



妥復克膜衣錠(Giotrif® Film-coated Tablets)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Giotrif® Film-coated Tablets	成分	afatinib
建議者	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
含量規格劑型	20 mg/錠/膜衣錠 30 mg/錠/膜衣錠 40 mg/錠/膜衣錠 50 mg/錠/膜衣錠		
衛生署許可適應症	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療		
建議健保給付之適應症內容	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	Giotrif 治療應持續至疾病惡化，或直到病人無法再耐受。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- (一) 參考品：建議以 gefitinib 或 pemetrexed 作為參考品。
- (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無主要醫療科技評估組織之給付建議。
- (三) 相對療效與安全性(人體健康)：

1. Afatinib 與 gefitinib 之療效比較：

本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》附件十五提供一份間接比較分析報告(廠商聲明附件十五為機密性文件)，採固定效應與隨機效應模式之貝氏多重比較統合分析，共納入 19 項研究進行分析。結果顯示 afatinib 相較於 pemetrexed, cisplatin 於 PFS 有較佳的療效差異，afatinib 相較於 gefitinib 於 PFS 則未顯示療效



差異；然此多重比較統合分析結果尚須考慮各研究間的男女性別比例、種族、不曾抽菸病人比率、體能狀態分布、各細胞組織型態比率、EGFR 突變類型比率不盡相同等，其所產生的異質性。

2. Afatinib 與 pemetrexed, cisplatin 之療效比較：

實證資料為經系統性文獻搜尋所得 1 篇隨機分派、開放式作業、活性對照藥品之第三期臨床試驗 (LUX-Lung 3 試驗) 文獻。納入包含台灣、泰國、澳洲、香港、日本、韓國、馬來西亞、菲律賓、俄羅斯、美洲、歐洲等在內 25 個國家的 345 位具 EGFR 基因活化性突變，且病理分期為第 IIIB 期或第 IV 期的肺腺癌病人。病人以 2:1 方式隨機分派為 afatinib 組 (230 位) 或 pemetrexed, cisplatin 組 (115 位)。

- (1) 主要療效指標 PFS 分析：顯示經獨立評估小組在 ITT 族群分析下，afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組的中位數無惡化存活期長，依序為 11.1 個月和 6.9 個月，風險比率為 0.58 (95% CI: 0.43~0.78, $p = 0.001$)，具顯著差異。
 - (2) EGFR 突變型態 exon 19 deletion 和 L858R 的次族群 (308 位) 分析，顯示 afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較長的中位數無惡化存活期，依序為 13.6 個月和 6.9 個月 (HR = 0.47, 95% CI: 0.34~0.65, $p = 0.001$)。
 - (3) 249 位亞洲人次族群分析，afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較長的中位數無惡化存活期 (HR = 0.54, 95% CI: 0.38~0.76)。
 - (4) 整體存活期 OS 中位數尚未達到，初步結果顯示 2 組的整體存活期相當 (HR = 1.12, 95% CI: 0.73~1.73, $p = 0.60$)。又，對於整體存活期部份，Giotrif[®] 仿單說明根據 2013 年 1 月更新的整體存活期資料分析，結果顯示 afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組的整體存活期中位數依序為 28.1 個月和 28.2 個月 (HR = 0.91, 95% CI: 0.66~1.25, $p = 0.55$)，兩組之間沒有顯著差異。
 - (5) 相對安全性：
 - i. Afatinib 組常見不良事件為腹瀉 (95.2%)、皮疹/瘡癤 (89.1%)、口腔炎/黏膜炎 (72.1%)、甲溝炎 (56.8%)、皮膚乾燥 (29.3%)、食慾減低 (20.5%)；pemetrexed, cisplatin 組常見不良事件為噁心 (65.8%)、食慾減低 (53.2%)、疲憊 (46.8%)、嘔吐 (42.3%)、嗜中性白血球減少症 (31.5%)、貧血 (27.9%)。
 - ii. Afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組因治療相關不良事件而中斷治療的比率依序為 8% 和 12%，afatinib 組中斷原因主要為腹瀉 (1.3%) 和甲溝炎 (0.9%)。Afatinib 組有 3 位病人發生疑似治療相關的間質性肺病，有 4 例死亡案例 (2 例 respiratory decompensations、1 例 sepsis、1 例不明)，經研究者評估疑似與治療相關。
- (四) 醫療倫理：無相關資料可供參考。
- (五) 成本效益：建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，用以探討 afatinib 做為國內局部晚期或轉移性 NSCLC 病患第一線治療或三/四線治療的成本效益。就本案



申請之使用情境（第一線治療）之基礎案例分析結果顯示：afatinib 與 gefitinib 相比，可增加 0.05 QALY，以多增加之花費所計算出 ICER 值約 46 萬元/QALY gained。機率性敏感度分析結果顯示：若設定願意支付價格閾值(willingness-to-pay threshold)為 1.5 倍 GDP 時（約台幣 90 萬元），afatinib 與 gefitinib 相比，符合成本效益的機率為 61%；若設定願意支付價格閾值為 3 倍 GDP 時（約台幣 181 萬元），afatinib 與 gefitinib 相比符合成本效益的機率為 94.6%。

- (六) 財務衝擊：建議者估算 afatinib 納入健保給付之第 1~5 年，每年藥費約 1.84 億元~6.70 億元，每年財務衝擊約為 2,400 萬元~8,800 萬元。查驗中心認為建議者之財務衝擊分析估算過程大致合理，分析結果可做為參考。然而，由於本品 PFS 較 gefitinib 長，病人可能接受較長療程之 afatinib，其可能使 afatinib 之每年藥費增加至 2.2 億元~8.04 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Giotrif [®] Film-coated Tablets	Iressa [®] Film-coated Tablets	Alimta [®] for Injection
主成分/含量	Afatinib 單位含量 20 mg/錠 30 mg/錠 40 mg/錠 50 mg/錠	Gefitinib 250mg	Pemetrexed 成分含量 151.7 mg/vial 713 mg/vial
劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	膜衣錠	凍晶注射劑
WHO/ATC 碼	L01XE13	L01XE02	L01BA04
衛生署許可適應症	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌（NSCLC）患者之第一線治療	Iressa 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。Iressa 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌（NSCLC）病患之第一線治療。	1.併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第一線化療用藥。 2.Alimta 單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受 4 個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。 3.單一藥物是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第二線治療用藥。 4.與 cisplatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。

健保給付條件	擬訂中	<p>1.限單獨使用於</p> <p>(1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB 期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療。</p> <p>(2)先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。</p>	<p>1.限用於</p> <p>(1)與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。</p> <p>(2)以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患（顯著鱗狀細胞組織型除外）之單一藥物治療。</p> <p>(3)與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第一線化療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用。</p>
健保給付價	擬訂中	1,251 元/250 mg	35,209 元/500 mg； 7,824 元/100 mg
仿單建議劑量與用法	建議劑量：40 mg 口服，一天一次。 每日最高劑量：50 mg。	250 mg 口服，一天一次。	每 3 週為一療程，持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
療程	仿單建議：治療應持續至疾病惡化，或無法耐受	全民健康保險藥品給付規定：每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相	每三週給藥一次

		關臨床資料	
每療程 花費	擬訂中	四週(28天): 35,028 元	體表面積以 1.6m ² 計算，三週(21天)藥費: (35,209+7,824*3)= 58,681 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)			✓
具間接比較 (indirect comparison)		✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選		✓	
其他考量因素，請說明：			

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 102 年 9 月 12 日止，pCODR 仍在評估中。
PBAC (澳洲)	至民國 102 年 9 月 12 日止，仍未公佈審議結果 (afatinib 尚未取得澳洲國家藥物管理局核可上市的結果)。
NICE (英國)	至民國 102 年 9 月 12 日止，仍在評估中；預計於民國 103 年 1 月進行第 1 次審議會。

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

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

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

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

【妥復克膜衣錠】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 102 年 9 月 23 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

我國衛生福利部國民健康署在 2013 年 2 月公佈，2010 年全國惡性腫瘤十大死因當中，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤為癌症死因之首，2010 年死亡人數為 8,194 人，占當年全部惡性腫瘤死亡人數的 19.96%，分別是女性第一順位癌症死因和男性第二順位癌症死因[1]。

依照組織類型、治療策略和預後反應的不同，肺癌主要分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer) 和非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 兩大類，前者大約佔所有肺癌的 13%，後者約佔 87%。非小細胞肺癌主要有三大類型：1). 肺腺癌 (adenocarcinoma)，包括支氣管肺泡細胞癌 (bronchoalveolar carcinoma)、2). 鱗狀細胞肺癌 (squamous cell carcinoma) 及 3). 大細胞肺癌 (large cell carcinoma)[2, 3]。依據我國國民健康署 2010 年報告，細胞學或組織病理證實為非小細胞肺癌占全部肺癌 91.23% (9,017/9,884) [1]。台灣癌症登記中心資料顯示，2010 年非小細胞肺癌經臨床與病理整併期別的 8,264 筆申報案例中，IIIA 期佔所有非小細胞肺癌 9.32% (770/8,264)，IIIB 期為 8.90% (735/8,264)，第 IV 期則有 59.92% (4,951/8,264) [4]。

癌症分期是肺癌非常重要的預後指標，目前國際所採用的分期標準是美國癌症聯合會 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 的版本[2]。依據 AJCC 2010 年第七版分期標準，基本架構仍是依據腫瘤本身的大小及相關情況（簡稱 T），淋巴結是否轉移及嚴重程度（簡稱 N），及是否有遠處器官的轉移（簡稱 M），三者綜合判斷以決定肺癌的期別[2]，詳細分期請見表三[5]。

表三 肺癌分期^a

Stage	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
IIB	T3	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b

^a T, primary tumor; M, distant metastasis; T1a, tumor \leq 2cm in greatest dimension; T1b, tumor $>$ 2cm but \leq 3cm in greatest dimension; T2a, tumor $>$ 3cm but \leq 5cm in greatest dimension; T2b, tumor $>$ 5cm but \leq 7cm in greatest dimension; T3, tumor $>$ 7cm or one that directly invades any of the following: chest wall, diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus $<$ 2cm distal to the carina but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe; T4, tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe; N0, no regional lymph node metastases; N1, metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension; N2, metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s); N3, metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s); M1a, separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant (or pericardial) effusion; M1b, distant metastasis.

