件中 cabozantinib 治療後使用的治療成本及病人數量和總成本較小，在經濟模型中納入此成本是合理的，因此，PBAC 認為 cabozantinib 的價格具有成本效益。

另外，PBAC 表示重新提交的文件對受疾病惡化後治療比例要求進行更改，並且價格降低 12% 時，PBS/RPB 估算在修訂後 6 年的財務影響會介於 0 澳元與 1,000 萬澳元之間，認為是可以接受的。

3. NICE（英國）[15]

本案藥品 Cabometyx®（cabozantinib）用於成人及 12 歲以上兒童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌，已於 2023 年執行過醫療科技評估，關於英國 NICE 的評估結果當時已完整陳述，本次將以重點摘要進行，節錄如下，至於其餘細節將不再贅述。

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2023 年 11 月發佈一份關於 Cabometyx®（cabozantinib）的醫療科技評估報告，不建議給付 cabozantinib 於不適用放射碘治療或放射碘治

療無效，且曾接受全身性治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成年病人。

NICE 表示在一項雙盲、隨機、三期臨床試驗研究（COSMIC-311）中，對於不適用 RAI 且在先前使用 VEGFR 酪胺酸激酶抑制劑的分化型甲狀腺癌病人，cabozantinib 可延長無惡化存活期，然而追蹤時間不足，無法了解對於病人整體存活期的效益。另外，由於 cabozantinib 對於長期存活的效益未知，成本效益估計值也尚不明確，於此情況下，NICE 認為 cabozantinib 的 ICER 須達到可接受成本效益範圍（20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained）的下限值，然而 ICER 估計結果卻達到上限值。基於廠商無法提出更多試驗證據來解決 cabozantinib 在效益上的不確定性，故 NICE 不建議給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[16]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2024 年 2 月公佈關於 Cabometyx[®] (cabozantinib) 的醫療科技評估報告，不建議給付 cabozantinib 作為單一療法，用於不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且曾接受全身性治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成年病人。

SMC 表示在一項雙盲、隨機、三期臨床試驗研究中，對於不適用放射碘且在先前使用一種或兩種酪胺酸激酶抑制劑的分化型甲狀腺癌病人，cabozantinib 的無惡化存活期相較於安慰劑有顯著改善，但也認為廠商提供的治療成本及臨床效益間的關聯性不夠充分，且未提供足夠可靠的經濟分析來獲得 SMC 的認可，因此，在考慮所有可用證據和病人與臨床專業共同參與小組（Patient and Clinician Engagement）的意見後，SMC 不建議蘇格蘭國家健康服務系統給付 cabozantinib 用於不適用放射碘治療或放射碘治療無效，且曾接受全身性治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌成年病人。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	differentiated thyroid cancer
Intervention	cabozantinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 11 月 8 日止，以（cabozantinib）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、INAHTA、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行蒐尋，並經標題及摘要閱讀後，最終搜尋到一篇 cabozantinib 用於本案適應症之成本效益分析，然因該篇文獻所設定之比較品未獲我國健保給付，故最終仍將其排除。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關文獻。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

甲狀腺癌為台灣十大癌症之一，好發於女性。根據癌症登記年報，2021 年甲狀腺癌發生率排名於男性為第 13 位、女性為第 4 位，2021 年新發個案數為男性 1,129 人、女性 3,497 人。甲狀腺癌之死亡率排名為男性第 26 位、女性為第 23 位，2021 年死因為甲狀腺惡性腫瘤者於男性 70 人、女性 131 人。分化型甲狀腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)以乳頭狀癌與濾泡性癌進行定義，根據 2021 年癌症登記年報，96.8%個案為分化型甲狀腺癌[2]。

(二) 財務影響

● 建議者推估

建議者預估在本品擴增給付後，未來五年（2025 至 2029 年）本品使用人數為第一年 60 人至第五年 169 人，本品年度藥費為第一年 0.59 億元至第五年 1.52 億元，取代既有治療後，對健保的藥費財務影響為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.40 億元。

