

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：CAPRELSA Film-coated Tablets 100 mg、300 mg

學名：Vandetanib

事由：

1. 本案為賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將抗癌瘤藥品 vandetanib「佳瑞莎膜衣錠 100 毫克和 300 毫克(CAPRELSA Film-coated Tablets 100 mg、300 mg)」納入全民健康保險給付用於「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者」。
2. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於民國 109 年 2 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）協助對此進行財務衝擊評估，故本報告將以補充報告格式撰寫，除財務影響分析外，另重點彙整主要醫療科技評估組織之給付建議與相對療效及成本效益研究結果，以供會議審議時參考。
3. 另，本報告依據 109 年 5 月份藥品專家諮詢會議所提出初核價格更新財務影響推估。

完成時間：民國 109 年 07 月 16 日

### 評估結論

#### 一、參考品

綜合考量 ATC 分類、臨床指引建議、許可適應症、健保給付規定及相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品現於我國無合適參考品。

值得注意的是，參考美國 NCCN 及歐洲 ESMO 指引建議，針對無法進行手術切除之晚期甲狀腺髓質癌病人，與本品具相近臨床地位的全身性治療藥品選擇尚包括 cabozantinib，惟該成分尚未於我國取得用於治療甲狀腺癌相關適應症。

#### 二、主要醫療科技評估組織之給付建議

給付建議及理由詳如後表；另摘錄評估報告中論及觀點供參考：

- (一) 加拿大 CADTH 指出 vandetanib 列為「controlled distribution program」之控管品項<sup>a</sup>，只有在此計畫內註冊的專業人員才能開立與調劑此藥品，故可能會額外增加整體醫療資源的使用，且可能影響病人取得治療的可近性。
- (二) 加拿大 CADTH 認為「疾病惡化及/或具症狀性 (progressive and/or symptomatic)

<sup>a</sup> 值得注意的是，於我國核准仿單中亦載及「vandetanib 只能在『CAPRELSA 台灣風險評估暨管控計畫』中，經由認證的醫師處方及受過訓練的藥局發藥」。

依據衛生福利部食品藥物管理署網站發佈之公開版風險管理計畫內容，該計畫實施目的在於控管與使用 vandetanib 相關之 QT 波延長、尖端扭轉型室性心搏過速 (Torsades de point)、猝死與可逆性後腦部白質病變症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) 之風險。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人」可能自 vandetanib 治療中獲得效益，但基於治療指引中未對此有明確定義，故建議各省需具體描述該情境。

- (三) 英國 NICE 臨床專家指出在實務中，標靶治療僅考慮用於疾病惡化及具症狀性 (progressive and symptomatic) 的病人。而 ZETA 試驗之受試者條件相對於臨床使用族群較為寬鬆，故評議過程中乃參考次族群分析結果。

<p>加拿大 CADTH/pCODR</p>	<p>於民國 106 年 3 月公告，在改善 vandetanib 的成本效果至可接受程度的前提之下，建議給付 vandetanib 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為具症狀性 (symptomatic) 及/或疾病惡化 (progressive) 的病人；此外，病人需具有良好的日常體能狀態，且治療應持續至疾病惡化或無法接受毒性。</p> <p><b>【參考品】</b> 最佳支持性療法</p> <p><b>【理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Vandetanib 具有中等程度的淨臨床效益且部分符合病人價值。</li> <li>◆ 此乃基於 vandetanib 相較於安慰劑可具臨床意義地改善病人的無惡化存活期，且臨床上需要更多的有效治療選項。不過，vandetanib 在整體存活期 (OS) 及生活品質的效益尚有不確定性，且 vandetanib 具有雖可控制但無法忽視的藥品毒性。</li> <li>◆ 在廠商的建議價格下，vandetanib 不具成本效果。</li> </ul>
<p>澳洲 PBAC</p>	<p>至民國 109 年 3 月 13 日止，查無相關評估報告</p>
<p>英國 NICE</p>	<p>於民國 107 年 12 月公告，不建議給付 vandetanib 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為疾病侵襲性 (aggressive) 及具症狀性 (symptomatic) 的成年病人。</p> <p><b>【參考品】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Cabozantinib；最佳支持性療法(若無法使用 cabozantinib)</li> </ul> <p><b>【理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 臨床試驗顯示 vandetanib 相較於最佳支持性療法或許能延後病人疾病惡化，但此效益仍具不確定性 (因中央委員會及試驗主持人評估結果具有相當程度差異)，且關於 vandetanib 能否增加病人整體存活期的證據亦無法信賴 (unreliable)。</li> <li>◆ 臨床專家認為 vandetanib 與 cabozantinib 具有相近療效，而 cabozantinib 的實證資料較為穩健。</li> <li>◆ 相較於最佳支持照護及 cabozantinib，vandetanib 的成本效果估計值高於英國國民健康服務可接受的範圍，且 vandetanib 不符合生命臨終 (end-of-life) 或癌症藥物基金 (Cancer Drugs Fund) 標準，故 vandetanib 不被認為是具成本效果的治療選項。</li> </ul>

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；

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

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

### 三、相對療效及安全性

本報告主要參考 1 項多國、多中心、隨機分派、安慰劑對照、雙盲、第三期臨床試驗（於民國 101 年發表之 ZETA 試驗）；其受試族群為無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性之遺傳型或偶發型甲狀腺髓質癌成年病人，與建議者申請之給付族群有所落差，說明如下：

ZETA 試驗受試族群	建議者申請之給付族群
可測量的、無法進行切除的局部侵犯或轉移性之遺傳型或偶發型甲狀腺髓質癌	無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲的患者（aggressive and symptomatic）
血清中降鈣素（calcitonin）>500 pg/mL	未限制血清中降鈣素濃度

共納入 331 名受試者，其中 95% 為白人，大部分為偶發型（87%）、轉移性（95%）甲狀腺髓質癌。受試者接受隨機分派至 vandetanib 組（n=231）或安慰劑組（n=100）。當試驗主持人判定疾病惡化時，便停止盲性治療，受試者可以自由選擇退出試驗或開放式（open-label）接受 vandetanib 治療，直至符合退出試驗的標準；主要療效指標為中央委員會判定之無惡化存活期；結果如下：

- （一）於追蹤時間中位數為 24 個月時，研究結果顯示 vandetanib 組相較於安慰劑組，可統計上顯著改善無惡化存活期（HR= 0.46, 95% CI 0.31 to 0.69, p< 0.001），安慰劑組之 PFS 中位數為 19.3 個月，vandetanib 組則尚未達到（以 Weibull 模型推估之 PFS 中位數為 30.5 個月）。在所有預設的次族群分析中，亦觀察到一致的效益。
- （二）於次要療效指標方面，vandetanib 組亦較安慰劑組有顯著較佳的結果；包括 ORR（45% vs. 13%）<sup>b</sup>、DCR（87% vs. 71%）、血清降鈣素生化反應率（69% vs. 3%）及癌症胚胎抗原生化反應率（52% vs. 2%）<sup>c</sup>。
- （三）整體存活期資料尚未成熟（HR= 0.89, 95% CI= 0.48 to 1.65）；而值得注意的是，vandetanib 組及安慰劑組分別有 120 名及 71 名受試者因疾病惡化或毒性而終止盲性治療，而其中分別有 44 名（37%）及 58 名（82%）轉為接受開放式 vandetanib 治療，可能對整體存活期分析結果造成干擾。
- （四）在基因突變次族群分析方面，基於大部分受試者為偶發型甲狀腺髓質癌病人，而其中 RET 突變陰性病人數很少且未知 RET 突變狀態病人數很多，故無法對於依 RET 突變狀態進行的次族群分析結果做出結論。

<sup>b</sup> 值得注意的是，在安慰劑組 13 位反應者中，有 12 位的腫瘤反應是在進入開放式作業階段使用 vandetanib 後出現。

<sup>c</sup> 生化反應率為檢驗數值降至正常值，或與基礎值（baseline）相比降幅大於 50% 之受試者比例。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(五) Vandetanib 組相較於安慰劑組有較多受試者發生嚴重不良事件(30.7% vs. 13.1%) 及因不良事件退出試驗(12% vs. 3%)，而兩組因不良事件導致死亡的比例相近(2.2% [5 人] vs. 2.0% [2 人])。

雖然 cabozantinib 於我國尚未取得甲狀腺癌相關適應症，本報告在此仍摘述英國 NHS 醫療科技評估報告中關於 cabozantinib 與 vandetanib 用於晚期甲狀腺髓質癌之相對療效與安全性分析結果，以供參考。該報告以系統性文獻回顧方式進行搜尋，最終共納入 2 篇 cabozantinib 相關試驗及 3 篇 vandetanib 相關試驗，其中僅 EXAM 試驗及 ZETA 試驗於該報告進行評估時已發表結果。兩項試驗之無惡化存活期結果詳如後表。其中將 ZETA 試驗中符合「疾病惡化及具症狀性」定義之病人次族群<sup>d</sup>與 EXAM 試驗之受試族群（皆為疾病惡化病人）進行網絡統合分析的結果顯示，無論是由中央委員會或試驗主持人判定的無惡化存活期結果，vandetanib 相較於 cabozantinib 皆無統計上顯著差異（HR 分別為 1.68 及 1.14，95% CrI 分別為 0.61 to 4.62 及 0.41 to 3.09）。

EXAM 試驗之受試族群（皆為疾病惡化病人）(n= 330)			
試驗組別	Cabozantinib (n=219)	安慰劑 (n=111)	HR [95%CI], p 值
中央判定	11.2 個月	4.0 個月	0.28 [0.19 至 0.40], <i>p</i> < 0.001
主持人判定	13.8 個月	3.1 個月	0.29 [0.21 至 0.42], <i>p</i> < 0.001
ZETA 試驗中符合「疾病惡化及具症狀性」定義之病人次族群 (n= 186)			
試驗組別	Vandetanib (n=126)	安慰劑 (n=60)	HR [95%CI], p 值
中央判定	28.0 個月	16.4 個月	0.47 [0.29 至 0.77], <i>p</i> = 0.0024
中央判定（排除開放式作業階段）	30.1 個月	11.1 個月	0.32 [0.19 至 0.54], <i>p</i> < 0.0001
主持人判定	22.1 個月	8.3 個月	0.33 [0.2 至 0.53], <i>p</i> = 0.0226

CI：confidence interval、HR：hazard ratio。除了「排除開放式作業階段」之統計項目外，其餘皆項目皆以治療意向分析（intent to treat, ITT）進行統計。

#### 四、醫療倫理

雖無系統性之相關資料可參考，於此呈現主要醫療科技評估組織評估報告中之病人意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

加拿大 CADTH 接獲病友團體代表表示改善生活品質、延緩疾病進展及改善疾病相關症狀對病人而言是非常重要的；英國 NICE 病人專家表示因為甲狀腺髓質癌無法

<sup>d</sup> 定義為在試驗前 12 個月內判斷有疾病惡化且在基期時具有下列症狀之一：疼痛評分大於 4 分、鴉片類藥品每日使用大於 10 mg、腹瀉、潮紅、疲憊、疼痛、噁心、吞嚥障礙、聲音障礙、呼吸道症狀或體重減輕。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治癒，故病人將會樂見有能夠延緩疾病惡化及控制症狀的治療選擇出現。

### 五、經濟評估

#### (一) 成本效益評估：

1. 加拿大 CADTH 推估 vandetanib 相較於最佳支持性療法的 ICER 為 352,641 加幣/QALY，因此認為廠商的建議價格不具成本效益，故在改善成本效益的前提下才建議給付 vandetanib。
2. 英國 NICE 推估 vandetanib 相較於 cabozantinib 的 ICER 估計值超過 100,000 英鎊/QALY，以及推估 vandetanib 相較於 BSC 的 ICER 值超過 50,000 英鎊/QALY，因此認為 vandetanib 不符成本效益，故不建議收載 vandetanib。

#### (二) 財務影響評估

1. 建議者推估在 vandetanib 納入健保給付用於「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌 (MTC)，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者」後，未來五年使用人數為 2 至 9 人，年度藥費及財務影響約為第一年增加 370 萬元至第五年 3,300 萬元。
2. 本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，惟在使用人數推估上具有不確定性，如同建議者所述，醫師判斷無法手術切除之標準不同，故較難明確定義目標族群。另外，建議者在藥費計算上，每月計 28 天、每年計 13 個月，且第三年用藥費用僅以 4.5 個月計算，本報告認為如此會略低估藥費。
3. 本報告微調藥費計算方式，重新推估 vandetanib 每年新增使用人數為 2 至 9 人，每年累積使用人數為第一年 2 人至第五年 22 人，年度藥費與財務影響約為第一年 370 萬至第五年 3,300 萬元。另外，本報告進行敏感度分析調高本品市占率，推估本品每年新增使用人數為 6 至 11 人，每年累積使用人數為第一年 6 人至第五年 29 人，年度藥費與財務影響約為第一年 1,100 萬至第五年 4,600 萬元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 109 年 5 月份藥品專家諮詢會議所提出初核價格更新財務影響推估，預估未來五年本品對健保之財務影響為第一年約 350 萬元至第五年約 3,400 萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2020 年 2 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心），針對賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將抗腫瘤藥品成分 vandetanib「Caprelsa film-coated tablets 100 mg、300 mg（佳瑞莎膜衣錠 100 毫克和 300 毫克）」納入健保給付一案，協助提供財務衝擊評估資料。

本案藥品 vandetanib 於 2017 年 8 月取得衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）核發之藥品許可證<sup>a</sup>，其許可適應症為「適用於治療無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者 (aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease)」，仿單建議用法用量為「每日口服 300 mg。治療應持續到患者發生疾病惡化或不能接受的毒性為止」。

值得注意的是，核准仿單中載及「vandetanib 只能在『CAPRELSA 台灣風險評估暨管控計劃』中，經由認證的醫師處方及受過訓練的藥局發藥」；而依據食藥署網站發佈之公開版風險管理計畫內容[1]，該計畫實施目的在於控管與使用 vandetanib 相關之 QT 波延長<sup>b</sup>、尖端扭轉型室性心搏過速 (Torsades de point)、猝死與可逆性後腦部白質病變症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) 之風險。

本次建議者依許可適應症內容提出申請，建議之健保給付條件如下：

1. 適用於治療無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者。
2. 出現疾病惡化或無法耐受之藥物不良反應，應立即停用。
3. 每日最大劑量為 300 毫克。