隨分子生物學的快速發展，腫瘤組織的分子遺傳特徵成為癌症治療與預後的另一項重要依據。非小細胞肺癌和基因突變或異常有關且近年研究較多者，如 EGFR、KRAS、ALK、PIK3CA、BRAF、HER2、p161NK4a、p53 等，發展出新的癌症治療策略與藥物則有分子標靶治療（molecular-targeted therapy）[3, 6-9]。表皮生長因子接受器（epidermal growth factor receptor, EGFR）存在於多種實體腫瘤上具中高度表現，在非小細胞肺癌病人中，EGFR 過度表現（overexpression）的現象大約占 40% 至 80% [3, 10]，EGFR 突變會造成 ErbB 基因路徑的訊號傳遞異常，與癌細胞的增生、移動擴散、浸潤、抑制細胞凋亡、血管新生有關[11]。

手術、放射線治療（以下簡稱放療）、化學藥物治療（以下簡稱化療）及標靶藥物治療為非小細胞肺癌最常採用的治療方式。一般而言，第 I 期病人根治的最佳選擇是手術，若病人有手術相關禁忌症，可考慮採用放療；第 II 期病人外科手術仍是首要選擇，惟考量腫瘤大小、侵犯部位、淋巴結轉移、手術邊緣有無癌細胞殘存等因素，可能搭配手術前輔助性化學治療（neoadjuvant chemotherapy）、輔助性化學治療（adjuvant chemotherapy）、或放射線治療等不同治療策略；第 IIIA 期治療是根據腫瘤的部位、手術切除的可行性與手術邊緣有無癌細胞殘存來訂定治療流程，對可切除的腫瘤可先手術切除再追加放療或合併化療，或術前先給予化療或同步性化學放射治療（concurrent chemoradiotherapy）後再予切除；對無法切除的腫瘤，則應施予徹底性放射治療加化療，當治療有效時再考慮追加手術切除的可行性；第 IIIB 期可先行化學治療或同步化學放射治療後，再視病人整體身體功能決定是否進行手術切除；第 IV 期治療除考慮腫瘤侵犯情形外，須同時考量病人既有疾病、體能狀況、病理組織與分子遺傳特徵、病人意願等因素，以決定化療、標靶治療、放療或支持性療法等治療處置[12]。傳統化學治療藥品包括含鉑（platinum）藥品（如 cisplatin、carboplatin）與非含鉑藥品（如 etoposide、mitomycin、ifosfamide、topotecan、irinotecan、paclitaxel、docetaxel、vinblastine、vinorelbine、gemcitabine、pemetrexed）。標靶治療藥品包括作用在 EGFR 的酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitors, TKIs），如 gefitinib、erlotinib、afatinib；阻斷 EGFR 的單株抗體 cetuximab；阻斷血管內皮細胞生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的單株抗體 bevacizumab；作用於 ALK 基因的 crizotinib[13]。針對晚期（advanced）或轉移性（metastatic）非小細胞肺癌之相關臨床診療指引治療建議，摘錄於下：

美國 NCCN 非小細胞肺癌臨床診療指引

依據 2013 年美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network）非小細胞肺癌臨床診療指引（第 2 版），針對晚期或轉移性非小細胞肺癌的第一線治療選擇有以下相關建議[13]：

- 晚期或復發的非小細胞肺癌，且 ECOG 體能狀態^b為 0 至 1 分者適於以 bevacizumab 合併化學藥品、或單用化學藥品治療。Bevacizumab 應持續使用至疾病惡化為止[建議強度 2A^c]。
- Cetuximab 合併 vinorelbine, cisplatin 治療是體能狀態為 0 至 1 分者的選項之一[建議強度 2B]。
- EGFR 突變病人的第一線治療為 erlotinib[建議強度 2A]。
- ALK 陽性反應病人的第一線治療為 crizotinib[建議強度 2A]。
- 相較於 cisplatin, gemcitabine 合併治療，cisplatin, pemetrexed 對非鱗狀組織型態病人顯示有較佳的療效和較低的毒性[建議強度 2A]。
- 相較於 cisplatin, pemetrexed 合併治療，cisplatin, gemcitabine 對鱗狀組織型態病人有較佳的療效[建議強度 2A]。
- 雙藥治療處方為首選，增加第三種細胞毒性藥品雖可增加腫瘤反應率，但不能延長存活期[建議強度 2A]。
- 對於體能狀態 2 或是老人以單一藥品治療或以含鉑藥品合併治療是合理的[建議強度 2A]。
- Cisplatin 或 carboplatin 合併任一 paclitaxel、docetaxel、gemcitabine、etoposide、vinblastine、vinorelbine、pemetrexed 或 albumin bound paclitaxel 等藥品，已經證實具有療效[建議強度 2A]。
- 由可得的數據若顯示具有療效與可耐受的毒性，則新化學藥品與非鉑類藥品的合併處方(如 gemcitabine 與 docetaxel; gemcitabine 與 vinorelbine) 可作為治療策略的選項[建議強度 2A]。

歐洲 ESMO 非小細胞肺癌臨床診療指引

依據歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)在 2013 年發表的臨床診療指引，針對局部晚期的第 III 期非小細胞肺癌治療建議擷錄於下[16]：

^b 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態評分 (ECOG Performance Status) [14]:
 Grade0: Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
 Grade1: Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
 Grade2: Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
 Grade3: Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
 Grade4: Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.
 Grade5: Dead.

^c NCCN categories of Evidence and Consensus[15]:
 Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
 Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
 Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
 Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

- 針對所有可以耐受化療的局部晚期非小細胞肺癌病人應接受化學治療 [證據等級 I；建議強度 A^d]。
- 建議以具有廣泛研究、cisplatin 為基礎的處方（如 cisplatin, etoposide 或 cisplatin, vinorelbine）併同放療治療 [證據等級 II；建議強度 A]。一般而言，carboplatin, paclitaxel 或以 carboplatin 為基礎的其他處方雖有較差的療效，但對於有既有疾病考量的病人，可作為治療選擇。治療週期為 2 至 4 個療程，每個週期 cisplatin 的劑量範圍為 80 mg/m² [證據等級 III；建議強度 B]。
- 接續性治療方法中，含鉑的雙藥合併處方為首選，治療週期為 2 至 4 個療程 [證據等級 I；建議強度 A]。
- 一般而言，並不建議在同步性化學放射治療前施以 carboplatin 為基礎的誘導性化療（induction chemotherapy） [證據等級 I；建議強度 C]。以 cisplatin 為基礎的誘導性化療之研究數據是少數，可能有個別病人能自此方法獲益 [證據等級 III；建議強度 B]。
- 不建議在同步性化學放射治療後以 docetaxel 或 EGFR TKI 做為鞏固性化療（consolidation treatment） [證據等級 I；建議強度 A]。
- 無法切除的局部晚期非小細胞肺癌首選治療為同步性化學放射治療 [證據等級 I；建議強度 A]。
- 胸腔放射線治療的生物等效劑量不應低於 60 Gy（2 Gy/fraction） [證據等級 I；建議強度 A]。
- 不適合接受同步性化學放射治療者，應提供以治癒為目標的接續性治療方法 [證據等級 I；建議強度 A]。
- 非同步治療的時間表中，建議放療在短時間內施予全面性治療 [證據等級 I；建議強度 A]。
- 對於可切除之局部晚期非小細胞肺癌病人，特別是針對單淋巴結轉移的 N2 期，在化放療與誘導性治療後行手術切除是治療選擇之一 [證據等級 II；建議強度 A]。
- 預期能完整切除肺葉的病人，外科手術是治療首選 [證據等級 II；建議

^d Levels of evidence [16]:

- I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
- II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III Prospective cohort studies
- IV Retrospective cohort studies or case-control studies
- V Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation:

- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
- D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
- E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

強度 B]。若在誘導性治療後須進行較複雜的外科切除術，應由具經驗的治療中心執行[證據等級 III；建議強度 B]。

- 手術後常規施予放療（postoperative radiotherapy）的療效仍未證實，但可考慮用於切除後的 N2 期病人，放療最好是在輔助性化學治療結束之後。不能完全切除病灶的手術，可於術後行放射線治療[證據等級 III；建議強度 B]。

ESMO 在 2012 年針對第 IV 期非小細胞肺癌發表臨床診療指引，以下擷錄第一線治療建議[17]：

- 針對非鱗狀細胞組織型態腫瘤和曾以第 3 代化學治療處方（包括 gemcitabine 和 taxane 類）治療的病人，cisplatin 應是治療選擇[證據等級 I；建議強度 B]。
- Pemetrexed 與 gemcitabine 是非鱗狀細胞組織型態腫瘤的治療首選[證據等級 II；建議強度 B]。Pemetrexed 在非小細胞肺癌的任一線治療僅能用於非鱗狀細胞組織型態腫瘤。
- 在排除禁忌症之後，bevacizumab 合併 paclitaxel, carboplatin 處方或可提供予非鱗狀細胞組織型態腫瘤和體能狀態為 0 至 1 分者治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- Bevacizumab 合併其他含鉑化療處方或能做為非鱗狀細胞組織型態腫瘤的治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- 不含鉑合併第 3 代藥品處方的治療，只能用於治療對含鉑藥品有禁忌症的病人[證據等級 I；建議強度 A]。
- 緩解性第一線治療的時機與療程：病人若有良好體能狀態，即應開始化學治療。對大部份病人，建議給予 4 個週期的化學治療，最多為 6 個週期[證據等級 II；建議強度 B]。
- 具活化性 EGFR 突變的腫瘤，應以 TKI（gefitinib 或 erlotinib）做為第一線治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- 具 EGFR 突變且體能狀態為 3 至 4 者，可考慮以 EGFR TKI 治療[證據等級 II；建議強度 A]。
- EGFR 原生型（wild-type）的病人，不建議以 EGFR TKI 做為第一線治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- 對於發生 ALK 移位的非小細胞肺癌病人，應考慮以 crizotinib 治療。

台灣各家醫院之非小細胞肺癌相關臨床診療原則

2013 年 9 月 6 日於公開網路搜尋我國非小細胞肺癌之相關臨床診療指引，得國家衛生研究院[18]、中山醫學大學附設醫院[19]、台中榮民總醫院[20]、台北醫學大學署立雙合醫院[21]、阮綜合醫院[22]、亞東紀念醫院[23]、屏東基督教醫

院[24]、聖馬爾定醫院[7]、衛生福利部彰化醫院[25]等機構於公開網路發表之指引或共識。針對第 III 期的治療策略於各機構皆以考量腫瘤部位、手術切除可行性與手術邊緣有無癌細胞殘存來訂定治療流程，主要治療方法的建議皆以手術、放療、化療、或同步化放療為主。針對第 IV 期或晚期非小細胞肺癌的第一線全身性抗癌治療，各指引的相關建議擷錄於下：

- 國家衛生研究院《非小細胞肺癌臨床指引 2004 年版》說明體能狀況良好的第 IV 期病人，可因含鉑藥品的化療獲益。若體能狀態為 3 至 4 分，建議採最佳支持療法[18]。
- 中山醫學大學附設醫院《肺癌診療原則/2012/12/11 Version 7.0》針對晚期第 IV 期病人的第一線治療考量[19]：
 - a、若適合標準化學治療且為鱗狀細胞組織型態者，建議採不含 pemetrexed、不含 bevacizumab 的含鉑雙藥治療，可合併或不合併 cetuximab；若不是鱗狀細胞組織型態者，建議採 pemetrexed 合併含鉑藥品治療，或採含鉑雙藥治療，可合併或不合併 bevacizumab。若不適合標準化學治療，建議選擇最佳支持療法，或單藥化學治療，或 EGFR TKI 治療。
 - b、為腺細胞或大細胞型態或分型不明確者，若 EGFR 突變檢測陽性，建議第一線使用 TKI 治療。
- 台中榮民總醫院《肺癌治療原則/2011.11 版》針對第 IV 期有關 EGFR 分子分析陽性反應者的第一線治療建議如下[26]：
 - a、具 EGFR 突變且體能狀態為 0 至 2 的腺癌病人，建議選擇：1). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療；或 2). 含鉑的雙藥化療合併或不合併 bevacizumab 治療。若體能狀態為 3 至 4，建議選擇 1). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療；或 2). 最佳支持療法。若不知分子分析結果且體能狀態為 0 至 2 的病人，建議第一線治療選擇：1). 含鉑的雙藥化療合併或不合併 bevacizumab 治療；或 2). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療。若體能狀態為 3 至 4，建議選擇 1). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療；或 2). 單藥化學治療；或 3). 採最佳支持療法。
 - b、針對有良好體能狀態的鱗狀細胞組織型態腫瘤，建議為雙藥治療處方（含鉑藥品合併 gemcitabine、paclitaxel、docetaxel、或 vinorelbine）；體能狀態不佳的病人，則建議選擇 1). 單藥化學治療；或 2). 緩和性放療；或 3). 採最佳支持療法。
 - c、針對非特定型態腫瘤、甲狀腺轉錄因子-1（thyroid transcription factor-1, TTF-1）與 EGFR 突變分析為陽性的病人，若體能狀態為 0 至 2，建議第一線治療選擇：1). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療；或 2). 含鉑的雙藥化療合併或不合併 cetuximab 治療。若體能狀態為 3 至 4，建議選擇 1). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療；或 2). 單藥化療。若不知分子分析結果且體能狀態為 0 至 2 的病人，建議第一線治療選擇：1). 含鉑的雙藥化療

合併或不合併 cetuximab 治療；或 2). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療。若體能狀態為 3 至 4，建議選擇 1). 以 gefitinib 或 erlotinib 治療；或 2). 單藥化學治療；或 3). 最佳支持療法。

