



癌必定膜衣錠 20 毫克、40 毫克及 60 毫克 (Cabometyx film-coated tablet 20 mg、40 mg、60 mg)

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	Cabometyx film-coated tablet 20 mg、40 mg、60 mg	成分	Cabozantinib (S)-malate
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	20、40、60 mg 膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。		
建議健保給付之適應症內容	適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議劑量為每日 60 mg，持續治療至病人無法再從療法中獲得臨床效益，或出現無法接受之毒性作用為止。		
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：本報告綜合考量最新版之國際臨床指引建議、我國健保給付規定、直接比較或間接比較之臨床實證及 ATC 碼等，建議的療效參考品包括 sorafenib、everolimus 和 axitinib。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性(人體健康)：
本報告共納入 4 篇與樞紐試驗(METEOR 試驗)相關之隨機對照試驗以及 1 篇網絡統合分析研究(詳如內文整理)。

與 everolimus 的直接比較研究 (METEOR 試驗)

METEOR 試驗為臨床第三期、多國多中心、開放式作業(open-label)、隨機分派之活性對照試驗，在結果部分，對於先前至少過 1 種治療的晚期亮細胞型腎細胞癌病人，cabozantinib 相較於 everolimus 能統計上顯著改善 PFS、OS 和 ORR。兩組的 PFS 中位數分別為 7.4 個和 3.8 個月(HR: 0.58; 95%CI: 0.41 to 0.62; p<0.0001); OS 中位數分別為 21.4 個月和 16.5 個月(HR: 0.66; 95% CI: 0.53 to 0.83; p=0.00026); ORR 分別為 17% 和 3% (p<0.0001)。

間接比較研究

根據 Amzal 等人於 2017 年發表的網絡統合分析研究，cabozantinib 做為晚期腎細胞癌的第二線治療，相較於 everolimus、axitinib、sorafenib、nivolumab 和最佳支持性照護，具統計上顯著較佳的 PFS 改善，但 OS 則無統計顯著差異，僅顯著優於 everolimus (網絡統合分析結果整理請參考內文表七和表八)。

四、醫療倫理：

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘錄病人團體與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處

五、成本效益：

依據加拿大 CADTH 的評估報告顯示，cabozantinib 相較於 everolimus 的最佳推估 ICER 是介於 206,933 加幣/QALY 至未知的上限之間，相較於 axitinib 的最佳推估 ICER 是介於 214,709 加幣/QALY 至未知的上限之間，而相較於 nivolumab 的是具有優勢的選擇(亦即效果較好且成本較低)；依據澳洲 PBAC 的評估報告顯示，cabozantinib 相較 everolimus 的 ICER 超過 200,000 澳幣，相較於 nivolumab 的 ICER 介於 45,000 至 75,000 澳幣之間；依據英國 NICE 的評估報告顯示，cabozantinib 相較於 axitinib 的 ICER 是低於 50,000 英鎊/QALY，而相較於 nivolumab 是具有優勢的選擇。

六、財務衝擊：

依據建議者提供之財務影響評估資料，認為 cabozantinib 納入健保給付後，將取代 everolimus 及 axitinib 的部分市場，預估未來五年(民國 108 年至 112 年)使用人數為第一年約 30 人至第五年約 200 人，年度藥費為第一年約 2,800 萬元至第五年約 2 億 5,300 萬元，扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年增加約 1 億 8,200 萬元。

本報告認為在臨床使用地位上的假設並不完整，因本報告分析健保資料庫後，發現目前仍有少數病人會以 sorafenib 做為第二線(含)以上治療，因此認為本案藥品除了會取代 everolimus 及 axitinib 外，亦可能會少數取代 sorafenib。本報告利用健保資

料庫分析結果及參考相關文獻後，重新校正相關參數，推估 cabozantinib 納入健保給付後，未來五年(民國 109 年至 113 年)使用人數為第一年約 30 人至第五年約 240 人，年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 3 億 2,900 萬元，扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年增加約 2,500 萬元至第五年增加約 1 億 7,800 萬元。

因 108 年 3 月 15 日健保署公告暫予支付免疫檢查點抑制劑 nivolumab，用於先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗又有疾病惡化的晚期腎細胞癌病人，預期本案藥品將與 nivolumab 於第三線(含)以上用藥之臨床使用地位為取代關係，而在此情境下，因 cabozantinib 藥費成本高於 nivolumab，預期將增加第三線以上用藥之財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依 108 年 6 月藥品專家諮詢會議初核價格更新財務影響推估，估未來五年本案藥品(109 年至 113 年)使用人數為第一年約 30 人至第五年約 240 人，年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 3 億 2,800 萬元，扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年增加約 2,500 萬元至第五年增加約 1 億 7,700 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	參考品 3
商品名	Cabometyx 癌必定膜衣錠	Nexavar 蕾莎瓦膜衣錠	Afinitor 癌伏妥錠	Inlyta 抑癌特膜衣錠
主成分/ 含量	Cabozantinib / 20、40、60 mg	Sorafenib / 200 mg	Everolimus / 5、 10 mg	Axitinib / 1、5 mg
劑型/包 裝	116 膜衣錠 / 每 瓶 30 錠塑膠瓶 裝(HDPE)	116 膜衣錠 / 8 ~ 1000 錠鋁箔盒裝	110 錠劑 / 4 ~ 1000 錠鋁箔盒裝	116 膜衣錠 / 4 ~ 1000 錠鋁箔盒 裝、塑膠瓶裝
WHO/ ATC 碼	L01XE26	L01XE05	L01XE10	L01XE17
主管機關 許可適應	適用於先前經抗 血管新生療法治 療的晚期腎細胞	晚期腎細胞癌且 已接受 interferon - α (INF- α) 或	適用於治療在經 VEGF - targeted 療法無效後之晚	治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失

症	癌病人。	interleukin - 2 (IL-2) 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。	期腎細胞癌患者。	敗的晚期腎細胞癌病患。
健保給付條件	擬訂中	<p>晚期腎細胞癌部分：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 晚期腎細胞癌且已接受 INF-α 或 IL-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。 3. 需檢送影像資料，每3個月評估一次。 	治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。 2. 無效後則不給付 temsirolimus 及其他酪胺酸激酶阻斷劑。 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。
健保給付價	擬訂中	911 元/錠	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5 mg : 1757 元/錠 2. 10 mg : 3328 元/錠 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 mg : 208 元/錠 2. 5 mg : 937 元/錠
仿單建議劑量與用	每日口服 1 次，每次 60 mg。	每日口服 2 次，每次 400 mg。	每日口服 1 次，每次 10 mg。	每日口服 2 次，每次 5 mg。最大

法				劑量為 10mg 每日 2 次。
療程	持續治療至無臨床效益，或出現無法接受之毒性作用為止。	持續治療至無臨床效益，或出現無法接受之毒性作用為止。	持續治療至無臨床效益，或出現無法接受之毒性作用為止。	持續治療至無臨床效益，或出現無法接受之毒性作用為止。
每療程花費	擬訂中	3,644 元/日	3,328 元/日	1,874 元/日至 3,748 元/日
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			✓	
具間接比較 （indirect comparison）	✓			✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素，請說明：				

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	於民國 108 年 2 月 20 日公告。 CADTH 建議給付 cabozantinib 用於先前至少使用過一種 VEGF TKI 治療的晚期腎細胞癌病人，但前提是藥品的成本效果須達可接受的程度，若無法滿足此一條件，則不建議給付 cabozantinib。
PBAC（澳洲）	於民國 106 年 12 月公告。 在以 nivolumab 進行最低成本分析的基礎上，PBAC 建議給付 cabozantinib 用於治療第四期亮細胞型腎細胞癌，且病人須接受過第一線 TKI 治療。
NICE（英國）	於民國 106 年 8 月 9 日公告。 NICE 建議給付 cabozantinib 用於先前曾使用過 VEGF 標靶藥品

	治療的晚期腎細胞癌成年病人，但前提是廠商同意用藥可近性方案的折扣協議。
--	-------------------------------------

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【癌必定膜衣錠 20 毫克、40 毫克及 60 毫克】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 108 年 07 月 22 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

腎細胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)主要發生於腎皮質(renal cortex)中的近曲小管(proximal tubule)[1]，為最常見的腎臟惡性腫瘤[2]。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO) 2016 年腎細胞癌組織型態分類，最常見的三種腎細胞癌型態為亮細胞癌(clear cell)、乳突狀細胞癌(papillary)和嫌色細胞癌(chromophobe)[3, 4]，其中又以亮細胞癌最為常見，約佔所有腎細胞癌的 75%至 85%[1]。由於許多病人在腎細胞癌的疾病早期時是無症狀的，所以被診斷時通常都已是局部晚期(locally advanced)或晚期(advanced)[5]。

根據台灣泌尿科醫學會(Taiwan Urological Association, TUA) 2018 年的腎細胞癌治療指引、歐洲泌尿科醫學會(European Association of Urology, EAU) 2018 年的腎細胞癌臨床指引、美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2019 年第 3 版的腎臟癌(kidney cancer)臨床指引以及歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO) 2019 年的腎細胞癌臨床診療

與追蹤指引，無遠處轉移(distance metastasis)之腎細胞癌主要採部分腎切除(partial nephrectomy, PN)或根治性腎切除(radical nephrectomy, RN)治療，若病人為復發(relapse)或第四期(stage IV)^a，且無法以手術切除腫瘤，則方以藥品為第一線治療。目前轉移性腎細胞癌的治療常以 Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC)和 International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)預後風險評估模式來進行病人的預後風險評估，並作為使用標靶藥品的治療參考。MSKCC和 IMDC 的相關風險因素如表三，無任何風險因素為低風險族群；有 1 到 2 個風險因素為中度風險族群；滿足 3 個以上風險因素則為高風險族群。[6-9]

表三 腎細胞癌風險評估模式[6, 7]

MSKCC 預後模式	IMDC 預後模式
診斷到開始治療期間 < 1 年	診斷到開始全身性治療期間 < 1 年
Karnofsky performance status (KPS) ^b < 80%	Karnofsky performance status < 80%
血清中乳糖去氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH)超過正常值 1.5 倍	血紅素低於正常值下限 (12g/dL)
校正後血鈣值大於正常值上限	血鈣值大於正常值上限(10.2 mg/dL)
血紅素低於正常值下限	嗜中性球大於正常值上限($7.0 \times 10^9/L$)
	血小板大於正常值上限(400,000/L)