### 二、療效評估

#### (一) 疾病簡介與治療現況

依據我國 2014 至 2016 年癌症登記年報，甲狀腺惡性腫瘤發生個案數於全部

<sup>a</sup> Vandetanib 於我國取得許可證之品項有兩種劑量規格，包含每錠 100 毫克與 300 毫克。

<sup>b</sup> 仿單中載及 vandetanib 可能以與濃度相關的方式延長 QT 間隔，在 vandetanib 300 mg 的使用劑量下，平均 QTc 延長 28 msec。在臨床試驗中發現，亞洲族群受試者有較高的藥物暴露量以及較高比例發生 QT 間隔延長。目前對於東亞族群的最適切劑量仍有不確定性。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

惡性腫瘤發生個案數佔比約為 3% 至 4%，其中甲狀腺髓質癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)發生個案數於全部甲狀腺惡性腫瘤發生個案數佔比約為 0.5% 至 1%，屬於少見的惡性腫瘤。根據國外的研究顯示，甲狀腺髓質癌局部侵犯及遠處轉移的十年整體存活率(overall survival, OS)分別為 75.5% 及 40% [2, 3]。

甲狀腺髓質癌臨床表徵包含不正常甲狀腺結節產生、上呼吸消化道因受壓迫或腫瘤侵犯而產生吞嚥困難或聲音沙啞、腹瀉或潮紅等，而增生的甲狀腺腫瘤會造成血清降鈣素(calcitonin)與癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的血中濃度上升。臨床上可以超音波導引之細針抽吸細胞(fine needle aspiration cytology)進行診斷，或可額外搭配免疫組織染色予以確認病灶狀況[5]。甲狀腺髓質癌為神經內分泌腫瘤，其中約 25% 為遺傳型(inherited)，75% 偶發型(sporadic)；遺傳型可能源自第二型多發性內分泌腫瘤(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)<sup>c</sup>或家族型甲狀腺髓質癌(familial MTC, FMTC)，與轉染重排(rearranged during transfection, RET)基因<sup>d</sup>產生突變相關；偶發型(sporadic)亦可能出現 RET 基因突變(約 50%)，而若偶發型病人帶有此基因突變(尤其 M918T 點突變)，與嚴重疾病侵襲或較不好的預後相關[4, 5]。

由於甲狀腺髓質癌為濾泡旁 C 細胞腫瘤，並無攝取碘的特性，故無法以放射線碘治療(radioiodine)或以促甲狀腺激素抑制療法(TSH suppression therapy)治療，而對於體外放射線治療(external beam radiotherapy)效果亦有限，故目前治療以手術切除(surgical resection)為主，但若病人發生疾病進展或具症狀性的癌細胞轉移時，則不適合手術或放射線治療，當以全身性藥物治療為考量[6]；摘錄各國國際指引內容於後。

### 1. 2019 美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [7]

對於局部區域(locregional)復發或疾病持續進展的甲狀腺髓質癌病人，手術切除仍為首選方式，少數會合併體外放射治療(external beam radiation therapy, EBRT)或強度調控放射治療(intensity modulated radiotherapy, IMRT)；而對於無法切除且具症狀性(symptomatic)或依 RECIST 定義<sup>e</sup>為疾病惡化(progressing)者，其

<sup>c</sup> 第二型多發性內分泌腫瘤(MEN2)又可分為 2A 型與 2B 型，皆為自體染色體顯性異常，皆可能產生甲狀腺髓質癌(MTC)及嗜鉻細胞瘤等，但 2B 型無副甲狀腺機能亢進的症狀。

<sup>d</sup> RET 基因存在於第 10 號染色體中，為原致癌基因(proto-oncogene)的一種，其負責細胞膜表面之 RET 蛋白受體的編碼，此蛋白質受體為受體酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)之一，乃調節細胞增生、分化與成長等過程，若產生突變，則會造成細胞不正常增生，常見的突變包含 M918T 的點突變。

<sup>e</sup> 第 1.1 版固體腫瘤的反應評估標準(The response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1, RECIST v1.1)對於疾病惡化(progressive disease)之定義為：「以所有目標病灶長軸長度總合的最小值作為參考基準，之後若該目標病灶之長軸長度總合增加 $\geq 20\%$ (relative increase)，且其所增加長度超過 5 公厘(absolute increase)，即為疾病惡化；此外，出現一個以上新病灶亦被

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治療方式有(1)體外放射治療/強度調控放射治療、(2) vandetanib、(3) cabozantinib。對於具症狀性之遠處轉移甲狀腺髓質癌病人，其治療方式有(1)緩解性(palliative)手術切除/燒灼/其他局部療法、(2) vandetanib、(3) cabozantinib；而對於不具症狀性的遠處轉移病人(特別是疾病惡化者)，前述治療方式也可被考慮，但採取主動監測是可接受的，基於缺乏可改變治療結果的資料。

美國 NCCN 指引建議的治療流程詳如表一。整體而言，對於具症狀性或疾病惡化的病人，建議的治療方式包括(1) vandetanib (category 1)、(2) cabozantinib (category 1)、(3) 加入臨床試驗、(4) 若前述方式無法取得或不適當時，可考慮其他小分子激酶抑制劑如 sorafenib、sunitinib、lenvatinib 或 pazopanib。若使用 vandetanib 或 cabozantinib 後發生疾病惡化，可考慮使用 dacarbazine 或含 dacarbazine 之組合化學治療。可針對局部症狀給予 EBRT/IMRT，可考慮針對骨轉移給予靜脈注射雙磷酸鹽類或 denosumab，此外，最佳支持性療法亦是被建議的。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表一 美國 NCCN 指引對於復發性或持續性(recurrent or persistent)甲狀腺髓質癌之治療流程建議

局部區域 (locoregional)	遠處轉移具症狀性及疾病惡化 (symptomatic or progression)	遠處轉移無症狀性疾病 <sup>註7</sup> (asymptomatic disease)
↓	↓	↓
1. 手術切除(surgical resection) 2. 無法手術切除或手術切除後仍需治療，可考慮 EBRT/IMRT 3. 無法手術切除且具症狀性或依 RECIST 標準定義為疾病惡化時 <sup>註1</sup> ，可考慮給予 <b>vandetanib</b> (category 1, preferred) <sup>註2,3</sup> 或 <b>cabozantinib</b> (category 1, preferred) <sup>註2</sup> 4. 主動監測(active surveillance)	1. 全身性藥品治療或加入臨床試驗 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 受偏好的療程(preferred regimens)               <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>vandetanib</b> (category 1, preferred)<sup>註4</sup> 或 <b>cabozantinib</b>( category 1, preferred)<sup>註4</sup></li> </ul> </li> <li>➢ 其他建議療程(other recommended regimens)               <ul style="list-style-type: none"> <li>-考慮其他小分子激酶抑制劑<sup>註5</sup></li> <li>-(含)dacarbazine 之化學治療<sup>註6</sup></li> </ul> </li> </ul> 2. 局部症狀可考慮 EBRT/IMRT 3. 若為骨轉移，可考慮合併靜脈注射 bisphosphonate 或 denosumab 4. 緩解性手術切除、燒灼(如射頻燒灼術或栓塞術等)或其他局部療法 5. 最佳支持性療法	1. 主動監測 2. 考慮手術切除或燒灼 3. 若無法手術切除且依 RECIST 標準定義為疾病惡化 <sup>註1</sup> 時，可考慮給予 <b>vandetanib</b> (category 1, preferred) <sup>註2,3</sup> 或 <b>cabozantinib</b> (category 1, preferred) <sup>註2</sup>

EBRT：external beam radiation therapy（體外放射治療）、IMRT：intensity modulated radiotherapy（強度調控放射治療）

Category 1 表示基於高品質證據，有一致性共識該介入為適當的。Preferred intervention 表示該介入有較佳的療效、安全性與證據支持。

註 1：若處於疾病穩定或緩慢惡化之狀態時，則激酶抑制劑(kinase inhibitors)並不適用這類病人。

註 2：若僅有癌症標記（tumor markers）增高，而無影像學確認病灶有結構性疾病惡化的狀況，並不建議使用 vandetanib 或 cabozantinib。

註 3：Vandetanib 僅可由經藥品風險評估暨管控計畫（Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS）認證之醫療人員進行處方與調劑。

註 4：對於遺傳型或偶發型之甲狀腺髓質癌皆具臨床效果。

註 5：雖然 sorafenib、sunitinib、lenvatinib 或 pazopanib 等小分子激酶抑制劑尚未經美國 FDA 核准用於治療甲狀腺髓質癌，但可考慮用於臨床試驗、vandetanib 或 cabozantinib 無法取得或不適當時，或病人歷經 vandetanib 或 cabozantinib 治療失敗後。

註 6：若使用 vandetanib 或 cabozantinib 後，腫瘤細胞仍惡化時，可考慮使用 dacarbazine 或含 dacarbazine 之組合化學治療。

註 7：本案所申請健保給付適應症中，尚不包含無症狀性疾病。

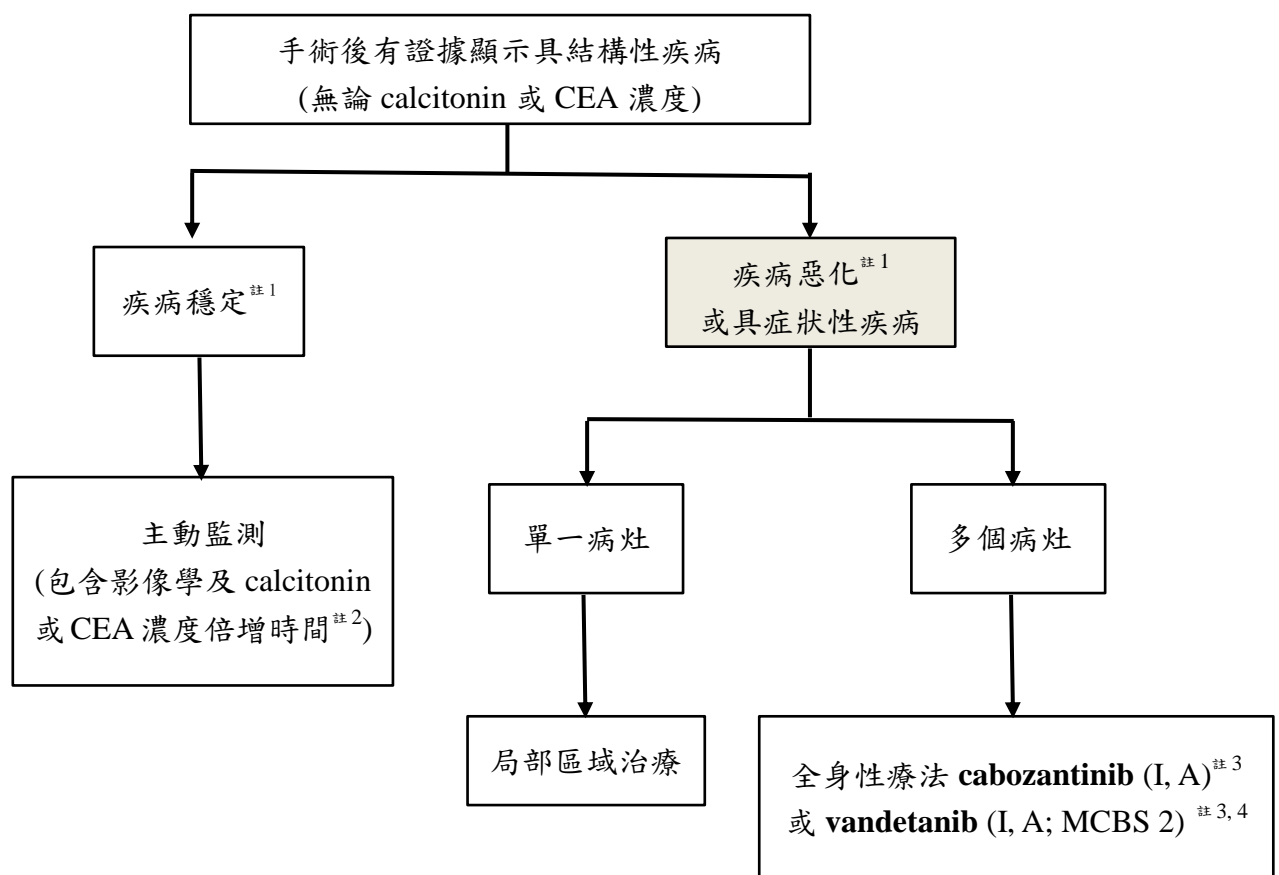
# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 2019 歐洲腫瘤學學會(European Society for Medical Oncology, ESMO) [8]

對於侵犯性或轉移性(advanced/metastatic)、且有疾病惡化(progressive)的甲狀腺髓質癌病人而言，傳統化學治療及放射性核種治療(radionuclide therapy)效果皆不佳，第一線全身性藥品治療選擇為 cabozantinib 及 vandetanib。此外，cabozantinib 對於 RET-M918T 或 RAS 基因突變呈陽性者，有顯著較佳的整體存活及無惡化存活效益。治療流程建議如圖一。

圖一 ESMO 甲狀腺髓質癌於術後之治療流程圖摘要



註 1：依據 RECIST 1.1 定義疾病穩定或疾病惡化；若疾病穩定但腫瘤負荷 (tumor burden) 較大，則也需考慮局部區域治療或全身性療法。

註 2：手術後的 calcitonin 或 CEA 濃度倍增時間可為預測腫瘤惡化的工具；當倍增時間短於 24 個月時，與疾病惡化相關。

註 3：括號內表示證據等級與建議等級。證據等級 I 表示證據來自至少一項品質良好之大型隨機對照試驗，或來自針對隨機對照試驗進行之統合分析且無異質性；建議等級 A 表示強烈建議，具強烈證據顯示有顯著臨床療效。

註 4：MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) 乃針對抗腫瘤治療之臨床效益評分工具，對於非治癒型腫瘤分為 1 至 5 個等級，等級越高代表綜合考量臨床療效、安全性及生活品質等因素，其具有越高的臨床效益。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

Vandetanib 為多重激酶抑制劑(multi-kinase inhibitor)，能夠選擇性地抑制多種酪胺酸激酶的活性，包含血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)及轉染重排(rearranged during transfection, RET)之酪胺酸激酶等，故 vandetanib 可抑制腫瘤細胞的增生[9]。仿單建議劑量為每日口服 300 mg，持續治療到患者發生疾病惡化或不能接受的毒性為止；對於中至重度腎功能不全者（肌酸酐清除率< 50 mL/min），起始劑量應降至 200 mg；對於中至重度肝功能不全者（Child-Pugh B 至 C 級），不建議使用 vandetanib；若發生三級以上不良事件，每日劑量可由 300 mg 降至 200 mg（服用 100 mg 兩錠）或 100 mg。