- d、針對可手術之 M1b 期，建議採全身性治療；若有腦部或腎上腺轉移，在放療後可採化療合併或不合併 bevacizumab/cetuximab 治療或採標靶治療。若為 M1a 期，可在誘導性化放療或誘導性化療後手術，術後採化療合併或不合併放療，或術後觀察追蹤；或直接手術，術後採化療合併或不合併放療。
- 台北醫學大學署立雙合醫院《肺癌診療準則/2013 一校三院診療指引共識版》建議臨床分期為 T4N2-3、T1-4N3、或 M1a-b 者，除化療或放療外，標靶治療可做為初步治療的選項；病理分期為第 IV 期者，視病患體能狀況予以化療或標靶治療[21]。
 - 阮綜合醫院《非小細胞肺癌治療共識/2012.05.15 審閱 v6》建議無法切除的臨床分期第 IIIB 期與第 IV 期腺癌病人，若有基因突變者可直接選擇標靶治療[27]。
 - 亞東紀念醫院《非小細胞肺癌臨床指引/ v.1.2012》針對轉移性非小細胞肺癌的第一線治療建議[23]：
 - a、腺細胞、大細胞型態或分型不明確者，若 EGFR 突變檢測陽性，建議使用 TKI 治療。若 EGFR 或 ALK 突變結果不明，無論體能狀態為何可採 TKI 治療；若體能狀態為 0 至 1，可採 cisplatin 合併 pemetrexed，或其他含鉑化療；若體能狀態為 2，建議採化療；若體能狀態為 3 至 4，建議選擇最佳支持療法，或 TKI。
 - b、鱗狀細胞組織型態的病人，建議採不含 pemetrexed 的化療。
 - 屏東基督教醫院《非小細胞肺癌治療指引/修訂日期：2010/10/04》針對 M1 期病人建議依據病人年齡、性別、組織型態學、體能狀況、副作用、曾接受過的治療、病人喜好、及分子生物標記選擇病人的治療處方[24]。
 - 聖馬爾定醫院《肺癌診療指引/102.02 修訂》針對第 IV 期病人全身性抗癌治療處方，建議體能狀態為 0 至 1 者，採化療、或 bevacizumab 合併化療、或 cisplatin 合併 pemetrexed、或 cisplatin 合併 vinorelbine、或 gefitinib、或 erlotinib；若體能狀態為 2，建議採 cisplatin 合併 vinorelbine、或其他化療、或 gefitinib、或 erlotinib；若體能狀態為 3 至 4，建議選擇 gefitinib、或 erlotinib、或最佳支持療法[7]。
 - 衛生福利部彰化醫院《肺癌臨床治療準則 2008 年版》針對 M1 期單一轉移病灶者於手術與放療後，若適合化療者建議採用雙藥處方治療 3 至 4 週期；若體能狀態不佳，建議採最佳支持療法[25]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Giotrif[®] 之主成分為 afatinib，是一種具選擇性、不可逆的 ErbB 類受體阻斷劑。由 ErbB 類受體成員 EGFR、HER2 及 ErbB4 所形成的所有同型二聚體及異型二聚體會與 afatinib 形成共價鍵結，進而不可逆地阻斷這些二聚體的訊號傳遞[28]。依 Giotrif[®] 的 4 種單位含量在民國 102 年 5 月 17 日發證之藥品許可證，適應症為「適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療」，附帶條件為須執行風險管理計畫[29]。台灣百靈佳般格翰股份有限公司建議健保署收載 Giotrif[®] 包括 20 mg/tablet、30 mg/tablet、40 mg/tablet、和 50 mg/tablet 四種單位含量的膜衣錠[30]。

Afatinib 的 ATC 分類碼為 L01XE13，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ antineoplastic agents/ other antineoplastic agents/protein kinase inhibitors 類別，ATC 分類同屬 L01XE 者尚有其他 20 種成分[31]：imatinib^e (L01XE01)、gefitinib^f (L01XE02)、erlotinib^g (L01XE03)、sunitinib^h (L01XE04)、sorafenibⁱ (L01XE05)、dasatinib^j (L01XE06)、lapatinib^k (L01XE07)、nilotinib^l (L01XE08)、temsirolimus^m (L01XE09)、everolimusⁿ (L01XE10)、pazopanib^o (L01XE11)、vandetanib (L01XE12)、bosutinib (L01XE14)、vemurafenib^p (L01XE15)、crizotinib^q (L01XE16)、axitinib^r (L01XE17)、ruxolitinib (L01XE18)、ridaforolimus (L01XE19)、regorafenib (L01XE21)、masitinib (L01XE22)，其中 6 項主成分 (vandetanib、bosutinib、ruxolitinib、ridaforolimus、regorafenib、masitinib) 在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[29]查無上市核可，11 項主成分 (imatinib、sunitinib、sorafenib、dasatinib、lapatinib、nilotinib、temsirolimus、everolimus、pazopanib、vemurafenib、axitinib) 適應症核可治療疾

^e imatinib 許可證核可適應症主要族群為罹患慢性骨髓性白血病、惡性胃腸道基質瘤、費城染色體陽性急性淋巴性白血病、骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病、系統性肥大細胞增生症、嗜伊紅性白血球增加症候群、慢性嗜伊紅性白血病、或隆突性皮膚纖維肉瘤之病人。

^f gefitinib 許可證適應症內容為「IRESSA 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。IRESSA 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC) 病患之第一線治療。」

^g erlotinib 許可證適應症內容為「適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC) 病患之第一線治療。適用於已接受 4 個週期含 platinum-based 第一線化學療法且尚未惡化的局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。」

^h sunitinib 許可證適應症主要族群為罹患腸胃道間質腫瘤、腎細胞癌、或胰臟神經內分泌腫瘤之病人。

ⁱ sorafenib 許可證核可適應症主要族群為罹患腎細胞癌、或晚期肝細胞癌之病人

^j dasatinib 許可證核可適應症主要族群為罹患費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病、費城染色體陽性急性淋巴性白血病、或慢性、加速或急性慢性骨髓性白血病之病人。

^k lapatinib 許可證核可適應症主要族群為罹患乳癌之婦女。

^l nilotinib 許可證核可適應症主要族群為罹患慢性期及加速期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病之病人。

^m temsirolimus 許可證核可適應症主要族群為罹患細胞癌之病人。

ⁿ everolimus 許可證核可適應症主要族群為罹患乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤、腎細胞癌、或結節性硬化症相關腦室管膜下巨細胞星狀細胞瘤之病人、或預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排斥作用。

^o pazopanib 許可證核可適應症主要族群為罹患腎細胞癌之病人。

^p vemurafenib 許可證核可適應症主要族群為罹患黑色素瘤之成人。

^q crizotinib 許可證適應症內容為「曾接受一種含鉍化療處分之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。」

^r axitinib 許可證核可適應症主要族群為罹患晚期腎細胞癌之病人。

病範圍未包含肺癌。Crizotinib 適應症依據仿單說明是作用於 ALK、肝細胞生長因子接受體 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR/c-Met) 等受體之酪胺酸激酶 (receptor tyrosine kinases) 的選擇性小分子抑制劑，必須是 ALK 檢驗結果為陽性的晚期非小細胞肺癌病人方可接受 crizotinib 治療[32]。依據仿單說明 gefitinib 為 EGFR 酪胺酸激酶之專一性抑制劑[14]，erlotinib 可抑制 EGFR 之酪胺酸激酶的細胞內磷酸化作用，但對於其它酪胺酸激接受體是否有特異抑制作用則尚未完全釐清[15]，gefitinib 和 erlotinib 雖皆核可用於 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌，惟僅 gefitinib 獲健保收載於「局部侵犯性或轉移性 (即第ⅢB 期或第Ⅳ期) 之肺腺癌病患之第一線治療」[33]。(請參見表三)

參考本報告第一小節各臨床診療指引建議之相關藥品，其中 bevacizumab 核可用於治療「晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) — Avastin 與 carbolatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌患者的第一線治療」，惟此適應症健保未收載；cetuximab 無非小細胞肺癌相關核可適應症。其餘可用於一線治療的相關化學治療藥品 (docetaxel、paclitaxel、vinorelbine、uracil-tegafur、pemetrexed、gemcitabine) 羅列於表三。

以「EGFR」查詢《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[29]的適應症欄位，並限制註銷狀態為未註銷，除 Giotrif[®] 外，查得 5 種 (gefitinib、erlotinib、irinotecan、cetuximab、panitumumab) 成分藥品，其中 irinotecan、cetuximab、和 panitumumab 皆無肺癌相關核可適應症。以「非小細胞肺癌」查詢《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[29]適應症欄位，並限制註銷狀態為未註銷，除 Giotrif[®] 外，得 47 筆許可適應症符合「非小細胞肺癌」、主成分分別為 paclitaxel、gemcitabine、docetaxel、vinorelbine、pemetrexed、gefitinib、erlotinib、crizotinib、bevacizumab 的相關藥品，其中 crizotinib 限用於 ALK 陽性的病人，bevacizumab 肺癌適應症未於健保未收載，其餘藥品請見表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市[29]與健保給付狀況[33]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 (請詳見 附錄或原文)
L01XE13 Afatinib	Giotrif 適用於具有 EGFR TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療。	116 膜衣錠	20 mg/tablet ; 30 mg/tablet ; 40 mg/tablet ; 50 mg/tablet	建議收載中
L01XE02 Gefitinib	Iressa 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。Iressa 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 病患之第一線	116 膜衣錠	250 mg/tablet	1.限單獨使用於 (1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第ⅢB 期或第Ⅳ期) 之肺腺癌病患之第一線治療。 (2)先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件(請詳見 附錄或原文)
	治療。			療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。
L01XE03 Erlotinib	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病患之第一線治療。適用於已接受4個週期含 platinum-based 第一線化學療法且尚未惡化的局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。	116 膜衣錠	25 mg/tablet ; 100 mg/tablet ; 150 mg/tablet ;	1.限單獨使用於 (1)已接受4個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。 (2)先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。 (3)先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。
L01BA04 Pemetrexed	1.併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線治療用藥。2.Alimta 單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受4個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。3.單一藥物是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第二線治療用藥。4.與 cisplatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。	243 凍晶注射劑	151.7 mg/vial ; 713 mg/vial	1.限用於 (2)以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀細胞組織型除外)之單一藥物治療。 (3)與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線治療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0-1 之病患。
L01BC05 Gemcitabine	非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。Gemcitabine 與 Paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。用於曾經使用含鉑藥物(Platinum-based)治療後復發且間隔至少6個月之卵巢癌，作為第二線治療。	270 注射劑	200 mg/vial ; 228 mg/vial ; 1000 mg/vial ; 1140 mg/vial ; 2000 mg/vial	1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。
L01BC52 Uracil-tegafur	胃癌、大腸(結腸直腸)癌、乳癌、與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。	130 膠囊劑	Tegafur 100 mg/uracil 224mg 複方	3.與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。 5.用於病理分期為 T2 且腫瘤≥3cm 之肺腺癌病人，作為手術後輔助治療，使用期限以二年為限。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件(請詳見 附錄或原文)
L01CA04 Vinorelbine	非小細胞肺癌，轉移性乳癌。	270 注射劑； 132 軟膠囊劑	10 mg/mL； 20 mg/capsule 30 mg/capsule	1.限用於： (1)晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。 (2)病理分期第二期及第三期前半(stage II & stage IIIA)非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，需事前審查後使用，最長以4療程為限。
L01CD01 Paclitaxel	晚期卵巢癌、腋下淋巴轉移之乳癌，作為接續含杜薩魯比辛(doxorubicin)在內之輔助化學療法、已使用合併療法(除非有禁忌，至少應包括使用anthracycline 抗癌藥)失敗的轉移乳癌、非小細胞肺癌、愛滋病相關卡波西氏肉瘤之第二線療法；與cisplatin 併用，作為晚期卵巢癌之第一線療法。與gemcitabine 併用，可用於曾經使用過anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患、與Herceptin 併用時，用於治療未接受過化學治療之轉移性且乳癌過度表現HER-2 之病人。	270 注射劑	6 mg/mL	2.非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。
L01CD02 Docetaxel	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。	270 注射劑	10 mg/mL；20 mg/mL； 40 mg/mL	2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

註：灰色字體表示與本案適應症「適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療」無直接相關者。

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)	至 2013 年 9 月 12 日止，pCODR 仍在評估中。

PBAC (澳洲)	至 2013 年 9 月 12 日止，仍未公佈審議結果 (afatinib 尚未取得澳洲國家藥物管理局核可上市的結果)。
NICE (英國)	至 2013 年 9 月 12 日止，仍在評估中；預計於 2014 年 1 月進行第 1 次審議會會議。
其他實證資料	至 2013 年 9 月 12 日止，蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 仍在進行評估，無相關評估報告釋出。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	查驗中心在 2013 年 9 月 4 日 (Day17) 收到本案廠商遞送之補充資料。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 在 2013 年 6 月收到 afatinib 申請用於 EGFR 突變陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療^s，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) 預計在 2013 年 11 月底召開會議討論[34]。

(二) PBAC (澳洲)

至 2013 年 9 月 12 日止，於健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 公開網站查得 afatinib 分別申請具 EGFR 活化性基因突變的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療^t，與局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第 2 或第 3 線治療^u，並列於 2013 年 7 月藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 會議議程[35]，惟 afatinib 尚未取得澳洲國家藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 的核可上市結果，故說明 PBAC 無法做出建議[36]。

(三) NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 自 2013 年 4 月起，以單一科技評價 (single technology appraisal,

^s 原文：For the first line treatment of EGFR Mutation Positive, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer patients.

