

全民健康保險藥事小組會議參考資料

嘉泰錠 (Tykerb®) 醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	嘉泰錠 250 毫克	成分	Lapatinib ditosylate monohydrate
廠商名稱	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		
含量規格劑型	每錠 250 毫克錠劑含有 405 毫克的 lapatinib ditosylate monohydrate，相當於 250 毫克的游離態的 lapatinib		
衛生署許可適應症	(粗體字部份為本次申請健保給付之適應症內容) 在和 capecitabine 併用的情況下，TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2(ErbB2)過度表現之現象並且曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期乳癌患者或轉移性乳癌患者(參見臨床研究)。 在和芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)併用的情況下，TYKERB 適用於治療 HER2/neu(ErbB2)過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。		
廠商申請健保給付之適應症內容	1. 在和芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)併用的情況下，TYKERB 適用於治療 HER2/neu (ErbB2)過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。 2. 經事前審查核准後使用。		
廠商提出給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 (1)病患需同時符合下列條件： <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> 轉移性乳癌患者 <input checked="" type="checkbox"/> HER2/neu(ErbB2)過度表現 <input checked="" type="checkbox"/> 荷爾蒙接受體呈陽性 <input checked="" type="checkbox"/> 未曾因轉移性乳癌接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療 		

	<p>■ 目前不打算進行化療</p> <p>(2) Tykerb 需與芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)併用</p> <p>(3)不得與化療藥品併用</p> <p>(4)經事前審查核准後使用</p>
廠商建議療程	<p>每日劑量：</p> <p>1. 一般劑量：1500mg</p> <p>2. 最大劑量：1500mg</p>
廠商自評是否屬突破創新新藥	<p>■非突破創新新藥</p> <p>□突破創新新藥</p>

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：根據核價參考品選取原則，trastuzumab 可能可作為本品的核價參考品；惟本品與 trastuzumab 並沒有直接比較的證據。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請詳見表二。
- 三、 相對療效與安全性：
 - 本品與 trastuzumab 並沒有直接比較的臨床證據。
 - NICE 評估報告提及，廠商陳送一份間接比較分析，比較 EGF30008 試驗、TAnDEM 試驗(比較[trastuzumab+anastrozole 與 anastrozole+placebo])以及另外 3 個試驗結果(這 3 個試驗分別比較[letrozole 與 tamoxifen]以及[anastrozole 與 tamoxifen])。但是，由於納入分析的不同試驗間，其受試者特性的異質性明顯，最終 NICE 認為在引用此一間接比較結論時應謹慎。
 - 本品之樞紐試驗 EGF 30008 為一第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行組、多中心試驗，在全球 5 大區(包括北美洲、拉丁美洲、西歐、東歐以及亞太地區)、29 個國家、212 個試驗中心進行。試驗主要目的為比較 lapatinib 合併 letrozole 治療[lapatinib, letrozole]與安慰劑合併 letrozole 治療[placebo, letrozole]兩者間，在作為停經後、荷爾蒙接受體(hormone receptor, HR)陽性的轉移性乳癌病人第一線治療用藥時，其臨床療效上的差異。
 - 主要療效指標為由調查人員評估之無惡化存活期(progression-free survival, PFS)結果。
 - 試驗結果顯示，在追蹤受試者 1.8 年之後(中位數)，HER2 陽性受試者的無惡化存活期中位數，從對照組的 3 個月增加到試驗組的 8.2 個月，這樣的結果也代表了疾病惡化風險的明顯下降 (HR=0.71; 95%CI 0.53~0.96;

p=0.019)。

- 在藥物安全性方面，試驗組發生較多的第三級與第四級副作用（腹瀉：10% vs. 1%；皮疹：1% vs. 0%）。在藥物對心臟方面的影響部份，共有 7 位受試者發生左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降的情況，其中，有 2 位(0.3%)受試者是來自對照組，有 5 位(0.8%)受試者是來自試驗組。任何與試驗藥物相關的嚴重副作用部份，在對照組有 4% 的受試者發生嚴重副作用，在試驗組則有 8% 的受試者發生嚴重副作用。

四、 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

五、 健保財務衝擊：廠商預估 Tykerb 若納入健保給付，年度藥費會從第一年約兩千萬元，成長至第五年約八千萬元；再考慮取代現行治療所節省的藥費，廠商預估 Tykerb 納入健保造成之年度淨藥費衝擊，每年約小於三百萬元。CDE 認為淨藥費衝擊則與本品取代的治療有關，依據病人接受化療的可能性不同，本品納入健保可能節省健保的支出 325 萬至 1,182 萬元，或增加健保的支出 574 萬至 2,097 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案申請藥品	參考品
商品名	嘉泰錠	賀癌平
主成分/含量	Lapatinib 250mg	Trastuzumab 440mg
劑型/包裝	錠劑/10 或 12 錠鋁箔片裝	注射劑
ATC 碼	L01XE07	L01XC03
衛生署許可適應症	<p>(粗體字部份為本次申請健保給付之適應症內容)</p> <p>在和 capecitabine 併用的情況下，TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2(ErbB2)過度表現之現象並且曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期乳癌患者或轉移性乳癌患者。</p> <p>在和芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)併用的情況下，TYKERB 適用於治療</p>	<p>乳癌：Herceptin 應使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌患者：</p> <p>1. 早期乳癌(EBC)：</p> <p>(1) 經外科手術、化學療法(術前或術後)之輔助療法。</p> <p>(2) 以 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，再合併 paclitaxel 或 docetaxel 之輔助療法。</p> <p>(3) 與 docetaxel 及 carboplatin 併用</p>

	<p>HER2/neu(ErbB2)過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。</p>	<p>之輔助療法。</p> <p>2.轉移性乳癌(MBC)：</p> <p>(1)單獨使用於曾接受過一次(含)以上化學療法之轉移性乳癌；除非患者不適合使用 anthracyclin 或 taxane，否則先前之化學治療應至少包括 anthracyclin 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之患者，除非患者不適用荷爾蒙療法。</p> <p>(2)與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。</p> <p>(3)與芳香環酶抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌。</p> <p>轉移性胃癌(AGC)：Herceptin 合併 capecitabine(或 5-fluorouracil)及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現(IHC2+/FISH+或 IHC3+)轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。</p>
<p>健保給付條件</p>	<p>1. 在和芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)併用的情況下，TYKERB 適用於治療 HER2/neu (ErbB2)過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。</p> <p>2. 經事前審查核准後使用。</p>	<p>轉移性乳癌</p> <p>(1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。</p> <p>(2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)者。</p> <p>(3) 轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人，僅限先前未使用過本藥品者方可使用。</p>
<p>健保給付價</p>	<p>廠商申請價：略</p>	<p>61,192 元</p>
<p>仿單建議劑量與用法</p>	<p>與 aromatase inhibitor 合併使用時，Tykerb 每日 1500 mg (即 6 錠)，letrozole 之建議劑量為每日</p>	<p>每三週一次療程：</p> <p>起始劑量為 8 毫克/公斤體重，3 週後再投予 6 毫克/公斤體重的劑</p>

	一次 2.5mg	量，然後每隔 3 週重複投予 6 毫克/公斤體重的劑量，投予方式為以 90 分鐘左右的時間靜脈輸注投予。若病人對先前劑量的耐受力佳，持續劑量可以 30 分鐘輸注即可。
療程	每日使用	每三週一次療程
每療程花費	略	61,192 元
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		V
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至民國 101 年 7 月 2 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 7 月 2 日止查無資料。
NICE (英國)	根據 2012 年 6 月公布的科技評估指引 TA257 內容，NICE 不建議將 lapatinib 合併芳香酶抑制劑的治療方案做為停經後，具荷爾蒙接受體陽性與 HER2 過度表現之轉移性乳癌病人的第一線治療用藥。對於目前已經在接受此種療法的病人，NICE 建議應該讓她們有權利選擇繼續這種療法，直到她們自己與她們的醫師認為應該停止使用該種療法為止。

