

## 全民健康保險藥事小組會議參考資料

### 諾華癌伏妥 錠劑 2.5 毫克 (Afinitor Tablets 2.5mg)

### 醫療科技評估報告

#### 廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Afinitor Tablets 2.5mg	成分	Everolimus
廠商名稱	台灣諾華股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <input type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 <u>Everolimus 5mg 及 10 mg</u> ，從民國 <u>100</u> 年 <u>02</u> 月 <u>01</u> 日起開始給付（治療使用 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患。進展性，無法切除或轉移性分化良好或中度分化 (well-differentiated or moderately-differentiated) 之胰臟神經內分泌腫瘤成人病患。); <u>Everolimus 0.25mg, 0.75mg 及 0.5 mg</u> ，從民國 <u>97</u> 年 <u>08</u> 月 <u>01</u> 日起開始給付（併用減量之 Cyclosporin 微乳製劑及類固醇，預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排斥作用。）		
含量規格劑型	2.5mg/錠劑		
適應症 <sup>1</sup>	結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)。說明：明確成長跡象為：腫瘤比原先病灶長大 25% 以上，或是有最大直徑 1 公分以上之新病灶 [1, 2]。		
廠商申請健保給付之適應症內容	結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤(TSC-SEGA)		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商建議療程	體表面積 0.5m <sup>2</sup> 至 1.2m <sup>2</sup> ：2.5mg 每日一次 1.3m <sup>2</sup> 至 2.1m <sup>2</sup> ：2.5mg*2 每日一次 大於或等於 2.2m <sup>2</sup> ：2.5mg*3 每日一次		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		

<sup>1</sup> Afinitor®於民國 100 年 9 月 6 日已署授食字第 1001404946 號公告為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」之罕見疾病用藥。而至 101 年 3 月 16 日止，廠商申請 Afinitor 本適應症尚未經行政院衛生署食品藥物管理局核准上市。

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、 參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，根據核價參考品原則考量，則由於(1)ATC code 前五碼相同之藥品並無和本次提案藥品有相同之適應症、(2)並未發現其他藥品有相同適應症；而在結節性硬化症且為腦室管膜下巨細胞星狀瘤的病人，現行的標準療法為手術切除的情形下，並無合適的核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無相關的給付建議。
- 三、 相對療效與安全性：
  - 第 1-2 期臨床試驗：共納入 28 位腦室管膜下巨細胞星狀瘤病人，評估 everolimus 的安全性與療效。核心治療期為 6 個月，主要療效評估指標為 6 個月核心治療期內，腦室管膜下巨細胞星狀瘤的體積變化量。
    - 接受 everolimus 治療後，原發性腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積於 6 個月時呈現臨床上有意義且統計顯著之下降量（相較於基期，P 值 < 0.001）的現象。於 6 個月的核心治療期內，腫瘤體積相較於基期至少下降 30% 者有 21 位(75%)，而至少下降 50% 者有 9 位（32%）。
    - 沒有任何一位受試者出現水腦症惡化的現象，或因腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積減少而出現可歸因於顱內壓上升之惡化症狀。此外，受試者體內均未出現新的病灶，也沒有受試者需要為腫瘤接受手術切除或其他療法。
    - 在癲癇症改善部分，接受 everolimus 療法後在臨床與 subclinical 上，癲癇發作之整體發生率在臨床上顯著的改善（變化量中位數：-1 次癲癇發作；P 值= 0.02）。
    - 在不良事件發生部分，所有受試者均至少發生一次不良事件。其中，以上呼吸道感染佔絕大部分。
  - 第 3 期 EXIST-1 臨床試驗：主要療效指標 (a reduction in the sum of all target SEGA volumes of  $\geq 50\%$  relative to baseline, nonworsening of non-target SEGA lesions, no new SEGA lesions, and no new/worsening hydrocephalus) 的評估上，everolimus 治療組顯著優於對照組。但詳細資料尚未公開。
- 四、 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。
- 五、 健保財務衝擊：廠商估算本品納入給付所可能發生的預算衝擊由第一年約 7

千萬元增加到第五年約 9 千萬元，其估算有其依據。不過此估計將受到國內對於本品用於治療 TSC-SEGA 病人群以及可能用法的影響。

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

	本案申請藥品
商品名	Afinitor Tablet 2.5mg
主成分/含量	Everolimus
劑型/包裝	2.5mg/錠劑
ATC 碼	L01XE10 及 L04AA18
適應症	結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)。說明：明確成長跡象為：腫瘤比原先病灶長大 25% 以上，或是有最大直徑 1 公分以上之新病灶 [1, 2]。
使用族群	結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)。說明：明確成長跡象為：腫瘤比原先病灶長大 25% 以上，或是有最大直徑 1 公分以上之新病灶
健保給付 條件	
健保給付價	廠商申請價：
仿單建議 劑量與用法	體表面積 0.5m <sup>2</sup> 至 1.2m <sup>2</sup> ： 2.5mg 每日一次 1.3m <sup>2</sup> 至 2.1m <sup>2</sup> ：2.5mg*2 每日一次 大於或等於 2.2m <sup>2</sup> ： 2.5mg*3 每日一次
療程	略
每療程 花費	略

註：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至民國 101 年 4 月 18 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 4 月 18 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 4 月 18 日止查無資料。

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

## 【諾華癌伏妥 錠劑 2.5 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 101 年 5 月 2 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

### 一、疾病治療現況

#### 結節性硬化症簡介

結節性硬化症（tuberous sclerosis complex，簡稱TSC），為次常見同時影響神經系統及皮膚的自體顯性遺傳疾病，大於三分之二病人是自發性突變[3]。基因的研究發現是二個基因突變（mutation）造成這個疾病：TSC1（第9對染色體q臂上）和TSC 2（第16對染色體p臂上）[4-7]。結節性硬化症會侵犯全身器官，造成身體多處產生異位瘤（hamartomas），包括腦（室管膜下巨細胞星狀瘤〔subependymal giant cell astrocytoma, SEGA〕與癲癇誘發性結節〔epileptogenic tuber〕）、皮膚（臉部血管纖維瘤）、腎臟（血管肌脂肪瘤及囊腫）、心臟（橫紋肌瘤）及其他內臟器官[3, 8-11]。這些腫瘤雖屬良性，但所有的TSC腫瘤都可能嚴重影響器官功能；例如，腦部的病灶可能伴隨水腦症、癲癇發作、智能障礙及自閉症的發生[6]，且因結節性硬化症基因的穿透度不同，導致臨床表徵差異性極大。病人可能出現癲癇、智力減退，或臉部出現一粒粒的血管纖維瘤，身上則是有可能出現大片的脫色白斑或者粗糙的鯊魚斑，甚至在不同的器官上出現腫瘤[11]。結節性硬化症其發生率（incidence）為每5800名出生嬰兒中有1例，而全