^t 原文：Authority required listing for locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) non-small cell lung cancer as first line therapy in a patient with activating mutation(s) of the EGFR gene.

^u 原文：Authority required listing for locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) non-small cell lung cancer as second or third line therapy.

STA)方式，正進行 afatinib 用於治療 EGFR 突變陽性非小細胞肺癌^v的相關評估，預計於 2014 年 1 月進行第 1 次審議會會議[37]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2013 年 9 月 12 日止，蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 仍在進行 afatinib 評估，無相關評估報告釋出[38]。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌病人之第一線治療 排除條件：非用於非小細胞肺癌病人第一線治療者
Intervention	afatinib
Comparator	未設限
Outcome	整體存活率、無惡化存活期、安全性
Study design	randomized controlled trial、meta-analysis、或 systematic review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 9 月 12 日，以 afatinib 和 non-small cell lung cancer 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

^v 原文：Afatinib for the treatment of EGFR mutation positive non small cell lung cancer.

於 2013 年 9 月 15 日以 afatinib、first line、或 BIBW 2992^w 做為關鍵字搜尋臨床試驗登錄相關網站。

(2) 搜尋結果

I. 在系統性文獻回顧與統合分析部份

查無符合的文獻。搜尋 Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2013)，未獲得相關系統性文獻回顧文章。搜尋 EMBASE 文獻資料庫獲得 13 篇，惟皆為一般性回顧或論述性文章，故皆予排除。搜尋 PubMed 文獻資料庫獲得 2 篇，其中 1 篇為一般性回顧性文章，另 1 篇雖為統合分析文獻，但此研究是將 erlotinib、gefitinib、afatinib 視為 TKIs 類藥品整體以比較其他治療 [39]，非個別 TKI 與其他治療彼此間的統合分析，故皆予排除。

II. 在隨機分派對照臨床試驗 (RCTs) 部份

查得 1 項研究符合 PICOS。搜尋 Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 8 of 12, August 2013)，雖獲得 9 篇，惟皆不符 PICOS^x，故予排除。搜尋 EMBASE 文獻資料庫獲得 47 篇文獻，惟皆為一般論述性文章，故皆予排除。搜尋 PubMed 文獻資料庫獲得 29 篇文獻，排除其中 16 篇一般論述性文章、6 篇非臨床研究、2 篇觀察性研究、2 篇非第一線治療、1 篇個案報告，餘 2 篇文章 [2, 40]，此 2 篇係同一 RCT 研究 (LUX-Lung 3 試驗) 的主要結果和生活品質相關結果報告 [2, 40]。

LUX-Lung 3 試驗自 2009 年 8 月開始，預計至 2013 年 12 月全面完成 [41]。以下擷錄 LUX-Lung 3 試驗報告相關研究設計、療效與安全性結果 [2, 40-42]：

受試對象：

納入病人須經中央實驗室以標準化的等位基因特異性即時定量聚合酶鏈鎖反應試劑套組 (allele-specific quantitative real-time polymerase chain reaction kit^y) 檢測具 EGFR 基因活化性突變 (activating mutation)，且病理分期為第 IIIB 期 (肋膜積水或心包膜積水經細胞學上確證) 或第 IV 期的肺腺癌病人。

- 1). 納入標準：可使用實體腫瘤反應評估標準第 1.1 版 (response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST 1.1) 測量者；ECOG 體能狀態為 0 或 1 分；至少 18 歲；預期餘命至少 3 個月；適當的血球計數、

^w BIBW 2992 為 afatinib 在臨床試驗中的試驗藥物名稱

^x 在篇名與摘要篩選階段，評估 9 篇文章中有 7 篇主題在探討頭頸部腫瘤，1 篇非用於第一線治療，1 篇為一般回顧性文章。

^y Therascreen EGFR 29; Qiagen, Manchester, United Kingdom. EGFR mutations detectable by Therascreen include: 19 deletions in exon 19; L858R; 3 insertions in exon 20; L861Q; G719S, G719A and G719C; T790M; S768I3.

肝腎功能。

- 2). 排除標準：先前曾因復發和/或轉移性 NSCLC 而皆受過化療；先前接受手術前輔助性化療或輔助性化療結束後至本臨床試驗隨機分派間須至少間隔 12 個月；曾接受以 EGFR 為標的小分子或抗體治療；隨機分派前 4 週內曾接受放療或切片以外的手術；活躍性的腦部轉移；當下或過去 5 年內曾罹患其他惡性腫瘤；當下已知合併有間質性肺病 (interstitial lung disease)；近期患有重大或急性的胃腸道障礙；有臨床相關的心血管功能異常診斷或病史 (如控制不佳的高血壓、紐約心臟協會心臟功能分級第 3 級之鬱血性心衰竭、不穩定型心絞痛、控制不佳的心律不整、隨機分派前 6 個月內曾發生心肌梗塞)；活動性 B 型肝炎感染、活動性 C 型肝炎感染、或愛滋病毒帶原者。

研究設計：

LUX-Lung 3 是一項隨機分派、活性藥品對照、開放式作業 (open-label) 的第 III 期臨床試驗。自 2009 年 8 月至 2011 年 2 月篩選來自包括台灣 (9 所醫療中心)、泰國、澳洲、香港、日本、韓國、馬來西亞、菲律賓、俄羅斯、美國、巴西、秘魯、加拿大、歐洲等在內的 25 國、133 所醫療中心的 1,269 位病人，其中符合納入資格者 345 人。病人以 2:1 的方式，依 EGFR 突變類型 (L858R、exon 19 deletion、或其他)、種族 (亞洲或非亞洲) 分層隨機分派為口服 afatinib 組或靜脈注射 pemetrexed, cisplatin 組。主要療效指標是經獨立的中央影像評估小組確認之無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)；無惡化存活期的定義是指自隨機分派到獨立的中央影像評估小組確認疾病惡化或死亡的時間；次要療效指標包括腫瘤客觀反應率 (complete response 與 partial response)、疾病控制率 (complete response、partial response 與 stable disease)、整體存活期 (overall survival, OS)、病人通報結果 (patient-reported outcomes, PROs)、安全性、不良事件。療效分析主要依據意圖治療 (intention-to-treat, ITT) 族群。病人通報結果是以 EORTC^z QLQ-C30^{aa}與 QLQ-LC13^{bb}問卷評估，臨床症狀改善定義為評估點比基線點的分數至少改善 10 (含) 分以上，試驗針對問卷內咳嗽、呼吸困難、和疼痛問題進行額外分析。

治療方式：每 3 週為 1 療程。

- 1). afatinib 組：一天 1 次，每次口服 afatinib 40 mg。若第 1 次療程後病人沒有發生皮疹、腹瀉、黏膜炎、或其他嚴重程度^{cc}1 級以上的治療相關

^z EORTC 為歐洲癌症治療與研究組織 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 之縮寫。

^{aa} QLQ-C30 為癌症生活品質核心問卷，共計 30 題次，總分介於 0 至 100 分，症狀題分數愈高表示愈嚴重，生活品質題分數愈高表示整體品質較佳。

^{bb} QLQ-LC13 為肺癌生活品質問卷，共計 13 題次，總分介於 0 至 100 分，症狀題分數愈高表示愈嚴重。

^{cc} 依據美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria

不良事件，則 afatinib 可調高至每日 50 mg；若發生嚴重度 3 級的治療相關不良事件，或延長性的 2 級不良事件，則 afatinib 劑量可以 10 mg 為單位漸減至每日 20 mg。治療持續至研究者評估惡化止。

- 2). pemetrexed, cisplatin 組：每 21 天靜脈注射一次 pemetrexed 每平方米體表面積 500 mg 與 cisplatin 每平方米體表面積 75 mg，最多 6 個療程。

研究結果：

- 1). 病人基本特徵：345 位病人被隨機分派為 afatinib 組（230 位）或 pemetrexed, cisplatin 組（115 位），afatinib 組和 pemetrexed, cisplatin 組各有 1 位與 4 位病人在治療前退出。病人年齡中位數約為 61 歲；女性約 64.9%；東方亞洲人約占 71.9%；從未抽菸者占 68.4%；ECOG 體能狀態分數為 1 分者占 61.2%；腫瘤分期第 IV 期者占 89.3%；EGFR 突變類型為 exon 19 deletion 者占 49.3%、為 L858R 者占 40.0%。根據本案廠商遞送健保署之《藥物納入全民健康保險給付建議書》第六節〈國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉說明本試驗納入台灣的病人有 62 人，惟未說明於各組之人數分布與結果[30]。
- 2). 治療用藥狀況：afatinib 組治療時間中位數為 11 個月（約 16 個療程）；平均每位病人的整體服藥配合度為 98%。afatinib 每日劑量減少至 40 mg 以下者有 120 位病人（52%），有 18.7%（43/230）至少有 1 次以上減量服用；5 位病人誤以 50 mg/day 做為起始劑量；16 位病人在第 1 次療程後自 40 mg/day 增加至 50 mg/day。pemetrexed, cisplatin 組接受治療療程中位數為 6 次；至少接受 4 次療程者有 83 位病人，61 位病人接受總數 6 個療程；16%（18/115）病人因不良事件減量治療，41 位病人治療至少延遲 6 天（含）以上。
- 3). 主要療效指標 PFS：分析顯示經獨立評估小組確認之 PFS，afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組長，中位數 PFS 依序為 11.1 個月和 6.9 個月，風險比率（hazard ratio, HR）為 0.58，95% 信賴區間（confidence interval, CI）介於 0.43 至 0.78（ $p = 0.001$ ）。研究者評估的 PFS 有類似結果，2 組依序為 11.1 個月和 6.7 個月（HR = 0.49, 95% CI: 0.37~0.65, $p = 0.001$ ）。
- 4). 計劃擬定分析的 EGFR 突變型態次族群中 exon 19 deletion 和 L858R 的 308 位病人，經分析顯示 afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較長的中位數 PFS，依序為 13.6 個月和 6.9 個月（HR = 0.47, 95% CI: 0.34~0.65, $p = 0.001$ ）。249 位亞洲人中，afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較長的中位數 PFS（HR = 0.54, 95% CI: 0.38~0.76）；96 位非亞洲人的 afatinib 組與 pemetrexed, cisplatin 組比較則沒有顯著差異。