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【泰嘉錠 250 毫克 膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 101 年 7 月 19 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請藥品之給付與核價決議。

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

一、疾病治療現況[1-6]

(1) 定義：

乳癌是由乳房乳腺管細胞或是腺泡細胞經由不正常分裂、繁殖所形成之惡性腫瘤。這些惡性腫瘤除了侵犯局部器官(乳房)，更可能轉移到遠處器官(如骨骼、肺、肝、腦等)，而破壞身體重要器官的功能，造成身體健康的損害，甚至危害生命。

(2) 診斷：

乳癌最重要的臨床表徵是可以觸摸到的乳房腫塊。對於可以觸摸到的乳房腫塊，其診斷流程如下：

病人自我檢查 → 醫師理學檢查 → 可觸摸到的乳房腫塊 → 乳房超音波或乳房 X 光攝影以及細針抽吸細胞學檢查 → 乳癌/纖維腺瘤/囊腫/纖維囊腫變化

(3) 分期：

乳癌分期的主要目的在確立治療方式的選擇，評估預後及比較不同治療方式的結果。目前乳癌的分期是依據腫瘤大小(T)、腋下淋巴結轉移與否(N)、遠處是否轉移(M)等 TNM 系統分為：

(A) 零期乳癌：

即原位癌，為最早期乳癌，癌細胞仍在乳腺管基底層。

(B) 第一期乳癌：

腫瘤小於 2 公分以下的浸潤癌且腋下淋巴結無癌轉移。

(C) 第二期乳癌：

腫瘤在 2 公分至 5 公分之間的浸潤癌；或腫瘤小於 2 公分但腋下淋巴結 1~3 顆有癌轉移。

(D) 第三期乳癌：

局部廣泛性乳癌，腫瘤大於 5 公分的浸潤癌且腋下淋巴結有任何癌轉移或有胸壁皮膚的浸潤乳癌。或鎖骨上淋巴結轉移，或腋下淋巴結 4 顆以上有轉移。

(E) 第四期乳癌：

轉移性乳癌，已有遠處器官轉移(如肝、肺、骨等)。

(4) 治療：

乳癌的治療方法計有外科治療、輔助藥物治療、荷爾蒙治療以及放射線治療等。由於，本案申請藥品 lapatinib 於本次申請健保給付之對象為「HER2/neu (ErbB2)過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者」，故而，以下僅就此適應症範圍可能治療方案的內容，給予簡略的說明：(部份建議有給予證據等級)

(A) 歐洲腫瘤內科學會 (Europe Society of Medical Oncology, ESMO) 之臨床治療指引(ESMO Clinical Practice Guidelines)，在治療建議的部份，分為兩大類來論述，即：

(a) 綜論：(此處僅列出轉移性乳癌部份)

- 對於轉移性乳癌的處置，應包含所有可能的醫學專家(如內科、放射科、影像腫瘤學科、支持療法、社會心理支持等)
- 由於，目前對於轉移性乳癌的標準有效治療付之闕如，因此，應盡量建議所有符合參與臨床試驗的患者，都加入具有良好試驗設計、獨立且為前瞻性的臨床試驗。
- 大多數的轉移性乳癌都是無法治癒的，因此，治療的主要目標為緩解症狀、維持病人的生活品質，並試著改善其存活期。
- 實際的治療目標應在治療之初即與病人及其家屬討論，同時，亦應鼓勵病人參與所有治療決策的討論過程。
- 轉移性乳癌的全身性治療(systemic treatment)選擇，包括內分泌治療(endocrine therapy)、化療(chemotherapy)以及生物製劑(如 trastuzumab, bevacizumab 以及 lapatinib) [證據等級 I, A]
- 治療方案的選擇應考慮以下因素，例如無病期間(disease-free interval)、先前的治療方式與效果、腫瘤轉移的數量與位置、

病人偏好、月經情況等等。

- 對於大多數病人來說，無論選擇按照建議的順序，使用單一種細胞毒性藥物(cytotoxic drugs)持續治療，或者是選擇複合的化療方案(combination chemotherapy)，其整體存活的表現並無差異。這些不同治療方案的選擇，應主要考量腫瘤對該項治療的反應好壞以及對病人生活品質的影響來決定。
- 應替每位病人單獨考量選擇何種藥物、使用的時機、使用的長短、藥物給予的方式、藥物副作用以及服藥順從性等問題。除此之外，藥品獲得的便利與否以及藥品給付價格等問題，亦應列入考慮範疇。

(b) 個別的乳癌亞型：

(此處僅列出 HER-2 陽性《擴增或過度表現》且與本案相關之建議內容)

- 病人應給予 trastuzumab 或 trastuzumab 合併化療的治療方案。
[證據等級 II,B]
- Trastuzumab 應盡早給予所有 HER-2 陽性的轉移性乳癌病人。
- 對於經 anthracyclines, taxanes 以及 trastuzumab 治療無效的病人，trastuzumab 合併 lapatinib 的治療方案，其療效似乎優於 lapatinib 的單一療法，但是此一論點目前尚未被核准使用。

(B) 美國國家綜合癌症網絡 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)之乳癌臨床治療指引

根據本指引目錄所示，將乳癌概略區分為「非浸潤性乳癌」與「浸潤性乳癌」來論述。在浸潤性乳癌部份，又依照臨床分期的不同，分為「I、II A、II B 或 III A、IIIB、IIIC」以及「復發或IV期」兩部份來說明。由於本案申請藥品之樞紐試驗中，約 95%之受試者皆屬IV期的轉移性乳癌患者。因此，以下僅就指引內容符合此一範圍者，給予簡略的說明：

復發或IV期乳癌的全身治療：(BINV-17 ~ 21)

(a) 僅局部復發：(略)

(b) 僅區域復發或局部和區域復發：(略)

(c) 全身轉移

骨轉移(加用雙磷酸鹽《bisphosphonates》)/無骨轉移，在 ER 和/或 PR 陽性、HR2 陽性的情況下，

➔對於先前未接受過內分泌治療者

- 如果屬於停經後的婦女，則建議給予芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 或抗雌激素治療(selective estrogen

receptor modulators or selective estrogen receptor down-regulator)；

- 如果有明顯症狀的內臟轉移的婦女，則考慮初始化療

→ 內分泌治療的後續治療

- 建議的藥物包括非類固醇類的芳香酶抑制劑(如 anastrozole, letrozole)、類固醇類的芳香酶抑制劑(如 exemestane)、fulvestrant、tamoxifen(或 toremifene)、megestrol acetate、fluoxymesterone、ethinyl estradiol。

(5) 追蹤：

乳癌的追蹤與檢查項目依癌症期別而有所差異。建議之追蹤項目及時間表如下(每位病人最終之追蹤方案仍需依病況及專科醫師之判斷而定)：

- (A) 第零期：在治療後 1~5 年內，應每 6 至 12 個月，進行理學檢查、乳房攝影或超音波。治療滿 5 年之後，應每 12 個月，進行理學檢查、乳房攝影或超音波。
- (B) 第一~三期：在治療後 1~5 年內，應每 3 至 6 個月，進行理學檢查、血液檢查或腫瘤標記。每 6 至 12 個月，定期進行乳房攝影或超音波、胸部 X 光。腹部超音波及全身骨骼掃描是否進行則視病況而定。治療滿 5 年之後，應每 12 個月，定期進行理學檢查、乳房攝影或超音波、血液檢查或腫瘤標記。胸部 X 光及腹部超音波則視病況而定。
- (C) 第四期：所有追蹤計劃，皆視病況而定。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況 (搜尋日期：2012 年 7 月 2 日)