早期，腎細胞癌的治療藥品為以細胞激素(cytokine)為主的免疫療法，例如 interferon- α (INF- α) 或 interleukin-2 (IL-2)^c，近年來則以抗血管新生(anti-angiogenesis)的標靶藥品為主要療法，包括 sorafenib、sunitinib、pazopanib、axitinib、lenvatinib 等酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)^d以及 temsirolimus、everolimus 等 mTOR^e抑制劑。以下重點彙整 TUA、EAU、NCCN 和 ESMO 臨床治療指引對於復發或晚期(第四期)腎細胞癌的藥品治療建議：

1. 台灣泌尿科醫學會(TUA) 2018 年腎細胞癌治療指引^f[6]

(1) 亮細胞型

復發或第四期腎細胞癌，且腫瘤無法以手術切除之病人，其第一線治療之首選藥品為 pazopanib 和 sunitinib。若病人經評估屬於高風險族群，則可使用 temsirolimus 進行治療。

^a 腫瘤侵犯一個以上淋巴結，且侵犯範圍已超出腎臟的 Gerota's fascia，或是腫瘤已有遠處轉移。

^b 日常體能表現狀態，分數越低代表體能狀態越差。KPS 80%相當於 ECOG 1。

^c Aldesleukin (Proleukin)於我國已註銷。

^d 這類藥品皆屬於血管內皮生長因子抑制劑(VEGF-targeted)。

^e Mammalian Target of Rapamycin。

^f TUA 的治療指引綜合參考國際的臨床指引，本報告僅列出我國有核准用於腎細胞癌且未註銷之藥品。

若第一線治療無效，第二線的藥品首選為 cabozantinib 和 nivolumab，惟此份指引制定時 cabozantinib 尚未取得我國藥品許可證，nivolumab 則尚未納入健保給付。其他第二線的治療選項包括 axitinib、everolimus、pazopanib、sorafenib 和 sunitinib。

(2) 非亮細胞型

腫瘤無法以手術切除，且細胞型態為非亮細胞型的腎細胞癌病人，全身性治療的首選藥品為 sunitinib。其他治療選擇包括 axitinib、cabozantinib、everolimus、nivolumab、pazopanib、sorafenib 和 temsirolimus 合併最佳支持性照護(best supportive care, BSC)。

2. 美國國家癌症資訊網(NCCN) 2019 年第三版腎臟癌臨床指引[7]

(1) 亮細胞型

復發或第四期腎細胞癌，且腫瘤無法以手術切除之病人，若病人經評估為低風險族群，則第一線治療的首選藥品為 pazopanib 和 sunitinib (category 1)其他的建議治療選項包括合併 ipilimumab, nivolumab (category 2A)和 cabozantinib (category 2B)，而在特殊情況下亦可使用 axitinib (category 2B)、合併 bevacizumab^g, INF α -2b^h (category 1)或是高劑量的 IL-2ⁱ (category 2A)。若病人屬於中度或高風險族群，則第一線治療的首選藥品為合併 ipilimumab, nivolumab (category 1)和 cabozantinib，其他的建議治療選項包括 pazopanib 和 sunitinib (category 1)，在特殊情況下的治療選項則包括合併 bevacizumab, INF α -2b、temsirolimus (category 1)、高劑量 IL-2 (category 2A)和 axitinib (category 2A)。

若第一線治療無效，則第二線的首選藥品為 cabozantinib、nivolumab (category 1)和合併 ipilimumab, nivolumab (category 2A)，其他的建議治療選項包括 axitinib、合併 lenvatinib, everolimus (category 1)、everolimus、pazopanib、sunitinib (category 2A)，而在特殊情況下可使用的藥品包括 bevacizumab、sorafenib、高劑量 IL-2 和 temsirolimus (category 2B)。

(2) 非亮細胞型

腫瘤無法以手術切除，且細胞型態為非亮細胞型的腎細胞癌病人，全身性治療的首選藥品為 sunitinib，其他的建議治療選項包括 cabozantinib 和 everolimus，

^g Bevacizumab 於我國未取得腎細胞癌適應症。

^h 我國健保給付規定限以 INF α -2a 用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌。

ⁱ 病人需體能狀態良好，且器官的功能正常。

在特定情況下的治療選擇包括 axitinib、bevacizumab、erlotinib^j、合併 lenvatinib, everolimus、nivolumab、pazopanib、tamsirolimus、合併 bevacizumab, erlotinib^k 或合併 bevacizumab, everolimus (category 2A)。

3. 歐洲泌尿科醫學會(EAU) 2018 年腎細胞癌臨床指引^l[8]

轉移性腎細胞癌，且細胞型態為亮細胞型的腎細胞癌病人，若 IMDC 預後風險評估為低風險族群，則第一線治療為 sunitinib 或 pazopanib；第二、三線治療為 cabozantinib 或 nivolumab；若 IMDC 預後風險評估屬於中、高風險族群，則第一線的建議藥品為合併 ipilimumab, nivolumab，第二線治療選擇包括 cabozantinib、VEGF 抑制劑或 nivolumab，第三線治療則可選擇尚未使用過的標靶藥品。

4. 歐洲腫瘤醫學會(ESMO) 2019 年腎細胞癌臨床診療與追蹤指引[9]

(1) 亮細胞型

針對轉移性亮細胞型腎細胞癌，且腫瘤無法以手術切除之病人，若 IMDC 預後風險評估屬低風險族群，第一線的標準治療包括 sunitinib、pazopanib，合併 bevacizumab, IFN (證據等級 I, 推薦等級 A) 和 tivozanib^m (證據等級 II, 建議等級 A)；若為中度或高風險族群，則第一線的標準治療為合併 nivolumab, ipilimumab (證據等級 I, 建議等級 A)。

若第一線以 TKI 藥品治療無效，則第二線的標準治療為 nivolumab、cabozantinib (證據等級 I, 建議等級 A)、tivozanib (證據等級 II, 建議等級 B)；若第一線以合併 nivolumab, ipilimumab 治療無效，則第二線可選擇任何 TKI 藥品或合併 lenvatinib, everolimus 治療(證據等級 IV, 建議等級 C)。

(2) 非亮細胞型

若病人的腫瘤細胞型態屬於乳突狀細胞型，則標準治療為 sunitinib (證據等級 II, 建議等級 B) 或 pazopanib (證據等級 V, 建議等級 C)；若組織型態為嫌色細胞型，則可選擇以 sunitinib (證據等級 II, 記憶等級 C)、pazopanib (證據等級 IV, 建議等級 C) 或 everolimus (證據等級 II, 建議等級 C) 治療。

^j Erlotinib 於我國的核准適應症為肺癌。

^k 適用於晚期乳突狀細胞腎細胞癌。

^l 由於非亮細胞型態的腎細胞癌缺乏臨床第三期試驗的實證，因此 EAU 指引未針對非亮細胞型腎細胞癌有明確的建議。

^m Tivozanib 屬於一種 TKI，於我國未上市。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品癌必定膜衣錠(Cabometyx)為一口服的 TKI，衛生福利部食品藥物管理署核發適應症為「適用於先前經抗血管新生療法治療的晚期腎細胞癌病人」，而建議者提出之建議給付適應症同核准之適應症。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)網站中，查詢到本案申請藥品 cabozantinib 的 ATC 碼 (Anatomical Therapeutic Chemical Code)為 L01XE26，屬於 L01X 其他抗腫瘤藥 (other antineoplastic agents) 中的 L01XE 蛋白激酶抑制劑 (protein kinase inhibitors)。此一分類階層共有 50 種成分，其中我國上市許可適應症包括腎細胞癌的藥品包括 sunitinib、sorafenib、temsirrolimus、everolimus、pazopanib、axitinib 和 lenvatinib[10]。

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁中，以「腎細胞癌」為關鍵字於適應症欄位進行檢索，註銷狀態設定為未註銷，查詢到的藥品成分包括 nivolumab、sunitinib、sorafenib、temsirrolimus、everolimus、pazopanib、axitinib、lenvatinib、interferon α -2a 以及本案藥品 cabozantinib。其中核准適應症限用於第二線之後的晚期腎細胞癌藥品包括 nivolumab、sorafenib、axitinib、lenvatinib 和 cabozantinib[11]。

根據衛生福利部中央健康保險署給付規定，目前已收載用於治療腎細胞癌的藥品包括 sunitinib、sorafenib、temsirrolimus、everolimus、pazopanib、axitinib 和 interferon α -2a，其中給付規定限第二線之後使用的藥品包括 sorafenib、everolimus 和 axitinib[12]。

綜合參考臨床指引及 ATC 碼，與本案藥品具有相近治療地位之藥品包括 nivolumab、sunitinib、sorafenib、temsirrolimus、everolimus、pazopanib、axitinib 和 lenvatinib。上述藥品之 ATC 碼、許可適應症及健保給付規定等相關資訊請參考表四。基於本案申請藥品之治療地位為至少先前曾使用過抗血管新生藥品治療，因此綜合參考許可適應症及藥品給付規定，與本案藥品具有相近治療地位的療效參考品為 sorafenib、everolimus 和 axitinib。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含量	健保現行給付條件 ⁿ
L01XC17	1. 無法切除或轉移	270	10 mg/mL	建議收載中。

