

癌瑞格膜衣錠 (Stivarga)

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	癌瑞格膜衣錠 40 毫克 (Stivarga)	成分	Regorafenib
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	40mg 膜衣錠		
主管機關許可適應症	<p>1. 大腸直腸癌：Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。</p> <p>2. 腸胃道間質腫瘤：適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。</p>		
目前健保已給付之適應症內容	<p>1.用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。</p> <p>2.須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</p>		
此次建議健保給付之適應症內容	<p>腸胃道間質腫瘤：先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。</p> <p>胃腸道間質瘤相關 ICD code： ICD-9-CM: 151-154, 158, 159, 235, 238 ICD-10-CM: C15-C20, C26, D48, D49</p>		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>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</u>		
建議療程	<p>一個服藥週期為 28 天，建議劑量為每週期的前 21 天，每天口服 160 mg regorafenib 1 次(四顆 40 mg 藥錠)。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。</p>		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 案由：台灣拜耳股份有限公司建議擴增抗癌瘤藥品 regorafenib (商品名 Stivarga) 之給付範圍於「腸胃道間質腫瘤：(1) 先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。(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」。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

查驗中心認為目前於我國並無同屬相同臨床治療地位之療效參考品。

相對療效實證主要文獻搜尋查獲三篇臨床試驗結果，兩篇為 regorafenib 加上 best supportive care 相對於安慰劑加上 best supportive care 之 GRID 試驗之臨床試驗結果及其日本族族群之結果分析，一為 imatinib rechallange 加上 best supportive care 相對於安慰劑加上 best supportive care 之 RIGHT 試驗之臨床試驗結果。關於 regorafenib 之試驗結果中，與安慰劑組之療效指標差異主要是顯現在無惡化存活期上(PFS)，而總存活期(OS)上兩組並無顯著差異。

1. GRID 試驗

一第三期雙盲隨機分派對照之臨床試驗，收納經 imatinib 與 sunitinib 治療失敗或無法耐受上述治療之轉移性或無法切除之 GIST 患者，ECOG 為 0 或 1 分。試驗組接受 regorafenib 加上 best supportive care 治療共 133 人，對照組接受安慰劑加上 best supportive care 治療共 66 人。主要療效指標為 PFS，次要療效指標包括 OS，於疾病惡化後安慰劑組可 crossover 至 regorafenib 組，最終共有 56 人 crossover，佔安慰劑組 84.8%。

根據放射學的疾病評估結果，regorafenib 組之無惡化存活時間中位數為 4.8 個月，而安慰劑組則為 0.9 個月，兩組風險比值為 0.27，95%信賴區間為 0.19-0.39， $p < 0.0001$ 。而總存活期兩組並沒有顯著的差異。

在安全性上，regorafenib 組第三級以上之藥物相關不良事件發生較多，為 81 人共 61.4%，安慰劑組則僅有 9 人共 13.6%發生。最常被報告與 regorafenib 相關之第三級以上不良事件為高血壓、手足皮膚反應(hand-foot skin reaction)及腹瀉。雖然在 regorafenib 組有高達 72% 因不良反應需要在試驗中調整藥物劑量，但最終因為不良反應必須永久終止試驗的患者比例在兩組間是相似的(regorafenib 組 8 人佔 6.1%，安慰劑組 5 人佔 7.6%)，因此，大部分的不良反應在劑量調整後可獲解決。然而於 regorafenib 組有 2 位患者有第五級之不良反應佔 1.5%，一位為心跳停止，一位為

肝衰竭。而安慰劑組有一人發生第五級不良反應，項目為疲倦，兩組之間不良反應的類型是有差異的。

2. RIGHT 試驗

一第三期雙盲隨機分派對照之臨床試驗，收納經 imatinib 與 sunitinib 治療失敗或無法耐受上述治療之轉移性或無法切除之 GIST 患者，ECOG 為 0 至 3 分。試驗組接受 imatinib rechallenge 加上 best supportive care 治療共 41 人，對照組接受安慰劑加上 best supportive care 治療共 40 人。主要療效指標為 PFS，次要療效指標包括 OS，於疾病惡化後安慰劑組可 crossover 至 imatinib 組，最終有 37 名安慰劑組的患者轉換組別治療至 imatinib 組接受 imatinib 治療。

再度使用 imatinib 組之無惡化存活時間中位數為 1.8 個月、安慰劑組為 0.9 個月，兩組風險比值為 0.48，95% 信賴區間為 0.28-0.82， $p=0.002$ 。總存活期中位數方面，再度使用 imatinib 組之總存活期中位數為 8.2 個月、安慰劑組為 7.5 個月，兩者差異未達統計上顯著之水準。不良事件方面第三級或第四級以上的不良反應以再度使用 imatinib 組顯著較多，主要為貧血、疲倦與高膽紅素血症佔較多。

四、 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、 成本效益：無國內資料可供參考。

六、 財務衝擊：建議者預估本品納入健保五年內，每年約有 148~165 位病人使用本品，若本品納入健保給付後，年度藥物費用可能介於 8,300 萬元至 9,300 萬元之間。本品可取代部分現有治療方案，節省部分現有治療費用，因而每年對健保造成的財務影響約在 3,800 萬元~4,300 萬元之間。

查驗中心認為建議者的財務衝擊分析架構清楚，但估算過程有些錯誤或假設不合理之處，且低估每人每年所需的平均治療成本；查驗中心重新估算 GIST 新發病人數，在不校正第三線治療之病患比例的情況下，推估接受本品治療的可能病人數較建議者原推估人數約少 10 名，再對每位病人每年平均藥費成本進行校正後，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 7,800 萬元至 8,800 萬元的藥費支出，預算影響為 3,700 萬元~4,100 萬。若校正其他參數如第三線治療之病患比例和平均藥費成本後，推估接受本品治療的可能病人數較建議者原推估人數約少 105~120 名，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 2,400 萬元至 2,600 萬元的藥費支出，預算影響為 900 萬元~1,200 萬。

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
商品名	Stivarga	無
主成分/含量	Regorafenib	
劑型/包裝	40mg 膜衣錠	
WHO/ATC 碼	L01XE21	
主管機關許可適應症	<p>1. 大腸直腸癌： Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan- 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 ((anti-VEGF) 等療法；若 KRAS 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。</p> <p>2. 腸胃道間質腫瘤：適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質腫瘤。</p>	
此次建議健保給付之適應症	<p>腸胃道間質腫瘤：(1) 先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質腫瘤患者。(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</p>	

	料，每3個月評估一次	
健保給付條件	擬訂中	
健保給付價	擬訂中	
仿單建議劑量與用法	一個服藥週期為28天，建議劑量為每週期的前21天，每天口服160mg regorafenib 1次(四顆40mg藥錠)。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。	
療程	一個服藥週期為28天，建議劑量為每週期的前21天，每天口服160mg regorafenib 1次(四顆40mg藥錠)。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。	
每療程 花費		
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
CADTH (加拿大)	於 2014 年 5 月 20 日公告一份科技評估指引，建議給付「Stivarga 用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，然僅限 ECOG 為 0 或 1 分的患者」。其決定主要是基於 regorafenib 於延長無惡化存活時間的好處。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告。

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

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

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

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

【癌瑞格膜衣錠 40 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 104 年 12 月 18 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，並於健保局網站公開。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、背景說明

台灣拜耳股份有限公司建議擴增抗癌藥 regorafenib (商品名 Stivarga) 用於「腸胃道間質腫瘤：(1) 先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。(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」。適應症之給付範圍。經衛生福利部中央健康保險署函文，委託醫藥品查驗中心協助提供醫療科技評估資料，俾供參考。

相對於 regorafenib (商品名 Stivarga) 藥品，查驗中心曾於民國 103 年 3 月完成「Regorafenib (Stivarga) 用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF) 等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR) 療法」評估報告。

二、疾病治療現況

胃腸道間質瘤 (GIST, Gastrointestinal stromal tumor) 為一種腸胃道軟組織肉瘤，由胃腸道間質組織發生，組織來源可能為胃腸道任何地方的節律細胞 (interstitial cells of Cajal, CD117 陽性)，並且最常出現在胃部(50%-60%)、小腸(30%-35%)，而較少發生於結腸和直腸(5%)，或是食道(<1%)，另外有<5%可發生在胃腸道之外的位置(extra-gastrointestinal tract tumors, E-GISTs)，例如網膜、腸繫膜和後腹膜等[1]。胃腸道間質瘤可以是良性的，但胃腸道間質瘤也有機會轉移到其他遠端。胃腸道間質瘤應視為具惡性傾向，它可以以惡性肉瘤來表現，約 10%-20%的患者在被診斷胃腸道間質瘤時已發現有轉移現象，較常被發現轉移的位置是腹膜、網膜或是肝臟，胃腸道間質瘤較少轉移到肺部。

台灣地區之胃腸道間質瘤發生率於1998年至2008年之統計資料顯示約為每十萬人1.13至1.97人，發生年齡中位數為62-64歲，75%以上之患者為50歲以上。胃部胃腸道間質瘤佔47-59%，小腸胃腸道間質瘤佔31-38%，與其他國家資料相似。台灣地區2005-2008年的胃腸道間質瘤五年存活率約為70.2%，較1998-2001年的58.9%為高，原因是因為imatinib治療的加入使存活延長。女性、較年輕族群、胃部胃腸道間質瘤之患者之五年存活率較高[2]。

胃腸道間質瘤的確診需要靠病理組織切片診斷，組織特殊染色的結果，有95%的胃腸道間質瘤會呈現CD117陽性，anoctamin-1也是一相當好的組織標記，而有60~70%的胃腸道間質瘤也會有CD34陽性的表現。此外對於腫瘤的分期，會以high power field (HPF)下腫瘤細胞細胞分裂的比率高低與特殊染色Ki-67，來評量細胞的分化程度和增殖的速度。

大多數的胃腸道間質瘤具有酪胺酸激酶相關的基因突變，這也是胃腸道間質瘤的致病機轉。突變之基因如KIT、PDGFRA等，以KIT突變最多，大多數是在exon 11與exon 9的位置。突變點與胃腸道間質瘤的發生位置有些關聯。但也有少部分的胃腸道間質瘤沒有KIT也沒有PDGFRA之突變，稱為”野生型(wild type)胃腸道間質瘤”。目前胃腸道間質瘤的治療藥物多為鎖定酪胺酸激酶途徑的酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)，如imatinib與sunitinib，然由於隨著治療期間的延長，胃腸道間質瘤腫瘤會逐漸在某些酪胺酸激酶途徑上出現對針對該途徑的藥物的抗性，因此較新的酪胺酸激酶抑制劑類藥物會嘗試同時抑制更多種酪胺酸激酶途徑，以減少抗藥性造成療效降低的機會。如本品regorafenib即為一多重激酶抑制劑。

胃腸道間質瘤之分期並不依照其他腫瘤常用之TNM系統，由於細胞分裂之情形會影響治療之預後，因此通常採用其他有納入細胞增殖速度之風險分級方式。如Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)發布之風險分級方式為最常被採用者，也被認為是與局部原發之胃腸道間質瘤患者之預後有密切關聯之分級方式。腫瘤大小、腫瘤位置與病理切片下於顯微鏡下每50個高倍率視野(high power field, HPF)下的有絲分裂細胞數是與復發風險最相關的三個因素。其他常用分期方式尚有modified NIH criteria、AJCC staging system等。

表三 AFIP 胃腸道間質瘤風險評估條件[3]

Group	Tumor parameter		Patients with progressive disease during follow-up and characterization of malignant potential (%)	
	腫瘤大小 (cm)	有絲分裂細胞數 (顯微鏡下每 50 個高倍率視野)	胃部胃腸道間質瘤	小腸胃腸道間質瘤
1	≤ 2	≤ 5	0, none	0, none
2	>2 to ≤ 5	≤ 5	1.9, very low	4.3, low
3a	>5 to ≤ 10	≤ 5	3.6, low	24, moderate
3b	>10	≤ 5	12, moderate	52, high
4	≤ 2	>5	0 ^a	50 ^a
5	>2 to ≤ 5	>5	16, moderate	73, high
6a	>5 to ≤ 10	>5	55, high	85, high
6b	>10	>5	86, high	90, high