#### 1. WHO ATC 分類

於 2020 年 2 月 27 日查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）頁面[10]，本案藥品之 ATC 編碼（Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code）為「L01XE12」，屬抗腫瘤及免疫調節劑中的蛋白質激酶抑制劑（antineoplastic and immunomodulating agents/antineoplastic agents/other antineoplastic agents/protein kinase inhibitors）；除本品外，ATC 編碼前 5 碼同為「L01XE」者，共有 52 筆成分資料，經逐項確認，其中未有其他藥品成分於我國取得治療甲狀腺髓質癌相關適應症。

#### 2. 食藥署藥物許可證查詢

於 2020 年 2 月 27 日查詢食藥署之「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢」網頁[11]，以「甲狀腺髓質癌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並且於註銷狀態設定為「未註銷」，並未查獲本品以外藥品資料。

#### 3. 健保署藥品給付規定

於 2020 年 2 月 27 日查詢健保署所公告之「藥品給付規定」[12]，以關鍵字「甲狀腺髓質癌」進行搜尋，並未查獲相關資料。

綜合上述查詢結果，並考量美國 NCCN 及歐洲 ESMO 治療指引建議，本報告認為本品可能與 cabozantinib 具有相近臨床地位，但於食藥署之公開網頁查詢[11]，cabozantinib 於我國尚未取得治療甲狀腺髓質癌相關適應症<sup>f</sup>。

<sup>f</sup> Cabozantinib (Cabometyx<sup>®</sup>) 目前於我國核准適應症包括(1)未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人、(2)先前經抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人、(3)曾接受過 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。另查，cabozantinib 已於美國食品藥物管理署[13]及歐

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (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/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 2017 年 3 月 30 日發表醫療科技評估報告(pCODR 10090)。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 2 月 27 日止查無與本案相關評估報告。
NICE (英國)	於 2018 年 12 月 12 日發表科技評議指引(TA550)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2020 年 2 月 27 日止查無與本案相關評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果 (搜尋日期：2020 年 3 月 4 日)。
建議者提供之資料	於 2020 年 2 月 11 日收訖 (療效相關文獻為 ZETA 試驗發表文獻 1 篇)。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2020 年 2 月 27 日止，於 CADTH 之公開網頁[15]，以關鍵字「vandetanib」搜尋，查獲 1 筆於 2017 年 3 月 30 日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) 所提出之醫療科技評估報告 (pCODR 10090)，該報告最終建議為「建議給付 vandetanib，但需將成本效果 (cost-effectiveness) 提升至可接受程度」，其適用族群為：「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性之具症狀性及/或疾病惡化(symptomatic and/or progressive) 之甲狀腺髓質癌病人，且具有良好之日常體能狀態，治療持續至疾病惡化或無法接受的毒性產生」，該委員會作出此決議乃認為 vandetanib 雖然對於 OS 及生活品質 (quality of life, QoL) 的效益具不確定性，且具有可處理但並非不顯著的毒性，但基於 vandetanib 與安慰劑相比對於無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 的改善程度具有臨床意義，且臨床上需要更有效的治療選擇，故認同 vandetanib 具有中等程度的淨臨床效益且部分符合病人價值；然而，在廠商建議價格下，vandetanib 不被認為具有成本效果。

洲藥品管理局[14]取得治療甲狀腺髓質癌之許可適應症 (商品名為 Cometriq®)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

該報告內也針對相關利害關係人 (stakeholder) 提出以下建議：

- 專家審查委員會 (pERC) 雖同意 vandetanib 有中等程度的淨臨床效益，但各管轄單位仍需思考以定價協議 (pricing arrangement) 及/或成本結構的調整，將成本效果提升至可接受的程度。
- 加拿大並無臨床指引針對「疾病惡化及/或具症狀性 (progressive and/or symptomatic) 之甲狀腺髓質癌」給予定義，因此建議各省發展出能夠具體描繪該疾病狀態的指引；此外，也需要一個明確的指引針對使用 vandetanib 所產生的毒性進行監測，尤其對於加拿大衛生部(Health Canada)藥品說明書之黑盒警示 (black box) 所提及的項目，例如定期的心電圖檢查以確認是否有 QT 波延長的情況。
- 為使藥品之益處大於風險，故 vandetanib 列為「controlled distribution program」之控管品項，只有在此計畫內註冊的專業人員才能開立與調劑此藥品，故可能會額外增加整體醫療資源的使用，且可能影響病人取得治療的可近性。

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pERC) 對於藥品之給付建議，乃基於臨床療效、對病人的價值、經濟學評估及可行性 (feasibility) 等構面進行考量，摘述療效相關考量於下：

- **【治療現況】** 對於「無法切除的局部侵犯或轉移性之具症狀性及/或疾病惡化之甲狀腺髓質癌病人」，cabozantinib 可能為第一線治療藥品，但其尚未取得加拿大衛生部核發之藥物許可證<sup>§</sup>，目前加拿大仍以最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 作為處置；因此，委員會同意臨床醫師意見，醫療實務中有未被滿足的需求 (unmet need)，以取得可延長存活且不會對病人生活品質造成危害的治療選擇。
- **【臨床療效】** 委員會的決議乃基於 ZETA 試驗的結果，但也瞭解該試驗納入族群並未限制為「疾病惡化及/或具症狀性 (progressive and/or symptomatic)」之甲狀腺髓質癌病人，因此要求提供符合適應症之族群資料；依據歐洲藥品管理局所執行的事後分析 (post-hoc analysis)，ZETA 試驗的受試族群絕大部分(95%, 313 人)將會符合此次申請給付範圍之族群；此外，在 FDA 執行的事後分析中，vandetanib 相較於安慰劑的 PFS 效益與整體試驗族群有相似的趨勢；然而，基於申請者並未依 pCODR 要求提供「疾病惡化及/或具症狀性」病人族群資料，委員會無法判定 vandetanib 於此族群之 PFS 的效益有多少。委員會另指出 vandetanib 與安慰劑相比，OS 結果不具統計上顯著差異，且因試驗設計允許受試者轉換組別治療 (crossover)，故 OS 結果具有不確

<sup>§</sup> 於 2020 年 2 月 2 日，以 cabozantinib 為關鍵字於加拿大 CADTH 網站進行搜尋，僅查獲其用於晚期腎細胞癌及肝細胞癌(預計 2020 年 3 月 19 日召開專家審查委員會會議)相關資料。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

定性。委員會同意臨床指導小組（clinical guidance panel, CGP）及臨床醫師意見，同意於此臨床情境中 PFS 可作為 OS 之替代性指標。委員會亦討論到於 ZETA 試驗中的生活品質(QoL)資料有限且未進行統計分析，故委員會無法就 vandetanib 對 QoL 的影響做出結論。

- **【安全性】** 委員會注意到 vandetanib 相比安慰劑有更高的嚴重不良事件發生率，尤其是黑盒警示中提及的項目（如 QT 波延長、心衰竭、高血壓及高血壓危象）需特別注意，但認為這些不良事件雖然並非不顯著，卻為可處理的。委員會同意 CGP 提出「規律監測副作用，尤其針對 QT 波延長」及 pCODR 各省諮議團體（provincial advisory group, PAG）提出「使用 vandetanib 需於『controlled distribution program』下監測不良事件」等建議，但考量缺乏加拿大的臨床指引，建議各省應發展出毒性監測指引。
- **【病友團體代表】** 病友團體代表認為改善生活品質、延緩疾病進展及改善疾病相關症狀對病人而言是非常重要的。委員會認同 vandetanib 的 PFS 效益及其可作為 BSC 的替代選項，綜合考量 OS 及 QoL 的不確定性、藥品造成的毒性及該藥品可近性的可能阻礙，委員會認為 vandetanib 部分符合病人價值。委員會再次申明其接受 PFS 為臨床上有意義的指標，且在甲狀腺髓質癌中，可做為 OS 的替代性指標。

### 2. PBAC (澳洲)

至 2020 年 2 月 27 日止，於 PBAC 之公開網頁[16]，以關鍵字「vandetanib」搜尋，未查獲相關資料。

### 3. NICE (英國)

至 2020 年 2 月 27 日止，於 NICE 之公開網頁[17]，以關鍵字「vandetanib」搜尋，查獲 1 筆於 2018 年 12 月 12 日發表之科技評議指引（TA550），該指引最終結論為「不建議給付 vandetanib 用於治療無法進行手術切除、局部侵犯或轉移性之疾病侵襲性及具症狀性（aggressive and symptomatic）的甲狀腺髓質癌成年病人」，NICE 科技評議委員會作出上述決議，乃基於以下原因：

- (1). 對於無法進行手術切除、局部侵犯或轉移性之甲狀腺髓質癌病人，全身性療法僅有 vandetanib 與 cabozantinib<sup>h</sup>兩種藥品；而對於無法接受 cabozantinib 治療的病人，BSC 為僅有的選擇。
- (2). 臨床試驗證據顯示，vandetanib 相較於 BSC，可能可以延緩疾病進展，但效果仍具不確定性（uncertain），且其是否能增加整體存活時間亦無法信賴

<sup>h</sup> 英國 NICE 於 2018 年 3 月 28 日公告之科技評議指引中（TA516），建議給付 cabozantinib 用於治療無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且具有疾病進展（progressive）的成年病人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(unreliable)。臨床專家考量 vandetanib 與 cabozantinib 具有相似的效果，但 cabozantinib 的臨床試驗資料更較穩健。

- (3). 成本效果分析中，相較於 BSC 及 cabozantinib，vandetanib 的成本效果估計值高於英國國民健康服務(National Health Service, NHS)可接受的範圍；再者，vandetanib 並未符合 NICE 對於生命臨終(end-of-life)或癌症藥物基金(Cancer Drug Fund)的標準。因此，於 NHS 體系下，vandetanib 不被認為是一個具成本效果的品項。

對於科技評議委員會針對 vandetanib 進行的討論，包含疾病與治療現況、臨床試驗證據、次族群討論、間接治療比較及不良事件，摘述如下：

- **【病友團體代表】**病人專家認為甲狀腺髓質癌為不可治癒之疾病，故病人將會樂見有能延緩疾病惡化及控制症狀的治療選擇出現。
- **【治療現況】**評議委員會考量目前治療現況，僅有的全身性療法為 vandetanib 與 cabozantinib，但皆與不良事件相關，且不是所有病人都能耐受，而唯一的替代選擇僅有最佳支持性療法；故認為 vandetanib 使用於甲狀腺髓質癌之參考品應為 cabozantinib 或 BSC。臨床專家指出在實務中，標靶治療僅考慮用於疾病惡化及具症狀性 (progressive and symptomatic) 的病人；並認為藥品許可適應症中所指「疾病侵襲性及具症狀性 (aggressive and symptomatic)」，應與「疾病惡化及具症狀性 (progressive and symptomatic)」屬相同族群。
- **【臨床療效】**Vandetanib 之臨床療效證據來自於 ZETA 試驗<sup>i</sup>，但其納入條件並未限制為疾病惡化 (progressive) 的狀態，故相較於符合適應症之目標族群，該試驗所納入族群之疾病嚴重度較輕微。針對 ZETA 試驗內符合疾病惡化及具症狀性 (progressive and symptomatic) 的次族群分析中 (共 186 人)<sup>j</sup>，委員會認為相較於安慰劑而言，vandetanib 雖能夠改善 PFS，但因中央審查委員會 (central reviewed) 及試驗主持人評估的結果存在實質差異 (安慰劑組中位數分別為 16.4 個月及 8.3 個月)，故 PFS 分析結果具有潛在的不確定性；此外，於追蹤時間中位數為 105 個月時，兩組 OS 結果未有統計顯著差異，且因有高比例的病人後續接受轉換組別治療，使得 OS 結果被干擾且不可靠。該試驗之次族群分析結果如後表。

療效指標	安慰劑組	Vandetanib 組	HR [95%CI]
由中央委員會評估之 PFS	16.4 個月	28.0 個月	0.47 [0.29 至 0.77]

<sup>i</sup> ZETA 試驗為隨機分派、安慰劑對照、雙盲之臨床試驗，共納入 331 人，詳如本報告於「電子資料庫相關文獻」章節摘述內容。

<sup>j</sup> Vandetanib 之申請廠商有額外提供疾病惡化及具症狀性 (progressive and symptomatic) 的次族群資料供 NICE 科技評議委員會審議，但於該評議指引或 ZETA 試驗已發表的文獻中，並未公開詳細資訊。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療效指標	安慰劑組	Vandetanib 組	HR [95%CI]
由試驗主持人評估之 PFS	8.3 個月	22.1 個月	0.33 [0.20 至 0.53]
整體存活率 (OS)	追蹤時間中位數為 105 個月的分析結果為負向(因涉及機密而未揭露數值)，但無統計上顯著差異		

CI: confidence interval、HR: hazard ratio、OS: overall survival、PFS: progression-free survival。

- **【次族群分析-基因突變】**上市許可仿單中載及針對 RET (rearranged during transfection) 突變為陰性或未知者，可能有較低的 vandetanib 療效；評議委員會之臨床專家認為依照目前的研究顯示，RET 突變與否尚不足以導引臨床治療決策且仍需進一步研究，故委員會最終建議將包含所有病人，無論其 RET 突變與否。
- **【同地位藥品】**目前並無 vandetanib 與 cabozantinib 的直接比較試驗；但有一篇 EXAM 試驗為 cabozantinib 之雙盲、安慰劑對照、隨機對照第三期臨床試驗，目標族群為「無法進行手術切除、局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且有疾病進展 (progressive) 的成年病人」，比較 cabozantinib 140mg/day 及安慰劑組之臨床效果，其於疾病惡化時不建議再次使用 cabozantinib；試驗結果顯示 cabozantinib 組與安慰劑組相比有較佳的無惡化存活期 (中位數分別為 11.2 個月及 4.0 個月，HR [95%CI] 為 0.28 [0.19 至 0.40])，試驗主持人評估結果亦為相似)，但於整體存活期並未達統計學上顯著較佳 (中位數分別為 26.6 個月及 21.1 個月，HR [95%CI] 為 0.85 [0.64 至 1.12])。評議委員會認為相較於 ZETA 試驗，EXAM 試驗之目標族群與臨床實務中可能用藥族群較為相符，並且有較少的偏差。
- **【間接比較】**評估小組進行了一項間接比較，以 ZETA 試驗與 EXAM 試驗結果進行網絡統合分析，研究結果顯示 vandetanib 與 cabozantinib 之無惡化存活 (PFS) 結果大致相似，但兩組所納入族群有些為不同，且該研究僅納入此二篇試驗結果，故仍有其不確定性。
- **【安全性】**依據 ZETA 試驗結果，99.6% 受試者接受 vandetanib 後產生不良事件。病人專家表示這類的不良事件包含高頻率的腹瀉、紅疹及疲憊，但認為若未接受治療，疾病本身將造成更嚴重的結果。臨床專家表示這類不良事件傾向於出現在 vandetanib 治療的初期，而大多數病人在此後會降低使用劑量；另外，臨床專家認為在考慮使用 vandetanib 治療時，平衡風險與效益的重要性，而治療通常僅在疾病出現症狀後開始，以使治療的效益高於不良事件導致的負擔。