ⁿ 此處之健保給付規定僅摘錄與腎細胞癌相關的部分。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁿ
Nivolumab	性黑色素瘤 2. 非小細胞肺癌 3. 腎細胞癌： (1) 適用於先前經抗血管新生療法治療的晚期腎細胞癌病人。 (2) 併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 4. 頭頸部鱗狀細胞癌 5. 典型何杰金氏淋巴瘤 6. 泌尿道上皮癌 7. 無法切除的晚期或復發性胃癌 8. 肝細胞癌	注射劑		
L01XE04 Sunitinib	1. 胃腸道間質腫瘤 2. 晚期腎細胞癌：適用於治療晚期或轉移性腎細胞癌(病理上為亮細胞癌)。 3. 胰臟神經內分泌腫瘤 4. 腎細胞癌輔助治療：適用於高復發風險腎細胞癌的成人病人腎切除後的輔助治療。	130 膠囊劑	12.5 mg、25 mg、50 mg	晚期腎細胞癌： 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。 2. 無效後則不給付 temsirolimus 及其他 TKI。 3. 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，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。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁿ
L01XE05 Sorafenib	<ol style="list-style-type: none"> 1. 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌。 2. 晚期腎細胞癌且已接受 INF-α 或 IL-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。 3. 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。 	116 膜衣錠	200 mg	<p>晚期腎細胞癌部分：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 晚期腎細胞癌且已接受 INF-α 或 IL-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 TKI。 3. 需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。
L01XE09 Temsirolimus	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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： <ol style="list-style-type: none"> (1) 距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年。 (2) KPS 界於 60 至 70 之間。 (3) 血色素低於正常值 12 gm/dL。 (4) 矯正後血鈣值超過 10 mg/dL。 (5) LDH 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。 2. 用於曾經接受兩種化療處方治療 	270 注射劑	25 mg/mL	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。 (2) 需具有適應症所列六個風險因子中至少 3 個以上因子。 (3) 無效後則不給付其他 TKI。 2. 病人若對藥物產生耐受性不佳，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。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁿ
	失敗的成人被套 細胞淋巴瘤			
L01XE10 Everolimus	<ol style="list-style-type: none"> 合併 exemestane 適用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用過 letrozole 或 anastrozole 復發或惡化之停經後晚期乳癌患者。 適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好或中度分化之胰臟神經內分泌腫瘤成人患者。 適用於治療在經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。 適用於治療無法切除、局部晚期或轉移之進展性、分化良好、胃腸道或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤成人患者。 	110 錠劑	5 mg、10 mg	<ol style="list-style-type: none"> 治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。
L01XE11 Pazopanib	<ol style="list-style-type: none"> 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。 適用於治療先前曾接受化療的晚 	116 膜衣錠	200 mg、 400 mg	<p>腎細胞癌：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus 或其 TKI 等藥品。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁿ
	期軟組織肉瘤患者。			3. 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，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。
L01XE17 Axitinib	治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。	116 膜衣錠	1 mg、5 mg	1. 治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。 2. 無效後則不給付 temsirolimus 及其他 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。
L01XE26 Cabozantinib	適用於先前經抗血管新生療法治療的晚期腎細胞癌病人。	116 膜衣錠	20 mg、40 mg、60 mg	本案申請藥品。
L01XE29 Lenvatinib	1. 分化型甲狀腺癌。 2. 腎細胞癌：適用於和 everolimus 併用治療曾經接受過一種抗血管新生療法的晚期腎細胞癌患者。 3. 肝細胞癌。	130 膠囊劑	4 mg、10 mg	目前僅給付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。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane

Library/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 2 月 20 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 12 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 8 月 9 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2019 年 1 月 31 日接獲廠商完整資料光碟一份。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [13]

2019 年 3 月 4 日於 CADTH 網頁中，以「cabozantinib」為關鍵字進行檢索，搜尋到一筆於 2019 年 2 月 20 日公告的加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 審議結果。該份報告之療效相關內容重點摘錄如下。

1. 委員會建議內容

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 用於先前至少使用過一種血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) TKI 治療的晚期腎細胞癌病人，但前提是藥品的成本效果 (cost-effectiveness) 需達可接受的程度，若無法滿足上述條件，則 pERC 不建議給付 cabozantinib。

2. 委員會建議理由

Cabozantinib 相較於 everolimus，能顯著改善腎細胞癌病人的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 和整體存活期 (overall survival, OS)。由於 everolimus 相較於 axitinib 而言，已非適當的參考品 (comparator)，因此委員會認為其相對療效和安全性結果可概推 (generalize) 至 axitinib。另外就已知實證資料來看，cabozantinib 的毒性為可控制的，且可維持病人的生活品質 (quality of life, QoL)。綜合以上，委員會認為 cabozantinib 具有臨床效益並可作為一個有效的治療選項。

3. 相對療效與安全性

Cabozantinib 用於治療先前至少使用過一種 VEGFR TKI 的晚期腎細胞癌，其療效與安全性主要來自一項與 everolimus 比較的隨機對照臨床試驗(METEOR 試驗)。根據試驗結果，cabozantinib 在 PFS 和 OS 的改善皆統計顯著優於 everolimus，且並沒有使病人的生活品質惡化。在安全性方面，雖然 cabozantinib 在三級(grade 3)以上的不良反應發生率高於 everolimus，但委員會認為其不良反應皆為已知且可控制的。另外，試驗納入的受試者皆為亮細胞組織型態的腎細胞癌病人，因此無法從中確認此藥品用於非亮細胞癌的療效與安全性，但基於臨床非亮細胞癌的治療方式與亮細胞癌相同，委員會認為 METEOR 試驗的結果仍可適用於非亮細胞癌病人。另一方面，由於試驗排除 KPS 小於 70% 的受試者，因此體能表現狀態較差的病人是否使用 cabozantinib 則須由腫瘤科醫師決定。

4. 臨床專家觀點

綜合參考兩位臨床醫師及一位藥師的觀點，腎細胞癌病人以 cabozantinib 做為第二線或第三線治療的比例預期不會太高，因為大約僅有三分之一的病人會以 TKI 做為第一線治療。目前 everolimus 在療效上已劣於(inferior) nivolumab 和 cabozantinib，因此加拿大目前較常以 nivolumab 和 axitinib 作為先前使用過 TKI 病人的治療選項，而已很少使用 everolimus。

臨床專家認為 cabozantinib 會用於先前以第一線 TKI 治療的病人，且若第二線使用過 nivolumab 後也須能夠以 cabozantinib 治療。

5. 病人觀點

根據病人代表團體(Patient Advocacy Group)的意見，目前仍缺乏可以對任何疾病次族群皆有效且適合的治療，且亦缺乏防止腫瘤細胞轉移至其他身體部位的治療，尤其是約有將近 85% 的病人皆經歷骨頭轉移所產生的相關症狀，嚴重者甚至要因此而住院和開刀，因此病人目前排序第一的需求是能夠有藥品減緩或阻止腎臟腫瘤細胞的擴散。

(二)PBAC (澳洲) [14]

2019 年 3 月 4 日於 PBAC 網頁中，以「cabozantinib」為關鍵字進行檢索，搜尋到一筆 2017 年 12 月公告的會議記錄。該份會議記錄之療效相關內容重點摘錄如下。

1. 申請之給付適應症

先前曾以第一線 TKI 治療後仍惡化之第四期(無法手術切除)亮細胞型腎細胞癌。

2. 疾病治療地位

澳洲已給付晚期腎細胞癌第一線治療的 TKI 藥品為 sunitinib 和 pazopanib，第二線的藥品包括 everolimus、axitinib 和 sorafenib，另外在 2017 年 3 月 PBAC 通過給付 nivolumab 作為晚期腎細胞癌第二線治療。由於 ESMO、NCCN 和 EAU 等臨床指引皆建議以 nivolumab 或 cabozantinib 做為第一線 TKI 治療無效後的首選藥品，因此建議者認為 cabozantinib 可和 nivolumab 共同作為第二線的治療選擇，而原本用於第二線的 everolimus、axitinib 和 sorafenib 則可能會被取代而變成第三線以後使用。另外 cabozantinib 也可能用於 nivolumab 治療至後做為第三線的治療藥品。

3. 參考品

建議者申請以 everolimus 做為主要參考品；axitinib 做為次要參考品；nivolumab 做為市場相近參考品(near market comparator)。

基於 nivolumab 已被 PBAC 收載用於先前接受過 TKI 治療的腎細胞癌病人，因此 PBAC 認為 nivolumab 為第二線的合適參考品。若病人比較傾向以口服藥品治療，則 everolimus 適合做為第二線藥物的替代參考品。若第一線使用 TKI，第二線使用過 nivolumab，則 everolimus 和 axitinib 適合做為第三線治療的參考品。

4. 相對療效及安全性

相對療效與安全性實證主要來自一項 cabozantinib 與 everolimus 比較的隨機對照試驗(METEOR 試驗)。整體而言，對於先前以 TKI 治療但疾病惡化的腎細胞癌病人，PBAC 認為 cabozantinib 優於(superior) everolimus 的療效及安全性宣稱尚屬合理，惟試驗中的臨床數據為期中分析(interim analysis)結果^P，因此 OS 有高估的可能性，另一方面使用 cabozantinib 的病人其第三、四級不良反應的發生比率較 everolimus 高^Q，且因不良反應減少劑量的受試者比例亦較多。

5. PBAC 建議

在以 nivolumab 進行最低成本(cost-minimization)分析的基礎上，PBAC 建議給付 cabozantinib 用於治療第四期亮細胞型腎細胞癌。PBAC 認為 cabozantinib

^P 建議者提出申請時的 METEOR 試驗尚為期中分析結果，數據截止(cut-off)日期為 2015 年 5 月。

^Q 須留意 cabozantinib 組的受試者接受藥品治療的時間較 everolimus 組長。

的相對療效不劣於 nivolumab^r，雖然藥品毒性可能較高，但為可控制的。將 cabozantinib 納入給付可平衡需要從免疫療法轉換治療的臨床需求。以下為 PBAC 建議的給付條件限制。

(1) 初始治療(initial therapy)

病人須在接受第一線 TKI 治療後，根據 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)^s條件診斷為疾病惡化，且 WHO 體能狀態(WHO performance status) ≤ 2 分^t，並且限單獨使用。

(2) 接續治療(continuing treatment)

病人須先前就已接受過給付的 cabozantinib 治療，且根據 RECIST 條件診斷為穩定並對治療有反應的疾病，限單獨使用，若疾病惡化則須停止使用。

(三)NICE (英國) [15]

2019 年 3 月 4 日於 NICE 網頁中，以「cabozantinib」為關鍵字進行檢索，搜尋到 3 筆資料，其中與本案相關的僅有 1 篇，為 2017 年 8 月 9 日公告的醫療科技評估報告。該份報告之療效內容重點摘錄如下。

1. NICE 建議

NICE 建議給付 cabozantinib 用於先前曾使用過 VEGF 標靶藥品治療的晚期腎細胞癌成年病人，但前提是廠商同意用藥可近性(patient access scheme)的折扣協議。

2. 臨床治療地位

在英國，新診斷的晚期腎細胞癌會以 pazopanib 或 sunitinib 做為第一線治療；若疾病惡化，在身體條件允許的情況下可選擇 axitinib、nivolumab 或 everolimus 做為第二線治療；若疾病再次惡化，則可以尚未用過的第二線藥品做為第三線治療。