關於胃腸道間質瘤之治療方式台灣消化系外科醫學會於 2012 年曾發表治療指引[4]，其中建議外科切除腫瘤是對於腫瘤大小達 2 公分且判斷為可切除之胃腸道間質瘤患者之標準治療，對於腫瘤判斷無法切除或為轉移性的胃腸道間質瘤，建議首先使用 imatinib 治療，起始劑量為 400mg (證據等級 IIIA)，對 exon 9 KIT 突變的患者或疾病惡性程度較高之情形或其他特定情形可將第一線 imatinib 的治療劑量提高到 600mg 或 800mg (證據等級 IIIB)，在 imatinib 治療後若腫瘤受控制，可重新評估是否可切除，而 imatinib 治療下疾病仍惡化的患者，第二線建議採用 sunitinib 治療(證據等級 IIB)。然其中並未提到對於 imatinib 與 sunitinib 治療下疾病仍惡化或無法耐受這兩種藥物的患者建議如何治療。

關於 imatinib 與 sunitinib 治療下疾病仍惡化或無法耐受這兩種藥物的胃腸道間質瘤患者，其他國際相關醫學會或組織的治療指引摘要如下：

1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network)於 2015 年發布的 soft tissue sarcoma 指引(version 1.2015)中於關於胃腸道間質瘤的章節建議 Regorafenib 用於經 imatinib 及 sunitinib 治療後疾病仍惡化或無法耐受前述治療的轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，其證據等級為第一級。其建議劑量為每日 160mg，

每使用三星期後停藥一星期。其餘並非第一級的治療建議為臨床試驗、最佳支持性治療(best supportive care)、sorafenib、nilotinib、pazopanib 與 dasatinib。指引中亦有說明，即使是使用酪胺酸激酶抑制劑治療下仍疾病惡化之病人，也不宜中斷酪胺酸激酶抑制劑之使用，以免造成疾病加速惡化之情形。指引中也指出，即使是使用 imatinib、sunitinib 與 regorafenib 治療皆失敗的病人，也建議再重新使用先前曾有治療反應之酪胺酸激酶抑制劑，作為緩解症狀之 best supportive care 之一部分。而關於轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，第一線標準治療方式為 imatinib，其起始劑量為每日 400mg，但對於特定 KIT exon 9 突變之病患，可使用達每日 800mg 之高劑量。第二線標準治療中則包括 sunitinib。

2. ESMO (European Society for Medical Oncology)於 2014 年發布之治療指引中建議 Regorafenib 用於經 imatinib 及 sunitinib 治療後疾病仍惡化或無法耐受前述治療的轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，建議劑量也是每日 160mg，每使用三星期後停藥一星期。並說明 regorafenib 可視為是此類胃腸道間質瘤患者之第三線標準治療，其證據等級為 1B。

通常建議用來追蹤治療反應之方式為使用 CT 同時評估腫瘤之大小及密度。於胃腸道間質瘤患者，放射學檢查上看到腫瘤變大並不一定代表治療失敗，需要同時評估腫瘤密度與其他臨床上之反應。目前關於胃腸道間質瘤的追蹤時程並無一致的建議，但於我國發表之胃腸道間質瘤指引與 NCCN 指引中對於接受手術切除的胃腸道間質瘤患者，其建議之追蹤方式為每 3~6 個月以腹腔骨盆腔 CT 檢查進行一次評估，合併病史詢問與身體檢查。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 頁面下[5]，查詢到本案申請藥品 Regorafenib 之 ATC 碼為 L01XE21，屬抗腫瘤藥物(L01, Antineoplastic agents)下”其他抗腫瘤藥物”(L01X)之蛋白質激酶抑制劑(L01XE, Protein kinase inhibitors)成分。此一類層級下，共有 27 項不同的藥物成分^a。經逐一查核，除本案申請藥品外，目前已經獲得我國上市許可且未註銷者共有 imatinib、gefitinib、erlotinib、sunitinib、sorafenib、dasatinib、lapatinib、nilotinib、temsirrolimus、everolimus、pazopanib、afatinib、vemurafenib、crizotinib、axitinib、ruxolitinib、regorafenib 等 17 項。其中僅 imatinib、

^a imatinib(L01XE01) , gefitinib(L01XE02) , erlotinib(L01XE03) , sunitinib(L01XE04) , sorafenib(L01XE05) , dasatinib(L01XE06) , lapatinib(L01XE07) , nilotinib(L01XE08) , temsirolimus(L01XE09) , everolimus(L01XE10) , pazopanib(L01XE11) , vandetanib(L01XE12) , afatinib(L01XE13) , bosutinib(L01XE14) , vemurafenib(L01XE15) , crizotinib(L01XE16) , axitinib(L01XE17) , ruxolitinib(L01XE18) , ridaforolimus(L01XE19) , regorafenib(L01XE21) , masitinib(L01XE22) , dabrafenib(L01XE23) , ponatinib(L01XE24) , trametinib(L01XE25) , cabozantinib(L01XE26) , ibrutinib(L01XE27) , ceritinib(L01XE28)

sunitinib 與本案藥品 regorafenib 於我國有獲得用於胃腸道間質瘤之相關適應症。

為了解我國現有胃腸道間質瘤相關之治療藥品，以下列關鍵字查詢 TFDA 藥品許可證資料庫：以「間質腫瘤」或「間質瘤」或「基質腫瘤」或「基質瘤」為關鍵字查詢[6]：共得到 4 種不同成份(Imatinib Mesylate、Pazopanib HCl、Sunitinib malate 及 Regorafenib)、9 種不同藥名(同藥名下有不同劑型劑量)共 16 品項：Leevk F.C. Tablets 100mg/Capsules 100mg、Votrient(Pazopanib HCl) film-coated tablets 200mg/400mg、GLIVEC capsule 100mg/Tablets 100mg/Tablets 400mg、Imatinib Mesylate "F.L."、Ivic Film-Coated Tablets 100mg、Vativio film-coated tablets 100mg、Alvotinib Film-Coated tablets 100mg/400mg、Sutent Capsules 12.5mg/25mg/50mg、Stivarga Film-Coated Tablets 40mg。其中 Imatinib Mesylate "F.L."為原料藥。Votrient(Pazopanib HCl) film-coated tablets 200mg 對於脂肪細胞型(adipocytic) STS 或胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)的療效尚未獲得證實。Imatinib Mesylate 用於胃腸道間質瘤相關之適應症為「治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤」。Sunitinib malate 與胃腸道間質瘤有關之適應症為「適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤」。Regorafenib 與胃腸道間質瘤有關之適應症為「腸胃道間質腫瘤：適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。」

關於其健保收載狀態為[7]，Imatinib 其中有健保收載之品項共 5 品項：Leevk F.C. Tablets 100mg/Capsules 100mg、GLIVEC capsule 100mg/Tablets 100mg、Ivic Film-Coated Tablets 100mg、Vativio film-coated tablets 100mg；Sunitinib malate 其中有健保收載之品項共 3 品項：Sutent Capsules 12.5mg/25mg/50mg。本品 regorafenib 目前亦有獲健保收載，然健保收載之給付條件目前尚未包括胃腸道間質瘤之適應症。

依據衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民藥品給付規定」查詢[8]，與本案申請藥品具有相近治療地位，於我國已上市且有獲健保收載之藥品共 6 種，其相關給付規定內容整理如下表。所謂「相近治療地位」，指主要與胃腸道間質瘤有關之治療指引(如 ESMO 指引)中有提及可用於本品之建議者建議給付族群之藥品品項，然不一定於我國有獲得胃腸道間質瘤之適應症。

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	獲健保收載 之劑型	健保現行給付 條件(詳見附錄 一)
L01XE01 Imatinib	治療正值急性轉化期(BLAST CRISIS)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的	口服錠劑 (Tablet)	第 1 項及 2 項：慢性骨髓性白血病

	<p>慢性骨髓性白血病(CML)患者，治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。用於治療初診斷為慢性骨髓性白血病(CML)的病人。治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 且併用化療之成年及兒童患者。做為治療成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之單一療法。治療患有與血小板衍生生長因子受體 (PDGFR)基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)之成人患者。治療患有系統性肥大細胞增生症(SM)，限具 FIP1L1-PDGFR 基因變異且不具有 c-Kit 基因 D816V 突變之成人患者。治療嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)與或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之成人患者。作為成人 KIT(CD 117)陽性胃腸道基質瘤完全切除 (complete gross resection)後之術後輔助治療。治療患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。</p>	<p>100mg 與口服膠囊 (Capsule) 100mg</p>	<p>(CML) 患者(略)</p> <p>3. 惡性胃腸道基質瘤(GIST)：</p> <p>(1) 治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。</p> <p>(2) 作為成人胃腸道基質瘤完全切除後之術後輔助治療(需符合特定條件，如附錄一)</p> <p>第4項及第5項：費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) (略)</p> <p>第6項及第7項：與PDGFR 基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)、嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)、隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。(略)</p>
<p>L01XE04 Sunitinib</p>	<p>SUTENT 適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤；治療晚期或轉移性腎細胞癌(病理上為亮細胞癌(clear cell carcinoma));適用於進展性,無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患。</p>	<p>口服膠囊 (Capsule)，共有 12.5mg/ 25mg/ 50mg 三種劑量</p>	<p>1. 腸胃道間質腫瘤：限用於以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得</p>

			<p>替換使用 imatinib 治療 (99/2/1)。</p> <p>2.晚期腎細胞癌(略)</p> <p>3.進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患(略)</p>
L01XE05 Sorafenib	於我國無胃腸道間質瘤之相關適應症，我國目前之適應症為：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(HCC)，且須為 Child-Pugh class A 患者。晚期腎細胞癌(RCC)且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。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)。	口服膜衣錠	<p>1.晚期腎細胞癌(略)</p> <p>2.晚期肝細胞癌(略)</p>
L01XE06 Dasatinib	於我國無胃腸道間質瘤之相關適應症，我國目前之適應症為治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。治療患有慢性，加速或急性慢性骨髓性白血病，對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。	口服錠劑與膜衣錠	<p>1. 費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病。(略)</p> <p>2. 慢性骨髓性白血病或費城染色體陽性急性淋巴性白血病，對先前經 imatinib 治療後有抗藥性或無耐受性的成人。(略)</p>
L01XE08 Nilotinib	於我國無胃腸道間質瘤之相關適應症，我國目前之適應症為：治療慢性期及加速期費城染色體 (Philadelphia chromosome) 陽性的慢性骨髓性白血病 (CML) 成年患者，且該患者至少有過一次對先前的治療(包括 imatinib)有阻抗性或耐受性不良的經驗。	口服膠囊	費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病 (CML) 成年患者，Nilotinib 與 dasatinib 不得合併使用。(略)
L01XE11 Pazopanib	於胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)的療效尚未獲得證實，我國目前之適應症為：晚期腎細胞癌	口服膜衣錠	<p>1.腎細胞癌(略)</p> <p>2.軟組織肉瘤(略)</p>

	之第一線治療，或用於已接受過細胞激素 (CYTOKINE) 治療失敗之晚期腎細胞癌患者。Votrient 適用於治療先前曾接受化療的晚期軟組織肉瘤 (STS) 患者。使用限制：Votrient 對於脂肪細胞型 (adipocytic) STS 或胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor) 的療效尚未獲得證實。		
L01XE21 Regorafenib	大腸直腸癌：Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 KRAS 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。腸胃道間質腫瘤：適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。	口服膜衣錠 40mg	1. 經特定治療失敗後之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者。 (略) 2. 胃腸道間質瘤之治療給付建議收載中