#### 4. 其他實證資料

##### (1). 其他醫療科技評估組織



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### A. SMC (蘇格蘭)

截至 2020 年 2 月 27 日，於 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字「vandetanib」，查獲 1 筆與本案相關報告[18]；該報告於 2012 年 6 月 11 日所發佈(No. 797/12)，因許可證持有者並未主動提出申請，故不建議納入 NHS Scotland，而該報告也並未進行醫療科技評估。

### (2). 電子資料庫相關文獻

#### A. 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed/Embase/Cochrane 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：

<b>Population</b>	納入條件：無法切除之局部侵犯或轉移性之甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者 排除條件：不設限
<b>Intervention</b>	vandetanib
<b>Comparator</b>	不設限
<b>Outcome</b>	不設限
<b>Study design</b>	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2020 年 3 月 4 日，以「medullary thyroid cancer、unresectable locally advanced or metastatic、vandetanib」做為關鍵字進行搜尋，排除會議發表海報、回顧性文章、評論性文章及第一/二期臨床試驗 (完整搜尋策略如附錄一)。

#### B. 搜尋結果

以上述搜尋策略，於 PubMed 共獲得 30 筆資料、於 Embase 共獲得 59 筆資料、於 Cochrane Library 共獲得 20 筆資料；經逐筆檢視標題與摘要，排除重複及不符合 PICOS 及非對照試驗<sup>m</sup>者，共得 7 筆資料與本案相關，分別為 2 筆隨機對

<sup>m</sup> 查獲 2 筆開放式作業、單臂、第二期臨床試驗資料，皆收納遺傳型之晚期甲狀腺髓質癌病人，因無對照組，未能提供比較資訊，本報告僅在此簡要說明。其中 1 筆由 Robinson 等人於 2010 年發表[19]，使用劑量為 vandetanib 100mg QD，與本案藥品許可用量(300 mg QD)不符；另 1

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

照試驗及 5 筆系統性文獻回顧暨統合性分析。

2 筆隨機對照試驗皆為第三期試驗，分別為「ZETA 試驗(樞紐試驗)[21]」及「安全性擴大服務計畫試驗[22]」；其中「ZETA 試驗(NCT00410761)」為雙盲、安慰劑對照試驗，但若試驗主持人(investigator)評估受試者發生疾病惡化則進行解盲，並讓受試者自由選擇是否進入接受 vandetanib 治療之開放式(open-label)試驗階段；此外，值得注意的是，此試驗之受試族群與建議者所建議之給付族群有所落差，說明如下：

ZETA 試驗受試族群	建議者所建議之給付族群
可測量的、無法進行切除的局部侵犯或轉移性遺傳型或偶發型甲狀腺髓質癌	無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲的患者( aggressive and symptomatic )
血清中降鈣素(calcitonin)濃度需大於 500 pg/mL	未限制血清中降鈣素濃度

另 1 筆「安全性擴大服務計畫試驗(NTC01298323)」，起因為該藥品於臨床試驗時發生多項不良事件(如腹瀉、皮疹、噁心、高血壓與頭痛等)，且亦有心電圖中 QT 波延長、尖端扭轉型室性心搏過速(Torsades de point)或猝死之風險，故美國食品藥物管理局(US Food and Drug Administration, USFDA)限制該藥品僅可於「藥品風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)」中使用，且歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)建議該藥品使用期間需小心監測心電圖中 QT 波是否延長。為有效管控使用 vandetanib 之不良事件發生，該試驗旨在探索「更頻繁的與 vandetanib 治療病人進行訪視與聯繫」是否能夠減少使用藥品造成的不良事件發生。

5 筆系統性文獻回顧暨統合分析資料，分別為「英國國民保健署(National Health Service)所發佈之醫療科技評估報告[23]」、「多重激酶抑制劑之效果與安全性[24]」、「以 RECIST 測量指標探究 vandetanib 療效[25]」、「使用 vandetanib 之腹瀉風險[26]」及「使用 vandetanib 之皮疹風險[27]」各 1 篇；惟關於「以 RECIST 測量指標探究 vandetanib 療效」研究，其所納入的 10 筆資料中，僅 2 筆為對照試驗(ZETA 試驗及 1 筆不同劑量之對照試驗)，其餘 8 筆為無對照組之觀察型研究，且多項研究指標的異質性偏高，故不於內文中多做敘述，請另如附錄二；而關於「使用 vandetanib 之腹瀉風險」及「使用 vandetanib 之皮疹

筆由 Wells 於 2010 年發表[20]，使用劑量為 vandetanib 300 mg QD，共收納 30 人，追蹤時間中位數為 10.2 個月，主要療效指標由研究者評估之客觀反應率結果為 20%，另有 53%受試者有大於 24 週的疾病穩定期，疾病控制率為 73%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

風險」等 2 筆資料，其研究對象包含其他腫瘤類型的病人（並非針對甲狀腺髓質癌），亦不於內文中多做敘述，請另如附錄三及附錄四。針對本文所納 2 筆系統性文獻回顧暨統合分析，重點摘要整理如下：

系統性文獻回顧暨統合分析	說明
英國國民保健署（National Health Service）所發佈之醫療科技評估報告	該報告乃比較 cabozantinib 及 vandetanib 於無法手術切除局部侵犯或轉移性之甲狀腺髓質癌之相對療效及安全性與經濟評估。雖然 cabozantinib 於我國未核准用於甲狀腺髓質癌，但考量於指引中其為與本案藥品具相近臨床地位之藥品，故於文中將整理兩者之相對療效與安全性資料。
多重激酶抑制劑之效果與安全性探討	納入不同品項之多重激酶抑制劑及不同型態之甲狀腺癌進行分析，但有針對符合本案之療效與安全性探討，其納入 ZETA 試驗及 1 項不同劑量間之比較試驗（NCT01496313）。

此外，於系統性文獻回顧暨統合分析研究內所提及的臨床試驗（NCT01496313），研究結果已於 2019 年公開[28]；該試驗為雙盲、隨機分派第四期臨床試驗，旨在探究不同劑量的 vandetanib 對於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌之療效及安全性差異；以整體反應率（overall response rate）<sup>n</sup>作為主要測量指標，結果發現 vandetanib 150 mg 每日一次組之整體反應率[95%信賴區間]為 0.20 [0.105 至 0.348]，vandetanib 300 mg 每日一次組之整體反應率[95%信賴區間]為 0.29 [0.176 至 0.445]。因該試驗為不同劑量間療效比較，且 vandetanib 150 mg 每日一次非為我國許可用量，故不於內文中多做敘述。

### 【隨機對照試驗】

#### (a) ZETA 試驗（2012 年發表之樞紐試驗）[21]

此為多國、多中心、隨機分派、安慰劑對照、雙盲、第三期臨床試驗（NCT00410761），由阿斯特捷利康公司（AstraZeneca）贊助執行，受試族群之主要納入與排除條件如後表：

<sup>n</sup> 此處整體反應率(overall response rate)為完全反應率(complete response)及部分反應率(partial response)之總和；與客觀反應率(objective response rate)相同。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

主要納入條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患有可測量的、無法進行手術切除的、局部侵犯或轉移性之遺傳型或偶發型甲狀腺髓質癌成年病人</li> <li>2. 所有受試者需能夠獲得檢體以便進行基因突變檢驗，除非為遺傳型病人且已確定具生殖細胞 RET 基因突變</li> <li>3. WHO 日常體能狀態 (performance status, PS) 為 0 至 2 分</li> <li>4. 血清中降鈣素 (calcitonin) 濃度 <math>\geq 500</math> pg/mL</li> </ol>
主要排除條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 顯著心臟、血液、肝臟或腎臟功能異常</li> <li>2. 隨機分派前 4 週內曾接受化學治療及/或放射線治療</li> <li>3. 腫瘤轉移至腦部或脊髓壓迫，除非已接受治療且達穩定狀態</li> <li>4. 曾接受過 vandetanib 治療者</li> </ol>

試驗設計以 2:1 比例將受試者隨機分派至 vandetanib 組<sup>o</sup>或安慰劑組(此時期稱隨機分派階段)；當試驗主持人判定疾病惡化時，便停止盲性治療，受試者可以自由選擇退出試驗或接受開放式作業 (open-label) vandetanib 治療，直至符合退出試驗的標準 (此時期稱開放式作業階段)。主要療效指標為中央委員會判定之無惡化存活率 (progression-free survival, PFS)<sup>p</sup>；次要療效指標包含客觀腫瘤反應率(objective response rate, ORR)<sup>q</sup>、第 24 週之疾病控制率(disease control rate, DCR)、反應持續期間 (duration of response, DoR)、整體存活率 (overall survival, OS)、生化反應 (血清降鈣素[calcitonin] 及癌症胚胎抗原[CEA]下降) 及至疼痛惡化時間<sup>r</sup>。

有 331 名受試者隨機分派至 vandetanib 組 (n= 231) 及安慰劑組 (n= 100)；其中 95% 為白人。兩組受試者基本特性相似，大部分為偶發型 (87%)、轉移性 (95%) 甲狀腺髓質癌，約四成病人先前曾接受全身性治療；vandetanib 組及安慰劑組分別有 59% 及 50% 病人具 RET 基因突變。

該試驗於主要分析日期時<sup>s</sup>，追蹤時間中位數為 24 個月，試驗中維持原分派

<sup>o</sup> Vandetanib 組初始劑量為 300 mg QD；若給藥後產生不良反應，將依照試驗計畫減少劑量至 200 mg QD 或 100 mg QD。

<sup>p</sup> 該試驗由獨立中央委員會 (independent central review) 參考固態腫瘤反應評估標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.0, RECIST v1.0) 進行主要與次要療效指標評估，其中疾病惡化 (PD) 定義為「以試驗中所有目標病灶長軸長度總合的最小值作為參考基準，之後若該目標病灶之長軸長度總合增加  $\geq 20\%$ ，即為疾病惡化；此外，出現一個以上新病灶亦被視為疾病惡化」；無惡化存活時間 (PFS) 定義為「隨機分派至疾病惡化或死亡的時間」。

<sup>q</sup> 客觀腫瘤反應率 (ORR) 為完全反應率 (complete response, CR) 與部分反應率 (partial response, PR) 相加；依照 RECIST v1.0 定義，完全反應 (CR) 乃所有目標病灶完全消失；部分反應 (PR) 以試驗之初所有目標病灶長軸總合作為參考基準，之後的目標病灶長軸總合減少 30% 以上。

<sup>r</sup> 疼痛惡化時間為複合性評估指標 (composite endpoint)，由病人回報鴉片類止痛藥使用狀況及簡易疼痛量表 (Brief Pain Inventory, BPI) 評估結果；於試驗起始時測量基礎值，爾後每週測量。疼痛惡化定義為 BPI 負向改變量  $\geq 2$  分，或鴉片類止痛藥使用量較基礎值增加  $\geq 10$  mg/day。

<sup>s</sup> 2009 年 7 月 31 日為該試驗之主要完成日期 (primary completion date)，意即試驗所納最後一位

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

盲性治療之人數分別為：vandetanib 組有 111 人(48%)、安慰劑組有 28 人(28%)；因疾病惡化 (PD) 或發生毒性後選擇進入 vandetanib 開放式作業 (open-label) 之人數分別為：vandetanib 組中有 44 人(44/120, 37%)，安慰劑組中有 58 人(58/71, 82%)。

於主要療效指標方面，vandetanib 組及安慰劑組分別有 73 人 (32%) 及 51 人 (51%) 發生疾病惡化或死亡，安慰劑組之 PFS 中位數為 19.3 個月，vandetanib 組則尚未達到 (以 Weibull 模型推估之 PFS 中位數為 30.5 個月)；主要分析結果顯示 vandetanib 組相較於安慰劑組，有統計上顯著較佳的無惡化存活期 (PFS) [HR= 0.46, 95% CI 0.31 to 0.69,  $p < 0.001$ ]；而在 Cox 回歸分析及其他敏感度分析中，亦呈現出 vandetanib 相較於安慰劑的改善 (詳如後表)。此外，在所有預設的次族群分析中，同樣觀察到一致的效益。

### Vandetanib 相較於安慰劑組之無惡化存活期 (PFS) 分析結果

	Vandetanib 組	安慰劑組	HR [95%CI]
	事件發生/總人數	事件發生/總人數	
<b>主要療效指標</b>			
意向治療分析 (intention to treat)	73/231	51/100	0.46 [0.31 至 0.69], $p < 0.001$
<b>預設敏感度分析</b>			
Cox 比例風險模式 (Cox proportional hazards model) <sup>t</sup>	73/231	51/100	0.46 [0.32 至 0.68], $p < 0.001$
依計畫書分析法 (per protocol) <sup>u</sup>	71/215	48/91	0.45 [0.30 至 0.68], $p < 0.001$
Whitehead 方法 <sup>v</sup>	73/231	51/100	0.51 [0.35 至 0.72], $p < 0.001$
排除開放式作業資料	64/231	59/100	0.27 [0.18 至 0.41], $p < 0.001$
依主持人判定之分析 結果	101/231	62/100	0.40 [0.27 至 0.58], $p < 0.001$

受試者完成主要療效指標測量之日期。預估 2020 年 12 月 30 日為試驗結束日期 (study completion date)，意即試驗所納最後一位受試者完成所有療效指標與不良事件監測。

<sup>t</sup> 該分析納入共變數包含 RET 突變狀態 (陽性、陰性或未知)、甲狀腺髓質癌類型 (偶發型或遺傳型)、降鈣素與 CEA 數值倍增時間 ( $\leq$ 或 $>$ 24 個月)、先前全身性治療次數、對最近一次全身性治療的反應。

<sup>u</sup> 排除顯著偏離計畫書者。

<sup>v</sup> 評估兩組別之不同評估頻率的影響。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

HR: hazard ratio、CI: confidence interval。若  $HR < 1$ ，則表示 vandetanib 較安慰劑有較佳的效果。除「依試驗主持人評估結果分析（簡稱主持人判定）」項目外，其所分析資料為獨立中央委員會（central review）以 RECIST 判定腫瘤是否惡化之結果。*斜體字*表達統計學上達顯著差異。