本案申請藥品 Tykerb (lapatinib ditosylate monohydrate)於民國 97 年首次申請健保給付，適應症為「在和 capecitabine 併用的情況下，TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2(ErbB2)過度表現之現象並且曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期乳癌患者或轉移性乳癌患者(參見臨床研究)。」期間經過數次藥事小組會議討論，最終於民國 101 年 4 月第 9-13 次會議決議「基於尚無實證文獻資料證實本案藥品之治療結果優於現行治療藥物前，仍暫緩納入健保給付。」此次廠商再度呈送送審資料，擬申請健保給付之適應症內容為「在和芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)併用的情況下，TYKERB 適用於治療 HER2/neu(ErbB2)過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。」

(1) ATC Index 分類碼[7]

在 WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 頁面下，查詢到本案申請藥品之 ATC 碼為 L01XE07。L01XE 此一分類為蛋白酶抑制劑(protein kinase inhibitors)藥物，目前共有 18 個品項。其中 11 個已經獲得國內許可證的品項中(L01XE01~11)，並無與本案申請藥物相近適應症之藥物可供參考。

(2) 衛生署藥品許可證查詢[8]

在合併 lapatinib 使用之芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)部份，目前國內核可之藥品，計有 anastrozole (8 張許可證)、letrozole (2 張許可證)、exemestane (1 張許可證)等三種。此三種藥品，健保局給付之品項分別為 anastrozole (7 個品項，給付價格為 NT74~105)、letrozole (2 個品項，給付價格為 NT61 與 NT80)、exemestane (1 個品項，給付價格為 NT135)。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	至民國 101 年 7 月 2 日止查無資料
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 7 月 2 日止查無資料
NICE (英國)	June 2012
其他	SMC (Scottish Medicines Consortium, 蘇格蘭) Jan. 2012
	Cochrane/Embase 的搜尋結果
	廠商申請資料

(一)CADTH (加拿大) [10]

至民國 101 年 7 月 2 日止，查無相關評估報告以供參考。

(二)PBAC (澳洲) [11]

至民國 101 年 7 月 2 日止，查無相關評估報告以供參考。

(三)NICE (英國) [12]

英國 NICE 於 2012 年 6 月公布其科技評估指引 TA257 “Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2.”。以下將簡要摘錄指引中之重點內容，以供參考：

1. 科技評估指引 TA257 建議：

- (1) Lapatinib in combination with an aromatase inhibitor is not recommended for first-line treatment in postmenopausal women with metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses human epidermal growth factor receptor 2 (HER2).
- (2) Trastuzumab in combination with an aromastase inhibitor is not recommended for first-line treatment in postmenopausal women with metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2.
- (3) Postmenopausal women currently receiving lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor that is not recommended according to (1) or (2) should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

2. 臨床需要和建議：

大約 20% ~ 30%的轉移性乳癌病人，他們的腫瘤呈現 HER2 過度表現 (overexpress the HER2 protein)的情況，這其中還有約 50%的人的腫瘤同時呈現荷爾蒙接受體陽性(hormone receptor positive)。

對於轉移性乳癌治療的主要目標是緩解症狀、延長存活時間以及維持良好的生活品質。治療方案的選擇主要視病人先前的用藥情況、荷爾蒙接受體的表現、HER2 的表現以及疾病的嚴重程度而定。根據 NICE 公布的指引 CG81 “Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.”所建議的內容，如果病人的病況並非有嚴重致命的急迫性，或者，雖然有明顯的腹腔臟器轉移但尚不需要給予症狀緩解的處置，停經後且荷爾蒙接受體陽

性的乳癌患者，應給予芳香酶抑制劑(如 anastrozole 或 letrozole)治療。對於腫瘤同時表現 HER2 與荷爾蒙接受體陽性的患者，臨床的治療方案是多變的。

3. 臨床療效：

委員會主要用以評估 lapatinib 療效者為 EGF30008 試驗。除此之外，廠商尚呈送一份間接比較結果以供參考。在此間接比較部份，廠商綜合比較 EGF30008 試驗、TAnDEM 試驗(比較 [trastuzumab+anastrozole 與 anastrozole+placebo])以及另外 3 個試驗結果(這 3 個試驗分別比較 [letrozole 與 tamoxifen]以及[anastrozole 與 tamoxifen])。但是，由於納入分析的不同試驗間，其受試者特性的異質性明顯，最終 NICE 認為在引用此一間接比較結論時應謹慎。

查驗中心註：基於上述之情況，本中心將於附錄一部份，重點摘要 EGF30008 試驗結果，間接比較部份的內容則予以略過。

4. 委員會考量要點：

- (1) 基於 EGF30008 試驗在無惡化存活期(progression-free survival, PFS)以及整體存活期(overall survival)方面的結果，委員會總結，認為 lapatinib 合併芳香酶抑制劑的療法，可以使得受試者的無惡化存活時間延長，但是，在整體存活時間部份，存活時間延長的結果是微小且不確定的(small and uncertain overall survival gain)。
- (2) 在考量過所有的臨床數據以及成本效益評估資料後，對於生命末期治療的評值，委員會給予補充建議。即對於那些已經剩下短暫生命存活時間的病人，如果審議的藥物可以延長其存活時間，而符合此類要件之病人數又很少的時候，應給予此類藥物特別的考量。條件為：
 - 該項治療是針對生命存活時間短的病人(通常小於 24 個月)。
 - 已經有足夠的證據證實該項治療可以延長病人壽命至少 3 個月(與目前 NHS 給付的治療方案相比)。
 - 該項治療已經獲得許可證，用於小部份的病人群。

除了考量上述條件之外，委員會還需要以下數據的說服：

- 對於延長病人存活期的估計值是穩健的(robust)，而且，這個估計值是可以合理的從無惡化存活期或整體存活期的結果推測出來。

- 用於經濟模型的假設是客觀穩健的。

根據上述的各項條件，委員會對於 lapatinib 合併芳香酶抑制劑的治療方案，提出以下的結論：

- 委員會根據可以獲得的資料，對於所討論的這群病人，依照目前 NHS 給付的標準治療模式，預估病人的平均存活時間為 23.9 個月(意圖治療群體為分析對象，Intent-to-Treatment population, ITT)，存活時間的中位數為 28.6 個月。這些數據已經超過上述的第一項條件所設限的 24 個月，因此，委員會總結，lapatinib 合併芳香酶抑制劑的治療方案，未滿足「該項治療是針對生命存活時間短的病人(通常小於 24 個月)」的限制條件。
- 由於委員會認為目前並沒有穩健的證據呈現，與單獨使用芳香酶抑制劑做比較，lapatinib 合併芳香酶抑制劑的治療方案有延長 3 個月存活期的好處，因此，委員會總結，lapatinib 合併芳香酶抑制劑的治療方案，未滿足「已經有足夠的證據證實該項治療可以延長病人壽命至少 3 個月(與目前 NHS 給付的治療方案相比)」的限制條件。
- 由於 lapatinib 並不能使用在早期乳癌患者身上，所以，委員會總結，lapatinib 滿足「該項治療已經獲得許可證，用於小部份的病人群。」的限制條件。
- 委員會在考量 NICE 本身所需要秉持的「公平正義(equalities legislation)」的責任，是否有需要去修改或增補建議的內容等問題。

委員會討論諮詢委員(consultees)所提供的意見，諮詢委員認為如果 lapatinib 沒有被納入 NICE 的建議，有一小部份年齡較長、不合適接受化療的病人，可能沒有其他的替代療法可供選擇，故而，此一情況對她們可能比較不利(disadvantage)。