1. 臨床地位設定

建議者申請本品擴增於「成人及 12 歲以上孩童曾接受 VEGFR 標靶治療後惡化、放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌病人」，並表示臨床上第一線 VEGFR (sorafenib、lenvatinib) 治療無效或失敗後，醫師會考量病人情況接續另外一個標靶藥品，故預期本品會取代 VEGFR 治療 (sorafenib、lenvatinib) 之部分市場，對健保財務而言屬於取代關係。

2. 目標族群人數推估

首先，建議者根據 2020 至 2022 年健保資料庫，分析主次診斷碼註記為甲狀腺癌且新使用任一 VEGFR 藥品 (sorafenib、lenvatinib) 病人數為 158 人至 192 人，並以上述人數為基礎計算複合成長率後，推估未來五年（2025 至 2029 年）一線分化型甲狀腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 接受 VEGFR 標靶治療人數為第一年 257 人至第五年 380 人。

接著，在第一線治療後接續第二線治療的比例部分，建議者根據健保資料庫分析 2021 至 2022 年有甲狀腺癌診斷碼、當年度使用任一 VEGFR 藥品 (sorafenib、lenvatinib) 且過去已有使用另一種 VEGFR 藥品病人數作為分子（第二線新使用人數）、以 2020 至 2021 年新使用任一 VEGFR 藥品人數作為分母（第一線新使用人數），計算出一線治療後接續二線治療比例後將其平均（61.5%），並表示該比例與醫生反饋及市場調查數據相當，故據此推估未來五年目標族群人數為第一年 158 人至第五年 234 人。

計算方式	第一線治療後接續第二線治療比例
2021 年二線新病人數/2022 年一線新病人數	64.5%
2022 年二線新病人數/2021 年一線新病人數	58.0%
平均	61.2%

最後，考量臨床試驗結果顯示在 sorafenib 和 lenvatinib 後使用本品的 PFS 不一樣長[24]，為進行後續之推估，故建議者將第二線治療進行分組。根據健保資料庫分析中 2020 至 2022 年第一線 DTC 接受 VEGFR 標靶治療的病人中，lenvatinib 治療的比例約 60.13%至 70.83%，預期後續年度占比仍會持續提高，故推估假設未來五年第一線使用 lenvatinib 治療的比例為 80%至 87%（即第二線使用 sorafenib 占比）、而第一線使用治療的比例則為 20%至 13%（即第二線使用 lenvatinib 占比），估計未來五年第二線使用 sorafenib 的人數為第一年 127 人第五年 203 人，第二線使用 lenvatinib 的人數為第一年 32 人第五年 30 人。

3. 本品使用人數推估

在新情境下，建議者假設以本品接續 lenvatinib 後使用，未來五年將取代 sorafenib 的市占率第一年約 40%至第五年 75%，推估本品使用人數為第一年 51 人至第五年 152 人；而在本品接續 sorafenib 後使用，建議者認為一線以 sorafenib 治療之醫師相對保守，故假設該族群的本品取代率會相對較低，據此假設未來五年將取代 lenvatinib 的市占率第一年約 30%至第五年 55%，推估未來五年本品使用人數為第一年 9 人至第五年 17 人。

綜上，建議者推估未來五年本品的合計使用人數為第一年 60 人至第五年 169 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者根據本品仿單用法，每天使用一顆本品，根據本品建議支付價推算本品每人每月藥費約為 13.2 萬元，並根據臨床試驗文獻中，以本品接續 lenvatinib 治療者 mPFS 5.8 個月；以本品接續 sorafenib 治療者 mPFS 16.1 個月做為使用時長[24]，結合上述本品使用人數，推估未來五年接續 lenvatinib 後使用本品之年度藥費為第一年 0.39 億元至第五年 1.17 億元；接續 sorafenib 後使用本品之年度藥費為第一年 0.20 億元至第五年 0.35 億元。