球罹病之人口接近 100 萬人[3, 11-13]。也有研究指出，結節性硬化症之盛行率 (prevalence) 為1:8,000至1:30,000。在台灣，結節性硬化症之盛行率為1:95,136，且在不同年齡，盛行率略有不同[14]，如：小於6歲其盛行率為1:14,608，12歲為1:18,851，及18歲為1:24,617[14]。

腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (subependymal giant-cell astrocytoma, SEGA) 是一種生長緩慢的神經膠神經腫瘤 (glioneuronal tumor)，一般好發於近腦室間孔 (foramen of Monro) 處 [15, 16]，約5-20%的結節性硬化症病人會伴隨發生腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (SEGA) [16, 17]；腦室管膜下巨細胞星狀瘤伴隨著臨床上顯著的致病與死亡風險，且可能因急性水腦症而造成猝死[17]，其發生風險與室管膜下巨細胞星狀瘤的體積呈正比 [18]。腦室管膜下巨細胞星狀瘤通常不會自發性消退，且一旦出現連續成長之證據，其體積往往不斷增加[18-20]。

## 結節性硬化症的診斷

### 1. 臨床診斷

主要依1998年，美國NIH (National Institutes of Health) 和結節性硬化症聯盟 (Tuberous Sclerosis Alliance) 的會議結論做為臨床診斷依據。因結節性硬化症屬於全身系統性的疾病，主要是在身體多處器官產生異位瘤 (Hamartoma) 所致，包括：神經系統、皮膚、心臟、腎臟、肺臟、及眼睛。結節性硬化症的病人一般會有癲癇、智能發展遲緩及行為異常等現象，大於90%的病人有皮膚異常[11]。淺色素斑 (Hypopigmented macules) 經常為孩童最先被發現的外觀症狀，多分布於四肢及軀幹，大小多寡不一[11]。

確定診斷為TSC時，至少須滿足2項主要特徵，或者滿足1項主要特徵與2項次要特徵[11, 21]；若滿足1項主要特徵與1項次要特徵的病人為「很可能罹患 (probable diagnosis)」，而僅滿足1項主要特徵或2項次要特徵者為「可能罹患 (possible diagnosis)」 [11, 21]，如表三。

雖然，病人通常在年幼兒童期即獲得診斷，但疾病表現可能出現在各個年齡層[9]。例如，心臟橫紋肌瘤主要於出生前形成；腎臟的血管肌脂肪瘤出現在兒童期至成年期；肺部病灶 (lymphangiomyomatosis, LAM) 幾乎只出現在女性，且通常於青少年期至成年期形成 [15]。

表三、結節性硬化症臨床診斷特徵[8, 11, 21]

<b>I. 主要特徵 (Major features)</b>
1. 臉血管纖維瘤或額頭斑塊 (Facial angiofibromas or forehead plaque)

2. 指甲 (邊) 纖維瘤 (Nontraumatic ungual or periungual fibroma)
3. 3個以上的脫色斑 (Hypomelanotic macules (more than three))
4. 鯊魚皮斑 (Shagreen patch (connective tissue nevus))
5. 腦皮質結節 (Cortical tuber) <sup>a</sup>
6. 腦室管下結節 (Subependymal nodule)
7. 腦室管下巨細胞星狀瘤 (Subependymal giant cell astrocytoma)
8. 多個視網膜粒狀異位瘤 (Multiple retinal nodular hamartomas)
9. 心橫紋肌瘤 (Cardiac rhabdomyoma, single or multiple)
10. 淋巴管肌瘤增生 (Lymphangiomyomatosis) <sup>b</sup>
11. 腎血管肌脂肪瘤 (Renal angiomyolipoma) <sup>b</sup>
<b>II. 次要特徵 (Minor features)</b>
1. 多個牙斑 (Multiple randomly distributed pits in dental enamel)
2. 直腸異位瘤 (Hamartomatous rectal polyps) <sup>c</sup>
3. 骨囊腫 (Bone cysts) <sup>d</sup>
4. 腦白質放射移行線 (Cerebral white-matter migration tracts)
5. 牙齦纖維瘤 (Gingival fibromas)
6. 非腎異位瘤 (Nonrenal hamartoma) <sup>c</sup>
7. 視網膜無色斑 (Retinal achromic patch)
8. 斑駁樣的皮膚斑 (“Confetti” skin lesions)
9. 多個腎囊腫 (Multiple renal cysts) <sup>c</sup>

## 2. 遺傳模式與基因診斷

結節性硬化症為體染色體顯性遺傳疾病，若父母其中一方為患者，那每一胎不分性別，將有 1/2 的機率罹患此症；但約有 60% 至 70% 病人是因新的或散發性(sporadic)的基因突變而導致此症，因此其父母下一胎再生出患者的機率，則與一般人差不多。但如果父母屬於很稀有的生殖細胞鑲嵌型(germline

<sup>a</sup> II-4 和 I-5 都有時只算一個大特徵

<sup>b</sup> I-10 和 I-11 都有時還必須有其他特徵才能下診斷

<sup>c</sup> 最好有病理組織報告

<sup>d</sup> 影像檢查即可

mosaicism)個案 (亦即：父母的精子或卵子的部份細胞帶有結節性硬化症突變)，則下一胎再發生的風險是 1%到 3%之間[11, 24]。

目前已有針對TSC1與TSC2基因的分離基因檢測技術，但由於兩基因甚為龐大、突變的多樣性高且體細胞鑲嵌現象 (somatic mosaicism) 的發生率高[11]，增加了檢測的複雜性，因此，不建議在所有的TSC病人均做為診斷工具基因檢查[11, 22]。而針對具有模糊之臨床特徵而可能罹患TSC的年輕病人，一旦測出TSC1或TSC2突變，將有助於診斷的確立[11]。因結節性硬化症常為自發性突變的疾病，大部份的個案無家族史，且約有15-20%的偽陰性[23]，另外有2%病人的父母屬於生殖細胞鑲嵌型(germline mosaicism)，身上無法找到突變的結節性硬化症基因，因此，基因檢查仍然存在許多困難[8]。