for Adverse Events, NCI-CTCAE) 第 3 版評估不良事件嚴重度。

- 5). 次要療效指標經獨立評估小組確認之分析結果：afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較高的腫瘤反應率，依序為 56% 和 23% ($p = 0.001$)，腫瘤反應持續時間的中位數依序為 11.1 個月和 5.5 個月；afatinib 組有較高疾病控制率的趨勢，依序為 90% 和 81%，疾病控制持續時間的中位數依序為 13.6 個月和 8.1 個月；中位數 OS 尚未達到，初步分析結果顯示兩組的 OS 相當 ($HR = 1.12, 95\% CI: 0.73\sim 1.73, p = 0.60$)。對於整體存活期部分，Giotrif[®] 仿單說明根據 2013 年 1 月更新的整體存活期資料分析，結果顯示 afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組的 OS 中位數依序為 28.1 個月和 28.2 個月 ($HR = 0.91, 95\% CI: 0.66\sim 1.25, p = 0.55$)，兩組之間沒有顯著差異。
- 6). 病人健康生活品質結果分析：
- a、呼吸困難：afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組有較多的病人在呼吸困難 (QLQ-LC13 問卷第 3 至 5 題) 上顯著改善，依序為 64% 和 50% ($p = 0.010$)；afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組可以延緩呼吸困難惡化的時間 ($HR = 0.68, 95\% CI: 0.50\sim 0.93, p = 0.015$)。
 - b、疼痛：afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組在疼痛 (QLQ-C30 問卷第 9 和 19 題) 改善上有較高趨勢 ($p = 0.051$)；在延緩疼痛惡化的時間上 2 組相當 ($HR = 0.83, 95\% CI: 0.62\sim 1.10, p = 0.19$)。
 - c、咳嗽：afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組在咳嗽 (QLQ-LC13 問卷第 1 題) 改善上相當 ($p = 0.244$)。但 afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組可以延緩咳嗽惡化的時間 ($HR = 0.60, 95\% CI: 0.41\sim 0.87, p = 0.007$)。
- 7). 安全性：發生治療相關嚴重度 3 級 (含) 以上的不良事件，afatinib 組占 49% (112/229)，pemetrexed, cisplatin 組占 48% (53/111)。Afatinib 組常見不良事件為腹瀉 (95.2%)、皮疹/瘡癤 (89.1%)、口腔炎/黏膜炎 (72.1%)、甲溝炎 (56.8%)、皮膚乾燥 (29.3%)、食慾減低 (20.5%)；pemetrexed, cisplatin 組常見不良事件為噁心 (65.8%)、食慾減低 (53.2%)、疲憊 (46.8%)、嘔吐 (42.3%)、嗜中性白血球減少症 (31.5%)、貧血 (27.9%)。Afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組因治療相關不良事件而中斷治療的比率依序為 8% 和 12%，afatinib 組中斷原因主要為腹瀉 (1.3%) 和甲溝炎 (0.9%)。Afatinib 組有 3 位病人發生疑似治療相關的間質性肺病，4 例死亡案例 (2 例 respiratory decompensations、1 例 sepsis、1 例不明) 經研究者評估疑似與治療相關。

III. 臨床試驗登錄相關網站

以 afatinib 和 first line 為關鍵字搜尋美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health) 臨床試驗登錄網站 (ClinicalTrials.gov) 得 8 筆臨床試驗登錄資料，排除其中 2 項試驗非針對肺癌病人和 2 項試驗納入先前已有治療經驗的肺癌病人，

餘 4 項臨床試驗（請參見附錄三），其中包含 2 項第 III 期隨機分派對照臨床試驗（LUX-Lung 3[41]和 LUX-Lung 6[43]試驗），2 項第 II 期臨床試驗（LUX-Lung 7[44]和一項單組[45]試驗）。此 4 項試驗皆未於 ClinicalTrials.gov 平台公布試驗分析結果。LUX-Lung 3 試驗[41]結果可參考本報告第（四）節或原文出處，LUX-Lung 6 試驗[43]為一開放式作業的隨機分派活性藥品對照之第 III 期臨床試驗，納入 364 位 EGFR 突變檢測為陽性的肺腺癌病人，病人被隨機分派到 afatinib 組和 gemcitabine, cisplatin 組，依據 Giotrif® 仿單[28]說明其試驗設計與 LUX-Lung 3 試驗相同，主要療效指標經獨立檢視評估，顯示 afatinib 組顯著比 gemcitabine, cisplatin 組有較長的中位數 PFS，依序為 11.0 個月和 5.6 個月（HR = 0.28, $p < 0.0001$ ），在 PFS 主要分析完成時，依據 43% 事件分析顯示 afatinib 組和 gemcitabine, cisplatin 組的 OS 依序為 22.1 個月和 22.2 個月（HR = 0.95, $p = 0.7593$ ）。

以 afatinib 或較廣範圍的 BIBW^{dd}做為關鍵字搜尋台灣藥品臨床試驗資訊網（Clinical Trials Network in Taiwan）[46]得 9 筆臨床試驗登錄資料（請參見附錄三），排除其中 3 項試驗非針對肺癌病人與 4 項試驗納入先前已有治療經驗的肺癌病人（LUX-Lung 1、LUX-Lung 2、LUX-Lung 5、LUX-Lung 8 試驗），餘 LUX-Lung 3 試驗與 1 項第 IIb 期全球性臨床試驗（LUX-Lung 7 試驗）。LUX-Lung 7 試驗為直接比較 afatinib (Giotrif)和 gefitinib (Iressa)於治療局部晚期、復發或轉移性肺腺癌病人，試驗預計執行期間自 2011 年 12 月至 2014 年 6 月，台灣預計收納人數為 72 人。

（五） 建議者提供之資料

查驗中心在 2013 年 9 月 4 日（Day 17）收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，以下就療效相關資料與該補充資料說明：

1. 依據第六節〈國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉說明 afatinib 在非小細胞肺癌或肺腺癌的第 II 期與第 III 期（共計 4 項）全球性臨床試驗中納入 2,214 人，其中台灣病人有 482 位，約占 21.8%[30]。
2. 附件十三提供一份系統性文獻回顧，該文目的在系統性地蒐尋用於治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌第一線或第三/四線的化療或標靶療法之隨機分派對照臨床試驗、統合分析或系統性文獻回顧研究（本案廠商聲明附件十三為機密性文件）。
3. 附件十五提供一份間接比較分析報告，該報告目的在比較第一線使用 afatinib、其他 TKIs、或不同化療處方（包括 pemetrexed, cisplatin 在內的 8

^{dd} Afatinib 持有者在全球性臨床試驗中，所使用的試驗藥品名稱代號為 BIBW 2992，為避免試驗登錄者在 BIBW 與 2992 間有連接字元差異而遺漏搜尋結果，此處以 BIBW 做為搜尋步驟關鍵字。

種組合性處方) 治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的 PFS、OS、不良事件(腹瀉、皮疹/瘡瘡、疲憊)。間接比較分析使用固定效應與隨機效應模式之貝氏多重比較統合分析(Bayesian mixed treatment comparison)，共納入 19 項研究(包括 LUX-Lung 3 試驗，不含 LUX-Lung 6 試驗)進行分析，結果顯示 afatinib 相較於 pemetrexed, cisplatin 於 PFS 有較佳的療效差異，afatinib 相較於 gefitinib 於 PFS 則未顯示療效差異；然此多重比較統合分析結果尚須考慮各研究間的男女性別比例、種族、不曾抽菸病人比率、體能狀態分布、各細胞組織型態比率、EGFR 突變類型比率不盡相同等，其所產生的異質性(本案廠商聲明附件十五為機密性文件)。

四、療效評估結論

1. 基於 ATC 分類碼、國內核可適應症與本品臨床治療定位、健保署給付規定、臨床診療指引、afatinib 相關實證資料以及廠商建議書提供之間接比較分析報告，查驗中心建議以 gefitinib 作為主要療效參考品(main comparator)；然考量目前本案 afatinib 與 gefitinib 之間僅具間接比較資料，直接比較的實證資料只有 afatinib 與 pemetrexed, cisplatin 之樞紐試驗，故建議可以 pemetrexed, cisplatin 作為次要療效參考品(secondary comparator)。
2. 至 2013 年 9 月 12 日止，加拿大 pCODR、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 皆未公佈審議結果。
3. Afatinib 與主要療效參考品 gefitinib 之療效比較：
本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》附件十五提供一份間接比較分析報告(廠商聲明附件十五為機密性文件)，採固定效應與隨機效應模式之貝氏多重比較統合分析，共納入 19 項研究進行分析。結果顯示 afatinib 相較於 pemetrexed, cisplatin 於 PFS 有較佳的療效差異，afatinib 相較於 gefitinib 於 PFS 則未顯示療效差異；然此多重比較統合分析結果尚須考慮各研究間的男女性別比例、種族、不曾抽菸病人比率、體能狀態分布、各細胞組織型態比率、EGFR 突變類型比率不盡相同等，其所產生的異質性。
4. Afatinib 與次要療效參考品 pemetrexed, cisplatin 之療效比較：
查驗中心經系統性文獻搜尋篩選，僅得 1 篇隨機分派、開放式作業、活性對照藥品之第三期臨床試驗(LUX-Lung 3)文獻符合 PICOS。此試驗納入包含台灣、泰國、澳洲、香港、日本、韓國、馬來西亞、菲律賓、俄羅斯、美洲、歐洲等在內 25 個國家的 345 位具 EGFR 基因活化性突變，且病理分期為第 IIIB 期或第 IV 期的肺腺癌病人。病人以 2:1 方式隨機分派為 afatinib 組(230 位)或 pemetrexed, cisplatin 組(115 位)。以下擷錄重要結果指標分析結果：
 - a、主要療效指標分析顯示經獨立評估小組在 ITT 族群分析下，afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組的中位數無惡化存活期長，依序為 11.1 個月

和 6.9 個月，風險比率為 0.58 (95% CI: 0.43~0.78, $p = 0.001$)。研究者評估的中位數無惡化存活期有類似結果，2 組依序為 11.1 個月和 6.7 個月 (HR = 0.49, 95% CI: 0.37~0.65, $p = 0.001$)。

b、次族群分析：

- i. EGFR 突變型態 exon 19 deletion 和 L858R 的次族群 (308 位) 分析，顯示 afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較長的中位數無惡化存活期，依序為 13.6 個月和 6.9 個月 (HR = 0.47, 95% CI: 0.34~0.65, $p = 0.001$)。
- ii. 分析 249 位亞洲人，afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較長的中位數無惡化存活期 (HR = 0.54, 95% CI: 0.38~0.76)；96 位非亞洲人的 afatinib 組與 pemetrexed, cisplatin 組比較則沒有顯著差異。

c、經獨立評估小組確認之次要療效指標分析結果：

- i. afatinib 組顯著比 pemetrexed, cisplatin 組有較高的腫瘤反應率，依序為 56% 和 23% ($p = 0.001$)，腫瘤反應持續時間的中位數依序為 11.1 個月和 5.5 個月；
- ii. afatinib 組有較高疾病控制率的趨勢，依序為 90% 和 81%，疾病控制持續時間的中位數依序為 13.6 個月和 8.1 個月；
- iii. 整體存活期中位數尚未達到，初步結果顯示 2 組的整體存活期相當 (HR = 1.12, 95% CI: 0.73~1.73, $p = 0.60$)。對於整體存活期部份，Giotrif[®] 仿單說明根據 2013 年 1 月更新的整體存活期資料分析，結果顯示 afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組的整體存活期中位數依序為 28.1 個月和 28.2 個月 (HR = 0.91, 95% CI: 0.66~1.25, $p = 0.55$)，兩組之間沒有顯著差異。

d、相對安全性指標分析結果：

- i. Afatinib 組常見不良事件為腹瀉 (95.2%)、皮疹/瘡癤 (89.1%)、口腔炎/黏膜炎 (72.1%)、甲溝炎 (56.8%)、皮膚乾燥 (29.3%)、食慾減低 (20.5%)；pemetrexed, cisplatin 組常見不良事件為噁心 (65.8%)、食慾減低 (53.2%)、疲憊 (46.8%)、嘔吐 (42.3%)、嗜中性白血球減少症 (31.5%)、貧血 (27.9%)。
- ii. Afatinib 組比較 pemetrexed, cisplatin 組因治療相關不良事件而中斷治療的比率依序為 8% 和 12%，afatinib 組中斷原因主要為腹瀉 (1.3%) 和甲溝炎 (0.9%)。Afatinib 組有 3 位病人發生疑似治療相關的間質性肺病，有 4 例死亡案例 (2 例 respiratory decompensations、1 例 sepsis、1 例不明)，經研究者評估疑似與治療相關。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，用以探討 afatinib 做為國內局部晚期或轉移性 NSCLC 病患第一線治療或三/四線治療的成本效益。由於建議者本次主要申請 afatinib 於第一線治療之使用，因此以下內容將陳述 afatinib 於第一線治療的成本效益分析結果，三/四線治療的部分則略去不提。