綜上，建議者推估未來五年本品年度藥費為第一年 0.59 億元至第五年 1.52 億元。

5. 被取代藥品年度藥費推估

建議者假設新情境下使用本品者，於原情境將使用現有治療，相關推估邏輯同前所述，估計二線 sorafenib 使用人數為第一年 51 人至第五年 152 人；二線 lenvatinib 使用人數為第一年 9 人至第五年 17 人。

建議者根據 sorafenib 仿單用法，每天使用 4 顆 sorafenib，結合 sorafenib 健

保支付價推算 sorafenib 每人每月藥費約 10.4 萬元，並根據臨床試驗文獻中 sorafenib 作為第一線治療的 mPFS 10.8 個月做為使用時長[28]，推估未來五年 sorafenib 年度藥費為第一年 0.57 億元至第五年 1.71 億元。

建議者根據仿單用法，每天使用 3 顆 lenvatinib，結合 lenvatinib 健保支付價推算 lenvatinib 每人每月藥費約 8.7 萬元，並根據臨床試驗文獻中 lenvatinib 作為第二線治療的 mPFS 15.1 個月做為使用時長[29]，推估未來五年 lenvatinib 年度藥費為第一年 0.12 億元至第五年 0.22 億元。

綜上，建議者推估未來五年被取代藥品年度藥費為第一年 0.69 億元至第五年 1.92 億元。

6. 財務影響推估

建議者將本品年度藥費扣除被代藥品年度藥費後，預估本品擴增給付後未來五年對健保的藥費財務影響約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.40 億元。

7. 敏感度分析

(1) 敏感度分析 1：調整接受第二線治療的比例

建議者參考其分析中較高的經第一線治療後接續第二線治療比例約 65%進行推估，估計未來五年本品的使用人數為第一年 64 人至第五年 179 人，本品年度藥費為第一年 0.62 億元至第五年 1.61 億元，取代既有治療後，對健保的藥費財務影響為第一年節省 0.11 億元至第五年節省 0.43 億元。

(2) 敏感度分析 2：調整 sorafenib 使用時長

建議者假設 sorafenib 使用時長與本品相同（5.8 個月），推估未來五年本品的使用人數為第一年 60 人至第五年 169 人，本品年度藥費為第一年 0.59 億元至第五年 1.52 億元，取代既有治療後，對健保的財務影響為第一年增加 0.16 億元至第五年 0.38 億元。

● 查驗中心評論

本報告針對建議者之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位設定

本報告經比對現行健保給付規定以及本品建議擴增給付條件，認為建議者假設本品將於放射碘治療無效或不適用放射碘治療的局部晚期或轉移性分化型甲

狀腺癌病人的第二線治療取代 sorafenib 和 lenvatinib 之部分市場合理。

另外，根據本品臨床試驗，部分本品使用者，先前已使用過 sorafenib 和 lenvatinib 兩種治療，其 mPFS 也較安慰劑為佳，故本報告考量本品建議擴增給付條件未限制其使用線別，且目前健保亦未有針對 VEGFR 治療惡化後可使用之藥品，故認為第二線未使用本品者，可能會於第二線治療復發後使用本品，臨床地位屬新增關係。

綜合上述，本報告認為本次本品擴增之臨床地位屬新增加取代關係。

2. 目標族群人數推估

首先，本報告認為建議者以健保資料庫數據為基礎進行推估合理，然而，本報告認為建議者之推估有以下幾點不確定性：

- (1) 僅使用每年度第一線新使用者進行推估，可能會遺漏在分析前就有使用 sorafenib 或 lenvatinib 的病人，故應該要以盛行人數進行分析。
- (2) 臨床試驗顯示 lenvatinib 第一線 PFS 約為 18.7 個月[29]，故建議者推估第一線續用第二線治療比例之分子和分母可能為不同的族群，導致該假設具有不確定性。
- (3) lenvatinib 與 sorafenib 各自用於第一線的 PFS 不相同，故應該要分別計算後續續用情形。