3. 參考品

^r 建議者以 METEOR 試驗和 CheckMate 025 試驗(nivolumab vs. everolimus)進行間接比較。

^s 完全緩解(complete response, CR)：腫瘤完全消失；部分緩解(partial response, PR)：腫瘤最大直徑的加總減少 30%；疾病惡化(progressive disease, PD)：腫瘤最大直徑加總增加 20%；疾病穩定(stable disease, SD)：未滿足上述條件。

^t 共 0~4 分，分數越低，代表身體體能狀態越好。

根據臨床專家的意見，cabozantinib 會用於先前曾接受過 1 或 2 種藥品治療的病人，因此適合的參考品為 axitinib 和 nivolumab。

4. 相對療效

Cabozantinib 的主要臨床實證來自與 everolimus 比較的隨機對照試驗 (METEOR 試驗)。根據試驗結果，cabozantinib 的 PFS 和 OS 優於 everolimus。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

2019 年 3 月 4 日於 SMC 網頁中，以「cabozantinib」為關鍵字進行檢索，共搜尋到 9 筆資料，其中與本案相關的僅有 1 篇，為 2017 年 6 月 12 日公告的醫療科技評估報告，該份報告之療效內容重點摘錄如下。

A. SMC 建議

SMC 同意收載 cabozantinib 用於先前曾以 VEGF 標靶藥品治療的晚期腎細胞癌成年病人。

B. 參考品

根據臨床治療地位，關鍵的參考品包括 axitinib、everolimus、nivolumab 和支持性照護。

C. 相對療效與安全性

根據 METEOR 試驗結果，cabozantinib 的 PFS 和 OS 皆顯著優於 everolimus。安全性方面，試驗中發生的不良反應與先前的研究相近，沒有出現新的不良反應，安全性結果表現與其他 VEGFR TKI 表現相當，且皆為可控制的。

D. 病人與臨床醫師參與(patient and clinician engagement, PACE)

以下重點整理病人團體及臨床專家於 PACE 會議中的意見：

- a. 約有 40% 的腎細胞癌病人診斷時即為晚期，其中僅有 10% 的病人存活期為至少五年。
- b. 腎細胞癌所造成的症狀對病人的生活品質帶來顯著的影響，亦對心理造

成壓力。

- c. 腎細胞癌的第二線治療目前在增加存活效益上仍為治療缺口。
- d. Cabozantinib 的臨床效益以及對症狀和生活品質的改善使病人有機會回到相對較正常的日常生活。
- e. Cabozantinib 相較於其他現行的治療藥品，對於骨頭或其他器官的轉移有較佳的療效，使病人能夠減少使用雙磷酸鹽類或放射治療。
- f. 雖然 cabozantinib 存在不良反應，但整體而言與其他 VEGF 標靶藥品相當，且可透過劑量減量或中斷治療得到控制。
- g. 口服使用可讓病人在家治療，對於病人、家人及照護者可減少麻煩。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：先前至少接受過一種治療的晚期腎細胞癌病人
Intervention	Cabozantinib
Comparator	Sorafenib、everolimus 或 axitinib
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 3 月 4 日，以「cabozantinib」、「renal cell carcinoma」等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

2019 年 3 月 4 日以相關關鍵字進行文獻檢索，於 Cochrane Library 得到 12 筆資料；PubMed 得到 16 筆資料；Embase 得到 27 筆資料。經過逐筆文獻標題和摘要閱讀，排除與所設 PICOS 不符的研究、樞紐試驗之相關事後分析、治療策略建議、經濟評估之系統性文獻回顧以及重複之文獻，最後共納入 4 篇與樞紐試

驗(METEOR 試驗)相關之隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)[17-20]以及 1 篇網絡統合分析研究(network meta-analysis, NMA)[21]。以下重點摘要各試驗及研究內容。

A. 隨機對照試驗：METEOR 試驗[17-20]

a. 試驗設計[17]

METEOR 試驗為臨床第三期、多國多中心、開放式作業(open-label)、隨機分派之活性對照試驗，分別在北美、南美、歐洲、澳洲、台灣、南韓、俄羅斯等 26 個國家執行，目的為評估 cabozantinib 與 everolimus 的相對療效與安全性。試驗共招募 658 名受試者，並以 1:1 的比例隨機分派至 cabozantinib 組(試驗組)和 everolimus 組(對照組)^u。

納入試驗的受試者為先前曾以 VEGF TKI 治療後疾病仍惡化之晚期腎細胞癌^v，且腫瘤組織型態屬於亮細胞型者。另外病人的 KPS 分數須至少達 70%且器官功能正常。

試驗的主要療效指標(primary endpoint)為 PFS^w，次要療效指標(secondary endpoint)為 OS 和客觀緩解率(objective response rate, ORR)。

b. 試驗基礎資料[17]

於 2013 年 8 月 8 日至 2014 年 11 月 24 日之間，658 名受試者分別有 330 人和 328 人被隨機分派至 cabozantinib 組與 everolimus 組，其中兩組分別有 21 名(6%)和 26 名(8%)亞洲受試者。受試者之試驗基礎資料重點摘錄如表五。

表五 試驗基礎資料[17]

	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)
年齡(歲)	63 (56~68)	62 (55~68)
性別		
- 男性	253 (77%)	241 (73%)
- 女性	77 (23%)	86 (26%)
ECOG 體能狀態分數		
- 0	226 (68%)	217 (66%)
- 1	104 (32%)	111 (34%)

^u 藥品投予劑量：cabozantinib 每日一次，每次 60 mg；everolimus 每日一次，每次 10 mg。

^v 根據 RECIST 評估條件做為腫瘤惡化的評估指標。

^w 主要療效指標的 PFS 分析為第一批隨機分派的 375 名受試者(第一次期中分析)。

MSKCC 預後風險模式		
- 低風險族群	150 (45%)	150 (46%)
- 中度風險族群	139 (42%)	135 (41%)
- 高風險族群	41 (12%)	43 (13%)
先前 VEGFR TKI 治療		
- 1	235 (71%)	229 (70%)
- ≥ 2	95 (29%)	99 (30%)
先前的系統性治療		
- Sunitinib	210 (64%)	205 (62%)
- Pazopanib	144 (44%)	136 (41%)
- Axitinib	52 (16%)	55 (17%)
- Sorafenib	21 (6%)	31 (9%)
- Bevacizumab	5 (2%)	11 (3%)
- IL-2	20 (6%)	29 (9%)
- INF- α	19 (6%)	24 (7%)
- Nivolumab	17 (5%)	14 (4%)

c. 相對療效結果[17-19]

I. 主要療效指標

PFS 的主要療效指標分析結果已於試驗的第一次期中分析(截至 2015 年 5 月 22 日的試驗分析結果)中呈現。根據試驗結果，使用 cabozantinib 的受試者其 PFS 的改善顯著優於使用 everolimus 的受試者，兩組的 PFS 中位數分別為 7.4 個月(95% CI: 5.6 to 9.1)和 3.8 個月(95% CI: 3.7 to 5.4)，具有統計顯著差異(HR: 0.58; 95% CI: 0.45 to 0.75; $p < 0.001$)。

另外根據第二次期中分析(截至 2015 年 12 月 31 日的試驗分析結果)^x，PFS 的結果與第一次期中分析並無太大差異，試驗組與對照組的 PFS 中位數分別為 7.4 個月(95% CI: 6.6 to 9.1)和 3.9 個月(95% CI: 3.7 to 5.1)，兩組具有統計顯著差異(HR: 0.51; 95% CI: 0.41 to 0.62; $p < 0.0001$)。

II. 次要療效指標

根據第二次期中分析結果，試驗組與對照組的追蹤中位數分別為 18.7 個月(IQR: 16.1 to 21.1)和 18.8 個月(IQR: 16.0 to 21.2)，兩組的 OS 中位數分別為 21.4 個月(95% CI: 18.7 to 無法估計)和 16.5 個月(95% CI: 14.7 to 18.8)，具統計顯著差異(HR: 0.66; 95% CI: 0.53 to 0.83; $p = 0.00026$)。在 ORR 的結果中，試驗組與對照

^x 第二次期中分析的 PFS 包含全部 658 名受試者。

組分別有 17% (95% CI: 13 to 22)和 3% (95% CI: 2 to 6)的受試者達客觀緩解 (objective response)，兩組具統計顯著差異($p<0.0001$)。

另外根據試驗的長期追蹤結果(追蹤時間截至 2016 年 10 月 2 日)，試驗組與對照組的 OS 分別為 21.4 個月和 17.1 個月，兩組具統計顯著差異(HR: 0.70; 95% CI: 0.58 to 0.85; $p=0.0002$)。

d. 相對安全性結果[17]

截至第二次期中分析，使用 cabozantinib 和 everolimus 的治療時間中位數分別為 8.3 個月(IQR: 4.2 to 14.6)和 4.4 個月(IQR: 1.9 to 8.6)。根據試驗結果，cabozantinib 常見的三或四級不良反應包括高血壓、腹瀉、疲勞、高血糖、手足症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia)、貧血和低血鎂症。試驗組與對照組對於常見不良反應的發生率請參考表六。

表六、常見的三、四級不良反應發生率[17]

	Cabozantinib (N=331)		Everolimus (N=322)	
	第三級	第四級	第三級	第四級
腹瀉	43 (13%)	0	7 (2%)	0
疲勞	36 (11%)	0	24 (7%)	0
手足症候群	27 (8%)	0	3 (1%)	0
高血壓	49 (15%)	0	12 (4%)	0
貧血	19 (6%)	0	53 (17%)	0
低血鎂症	6 (2%)	10 (3%)	0	0
高血糖	2 (1%)	1 (<1%)	16 (5%)	0

e. 病人生活品質評估[20]

病人生活品質評估主要根據第一次期中分析結果，使用的評估量表包括 FKSI-19、EQ-5D-5L 和 FKSI-DRS^y。綜合上述量表之評估結果顯示，cabozantinib 組和 everolimus 組的生活品質表現並無差異，若單獨分析 FKSI-19 的項目，則 cabozantinib 有較嚴重的腹瀉和噁心，而 everolimus 則有較嚴重的呼吸急促。另外，cabozantinib 相較於 everolimus 能夠顯著改善疾病惡化時間(time to deterioration, TTD)^z，兩組間的 TTD 中位數分別為 5.5 個月和 3.7 個月($p<0.001$)，其中對於骨轉移病人的 TTD 改善尤為顯著，兩組間的 TTD 中位數分別為 5.6 個月和 1.9 個月($p<0.001$)。

^y FKSI-19: 19-item Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; EQ-5D-5L: five-level EuroQoL questionnaires; FKSI-DRS: FKSI-Disease-Related Symptoms.