對於上述問題，委員會認為，這樣的決定並不屬於年齡歧視(age discrimination)的議題，因為除了年齡之外，仍然有其他的因素會導致一位病人不適合接受化療，例如同時患有的其他的病症(comorbidities)。另一方面，委員會也注意到，在成本效益分析的估算部份，是立基於與芳香酶抑制劑單獨使用做比較，並不是與化療做比較。而且比較的結果顯示，無論是 lapatinib 合併芳香酶抑制劑的治療方案抑或是 trastuzumab 合併芳香酶抑制劑的治療方案，都不符合成本效益。所以，委員會總結，對於「不建議 lapatinib 合併芳香酶抑制劑做為具有荷爾蒙接受體陽

性和 HER2 過度表現之轉移性乳癌婦女的第一線治療用藥」的決定，維持原議。

(四)其他醫療科技評估組織

1. SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)於 2012 年 1 月 13 日公布其評估結果。

(1) 評估之適應症內容：(同 European Medicines Agency 核可之適應症內容)

Treatment of patients with breast cancer, whose tumors overexpress HER2 (ErbB2) in combination with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic disease, not currently intended for chemotherapy. The patients in the registration study were not previously treated with trastuzumab or an aromatase inhibitor.

(2) 建議的理由：

基於以下兩項因素，蘇格蘭醫藥協會目前無法做出 lapatinib 在蘇格蘭境內使用的決議。

- NICE 正在進行一項綜合科技評值 (multiple technology appraisal, MTA)，其中包含 lapatinib 這次申請的適應症內容。但是，由於 NICE 評值的完成日期與藥品的取得(product availability)有顯著的時間差，故而，SMC 給予不收載的建議。
- Lapatinib 的上市許可持有人，並未針對 lapatinib 上述的適應症內容，向蘇格蘭醫藥協會提出給付申請。因此，蘇格蘭醫藥協會無法做出 lapatinib 得以在蘇格蘭境內使用的建議。

(五)其他

1. Cochrane/Embase/Cochrane Library 的文獻搜尋結果

本報告用於搜尋 Cochrane/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

(A)搜尋策略

透過 Cochrane/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 06 月 29 日，用 (lapatinib) 做為關鍵字，並設定以英文發表於 2010~2013 年之研

究，進行文獻搜尋的步驟。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。搜尋策略請參閱附錄表一。

(B) 搜尋條件

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

Population	納入條件：荷爾蒙接受體陽性、HER2 陽性之轉移性乳癌病人 排除條件：未設限
Intervention	lapatinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析類

(C) 搜尋結果

首先，遵循上述之搜尋策略，共得到系統性文獻回顧或統合分析類文獻 40 篇。之後，經過摘要(abstract)閱讀並篩選，排除一篇研討會發表結果、一篇重複發表之研究，共有 3 篇文獻被納入分析[14-16]。這 3 篇文獻內容的重點摘要，請參閱附錄表二。總結來說，這 3 篇文獻所顯示的結果，在療效部份，皆為 lapatinib 合併芳香酶抑制劑或其他標準療法較 lapatinib 單獨治療/化療/荷爾蒙療法為佳。無相關安全性數據可供參考。

2. 廠商送審資料

(A) 療效部份，實證資料的問題：

在提供療效證據部份，廠商提供 7 篇文獻(或報告)以供參考。其中，包括 lipatinib 的樞紐試驗文獻、NCCN 乳癌治療指引(2011 年版)、三個國家的評估報告(英國 NICE、法國 HAS、韓國 NHIC)、1 篇關於使用 lapatinib 病人的生活品質評估文獻，以及 1 篇專家意見。

根據送審資料，廠商並未給予文獻搜尋相關步驟的說明。

(B)療效部份，參考品選擇的問題：(查驗中心說明)

首先，從歐美先進國家所公布的治療指引內容來看「療效參考品」的選擇問題，如果基於歐洲腫瘤內科學會(ESMO)所公布的指引內容，對於HER2過度表現之轉移性乳癌病人，應盡早給予trastuzumab治療；如果基於美國國家綜合癌症網路(NCCN)所公布的指引內容，對於停經後、荷爾蒙接受體陽性和/或黃體素受體陽性、1年內未曾接受過內分泌療法的第四期乳癌患者，建議給予芳香酶抑制劑或者是選擇性雌激素受體調節藥物(Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs)，之後，如果疾病情況惡化或病人因藥物毒性無法接受該類藥物，才考慮給予化療藥物。

再者，從健保局「健保用藥品項查詢」網頁所公布的資料，上述建議藥物中，目前國內已經獲得給付者為：

成份 / 劑型	適應症 / 給付規定	健保給付價格
Trastuzumab / 注射劑	與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)者。	NT 61192
Tamoxifen / 錠劑	(1) 轉移性乳癌之治療 (2) 對某些類型之乳癌之輔助治療	NT 2.08 ~ 3.46 (共已給付 5 個品項)
Toremifene / 錠劑	轉移性乳癌	NT 27.6
Anastrozole / 錠劑	停經後，雌激素接受器為陽性或不清楚之局部晚期或轉移性乳癌第一線治療	NT 74 ~ 105 (共已給付 7 個品項)
Letrozole / 錠劑	(1) 接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療、停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。 (2) 停經後且荷爾蒙接受體呈陽性，有淋巴結	NT 61 & 80

	轉移之乳癌病人，作為 tamoxifen 治療五年後的延伸治療，且不得與其他 aromatase inhibitor 併用。	
Exemestane	限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體 (estrogen receptor) 陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifene 無效後，方可使用。	NT 135

綜合以上所有資料，在藥物相對療效比較部份，本中心建議選擇 trastuzumab、芳香酶抑制劑或選擇性雌激素受體調節藥物(無先後順序)，作為參考品。惟目前所有與本案申請藥品相關之臨床試驗中，並無 lapatinib 與前述參考品直接比較之試驗可供參考，在間接比較部份，亦無與前述參考品相關的資料可供參考。

四、療效評估結論

1. 各國評估報告總結

(1) 加拿大 CADTH/澳洲 PBAC

查無相關評估報告。

(2) 英國 NICE

根據 2012 年 6 月公布的科技評估指引 TA257 “Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2.”內容，NICE 不建議將 lapatinib 合併芳香酶抑制劑的治療方案做為停經後，具荷爾蒙接受體陽性與 HER2 過度表現之轉移性乳癌病人的第一線治療用藥。對於目前已經在接受此種療法的病人，NICE 建議應該讓她們有權利選擇繼續這種療法，直到她們自己與她們的醫師認為應該停止使用該種療法為止。

(3) 蘇格蘭 SMC

蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)於 2012 年 1 月 13 日公布其評估結果，建議不收載 lapatinib。

(不建議收載的理由，最主要是由於 Lapatinib 的上市許可持有人，並未針對 lapatinib 的這個適應症內容，向蘇格蘭醫藥協會提出給付申請。因此，蘇格蘭醫藥協會無法做出 lapatinib 得以在蘇格蘭境內使用的建議。)

2. Cochrane Library/EMBASE 文獻搜尋結果

透過 Cochrane/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 06 月 29 日，用 (lapatinib) 做為關鍵字，並設定以英文發表於 2010~2013 年之研究，進行文獻搜尋的步驟。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。

遵循上述之搜尋策略，共得到系統性文獻回顧或統合分析類文獻 40 篇。經過摘要(abstract)閱讀並以 PICOS 條件篩選，最終，符合納入參考之文獻計有 3 篇。(文獻內容摘要請參閱附錄表二)。總結來說，這 3 篇文獻所顯示的結果，在療效部份，皆為 lapatinib 合併芳香酶抑制劑或其他標準療法較 lapatinib 單獨治療/化療/荷爾蒙療法為佳。無相關安全性數據可供參考。