### 結節性硬化症的治療

在結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex) 且為腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (subependymal giant-cell astrocytoma) 的病人，現行的標準療法為手術切除[25]，且給予症狀治療及定時追蹤監控病情。然而，由於此等腫瘤的位置較深，往往造成切除手術難度甚高[26]，且切除手術伴隨著重大的手術期間與術後併發症風險[26, 27]。若腦室管膜下巨細胞星狀瘤未完整切除，則往往因復發而必須再次進行手術[12, 26]。

研究顯示TSC基因和許多惡性腫瘤的形成相關，它在mTOR (mammalian target of rapamycin；哺乳類雷帕霉素靶蛋白) signaling pathway中扮演著negative regulators的角色；TSC1或TSC2抑制基因(suppressor genes)的突變導致 mTOR的活性增加。Everolimus是一種抑制mTOR分子的口服標靶藥物[28]，而mTOR分子則是一種控制腫瘤細胞分裂與血管增生的蛋白質，關係著癌細胞存活、生長、複製及代謝等重要訊息的傳遞路徑[11]。研究證實藉由藥物抑制mTOR，可降低mTOR下游作用分子 (effector) 的磷酸化，進而降低源自TSC患者之腫瘤細胞株 (包含血管肌脂肪瘤) 中的DNA合成作用與細胞增生現象[11, 29, 30]。美國食品藥物管理局於2010年核准everolimus使用於罹患無法以手術治療的結節性硬化症具有腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA) 之病人 [11, 31]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 依 WHO ATC code 查詢，everolimus 之 ATC code 為 L01XE10 (L01XE (Protein kinase inhibitors) 及 L04AA18 (L04AA Selective immunosuppressants) [32]。但

與本品 ATC code 前五碼相同之藥品並無和本次提案藥品有相同之適應症或療效直接比較 (head to head) 等相關文章。

2. 由行政院衛生署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢」，於適應症欄中輸入關鍵字「結節性硬化症」，並查無相同適應症藥品。
3. 由行政院衛生署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢」，於成分欄中輸入關鍵字「everolimus」，查詢到相同成分everolimus (Certican) 0.25mg、0.75mg、0.5mg、1.0mg tablets and 0.25mg、0.1mg dispersible tablets共六個品項，其適應症為「併用減量之ciclosporin微乳製劑及類固醇，預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排次作用」。另外，亦有相同成分everolimus (Afinitor) 5mg，10 mg tablets 兩個品項，衛生署於99年4月核准其適應症為「治療使用sunitinib或sorafenib治療失敗之晚期腎細胞癌病患。進展性，無法切除或轉移性分化良好或中度分化(well-differentiated or moderately-differentiated) 之胰臟神經內分泌腫瘤成人病患」；健保亦於100年2月1日將它納入給付，作為晚期腎細胞癌的第二線標靶藥物。
4. Afinitor<sup>®</sup>於民國 100 年 9 月 6 日已由署授食字第 1001404946 號公告為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」之罕見疾病用藥 [2]。而至 101 年 3 月 16 日止，廠商申請之 Afinitor 本適應症則尚未經行政院衛生署食品藥物管理局核准上市[1]。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	至民國 101 年 4 月 18 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 4 月 18 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 4 月 18 日止查無資料。
其他	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
	廠商申請資料。

**(一)CADTH (加拿大)**

查無 everolimus (Afinitor) 用於「結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)」之相關臨床療效評估報告。

**(二)PBAC (澳洲)**

查無 everolimus (Afinitor) 用於「結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)」之相關臨床療效評估報告。

**(三)NICE (英國)**

查無 everolimus (Afinitor) 用於「結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)」之相關臨床療效評估報告。

**(四)其他**

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

**1. 搜尋條件**

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

<b>Population</b>	納入條件：tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma
<b>Intervention</b>	everolimus therapy
<b>Comparator</b>	Placebo or surgery
<b>Outcome</b>	change in volume of subependymal giant-cell astrocytomas
<b>Study design</b>	RCT or open-label study

## 2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 04 月 19 日，以 (tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma and everolimus)<sup>f</sup> 做為關鍵字進行搜尋。其中有一篇為 everolimus 之第 1-2 期的臨床試驗 [25]，及一篇 EXIST-2 trial [33]：everolimus 用於治療因結節性硬化症所引起之血管肌肉脂肪瘤 (angiomyolipoma, AML) 或肺淋巴血管平滑肌肉增生症 (sporadic lymphangiomyomatosis, sLAM)；但因 EXIST-2 trial 與本次申請之適應症適用族群不同，因此以下重點摘要第 1-2 期之臨床試驗 [25]：

### Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis [25]

此為一前瞻性、開放性、第 1-2 期試驗 (C2485Trial)，共納入 28 位年齡大於(含) 3 歲以上之腦室管膜下巨細胞星狀瘤病人，評估 everolimus 的安全性與療效。核心治療期為 6 個月，其後受試者可選擇進入一無限期之治療延伸期，繼續接受治療。

#### 受試者

符合受試資格的病人為年滿 3 歲、確診為結節性硬化症 (依據修訂版 Gomez 氏診斷標準[21]或陽性基因檢測結果)，且腦室管膜下巨細胞星狀瘤持續成長 (定義為至少連續兩次的核磁共振造影 [MRI] 掃描結果中，腫瘤大小均較基期增加) 的病人。病人同時必須處於醫療上穩定之狀態，不具有任何 cerebral herniation 或危急性水腦症 (critical hydrocephalus) 的徵象。

#### 治療計畫

Everolimus 為口服方式給藥，起始每日劑量為每平方公尺體表面積 3.0 mg，隨後並接受劑量調整，以達成藥品之血中波谷濃度為 5-15 ng/mL (whole-blood trough concentration) [25]。