^z TTD 定義為死亡、放射影像診斷為惡化或 FKSI-DRS 至少減少 4 分。

f. 小結

根據 METEOR 的試驗結果，cabozantinib 相較於 everolimus，有顯著較佳的 PFS、OS 和 ORR，顯示其能有效增進病人存活並延緩疾病惡化。安全性方面，雖然 cabozantinib 相較於 everolimus，有較高的三、四級不良反應發生率，但整體的不良反應皆為可預測和可控制的。另外，在病人生活品質的改善方面，cabozantinib 與 everolimus 則無顯著差異，但 cabozantinib 能夠顯著改善骨轉移病人的 TTD。

B. 網絡統合分析研究：Amzal et al., 2017[21]

此篇網絡統合分析研究以系統文獻回顧的方式納入 5 項 RCT，分別為 METEOR 試驗(cabozantinib vs. everolimus)、RECORD-1 試驗(everolimus/BSC vs. 安慰劑/BSC)、CheckMate025 試驗(nivolumab vs. everolimus)、TARGET 試驗(sorafenib vs. 安慰劑)和 AXIS 試驗(axitinib vs. sorafenib)。此研究的目的是為間接比較 cabozantinib 與 everolimus、nivolumab、axitinib、sorafenib 和最佳支持性照護(BCS)，用於晚期或轉移性腎細胞癌第二線治療的 PFS 和 OS^{aa}。

根據此間接比較結果，cabozantinib 相較於 everolimus、axitinib、sorafenib、nivolumab 和 BCS，能顯著改善晚期腎細胞癌病人的 PFS 結果，且具統計顯著差異，但 cabozantinib 對於 OS 的改善除了顯著優於 everolimus 外，相較於其他治療則無統計顯著差異。PFS 和 OS 的網絡統合分析結果請參考表七和表八。

表七 PFS 風險比值(hazard ratio, HR)的網絡統合分析

	HR (95% credible intervals)					
	Axitinib	Cabozantinib	Everolimus	Nivolumab	安慰劑	Sorafenib
Axitinib	N/A	2.13 (1.32, 3.43)	1.09 (0.7, 1.68)	1.24 (0.78, 1.96)	0.33 (0.23, 0.46)	0.74 (0.58, 0.95)
Cabozantinib	0.47 (0.29, 0.76)	N/A	0.51 (0.42, 0.62)	0.58 (0.45, 0.74)	0.15 (0.11, 0.22)	0.35 (0.23, 0.52)
Everolimus	0.92 (0.59, 1.42)	1.96 (1.62, 2.37)	N/A	1.14 (0.97, 1.33)	0.3 (0.23, 0.4)	0.68 (0.48, 0.97)
Nivolumab	0.81 (0.51, 1.29)	1.73 (1.35, 2.21)	0.88 (0.75, 1.03)	N/A	0.26 (0.19, 0.36)	0.6 (0.41, 0.89)
安慰劑	3.07 (2.2, 4.28)	6.54 (4.65, 9.19)	3.33 (2.51, 4.42)	3.79 (2.75, 5.22)	N/A	2.27 (1.83, 2.83)
Sorafenib	1.35 (1.05, 1.47)	2.88 (1.92, 4.31)	1.47 (1.03, 2.1)	1.67 (1.13, 2.46)	0.44 (0.35, 0.55)	N/A

^{aa} 統合分析方法採用貝氏固定效應模式(Bayesian fixed-effects model)。

表八 OS 風險比值(hazard ratio, HR)的網絡統合分析

	HR (95% credible intervals)					
	Axitinib	Cabozantinib	Everolimus	Nivolumab	安慰劑	Sorafenib
Axitinib	N/A	1.96 (0.68, 5.7)	1.3 (0.46, 3.67)	1.78 (0.62, 5.09)	0.78 (0.57, 1.07)	1 (0.79, 1.26)
Cabozantinib	0.51 (0.18, 1.48)	N/A	0.66 (0.53, 0.83)	0.9 (0.69, 1.19)	0.4 (0.14, 1.09)	0.51 (0.18, 1.43)
Everolimus	0.77 (0.27, 2.19)	1.52 (1.21, 1.9)	N/A	1.37 (1.17, 1.61)	0.6 (0.22, 1.62)	0.77 (0.28, 2.12)
Nivolumab	0.56 (0.2, 1.62)	1.11 (0.84, 1.46)	0.73 (0.62, 0.86)	N/A	0.44 (0.16, 1.2)	0.56 (0.2, 1.57)
安慰劑	1.29 (0.93, 1.77)	2.53 (0.91, 6.98)	1.67 (0.62, 4.49)	2.28 (0.84, 6.23)	N/A	1.28 (1.04, 1.59)
Sorafenib	1 (0.79, 1.27)	1.97 (0.7, 5.57)	1.3 (0.47, 3.58)	1.78 (0.64, 4.97)	0.78 (0.63, 0.97)	N/A

(五)建議者提供之資料

建議者自評 Cabometyx (cabozantinib) 為非突破創新新藥，並提供藥物納入全民健康保險給付建議書一份以及附件 16 項，其中與療效相關的資料包括國外之最新給付建議報告、樞紐試驗相關文獻以及腎細胞癌臨床指引。

整體而言，建議者所提供的療效相關資料完整，惟納入之實證資料並非透過系統性文獻回顧搜尋而得，亦未提供資料檢索的方法及篩選條件，所以我們無法從中了解建議者所提供的資料是否完整代表目前可獲得的實證資料。另外建議者所提供之 EAU、ESMO 和 NCCN 臨床治療指引皆非最新的版本，因此關於腎細胞癌的治療途徑與建議或許會有些許不同。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品 cabozantinib 的核准適應症為「適用於先前經抗血管新生療法治療的晚期腎細胞癌病人」，且建議者申請之已府適應症同核准之適應症。目前 TUA、EAU、NCCN 以及 ESMO 等臨床指引皆建議 cabozantinib 做為晚期腎細胞癌的第二線治療。綜合參考藥品的 ATC 碼以及健保給付規定限做為 cytokine 或

VEGF 標靶藥品治療後的第二線治療藥品，較為合適的療效參考品包括 sorafenib、everolimus 和 axitinib。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH/pCODR (於 2019 年 2 月 20 日公告)

CADTH 建議給付 cabozantinib 用於先前至少使用過一種 VEGF TKI 治療的晚期腎細胞癌病人，但前提是藥品的成本效果須達可接受的程度，若無法滿足此一條件，則委員會不建議給付 cabozantinib。

(2) 澳洲 PBAC (於 2017 年 12 月公告)

在以 nivolumab 進行最低成本分析的基礎上，PBAC 建議給付 cabozantinib 用於治療第四期亮細胞型腎細胞癌。初始治療的給付規定限單獨使用，且病人須在接受過第一線 TKI 治療後，根據 RECIST 條件診斷為惡化，WHO 體能狀態分數需 ≤ 2 分；接續治療的給付規定同樣限單獨使用，病人需先前接受過 cabozantinib 治療，且依據 RECIST 診斷為疾病穩定並對治療有反應，若疾病惡化則須停止使用。

(3) 英國 NICE (於 2017 年 8 月 9 日公告)

NICE 建議給付 cabozantinib 用於先前曾使用過 VEGF 標靶藥品治療的晚期腎細胞癌成年病人，但前提是廠商同意用藥可近性方案的折扣協議。

3. 相對療效與相對安全性

以「cabozantinib」、「renal cell carcinoma」做為關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 得到 12 筆資料；PubMed 得到 16 筆資料；Embase 得到 27 筆資料。經過逐筆文獻標題和摘要閱讀，最後共納入 4 篇與樞紐試驗(METEOR 試驗)相關之隨機對照試驗以及 1 篇網絡統合分析研究。

根據 METEOR 試驗結果，對於先前至少過 1 種治療的晚期亮細胞型腎細胞癌病人，cabozantinib 相較於 everolimus 能顯著改善 PFS、OS 和 ORR。兩組的 PFS 中位數分別為 7.4 個和 3.8 個月(HR: 0.58; 95%CI: 0.41 to 0.62; $p < 0.0001$); OS 中位數分別為 21.4 個月和 16.5 個月(HR: 0.66; 95% CI: 0.53 to 0.83; $p = 0.00026$); ORR 分別為 17%和 3% ($p < 0.0001$)。

另外，根據 Amzal 等人於 2017 年發表的網絡統合分析研究，cabozantinib 做為晚期腎細胞癌的第二線治療，相較於 everolimus、axitinib、sorafenib、nivolumab 和最佳支持性照護，有顯著較佳的 PFS 改善，但 OS 則無統計顯著差

異，僅顯著優於 everolimus。

在安全性方面，常見於 cabozantinib 的三、四級不良反應為高血壓、腹瀉、疲勞、高血糖、手足症候群、貧血和低血鎂症。雖然整體而言，cabozantinib 的三、四級不良反應發生率較 everolimus 為高，但皆為可預測且可透過減少藥品劑量控制。

4. 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘錄病人團體與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 12 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 8 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2017 年 5 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 後搜尋，查獲 3 篇相關之經濟評估研究。
建議者提供之資料	建議者提供 3 篇相關研究文獻。

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. CADTH/pCODR (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) 於 2019 年 2 月公告有關 cabozantinib 最終建議結果，指出 pERC 在改善成本效益至可接受範圍的前提下，建議 cabozantinib 給付於先前至少已經接受過至少一種 VEGFR TKI 治療的晚期腎細胞癌病人。

廠商所提交的經濟評估分析方法是成本效用分析及成本效果分析，採用分析模型是分階段存活分析模型，比較品是 axitinib、everolimus、nibolumab 以及支持療法，模型設定 10 年的分析期間，循環週期是 28 天，並以 1.5% 折現率計算成本及治療結果的現值，而各藥品的每週期治療成本分別為 cabozantinib 是 9,175.4 加幣，axitinib 是 5,548.07