綜合上述，本報告直接使用 2019 至 2023 年健保資料庫數據中第二線 DTC 接受 VEGFR 標靶治療人數^a，以複合成長率分析未來五年第二線 DTC 接受 VEGFR 標靶治療人數為第一年 166 人至第五年 202 人，並按建議者之分析邏輯，將二線治療病人進行分組。本報告根據 2019 至 2023 年二線 DTC 接受 VEGFR 標靶治療者中有 96%至 83%使用 Lenvatinib，故以複合成長率推估未來五年，二線 DTC 接受 VEGFR 標靶治療者中 Lenvatinib 市占率為第一年 78%至第五年 67%，Sorafenib 市占率第一年則為 22%至第五年 33%，推估未來五年二線使用 lenvatinib 的人數為第一年 129 人至第五年 136 人；第二線使用 Sorafenib 的人數為第一年 37 人至第五年 66 人。

3. 本品使用人數推估

在本品使用人數推估部分，本報告分為本品第二線治療人數以及本品第三線治療人數進行推估，最終合計未來五年第一年至第五年本品使用人數約為 62 人至 176 人，相關推估過程如下所述。

^a ICD-10：C73 和 Z85.85。Sorafenib ATC：L01EX02、Lenvatinib ATC：L01EX08

(1) 本品第二線治療人數

首先，以本品接續 lenvatinib 後使用部分（取代 sorafenib），本報告參考一篇美國真實世界文獻中，病人第一線使用 lenvatinib 後，第二線治療為本品的 ORR 和 PFS 皆高於 sorafenib[30]，故認為建議者假設本品會大幅取代 sorafenib 為可接受，故按建議者被取代率之設定，推估未來五年本品使用人數為第一年 15 人至第五年 49 人。

接著，以本品接續 sorafenib 後使用部分（取代 lenvatinib），本報告分別參考本品和 lenvatinib 的臨床試驗，本品 mPFS 略優於 lenvatinib，故認為建議者假設未來五年本品對於 lenvatinib 的取代率設定應屬合理，因此按建議者假設推估本品使用人數為第一年 39 人至第五年 75 人，並考量本品會使用超過一年，以本品 mPFS 16.6 個月推算會約 60% 使用者於隔年續用本品，推估本品續使用人數為第一年 0 人至第五年 40 人。

綜上，本報告推估本品於第二線的使用人數為第一年 53 人至第五年 164 人。

(2) 本品三線治療人數

首先，根據一篇美國真實世界文獻顯示第一線使用 lenvatinib 後，第二線治療的 mPFS 少於一年[30]，故本報告據此假設第二線使用 lenvatinib 或 sorafenib 後，部分族群會於當年復發接受第三線治療。

接著，本報告經搜索未發現 DTC 接受第三線治療比例的相關文獻，故基礎分析假設接受三線治療比例同接受第二線治療比例，後續再進行敏感度分析。本報以 2019 年健保資料庫為基礎，透過 Cohort 方式追蹤 sorafenib 和 lenvatinib 新使用者未來五年內有使用另一種 VEGFR 治療比例，分別為 sorafenib 50% 和 lenvatinib 11.6%，並考量目前健保未有針對 VEGFR 治療惡化後可使用之藥品，認為本品擴增給付後會大幅度新增於市場，故參考建議者 sorafenib 取代率假設本品第三線市占率為第一年 40% 至第五年 75%，結合第二線使用 lenvatinib 或 sorafenib 的人數（未使用本品）推估未來五年本品三線使用人數為第一年 9 人至第五年 12 人。

4. 本品年度藥費推估

在本品年度藥費推估部分，本報告分為本品第二線治療藥費以及本品第三線治療藥費進行推估，最終合計未來五年第一年至第五年本品年度藥費約為 0.81 億元至 1.92 億元，相關推估過程如下所述。