於次要療效指標方面，包括 ORR、DCR、血清降鈣素（calcitonin）及癌症胚胎抗原（CEA）生化反應率等，vandetanib 組皆較安慰劑組有顯著較佳的療效結果（詳如後表）。值得注意的是，在安慰劑組的 13 位反應者中，有 12 位的腫瘤反應是在進入開放式作業階段使用 vandetanib 後出現。

整體存活期資料尚未成熟（ $HR = 0.89$ , 95%  $CI = 0.48$  to  $1.65$ ）；最終整體存活期分析預計在 50% 受試者死亡時進行。

### Vandetanib 相較於安慰劑組之次要療效指標結果

分析變項	Vandetanib 組	安慰劑組	OR [95%CI]
客觀緩解率 (ORR)	45%	13%	5.48 [2.99 至 10.79], <i>p</i> < 0.001
第 24 週之疾病控制率 (DCR)	87%	71%	2.64 [1.48 至 4.69], <i>p</i> = 0.001
血清降鈣素 (calcitonin) 生化反應率 <sup>註</sup>	69%	3%	72.9 [26.2 至 303.2], <i>p</i> < 0.001
癌症胚胎抗原 (CEA) 生化反應率 <sup>註</sup>	52%	2%	52.0 [16.0 至 320.3], <i>p</i> < 0.001

CEA: carcinoembryonic antigen、CI: confidence interval、DCR: disease control rate、OR: odds ratio、ORR: objective response rate。ORR 及 DCR 為獨立中央委員會（central review）以 RECIST 判定腫瘤反應之結果。*斜體字*表達統計學上達顯著差異。

註：此處生化反應率表示檢驗數值降至正常值，或與基礎值（baseline）相比降幅大於 50% 之受試者比例。

在基因突變次族群分析方面（僅以隨機分派階段進行分析），試驗僅納入 33 位遺傳型甲狀腺髓質癌病人，其中 32 位於進入試驗前已知具生殖細胞 RET 突變，vandetanib 組及安慰劑組之客觀腫瘤反應率分別為 46.4% 及 0%。

在 298 位偶發型甲狀腺髓質癌病人中，297 位有取得腫瘤檢體，檢測結果顯示 52% 為 RET 突變陽性，2.7% 為 RET 突變陰性，而有高達 45.3% 因檢體問題未能完成分析，故 RET 突變狀態為未知；因此，基於 RET 突變陰性病人數很少且未知 RET 突變狀態病人數很多，無法對於偶發型甲狀腺髓質癌病人依 RET 突變狀態進行的次族群分析結果做出結論。另一方面，依 M918T 突變進行之次族群分析結果顯示，雖然 M918T 突變陽性及陰性病人皆對 vandetanib 具有客觀腫瘤反應，但以 M918T 突變陽性病人的反應率較高。結果整理如後表。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 次族群之客觀腫瘤反應率 (ORR)

基因突變次族群	Vandetanib 組	安慰劑組
遺傳型 MTC	46.4% (13/28)	0% (0/5)
偶發型 MTC – RET 突變陽性	51.8% (57/110)	0% (0/45)
偶發型 MTC – RET 突變陰性	0% (0/2)	0% (0/6)
偶發型 MTC – RET 突變未知	34.1% (31/91)	2.3% (1/44)
偶發型 MTC – M918T 突變陽性	54.5% (55/101)	0% (0/41)
偶發型 MTC – M918T 突變陰性	30.9% (17/55)	2.6% (1/39)
偶發型 MTC – M918T 突變未知	33.3% (16/48)	0% (0/17)

MTC: medullary thyroid cancer、ORR: objective response rate、RET: rearranged during transfection。

於評估安全性與耐受性方面，以隨機分派階段進行統計，以該階段之接受治療中位數天數而言，vandetanib 組為 90.1 週，安慰劑組為 39.9 週；31 人於此階段因不良事件 (adverse event) 退出試驗，其中 vandetanib 組有 28 人 (12%)，安慰劑組為 3 人 (3%)；而以「所有不良事件」進行統計，vandetanib 組發生率高於 30% 的不良事件包括腹瀉 (56% vs 26%)、皮疹 (45% vs 11%)、噁心 (33% vs 16%) 及高血壓 (32% vs 5%)，且發生率皆高於安慰劑組；以「三級 (含) 以上不良事件<sup>w</sup>」進行統計，vandetanib 組發生率前三高的不良事件亦皆較安慰劑組更常發生，分別為腹瀉 (11% vs 2%)、高血壓 (9% vs 0%)、心電圖發現 QT 波延長 (8% vs 1%)；vandetanib 組與安慰劑組相比，亦有較多病人因甲狀腺刺激素濃度升高而需調高甲狀腺替代治療劑量 (49.3% vs 17.2%)；此外，vandetanib 組及安慰劑組分別有 5 人 (2.2%) 及 2 人 (2.0%) 因不良事件導致死亡。

### (b) 安全性擴大服務計畫試驗 (2016 年發表) [22]

該試驗目的為探討更頻繁的與 vandetanib 治療病人進行訪視與聯繫，是否能因即早發現不良事件之症狀與癥候，而降低嚴重不良事件暴露時間。此為多國、多中心、隨機分派、開放式作業、第三期臨床試驗 (NTC01298323)。受試者納入條件為 (1) 18 歲 (含) 以上、(2) 組織學確認診斷為無法切除、局部侵犯或轉移性之遺傳型或偶發型甲狀腺髓質癌、(3) 日常體能狀態為 0 至 2 分<sup>x</sup>，符合條件之受試者依照腎功能調整 vandetanib 投予劑量。試驗設計乃以 1:1 比例將受試者隨機分派至安全性擴大服務計畫組 (簡稱擴大服務組) 及標準監測組 (簡稱標準組)，標準組為給藥後第 2、4、8 及 13 週進行訪視，之後每 3 個月進行訪視，擴大服務組除了標準組的例行性訪視外，額外增加由臨床醫師或研究護理師進行

<sup>w</sup> 該試驗之不良事件等級定義乃參考不良事件通用術語標準第三版 (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events v3, NCI-CTCAE v3) 之定義。

<sup>x</sup> 此處之日常體能狀態 (performance status)，可依照世界衛生組織 (WHO) 或美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 所定義判斷。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

每 2 週的電話聯繫，兩組別連續追蹤 52 週，主要研究指標為「初始治療前 12 個月內，發生 2 級以上不良事件<sup>y</sup>之時間佔比」。

該試驗共納入 205 人，隨機分派至擴大服務組 (n=103) 及標準組 (n=102)，擴大服務組平均藥品使用期間為 14.13 個月，標準組為 13.87 個月。於主要研究指標方面，擴大服務組為 51.65% (標準差為 35.55)，標準組為 45.19% (標準差為 36.35)，兩組無統計學上顯著差異(95%CI 為-3.44%至 16.37%，p 值為 0.199)；於整體不良事件方面，最常發生項目為腹瀉 (擴大服務組為 56.9% vs 標準組為 46.6%)、高血壓 (36.3% vs 31.1%)、皮疹 (25.5% vs 24.3%)；於嚴重不良事件方面，最常發生項目為高血壓 (2.0% vs 1.9%)；於死亡人數方面，擴大服務組有 4 人，標準組有 2 人。此外，於藥品使用中斷方面，擴大服務組有 60.8%，標準組有 48.5%；於藥品劑量降低方面，擴大服務組有 43.1%，標準組有 36.9%。試驗結果摘要整理如後：

### 安全性擴大服務計畫試驗之結果摘要

指標項目	擴大服務組	標準組
<b>主要評估指標</b>		
2 級以上不良事件時間佔比	51.65%	45.19%
<b>其他評估指標 (發生率)</b>		
整體不良事件	99.0%	90.3%
2 級以上不良事件	88.2%	80.6%
3 級以上不良事件	52.9%	45.6%
嚴重不良事件	26.5%	29.1%

文獻結論：對於接受 vandetanib 治療病人，額外提供安全性擴大服務相較於接受標準不良事件監測，對不良事件的發生頻率或嚴重程度皆無影響。

### 【系統性文獻回顧暨統合分析】

#### (a) 英國 NHS 之醫療科技評估報告 (2019 年發表) [23]

此份評估報告針對「cabozantinib 及 vandetanib 使用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人」的療效與安全性，報告進行了一項系統性文獻回顧，以預設條件於電子資料庫中進行檢索<sup>z</sup>，納入於 2016 年 11 月前公開

<sup>y</sup> 以至少一次的第四版 CTCAE 定義 2 級以上不良事件為測量指標。

<sup>z</sup> 預設條件為無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人、使用 cabozantinib 或 vandetanib、隨機對照試驗或非隨機對照之比較試驗等。資料庫包含 MEDLINE、Embase、Cochrane Database of Systematic Reviews、Cumulative Index to Nursing and Allied Health



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之資料；最終共納入 2 篇 cabozantinib 相關試驗 (EXAM 試驗及 EXAMINER 試驗<sup>aa</sup>) 及 3 篇 vandetanib 相關試驗 (ZETA 試驗、NCT01496313 及 NCT00923247<sup>bb</sup>)，其中僅 EXAM 試驗及 ZETA 試驗於該報告進行評估時已發表結果。兩項試驗皆以安慰劑為對照組，但受試族群有明顯差異，EXAM 試驗所納入受試者需有疾病惡化之證據，但 ZETA 試驗並無此限制。此外，ZETA 試驗允許受試者在試驗主持人判定發生疾病惡化後繼續使用 vandetanib 治療或轉換組別治療(crossover)，此導致試驗中的療效及安全性結果受到干擾(confounded)。

Vandetanib 上市許可仿單中未針對「疾病侵襲 (aggressive)」及「症狀性 (symptomatic)」進行定義，而廠商另有針對 ZETA 試驗提供兩種次族群定義之分析結果，包括 (1) 疾病惡化且為症狀性之次族群 (簡稱為 ZETA 試驗之仿單內族群)<sup>cc</sup>，(2) 疾病惡化且為症狀性及侵襲性之次族群 (簡稱為 ZETA 試驗之仿單內限縮族群)<sup>dd</sup>。

該報告將 EXAM 試驗、ZETA 試驗及 ZETA 試驗之仿單內族群進行主要療效指標整理，顯示無論由獨立中央委員會判定 (簡稱中央判定) 或是試驗主持人判定 (簡稱主持人判定)，cabozantinib 及 vandetanib 相較於安慰劑皆有統計上顯著較佳的 PFS，整理結果如後表。

### 各試驗之無惡化存活期中位數 (單位為月)

EXAM 試驗 (n=330)			
試驗組別	Cabozantinib (n=219)	安慰劑 (n=111)	HR [95%CI], p 值
中央判定	11.2	4.0	0.28 [0.19 至 0.40], p<0.001
主持人判定	13.8	3.1	0.29 [0.21 至 0.42], p<0.001
ZETA 試驗 (n=331)			
試驗組別	Vandetanib	安慰劑	HR [95%CI], p 值

Literature (CINAHL)、Web of Science 等。

<sup>aa</sup> EXAMINER (NCT01896479) 為多中心、雙盲、隨機對照第四期臨床試驗，旨在比較 cabozantinib 140 mg 與 60 mg 對於疾病惡化或轉移性甲狀腺髓質癌之療效。

<sup>bb</sup> NCT01496313 為多中心、雙盲、隨機對照第四期臨床試驗，旨在比較 vandetanib 300 mg 與 150 mg 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人之臨床療效及安全性；NCT00923247 為第一/二期臨床試驗，乃比較 vandetanib 及其合併 bortezomib 於甲狀腺髓質癌之臨床效果。

<sup>cc</sup> 疾病惡化且為症狀性 (symptomatic) 之定義為在試驗前 12 個月內判斷有疾病惡化且在基期時具有下列症狀之一：疼痛評分大於 4 分、鴉片類藥品每日使用大於 10 mg、腹瀉、潮紅、疲憊、疼痛、噁心、吞嚥障礙、聲音障礙、呼吸道症狀或體重減輕。

<sup>dd</sup> 疾病惡化且為症狀性 (symptomatic) 及侵襲性 (aggressive) 之定義為在疾病惡化且為症狀性 (symptomatic) 病人中，額外限縮為 calcitonin 及 CEA 之倍增時間小於 24 個月者。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	(n=231)	(n=100)	
中央判定	30.5	19.3	0.46 [0.31 至 0.69] , p< 0.001
中央判定(排除開放式作業階段)	32.4	16.4	0.28 [0.18 至 0.42] , p< 0.001
主持人判定	22.3	8.3	0.40 [0.27 至 0.58] , p< 0.001
ZETA 試驗之仿單內族群 (n=186)			
試驗組別	Vandetanib (n=126)	安慰劑 (n=60)	HR [95%CI] , p 值
中央判定	28.0	16.4	0.47 [0.29 至 0.77] , p= 0.0024
中央判定(排除開放式作業階段)	30.1	11.1	0.32 [0.19 至 0.54] , p< 0.0001
主持人判定	22.1	8.3	0.33 [0.2 至 0.53] , p= 0.0226

CI : confidence interval、HR : hazard ratio。除了「排除開放式作業階段」之統計項目外，其餘皆項目皆以治療意向分析 (intent to treat, ITT) 進行統計。

該報告中將 EXAM 試驗及 ZETA 試驗之仿單內族群，取自意向分析 (intent to treat, ITT) 結果，以中央判定及主持人判定分別進行了網絡統合分析，並以無惡化存活期 (PFS) 作為測量指標，結果顯示，兩藥品間之風險比 (hazard ratio, HR) 未達統計上顯著差異，但治療效果偏向 cabozantinib。結果如後表。

### Vandetanib (仿單內族群) 相較於 cabozantinib 之無惡化存活期風險比

	風險比 (HR)	95% 可信賴區間 (CrI)
中央判定	1.68	0.61 至 4.62
主持人判定	1.14	0.41 至 3.09

HR : hazard ratio、CrI : credible interval。當 HR 大於 1 時，表示 cabozantinib 有較佳的無惡化存活期。

於三級 (含) 以上不良事件發生狀況中，cabozantinib 於 EXAM 試驗中常見者為腹瀉 (16%)、手足症候群 (13%)、疲憊 (9%)、高血壓 (8%)、虛弱 (6%) 及體重減輕 (5%)；vandetanib 於 ZETA 試驗中常見者為腹瀉 (11%)、高血壓 (9%)、心電圖顯示 QT 波延長 (8%)<sup>ee</sup>、疲憊 (6%)、降低食慾 (4%) 及皮疹 (4%)。