#### 療效評估指標[25]

##### 1. 主要療效評估指標 (primary efficacy end point)

<sup>f</sup> ("tuberous sclerosis"[MeSH Terms] OR ("tuberous"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "tuberous sclerosis"[All Fields] OR ("tuberous"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields] AND "complex"[All Fields]) OR "tuberous sclerosis complex"[All Fields]) AND ("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields] OR ("subependymal"[All Fields] AND "giant"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "astrocytoma"[All Fields]) OR "subependymal giant cell astrocytoma"[All Fields]) AND ("everolimus"[Supplementary Concept] OR "everolimus"[All Fields])

為 6 個月核心治療期內，腦室管膜下巨細胞星狀瘤的體積變化量 (the volume of subependymal giant-cell astrocytomas)。

透過腦部 MRI 掃描所進行的體積測定程序，其執行時間為基期、3 個月時、6 個月時，以及之後每 6 個月一次。

## 2. 次要評估指標

次要評估指標包含 everolimus 對癲癇發作、生活品質與神經認知功能 (neurocognition) 的影響。所有病人或其照護者均於每次回診時報告病人癲癇發作頻率。此外，針對 (雖已使用抗癲癇藥物) 先前 6 個月內曾出現至少一次癲癇發作的受試者，基期時將進行 24 小時視頻腦電圖 (video EEG) 檢查；而 6 個月時將再進行一次 EEG 檢查[25]。

於基期時，針對所有可受測之受試者進行「癲癇患兒生活品質」(Quality-of-Life in Childhood Epilepsy, QOLCE) 問卷[34]調查與神經心理學評估。問卷調查於 3 個月與 6 個月時各又進行一次；神經心理學測驗<sup>§</sup>則於 6 月時再次施測。

## 統計分析

在顯著水準 (alpha level) 訂為 0.025 的 one-sided Wilcoxon signed-rank test 中，28 人的樣本數可提供至少 90% 的統計檢定力，並可偵測出腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積自基期下降量之中位數至少達 1 cm<sup>3</sup> 的情況[25]。

## 試驗結果[25]

### ■ 受試者特性[25]

1. 自 2007 年 1 月至 2008 年 12 月，試驗總共納入 28 位受試病人 (17 位男性，11 位女性) [25]。
2. 年齡中位數為 11 歲 [範圍 3 至 34 歲]；22 位受試者未滿 18 歲。15 位受試者 (54%) 接受了基因型分析；其中 4 位具有 TSC1 突變、10 位具有 TSC2

<sup>§</sup>神經心理學評估由一系列不同年齡受測者專用的標準評估工具所組成，包含韋氏學齡前與小學兒童智力量表 (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 第 3 版)、布萊肯基本概念量表 (Bracken Basic Concept Scale, 第 3 版)、拜瑞視覺動作統整測驗 (Beery Visual-Motor Integration Test)、發展性神經心理學銜鑑 (Developmental Neuropsychological Assessment, NEPSY-II) 中的音韻處理能力 (Phonological Processing) 子測驗、兒童行為評估系統 (Behavior Assessment System for Children)、韋氏兒童智力量表 (Wechsler Intelligence Scale for Children, 第 4 版)、插洞板測試 (grooved pegboard test)、威斯康辛卡片分類測驗 (Wisconsin Card Sorting Test)、廣泛成就測驗 (Wide Range Achievement Test, 第 3 版)、線條定向測驗 (Judgment of Line Orientation Test)，以及韋氏成人智力量表 (Wechsler Adult Intelligence Scale, 第 3 版)。

突變，而 1 位在兩基因上皆無突變。13 位受試者（46%）具有次發性、較小的腦室管膜下巨細胞星狀瘤（其中 12 例位於對側之腦室中）[25]。

3. 4 位受試者（14%）的腦室管膜下巨細胞星狀瘤，先前曾接受部分切除或伽瑪刀（gamma-knife）治療，但這些受試者因殘餘之腦室管膜下巨細胞星狀瘤再度長大，而仍符合試驗納入條件[25]。

#### ■ Everolimus 的治療期間

1. 截至 2009 年 12 月 9 日，治療期的中位數為 21.5 個月（範圍 4.7 至 34.4 個月）。一位受試者在治療 4.5 個月後自願停止治療（理由：未確實遵守服用藥品，以及運動增強症〔hyperkinesia〕惡化）。其餘 27 位受試者皆完成 6 個月的核心治療期，並選擇繼續使用 everolimus 療法；隨後（於 17.5 個月及 21.5 個月後）其中 2 位由於須頻繁進行監測回診而停止治療[25]。
2. 另一位受試者符合預先設定的治療成功條件（即腦室管膜下巨細胞星狀瘤的體積下降量 $\geq$ 75%）而停用療法，但 4.5 個月後因腦室管膜下巨細胞星狀瘤明顯再度長大而又重新接受治療[25]。

#### ■ Everolimus 治療劑量調整

1. Everolimus 的劑量均經過調整，以盡量達成 5-15 ng/mL 的藥品血中波谷濃度；然而，實際上的濃度中位數，在 3 個月時為 4.2 ng/mL（範圍 2.0 至 11.0）ng/mL，而在 6 個月時為 5.0 ng/mL（範圍 1.6 至 15.3 ng/mL）。3 個月時及 6 個月時的 everolimus 每日劑量中位數分別為每平方公尺 4.7 mg（範圍 0.0 至 7.8）及每平方公尺 5.6 mg（範圍 1.5 至 10.5）[25]。
2. 同一劑量下不同受試者在波谷濃度上具有相當大的差異，主要歸因於同時使用的抗癲癇藥物誘導細胞色素 P-450 3A4（CYP3A4）酵素作用，以及同一受試者（inpatient）與不同受試者間（interpatient）之變異性[25]。

#### ■ Everolimus 之臨床療效

##### I. 腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積大小

1. 接受 everolimus 治療後，原發性腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積於 6 個月時呈現臨床上有意義且統計顯著之下降量（相較於基期，P 值 $<$ 0.001）的現象[25]。於 6 個月的核心治療期內，腫瘤體積相較於基期至少下降 30% 者有 21 位（75%），而至少下降 50% 者有 9 位（32%）（表四）[25]。
2. 原發性腫瘤的縮小現象在治療最初的 3 個月內最為迅速，且由結果指出在接受核心治療期與延伸治療期內，療效反應仍能持續（表五）[25]。