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；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 2014 年 5 月 20 日公告一份科技評估指引，建議給付「Stivarga 用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者」
PBAC (澳洲)	至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告
其他實證資料	UK NHS England-CDF (Cancer Drug Fund, 英國) 於 2015 年 9 月公告之最新評估報告中說明 CDF 可持續給付 Stivarga 用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib

	malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者
	SMC (蘇格蘭)於 2015 年 3 月 6 日公告之評估報告中說明 SMC 可接受 NHS Scotland 收載 Stivarga 「用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者」
	AWMSG (英國威爾斯)於 2015 年 6 月告之評估報告中說明 AWMSG 可接受 NHS Wales 收載 Stivarga 「用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者」
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：pCODR 為加拿大腫瘤藥物共同評估組織 pan-Canadian Oncology Drug Review 的縮寫。

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

AWMSG 為 All Wales Medicines Strategy Group 的縮寫。

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [9]

Regorafenib 於加拿大核准之適應症有兩項，一為「先前曾接受過 fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, an anti-VEGF therapy 之轉移性大腸直腸癌(Colorectal cancer, CRC)之患者，若腫瘤組織屬野生型 KRAS，需接受過 anti-EGFR therapy」；二為經無法耐受 imatinib mesylate 及 sunitinib malate 或經 imatinib mesylate and sunitinib malate 治療疾病仍惡化之轉移性或/和無法切除之患者」。胃腸道間質瘤適應症的主要核准的考量是由一第三期臨床試驗之結果，顯示此藥可延長胃腸道間質瘤病人的無惡化存活時間(PFS)。核准適用方式為每日 160mg，連續使用三週後停用一週，共四週為一治療週期。

pCODR 為加拿大腫瘤藥物共同評估組織。於加拿大，腫瘤藥物是否建議給付之評估會由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)進行。pCODR 於 2014 年 5 月 20 日公告一份科技評估指引，建議給付「Stivarga 用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐

受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，然僅限 ECOG 為 0 或 1 分的患者」。而 CADTH 並不建議給付本品用於轉移性 CRC 之治療。

建議給付本品用於上述胃腸道間質瘤之適應症的療效主要是基於 pCODR 經系統性文獻回顧後的結果。發現 regorafenib 於相較於安慰劑於試驗中可顯著延長無惡化存活時間。

pERC (pCODR Expert review committee) 納入一多中心之雙盲隨機分配臨床試驗 (GRID)，該試驗主要為評估 regorafenib 相對於安慰劑，用於轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者之療效與安全性。其中患者限定為曾接受過 imatinib 但疾病仍惡化或無法耐受，且接受過 sunitinib 但疾病仍惡化者。Regorafenib 組有 133 人，安慰劑組有 66 人，兩組受試者之特性基本上相似。兩組接受之治療為治療藥物加上最佳支持性治療 (best supportive care)，Regorafenib 組之治療藥物為每日 160mg，連續使用三週後停用一週，共四週為一治療週期。試驗期間若 disease progression，則允許安慰劑組轉換組別治療至 regorafenib 組 (crossover)，最後安慰劑組 66 人中共有 56 人轉換組別治療至 regorafenib 組 (此階段為開放試驗)。

委員會考量的重點如下：

(1) 療效部分

該試驗之療效指標是以放射科專家根據調整後之 RECIST v.1.1 標準進行評估，主要療效指標是無惡化存活時間 (progression free survival, PFS)。總存活期 (overall survival) 為次要療效指標。分析方式為意圖治療分析 (Intention-to-treat analysis, ITT) 共 199 人。分析結果發現 regorafenib 組之無惡化存活時間長於安慰劑組且達統計上顯著水準 (分別是 regorafenib 組 4.8 個月，安慰劑組 0.9 個月，風險比值 (Hazard Ratio, HR) 為 0.268, 95% CI 為 0.185-0.388, $p < 0.0001$)。次族群分析下的結果基本上也是一致的，具有 exon 11 及 exon 9 突變的患者的風險比值分別為 0.21 (0.10-0.46) 及 0.24 (0.07-0.88)。然而其中有發現使用 imatinib 少於六個月的次族群 HR 的 95% CI 有跨過 1 (HR 0.50, 95% CI 0.17-1.73)。

然而，兩組之總存活期並無明顯差異 (HR 為 0.772, 95% CI 為 0.423-1.408, p -value 0.199)。試驗中對此之解釋為可能是因為有非常多的安慰劑組患者轉換組別治療至 regorafenib 組的關係。而 pERC 基本上同意這樣的說法。

關於健康相關生活品質是使用 EORTC QLQ-C30 問卷，雖然對於生活品質並沒有實質上的改善，但是在其他面向，例如整體健康與身體功能下降的延緩程度在 regorafenib 組較為明顯。

(2) 健康危害部分

第三級及第四級之不良事件 (Adverse event, AE) 比例以 regorafenib 組顯著較多 (59.8% vs. 9.1%)。Regorafenib 組之第三級及第四級不良事件中以 hand-foot skin reaction 佔 20%，hypertension 佔 24%，diarrhea 佔 5%，皆顯著較安慰劑組為多。

另外接受 regorafenib 的 188 位病患中有 16 人發生第五級不良事件而其中 6 人的狀況應該是跟藥物有關的。然而，雖然在治療期間有 72% 的 regorafenib 組病人因為不良事件需要調整藥物劑量，不過沒有人需要調整第二次。而兩組患者因為不良事件停止治療的比例是差不多的(regorafenib 組 6%，安慰劑組 8%)

(3) 委員會也考量了病人團體(Patient Advocacy Group)與各省主導團體(Provincial Advisory group)的意見。

◆ 病人團體方面 (Patient Advocacy Group)

pCODR 的報告中提到加拿大惡性肉瘤癌症基金會(Sarcoma Cancer Foundation of Canada)彙集了病人的意見，收集病人們認為對於轉移性或無法切除的胃腸道間質瘤使用 regorafenib 的看法。對於目前已經沒有有效治療或副作用無法忍受的情形，病人們認為有其他的治療選項是很重要的。到目前為止，使用過 regorafenib 的病人們都持正面的態度，而病人們也認為口服劑型是很方便的，副作用也不多。

◆ 各省主導團體方面 (Provincial Advisory Group)

有九個與 pCODR 的省份的主導團體提供對於 regorafenib 用於胃腸道間質瘤的看法。這些主導團體是由各省的衛生主管機關與癌症相關組織的代表組成的。他們認為目前對於胃腸道間質瘤的第三線治療並沒有一致的標準，而 regorafenib 是一個口服劑型的藥物，有利於於社區醫療體系中提供病人使用。然而，他們也認為使用三星期停一星期的這種使用方式有可能會造成使用錯誤的情形，而當原本的病況只有最佳支持性治療可使用，現在卻出現一個新治療時，可能在藥事服務與藥物副作用監測上要有額外的花費。而他們認為這個藥也有可能實際上也被使用在治療的其他階段。

此外，regorafenib 有一些藥物毒性是必須非常小心的。Regorafenib 造成之嚴重肝毒性或甚致是肝衰竭可能導致病人死亡，而各省主導團體認為對於使用 regorafenib 的患者，可能需要在使用前與使用中都要小心的監測肝功能。

(二)PBAC (澳洲) [10]

至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告。

(三)NICE (英國) [11]

至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) UK NHS England-CDF (Cancer Drug Fund, 英國)[12]

英國的癌症藥物基金會(Cancer Drug Fund, CDF)為 NHS England 成立的基金會，設立用意為管理 NHS England 本身目前不給付的癌症相關藥物的給付申請，經費來自於 NHS England，也由 NHS England 管理。CDF 不給付未受歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)核准的藥物，CDF 本身也具有審核機制，藉由國家癌症藥物基金會委員會(NCDF panel)評估後決定可給付的癌症藥物種類及對應的適應症。一般而言 NCDF panel 會使用 National Cancer Drug Fund Scoring Tool 來評估臨床上的益處，並結合藥物花費的評估結果來決定是否將某藥物與對應適應症納入給付。

本品 Regorafenib 於歐洲藥物管理局核准的適應症，除了治療轉移性或無法切除且於無法耐受 imatinib 及 sunitinib 治療或於治療下仍然變嚴重的胃腸道間質瘤患者的適應症之外，尚有治療轉移性大腸直腸癌之適應症。本品用於胃腸道間質瘤之適應症尚未受 NICE 評估，但曾受 CDF 收載。然本品用於轉移性大腸直腸癌之適應症曾受 NICE 部分評估，被 NICE 評論為”未有足夠的證據支持比現行標準治療更好”，用於大腸直腸癌之適應症收載申請也受 CDF 拒絕。本品用於胃腸道間質瘤治療之適應症於 CDF 的收載情形曾於 2014 至 2015 年間有變動，於 2015 年初一度曾因 NCDF panel 認為成本效益不佳差點受 NCDF 給付名單除名，但於建議者申請再次正式評估後，於 2015 年 9 月又重新納入 NCDF 給付名單中。

於 2015 年 9 月發布的最新版本評估報告中，主要參照的資料也是來自於上述所提的 GRID trial，為一第三期臨床試驗，然而，它也參考兩個較新日期的第二期臨床試驗。報告中說明維持 regorafenib 收載於 NCDF List 的理由為 regorafenib 於 scoring system 中得到 6B 的分數，加上未公開的 cost scoring system 中之得分，達到 CDF 於罕見癌症用藥收載的條件。此 6B 的分數較先前 NCDF panel 曾給 regorafenib 之分數有所提升。給分的理由摘要如下：

◆ 於無惡化存活時間 (Progression free survival, PFS)之好處：於評分系統得 3 分。Regorafenib 用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍惡化或無法耐受治療之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，Regorafenib 組之患者之無惡化存活時間中位數確實較安慰劑組長(4.8 個月 vs. 0.9 個月，HR=0.27 (95% CI 0.19 to 0.39); p<0.0001)

◆ 於總存活期(Overall survival, OS)之好處：於評分系統得 3 分，NCDF panel 認定之總存活期差值為 3.9 個月。即 Regorafenib 組之總存活期比安慰劑組之總存活期長 3.9 個月。這個數值的來源是兩組之無惡化存活時間差值，而非建議者

所得校正後之差異。原因是 Regorafenib 組之總存活期在最後分析時 Regorafenib 組與安慰劑組之總存活期中位數皆為 17.4 個月 (17.4 vs. 17.4 個月, HR 0.85, 95% CI 0.60-1.20, p=0.18), 未達統計上顯著之差異。建議者解釋可能是受轉換組別治療比例(crossover rate)高的影響, 在以 RPSFT 與 IPE model 校正此因素後, regorafenib 組之總存活期中位數較安慰劑組為長, 於 RPSFT model 下為 17.4 vs. 8.6 個月, Δ 8.8 個月, HR 0.39 (95% CI 0.26-0.58, one sided p<0.000001); IPE model 下為 17.4 vs 10.1 個月, Δ 7.3 個月, HR 0.51 (95% CI 0.35-0.73, one sided p=0.0001)。然而 NCDF panel 與 European Public Assessment Report (EPAR)皆認為選用 RPSFT 與 IPE 校正的方法沒有受到同儕評價(peer review), 因此轉換組別治療(crossover)對總存活期的影響不適合以此資料直接結論。但 NCDF panel 仍認為雖然兩組之總存活期中位數在校正前沒有明顯差異, 但在無惡化存活時間上的差異應該足以說明兩組實際上在總存活期上是有差異的, 因此, NCDF panel 認為可以以無惡化存活時間的差值代表總存活期的差值。從而認定 regorafenib 可以延長總存活期。