建議者提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析(cost-effectiveness analysis)及成本效用分析(cost-utility analysis)，分析以健保局觀點出發，afatinib 之比較治療有三：(1) pemetrexed/cisplatin，(2) gefitinib，及(3) erlotinib。但由於目前國內 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC 病患之第一線治療以 gefitinib 為主，故以下內容主要陳述 afatinib 與 gefitinib 比較之部分；afatinib 與 pemetrexed/cisplatin 或 erlotinib 比較之部分則予以略過。

研究分析模型為馬可夫模型，包含三種疾病狀態：(1)疾病無惡化期，(2)疾病惡化期，及(3)死亡期。分析時限為 200 個月，並分別對成本及治療效果折現，年折現率假設為 5%。療效指標包含：(1)生命年 (life years, LYs)；(2)健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)；及(3)無惡化生命年 (progression free life years, PFLYs)。相對療效數據資料來源主要為藥品的間接比較分析報告（廠商建議書附件十五；惟無法確定是否已發表）。病人健康相關生活品質之數據主要參考 LUX-lung 3 trial 及已發表之 NSCLC 病人生活品質相關文獻；若病人藥物治療期間發生藥物不良反應，其對於生活品質之影響也會一併納入考量（不良反應之發生率來自於 LUX-Lung trials）。成本方面計算直接醫療成本，其項目包含例行肺癌之門診診察費、檢驗費（包含血液、影像學及放射學檢查）、藥費、藥物不良反應的處理費用、急診和住院費用，成本項目單價主要參考健保給付價，而其使用量數據則參考臨床試驗。分析結果主要以遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratios)呈現，並進行單維、機率性及情境敏感度分析。

由於廠商聲明本份藥物經濟學報告屬於機密性文件，故查驗中心僅簡單描述其主要分析結果。基礎案例分析結果顯示：afatinib 與 gefitinib 相比，可增加 0.05 QALY，以多增加之花費所計算出 ICER 值約 46 萬元/ QALY gained。機率性敏感度分析結果顯示：若設定願意支付價格閾值(willingness-to-pay threshold)為 1.5 倍 GDP 時（約台幣 90 萬元），afatinib 與 gefitinib 相比，符合成本效益的機率為 61%；若設定願意支付價格閾值為 3 倍 GDP 時（約台幣 181 萬元），afatinib 與 gefitinib

相比符合成本效益的機率為 94.6%。

研究報告結論認為：afatinib 於局部晚期或轉移性 NSCLC 的一線治療，與 gefitinib 相比，於台灣的健保體制下是個符合成本效益的治療選擇。

查驗中心評論

整體而言，查驗中心認為建議者提供之藥物經濟學報告執行品質良好，afatinib 與 gefitinib 比較的部分可提供充分資訊於本土的決策過程。另外，查驗中心建議該份藥物經濟學報告可針對下列幾點進行補充說明：

- (1) 研究中 afatinib 之療效、安全性數據及生活品質數據主要來自於 LUX-Lung 3 trial，該試驗收納之台灣病人佔 18%，然而，台灣病人接受 afatinib 之治療結果未必與整體試驗結果一致；建議報告中可補充說明整體試驗結果應用於台灣病人是否有種族特異性之問題。
- (2) 承上，比較治療 gefitinib 之療效及安全性數據也同樣來自臨床試驗，其數據未必可良好反應台灣病人接受該治療的結果；建議可於報告中補充說明各試驗結果應用於台灣病人是否有種族差異性之問題。
- (3) 研究中 afatinib 之藥價與建議者後來之申請價格不一致。建議應以後來之申請價格為準，或提供電子模式以方便查驗中心進行 afatinib 不同藥價之敏感度分析。
- (4) 研究中其他醫療成本之資源使用量主要參考臨床試驗，建議可補充說明臨床試驗之資源使用量是否可良好反應本土之實際情況。
- (5) 建議者之報告並未完整呈現研究中所使用之各項假設，建議可於方法章節中以表格方式進行說明，並陳述各項假設之假設理由。此外，查驗中心注意到研究中假設各項第一線治療可獲得相同之生命年，此假設之來源或理由建議再予以說明。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，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)	進行中，預計於 2013 年 11 月開會。
PBAC (澳洲)	查無評估報告；PBAC 於 2013 年 7 月開會討論，會議結論預定於會議六週後公布
NICE (英國)	進行中，預計於 2014 年 3 月公布
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭)：進行中，預計於 2013 年 12 月公布建議
建議者提供之資料	建議者針對 NSCLC 之經濟評估研究，提供一份系統性文獻回顧報告

1. CADTH/pCODR (加拿大)、PBAC (澳洲)、NICE (英國)

加拿大 pCODR、澳洲 PBAC 及英國 NICE 等醫療科技評估組織對於 afatinib 的評估仍在進行中，目前尚未公布相關醫療科技評估報告。

2. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭 SMC 對於 afatinib 的評估仍在進行中，目前尚未公布相關醫療科技評估報告。

3. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者針對 NSCLC 病人使用化療及標靶治療的成本效益，提出一份系統性文獻回顧報告。

該系統性文獻回顧報告主要目的係為了日後 afatinib 的經濟評估研究，先行蒐集局部晚期及轉移性 NSCLC 病人之健康相關生活品質、疾病花費及醫療資源使用等數據。文獻搜尋之電子資料庫包含 Embase、Medline、Cochrane Library

及 EconLit，納入之文獻以近 10 年發表之英文文獻為主。

報告最後收納 22 篇研究，包含 11 篇成本效果分析，6 篇最小成本分析及 5 篇成本效用分析。其中 15 篇研究報告醫療資源使用數據，藥物不良事件處理費用、藥物治療費用及後續監測費用是最常報告的成本內容。其中 3 篇研究報告 NSCLC 健康相關生活品質數據，其生活品質測量方式包含 EuroQol-5D (EQ-5D), visual analogue scale (VAS)及 standard gamble (SG)；報告內也一併呈現藥物不良反應對生活品質的影響。

該報告回顧結果發現：在以 QALY 為結果指標的研究中，gemcitabine 與 cisplatin, vindesine 相比，為最符合成本效益的治療(13,836 歐元/QALY gained)。Erlotinib 與 docetaxol 或 pemetrexed 相比，不符合成本效益；同樣地，pemetrexed 與 bevacizumab 相比，也不符合成本效益。在以 LYG 為結果指標的研究中，vinorelbine 與最佳支持療法相比，為最符合成本效益的治療 (4,091 英鎊/LYG gained)。

在健康相關生活品質方面，Nafees 等人的研究最常被引用。Nafees 等人報告病人存在治療反應的生活品質效用值為 0.673，穩定期為 0.653，疾病惡化期為 0.473。該報告同時也呈現病人經歷各種藥物不良反應對生活品質的影響，其項目包含腹瀉、疲勞、掉髮、嘔吐等。

在醫療資源使用方面，各研究呈現的項目變異性很大。大部分的研究會報告藥物治療費用(包含藥品及相關處置費用)、住院費用及其他醫療資源費用(如檢驗費用、放療費用、輸血費用、偶爾會報告同時使用之其他藥品費用)。研究另外發現，比起其他國家，英國的藥物治療費用最低。

該回顧結論認為：此份系統性文獻回顧，對於日後 NSCLC 相關治療的成本效果分析研究，能做為相當重要的參考資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據目前公布最新之民國 99 年癌症登記年度報告[43]，肺癌年發生率為每十萬人 45.83 人（該年新發個案數為 10,615 人），目前為十大癌症發生率的第四位，僅次於女性乳癌、結腸直腸癌及肝癌之後。我國肺癌的好發年齡在 50 歲之後，男性新發個案之年齡中位數為 71 歲，女性則為 67 歲。民國 99 年之肺癌年死亡率為每十萬人 35.38 人，為十大癌症死亡率的第一位。

在腫瘤組織形態上，不論男性或女性個案皆以非小細胞肺癌為主要的腫瘤組織形態，但男性個案以非小細胞肺癌中的腺癌（44.1%）及鱗狀細胞癌（24.8%）為主，女性個案則以腺癌（74.9%）為主。依據癌症登記年度報告中對癌症期別的分析[47]，新發肺癌個案的癌症期別（整併臨床與病理期別）幾乎均集中於第 III 期以上，且以第 IV 期為主，佔 61.3%，第 III/IV 期則約佔 80%。

在非小細胞肺癌病人中，大約 40~80% 病人呈現 EGFR 過度表現[3, 10]，EGFR 突變會造成 ErbB 基因路徑的訊號傳遞異常，與癌細胞的增生、移動擴散、浸潤、抑制細胞凋亡、血管新生有關[11]。

在治療方面[47]，第 I 期的非小細胞肺癌病人以手術為主要的治療方式（72.5%），第 II 期的病人則以手術合併化療為主（37.6%），第 IIIA 期的病人以手術合併化療（22.3%）及化療（22.5%）為主要的治療方式，第 IIIB 期的病人則以化療（35.2%）及同步化療放療（27.5%）為主，第 IV 期的病人則有將近一半（48.3%）以化療為主。

長期趨勢分析顯示[48]，不論男性或女性，肺癌之年齡標準化發生率逐年不斷上升，但年齡標準化死亡率則呈現下降趨勢。在相對存活率方面，以 2003 年診斷的肺癌個案為例，其 1 年、3 年及 5 年的相對存活率在男性個案為 34.6%、13.6% 及 9.7%，女性個案則為 45.7%、20.0%、及 12.5%[49]。

(二)核價參考品之建議

查驗中心建議之核價參考品為 gefitinib（商品名 Iressa），因為本品與 gefitinib 之 ATC 碼相似（afatinib L01XE13; gefitinib L01XE02），且治療地位相同（兩藥品皆適用於：具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌患者之第一線治療），因此，查驗中心認為 gefitinib 為本品合適之核價參考品。

另外，本品與 pemetrexed 有直接比較試驗之結果可做為參考，故 pemetrexed 也可做為核價參考品的選擇之一。

(三)財務影響

建議者以估算：afatinib 納入健保給付之第 1~5 年（2014~2018 年），afatinib 每年藥費約 1.84 億元~6.70 億元；且由於 afatinib 與 gefitinib 之治療地位相同，臨床使用僅會取代原先可能使用之 gefitinib，因此對於健保的財務衝擊有限，估計每年 afatinib 對健保之財務衝擊約為 2,400 萬元~8,800 萬元。

查驗中心認為建議者之財務衝擊分析估算過程大致合理，分析結果可做為重要參考。然而，查驗中心從建議者提供之 NMA 中發現：afatinib 在無惡化存活期(PFS)的表現上，可能比 gefitinib 為佳 (HR=0.82，但未達顯著差異)；換句話說，就個案而言，病人維持於使用 afatinib 的治療時間可能高於使用 gefitinib，若考慮此影響，afatinib 的藥費及財務衝擊將高於建議者估算數值，查驗中心預估：此影響可能使 afatinib 每年藥費增加至建議者預估值之 1.2 倍（至 2.2 億元~8.04 億元）。