表四、Response of Primary Subependymal Giant-Cell Astrocytomas (SEGAs) to Everolimus Therapy at 6 Months, among the 28 Patients[25]				
SEGA Volume	Local Investigator's Assessment		Independent Central Review	
	Baseline	6 Mo	Baseline	6 Mo
Mean — cm <sup>3</sup>	2.25±1.66	1.24±0.90	2.45±2.81	1.30±1.48
Median — cm <sup>3</sup>	2.00	0.96	1.74	0.93
Range — cm <sup>3</sup>	0.35 - 7.10	0.19 - 3.40	0.49 - 14.23	0.31 - 7.98
Reduction from baseline				
Mean — cm <sup>3</sup>	1.01±1.04		1.15±1.42	
Median (95% CI) — cm <sup>3</sup>	0.92 (0.5 - 1.4)		0.80 (0.4 - 1.2)	
P value	<0.001		<0.001	
Percent reduction- no. (%)				
>=50	11 (39%)		9 (32%)	
>=30	21 (75%)		21 (75%)	
>0	28 (100%)		28 (100%)	

3. 腦室管膜下巨細胞星狀瘤的總體積下降量（即原發性與次發性、較小的腦室管膜下巨細胞星狀瘤之體積總合變化量）亦達到顯著（P 值 < 0.001）[25]。
4. 治療後還可明顯觀察到水腦症與腦部組織實質異生（parenchymal dysplasia）的緩解[25]。

表五、Response of Primary Subependymal Giant-Cell Astrocytomas (SEGAs) to Everolimus Therapy during the 6-Month Core Treatment Phase and the Subsequent Extension Phase, among the 28 Patients [25]						
SEGA Volume	Local Investigator's Assessment					
	Baseline (N=28)	3 Mo (N=26)	6 Mo (N=27)	12Mo (N=26)	18 Mo (N = 18)	24 Mo (N = 8)
Mean — cm <sup>3</sup>	2.25	1.42	1.27	1.15	1.37	1.34

Median — cm <sup>3</sup>	2.00	1.15	1.00	1.00	1.03	0.92
Range — cm <sup>3</sup>	0.35 to 7.10	0.18 to 4.00	0.19 to 3.40	0.25 to 3.60	0.32 to 3.90	0.53 to 4.50
Reduction from baseline						
Mean — cm <sup>3</sup>		0.88	1.04	0.99	1.11	0.87
Median (95% CI) — cm <sup>3</sup>		0.77	0.94	0.84	0.84	0.64
Range — cm <sup>3</sup>		0.00 to 4.10	0.02 to 4.80	0.03 to 3.50	0.00 to 4.50	-0.18 to 2.10
Reduction — no. (%)						
≥50%		9 (35)	11 (41)	9 (35)	6 (33)	2 (25)

- 沒有任何一位受試者出現水腦症惡化的現象，或因腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積減少而出現可歸因於顱內壓上升之惡化症狀。此外，受試者體內均未出現新的病灶，也沒有受試者需要為腫瘤接受手術切除或其他療法 [25]。
- 一位受試者最初腫瘤出現縮小的現象（6個月時相較於基期，體積下降18%），但之後腫瘤惡化（18個月時相較於基期，體積上升16%）[25]。
- 各受試者於基期時，其體內原發性與次發性腦室管膜下巨細胞星狀瘤的加總體積為 0.54 至 14.2 cm<sup>3</sup> 不等。以 everolimus 進行治療前，平均每年變化率為 +0.57 cm<sup>3</sup>/年；治療後則為 -0.57 cm<sup>3</sup>/年。依照年齡族群與性別所進行的預定評估，其結果與針對整體試驗族群所通報之結果一致[25]。腫瘤體積的下降量大小，與基期體積的大小具相關性：較大型的腦室管膜下巨細胞星狀瘤病灶具有最高的下降百分比[25]。
- 探索性事後分析（post hoc analysis）結果顯示腦室容積也同時下降。平均左腦室容積於基期時為 15.5 cm<sup>3</sup>、在 6 個月時為 12.3 cm<sup>3</sup>，平均下降量為 3.2 cm<sup>3</sup>（範圍 -7.7 至 31.6）。平均右腦室容積於基期時為 17.3 cm<sup>3</sup>、在 6 個月時為 14.4 cm<sup>3</sup>，平均下降量為 3.2 cm<sup>3</sup>（範圍-4.8 至 26.1）[25]。

## II. 癲癇症改善（epilepsy）[25]

- 接受 everolimus 療法後在臨床與 subclinical 上，癲癇發作之整體發生率出現臨床上顯著的改善（clinically relevant reduction）（變化量中位數：-1 次癲癇發作；P 值等於 0.02）。
- 在 16 位具有視頻腦電圖資料（video EEG data）的病人中，於基期（試驗開始前 6 個月期間之癲癇總次數）與 6 個月後之間，9 位的癲癇發作頻率下降、6 位不變（其中，5 位在兩段期間內均無癲癇發作），而 1 位上升。

3. 睡眠「第2期」當中之癲癇形式的活動 (epileptiform activity) 亦出現改善，但此結果並未達到統計上顯著[25]。
4. 23 位受試者 (82%) 於進入試驗當時正接受抗癲癇藥物治療；10 位受試者 (36%) 使用 1 種、另外 10 位 (36%) 使用 2 種，而 3 位 (11%) 使用 3 種抗癲癇藥品。無論是治療前或治療後，不同受試者的抗癲癇藥物濃度也不同，但此現象不被視為具臨床重要性<sup>h</sup>[25]。

#### ■ 生活品質與認知功能 [25]

整體而言QOLCE分數 (範圍為0至100，分數越高代表生活品質越高) 隨時間推進而改善。平均(±標準差)分數在基期時為57.8±14分、3個月時為 63.4±12.4分，而6個月時為 62.1±14.2分。無證據顯示問卷的各項特定範疇隨時間改善的幅度不一 [25]。

24 位受試者具有神經心理學資料 (Neuropsychological data)；在智力或神經心理學量測項目上，基本上未觀察到任何變化。其餘 4 位受試者仍因在認知與行為方面嚴重失能而無法進行標準化評估[25]。

多位受試者由於智力遠低於平均，又因罹患自閉症及其他行為性疾患而阻礙測驗的進行[25]。

臉部血管纖維瘤的外觀方面，經判定於 6 個月時 15 位受試者中有 13 位獲得改善；然而，比較的基準為前次回診而非基期回診，且評估者並非始終為同一位臨床醫師[25]。