### (b) 多重激酶抑制劑之效果與安全性 (2020 年發表) [24]

該研究旨在探究多重激酶抑制劑 (mutikinase inhibitors) 對於甲狀腺癌之效果與安全性，研究分別執行經碘放射治療無效的分化完整型甲狀腺癌 (radioiodine

<sup>ee</sup> 該報告提及酪胺酸酶抑制劑中，僅 vandetanib 及 sunitinib 會造成心電圖顯示 QT 波延長的狀況。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

refractory well-differentiated thyroid cancer, RR-WDTC) 及甲狀腺髓質癌之統合分析，其所納入藥品品項包含 sorafenib、vandetanib、lenvatinib 及 cabozantinib；試驗設計設限為隨機對照，以關鍵字(甲狀腺癌及藥品名稱等)於電子資料庫及臨床試驗註冊網站進行檢索<sup>ff</sup>，納入於 2019 年 3 月 25 日前公開之資料；主要指標包含疾病控制率 (DCR)、客觀腫瘤反應率 (ORR) 及無惡化存活率 (PFS)，次要指標包含藥品安全性資料。

研究共納入 7 項試驗，其中甲狀腺癌種類為甲狀腺髓質癌者共納入 3 項試驗，分別為 EXAM 試驗<sup>gg</sup>、ZETA 試驗及 NCT01496313<sup>hh</sup>，以此 3 項試驗結果進行 cabozantinib 140 mg、vandetanib 300 mg 及 vandetanib 150 mg 之統合分析。研究結果顯示，cabozantinib 有較高的客觀腫瘤反應率、較低的腫瘤惡化風險及較低的不良事件發生，結果整理如後表。

### 研究次族群分析 - Cabozantinib 及 vandetanib 於不同測量指標下之結果

	Cabozantinib 140 mg	Vandetanib 300 mg	Vandetanib 150 mg
客觀腫瘤反應率 (ORR) (OR [95%CI])	85.3 [5.22 至 1395.15]	3.31 [0.68 至 16.22]	0.60 [0.16 至 2.33]
無惡化存活時間 (PFS) (HR [95%CI])	0.28 [0.19 至 0.40]	0.46 [0.31 至 0.69]	-
嚴重不良事件 (OR [95%CI])	0.41 [0.22 至 0.75]	1.20 [0.45 至 3.19]	1.07 [0.23 至 4.92]

CI：confidence interval、HR：hazard ratio、OR：odd ratio、ORR：objective response rate、PFS：progression-free survival。無惡化存活時間風險比為與對照組相比之結果，cabozantinib 於 EXAM 試驗及 vandetanib 300mg 於 ZETA 試驗，其對照組皆為安慰劑，vandetanib 150mg 於 NCT01496313 試驗之對照組為 vandetanib 300mg，此比較組未提供無惡化存活時間之風險比結果。

#### (四) 療效評估結論

##### 1. 療效參考品

<sup>ff</sup> 電子資料庫包含 PubMed、Embase、SCOPUS、Web of Science，臨床試驗註冊網站包含 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 及 clinicaltrial.gov。

<sup>gg</sup> EXAM 試驗為 cabozantinib 與安慰劑相比之隨機對照、雙盲、第三期臨床試驗，亦為 cabozantinib 於「無法切除、局部侵犯或轉移之疾病惡化甲狀腺髓質癌」之樞紐試驗，已於英國 NICE 之醫療科技評估報告中提及，故不贅述。

<sup>hh</sup> NCT01496313 乃針對「無法切除、局部侵犯或轉移之疾病惡化甲狀腺髓質癌」之第四期臨床試驗，比較 vandetanib 300 mg 與 150 mg 之臨床效果；該試驗之結果顯示，300mg 組 ORR [95%CI] 為 0.20 [0.105 至 0.348]，150mg 組 ORR [95%CI] 為 0.29 [0.176 至 0.445]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者依據 vandetanib 之藥品許可適應症，擬申請健保給付適應症為「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲的患者」；參考美國 NCCN 及歐洲 ESMO 等治療指引，其中對於無法進行手術切除之局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌病人，可使用的全身性治療藥品為本品及 cabozantinib，但 cabozantinib 於我國尚未取的治療甲狀腺癌相關適應症。

因此，綜合考量 ATC 分類碼、我國許可適應症及健保收載條件，本品於我國目前並無合適療效參考品。

### 2. 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2020 年 2 月 27 日止，於 PBAC（澳洲）及 SMC（蘇格蘭）等醫療科技評估組織之公開網頁，輸入關鍵字「vandetanib」，未查獲相關資料。

CADTH（加拿大）於 2017 年 3 月 30 日發表一項醫療科技評估報告（pCODR 10090），該報告最終建議為「建議給付 vandetanib，但需將成本效果提升至可接受程度」，其適用族群為：「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性病人之具症狀性及/或疾病惡化之甲狀腺髓質癌，且具有良好之日常體能狀態，治療持續至疾病惡化或無法接受的毒性產生」。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pERC）同意 vandetanib 符合醫療實務之未滿足需求（unmet need）之藥品，但建議各省需針對「疾病惡化及/或具症狀性（progressive and/or symptomatic）」給予定義，並且需持續於「controlled distribution program」下監測不良事件，尤其是黑盒警示中提及的項目（如 QT 波延長、心衰竭、高血壓及高血壓危像）需特別注意，以確保藥品療效利益大於風險。

NICE（英國）於 2018 年 12 月 12 日發表一項科技評議指引（TA550），該指引最終結論為「不建議給付 vandetanib 用於治療無法進行手術切除、局部侵犯或轉移性之疾病侵襲性及具症狀性的甲狀腺髓質癌成年病人」，其主要考量乃基於 vandetanib 之臨床試驗設計允許受試者轉換組別治療，且由中央審查委員會與試驗主持人所評估的 PFS 結果差距甚大（安慰劑組分別為 16.4 個月及 8.3 個月），使 PFS 結果具不確定性，且其所納入的受試族群並無限定「具症狀性及疾病侵襲性」，故試驗結果並不能完全代表所申請給付的目標族群；相比之下，cabozantinib 能夠提供更具可信度的實證資料，且已成為建議收載之治療選項（TA516），故該指引並不建議收載 vandetanib。

### 3. 相對療效與安全性

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (1). 隨機對照試驗：ZETA 試驗（2012 年發表之樞紐試驗）

此為多國、多中心、隨機分派、安慰劑對照、雙盲、第三期臨床試驗，試驗設計乃以 2:1 比例將受試者隨機分派至 vandetanib 組或安慰劑組（此時期稱隨機分派階段）；當試驗主持人判定疾病惡化時，便停止盲性治療，受試者可以自由選擇退出試驗或進入 vandetanib 的開放式作業（open-label），直至符合退出試驗的標準（此時期稱開放式作業階段）；主要療效指標為中央委員會判定之無惡化存活時間（PFS）。值得注意的是，該試驗所納入族群與建議者申請之給付族群並不完全相同，如後表：

ZETA 試驗受試族群	建議者申請之給付族群
可測量的、無法進行切除的局部侵犯或轉移性遺傳型或偶發型甲狀腺髓質癌	無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病侵襲的患者（aggressive and symptomatic）
血清中降鈣素（calcitonin）濃度需大於 500 pg/mL	未限制血清中降鈣素濃度

試驗共有 331 名受試者隨機分派至 vandetanib 組（n=231）及安慰劑組（n=100），於追蹤中位數為 24 個月的期間內，vandetanib 組發生疾病惡化（PD）或死亡人數有 73 人（36%）、安慰劑組有 51 人（51%）；於主要及次要療效指標中，vandetanib 組相較於安慰劑組，皆達統計上顯著較佳的效果，如後表：

	Vandetanib 組	安慰劑組	
	事件發生/總人數	事件發生/總人數	
<b>主要療效指標</b>			<b>HR [95%CI]</b>
意向治療分析（intention to treat）	73/231	51/100	0.46 [0.31 至 0.69]
<b>次要療效指標</b>			<b>OR [95%CI]</b>
客觀緩解率（ORR）	45%	13%	5.48 [2.99 至 10.79]
第 24 週之疾病控制率（DCR）	87%	71%	2.64 [1.48 至 4.69]
血清降鈣素（calcitonin）生化反應率	69%	3%	72.9 [26.2 至 303.2]
癌胚抗原（CEA）生化反應率	52%	2%	52.0 [16.0 至 320.3]

CEA：carcinoembryonic antigen、CI：confidence interval、DCR：disease control rate、OR：odds ratio、

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

ORR：objective response rate。

### (2). 系統性文獻回顧暨統合分析

#### A. 英國 NHS 之醫療科技評估報告 (2019 年發表)

該報告旨在比較 cabozantinib 與 vandetanib 之療效與安全性，雖 cabozantinib 於我國尚未取得甲狀腺癌相關適應症，但該成分於美國食品藥物管理署及歐洲藥品管理局皆取得此適應症，故於此簡述兩者間的比較結果，以供參考。該報告以電子資料庫進行系統性文獻回顧，納入於 2016 年 11 月前公開之資料，最終共納入 2 篇 cabozantinib 相關試驗及 3 篇 vandetanib 相關試驗，其中僅 EXAM 試驗及 ZETA 試驗於該報告進行評估時已發表結果。基於 ZETA 試驗所納入族群與歐洲藥品管理局許可使用族群 (progressive and symptomatic) 不同，故該報告以 ZETA 試驗次族群分析結果與 EXAM 試驗結果進行網絡統合分析，結果如後表。

#### 各試驗之無惡化存活期中位數 (單位為月)

EXAM 試驗 (n=330)			
試驗組別	Cabozantinib (n=219)	安慰劑 (n=111)	HR [95%CI], p 值
中央判定	11.2	4.0	0.28 [0.19 至 0.40], p<0.001
主持人判定	13.8	3.1	0.29 [0.21 至 0.42], p<0.001
ZETA 試驗之仿單內族群 (n=186)			
試驗組別	Vandetanib (n=126)	安慰劑 (n=60)	HR [95%CI], p 值
中央判定	28.0	16.4	0.47 [0.29 至 0.77], p=0.0024
中央判定 (排除開放式作業階段)	30.1	11.1	0.32 [0.19 至 0.54], p<0.0001
主持人判定	22.1	8.3	0.33 [0.2 至 0.53], p=0.0226

CI：confidence interval、HR：hazard ratio。除了「排除開放式作業階段」之統計項目外，其餘皆以治療意向分析 (intent to treat, ITT) 進行統計。

#### Vandetanib (仿單內族群) 相較於 cabozantinib 之無惡化存活時間風險比

	風險比 (HR)	95% 可信賴區間 (CrI)
中央判定	1.68	0.61 至 4.62
主持人判定	1.14	0.41 至 3.09

HR：hazard ratio、CrI：credible interval。當 HR 大於 1 時，表示 cabozantinib 有較佳的無惡化存活時間。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### B. 多重激酶抑制劑之效果與安全性 (2020 年發表)

該研究旨在探究多重激酶抑制劑 (mutikinase inhibitors) 對於甲狀腺癌之效果與安全性，雖納入多種藥品且未限定甲狀腺癌類型，但仍有將甲狀腺髓質癌進行分組分析，故於此簡述其分析結果。該研究以電子資料庫進行系統性文獻回顧，納入於 2019 年 3 月 25 日前公開之資料，其中甲狀腺癌種類為甲狀腺髓質癌者共納入 3 項試驗，分別為 EXAM 試驗、ZETA 試驗及 NCT01496313，以此 3 項試驗結果進行 cabozantinib 140 mg、vandetanib 300 mg 及 vandetanib 150 mg 之統合分析。研究結果顯示，cabozantinib 有較高的客觀腫瘤反應率 (ORR)、較低的腫瘤惡化風險及較低的不良事件發生，結果整理如後表。

#### 研究次族群分析 - Cabozantinib 及 vandetanib 於不同測量指標下之結果

	Cabozantinib 140 mg	Vandetanib 300mg	Vandetanib 150 mg
客觀腫瘤反應率 (ORR) (OR [95%CI])	85.3 [5.22 至 1395.15]	3.31 [0.68 至 16.22]	0.60 [0.16 至 2.33]
無惡化存活率 (PFS) (HR [95%CI])	0.28 [0.19 至 0.40]	0.46 [0.31 至 0.69]	-
不良事件 (AE) (OR [95%CI])	0.41 [0.22 至 0.75]	1.20 [0.45 至 3.19]	1.07 [0.23 至 4.92]

CI : confidence interval、HR : hazard ratio、OR : odd ratio、ORR : objective response rate、PFS : progression-free survival。

#### 4. 醫療倫理

於 CADTH (加拿大) 之醫療科技評估報告 (pCODR 10090) 中提及，病友團體代表表示改善生活品質、延緩疾病進展及改善疾病相關症狀對病人而言是非常重要的。NICE (英國) 之病友代表團體亦表示，甲狀腺髓質癌為不可治癒之疾病，故病人將會樂見有能延緩疾病惡化及控制症狀的治療選擇出現。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 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 /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)	(1) 於 2017 年 2 月 2 日公告初始建議。 (2) 於 2017 年 3 月 30 日公告最終建議。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 3 月 13 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2018 年 12 月公告一份相關醫藥科技評估報告 (TA550)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭): 於 2012 年 6 月公告一份相關建議。
電子資料庫	CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 共搜尋到 1 篇相關文獻。
建議者提供之資料	建議者未提出相關資料。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [15]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 於 2017 年 2 月公告 vandetanib 的初始建議 (initial recommendation)，並於同年 3 月公告最終建議 (final recommendation)。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pERC) 於兩份報告中皆建議，在改善 vandetanib 的成本效益至可接受程度的前提之下，同意給付 vandetanib 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid cancer, MTC)，病人具症狀性 (symptomatic) 及/或疾病惡化 (progressive)，並有良好的日常體能狀態。

此建議乃基於 pERC 認為 vandetanib 具有中等程度的臨床淨效益，vandetanib 相較於安慰劑能有意義地改善病人的無惡化存活期 (PFS)，且臨床上需要更多的有效治療選項。pERC 亦注意到，vandetanib 在病人整體存活期 (OS) 及生活品質的效益尚有不確定性，且 vandetanib 具有可控制但無法忽視的藥品毒性。Vandetanib 雖在藥品毒性上有風險，但其能改善 PFS 並提供病人最佳支持性療法



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(best supportive case, BSC) 以外的治療選項，故整體而言尚符合病人價值。然而，pERC 認為在廠商的建議價格下，vandetanib 並不具成本效益。