- ◆ 於生活品質(QoL)之好處：於評分系統得 1 分。雖然兩組於 EQ5D 及 utility 上得到的結果相似, 然而 NCDF panel 認為 regorafenib 組之無惡化存活時間較長, 應該也能代表病人有穩定生活品質的期間在此組較長, 因此得分。
- ◆ 藥物毒性：於 scoring system 上扣 1 分。以 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 判讀不良事件, 第三級及第四級之不良事件比例以 regorafenib 組顯著較多(60% vs. 10%)。Regorafenib 組之第三級及第四級 不良事件中以 hand-foot skin reaction 佔 20%, hypertension 佔 24%。
- ◆ Unmet need：得 0 分。NCDF panel 不認為此狀態的胃腸道間質瘤患者之藥物需求為未被滿足的醫療需求(unmet medical need), 因為並非沒有其他藥物可以使用(如 imatinib 與 sumatinib), 而委員會也不認為 regorafenib 是所謂的”第三線”治療。雖然在某些條件下此藥符合”孤兒藥狀態”(ultra-orphan status), 但這跟它適用的患者是否符合未被滿足的醫療需求沒有關聯。

但委員會仍有注意到有許多人請求 CDF 收載這個藥, 每年也都有少量但穩定數量的胃腸道間質瘤病患與醫師向 CDF 申請 regorafenib 這個藥物, 因此它們認為收載藥物的決定可能會影響英國參與國際上與胃腸道間質瘤相關治療臨床試驗的機會。

- ◆ 臨床醫療需求臨床證據強度：獲得 B 級(提供一個執行品質良好的第三期隨機分派臨床試驗, 且獲文獻發表)

委員會在評估報告中說明, 雖然於 CDF 的標準運作程序(Standard Operating Procedures, SOP)中, regorafenib 用於 GIST 患者之情形使其可被認定為罕見癌

症用藥，且適用於罕見癌症用藥的給分系統，但事實上 regorafenib 於歐洲也有被核准用於大腸直腸癌的患者，此族群之適應症並非罕見癌症。委員會認為由於罕見癌症用藥的給分系統的給分可能比其他用藥給分系統的評分來的高，可能會使建議者傾向針對小部分罕見癌症患者研發治療藥物。但因為根據 SOP 中之條文，regorafenib 於胃腸道間質瘤之適應症的確被歸類於罕見癌症用藥，因此 CDF 委員會也如實照罕見癌症用藥的評分標準給分。

(2) Scottish Medicines Consortium, SMC (蘇格蘭) [13]

英國 NHS Scotland SMC(Scottish Medicines Consortium)是 NHS Scotland 評估藥品及建議給付的組織。建議給付 Stivarga 用於轉移或無法切除之胃腸道間質瘤患者，且無法耐受先前的 imatinib 及 sunitinib 治療或於該治療下仍惡化者。評估決定是根據 GRID trial 的結果進行評估。該評估報告認為與安慰劑組比較，Stivarga 組之無惡化存活時間較安慰劑組長 3.9 個月且達統計上顯著水準。SMC 同時提出以藥物能透過一特定 Patient Access Scheme (PAS)取得較折扣之藥價，且該機制能持續於 NHS Scotland 執行為條件之立場建議給付。SMC 的建議也參考了一個 Patient and Clinician Engagement Meeting (PACE)會議的觀點。

雖然在總存活期上兩組沒有顯著差異，但 SMC 認為目前對於接受 imatinib 與 sunitinib 治療疾病仍惡化或無法耐受治療的胃腸道間質瘤患者可供選擇的治療方式很少。除了本品外，僅有最佳支持性治療(best supportive care)或再度使用 imatinib (imatinib rechallenge)，因此本品的評估是在 ultra orphan decision making framework 下進行。

療效部分，由 GRID study 可知與安慰劑相比，regorafenib 使病人的 medical 無惡化存活時間延長 3.9 個月，這可能代表在這段延長的時間中，腫瘤的大小可受控制的，並且也減少病人的症狀，例如疼痛、疲倦與呼吸會喘等症狀，因此較能耐受日常生活。而在次要療效指標的部分，regorafenib 組的 time to progression 較安慰劑為長，disease control rate 也較高，支持無惡化存活時間方面的結果。關於總存活期沒有差異情形，SMC 認為與轉換組別治療比例(crossover rate)高可能有關。生活品質方面兩組沒有顯著的差異，不過 SMC 報告中認為這可能受到生活品質問卷完成度低的影響。在安全性的部分，雖然 regorafenib 的組別不良事件較多，但是大多能經由中斷治療或減少劑量解決。然由於試驗中僅納入 ECOG 0 或 1 分的病人，因此 SMC 認為對於 ECOG 2 分以上的胃腸道間質瘤患者，療效與安全性的部分無法確認。

建議者送到 SMC 的資料中有將 GRID 試驗中的結果與其他關於治療 imatinib 與 sunitinib 無法耐受或治療下疾病惡化的胃腸道間質瘤患者的臨床試驗結果比較的結果。它們採用另一篇關於 imatinib rechallenge 的文獻，採用 Bayesian

network meta-analysis 與 adjusted Bucher indirect comparison 分析，對無惡化存活時間與總存活期的結果作比較，兩篇文獻各自的安慰劑組的無惡化存活時間是相同的，似乎代表這兩篇文獻可共同比較，而比較結果發現在無惡化存活時間的風險比值與總存活期的風險比值部分 regorafenib 組的效果似乎較低，然而，由於檢送的資料沒有 treatment ranking 的結果，也沒有 probabilities of superiority 的資料，因此無法單就表面比較明確結論 regorafenib 與 imatinib rechallenge 何者是較好的治療。

(3) NHS-All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG (英國威爾斯)[14]

AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group)是 NHS Wales 評估藥品及建議給付的組織。AWMSG 建議給付 Stivarga 用於轉移或無法切除之胃腸道間質瘤患者，且無法耐受先前的 imatinib 及 sunitinib 或於該治療下仍惡化者。評估決定是根據 GRID trial 的結果。AWMSG 下的 AWTTC (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre)認為 regorafenib 是歐洲唯一取得許可證用於無法耐受 imatinib 及 sunitinib 治療或於該治療下仍惡化之胃腸道間質瘤患者之藥物，而 regorafenib 於 GRID 試驗中與安慰劑組相比可延長患者之無惡化存活時間中位數達 3.9 個月且統計上達顯著差異。次族群分析(subgroup analysis)的結果也一致。對於總存活期的部分，AWMSG 採取的評論角度是將 GRID study 的結果與其他治療方式的臨床試驗結果所得的總存活期作比較，認為 regorafenib 組較長，為 17.4 個月，長於過去其他試驗的 12 個月左右。而它們也認為 regorafenib 組的相對死亡風險也較安慰劑組下降 23%。然而 AWTTC 也認為建議者應該提供相關的系統性文獻回顧或統合分析結果，因為送件資料中僅有 GRID study 的資料。而關於安全性的追蹤期也應該更長。

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	先前已接受過 imatinib 與 sunitinib 治療之胃腸道間質瘤患者
Intervention	Regorafenib

Comparator	最佳支持性治療(Best supportive care)，安慰劑 (placebo)，再度使用 imatinib (imatinib rechallenge)、其他藥物
Outcome	無設限
Study design	Randomized controlled trial、systematic review AND/OR meta-analysis

Population 訂為先前已接受過 imatinib 與 sunitinib 治療之胃腸道間質瘤患者而不特定限定其是否為 metastatic 或是 unresectable 原因為以目前醫療常規，若胃腸道間質瘤患者已接受過 sunitinib 治療，通常代表患者之狀態為 metastatic 或是 unresectable。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 11 月 11 日，以 ”imatinib AND sunitinib”、”gastrointestinal stromal tumor”、”regorafenib”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，為了解 imatinib 與 sunitinib 治療失敗之 GIST 患者現有治療方式狀況，合併”gastrointestinal stromal tumor”及其同類關鍵字與”imatinib AND sunitinib”搜尋共得到 403 篇文獻，進一步限制文獻類型為 randomized controlled trial、systemic review、meta-analysis 後共得到 32 篇文獻。為了解 regorafenib 之療效與安全性，合併”gastrointestinal stromal tumor”及其同類關鍵字與”regorafenib”搜尋共得到 67 篇文獻，再進一步從中篩選其中為 randomized controlled trial、systemic review、meta-analysis 相關之文獻。經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者。於 Embase 資料庫中針對目標族群為使用過 imatinib 與 sunitinib 之胃腸道間質瘤患者之文獻，限縮文獻類型為 cochrane review、systematic review、randomized controlled trial、meta analysis 共找到 13 篇文獻。於 Cochrane Library 中搜尋是否有針對使用過 imatinib 與 sunitinib 患者之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，並未找到相關文獻。

整理以上搜尋結果，由於目前關於 regorafenib 之臨床試驗皆為與最佳支持性治療(best supportive care)或安慰劑之比較結果，缺乏與其他 active control 比較之試驗，因此在文獻中也選取採用其他治療方式、最佳支持性治療或安慰劑作為 comparator 的其他臨床試驗或統合分析結果，以供與本品作間接比較使用。在此

條件下，除使用 regorafenib 作為實驗組的 GRID 試驗相關發表的文獻之外，另有其他兩篇採用其他治療方式的第三期隨機對照試驗，分別為探討再度使用 imatinib 與安慰劑相比之雙盲隨機對照試驗[15]，及 nilotinib 與最佳支持性治療相比之第三期試驗[16]。其中由於 nilotinib 於我國核准之適應症不包括胃腸道間質瘤，因此該篇文獻在此不予討論。以下主要評讀 GRID 試驗與再度使用 imatinib 之文獻內容。關於 GRID 試驗之文獻主要採用兩篇，一篇是 GRID 試驗之第三期試驗結果發表之初始文獻[17]，一篇是關於進入 GRID 試驗的日本患者的次族群分析結果[18]。

另為了解建議者提供之資料中有對 GRID 試驗之總存活期以 RPSFT 與 IPE 法作調整之根據。針對 regorafenib 相關之文獻增加”RPSFT”或”IPE”之關鍵字於 PubMed 資料庫搜尋是否有以 RPSFT 或 IPE model 校正轉換組別治療對總存活期影響之已發表文獻，並未查獲相關文獻。針對 GRID 試驗之最終總存活期結果之相關文獻，搜尋 Embase 資料庫，尋獲於 2015 年有篇文獻關於 GRID 試驗之總存活期結果更新與對轉換組別治療分析之文獻發表於期刊上，然皆為研討會之摘要[19, 20]，因此在此不予列入回顧。

針對 regorafenib 對於生活品質方面的影響，於 PubMed 搜尋所得文獻中篩選出一篇 2015 年發表關於 GRID 試驗之健康效用(health utility)之相關文獻[21]。

(1) Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[17]

此試驗結果於 2013 年發表，為一雙盲隨機對照之第三期臨床試驗，其共納入 199 位胃腸道間質瘤患者參與的國家除歐美國家之外，也包括中國、日本與韓國。患者條件為轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，需接受過 imatinib 治療但疾病仍惡化或無法耐受 imatinib，且需接受過 sunitinib 但疾病仍惡化者，然不能接受過其他 VEGFR 抑制劑之治療，受試者之 ECOG 狀態皆為 0 或 1 分。以 2:1 的比例採盲性原則隨機分配患者，共 133 位患者進入 regorafenib 組，治療方式為每日 160mg regorafenib 合併最佳支持性治療，每治療三週停藥一週，66 位進入安慰劑組，為使用安慰劑合併最佳支持性治療。受試者接受治療直到疾病惡化、有無法接受的藥物毒性或受試者自行退出試驗時才會揭露組別。而當疾病惡化時，原本於安慰劑組別的受試者可選擇是否轉換組別治療至 regorafenib 的組別。受試者於前三個月會每 4 週接受一次追蹤，接下來的三個月是每 6 週接受一次追蹤，之後則是每 8 週接受一次追蹤。主要療效指標是根據固體腫瘤反應評估標準(RECIST)1.1 版的標準定義的無惡化存活時間，但有根據胃腸道間質瘤的特性加註或修改一些條件。例如淋巴結與骨骼上的病灶並不作為評估的重點病灶，正子掃描的結果並不作為放射學上的評估依據。腫瘤的狀態與對治療的反應是經