#### ■ 藥物動力學呈現 [25]

在多位波谷濃度低於治療目標範圍 (最低可低到 2 ng/mL) 的受試者中，透過影像學評估，仍可觀察到對 everolimus 的療效反應。而其他受試者則需要每平方公尺 10-15 mg 的 everolimus 每日劑量，才能達成約 5 ng/mL 的波谷濃度[25]。

#### ■ 不良事件發生 [25]

所有受試者均至少發生一次不良事件 (表六)。其中，以上呼吸道感染佔絕大部分，但胃炎亦屬常見。這些事件與 everolimus 目前已知的安全性特性一致，且多數為第 1 級 (輕度) 或第 2 級 (中度) 事件。10 位受試者通報出重度不良事件 (severe adverse event, 第 3 級)，而一件第 4 級事件 (痙攣) 則發生於一位受試者上[25]。

<sup>h</sup>15 位受試者所使用的抗癲癇藥物為可誘導 CYP3A4 的藥物，因而產生較低的 everolimus 波谷濃度

在 4 位受試者發生嚴重不良事件 (serious adverse event)。一位具有反應性氣道疾病 (reactive airway disease) 病史的受試者於發生復發性上呼吸道感染 (第 3 級病毒性支氣管炎) 後住院，其表現為造成呼吸困難加重的咳嗽與鼻竇炎，同時伴隨白血球低下[25]。另一位受試者則因第 3 級肺炎事件住院；稍後於試驗中，此位受試者也出現第 3 級嘔吐事件。另外還有 2 位受試者因痙攣而住院 (第 2 級與第 4 級) [25]。

表六、Everolimus 之相關不良事件 (in the 28 Patients) [25]

	Adverse Event		Adverse Drug Reaction	
	Any (%)	Grade 3 or 4 (%)	Any (%)	Grade 3 (%)
Any	28 (100)	11 (39)	28 (100)	5 (18)
Stomatitis	22 (79)	1 (4)	22 (79)	1 (4)
Upper respiratory tract infection	22 (79)	0	22 (79)	0
Sinusitis	11 (39)	1 (4)	11 (39)	1 (4)

### 小結

1. 在此前瞻性試驗中，病人在接受 everolimus 6 個月後，腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積的顯著下降 [25]；
2. 接受 everolimus 療法後在臨床與 subclinical 上，癲癇發作之整體發生率出現 clinically relevant reduction (變化量中位數：-1 次癲癇發作；P 值= 0.02) [25]。
3. 由過去的相關研究指出，mTOR 抑制劑可能必須持續服用，其療效才能長久 [25, 35]。
4. 在結節性硬化症的病人中，對於腦室管膜下巨細胞星狀瘤或血管肌脂肪瘤的最佳治療期為何，目前仍屬未知 [25]。

### Phase III EXIST-1 [1]

目前，everolimus 之第 3 期的 EXIST-1 試驗 (Examining Everolimus in a Study of TSC; NCT00789828) 尚未公開發表於期刊，因涉及商業機密，因此，以下僅摘要一公開發表之綜論所提及 EXIST-1 試驗之重點摘要 [36]:

EXIST-1 試驗為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照組之第三期臨床試驗 (EXIST-1)，共納入117位SEGA病人 (progressive SEGA associated with TSC)。

#### 在結果部分：

主要療效指標 (a reduction in the sum of all target SEGA volumes of  $\geq 50\%$  relative to baseline, nonworsening of non-target SEGA lesions, no new SEGA lesions, and no new/worsening hydrocephalus)的評估上，接受everolimus治療組顯著優於對照組：

- Everolimus組：35%
- 對照組：0% ( $p < 0.0001$ )

#### 四、療效評估結論

1. 在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 之醫療科技評估報告，皆查無 everolimus (Afinitor) 用於「結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA)」之相關臨床療效評估報告。
2. 美國食品藥物管理局於2010年核准 everolimus 使用於罹患無法以手術治療的結節性硬化症具有腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (TSC-SEGA) 之病人。
3. Everolimus 之第 1-2 期臨床試驗，共納入 28 位腦室管膜下巨細胞星狀瘤病人，評估 everolimus 的安全性與療效。核心治療期為 6 個月，主要療效評估指標為 6 個月核心治療期內，腦室管膜下巨細胞星狀瘤的體積變化量。

#### 在結果部分：

3.1 治療期的中位數為 21.5 個月（範圍 4.7 至 34.4 個月）

#### 3.2 Everolimus 之療效

- 3.2.1 接受 everolimus 治療後，原發性腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積於 6 個月時呈現臨床上有意義且統計顯著之下降量（相較於基期，P 值 $< 0.001$ ）的現象。
- 3.2.2 於 6 個月的核心治療期內，腫瘤體積相較於基期至少下降 30% 者有 21 位 (75%)，而至少下降 50% 者有 9 位 (32%)。
- 3.2.3 沒有任何一位受試者出現水腦症惡化的現象，或因腦室管膜下巨細胞星狀瘤體積減少而出現可歸因於顱內壓上升之惡化症狀。此外，受試者體內均未出現新的病灶，也沒有受試者需要為腫瘤接受手術切除或其他療法。
- 3.2.4 一位受試者最初腫瘤出現縮小的現象（6 個月時相較於基期，體積下降 18%），但之後腫瘤惡化（18 個月時相較於基期，體積上升 16%）。

- 3.2.5 在癲癇症改善部分，接受 everolimus 療法後在臨床與 subclinical 上，癲癇發作之整體發生率在臨床上顯著的改善（變化量中位數：-1 次癲癇發作；P 值= 0.02）。
- 3.3 在不良事件發生部分，所有受試者均至少發生一次不良事件。其中，以上呼吸道感染佔絕大部分。
- 3.4 由過去的相關研究指出，mTOR 抑制劑可能必須持續服用，其療效才能長久，因此，在結節性硬化症的病人中，對於腦室管膜下巨細胞星狀瘤或血管肌脂肪瘤的最佳治療期為何，目前仍屬未知。
4. 在 everolimus 之第 3 期 EXIST-1 臨床試驗結果，於主要療效指標 (a reduction in the sum of all target SEGA volumes of  $\geq 50\%$  relative to baseline, nonworsening of non-target SEGA lesions, no new SEGA lesions, and no new/worsening hydrocephalus) 的評估上，接受 everolimus 治療組顯著優於對照組。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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（加拿大）	至民國 101 年 4 月 16 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至民國 101 年 4 月 16 日止查無資料。
NICE（英國）	至民國 101 年 4 月 16 日止查無資料。
其他	SMC（蘇格蘭）無評估報告。