加幣，everolimus 是 5,288.35 加幣，模型結構包含 3 個健康狀態，分別為疾病惡化前、疾病惡化以及死亡。

在成本效益分析結果上，經濟指導小組(Economic Guidance Panel, EGP)分析 cabozantinib 相較於 everolimus 的最佳推估 ICER (incremental cost-effectiveness ratio，遞增成本效果比值)是介於 206,933 加幣/QALY (quality adjusted life years，經健康生活品質校正生命年)至未知的上限之間，cabozantinib 相較於 axitinib 的最佳推估 ICER 是介於 214,709 加幣/QALY 至未知的上限之間，而 cabozantinib 相較於 nivolumab 的是具有優勢的 (亦即效果較好且成本較低)。

但由於廠商使利用網絡統合分析(network meta-analysis)來進行療效比較，因此方法學團隊認為應要謹慎的解讀網絡統合分析的結果，因此 cabozantinib 的成本效益分析結果也要謹慎的解讀。

2. PBAC (澳洲) [14]

澳洲藥品給付諮詢委員會 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 於 2017 年 12 月的會議摘要文件中，依據 cabozantinib 與 nivolumab 必較的最低成本基礎下，建議收載 cabozantinib 用於治療第 IV 期亮細胞腎臟癌病人；PBAC 認為 cabozantinib 的療效不劣於 nivolumab，但毒性可能會增加，但這是可以管理的，而且可以滿足臨床需求，讓病人除了免疫療法外，有其他治療的選擇。

在經濟評估的部分，廠商提供了 3 項資料，包含比較 cabozantinib 與 everolimus 的成本效益分析，比較 cabozantinib 與 nivolumab 的成本效益析及最低成本分析。然而，因為 nivolumab 已納入健保藥品給付清單(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)，且目前比較 cabozantinib 與 nivolumab 優越性的相關證據無法支持適合進行成本效用分析，因此經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)認為比較適合採用最低成本分析來進行比較。

廠商所提交的比較 cabozantinib 與 nivolumab 的最低成本分析中，同等有效劑量是假設在相同治療期間內，cabozantinib 的劑量為每日 45.15 mg，nivolumab 的劑量為每 14 天 240.6 mg，而病人的平均服藥劑量是參考臨床試驗結果推估，但 nivolumab 的臨床試驗 CheckMate 025 是不允許劑量減少的，且有 51% 的病人服藥的劑量延遲，因此廠商所設定之 nivolumab 治療的病人全部都按時服藥的假設是不適當的，這會使分析的結果對 cabozantinib 比較有利。此外，有關 cabozantinib 與 nivolumab 用藥期間相同的假設也被認為是不適當的，ECS 認為應該使用各自臨床試驗統計的治療期間中位數來推估較為恰當。

在比較 cabozantinib 與 everolimus 的成本效益分析方面，廠商是以研究期間為 5 年、循環週期為 28 天的馬可夫模型進行分析，相關的參數主要是依據 METEOR 試驗結果進行推估。然而，廠商依據 METEOR 試驗假設病人在惡化後可以繼續接受治療，但這

是與 everolimus 目前的給付條件及 cabozantinib 申請的給付條件並不一致；此外，廠商也假設所有病人在惡化後會接受積極的系統性治療，而且模型中 everolimus 治療組病人有 12% 在每個循環週期會接受 2 種積極的系統性治療直到死亡，這也會使得成本效益分析結果對 cabozantinib 比較有利。而遞增分析結果顯示 cabozantinib 較 everolimus 可額外增加 0.31 個 QALY，cabozantinib 每額外獲得 1 個 QALY 所需增加的成本超過 200,000 澳幣。

而在比較 cabozantinib 與 nivolumab 的成本效益分析方面，雖然 cabozantinib 與 nivolumab 在病人整體存活上沒有顯著差異，但分析結果顯示 cabozantinib 組病人可以增加 1.3 個月的整體存活時間，而遞增分析結果顯示 cabozantinib 較 nivolumab 每額外獲得 1 個 QALY 所需增加的成本約介於 45,000 至 75,000 澳幣之間。

3. NICE (英國) [15]

英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)於 2017 年 8 月公告 1 份指引，在廠商同意病人可近性方案折扣的條件下，建議 cabozantinib 用於治療先前已經接受過血管內皮生長因子(VEGF) 標靶治療的晚期腎細胞癌成人病人。

在比較品的選擇上，考量 cabozantinib 預期被用在先前已經接過 1 種或 2 種治療的晚期腎細胞癌病人上，因此 NICE 委員會認為相關的比較品為 axitinib 及 nivolumab，而 everolimus 則不適合當作比較品，因為它通常是這些藥物的後線治療。由於沒有 cabozantinib 與 axitinib 及 nivolumab 的直接臨床試驗比較，因此廠商另外進行網絡統合分析(network meta-analysis)來進行療效比較。

而在成本效果分析上，廠商採用分段存活經濟模型，模型結構包含 3 個健康狀態，分別為疾病惡化前、疾病惡化以及死亡。廠商利用這個經濟模型來推估以 cabozantinib 及其比較品治療分別的延緩疾病惡化平均時間、延緩死亡平均時間、治療成本以及健康相關生活品質等，而模型中的病人特性是以 METEOR 試驗的病人特性進行設定，其中有 71% 的病人之前接受過 1 種治療，有 29% 的病人之前接受過 2 種治療，此外，廠商也依據委員會所建議的比較品修正分析模型。

對於廠商修正的模型，NICE 委員會對於 everolimus 用藥病人的存活分析進行了一些討論，並將廠商的推估結果與病人登記資料為基礎的研究進行比較，以及與醫院的病人監測資料比較，但因為這些資料的研究設計使得治療結果高估、監測樣本數太小以及追蹤時間太短的限制上，因此沒有辦法與廠商的存活推估結果進行比較。

此外，委員會認為廠商利用 2 年的臨床試驗結果將 cabozantinib 的治療結果外推到 30 年，具有很高不確定性；而模型中推估的 nivolumab 的無惡化存活時間高於整體存活時間則是不合理的。

而在效用值的推估上，廠商是使用 METEOR 試驗中利用 EQ-5D-5L 問卷所蒐集的資料，但 NICE 委員會與其他相關研究資料相比，發現這些資料有很大的差異，而證據回顧小組(evidence review group, ERG)則指出 METEOR 試驗所收集到的效用值資料會比醫師在臨床應用上所期待看到的效用值還要高，特別是疾病惡化前的效用值也高於經年齡配對後的一般人口效用值，因此 ERG 嘗試利用 AXIS 試驗所收集的效用值來進行分析。但廠商卻認為 AXIS 試驗的收案條件及病人特性並不相同，因此 NICE 委員會大致也認為療效與效用值的來自同一個試驗會比較好，但在決策時可同時參考 2 個效用值來源所分析的結果。

在臨終條款(end-of-life)考量上，因為 cabozantinib 相較於 axitinib，可延長病人的生命超過 3 個月，因此可以被視為符合臨終條款；然而，cabozantinib 相較於 nivolumab 則沒有符合臨終條款。

在成本效益分析的結果上，cabozantinib 相較於 axitinib 的 ICER 是低於 50,000 英鎊/QALY，且與 nivolumab 相比，cabozantinib 為具有優勢的治療選擇(亦即效果較好且成本較低)。

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 2017 年 6 月公告 1 份有關 cabozantinib 的評估報告，建議 NHS Scotland 給付 cabozantinib 用於先前已經接受過 VEGF 標靶治療的成年病人。

在經濟評估的部分，廠商提交了成本效用分析，比較先前已經接受過 VEGF 標靶治療的病人使用 cabozantinib 與 axitinib、everolimus 以及支持療法的成本效益，並且以 axitinib 為主要比較品。分析模型是採用終身(30 年)的分階段存活模型，模型結構包含 3 個健康狀態，分別為疾病惡化前、疾病惡化以及死亡。而廠商在參數推估的部分，療效參數的參考資料包含網絡統合分析結果及 METEOR 試驗結果，效用值參數則是參考 METEOR 試驗中所收集的 EQ-5D 資料，而成本的推估則是納入後續的治療成本、疾病管理成本及副作用處置成本等，而資源使用情形則是參考臨床專家意見進行推估。

因為廠商有提交用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)，用藥可近性評估小組(Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG)也同意該方案的實施，此外 everolimus 及 axitinib 也有用藥可近性方案；因此，基於商業機密，SMC 沒有公開成本效益分析的結果。

有關廠商所進行的成本效益分析，SMC 認為有幾個缺點，例如網絡統合分析結果顯示 axitinib 的療效較 everolimus 差一點，但相關的評估報告及研究指出這 2 個藥的療效相似，為此廠商也提供了進一步的敏感度分析；又例如廠商所推估的效用值也比較

高，且若採用其他的效用值則分析結果變化很大等。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：advanced renal cell carcinoma 排除條件：未設限
Intervention	cabozantinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 3 月 4 日，以 renal cell carcinoma、cabozantinib 及 cost 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀後，查獲 3 篇與本案藥品相關之經濟研究，以下對其研究內容及結果進行摘述。

Meng 等人於 2018 年所發表的研究，比較先前已經接受過 VEGFR 標靶治療失敗的晚期腎細胞癌病人接受 cabozantinib、everolimus、axitinib 以及 nivolumab 的成本效果，該研究是以英國的醫療環境為背景，建構一個包含 3 個健康狀態的分階段存活模型，分別為疾病惡化前、疾病惡化以及死亡狀態，模型追蹤時間為 30 年，療效參數推估主要是參考各藥品的樞紐試驗結果，部分則是參考間接比較結果及已發表的專家意見，治療結果則是以最佳配適的 log-logistic 或 fractional polynomial 參數模型來進行推估，效用值推估則是引用 METEOR 試驗資料，成本推估則是採用英國的藥價及資源耗用資料。該研究推估 cabozantinib 相較於 axitinib 的 ICER 為 98,967 英鎊/QALY，cabozantinib 相較於 everolimus 的 ICER 為 137,450 英鎊/QALY，而 cabozantinib 相較於

nivolumab 則是成本較低且療效較好的治療選擇[22]。

英國國家健康研究院(National Institute for Health Research, NIHR)於 2018 年所發表的研究，針對已經接受過 VEGFR 標靶治療失敗的晚期或轉移性腎細胞癌病人，評估使用 cabozantinib、axitinib、everolimus、nivolumab 及支持療法的療效及成本效益[23]；該研究於成本效益評估方面，採用的研究觀點為英國國民醫療保健服務(National Health Service, NHS)及個人社會服務 (Personal Social Services, PSS) 的觀點，透過系統性文獻回顧及臨床專家意見諮詢，建構出包含 3 個健康狀態的模型架構，分別為健康、疾病惡化及死亡，模型分析期間設定為 30 年、循環週期為 2 週，並以 3.5% 進行成本及效果的折現。該研究的成本及效用值參數推估主要是參考相關文獻及既有統計資料，而病人的整體存活時間曲線及無惡化存活時間曲線則是以 CheckMate 025 試驗的存活時間統計資料以參數存活分析方法進行外推。該研究之基礎案例分析結果顯示，以 cabozantinib 治療的平均治療效果為 1.87 個 QALY、平均成本為 106,516 英鎊，以 axitinib 治療的平均治療效果為 1.31 個 QALY、平均成本為 46,506 英鎊，以 everolimus 治療的平均治療效果為 1.31 個 QALY、平均成本為 36,463 英鎊，以 nivolumab 治療的平均治療效果為 1.60 個 QALY、平均成本為 106,761 英鎊，以支持療法治療的病人平均治療效果為 0.75 個 QALY、平均成本為 11,304 英鎊，而遞增成本分析顯示 cabozantinib 相較於 axitinib 的 ICER 為 126,230 英鎊/QALY，而 cabozantinib 相較於 nivolumab，則是成本較低及療效較好的治療選擇。