由未知病患組別的放射科專家評估患者的影像學資料而得。次要療效指標包括總存活期(OS)、進展至疾病惡化的時間(TTP)、客觀治療反應率(ORR)、疾病控制率(DCR，包括至少維持 12 週的完全緩解、部分緩解或疾病穩定狀態)。在完成最後一例無惡化存活時間的分析時會同時進行期中的總存活期分析。試驗最終有 41 位 regorafenib 組的病人在疾病惡化的狀態下仍持續接受 regorafenib 治療，而有 56 位安慰劑組的病人轉換組別治療至 regorafenib 的組別接受治療，佔安慰劑組 84.8%，有 33 位至試驗結束時仍持續接受治療。

兩組受試者的性別、種族、年齡、ECOG 狀態與先前使用過的治療種類數量基本上相似，唯於 regorafenib 組有較多的病人使用 imatinib 不滿 6 個月，而安慰劑組則有較多的病人先前已使用 imatinib 超過 18 個月。

最終分析結果時，根據放射學的疾病評估結果，regorafenib 組之無惡化存活時間中位數位 4.8 個月，而安慰劑組則為 0.9 個月，兩組風險比值為 0.27，95% 信賴區間為 0.19-0.39， $p < 0.0001$ 。根據病人的基本特性作次族群分析時，各次族群中之無惡化存活時間仍皆以 regorafenib 組之受試者較長。且不論 KIT exon 11 或 exon 9 突變之受試者皆如此。唯在使用 imatinib 組不滿 6 個月的受試者中，regorafenib 組與安慰劑組之無惡化存活時間未達統計上顯著之差異。最終沒有受試者達到完全緩解(complete response)、共 7 位受試者達到部分緩解(regorafenib 組 6 人、安慰劑組 1 人)，然達疾病穩定狀態之受試者於 regorafenib 組有 95 位共 71.4%、安慰劑組有 22 位共 33.3%。以 regorafenib 組較多。而總存活期兩組並沒有顯著的差異。而關於總存活期之資料，於該文獻發表時，尚未獲得最終總存活期之結果。

在安全性上，regorafenib 組第三級以上之藥物相關不良事件發生較多，為 81 人共 61.4%，安慰劑組則僅有 9 人共 13.6% 發生。最常被報告與 regorafenib 相關之第三級以上不良事件為高血壓(佔 23.5%)、手足皮膚反應(hand-foot skin reaction，共 26 人 19.7%)及腹瀉，皆為常見之酪胺酸激酶抑制劑之反應。於雙盲階段，regorafenib 組發生嚴重不良反應者共有 38 人佔 28.8%，而安慰劑組共 14 人，佔 21.2%。

雖然在 regorafenib 組有高達 95 人，佔 72% 因不良反應需要在試驗中調整藥物劑量，但最終因為不良反應必須永久終止試驗的患者比例在兩組間是相似的(regorafenib 組 8 人佔 6.1%，安慰劑組 5 人佔 7.6%)，因此，大部分的不良反應在劑量調整後可獲解決。然而於 regorafenib 組有 2 位患者有第五級之不良反應佔 1.5%，一位為心跳停止，一位為肝衰竭。而安慰劑組有一人發生第五級不良反應，項目為疲倦，兩組之間不良反應的類型是有差異的。

(2) Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III

GRID trial[18]

2015 年有一篇關於 GRID 試驗中日本之次族群分析結果的文獻。病人之納入條件與 GRID 總試驗之納入條件相同，regorafenib 組共 12 人，安慰劑組共 5 人。然而，關於病人基本資料的分析結果顯示這群日本的胃腸道間質瘤患者之平均年齡較輕，日本 regorafenib 組平均為 57 歲，GRID 總試驗之平均年齡為 60 歲，日本安慰劑組之平均年齡為 49 歲，GRID 總試驗為 61 歲。性別方面日本族群之男性比例較高。ECOG 評分日本 regorafenib 組之 ECOG 為 0 分之患者比例明顯較安慰劑組與 GRID 總試驗之 ECOG 0 分比例為高。日本之 regorafenib 組之 KIT exon 11 突變比例也較 GRID 總試驗稍多，而日本安慰劑之組別之無 exon 11 也無 exon 9 之已知突變。顯示日本次族群之基本特性略有不同。在療效部分，日本 regorafenib 組之無惡化存活時間中位數為 7.1 個月，顯著較 GRID 總試驗 regorafenib 組所得之 4.8 個月為長，而日本安慰劑組之無惡化存活時間中位數為 0.9 個月，與 GRID 總試驗安慰劑組所得之 0.9 個月相當。而在總存活期的部分，日本次族群之實驗組與對照組之總存活期沒有顯著的差異。於日本 regorafenib 組疾病受控制之比例為 76%(部分緩解或疾病穩定)，而安慰劑組則有 35%。

不良事件的情形中，第三級以上之不良事件於日本 regorafenib 組中有 10 人發生(約 83%)，安慰劑組中無人發生。這些不良事件最常見的是高血壓、手足皮膚之反應與皮膚紅疹，另有一名 regorafenib 組之患者有與藥物相關的肝衰竭發生且於數週後死亡。

(3) Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[15]

除 GRID 試驗之外，探討 imatinib 與 sunitinib 治療失敗或無法耐受之胃腸道間質瘤患者之臨床試驗，且試驗藥物有獲我國藥品許可證或健保收載者尚有一再使用 imatinib (imatinib rechallenge)之第三期臨床試驗。該試驗發表於 2013 年，為一於韓國進行之單中心臨床試驗，以雙盲隨機對照之方式進行。將受試者分為接受 imatinib 合併最佳支持性治療之組別與接受安慰劑合併最佳支持性治療之組別。Imatinib 合併最佳支持性治療之組別進入試驗後接受之治療為使用 imatinib 每日 400mg，文獻中並未提到受試者之後是否有再接受更高劑量的 imatinib 治療。而安慰劑組於疾病惡化時可轉換組別治療至 imatinib 組接受每日 400mg 的劑量治療，但此階段即為開放性試驗(open label)。前 4 個月每 4 週會以 CT 評估一次治療反應，接著每 8 週評估一次。療效反應是以未知病人組別的放射科專家根據固體腫瘤反應評估標準(RECIST)1.1 版的標準評估病人的影像學檢查結果而得。主要療效指標為無惡化存活時間(PFS)，次要療效指標為疾病控制率(病人有至少 12 週的時間維持完全緩解或部分緩解或疾病穩定的狀態)、總存活期與藥物

安全性。不良反應的評估準則是美國國家癌症研究所(NCI)宣布的通用術語標準不良事件(CTCAE)版本 3.0。

該研究之受試者條件為轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，需接受過 imatinib 治療且根據固體腫瘤反應評估標準(RECIST)1.0 版的標準定義對第一線的 imatinib 使用有療效反應持續至少 6 個月以上(包括完全緩解、部分緩解與疾病狀態穩定)，但疾病之後仍於 imatinib 治療下惡化，且之後又接受過 sunitinib 但疾病仍惡化者。ECOG 分數必須為 0 至 3 分之 18 歲以上患者。最終再度使用 Imatinib 的組別共納入 41 位患者，安慰劑組共納入 40 位患者。患者基本資料兩組在年齡與性別與 ECOG 狀態的比例基本上相似，兩組一共有 56 位患者的 ECOG 分數為 0 至 1 分。兩組患者於試驗前接受治療的狀況也相近，接受 imatinib 治療達 2 年以上者皆佔約 60% 大多數的患者也接受過高劑量 imatinib 之治療(600mg 或 800mg)。而接受 sunitinib 治療達 6 個月以上者，再度使用 imatinib 一組有 26 人佔 83%，安慰劑組有 18 人佔 45%。KIT 突變狀態兩組皆以 exon 11 最多，皆約佔 80%。

最終有 37 名安慰劑組的患者轉換組別治療至 imatinib 組接受 imatinib 治療。而分析疾病惡化之前的無惡化存活時間時，再度使用 imatinib 組之無惡化存活時間中位數為 1.8 個月、安慰劑組為 0.9 個月，兩組風險比值為 0.48，95% 信賴區間為 0.28-0.82， $p=0.002$ 。對次族群分析時，在 ECOG 為 0 至 1 分、男性、先前使用過三線 TKI 治療者、胃部的胃腸道間質瘤患者、非 KIT exon 11 突變的患者這些次族群其無惡化存活時間中位數雖傾向以再度使用 imatinib 一組較長，然其風險比例(HR)之 95% 信賴區間皆有跨過 1。在女性、ECOG 2 分或 3 分、KIT exon 11 變之族群，其無惡化存活時間仍傾向再度使用 imatinib 一組較安慰劑組為長，且其 HR 之 95% 信賴區間沒有跨過 1。總存活期中位數方面，再度使用 imatinib 組之總存活期中位數為 8.2 個月、安慰劑組為 7.5 個月，兩者差異未達統計上顯著之水準。不良事件方面最常發生的不良反應是貧血，而第三級或第四級以上的不良反應以再度使用 imatinib 組顯著較多，有 20 人發生，安慰劑組有 7 人發生，而以第三級或第四級以上的貧血、疲倦與高膽紅素血症佔較多。

若將 regorafenib 之 GRID 研究與再度使用 imatinib 之 RIGHT 研究兩者作比較。兩研究之安慰劑組之無惡化存活時間中位數固然相同，皆為 0.9 個月，而 GRID 研究中 regorafenib 組之受試者無惡化存活時間中位數為 4.8 個月，RIGHT 試驗中再度使用 imatinib 組之無惡化存活時間中位數為 1.8 個月，根據建議者提供之資料與三國研究報告，GRID 試驗中 regorafenib 組之總存活期為 17.4 個月，而 RIGHT 試驗中文獻所載再度使用 imatinib 組之總存活期為 8.2 個月。然而，由於兩者之收案條件略有不同，文獻中所述病人基本資料也不足以篩選出相似條件受試者之試驗結果作比較，因此無法就以上三篇文獻之結果作一正式之間接比較。也無法就此結論 regorafenib 用於轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，

且於 imatinib 與 sunitinib 治療下疾病仍惡化之患者族群中，其療效是否明確優於再度使用 imatinib (imatinib rechallenge) 及其療效差異之程度。

其基本資料不足以篩選出相似條件之受試者之理由如下：再度使用 Imatinib 之 RIGHT 試驗其受試者之總平均年齡與總性別分部 GRID 相同，然而再度使用 imatinib 的臨床試驗納入之受試者除了 ECOG 0 與 1 分的患者之外，還納入了 ECOG 2 分以上的患者，而文獻中並未針對 ECOG 0 與 1 分的族群載明其性別、年齡、接受過的治療，且 RIGHT 試驗中納入之受試者第一線使用 imatinib 時皆使用至少 6 個月，然 GRID 試驗中有納入一些使用 imatinib 未滿 6 個月的患者。因此不但 RIGHT 試驗與 GRID 試驗之受試者具有異質性，亦無從由文獻中之病人特性敘述推知 RIGHT 試驗中 ECOG 0 與 1 分的患者特性是否與 GRID 試驗中的患者族群相似(GRID 試驗中之患者皆為 ECOG 0 或 1 分之患者)。

(4) Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo[21]