以下針對經濟分析內容進行摘述：

廠商提交成本效果 (cost-effectiveness) 與成本效用 (cost-utility) 分析，比較 vandetanib 與 BSC 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為症狀性及疾病惡化的次族群。其使用分段存活模型 (partitioned survival model)，並將疾病狀態分為疾病穩定、疾病惡化、死亡。模型中的評估期間為 50 年；臨床療效參數取自 ZETA 試驗，廠商並根據試驗結果來外推 (extrapolate) 存活函數；效用值的來源為 ZETA 試驗與已發表研究；醫療資源利用與成本資料則取自加拿大本土相關資訊與專家意見。

經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 針對廠商的經濟分析提出以下限制：(1) vandetanib 相較於 BSC 的 OS 效益具不確定性，因廠商係以 ZETA 試驗的 PFS 結果來推估 OS，然而試驗中並未顯示 vandetanib 對於 OS 具有任何效益，廠商以此方式所推估的 OS 並不符合臨床試驗的結果，故可能高估 vandetanib 相對於安慰劑的療效；(2) 效用值部分，廠商將 ZETA 試驗的數據進行轉換 (mapping)，得到疾病惡化前的效用值 (0.84)；並參考先前一篇黑色素瘤的研究，取其疾病惡化前後的效用值差異 (0.18)，進一步計算疾病惡化後的效用值 (0.66)。然而，根據臨床指導小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 的回饋意見，MTC 病人生活品質的差異取決於其是否產生症狀，故疾病惡化不至於對生活品質造成如此明顯的差異；(3) 廠商在模型中將病人自用藥至降低劑量或停藥的時間設為 8 個月，CGP 則認為 3 個月會較接近實際狀況；(4) 廠商根據 ZETA 試驗設定病人需要降低劑量或停藥的比例，CGP 認為臨床實務上的比例應會較廠商所假設的低；(5) 模型中的評估時間 50 年過長，高估了病人的預期壽命，與實際狀況不符。

EGP 針對上述假設及參數進行調整，包括根據 ZETA 試驗校正效用值、縮短病人自用藥至降低劑量或停藥的時間、減少病人需要降低劑量或停藥的比例、縮短評估期間為 10 年等。其重新評估後的 ICER 估計值介於 314,801 至 434,852 加幣/QALY，在此範圍內的最佳估計值為 352,641 加幣/QALY。總結而言，pERC 認為在廠商的建議價格下，vandetanib 相較於 BSC 並不具有成本效益。

### 2. PBAC (澳洲)

至 2020 年 3 月 13 日止查無資料。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 3. NICE (英國) [17]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 於 2018 年 12 月公告與本品相關之醫療科技評估報告 (TA550), 其不建議收載 vandetanib 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌, 並且為疾病侵襲性 (aggressive) 及具症狀性 (symptomatic) 的成年病患。

委員會做出此建議乃基於, 臨床試驗顯示 vandetanib 相較於最佳支持性療法 (BSC) 或許能延後病人疾病惡化, 但此效益仍具不確定性, 且關於 vandetanib 能否增加病人整體存活期的證據尚不可靠; 此外, vandetanib 相較於 BSC 或 cabozantinib 的成本效益估計值, 高於 NICE 可接受的範圍, 且 vandetanib 不符合 NICE 生命臨終 (end-of-life) 或癌症藥物基金 (Cancer Drugs Fund, CDF) 的標準, 故認為 vandetanib 並不是具成本效益的治療選項。

以下針對經濟分析內容進行摘述:

根據 vandetanib 的上市許可範圍, 其僅用於治療「疾病侵襲性及症狀性」的病人, 而臨床專家表示此可視為與「疾病惡化 (progressive) 及症狀性」相同。然而, ZETA 試驗的收案條件並未限制在疾病惡化的病人, 故試驗中病人族群的疾病嚴重度較輕, 與臨床實務上用藥的病人不完全相符。因此, 廠商在臨床療效部分提供了 ZETA 試驗中 2 種次族群的證據, 分別為 (1) 符合上市許可範圍的次族群 (marketing authorization subgroup), 指「疾病惡化及症狀性」的病人; (2) 限縮之次族群 (restricted subgroup), 指「疾病惡化及症狀性, 且降鈣素和癌胚抗原倍增時間 (CTN and CEA doubling time) 少於 24 個月」的病人; 而在經濟分析部分, 廠商僅針對「限縮之次族群」進行評估。此外, 由於 ZETA 試驗有交叉設計 (crossover), 大部分病人在疾病惡化後轉為開放式 (open-label) 使用 vandetanib, 導致試驗中 OS 的結果受到干擾 (confounded) 且不夠可靠。因此, 除了原先的經濟分析之外, 廠商另針對 crossover 進行校正, 並在更新的經濟分析中採用了校正後的 OS 結果。

評估小組 (assessment group) 對廠商的經濟分析提出以下疑慮: (1) 廠商執行的 OS 外推並不正確, 其將校正 crossover 後的數據當成實際的試驗數據來進行外推, 此將使分析結果具不確定性; (2) 有關藥費成本, 評估小組認為廠商應將病人疾病惡化後的 vandetanib 成本納入分析, 因在分段存活模型 (partitioned-survival model) 中, 病人惡化後僅會轉移至死亡狀態, 故惡化後應會持續 vandetanib 治療至死亡。然而委員會對此表示, 通常醫師在影像學上發現病人疾病惡化後便會停止治療, 故不須納入此部分的成本; (3) 若病人在惡化之

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

前停藥，廠商則在模型中將病人後續的 vandetanib 成本移除，然而臨床實務上病人可能因藥品毒性而提前停藥，但後續會再度使用，故評估小組認為廠商的做法會低估藥費成本；(4) 有關目標族群，評估小組認為「符合上市許可範圍的次族群」才較能反映 NHS 臨床實務上接受治療的病人族群，使用 ZETA 試驗的結果（無論校正 crossover 與否）並不恰當，故委員會認為廠商提交的經濟模型不適合做為決策之用。

評估小組另外進行成本效益分析，在臨床療效部分假設 vandetanib 與 cabozantinib 具有相同的 PFS 和 OS 效益，故採用較穩健的 cabozantinib 臨床試驗結果（EXAM trial）；並另調整病人在惡化之前停藥的成本計算方式；有關效用值參數，廠商引用 ZETA 試驗轉換後的數據以及一篇黑色素瘤相關研究，評估小組則認為病人惡化前與惡化後的效用值應引用相同的參考來源，故另外參考一篇分化型甲狀腺癌的數據。經重新評估後，vandetanib 相較於 cabozantinib 的 ICER 估計值超過 100,000 英鎊/QALY；而 vandetanib 相較於 BSC 的 ICER 值超過 50,000 英鎊/QALY。委員會認為其明顯高於一般所認為具成本效益的範圍（20,000-30,000 英鎊/QALY），故不建議 vandetanib 在英國國民健康服務（NHS）中被常規使用。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC（蘇格蘭）[18]

由於藥物許可證持有廠商未向 SMC 提出申請，故 SMC 不建議收載 vandetanib 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌，並且為疾病侵襲性（aggressive）及症狀性（symptomatic）的患者。

#### 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：medullary thyroid cancer
------------	-------------------------------

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	vandetanib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	((cost-effectiveness analysis ) OR cost-utility analysis ) OR cost-benefit analysis ) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 3 月 2 日，以 vandetanib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，僅查獲一篇相關研究[23]。此篇為英國 NICE 針對 vandetanib 與 cabozantinib 用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性 MTC 所進行的醫療科技評估，包含療效、經濟的系統性文獻回顧，並且執行經濟評估模型。研究中有關 vandetanib 的部分，為本報告前述 NICE 醫療科技評估報告之詳細內容，故大致與前述相同，本報告僅就經濟評估重點進行摘述如後：

在成本效益文獻回顧的部分，此研究未搜尋到任何相關文獻；而 NICE 評估小組所執行的經濟評估模型，係以 NHS 為觀點，評估 vandetanib 及 cabozantinib 相較於 BSC 的成本效益。評估 vandetanib 時，其根據不同的目標族群（歐盟上市許可範圍的次族群，或針對 CTN/CEA doubling time 進行限縮之次族群）以及不同的療效參數來源（引用 ZETA 試驗，或 EXAM 試驗），設定各種分析情境；並使用分段存活模型（partitioned-survival model），模型中包含三個疾病狀態、評估期間為 20 年、循環週期為 1 個月、成本及效果的折現率設為 3.5%；另有執行決定性、機率性敏感度分析。結果顯示，在「上市許可範圍的次族群」（指疾病惡化及症狀性 MTC）中，vandetanib 相較於 BSC 的 ICER 值超過 138,000 英鎊/QALY；而在「限縮之次族群」（指疾病惡化及症狀性 MTC 且 CTN/CEA doubling time 少於 24 個月）中，vandetanib 的 ICER 值超過 66,000 英鎊/QALY。

### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並無提供國內外藥物經濟學之文獻。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 財務影響

針對 Caprelsa<sup>®</sup> (vandetanib) 納入健保給付用於「無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌 (MTC)，並且為症狀性及疾病侵襲性的患者」，建議者預估於 2021 至 2025 年，本品使用人數為 2 至 9 人，年度藥費及財務影響約為第一年增加 370 萬元至第五年 3,300 萬元。其採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品納入健保給付後屬於新增關係。
2. 符合適應症之病人數推估：建議者根據 2011 至 2016 年癌症登記年報中，甲狀腺癌分類的髓質癌病人數，考量 2016 年病人數驟降，故以五年平移法推估 2021 至 2025 年的 MTC 新發人數，為 31 至 33 人；並參考一篇回溯性之國外統計資料，有 38% 屬於無法手術切除或轉移性患者[29]，據此推估無法手術切除的局部侵犯或轉移性 MTC 人數為 12 至 13 人。
3. 本品使用人數推估：建議者表示各科醫師判斷無法手術切除之標準不同，故較難明確定義，其假設本品的市佔率及適用比例為 15% 至 65%，據此推估新使用本品之人數為第一年 2 人至第五年 9 人。
4. 本品年度藥費：建議者根據 ZETA 臨床試驗，以使用本品的無惡化存活期(PFS) 中位數 (30.5 個月) 做為本品的使用療程，並以每年 13 個月、每個月 28 天計算。依據仿單建議劑量 (每日口服 300 mg) 及建議給付價計算後，推估本品年度藥費約為第一年 370 萬元至第五年 3,300 萬元。
5. 財務影響：由於本品納入給付後為新增關係，本品的年度藥費即為對健保的財務影響，約為第一年增加 370 萬元至第五年增加 3,300 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，且附有參數依據並說明，本報告針對建議者之估算評論如下：

1. 臨床使用地位：根據臨床診療指引[7, 8]，針對無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性 MTC，若疾病為症狀性或惡化性，所建議的系統性治療為 vandetanib 或 cabozantinib，而化學治療 (如 dacarbazine、doxorubicin) 雖療效反應不佳但亦為可能的治療選項[30]。然而上述藥品中，僅本品獲得我國許可適應症用於甲狀腺癌，故本品給付後屬新增關係為合理。
2. 符合適應症之病人數推估：建議者根據國內統計數據、國外文獻參數，推估無法手術切除或轉移性的 MTC 新發病人數。本報告檢視建議者引用之參數來源，並另搜尋其他相關文獻，一篇回溯性研究顯示約 37.6% MTC 病人在研究期間發生遠端轉移[31]，與建議者引用之無法手術切除或轉移性病人比例

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

接近，故本報告認為其推估之病人數在合理範圍內。

### 3. 本品使用人數推估

建議者假設本品的市佔率及適用比例為 15% 至 65%。英國 NICE 的醫療科評估報告中提到，ZETA 試驗中符合「疾病惡化及症狀性」的病人比例為 56%，據此可推估約有一半無法手術切除或轉移性的 MTC 病人可能適用本品。此外，本報告透過 2017-2019 年健保申報資料，分析與本品適應症相近的激酶抑制劑 sorafenib (Nexavar)、lenvatinib (Lenvima) 給付於分化型甲狀腺癌後之使用情形，可得知新藥納入給付前期的市佔率較低，故認為建議者之市佔率假設在可接受範圍內。然而，考量本品的市佔率及適用比例仍具不確定性，本報告另於情境分析進行調整。

根據符合適應症之病人數與使用比例，可推估每年新使用本品人數為 2 至 9 人。若以 ZETA 試驗中病人使用本品之 PFS 中位數來推估使用療程，每位病人將可使用本品至第三年，將跨年度使用的人數累加計算後，本品每年使用人數共為第一年 2 人至第五年 22 人。

4. 本品年度藥費：建議者以 ZETA 試驗之 PFS 中位數（30.5 個月）來推估使用療程與藥費。根據建議者提出之健保給付規範，病人將使用本品至出現疾病惡化或無法耐受之不良反應，故本報告認為以 PFS 做為使用療程為合理。然而建議者以每年 13 個月、每個月 28 天計算藥費，病人持續使用至第三年的藥費則僅以 4.5 個月計算。基於每月天數的計算通常係以 365.25 除以 12，約為 30 天，且 ZETA 試驗並未對每月天數有特別定義，故本報告將計算方式調整為每年 12 個月，病人使用第三年以 6.5 個月、每個月 30 天計算。本報告根據上述使用人數及療程，以及病人每日口服 1 錠本品 300mg，推估本品年度藥費，約為第一年 370 萬元至第五年 3,500 萬元。
5. 財務影響：預估本品納入健保給付後，於 2021 至 2025 年，對健保的整體財務影響約為第一年增加 370 萬元至第五年增加 3,500 萬元。
6. 情境分析：考量本品為國內目前唯一核准用於無法手術切除或轉移性 MTC 的激酶抑制劑，且目前尚無其他有效的治療選項，故本品納入給付後市場滲透率有較高的可能性。本報告假設至少有一半符合適應症之病人可能使用本品且逐年增加，據此推估每年的新使用人數為 6 至 10 人，將跨年度使用的人數累加計算後之每年使用人數共 6 人至 27 人，年度藥費與財務影響為第一年 1,100 萬至第五年 4,300 萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (三) 經濟評估結論

1. 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。
2. 回顧主要 HTA 組織的相關報告，加拿大 CADTH 尚認可 vandetanib 的臨床效益，但其在廠商的建議價格下不具成本效益，故建議在改善 vandetanib 的成本效益至可接受程度的條件下進行給付，用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性 MTC，病患具症狀性及/或疾病惡化；英國 NICE 基於 vandetanib 的效益具不確定性且不符合成本效益，故不建議收載；而蘇格蘭 SMC 則因廠商未提出申請，亦不建議收載。
3. 財務影響部分，建議者預估本品納入給付後，於 2021 至 2025 年，本品的新使用人數為 2 至 9 人，累積使用人數為第一年 2 人至第五年 22 人，年度藥費與財務影響約為第一年 370 萬至第五年 3,300 萬元。本報告認為建議者的病人數推估為合理，惟將本品使用療程進行微調後，推估年度藥費與財務影響約為第一年 370 萬至第五年 3,500 萬元。本報告另於情境分析中調整本品市佔率及適用比例，推估本品的新使用人數為 6 至 11 人，累積使用人數為第一年 6 人至第五年 29 人，年度藥費與財務影響約為第一年 1,100 萬至第五年 4,600 萬元。