Swallow 等人於 2018 年所發表研究，比較轉移型腎細胞癌的第二線治療相對臨床效益與成本；該研究以美國的第三方付費者觀點進行經濟模型建構，研究相較於 everolimus，使用 cabozantinib、nivolumab 及 axitinib 延長存活時間可能增加的成本，模型設定研究時間分別為 1 年及 2 年，而療效、安全性及用藥療程期間等參數主要是參考各藥品的樞紐試驗結果，藥品的劑量及使用費用則是參考藥品仿單資訊及臨床試驗設定的用法，成本的推估則是參考已發表文獻及公開資料。該研究分析結果顯示相較於 everolimus，若要增加 1 個月整體存活時間，使用 cabozantinib 及 nivolumab 治療所增加的成本分別為 48,773 美金及 24,214 美金，而 axitinib 則是與 everolimus 療效相近但成本較低；另若要增加 1 個月無惡化存活時間，cabozantinib、nivolumab 及 axitinib 相較於 everolimus 治療所增加的成本分別為 21,338 美金、64,570 美金及 35,012 美金[24]。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 3 篇研究即為本報告上述摘述之文獻，故不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據我國癌症登記報告，2016 年初次診斷為腎惡性腫瘤者共 1,364 人，其中男性有 908 人、女性有 456 人，而當年死因為腎惡性腫瘤者共 600 人，男性有 352 人、女性有 248 人；在組織形態分布上，2016 年初次診斷個案有 94% 為腎細胞癌，其中又以亮細胞腺癌最多，約佔整體病人的 57%；另在治療方式的選擇上，約 81% 的病人首次療程接受手術治療，另有約 9% 的病人首次療程接受標靶治療[6]。此外，依據國民健康署癌症登記線上互動查詢系統之資料查詢結果，2013 年新診斷之腎臟癌個案的 1 至 5 年存活率分別約為 82.97%、78.08%、74.88%、72.66% 及 70.54%[25]。

(二)核價參考品之建議

本案藥品之建議給付適應症為「適用於先前經抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)治療的晚期腎細胞癌病人」，ATC 分類碼為「L01XE26」。依據全民健康保險新藥收載及核價作業須知，核價參考品選取原則包含同 ATC 分類、同藥理作用或同治療類別、有執行臨床對照試驗(head-to-head comparison)及專家審議認定有臨床價值者等，因此本報告參考此原則蒐集相關藥品資訊並提出核價參考品建議。

本報告先自世界衛生組織《ATC/DDD Index 2019》網頁[26]查詢與本品 ATC 編碼(L01XE26)相近之藥品；經查詢同屬「L01: ANTINEOPLASTIC AGENTS」的「L01XE: protein kinase inhibitors」成分僅 1 種，即本案藥品成分 cabozantinib。

本報告另自衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[27]查詢，結果共搜尋到 19 項藥品之許可證適應症範圍包含晚期腎細胞癌，其中有限制用於接受過抗血管新生治療失敗之藥品包含 Nexavar[®] (sorafenib)、Afinitor[®] (everolimus)、Inlyta[®] (Axitinib)、Lenvima[®] (Lenvatinib) 併用 everolimus、Opdivo[®] (Nivolumab) 以及本案藥品 Cabometyx[®] (Cabozantinib)。

本報告進一步查詢上述藥品是否納入健保給付[28]，發現目前健保給付於晚期腎細胞癌第二線藥品有 Nexavar[®] (sorafenib)、Afinitor[®] (everolimus) 及 Inlyta[®] (Axitinib)。

另經查詢本案藥品之臨床試驗資料，發現與相關用於晚期腎細胞癌病人族群的臨床試驗中，介入的比較品為 everolimus 成分藥品。

基於以上資訊，本報告建議之核價參考品為 Nexavar[®] (sorafenib)、Afinitor[®] (everolimus) 及 Inlyta[®] (Axitinib)。

(三)財務影響

建議者預估若 cabozantinib 納入健保給付，未來五年(2019 年至 2023 年)使用人數為第一年約 30 人至第五年約 200 人，年度藥費為第一年約 2,800 萬元至第五年約 2 億

5,300 萬元，對健保整體之財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年增加約 1 億 8,200 萬元。

以下摘述建議者財務影響分析之相關假設及估算方法：

1. 臨床使用地位：建議者預期 cabozantinib 將取代 everolimus 及 axitinib 之市場，故臨床使用地位為取代關係。
2. 目標族群人數推估：參考根據癌症登記年報統計之 2015 年國內新診斷腎細胞癌人數以及亮細胞癌病人比例，並參考專家意見及文獻等資料，推估晚期病人比例、接受標靶藥物治療病人比例以及進入第二線治療病人比例，並以複合成長率推估 2019 年至 2023 年的目標族群人數為第一年約 290 人至第五年約 380 人。
3. 使用人數推估：參考專家意見，假設 cabozantinib 將取代 everolimus 及 axitinib 用於第二線治療的市場，以及取代 everolimus 用於第三線治療的市場，並以市場調查資料推估各藥品於第二線市場的市占率及停止治療率，以及各藥品於第三線市場的市占率，據此預估未來五年 cabozantinib 用於第二線人數為第一年約 20 人至第五年約 170 人，用於第三線人數為第一年約 10 人至第五年約 20 人，合計使用人數為第一年約 30 人至第五年約 200 人。
4. 年度藥費推估：依據建議價格、仿單建議用法用量，以及參考臨床試驗病人用藥時間中位數，假設 cabozantinib 於第二線用藥時間為 8.3 個月、於第三線用藥時間為 4.5 個月，預估未來五年 cabozantinib 的年度藥費為第一年約 2,800 萬元至第五年約 2 億 5,300 萬元。但在第三線用藥費用的推估上，建議者並未以其假設的用藥時間完整計算藥費成本，而是將病人當年度的前一線用藥時間先扣除後，當年度剩餘的時間才是第三線的用藥時間。
5. 取代藥費推估：參考 everolimus 及 axitinib 之健保給付價、仿單建議用法用量以及相關臨床試驗之用藥時間中位數，推估 everolimus 及 axitinib 於第二線用藥及第三線用藥的藥費成本，並預估在 cabozantinib 納入給付後，everolimus 及 axitinib 合計被取代的藥費為第一年約 900 萬元至第五年約 7,000 萬元。然而，如上所述，在第三線用藥費用的推估上，建議者並未以其假設的用藥時間完整計算藥費成本，而是將病人當年度的前一線用藥時間先扣除後，當年度剩餘的時間才是第三線的用藥時間。
6. 其他醫療費用支出：建議者另外計算病人用藥後的監測費用及不良反應處置費用，預估在 cabozantinib 納入給付後，所增加的其他醫療費用支出為第一年約 2,000 元至第五年約 65,000 元。在監測費用推估上，包含的項目有門診診察、CT 或 MRI 檢查、血液檢查及生化檢查、心電圖及腹部超音波等，並假設各藥品在第二線治療的監測頻率假設相同；而在不良反應的處置上，則是將發生率大於 5% 的第 3 級及第 4 級不良反應事件的處置費用納入分析，並參考 2015 年之全民健康保險醫療統計資料，計算各項不良反應的平均每人每年處置成本，接續再利用假設之各不良事件發生比例計算各項藥品的平均不良反應處置費用。
7. 財務影響推估：根據上述推估之 cabozantinib 的年度藥費、取代的藥費以及增加的其他費用支出，預估在 cabozantinib 納入給付後，對健保整體財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年增加約 1 億 8,200 萬元。

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但仍有部分推估具有不確定性；本報告對建議者所提假設及推估方法之評論如下：