本文獻為 2015 年發表關於 GRID 試驗中之健康效用結果分析，為本案建議者 Bayer Pharma AG 贊助之研究。GRID 試驗共收集到 185 位患者之 803 份 EQ-5D 生活品質問卷評估結果。其中 624 份結果是在患者無惡化情形(progression-free, P0)時收集的，其餘 179 份的問卷是在患者有惡化情形及惡化後之情形下評估的，在分析中該文獻又將惡化後的狀態分為惡化中(at progression)的 P1.0、第一次惡化後(post first progression)之 P1.n，與第二次惡化後(post second progression)之 P2。185 位患者中有 123 位是屬於 regorafenib 的組別，62 位屬於安慰劑組的組別，而共 182 位有治療前的基本狀態(baseline)之生活品質評估結果，也有試驗開始之後的評估結果。有 79 人除了基本狀態的評估值外也有惡化後的評估結果(post-progression)。將 EQ-5D 的結果轉換為健康效用(utility)後，regorafenib 組與安慰劑組之基本狀態健康效用值未達統計上顯著的差異，regorafenib 組之 baseline EQ-5D index scores 為 0.779 (SD 0.240)，安慰劑組為 0.751 (SD 0.195)，p 值為 0.437。

分析中針對有前後結果可供比較的 79 位患者比較無惡化期與第一次惡化後狀態(P1.1)之評估結果，第一次惡化後之狀態之效用分數為 0.647 (SD 0.343)，無惡化期為 0.767 (SD 0.221)，兩者差異達統計上之顯著水準，p 值為 0.001。文獻中對於影響健康效用值的因素以 Repeated-measures general linear mixed-effect modeling (GLMM) 進行分析，放進分析的解釋變數，包括固定效果因子與共變量包括性別、年齡、接受治療是第幾線、接受過幾輪治療、是哪個治療組別的(regorafenib+最佳支持性治療、安慰劑+最佳支持性治療、無治療)、疾病狀態(無惡化、惡化中、惡化後)。作者於模型建構時，將性別、年齡與接受過的治療線

數由變數中去除，在模型建構時選擇變數的適合度是根據 Akaike's information criterion。而在 intermediate main-effects model 下作者納入疾病惡化狀態、接受過幾輪治療與治療組別三個變數納入模型中。在 intermediate main-effects model 下，治療組別對於效用值的影響並未達到統計上顯著的差異。無治療族群與 regorafenib 治療下之患者相比， $p = 0.749$ ，而安慰劑治療之患者與 regorafenib 治療的患者相比 $p = 0.233$ 。對此，作者的解讀是 regorafenib 組與安慰劑組的患者在試驗期間的生活品質沒有差異。

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2015 年 10 月 21 日收到本案建議者《藥物納入全民健康保險給付建議書—以收載藥品擴增適應症》資料，其中，主要為藥品 regorafenib 之仿單及相關療效、安全性分析與生活品質之分析。而療效、安全性與生活品質分析之臨床試驗資料主要是依據 GRID 試驗之已發表文獻，其相關重點已整理於報告內文在此段落不再贅述。

建議者於資料中另有提供關於總存活期之分析結果，於 GRID 試驗之原始文獻中，總存活期在兩組間是沒有顯著差異的。建議者提供之資料引用 2015 年一發表於期刊上之腫瘤相關醫學會的研討會摘要，表示 GRID 試驗最終總存活期的分析結果顯示 regorafenib 組與安慰劑組之總存活期皆為 17.4 個月[22]，然而由於此試驗中之安慰劑組有 84.8% 的患者轉換組別治療至 regorafenib 組，因此建議者表示這有可能影響到總存活期的分析結果。建議者引用該文獻表示針對轉換組別治療的影響，以 RPSFT (rank-preserving structural failure time)及 IPE (iterative parameter estimation)兩種模型，進行校正後，於 RPSFT 模型下 regorafenib 組之總存活期為 17.4 個月，安慰劑組為 8.6 個月，總存活期差值為 8.8 個月，風險比值(HR)為 0.39， $p < 0.000001$ 。於 IPE 模型下，regorafenib 組之總存活期為 17.4 個月，安慰劑組則為 10.1 個月，總存活期差值為 7.3 個月，風險比值(HR)為 0.51， $p = 0.000119$ 。

經查，RPSFT 與 IPE 模型為兩種常用於校正轉換組別治療之方式，然其他可用於校正轉換組別治療影響之方式尚有 IPCW (Inverse probability censoring weighting)與 SNM (Structural Nested Model)法等方法，建議者在此未說明為何選擇 RPSFT 與 IPE 而非其他方法。而查驗中心尚未查到該研討會摘要之內容以同儕評審(peer review)之期刊論文型式發表於其他文獻中。

五、療效評估結論

(一)療效參考品建議

針對本案申請藥品 Stivarga (Regorafenib)之目標病人群「先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。」，綜合考量國際最新相關臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、與健保署給付規定，查驗中心認為目前於我國並無同屬相同臨床治療地位之療效參考品。

目前國際相關治療指引如 NCCN、ESMO 對於此族群病患之第三線治療選項皆僅對本案申請藥品 regorafenib 有較正式之建議與說明，其餘這些指引中雖有列出如 nilotinib 或 sorafenib 等其他 TKI 類藥物治療供第三線以上治療之參考，但除 imatinib 與 sunitinib 外，其他 TKI 類藥物於我國並沒有核准治療 GIST 之適應症。而雖然也有文獻指出再次使用 imatinib (imatinib rechallenge)也可用於此類患者族群，然而，由於國際治療指引中並未將 imatinib rechallenge 與本案申請藥品列為相同治療地位，而現有之文獻資料亦不足以將 imatinib rechallenge 之療效與 regorafenib 之療效作一正式之間接比較。因此查驗中心認為目前於我國並無同屬相同臨床治療地位之療效參考品。

(二)臨床治療地位

我國曾發表關於胃腸道間質瘤之治療指引[4]，其發表年代為 2012 年，當時並未對 imatinib 與 sunitinib 治療失敗之 GIST 患者作出明確之治療建議。推測過去於我國之治療選項，對於此族群之患者，臨床上之治療選擇可能為最佳支持性治療或安寧緩和醫療、imatinib rechallenge、或國際指引已有列出之其他 TKI 之自費 off label use，並無一正式之第三線治療用藥。本案申請藥品 regorafenib 於國際治療指引中被列為對此類患者之第三線治療，且於我國已取得「適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤」之適應症。現有文獻中發現 regorafenib 可延長患者之無惡化存活時間(PFS)；而關於總存活期部分，使用 regorafenib 之患者之總存活期(OS)與使用安慰劑之患者相比並未明顯差異，然此結果或有可能受到試驗設計中轉換組別治療之影響，惟影響程度並未呈現於現有之同儕審查期刊文獻中。以一提升患者生活品質，緩解患者症狀之角度來看，且於我國現有選擇有限之情形下，本案藥品對於此族群之患者應為一可能有益處之新治療選擇，部分未使用過本藥品之患者與醫師可能會希望嘗試使用本藥品。唯使用時需密切監測患者是否有不良反應之發生。

(三)相對療效及安全性

相對療效實證主要文獻搜尋查獲三篇臨床試驗結果，兩篇為 regorafenib 加上 best supportive care 相對於安慰劑加上 best supportive care 之 GRID 試驗之臨床試驗結果及其日本次族群之結果分析[17, 18]，一為 imatinib rechallenge 加上 best

supportive care 相對於安慰劑加上 best supportive care 之 RIGHT 試驗之臨床試驗結果[15]。關於 regorafenib 之試驗結果中，與安慰劑組之療效指標差異主要是顯現在無惡化存活期上(PFS)，而總存活期(OS)上兩組並無顯著差異。

1. GRID 試驗[17]

一第三期雙盲隨機分派對照之臨床試驗，收納經 imatinib 與 sunitinib 治療失敗或無法耐受上述治療之轉移性或無法切除之 GIST 患者，ECOG 為 0 或 1 分。試驗組接受 regorafenib 加上 best supportive care 治療共 133 人，對照組接受安慰劑加上 best supportive care 治療共 66 人。主要療效指標為 PFS，次要療效指標包括 OS，於疾病惡化後安慰劑組可 crossover 至 regorafenib 組，最終共有 56 人 crossover，佔安慰劑組 84.8%。

根據放射學的疾病評估結果，regorafenib 組之無惡化存活時間中位數為 4.8 個月，而安慰劑組則為 0.9 個月，兩組風險比值為 0.27，95% 信賴區間為 0.19-0.39， $p < 0.0001$ 。根據病人的基本特性作次族群分析時，各次族群中之無惡化存活時間仍皆以 regorafenib 組之受試者較長。唯在使用 imatinib 組不滿 6 個月的受試者中，regorafenib 組與安慰劑組之無惡化存活時間未達統計上顯著之差異。疾病控制率以 regorafenib 組較多。而總存活期兩組並沒有顯著的差異。

在安全性上，regorafenib 組第三級以上之藥物相關不良事件發生較多，為 81 人共 61.4%，安慰劑組則僅有 9 人共 13.6% 發生。最常被報告與 regorafenib 相關之第三級以上不良事件為高血壓、手足皮膚反應(hand-foot skin reaction)及腹瀉。雖然在 regorafenib 組有高達 72% 因不良反應需要在試驗中調整藥物劑量，但最終因為不良反應必須永久終止試驗的患者比例在兩組間是相似的(regorafenib 組 8 人佔 6.1%，安慰劑組 5 人佔 7.6%)，因此，大部分的不良反應在劑量調整後可獲解決。然而於 regorafenib 組有 2 位患者有第五級之不良反應佔 1.5%，一位為心跳停止，一位為肝衰竭。而安慰劑組有一人發生第五級不良反應，項目為疲倦，兩組之間不良反應的類型是有差異的。

2. GRID 試驗之日本次族群分析[18]

於 GRID 試驗之日本次族群分析中，日本次族群之年齡較輕、日本 regorafenib 組之 ECOG 為 0 分之患者比例明顯較安慰劑組與 GRID 總試驗之 ECOG 0 分比例為高。日本之 regorafenib 組之 KIT exon 11 突變比例也較 GRID 總試驗稍多，日本次族群之基本特性略有不同。

日本 regorafenib 組之無惡化存活時間中位數為 7.1 個月，顯著較 GRID 總試驗 regorafenib 組所得之 4.8 個月為長，而日本安慰劑組之無惡化存活時間中位數為 0.9 個月，與 GRID 總試驗安慰劑組所得之 0.9 個月相當。而在總存活期的部

分，日本次族群之實驗組與對照組之總存活期沒有顯著的差異。疾病控制率以 regorafenib 組較高。

第三級以上之不良事件於日本在 regorafenib 組顯著較高。這些不良事件最常見的是高血壓、手足皮膚之反應與皮膚紅疹，另有一名 regorafenib 組之患者有與藥物相關的肝衰竭發生且於數週後死亡。

3. RIGHT 試驗

一第三期雙盲隨機分派對照之臨床試驗，收納經 imatinib 與 sunitinib 治療失敗或無法耐受上述治療之轉移性或無法切除之 GIST 患者，ECOG 為 0 至 3 分。試驗組接受 imatinib rechallenge 加上 best supportive care 治療共 41 人，對照組接受安慰劑加上 best supportive care 治療共 40 人。主要療效指標為 PFS，次要療效指標包括 OS，於疾病惡化後安慰劑組可 crossover 至 imatinib 組，最終有 37 名安慰劑組的患者轉換組別治療至 imatinib 組接受 imatinib 治療。

再度使用 imatinib 組之無惡化存活時間中位數為 1.8 個月、安慰劑組為 0.9 個月，兩組風險比值為 0.48，95%信賴區間為 0.28-0.82， $p=0.002$ 。對次族群分析時，在女性、ECOG 2 分或 3 分、KIT exon 11 變之族群，其無惡化存活時間仍傾向再度使用 imatinib 一組較安慰劑組為長，且其 HR 之 95%信賴區間沒有跨過 1。總存活期中位數方面，再度使用 imatinib 組之總存活期中位數為 8.2 個月、安慰劑組為 7.5 個月，兩者差異未達統計上顯著之水準。不良事件方面第三級或第四級以上的不良反應以再度使用 imatinib 組顯著較多，主要為貧血、疲倦與高膽紅素血症佔較多。