### （一）CADTH（加拿大）PBAC（澳洲）NICE（英國）

三個單位均查無本品用於治療「結節性硬化症具有明確成長跡象或腫瘤已引起水腦現象之腦室管膜下巨細胞星狀瘤（TSC-SEGA）」病人的評估報告。

### （二）其他醫療科技評估組織

SMC（蘇格蘭）無本主題評估報告。

### （三）其他

本報告於民國 101 年 04 月 30 日在 Cochrane/PubMed/Embase 資料庫，以下列 PICOS 做為條件，搜尋符合本次申請新藥給付條件之成本或成本效果研究報告：

Population	“tuberous sclerosis complex” and “subependymal giant cell astrocytoma”
Intervention	everolimus
Comparator	（不限）
Outcome	（不限）

Study design	Cost or cost-effectiveness or economic
--------------	--

找到一篇於第 16 屆 ISPOR(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)年會所發表的研究摘要[37]，探討使用本品的預算衝擊。研究假設原本需要接受治療的 SEGA 病人，使用本品持續治療兩年，因為藥物對腫瘤控制良好，避免了原本的手術，因此減少所需要的醫療費用。研究以每一百萬名被保險人當中有 5.9 為 SEGA 病人進行計算，未納入本品治療前，用於治療病情惡化的 SEGA 平均每位被保險人每月醫療花費為 0.022 美元，納入本品後該平均值增加 0.026 美元。藥品費用平均為 0.038 美元，整體醫療費用因為藥物治療的效果而減少了手術、住院與部分門診的費用，使整體醫療費用增加的幅度較小。由於該報告只有簡單摘要，無法了解該分析較為詳細的背景，因此無法判斷其臨床情境、費用結構與我國的差異。但是若以該研究所設定的每百萬位保險人口當中 5.9 位 SEGA 需要接受積極治療的病人來推算，我國 2300 萬位被保險人口當中，需要積極接受治療的病人數約為 135 人。

## 六、我國之適用性

### (一) 參考藥品選擇之建議依據

本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，根據核價參考品原則考量，則由於(1)ATC code 前五碼相同之藥品並無和本次提案藥品有相同之適應症、(2)並未發現其他藥品有相同適應症；而在結節性硬化症且為腦室管膜下巨細胞星狀瘤的病人，現行的標準療法為手術切除的情形下，並無合適的核價參考品。

另外，健保已經納入與本品相同成分相同廠商但與申請藥品不同含量的藥品五項，列表如下。諾華癌伏妥錠 5 毫克(Afinitor 5mg) 藥品，廠商雖未於本次申請中提列，但該藥品與本案申請藥品 (諾華癌伏妥錠 2.5 毫克) 使用相同之英文商品名稱並與本案申請藥品同為衛生署民國 100 年 9 月 6 日 ”署授食字第 1001404946 號” 公告修正 「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」 之治療 TSC-SEGA 藥品。

藥品代碼	藥品名稱(英文)	藥品名稱(中文)	成分含量	價格
<a href="#">B025165100</a>	AFINITOR 5MG TABLETS	癌伏妥錠 5 毫克	5 MG	2175
<a href="#">B025166100</a>	AFINITOR 10MG TABLETS	癌伏妥錠 10 毫克	10 MG	3916
<a href="#">B024770100</a>	CERTICAN 0.25MG TABLETS	卓定康錠 0.25 毫克	0.25 MG	97
<a href="#">B024771100</a>	CERTICAN 0.75MG TABLETS	卓定康錠 0.75 毫克	0.75 MG	262

<a href="#">B024772100</a>	CERTICAN 0.5MG TABLETS	卓定康錠 0.5 毫克	0.5 MG	194
----------------------------	------------------------	-------------	--------	-----

卓定康錠等三項藥品目前價格生效日期為民國 97 年 8 月 1 日，癌伏妥錠兩項藥品生效日期為民國 100 年 2 月 1 日。

## (二) 用在哪些病人群較符合成本效益

無研究報告不同病人群成本效益的差異。

## (三) 疾病負擔

根據衛生署國民健康局，遺傳疾病諮詢服務窗口（疾病介紹：Tuberous Sclerosis Complex；TSC）資料 [38]，TSC 為一體染色體顯性遺傳疾病，父母一方帶有疾病基因時，下一代不分性別，每一胎皆有 1/2 機率罹患此症。但是，與此疾病相關的基因也有發生新突變的機會，病人群中約有 60%~70% 是因為新的或散發性基因突變而導致，人群中疾病發生率約為 1/30,000~1/40,000。另有英國研究報告表示，約每 5800 位活產新生兒新發生一位 TSC 病人 [13]。全部 TSC 病人當中有 6%~14% 會發生 SEGA [39]。廠商申請資料指出，根據 2010 年健保局重大傷病有效領證數累計 408 位病人，統計 2009 年健保申報資料 ICD9CM 診斷碼 759.5（Progressive or refractory TSC-SEGA）人數為 53 人，推算國人 TSC 病人群發生 SEGA 的比例為 13%。

## (四) 預算衝擊部份

廠商以國人每 6000 人（新生兒）新發生一位 TSC 病人，全部 TSC 病人群當中 13% 發生 SEGA 比例推算，我國每年新發生之 TSC-SEGA 病人數為 3 人。以 2009 年健保申報資料庫所統計到的 53 位嚴重 SEGA 病人為基礎，估算本品納入給付後，需要治療病人數由第一年的 56 人，逐漸累積增加到第 5 年 72 人（CDE 註，病人沒有發生死亡，均持續接受治療）；並參考 EXIST-1 臨床試驗中所觀察到病人的藥品用量，以病人平均體表面積  $1.07\text{m}^2$ ，平均每人每日使用本藥品 6.30 mg，估算每年申報總金額由第一年的約 7 千萬元到第五年約 9 千萬元。以上估算應在合理範圍內。根據以上資料，本藥品每位病人每持續治療一年所需要的費用可能超過 100 萬元，但是目前缺乏實證資料顯示國內 TSC-SEGA 病人實際上需要積極接受治療（手術或不適合接受手術）的人數，或該群病人佔全部 TSC 病