七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土的藥物經濟學報告。查驗中心評論認為：建議者提供之藥物經濟學報告執行品質良好，可提供充分資訊於本土的決策過程。
2. 目前加拿大、澳洲及英國之醫療科技評估組織皆尚未公布 afatinib 之醫療科技評估報告。
3. 在財務衝擊分析方面，建議者估算：afatinib 納入健保給付之第 1~5 年，每年藥費約 1.84 億元~6.70 億元，每年財務衝擊約為 2,400 萬元~8,800 萬元。查驗中心認為建議者之財務衝擊分析估算過程大致合理，分析結果可做為重要參考。然而，比起 gefitinib，若病人可能接受較長療程之 afatinib，其可能使 afatinib 之每年藥費增加至 2.2 億元~8.04 億元。

參考資料

1. 中華民國 99 年癌症登記報告. 行政院衛生署國民健康局. <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Portal/File/StatisticsFile/201305061037065219/99年癌症登記報告.pdf>. Published 2013. Accessed July 22, 2013.
2. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations [Epub ahead of print]. *Journal of Clinical Oncology* 2013.
3. 曾嶽元. 非小細胞肺癌的回顧與標靶治療現況. *生物醫學* 2010; 3(1): 332-350.
4. 中華民國 99 年台灣癌症登記資料庫：長表申報 15 種癌症期別與治療方式分析. 行政院衛生署國民健康局. http://cph.ntu.edu.tw/uploadimages/CA15_LF99_20130412.pdf. Published 2013. Accessed July 22, 2013.
5. Lung Cancer Staging. American Joint Committee on Cancer. <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/lung12x15.pdf>. Published 2010. Accessed July 22, 2013.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(21): 3543-3551.
7. Mak KH, Eisenberg MJ, Eccleston DS, Brown KJ, Ellis SG, Topol EJ. Cost-efficacy modeling of catheter reuse for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28(1): 106-111.
8. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, et al. The Introduction of Systematic Genomic Testing for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7(12): 1767-1774 1710.1097/JTO.1760b1013e3182745bcb.
9. 蕭暉議, 姜乃榕, 謝興邦. 間變性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑：肺癌新突破. *台灣癌症醫學會雜誌* 2011; 27(4): 143-156.
10. Pallis AG, Syrigos KN. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC. *Lung Cancer* 2013; 80(2): 120-130.
11. Dancey JE, Freidlin B. Targeting epidermal growth factor receptor—are we missing the mark? *The Lancet* 2003; 362(9377): 62-64.
12. Laurila J, Brommels M, Standertskjold-Nordenstam CG, et al.

- Cost-effectiveness of Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA) Versus Vascular Surgery in Limb-threatening Ischaemia. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc* 2000; 9(4): 214-219.
13. Non-Small Cell Lung Cancer v.2.2013. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Published 20103. Accessed July 1, 2013.
 14. Bresco S, Oriol A, Garcia J, Auge JM, Crexells C. [Cost of percutaneous transluminal angioplasty in a tertiary hospital in our area]. *Revista espanola de cardiologia* 1985; 38 Suppl 1: 79-82.
 15. Doubilet P, Abrams HL. The cost of underutilization. Percutaneous transluminal angioplasty for peripheral vascular disease. *The New England journal of medicine* 1984; 310(2): 95-102.
 16. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013.
 17. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(suppl 7): vii56-vii64.
 18. 臺灣癌症臨床研究合作組織. 肺癌臨床指引：非小細胞肺癌臨床指引. 財團法人國家衛生研究院. [http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/nsclc\(1\).pdf](http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/nsclc(1).pdf). Published 2004年4月. Accessed Sep. 6, 2013.
 19. 肺癌多科醫療團隊編修. 肺癌診療原則 (2012/12/11 Version 7.0). 中山醫學大學附設醫院. <http://web.csh.org.tw/web/cancer/wp-content/uploads/2013/01/2013-Glun.pdf>. Accessed Sep. 6, 2013.
 20. Bosch JL, Haaring C, Meyerovitz MF, Cullen KA, Hunink MG. Cost-effectiveness of percutaneous treatment of iliac artery occlusive disease in the United States. *AJR American journal of roentgenology* 2000; 175(2): 517-521.
 21. 肺癌團隊修訂. 肺癌診療準則 (一校三院診療指引共識版). 台北醫學大學署立雙合醫院. http://www.shh.org.tw/cancer/c_introduce/癌症指引_2013/肺癌診療指引.pdf. Published 2013. Accessed Sep. 6, 2013.
 22. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology* 1997; 204(1): 87-96.
 23. Lesh MD. Cost efficacy modeling of catheter reuse for percutaneous

- transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28(6): 1640-1641.
24. 非小細胞肺癌治療指引 (修訂日期：2010/10/04). 屏東基督教醫院. http://www.ptch.org.tw/ipfcc/plandata/p2/data/p1_b_04b.pdf. Published 2010. Accessed Sep. 6, 2013.
 25. 厚生腫瘤中心. 肺癌臨床治療準則 (第一版). 衛生福利部彰化醫院. <http://www.chhw.mohw.gov.tw/public/ufile/ufile/3a8342d54e817ca8060b3cd272645d4a.pdf>. Published May 21, 2008. Accessed Sep. 6, 2013.
 26. Bosch JL, Tetteroo E, Mali WP, Hunink MG. Iliac arterial occlusive disease: cost-effectiveness analysis of stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Radiology* 1998; 208(3): 641-648.
 27. Aristides M, Gliksman M, Rajan N, Davey P. Effectiveness and cost effectiveness of single bolus treatment with abciximab (Reo Pro) in preventing restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty in high risk patients. *Heart* 1998; 79(1): 12-17.
 28. Fitzgerald ST, Merrill A, Aversano T, Sorokin A. Direct and indirect cost of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiology* 1994; 85(5): 298-302.
 29. Wilson JM, Dunn EJ, Wright CB, et al. The cost of simultaneous surgical standby for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1986; 91(3): 362-370.
 30. 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司. 妥復克膜衣錠：藥物納入全民健康保險給付建議書. 2013.
 31. Kelly ME, Taylor GJ, Moses HW, et al. Comparative cost of myocardial revascularization: percutaneous transluminal angioplasty and coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 5(1): 16-20.
 32. 中文仿單：截剋瘤® 膠囊 250 毫克，膠囊 250 毫克 (衛署藥輸字第 025939 號，衛署藥輸字第 025938 號). [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(c4ajqe55uorson453yfgvzfu\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02025938&Seq=001&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(c4ajqe55uorson453yfgvzfu))/ShowFile.aspx?LicId=02025938&Seq=001&Type=9). Accessed July 31, 2013.
 33. 藥品給付規定內容(最新版)：第九節 抗癌藥物. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap9.doc. Published 2013. Accessed Sep. 10, 2013.
 34. Giotrif for Advanced Non Small Cell Lung Cancer – Details. pan-Canadian Oncology Drug Review. http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/Giotrif-AdvNSCLC?_af

- [rLoop=1537924712058000&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=ic6p2c5kx_51](#). Accessed Sep. 12, 2013.
35. PBAC Meeting Agenda: Agenda for the July 2013 PBAC Meeting. Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/07-2013>. Accessed Sep. 12, 2013.
 36. July 2013 PBAC Outcomes - Items Awaiting a TGA outcome. Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/items-awaiting>. Accessed Sep. 12, 2013.
 37. Lung cancer (non-small cell) - afatinib [ID357]. National Institute for Health and Care Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave22/13>. Accessed Sep. 12, 2013.
 38. Forthcoming Submission: afatinib (Giotrif). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/afatinib_Giotrif. Accessed Sep.12, 2013.
 39. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR Inhibitor in Non–Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(9): 595-605.
 40. Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2013.
 41. BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00949650>. Accessed August 26, 2013.
 42. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al. Protocol: LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of afatinib (BIBW 2992) versus chemotherapy as first-line treatment for patients with Stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation. *Journal of Clinical Oncology*. http://jco.ascopubs.org/content/suppl/2013/07/01/JCO.2012.46.1764.DC1/Protocol_JCO.2012.46.1764.pdf. Published 2013. Accessed Sep. 13, 2013.
 43. 行政院衛生福利部國民健康署. 中華民國 99 年癌症登記報告. <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Portal/File/StatisticsFile/201305061037065219/99年癌症登記報告.pdf>. Published 2013. Accessed September 11, 2013.
 44. LUX-Lung 7: A Phase IIb Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for

- the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01466660>. Accessed August 26, 2013.
45. BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00796549>. Accessed August 26, 2013.
46. 台灣藥品臨床試驗資訊網資料查詢. 行政院衛生署 (現為衛生福利部). http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/archive.html. Accessed Sep. 16, 2013.
47. 行政院衛生福利部國民健康署. 中華民國 99 年台灣癌症登記資料庫: 長表申報 15 種癌症期別與治療方式分析. . http://cph.ntu.edu.tw/uploadimages/CA15_LF99_20130412.pdf. Published 2013. Accessed September 11, 2013.
48. 台灣癌症登記中心. 統計分析: 年齡標準化發生率長期趨勢. <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B2>. Accessed September 11, 2013.
49. 台灣癌症登記中心. 統計分析--癌症五年相對存活率(僅含侵襲癌). <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B3>. Accessed September 11, 2013.

附錄

附錄一 藥品給付規定內容：第 9 節抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs[33] (摘錄)

9.3.Docetaxel：(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1)

1.乳癌：

- (1)局部晚期或轉移性乳癌。
- (2)與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)
- (3)早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。(101/9/1)

2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

3.前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。

4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。(100/1/1)

9.4.Gemcitabine (如 Gemzar)：(92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1)

限用於

- 1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。
- 2.晚期膀胱癌病患。(92/12/1)
- 3.Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1)
- 4.用於曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。(96/5/1、99/10/1)

9.5.Paclitaxel 成分注射劑：(88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1)

限用於

- 1.晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)
- 2.非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)
- 3.已使用合併療法 (除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline) 失敗的轉移性乳癌患者。(91/4/1、94/1/1)
- 4.腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。(91/4/1、94/1/1、98/8/1)
- 5.卡波西氏肉瘤第二線用藥。(88/11/1)

9.9.Vinorelbine：(91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1) 附表九之十二

1.限用於：

- (1)晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。
- (2)病理分期第二期及第三期前半(stage II & stage IIIA)非小細胞肺癌於接受

根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，需事前審查後使用，最長以 4 療程為限。

2. 本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。

9.11. Uracil-Tegafur：(如 Ufur)(100/1/1)

1. 限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用 (89/10/1、97/12/1)。
2. 頭頸部鱗狀上皮癌(93/4/1、98/3/1、99/10/1)。
3. 與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。
4. 直腸癌、結腸癌第 II、III 期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過 2 年(94/10/1、97/12/1)
5. 用於病理分期為 T2 且腫瘤 $\geq 3\text{cm}$ 之肺腺癌病人，作為手術後輔助治療，使用期限以二年為限。(100/1/1)

9.24. Gefitinib (如 Iressa):(93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1)
附表九之一

1. 限單獨使用於
 - (1) 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第 III B 期或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療。(100/6/1)
 - (2) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。(96/11/1、100/6/1)
2. 需經事前審查核准後使用：
 - (1) 用於第一線用藥：檢具確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。(100/6/1)
 - (2) 用於第二線以上用藥：檢具確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。(96/11/1、100/6/1、101/10/1)
 - (3) 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部 X 光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)(101/5/1)。
3. 醫師每次開藥以 4 週為限。(101/10/1)
4. 本藥品與 erlotinib (如 Tarceva) 不得併用。(96/8/1)

9.26. Pemetrexed (如 Alimta)：(95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1) 附表八之三

1. 限用於
 - (1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。
 - (2) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失

敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患（顯著鱗狀細胞組織型除外）之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、98/9/1)

(3)與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第一線化療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。(98/9/1)

2.需經事前審查核准後使用。

9.27. Cetuximab (如 Erbitux) : (96/3/1、98/7/1、98/8/1、99/10/1、101/12/1) 附表七之三

1.直腸結腸癌治療部分：

(1)與 FOLFIRI(Folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan)合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，K-ras 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。(101/12/1)