(四)主要醫療科技評估組織之建議

1. CADTH/pCODR(加拿大)

CADTH/pCODR 於 2014 年 5 月 20 日公告一份科技評估指引，建議給付「Stivarga 用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者，然僅限 ECOG 為 0 或 1 分的患者」。而 CADTH 並不建議給付本品用於轉移性 CRC 之治療。

CADTH 建議給付本品用於上述胃腸道間質瘤之適應症的療效主要是基於 pCODR 經系統性文獻回顧後的結果，認為 regorafenib 於相較於安慰劑於試驗中可顯著延長無惡化存活時間。它們也參考了病人團體的意見。

2. PBAC(澳洲)

至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告。

3. NICE(英國)

至 2015 年 11 月 8 日止，查無相關評估報告

4. 其他醫療科技評估組織之建議

(1) UK NHS England-CDF (Cancer Drug Fund, 英國)於 2015 年 9 月公告之最新評估報告中說明 CDF 可持續給付 Stivarga 用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者。委員會的決定主要是基於 regorafenib 用於 GIST 患者在 CDF 之 SOP 下，被歸類為可適用罕見癌症用藥給分系統，而在此給分系統下，由於 regorafenib 可較安慰劑延長患者之 PFS，而 PFS 某部分也可解釋為總存活期之延長，委員會從而認定 regorafenib 對總存活期可能有有好处，加上相關費用運算後的給分，因此達到收載標準。然在評估報告中，委員會認為 regorafenib 並不算符合 unmet medical need 的條件，於藥物毒性方面也有扣分。

(2) SMC (蘇格蘭)於 2015 年 3 月 6 日公告之評估報告中說明 SMC 可接受 NHS Scotland 收載 Stivarga 「用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者」

(3) AWMSG (英國威爾斯)於 2015 年 6 月告之評估報告中說明 AWMSG 可接受 NHS Wales 收載 Stivarga 「用於先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療，但疾病仍於接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 治療下惡化或無法耐受 imatinib mesylate 之轉移性或無法切除之胃腸道間質瘤患者」

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 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 2014 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 10 月 26 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2015 年 10 月 26 日止查無相關報告；NHS 癌症藥品基金 (Cancer Drug Fund, CDF)於 2015 年 1 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)於 2015 年 4 月公告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [9][23]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)於 2014 年 5 月 2 日公佈其專家審議委員會 (Expert Review Committee, pERC)對 regorafenib 的評議結果，建議給付「regorafenib 用於治療 imatinib 和 sunitinib 治療失敗之無法切除或具轉移 GIST」。pERC 基於療效考量做出此決議，同時委員會也提醒：根據廠商所提供的機密價格及推算出來的 ICER 值，regorafenib 搭配最佳支持治療(Best supportive care, BSC)與安慰劑加最佳支持治療相比，並不是個具有成本效益的治療方式[9]。

以下摘錄有關經濟評估方面的資訊 [23]：

廠商遞交比較 regorafenib 及最佳支持療法的成本效用分析，接受治療族群為先前曾接受 imatinib 和 sunitinib 仍病情惡化之無法切除或轉移性胃腸道間質瘤病患。此經濟評估研究依據 GRID 臨床試驗的外推(extrapolated)結果，納入無惡化存活率及惡化狀態(progressed states)的效用。在成本方面，納入的成本包括藥品治療、常規治療、藥品不良事件的處理、支持治療和末期延長壽命治療(end of life treatment)等相關成本。Regorafenib 的訂價(list price)每錠 40 mg 為 74.25 加幣，依照建議使用方式，平均每 28 天的療程約需 6,237 加幣。廠商對 pCODR 另外提供有較優惠的建議價格，但不對外公開，因此無法獲知詳細資訊。

廠商最後的分析結果顯示，regorafenib 相較於最佳支持療法可增加 0.82 個生命年(約 9.8 個月)及 0.586 個生活品質調整生命年(quality-adjusted life year gains, QALY)，但整體需增加 61,286 加幣的支出，ICER 值為 104,660 加幣/QALY，或 74,784 加幣/生命年。然而，pCODR 的經濟指導小組(Economic Guidance Panel, EGP)重新估算結果顯示 regorafenib 相較於最佳支持療法可增加 0.333 個 QALY，並需增加 57,117 加幣，ICER 值因 QALY 減少增加至 171,436 加幣/QALY。對於廠商與 EGP 提供的成本效益分析結果，pERC 認為最主要的差異來自於對整體存活率(OS)假設的不同。

在有關 regorafenib 若納入給付可能帶來的財務影響評估上，pERC 認為廠商對於 GIST 的發生率、市場佔有率及治療時間的預測對評估結果有很大的影響。

2. PBAC (澳洲)

至 2015 年 10 月 26 日止查無 regorafenib 用於腸胃道間質腫瘤治療之相關評估資料。

3. NICE (英國) [12]

至 2015 年 10 月 26 日止查無 regorafenib 用於腸胃道間質腫瘤治療之醫療科技評估報告。而 NHS 癌症藥品基金 (Cancer Drug Fund, CDF)於 2015 年 1 月因 regorafenib 用於治療「已接受過兩種 TKI 治療且無法切除或具轉移 GIST」之臨床效益，建議有條件限制的將本品列於癌症藥品給付清單中。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [13]

依據蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於

2015 年 04 月公告的評估結果，委員會基於療效考量和風險分攤方案 (Patient Access Scheme, PAS)，同意收載 regorafenib 用於治療 imatinib 和 sunitinib 治療失敗之無法切除或具轉移 GIST。經濟評估重點摘要如後：

本次申請，建議者提供的經濟評估係以成本效用分析(cost-utility analysis)來比較 regorafenib 和最佳支持療法(Best supportive care, BSC) 作為無法切除或具轉移 GIST，且 imatinib 和 sunitinib 治療無效患者之治療。使用馬可夫模型 (Markov model)進行三階段(無惡化、惡化及死亡)模擬 30 年。

分析應用 GRID 試驗中的療效參數來推算 PFS 和 OS，以安慰劑作為最佳支持治療之替代。成本則納入了藥品取得成本和醫療資源使用相關費用，regorafenib 的平均劑量為 139.8mg/天。此外，廠商還提供風險分攤方案 (Patient Access Scheme, PAS)。在風險分攤方案中，廠商提供較低的藥品價格來申請。而在方案價格下，regorafenib 與基礎情境比較之 ICER 值為 31,200 英鎊/QALY，其中遞增成本為 19,954 英鎊，遞增 QALY 為 0.64。

SMC 認為廠商的經濟評估有下述不足之處(limitation)：

- 比較中未把 imatinib 再治療 (imatinib re-treatment) 作為第三線治療的選擇，而這治療方案是 SMC 臨床專家認為是常見的治療方法。(根據一篇英格蘭和威爾斯執行的臨床調查，廠商預估符合條件的病人中有 8.3% 接受 imatinib 治療。) 廠商在回應這點疑慮時，提供了 regorafenib 和 imatinib 比較の間接比較和經濟分析，而結果發現 ICER 值為 40,000 英鎊/QALY。然而廠商提供的間接比較研究有些不足之處，因此針對此兩藥物的成本效益分析，此研究無法提供一個有力的估計。
- 用來評估整體存活率的療效參數係採用少量的事件分析而且有高度交叉偏差 (cross-over bias)，因此療效參數較不足夠，雖然這資料已經過統計方法校正，但委員提醒 GRID 試驗後來有較完整的整體存活相關參數可參考。因此，廠商後來使用較完整的資料重新分析，將改善後的平均存活效益和之前中期的資料相比，ICER 預估值約為 25,000 英鎊/QALY。後來的這分析結果對觀察研究所得到的資料有更直觀的理解，因此這結果也相較有力。這些研究仍有一定的不確定性存在，敏感度分析結果發現推算的整體存活率 ICER 值介於 19,000~62,000 英鎊/QALY。
- 在分析中，模擬時間為30年，根據疾病末期的發展，委員會認為分析時間較不合理，而且不需要再使用其他方式外推。使用10年時間來外推所得到的ICER並無太大差異，因此10年是一個較合適的推算時間。廠商所提供的另一個基本情境分析，而根據此分析結果可得知，在風險分攤方案中 ICER預估值為22,500英鎊/QALY。然而此分析結果為長尾(long tail)結果，並反映出使用30年模擬時間不太合理。

- 基礎情境分析中並未將第三線治療後的成本納入考慮。而在GRID試驗中，有些病人接受regorafenib後病情仍惡化，因此，應該將接受治療後的成本也納入考量較合適。將這成本納入考量後的ICER值較基本情境增加約3,000英鎊/QALY。
- 利用EQ-5D量表作為治療後效用之評估有一定的限制與不足，和基礎情境中以0.68作為該階段效用值則有屬高估。此外，EQ-5D量表所得到的無惡化狀態 (progression-free state)並不是針對特定藥品治療、無法得知使用regorafenib相關的負效用 (disutility)。因此，與基礎情境相比較之ICER值有可能被低估。

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 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：GIST
Intervention	regorafenib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2015 年 11 月 23 日，以 (regorafenib) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

以 regorafenib 作為關鍵搜索字，於 CRD/Cochrane/PubMed 資料庫中搜尋，至 2015 年 11 月 23 日止，共尋獲 4 篇文獻，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，無經濟評估相關文獻納入參考。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

七、疾病負擔與財務影響

1. 疾病負擔

我國癌症登記自2002年起 [24]，開始針對原發腫瘤部位於胃部及小腸的胃腸道基質瘤進行獨立統計，但並不包含發生於其他胃腸道，如結直腸、食道等部位之胃腸道基質瘤。在2002年時，共有170名個案登記為胃部或小腸之胃腸道基質瘤，之後個案數每年呈現快速成長，在2012年時，共有411名新發胃腸道基質瘤個案。我國胃腸道基質瘤之好發年齡在50歲以後，男女罹病人數相當。原發腫瘤發生於胃部的比例較發生於小腸者多，約佔64%。

根據蔣等人的研究結果：1998年至2008年，在台灣地區共有2,986個案例被診斷為胃腸道間質瘤，而發生率約為每十萬人1.13~1.97人，發生年齡中位數為62~64歲，75%以上之患者為50歲以上。其中，胃部胃腸道基質瘤佔47-59%，小腸胃腸道基質瘤佔31-38%，與其他國家資料相似。台灣地區2005~2008年的胃腸道間質瘤五年存活率約為70.2%，較1998-2001年的58.9%為高，原因是因為imatinib治療的加入使存活延長。女性、較年輕族群、胃部胃腸道間質瘤之患者之五年存活率較高[2]。

2. 財務影響

建議者預估本品納入健保五年內，約有148~165位病人使用本品，若本品納入健保給付後，年度藥物費用可能介於8,300萬元至9,300萬元之間。本品可取代部分現有治療方案，節省部分現有治療費用，因而每年對健保造成的財務影響約在3,800萬元~4,300萬元之間。建議者估算方式如下：

1. 本品臨床地位：建議者定位本品用於經imatinib和sunitinib治療無效之胃腸道間質瘤。
2. 目標族群：建議者根據2005~2011年的國民健康署癌症登記年報資料得到每年胃腸道間質瘤新發病例數。接著再以三期平移法推估2012年後之各年GIST新發病例人數。
3. 使用本品人數：本品適用於先前曾接受imatinib和sunitinib之局部晚期、無法切除或轉移性之GIST病患。
 - i. 接受第一線imatinib治療人數：建議者根據相關文獻推算出GIST新發病患初診斷即已轉移、經治療後復發且無法進一步切除、局部晚期或