3.Lapatinib 樞紐試驗 EGF 30008

本試驗為一第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行組、多中心試驗，在全球 5 大區(包括北美洲、拉丁美洲、西歐、東歐以及亞太地區)、29 個國家、212 個試驗中心進行。試驗主要目的為比較 lapatinib 合併 letrozole 治療[lapatinib, letrozole]與安慰劑合併 letrozole 治療[placebo, letrozole]兩者間，在作為停經後、荷爾蒙接受體(hormone receptor, HR)陽性的轉移性乳癌病人第一線治療用藥時，其臨床療效上的差異。

受試者主要納入停經後的轉移性乳癌病人(第四期乳癌)，具有良好的身體情況(Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1)、心臟功能良好、雌激素受體(estrogen receptor)陽性和/或黃體素受體(progesterone receptor, PgR)陽性者。沒有年齡方面的限制。主要排除之前接受過化療、內分泌治療、免疫療法、生物製劑療法(biologic therapy)，或者是抗表皮生長因子/HER2 療法(anti-EGFR/HER2 therapy)的病人。

受試者在試驗組每天給予 lapatinib 1500mg+letrozole 2.5mg，對照組每天給予安慰劑+letrozole 2.5mg 直到疾病惡化或是退出試驗為止。

主要療效指標為由調查人員評估之無惡化存活期(progression-free survival, PFS)結果。

試驗結果顯示，在追蹤受試者 1.8 年之後(中位數)，HER2 陽性受試者的無惡化存活期中位數，從對照組的 3 個月增加到試驗組的 8.2 個月，這樣的結果也代表了疾病惡化風險的明顯下降 (HR=0.71; 95%CI 0.53~0.96; p=0.019)。在藥物安全性方面，試驗組發生較多的第三級與第四級副作用(腹瀉: 10% vs. 1%; 皮疹: 1% vs. 0%)。在藥物對心臟方面的影響部份，共有 7 位受試者發生左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降的情況，其中，有 2 位(0.3%)受試者是來自對照組，有 5 位(0.8%)受試者是來自試驗組。任何與試驗藥物相關的嚴重副作用部份，在對照組有 4%的受試者發生嚴重副作用，在試驗組則有 8%的受試者發生嚴重副作用。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	至 2012 年 7 月 5 日止查無資料
PBAC（澳洲）	至 2012 年 7 月 5 日止查無資料
NICE（英國）	有，2012 年 6 月 27 日發表
SMC（蘇格蘭）	有，2012 年 1 月 13 日發表
Cochrane	有，2012 年，仍在計畫書階段
PubMed	有，相關文獻 2 篇

（一）CADTH（加拿大）

查無 Tykerb 之經濟評估報告。

（二）PBAC（澳洲）

查無 Tykerb 之經濟評估報告。

（三）NICE（英國）[12]

NICE 不建議收載 lapatinib 合併 aromatase inhibitor，用於停經後具有 HER2 過度表現，荷爾蒙接受體呈現陽性的轉移性乳癌患者的第一線治療，因為可能不符合成本效益。

在藥價方面，lapatinib 於英國的價格為每盒（84 顆）965.16 英鎊，lapatinib 合併 letrozole 的終身藥費，以平均治療 55.2 週估算，為 28,212 英鎊，其中 lapatinib 佔 27,024 英鎊，letrozole 佔 1,188 英鎊。

廠商評估

在經濟評估方面，廠商提交之經濟模型以 NHS 的立場出發，主要比較「lapatinib 合併 letrozole」、「letrozole 單方治療」、「trastuzumab 合併 anastrozole」及「anastrozole 單方治療」的成本效益。分析時限為 10 年，「lapatinib 合併 letrozole」與「letrozole 單方治療」的療效數據來自 EGF30008 trial，「lapatinib 合併 letrozole」與其他治療比較的療效數據來自間接比較結果。病人生活品質效用值以 FACT-B 問卷測量，主要來自 EGF30008 trial 及 Lloyd 等人的試驗。

廠商之基礎分析結果顯示：

- (1) 「lapatinib 合併 letrozole」比起「letrozole 單方治療」，可多得到 0.467 QALY，需多花 34,737 英鎊，ICER 為 74,448 英鎊/QALY gained。
- (2) 「lapatinib 合併 letrozole」比起「anastrozole 單方治療」，可多得到 0.601 QALY，需多花 35,995 英鎊，ICER 為 59,895 英鎊/QALY gained。
- (3) 「lapatinib 合併 letrozole」比起「trastuzumab 合併 anastrozole」，可多得到 0.252 QALY，需多花 5,513 英鎊，ICER 為 21,836 英鎊/QALY gained。

NICE 評估團隊(Assessment Group)評估

NICE 評估團隊認為 EGF30008 trial 與 TanDEM trial 收納病人群不同，無法進行 lapatinib 合併 AI 與 trastuzumab 合併 AI 的療效與成本效益的比較；關於這點，NICE 委員會接受 NICE 評估團隊的論點。

NICE 評估團隊以不同模式比較「lapatinib 合併 letrozole」與「letrozole 單方治療」的成本效果，其基礎分析結果顯示：「lapatinib 合併 letrozole」比起「letrozole 單方治療」，可多得到 0.12 QALY，需多花 26,150 英鎊，ICER 超過 220,000 英鎊/QALY gained。敏感度分析結果顯示：ICER 對模式使用的生活品質參數，及 lapatinib 的花費最敏感，機率敏感度分析結果估算之 ICER 超過 2,000,000 英鎊/QALY gained。

NICE 評估團隊回應諮詢委員會的考量，修正其成本效果分析內容。修改過後的分析結果顯示：ICER 仍超過 225,000 英鎊/QALY gained。此外，NICE 評估團隊也回應廠商所提疑慮，重新分析的 ICER 為 228,913 英鎊/QALY gained。

NICE 委員會

- (1) NICE 委員會結論認為廠商的成本效益分析結果較合理，「lapatinib 合併 letrozole」與「letrozole 單方治療」相比的 ICER 應該接近 74,000 英鎊/QALY gained。
- (2) NICE 委員會認為「lapatinib 合併 letrozole」不符合 NICE 生命終期(end-of-life)的條件，因為這群病人的預期壽命超過 24 個月。
- (3) NICE 委員會認為 lapatinib 或 trastuzumab 合併 AI，比起 AI 單方治療，用於 HER2 過度表現，荷爾蒙接受體呈現陽性的轉移性乳癌患者的第一線治療，

在 NHS 可能不符合成本效益。

(四)其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭) [13]

由於廠商未向 SMC 提出收載申請，故 SMC 不建議 NHS Scotland 收載 lapatinib 合併 aromatase inhibitor，用於停經後具有 HER2 過度表現，荷爾蒙接受體呈現陽性的轉移性乳癌患者的第一線治療（本報告僅列出不建議收載 lapatinib 的理由，並無進一步經濟評估內容）。

(五)其他

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

1. 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、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：breast cancer 排除條件：未設限
Intervention	lapatinib, aromatase inhibitor
Comparator	未設限
Outcome	cost (或 economic)
Study design	未設限

2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 PubMed，Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 7 月 10 日，以搜尋策略「(("lapatinib"[Supplementary Concept] OR "lapatinib"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields]

AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND ("aromatase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "aromatase inhibitors"[All Fields] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "aromatase inhibitor"[All Fields] OR "aromatase inhibitors"[Pharmacological Action]))」進行搜尋，共查獲兩篇本案相關之成本效益分析，其中一篇之內容與 NICE 報告內容相同，此處不重複贅述；另一篇成本效益分析為 McNamara 等人於 2010 年在 ISPOR 歐洲年會所發表(海報)[20]，茲將其內容摘要如下（該研究為會議之海報發表，能提供之資訊有限）。

McNamara 等人（作者群隸屬 Roche 藥廠）的研究，主要站在英國 NHS 立場，比較「lapatinib 合併 letrozole」、「trastuzumab 合併 anastrozole」、「letrozole 單方治療」及「anastrozole 單方治療」的成本效益。該研究以 EGF30008 trial、TanDEM trial 及內分泌治療(用於荷爾蒙接受體呈現陽性的轉移性乳癌)的 mixed treatment comparison 為資料來源，建立之 area under the curve 模式進行分析。

研究結果顯示：「letrozole 單方治療」與「trastuzumab 合併 anastrozole」可組成效率曲線(efficiency frontier)，「trastuzumab 合併 anastrozole」與「letrozole 單方治療」相比，ICER 為 54,336 英鎊/QALY gained；若採用 EGF30008 trial 的生活品質效用值，可讓 ICER 降至 44,497 英鎊/QALY gained。在此研究中，「letrozole 單方治療」比「anastrozole 單方治療」占優勢（成本低、效果好），又「trastuzumab 合併 anastrozole」或「lapatinib 合併 letrozole」，同樣與「letrozole 單方治療」相比，「trastuzumab 合併 anastrozole」較符合成本效益。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

從臨床試驗的角度選擇比較品：Lapatinib 的樞紐試驗為「lapatinib 合併 letrozole」與「letrozole 合併 placebo」的直接比較試驗，故「letrozole 合併 placebo」是合適的療效比較品。

從 ATC 分類碼的角度選擇比較品：Lapatinib 之 ATC 碼為 L01XE07，目前國內 ATC 分類碼前五碼與本品相同之品項共有 11 個品項已獲得國內許可證（L01XE01~11），然而，上述品項與 Lapatinib 的適應症皆不同，無法作為本品之核價參考品。

從國內現行常用治療的角度選擇比較品：根據廠商所進行之專家會議（20位腫瘤醫師），HER2 過度表現，且荷爾蒙接受體呈現陽性的轉移性乳癌患者，於台灣現行可能有三種治療選擇：(1)「trastuzumab 合併化療」；(2)「trastuzumab 合併 AI」；(3)「trastuzumab 合併 lapatinib」。基於上述，trastuzumab 可能可作為本品的核價參考品，但本品與 trastuzumab 並沒有直接比較的證據。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

Lapatinib 目前的成本效益證據分歧，並未有明確證據顯示 Lapatinib 用於哪些病人較符合成本效益。

(三) 疾病負擔

根據台灣癌症統計資料顯示[21]，2009 年初次診斷為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 8,926 人及 48 人，分別占全部惡性腫瘤發生個案數的 10.24% 及 0.06%。乳癌發生率的排名於女性為第 1 位，男性為第 32 位。2009 年死因為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 1,588 人及 10 人，女性及男性乳房惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 3.98% 及 0.03%。死亡率的排名於女性為第 4 位、男性為第 34 位。2009 年乳房惡性腫瘤病患首次療程的治療方式，以手術治療最多，佔 91.46%。

在醫療資源耗用部分，蔣等人分析台灣 1999-2003 年健保資料庫，共分析 68,554 位乳癌病患（ICD9 為 174 者），樣本平均年齡 50.83 歲，其分析結果顯示[22]：乳癌病患平均觀察五年的總門診費用為 178,386 元，其中藥品藥事費為 105,497 元（佔 59.14%）；總住院費用為 661,766 元，其中藥品藥事費為 272,029 元（佔 41.11%）。

(四) 預算衝擊部份

廠商預估

Tykerb 若納入健保給付，年度藥費會從第一年約兩千萬元，成長至第五年約八千萬元；再考慮取代現行治療所節省的藥費，廠商預估 Tykerb 納入健造成之年度淨藥費衝擊，每年約小於三百萬元。

CDE 評論

廠商預估本品之使用人數及年度藥費，邏輯合宜，且數據引用有據，預估數

字應屬合理。然而，在本品年度淨藥費衝擊的預估中，「可能取代的現有治療」部分，由於本品適應症提及本品應使用於「目前不打算進行化療」的停經後婦女，此類病人在臨床上是否適合接受化療（如 trastuzumab+paclitaxel 或 trastuzumab+docetaxel）仍存在較高不確定性，這也導致本品納入健保「可能取代的現有治療」界定相當困難，進一步影響本品年度淨藥費衝擊的預估。

CDE 針對不同情境，進行 Tykerb 納入健保給付對淨藥費衝擊的討論。

各藥品目前健保給付價如下所示：

- 本品(lapatinib 250mg)：申請中。
- Trastuzumab (商品名 Herceptin, 440mg/vial)：61,192 元。
- Paclitaxel (產品眾多，以 Taxol 30mg/vial 為例)：1,529 元。
- Docetaxel (產品眾多，以研發廠 Taxotere 80mg/vial 為例)：17,949 元。
- Anastrozole (產品眾多，以研發廠 Arimidex 1mg 為例)：105 元。
- Letrozole (以研發廠 Femara 2.5mg 為例)：80 元。

各治療每個月（以 4 週計算）藥費估算如下：

- trastuzumab+paclitaxel：trastuzumab 維持劑量為 6mg/kg，每 3 週一次療程。paclitaxel 劑量為 175mg/m²，每 3 週一次療程。每個月藥費約 10.2 萬元。
- trastuzumab+docetaxel：trastuzumab 維持劑量為 6mg/kg，每 3 週一次療程。docetaxel 劑量為 100mg/m²，每 3 週一次療程。每個月藥費約 13.6 萬元。
- trastuzumab + anastrozole：trastuzumab 維持劑量為 6mg/kg，每 3 週一次療程。anastrozole 劑量為每天 1mg。每個月藥費約 8.5 萬元。
- 本品(lapatinib)+letrozole：lapatinib 維持劑量每天 1500mg，letrozole 劑量為每天 2.5mg。以廠商申請價格估算，lapatinib+letrozole 每個月藥費略高於 trastuzumab + anastrozole，低於 trastuzumab+paclitaxel 及 trastuzumab+docetaxel。

比較各治療策略的每個月藥費：本品(lapatinib)+letrozole 的月藥費略高於 trastuzumab + anastrozole，低於 trastuzumab+paclitaxel 及 trastuzumab+docetaxel。

假設各治療可使用至病人的疾病惡化，假設各治療的治療時間如下：

- trastuzumab+paclitaxel：7.4 個月。
- trastuzumab+docetaxel：11.7 個月。
- trastuzumab + anastrozole：4.8 個月。
- 本品(lapatinib)+letrozole：8.2 個月。

不同情境討論（主要比較一線治療，並假設各治療失敗後的二線治療費用差異不大）：

1. 若不打算進行化療的病人，仍會勉強接受化療：

在此情境下，根據廠商進行之專家會議，現行治療之 60% 病人可能接受 trastuzumab+化療（廠商假設 trastuzumab+paclitaxel 及 trastuzumab+docetaxel 各佔 30%），40%病人可能接受 trastuzumab + anastrozole。

在此情境下，若本品納入健保給付，估計第一年至第五年之淨藥費衝擊可節省健保 325 萬至 1,182 萬元。

2. 若不打算進行化療的病人，不會接受化療：

在此情境下，國際上目前並沒有明確的治療建議，然而，接受化療的病人群應該相對較少，trastuzumab + anastrozole 可能成為較主要的治療選項。本情境假設現行治療之 20% 病人接受 trastuzumab+化療（假設 trastuzumab+paclitaxel 及 trastuzumab+docetaxel 各佔 10%），80%病人接受 trastuzumab + anastrozole。