(1) 本品第二線治療藥費

本報告參考本品仿單認為建議者假設之使用方法合理，同建議者假設以本品每月藥費 13.2 萬元進行推估。

然而根據臨床試驗文獻，以本品接續 sorafenib 治療者之 mPFS 為 16.6 個月，而非 16.1 個月，故在考量總使用時長會超過一年，將治療時長調整為：新使用本品取代 lenvatinib 治療者使用時長為一年，續使用本品取代 lenvatinib 治療者使用時長為 4.6 個月；而在本品接續 lenvatinib 之治療時長則同建議者設定，按 mPFS 設定為 5.8 個月。本報告推估未來五年接續 sorafenib 後使用本品之年度藥費為第一年 0.61 億元至第五年 1.43 億元；以接續 lenvatinib 後使用本品之年度藥費為第一年 0.11 億元至第五年 0.38 億元。

綜上，本報告推估未來五年本品第二線年度藥費為第一年 0.72 億元至第五年 1.81 億元。

(2) 本品第三線治療藥費

根據臨床試驗文獻，先使用過 lenvatinib 和 sorafenib 在使用本品的 mPFS 為 7.6 個月[24]，故本報告具此假設使用時長，推估未來五年本品第三線年度藥費為第一年 0.09 億元至第五年 0.12 億元。

5. 被取代藥品年度藥費推估

同臨床地位段落所述，因本品於第二線使用將會取代 sorafenib、Lenvatinib，而本品做為三線使用為新增關係，故以下針對第二線被取代藥品年度藥費進行推估。

本報告參考 sorafenib 仿單用法，認為建議者假設之使用方法合理，然 sorafenib 健保支付價於 2024 年 9 月進行調降，故本報告根據最新健保支付價計算 sorafenib 每人每月藥費約 10.3 萬元。另外，考量建議者引用之 sorafenib 使用時長資料非用於第二線的數據，然根據美國真實世界文獻顯示第一線使用 Lenvatinib 後，本品做為二線治療的 PFS 皆高於 sorafenib 作為二線治療[30]，故認為建議者假設 sorafenib 使用時長高於本品可能會高估 sorafenib 的費用，因此，本報告參考健保資料庫分析中 2021 和 2022 年第二線新使用 sorafenib 者的平均使用時長皆約 170 幾天，與建議者敏感度分析假設之使用時長 5.8 個月相近，故假設使用時長為 5.8 個月，推估未來五年 sorafenib 年度藥費為第一年 0.09 億元至第五年 0.29 億元。

本報告參考 lenvatinib 仿單和臨床試驗文獻，認為建議者假設之使用方法和時長合理，然考量總使用時長會超過一年，將治療時長調整為：新使用 lenvatinib 治療者使用時長為一年，續使用 lenvatinib 治療者使用時長為 3.1 個月，推估未

來五年 lenvatinib 年度藥費為第一年 0.40 億元至第五年 0.89 億元。

綜上，本報告推估未來五年被取代藥品年度藥費為第一年 0.49 億元至第五年 1.18 億元。

6. 財務影響推估

本報告將本品年度藥費扣除被取代藥品年度藥費後，預估本品擴增給付後未來五年對健保的財務影響約為第一年 0.32 億元至第五年 0.74 億元。

7. 敏感度分析

本報告考量接受三線治療比例具有不確定性，故對基礎分析假設進行 $\pm 25\%$ 的高、低推估，詳細推估結果如下表：

三線治療比例	分析結果	
二線使用 Sorafenib 者， 三線治療比例約 50%； 二線使用 Lenvatinib，三 線治療比例約 11.6% (基礎分析)	本品使用人數	第一年 62 人至第五年 176 人
	本品年度藥費	第一年 0.81 億元至第五年 1.92 億元
	整體財務影響	第一年 0.32 億元至第五年 0.74 億元
二線使用 Sorafenib 者， 三線治療比例約 63%； 二線使用 Lenvatinib，三 線治療比例約 15% (高推估)	本品使用人數	第一年 64 人至第五年 179 人
	本品年度藥費	第一年 0.83 億元至第五年 1.95 億元
	整體財務影響	第一年 0.34 億元至第五年 0.77 億元
二線使用 Sorafenib 者， 三線治療比例約 38%； 二線使用 Lenvatinib，三 線治療比例約 9% (低推估)	本品使用人數	第一年 60 人至第五年 173 人
	本品年度藥費	第一年 0.79 億元至第五年 1.89 億元
	整體財務影響	第一年 0.30 億元至第五年 0.71 億元