無法切除之比率。

- ii. 接受第二線 sunitinib 治療人數：根據某醫師所發表的文獻，推算未來五年患者接受第一線治療後疾病惡化或死亡數。
- iii. 接受第三線治療：即為本品被定位之治療地位。參考本土使用第二線治療之經驗，推算出每年惡化或死亡率。臨床醫師經驗指出，接受第二線治療的病人，通常於一年左右發生惡化。而建議者為使財務影響分析更可靠，故採用高估計方式來推算：接受第二線治療的患者於一年內皆會惡化並接受第三線治療，即接受第二線治療的患者皆會接受第三線治療。
4. 本品在適用族群之市場占有率：建議者認為本品納入健保後，將成為 GIST 第三線治療之唯一選擇，因此假設本品的市場占有率為 80%~90%。
5. 本品年度藥費：依據建議者提供之建議價格與用法用量估算每月療程費用，以平均治療時間 5.725 個月作計算，推估每位患者每年的平均治療成本。
6. 被取代藥品之年度藥費：根據臨床醫師經驗，目前國內約有 50% GIST 患者在接受過第一、二線治療後，會以 TKI Rechallenge 方式繼續治療。若本品納入健保給付，將會取代 TKI Rechallenge 藥費。

查驗中心針對建議者所作的財務影響之評論如下：

1. 建議者所提供的預算影響分析架構大致清楚。
2. 在推估 GIST 病患數部份，建議者因考量 GIST 常被視為罕見癌症，且相關流行病學資料指出 GIST 的發生率小於每十萬人 2 人，故以三期平移法來進行計算。查驗中心另外以 GIST 每年發生率來做為另一種推估各年度 GIST 人數的方法，2008~2012 年間的發生率介於每十萬人 1.68~2.11 人，以這五年的平均發生率來進行推算，據此，查驗中心推估 2016 年~2020 年每年約有 432 名~434 名 GIST 新發病例，略低於建議者估算之人數。
3. 在人數推算部份，經諮詢臨床醫師之經驗，建議者根據文獻資料推算接受第一線與第二線治療病患人數的比例尚為合理。但接受第三線治療之病人數部份，建議者有說明為考量評估之可靠性，所以採高估計方式來推算，而臨床專家認為實際狀況中，僅有 30%~40% 患者接受第二線治療後仍能進入第三線治療。
4. 建議者計算過程有部份不正確，查驗中心驗證後有些數據不符：
 - (1) 人數估算的某些結果有些微誤差，但誤差不大應不致於影響最後推算結果。

- (2) 在平均治療成本部份，建議者說明本藥品平均治療時間 22.9 週相當於 5.725 個月，而查驗中心在驗證過程中，發現建議者所計算之治療時間小於其所建議之平均治療時間，繼而低估了每人每年所需的治療成本。
5. 經諮詢臨床醫師之經驗，建議者所認定的被取代藥品在臨床上使用地位和比例尚為合理。

綜合而言，查驗中心認為建議者的財務衝擊分析架構清楚，但估算過程有些錯誤或假設不合理之處，且低估每人每年所需的平均治療成本；查驗中心重新估算 GIST 新發病人數，在不校正第三線治療之病患比例的情況下，推估接受本品治療的可能病人數較建議者原推估人數約少 10 名，再對每位病人每年平均藥費成本進行校正後，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 7,800 萬元至 8,800 萬元的藥費支出，預算影響為 3,700 萬元~4,100 萬。若校正其他參數如第三線治療之病患比例和平均藥費成本後，推估接受本品治療的可能病人數較建議者原推估人數約少 105~120 名，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 2,400 萬元至 2,600 萬元的藥費支出，預算影響為 900 萬元~1,200 萬。此外，查驗中心認為，由於適用本品之 GIST 病新發病例與存活率等參數具有較高的不確定性，因此預算衝擊之推估值具有高度不確定性。

八、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 在加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織中，僅澳洲暫未對本品有任何評估報告，而加拿大 pCODR 和英國癌症藥品基金皆因療效考量作出有條件收載收載 regorafenib 的決議。
3. 在預算衝擊部分，廠商估計若將本品納入給付，預估第一年至第五年間各約有 148~165 位先前曾接受其他療法的 GIST 病人使用本品，年度藥物費用可能介於 8,300 萬元至 9,300 萬元之間。本品可取代部分現有治療方案，節省部分現有治療費用，因而每年對健保造成的財務影響約在 3,800 萬元~4,300 萬元之間。查驗中心認為建議者的財務衝擊分析架構清楚，但估算過程有些錯誤或假設不合理之處，且低估每人每年所需的平均治療成本；查驗中心重新估算 GIST 新發病人數，在不校正第三線治療之病患比例的情況下，推估接受本品治療的可能病人數較建議者原推估人數約少 10 名，再對每位病人每年平均藥費成本進行校正後，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 7,800 萬元至 8,800 萬元的藥費支出，預算影響為 3,700 萬元~4,100 萬。若校正其他參數如第三線治療之病患比例和平均藥費成本後，推估接受本品治療的可能病人數較建議者原推估人數約少 105~120 名，推估本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來約 2,400 萬元至 2,600 萬元的藥費支出，預算影響為 900 萬元~1,200 萬。此外，查驗中心認為，由於適用本品之 GIST 病新發病例與存活率等參數具有較高的不確定性，因此預算衝擊之推估值具有高度不確定性。

參考資料

1. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013; 382(9896): 973-983.
2. Chiang NJ, Chen LT, Tsai CR, Chang JS. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998-2008: a nation-wide cancer registry-based study. *BMC cancer* 2014; 14: 102.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in diagnostic pathology* 2006; 23(2): 70-83.
4. Yeh CN, Hwang TL, Huang CS, et al. Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan. *World journal of surgical oncology* 2012; 10: 246.
5. ATC/DDD Index 2015. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed November 18, 2015.
6. 藥物、醫療器材、含化妝品許可證查詢作業。衛生福利部食品藥物管理署。 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 8, 2015.
7. 健保用藥品項查詢。衛生福利部中央健康保險署。 http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed November 8, 2015.
8. 藥品給付規定內容(最新版)。衛生福利部中央健康保險署。 http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed November 8, 2015.
9. Stivarga for Gastrointestinal Stromal Tumours - Details. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. <https://www.cadth.ca/stivarga-gastrointestinal-stromal-tumours-details>. Accessed November 8, 2015.
10. PBS Medicine Search. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>. Accessed November 8, 2015.
11. NICE Advice. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/advice/published>. Accessed November 8, 2015.
12. Decision And Summary of Rationale: Regorafenib for the treatment of previously treated gastrointestinal stromal tumours. The Cancer Drugs Fund. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/cdf-decision-summ-regorafenib-gist.pdf>. Accessed November 8, 2015
13. SMC Advice: regorafenib (Stivarga). Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1031_15_regorafenib

[_Stivarga/regorafenib_Stivarga](#). Accessed November 8, 2015.

14. Appraisal information: regorafenib (Stivarga). All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1018>. Accessed November 8, 2015.
15. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(12): 1175-1182.
16. Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; 23(7): 1680-1687.
17. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863): 295-302.
18. Komatsu Y, Doi T, Sawaki A, et al. Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III GRID trial. *International journal of clinical oncology* 2015; 20(5): 905-912.
19. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. An updated overall survival analysis with correction for protocol-planned crossover of the international, phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID). *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(3): SUPPL. 1.
20. Grünwald V, Demetri GD, Reichardt P, et al. An updated overall survival analysis with correction for protocol-planned crossover of the international, phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID). *Oncology Research and Treatment* 2015; 38(SUPPL. 5): 245-246.
21. Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 2015; 18(3): 627-634.
22. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. An updated overall survival analysis

wih correction for protocol-planned crossover of the international, Phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib. *ASCO Gastrointestinal Symposium 2015, San Francisco, CA, USA* 2015.

23. pCODR. Final Economic Guidance Report - Regorafenib (Stivarga) for Gastrointestinal Stromal Tumours; 2014 2 May 2014.
24. 衛生福利部國民健康署癌症登記資料 . <http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/Statistics.aspx>. Accessed 25 Nov. 2015.

附錄

附錄一 健保署藥品給付規定 (104 年版)

9.22.Imatinib (如 Glivec)：(91/5/1、93/7/1、97/8/1、99/6/1、100/2/1、102/9/1)

附表九之八

限用於

1.治療正值急性轉化期 (blast crisis)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病 (CML) 患者使用。

2.用於治療初期診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。

3.惡性胃腸道基質瘤(GIST)：

(1)治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。

(2)作為成人胃腸道基質瘤完全切除後之術後輔助治療，符合下列一項條件可使用 3 年，須事前審查核准後使用。

A.腫瘤大於 10 公分。

B.有絲分裂指數> 10/50 HPF(high power field)。

C.腫瘤大於 5 公分且有絲分裂指數> 5/50 HPF(high power field)。

D.腫瘤破裂。

4.治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL)且併用化療之成年人。(99/6/1)

5.未曾使用 imatinib 治療之成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之單一療法。(99/6/1)

6.下列適應症患者必須在第一線的藥物如 hydroxyurea;corticosteroid 等無效後，經事前審查核准才可使用，且每 6 個月需重新申請審查。(99/6/1)

(1)治療患有與血小板衍生生長因子受體 (PDGFR)基因重組相關之骨髓發育不全

症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)之成人。

(2)治療嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)與/或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之成人患者，且存在器官侵犯證據者。

7.治療患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。(99/ 6/ 1)

9.31.Sunitinib (如 Sutent) : (98/2/1、98/5/1、99/1 /1、99/ 2 /1、101/5/1、102/1/1、104/12/1)

1.腸胃道間質腫瘤：

(1)限用於以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(99/ 2/ 1)。

(2)若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得替換使用 imatinib 治療(99/ 2 / 1)。

(3)需經事前審查核准後使用，送審時須檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效之證明。(98/5/1) (99/ 2/ 1)

2.晚期腎細胞癌：(99/1/1)

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

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

(3)需檢送影像資料，每三個月評估一次。(104/12/1)

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

3.進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件：(101/5/1)

(1)符合 WHO 2010 分類方式之 G1 or G2 胰臟神經內分泌瘤。

(2)於一年內影像檢查證實有明顯惡化者。

(3)不可合併使用化學治療或相關標靶藥物。(102/1/1)

(4)經事前專案審查核准後使用，且需每3個月評估一次。

9.51.Regorafenib (如 Stivarga):(104/9/1)

1.用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。

2.須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以8週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

附錄二 療效評估文獻搜尋策略 (Literature search via PubMed/Cochrane Library)

1. PubMed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2015/11/11	"gastrointestinal stromal tumors"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "stromal"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "gastrointestinal stromal tumors"[All Fields] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "stromal"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "gastrointestinal stromal tumor"[All Fields] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "stromal"[All Fields] AND "tumour"[All Fields]) OR "gastrointestinal stromal tumour"[All Fields]	7813
#2	2015/11/11	("imatinib"[Supplementary Concept] OR "imatinib"[All Fields]) AND ("sunitinib"[Supplementary Concept] OR "sunitinib"[All Fields])	646
#3	2015/11/11	"regorafenib"[Supplementary Concept] OR "regorafenib"[All Fields]	276
#4	2015/11/11	Search #1 AND #2	409
#5	2015/11/11	Search #1 AND #3	67
#6	2015/11/11	Search #4 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])	32

2. Embase 電子文獻資料庫過程與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2015/11/23	imatinib:ti AND sunitinib:ti AND 'gastrointestinal stromal tumor'/exp	96
#2	2015/11/23	imatinib:ti AND sunitinib:ti AND 'gastrointestinal stromal tumor'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim)	13
#3	2015/11/27	regorafenib:ti AND ('overall survival'/exp OR 'overall survival') AND GRID:ti	8

3. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2015/11/23	'imatinib AND sunitinib in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	0
#2	2015/11/23	'imatinib AND sunitinib in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'	0

附錄三 經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2015	2015112 3	#1 Gastrointestinal Stromal Tumours #2 regorafenib OR stivarga #3 (((economic)) OR (cost)) OR ((cost benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec) #4 #1 AND #2 AND #3	4
Cochrane Library 1800-2015	2015112 3	#1 Regorafenib #2 MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees #3 #1 AND #2 Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	2015112 3	regorafenib limited to 'NHS EED'	0