人之比例。另外，從目前臨床實驗研究結果，也不能確定病人需要持續接受本藥品治療的期間。根據 EXIST-1 臨床試驗追蹤至 24 個月，研究中都沒有觀察到接受本品治療病人發生死亡或疾病惡化（對照組也無發生死亡的病人，因此無法比較死亡率的差異），同時目前資料也還不能確定，若治療中斷對病情可能發生的影響；但研究也觀察到有治療中斷病人的腫瘤又回復成長的情況，因此病人可能需要接受長期持續的治療，將會逐年累積接受治療的病人。目前對於國內需要接受治療病人數以及病人治療持續期間都有不確定的可能，加上本品為國內第一個口服治療本疾病的方法，新治療方式對臨床治療可能造成的改變也值得注意。

## 七、經濟評估結論

1. 三個國家醫療科技評估單位以及 SMC 均沒有查到本品用於治療 TSC-SEGA 的評估報告。Cochrane/PubMed/Embase 資料庫也沒有查到本主題之成本效益評估研究報告。
2. 廠商估算本品納入給付所可能發生的預算衝擊由第一年約 7 千萬元增加到第五年約 9 千萬元，CDE 評估該數字雖屬可能範圍，但是因為國內對於本品用於治療 TSC-SEGA 病人群以及可能用法上所可能存在的不確定，因此也可能造成對預算衝擊估算的不確定性。

## 參考資料

1. 諾華癌伏妥 (Afinitor). Everolimus tablet 2.5mg. 廠商送審資料 (accessed on 20120423)
2. 行政院衛生署 公告. 預告修正適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項. 發文日期：中華民國 100 年 7 月 20 日. 發文字號：署授食字第 1001403248 號. (accessed on 20120423) Available from <http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newssn=7873&classifysn=3>
3. Tillema J-M, Leach JL, Krueger DA, Franz DN. Everolimus alters white matter diffusion in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2012; 78:526-31.
4. Tavazoie SF AV, Ridenour DA, Kwiatkowski DJ, Sabatini BL. Regulation of neuronal morphology and function by the tumor suppressors Tsc1 and Tsc2. *Nat Neurosci* 2005; 8:1727-34.
5. PB. C. Molecular pathogenesis of tuber formation in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19:716-25.
6. van Slegtenhorst M dHR, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277:805-8.
7. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterisation of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75:1305-15.
8. Roach ES SS. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19:643-9.
9. Crino PB NK, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355:1345-56.
10. Curatolo P BR, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372:657-68.
11. Budde K, Gaedeke J. Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition. *American Journal Of Kidney Diseases: The Official Journal Of The National Kidney Foundation* 2012; 59:276-83.
12. Krueger DA FD. Current management of tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs* 2008; 10:299-313.
13. Osborne JP FA, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615:125-7.
14. Hong CH DT, Lee CH. Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. *Neuroepidemiology* 2009; 33:335-41.
15. Baskin HJ Jr. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2008; 38:936-52.
16. Goh S BW, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63:1457-61.

17. Adriaensen MEAPM S-PC, Stijnen T, et al. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2009; 16:691-6.
18. de Ribaupierre S DG, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007; 60:83-9.
19. O' Callaghan FJ MC, Renowden S, Noakes M, Presdee D, Osborne JP. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Arch Dis Childs* 2008; 93:751-4.
20. Franz DN, de Vries PJ, Crino PB. Giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child* 2009; 94:75-6.
21. Roach ES GM, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13:624-8.
22. Northrup H, Au KS. Tuberous sclerosis complex. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington. (accessed on 20120423) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
23. Sancak O NM, Goedbloed M, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:731-41.
24. 郭淑雅. 台灣結節性硬化症:臨床特徵與照顧者資訊需求. 2008.
25. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363:1801-11.
26. Sun P KM, Liu J, Guo A, Rogerio J, Krueger D. Outcomes of resecting subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) among patients with SEGA-related tuberous sclerosis complex: a national claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:657-63.
27. Levine NB CJ, Franz DN, Crone KR. Gradual formation of an operative corridor by balloon dilation for resection of subependymal giant cell astrocytomas in children with tuberous sclerosis: specialized minimal access technique of balloon dilation. *Minim Invasive Neurosurg* 2006; 49:317-20.
28. Easton JB HP. mTOR and cancer therapy. *Oncogene* 2006; 25:6436-46.
29. Goncharova EA GD, Eszterhas A, et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002; 277:30958-67.
30. Lesma E GV, Carelli S, et al. Isolation and growth of smooth muscle-like cells

derived from tuberous sclerosis complex-2 human renal angiomyolipoma: epidermal growth factor is the required growth factor. *Am J Pathol* 2005; 167:1093-103.

31. US Food and Drug Administration. (accessed on 20120423) Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM296217.pdf>

32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. (accessed on 20120423) Available from [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

33. MP. C. Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs* 2012; 14:51-60.

34. Sabaz M LJ, Cairns DR, et al. Validation of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire in American epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2003; 4:680-91.

35. Bissler JJ MF, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipomata in tuberous sclerosis or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358:140-51.

36. MP. C. Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs* 2012; 14:51-60.

37. Stillman I.O., Whalen J.D., Sun P. and Liu Z. Budget impact analysis of everolimus for the treatment of growing subependymal giant cell astrocytoma secondary to tuberous sclerosis complex. *Value in Health* 2011 14:3 (A203) (ISPOR 16th Annual International Meeting Research Abstracts)

38. 衛生署國民健康局，遺傳疾病諮詢服務窗口，疾病介紹 > Tuberous Sclerosis Complex；TSC (網址:

[http://gene.bhp.doh.gov.tw/index.php?mo=DiseasePaper&action=paper1\\_show&cate=Set1&csn=78&sn=288](http://gene.bhp.doh.gov.tw/index.php?mo=DiseasePaper&action=paper1_show&cate=Set1&csn=78&sn=288)，查詢日期 2012-0420)

39. Torres OA, Roach ES, Delgado MR, Sparagana SP, Sheffield E, Swift D, Bruce D. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. *J Child Neurol.* 1998;13:173-7.

40. Campen C.J. and Porter B.E. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) treatment update. *Current Treatment Options in Neurology* 2011 13:4 (380-385)