### 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 2020 年 5 月份藥品專家諮詢會議審議，初步同意納入健保給付並提出初核價格。爰此，本中心依據專家諮詢會議所提之初核價格，重新評估財務影響，預估於 2021 至 2025 年，本案藥品對健保之財務影響為第一年約增加 350 萬元至第五年約增加 3,400 萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. 佳瑞莎(CAPRELSA)膜衣錠(100、300 毫克)風險管理計畫公開版 - 新藥風險管理計畫(RMP). 衛生福利部食品藥物管理署.  
<https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=4607&key=caprelsa>. Accessed 25, Feb, 2020.
2. 癌症登記報告-歷年報告. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed 27, Feb, 2020.
3. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107(9): 2134-2142.
4. Medullary thyroid cancer: Clinical manifestations, diagnosis, and staging. UpToDate.  
[https://www.uptodate-com.utorpa.ndmctsg.edu.tw/contents/medullary-thyroid-cancer-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=medullary%20thyroid%20carcinoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~76&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1589190](https://www.uptodate-com.utorpa.ndmctsg.edu.tw/contents/medullary-thyroid-cancer-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=medullary%20thyroid%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1#H1589190). Published 2020. Accessed 27, Feb, 2020.
5. Elisei R, Tacito A, Ramone T, et al. Twenty-Five Years Experience on RET Genetic Screening on Hereditary MTC: An Update on The Prevalence of Germline RET Mutations. *Genes* 2019; 10(9).
6. Medullary thyroid cancer: Chemotherapy and immunotherapy. UpToDate.  
[https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-chemotherapy-and-immunotherapy?search=medullary%20thyroid%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=3~76&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-chemotherapy-and-immunotherapy?search=medullary%20thyroid%20cancer&source=search_result&selectedTitle=3~76&usage_type=default&display_rank=3). Accessed 2, Feb, 2020.
7. NCCN Guidelines - Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN).  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid_blocks.pdf). Published 2019. Accessed 2, Feb, 2020.
8. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up††Approved by the ESMO Guidelines Committee: February 2008, last update September 2019. This publication supersedes the previously published version—Ann Oncol 2012; 23(Suppl 7): vii110–vii119. *Annals of Oncology* 2019; 30(12): 1856-1883.
9. Vandetanib: Drug information. UpToDate.



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- [https://www-uptodate-com.autorpa.ndmctsgh.edu.tw/contents/vandetanib-drug-information?search=vandetanib%20M918T&source=search\\_result&selectedTitle=2~25&usage\\_type=default&display\\_rank=2#F12746060](https://www-uptodate-com.autorpa.ndmctsgh.edu.tw/contents/vandetanib-drug-information?search=vandetanib%20M918T&source=search_result&selectedTitle=2~25&usage_type=default&display_rank=2#F12746060). Accessed 27, Feb, 2020.
10. ATC/DDD Index 2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed 27, Feb, 2020.
  11. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed 27, Feb, 2020.
  12. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Accessed 27, Feb, 2020.
  13. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs-COMETRIQ. U.S. Food and Drug Administration, USFDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=203756>. Accessed 27, Feb, 2020.
  14. Cometriq European Medicines Agency, EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cometriq#product-information-section>. Accessed 27, Feb, 2020.
  15. Caprelsa for Medullary Thyroid Cancer Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://cadth.ca/caprelsa-medullary-thyroid-cancer-details>. Published 2017. Accessed 27, Feb, 2020.
  16. Public Summary Documents by Product. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2020. Accessed 27, Feb, 2020.
  17. Vandetanib for treating medullary thyroid cancer. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta550>. Published 2018. Accessed 27, Feb, 2020.
  18. vandetanib (Caprelsa). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vandetanib-caprelsa-nonsubmission-79712/>. Published 2012. Accessed 27, Feb, 2020.
  19. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010; 95(6): 2664-2671.
  20. Wells SA, Jr., Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(5): 767-772.
21. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(2): 134-141.
  22. Bastholt L, Kreissl MC, Fuhrer D, et al. Effect of an Outreach Programme on Vandetanib Safety in Medullary Thyroid Cancer. *European thyroid journal* 2016; 5(3): 187-194.
  23. Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2019; 23(8): 1-144.
  24. Tsoi M, Alexandraki KI, Spei ME, Kaltsas GA, Daskalakis K. Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2020; 52(1): 25-31.
  25. Trimboli P, Castellana M, Virili C, Giorgino F, Giovanella L. Efficacy of Vandetanib in Treating Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma According to RECIST Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2018; 9: 224.
  26. Huo Z, Yu S, Hong S, et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of diarrhea associated with vandetanib treatment in carcinoma patients. *OncoTargets and therapy* 2016; 9: 3621-3631.
  27. Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(4): 1125-1133.
  28. Hu MI, Elisei R, Dedecjus M, et al. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine-related cancer* 2019; 26(2): 241-250.
  29. Geller G, Laskin J, Cheung WY, Ho C. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy. *Thyroid research* 2017; 10(1): 6.
  30. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma.  
*Thyroid* 2015; 25(6): 567-610.

31. Pazaitou-Panayiotou K, Chrisoulidou A, Mandanas S, Tziomalos K, Doumala E, Patakiouta F. Predictive factors that influence the course of medullary thyroid carcinoma. *International journal of clinical oncology* 2014; 19(3): 445-451.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

#### 附錄一 療效評估文獻搜尋紀錄

PubMed (All Fields) (搜尋日期：2020年3月4日)		
項次	關鍵字/步驟	搜尋結果(篇數)
1	(medullary thyroid cancer) OR (medullary thyroid carcinoma)	8,463
2	1# AND (unresectable) OR (locally advanced) OR (metastatic)	1,711
3	vandetanib	867
4	2# AND 3#	140
5	4# AND ((randomized) OR (randomised) OR (systematic review) OR (meta-analysis))	30
Embase (All Fields) (搜尋日期：2020年3月4日)		
1	(medullary thyroid cancer) OR (medullary thyroid carcinoma)	12,729
2	1# AND (unresectable) OR (locally advanced) OR (metastatic)	1,987
3	vandetanib	4,603
4	2# AND 3#	329
5	4# AND ((randomized) OR (randomised) OR (systematic review) OR (meta-analysis))	59
Cochrane (All Text) (搜尋日期：2020年3月4日)		
1	(medullary thyroid cancer) OR (medullary thyroid carcinoma)	153
2	1# AND (unresectable) OR (locally advanced) OR (metastatic)	73
3	vandetanib	188
4	2# AND 3#	26
5	4# AND ((randomized) OR (randomised) OR (systematic review) OR (meta-analysis))	20

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄二 以 RECIST 測量指標探究 vandetanib 療效 (2018 年發表) [25]

該研究旨在探究以 RECIST 所提及之測量指標進行測量時，vandetanib 治療局部侵犯或轉移之疾病惡化甲狀腺髓質癌之臨床效果。該研究以關鍵字 (medullary thyroid 及 protein kinase inhibitors) 於電子資料庫及臨床試驗註冊網站進行檢索，並且查詢相關文獻之參考資料，不設限語言、研究設計類型與使用劑量，資料檢索區間為 2017 年 10 月 31 日前公開之資料。

研究最終共納入 8 項觀察型研究及 2 項隨機對照試驗 (包含 ZETA 試驗及 NCT01496313)，總計 496 人；所納研究/試驗屬第二期至第四期臨床試驗，其使用劑量範圍為 75mg/day 至 300mg/day，於觀察型研究中均無對照組；所有研究/試驗皆有提供 CR、PR、SD、PD、ORR 及 DCR 資料作為測量指標，但均無 OS 資料，其他項目則部分研究尚未提及。研究結果顯示，若以 RECIST 提及之測量指標進行測量時，vandetanib 無法提供良好的臨床療效證據，研究結果整理如下：

#### 以 RECIST 定義指標進行 vandetanib 之統合分析結果

	統 合 後 比 率 [95%CI]	I <sup>2</sup> 指數	Egger's test, p 值
完全反應 (CR)	0.07% [0.007 至 0.2]	0%	0.296
疾病穩定 (SD)	47% [42 至 51]	45%	0.628
客觀腫瘤反應率 (ORR)	35% [31 至 40]	71%	0.701
疾病控制率 (DCR)	83% [80 至 86]	69%	0.422
部分反應 (PR)	35% [31 至 40]	73%	0.755
疾病惡化 (PD)	14% [11 至 17]	61%	0.593
因疾病惡化而停藥	30% [26 至 35]	65%	0.685

CR : complete response、DCR : disease control rate、ORR : objective response rate、PD : progressive disease、PR : partial response、SD : stable disease。

I<sup>2</sup> 指數為檢測研究間異質性 (heterogeneity) 方式，若 I<sup>2</sup> > 50% 表示有高度異質性。Egger's test 為檢測是否存在發表偏差 (publication bias)，若 p < 0.05 則表示有發表偏差。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄三 使用 vandetanib 之腹瀉風險 (2016 年發表) [26]

該研究旨在探究使用 vandetanib 所產生的所有等程度及嚴重程度 (high-grade) 之腹瀉風險，並且能更瞭解相關預測因子及如何進行管理。該研究以關鍵字 (vandetanib 及 diarrhea) 於電子資料庫進行檢索，資料檢索區間為不設限至 2015 年 4 月 25 日之已發表文章，僅納入隨機對照試驗及觀察型比較研究，不限制疾病種類，但限制語言為英語，排除合併使用傳統化療及第一期臨床試驗之文獻。主要測量指標為「所有等程度及嚴重程度之腹瀉發生率」，次要測量指標為「發生所有等程度及嚴重程度之腹瀉之相對風險 (relative risk, RR)」。

研究最終共納入 13 筆資料，分別為 3 筆隨機對照第三期臨床試驗、7 筆隨機對照第二期臨床試驗、1 筆非隨機對照第二期臨床試驗及 2 筆單臂第二期臨床試驗，其中疾病種類為甲狀腺髓質癌者共有 ZETA 試驗及 1 筆單臂第二期試驗；研究總共納入 3,264 人 (vandetanib 組有 1,964 人，對照組有 1,300 人)。研究結果發現，13 筆資料提及所有程度之腹瀉發生率，11 筆資料提及嚴重程度之腹瀉發生率，其統合分析之發生率結果分別為 52.1% 及 5.6%；而相較於對照組來說，有 8 筆資料提及所有程度之兩組腹瀉狀況，使用 vandetanib 組達統計學上顯著較高的相對風險 (RR 為 1.932，95% 信賴區間為 1.746 至 2.138)，有 7 筆資料提及嚴重程度之兩組腹瀉狀況，使用 vandetanib 組亦達統計學上顯著較高的相對風險 (RR 為 3.190，95% 信賴區間為 2.061 至 4.938)；無論所有程度或嚴重程度之統合分析中，異質性  $I^2$  皆大於 50%。研究結果整理如下：

#### Vandetanib 對於腹瀉風險之統合分析結果

	數值 [95% 信賴區間]
<b>腹瀉發生率</b>	
所有程度	52.1% [48.3% 至 55.8%]
嚴重程度	5.6% [4.4% 至 6.7%]
<b>次族群(包含甲狀腺髓質癌及分化型甲狀腺癌)之腹瀉發生率</b>	
所有程度	61.0% [51.2% 至 70.7%]
嚴重程度	10.5% [6.6% 至 14.4%]
<b>腹瀉之相對風險</b>	
所有程度	1.932 [1.746 至 2.138]
嚴重程度	3.190 [2.061 至 4.938]

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄四 使用 vandetanib 之皮疹風險 (2012 發表) [27]

該研究旨在探究使用 vandetanib 所產生的所有等程度及嚴重程度之皮疹風險。該研究以關鍵字 (vandetanib 及 clinical trial) 於電子資料庫及相關學會資料進行檢索, 資料檢索區間為 1966 年 1 月至 2011 年 7 月之已發表文章, 不限制疾病種類, 但語言限制為英語, 且排除試驗組有合併使用傳統化療及第一期臨床試驗之文獻。主要測量指標為皮疹。

研究最終共納入 9 筆資料, 分別為 3 筆隨機對照第三期臨床試驗、5 筆隨機對照第二期臨床試驗及 1 筆單臂第二期臨床試驗, 其中疾病種類為甲狀腺髓質癌者共有 ZETA 試驗及 1 筆單臂第二期試驗; 研究總共納入 2,961 人 (vandetanib 組有 1,751 人, 對照組有 1,210 人)。研究結果發現, 9 筆資料提及所有程度之皮疹發生率, 8 筆資料提及嚴重程度之皮疹發生率, 其統合分析之發生率結果分別為 46.1% 及 3.5%; 而相較於安慰劑來說, 有 3 筆資料提及所有程度之兩組皮疹狀況, 使用 vandetanib 組達統計學上顯著較高的相對風險 (RR 為 2.51, 95% 信賴區間為 2.03 至 3.11), 有 2 筆資料提及嚴重程度之兩組皮疹狀況, 但兩組別之相對風險無統計學上差異 (RR 為 1.893, 95% 信賴區間為 0.39 至 9.30)。研究結果整理如下:

#### Vandetanib 對於皮疹風險之統合分析結果

	數值 [95% 信賴區間]
<b>皮疹發生率</b>	
所有程度	46.1% [40.6% 至 51.8%]
嚴重程度	3.5% [2.5% 至 4.7%]
<b>次族群 (甲狀腺髓質癌) 之皮疹發生率</b>	
所有程度	54.3% [33.4% 至 73.8%]
嚴重程度	3.4% [1.8% 至 6.5%]
<b>皮疹之相對風險</b>	
所有程度	2.51 [2.03 至 3.11]
嚴重程度	1.893 [0.39 至 9.30]

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄五 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	109.3.2	#1 medullary thyroid cancer #2 vandetanib #3 cost #1 AND #2 AND #3	6	1
EMBASE	109.3.2	#1 medullary thyroid cancer #2 vandetanib #3 (((cost-effectiveness analysis)OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	13	1
Cochrane Library	109.3.2	#1 medullary thyroid cancer #2 vandetanib #3 cost #1 AND #2 AND #3	1	0
CRD	109.3.2	#1 medullary thyroid cancer #2 vandetanib #3 cost #1 AND #2 AND #3	0	0