八、經濟評估結論

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2022 年 11 月的報告中指出，cabozantinib 的無惡化存活期相較於安慰劑有統計上顯著改善且副作用是可控的，被認為可解決未滿足的治療需求。然 CDA-AMC 以定價重新計算後 cabozantinib 合併最佳支持療法相比於最佳支持療法的 ICER 為 664,742 加幣/QALY gained，在願付價格為 500,000 加幣/QALY gained 的情形下不具成本效益，因此 CDA-AMC 建議在調降 95% cabozantinib 價格之前提下納入給付。
2. 澳洲 PBAC 於 2024 年 3 月的報告中指出，cabozantinib 被認為可解決臨床未滿足的治療需求，雖然認為經濟模型包含臨終醫療費用是不恰當的，但認為的確會有些許疾病惡化後的費用，並且以 cabozantinib 的調降後價格進行推算，會具有成本效益且財務影響很小，故建議給付 cabozantinib。
3. 英國 NICE 於 2023 年 11 月的報告中指出，cabozantinib 可延長無惡化存活期，然而追蹤時間不足，無法了解對於病人整體存活期的效益，另外，由於 cabozantinib 對於長期存活的效益未知，成本效益估計值也尚不明確，於此情況下，NICE 認為 cabozantinib 的 ICER 須達到可接受成本效益範圍(20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained)的下限值，然而 ICER 估計結果卻達到上限值。基於廠商無法提出更多試驗證據來解決 cabozantinib 在效益上的不確定性，故不建議給付。

(三) 財務影響

建議者預估在本品擴增給付後，未來五年（2025 至 2029 年）本品使用人數為第一年 60 人至第五年 169 人，本品年度藥費為第一年 0.59 億元至第五年 1.52 億元，取代既有治療後，對健保的藥費財務影響為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.40 億元。

對此，本報告依本品建議擴增之給付規定和臨床試驗認為本品可能也會於第三線新增使用，且考量建議者 VEGFR 第二線治療比例假設或具不確定性，取代藥品年度藥費之參數引用，因治療線別不同，故可能產生偏差。故本報告參考健保資料庫分析結果調整後，推估未來五年本品使用人數為第一年 64 人至第五年 176 人，本品年度藥費第一年 0.81 億元至第五年 1.92 億元，對健保的藥費財務影響為第一年增加 0.32 億元至第五年增加 0.74 億元。

參考資料

1. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *Lancet* 2023; 401(10387): 1531-1544.
2. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
3. R Michael Tuttle M. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management?search=Thyroid%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
4. Kauffmann RM, Hamner JB, Ituarte PHG, Yim JH. Age greater than 60 years portends a worse prognosis in patients with papillary thyroid cancer: should there be three age categories for staging? *BMC Cancer* 2018; 18(1): 316.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1470>. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856-1883.
7. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology* 2022; 33(7): 674-684.
8. Howard SR, Freeston S, Harrison B, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29(11): G1-g33.
9. Kim SY, Yun HJ, Chang H, et al. Aggressiveness of Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Patients Younger Than 16 years: A Propensity Score-Matched Analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 872130.
10. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
11. ATC/DDD Index 2024. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.

12. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
13. Reimbursement Review- Cabozantinib (Cabometyx)- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/cabozantinib>. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
14. Cabozantinib (DTC): Cabometyx®- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australia Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/cabozantinib-dtc-Cabometyx-PSD-March-2024>. Published 2024. Accessed March, 2024.
15. Cabozantinib for previously treated advanced differentiated thyroid cancer unsuitable for or refractory to radioactive iodine. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA928>. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
16. Medicines advice -cabozantinib (Cabometyx) - (SMC ID: SMC2590). Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-full-smc2590/>. Published 2024. Accessed 12 February, 2024.
17. Brose MS, Robinson B, Capdevila J, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled study of cabozantinib in patients with radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy. *Thyroid* 2018; 28: A195.
18. Jarzab B, Krajewska J, Brose M, et al. A phase 3 (COSMIC-311), randomized double-blind, placebo-controlled study of cabozantinib in patients with radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) who have progressed after prior vegfrtargeted therapy: trial in progress. *European Thyroid Journal* 2019; 8(SUPPL 1): 102.
19. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(8): 1126-1138.
20. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodinerefractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: results from the phase 3

- COSMIC311 trial. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
21. Brose M, Robinson B, Sherman S, et al. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (dtc) who have progressed after prior vegfr-targeted therapy: Updated results from the phase 3 cosmic-311 trial and prespecified subgroup analyses based on prior vegfr-targeted therapy. *Thyroid* 2021; 31(SUPPL 1): A125-A126.
 22. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer* 2022; 128(24): 4203-4212.
 23. Brose MS, Keam B, Robinson B, et al. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who progressed after prior VEGFR-targeted therapy: Outcomes from COSMIC-311 by BRAF status. *Annals of Oncology* 2023; 34: S1708-S1709.
 24. Capdevila J, Krajewska J, Hernando J, et al. Increased Progression-Free Survival with Cabozantinib Versus Placebo in Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Irrespective of Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Targeted Therapy and Tumor Histology: A Subgroup Analysis of the COSMIC-311 Study. *Thyroid* 2024; 34(3): 347-359.
 25. FDA approved cabozantinib for differentiated thyroid cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-differentiated-thyroid-cancer>. Published 2021. Accessed, 2021.
 26. Duke ES, Barone AK, Chatterjee S, et al. FDA Approval Summary: Cabozantinib for Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Cancer Research* 2022; 28(19): 4173-4177.
 27. Cabometyx. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2024. Accessed Oct 21, 2024.
 28. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2014; 384(9940): 319-328.
 29. Schlumberger M, Tahara M, Wirth Lori J, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*; 372(7): 621-630.
 30. Kish JK, Chatterjee D, Wan Y, Yu H-T, Liassou D, Feinberg BA. Lenvatinib and Subsequent Therapy for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated

Thyroid Cancer: A Real-World Study of Clinical Effectiveness in the United States. *Advances in Therapy* 2020; 37(6): 2841-2852.

附錄

附錄一、Cabozantinib 藥品給付規定 (摘錄自第九節 抗腫瘤藥物, 2024.09.26 更新版)

9.74.Cabozantinib (如 Cabometyx)：(108/12/1、110/12/1)

- 1.適用於未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(110/12/1)
 - (1)無效後則不給付 temsirolimus。
 - (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 TKI。
- 2.適用於先前經抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy)治療無效的晚期腎細胞癌病人。
- 3.須經事前審查核准後使用，每次申請療程以3個月為限，送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次，無疾病惡化方可繼續使用。(110/12/1)
- 4.病患於第一線使用本藥物後再復發或惡化時，不得再次申請使用。(110/12/1)
- 5.每日限用1粒。

附錄二、Larotrectinib 藥品給付規定 (摘錄自第九節 抗腫瘤藥物, 2024.09.26 更新版)

9.95.Larotrectinib (如 Vitrakvi) : (111/3/1、111/6/1、112/12/1、113/6/1)

1. 適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人和兒童病人，並應符合以下條件：(112/12/1)

(1)具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。

(2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。

(3)沒有合適的替代治療選項(包含免疫檢查點抑制劑)。

2.前述1.之兒童(未滿18 歲)病人，除了嬰兒纖維肉瘤可作為(含)一線以上使用外，其餘適應症須為曾接受一線治療後無效或復發的病人。(112/12/1)