1. 臨床使用地位：建議者假設 cabozantinib 納入給付後只會取代 everolimus 及 axitinib 的部分市場；然而，因目前健保給付於晚期腎細胞癌患者的第二線(含)以上用藥包含 everolimus、axitinib 及 sorafenib，雖然目前臨床上較少以 cytokine 藥物做為第一線治療，但本報告分析健保資料庫，發現仍有少部分個案會以 cytokine 藥物做為第一線治療、以 sorafenib 做為第二線以上治療，因此本報告認為本案藥品除了會取代 everolimus 及 axitinib 外，亦可能會少數取代 sorafenib。
2. 目標族群人數推估：建議者僅考慮未來的新發個案，未將目前已確診的個案納入考量，因此本報告認為這將低估目標族群人數。此外，因建議者於晚期病人比例、接受標靶藥物治療病人比例等參數係參考市調資料及專家意見進行推估，將增加分析結果的不確定性。因此，本研究另進行 2014 至 2018 年的健保資料庫分析，統計腎臟癌病人每年使用第二線(含)以上用藥的人數，並以線性迴歸推估未來五年(2020 年至 2024 年)目標族群人數為第一年約 350 人至第五年約 460 人。
3. 使用人數推估：有關建議者所推估之各藥品市占率，本報告另分析 2014 至 2018 年的健保資料庫進行驗證，發現現行各藥品用於腎臟癌之健保市占率與建議者之推估略有差異，因此本報告另依據健保資料庫分析結果，調整現有各藥品的市占率；而在本案藥品的市占率上，因本案藥品之療效優於部分比較品，因此本報告認為建議者推估之市占率在可接受範圍內；此外，有關本案藥品取代現有各項藥品的比例，本報告則以現有情境之各藥品占有率推估。據此，本報告推估 cabozantinib 納入給付後，未來五年用於第二線(含)以上治療之病人數為第一年約 30 人至第五年約 240 人。
4. 年度藥費推估：有關建議者推估 cabozantinib 於第三線用藥時間為 4.5 個月，並說明是依據臨床試驗結果進行推估，但本報告檢視臨床試驗研究[17]，發現該數據並無法由文獻資料得知，且該研究的收案條件包含接受第二線及第三線的病人，並統計整體病人的用藥時間為 8.3 個月，因此本報告認為建議者假設第三線用藥時間為 4.5 個月可能會造成藥費的低估。此外，建議者在第三線用藥時間的計算上，是將病人當年度的前一線用藥時間先扣除後，當年度剩餘的時間才是第三線的用藥時間，且未將病人剩餘的用藥時間納入下一年度的藥費推估，故本報告認為這將造成藥費成本的低估。因此，本報告依據 METEOR 臨床試驗統計的用藥時間中位數，假設第二線及第三線病人的用藥時間為 8.3 個月，據此重新推之年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 3 億 2,900 萬元。
5. 取代藥費推估：建議者以各藥品相關臨床試驗統計的病人用藥時間[17, 29]推估被取代品的病人用藥天數，但由於建議者採用第二線用藥臨床試驗結果推估 axitinib 及 sorafenib 的用藥時間，這將高估病人的第三線用藥時間，因此本報告另參考其他研究[30]，針對 axitinib 及 sorafenib 的第三線用藥時間進行調整；據此，本報告重新推估的被取代藥費為第一年約 1,900 萬元至第五年約 1 億 7,800 萬元。
6. 其他醫療費用支出：有關比較品的各項不良反應發生比例的推估，建議者並未說明

參考資料來源，而本報告查閱相關臨床試驗資料[29]，發現與建議者推估之數據並不一致；此外，建議者利用全民健康保險醫療統計資料所推估的不良事件處置費用，本報告認為全人口病人與晚期腎臟癌病人之醫療利用可能會有差異，因此認為建議者之不良反應處置費用推估具有不確定性。此外，考量相關不良反應發生比例低，且推估的費用極少，因此本報告認為不良反應處置費對整體財務影響不太。

7. 財務影響推估：本報告在校正使用人數、用藥時間及取代藥品的市占率後，預估在 cabozantinib 納入給付後，對健保整體財務影響為第一年增加約 2,500 萬元至第五年增加約 1 億 7,800 萬元。

此外，因 2019 年 3 月 15 日健保署公告暫予支付免疫檢查點抑制劑 nivolumab (Opdivo®)，用於先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗又有疾病惡化的晚期腎細胞癌病人[31]，因此預期本案藥品納入市場後，對於第三線以上的用藥病人，本案藥品將與 nivolumab 之臨床使用地位為取代關係，而在此情境下，因 cabozantinib 藥費成本高於 nivolumab，預期將增加第三線以上用藥之財務影響。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提交本土經濟評估報告。
2. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 均有針對 cabozantinib 提出相關評估報，各組織之評估結果摘述如下：
 - (1) 加拿大 CADTH：推估 cabozantinib 相較於 everolimus 的最佳推估 ICER 是介於 206,933 加幣/QALY 至未知的上限之間，相較於 axitinib 的最佳推估 ICER 是介於 214,709 加幣/QALY 至未知的上限之間，而相較於 nivolumab 的是具有優勢的選擇(亦即效果較好且成本較低)。
 - (2) 澳洲 PBAC：推估 cabozantinib 相較 everolimus 的 ICER 超過 200,000 澳幣，相較於 nivolumab 的 ICER 介於 45,000 至 75,000 澳幣之間。
 - (3) 英國 NICE：推估 cabozantinib 相較於 axitinib 的 ICER 是低於 50,000 英鎊/QALY，而相較於 nivolumab 是具有優勢的選擇。
3. 依據建議者提供之財務影響評估資料，認為 cabozantinib 納入健保給付後，將取代 everolimus 及 axitinib 的部分市場，預估未來五年(2019 年至 2023 年)使用人數為第一年約 30 人至第五年約 200 人，年度藥費為第一年約 2,800 萬元至第五年約 2 億 5,300 萬元，扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年增加約 1 億 8,200 萬元。
4. 有關建議者之財務影響評估，本報告認為在臨床使用地位上的假設並不完整，因本報告分析健保資料庫後，發現目前仍有少數病人會以 sorafenib 做為第二線(含)以上治療，因此認為本案藥品除了會取代 everolimus 及 axitinib 外，亦可能會少數取代 sorafenib。此外，建議者在病人數推估上，因部分參數是參考專家意見進行推估，以及假設之各藥品市占率與現況略有差異，這將增加分析結果的不確定性。而在部分藥品的第三線用藥天數上，本報告亦認為建議者之推估具有不確定性。
5. 本報告利用健保資料庫分析結果及參考相關文獻後，重新校正相關參數，推估 cabozantinib 納入健保給付後，未來五年(2020 年至 2024 年)使用人數為第一年約 30 人至第五年約 240 人，年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 3 億 2,900 萬元，扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年增加約 2,500 萬元至第五年增加約 1 億 7,800 萬元。
6. 因 2019 年 3 月 15 日健保署公告暫予支付免疫檢查點抑制劑 nivolumab，用於先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗又有疾病惡化的晚期腎細胞癌病人，預期本案藥品將與 nivolumab 於第三線(含)以上用藥之臨床使用地位為取代關係，而在此情境下，因 cabozantinib 藥費成本高於 nivolumab，預期將增加第三線以上用藥之財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 6 月健保署藥品專家諮詢會議討論，初步建議納入給付並初步核定支付價格。因此，本報告依據本品初核價格更新財務影響推估，估未來五年(2020 年至 2024 年)使用人數為第一年約 30 人至第五年約 240 人，年度藥費為第一年約 4,400 萬元至第五年約 3 億 2,800 萬元，扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年增加約 2,500 萬元至第五年增加約 1 億 7,700 萬元。

參考資料

1. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate. Published 2018. Accessed March 7, 2019.
2. Kumar A, Kumari N, Gupta V, Prasad R. Renal Cell Carcinoma: *Molecular Aspects*. 2018; 33(3): 246-254.
3. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European urology* 2016; 70(1): 93-105.
4. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10021): 894-906.
5. Atkins MB. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. UpToDate. Published 2019. Accessed March 7, 2019.
6. 中華民國 105 年癌症登記報告: 衛生福利部國民健康署; 2018.
7. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Kidney Cancer, Version 3. 2019. National Comprehensive Cancer Network. Published 2019. Accessed.
8. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. Published 2018. Accessed.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE. Published 2018. Accessed March 10, 2019.
11. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2019. Accessed February 24, 2019.
12. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-108 年版. 行政院衛生福利部中央健康保險署. Published 2019. Accessed February 24, 2019.
13. Cabozantinib (Cabometyx) RCC Resubmission-pERC Final Recommendation. CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review. <https://www.cadth.ca/cabometyx-renal-cell-carcinoma-resubmission-details>. Published 2019. Accessed March 4, 2019.
14. CABOZANTINIB, Tablet 20 mg, 40 mg and 60 mg, Cabometyx-Public Summary Document (PSD) December 2017 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health, The Pharmaceutical Benefits Scheme.

- <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/cabozantinib-psd-december-2017>. Published 2017. Accessed March 4, 2019.
15. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta463>. Published 2017. Accessed March 4, 2019.
 16. Cabozantinib 20 mg, 40 mg and 602 mg film-coated tablets (Cabometyx). Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-fullsubmission-123417/>. Published 2017. Accessed March 4, 2019.
 17. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(7): 917-927.
 18. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2015; 373(19): 1814-1823.
 19. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018; 118(9): 1176-1178.
 20. Cella D, Escudier B, Tannir NM, et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(8): 757-764.
 21. Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184423.
 22. Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R, Dinet J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2018; 10: 243-250.
 23. Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2018; 22(6): 1-278.
 24. Swallow E, Messali A, Ghate S, McDonald E, Duchesneau E, Perez JR. The

- Additional Costs per Month of Progression-Free Survival and Overall Survival: An Economic Model Comparing Everolimus with Cabozantinib, Nivolumab, and Axitinib for Second-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2018; 24(4): 335-343.
25. 存活率查詢.癌症登記線上互動查詢系統. 衛生福利部國民健康署.
<https://cris.hpa.gov.tw/pagepub/Home.aspx?itemNo=cr.a.10>. Accessed March 11, 2019.
 26. ATC/DDD Index 2019. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 13, 2019.
 27. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed February 13, 2018.
 28. 藥品給付規定.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed February 13, 2019.
 29. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(6): 552-562.
 30. Wells JC, Stukalin I, Norton C, et al. Third-line Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European urology* 2017; 71(2): 204-209.
 31. 衛生福利部中央健康保險署公告. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/BBS_Detail.aspx?n=73CEDFC921268679&sms=D6D5367550F18590&s=3995BD802352F8F1. Accessed March 21, 2018.
-

附錄

附錄一、療效評估文獻搜尋記錄

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/3/4	#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	792
	#2	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1025
	#3	cabozantinib	179
	#4	(#1 or #2) and #3	12
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/3/4	#1	"cabozantinib"[Supplementary Concept] OR "cabozantinib"[All Fields]	629
	#2	"carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])	48267
	#3	"kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields]	125809
	#4	#1 AND (#2 OR #3)	181
	#5	#4 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	16
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/3/4	#1	'renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma'	50106
	#2	'kidney cancer'/exp OR 'kidney cancer'	101415
	#3	'cabozantinib'/exp OR cabozantinib	2902
	#4	(#1 OR #2) AND #3	811
	#5	#4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	110
	#6	#5 AND [article]/lim	27

附錄二、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2019/3/14	1	"carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])	48,267
		2	"cabozantinib"[Supplementary Concept] OR "cabozantinib"[All Fields]	629
		3	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	796,019
		4	#1 and #2 and #3	7
Cochrane Library	2019/3/14	1	renal cell carcinoma and cabozantinib and cost	1
CRD	2019/3/14	1	renal cell carcinoma and cabozantinib and cost	1
Embase	2019/3/14	1	renal cell carcinoma and cabozantinib and cost	36