I.本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

II.使用總療程以 24 週為上限。

III.本藥品不得與 bevacizumab 併用。

(2)與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-ras 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。(98/8/1)

I.本藥需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

II.使用總療程以 18 週為上限。

2.口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：(98/7/1、99/10/1)

(1)限與放射線療法合併使用於局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者，且符合下列條件之一：

I.年齡 \geq 70 歲；

II.Ccr $<$ 50mL/min；

III.聽力障礙者(聽力障礙定義為 500Hz、1000Hz、2000Hz 平均聽力損失大於 25 分貝)；

IV.無法耐受 platinum-based 化學治療。

(2)使用總療程以接受 8 次輸注為上限。

(3)需經事前審查核准後使用。

9.29. Erlotinib (如 Tarceva) : (96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1) 附表九之二

1.限單獨使用於

- (1)已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease, 不含 partial response 或 complete response)之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。(102/4/1)
 - (2)先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。(97/6/1)
 - (3)先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。
- 2.需經事前審查核准後使用，若經事前審查核准，因臨床治療需轉換同成份不同含量品項，得經報備後依臨床狀況轉換使用，惟總使用期限不得超過該次申請事前審查之療程期限。(97/6/1)
- (1)用於已接受 platinum 類第一線化學療法後，病情穩定之維持療法：檢具確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease, 不含 partial response 或 complete response)之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)。(102/4/1)
 - (2)用於第二線用藥：檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1)
 - (3)用於第三線用藥：檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如 platinum (cisplatin 或 carboplatin) 與 taxanes (paclitaxel 或 docetaxel) 治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1)
 - (4)每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部 X 光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)。(101/5/1)
- 3.醫師每次開藥以 4 週為限。(101/10/1)
- 4.本藥品與 gefitinib (如 Iressa) 不得併用。
- 備註 1：非小細胞肺癌病患的第二線治療用藥之定義為：病患需先經第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療後，因疾病惡化，此時所給予之治療即為第二線用藥。(97/6/1)
- 備註 2：非小細胞肺癌病患的第三線治療用藥之定義為：病患需先經第一線化

學藥物治療後，因疾病惡化，再經第二線不同的化學藥物治療之後，若疾病再度惡化，此時所給予之治療即為第三線用藥。

9.37.Bevacizumab (如 Avastin)：(100/6/1) (101/05/1)附表九之十

1.轉移性大腸或直腸癌：

(1)Bevacizumab 與含有 irinotecan/ 5-fluorouracil/ leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

(2)使用總療程以 24 週為上限。

2.惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)- 神經膠母細胞瘤：

單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)復發之成人患者。(101/05/1)

3.本藥須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

附錄二 文獻資料庫搜尋策略與結果

(一) 系統性文獻回顧與統合分析部份

1. EMBASE 文獻資料庫搜尋策略與結果

No.	Query	Results
#7	'afatinib'/exp OR afatinib AND 'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) AND ('systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)')	13
#6	'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)'	16502
#5	'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)'	10759
#4	'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)'	7897
#3	'afatinib'/exp OR afatinib AND 'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)	387
#2	'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)	59172
#1	'afatinib'/exp OR afatinib	718

2. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果

a、搜尋策略：(("BIBW 2992"[Supplementary Concept] OR "BIBW 2992"[All Fields] OR "afatinib"[All Fields]) AND (NSCLC OR "Non-small Cell Lung Cancer" OR lung adenocarcinoma OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Majr])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])

b、搜尋結果

Search	Query	Items found
#10	#3 AND #8 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	2
#9	#3 AND #8	72
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	42555
#7	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Majr]	25345
#6	lung adenocarcinoma	5785
#5	"Non-small Cell Lung Cancer"	25930
#4	NSCLC	35150
#3	#1 OR #2	134
#2	"BIBW 2992"[All Fields] OR "afatinib"[All Fields]	134
#1	"BIBW 2992"[Supplementary Concept]	56

(二) 隨機份派對照臨床試驗 (RCTs) 部份

1. EMBASE 文獻資料庫搜尋策略與結果

No.	Query	Results
#4	'afatinib'/exp OR afatinib AND 'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) AND 'randomized controlled trial (topic)'/de	47
#3	'afatinib'/exp OR afatinib AND 'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)	387
#2	'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)	59172
#1	'afatinib'/exp OR afatinib	718

2. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果

a、搜尋策略：(("BIBW 2992"[Supplementary Concept] OR "BIBW 2992"[All Fields] OR "afatinib"[All Fields]) AND (NSCLC OR "Non-small Cell Lung Cancer" OR lung adenocarcinoma OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Majr])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR ("2013/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))

b、搜尋結果

Search	Query	Items found
#12	#10 OR #11	29
#11	#3 AND #8 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2013/12/31	27
#10	#3 AND #8 Filters: Randomized Controlled Trial	3
#9	#3 AND #8	72
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	42555
#7	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Majr]	25345
#6	lung adenocarcinoma	5785
#5	"Non-small Cell Lung Cancer"	25930
#4	NSCLC	35150
#3	#1 OR #2	134
#2	"BIBW 2992"[All Fields] OR "afatinib"[All Fields]	134
#1	"BIBW 2992"[Supplementary Concept]	56

附錄三 Afatinib 在臨床試驗登錄網站公布之資料

附錄表一 ClinicalTrials.gov 資料

NCT Number	Other Study IDs	Title	Population	Locations	Phases	Interventions	Enrollment	Start Date	Completion Date
NCT00949650[41]	LUX-Lung 3; 1200.32	BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation	Stage IIIB or Stage IV adenocarcinoma of the lung	United States, Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, France, Germany, Hong Kong, Hungary, Ireland, Italy, Japan, Korea, Malaysia, Peru, Philippines, Romania, Russian, Taiwan , Thailand, Ukraine, United Kingdom	Phase III	Afatinib vs. Pemetrexed/ Cisplatin	330	2009/8/1	2013/12/1
NCT01466660[44]	LUX-Lung 7; 1200.123	LUX-Lung 7: A Phase IIB Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung	Stage IIIB / IV adenocarcinoma of the lung	Australia, Canada, China, France, Germany, Hong Kong, Ireland, Korea, Norway, Singapore, Spain, Sweden, Taiwan , United Kingdom	Phase II	Afatinib vs. Gefitinib	316	2011/12/1	2014/12/1
NCT01121393[43]	LUX-Lung 6; 1200.34	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	stage IIIB or stage IV adenocarcinoma of the Lung	China, Korea, Thailand	Phase III	Afatinib vs. Gemcitabine/ Cisplatin	364	2010/4/1	2015/5/1
NCT00796549[45]	1200.40	BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients	IIIB or Stage IV and histopathological classification of adeno- or	Italy	Phase II	Afatinib	70	2008/12/1	Not report

NCT Number	Other Study IDs	Title	Population	Locations	Phases	Interventions	Enrollment	Start Date	Completion Date
			bronchoalveolar carcinoma						

附錄表二 台灣藥品臨床試驗資訊網資料[46]

計畫書編號	試驗名稱	病人群	試驗期別	介入治療	預計收納 台灣/全球人數	本案廠商提供 ^U 之 台灣/全球人數	預計開始 日期	預計結束 日期
LUX-Lung 3; 1200.32	第三期隨機分組、開放標示比較 BIBW 2992 與化療作為第一線療法治療有 EGFR 活化基因突變的第 IIIb 或 IV 期肺腺癌患者之臨床試驗(簡稱 LUX-Lung 3)。	有 EGFR 活化基因突變的第 IIIb 期或第 IV 期的肺腺癌病患	Phase III	Afatinib vs. Pemetrexed/ Cisplatin	90/2200	62/345	2009/7/1	2012/8/31
LUX-Lung 7; 1200.123	一項隨機、開放性、第 IIb 期臨床試驗，評估 afatinib 對照 gefitinib 用於第一線治療有表皮生長因子受體突變的晚期肺腺癌患者之研究。	EGFR 突變的局部晚期、復發或轉移性肺腺癌病患	Phase II	Afatinib vs. gefitinib	72/264	未提供	2011/12/7	2014/6/30
LUX-Lung 2; 1200.22	第二期單一治療組，評估 BIBW 2992 治療非小細胞肺癌且有 EGFR 活化基因突變患者之臨床試驗。	非小細胞肺癌且有 EGFR 活化基因突變，曾接受過第一線細胞毒性化療失敗的患者。	Phase II	Afatinib	未提供	104/129	2007/9/1	2009/11/30
LUX-Lung 1; 1200.23	第 IIb/III 期隨機、雙盲試驗，比較 BIBW 2992 加上最佳支持性照護	接受過一線但不超過二線化療、且接受過至少 12 週	Phase IIb/III	Afatinib vs. 最佳支持照護	100/450	122/585	2008/3/1	2010/6/30

計畫書編號	試驗名稱	病人群	試驗期別	介入治療	預計收納 台灣/全球人數	本案廠商提供 ^ψ 之 台灣/全球人數	預計開始 日期	預計結束 日期
	(BSC)與安慰劑加上 BSC，用於 erlotinib 或 gefitinib 治療後無效之非小 細胞肺癌病人的療效。	erlotinib 或 gefitinib 治療後 惡化之非小細胞肺癌						
1200.26	BIBW2992 開放性臨床二期研究，用以 治療經基因預篩選確定有 EGFR 與/ 或 HER2 基因表現 (gene amplification) 或者具有活化 EGFR 之突變 (activating mutations) 之癌症患者。	具有 EGFR 與/或 HER2 基 因表現或 EGFR 活化突變的 癌症患者	Phase II	Afatinib	30/60	未提供	2008/9/1	2010/12/31
LUX-Lung 5;1200.42	對於 erlotinib 或 gefitinib 治療無效之非 小細胞肺癌病人，以 BIBW 2992 單一 治療結束後，給予 BIBW 2992 併用每 週 1 次 paclitaxel 相較於使用試驗醫師 選擇之化學治療藥物之第 III 期隨機 性試驗	至少經過一線化療及 erlotinib 或 gefitinib 治療失敗 後，受益於 BIBW 2992 單方 治療之第 IIIb 期或第 IV 期非 小細胞肺癌患者	Phase III	Afatinib/ paclitaxel vs. 化療	94/900	194/1155	2010/2/1	2011/10/30
LUX-Breast 1; 1200.75	LUX-乳癌 1：開放標示、隨機分組第三 期試驗，比較以 BIBW 2992 + vinorelbine 或 trastuzumab+vinorelbine 治療先前曾用 trastuzumab 治療無效， 且過量表現 HER2 之轉移性乳癌患者	HER2-過度表現、轉移性、之 前接受過 1 次 trastuzumab 治 療無效之乳癌	Phase III	Afatinib/ vinorelbine	40/750	未提供	2010/7/1	2012/12/31
LUX-Breast 2;	開放標示、第二期試驗，使用 BIBW	術前輔助性或輔助性 HER2	Phase II	Afatinib vs.	30/150	未提供	2011/1/11	2013/6/1

計畫書編號	試驗名稱	病人群	試驗期別	介入治療	預計收納 台灣/全球人數	本案廠商提供 ^ψ 之 台灣/全球人數	預計開始 日期	預計結束 日期
1200.98	2992 (afatinib) 於術前輔助性或輔助性 HER2 標靶治療無效且 HER2 過度表現 之轉移性乳癌患者。	標靶治療無效且 HER2 過度 表現之轉移性乳癌患者		Afatinib/ paclitaxel vs. Afatinib/ vinorelbine				
LUX-Lung 8; 1200.125	LUX-肺癌 8: 於第一線含鉑化療後的末 期鱗狀細胞肺癌患者，比較 afatinib 與 erlotinib 第二線治療效果之開放標示、 隨機分組的第三期臨床試驗。	曾有治療經驗之末期鱗狀細 胞肺癌	Phase III	Afatinib vs. Erlotinib	50/800	未提供	2012/3/2	2014/8/31

註：^ψ資料來源請參見《藥物納入全民健康保險給付建議書》第六節〈國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉。灰色字體代表該試驗病人群不是肺癌病人或 afatinib 不是第一線治療。