在此情境下，若本品納入健保給付，估計第一年至第五年之淨藥費衝擊為 574 萬至 2,097 萬元。

七、經濟評估結論

1. NICE 不建議收載 lapatinib 合併 aromatase inhibitor，用於停經後具有 HER2 過度表現，荷爾蒙接受體呈現陽性的轉移性乳癌患者的第一線治療，因為 lapatinib 合併 aromatase inhibitor，比起 aromatase inhibitor 單方治療，可能不符合成本效益。
2. 財務衝擊分析：本品的年度藥費，第一年約兩千萬元，第五年約成長至八千萬元；淨藥費衝擊則與本品取代的治療有關，依據病人接受化療的可能性不同，本品納入健保可能節省健保的支出 325 萬至 1,182 萬元，或增加健保的支出 574 萬至 2,097 萬元。

參考資料

1. 國家衛生研究院癌症研究組. 乳癌診斷與治療共識. 國家衛生研究院. Published 2004. Accessed July 2012.
2. 基隆長庚紀念醫院暨情人湖院區癌症防治中心乳癌小組. 乳癌治療指引. <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=%E4%B9%B3%E7%99%8C%E6%B2%BB%E7%99%82+%E6%8C%87%E5%BC%95&source=web&cd=1&ved=0CFAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww1.cgmh.org.tw%2Fkhcc%2Fdatas%2F%25E4%25B9%25B3%25E7%2599%258C%25E6%25B2%25BB%25E7%2599%2582%25E6%258C%2587%25E5%25BC%259520110124%25E4%25BF%25AE%25E8%25A8%2582.doc&ei=fzbxT9DVOa7HmQXCrcHEDQ&usq=AFQjCNHoi6rk1ErkEnHvikDZluNes8jocA>. Published 2011. Accessed July 02, 2012.
3. 陳訓徽. 如何規劃乳癌治療 - 從了解自己的病理報告談起. Accessed July 03, 2012.
4. F. Cardoso LF, A. Costa et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22: 25-30.
5. Network NCC. NCCN Guidelines_Breast cancer. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast. Published 2012. Accessed June 29, 2012.
6. NCCN 乳腺癌臨床實踐指南(中國版)專家組. 乳腺癌臨床實踐指南(中國版). National Comprehensive Cancer Network. Published 2011. Accessed July, 2012.
7. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE. Published 2012. Accessed June 29, 2012.
8. 行政院衛生署. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. <http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180A.asp>. Published 2012. Accessed June 29, 2012.
9. 行政院衛生署中央健康保險局. 全民健康保險藥品給付規定 - 101 年版. 行政院衛生署中央健康保險局. <http://www.nhi.gov.tw/search/search.aspx>. Published 2012. Accessed June 29, 2012.
10. Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en/products/cdr?q=lapatinib>. Published 2012. Accessed

June 29, 2012.

11. Public Summary Document. Australian Government Department of Health and Ageing.
http://agencysearch.australia.gov.au/search/search.cgi?collection=agencies&client=445556fb&cool0=41&cool1=15&cool2=5&cool3=0&stem=2&scope_disable=off&num_ranks=20&profile=health&query=lapatinib&Submit=go.
 Published 2012. Accessed June 29, 2012.
12. Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2. National Institute for Health and Clinical Excellence.
<http://guidance.nice.org.uk/TA257/Guidance/pdf/English>. Published 2012.
 Accessed June 29, 2012.
13. Statement of Advice_lapatinib (Tykerb) 250mg film-coated tablets. Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/768_12_lapatinib_Tyverb/lapatinib_Tyverb. Published 2012. Accessed July 10, 2012.
14. Fleeman N. BA, Boland A. et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2) : A systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2011; 15(42): 1-100.
15. C. A. Harris RLW, T. A. Dobbins et al. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology* 2010.
16. Yip AY TL, Ong EY and Chow LW. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 21(5): 487-493.
17. European Medicines Agency. Assessment report for Tykerb.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000795/human_med_001120.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2010. Accessed June 29, 2012.
18. Stephen Johnston JPJ, Xavier Pivot et al. Lapatinib combined with letrozole vs letrozole and placebo as first line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2009; 27(33).
19. ECOG Performance Status. http://www.ecog.org/general/perf_stat.html
 Accessed July 12, 2012.
20. McNamara S, Moore L, Ray J. A cost-utility analysis on the use of trastuzumab + anastrozole compared to lapatinib + letrozole, letrozole monotherapy or

anastrozole monotherapy in the treatment of HER2+/hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) from the perspective of the uk national health service (NHS). Value in Health 2010;13:A269.

21. 行政院衛生署 國民健康局, 98 年癌症登記年度報告(全) 2012. (Accessed July 13th, 2012, at [http://www.bhp.doh.gov.tw/DOWNLOAD/Statistics/1.癌症登記年度報告\(全\)\(92年以後資料僅含侵襲癌\)/Y98-癌症登記年度報告\(全\).pdf](http://www.bhp.doh.gov.tw/DOWNLOAD/Statistics/1.癌症登記年度報告(全)(92年以後資料僅含侵襲癌)/Y98-癌症登記年度報告(全).pdf).)
22. 蔣秀月. 碩士論文 國內婦女癌症對健保醫療資源耗用之影響-以乳癌、子宮頸癌、卵巢癌為例: 長庚大學; 2006.

附錄

附錄一 Lapatinib (Tykerb) 樞紐試驗 (EGF 30008) [17, 18]

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)於 2010 年所公布的評估報告[17]，2008 年 6 月，lapatinib 獲得於歐盟國家的上市許可，適應症內容為「Combination with capecitabine in the treatment of patients with advanced or metastatic breast cancer whose tumours overexpress ErbB2 (HER2). Patients should have progressive disease following prior therapy which must include anthracyclines and taxanes and therapy with trastuzumab in the metastatic setting.」*，核准的劑量為 lapatinib 每天服用一次 1250mg，capecitabine 2000mg/m²/day，並應於 21 天治療週期的第 1-14 天將每日劑量分成 2 劑、間隔 12 小時服用 1 劑。

*查驗中心註：我國所核可之適應症內容與 EMA 所核可之適應症相同：「在和 capecitabine 併用的情況下，TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2(ErbB2)過度表現之現象並且曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期乳癌患者或轉移性乳癌患者。」

2010 年廠商申請擴增 lapatinib 適應症「Tykerb in combination with an aromatase inhibitor is indicated for the treatment of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer which overexpresses the ErbB2 (HER2) receptor.」。針對此次擴增的適應症內容，廠商新提供了 2 個臨床試驗、1 個樞紐試驗以及 1 個支持性的第一期臨床試驗以說明其臨床療效。廠商建議的劑量為 lapatinib 每天服用一次 1500mg (此適應症之建議劑量與前一個適應症之建議劑量不同)。以下將簡要介紹樞紐試驗 EGF 30008 的內容：

1. 試驗主要目的：

比較 lapatinib 合併 letrozole 治療[lapatinib, letrozole]與安慰劑合併 letrozole 治療[placebo, letrozole]兩者間，在作為停經後、荷爾蒙接受體(hormone receptor, HR)陽性的轉移性乳癌病人第一線治療用藥時，其臨床療效上的差異。由於，外部數據(external data)顯示，lapatinib 的藥物作用模式與療效主要是在 HER2 陽性的病人身上，所以，本試驗的受試者也在原先設定的基礎上擴增收納 HER2 陽性的病人。(最初計劃的樣本數為 760 人，試驗過程中，外部數據《external data》顯示 lapatinib 主要作用於 HER2 陽性的病人身上。因此，在經過 4 次計劃書修正後，決定主要的研究對象為意圖治療分析群體《Intent-to-Treat, ITT》以及 HER2 陽性的病人。)