3.前述1.之成人(≥18歲)病人，包括之適應症有：(112/12/1)

(1)非小細胞肺癌：

I.不適合接受化學治療之晚期非小細胞肺癌成人病人，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型。

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌病人。

III.先前已使用過 platinum 類及 docetaxel /paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌病人。

IV.先前曾接受過至少一線 anti-EGFR TKI 治療失敗，且因 NTRK 基因融合對 anti-EGFR TKI 產生抗性之局部侵犯性或轉移性之 EGFR 突變非小細胞肺癌病人。

(2)大腸直腸癌:先前已使用過 FOLFIRI (folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 治療失敗，又有疾病惡化之轉移性直腸結腸癌病人。

(3)黑色素瘤:先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，且 BRAF 腫瘤基因為原生型之無法手術切除或轉移的第三期或第四期黑色素瘤病人。

(4)胰臟癌:先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。

(5)甲狀腺癌:用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)甲狀腺癌。

(6)惡性神經膠質瘤或退行性星狀細胞瘤:先前曾接受過標準放射線治療以及化學藥物治療失敗之高度惡性神經膠質瘤(WHO 第4級)或退行

性星狀細胞瘤(WHO 第3-4 級)。

(7)肝內膽管癌:先前曾接受過至少一次全身性治療失敗,又有疾病惡化,無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。

(8)軟組織肉瘤:用於治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)病人。其病情若能接受手術治療者,須先經手術治療。

(9)胃腸道基質瘤:先前曾接受過至少一次全身性治療失敗,又有疾病惡化,無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。

(10)唾液腺腫瘤:無法手術切除或轉移的唾液腺腫瘤。

(11)骨癌:無法手術切除或轉移的骨癌。

(12)闌尾癌:先前曾接受過至少一次全身性治療失敗,又有疾病惡化,無法手術切除或轉移的闌尾癌。

(13)分泌型乳腺癌:先前曾接受過前導性、術後輔助性或轉移性化學治療的轉移性分泌型乳腺癌。

4.需經事前審查核准後使用:(111/3/1、111/6/1、113/6/1)

(1)每次申請之療程以12週為限。

(2)初次申請時需檢附 NTRK 基因融合檢測報告。NTRK 1/2/3檢測需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)

(3)再次申請時需檢附療效評估資料證實無疾病進展,才可繼續使用。

附錄二、相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed 搜尋日期： 2024 年 10 月 18 日止		
#1	differentiated thyroid cancer	23,960
#2	"differentiated thyroid cancer"	6,207
#3	#1 OR #2	23,960
#4	cabozantinib	1,914
#5	# 3 AND #4	96
#6	#5 Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Meta-Analysis	16
EMBASE 搜尋日期： 2024 年 10 月 18 日止		
#1	differentiated thyroid cancer	13,243
#2	cabozantinib	8,950
#3	#1 AND #2	356
#4	#3 AND ('clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)	116
Cochrane Library 搜尋日期： 2024 年 10 月 18 日止		
#1	differentiated thyroid cancer	653
#2	"differentiated thyroid cancer"	526
#3	#1 OR #2	653
#4	cabozantinib	571
#5	#3 AND #4	32

附錄三、經濟評估文獻搜尋策略

電子資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
CRD	2024/11/08		(differentiated thyroid cancer) AND (cabozantinib) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
INAHTA	2024/11/08		(differentiated thyroid cancer) AND (cabozantinib) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
Cochrane	2024/11/08		differentiated thyroid cancer in All Text AND cabozantinib in All Text AND (cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) in All Text - (Word variations have been searched)	1
PubMed	2024/11/08	1	differentiated thyroid cancer	24,041
		2	cabozantinib	1,924
		3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	603,215
		4	((#1) AND (#2)) AND (#3)	2
Embase	2024/11/08		'differentiated thyroid cancer'/exp AND 'cabozantinib'/exp AND ('cost consequence analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost studies')	6