2. 試驗設計：

本試驗為一第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行組、多中心試驗，在全球 5 大區(包括北美洲、拉丁美洲、西歐、東歐以及亞太地區)、29 個國家、212 個試驗中心進行。

受試者依照他們腫瘤轉移的位置(sites of disease)，以及前次接受抗雌激素輔助治療(prior adjuvant antiestrogen therapy)距離加入本次試驗的時間是大於 6 個月還是小於 6 個月來分組。

3. 受試者主要納入/排除標準：

主要納入停經後的轉移性乳癌病人(第四期乳癌)，具有良好的體能狀況(Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1)*、心臟功能良好、雌激素受體(estrogen receptor) 陽性和/或黃體素受體(progesterone receptor, PgR)陽性者。沒有年齡方面的限制。在進入本試驗開始前一年，接受過芳香酶抑制劑或者 trastuzumab 治療者是被允許納入本試驗的。受試者心臟的 ejection fraction 需要在正常範圍內。

*查驗中心註：臨床醫師通常會對癌症病人進行其生活品質的評估，最主要目的是為了瞭解在進行治療前後，病人生活品質改變的情況，用以作為該名患者預後的評估指標，同時，也做為病人是否接受適當治療的指標。最常用的評量指標為美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)的生活品質評估表，稱之 ECOG Performance Status。ECOG 標準分數由 0~4，ECOG 0 代表病人日常體能狀態為無症狀；ECOG 1 代表病人日常體能狀態為有症狀，但可完全步行，對生活無影響；ECOG 2 代表病人有<50%的時間臥床；ECOG 3 代表病人有>50%的時間臥床，ECOG 4 代表病人長期完全臥床[19]。

主要排除之前接受過化療、內分泌治療、免疫療法、生物製劑療法(biologic therapy)，或者是抗表皮生長因子/HER2 療法(anti-EGFR/HER2 therapy)的病人。如果病人因為腫瘤轉移至骨骼而使用雙磷酸鹽類藥物(bisphosphonate)，此種情況是被允許的，但是，雙磷酸鹽類藥物必須在試驗用藥第一劑開始給予之前，就已經開始服用。

4. 試驗藥物與治療方式：

試驗組：lapatinib 1500mg/每天 + letrozole 2.5mg/每天

對照組：安慰劑 + letrozole 2.5mg/每天

受試者每天服用受試藥物直到疾病惡化或是退出試驗為止。

5. 療效指標：

主要療效指標為由試驗主持人評估之無惡化存活期(progression-free survival, PFS)。次要療效指標則包括了整體反應率(overall response rate, ORR，即腫瘤縮小 50% 或更多)、臨床受益率(clinical benefit rate，即至少 24 週以上達到客觀反應或穩定疾病狀態)、整體存活期(overall survival)、藥物安全性等。

6. 試驗結果：

2003 年 12 月到 2006 年 12 月間，共有 1286 位荷爾蒙接受體陽性之轉移性乳癌病人參與本試驗。其中，試驗組有 642 人，對照組有 644 人。兩組分別有 17% (219 位病人)的受試者被檢驗出來為 HER2 陽性。

關於之前曾經接受過的治療，意圖治療分析群體(Intent-to-Treat, ITT)內有 60% 的受試者曾接受過輔助治療(adjunct therapy)。HER2 陽性病人中，曾經接受過內分泌治療或者化療的比例，比試驗中的其他族群為高(56%左右)。HER2 陽性病人中，之前完全沒有接受過任何治療的比例約為 30%，之前接受過 trastuzumab 者僅有 2 人，之前接受過芳香酶抑制劑者亦僅有 2 人。受試者中最普遍使用過的荷爾蒙療法為 tamoxifen (大於 95% 的所有受試者都接受過 tamoxifen 治療)。最常被使用的化療藥物為 anthracyclin based 的治療方案。

在追蹤受試者 1.8 年之後(中位數)，HER2 陽性受試者的無惡化存活期中位數，從對照組的 3 個月增加到試驗組的 8.2 個月，這樣的結果也代表了疾病惡化風險的明顯下降 (HR=0.71; 95%CI 0.53~0.96; p=0.019)。在整體反應率部份，HER2 陽性受試者的反應率也從對照組的 15% 增加到試驗組的 28%(OR=0.4; 95%CI 0.2~0.9; p=0.021)。

在藥物安全性方面，試驗組發生較多的第三級與第四級副作用 (腹瀉: 10% vs. 1%; 皮疹: 1% vs. 0%)。在藥物對心臟方面的影響部份，共有 7 位受試者發生左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降的情況，其中，有 2 位(0.3%)受試者是來自對照組，有 5 位(0.8%)受試者是來自試驗組。任何與試驗藥物相關的嚴重副作用部份，在對照組有 4% 的受試者發生嚴重副作用，在試驗組則有 8% 的受試者發生嚴重副作用。

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20120629	'lapatinib'/exp OR lapatinib	4805
1950-2012			
EMBASE	20120629	'lapatinib'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [english]/lim	108
1950-2012			
EMBASE	20120629	'lapatinib'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [english]/lim AND [2010-2012]/py	40
2010-2012			
Cochrane Library	20120629	lapatinib	1
1800-2012			

附錄表二 EMBASE 文獻搜尋資料彙整

1. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): A systematic review and economic analysis. [14]			
分析方法	資料來源/納入篇數	比較藥品	分析結果 (A vs. B)
SR	MEDLINE, EMBASE, CL	LAP+AI (A) or TRA+AI (A) vs. AI (B)	PFS, TTP→LAP+AI 表現較好 OS→沒有具統計顯著結果
2. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: A meta-analysis [15]			
分析方法	資料來源/納入篇數	比較藥品	分析結果 (A vs. B)
MA	MEDLINE, EMBASE, conference proceedings, prospective clinical trial registers (1848 patients)	addition of HER2 therapy to standard treatment (trastuzumab, lapatinib) (A) vs. hormone or chemontherapy (anthracyclines, capecitabine, anastrozole, letrozole) (B)	OS→ HR 0.78; 95%CI 0.67-0.91 TTP→ HR 0.56; 95%CI 0.48-0.64 PFS→ HR 0.63; 95%CI 0.53-0.74 OR→ RR 1.67; 95%CI 1.46-1.90
3. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: A systematic review [16]			
分析方法	資料來源/納入篇數	比較藥品	分析結果 (A vs. B)
SR	MEDLINE, EMBASE, American Society of Clinical Oncology Meeting Proceedings, San Antonio Breast Cancer Symposia proceedings, CL	Lapatinib in combination with or following other treatment(capecitabine, paclitaxel or letrozole) (A) vs. Other treatment alone or other treatment+placebo (B)	PFS→ HR 0.61; 95%CI 0.50-0.74 OS→ HR 0.76; 95%CI 0.60-0.97 RR→ or 2.15; 95%CI 1.48-3.11 CBR→ or 2.23; 95%CI 1.59-3.12

Lapatinib: LAP; aromatase inhibitor: AI; trastuzumab: TRA; letrozole: LET; hormone receptor positive: HR+ ; Systematic review: SR; meta-analysis: MA; human epidermal growth factor 2-positive: HER2+; Cochrane Library: CL; progression-free survival: PFS; time to progression: TTP; overall survival: OS; Overall response: OR; odds ratio: or; clinical benefit rate: CBR;